

実験的肺アスペルギルス症を起こさせた好中球減少ウサギにおいては、BAL液中にD-マンニトール (D-mannitol ; DM) が検出される¹⁴⁸⁾。*Aspergillus spp.*はNADPH再生の過程でDMを生成するという生化学的特性をもつためと考えられる。しかし血清ではベースラインのレベルが高過ぎてDMを診断マーカーとして利用するのに問題があった。一方、ラットの播種性アスペルギルス症モデルを用いたWong et al¹⁴⁹⁾は、血清中のDMレベルが上昇することをみとめた。IA患者でも、血清DM値の上昇が確認されたならば、診断マーカーの新しい候補となる。

3. 真菌共通細胞壁成分 (1,3) - β -D-グルカンマーカーとする血清診断

*Candida spp.*や*Aspergillus spp.*を含む多種多様な病原真菌は、接合菌を除けばいずれも細胞壁骨格の主要構成成分として線維状多糖 (1,3) - β -D-グルカン (BDG) を含有する。BDGは、酵母の出芽または糸状菌菌糸の先端発育に際して、内因性グルカナーゼの作用によって微量ながら細胞外へ遊離されるので、侵襲性または播種性真菌症の診断マーカーとなりうる。その検出系の実用化は、わが国においてカプトガニから精製される凝固系を利用したBDG測定系の開発によって達成された。

カプトガニ凝固系カスケードには2つの経路があり、一方の凝固反応はそれを触媒するC因子が細菌エンドトキシンの活性化作用を受けて開始する。これに対して、もう一方の反応を触媒するG因子は、ごく微量のBDG (合成基質、カルボキシメチル-BDG 1ng/mg以上に相当) によって活性化され¹⁵⁰⁾、これが測定原理として利用される。

当初検査法として使用されたのは、C因子 (B因子も含む) とG因子の各活性系の双方に反応する「トキシカラー® (Toxicolor®)」とC因子活性

化系のみと反応する「エンドスペシー®

(Endospecy®)」の両検査を同時に行い、前者と後者の測定値の差からBDG濃度を算出する方法であった。いずれの検査にも発色合成基質が用いられ、それが活性型B因子および(または) G因子によって前駆体から変換された凝固酵素の作用を受けて生じる赤色アゾ色素の吸光度 (A₅₄₅) を測定する。この組み合わせ検査法 (得られるBDG値は真菌指数 [fungal index] ともよばれる) は、有用な血清診断法として一時広く利用された¹⁵¹⁾。しかし手技が繁雑なうえに精度も充分でないことから、これを改良したG因子活性系のみからなる検査試薬が開発され¹⁵²⁾、「グルスペシー® (Gluspecy®)」または「ファンギテック®Gテスト」(「Gテスト」と略) の名で製品化された。この測定系にも上記のものと同じ発色系が用いられ、比色法ともよばれる。

「Gテスト」の有用性については、これまで国内で幾つか臨床評価試験が行われ¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾、次のような利点が報告されている。(i) カンジダ症やアスペルギルス症のほか、トリコスポロン症やカリニ肺炎など接合菌症を除くほとんどすべての侵襲性真菌症において陽性を呈する。(ii) 感度、特異度とも高い (~90%)。 (iii) 感染早期から検出される。(iv) BDG濃度は、病態と良好に相関する。

「Gテスト」に続いて、より簡便なBDG測定系が「 β -グルカンテスト・ワコー®」の名で製品化された¹⁵⁶⁾。この測定系は、活性型G因子によって凝固酵素が生成されるころまでは「Gテスト」と同じであるが、凝固酵素がひき起こすゲル化反応速度を指標とする点に特徴がある。実際には、反応に伴って増加する濁度が一定のレベルに達するまでの時間を測定する方式なので、比濁時間分析法とよばれる。「 β -グルカンテスト・ワコー®」についても、カンジダ症、ア

スペルギルス症などの患者を対象とする臨床評価試験が行われ、その診断的有用性が確認されている(157-159)。このように一部測定原理をこととする2つのBDG測定系が普及している点に関して、両者が別々のBDG標準品を使用しているために測定値の共有化が困難であることや、両者の測定結果にしばしば乖離がみられること(160)、などの問題が生じている。この問題へのアプローチとして、

C. albicans 由来の精製 β DGを共通の標準品とする試みがなされているが、まだ解決をみるに至っていない(159a)。

BDGは、**Candida** spp.のマンナンや**Aspergillus** spp.のGMと同様に真菌細胞壁の主要な多糖成分であるとはいえ、細胞外へははるかに少ない量しか放出されない。それだけに血清検体からの検出にはきわめて高い感度をもつ測定系が不可欠である。これを可能にしたのがリムルス凝固系を利用した上記の検査法にほかならないが、高感度であるだけに、検査に際しては、採血や血清分離に使用する器材、輸血、輸液製剤、透析膜などからのBDG自体または他の物質の汚染を極度に避けるための特別な配慮が必要となる(161)。すでに述べた通り、BDGは、ほとんどすべての真菌に共通して存在するため、カンジダ症、アスペルギルス症といった起因菌の菌種または属レベルでの診断には適さないが、感度が高く(ng/ml のレベル)、しかも大半の真菌症で陽性反応が得られることから、侵襲性真菌症のスクリーニングには最もすぐれたマーカーとなる。これが現在国内でBDG検出系が血清診断法として最も繁用されている主な理由と考えられる。

III 研究途上にある新しい血清診断法

先に述べた血清診断法とは別に、カンジダ症、アスペルギルス症のいずれについても生化学的または分子生物学的に特定された新しい標

的抗原に対する特異抗体、またはそうした抗原自体を診断マーカーとする様々な血清診断法が検討されている。この面の研究の推進要因となったのは、(i) 高純度抗原や酵素タンパクの製造のための遺伝子組み換え技術、(ii) エピトープマッピング技術、(iii) 感染患者の抗体産生応答の解析や主要抗原決定基をもつ抗原(immunodominant antigen)の特定のためのイムノブロット法、などの技術的進歩にほかならない。

1. カンジダ症

a. 特異抗体検出系

一般に抗**Candida**抗体は、**Candida** spp.のコロナイゼーションだけでも高い価を示す例が少なくないことが知られている。また侵襲性カンジダ症の発症リスクが高い易感染患者においては、しばしば抗体産生応答の遅れ、低下、または不成立がみられる。これらの理由から、抗**Candida**抗体は診断マーカーとしての価値が低いとされてきた。しかし侵襲性カンジダ症患者から特異的に検出される可能性のある抗体の検査法が幾つか検討されている。

(1) 抗**C. albicans**発芽管抗体

発芽管(germ tube)は、**C. albicans**をはじめ大多数の病原性**Candida** spp.が菌糸形発育の最初の段階で酵母形細胞から形成される菌糸状の構造体であり、**C. albicans**の形態学的同定の指標として利用される。**C. albicans**発芽管(CAGT)に対する抗体については、以前からスペインの研究グループによって診断マーカーとしての有用性が検討されてきた(162,163)。近年、この抗CAGT抗体のIFA検出系の臨床評価試験が**C. albicans**による侵襲性カンジダ症を発症した悪性腫瘍患者73例を対象として行われた(164)。その成績によれば、信頼性が高く(感度87.5%、特異度95.2%)、抗体価は病態に対応して推移し(死亡例では持続、生存例では徐々に低下)、しかも奇妙なことに真菌血症症例からは検出されず、臓器侵襲型

の症例のみが比較的早期に陽性を示したという。理由は不明ながら、後者のタイプの侵襲性カンジダ症の早期診断に役立つ可能性を示している。しかしCAGT特異抗原が特定されていないことや、non-albicans *Candida* 起因性の感染での成績が得られていないことが今後の検討課題として残されている。

(2) 抗メタロプロテアーゼ抗体

*C. albicans*由来の52-kDaメタロプロテアーゼを標的とする検査法は、精製抗原を利用した抗*Candida*抗体検出系という点で注目される。患者血清から幾つかのELISA法を用いて検出した2つの試験からは、感度が97%と63%、特異度はいずれも83%というかなり良好な成績が示されている^{165,166}。しかし現行の血清診断法とくらべてとくに利点はみられないようである¹⁶⁶。

b. 特異抗原検出系

現在のところカンジダ症血清診断に役立つような新しい診断マーカーの研究は少ない。そのなかで最も興味をひかれるのは、*C. albicans* SAP1遺伝子の産物として知られる分泌性酸性アスパラギン酸プロテアーゼ (SAP1) に対する抗体の検出系である。*C. albicans*起因性侵襲性カンジダ症33例(第1群)、アスペルギルス症12例(第2群)、および健常者13例(第3群)の各症例からの血清検体について、SAP1に対する単クローン抗体 (CAP1) をプローブとする各種ELISA法によって測定した結果、第1群の大多数の検体から6.3~19.0ng/mlのSAP1抗原が検出され、とくに inhibition ELISA法を用いた場合には感度 (94%)、特異度 (96%) ともすぐれた結果を得たという¹⁶⁷。しかしSAP1の存在と発現が確認されているのは、これまでのところ*C. albicans*のみであり、侵襲性カンジダ症起因菌の約半数を占める non-albicans *Candida* についての検討が今後の課題となろう。

一方、長年にわたって*C. albicans*マンナン抗原に関する研究を行ってきたフランスのPoulainら

の研究グループは、カンジダ症患者血清中にみられる抗体に対するエピトープがマンナン抗原として通常使用される*C. albicans*の α -マンナンのみならず β -マンナンにも含まれるとして、各々のマンナン抗原検出系 (ELISA法) を組み合わせた新しい検査法を考案した¹⁶⁸。この組み合わせによって各マンナン抗原のクリアランスが相補され、全体としての陽性率が向上したと報告している。

c. 抗原・抗体組み合わせ検出系

さらにPoulainらのグループは、「パストレックス・®カンジダ」に使用されている抗マンナン単クローン抗体を利用したマンナン抗原検出系 (EIA法) と、*C. albicans*から分離精製したマンナン標品での抗マンナン抗体検出系 (EIA法) を組み合わせ、特異抗原と抗体とを同時に検出するシステムを開発した¹⁶⁹。これを用いて*C. albicans*起因性侵襲性カンジダ症患者43例から採取した162血清検体について検査したところ、マンナン抗原および抗マンナン抗体各単独検出系の感度がそれぞれ40%、53%であったのに対して、組み合わせ検出系のそれは80%に上昇した。特異度もそれぞれ98%、94%に対して93%と、とくに低下はみられなかった。手技的には目新しいものではないが、実用的な検査改良法として注目される。

2. アスペルギルス症

a. 特異抗体検出系

(1) 抗マイトジリン特異抗体検出系

マイトジリン (mitogillin) は、真核細胞の29S rRNAを分解する活性をもつRNA aseファミリーに属し、*A. fumigatus*によって産生される18-kDa塩基性タンパクであり、細胞毒性をもつことでも知られる^{170,171}。最近、Weig et al¹⁷²は、大腸菌で発現させた組み換え型マイトジリンを用いた特異IgG抗体検出系 (ELISA法) を開発し、肺アスペルギローマ (PAO)、侵襲性肺アスペル

ギルス症 (IPA)、および播種性アスペルギルス症の3病型患者群の血清検体について比較検討を行った。その結果、それぞれの病型群での感度は100、64、60%、特異度はいずれも95%という成績が得られた。またこの検査を「プラテリア®アスペルギルスAg」または「パストレックス®アスペルギルス」と併用すると、特異度は87%とやや低下するものの、感度はそれぞれ100、74、78%とさらに上昇するという。

これらの成績から、抗マイトジリン特異抗体検出系は、PAOの診断にはきわめて有望であり、加えてIPAを含む侵襲性アスペルギルス症 (IA) の診断にも一定の役割が期待できそうである。マイトジリン自体もPAO患者の血清中や尿中に存在することが確かめられており¹⁷³⁾、これを診断マーカーとして利用することも可能と考えられる。

(2) 組みかえ抗原を用いた特異抗体検出系

組みかえタンパクを抗原として利用した抗 *Aspergillus* 特異抗体検出法が検討されている。代表的な抗原の例は、**AFMP1** 遺伝子によってコードされる *A. fumigatus* 細胞壁マンナンタンパク (Afmp1p) である。大腸菌で発現させた 32-kDa 組み換え型 Afmp1p を使用した研究からは、この糖タンパクが *A. fumigatus* の菌糸および分生子の細胞壁中に局在すること、本菌起因性の PAO および IA 患者では Afmp1p に対する特異的抗体産生応答がみられることなどが確かめられている¹⁷⁴⁾。

PAO とならぶもう一つの慢性アスペルギルス症である ABPA については、明確な診断基準がないことが問題となっている。現在本症診断の有力な指標の一つとされるのが *A. fumigatus* 抗原 (アレルゲン) に対する特異 IgE 抗体の上昇である。しかし従来この検査に用いられてきた抗原標品は、いずれも未精製の菌糸粗抽出物であったため、得られる結果の信頼性が疑問視されてき

た。近年、*A. fumigatus* アレルゲンをコードする複数の遺伝子が本菌の cDNA ライブラリーからクローン化され、これらの遺伝子を大腸菌や酵母 (*P. pastoris*) で発現させることによって Asp-f1、-f2、-f3、-f4、-f6 といったタンパク (アレルゲン) が得られている。このうち Asp-f1 は、前述のマイトジリンと類縁のタンパクである。これらの組み換え型アレルゲンを用いて、ABPA 患者血清 IgE との特異的結合性を調べた研究が最近幾つか報告されている^{175,176)}。なかでも興味深いのは、上記5種の組み換え型アレルゲンを各々単独かまたは組み合わせた抗原を用いて、米国とスイスの医療施設における ABPA 患者、*Aspergillus* プリック試験陽性喘息患者、および健常者を対象として行った臨床試験である¹⁷⁶⁾。その結果、5種の組み換え型アレルゲンすべてが ABPA 患者全例の血清 IgE 抗体と結合する一方、喘息患者や健常者の血清 IgE 抗体との結合はほとんどみられないことが示された。また ABPA の血清診断にはとくに Asp-f2、-f4 および -f6 が有用であること、このいずれか2種以上のアレルゲンを組み合わせて使用した場合には ABPA 患者のほぼ100%を検出できることも明らかになった。このシステムを利用すれば、ABPA 血清診断法の標準化も可能と考えられ、今後の研究の進展が注目される。

b. 特異抗原検出系

IA 患者の流血中から検出される特異抗原としては、*A. fumigatus* 主要抗原の一つとされる 18-kDa タンパク (ABPF1)^{177,178)} に加えて、*Aspergillus* hsp 90¹⁷⁹⁾ や GM 様耐熱性炭水化物抗原¹⁸⁰⁾ がこれまで報告されている。いずれも診断マーカーおよび (または) 治療効果モニタリング用マーカーとしての可能性が検討されているものの、実際の有用性については未知数である。

D. 考察/E. 結論

真菌症の血清診断に関する本格的な研究は、

1960年代に始まったが、当初は特異抗体の検出法に焦点が絞られていた。現在でもAOやABPAといった慢性非侵襲性のアスペルギルス症の血清診断には、特異抗体をマーカーとする検査が最適とされている。しかし1970年代に入り、高いリスクをもつ患者の急増に歩調を合わせるかのように、*Candida spp.* や *Aspergillus spp.* に起因する侵襲性感染の発生率が上昇した。こうした侵襲性もしくは播種性の真菌症においては、治療の遅れがしばしば致命的転帰を招くことから、診断とくに早期診断の重要性が俄かにクローズ・アップされた。その結果、感度の低い顕微鏡的検査や培養検査を補う目的から、真菌特異的な抗原、菌体成分、代謝物などの真菌成分を診断マーカーとする検査法へと研究・開発の重点が移った。

さらに検出法の技術的進歩も相まって、1990年代にはカンジダ症とアスペルギルス症の血清診断に適用可能な種々の真菌特異成分検出系が国内外で製品化され、日常検査に導入されるようになった。現時点でわが国において市販されている製品は、カンジダ症診断用として特異抗原（カンジ・テック抗原、マンナン抗原）検出系が4種と代謝物（D-アラビニトール）検出系が2種、またアスペルギルス症診断用として特異抗原（ガラクトマンナン抗原）検出系が2種、さらに真菌症スクリーニング用として(1,3)- β -D-グルカン検出系が2種、合計10種にのぼる。これに対して特異抗体検出系の市販製品は1つもなく、その理由は先に述べた通りである。

これらの製品の実用化が、上記2大真菌症血清診断の精度向上と普及に大きく貢献したことは疑うべくもない事実である。しかしいずれの検査法についても、その信頼性に問題がないわけではない。十分な基礎的、臨床評価がなされないまま製品として日常検査に使用されている例が多いからである。この傾向は、わが国で独自に開発されたものでとくに著しく、海外の研究

者からも指摘されていることは残念である。エビデンスが不足している製品については、あらためて適正な臨床評価試験が実施されることが望まれる。

各製品の性能や信頼性に関する問題は、その利用法（検査のタイミング、間隔、回数など）とも密接に関係する。ところがわが国では真菌症血清診断用の検査については、実施回数や複数検査法の使用などが保健制度上厳しく制限されている。これが血清診断法の活用を妨げる結果となっており、早急な改善がはかられることを期待したい。

しかし現行の血清診断法を最大限利用したとしても、信頼性（とくに感度、特異度）や早期検出率にかなりの限界があるほか、検査の簡便性、迅速性、経済性などの点でも問題を残していることは事実である。今後の進歩をはかるためには、より高い感度と特異度が期待できる新しい診断マーカーの探索が不可欠となる。それと併せて重要なのは、有望な診断マーカーの高感度検出システムおよび検体からの効率的な濃縮・回収法（例えば、標的抗原に高い親和性をもつ抗体や免疫複合体から高率に抗原を解離させる方法の利用）の開発である。さらに首尾よく開発に成功して製品化に至った場合には、製品の製造法と品質の管理、ならびに最適検査実施法の標準化を行う必要がある。後者に要求される条件には、(i) 最適検体の選択（血清/血漿、尿、BAL液、髄液など）、(ii) 適切な検査回数・時期・間隔、(iii) 検査成績の解釈と判定基準（病型や病態に応じたデシジョンレベルまたはカットオフ値の設定など）、(iv) 検査実施手順、などが含まれていなければならない。

検査実施法標準化のベースとなるのは、いうまでもなく適正な試験デザインに基づく多施設共同試験による診断的有用性の臨床評価成績である。この種の試験には、明確に層別された対象疾患患者群、対照患者群、および健常者群を

各々十分な数だけ確保する必要があるが、実際には容易でない。それを可能にするためには、真菌症の診断とくに早期診断における血清診断法の役割を医療従事者のみならず医療行政側も十分に認識すること、これと併せて高い有用性(医療経済的側面も含めて)が期待される新規血清診断法の開発に対しては公的支援ならびに関係学会や専門家の協力が不可欠である。

深在性カンジダ症およびアスペルギルス症のいずれについても、血清診断法の信頼性にまだかなりの限界があることは否定できない。しかし各血清診断法の特徴を十分に理解したうえで、適切な使用と正しい結果の解釈を行うならば、これらの深在性真菌症の診断の推定または確定に大きく寄与することは確かである。こうした認識のもとに、最近国内で策定された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」⁸⁾においても、現行の血清診断法が診断基準に大幅にとり入れられ、その活用がはかられている。今後より優れた血清診断法が1日も早く臨床に導入され、診断精度の一層の向上が実現されることを心から望むものである。

F. 健康危険情報

とくにない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 山口英世; 真菌症とくにカンジダ症とアスペルギルス症の血清診断の進歩。日本医真菌学会雑誌43: 215-231, 2002.

H. 参考文献

1. Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP : Hospital acquired candidemia : the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 148 : 2642-2645, 1988.
2. Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, Wenzel RP : Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation : a 9-year study. *J Clin Oncol* 9 : 77-84, 1991.
3. Horn R, Wong B, Kiehn T, Armstrong D : Fungemia in a cancer hospital : Changing frequencies, earlier onset and results of therapy. *Rev Infect Dis* 7 : 646-655, 1985.
4. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR : Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patients : Frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 11 : 379-390, 1989.
5. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ : Lysis centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis : disseminated versus single organ infection. *Diag Microbiol Infect Dis* 17 : 103-109, 1993.
6. LaRocco MT, Burgert SJ : Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. *Clin Microbiol Rev* 10: 277-297, 1997.
7. Verweig RE, Poulain D, Obayashi T, Patterson TF, Denning DW, Ponton J : Current trends in the detection of antigenemia, metabolites and cell wall markers for the diagnosis and therapeutic monitoring of fungal infections. *Med Mycol* 36 (suppl. 1) : 146S-155S, 1998.
8. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編) ; 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン、第1版、医歯薬出版、東京、2003.
9. Taschdjian CL, Kozinn PJ, Cuesta MV, Toni

EF : Serodiagnosis of *Candida* infections. Am J Clin Pathol 57 : 195-205, 1971.

10. Harding SA, Sanford GR, Merz WG: Three serological tests for candidiasis : diagnostic value in distinguishing deep or disseminated infection from superficial infection or colonization. Am J Clin Pathol 65 : 1001-1009, 1976.

11. Kozinn PJ, Taschdjian CL, Goldberg PK, Protzmann WP, Mackenzie DWR, Remington JD, Anderson S, Seelig MS : Efficiency of serologic tests in the diagnosis of systemic candidiasis. Am J Clin Pathol 70 : 893-898, 1978.

12. Kozinn PJ, Taschdjian CL, Goldberg PK, Wise GJ, Toni EF, Seelig MS : Advances in the diagnosis of renal candidiasis. J Urol 119 : 184-187, 1978.

13. Meckstroth KL, Reiss E, Keller JW, Kaufman L : Detection of antibodies and antigenemia in leukemic patients with candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. J Infect Dis 144 : 24-32, 1981.

14. Jones JM : Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clin Microbiol Rev 3 : 32-45, 1990.

15. Gutierrez J, Maroto C, Piedrola G, Martin E, Perez JA : Circulating *Candida* antigens and antibodies : useful markers of candidemia. J Clin Microbiol 31 : 2550-2552, 1993.

16. Ruchel R : Diagnosis of invasive mycoses in severely immunosuppressed patients. Ann Hematol 67 : 1-11, 1993.

17. Matthews RC, Burnie JP, Tabaqchali S : Immunoblot analysis of the serological response in systemic candidosis. Lancet ii : 1415-1418, 1984.

18. Matthews RC, Burnie JP, Tabaqchali S : Isolation of immunodominant antigens from sera of patients with systemic candidiasis and characterization of serological response to *Candida albicans*. J Clin Microbiol 25 : 230-237, 1987.

19. Dee TH, Rytel MW : Detection of *Candida* serum precipitins by counter immunoelectrophoresis : an adjunct in determining significant candidiasis. J Clin Microbiol 5 : 453-457, 1977.

20. Greenfield RA, Bussey MJ, Stephens JL, Jones JM : Serial enzyme-linked immunosorbent assays for antibody to *Candida* antigens during induction chemotherapy for acute leukemia. J Infect Dis 148 : 275-283, 1983.

21. Jones JM : Kinetics of antibody responses to cell wall mannan and a major cytoplasmic antigen of *Candida albicans* in rabbits and humans. J Lab Clin Med 96 : 845-860, 1980.

22. Stockbine NA, Largen MT, Buckley HR : Production and characterization of three monoclonal antibodies to *Candida albicans* proteins. Infect Immun 43 : 1012-1018, 1984.

23. Bennett JE : Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Infect Dis 9 : 398-401, 1987.

24. DeRepentigny L : Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis. Clin Infect Dis 14 (Suppl 1) : S11-S22, 1992.

25. Reiss E, Morrison CJ : Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin Microbiol Rev 6 : 311-323, 1993.

26. Richardson MD, Kokki MH : Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patients. *Blood Rev* 12 : 241-254, 1998.

27. Walsh TJ, Chanock SJ : Diagnosis of invasive fungal infections : advances in nonculture systems. *Curr Clin Top Infect Dis* 18 : 101-153, 1998.

28. 阿部美知子、久米 光 : 真菌症の血清学的診断—カンジダ症. *日本臨床微生物学会雑誌* 3 : 27-34, 1993.

29. 久米 光、村松秀樹 : カンジダ症の血清診断と判定基準. *臨床病理* 44 : 505-511, 1996.

30. 山口英世 : 抗原検出による真菌症、とくに酵母様真菌感染症の免疫診断. *生物試料分析* 22 : 221-230, 1999.

31. 篠田孝子、池田玲子、杉田 隆 : 深在性真菌症の血清および遺伝子診断の動向. *モダンメディア* 45 : 47-54, 1999.

32. Gentry LO, Wilkinson ID, Lea AS, Price MF : Latex agglutination test for detection of *Candida* antigen in patients with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol* 2 : 122-128, 1983.

33. Ruchel R : Identification of certain false-positive results in the Cand-Tec test for Candidal antigen. *Mycoses* 32 : 627-630, 1989.

34. 三ツ矢正安、和田佳代子、楨村浩一、山口英世 : CAND-TECテストで検出抗原の性状. *臨床病理* 44 : 512-517, 1996.

35. Burnie JP, Williams D : Evaluation of the Ramco latex agglutination test in the early

diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol* 4 : 98-101, 1985.

36. Bailey JW, Sada E, Brass C, Bennett JE : Diagnosis of systemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen. *J Clin Microbiol* 21 : 749-752, 1985.

37. Fung JC, Donta ST, Tilton RC : *Candida* detection system (CAND-TEC) to differentiate between *Candida albicans* colonization and disease. *J Clin Microbiol* 24 : 542-547, 1986.

38. Kahn FW, Jones JM : Latex agglutination tests for detection of *Candida* antigens in sera of patients with invasive candidiasis. *J Infect Dis* 153 : 579-585, 1986.

39. Ness JJ, Vaughn WP, Woods GL : *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 159 : 495-501, 1989.

40. Lemieux C, St.Germain G, Vincelette J, Kaufman L, DeRepentigny L : Collaborative evaluation of antigen detection by a commercial latex agglutination test and enzyme immunoassay in the diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 28 : 249-253, 1990.

41. Phillips P, Dowd A, Jewesson P, Radigan G, Tweeddale MG, Clarke A, Geere I, Kelly M : Nonvalue of antigen detection immunoassays for diagnosis of candidemia. *J Clin Microbiol* 28 : 2320-2326, 1990.

42. Herrent P, Stynen D, Hernando F, Fruit J, Poulain D : Retrospective evaluation of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidosis. *J Clin Microbiol* 30 : 2158-2164, 1992.

43. Mitsutake K, Takashige M, Takeyoshi T, Tashiro T, Yamamoto Y, Kakeya H, Otsubo T, Kawamura S, Hossain MA, Noda T, Hirakata Y, Kohno S : Enolase antigen, mannan, Cand-Tec antigen and β -glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* **34** : 1918-1921, 1996.
44. 山下政宣、飛田征男、宮保 進、森川 浄、黒田満彦、岩崎博道 : 深在性カンジダ症の血清学的診断法の評価. *臨床検査* **18** : 121-126, 1995.
45. 藤田信一、太田哲生 : 真菌症の血清診断. *臨床病理* **44** : 818-824, 1996.
46. Burnie JP : Developments in the serological diagnosis of opportunistic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* **28** (suppl A) : 23-33, 1991.
47. Ruchel R : Candidosis : diagnostic tools in the laboratory. *Mycoses* **32** (suppl 2) : 18-22, 1989.
48. Fujita SL, Matsubara F, Matsuda T : Enzyme-linked immunosorbent assay measurement of fluctuations in antibody titer and antigenemia in cancer patients with and without candidiasis. *J Clin Microbiol* **23** : 568-575, 1986.
49. Nakamura A, Ishikawa N, Suzuki H : Diagnosis of invasive candidiasis by detection of mannan antigen by using the avidin-biotin enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* **29** : 2363-2367, 1991.
50. Fujita SI, Hashimoto T : Detection of serum *Candida* antigens by enzyme-linked immunosorbent assay and a latex agglutination test with anti-*Candida albicans* and anti-*Candida krusei* antibodies. *J Clin Microbiol* **30** : 3132-3137, 1992.
51. Kahn FW, Jones JM : Latex agglutination tests for detection of *Candida* antigens in sera of patients with invasive candidiasis. *J Infect Dis* **153** : 579-585, 1986.
52. Kappe R, Müller J : Rapid clearance of *Candida albicans* mannan antigens by liver and spleen in contrast to prolonged circulation of *Cryptococcus neoformans* antigens. *J Clin Microbiol* **29** : 1665-1669, 1991.
53. Sendid B, Tabouret M, Poirot J, Mathieu D, Fruit J, Poulan D : New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies : useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* **37** : 1510-1517, 1999.
54. 新崎晃弘、平野真弓、渡辺光雄、藤田信一 : ELISA法によるカンジダマンナン抗原の高感度検出法の基礎的検討. *臨床検査機器・試薬* **23** : 197-203, 2000.
55. Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, Merz WG, Sanchez V, Maret SM, Buckley HR, Pfaller MA, Schaufele R, Sliva C, Navarro E, Lecciones J, Chandrasekar P, Lee JW, Pizzo PA : Detection of circulating *Candida* enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N Engl J Med* **324** : 1026-1031, 1991.
56. Strockbinc NA, Largen MT, Zweibel SM, Buckley HR : Identification and molecular weight characterization of antigens from *Candida albicans* that are recognized by human sera. *Infect Immunol* **43** : 715-721, 1984.
57. Mason AB, Brandt ME, Buckley HR :

Enolase activity associated with a *Candida albicans* cytoplasmic antigen. *Yeast* 5 : S231-S240, 1988.

58. Franklyn KM, Warmington JR, Ott AK, Ashman R : An immunodominant antigen of *Candida albicans* shows homology to the enzyme enolase. *Immunol Cell Biol* 68 : 173-178, 1990.

59. Matthews RC, Burnie JP : Diagnosis of systemic candidiasis by an enzyme-linked dot immunobinding assay for a circulating 47-kilodalton antigen. *J Clin Microbiol* 26 : 459-463, 1988.

60. Matthews RC, Burnie JP, Lee W : The application of epitope mapping in the development of a new serological test for systemic candidosis. *J Immunol Methods* 143 : 73-79, 1991.

61. Matthews RC, Hodgetts S, Burnie JP : Preliminary assessment of a human recombinant anti body fragment to hsp 90 in murine invasive candidiasis. *Infect Dis* 171 : 1668-1771,

62. Matthews RC, Burnie JP : The role of hsp 90 in fungal infection. *Immunology Today* 13 : 345-348, 1992.

63. Roboz J, Suzuki R, Holland JF : Quantification of arabinitol in serum by selected ion monitoring as a diagnostic technique in invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 12 : 594-602, 1980.

64. Bernard EM, Christiansen KJ, Tsang SF, Kiehn TE, Armstrong D : Rate of arabinitol production by pathogenic yeast species. *J Clin Microbiol* 14 : 189-194, 1981.

65. Wong B, Bernard EM, Gold JWM, Fong D, Silber A, Armstrong D : Increased arabinitol levels in experimental candidiasis in rats : arabinitol

appearance rates, arabinitol/creatinine ratios, and severity of infection. *J Infect Dis* 146 : 346-352, 1982.

66. Wong B, Bernard EM, Gold JWM, Fong D, Armstrong D : The arabinitol appearance rate in laboratory animals and humans; estimation from the arabinitol / creatinine ratio and relevance to the diagnosis of candidiasis. *J Infect Dis* 146 : 353-359, 1982.

67. Wong B, Castellanos M : Enantioselective measurement of the *Candida* metabolite D-arabinitol in human serum using multidimensional gas chromatography and a new chiral phase. *J Chromatography* 495 : 21-30, 1989.

68. Soyame 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.

69. Soyama K, Ono H : Improved procedure for determination of serum D-arabinitol by resazurin-coupled method. *Clin Chim Acta* 168 : 259-260, 1987.

70. 浜田浩吉 : D-アラビニトールを利用した診断法. *臨床と微生物* 17 : 314-324, 1990.

71. 坂井貴光、湯浅宗一、藤田直久、松田康、田附康彦、稲葉 亨、中島博子、相原雅典、松尾収二、鈴木紘一、吉村 学 : 非蛍光比色法によるD-アラビニトール測定試薬の基礎的検討. *日本臨床検査自動化学会誌 (JJCLA)* 22 : 169-172, 1997.

72. 松田 康、太田泰弘、塚田陽二、錦織寿、坂井貴光、湯浅宗一、藤田直久、吉村学 : 血中D-アラビニトール測定時のD-マンニトールの影響について. *臨床病理* 48 : 337-

341, 2000.

73. Gold JWM, Wong B, Bernard EM, Kiehn TE, Armstrong D : Serum arabinitol concentrations and arabinitol / creatinine ratios in invasive candidiasis. *J Infect Dis* **147** : 504-514, 1983.

74. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, Schaufele R, Sein T, Whitcomb PO, Ruddel M, Burns W, Wingard JR, Switchenko AC, Goodman T, Pizzo PA : Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am J Med* **99** : 164-172, 1995.

75. Roboz J, Nieves E, Holland JF : Separation and quantification by gas chromatography-mass spectrometry of arabinitol enantiomers to aid the differential diagnosis of disseminated candidiasis. *J Chromatogr* **500** : 413-426, 1990.

76. Christensson B, Sigmundsdottir G, Larsson L : D-arabinitol a marker for invasive candidiasis. *Med Mycol* **37** : 391-396, 1999.

77. Tokunaga S, Ohkawa M, Takashima M, Seto S, Nakamura S : D-Arabinitol versus mannan antigen and *Candida* protein antigen as a serum marker for *Candida* pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **14** : 118-121, 1995.

78. Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Yasuoka A, Miyazaki T, Kaku M, Koga H, Hara K : An evaluation of serodiagnostic tests in patients with candidemia : β -glucan, mannan, *Candida* antigen by Cand-Tec and D-arabinitol. *Microbiol Immunol* **37** : 207-212, 1993.

79. Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, Salonen J, Nikoskelainen J, Eerola E, Ruutu P : Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol / L-arabinitol ratio. *J Clin*

Microbiol **34** : 2175-2179, 1996.

80. Christensson B, Wiebe T, Pehrson C, Larsson L : Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of D-arabinitol / L-arabinitol ratios in urine. *J Clin Microbiol* **35** : 636-640, 1997.

81. Guiot HFL, Fibbe WE, Van Wout JW : Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematological disorders : implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* **18** : 525-532, 1994.

82) Tokunaga S, Ohkawa M, Takashima M, Hisazumi H : Clinical significance of measurement of serum D-arabinitol levels in candiduria patients. *Urol Int* **48** : 195-199, 1992.

83. Switchenko AC, Miyada CG, Goodman TC, Walsh TJ, Wong B, Becker MJ, Ullman EF : An automated enzymatic method for measurement of D-arabinitol, a metabolite of pathogenic *Candida* species. *J Clin Microbiol* **320**: 92-97, 1994.

84. Roboz J : Diagnosis and monitoring of disseminated candidiasis based on serum/urine D/L-arabinitol ratios. *Chirality* **6** : 51-57, 1994.

85. Yeo SF, Zhang Y, Schafer D, Campbell S, Wong B : A rapid, automated enzymatic fluorometric assay for determination of D-arabinitol in serum. *J Clin Microbiol* **38** : 1439-1443, 2000.

86. DeRepentigny L, Reiss E : Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* **6** : 301-312, 1984.

87. Kurup VP, Kumar A : Immunodiagnosis of aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* **4** : 439-456, 1991.

88. Latgé JP : Tools and trends in the detection of *Aspergillus fumigatus*. *Curr Top Med Mycol* 60 : 245-281, 1995.
89. Longbottom JL, Pepys J : Pulmonary aspergillosis : diagnostic and immunological significance of antigens and C-Substance in *Aspergillus fumigatus*. *J Pathol Bacteriol* 88 : 141-151, 1964.
90. Bignet J, Tran Van Ky P, Andrien S, Fruit J : Analyse immunoélectrophorétique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d' *Aspergillus fumigatus* par des immunoserums expérimentaux et des serums de malades d'aspergillome bronchopulmonaire. *An Inst Pasteur* 107 : 72-79, 1964.
91. Walter JE, Jones RD : Serologic tests in diagnosis of aspergillosis. *Dis Chest* 53 : 729-735, 1968.
92. Hippo S, Berme DS, Tompkins V, Buckley HR : Latex slide agglutination test for *Aspergillus* antibodies. *Sabouraudia* 8 : 237-241, 1970.
93. Drouhet E, Camey L, Segretain G : Valeur de l'immunoprécipitation et de l'immunofluorescence indirecte dans les aspergillosis bronchopulmonaire. *Ann Inst Pasteur* 123 : 379-395, 1972.
94. Warnock DW : Indirect immunofluorescence test for the detection of *Aspergillus fumigatus* antibodies. *J Clin Pathol* 27 : 911-912, 1974.
95. Kurup VP, Fink JN : Evaluation of methods to detect antibodies against *Aspergillus fumigatus*. *Am J Clin Pathol* 69 : 414-417, 1978.
96. Ikemoto H, Shibata S : Indirect haemagglutination in pulmonary aspergilloma diagnosis. *Sabouraudia* 11 : 167-170, 1973.
97. Gallusio JC, Friedman JL, Negroni R : Rapid diagnosis of pulmonary mycosis by counter immunoelectrophoresis. *Mycopathol Mycol Appl* 51 : 143-146, 1973.
98. Dee TH : Detection of *Aspergillus fumigatus* serum precipitins by counter immunoelectrophoresis. *J Clin Microbiol* 2 : 482-485, 1975.
99. Mackenzie DWR, Philpot CM : Counterimmunoelectrophoresis as a routine mycological procedure. *Mycopathologia* 57 : 1-7, 1975.
100. Wang JLF, Patterson R, Rosenberg M, Roberts M, Cooper BJ : Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 117 : 917-927, 1978.
101. Matthews R, Burnie JP, Fox A, Tabaqchali S : Immunoblot analysis of serological responses in invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* 38 : 1300-1303, 1985.
102. Sepulveda R, Longbottom JL, Pepys J : Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgG and IgE antibodies to protein and polysaccharide antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Allergy* 9 : 359-371, 1979.
103. Greenberger PA, Patterson R : Application of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 99 : 288-293, 1982.

104. Harvey C, Shaw RJ, Longbottom JL : Diagnostic specificity of sandwich ELISA for *Aspergillus*-related disease. *J Allergy Clin Immunol* **79** : 324-330, 1987.
105. Gugnani HC, Reijula KE, Kurup VP, Fink JN : Detection of IgG and IgE to *Aspergillus fumigatus* in human sera by immunogold assay. *Mycopathologia* **109** : 33-40, 1990.
106. Hearn VM, Donaldson GC, Healy MJR, Trotman DM : A method to determine significant levels of immunoglobulin G to *Aspergillus fumigatus* antigens in an ELISA system and a comparison with counterimmunoelectrophoresis and double diffusion techniques. *J Immunoassay* **6** : 165-187, 1985.
107. 池本秀雄、森 健、山崎みどり : 肺アスペルギロームの患者血清における *Aspergillus fumigatus* 抗原に対する沈降素の研究 : 抗原の種類、ならびに agar gel double diffusion と counterimmunoelectrophoresis の比較. *真菌誌* **18** : 119-124, 1977.
108. 浜本恒男 : 気管支肺アスペルギルス症の診断における血清学的検査の評価. *真菌誌* **25** : 391-402, 1984.
109. Hearn VM, Pinel C, Blachier S, Ambroise-Thomas P, Grillot R : specific antibody detection in invasive aspergillosis by analytical isoelectrofocusing and immunoblotting methods. *J Clin Microbiol* **33** : 982-986, 1995.
110. Kappe R, Schulze-Berge A, Sonntag HG : Evaluation of eight antibody tests and one antigen test for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycoses* **39** : 13-23, 1996.
111. Latgé JP : *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* **12** : 310-350, 1999.
112. Kobayashi H, Debeaupuis JP, Bouchara JP, Latgé JP : An 88-kilodalton antigen secreted by *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **61** : 4767-4771, 1993.
113. Kurup VP, Kumar A, Kenealy WR, Greenberger PA : *Aspergillus* ribotoxins react with IgE and IgG antibodies of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* **123** : 749-756, 1994.
114. Moser M, Menz G, Blaser K, Cramer R : Recombinant expression and antigenic properties of a 32-kilodalton extracellular alkaline protease, representing a possible virulence factor from *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **62** : 936-942, 1994.
115. Lehmann PF, Reiss E : Invasive aspergillosis : antiserum for circulating antigen produced after immunization with serum from infected rabbits. *Infect Immun* **20** : 570-572, 1978.
116. Reiss E, Lehmann PF : Galactomannan antigenemia in invasive aspergillosis. *Infect Immun* **25** : 357-365, 1979.
117. Dupont B, Huber M, Kimm SJ, Bennett JE : Galactomannan antigenemia and antigenuria in aspergillosis : studies in patients and experimentally infected rabbits. *J Infect Dis* **155** : 1-11, 1987.
118. Shaffer PJ, Kobayashi GS, Medoff G : Demonstration of antigenemia in patients with invasive aspergillosis by solid phase (protein A-rich *Staphylococcus aureus*) radioimmunoassay.

Am J Med 67 : 627-630, 1979.

119. Talbot GH, Weiner MH, Gerson SL, Provencher M, Hurwitz S : Serodiagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy : validation of the *Aspergillus fumigatus* antigen radioimmunoassay. J Infect Dis 155 : 12-27, 1987.

120. Dupont B, Improvisi L, Provost F : Detection de galactomannane dans les aspergilloses invasives humaines et animales avec un test au latex. Bull Soc Fr Mycol Méd 19 : 35-42, 1990.

121. De Repentigny L, Boushira M, Ste-Marie L : Détection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay in experimental invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 25 : 863-867, 1987.

122. Ste-Marie L, Sénéchal S, Boushira M, Garzon S, Strykowski H, Pedneault L, De Repentigny L : Production and characterization of monoclonal antibodies to cell wall antigens of *Aspergillus fumigatus*. Infect Immun 58 : 2105-2114, 1990.

123. Burnie JP : Antigen detection in invasive aspergillosis. J Immunol Methods 143 : 187-195, 1991.

124. Stynen D, Meulemans L, Garrigues ML : *Aspergillus* antigen latex test for diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet 339 : 188, 1992

125. Haynes KA, Rogers TR : Retrospective evaluation of a latex agglutination test for diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13 : 670-674, 1994.

126. Hopwood V, Johnson EM, Cornish JM, Foot AB, Evans EG, Warnock DW : Use of the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test for the diagnosis of invasive aspergillosis. J Clin Pathol 48 : 210-213, 1995.

127. Verweij PE, Rijs AJMM, DePauw BE, Horrevorts AM, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFGM : Clinical evaluation and reproducibility of the Pastorex *Aspergillus* latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis. J Clin Pathol 48 : 474-476, 1995.

128. 石川信泰、鈴木 宏、佐藤武幸、中村明、宮治 誠、新美仁男 : 侵襲性アスペルギルス症診断におけるPastorex *Aspergillus*の有効性についての検討. 臨床と微生物19 : 241-246, 1992.

129. Kami M, Kanda Y, Ogawa S, Mori S, Tanaka Y, Honda H, Chiba S, Mitani K, Yazaki Y, Hirai H : Frequent false-positive results of *Aspergillus* latex agglutination test. Transient *Aspergillus* antigenemia during neutropenia. Cancer 86 : 274-281, 1999.

130. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJM, De Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFGM : Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. J Clin Microbiol 33 : 1912-1914, 1995.

131. Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M, Latgé JP, Bart-Delabesse E, Cordonnier C : Serum *Aspergillus* galactomannan antigen testing by sandwich ELISA : practical use in neutropenic patients. J Infect 35 : 7-15, 1997.

132. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP : A

new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **33** : 497-500, 1995.

133. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, Sarfati J, Gluckman E, Latgé JP, Derouin F : Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **15** : 139-145, 1996.

134. Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhédin N, Rieux C, Cordonnier C : Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **26** : 1407-1412, 1998.

135. Machetti M, Feasi M, Mordini N, Van Lint B, Latgé JP, Sarfati J, Viscoli C : Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **21** : 917-921, 1998.

136. Maesaki S, Kawamura S, Hashiguchi K, Hossain MA, Sasaki E, Miyazaki Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S : Evaluation of sandwich ELISA galactomannan test in samples of positive LA test and positive *Aspergillus* antibody. *Intern Med* **38** : 948-950, 1998.

137. Kawamura S, Maesaki S, Noda T, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S : Comparison between PCR and detection of antigen in sera for diagnosis of pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* **37** : 218-220, 1999.

138. 長坂陽子、相原雅典、島川宏一、岩崎

瑞穂、小松 方、中島博子、山中 亨 :

Sandwich enzyme-linked immunosorbent assayによるアスペルギルス症診断の有用性に関する検討. *日本臨床微生物学雑誌* **9** : 137-143, 1999.

139. 見手倉久治、麓由紀子、中桐逸博、吉田耕一郎、二木芳人 : 「プラテリア アスペルギルス」の臨床有用性についての検討. *医学と薬学* **42** : 207-212, 1999.

140. Williamson EC, Oliver DA, Johnson EM, Foot AB, Marks DI, Warnock DW : *Aspergillus* antigen testing in bone marrow transplant recipients. *J Clin Pathol* **53** : 362-366, 2000.

141. Swanink CMA, Meis JFGM, Rijs AJMM, Donnelly JP, Verwij PE : Specificity of a sandwich enzyme-linked immunoabsorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. *J Clin Microbiol* **35** : 257-260, 1997.

142. Rohrllich P, Sarfati J, Mariani P, Duval P, Carol A, Saint-Martin C, Bingen E, Latgé JP, Vilmer E : Prospective sandwich ELISA galactomannan assay : early prospective value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* **15** : 321-327, 1996.

143. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, Goessens W, Rozenberg-Arska M, Debets-Ossenkopp YJ, Guiot HFL, Meis JFG : Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- inter-and laboratory reproducibility. *J Clin Microbiol* **36** : 1612-1616, 1998.

144. Patterson TF, Minitzer P, Ryan JL, Andriole V : Effect of immunosuppression and amphotericin B on *Aspergillus* antigenemia in an experimental model. *J Infect Dis* **158** : 415-422,

1988.

145. Van Cutsem J, Meulemans L, Van Gerven F, Stynen D : Effect of tissue invasion and treatment with itraconazole or amphotericin B on galactomannan levels in plasma of guinea-pigs with experimental invasive aspergillosis. *J Med Vet Mycol* **31** : 315-324, 1993.

146. Sano T, Smith CL, Cantor CR: Deoxyribonucleic acids as unique markers in molecular detection. *Gen Anal Biomol Eng* **14** : 37-40, 1997.

147. Hurst SF, Reyes GH, McLaughlin DW, Reiss E, Morrison CJ : Comparison of commercial latex agglutination and sandwich enzyme immunoassays with a competitive binding inhibition enzyme immunoassay for detection of antigenemia and antigenuria in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Clin Diagn Lab Immunol* **7** : 477-485, 2000.

148. Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Francesconi A, Bacher J, Shelhamer J, Pizzo P, Walsh TJ : Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits : the potential role of bronchoalveolar lavage D-mannitol and galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* **169** : 356-368, 1994.

149. Wong B, Brauer KL, Tsai RR, Jayasimhulu K : Increased amounts of the *Aspergillus* metabolite D-mannitol in tissue and serum of rats with experimental aspergillosis. *J Infect Dis* **160** : 95-103, 1989.

150. Morita T, Tanaka S, Nakamura T, Iwanaga S : A new 1,3- β -glucan-mediated coagulation pathway found in *Limulus* amoebocyte, *FEBS Lett*

129 : 318-329, 1981.

151. 吉田 稔、坂本 忍、三浦恭定、大林民典、河合 忠 : (1 \rightarrow 3) - β -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 (Tokyo)* **39** : 59-65, 1991.

152. Obayashi T, Yoshida M, Tamura H, Aketagawa J, Tanaka S, Kawai T : Determination of plasma (1 \rightarrow 3) - β -D-glucan : A new diagnostic aid to deep mycosis. *J Med Vet Mycol* **30** : 275-280, 1992.

153. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H, Shimada K, Kawai T : Plasma (1 \rightarrow 3) - β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* **345** : 17-20, 1995.

154. Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka KI, Ishikawa N, Hara K : Plasma (1 \rightarrow 3) - β -D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J Clin Microbiol* **33** : 3115-3118, 1995.

155. Yuasa K, Goto H, Iguchi M, Okamura T, Ieki R : Evaluation of the diagnostic value of the measurement of (1 \rightarrow 3) - β -D-glucan in patients with pulmonary aspergillosis. *Respiration* **63** : 78-83, 1996.

156. 土谷正和 : 微生物細胞壁成分の簡便・高感度な新しい検出システムの開発. *防菌防黴誌* **24** : 593-600, 1996.

157. Mori T, Ikemoto H, Matsumura M, Yoshida M, Inada K, Endo S, Ito A, Watanabe S, Yamaguchi H, Mitsuya M, Kodama M, Tani T,

- Yokota T, Kobayashi T, Kambayashi J, Nakamura T, Masaoka T, Teshima H, Yoshinaga T, Kohno S, Hara K, Miyazaki S : Evaluation of plasma (1→3) -β-D-glucan measurement by the kinetic turbidimetric *Limulus* test for the clinical diagnosis of mycotic infections. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **35** : 553-560, 1997.
158. Hosain MA, Miyazaki T, Mitsutake K, Makeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kawamura S, Otsubo T, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S : Comparison between Wako-WB003 and FUNGITEC G test for detection of (1→3) -β-D-glucan in systemic mycosis. *J Clin Lab Anal* **11** : 73-77, 1997.
159. Hiyoshi M, Tagawa S, Hashimoto S, Sakamoto C, Tatsumi N : Evaluation of a new laboratory test measuring plasma (1→3) -β-D-glucan in the diagnosis of *Candida* deep mycosis : comparison with a serologic test. *感染症誌* **73** : 1-6, 1999.
- 159a. 大林民典、吉田稔、山田俊幸、河合忠、玉熊正悦、小玉正智、直江史郎、山口英世；エンドトキシンおよびβ-グルカン測定法の標準化に向けたリムルス試薬の基礎的検討。 *臨床検査機器・試薬* **25** : 291-301, 2002.
160. 吉田耕一郎、二木芳人、見手倉久治、中島正光、川根博司、松島敏春：測定キット間の血中 (1→3) -β-D-グルカン測定値不一致の原因に関する検討。 *真菌誌* **43** : 237-242, 2001.
161. 吉田耕一郎、中島正光、山崎正臣、北野裕一、二木芳人、大澤源吾、松島敏春： (1→3) -β-D-グルカン値に及ぼす影響についての検討。 *感染症誌* **72** : 245-248, 1998.
162. Quinodós G, Pontón J, Cisterna R, Mackenzie DWR : Value of detection of antibodies to *Candida albicans* germ tube in the diagnosis of systemic candidosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **9** : 178-183, 1990.
163. Villaba R, González AI, Linares MJ, Casal M, Torres A : Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tube as a possible aid in diagnosing systemic candidiasis in bone marrow transplant patients. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* **12** : 347-349, 1993.
164. García-Ruiz JC, Arilla MDC, Regúlez P, Quindós G, Álvarez A, Pontón J : Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* **35** : 3284-3287, 1997.
165. El Moudni B, Rodier MH, Daniault G, Jacquemin JL : Improved immunodiagnosis of human candidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay using a *Candida albicans* 52kDa metallopeptidase. *Clin Diagn Lab Immunol* **5** : 823-825, 1998.
166. Rodier MH, Kauffmann-Lacroix C, Gautret P, Mayet D, Jacquemin JL : Evaluation of a metallopeptidase antigen from *Candida albicans* in serodiagnosis of candidosis : comparison of techniques. *J Mycol Med* **9** : 149-153, 1999.
167. Na B-K, Song C-Y : Use of monoclonal antibody in diagnosis of candidiasis caused by *Candida albicans* : detection of circulating aspartyl proteinase antigen. *Clin Diagn Lab Immunol* **6** : 924-929, 1999.
168. Poulain D, Robert R, Mesnard F, Sendid

- B, Lapage G, Camus D : Clearance of *Candida albicans*-derived alpha and beta-linked mannose residues in sera from patients with candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16 : 16-20, 1997.
169. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D : New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies : useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 37 : 1510-1517, 1999.
170. Smith JM, Davies JE, Holden DW : Construction and pathogenicity of *Aspergillus fumigatus* mutants that do not produce the ribotoxin restrictocin. *Mol Microbiol* 9 : 1071-1077, 1993.
171. Kao R, Shea JE, Davies J, Holden DW : Probing the active site of mitogillin, a fungal ribotoxin. *Mol Microbiol* 29 : 1019-1027, 1998.
172. Weig M, Frosch M, Tintelnot K, Haas A, Grop U, Linsmeier B, Heesemann J : Use of recombinant mitogillin for improved serodiagnosis of *Aspergillus fumigatus*-associated diseases. *J Clin Microbiol* 39 : 1721-1730, 2001.
173. Latgé JP, Moutaouakil M, Debeaupuis JP, Bouchara JP, Haynes K, Prevost MC : The 18-kilodalton antigen secreted by *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 59 : 2586-2594, 1991.
174. Yuen K-Y, Chan C-M, Chan K-M, Woo PCY, Che X-Y, Leung ASP, Cao L : Characterization of AEMPI : a novel target for serodiagnosis of aspergillosis. *J Clin Microbiol* 39 : 3830-3837, 2001.
175. Cramer R : Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens: from the nucleotide sequences to clinical application. *Int Arch Allergy Immunol* 115 : 99-114, 1998.
176. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Craneri R : Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 30 : 988-993, 2000.
177. Haynes KA, Latgé JP, Rogers TR : Detection of *Aspergillus* antigens associated with invasive infection. *J Clin Microbiol* 28 : 2040-2044, 1990.
178. Jensen HE, Stynen D, Sarfati J, Latgé JP : Detection of galactomannan and the 18-kDa antigen from *Aspergillus fumigatus* in serum and urine from cattle with systemic aspergillosis. *J Vet Med Ser B* 40 : 397-408, 1993.
179. Burnie JP, Matthews RC : Heat shock protein 88 and *Aspergillus* infection. *J Clin Microbiol* 29 : 2099-2106, 1991.
180. Patterson TF, Minitier P, Patterson JE, Rapoport JM, Andriole VT : *Aspergillus* antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 171 : 1553-1558, 1995.