

深在性真菌症における miconazole の臨床的検討および
各種血清学的診断法の評価

河野 茂・光武耕太郎・野田 哲寛・松田 治子
前崎 繁文・安岡 彰・賀来 満夫・古賀 宏延
原 耕平

長崎大学医学部第二内科*

岩本 雅典・井上 祐一・石野 徹
北松中央病院

藤田 紀代・中富 昌夫
国立療養所長崎病院

崎戸 修・伊藤 直美
日赤長崎原爆病院

笹山 一夫・中野 正心
長崎市立市民病院

入船 賢司・渡辺 謙一・石崎 駿
長崎市立病院成人病センター

瀬戸 牧子・豆谷 源一郎
長崎北病院

田中 研一・藤野 了
長崎県立島原温泉病院

山田 洋
聖フランシスコ病院

増本 英男・須山 尚史・荒木 潤・浅井 貞宏
佐世保市立総合病院

勝又 達哉・岡 六四
大村市立病院

坂本 晃・宮崎 幸重
健康保険諫早総合病院

福島喜代康・奥野 一裕・矢次 正東
長崎県立成人病センター多良見病院

石黒美矢子・神田 哲郎
国立嬉野病院

小江 俊行
国立療養所東佐賀病院

(平成3年12月6日受付・平成4年2月5日受理)

主に中枢神経系および呼吸器系に基礎疾患を有する患者に合併した深在性真菌症 63 例に miconazole を 1 回 400 mg, 1 日 1~3 回点滴静注した。平均投与期間は 20.1 ± 12.2 日であった。真菌症確定群では、真菌学的効果は 18 例中 9 例 (消失率 50%) にみられ、中でもカンジダ血症では 9 例中 6 例 (66.7%) にカンジダの消失が見られた。総合臨床効果は 21 例中 13 例に有効以上 (有効率 61.9%) がみられ、特にカンジダ血症では 10 例中 9 例 (90%) が有効以上であった。副作用は 63 例中 11 例 (17.5%) で、このうちの 10 例に消化器症状がみられ、臨床検査値異常では 63 例中 6 例 (9.5%), うち 3 例に肝機能異常が見られた。なお、補助診断として施行した血清学的検査法では、真菌症確定群のうち、カンジダ血症で、エンドトキシンテスト D とエンドスピーの差を真菌指数、すなわち β -グルカンとした場合、60 pg/ml 以上は 11 例中 7 例 (63.6%) であった。また、CAND-TEC では 4 倍以上は 10 例中 7 例 (70%) であった。マンナン抗原陽性は 10 例中 6 例であったが、D-アラビニトール/クレアチニン比が 2.0 以上は 7 例中 2 例にしか見られなかった。肺アスペルギルス症では、アスペルギルス抗体が 4 例中 3 例に、肺クリプトコックス症では荚膜抗原が 4 例中 3 例に陽性であった。以上のように、血清学的診断法も数種類の診断法を組み合わせれば、補助診断法として深在性真菌症の早期発見に有用であろうと考えられた。

Key words: miconazole, 深在性真菌症, 血清診断, 抗原検出

深在性真菌症は血液疾患など重篤な基礎疾患を有する患者に日和見感染症として見られることが多いが、確定診断は困難である。特に、それほど重篤でない基礎疾患の患者では、抗生剤に反応しない発熱は、不適切な抗生剤の選択によるものか、drug fever などアレルギーによるものかなどの判断が困難で、抗真菌剤の投与に関してはややもすると消極的にならざるを得ない場合が多い。我々は、このような患者で、血清診断法や真菌学的方法を駆使して、真菌症の診断を行い、確診例と疑診例における臨床経過を観察した。開発されて久しいが、優れた抗真菌活性と十分な安全性を有する miconazole を投与し、その臨床効果と副作用、さらに種々の血清診断法の比較を関連 14 施設において実施し、それらの有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象患者

1989 年 10 月から 1990 年 12 月までの間に、当科および関連 14 施設において、63 症例に miconazole を投与した。

臨床所見や病理学的所見、菌学的所見を総合判定した真菌症確定診断群は真菌血症や呼吸器真菌症などであった。血清学的診断法が陽性で真菌症が疑われた症例や抗生剤を 3 日間投与し無効で、他剤に変更しさらに 3 日間投与しても抗生剤に反応しない発熱患者を真菌症疑い群とした。

2. 抗真菌剤

Miconazole を生理的食塩水または 5%ブドウ糖で希釈し、通常成人では初回 200 mg より投与し、以後 400 mg を 1 日 2~3 回 (1 日 800~1,200 mg)、60 分

以上かけて点滴静注した。投与期間は、原則として 14 日以上とした。なお、アムホテリシン B 経口剤以外の抗真菌剤の併用は禁止とした。

3. 臨床効果判定

臨床効果の判定は、臨床症状および臨床検査値、真菌学的検査の改善により判定した。臨床症状として、真菌血症では発熱や敗血症様症状を、肺真菌症では発熱や咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛などの呼吸器症状を、消化管真菌症では発熱や嚥下痛、腹痛、下痢などの腹部症状を、尿路真菌症では発熱や膀胱刺激症状などの改善を主に検討した。臨床検査では赤沈や CRP、白血球数などの炎症所見、検尿、胸部レントゲン像、内視鏡像などを疾患により検討した。真菌学的検査では、血液培養 (BCB スライドを装着した BHI-S ボトル (Roche) や Du pont の isolator による lysis centrifugation¹⁾ や IVH カテーテル、喀痰、咽頭ぬぐい液、気管内採痰、尿などの培養を、Sabouraud dextrose agar (SDA, BBL) や inhibitory mold agar (IMA, BBL) を培地として、30°C で培養を行った。これらの 3 項目の改善を総合的に判断して、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。

4. 血清学的検査法

血清学的診断法は、病理学的ないし菌学的に確定診断のなされたカンジダ血症 11 例、肺アスペルギルス症 4 例、肺クリプトコックス症 4 例を対象に検討した。

a. β -グルカン: 血清を過塩素酸で処理した後、エンドトキシンテスト D (生化学工業) とエンドスピー

一 (生化学工業) を用いて測定し, 両者の差を真菌指数として, 60 pg/ml 以上を陽性 (+), 40~60 pg/ml を (±), 40 pg/ml 以下を (-) と判定した³⁾。

b. マンナン: 極東製薬より提供されたマンナン検出用のラテックス凝集法を用いた³⁾。血清をプロテアーゼ処理後, 抗カンジダマンナン抗体で被覆されたラテックス試薬と反応させた後, 凝集がみられたものを陽性とした。

c. カンジダ抗原: ラテックス凝集法である CAND-TEC (Ramco) により凝集を示す最高希釈濃度をもって抗原価とした。

d. D-アラビニトール: カンジダ属の主要な代謝産物である D-アラビニトールをラボフィット (ナカライテスク) を用いて, 蛍光増加初速度測定法により測定した⁴⁾。なお, D-アラビニトール/クレアチニン比の 2.0 μ mol/mg 以上を異常値として判定した。

e. アスペルギルス抗体: 免疫拡散法である Aspergillus immunodiffusion system (Mercia diagnostics) を用いて, 抗原と血清を 25~27°C で反応させ, 沈降線の有無で判定した。

f. クリプトコックス莢膜抗原: ラテックス凝集反応であるセロダイレクト栄研クリプト (栄研) を用いて, 血清をプロテアーゼ処理後, 原液および 8 倍希釈液の凝集結果により判定した。反応が陽性的の場合, 連続希釈後の最高希釈倍数をもって抗原価とした⁵⁾。

II. 成 績

1. 患者の背景因子

臨床効果の解析から除外した 16 例 (投与中に基礎疾患悪化のため死亡した 2 例, 副作用のため投与を中止した 3 例, 転科のため判定不能の 1 例, 疑診例における併用抗生剤の効果を除外できない 10 例) を除いた 47 例を対象とした。真菌症と確定診断した 21 例の内訳は, カンジダ血症 10 例, 肺カンジダ症 2 例, 尿路カンジダ症 1 例, 肺アスペルギローマ 2 例, 肺アスペルギルス症 2 例, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 1 例, 肺クリプトコックス症 3 例であり, 真菌症疑診例 26 例の内訳は, 真菌血症疑 11 例, 肺真菌症疑 10 例, カンジダ食道炎疑 1 例, 真菌性口内炎疑 1 例, 真菌症疑 3 例であった。

男性は 29 例, 女性は 18 例, 平均年齢は 66.8 \pm 19.7 歳で, 60 歳以上が 35 例 (74.5%) と大部分を占めた (Table 1)。また, 基礎疾患では, 脳梗塞の 13 例 (27.7%) を含めた中枢神経系疾患が 20 例 (42.6%) であり, ついで肺結核の 8 例を始めとした呼吸器疾患が 13 例 (27.7%) であった。

これら患者の前治療薬の内容は, 抗生剤 (30 例),

Table 1. Backgrounds of patients

Age	Male	Female	Total
-29	3	1	4
30-39	0	1	1
40-49	1	1	2
50-59	3	2	5
60-69	8	4	12
70-79	7	0	7
80-	7	9	16
Total	29	18	47

Underlying disease

Cerebral infarction	13
Cerebral hemorrhage	2
Cerebral arteriosclerosis	1
Spinocerebellar degeneration	1
Cerebral palsy	1
Leukodystrophy	1
Encephalitis	1
Pulmonary tuberculosis	8
Interstitial pulmonary fibrosis	1
Chronic respiratory failure	1
Chronic bronchitis	1
Lung cancer	2
Esophageal cancer	1
Gastric cancer	1
Urinary bladder tumor	1
Adult T-cell leukemia	1
Myelodysplastic syndrome	1
Diabetes mellitus	2
Chronic renal failure	1
Aortitis syndrome	1
Old myocardial infarction	1

アムホテリシン B (経口) + 抗生剤 (2 例), アムホテリシン B (点滴静注) + 抗生剤 (1 例), 前治療薬なし (14 例) であった。併用薬に関しては, miconazole 単独 (14 例), 抗生剤併用 (31 例), アムホテリシン B (経口) + 抗生剤併用 (2 例) であった。

2. 真菌学的効果

真菌の分離は真菌症確定診例では 18 例, 28 か所よりなされ, 真菌症疑診例では 4 例, 10 か所よりなされた。確定診断例では, カンジダ血症の全例で血液や IVH カテーテルよりカンジダ属が, 肺カンジダ症では気管内採痰や死後の剖検肺からカンジダ属が, 肺クリプトコックス症では気管内採痰や経気管支肺生検で

Cryptococcus neoformans が、肺アスペルギルス症 (アスペルギローマ 2 例, ABPA 1 例, アスペルギルス肺炎 2 例) では喀痰や気管内採痰より 4 例で *Aspergillus* spp. が検出された (Table 2)。菌学的に経過の追えた症例で、治療後の菌学的効果はカンジダ血症で 9 例中 6 例 (66.7%) でカンジダの消失を認め、肺カンジダ症では 2 例中 1 例、尿路カンジダ症では 1 例中 1 例、肺クリプトコックス症では 2 例中 1 例の消失が見られた。しかし、肺アスペルギルス症では消失は見られなかった (Table 3)。

3. 総合臨床効果

47 例中著効 8 例, 有効 17 例, やや有効 9 例, 無効 13 例で有効率は 53.2% であった。そのうち真菌症確定群 21 例では、著効 6 例, 有効 7 例, やや有効 1 例,

無効 7 例で有効率は 61.9% であった (Table 4)。また、確定群を疾患別にみると、カンジダ血症では著効 5 例, 有効 4 例, 無効 1 例, 肺カンジダ症では有効 1 例, 無効 1 例, 尿路カンジダ症では有効 1 例, 肺クリプトコックス症では著効 1 例, 有効 1 例, 無効 1 例であったが、アスペルギルス症ではやや有効 1 例, 無効 4 例であった。

Miconazole の 1 日投与量別にみた臨床効果では、確定群で 800 mg/day 以下では有効率は 66.7% で、1,200 mg/day の 55.6% よりむしろ高く (Table 5)、臨床効果の改善が認められた症例における効果発現日数でも、確定群の 800 mg/day 投与量群で 7 日以内の効果発現が 9 例中 7 例 (77.8%) に見られ、1,200 mg/day 投与量群の 5 例中 3 例 (60%) に比べやや多

Table 2. Mycological data

Specimen	Definite mycoses	Suspected mycoses
Sputum	5 <i>A. niger</i>	1 5 <i>Candida</i> sp. 4
	<i>Aspergillus</i> sp.	1 <i>C. glabrata</i> 1
	<i>C. neoformans</i>	1
	<i>Candida</i> sp.	1
	<i>A. niger</i> & <i>C. albicans</i>	1
Pleural effusion	1 <i>Candida</i> sp.	1
Bronchial aspirates	4 <i>C. albicans</i>	1 2 <i>C. albicans</i> 2
	<i>A. fumigatus</i>	1
	<i>C. neoformans</i>	1
	<i>C. albicans</i> & <i>C. krusei</i>	1
Transbronchial lung biopsy	2 <i>C. neoformans</i>	2
Throat swab		1 <i>C. albicans</i> 1
Blood	9	
	6 blood	
	<i>C. albicans</i>	5
	<i>C. parapsilosis</i>	1
	8 lysis centrifugation	
	<i>C. albicans</i>	4
	<i>C. parapsilosis</i>	3
	<i>C. tropicalis</i>	1
Autopsied lung	1 <i>Candida</i> sp.	1
IVH catheter	2 <i>C. parapsilosis</i>	1
	<i>Candida</i> sp.	1
Urine	4 <i>C. albicans</i>	1
	<i>Candida</i> sp.	1
	<i>C. parapsilosis</i>	2

Table 3. Mycological efficacy of miconazole

	Eradicated	Decreased	Persisted	Increased	Eradication rate
Definite mycoses	9	3	6	0	50%
Candidemia	6	2	1	0	67%
Pulmonary candidiasis	1	0	1	0	50%
Urinary candidiasis	1	0	0	0	100%
Pulmonary aspergillosis	0	0	4	0	0%
Pulmonary cryptococcosis	1	1	0	0	50%
Suspected mycoses					
Pulmonary mycoses	2	1	1	0	50%
Total	11	4	7	0	50%

Table 4. Clinical efficacy of miconazole

	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Definite mycoses	6	7	1	7	62%
Candidemia	5	4	0	1	90%
Pulmonary candidiasis	0	1	0	1	50%
Urinary candidiasis	0	1	0	0	100%
Pulmonary aspergillosis	0	0	1	4	0%
Pulmonary cryptococcosis	1	1	0	1	67%
Suspected mycoses	2	10	8	6	46%
Fungemia	0	5	3	3	45%
Pulmonary mycoses	1	3	4	2	40%
Mycoses	1	2	1	1	60%
Total	8	17	9	13	53%

Table 5. Clinical efficacy and daily dosage

Daily dose (mg/day)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Definite mycoses					
400	0	0	0	2	0
800	4	4	1	1	80
1,200	2	3	0	4	56
Suspected mycoses					
200	0	1	0	0	100
400	0	3	0	0	100
800	2	6	7	5	40
1,200	0	0	1	1	0

い傾向であった (Table 6)。重症度別に検討した臨床効果では、軽症および中等症で有効率 59.4% (19/32)、重症で 40% (6/15) であった。

4. 副作用

投与症例 63 例中 11 例 (17.5%) に副作用がみられた。主なものは嘔気、嘔吐、食欲不振などの消化器症

Table 6. Duration for improvement and daily dosage

Daily dose (mg/day)	Duration for improvement		
	1-7	8-14	15-(day)
Definite mycoses			
800	7	1	1
1,200	3	2	
Suspected mycoses			
200		1	
400	2	1	
800	11	1	3
1,200	1		
Total	24	6	4

Table 7. Adverse reaction to miconazole

Adverse reaction	No. of cases
Nausea, Vomiting, Anorexia	10
Eruption	1
Blurred vision	1
Headache	2

Daily dose (mg/day)	Adverse reaction (%)
200	0/2 (0)
400	1/9 (11)
800	7/38 (18)
1,200	3/13 (23)

状で10例にみられ、このうち4例で投与を中止した。そのほかに皮疹1例（投与中止）と頭痛2例、目のかすみ1例がみられた。投与量別の検討では、800 mg以下の投与群で16.3%、1,200 mg投与群で23.1%であった（Table 7）。臨床検査値異常は63例中6例（9.5%）に見られ、すべて800 mg/day投与群であった。内訳は肝機能異常が3例（GOT, GPTの上昇2例、高ビリルビン血症1例）で、そのほか腎機能異常1例、高コレステロール血症1例、貧血、血小板減少1例であった。

5. 血清学的検査法

カンジダ血症11例における各種血清診断法の結果では、 β -グルカン は11例中7例（63.6%）に陽性であった。CAND-TECは2倍以上を陽性とすれば10例中10例（100%）、4倍以上を陽性とすれば7例

（70%）が陽性であり、また、マンナン抗原も同様に10例中6例（60%）が陽性であった。しかし、D-アラビニトールは7例中2例（28.6%）と他の検査法に比べやや低い陽性率であった。肺カンジダ症では症例数が少ないためその意義を決定できなかったが、CAND-TECだけが4例中3例（75%）陽性ですべて4倍であったが、他の検査法はすべて陰性であった。

アスペルギルス症では、4例中3例（75%）でアスペルギルス抗体が陽性であったが、 β -グルカンを含め他の検査法はすべて陰性であった（Table 8）。肺クリプトコックス症では、4例中3例（75%）で、クリプトコックス莢膜抗原が陽性であったが、やはり他の検査法では陽性例は見られなかった。

真菌症の疑いも含めすべて検査がなされた37例で β -グルカンとCAND-TECの相関を検討したが、 $R=0.41$ で、Studentのt法による相関係数の検定で $p<0.02$ と統計学的にも有意な相関がみられた（Fig. 1）。しかし、 β -グルカンとD-アラビニトール/クレアチニン比の相関は両検査が同時に実施された21例ではほとんどみられず（ $R=0.17$ ）、D-アラビニトール/クレアチニン比とCAND-TECの相関も同時に行われた23例では $R=-0.06$ と認められなかった。

III. 考 察

深在性真菌症はcompromised hostの増加などとともに増えているが、その確定診断は一般に困難で、日常臨床の場では抗真菌剤の投与の決定や効果の判定はややもすると曖昧になることが多い。我々はその診断の根拠として、真菌血症では血液からlysis centrifugationやBCBスライドを装着したカルチャーボトルより真菌が分離されることを挙げた。一般に血液中

Table 8. Serological diagnosis in aspergillosis and cryptococcosis

Diagnosis	Specimen	Fungi	Anti-aspergillus antibody	Beta-glucan (pg/ml)
Pulmonary aspergillosis	Sputum	<i>A. niger</i>	+	-(0)
Aspergilloma	Bronchial aspirate	<i>A. fumigatus</i>	+	-(16)
Aspergilloma	Sputum	<i>Aspergillus</i> sp.	+	-(8)
ABPA	-	-	-	-(0)

Diagnosis	Specimen	Fungi	Cryptococcal antigen	Beta-glucan (pg/ml)
Pulmonary cryptococcosis	Bronchial aspirate	<i>C. neoformans</i>	-	ND
Pulmonary cryptococcosis	Percutaneous aspirate	<i>C. neoformans</i>	+(64×)	ND
Pulmonary cryptococcosis	Transbronchial lung biopsy	<i>C. neoformans</i>	+	-(0.7)
Pulmonary cryptococcosis	Sputum	<i>C. neoformans</i>	+(8)	-(22)

ND: not done

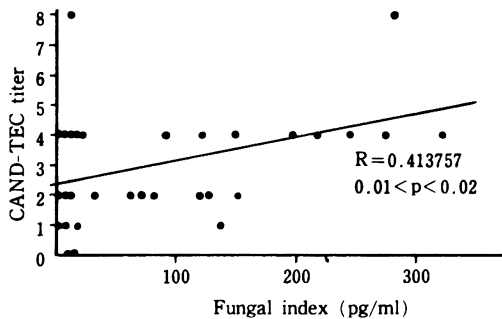


Fig. 1. Correlation between fungal index and CAND-TEC titers (n=37).

からの真菌の分離頻度は7%以下などと低率な分離頻度の報告が多かった。我々はすでに、lysis centrifugation法を用いて、真菌血症の分離頻度がカルチャーボトルの7.1%から11.1%へと明らかに増加することを報告したが¹⁾、今回の検討でも優れた診断法であることが再確認された。しかし、真菌の培養が本法で短縮されたとはいえ数日かかるため、迅速性では抗

原の検出など血清学的診断法がより優れていると思われる。特にカンジダ症では、マンナンやβ-グルカン、易熱性糖蛋白ないし宿主内で変化を受けた抗原や、カンジダ属の代謝産物であるD-アラビニトールを検出する方法などが優れた検査法であることが報告された⁶⁾。今回、これら検査法の感度とそれぞれの間の相関を検討した。

カンジダ血症ではβ-グルカン、マンナン、CAND-TEC (4倍以上を陽性とすれば)とも60~70%であり、D-アラビニトールが他の検査法に比較しやや感度が低かった。なおD-アラビニトール/クレアチニン比は抗真菌剤投与後すぐに低下することが知られているが⁷⁾、真菌が分離された我々の確定症例ではそれほど陽性率は高くなかったことは代謝産物であるD-アラビニトールの測定は、血清中のL-アスコルビン酸による障害やカンジダの増殖の停止、患者の免疫の回復など種々の影響により感度が低下する可能性が示唆された。したがって現在のところ単一の抗原検査法では感度的にまだまだ不十分であり、複数の検査法を実施し総合的に診断すべきであると思われた。なお、特異性に関しては今回は検討しなかったが、CAND-TEC

はリュウマチ因子での疑陽性など特異性に問題が指摘され、報告によってはその診断的意義を疑問視するものも見られる⁹⁾。カンジダ属の細胞壁の成分であるマンナンや β -グルカンの相関が推定されたが、今回の検討では β -グルカンとCAND-TECに若干の相関がみられる程度であった。

なお、アスペルギローマではアスペルギルス抗体が症例数は少ないものの、陽性率が高く、肺クリプトコックス症でもクリプトコックスの荚膜抗原の陽性率が高く、従来の80~90%の陽性率とほぼ同様の結果であり⁹⁾、これらの疾患では血清学的検査法が臨床的にきわめて有用であることが確認された。また、エンドキシンテストDとエンドスペシーの差より β -グルカンを推定する基礎的研究では、カンジダだけでなく、アスペルギルスなどの培養でも陽性になることが知られているが、今回の臨床的検討では、カンジダ症以外は陰性であった。

さて、治療に関しては、アムホテリシンBやフルシトシン(5FC)が従来より深在性真菌症に投与されていたが、副作用が多いため、軽症例においては投与が躊躇されたり、投与が不可欠の例においても途中で副作用のため投与を中止せざるを得ないなど治療に制約をきたすことも多い。一方、1967年Jassen社で開発されたImidazole系抗真菌剤のmiconazoleはこれらに比べ、安全性が高いことが知られている。池本らの検討では、アムホテリシンBや5FCと比べ臨床効果では、両者間に統計学的に有意の差はないものの、真菌学的効果ではmiconazoleが有意に優れ、また副作用発現率もアムホテリシンBに比べ有意に低いことが報告された¹⁰⁾。

今回のmiconazoleの臨床的検討では、カンジダ症、特にカンジダ血症に対しては有効率88.9%と優れた臨床効果を認めたと³⁾、アスペルギルス症や肺クリプトコックス症では症例数が少ないものの、やや臨床効果は劣るものであった。我々のmiconazoleの試験管内抗菌力の検討では、*A. fumigatus* 18株の最小発育阻止濃度(MIC)は0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、*Cryptococcus neoformans* 2株のMICは0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し¹¹⁾、臨床効果とやや矛盾する結果であったことは、本剤の体内動態の面で肺への移行は低くないものの、より高濃度の薬剤の存在が病巣では必要であり、アスペルギローマなどでは病巣局所への投与などを考慮すべきであると考へた。

今回の検討では投与量による臨床効果の違いが明確でなかったのは少ない症例数のためと考えられたが、一般に軽症例にはやや少ない量が投与されることが多

く、我々の症例でも800 mg/day投与群が効果発現日数が短く軽症例が多いことなどが影響したものと思われた。

副作用に関しては消化器症状が主であり、臨床検査値異常も肝機能障害が主で、軽症で頻度も低いことより、安全性が確認された。

文 献

- 1) 安岡 彰, 河野 茂, 前崎繁文, 山田 洋, 賀来満夫, 宮崎幸重, 古賀宏延, 原 耕平: Lysis centrifugationによる血液培養の真菌検出における基礎的ならびに臨床的検討。感染症誌 65: 838~843, 1991
- 2) 宮崎幸重, 河野 茂, 笹山一夫, 山田 洋, 安岡彰, 道津安正, 山口恵三, 廣田正毅, 原 耕平: リムルステスト及びD-arabinitol測定による深在性真菌症の迅速診断法—その基礎的検討—。感染症誌 63: 797~800, 1989
- 3) 谷口彰良, 保 直行, 石川千恵子, 手計雅彦, 久保俊久, 荒木 一, 出井敏雄, 久米 光, 奥平雅彦: 内臓カンジダ症における血清カンジダマンナンのラテックス試薬による検出。Jpn. J. Med. Mycol. 32: 197~203, 1991
- 4) Soyama K, Ono E: Enzymatic fluorometric method for the determination of D-arabinitol in serum by initial rate analysis. Clin. Chim. Acta 149: 149~154, 1985
- 5) 篠田孝子, 池田玲子, 西川朱実, 大塚盛男, 二見修平, 定本伸也, 佐々木泰治: クリプトコックス症診断用ラテックス試薬の開発と評価。Jpn. J. Med. Mycol. 30: 211~221, 1989
- 6) Kohno S: Serological diagnosis of deep-seated mycoses. Asian Med. J. 34: 460~466, 1991
- 7) 島崎千尋, 稲葉 享, 村頭 智, 奥 成顕, 伊藤邦彦, 武田信英, 浦 恭章, 中西 忍, 西尾 晃, 春山春枝, 中川雅夫, 藤田直久, 濱田浩吉: 造血管腫瘍に合併した深在性カンジダ症に対するMiconazoleの有用性—D-arabinitolを指標として—。化学療法の領域 6: 1755~1760, 1990
- 8) Phillips P, Dowd A, Jewesson P, Radigan G, Tweeddale MG, Clarke A, Geerel I, Kell M: Nonvalue of antigen detection immunoassays for diagnosis of candidemia. J Clin. Microb. 28: 2320~2326, 1990
- 9) 河野 茂: 真菌感染症に対するfluconazoleの有用性。Compromised hostの感染症をめぐって。上田泰, 清水喜八郎編, メヂカルジャーナル社, p 229~246, 1991
- 10) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 今野 淳, 大泉耕太郎, 福嶋孝吉, 伊藤 章, 副島林造, 二本芳人, 蝶良英郎, 田村正和, 原 耕平, 鈴山洋司: ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床成績。Jap. J. Antibiotics 37: 615~662, 1984
- 11) 山田 洋, 河野 茂, 前崎繁文, 賀来満夫, 古賀宏

延, 原 耕平: Semisolid - SAAMF (synthetic amino acid medium, fungal) を用いたマイクロ希釈法の酵母状真菌に対するアゾール系抗真菌剤の薬剤

感受性測定法としての有用性. *Chemotherapy* 39: 577~582, 1991

CLINICAL STUDY OF MICONAZOLE IN DEEP-SEATED MYCOSES WITH EVALUATION OF SEROLOGICAL DIAGNOSIS

Shigeru Kohno¹⁾, Kohtaro Mitsutake¹⁾, Tetsuhiro Noda¹⁾
 Haruko Matsuda¹⁾, Shigefumi Maesaki¹⁾, Akira Yasuoka¹⁾,
 Mitsuo Kaku¹⁾, Hironobu koga¹⁾, Kohei Hara¹⁾,
 Iwamoto Masanori, Inoue Yuichi, Toru Ishino,
 Kiyo Fujita, Masao Nakatomi, Osamu Sakito,
 Naomi Ito, Kazuo Sasayama, Masamoto Nakano,
 Kenji Irifune, Koichi Watanabe, Takeshi Ishizaki,
 Makiko Seto, Genichiro Mameya, Kenichi Tanaka,
 Touru Fujino, Hiroshi Yamada, Hideo Mashimoto,
 Naofumi Suyama, Jun Araki, Sadahiro Asai,
 Tatsuya Katsumata, Rokushi Oka, Akira Sakamoto,
 Takashige Miyazaki, Kiyoyasu Fukuhima, Kazuhiro Okuno,
 Masahiro Yatsugi, Miyako Ishiguro, Tetsuro Kanda,
 and Toshiyuki Oe

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine,
 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Co-study Hospitals of Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

Sixty three cases of deep-seated mycosis, mainly complications of diseases of the central nervous system or lung, were treated with daily doses of 800—1,200 mg of miconazole for 20.1 ± 12.2 days. Mycological eradication rates were 50% (9 of 18) for confirmed cases of deep-seated mycosis, and 66.7% (6 of 9) for candidemia. Clinical response rates were 61.9% (13 of 21) for confirmed cases of deep-seated mycosis and 90% (9 of 10) for candidemia. Side effects, including abdominal symptoms in 10 cases, of miconazole were observed in 11 of 63 cases (17.5%). Abnormal laboratory data, such as liver dysfunction in 3 cases, were observed in 6 of 63 cases (9.5%). Sero-diagnostic methods for deep-seated mycoses were studied. To measure the fungal index mean beta-glucan, we used the endotoxin test D minus endoscopy, with positive results of greater than 60 pg/ml in 7 of 11 cases (63.6%) of candidemia. Cand-Tec titers of more than $4 \times$ were seen in 7 of 10 cases (70%), and mannan was positive in 6 of 10 cases (60%). However, a D-arabinitol/creatinine ratio of more than 2.0 was seen in only 2 of 7 cases. In pulmonary aspergillosis, anti-aspergillus antibody was positive in 3 of 4 cases. In pulmonary cryptococcosis, capsular antigen was positive in 3 of 4 cases. These data suggest that a combination of various serodiagnostic methods is useful for diagnosing in deep-seated mycoses.