

血液悪性腫瘍に併発した深在性真菌症におけるミコナゾールの有効性と  $\beta$ -D-glucan の検討

津田昌一郎・三澤 信一・堀池 重夫・平川 浩一  
 葛山由布子・中井 浩之・芹 生 卓・高島 輝行  
 谷脇 雅史・加嶋 敬

京都府立医科大学・第三内科\*

横 田 昇 平

京都府立与謝の海病院第一内科

西 垣 光

大津市民病院内科

西 田 一 弘

丸太町病院内科

中 川 均・藤 井 浩

京都第一赤十字病院第三内科

今 西 仁

済生会京都府病院内科

田 中 新 司

湖北総合病院内科

中 井 哲 郎・大川原 康 夫

愛生会山科病院内科

(平成5年4月16日受付・平成5年6月10日受理)

1989年8月～1991年8月までに京都府立医科大学・第三内科および関連7施設に入院した血液疾患患者に併発した真菌感染症13例およびその疑い23症例の計36例を対象とし、miconazole (MCZ) の有効性と経過中の $\beta$ -D-glucan値の推移を検討した。MCZの有効率は確診例で38.5% (5例/13例), 疑診例で47.8% (11例/23例), 全体で44.4% (16例/36例)と満足できる結果がえられたが肺真菌症およびその疑い症例での成績がそれぞれ28.5% (2例/7例), 25% (2例/8例)と不良で全体の有効率を上げるためには肺真菌症を克服することが肝要と思われた。 $\beta$ -D-glucan値はおおむね真菌感染の病勢を反映したが, 偽陰性例が存在することが確かめられた。したがって, 高値であれば真菌感染症が強く疑われるが, 低値でも真菌感染症を否定できないと考えられた。

**Key words:** 白血病, miconazole, 深在性真菌症,  $\beta$ -D-glucan

白血病を主とする血液疾患の治療を円滑に遂行するためには, 原疾患の治療のみならず, あわせて感染症対策, DIC対策, 栄養対策などの補助療法を十分に行うことが不可欠である<sup>1)</sup>。なかでも, 経過中に併発する種々の感染症は, その対策を誤るとただちに患者の生命に直結するためもっとも重要な課題である。

血液疾患に併発する感染症の特徴は, 健常人にはほとんど起こらない日和見感染<sup>2)</sup>が容易に発症することである。カリ－ニ肺炎はST合剤 (sulfamethoxazole/trimethoprim) の予防投与によりほとんどその発症をみなくなった。一方, Cytomegalovirus感染症やHerpes virus感染症には抗ウイルス剤のganciclovirやacyclovir<sup>2,3)</sup>が臨床

\* 京都市上京区河原町広小路梶井町

に供されるに至っている。細菌感染症については、年々耐性菌が増加しているものの、これまでより  $\beta$  ラクタム剤を中心に種々の抗生剤が開発され、さらにそれら薬剤の特性を生かした投与方法の工夫によりほぼ克服することが可能になってきた。しかし、真菌感染症、特に深在性真菌感染症にあつては、種々の検査法および抗真菌剤が開発されているものの<sup>4,5)</sup>、その正確な診断が困難で治療成績も細菌感染症のようなレベルには到達していないのが現状である。

今回我々は血液疾患に併発した深在性真菌感染症およびその疑い症例に imidazole 系の静注用抗真菌剤である miconazole (MCZ) を投与しその有効性と安全性を検討すると同時に、現在深在性真菌感染症診断の指標に汎用されている真菌の細胞壁の主要骨格成分である  $\beta$ -D-glucan 値の経時的変化ならびに信頼性についても検討した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

1989年8月～1991年8月までに京都府立医科大学・第三内科および関連7施設に入院した血液疾患患者に併発した真菌感染症およびその疑い症例51例を対象とした。

感染病巣あるいは血液、胸水、腹水、髄液などの closed system より直接真菌が証明された場合、真菌感染症とした。また剖検で真菌症と診断できた症例も集計に入れた。白血球が減少した症例で(好中球  $500/\mu\text{l}$  以下)、抗生剤による empiric therapy が無効で臨床上、真菌感染が強く疑われるとき真菌症疑いとした。

### 2. 投与方法

(1) Miconazole の投与方法と  $\beta$ -D-glucan の測定

原則として、miconazole (MCZ) を初回 200 mg より開始し、以後 400 mg を 2～3 回、30～60 分で点滴静注した。投与期間は原則として 2 週間以上とした。MCZ の投与量は症状に応じて適宜増減した。

Toxicolor test の値から Endospecy test の値を除いた値を  $\beta$ -D-glucan 値とし<sup>9)</sup>、MCZ 投与直前に第 1 回目の、投与後 1～2 週間経過したところで第 2 回目の測定を行った。3 回目以降の測定は症例に応じて適宜行った。

### (2) 効果判定

熱型、 $\beta$ -D-glucan 値、画像診断で効果を判定した。熱型でみる場合は MCZ 投与後 1 週間以内に平熱まで改善したものを著効、2 週間以内に平熱まで改善したものを有効とし、それ以外は無効とした。

$\beta$ -D-glucan 値の評価については 15 pg/ml 以上減少したとき有効とした。15 pg/ml 以上を真菌感染疑いとし、25 pg/ml 以上のときは強く疑った。画像診断で感染病巣が follow できる場合はその変化を判定に考慮した。

そのほか、熱型でしか評価できない深在性真菌症疑い症例の中で、MCZ の投与と同時期に抗生剤の変更があつた症例は除外した。しかし抗生剤の同時変更があつても  $\beta$ -D-glucan や画像所見が評価できれば評価の対象とした。

## II. 成績

### 1. 評価対象症例とその背景

MCZ 総投与症例数は 51 例であつたが、MCZ 投与前後で抗生剤の変更が行われていた 10 症例、腫瘍熱の 2 症例、MCZ の投与期間不足の 1 例が除外例、副作用による中止の 1 例と retrospective に真菌症の所見が認められなかった 1 症例が脱落例となつたため、評価対象症例は 36 例であつた。このうち、1 例は  $\beta$ -D-glucan 値より評価した。

年齢分布は 30 歳～86 歳まで男性 20 例、女性 16 例であつた。男女の平均年齢はそれぞれ 56 歳と 44 歳で、全体の平均年齢は 58.9 歳であつた。

基礎疾患の内訳は acute myelogeneous leukemia (AML) 15 例、acute lymphoblastic leukemia (ALL) 2 例と急性白血病が 17 例で全体の 47.3% を占めていた。そのほか、chronic myelogeneous leukemia (CML) 3 例、malignant lymphoma 8 例、myelodysplastic syndrome (MDS) 3 例、myeloma 4 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例であつた。

真菌感染症の内訳は、確診例が 13 例、疑診例が 23 例であつた。確診例の内訳は肺真菌症 7 例、*Candida* 血症 4 例、播種型深在性真菌症 1 例、尿路真菌症 1 例であつた。肺真菌症例では 4 例で *Candida* sp. が *Geotrichum* sp., *Aspergillus fumigatus*, *Candida* sp. と *Aspergillus fumigatus* がそれぞれ起因真菌であつた。播種型深在性真菌症の 1 例は、剖検で左肺、胸膜、心筋、横隔膜、肝臓、脾臓に *Aspergillus fumigatus* が認められた。疑診例の内訳は真菌症疑いがもつとも多く 14 例で、肺真菌症疑いが 3 例、真菌性肝膿瘍疑いが 1 例であつた (Table 1)。

確診例の確定理由をみると、肺真菌症 7 例では剖検によるものが 4 例 (30.8%; 4 例/13 例)、肺生検、気管支ファイバーによる肺胞洗浄液、喀痰培養によるものがそれぞれ 1 例ずつであつた。*Candida* 血症では 4 例のうち 3 例で血液より *Candida* sp. が証明され

Table 1. Variety of fungal infections and clinical efficacy

Infections	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%) rate
(Mycosis)					
<i>Candida</i> Pneumonia	4		2	2	2/4 (50)
<i>Aspergillus</i> Pneumonia	1			1	0/1 (0)
<i>Candida</i> & <i>Aspergillus</i> Pneumonia	1			1	0/1 (0)
<i>Geotrichum</i> Pneumonia	1			1	0/1 (0)
Pulmonary Mycosis	7		2	5	2/7 (28.6)
Candidemia	4		2	2	2/4 (50)
Disseminated deep-seated mycosis	1			1	0/1 (0)
Urinary candidiasis	1		1		1/1 (100)
Subtotal	13		5	8	5/13 (38.5)
(S/O Mycosis)					
S/O Fungal pneumonia	8	1	1	6	2/8 (25)
S/O Fungal liver abscess	1			1	0/1 (0)
S/O other fungal infection	14	3	6	5	9/14 (63.4)
Subtotal	23	4	7	12	11/23 (47.8)
Total	36	4	12	20	16/36 (44.4)

S/O: suspected of

(23.0%; 3例/13例), 1例ではIVHチューブの先端より *Candida* sp. が分離された。そのほか尿培養から1例であった (Table 2)。通常、喀痰や尿から分離された *Candida* sp. は起因真菌と確定できないが、連続して大量分離され、さらに関連病巣が存在したの起因真菌とした。

MCZの1日投与量は800mgの症例が25例ともっとも多く、投与期間は63.8%の症例(23例)で15日以上であった。

## 2. 臨床成績

### (1) 感染症別臨床効果 (Table 1)

確診例についてみると、*Candida* 血症と尿路真菌症ではそれぞれ50% (2例/4例), 100% (1例/1例)と良好な成績を認めたが、肺真菌症では *Candida* sp. が起因菌となった2例にしか有効性が認められず、28.6% (2例/7例)の有効率であった。播種型深在性真菌症でも有効性が認められなかったため、確診例全体での有効率は38.5% (5例/13例)であった。疑診例でも肺真菌症疑いの有効率が25.0% (2例/8例)と不良であったため、その他真菌症疑いの有効率が64.3% (9例/14例)と良好であったが、全体の有効率は47.8% (11例/23例)であった。

### (2) 真菌学的効果 (Table 3)

確診例から分離された5株の *Candida* sp., 2株の *Aspergillus fumigatus* が真菌学的に効果を判定し得た。除菌効果は *Candida* sp. で40% (2株/5株), *Aspergillus fumigatus* では50% (1株/2株)であった。本来カンジダ属の方がアスペルギルス属に比し抗真菌剤に対する感受性が高いはずであるが<sup>9)</sup>, 今回のような結果になったのはterminal stageが多かったこと、カンジダ属が証明された症例はなかでも全身状態が不良であったことより、宿主要因が強く影響したものと考えられた。

### (3) 好中球数と臨床効果 (Table 4)

MCZ投与前後の好中球数の変動と臨床効果をまとめた。MCZ投与前の好中球数別に有効率をみると、100/ $\mu$ l以下の症例でも46.2% (6例/13例)と良好であった。101~500/ $\mu$ lでは50% (2例/4例), 501/ $\mu$ l以上では42.1% (8例/19例)であった。MCZ投与前後も好中球数がほとんどないに等しいとき(100/ $\mu$ l以下)の有効率は17% (1例/6例)であったが、経過中に好中球が増加した群では55.6% (5例/9例)と上昇した。これらの結果は細菌感染症のときと同様であり、真菌感染にも好中球が主に働いていることを

Table 2. Thirteen cases of mycosis and their clinical isolates

Infections	No. of cases	Clinical isolates
<i>Candida</i> pneumonia	4	Autopsied lung: <i>Candida</i> sp. Autopsied lung: <i>Candida</i> sp. Sputa: <i>Candida</i> sp. BAL: <i>Candida</i> sp.
<i>Aspergillus</i> pneumonia	1	Lung biopsy: <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Candida</i> & <i>Aspergillus</i> pneumonia	1	Autopsied lung: <i>Candida</i> sp. <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Geotrichum</i> pneumonia	1	Autopsied lung: <i>Geotrichum</i> sp.
Candidemia	4	Blood: <i>Candida</i> sp. Blood: <i>Candida</i> sp. Blood: <i>Candida</i> sp. Tip of IVH catheter: <i>Candida</i> sp.
Urinary candidiasis	1	Urine: <i>Candida</i> sp.
Disseminated deep-seated mycosis	1	Autopsied lung, pleura, diaphragm, myocardium, liver, spleen: <i>Aspergillus fumigatus</i>

BAL: bronchoalveolar lavage

Table 3. Mycological response

Clinical isolates	(from mycosis) No. of strains	mycological response			Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	
<i>Candida</i> sp.	5	2		3	2/5 (40 %)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	1		1	1/2 (50 %)
Total	7	3		4	3/7 (42.9 %)

Table 4. Clinical efficacy rate and granulocyte counts

After treatment (/ $\mu$ l)	0~100	101~500	501~	Total
Before treatment (/ $\mu$ l) 0~100	17 % ( 1/ 6)	60 % ( 3/ 5)	100 % ( 2/ 2)	46.2% ( 6/13)
101~500		100 % ( 2/ 2)	0 % ( 0/ 2)	50 % ( 2/ 4)
501~	50 % ( 1/ 2)	100 % ( 1/ 1)	37.5% ( 6/16)	42.1% ( 8/19)
Total	25 % ( 2/ 8)	75 % ( 6/ 8)	40 % ( 8/20)	44.4% (16/36)

Efficacy rate=excellent and good/No. of cases evaluated

反映しているものと思われる。

(4)  $\beta$ -D-glucan 値の推移と臨床効果 (Fig. 1 a, b)

MCZ 投与前後で  $\beta$ -D-glucan 値の測定が行われていた 12 例について、その変化を MCZ の有効群 (6 例; Fig. 1 a) と無効群 (6 例; Fig. 1 b) に分けて示した。有効群 6 例では全例で  $\beta$ -D-glucan 値が低下したが (100% (6 例/6 例)), MCZ 投与前値が 15 pg/ml

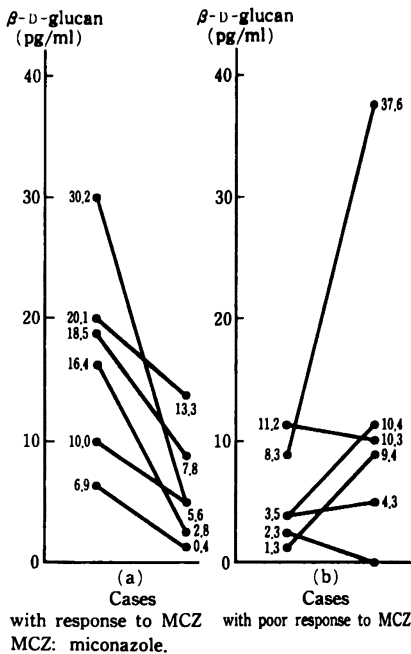


Fig. 1. Changes of serum  $\beta$ -D-glucan titers.

以上の症例は 4 例で、2 例は 10 pg/ml 以下であった。経過中に 15 pg/ml 以上変化したのは 1 例のみであった。一方、無効群 6 例では、 $\beta$ -D-glucan 値が増加したのは 4 例であったが (66.7% (4 例/6 例)), 15 pg/ml 以上変化したのはわずかに 1 例だけであった。残りの 2 例はわずかに低下していた。

(5) 確定診断例での  $\beta$ -D-glucan 値の推移 (Table 5)

剖検で確診できた症例で、生前に  $\beta$ -D-glucan が頻りに測定されていた 2 症例を Table 5 に示した。2 例とも剖検では組織学的に確実な真菌病巣を有していたにもかかわらず生前の  $\beta$ -D-glucan 値は低値で推移した。

(6) 副作用と臨床検査値異常

副作用として、皮疹、下痢、悪心・嘔吐がそれぞれ 1 例ずつにみられた。いずれの症例も MCZ の 1 日投与量は 800 mg であった。

皮疹は 50 歳男性の AML 症例に、MCZ 投与後 4 日目に出現したが、軽度であったので MCZ を継続投与したところ 12 日目に自然消失した。下痢は 86 歳男性の骨髄腫症例に生じた。MCZ 投与後 7 日目より軟便となり、11 日目より水様性の下痢に変化したので 20 日目に MCZ の投与を中止したところ速やかに改善した。悪心・嘔吐は 30 歳女性の AML 症例に出現した。程度が中等であったため、ただちに MCZ を中止したところ速やかに消失した。

臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 考 察

深在性真菌症では、その正確な診断が困難なため、視診で診断できる皮膚真菌症や鷲口瘡と異なり、治療

Table 5. Antemortem serum  $\beta$ -D-glucan titers in the lifetimes of autopsied cases

Case	Fungus isolated	Dose of MCZ	$\beta$ -D-glucan	Antemortem isolates
66 yo. ♂ CML in BC <i>Candida</i> pneumonia	<i>Candida</i> sp. from lung	800 mg/d	5.6→2.3→ 1.0→0.1 pg/ml	<i>Candida</i> sp. (urine)
54 yo. ♀ AML Disseminated deep-seated mycosis	<i>A. fumigatus</i> from lung, pleura, diaphragm, liver, myocardium	800 mg/d	1.3→1.1→ 9.4→1.5 pg/ml	<i>P. aeruginosa</i> (sputum)

AML: Acute myelogenous leukemia, CML in BC: Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis.  
MCZ: miconazole.

の開始時期が遅れることが往々にしてある。特に、白血病を主とする血液疾患患者に併発する深在性真菌症は、がん化学療法による粘膜 barrier の脆弱性や宿主好中球数の減少に加え細菌との複合感染の形をとることが多いため重症化しやすく、治療開始のタイミングの誤りが患者の死亡につながることが多い。したがって、深在性真菌症の治療には、早期診断と適切な抗真菌剤の投与、および正確な病勢把握が臨床上重要である。

今回、我々は血液疾患の経過中に併発する真菌感染症対策に、治療薬として imidazole 系の抗真菌薬である miconazole (MCZ) を、補助診断と病勢把握の一手段として  $\beta$ -D-glucan を用い、それらの有用性と信頼性について検討した。

MCZ は、確診例で 38.5% (5 例/13 例)、疑診例で 47.8% (11 例/23 例)、全体で 44.4% (16 例/36 例) の有効率を得た。これらの結果は、同じ血液疾患での外山らの成績 (確診例: 42%, 疑診例 69%)<sup>7)</sup> におよばなかったが、評価対象症例の原疾患の重症度の違いと、確診例に剖検で診断がついた症例を入れたことを考えると、非常に満足すべき結果であったと考えられる。

しかし、評価対象症例の 41.7% (15 例/36 例) を占めていた肺真菌症およびその疑い症例で満足な結果が得られなかったことより、肺真菌症には検討すべき多くの課題があり、全体の有効率を上げるためには肺真菌症での効果をいかに上昇させるかが肝要と考えられた。今回の結果より、肺真菌症および疑い症例には、十分量の MCZ の投与 (1,200 mg) が必要であり、症例に応じて MCZ の気管あるいは空洞内への局所投与<sup>8,9)</sup> を併用すべきと考えられた。また polyene 系抗真菌剤の amphotericin B の吸入療法や flucytosine (5-FC) の経口投与など他の抗真菌剤との併用も必要であろう。

真菌感染症の補助診断にはカンジダ属に対するマンナン抗原、D-アラビニトール、カンジダ抗原、アスペルギルス属に対するアスペルギルス抗原、クリプトコッカス属に対するクリプトコッカス抗原などの検査があるが、これらは菌種が限られ、関節リウマチなどの膠原病で疑陽性に出るものがあるため<sup>10)</sup>、今回我々は真菌の感染があれば菌種に関係なく陽性となる真菌の骨格成分である  $\beta$ -D-glucan<sup>11)</sup> を補助診断として用いた。

真菌感染症における  $\beta$ -D-glucan の信頼性に関する多くの報告<sup>12,13)</sup> をみると、 $\beta$ -D-glucan 値は真菌感染症の病勢をよく反映して有用な検査であるとされてい

る。今回、我々も経過中の  $\beta$ -D-glucan 値の推移を検討したが、MCZ 有効群では 6 例全例で減少、無効群では 66.7% (4 例/6 例) の症例で増加傾向を示し、 $\beta$ -D-glucan 値はおおむね真菌感染症の病勢を反映したといえる。しかし、有効群でも無効群でも  $\beta$ -D-glucan 値が低値のまま推移した症例があり、さらに剖検例の生前の  $\beta$ -D-glucan 値が低値で推移していたことより偽陰性例が存在することが確かめられた。

一般に我々が用いたリムルステスト<sup>14)</sup> を基本とした Toxicoler test と Endospesy test の値を  $\beta$ -D-glucan 値とする測定法は、透析膜成分、 $\gamma$ -globulin 製剤などの蛋白製剤、ticarcilin, cefmenoxime, imipenem などの抗生剤、カリニ肺炎の予防・治療に用いられる ST 合剤で偽陽性がでる可能性のあることが確かめられている<sup>15)</sup> が、偽陽性が疑われた症例は今回の評価対象症例の中にはなかった。臨床問題となるのは偽陰性例と思われる。偽陰性の原因については推察の域をでないが、1) 現行の測定法では血漿を過塩素酸処理した際に、 $\beta$ -D-glucan が高濃度に血液中に存在するときは過塩素酸により沈殿したタンパク中に混じってしまうため血清中の値が低くなる<sup>16)</sup>、2) 周囲の肉芽組織<sup>17)</sup> を持つような深在性真菌病巣では  $\beta$ -D-glucan が血中に流出しにくい、3) 血中の  $\beta$ -D-glucan を中和するような因子の存在する可能性などを考えている。

したがって、真菌感染症の補助診断としての  $\beta$ -D-glucan は、高値であれば診断的価値は高く、その変化は病勢を反映すると考えられるが、低値で推移しても真菌感染症は否定できないことを認識すべきであり、診断の信頼度を高めるためには他の検査の値との相関も検討すべきと考えられた。また、実際の治療にあたっては、好中球減少時の抗生剤無効の感染症には速やかに十分量の抗真菌剤を投与し、臨床経過とあわせて  $\beta$ -D-glucan 値をみるのが肝要であると思われる。

本論文の主旨は第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1992 岡山) にて発表した。

#### 文 献

- 1) 津田昌一郎: 支持療法—感染症。阿部達生, 谷脇雅史, 津田昌一郎共編, 進行がんの化学療法, 1 版, pp.173~191, 金芳堂, 京都, 1990
- 2) 津田昌一郎: 白血病の補助療法。阿部達生編著, 造血器腫瘍アトラス 2 版, pp.143~148, 医事新報社, 東京, 1991
- 3) 小椋美智則, 大野竜三: 支持療法—ウイルス, 真菌, 原虫感染症。山村雄一, 杉村隆監修, pp.185~188, メジカルビュー社, 東京, 1987

- 4) 森 健, 大沢秀樹, 池本秀雄: 真菌症治療。臨床科学 398: 517~525, 1990
- 5) 島田甚五郎: 新しい抗真菌薬。呼吸 10: 430~436, 1991
- 6) 吉田 稔, 坂元 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。織田敏次監修, エンドトキシン臨床研究の新しい展開, pp.25~30, 羊土社, 東京, 1987
- 7) 外山圭助, 鳥居泰志, 平嶋邦武, 福田正高, 徳弘英生, 塩谷 茂, 菊池正夫, 青木 功, 池田康夫, 村瀬忠, 北原光夫, 高橋幸則, 若林芳久, 鶴岡延喜, 佐野元春, 鎌倉正英, 青木延男, 加藤 淳, 白井達男, 野島全生, 小野沢康輔, 坂巻 壽, 鈴木憲史, 大島年照, 竹内 仁: 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。Chemotherapy 38: 561~569, 1990
- 8) 浜本恒夫, 森 健, 渡辺一功, 池本秀雄: 肺アスペルギローマに対するミコナゾール (miconazole) の経気管支空洞内注入療法。Jpn. J. Med. Mycol. 24: 348~355, 1983
- 9) 片山 繁, 宮沢輝臣, 古川典子, 松本 伸, 妹尾紀具: 壁在性増殖型, 菌球形肺アスペルギローマおよびアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の3例—miconazole の CT ガイド下経皮的, 気管支ファイバー下経気管支的空洞内注入—。気管支支 12: 651~658, 1990
- 10) 河野 茂: 内臓真菌症の診断の進歩。Medico 23: 10073~10076, 1992
- 11) 山口英世: 真菌研究の問題点。臨床科学 398: 569~575, 1990
- 12) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠: (1→3)- $\beta$ -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
- 13) 影山慎一, 片山直之, 塚田哲也, 和田秀夫, 西川政勝, 小林 透, 南 信行, 出口克巳, 白川 茂: 造血器腫瘍に合併した感染症における  $\beta$ -D-glucan 値の測定と miconazole の臨床効果。Chemotherapy 39: 1143~1147, 1991
- 14) 田中重則: リムルス反応 (エンドトキシン検出) の新しい展開。Progress in Medicine 7: 1075~1083, 1987
- 15) 池邨勝美, 田中 裕, 吉岡敏治, 杉本 倪: 血液製剤, 抗生物質やサルファ剤による合成基質法リムルステストおよびエンドトキシン特異的テストへの干渉。臨床病理 38: 87~92, 1990
- 16) 望月英隆, 小野 聡, 青笹季文, 玉熊正悦: エンドトキシンの測定法をめぐる問題点と測定の意義。救急医学 14: 1421~1426, 1990
- 17) 宮治 誠: 真菌感染と生体防御機構。臨床科学 398: 584~589, 1990

Clinical evaluation of miconazole (MCZ) in systemic mycosis associated with hematologic malignancies and of the diagnostic value of plasma  $\beta$ -D-glucan levels

Shoichiro Tsuda, Shinichi Misawa, Shigeo Horiike,  
Koihi Hirakawa, Yuko Kuzuyama, Hiroyuki Nakai,  
Taku Seryu, Teruyuki Takashima, Masafumi Taniwaki  
and Kei Kashima

Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Shohei Yokota

First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital

Hikari Nishigaki

Department of Internal Medicine, Ohtsu Municipal Hospital

Kazuhiro Nishida

Department of Internal Medicine, Marutamachi Hospital

Hitoshi Nakagawa and Hiroshi Fujii

Third Department of Internal Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital

Hitoshi Imanishi

Department of Internal Medicine, Saiseikai Kyoutofu Hospital

Shinji Tanaka

Department of Internal Medicine, Kohoku General Hospital

Tetsuro Nakai and Yasuo Ohkawara

Department of Internal Medicine, Yamashina Aiseikai Hospital

The effectiveness of miconazole (MCZ), an imidazole-derivative, anti-fungal agent, was evaluated in patients with systemic mycosis and states associated with hematologic malignancies including acute leukemia, chronic myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome, malignant lymphoma and myeloma in which it was suspected. Plasma  $\beta$ -D-glucan levels, differences between Txicolor test and Endospecy test levels, were also followed. Thirteen patients with systemic mycosis and 23 patients with conditions suspected of representing fungal infections were treated with MCZ, 800-1,200 mg daily i.v. Excellent-good responses were observed in 5 (38.5%) of the 13 patients with a definitive diagnosis of mycosis and in 11 (47.8%) of the 23 patients suspected of having a fungal infection, for an overall efficacy rate of 44.4% (16/36). Plasma  $\beta$ -D-glucan levels correlated well with the efficacy of MCZ in 10 out of 12 patients. however, there were several patients with low plasma  $\beta$ -D-glucan levels throughout the entire course. Plasma  $\beta$ -D-glucan levels were low (below 15 pg/ml on repeated determinations) even in 2 cases of pulmonary candidiasis and disseminated deep-seated mycosis diagnosed on the basis of several tissue histologies at autopsy. The results indicate that MCZ is an effective agent for the treatment of severe systemic fungal infections in patients with hematologic disorders. Deep-seated mycosis cannot be ruled out even when plasma levels of  $\beta$ -D-glucan are low.