

各種血液疾患に伴う真菌症および抗生剤に反応しない
発熱患者に対するミコナゾールの効果

浦部 晶夫・高久 史磨

東京大学医学部第三内科

溝口 秀昭・増田 道彦

東京女子医科大学第一内科

野村 武夫・厨 信一郎

日本医科大学第三内科

戸川 敦・天野 正道

国立病院医療センター内科

藤岡 成徳・斎藤 恒博・三谷 絹子

三井記念病院血液内科

山口 潜・武藤 良知

虎の門病院血液科

(昭和62年9月29日受付)

抗真菌剤ミコナゾールを、重篤な血液疾患に併発した真菌症ならびに真菌症が疑われた発熱患者23例に投与し、臨床効果と副作用について検討した。

対象症例は、肺真菌症あるいは真菌性肺炎9例、カンジダ性食道炎1例、ならびに真菌性敗血症疑い13例であり、ミコナゾール1回200~400mgを1日2~3回点滴静注した。

臨床効果は、著効2例、有効15例、無効6例で、73.9%の有効率であった。

副作用は、皮疹2例、GOT・GPT・ γ -GTP・Al-P・LDHの検査値異常1例のみであった。

以上のことから、本剤は内臓真菌症や抗生剤が無効な原因不明の発熱に対して、試みるべき治療薬であると考えられた。

内臓真菌症のほとんどは続発性であり、その基礎疾患の大部分が血液疾患、特に急性白血病・悪性リンパ腫であることが知られている¹⁻⁵⁾。近年、Ara-C大量療法や骨髄移植療法が導入され、造血器悪性腫瘍の化学療法が更に強力になるに伴い治療成績も向上してきているが、同時に合併症としての真菌感染症が以前にも増して重要な問題となってきている。

これら、いわゆる compromised host の真菌感染症、特に肺真菌症の確定診断は困難であることが多く、剖検によってはじめて診断されることも少なくない。

ミコナゾール；Miconazole (フロリドF注[®]) は Janssen 社で開発された注射用抗真菌剤で、アメリカ、イギリスをはじめベルギー、西独、オランダなど30数か国で臨床に供されている。本剤は幅広い優れた抗真菌力を有しているのみならず、Amphotericin-B (AMPH-

Bと略) に比べ副作用が少なく、全身状態の悪い場合にも投与できるという利点を有している。

今回われわれは、本剤を重篤な血液疾患に併発した真菌症ならびに真菌症が疑われた発熱患者に使用し、臨床効果と副作用について検討したのでその結果を報告する。

I. 対象と方法

昭和61年6月から昭和62年3月までの間に、東京大学医学部第三内科、東京女子医科大学第一内科、日本医科大学第三内科、国立病院医療センター内科、虎の門病院血液科、三井記念病院血液内科に入院した血液疾患患者で、真菌症を併発した症例および抗生剤に反応しない発熱患者を対象とした。

ミコナゾールは1回200~400mgを生理食塩水または5%ブドウ糖液200~500mlに希釈し、1時間以上か

けて1日2～3回点滴静注した。他の抗真菌剤の併用は行なわなかった。

臨床効果の判定は、解熱など全身状態の改善の程度により、また肺真菌症では胸部X線写真像の改善度により、著効、有効、無効の3段階で判定した。真菌学的検査では、消失、減少、不変、増加の4段階で判定した。副作用が出現した場合は、その種類、程度、消長、ミコナゾールとの因果関係などにつき記載した。また、総合評価としての有用性については、臨床効果、真菌学的検査、副作用などを総合的に勘案し、極めて有用、有用、有用性なしの3段階で判定した。

II. 結果

対象となった症例の性、年齢別の内訳を Table 1 に示す。男 16 例、女 7 例、計 23 例で年齢は 17 歳から 79

Table 1 Background of the patients

Age (yrs.)	Sex		Total
	Male	Female	
10-19	2	0	2
20-29	1	0	1
30-39	3	1	4
40-49	2	1	3
50-59	6	0	6
60-69	1	4	5
70-79	1	1	2
Total	16	7	23

Table 2 Underlying diseases

Underlying disease	Total
Acute myelogenous leukemia	10
Acute lymphatic leukemia	6
Acute monocytic leukemia	2
Chronic myelogenous leukemia	2
Hypoplastic leukemia	1
Erythroleukemia	1
Pancytopenia	1
Total	23

Table 4 Clinical efficacy of miconazole

Diagnosis	Clinical efficacy			Rate of efficacy
	Excellent	Good	Poor	
Mycosis	1	6	3	70.0%
Suspected mycotic septicemia	1	9	3	76.9%
Total	2	15	6	73.9%

Table 3 Variety of infections

Diagnosis	Total
Candida pneumonia	5
Pulmonary mycosis	4
Candida esophagitis	1
Suspected mycotic septicemia	13
Total	23

歳までに分布していた。基礎疾患は Table 2 に示す通り、1例を除き白血病で占められていた。感染症別の内訳では、肺真菌症と真菌性肺炎が9例、カンジダ性食道炎が1例、真菌性敗血症疑いが13例であった (Table 3)。

<臨床効果>

真菌症ならびに真菌性敗血症疑いについて発熱等の臨床症状に対する有効率は、真菌症群では70.0%、各種抗生剤が無効なため真菌性敗血症が疑われた症例では76.9%の有効率であり、全体として73.9%の有効率であった (Table 4)。

抗真菌剤による前治療が行なわれていた症例は、AMPH-Bの内服が6例、点滴静注が1例、5-FC内服が3例であったが、AMPH-Bが無効もしくは効果不明であった7例ではミコナゾール単独投与により全例が有効と判定された。5-FCが無効であった3例ではミコナゾール単独投与により2例が有効と判定された (Table 5)。

ミコナゾールの投与期間と臨床効果との関係を Table 6 に示すが、10日以上投与した症例の方が投与期間が10日未満の症例よりも有効率が高かった。

<真菌学的効果>

真菌学的検査により菌の推移が検索し得た症例は7例であったが、そのうち菌消失が5例、減少が1例、不変が1例であった。

<副作用>

副作用としては皮疹が2例に認められ、また1例に GOT・GPT・ γ -GTP・Al-P・LDH の上昇が認められた。

Table 5 Clinical efficacy of miconazole in the patients with pre-treatment

Pre-treatment	Clinical efficacy			Rate of efficacy
	Excellent	Good	Poor	
AMPH-B	0	7	0	100%
5-FC	1	1	1	66.7%
Total	1	8	1	90.0%

Table 6 Relationship between medication period and clinical efficacy

Medication period (days)	Clinical efficacy			Rate of efficacy
	Excellent	Good	Poor	
1 ~ 9		1	3	25.0%
10 ~ 19		6	1	87.7%
20 ~ 29	1	6	2	77.8%
30 ~ 39		1		100%
40 ~ 49				0%
50 ~ 59	1	1		100%
Total	2	15	6	73.9%

Table 7 Overall clinical utility of miconazole

Diagnosis	Utility			Rate of utility
	Extremely useful	Useful	Not useful	
Mycosis	1	7	2	80.0%
Suspected mycotic septicemia	1	9	3	76.9%
Total	2	16	5	78.3%

〈総合評価〉

臨床症状、胸部X線写真像、真菌学的検査および副作用の発現を総合的に評価したミコナゾールの有用率は全体として78.3%であった(Table 7)。

ミコナゾールが奏効した症例の経過を Fig. 1, 2 に示す。症例1 (Fig. 1) は37歳男性、急性骨髄性白血病の化学治療中に発熱し、抗生物質の投与を開始したが発熱が持続するため、真菌症を疑いミコナゾール1日400mgの投与を開始した。その後、胸部X線写真に陰影が出現したため1日800mgに増量したところ、解熱と肺陰影の改善を認め、ミコナゾールの連続投与により平熱に復し肺陰影の消失をみた。

症例2 (Fig. 2) は65歳女性、急性骨髄性白血病の経過中に肺炎を併発し、喀痰より *Candida tropicalis* が検出された。また、St. Jacium による敗血症をも併発し

た。胸部X線写真では左中肺野に alveolar shadow を認めた。抗生物質に加えてミコナゾール400mgの投与を継続したところ、徐々に解熱し、喀痰中の真菌の消失、またX線写真像の改善をみた。

III. 考 察

内臓真菌症はいわゆる immunocompromised host に併発することが多く、その基礎疾患の約半数を造血器悪性腫瘍、特に急性白血病が占めている。抗癌剤や副腎皮質ホルモン剤が広く臨床の場で使用されるようになった1960年代から内臓真菌症は次第に増加してきており、なかでも強力な化学療法のために極端な白血球減少症をきたすことの多い造血器悪性腫瘍では真菌症を併発する頻度が増加してきている^{2,4)}。

内臓真菌症の治療法としては、これまでは AMPH-B の静注が主として用いられてきた。AMPH-B は腎毒

Fig. 1 Case 1: Y. K., 37 yrs. M., Suspected mycotic septicemia

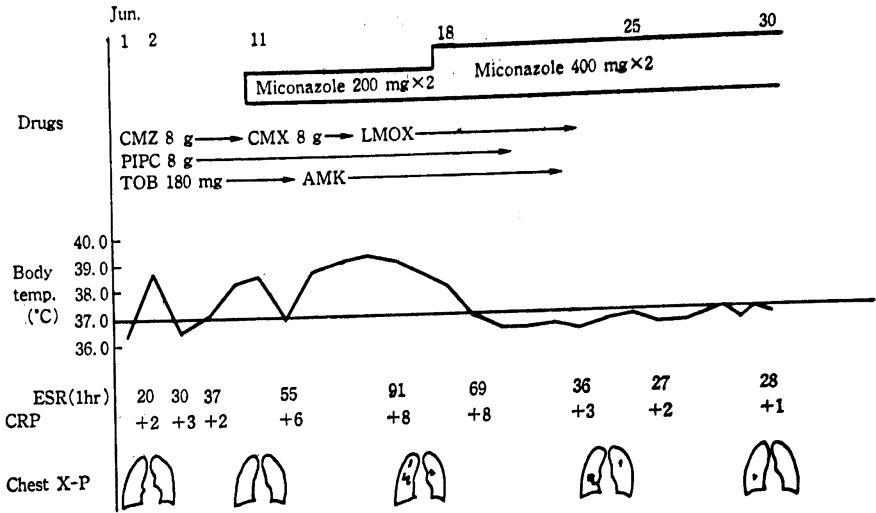
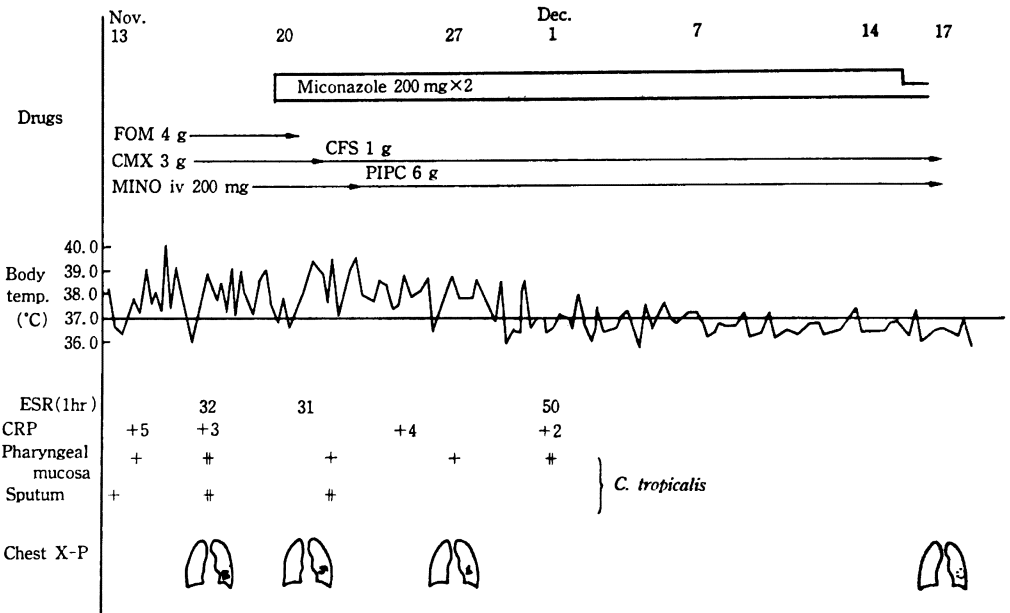


Fig. 2 Case 2: M. K., 65 yrs. F., Candida pneumonia



性、発熱、悪心などの副作用が比較的強く、また内服剤として用いられている5-FCは抗真菌スペクトルが狭いことや長期間の使用により耐性株を作りやすいとの報告もあることから⁶⁾、より安全でしかも強力な抗真菌作用を持つ薬剤の出現がまち望まれていた。

ミコナゾールは1967年GODEFROI, E. F. らにより合成されたイミダゾール系抗真菌剤で、クリプトコックス症、カンジダ症、アスペルギルス症ならびにコクシジオイデス症に有効とされている。本剤の*in vitro* 抗真菌活

性は、MC値 *Candida albicans* 0.04~5 µg/ml, *Cryptococcus neoformans* 0.04~1.25 µg/ml, *Aspergillus fumigatus* 1.25~5 µg/ml, *Fonsecaea* 属 0.08~0.31 µg/ml および *Phialophora* 属 0.04~2.5 µg/ml であると報告されている⁷⁾。

今回の検討では、血液、喀痰、咽頭粘液および気管支痰中、また剖検時に真菌が確認できた症例を内臓真菌症群に、抗生物質が無効の発熱が続いている症例を真菌性敗血症疑いに分類した。

臨床症状を中心にしたミコナゾールの有効率は73.9%と良好な有効率であったが、症例別に有効率を比較すると、内臓真菌症で70.0%、真菌性敗血症疑いで76.9%と原因不明群でむしろ高い有効率が得られた。真菌性敗血症疑いの症例の中には細菌感染症が含まれている可能性を否定できず、ミコナゾールと同時に用いた抗生剤が奏効して高い有効率をもたらしたとも考えられるが、一般に内臓真菌症が重篤な臨床経過を辿ることを合わせ考えると、副作用の少ないミコナゾールは真菌症が疑われる発熱患者に対して積極的に試みるべき治療薬の一つと考えられる。

投与期間と有効率の関係では、長期間投与により有効例が増加する傾向が認められた。池本らのミコナゾール研究班の報告においても投与期間30日以上で有効率の増加することを認めており⁸⁾、本剤が十分な臨床効果を発揮するには20~30日以上継続投与が再発防止の意味からも必要と思われた。

前治療無効例に対してもミコナゾールの有効性が示されたが、本剤の有用性を裏付けるものといえる。

ミコナゾールは副作用も少なく、内臓真菌症や抗生剤無効の原因不明の発熱に対し、試みるべき治療薬である

と考えられる。

文 献

- 1) YOUNG, R. et al.: Fungemia with compromised host resistance. *Ann. Int. Med.* 80: 605~612, 1974
- 2) GOLD, J. W. M.: Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. *Am. J. Med.* 76: 458~463, 1984
- 3) MYEROWITZ, R. L. et al.: Disseminated candidiasis. *Am. J. Clin. Pathol.* 68: 29~38, 1977
- 4) BODEY, G. P. et al.: Fever and infection in leukemic patients. *Cancer* 41: 1610~1622, 1978
- 5) 福嶋孝吉, 伊藤 章: 真菌感染症. *日本臨床* 41: 84~97, 1983
- 6) BRASS, C.: Antimycotic therapy: A critical appraisal. *Antimicrobic Newslett.* 1: 35~39, 1984
- 7) 平谷民雄, 山口英世: イミダゾール系抗真菌剤 miconazole(base) の *in vitro* 抗菌活性. *Chemotherapy* 32: 534~540, 1984
- 8) 池本秀夫, 他(5施設): ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jpn. J. Antibiotics* 37: 615~662, 1984

CLINICAL EFFECTS OF MICONAZOLE IN PATIENTS
WITH MYCOSIS ASSOCIATED WITH VARIOUS
HEMATOLOGICAL DISEASES OR WITH
PYREXIA RESISTANT TO
ANTIBIOTICS

AKIO URABE and FUMIMARO TAKAKU

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

HIDEAKI MIZOGUCHI and MICHIIHIKO MASUDA

First Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

TAKEO NOMURA and SHIN-ICHIRO KURIYA

Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

ATSUSHI TOGAWA and MASAMICHI AMANO

Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital

SEITOKU FUJIOKA, TSUNEHIRO SAITO and KINUKO MITANI

Department of Hematology, Mitsui Memorial Hospital

HISOMU YAMAGUCHI and YOSHITOMO MUTO

Department of Hematology, Toranomon Hospital
Tokyo

Miconazole, an antimycotic agent was administered to 23 patients with mycosis associated with severe hematological diseases or with pyrexia suspected as being mycotic in order to examine its clinical and side-effects.

Subjects were 9 cases of pulmonary mycosis or mycotic pneumonia, 1 case of *Candida esophagitis* and 13 cases of suspected mycotic sepsis. Miconazole was given by drip infusion 2 or 3 times a day at a dose of 200 to 400 mg.

Clinical results were remarkably effective in 2, effective in 15, and ineffective in 6 cases, with an efficacy rate of 73.9%.

Side-effects were eruption in 2 and abnormal values of GOT, GPT, γ -GTP, Al-P and LDH in 1.

The above results suggest that this preparation is effective against visceral mycosis and antibiotic-resistant pyrexia of unknown cause.