

血液疾患に合併した感染症に対する miconazole の
早期投与における有効性の比較検討

—封筒法を用いた多施設共同研究—

東海造血管感染症研究会

藤 原 義 久¹⁾・田 中 正 夫

国立名古屋病院血液病センター*

齋藤 英彦³⁾・堀田 知光・森島 泰雄

名古屋大学第一内科

平 野 正 美³⁾・新 海 晃 一

藤田保健衛生大学内科

大野 竜三³⁾・直江 知樹・市橋 卓司・山田 一正²⁾

名古屋大学分院内科

御 供 泰 治

名古屋市立看護短期大学部

仁 田 正 和

名古屋市立大学第二内科

池 田 靖・田中 正士・井原 道生

浜松医科大学第三内科

小 寺 良 尚・都 築 忍

名古屋第一赤十字病院内科

平林 憲之・浅野 治彦・飛 田 規

名古屋第二赤十字病院血液内科

竹 山 英 夫・山 田 博 豊

名古屋掖済会病院内科

水 野 晴 光・森 田 悟

中京病院血液科

横 幕 省 三・永 井 利 正

愛知県職員病院内科

内 藤 和 行

名鉄病院第二内科

加 藤 幸 男

昭和病院内科

小 原 寛 治・小 野 芳 孝

安城更生病院内科

* 名古屋市中区三の丸 4-1-1

小林 政 英

県西部浜松医療センター血液内科

¹⁾論文執筆者 ²⁾代表世話人 ³⁾世話人

(平成4年6月8日受付・平成4年7月22日受理)

東海造血管感染症研究会において、血液疾患に伴う感染症に miconazole (MCZ) を早期に使用し、その有効性を検討した。対象は1989年7月より1990年12月までに、血液疾患を基礎疾患とし、発熱時に適切と思われる抗生物質を3~4日間使用しても解熱が認められず、真菌症が疑われた症例189例を対象とした。症例は封筒法により、MCZ群と対照群の2群に分け、MCZ群はMCZ+抗生物質、対照群は抗生物質のみを投与した。MCZの投与量は1回400 mg、1日2~3回点滴静注、投与期間は可能な限り14日間以上とした。なお、両群の使用抗生物質の選択は主治医の判断にゆだね、効果は熱型および検査所見により判定した。また、真菌症の補助診断として血中 β -D-glucan値の測定を行い、10 pg/ml以上を陽性とした。解析対象症例は189例中不適格9例、脱落例19例を除いたMCZ群84例、対照群77例であった。臨床効果はMCZ群で著効27例、有効24例で有効率は60.7% (51/84)であった。対照群は著効29例、有効5例で有効率は44.2% (31/77)で、臨床効果は有意にMCZ群が優れていた ($p < 0.05$, χ^2 検定)。また、 β -D-glucanの陽性率はMCZ群30.8% (8/26)、対照群38.1% (8/21)で、陽性例の有効率はMCZ群66.7% (4/6)、対照群37.5% (3/8)であった。以上、miconazoleを早期投与することにより早期治療効果が得られ、抗真菌剤を抗生物質と併用することで治療効果の増加が認められた。

Keywords: 多施設臨床試験, 深在性真菌症, 封筒法, miconazole, 早期投与

造血管系の悪性腫瘍性疾患ではより強力な化学療法が施行されるようになり、さらに基礎疾患による免疫能低下も加わることから、合併する感染症には慎重に対処する必要がある。特に最近、感染症の中でも深在性真菌症の増加が問題となってきた^{1,2)}。しかし、生前に起因菌が同定され、臨床的に深在性真菌症と確定される症例はきわめて少ない。そこで、従来からの血液培養等の各種細菌学的検査に加え、新たな深在性真菌症の診断法の開発が盛んになってきている。ただ、それら診断法も必ずしも十分なものとは言えず、臨床的には依然、血液培養等に依存する部分が多い。そのため深在性真菌症の診断および治療が遅れ、病状が重篤化し致死的な経過をたどることも少なくない。したがって、血液疾患に伴う感染症に対し、抗真菌剤の早期投与が有効な治療法と考えられているが、その効果を言及した報告はきわめて少ない。

そこで我々は、東海造血管感染症研究会において、血液疾患に合併した感染症に対し、miconazole (Florid-F®以下MCZ)の早期投与における有効性を無作為比較試験にて検討したので報告する。

I. 対象および方法

1) 対 象

1989年7月より1990年12月までに東海造血管感

染症研究会16施設において、血液疾患を基礎疾患として持ち、発熱時に適切と思われる抗生物質を3~4日間使用しても解熱が認められず、同時に含嗽水、糞便、尿などから真菌が検出され、真菌症が疑われた症例189例を対象とした。

2) 試験方法および投与方法

試験方法としてはRandomized Controlled Trialとした。Randomizationは各施設ごとに封筒法により行い、MCZ群と対照群の2群に分け、MCZ群はMCZ+抗生物質、対照群は抗生物質のみを投与した。なお、両群とも使用抗生物質の選択およびその後の変更については主治医の判断にゆだねた (Fig. 1)。

MCZの投与方法は原則として、1回400 mgを生理食塩水または5%ブドウ糖液200~500 mlに希釈し、1時間以上かけて1日2~3回、1日量として800~1,200 mgを点滴静注し、プロトコルに従い、先行抗生物質変更時より投与を開始した。投与期間は原則として14日間以上とした。なお、投与期間13日間以下の症例については効果判定可能なものについてのみ採用とした。また、両群とも他の抗真菌剤の併用は行わなかったが、非吸収性抗真菌剤の使用は可能とした。対照群においては真菌感染症が同定されない限

Patients not responding to one course of antibiotics (single agent or combination) were randomized into either the control group receiving different antibiotics or miconazole (MCZ) group receiving different antibiotics plus MCZ

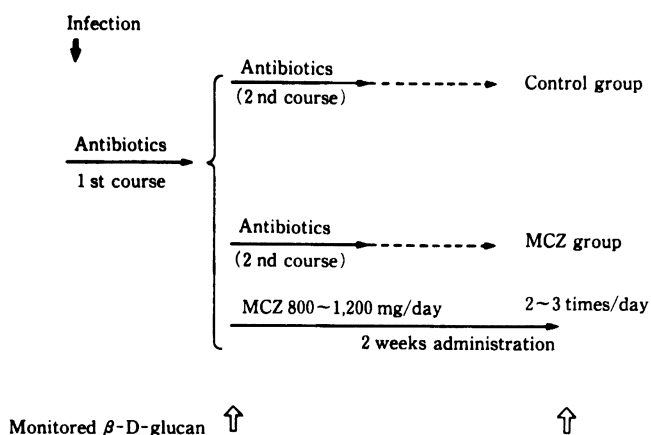


Fig. 1. Method.

り、MCZを含む抗真菌剤は最低1週間は併用しないこととした (Fig. 1)。

3) 観察項目および効果判定基準

観察項目としては両群とも後述の判定基準に基づき、randomize後1週間、2週間および2週間以降に、臨床症状、細菌学的検査、X線検査・内視鏡検査等を実施し、さらに症例によっては補助診断として血中 β -D-glucan値を測定した。血中 β -D-glucan値は、従来からendotoxinの定量に用いられてきたLimulus Test (Toxicolor) とendotoxinに特異的な測定法であるChromogenic endotoxin specific test (Endospecy) の両者の測定値の差を血中 β -D-glucan値とし、吉田らの報告³⁾に準じその差が10 pg/ml以上のものを β -D-glucan値陽性例とした。血中 β -D-glucan値は少なくともrandomize時に測定し、その後の測定は主治医の判断にゆだね、任意とした。また、MCZ群においては、臨床検査値ならびに副作用もあわせて検討した。臨床効果判定基準は、臨床症状、菌学的検査、X線検査・内視鏡検査の推移を総合的に判断し、以下の5段階で判定した。

著効: randomize後1週間以内に体温が平熱化し、自覚症状ならびに局所の炎症所見、X線像、CT所見、CRP、血沈等が著明に改善した場合

有効: randomize後2週間以内に体温が平熱化し、自覚症状ならびに局所の炎症所見、X線像、CT所見、CRP、血沈等が改善した

場合

や有効: 効果が認められるも、著効、有効の基準に達しなかった場合

無効: 熱型、症状の改善が認められなかった場合

悪化: 熱型、症状が悪化した場合

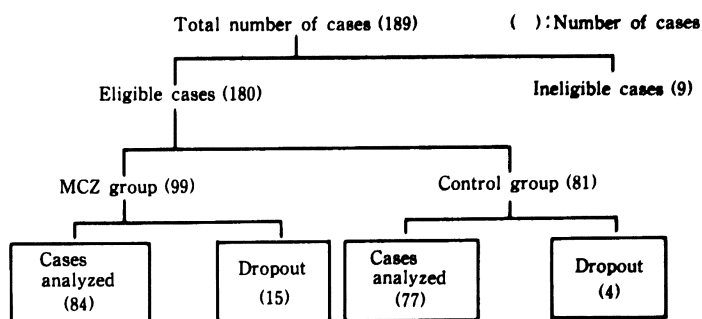
なお、各症例の臨床効果は5名より成る判定委員会にて決定し、MCZ群、対照群の両群とも上記の判定基準に基づき判定した。血中 β -D-glucan値の推移は効果判定に含めなかった。

また、数値データはmean \pm SDで表現し、解析は各項目の内容に応じて、 χ^2 検定、student-t検定の統計手法を用い、 $p < 0.05$ にて有意差ありと判定した。

II. 結 果

1) 対象症例

総症例数は189例であり、発熱がなく、真菌感染症が疑われず不適格とされた9例を除く180例を臨床試験対象症例とした。この180例の内訳はMCZ群99例、対照群81例で、MCZ群においては、MCZの投与日数不足のため十分な効果検討がなされなかった12例と、原疾患等の原因により死亡した3例の合計15例を脱落例とし、それらを除いた84例を解析対象症例とした。また、MCZの副作用等の評価は99例で行った。対照群においては、抗生物質の使用が1週間と短く、その後抗真菌剤を使用されていたため脱落例とした4例を除く77例を解析対象症例とした。ただし、両群において、早期に改善が認められた結果、投与期間が短かった症例に関しては解析対象症例とし



<Detailed breakdown of disqualified cases>

Patient without fever, not suspected of mycosis

<Detailed breakdown of dropouts>

(MCZ group)

- Adequate evaluation of the efficacy was not possible because of short periods of administration of MCZ: 12 cases.

- Patients died of the primary diseases within one week after initiation of MCZ therapy: 3 cases.

(Control group)

Antibacterial drugs were used briefly for not more than one week, then switched to antimycotic drugs: 4 cases.

MCZ, miconazole.

Fig. 2. Case distribution.

Table 1. Patient backgrounds

		MCZ group	Control group	Statistical analysis
Sex	Male	49	47	NS
	Female	35	30	
	Total	84	77	
Severity of infection	Severe	44	21	P<0.01
	Moderate	35	53	P<0.01
	Mild	5	3	NS
Age (years)	~19	2	3	
	20~29	13	7	
	30~39	8	3	
	40~49	21	15	
	50~59	15	20	
	60~69	12	16	
	70~79	8	10	
	80~89	5	3	
mean±SD		49.0±18.0	53.2±16.4	NS

MCZ, miconazole.

た (Fig. 2)。

2) 背景因子

背景因子は MCZ 群で男 49 例, 女 35 例で平均年齢は 49.0 ± 18.0 歳, 対照群では男 47 例, 女 30 例で平均年齢は 53.2 ± 16.4 歳で両群間で差は認められなかった。また, 感染症の重症度については, MCZ 群で重症例が多く ($p < 0.01$), 対照群では中等症が多かった ($p < 0.01$) (Table 1)。基礎疾患は両群間に差は認められず, 両群とも AML, NHL が比較的多かった。また, 病期も両群間に差は認められなかった (Table 2)。診断名においても両群間で差は認められず, 両群とも敗血症疑い, 不明熱, 肺炎がほとんどで

あった (Table 3)。初期抗生物質投与期間は, MCZ 群では平均 6.9 ± 5.4 日, 対照群では平均 5.7 ± 3.0 日で, 両群間で差は認められなかった。なお, miconazole の 1 日平均投与量は 833.3 ± 220.0 mg, 平均総投与量は 13.6 ± 8.5 g で, 平均投与日数は 11.9 ± 9.9 日であった。

3) 臨床効果

臨床効果は MCZ 群で著効 27 例, 有効 24 例, やや有効 12 例, 無効 21 例で, 有効以上の有効率は 60.7 % (51/84), やや有効以上で 75.0 % (63/84) であった。また, 対照群においては, 著効 29 例, 有効 5 例, やや有効 17 例, 無効 26 例で, 有効率は有効以上で

Table 2. Patient backgrounds: Underlying disease, Status of disease

		MCZ group	Control group
Underlying disease	Acute myelocytic leukemia	30	28
	Acute monocytic leukemia	1	1
	Acute lymphocytic leukemia	9	3
	Non Hodgkin's lymphoma	18	18
	Hodgkin's disease	0	1
	Myelodysplastic syndrome	6	4
	Myelocysplastic syndrome in transformation	2	3
	Chronic myelocytic leukemia -blast crisis	5	5
	Multiple myeloma	2	4
	Aplastic anemia	3	4
	Adult T cell leukemia	2	2
	Chronic lymphocytic leukemia	0	2
	Others	6	2
Status of disease	Initial induction period	24	29
	Reinduction period	17	15
	Remission	12	11
	Untreated	7	6
	Terminal	18	16
	Partial remission	1	0
	after BMT	5	0

MCZ, miconazole.

Table 3. Patient backgrounds: Diagnosis

		MCZ group	Control group
Diagnosis (including duplicate cases)	Mycosis	2	0
	Sepsis suspected	46	41
	Sepsis	5	6
	Fever of unknown origin	11	12
	Pneumonia	14	15
	Stomato-pharyngitis	4	5
	Cystitis	2	0
	Gingivitis	1	1
	Mycotic liver abscess suspected	1	0
	Perianal abscess	2	3
	Soft tissue infection	0	2
	Acute bronchitis	0	1
	Otitis media	0	1
	Upper respiratory inflammation	1	0
	Lung abscess	1	0
	Pericoronitis	1	0
	Acute enteritis	0	1
	Intestinal infection	0	1

MCZ, miconazole.

Table 4. Clinical efficacy

	No. of patients	Response				Response rate ^a (%)	Statistical analysis (χ^2)
		excellent	good	fair	poor		
MCZ group	84	27 (32.1)	24 (28.6)	12 (14.3)	21 (25.0)	60.7	P<0.05
Control group	77	29 (37.7)	5 (6.5)	17 (22.1)	26 (33.8)	44.2	

(): % ^aexcellent+good

MCZ, miconazole.

44.2% (31/77), やや有効以上で 66.2% (51/77) であった。両群間において、 χ^2 検定で有効以上での有効率は $p<0.05$ と MCZ 群の方に有意な改善効果が認められた (Table 4)。

4) 血中 β -D-glucan 値と臨床効果

総症例 189 例中、randomize 時に血中 β -D-glucan 値を測定し得た症例は、MCZ 26 例、対照群 21 例で、10 pg/ml 以上を陽性とした場合の陽性率はそれぞれ

Table 5. Side effects

Cases analyzed	99
No. of cases with side effects	9 (9.2%)
Side effect	
Nausea and vomiting	9
Anorexia	8
GOT・GPT ↑	6
Erythema	1

30.8% (8/26), 38.1% (8/21) であった。また各群の陽性例における有効率は、MCZ 群 66.7% (4/6 ただし、2 例の脱落例を除く)、対照群 37.5% (3/8) であった。

5) Miconazole 投与による副作用および臨床検査値異常

MCZ 群 99 例中 19 例 (19.2%) に副作用の発現が認められた。その内訳は悪心・嘔吐 9 件、食欲不振 8 件、GOT・GPT 上昇 6 件、紅斑 1 件 (5 例の重複例含む) であった (Table 5)。ただし、肝障害に関しては、患者背景が血液疾患であり、抗癌剤、抗生物質等の使用が行われており、その原因が直接 miconazole によるものとは断定し得なかった。

III. 考 察

近年、血液疾患に伴う感染症の中でも深在性真菌症の増加は著しく、その対策が大きな問題となってきた¹⁻²⁾。これは広域抗生物質、抗癌剤ならびに副腎皮質ホルモン剤等が広く臨床の場で使用されるようになったことが原因とされている。しかし、深在性真菌症が増加しつつある事実はいずれも病理解剖所見によって解明されたものであり²⁾、これは深在性真菌症の診断の難しさを示唆するものであろう。特に我が国においての深在性真菌症は *Candida* によるものが多いとされているが^{1,4)}、*Candida* は常在菌叢に属しているため、喀痰、尿、糞便、咽頭などの局所から検出されただけでは *Candidiasis* と確定できない。また、血液培養での検出率は低く、菌の分離率は約 10%、真菌の検出に至っては約 7% と低率であると報告されている⁵⁾。深在性真菌症の治療成績を向上させるには、早期診断による早期治療開始が望まれている。そこで、従来からの血液培養等の検査に加え、深在性真菌症の早期診断法が盛んに研究されつつある。たとえば、今回検討した真菌の菌体成分である β -D-glucan の測定⁶⁾、血中カンジダ抗原の測定 (CAND-TEC)⁷⁾、血中 D-アラビニトールの測定 (Labofit)⁸⁾ などが代

表的なものであるが、いずれも必ずしも十分な検査とはいえないのが現状である。したがって、血液内科領域においては、発熱時において抗生物質療法を行い、治療 3~4 日経過後も無効の場合には深在性真菌症の合併を疑い、抗真菌剤の投与を行うことが一つの治療方法と考えられるが、その有効性を言及した報告は少ない⁹⁾。これは現在までに抗真菌剤として市販されていた amphotericin B (AMPH), flucytosine (5 FC) が、それらの持つ副作用のために、早期投与に適した薬剤とは言い難いものであったこともその一因と思われる。

今回我々は、AMPH とほぼ同等の臨床効果を示し、副作用も少ないとされている¹⁰⁾ miconazole を使用し、血液疾患に伴う感染症に対する抗真菌剤の早期投与による有効性を封筒法により、MCZ 群と対照群の 2 群に randomize し検討した。有効率は MCZ 群 60.7% (51/84)、対照群 44.2% (34/77) と $p < 0.05$ で有意に MCZ 群が感染症治療に対し優れていた。MCZ の有効率については、浦部らが抗生物質に反応しない血液疾患患者に MCZ を使用し、その有効率は 73.6% であったと報告している¹¹⁾。今回の結果においては、効果判定基準が若干異なるものの、やや有効以上を含めると有効率は 75.0% (63/84) となり、その効果は従来との報告とほぼ同等と考えられた。今回、対照群との比較を行い、miconazole の早期投与により約 16% の治療効果の増加が得られたことは、これら血液疾患に伴う感染症においては、深在性真菌症の可能性を疑い、抗真菌剤の早期投与を行うことが有効な手段になり得ることが示唆された。また、Table 4 に示したごとく、MCZ 群で対照群に比し有効と判定された症例が多く、この差が miconazole による真菌症に対する効果であると考えられた。これは、2 週間以内に解熱が得られたものを有効と判定しているの、抗真菌剤は抗生物質と異なり、効果発現には 14 日間程度の投与が必要であることを示唆している。

今回、深在性真菌症の診断法として任意に血中 β -D-glucan 値の測定を試みた。陽性率は両群ともほぼ同等であったが、その臨床効果は、MCZ 群 66.7% (4/6)、対照群 37.5% (3/8) であった。測定症例数が少ないが、この結果は本検討結果の妥当性を示唆すると考えられた。

今回検討したごとく、血液疾患に伴う感染症に対しては、単に細菌性感染症という概念からの抗生物質の投与だけでなく、深在性真菌症を疑い、治療効果の増加を図るべく、より早期の抗真菌剤の投与が有効な治療手段であることが確認された。また、早期治療にお

いては、miconazole は臨床効果が高く、副作用も少ない点で使いやすい薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 福島孝吉, 伊藤 章: 本邦臨床統計集. 診療に必須の情報・数値. 真菌感染症. 日本臨床 41 (春季増刊号): 84~97, 1983
- 2) 河野文夫: 血液疾患剖検症例 (125 例) の解析—特に造血器腫瘍に合併する致死的真菌感染症の増加—. 臨床血液 25: 1065~1072, 1984
- 3) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠: (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
- 4) 森内幸美, 笹川一平, 中村秀男, 重橋 亨, 野中博章, 榎田三郎, 陣内逸郎, 上平 憲, 山口恵三: 剖検時細菌検査からみた造血器腫瘍における感染症の起因菌の推移—特に真菌とグラム陰性球菌の増加傾向について—. 臨床血液 27: 2085~2093, 1986
- 5) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠, 田村弘志, 田中重則: カプトガニ凝固因子の利用による重症血液疾患に伴うグラム陰性桿菌および真菌血症の診断率の向上. エンドトキシン臨床研究の新しい展開 (織田敏次編), p.25~30, 羊土社, 東京, 1987
- 6) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠, 田村弘志, 田中重則: カプトガニ凝固因子と合成基質を利用した Endotoxin の測定による重症血液疾患に伴う敗血症の診断率の向上. 臨床血液 28: 818~822, 1987
- 7) 小笠原仁, 相原守夫, 船越 琢, 苅谷克俊, 沢田美彦, 坂田 優, 河村節子, 千葉陽一, 吉田 豊: CAND-TEC によるカンジダ症の早期診断. 臨床検査機器・試薬 10: 1183~1187, 1987
- 8) 曾山浩吉, 中西 忍, 三沢信一, 今宿晋作: 造血器腫瘍に合併する深在性カンジダ症と血清中 D-アラビニトールについて—特に D-アラビニトール値と好中球数の関連—. 臨床血液 28: 1561~1567, 1987
- 9) 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
- 10) 池本秀夫, 他 (5 施設および関連施設): 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
- 11) 浦部晶夫, 他 (10 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

A study comparing the efficacy of early miconazole administration in infections complicating hematologic diseases: A multicenter study using the envelope method

Tohkai Infection Study Group on Hematological Disorders

Yoshihisa Fujiwara and Masao Tanaka

Hematological Disease Center, Nagoya National Hospital,
4-1-1 Sannomaru, Nakaku, Nagoya, Japan

Hidehiko Saito, Tomomitsu Hotta and Yasuo Morishima

The 1st Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University

Masami Hirano and Kohithi Sinkai

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita Health University

Ryuzo Ohno, Tomoki Naoe, Takuji Ithihashi
and Kazumasa Yamada

Department of Internal Medicine, The Branch Hospital, School of Medicine, Nagoya University

Yasuharu Mitomo

Nagoya City University College of Nursing

Masakazu Nitta

The 2nd Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University

Yasushi Ikeda, Masashi Tanaka and Mitio Ihara

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

Yoshihisa Kodera and Sinobu Tsuzuki

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross First Nagoya Hospital

Noriyuki Hirabayashi, Haruhiko Asano and Tadashi Tobita

Department of Hematology, Japanese Red Cross Second Nagoya Hospital

Hideo Takeyama and Hironori Yamada

Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

Harumitsu Mizuno and Satoru Morita

Department of Hematology, Tyukyo Hospital

Shozo Yokomaku and Toshimasa Nagai

Department of Internal Medicine, Aichiken Syokuin Hospital

Kazuyuki Naito

The 2nd Department of Internal Medicine, Meitetsu Hospital

Yukiko Kato

Department of Internal Medicine, Showa Hospital

Kanji Ohara and Yoshitake Ono

Department of Internal Medicine, Anjo Kohsei Hospital

Masahide Kobayashi

Department of Hematology, Hamamatsu Medical Center

The efficacy of early miconazole (MCZ) use in infections associated with hematologic diseases was studied by the Tokai Infection Study Group on Hematological Disorders. Subjects consisted of 189 patients with hematologic disorders as underlying diseases, treated between July 1989 and December 1990. These subjects were suspected to have mycosis after a single course of antibiotic therapy had failed to relieve fever within 3 to 4 days. Subjects were randomized into the MCZ group or a control group using the envelope method. The MCZ group was given MCZ plus antibiotics, and the control group was given antibiotics alone. MCZ was administered at a dose of 400 mg, two to three times daily, by intravenous drip infusion for a minimum period of 14 days. Selection of antibiotics for both groups was left to the attending physicians, and efficacy was evaluated by monitoring fever as well as by laboratory findings. To facilitate the diagnosis of mycosis, blood levels of β -D-glucan were measured, with 10 pg/ml or more considered positive. Of the 189 patients studied, nine were ineligible, and 19 dropped out, leaving 84 patients in the MCZ group and 77 in the control group for efficacy evaluation. Among the patients in the MCZ group, excellent responses were observed in 27 and good responses in 24, a total of 60.7% (51/84). Among the control patients, excellent responses were observed in 29 and good responses in five, a total of 44.2% (31/77). Thus, significantly greater clinical responsiveness was observed in the MCZ group ($p < 0.05$; χ^2 test). In addition, the rate of positivity for β -D-glucan was 30.8% (8/26) in the MCZ group and 38.1% (8/21) in controls. The response rate in β -glucan-positive patients was 66.7% (4/6) in the MCZ group and 37.5% (3/8) in controls. The above findings indicate that concomitant use of this antimycotic agent and antibiotics resulted in an increased therapeutic effect in patients who had failed to respond to an initial 3-to-4-day course of antibiotic therapy.