

## キャピリア®MAC抗体検査の精度評価と患者背景の臨床的検討

<sup>1,5</sup>東 祥嗣    <sup>1,4</sup>中村 茂樹    <sup>1</sup>朝野 寛視    <sup>1</sup>井手昇太郎  
<sup>1</sup>高園 貴弘    <sup>1</sup>宮崎 泰可    <sup>2</sup>泉川 公一    <sup>3</sup>柳原 克紀  
<sup>5</sup>山本 善裕    <sup>1</sup>河野 茂

**要旨：**〔背景〕肺 *Mycobacterium avium complex* 症（以下、肺MAC症）に対する血清学的診断法として2012年よりキャピリア®MAC抗体ELISA法（以下、抗MAC抗体）が活用されているが、実地臨床における診断の有用性に関するエビデンスはまだ十分ではない。〔対象と方法〕長崎大学病院で2012年11月から2014年3月までに抗MAC抗体検査を施行した195症例の患者背景および抗MAC抗体検査の診断精度について後方視的検討を行った。〔結果〕NTM確定診断例の内訳は肺MAC症16例、非MAC-NTM症5例であった。肺MAC症患者の基礎疾患保有率は75.0%、呼吸器疾患が50%と最多であり、抗体陽性、陰性例の患者背景に有意差を認めなかった。抗MAC抗体検査の精度は、感度81.3%、特異度88.3%であった。偽陽性例の多くは中葉・舌区の気管支拡張像を伴っており、28.6%で肺MAC症治療への反応が認められた。〔考察〕従来の報告同様、本検討における抗MAC抗体検査の診断精度は良好であった。気管支拡張症を有する偽陽性例において肺MAC症治療に対する反応性が確認できたことから潜在的な肺MAC症が存在する可能性が示唆された。今後さらなる臨床的エビデンスを集積し、抗MAC抗体陽性の診断的位置づけについて明確にしていくことが必要である。

**キーワード：**非結核性抗酸菌症、肺MAC症、キャピリアMAC、血清学的診断、気管支拡張

### はじめに

非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）感染症は、結核菌群とライ菌を除いた抗酸菌による感染症である。その多くは慢性呼吸器感染症の病態を呈し<sup>1)</sup>、肺以外ではリンパ節、皮膚・軟部組織、骨への感染が報告されている<sup>2)</sup>。NTM症は健常人に発症するが、IFN- $\gamma$ やIL-12の自己抗体や受容体異常、AIDS患者や長期にわたるステロイドや免疫抑制剤の使用症例では、感染および重症化リスクが高まると報告されている<sup>1)</sup>。日本ではNTMによる呼吸器感染症の約83%が*Mycobacterium avium complex* (MAC) であり<sup>3)</sup>、近年急速に増加傾向を示している<sup>4)</sup>。また、森本らによる人口動態統計などを基に解析した統計学的分析では、NTM感染症の死亡状況は1990年の死亡者数158人に対し、2007年の死亡者数918

人と17年間で約6倍に増加している<sup>5)</sup>。これは重症化し呼吸不全に至る症例が累積していることを示唆している。

通常、肺NTM症の確定診断には、胸部単純X線および胸部CTによりNTM感染症に相当する病変（結節性陰影、空洞性病変、気管支拡張所見など）を認め、異なった喀痰で複数回、気管支洗浄液もしくは肺組織で1回以上培養陽性であることが必要条件である<sup>6)</sup>。しかし実際には良質な臨床検体が得られないなどの理由から、細菌学的診断基準を満たすまでに数カ月以上を要する症例を多く経験する。

本邦では2012年に血清中の抗Glycopeptidolipid (GPL) core IgA抗体を測定する「キャピリア®MAC抗体ELISA」（以下、抗MAC抗体）が保険収載され、すでに臨床現場で活用されている<sup>7)</sup>。本検査の原理は、MACの細胞壁を構成する糖脂質抗原に対するGPL core IgA抗体をELISA

<sup>1</sup>長崎大学病院第二内科、<sup>2</sup>同感染制御教育センター、<sup>3</sup>同検査部、<sup>4</sup>国立感染症研究所真菌部、<sup>5</sup>富山大学附属病院感染症科

連絡先：中村茂樹、国立感染症研究所真菌部、〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 (E-mail: shigekinak@nih.go.jp)

(Received 2 Jul. 2015 / Accepted 8 Oct. 2015)

法で検出するものである。Kitadaらは、肺MAC症70例、MAC-contamination 18例、肺結核37例、その他の呼吸器疾患45例、健常者76例を対象に抗MAC抗体を測定し、感度84%、特異度100%と報告している<sup>8)</sup>。また、Shuらの報告では感度60%、特異度91%であり、対象患者の約32%が悪性腫瘍や糖尿病など基礎疾患を有していたことから、免疫抑制状態の場合、本検査法の感度が低下する可能性も指摘されている<sup>9)</sup>。しかしながら、抗MAC抗体の偽陽性、偽陰性因子や、陽性率と患者背景との関連性について検討した報告は少ない。今回われわれは、抗MAC抗体検査の診断的有用性および本検査の精度に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

### 対象と方法

長崎大学病院全診療科において、2012年11月1日から2014年3月31日の17カ月間に抗MAC抗体検査を施行された呼吸器疾患以外（11例）を含む254症例のうち、既治療肺MAC症22例および、細菌学的検査（複数回の喀痰検査または気管支鏡検査、もしくは肺組織生検）を施行していない37例を除外した195例（195検体）を対象に診療録よりデータを抽出し、後方視的検討を行った。肺NTM症の診断は日本呼吸器学会・結核病学会の「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」に基づいて行った<sup>6)</sup>。抗MAC抗体の測定は外部検査機関に委託し、カットオフを0.7 U/mlとした<sup>7)</sup>。肺MAC症、肺MAC

症以外の肺NTM症、肺NTM臨床診断、その他の呼吸器疾患、非呼吸器疾患に分類し、それぞれの抗MAC抗体陽性例・陰性例の症例数、基礎疾患、合併症、検査所見、画像所見について解析を行った。肺NTM臨床診断はNTM感染症に相当する肺病変を認め、かつ十分な細菌学的検査を行ったにもかかわらず、確定診断に至らず、主治医の判断で臨床的に肺NTM症と診断した症例とした。統計学的解析はGraphPad Prism 5 for MAC (GraphPad Software, Inc) を使用し、Mann-WhitneyのU検定、Fisher's exact testで、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

### 結 果

(1)患者背景 (Table 1):全症例の年齢は平均64.0歳(±13.2歳)、男性86例(44.1%)、女性109例(55.9%)であった。基礎疾患を有する症例を149例(76.4%)に認め、内訳は呼吸器疾患が106例(54.4%)と最多であった。その他に膠原病48例(24.6%)、悪性疾患48例(24.6%)、腎臓疾患(透析を含む)23例(11.8%)、糖尿病21例(10.8%)などが認められた。免疫抑制治療を受けた症例は45例(23.1%)で、その内訳は副腎皮質ステロイドの投与31例、タクロリムスの投与15例、メソトレキセートの投与12例、シクロスポリンの投与2例、生物学的製剤の投与7例、その他2例であった。胸部画像検査では、180例(92.3%)に異常所見を認め、主たる肺病変の内訳は結節・気管支拡張100例(55.6%)、浸潤影36例(20.0%)、すりガラス影17例(9.4%)、空洞性病変12例(6.7%)、

Table 1 Clinical characteristics of patients

Total case number	195	
Mean age (±SD)	64.0 (±13.2)	
Male/Female	86/109	
Underlying diseases	number	[%]
Respiratory diseases	106	54.4
Malignant diseases	48	24.6
Collagen disease	48	24.6
Renal diseases	23	11.8
Diabetes mellitus	21	10.8
Immunosuppressive treatment		
Corticosteroid	31	15.9
Immunosuppressive agents	31	15.9
Biologic agent	7	3.6
Defined diagnosis	number	seropositive results [%]
MAC* pulmonary disease	16	13 [81.3]
Non-MAC NTM** diseases	5	0 [0]
Clinical diagnosis of NTM	23	14 [60.9]
Pulmonary <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	0 [0]
Other lung diseases	138	6 [4.3]
Others	8	1 [12.5]

\*MAC: *Mycobacterium avium* complex

\*\*NTM: nontuberculous mycobacteria

Clinical diagnosis of NTM: The cases satisfied only the clinical criteria defined in the guideline of the American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) were diagnosed as NTM-PD clinically.

単発結節 15 例 (8.3%) であった。NTM 確定診断例の内訳は肺 MAC 症 16 例 (*M. avium* 5 例, *M. intracellulare* 11 例), 非 MAC-NTM 症 5 例 (*M. abscessus* 2 例, *M. kansasii* 1 例, *M. nonchromogenicum* 1 例, *M. chelonae* 1 例) であった。

(2) 肺 MAC 症 16 例の患者背景: 平均年齢 66.3 歳 (± 8.12 歳), 男性 9 例 (56.3%), 女性 7 例 (43.8%) であった。基礎疾患を有する症例は 12 例 (75.0%) と多く, 呼吸器疾患が 8 例 (50.0%) と最多であった。主たる肺病型は小結節・気管支拡張型が 13 例と最多であり, 空洞形成型 3 例であった。細菌学的診断法の内訳は, 2 回以上の異なった喀痰検体での培養陽性 4 例 (25.0%), 気管支洗浄液での培養陽性 12 例 (75.0%) であった。抗 MAC 抗体測定時において, 肺 MAC 症の喀痰塗抹染色陽性は 5 例のみであった。

(3) 検査成績: 抗 MAC 抗体陽性は 34 例 (17.4%), 陰性は 161 例 (82.6%) であった。抗 MAC 抗体陽性例の内訳は, 肺 MAC 症確定診断 13 例 (*M. avium* 4 例, *M. intracellulare* 9 例), NTM 臨床診断 14 例, その他の呼吸器疾

患 6 例, 非呼吸器疾患 1 例であり, 偽陽性 21 例, 偽陰性 3 例を認めた。当院における抗 MAC 抗体の検査精度は感度 81.3%, 特異度 88.3%, 陽性的中率 38.2%, 陰性的中率 98.1% であった。

(4) 検査精度の関連因子 (Table 2): 肺 MAC 症確定診断例において抗 MAC 抗体陽性例, 陰性例の患者背景を比較した。年齢, 性別, 喀痰での塗抹陽性率, 基礎疾患の保有率 (呼吸器系疾患, 悪性腫瘍, 膠原病, 糖尿病), 免疫抑制剤の使用状況, 肺病変の進展形式 (結節・気管支拡張型, 空洞形成型) に有意差を認めなかった。また抗 MAC 抗体価と年齢, 基礎疾患, 喀痰塗抹 Gaffky 号数, 血清 CRP 値との間に関連性は認めなかった。

(5) 抗 MAC 抗体偽陽性症例の臨床背景と治療経過 (Table 3): 肺 MAC 症の確定診断に至らなかった抗 MAC 抗体陽性 21 例のうち, 7 例に呼吸器症状 (咳嗽 5 例, 喀痰 4 例, 咯血 1 例) が認められたが 14 例は無症状であった。また, 抗 MAC 抗体価は平均  $3.29 \pm 2.34$  U/ml であった。胸部 CT 所見では 16 例で気管支拡張像を伴っており, そのうち 14 例は肺 NTM 症と臨床診断されていた。

**Table 2** Characteristics of the patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex with seropositive or seronegative

No. of patients	seropositive results [%] (n=13)	seronegative results [%] (n=3)	p-value
Mean age (years ± SD)	66.7 ± 8.75	64.7 ± 4.11	n.s.*
Male	7 [53.8]	2 [66.7]	n.s.
Female	6 [46.2]	1 [33.3]	n.s.
Positive culture (sputum)	2 [15.4]	1 [33.3]	n.s.
Underlying diseases			
Respiratory diseases	8 [61.5]	0 [0]	n.s.
Malignant diseases	3 [23.1]	0 [0]	n.s.
Collagen disease	1 [7.7]	0 [0]	n.s.
Diabetes mellitus	0 [0]	1 [33.3]	n.s.
Immunosuppressive treatment			
Use of corticosteroid	2 [15.4]	1 [33.3]	n.s.
Use of immunosuppressive agents	1 [7.7]	0 [0]	n.s.
MAC species			
<i>M. avium</i>	4 [30.8]	1 [33.3]	n.s.
<i>M. intracellulare</i>	9 [69.2]	2 [66.7]	n.s.
Disease type			
Nodular bronchiectatic disease	10 [76.9]	3 [100]	n.s.
Fibrocavitary disease	3 [23.1]	0 [0]	n.s.

\*p>0.05

**Table 3** Characteristics of the patients with non-NTM with seropositive

Diseases	number	Sex M (F)	MAC GPL antibody (U/ml)	Bronchiectasis
Clinical diagnosis of NTM	14	3 (11)	4.14 (±2.44)	12
Bronchiectasis	4	0 (4)	2.41 (±1.57)	4
Diffuse alveolar hemorrhage	1	0 (1)	2.26	0
Spontaneous bacterial peritonitis	1	0 (1)	1.44	0
Sarcoidosis	1	1 (0)	0.77	0

この14例のうち、7例で肺NTM症に対する多剤抗菌化学療法が導入されており、2例(28.6%)は陰影・自覚症状ともに改善し、2例は肺病変の増悪を認め、3例は不変であった。また、経過観察を行った7例のうち3例では肺病変の増悪を認めた。

## 考 察

2012年から肺MAC症の抗MAC抗体検査が保険診療で行えるようになり、その診断精度は感度77~85%、特異度91~100%と報告されている<sup>7)~11)</sup>。感度にばらつきがみられる要因の一つに、基礎疾患や人種などの患者背景の相違が指摘されている。肺NTM感染症は明らかな免疫不全や肺の基礎疾患をもたない中高年女性にも発症するが、Itoらは基礎疾患を有する患者群で発症率が増加すると報告している<sup>12)</sup>。今回の検討では抗MAC抗体を測定した症例の約76%に基礎疾患を認め、糖尿病、悪性腫瘍、腎臓疾患(透析中)などの免疫不全状態の患者も多く含まれていた。糖尿病や慢性腎不全では抗体産生能の低下が指摘されており<sup>13)</sup>、感度の低下に影響した可能性が考えられる。また、Watanabeらは、関節リウマチ合併肺MAC症を対象に抗MAC抗体検査の診断的有用性の検討を行い、感度43%、特異度100%(カットオフ0.7 U/ml)と報告している<sup>14)</sup>。われわれの検討で免疫抑制治療中にNTM症を発症した関節リウマチ患者4例では2例陰性であり、免疫抑制剤などの投与が感度に影響を与えた可能性がある。さらに橋本らの肺MAC症102例の検討では、抗MAC抗体陽性群では有意にGaffky号数が高い(陽性群3.4、陰性群2.4)と報告されている<sup>15)</sup>。本検討では、喀痰での塗抹陽性は肺MAC症確定診断16例中5例のみであり、少ない排菌量が感度の低下に影響した可能性も考えられる。

また、肺MAC症の鑑別として肺結核は重要だが、症状や画像所見だけでは困難であり、遺伝子検査の結果が判明するまで個室隔離を要することも少なくない。Jeongらは肺MAC症患者40例、肺結核患者20例を含めた対照群120例において抗MAC抗体の測定結果を比較し、肺結核と比較し肺MAC症では抗MAC抗体価の有意な上昇を認めたと報告している<sup>11)</sup>。当院での肺結核5例における抗MAC抗体も全例陰性であった。抗MAC抗体によって肺結核を除外することはできないが、今後、抗MAC抗体陽性であった場合の排菌陽性症例の感染制御の対応について議論の余地があるかもしれない。

これまでの報告では本検査の精度において、肺病型の違い<sup>8)</sup>(MAC抗体価は空洞型よりも結節・気管支拡張型で陽性率が高い)が影響することが示唆されている。本検討では肺MAC症例において、抗MAC抗体陽性群と陰性群の患者背景や画像所見に有意差は認めなかったが、

さらなる症例を収集し、十分な検討が必要と考えられる。また、本検討では、*M. abscessus*などの肺MAC症以外の肺NTM症では抗体陰性であったが、*M. abscessus*、*M. fortuitum*、*M. chelonae*などの迅速発育菌の細胞壁にはMACと同様の糖脂質抗原を有しており、迅速発育菌の交差反応で抗MAC抗体は偽陽性を示すことが知られている<sup>11) 16) 17)</sup>。さらに日常的にhot tubや室内プールの使用、ガーデニングなどMACの環境曝露が多い状況下では、健常者でも7.7%で抗MAC抗体が陽性であったことから無症候性MAC感染症の存在が示唆されている<sup>10)</sup>。本検討では、診療録に環境曝露を疑う記載が乏しく生活環境の詳細については不明であるが、偽陽性21例のうち16例で胸部CT所見上、気管支拡張像を認め、7例でNTM症に対する多剤抗菌化学療法が導入されており、2例で陰影・自覚症状ともに改善が認められた。肺MAC症患者では診断に有用な臨床検体の採取が困難で確定診断に至らず、抗MAC抗体検査が偽陽性と判定される場合も少なくない。今後、さらなる臨床情報を集積し、MAC感染症における抗MAC抗体検査の診断的位置づけについて議論する必要があると考えられる。

## 結 論

従来の報告と同様、抗MAC抗体検査の感度・特異度は良好であった。偽陽性例の多くが気管支拡張像を伴っており、潜在的な肺MAC感染症を検出している可能性がある。前向き臨床研究を含め、今後さらにエビデンスを集積し、抗MAC抗体検査のMAC症診断における役割とガイドライン上の位置づけについて明確化することが重要と思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) Trotoll E: Clinical manifestation of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 906-910.
- 3) 佐藤滋樹：肺非結核性抗酸菌症の最近の話題. *現代医学.* 2008; 56: 317-324.
- 4) 佐藤滋樹：非結核性抗酸菌症とくにMAC症の全国疫学調査. 第39回非結核性抗酸菌症研究協議会報告. 2007.
- 5) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他：日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. *結核.* 2011; 86: 547-552.
- 6) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼

- 吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 525–526.
- 7) Kobayashi K: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* Complex Disease in Humans: Translational Research from Basic Mycobacteriology to Clinical Medicine. Jpn J Infect. 2014 ; 67 : 329–332.
  - 8) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. Am J Respir Crit Care Med. 2008 ; 177 : 793–797.
  - 9) Shu C-C, Ato M, Wang J-T, et al.: Sero-Diagnosis of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease Using Serum Immunoglobulin A Antibody against Glycopeptidolipid Antigen in Taiwan. Manganelli R, ed., PLoS ONE. 2013 ; 8 : e80473.
  - 10) Kitada S, Levin A, Hiserote M, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease in the United States. Eur Respir J. 2013 ; 42 : 454–460.
  - 11) Jeong BH, Kim SY, Jeon K: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium abscessus* Complex Pulmonary Disease by Use of IgA Antibodies to Glycopeptidolipid Core Antigen. Journal of Clinical Microbiology. 2013 ; 51 : 2747–2749.
  - 12) Ito Y, Hirai T, Fujita K, et al.: Increasing patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and associated underlying diseases in Japan. J infect Chemother. 2015 ; 21 : 352–356.
  - 13) 金重秀明, 境 秀人: 糖尿病患者における抗体産生細胞の機能異常とその機序について. 糖尿病. 1983 ; 26 : 105–110.
  - 14) Watanabe M, Banno S, Sasaki K, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease with an enzyme immunoassay kit that detects anti-glycopeptidolipid core antigen IgA antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 ; 21 : 144–149.
  - 15) 橋本 大, 佐竹康臣, 白井正浩, 他: *Mycobacterium avium* complex 感染症に対するキャピリアMAC抗体ELISAの診断・治療における有用性の検討. 第60回日本臨床検査医学会抄録. 神戸国際会議場, 2013.
  - 16) Chatterjee D, Khoo KH: The surface glycopeptidolipids of mycobacteria. Structures and biological properties. Cell Mol Life Sci. 2001 ; 58 : 2018–2042.
  - 17) Fujiwara N, Nakata N, Maeda S, et al.: Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from *Mycobacterium intracellulare* serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway. J Bacteriol. 2007 ; 189 : 1099–1108.

## Original Article

SERODIAGNOSIS OF THE *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX BY USING IgA ANTIBODIES FOR THE GLYCOPEPTIDOLIPID CORE ANTIGEN

<sup>1,5</sup>Yoshitsugu HIGASHI, <sup>1,4</sup>Shigeki NAKAMURA, <sup>1</sup>Hiromi TOMONO, <sup>1</sup>Shotaro IDE,  
<sup>1</sup>Takahiro TAKAZONO, <sup>1</sup>Taiga MIYAZAKI, <sup>2</sup>Koichi IZUMIKAWA, <sup>3</sup>Katsunori YANAGIHARA,  
<sup>5</sup>Yoshihiro YAMAMOTO, and <sup>1</sup>Shigeru KOHNO

**Abstract** [Purpose] The diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) can be challenging. A serodiagnosis enzyme immunoassay (EIA) kit, which detects the serum anti-glycopeptidolipid (GPL) core IgA antibody, has been commercialized recently; however, its clinical usefulness in the diagnosis of MAC-PD is still unclear. This study aimed to evaluate the availability of this kit and identify factors affecting testing accuracy.

[Methods] We performed a retrospective study of 195 patients who were evaluated with an EIA kit at Nagasaki University Hospital between November 2012 and March 2014.

[Results] 12 of 16 (75.0%) MAC patients have underlying diseases; 8 of 16 (50%) had complications associated with respiratory diseases. There were no significant differences between the seropositive and seronegative background of patients with confirmed MAC-PD. Regarding the accuracy of serodiagnosis EIA kit, its sensitivity and specificity were 81.3% and 88.3% (with a cut-off value of 0.7 U/ml), respectively. Of false-positive patients with bronchiectasis, 28.6% demonstrated a good response to anti-MAC treatment, indicating that the sensitivity of the EIA kit might be higher than that of culture-based diagnosis because patients with clinically diagnosed MAC-PD were included in the false-positive population.

[Conclusions] In the current study, the serodiagnosis EIA kit demonstrated good sensitivity and specificity for the diagnosis of MAC-PD. Further clinical investigations are necessary to clarify the role of this kit in definitively diagnosing MAC infections.

**Key words:** Nontuberculous mycobacteria, Pulmonary MAC disease, Capilia® MAC, Serodiagnosis, Bronchiectasis

<sup>1</sup>Department of Respiratory Diseases, Nagasaki University Hospital; <sup>2</sup>Unit of Molecular Microbiology and Immunology Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital, <sup>4</sup>Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases; <sup>5</sup>Department of Clinical Infectious Diseases, Toyama University Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

Correspondence to: Shigeki Nakamura, Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 Japan. (E-mail: shigekinak@nih.go.jp)