

【総説】

抗菌薬不応性発熱患者における抗真菌治療開始のタイミング

吉田 稔

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科*

(平成17年9月27日受付・平成17年10月7日受理)

深在性真菌症は血液疾患や造血幹細胞移植時に合併するが、通常は確定診断が困難で、診断後に amphotericin B 等による標的治療を行っても予後が不良であった。したがって好中球減少時の抗菌薬不応性発熱が3~4日以上持続する場合には抗真菌薬の経験的治療(empiric therapy; ET)が推奨されている。しかし実際にこのうちの程度が真菌症かは明らかではなく、かなりの症例では不必要な抗真菌薬が投与されている可能性がある。近年診断法の進歩は著しく従来より早期に診断が可能となり、またアスペルギルスに抗菌力を有する種々の薬剤が開発されている。新規抗真菌薬はいずれも高価格であり、医療経済的にも従来のような経験的治療は現在、見直されるべき時期にある。近年注目されてきた治療戦略に preemptive therapy あるいは presumptive therapy がある。Preemptive therapy は感染のエビデンスはあるが、未だ疾病を発症していない状態で治療を開始する考え方である。Presumptive therapy は画像や血清診断など、何らかの真菌感染特異的なエビデンスがあり、疾患を発症している状態である。この場合は現在の ET よりは若干治療開始は遅れるかもしれないが、真菌感染症が確定診断されてから治療する targeted therapy(標的治療)よりは早期の治療となる。いずれも未だ確立したエビデンスは得られていないため、今後 ET との比較試験が必要であろう。その際には適切な検査計画と安全性を考慮した研究デザインが必要である。

Key words: antifungal therapy, empiric therapy, preemptive therapy, presumptive therapy

急性白血病等の血液悪性腫瘍や造血幹細胞移植では発熱性好中球減少症(febrile neutropenia; FN)をしばしば合併する。その多くは細菌感染症であり、まず広域抗菌薬の治療を行い、3~4日後に効果を判定する^{1,2)}。抗菌薬不応性発熱が3~4日以上持続する場合に抗真菌薬の経験的治療(empiric therapy; ET)が行われるが、実際にこのうちの程度が真菌症かは明らかではない。本稿では抗菌薬不応性発熱における真菌症の関与についてのエビデンスを紹介し、真菌症に対する従来の経験的治療と近年注目されてきた preemptive therapy あるいは presumptive therapy について考察する。さらに治療終了のタイミングについても触れる。

I. 抗菌薬不応性発熱における真菌症の関与

抗菌薬不応性発熱における真菌症の関与とその対策について重要な研究が1980年代に欧米で行われた。Pizzoらは1週間広域抗菌薬に不応性の発熱患者50例を抗菌薬中止、抗菌薬継続、抗菌薬継続に amphotericin B (AMPH-B) 追加の3群に分けて予後を調べた³⁾。中止群では16例中9例で感染症が顕在化し(3例が細菌感染症で1例が真菌症)、6例が敗血症ショックとなり5例(32%)が死亡した。継続群では16例中6例で感染症が顕在化し、うち5例は真菌症で最終的に5例(32%)が

死亡した。AMPH-B 追加群は予後が最も良好で、18例中2例のみ感染症が顕在化し、うち1例が真菌症で死亡は3例(17%)であった。この研究は少数例で、薬剤も cephalothin, gentamicin, carbenicillin といった古典的な組み合わせであるが、この種のデザインの臨床研究は現在では倫理的問題もあり実施不可能なため、貴重なデータを提供している。抗菌薬中止群ではたとえ起因菌が不明であっても抗菌薬の中止により重篤な敗血症ショックが発症しており、その原因としては細菌感染症が多い。このことから抗菌薬で解熱が得られなくとも結果的には細菌感染症の重篤化の予防になっていたことが推測できる。抗菌薬継続群では細菌感染症が抑制されている状況下で真菌感染症が顕在化しており、ここでは約30%が真菌の関与であることが示されている。おそらくこの頻度は有効な真菌感染予防が行われない症例で、広域抗菌薬に1週間無効な場合の真菌症の頻度として妥当な数値と考えられる。

一方 EORTC では4日間広域抗菌薬に不応性の発熱患者を同じ抗菌薬継続と AMPH-B 追加の2群に分け予後調べた⁴⁾。解熱効果でみた有効率は69%対53%で、真菌症の発症は64例中6例対68例中1例で明らかに

Table 1. Randomized study on empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia

Author, Year, Reference	No. of patients	Comparator vs Study drug	Response rate (%)	Breakthrough IFI (%)
Walsh TJ, 1999, ¹¹⁾	687	AMPH-B vs L-AMPH	49 vs 50	8.7 vs 5.0
Boogaerts M, 2001, ¹²⁾	384	AMPH-B vs ITCZ	38 vs 47	2.7 vs 2.7
Walsh TJ, 2002, ¹⁴⁾	837	L-AMPH vs VRCZ	31 vs 26	5.0 vs 1.9
Walsh TJ, 2004, ¹³⁾	1,095	L-AMPH vs Caspofungin	34 vs 34	4.3 vs 5.2

P < 0.05

AMPH-B, Amphotericin B; L-AMPH, Liposome AMPH; ITCZ, Itraconazole; VRCZ, Voriconazole; IFI, invasive fungal infection

AMPH-B 追加群が優れていた。これらの結果から欧米およびわが国のガイドラインでは抗菌薬不応性発熱が 72 ないし 96 時間、あるいは遅くとも 1 週間持続する場合には抗真菌薬の ET を推奨している¹²⁾。しかし EORTC の結果では有効例のすべてが抗真菌薬の効果ではなく、むしろ好中球の回復と共に抗菌薬の継続で解熱した症例が多い。実際に対照群でも真菌感染症は 9% しか確認されていない。これは抗菌薬不応性の定義として 4 日間という基準を選択したことが一因であろう。好中球減少時はたとえ細菌感染症で、投与された抗菌薬の感受性が合致していても、解熱するまでに 4 日以上を要することはしばしば経験される⁵⁾。したがって AMPH-B による ET を加えた群でも過半数は真菌感染症はなく、それらには実際は抗真菌薬は不必要であったことになる。さらにこれらは 1980 年代の研究であり、近年は fluconazole (FLCZ) 等を用いた予防が普及している。このような状況下ではカンジダ症の発症頻度は低下している⁶⁾。したがって現在、少なくとも肺炎がみられず、侵襲性肺アスペルギルス症が考えにくい抗菌薬不応性発熱患者における抗真菌薬の ET を従来どおり行う必要があるかについては再検討の余地がある。

II. 真菌症の empiric therapy

真菌症の ET が広く普及した背景には真菌症は特異的な臨床症状がなく、早期診断が困難なこと、一方で起原因真菌が感染巣から分離された確定診断例は大半が手遅れで予後がきわめて不良なことがある⁷⁾。ET の利点は早期から抗真菌薬が投与されるため真菌症の発症を未然に防いだり、重篤な真菌症への進展を防止し得ることである。また特別な検査が必要なく、薬剤も限定されるため主治医に十分な知識や経験がなくとも治療が可能である。従来は AMPH-B が投与されてきたが、本薬剤が安価であることもこの普及の一因であった。肺病変がない場合には FLCZ も使用可能で⁸⁾、わが国では特に汎用されてきた⁹⁾。

近年、特にアスペルギルスに抗菌力を有する抗真菌薬の開発が進み、AMPH-B のリポゾーム製剤、アゾール系の itraconazole (ITCZ) 注射薬と voriconazole (VRCZ)、カンデイン系の micafungin (MCFG) や caspofungin 等が登場した。わが国では MCFG の後、ようやく VRCZ が発売された段階であるが、Table 1 に欧米で行われたこ

れら新規抗真菌薬の ET における比較試験の結果を示す¹⁰⁾。リポゾーム AMPH (L-AMPH) と ITCZ 注射薬は AMPH-B を比較対照とし、同等の効果と副作用の軽減が報告された^{11,12)}。これ以後は L-AMPH を比較対照として試験が行われ、caspofungin は L-AMPH と同等性が確認された¹³⁾。一方 VRCZ は同等性が確認できず、現在米国では経験的抗真菌療法の適応症が取得されていない。しかし一方で VRCZ は侵襲性真菌感染症の発症率が上記の薬剤のなかで最も少ないというパラドキシカルな結果となっている¹⁴⁾。侵襲性アスペルギルス症で AMPH-B を凌駕する好成績が得られ¹⁵⁾、カンジダ等にも優れた抗菌活性を有する¹⁶⁾。本薬剤がこのような結果に終わった理由は明らかではない。実際にはわが国で開発され、未だエビデンスは不足している MCFG を含め、これら新規抗真菌薬はいずれも ET に有効と考えてよい。

ET の欠点としては既述のように抗菌薬不応性発熱が 3~4 日続く程度では真菌症の頻度は必ずしも高くないため、かなりの症例では不必要な投与となること、さらに従来の AMPH-B では副作用が高頻度に出現するため、しばしば継続が困難なことがある。従来 AMPH-B は 0.5~0.7 mg/kg 程度の中等量を用い、副作用の出現に注意しながら好中球の回復まで投与し続けるのが実情であった。したがって副作用の頻度の少ない抗真菌薬の登場は臨床現場にとっては朗報であるが、実際に ET に新規抗真菌薬を使用すると医療コストが大きな問題となる。さらにこれらが汎用されれば、耐性真菌の出現も注意が必要となる。

III. 真菌症の preemptive therapy あるいは presumptive therapy

近年、新規抗真菌薬の開発に加え、診断面では胸部 CT 等の画像診断が普及し¹⁷⁾、アスペルギルスガラクトマンナン抗原¹⁸⁾や (1-3)β-D グルカン¹⁹⁾等の血清診断や PCR 法によるカンジダやアスペルギルスの遺伝子診断²⁰⁾が開発された。このような背景を基に近年注目されているのが何らかの真菌感染のエビデンスが得られた後に治療を開始する先制攻撃的治療 (preemptive therapy) あるいは推定治療 (presumptive therapy) である。両者の相違、長所、短所を ET と比較して Table 2 に示す。

Preemptive therapy は感染のエビデンスはあるが、未だ疾病を発症していない状態で治療を開始する考え方で

Table 2. Strategies for antifungal treatment

Strategy	Empiric therapy	Preemptive therapy	Presumptive therapy
Patients	Fever refractory to broad spectrum antibiotics after 3-7 days without proof of fungal infection	High-risk patients with positive surrogate markers for fungal infection but no evidence of disease (fever, respiratory symptoms)	Fever refractory to broad spectrum antibiotics and positive surrogate markers for fungal infection (possible/presumed infection) but no probable/proven infection
Advantages	Positive evidence Easy to adopt Low cost if AMPH-B is used	Possible early treatment for select patients Possible cost savings	Appropriate treatment for select patients Possible cost savings
Disadvantages	50% of patients do not have a fungal infection, especially patients receiving prophylaxis Adverse effects of AMPH-B might occur Effect of AMPH-B is unsatisfactory High cost if new antifungals are used Possible increase in fungi refractory to new antifungals	Few patients exist practically and theoretically Lack of suitable surrogate markers Need for frequent laboratory tests and/or thoracic CT	No evidence of safety No evidence of sensitive surrogate markers Need for frequent laboratory tests and/or thoracic CT

ある。造血幹細胞移植領域のサイトメガロウイルス感染症では、ウイルス抗原や遺伝子が血中から検出される感染 (infection) 状態と疾病 (disease) 発症の間に時間差があり、それらを定期的に検査し陽転時に ganciclovir を投与する先制攻撃的治療が成功した^{21,22)}。これにより従来の ganciclovir によるサイトメガロウイルス感染予防よりも投与症例を絞り込むことができ、薬剤の副作用である骨髄抑制を回避できた。一方、真菌感染症のなかで現在最も重要な疾患である侵襲性肺アスペルギルス症は気道感染であり、初期症状は発熱、咳、胸痛等である²³⁾。その際に画像や血清診断等は菌の培養よりは早期に検出されるが²⁰⁾、その時点ですでに疾病は存在していると考えるのが常識的である。アスペルギルスの定着、感染から症状発現までには理論的には一定の時間があるが、この時期に血液を検体とした血清診断や遺伝子診断で抗原や DNA を検出するのは実際には困難であろう。胸部 CT の場合は定期的、頻回に撮影すれば、発熱等の臨床症状発現前に halo sign 等が検出される可能性はあるが、日常の臨床現場ではそのような診療はできない。したがって、真菌症の場合には preemptive therapy の対象となる症例は多くない。実際に急性白血病の好中球減少時で発熱等の臨床症状がない時期 (すなわち febrile neutropenia が無いことを示す) にアスペルギルスが感染し、しかも血清診断や遺伝子診断が先行して陽性となることはきわめて例外的である。ただし移植症例では好中球が回復した中期以降では細菌感染のリスクは低下し、一方で外来通院となるためアスペルギルスに暴露される可能性が増加する。さらに graft versus host disease の治療として大量のステロイド薬が使用されている場合等には発熱がマスクされるため、臨床症状が明らかにならない、あるいは認識されない状況で画像や血清診断等が陽性となる場合はありえる。また鼻腔のコロニゼーションを指標とすることも可能であるが、この場合はむしろハイリ

スク患者の予防に近い考え方となる。

Presumptive therapy は画像や血清診断等、何らかの真菌感染特異的なエビデンスがあり、発熱や臨床症状もみられ疾患を発症しているが、確定診断は得られていない状態で開始する治療である。この場合は現在の ET より若干治療開始は遅れるが、真菌感染症が確定診断されてから治療する targeted therapy (標的治療) よりは早期の治療となる。この目的には画像診断、血清診断、遺伝子診断のいずれも有望で内外のガイドラインでも採用されている^{24,25)}。Targeted therapy がガイドラインにおける proven infection や probable/clinically documented infection に対する治療であるのに対し、presumptive therapy は possible infection に対する治療という位置づけとなる。新規抗真菌薬はいずれも従来の AMPH-B より有用であるが高価である。Presumptive therapy では抗真菌薬をよりの確に症例を絞って使用できることになり、医療経済的な有用性が高い。さらに ET よりも真菌感染症のエビデンスがある分、高用量の抗真菌薬を投与することで臨床効果の改善が期待できる。欠点としては上記の補助診断法が早期診断に有用かを prospective に検討した報告が少なく、実際にこれらを用いた presumptive therapy が ET と比べ、同等の効果と安全性が得られるというエビデンスがないことである。またこの治療法を採用する場合、血清診断、遺伝子診断は最低週 1 回は実施する必要があり、わが国では保険診療との兼ね合いも考慮しなければならない。理想的には胸部 CT 等の画像診断も同様であるが、医療コストを考えるとくり返しての実施は困難であり、治療戦略としては非侵襲的で簡便な血液検査を行い、陽性の場合に画像で確認するという方法が現実的である。

Preemptive therapy と presumptive therapy の定義と用語の使い分けは欧米の研究者の間でも実は一定していない。従来は移植領域でのサイトメガロウイルス感染症

Table 3. Use of β -glucan(BDG) fungal DNA using polymerase chain reaction(PCR) and galactomannan(GM) in clinical practice⁹⁾

Do you use BDG, PCR and GM in clinical practice?	BDG	PCR	GM
Yes, in case of FN, usually once a week	44	1	6
Yes, in case of suspected fungal infection	48	5	0
Yes, in case of suspected candidiasis	3	0	0
Yes, in case of suspected aspergillosis	2	8	37
No	0	82	54
Others	3	5	2

*Abnormal but nonspecific pulmonary infiltrate, 13%; Abnormal pulmonary infiltrate specific for aspergillosis, 24%

Table 4. Use of β -glucan(BDG) and timing of antifungal therapy⁹⁾

How do you use BDG in clinical practice?	Incidence (%)
Start antifungal therapy if positive, but not when negative even if fever persists over 10 days.	2
Start antifungal therapy if positive or febrile for 5-7 days (empiric therapy)	58
Start antifungals as empiric therapy. Use BDG for the diagnosis.	10
Start antifungals as empiric therapy. Use BDG for the diagnosis and for monitoring.	27
Start antifungals as empiric therapy. Perform BDG for reference.	3

に対比させて preemptive therapy が多く用いられる傾向があった²⁶⁾。現在, EORTC/MSG とわが国のガイドラインの改定作業が進行中であるが, EORTC/MSG では possible infection をより厳密な基準を用いてかなり絞り込む予定と聞いている²⁷⁾。ET と targeted therapy の間で行うべき適切な治療の対象疾患(病型)と方法が現在模索されているとすれば, この際には possible infection に対する治療法として presumptive therapy が採用される可能性があると思われる。

血清診断や遺伝子診断の利用の実際については 2001 年に行われた Japan Adult Leukemia Study Group での実態調査がある⁹⁾。血清診断の利用率は β グルカン以外は十分には普及しておらず, 遺伝子診断は保険収載されていないため, ほとんど用いられていない(Table 3)。さらに最も普及している β グルカンでも, それが陰性の場合には ET を開始せず, 血清診断陽転時に治療を開始する presumptive therapy を採用する施設はきわめて少ない(Table 4)。この当時は MCFG の発売前で, 有効な抗真菌薬が少ないこともあり, 特に安全性を重視した結果と思われる。

IV. 治療終了のタイミング

治療終了のタイミングについての研究は少ない。確定診断例の標的治療においては薬剤の総投与量を考慮する場合もあるが^{28,29)}, それも病態と全身状態の個人差が大きいため現実的ではない。抗菌薬不応性発熱における ET の場合は解熱し, 好中球が $1,000/\mu\text{L}$ 以上に回復すれば数日で抗真菌薬を終了することが可能である。一般に CRP 等の炎症反応の完全消失は解熱後数日を必要とし, β グルカン等の血清診断も臨床経過と共に改善するが³⁰⁾, 正常化にはさらに日数を要することが多い。した

がって特に ET の場合には β グルカンが正常化しないからといって抗真菌薬を継続投与する必要はない。

V. 結 語

抗菌薬不応性発熱における真菌感染症の ET, preemptive therapy あるいは presumptive therapy について考察した。従来, わが国では医療経済的な考え方が白血病や造血幹細胞移植領域の感染症の治療ガイドラインに反映されることは少なかった。しかし新しい検査法が開発され, 優れた新規抗真菌薬が登場しつつある現在, 抗菌薬不応性発熱の全例に漫然と ET を行うことは推奨できない。今後は ET と preemptive therapy あるいは presumptive therapy の比較試験が必要であろう。

文 献

- 1) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34: 730 ~ 751, 2002
- 2) Masaoka T: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive Summary. Clin Infect Dis 39 (Suppl 1) S49 ~ S52, 2004
- 3) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, et al: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 72: 101 ~ 111, 1982
- 4) EORTC international antimicrobial therapy cooperative group: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 86: 668 ~ 672, 1989
- 5) Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al: Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 39 (Suppl 1) S15 ~ S24,

- 2004
- 6) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 89: 1611 ~ 1625, 2000
 - 7) Patterson T F, Kirkpatrick W R, White M, et al: Invasive aspergillosis, disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 79: 250 ~ 260, 2000
 - 8) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25: 551 ~ 573, 1997
 - 9) 吉田 稔, 秋山 暢, 高橋正知, 他: 急性白血病の化学療法後に合併する感染症対策の現状 Japan Adult Leukemia Study Group の実態調査の解析。日化療会誌 51: 703 ~ 710, 2003
 - 10) Wingard J R: Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 39 (Suppl 1) S38 ~ S43, 2004
 - 11) Walsh T J, Finberg R W, Arndt C, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340: 764 ~ 771, 1999
 - 12) Boogaerts M, Winston D J, Bow E J, et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 135: 412 ~ 422, 2001
 - 13) Walsh T J, Tepler H, Donowitz G R, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351: 1391 ~ 1402, 2004
 - 14) Walsh T J, Pappas P, Winston D J, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346: 225 ~ 234, 2002
 - 15) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408 ~ 415, 2002
 - 16) Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof A M L, Kullberg B J, et al: Voriconazole Salvage Treatment of Invasive Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22: 651 ~ 655, 2003
 - 17) Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 15: 139 ~ 147, 1997
 - 18) Verweij P E, Stynen D, Rijs A J M M, et al: 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
 - 19) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al: Plasma (1 - 3) - β -D-glucan determination in the diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 345: 17 ~ 20, 1995
 - 20) Kami M, Fukui T, Ogawa S, et al: Real-time polymerase chain reaction using blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 33: 1504 ~ 1512, 2001
 - 21) Boeckh M, Gooley T A, Myerson D, et al: Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 88: 4063 ~ 4071, 1996
 - 22) Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86: 2815 ~ 2820, 1995
 - 23) Denning D W: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26: 781 ~ 805, 1998
 - 24) Ascioğlu S, Rex J H, de Pauw B, et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34: 7 ~ 14, 2002
 - 25) 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。p. 1 ~ 47, 医歯薬出版, 東京, 2003
 - 26) Jones B L, McIntock L A: Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 16: 521 ~ 526, 2003
 - 27) Donnelly J P: Personal communication
 - 28) Rex J H, Walsh T J, Sobel J D, et al: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 30: 662 ~ 678, 2000
 - 29) Stevens D A, Kan V L, Judson M A, et al: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 30: 696 ~ 709, 2000
 - 30) 吉田 稔: 移植と真菌症 モニタリングと予防投与。日医真菌会誌 42: 205 ~ 210, 2001

Timing of antifungal therapy in patients with refractory fever receiving broad-spectrum antibiotics

Minoru Yoshida

Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine,
3 8 3 Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

Fungal infection is still a life-threatening complication in patients with hematological malignancies or in those undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Because of the poor prognosis of patients treated with amphotericin B after the confirmation of fungal infection, its empirical use is recommended for febrile neutropenic patients refractory to broad-spectrum antibiotics after 3-7 days. However, the actual incidence of fungal infection in these patients is unknown. Therefore, a considerable number of patients may have been overtreated using this approach. New drugs that are safer and more effective than amphotericin B, especially against *Aspergillus*, and newer diagnostic tools are now being introduced. The usefulness of empiric antifungal therapy is now being debated because of its high cost, especially using the new antifungal drugs. Recently, preemptive therapy and presumptive therapy were introduced in this field. Preemptive therapy is used for patients exhibiting early preclinical signs of fungal infection but no overt disease. Presumptive therapy is initiated for patients with fever refractory to broad-spectrum antibiotics who are positive for surrogate markers of fungal infection but do not have a probable/proven fungal infection. Appropriate approaches for early antifungal therapy in high-risk patients are discussed.