

原 著

## 深在性肺真菌症に対するmiconazoleの使用経験

平 原 克 己\* 齊 藤 隆 生\* 小 山 裕 子\* 坂 井 勇 仁\*

平成5年7月より平成6年2月までに当院に入院し、気管支鏡検査を施行され、気管支肺胞洗浄液の培養の結果、肺真菌症と診断された10例に、miconazoleを使用した。検出された真菌は、全例カンジダ属であり、臨床効果は、やや有効以上が50%であった。しかし10例中、8例は死亡した。miconazoleは臨床的に有効であっても、基礎疾患が重篤な場合、不良の転帰をとることが多い。

キーワード：miconazole、深在性肺真菌症、カンジダ、CAND-TEC、気管支肺胞洗浄液

### はじめに

深在性真菌症の診断には、感染部位の関係上、特有の困難さを伴う。特に深在性肺真菌症については、日常頻用されている喀痰・咽頭培養では、上気道常在細菌叢のcontaminationのため、たとえカンジダ属が検出されたとしても、肺真菌症とは診断しえない。そこで気管支鏡下操作で上気道常在細菌叢の影響を除外して診断しえた、深在性肺真菌症のみを対象として、miconazoleを使用する機会を得たので、報告する。

### 対象および方法

対象は平成5年7月より平成6年2月までに当院に入院し、気管支鏡検査を施行され、気管支肺胞洗浄液（以下BALF）の培養の結果、肺真菌症と診断された後に、miconazoleにより治療された10例である（表1）。

表1 対象症例

症例	年齢	性別	基礎疾患	miconazole投与前の抗生剤及び治療期間
1	81	M	脳挫傷	IPM/CS+MINO 30日
2	68	M	頸椎損傷	CTM→SBT/CPZ→CAZ 32日
3	62	M	出血性脳梗塞	CPR 7日
4	79	M	頭部外傷	IPM/CS+MINO 10日
5	74	M	進行胃癌	IPM/CS+MINO 21日
6	67	M	頭部外傷	CAZ+VCM 19日
7	88	M	うっ血性心不全	CDZM 13日
8	86	M	縦隔腫瘍	CAZ 28日
9	66	M	肺小細胞癌	CTM→ISP+CZON→CDZM 35日
10	92	M	老年性痴呆	CZON 14日

全例miconazole投与前に抗生剤による治療を受けている有熱期間があり、7日~35日（平均20.9日）であった。また検出された真菌（表2）は、全例BALFの培養で確認されており、全例カンジダ属であり、C.glabrata 3例、C.albicans 8例であった。miconazole投与前の治療としては、IPM/CS+MINOが3例、CTM→SBT/CPZ→CAZが1例、CAZ+VCMが1例、CPR、CDZM、CAZ、CZON各1例、CTM→ISP+CZON→CDZMが1例であり、これら前治療はすべて無効であった。

表2 検出真菌

症例	検出真菌
1	C.glabrata
2	C.glabrata、C.albicans
3	C.glabrata
4	C.albicans
5	C.albicans
6	C.albicans
7	C.albicans
8	C.albicans
9	C.albicans
10	C.albicans

これら10例に対し、可能な限り血清診断として、カンジダ抗原（以下CAND-TEC）及びβ-Dグルカンを試薬にして、miconazoleを単独ないし抗生剤との併用にて治療を行い、炎症所見の推移を見て臨床効果を、著効・有効・やや有効・無効・悪化の5段階で、真菌学的効果を、消失・減少・不変・増加・判定不能の5段階で、有用性を、極めて有用・有用・やや有用・

\*〒941-8502 新潟県糸魚川市大字竹ヶ花457番地1  
糸魚川総合病院内科

どちらともいえない・好ましくないの5段階で評価した。なお、miconazoleは、生理的食塩水で希釈し、初回200mgより投与し、以後、400mgを1日2～3回、1時間以上かけて点滴静注した。また他の抗真菌薬とは併用しなかった。

結 果

表3 結果(1)

症例	miconazole総投与量(g)	CAND-TEC(倍)	$\beta$ -Dグルカン(pg/ml)
1	41.6	8→16	2.6→0.6
2	0.8	4→	0→
3	1.0	4→0	→10.2
4	16.6	8→4	n.t.
5	5.6	16→2	n.t.
6	15.0	8→	0→0
7	4.4	n.t.	2.4→
8	2.2	4→	0→
9	1.2	16→	31.1→
10	8.8	4→8	3.0→5.0

n.t.: 検査せず

表3 結果(2)

症例	臨床効果	真菌学的効果	有用性	転帰
1	無効	不変	どちらともいえない	死
2	無効	判定不能	どちらともいえない	死
3	有効	減少	有用	生
4	やや有効	判定不能	やや有用	死
5	やや有効	減少	やや有用	死
6	無効	判定不能	どちらともいえない	死
7	有効	判定不能	有用	死
8	無効	判定不能	どちらともいえない	死
9	無効	判定不能	どちらともいえない	死
10	やや有効	不変	やや有用	生

miconazoleの総投与量は0.8g～41.6gになり平均9.7gであった。CAND-TECは症例7を除いて全例少なくとも1回は検出しているが、全例4倍以上であった。また、 $\beta$ -Dグルカンは、症例9のみ31.1pg/mlと高値を示したが、この例ではCAND-TECも16倍と高値を示した。しかし、他の症例は全例正常範囲内であった。

臨床効果はやや有効以上が5例に見られ、真菌学的効果では減少2例、不変2例、残り6例は判定不能であった。有用性はやや有用以上が5例に見られ、残り5例はどちらともいえないであった。しかし10例中死

亡例が8例あり、平成6年3月1日の時点で生存が確認されているのは2例であった。

臨床的副作用として症例2において、嘔気、嘔吐を認めたが、その他にはなく臨床検査値の異常も見られなかった。

考 察

肺真菌症においては、アスペルギルス属やムーコル属のような上気道常在菌でない場合、喀痰培養は診断的意義をもつが、カンジダ属やクリプトコッカス属の場合は、contaminationのためそのみでは肺真菌症の診断ができない。そのため、診断においては常に一定の困難さを伴う。近年CAND-TECを始めとして、真菌症の血清学的診断法が臨床に應用されて久しい<sup>1)</sup>が、あくまでも補助診断にすぎず、治療の経過を追って病勢の評価を下すには有用ではあるが、これのみでは、やはり深在性真菌症の診断はできない。今回、BALFの培養の結果、Candida属が陽性となった全例でCAND-TECが4倍以上であったが、田中らも、呼吸器疾患患者を対象としたCAND-TECの検討で4倍以上の群において、4倍未満の群と比べ有意に抗生剤不応熱の病態を示す例が存在し、喀痰からCandida属が培養される例が有意に多かった<sup>2)</sup>と、述べている。CAND-TEC2倍では偽陽性が多いという報告もあり<sup>3)</sup>、我々の検討からも、4倍以上を陽性とすべきと考えられた。また $\beta$ -DグルカンとCAND-TECの関係については、今回の検討では1例のみに相関が考えられたが、河野らの深在性真菌症37例を対象とした検討では、 $p < 0.02$ と有意な相関が見られている<sup>4)</sup>。

今回、上気道常在菌叢のcontaminationを避けるため気管支肺胞洗浄BALを行い、得られたBALFの培養で検出された真菌をもとに、肺真菌症と診断し得た10例は、診断上は問題なかったと考える<sup>5)</sup>が、miconazoleによる治療の臨床効果は、やや有効以上が50%と低いものであった。miconazoleはazole系の抗真菌薬で、広範囲の真菌に対し有効性、安全性が高いと評価されているが、今回の結果は主に基礎疾患の重篤なことによると思われ、そのため、やや有効の3例の内2例と、有効の2例の内1例が死亡の転帰をとっていることも理解できる。河野らの、主として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21例を対象とした検討でも、総合臨床効果で有効以上13例、66.7%であり<sup>4)</sup>、同様の結果であった。

以上より、肺真菌をきたす症例はいずれも背景に重篤な基礎疾患があるため、抗真菌薬を使用しても不良の経過をたどりやすく、注意すべき点と考えられた。

結 語

- (1) 肺カンジダ症10例に対し、miconazoleを平均9.7g使用し、臨床効果：やや有効以上5例、真菌学的効果：減少2例、不変2例、有用性：やや有用以上5例の結果を得た。
  - (2) 10例中8例は死亡の転帰となった。
  - (3) miconazoleによる治療で、有用性がやや有用以上の5例のうち、3例が死亡しており、基礎疾患に対する治療の重要性及び困難さがあらためて理解された。
- 2) 田中春仁、中原康治、酒井聡、味元宏道、富田良照：呼吸器疾患患者におけるCAND-TECによるカンジダ抗原価の検討 日胸疾会誌, 30;844-850, 1992
  - 3) 岩崎博道：造器疾患における深在性心筋症の特徴 第38回日本化学療法学会西日本支部総会抄録集 1990、p8
  - 4) 河野茂ら 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：Chemotherapy, 40;638-646, 1992
  - 5) 森健、稲垣正義、泉昭、池本秀夫：気管支肺カンジダ症 内臓カンジダ症の基礎と臨床 協和企画通信、東京、1988、p53

文 献

- 1) 鈴木紀夫：カンジダ症の血清学的診断法の検討 感染症学雑誌, 66;156-164, 1992

## Clinical study of miconazole in deep-seated pulmonary mycosis

Katsumi Hirahara\*, Takao Saito\*, Yuhko Oyama\* and Takehito Sakai\*

10 admitted cases of deep-seated pulmonary mycosis were treated with miconazole between September 1993 and February 1994. Culture of bronchoalveolar lavage fluid specimen was all positive for *Candida* species. Clinical response rate were 50%, but 8 out of 10 cases expired. In pulmonary mycosis, prognosis is very grave though miconazole is effective in clinical response.

Key word: miconazole, pulmonary mycosis, *Candida*, CAND-TEC, bronchoalveolar lavage fluid

---

\*Department of Medicine, Itoigawa General Hospital  
Takegahana457-1, Itoigawa, Niigata941-8502