

消化器領域における深在性真菌症に対する fluconazole の有用性

桐田 孝史・稲田 直行・宮下 美奈・吉野 浩之
 松本 匡浩・川瀬 敦之・米山 公造・瀬下 明良
 馬淵 原吾・浜野 恭一

東京女子医科大学第二外科*

(平成6年1月10日受付・平成6年5月13日受理)

1991年10月～1993年3月までの1年6か月間に当科にて経験した消化器領域における深在性真菌症のうち fluconazole (FLCZ) の投与を行った25例について、その有用性を検討した。FLCZ投与25例の内訳は胃癌、大腸癌などの悪性腫瘍が21例、良性疾患が4例であり、悪性腫瘍21例中10例は癌末期の症例であった。深在性真菌症の診断は臨床的および真菌学的、血清学的に行い、血清学的診断基準はCAND-TECが2倍希釈以上で陽性かつ β -D-グルカン値が10 pg/ml以上とした。培養にて真菌が検出された確診例は11例、血清学的に診断された疑診例は14例であった。FLCZは200～400 mg/dayで投与し、投与期間は4～152日、平均27.5日、総投与量は0.8～31.6 g、平均6.9 gであった。FLCZの臨床的効果は判定可能な23例中16例(70%)にみられたが、無効例も7例みられ、全例悪性腫瘍の症例でそのうち5例は癌末期の症例であった。確診例、疑診例でそれぞれの有効率をみると、82%、58%と疑診例で無効例が多くみられたが、その背景(癌末期の症例10例中9例が疑診例にみられた)の差が大きな影響を与えていると考えられた。しかしFLCZに起因する副作用はみられなかった。FLCZ投与前と投与終了後の真菌学的効果をみると真菌の検出された11例中8例が陰性化し全例臨床効果がみられたが、残りの3例は陰性化せずこの3例は癌末期や術後重篤な合併症のみられた症例でこの内2例は臨床効果がみられなかった。同様に血清学的効果をみるとCAND-TECでは11例で陰性化あるいは減少し全例臨床効果がみられ、また不変の7例では5例に効果がみられたが、上昇した4例では全例臨床効果はみられなかった。 β -D-グルカン値は陰性化あるいは減少した18例中14例で臨床効果がみられたが、上昇した4例では2例が無効例であった。FLCZは消化器領域における深在性真菌症に対し70%の有効性がみられ、また投与に起因する重篤な副作用もみられないことより有用であると判断した。ただし癌末期の症例では生体の免疫能の低下と癌の進行によりFLCZの有効性は低いようである。CAND-TEC、 β -D-グルカン値はFLCZの治療効果をほぼ反映し、検出率の低い真菌培養検査に比較し、診断ばかりでなくFLCZの効果判定の上でも有用であった。

Key words: 消化器領域, 深在性真菌症, fluconazole, CAND-TEC, β -D-グルカン,

近年、CAND-TEC、 β -D-グルカン、D-アラビニトールなどの血清学的診断の進歩により深在性真菌症の診断が比較的容易に行えるようになってきた^{1,2)}。

消化器領域においても、癌末期のいわゆる immunocompromised host の患者³⁾やIVHをはじめとするカテーテルの長期留置患者^{4,5)}、抗生剤の長期投与が行われている患者、強力な抗癌剤の投与が行われている患者などにおいて、深在性真菌症も増加の傾向がみられる。抗真菌剤とし

ては、以前から amphotericin B (AMPH, ファンギゾン[®])、miconazole (MCZ, フロリード[®])、flucytosine (5-FC, アンコチル[®])などが広く使用されていたが、抗菌力や副作用など一長一短があった⁶⁾。最近発売された抗真菌剤の fluconazole (以下、FLCZ, ジフルカン[®])は抗菌力、安全性ともに優れた薬剤である⁷⁾。今回、消化器領域の深在性真菌症に対しFLCZを投与し、その有効性と安全性について検討したので報告する。

* 東京都新宿区河田町8-1

I. 対象および方法

1) 対象

1991年10月～1993年3月までの1年6か月間に当科にて入院あるいは外来通院している消化器領域の患者のうち抗生剤に反応しない38°C以上の発熱が3日間以上あり、培養にて真菌が検出された深在性真菌症の確診例と当科の血清学的診断基準⁹⁾にて深在性真菌症が強く疑われた疑診例の計31例中 FLCZ の投与を行った25例を対象とした。培養にて真菌が検出された深在性真菌症の確診例11例では感染巣は明らかであり、真菌が喀痰から検出された肺炎が4例に、腹腔内から検出された腹腔内膿瘍が6例に、動脈血およびIVH血から検出された敗血症が2例に、また胆汁中から検出された胆管炎が1例にみられたが(重複例あり)、血清学的に深在性真菌症が強く疑われた疑診例14例では感染巣を同定することは困難であった(Table 1)。

その基礎疾患をみると確診例、疑診例ともに胃癌、大腸癌をはじめとする悪性腫瘍がそれぞれ11例中10例(91%)、14例中11例(79%)と大部分であったが、良性疾患も潰瘍性大腸炎が2例、絞扼性イレウスが1例、胆石症が1例の計4例にみられた。また悪性腫瘍21例中10例が癌末期の症例であり、疑診例において9例と多くみられた(Tables 1, 2)。IVHは胆石症の1例を除く24例に施行されていた。深在性真菌症の診断は臨床的および真菌学的、血清学的に行った。当科の血清学的診断基準はCAND-TECが2倍希釈以上で陽性(以下、2+)、かつβ-D-グルカン値が10 pg/ml以上を血清学的陽性とした(Table 3)⁹⁾。この診断基準で深在性真菌症の診断を行うと、培養にて真菌が検出された確診例11例では血清学的に8例が陽性であり、3例が陰性であった。全症例25例中では血清学的陽性例は22例(88%)であった(Table 4)。

検出された真菌の種類では *Candida albicans* が6例、*Candida glabrata* が1例で、残りの4例は yeast-like fungi であった。

細菌感染の合併は12例にみられ、MRSA が10例と最も多くみられ、その他 *Pseudomonas*, *Klebsiella*, Coagulase negative *Staphylococcus* が各々2例、*Enterococcus* が1例みられた(重複例あり)(Table 1)。

2) 方法

① FLCZ の投与方法

深在性真菌症と診断された患者は高度の肝障害や腎障害がない限り、FLCZ 200 mg/day を1日1回点滴

静注あるいは経口投与した。症状の軽快あるいは消失および真菌学的検査、血清学的検査の陰性化により FLCZ の投与は中止した。なお投与中、症状の悪化あるいは血清学的検査値の上昇がみられた場合は FLCZ を400 mg/day まで増量して1日1回点滴静注した。FLCZ 以外の抗真菌剤は使用しなかった。

② FLCZ 投与の有用性の評価

FLCZ の投与期間中は少なくとも1週間に1回は末梢血検査、生化学検査およびCAND-TEC、β-D-グルカンなどの血清学的検査と真菌学的検査を行った。臨床症状および検査結果より FLCZ の効果および副作用について検討した。

II. 結果

1) FLCZ の投与量と投与期間

1日投与量は200～400 mg で、25例中24例が経静脈的に、残りの1例が経口的に投与された。全症例の投与期間は4～152日、平均27.5±30.5日であり、総投与量0.8～31.6 g、平均6.9±7.6 g であった。確診例と疑診例で投与期間および投与量を比較すると、確診例で投与期間が長く投与量も多い傾向がみられたが、2群間に有意差はみられなかった(Table 5)。

2) FLCZ の効果

① 真菌学的効果

真菌は11例から検出され、全例 *Candida* あるいは yeast-like fungi であった。血液(IVH血、動脈血)から2例、創部から4例、喀痰から2例、創部と喀痰の両者から検出されたものが2例、胆汁から検出されたものが1例であった。11例中8例は陰性化し、陰性化した8例は全例臨床効果がみられた。しかし、残りの3例は陰性化せず、この3例はすべて喀痰から真菌が検出された症例であった。この3例は癌末期の症例や術後重篤な合併症がみられた症例であり、3例中2例は臨床効果がみられなかった(Tables 1, 6)。

② 血清学的効果(CAND-TEC および β-D-グルカンの変動)

FLCZ の効果判定が可能であった23例のうち CAND-TEC および β-D-グルカンの測定が行われた22例について検討した。

a) CAND-TEC の変動

FLCZ の投与前と投与終了後の血清中の CAND-TEC の変動を確診例、疑診例にわけて検討した。確診例では CAND-TEC が陰性化あるいは低下した症例は各々2例、3例で、不変が4例、上昇が2例であり、上昇した2例を除いた9例が臨床的に有効であった。疑診例では CAND-TEC が陰性化あるいは低下した症例は各々4例、2例で、不変が3例、上昇が2

Table 1. Summary of fluconazole treatment

| Case | Sex/age | Disease | Total dose (g) | Detection of the fungi | | Serological examinations | | Bacterial infectious complications | Clinical effect |
|--|---------|-----------|----------------|----------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| | | | | fungal infection (isolate) | before-after | CAND-TEC (before-after) | β -D-glucan (before-after) | | |
| A. Deep-seated Mycosis | | | | | | | | | |
| 1. | ♂ 73 | G-Ca (T) | 8.1 | PN (sputum, Y) | ++ | 4+→2+ | 42.1→88.3 | M | effective |
| 2. | ♂ 60 | D-Sa | 4.2 | IA (wound, Y) | ++ | --- | 20.0→8.5 | | effective |
| 3. | ♀ 74 | gallstone | 4.2 | CH (bile, AL) | ++ | --- | 14.7→5.8 | M, K | effective |
| 4. | ♂ 64 | G-Ca | 1.8 | SE (IVH blood, GL) | ++ | 2+→2+ | 17.6→4.3 | C | effective |
| 5. | ♀ 71 | G-Ca | 31.6 | SE (arterial blood, AL) | ++ | --- | 250.3→69.1 | | effective |
| 6. | ♂ 74 | C-Ca | 2.4 | IA (wound, AL) | ++ | 4+→- | 16.8→27.0 | | effective |
| 7. | ♂ 71 | G-Ca | 3.6 | IA (wound, AL) | ++ | 4+→- | 37.6→9.6 | | effective |
| 8. | ♂ 74 | C-Ca | 14.8 | IA (wound, Y) | ++ | 8+→2+ | 125.1→99.4 | M, P | effective |
| 9. | ♂ 58 | G-Ca | 9.4 | PN, IA (sputum, wound, AL) | ++ | 2+→8+ | 30.5→15.8 | M, P | ineffective |
| 10. | ♂ 79 | G-Ca | 2.8 | PN (sputum, AL) | ++ | 2+→4+ | 71.8→137.5 | M | ineffective |
| 11. | ♂ 71 | G-Ca | 5.6 | PN, IA (sputum, wound, Y) | ++ | 8+→4+ | 1,384.2→135.0 | | effective |
| B. suspect of Deep-seated Mycosis | | | | | | | | | |
| 12. | ♂ 56 | G-Ca (T) | 11.0 | | 4+→8+ | | 52.1→25.1 | M | ineffective |
| 13. | ♂ 77 | P-Ca (T) | 1.4 | | 8+→4+ | | 16.5→18.8 | M | N. A |
| 14. | ♂ 68 | C-Ca (T) | 0.8 | | 4+→4+ | | 14.0→20.7 | | N. A |
| 15. | ♀ 75 | G-Ca (T) | 12.0 | | 8+→2+ | | 257.6→101.3 | M, K | effective |
| 16. | ♂ 77 | G-Ca (T) | 2.8 | | 4+→8+ | | 12.9→15.4 | | ineffective |
| 17. | ♀ 40 | UC | 4.2 | | 4+→- | | 156.6→5.0 | M | effective |
| 18. | ♀ 39 | UC | 6.6 | | 4+→- | | 12.4→10.5 | | effective |
| 19. | ♂ 49 | R-Ca (T) | 25.8 | | 8+→8+ | | 77.9→40.5 | | ineffective |
| 20. | ♀ 64 | R-Ca (T) | 1.4 | | 8+→ | | 16.1→ | | ineffective |
| 21. | ♂ 58 | G-Ca | 1.2 | | 2+→- | | 65.4→33.9 | | effective |
| 22. | ♂ 61 | G-Ca | 1.8 | | 4+→2+ | | 59.0→27.7 | C | effective |
| 23. | ♀ 56 | Ov-Ca (T) | 7.2 | | 2+→2+ | | 17.9→7.4 | M, E | effective |
| 24. | ♂ 67 | ileus | 2.4 | | 2+→- | | 61.5→8.0 | | effective |
| 25. | ♂ 77 | G-Ca (T) | 6.0 | | 4+→4+ | | 62.4→12.5 | | ineffective |

G-Ca: gastric cancer, (T) : terminal stage, P-Ca: pancreatic cancer, D-Sa: duodenal sarcoma, C-Ca: colonic cancer, UC: ulcerative colitis, R-Ca: rectal cancer, Ov-Ca: ovarian cancer
 PN: pneumonia, IA: intraperitoneal abscess, CH: cholangitis, SE: sepsis
 Y: yeast-like fungi, AL: *Candida albicans*, GL: *Candida glabrata*
 M: Methicillin resistant, *Staphylococcus aureus*, C: Coagulase negative *Staphylococcus*, K: *Klebsiella*, E: *Enterococcus* P: *Pseudomonas aeruginosa*

Table 3. Standard of the serological diagnosis

Serological positivity was assessed when the CAND-TEC is positive (diluted above twofold, thereafter 2+) and the value of β -D-glucan is above 10 pg/ml.

Table 2. Subjects

| | | DSM | suspect of DSM |
|--------------------|--------|--------|----------------|
| Gastric cancer | (n=13) | 7 (1) | 6 (4) |
| Colorectal cancer | (n= 5) | 2 | 3 (3) |
| Other malignancies | (n= 3) | 1 | 2 (2) |
| Benign diseases | (n= 4) | 1 | 3 |
| Total | (n=25) | 11 (1) | 14 (9) |

DSM: deep-seated mycosis

(): cases of terminal-stage cancer

Table 4. Diagnosis of deep-seated mycosis

| | | Serological | |
|-------------|----------|-------------|----------|
| | | positive | negative |
| Mycological | positive | 8 | 3 |
| | negative | 14 | 0 |

Table 5. Dose and dosing period of fluconazole

| | Dosing period (day) | Total dose (g) |
|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Deep-seated mycosis | 35.5±39.9 | 8.0±8.7 |
| Suspect of DSM | 22.1±19.4 | 6.0±6.7 |
| Total | 27.5±30.5 (4~152) | 6.9±7.6 (0.8~31.6) |

(M±SD)

Table 6. Mycological effect

| | Negative | Unchanged |
|--------------------|----------|-----------|
| Blood (n=2) | 2 (2) | |
| Wound (n=4) | 4 (4) | |
| Sputum (n=2) | 0 | 2 (1) |
| Wound/sputum (n=2) | 1 (1) | 1 (0) |
| Bile (n=1) | 1 (1) | |
| Total (n=11) | 8 (8) | 3 (1) |

(): clinically effective cases

Table 7. Serological effect

| | Negative | Decreased | Unchanged | Increased |
|---------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| CAND-TEC | | | | |
| Deep-seated mycosis | 2 (2) | 3 (3) | 4 (4) | 2 (0) |
| Suspect of DSM | 4 (4) | 2 (2) | 3 (1) | 2 (0) |
| Total | 6 (6) | 5 (5) | 7 (5) | 4 (0) |
| β -D-glucan | | | | |
| Deep-seated mycosis | 4 (4) | 4 (3) | | 3 (2) |
| Suspect of DSM | 3 (3) | 7 (4) | | 1 (0) |
| Total | 7 (7) | 11 (7) | | 4 (2) |

(): clinically effective cases

例であった。陰性化あるいは低下した症例は全例臨床的に有効であったが、不変であった3例中2例および上昇した2例の計4例は無効であった (Table 7, Fig. 1)。

b) β -D-グルカン値の変動

同様に FLCZ の投与前と投与終了後の β -D-グルカン値の変動を確診例、疑診例にわけて検討した。確診例では陰性化 (10 pg/ml 以下) した症例が4例、低下した症例が4例、上昇した症例が3例であったが、低下した症例で1例、上昇した症例で1例の計2例に無効例がみられた。疑診例では陰性化した症例が3例、低下した症例が7例、上昇した症例が1例であったが、低下した7例中3例および上昇した1例が無効例であった (Table 7, Fig. 2)。

③ 臨床効果

効果の判定は主に臨床症状 (発熱など) により行ったが、X線検査、真菌培養、血清学的検査 (CAND-TEC および β -D-グルカン) などの結果も加えて総合

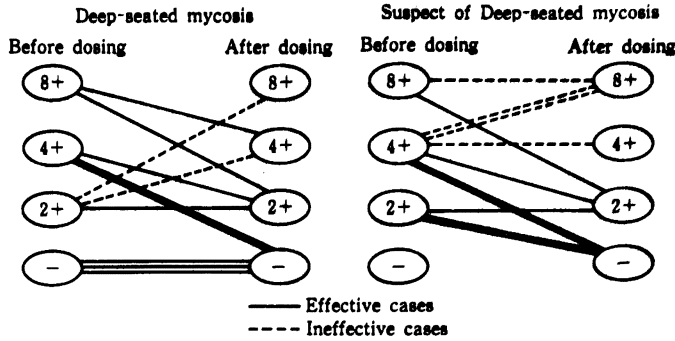


Fig. 1. Changes in CAND-TEC.

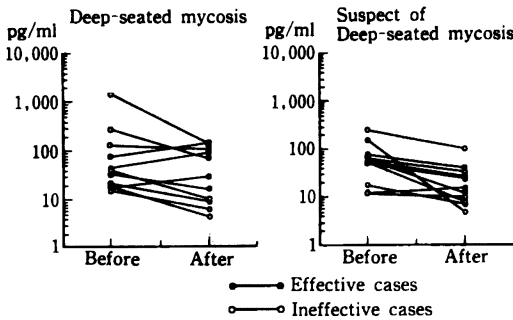


Fig. 2. Changes in β -D-glucan.

率であった。しかし、癌末期の患者は確診例で1例であったのに対し、疑診例では12例中7例と多くみられた (Table 8)。

3) FLCZ の副作用

① 臨床的副作用 (消化器症状、発疹など)

FLCZ の投与中に悪心、嘔吐などの症状は7例にみられたが、FLCZ の投与に起因するものではなく、癌末期で悪液質であったり、イレウス状態であったものであった。また、発疹などのアレルギー症状を呈した症例はまったくみられなかった。

FLCZ の長期投与症例 (症例5) は上および下腸間膜動脈血栓症にて short bowel syndrome となり長期間 IVH 施行の72歳の女性であったが、この症例では FLCZ の投与量は1日量として200~400mg, 152日間投与し、総投与量31.6g とかなり大量の投与が行われたが副作用はまったくみられなかった。

② 検査値異常

白血球数は FLCZ 投与後に2,100 と高度に減少した症例が1例あるが、この症例は強力な化学療法 (抗癌剤) が行われた症例であった。逆に、10,000 以上を示した症例は6例みられたが、すべて細菌感染を合併した症例であり、そのうち3例は MRSA 感染症であった。この6例のうち FLCZ が臨床的に有効と判断されたのは2例だけであった。

的に判定した。

25例中、2例は FLCZ の効果判定が不能であった。その2例は MRSA による敗血症が主症状であった症例 (症例13) と FLCZ の投与期間が短期間であった症例 (症例14) であり、ともに癌末期の症例であった。この2例を除いた23例について検討すると、有効例は16例 (70%) で、無効例は7例 (30%) であり、無効例7例のうち5例は癌末期の症例であった。良性疾患4例は、全例有効例であった。確診例と疑診例にわけて有効例をみると、それぞれ11例中9例 (82%)、12例中7例 (58%) と確診例で有効例が高

Table 8. Clinical effect

| | | Effective | Ineffective |
|---------------------|----------|-----------|-------------|
| Malignant tumors | n=19 (8) | 12 (3) | 7 (5) |
| Benign diseases | n= 4 | 4 | 0 |
| Deep-seated mycosis | n=11 (1) | 9 (1) | 2 (0) |
| Suspect of DSM | n=12 (7) | 7 (2) | 5 (5) |
| Total | n=23 (8) | 16 (3) | 7 (5) |

(): cases of terminal-stage cancer

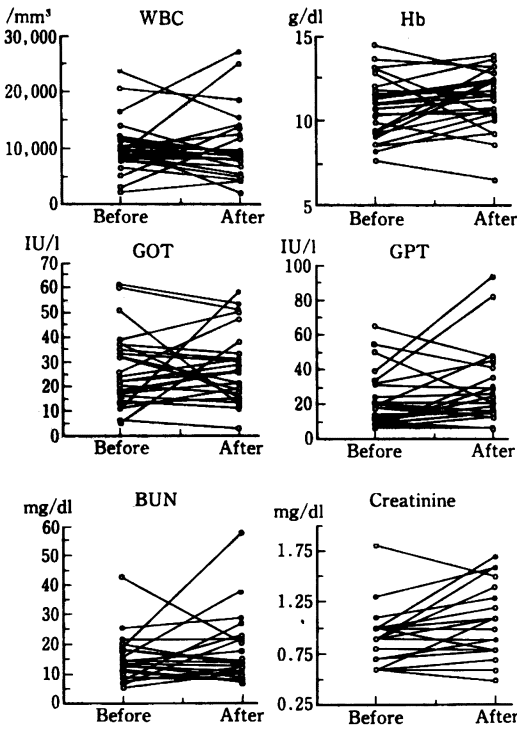


Fig. 3. Changes in blood/biochemical values.

血色素に関しては、FLCZ 投与後に 10 g/dl 以下を示す症例は 4 例あったが、癌末期の貧血が 2 例、術後出血が 1 例、潰瘍性大腸炎出血が 1 例であり、FLCZ 投与との関係はみられなかった。

GOT, GPT の値は多少の変動はみられるものの異常高値を示す症例はなく、軽度の上昇が長期間 IVH 施行の 3 例にみられた。BUN, creatinin の値も、軽度の上昇を示した症例が 3 例あり、それらは癌末期の症例であった (Fig. 3)。

4) FLCZ の有用性

臨床効果は判定可能な 23 例中 16 例 (70%) にみられた。しかも、無効例は 7 例中 5 例が癌末期の症例であった。副作用も FLCZ に起因するものはなく、深在性真菌症に対する FLCZ の投与は有用であると判断した。

III. 考 察

深在性真菌症の診断においては培養による真菌の検出率は低く、困難な場合も少なくない。今回、抗生剤に反応しない 38°C 以上の発熱などの臨床症状に加え、真菌の培養、血清学的検査 (CAND-TEC, β -D-グルカンなど) により深在性真菌症の診断を行った。培

養にて真菌が検出された深在性真菌症の確診例では肺炎、腹腔内臓瘍、敗血症など感染症は明らかであったが、血清学的に深在性真菌症が強く疑われた疑診例では感染症を同定することは困難であった。しかし、消化器領域においても血清学的診断の進歩により、疑診例も含めれば数多くの深在性真菌症がみられることが明らかになった。

治療は抗真菌剤によるが、現在、我が国では AMPH, 5-FC, MCZ, FLCZ の 4 剤が使用されている。この 4 剤を治療効果、副作用などについてみると、それぞれ一長一短はあるが、今回使用した FLCZ が臨床で最も使用しやすい薬剤であると思われる。その理由として血中濃度の半減期が長く、1 日 1 回の投与で十分な効果が得られ、副作用の発現頻度もきわめて低いことがあげられる^{6,7)}。

深在性真菌症に対する FLCZ の効果を、臨床および真菌学的、血清学的に総合判定すると、70% と非常に高い有効性がみられた。無効例は 30% にみられたが、その大部分は癌末期の immunocompromised host の症例であり、このような症例では癌の進行にともない全身状態が不良となり、たとえ FLCZ を投与しても多くの症例でその効果はみられないようである。このような症例に対しては、早期に診断し早期に治療を開始することが重要であるが、深在性真菌症が疑われた時点で安全性、有効性に優れた FLCZ を予防的に投与することも考慮すべきである⁸⁾。

FLCZ の効果判定を行う場合、真菌学的な判定は有効ではあるが、今回の検討でもその陽性率が 40% 程度と低いため判定不能な症例が多い。真菌学的に無効であった 3 例中 2 例が臨床的にも無効であった。その 2 例はともに *Candida albicans* が検出された症例であったが、症例数も少なくまたその 2 例は高度に進行した癌症例と術後重篤な合併症がみられた症例であったので、真菌の種類によりその効果に差を見出すことは困難である。また臨床的な効果判定も重要ではあるが客観性に欠ける。今回、その効果判定に CAND-TEC, β -D-グルカンなどの血清学的な検査を従来の方法に加えて行ったが、簡便であり、また感染の推移、重症度をその値によって把握できるので、有用であると考えられる。しかし、CAND-TEC と β -D-グルカンの間には、ほぼ相関はみられるが、一方が擬陽性あるいは擬陰性を示す場合や治療効果がみられた場合にはその変動にタイムラグ (CAND-TEC が陰性化あるいは低下したにもかかわらず、 β -D-グルカンが一時上昇した後、低下する) がみられる場合などがあり、まだまだ問題点も多い。FLCZ の治療効果を確

診例と疑診例にわけて判定すると確診例でやや良好であった。その理由として疑診例において癌末期の症例が多くその背景に差がみられたことがあげられる。しかし、今回検討の疑診例ではCAND-TECおよび β -D-グルカンの値は多くの症例で4+以上あるいは50 pg/ml以上と高値を示しており、まず深在性真菌症として間違いないと考えているが、深在性真菌症ではない可能性も否定はできず、疑診例に対するFLCZの治療効果の判定には問題は残る。

今回、我々は血清学的陽性基準をCAND-TECが2+以上で、かつ β -D-グルカン値が10 pg/ml以上とした⁹⁾。基準値は各施設でまちまちであるが、吉田¹⁰⁾らは血液疾患患者における深在性真菌症の早期診断、早期治療の重要性を考えると特異性を求めるあまり感度を下げることが適当とは思われず、我々と同様以前より β -D-グルカン値が10 pg/ml以上を異常値としていると述べている。また、トキシカラー(G因子とC因子ともに反応するテスト)とエンドスペース(C因子にのみ反応するテスト)の差により β -D-グルカンを間接的に測定しているためトキシカラーのロットの相違によりその値に変動がみられたと述べているが、今回の我々の検討では詳細には調べていないが、ロットによる相違はほとんどみられなかった。最近では β -D-グルカンをG因子による反応により直接測定することが、可能となっており¹¹⁾、今後早期に臨床応用されるが望まれるが、これ以外にも更に正確で簡便な検査方法が研究開発されることが強く望まれる。

FLCZの副作用は消化器症状、精神神経症状、肝酵素値の上昇、BUN、creatininの値の上昇、好酸球増多、浮腫、乏尿、胸水などがあると言われている⁹⁾。しかし、今回の検討では消化器症状、精神神経症状などが出現した症例はみられなかった。また、検査でも、GOT、GPT、BUN、creatininの値が、軽度の上昇を示した症例もみられたが、これらの症例は癌末期や、IVH長期施行例であり、FLCZ投与との因果関係はきわめて少ないと考えられる。白血球数、血色素などに関しては、扱っている疾患が大きな手術侵襲が加わった症例や癌末期の症例や他の細菌感染を合併する症例などであり、その評価は困難である。以上より、FLCZはその有効性が70%と非常に高く、また投与に起因する副作用はほとんどみられないことよ

り、深在性真菌症に対するfirst choiceにすべき薬剤であると思われる。しかし、長谷川¹²⁾は有効性や安全性の面からFLCZを安易に使用する傾向がみられ、しかもFLCZの効果が多分な場合でも副作用のほうをさきに考えて、よほどのことがない限りAMPHなどの他剤に変更しない傾向がみられる。やはりAMPHなど他剤の投与が必要な場合には、タイミングを逸することなくその投与を行うことは重要であると述べている。

本論文の要旨は、第40回日本化学療法学会東日本支部会総会(1993年10月、弘前)にて発表した。

文 献

- 1) 池郷勝美, 松岡哲也, 吉岡敏治: カプトガニ血液凝固系を用いた深在性真菌感染症の診断法。臨床と微生物 17: 306~312, 1990
- 2) 宮崎幸重, 河野 茂, 笹山一夫, 他: 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—。感染症学雑誌 63: 797~800, 1989
- 3) 土橋史明, 稲垣治郎, 後藤達彦, 他: 悪性腫瘍に合併した真菌血症の検討。J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 27: 1139~1145, 1992
- 4) 笠原 宏, 大柳治正, 宇佐美真, 他: 高カロリー輸液中の真菌感染症について。JJPN 12: 1261~1265, 1990
- 5) 戎井 力, 辻仲利政, 城戸良弘, 他: TPN感染における β -D-glucan値測定の有用性について。日本静脈・経腸栄養研究会誌 7: 178~181, 1992
- 6) 池本秀雄, 監修: 内蔵真菌症診療ハンドブック 198~211, 1990
- 7) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: Fluconazoleの深在性真菌症に対する臨床試験成績。Jpn. J. Antibiot. 42: 63~126, 1989
- 8) 谷村 弘, 石本喜和男, 村上浩一, 他: 消化器外科手術後感染症の現状と対策。外科治療 68: 457~462, 1993
- 9) 桐田孝史, 浜野恭一, 瀬下明良, 他: 消化器癌における深在性真菌症。日癌治 27: 1275, 1992
- 10) 吉田 稔, 大林民典, 林 和: 血液悪性疾患に合併した深在性真菌症に対するfluconazoleの臨床効果。Chemotherapy 41: 1027~1031, 1993
- 11) 加藤秀幸, 中尾昭公, 神戸俊夫, 他: Gテストを用いたカンジダ培養液中のグルカン濃度の測定。日外会誌 94: 329~333, 1993
- 12) 長谷川廣文, 深山牧子, 池本秀雄: 高齢者と深在性真菌症。MEDIC 27: 1~9, 1992

Usefulness of fluconazole in gastrointestinal disease with deep-seated mycosis

Takashi Kirita, Naoyuki Inada, Miya Miyashita,
Hiroyuki Yoshino, Masahiro Matsumoto, Atsushi Kawase,
Kohzo Yoneyama, Akiyoshi Seshimo, Gengo Mabuchi
and Kyoichi Hamano,

Tokyo Women's Medical College, Surgery II, 8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

The usefulness of fluconazole (FLCZ) administration was investigated in 25 patients with gastrointestinal disease with deep-seated mycosis treated in our clinic during the 1 1/2 year period from October 1991 to March 1993. Twenty-one of the 25 patients treated with FLCZ had malignant tumors such as carcinoma of the stomach or the large intestine, and the other 4 had benign diseases. Ten of 21 malignant tumor patients were terminally ill. The diagnosis of deep-seated mycosis was carried out by clinical observation, mycological and serological methods. When CAND-TEC was positive beyond twofold dilution of the serum and the β -D-glucan value was above 10 pg/ml, the tests were considered positive for deep-seated mycosis. The definite diagnosis of deep-seated mycosis was established by detection of fungi on culture in 11 cases, and indefinite diagnosis based on serological examination alone was made in 14 cases. FLCZ was administered at 200-400 mg/day for 4-152 days, with an average administration period of 27.5 days. The total administered dosage was 0.8-31.6 g, with an average total dosage of 6.9 g. Of the 23 cases where the efficacy of FLCZ could be evaluated, FLCZ was found to be clinically efficacious in 16 cases (70%). However, FLCZ was not effective in 7 cases, all of which were malignant tumors and 5 of which were at the terminal stage of cancer. The rate of efficacy for the drug was 82% in patients with the definite diagnosis and 58% in those with the indefinite diagnosis, suggesting that difference in their condition (the group with the indefinite diagnosis included nine of the ten patients with end-stage cancers) has a great effect on the results. No side effect of FLCZ was seen among these cases. The effect of FLCZ on fungi was investigated; it was found that 8 of the 11 cases where fungi were isolated became fungi negative, and that FLCZ was clinically efficacious in these cases. However, the remaining 3 cases did not become fungi negative. These were the cases of terminal cancer or cases of serious postoperative complications. No clinical effect was seen in two of these cases. When the effect of FLCZ on serological test results was examined, it was found that 11 cases became negative or decreased in CAND-TEC; clinical efficacy was observed in these cases. Of the 7 cases where no change in CAND-TEC was observed, clinical efficacy was observed in 5 cases. No clinical efficacy was observed among the 4 cases where CAND-TEC values increased. Of the 18 cases where β -D-glucan values were negative or decreased, clinical efficacy was observed in 14 cases, while no clinical efficacy was observed in 2 of the 4 cases where β -D-glucan values increased. Since FLCZ was demonstrated to be efficacious in 70% of the cases of deep-seated mycosis in gastrointestinal disease and since no serious side effect was caused by the administration of the drug, it was concluded that FLCZ was useful. However, the efficacy of FLCZ in terminal cancer cases was not apparent. This is probably due to the lowered immune response in the body and to the advanced stage of the cancer. The CAND-TEC and β -D-glucan values generally reflected the therapeutic effect of FLCZ. In contrast to the bacterial culture tests that provided only a low detection rate, these values were useful not only for diagnosis but also for evaluating the efficacy of FLCZ treatment.