

## 【総説】

## 血液疾患における侵襲性真菌症診療

神田 善伸

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科\*

(平成 26 年 6 月 3 日受付・平成 26 年 7 月 15 日受理)

侵襲性真菌症は高度な免疫抑制を背景に発症する。侵襲性真菌症の対策を考えるうえで重要なことは、その患者がどのような免疫抑制因子を有している、どのような病原微生物による感染症を発症しやすい状態にあるかを常に把握しておくことである。早期診断のために必要な検査を行い、実際の抗真菌薬の投与においては個々の薬剤の特性を十分に理解し、カンジダを標的とした抗真菌薬とアスペルギルスにも抗菌活性を有する抗真菌薬（抗糸状菌薬）の使い分け、毒性による使い分け、予防的投与、経験的治療、先制攻撃的治療、標的治療での使い分けなどを考察する。

**Key words:** invasive fungal infection, hematological disorder, leukemia, neutropenia, hematopoietic stem cell transplantation

## I. さまざまな免疫抑制因子と全身性真菌感染症

侵襲性真菌症は高度な免疫抑制を背景に発症する。しかし、単に免疫抑制状態としてまとめてしまうのではなく、より詳細に免疫抑制因子について考察する必要がある。例えば抗癌剤の投与などによる消化管粘膜障害は消化管に常在する真菌（特にカンジダ）の体内侵入による感染症を誘発する。食食機能を有する好中球やマクロファージの数的あるいは質的異常も全身性真菌感染症の重要な危険因子となる。数的な異常（好中球減少）は再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの骨髄不全症や悪性腫瘍に対する抗癌化学療法後にしばしばみられる。一方、骨髄異形成症候群やステロイド投与患者において好中球やマクロファージの質的な異常（食食機能低下）を呈する。免疫グロブリンの低下は先天性免疫不全の他に多発性骨髄腫患者、rituximab や bortezomib の投与後、同種造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (GVHD) 発症例などに観察されるが、液性免疫不全状態と真菌感染症の関連は明確にはされていない。HIV 感染症、プリンアナログの投与後、GVHD 発症例などでは細胞性免疫不全がみられ、真菌感染症発症の危険因子となることが統計学的に示されている。

同種造血幹細胞移植後はこれらの免疫不全因子が複雑に絡み合って出現する。移植後早期の好中球減少期間および粘膜障害の時期に続いて、急性 GVHD の発症による細胞性免疫の回復遅延、ステロイドの投与による好中球、単球、マクロファージなどの食食能低下、慢性 GVHD の発症に伴う液性免疫の回復遅延など、さまざまな因子による免疫抑制状態が遅延する。Fig. 1 に同種造血幹細胞

移植患者の、移植後の各時期に対応した感染症の危険因子、好発感染症を示す。

免疫抑制患者の全身性真菌感染症で、最も頻度の高い原因真菌はカンジダとアスペルギルスである (Fig. 2)<sup>1)</sup>。Fluconazole (FLCZ) の普及によってカンジダ症の発症は抑制されたが、アスペルギルス症の増加は続いた。しかし、2000 年代に入って数々の抗糸状菌薬が使用できるようになり、アスペルギルス症の増加も頭打ちとなっている。カンジダは消化管に定着しやすいが、好中球減少などの免疫抑制と抗癌剤などによる消化管粘膜障害によって血管内に侵入しやすくなり、血流を介して多臓器に播種する。中心静脈カテーテル感染症の頻度も高く、カンジダによるカテーテル感染症の場合は、ただちにカテーテルを抜去する必要がある。一方、アスペルギルスは土壌や空中などの自然環境に存在する糸状菌属である。アスペルギルスの分生子は空気中に浮遊するため、それを吸入することによって経気道的に感染する。好中球減少患者やステロイドの投与を受けている患者においては、アスペルギルスは血管や肺組織に侵襲し、血管内に侵入した後に多臓器に播種することが多い。

また、免疫抑制患者の増加、アスペルギルス症対策の改善によって、ムーコル症が増加している。ただし、Fig. 2 の剖検でのムーコル症の検出頻度については、ムーコル症が他の真菌症と比較して致死率が高いため剖検例での検討では実際の発症頻度よりも頻度が高く見積もられていると思われる。すなわち、ムーコル症はアスペルギルス症と比較すると決して頻度は高くはないが、肺アスペルギルス症と類似した臨床像を示す（ただしアスペ

\*埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

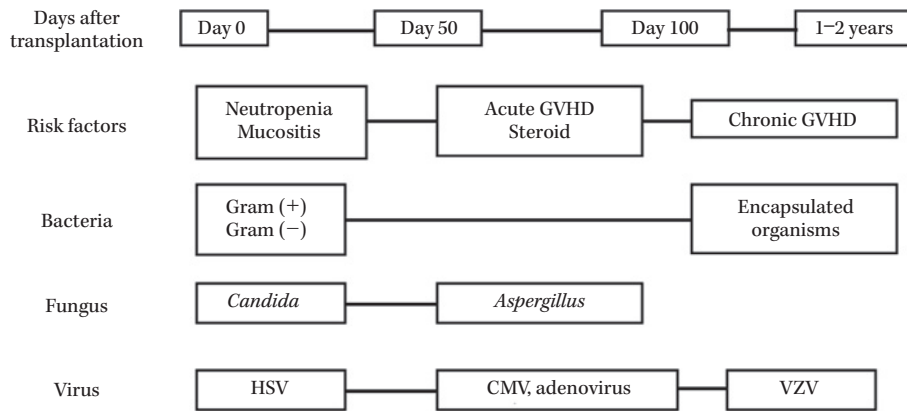


Fig. 1. Risk factors and frequent infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

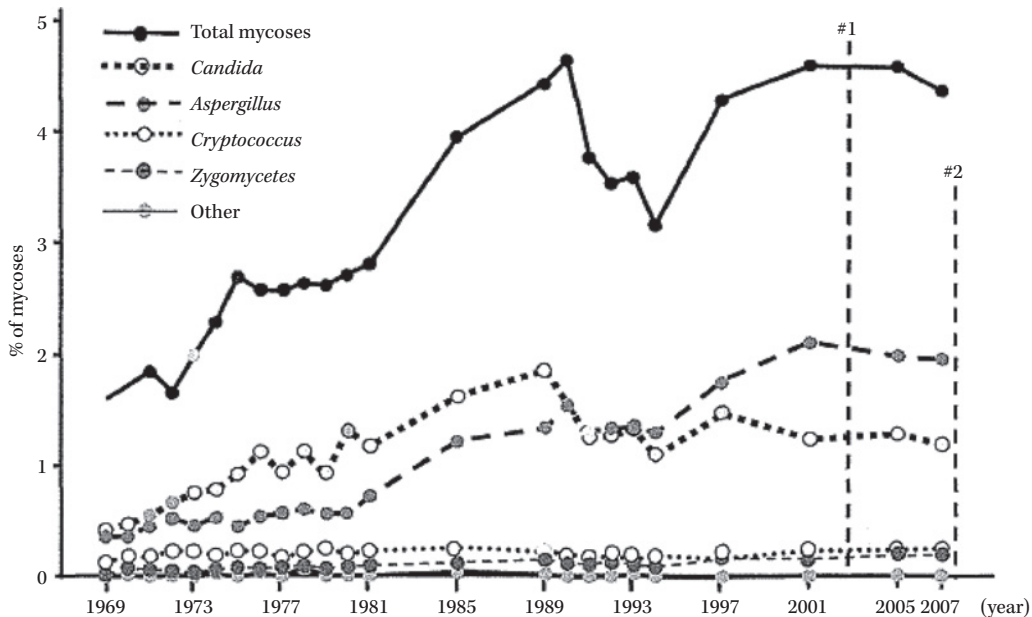


Fig. 2. Incidence of systemic fungal infections detected by autopsy. Dotted lines (#1, #2) indicate the years when Japanese guidelines for systemic fungal infection were published.<sup>1)</sup>

ルギルス・ガラクトマンナン抗原は陰性) ため、免疫力が高度に抑制された患者においては常に念頭に置く必要がある。

2014年に発表された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」は血液疾患患者の真菌症発症リスクを3段階に分類している<sup>2)</sup>。高リスクに属するのは好中球減少( $500/\mu\text{L}$ 未満)が10日以上持続すると予測される患者であり、急性白血病や骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法患者や同種移植患者などが含まれる。好中球減少期間が7~10日と予想される患者は中間リスクとなり、急性白血病に対する地固め療法患者や自家造血幹細胞移植患者などが該当する。低リスクに属するのは好中球減少期間が7日未満と予想される患者である。近年は単に好中球減少期間で評価するのではなく、好中球の減

少の程度と期間の両者を同時に評価する指標としてD-indexという新しい指標が提唱されており、この値が5,500~5,800を超えると糸状菌感染症のリスクが高くなる<sup>3,4)</sup>。D-indexは好中球数 $500/\mu\text{L}$ の水平線と実際の好中球数の推移の曲線とによって囲まれた面積(Fig. 3)として定義される。すると、急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法ではD-indexは平均11,189(標準偏差5,405)と高値だったのに対して、大量cytarabineによる地固め療法では平均5,583(標準偏差3,019)と大きな差がみられた<sup>5)</sup>。

## II. 免疫抑制患者における全身性真菌感染症の診断

免疫抑制患者における全身性真菌感染症の診断においては、2002年に公表され、2008年に改訂されたEORTC/MSGの診断基準が広く用いられている<sup>6,7)</sup>。この診断基準

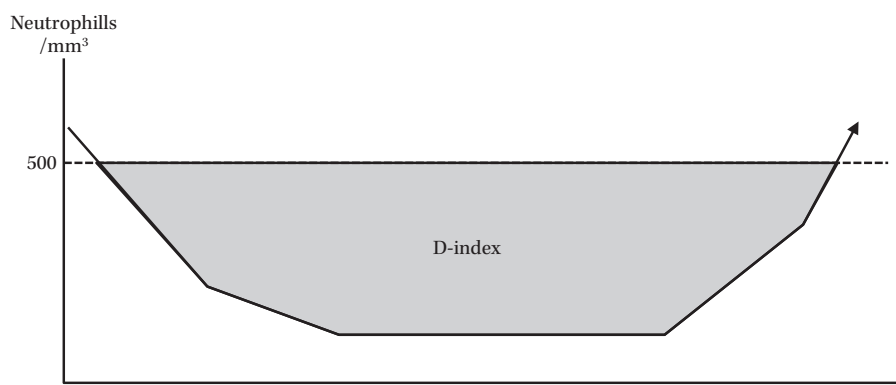


Fig. 3. D-index is defined by the area surrounded by the neutrophil count curve and the horizontal line of neutrophil count at 500/ $\mu$ L.

では Host factors, すなわち, 患者が真菌感染症を生じるような状態にあるか, Clinical criteria, すなわち, 真菌感染症を疑うような臨床所見があるか, Microbiological criteria, すなわち, 真菌感染症を示唆する検査所見があるか, などの要素が考慮されている。確定診断 (Proven diagnosis) のためには生検標本, 針吸引標本, 血液培養 (ただし, アスペルギルス症では血液培養が陽性になることはまれであるため, コンタミネーションを否定することが必要である) などによる確定が必要であるが, しばしば診断のための生検を行うことは困難であり, 糸状菌感染症は確定診断にいたることは少ない。そこで, 臨床的には臨床診断 (Probable diagnosis) の診断であれば, ほぼ確定診断と同様の治療を行ってもよい。臨床診断のためには, Host factors, Clinical criteria, Microbiological criteria の3つがそろえることが必要とされている。そのためには, カンジダ症に対して血液培養, 尿培養, 肝脾のエコーなどの検査を, アスペルギルス症に対しては鼻腔・副鼻腔 CT, 胸部 CT, アスペルギルス・ガラクトマンナン (GM) 抗原検査, 可能であれば気管支肺胞洗浄 (BAL) などの検査を積極的に行うべきである。ただし, GM 抗原 (プラテリア法) の閾値は, 以前に用いられていた C.O.I 1.5 は免疫抑制患者においては不適切であり, C.O.I が 0.5~0.6 以上であれば陽性と判断する<sup>8)</sup>。一方, 同種造血幹細胞移植後は偽陽性率が高まることについても注意が必要である。移植後約 40% の患者に GM 抗原の陽性化が認められたが, 実際に臨床診断以上のアスペルギルス症と診断された患者は 15% 程度にすぎなかった<sup>9)</sup>。特に移植後早期や移植後後期でも消化管の慢性 GVHD を発症している場合に偽陽性の頻度が高くなることが示された。すなわち, 消化管粘膜障害を有する患者において偽陽性が増加する。なお, 日本国内で使われている tazobactam/piperacillin は GM 抗原の偽陽性とは関連しないことが示されている。

### III. 環境管理による全身性真菌症の予防

日本国内では造血幹細胞移植患者は, 前処置開始前後

から生着が確認されるまで, 防護環境 (無菌室) 内で治療を行うことが一般的である。以前は同種移植後のアスペルギルス症は移植後早期の好中球減少期間と, 生着後に急性 GVHD に対してステロイドを投与している期間の二峰性の分布を示すことが報告されているが, Laminar air flow の装備された環境で管理することによってアスペルギルス症の発症頻度を 5 分の 1 以下に減少できることが報告されている ( $P < 0.01$ )<sup>10)</sup>。一般化学療法でも, 急性白血病に対する寛解導入療法後は好中球減少が遷延するため, 防護環境での管理が望ましい。ただし, 患者を常に防護環境内に逆隔離している必要はなく, 廊下を散歩したり, 保清のためにシャワーあるいは入浴したりすることが推奨される。

### IV. 薬物による真菌感染症の予防

造血器腫瘍患者に対する抗真菌薬の予防投与として最も広く用いられているのは FLCZ である。骨髄移植患者のみを対象とした無作為割付比較試験 (RCT) では FLCZ の予防投与はプラセボと比較して全身性真菌感染症の軽減のみならず, 生存率が改善する可能性も示されている<sup>11~13)</sup>。一方, 一般化学療法を含めて 16 の RCT のメタアナリシスを行ったところ, FLCZ の予防投与によって全身性真菌感染症の減少が観察されたのは, コントロール群 (FLCZ 非投与群) での全身性真菌感染症発症頻度が 10% 以上の RCT のみであった (Fig. 4)<sup>14)</sup>。このことから, FLCZ の予防投与は好中球減少期間が長く持続する (7 日以上) と予測される患者に限定すべきであろう。

また, FLCZ の弱点はアスペルギルスに対して無効であることと一部の耐性カンジダ (*Candida krusei* や *Candida glabrata*) が認められることである。Itraconazole (ITCZ) はアスペルギルスを含め, より広域スペクトラムな抗真菌活性を有している。そこで, 同種造血幹細胞移植後の真菌感染症予防として, FLCZ と ITCZ を比較した 2 つの RCT の結果が報告された<sup>15, 16)</sup>。Winston らの報告では *C. krusei*, *C. glabrata*, アスペルギルスによる真菌症の発症は FLCZ 群で 15 例に認められたのに対し,

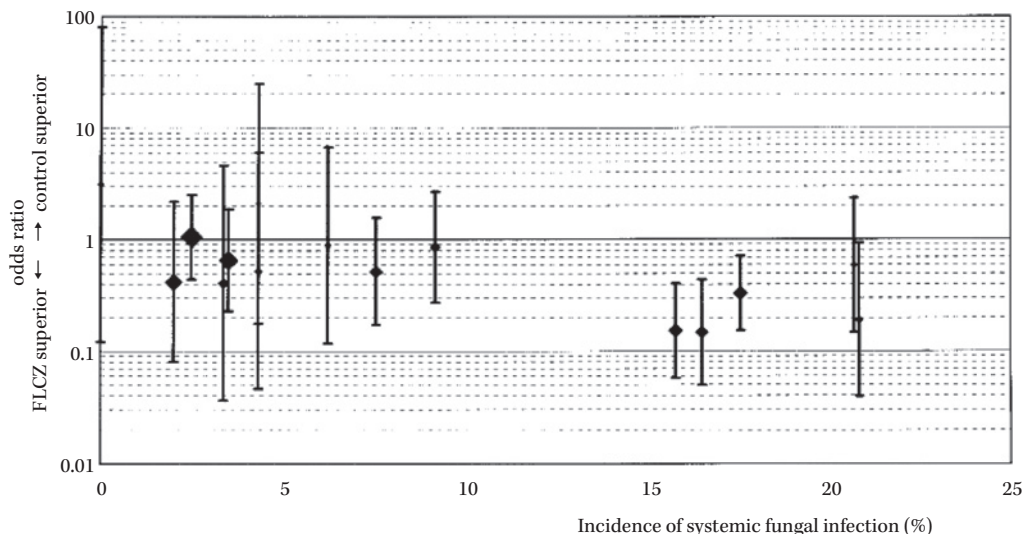


Fig. 4. The impact of fluconazole prophylaxis on the incidence of systemic fungal infections. X-axis shows the incidence of systemic fungal infections in the control group.<sup>14)</sup>

ITCZ 群では 4 例のみに抑制された。移植後の侵襲性真菌感染症の累積発症頻度は、移植後早期の好中球減少期には両群に差が認められないが、移植後 2 カ月から 3 カ月にかけて、すなわち急性 GVHD に対してステロイドを投与する時期に両群間に侵襲性真菌感染症の発症頻度の差が生じる。この結果から、移植後早期の好中球減少期間については、安全性の高い FLCZ による予防を行うことは妥当であると考えられるが、GVHD に対してステロイドの投与を受けている患者においては、アスペルギルスを含めてより幅広いスペクトラムを有する抗真菌薬の投与を行うか、あるいは定期的に胸部単純 CT やアスペルギルス GM 抗原を測定することによって早期発見に努めるべきであろう。アスペルギルスの予防としては voriconazole (VRCZ) の有用性も示されている<sup>17)</sup>。

#### V. 発熱性好中球減少症への対処

化学療法後の発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, FN) における真菌感染症対策については IDSA (Infectious Disease Society of America) などのガイドラインが参考になる<sup>18)</sup>。FN が認められた場合には、まずは経験的治療 (empiric therapy) として広域スペクトラムを有する抗菌薬を開始するが、経験的抗菌薬治療を行っているにもかかわらず、FN が 1 週間以上持続している、かつ好中球の回復がすぐには期待できない場合には、経験的な抗真菌薬の投与を検討することが推奨されている。FN の持続に対する経験的な抗真菌薬投与としては、アムビゾーム (L-AMB) やカスポファンギン (CPFPG) が標準治療薬として位置づけられているが<sup>19, 20)</sup>、ITCZ でも同等の効果が期待できる<sup>21)</sup>。国内ではミカファンギン (MCFG) がその安全性を理由に広く用いられている。VRCZ は L-AMB との比較試験で非劣性を示すことができなかったが、むしろ breakthrough infection は有意に

少なく、有効性が劣るということは考えにくい<sup>22)</sup>。すなわち、経験的な抗真菌薬の投与としては、多くの薬剤が横並びに位置づけられていると考えてよい。その選択は毒性を中心に検討することになるであろう。

しかし、経験的な抗真菌薬の投与の根拠となっているのは 1980 年代に発表された 2 つの RCT のみである<sup>23, 24)</sup>。また、抗真菌薬が予防投与されている場合は、例えば FLCZ の投与中であれば経験的抗真菌治療において考慮する必要があるのは主に FLCZ 耐性のカンジダとアスペルギルスの感染症である。すなわち、よりスペクトラムが広く、アスペルギルスに対しても有効性をもつ抗糸状菌薬への変更を検討することになる。ただし、アスペルギルス症が多発するのは好中球減少期間が 3 週間を超える場合であり<sup>25)</sup>、より早期に好中球の回復が期待できる患者においては必ずしも発熱の持続だけをトリガーとした経験的抗真菌治療 (正確には抗糸状菌療法) は必要ないかもしれない (実際、経験的抗真菌治療の有効性を示した RCT でも、経験的抗真菌治療を受けなかった群で真菌症を発症したのは約 10% 程度にすぎない)<sup>24)</sup>。そこで、遷延する FN に加えて、肺野異常影 (できれば胸部単純 CT) あるいは GM 抗原や  $\beta$ -D-グルカンの上昇があれば抗真菌薬をより広域スペクトラムなものに変更するという先制攻撃的治療 (preemptive therapy) が提唱されている<sup>26, 27)</sup>。不必要な抗糸状菌薬の投与を減少させてコストや毒性の低下が期待されるが、このような方法が成立するかどうかは治療法や環境によって左右されるため<sup>28)</sup>、例えば急性白血病の寛解導入療法後や臍帯血移植後などのように好中球減少の遷延が予測される場合や周囲で工事が行われているような場合には、経験的に抗糸状菌薬へ変更することを、あるいは移植後早期から予防的に抗糸状菌薬を投与することを検討する



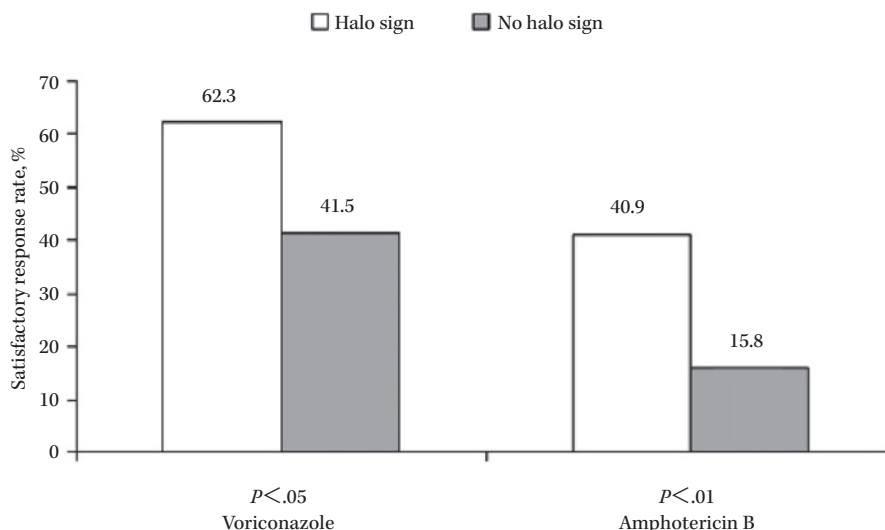


Fig. 5. Response rates grouped according to the study drugs and the presence or absence of the halo sign at the start of treatment.<sup>33)</sup>

必要がある。現在は D-index を指標とした早期治療戦略 (D-index が 5,500 未満の間は先制攻撃的治療を行い、5,500 に到達したら経験的抗真菌治療を行う) と従来の経験的抗真菌治療を比較する無作為割付試験が日本 FN 研究会 (<http://www.fnkenkyu.com/>) によって行われている。

#### VI. 侵襲性カンジダ症に対する標的治療

抗真菌薬の予防投与が広く行われるようになってから血液疾患患者の侵襲性カンジダ症の発症が減少しているが、逆に発症した場合は non-albicans のカンジダ症であることが多い。したがって、FLCZ 耐性である可能性が高く、また、同じアゾール系抗真菌薬の間に交差耐性がみられることがあるため、初期治療としては L-AMB あるいはエキノキャンディン系抗真菌薬 (MCFG あるいは CPFPG) を投与する。侵襲性カンジダ症あるいはカンジダ血症を対象とした無作為割付比較試験としては、CPFPG とアムホテリシン B の比較や、MCFG と L-AMB の比較などが行われている<sup>29,30)</sup>。いずれの試験も血液疾患患者の割合は低いが、有効性はほぼ同等で、エキノキャンディンのほうが有害事象が少ないということが示されている。Candida parapsilosis は *in vitro* の感受性試験ではエキノキャンディン系抗真菌薬の有効性が不十分の場合があるため、特にカテーテル関連真菌血症が疑われる場合にはエキノキャンディン系抗真菌薬よりも L-AMB を選択するほうが無難かもしれない。ただし、臨床的には必ずしもエキノキャンディンの効果が劣るという結果はみられていない<sup>30,31)</sup>。

#### VII. 侵襲性肺アスペルギルス症に対する標的治療

臨床診断あるいは確定診断の侵襲性肺アスペルギルス症発症例に対する標的治療としては、VRCZ とアムホテリシン B を比較した無作為割付比較試験で有効性、生存

率、毒性のすべてにおいて VRCZ が優れていることが示され、VRCZ が第一選択薬として位置づけられた<sup>32)</sup>。しかし VRCZ 群においても有効率は 50% 強にすぎないため、早期発見のための努力を行うべきであろう。早期発見のためには高リスク患者に対して定期的な血清学的検査や早期の胸部 CT を行うということが考えられる。実際、胸部 CT によって侵襲性肺アスペルギルス症の早期所見である halo サインを検出した段階で VRCZ を投与するとその有効率は 62% に上昇することが示されている (Fig. 5)<sup>33)</sup>。

また、標的治療として VRCZ を投与しても改善が認められない場合は、作用機序の異なる MCFG との併用や<sup>34)</sup>、ムーコル症などを考慮して L-AMB への変更を検討する。前述の無作為割付比較試験で、VRCZ が無効であると判断されたために L-AMB に変更した群の約 30% に有効性が認められているため、L-AMB は有力な二次治療薬の候補となるが<sup>35)</sup>、免疫抑制剤などの腎毒性を有する薬剤を使用している患者では腎毒性を予防するために十分な輸液を行うなどの配慮が必要となる。

#### VIII. 最後 に

海外から数年の遅れを経て日本国内にも多くの抗真菌薬が導入された。今後、抗真菌薬を適切に活用していくためには、個々の薬剤の特性を十分に理解し、カンジダを標的とした抗真菌薬とアスペルギルスにも抗菌活性を有する抗真菌薬 (抗糸状菌薬) の使い分け、毒性による使い分け、予防的投与、経験的治療、先制攻撃的治療、標的治療での使い分けなどの方向性を、臨床研究を積み重ねることによって明確にしていかなければならない。

利益相反自己申告：日本化学療法学会雑誌投稿規定に該当する利益相反として、著者はアステラス製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、ブリistol・マイヤーズ

株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 大日本住友製薬株式会社, ファイザー株式会社, MSD 株式会社から講演料などを, アステラス製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 大日本住友製薬株式会社から寄付金を受領している。

#### 文 献

- 1) Kume H, Yamazaki T, Togano T, Abe M, Tanuma H, Kawana S, et al: Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: Comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J* 2011; 52: 117-27
- 2) 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 2014, 協和企画, 2014
- 3) Portugal R D, Garnica M, Nucci M: Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3849-54
- 4) Kimura S, Oshima K, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, et al: Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1355-61
- 5) Kimura S, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Yamasaki R, et al: D-index dose not predict the development of pulmonary infection in acute myeloid leukemia patients undergoing consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine. *Hematology* 2014; 19: 107-12
- 6) Ascioglu S, Rex J H, de Pauw B, Bennett J E, Bille J, Crockaert F, et al: Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
- 7) De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21
- 8) Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, et al: Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2733-41
- 9) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al: False-positive *Aspergillus galactomannan* antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 411-6
- 10) Wald A, Leisenring W, van Burik J A, Bowden R A: Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66
- 11) Goodman J L, Winston D J, Greenfield R A, Chandrasekar P H, Fox B, Kaizer H, et al: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51
- 12) Slavin M A, Osborne B, Adams R, Levenstein M J, Schoch H G, Feldman A R, et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1545-52
- 13) Marr K A, Seidel K, Slavin M A, Bowden R A, Schoch H G, Flowers M E, et al: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61
- 14) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25
- 15) Marr K A, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee S A, et al: Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 1527-33
- 16) Winston D J, Maziarz R T, Chandrasekar P H, Lazarus H M, Goldman M, Blumer J L, et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-13
- 17) Marks D I, Pagliuca A, Kibbler C C, Glasmacher A, Heussel C P, Kantecki M, et al: IMPROVIT Study Group: Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155: 318-27
- 18) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 19) Walsh T J, Finberg R W, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with per-

- sistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71
- 20) Walsh T J, Tepler H, Donowitz G R, Maertens J A, Baden L R, Dmoszynska A, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402
- 21) Boogaerts M, Winston D J, Bow E J, Garber G, Reboli A C, Schwarzer A P, et al; Itraconazole Neutropenia Study Group: 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. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-22
- 22) Walsh T J, Pappas P, Winston D J, Lazarus H M, Petersen F, Raffalli J, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34
- 23) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-11
- 24) Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86: 668-72
- 25) Gerson S L, Talbot G H, Hurwitz S, Strom B L, Lusk E J, Cassileth P A: Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 345-51
- 26) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242-50
- 27) Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, et al: Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 350-5
- 28) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1042-51
- 29) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo A L, Thompson-Moya L, Smietana J, et al; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9
- 30) Kuse E R, Chetchotisakd P, da Cunha C A, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27
- 31) Fernández-Ruiz M, Aguado J M, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al; CANDI-POP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), REIPI: Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1413-21
- 32) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J W, et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15
- 33) Greene R E, Schlamm H T, Oestmann J W, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9
- 34) Marr K A, Boeckh M, Carter R A, Kim H W, Corey L: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802
- 35) Patterson T F, Boucher H W, Herbrecht R, Denning D W, Lortholary O, Ribaud P, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infections Group (IFIG), Pfizer Global Aspergillus Study Group: Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1448-52

## Management of systemic fungal infection in patients with hematological disorders

Yoshinobu Kanda

Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847 Amanuma, Omiya-ku, Saitama, Japan

Systemic fungal infection is a frequent complication in immunocompromised patients. In the management of this complication, it is important to understand the causes of the patient's compromised immune system (*e.g.*, mucosal damage, neutropenia, steroid administration, and T-cell deficiency). This understanding enables physicians to predict susceptible pathogens. Based on this prediction, physicians can plan prophylaxis, examinations, and treatments of systemic fungal infection.