

造血器腫瘍に合併した感染症における β -D-glucan値の測定と miconazoleの臨床効果

影山 慎一・片山 直之・塚田 哲也
和田 英夫・西川 政勝・小林 透
南 信行¹⁾・出口 克巳・白川 茂
三重大学第二内科, 三重大学輸血部¹⁾

(平成3年7月4日受付・平成3年10月14日受理)

造血器腫瘍患者に合併した真菌症症例および抗菌剤不応性の感染症(真菌症疑い)症例30例32回の感染エピソードでの β -D-glucan値を測定し, 抗真菌剤miconazole(MCZ)との治療効果との比較検討を行った。 β -D-glucan値はToxicolor値とEndospecy値の差を値とし10 pg/ml以上を陽性とした。 β -D-glucan値は真菌症確診例では7例/8例(87.5%)で, 真菌症疑い症例は5例/24例(20.8%)に陽性を示した。MCZの有効性との比較では真菌症確診例では6例/8例(75.0%)に有効であった。真菌症疑い症例では, β -D-glucan値陽性例のMCZの有効率は4例/5例(80%)で, β -D-glucan値陰性例では8例/19例(42.1%)であった。 β -D-glucan値の変動とMCZの有効性の比較では β -D-glucan値が低下もしくは陰性化した例では6例/7例(85.7%)に有効であったが, 陽性化した3例は全例無効であった。 β -D-glucan値の測定は深在性真菌症の早期診断に有用であり抗真菌剤投与や治療効果の指針として有望と考えられた。

Key words: 造血器腫瘍, 深在性真菌症, β -D-glucan, 抗真菌療法

造血器疾患, 特に白血病・悪性リンパ腫の化学療法後の高度の好中球減少時に合併する感染症は重篤で早期より経験的抗菌療法がなされているが^{1,2)}, しばしば起炎菌不明, 感染巣不明の発熱でありその治療方針に苦慮することも多い。感染症対策は主に一般細菌に対する抗菌剤の投与が一般的であるが, 抗菌剤に不応性で真菌感染症が疑われることが経験される。真菌感染症の診断は真菌の証明が最も確実であるが臨床上診断困難例も多く, 抗真菌剤の投与に対する判断も困難なことが多いのが現状である。

グラム陰性菌の菌体成分であるエンドトキシンは敗血症性ショック等の診断に有用であるが, 最近エンドトキシンの定量検査であるToxicolor test³⁾とEndospecy test⁴⁾とが開発されその測定スペクトラムの差異より血中 β -D-glucan値の測定が可能となった。 β -D-glucanは真菌の細胞膜に含まれ, 真菌感染症における血清診断への応用の可能性が考えられる。今回我々は造血器腫瘍患者に合併した抗菌剤不応性の感染症での β -D-glucan値を測定し, 抗真菌剤miconazole(MCZ, フロリードF注)との治療効果との比較検討を行った。

I. 方法と対象

昭和63年4月より平成2年5月までに当科にて入院加療を行った30例で男性21例・女性9例, 16歳~83歳(平均50.8歳)に発症した32回の感染症を対象とした。基礎疾患は急性骨髄性白血病16例, 急性リンパ球性白血病5例, 慢性骨髄性白血病2例, 悪性リンパ腫5例, 成人T細胞性白血病1例, 多発性骨髄腫1例である。感染巣より真菌が検出され真菌感染症と診断された症例, もしくは起炎菌不明の感染症発症後主に抗菌療法を行い3日から5日間後も効果がみられず, 臨床上真菌感染が疑われた患者で, 無菌的に採血した血漿によりエンドトキシンを測定した。エンドトキシンはToxicolor値とEndospecy値(ともに生化学工業)と測定し, その差異すなわち, Toxicolor値-Endospecy値を β -D-glucan値とし吉田らの報告⁵⁾に準じ10 pg/ml以上を陽性とした。またエンドトキシン採血と同時にMCZを患者の重症度により1日量400 mgから1,600 mgの範囲内で点滴静注した。効果判定は1週後, 2週後の全身状態, 発熱等

* 三重県津市江戸橋2丁目174番地

を判定し、改善の得られたものをおのおの著効、有効とした。それ以外のは無効とした。

II. 結 果

真菌感染症確定診断例は7例であり、内訳はアスペルギルス性肺炎1例、カンジダ性肺炎が4例、消化管カンジダ症が2例、尿路カンジダ症が1例であった。これらの症例は剖検で確認されたもの、または臨床検体より反復して真菌が検出され明らかな真菌症と診断されたものであった。起炎真菌の特定できない感染症が24例で、肺炎が5例、口腔内蜂窩織炎が1例、感染巣不明の発熱例（不明熱）が18例あった。（Table 1）

真菌症確定例での β -D-glucan値陽性率は7例/8例（87.5%）で高率に陽性であった。MCZの有効性との比較では真菌症確定例では6例/8例（75.0%）に有効であった。非確定例においては β -D-glucan値の陽性率は5例/24例（20.8%）に陽性を示した。MCZの有効率では、 β -D-glucan値陽性例は4例/5例（80%）に有効で、 β -D-glucan値陰性例では8例/19例（42.1%）であった。 β -D-glucan値とMCZ投与前後での変動とMCZの有効性の比較では β -D-glucan値が低下もしくは陰性化した例では6例/7例（85.7%）に有効であったが、陽性化した3例は全例無効であった（Table 2）。

III. 考 察

深在性真菌症の診断は起炎真菌の同定が最も重要であるが、臨床特上特に造血器腫瘍の化学療法に伴う顆粒球減少状態では従来より抗真菌剤の早期の投与の重要性が指摘されてきた^{3,4)}。しかし起炎菌不明の感染症に対する抗真菌剤の投与の基準はなく抗菌療法に不応例に真菌症の疑い症例として抗真菌剤の投与が行われている。そのため真菌症の血清学的診断が可能になれば治療上きわめて有用と考えられる。カンジダの代謝産物であるD-アラビノニトール^{6,7)}やカンジダ抗原(CAND-TEC)⁸⁻¹⁰⁾による診断の検討もされているが、カンジダ症の診断のみに限られることや感度について問題のあるところと思われる。一方、エンドトキシンの測定法の進歩に伴い、真菌菌体成分である β -D-glucan値の間接的な測定が可能となり、 β -D-glucan値による真菌感染症の血清学的診断への有用性が示唆されている^{11,12)}。

今回の検討で真菌症確定例での β -D-glucan陽性率は87.5%に陽性であり、真菌症において高率に β -D-glucan値が陽性であり診断にも有用と考えられた。しかし臨床には起炎真菌の同定されなかった例においては陽性率は20.8%であった。このような症例では

Table 1. Summary of clinical profiles

Case no.	Age/Sex	Hematologic disease	Infection
Fungus-detected mycosis			
1.	71/M	ATL	GI candidiasis
2.	59/M	AML	GI candidiasis
3.	62/M	AML	Candida pneumonia
4.	56/M	NHL	Candida UTI
5.	22/M	ALL	Candida pneumonia
6.	66/M	NHL	Aspergillus pneumonia
7.	83/M	NHL	Candida pneumonia
8.	67/F	NHL	Candida pneumonia
Fungus-undetected infection			
9.	64/F	ALL	FUO
10.	33/M	ALL	FUO
11.	18/F	CML-bc	mucositis
12.	65/M	AML	pneumonia
13.	27/M	AML	FUO
14.	24/M	AML	pneumonia
15.	61/M	AML	FUO
16.	50/M	MM	pneumonia
17.	80/M	AML	FUO
18.	42/F	AML	FUO
19.	36/M	AML	pneumonia
20.	57/F	AML	FUO
21.	42/F	AML	FUO
22.	16/M	ALL	FUO
23.	22/M	ALL	FUO
24.	37/M	AML	FUO
25.	33/M	AML	FUO
26.	47/M	AML	FUO
27.	54/F	AML	FUO
28.	67/F	AML	FUO
29.	63/M	AML	FUO
30.	44/M	AML	FUO
31.	54/M	NHL	FUO
32.	67/F	CML-bc	pneumonia

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; CBL-bc, chronic myelogenous leukemia-blast crisis; ATL, adult T-cell leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; FUO, fever of unknown origin; UTI, urinary tract infection; MM, multiple myeloma

実際に真菌症が存在している可能性が示唆された。MCZの有効性との比較では真菌症確定例では75.0%に有効であった。真菌症非確定例において、 β -D-glu-

Table 2. Clinical effect of miconazole and β -D-glucan concentration

Case no.	miconazole		β -D-glucan (pg/ml)		Clinical efficacy
	dose (mg/d)	period (days)	before	after	
A. Fungus-detected group					
1.	1,200	48	1,970.0	55.7	good
2.	1,800	23	15.3	0.5	good
3.	1,200	17	13.5	1.5	good
4.	1,200	80	12.2	0.5	good
5.	1,200	16	9.9	163.0	poor
6.	800	12	7.1	36.6	poor
7.	800	15	13.1	nt	good
8.	400	10	8.5	nt	excellent
B. Fungus-undetected group					
a. β-D-glucan positive group					
9.	800	12	21.4	2.0	excellent
10.	1,200	8	15.6	1.8	excellent
11.	800	40	13.7	1.7	poor
12.	800	5	16.0	nt	excellent
13.	800	20	15.1	nt	good
14.	800	23	0.8	34.8	poor
b. β-D-glucan negative group					
15.	1,200	7	0.0	9.5	excellent
16.	800	8	5.0	7.8	poor
17.	1,200	5	3.9	6.6	poor
18.	800	6	1.0	4.0	good
19.	1,200	6	2.6	3.8	poor
20.	400	6	9.5	3.7	excellent
21.	800	24	0.0	2.6	poor
22.	1,200	41	6.2	2.4	poor
23.	1,800	21	7.0	1.9	excellent
24.	800	6	0.1	0.0	excellent
25.	400	9	1.2	0.0	excellent
26.	400	4	2.5	nt	excellent
27.	800	15	1.9	nt	good
28.	1,200	13	8.9	nt	poor
29.	1,200	6	7.6	nt	poor
30.	400	15	3.5	nt	poor
31.	800	5	0.7	nt	poor
32.	800	16	0.3	nt	poor

nt, not tested

can 値陽性例では 80.0%の有効率を示し、 β -D-glucan 値陰性例では 42.1%であり、 β -D-glucan 値陽性例では抗真菌剤が有用であると考えられた。これらの結果は吉田らの報告⁵⁾とほぼ同様の成績であり β -D-glucan 値測定は真菌感染症の早期診断に有用である

と考えられた。また血液疾患にともなう真菌症における MCZ の有用性も従来の報告例^{12,13)}と同様であったが、 β -D-glucan 値が MCZ 投与にもかかわらず高値を示す例は予後不良であり、そのような例においては amphotericin B などの薬剤に変更すべきとも考えら

れた。また β -D-glucan 値陰性例での有効率が 42.1% であることは、抗真菌剤が有効であったことよりも併用された抗生物質が好中球の回復とともに有効性を示したためとも考えられた。

今回の検討により、 β -D-glucan 値の測定は抗真菌剤の投与基準の一つの指針や、また MCZ 等の抗真菌剤効果のモニターとしても有望と考えられたが、まだ真菌症に対する診断特異性や感度についてはまだ問題があり、今後カンジダ抗原の測定等と組合せて検討すべきとも思われた。

謝 辞

本研究に貴重な症例を提示して頂いた鈴鹿回生病院内科田中公先生、中勢総合病院内科加藤正美先生、留奥真先生、武内病院内科上村泰弘先生、松阪中央病院太田千鶴子先生、松阪済生会病院内科山口哲郎先生、松阪市民病院津田雅之先生、山田赤十字病院内科宮西永樹先生、辻幸太先生に深謝致します。

文 献

- 1) Stein R S, Kayser J, Flexer J M: Clinical value of empiric Amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 50: 2247~2251, 1982
- 2) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72: 101~111, 1982
- 3) Obayashi T: Addition of perchloric acid to blood samples for colorimetric limulus test using chromogenic sub-strate: Comparison with conventional procedures and clinical applications. *J Lab Clin Med* 104: 321~330, 1984
- 4) Obayashi T, Tamura H, Tanaka S, Ohki M, Takahashi S, Arai M, Masuda M, Kawai T: A new chromogenic endotoxin-specific assay using

recombined coagulation enzymes and its clinical applications. *Clinica Chemica Acta* 149: 55~65, 1985

- 5) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠一: (1 → 3)-D-glucan 測定により診断した深在性真菌感染症に対する miconazole の臨床効果. *Chemotherapy* 39: 59~65, 1991
- 6) Kiehn T E, Bernard E M, Gold J W M, Fong D, Armstrong D: Candidiasis: Detection by gasliquid chromatography of D-arabinotol, a fungal metabolite, in human serum. *Science* 206: 577~580, 1979
- 7) Soyama K, Shamazaki C, Misawa S, Imashuku S: early diagnosis of invasive candidiasis in leukemia. *Jpn J Med Mycol* 27: 165~169, 1986
- 8) Fung J C, Donta S T, Tilton R C: Candida detection system (CAND-TEC) to differentiate between *Candida albicans* colonization and disease. *J Clin Microbiol* 24: 542~547, 1986
- 9) Gentry L O, Wilkinson I D, Lea A S, Price M F: Latex agglutination test for detection of candida antigen in patients with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol* 2: 122~128, 1983
- 10) Prince M F, Gentry L O: Incidence and significance of Candida antigen in low-risk and high-risk patients populations. *Eur J Clin Microbiol* 5: 416~419, 1986
- 11) 三沢真人, 武元良整, 金丸昭久, 永井清保, 山神英司: 血液疾患におけるエンドトキシン血症の意義. *医学のあゆみ* 149: 669~670, 1989
- 12) 浦部晶夫, 他 (6 施設): 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. *Chemotherapy* 36: 19~23, 1988
- 13) 外山圭助, 他 (18 施設): 血液疾患にともなう深在性真菌症に対する miconazole の臨床的検討—多施設による共同研究—. *Chemotherapy* 38: 560~569, 1990

DIAGNOSIS OF FUNGAL INFECTION BY PLASMA β -D-GLUCAN
AND CLINICAL EFFICACY OF MICONAZOLE IN
HEMATOLOGICALLY MALIGNANT PATIENTS

Shinichi Kageyama, Naoyuki Katayama, Tetsuya Tsukada,
Hideo Wada, Masakatsu Nishikawa, Tohru Kobayashi,
Katsumi Deguchi and Shigeru Shirakawa

Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine,
174-2 Edobashi, Tsu, Mie, Japan

Nobuyuki Minami

Blood Transfusion Service, Mie University Hospital

We investigated 32 infectious episodes of 30 hematologically malignant patients, measuring plasma β -D-glucan for its diagnostic significance and comparing antifungal therapeutic effect. The value of β -D-glucan was calculated by the difference between Toxicolor (a broad-spectrum endotoxin) and endospecy (a bacteria-specific endotoxin). β -D-glucan was judged as positive when the value was over 10 pg/ml. 7 of 8 cases in whom fungus was detected were positive for β -D-glucan, and 5 of 24 cases of infection of unknown origin were positive. Miconazole had a good effect in 6 cases out of 8 with detected fungal infection. In 24 fungus-undetected cases, miconazole was effective in 4 of 5 β -D-glucan positive cases, but in only 8 out of 19 which were β -D-glucan negative. Miconazole was more effective when β -D-glucan decreased in value in the course of antifungal therapy, whereas all 3 cases with increased β -D-glucan had poor prognosis. β -D-glucan will be useful in the early diagnosis of fungal infection and as an indicator for antifungal therapy and its efficacy.