

好中球減少患者における診療指針

吉 田 稔

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

要 旨

深在性真菌症は白血病などの好中球減少患者や造血幹細胞移植患者に合併する重篤な感染症である。特にカンジダ症（敗血症、慢性播種性カンジダ症、肺炎など）と侵襲性肺アスペルギルス症が多く、近年は後者の増加傾向が指摘されている。我が国の深在性真菌症の診療・治療ガイドラインでは本症を3つのカテゴリーに分類した。確定診断例（proven fungal infection）は感染部位の組織学的検査や培養で真菌が証明されるか、真菌血症の場合である。臨床診断例（clinically documented fungal infection）は例えば侵襲性肺アスペルギルス症で、胸部CTのhalo signなどの典型的な画像所見と、血清または遺伝子診断が陽性の場合である。血清診断ではアスペルギルスガラクトマンナン抗原やβグルカンなどが利用される。真菌症疑い例（possible fungal infection）は画像診断か血清または遺伝子診断のいずれかが陽性の場合となる。造血幹細胞移植などのハイリスク患者では経口抗真菌剤による予防が、疑い例ではフルコナゾールまたはアムホテリシンBによる経験的治療（empiric therapy）が推奨される。臨床診断例や確定診断例では標的治療（targeted therapy）が行われ、カンジダ症ではフルコナゾールの400 mg/日あるいはアムホテリシンBの0.5～0.7 mg/kg/日が、アスペルギルス症ではアムホテリシンBの1.0～1.5 mg/kg/日が必要である。近年我が国で開発されたミカファンギンはカンジダとアスペルギルスいずれにも抗菌力があり、経験的治療や標的治療に有用と考えられる。

Key words: ガイドライン (guideline), カンジダ症 (candidiasis), アスペルギルス症 (aspergillosis), 予防 (prophylaxis), 経験的治療 (empiric therapy), 標的治療 (targeted therapy)

I. はじめに

白血病などの好中球減少患者や造血幹細胞移植では深在性真菌症がしばしば合併する。菌種ではカンジダとアスペルギルスが大半であるが、真菌血症以外の病型は確定診断が困難な事が多く、予後も不良である。2003年に発表された我が国の診断・治療ガイドライン¹⁾は、血清診断の使用や、治療薬剤など、我が国の実情に即した内容となっている。本稿では血液疾患領域で特に重要なカンジダ症と侵襲性肺アスペルギルス症について解説する。

II. 深在性真菌症のカテゴリー

我が国のガイドラインでは深在性真菌症を3つのカテゴリーに分類している。確定診断例（proven fungal infection）は菌学的ないし組織学的な真菌の検出が必須で、真菌血症では血液培養陽性が、播種性真菌症では感染部位の培養ないし組織学的検査での真菌の証明が必要である。一般に血液疾患患者や移植患者では患者の全身状態や血小板減少のため、組織生検は行えない場合が多い。

臨床診断例（clinically documented fungal infection）

別刷請求先：吉田 稔

〒213-8507 川崎市高津区溝口3-8-3

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

は、組織学的検査は陰性または未施行であるが、臨床的に本症が強く疑われる症例で、例えば眼底検査で真菌性眼内炎が認められたり、特徴的な画像に加え血清ないし遺伝子診断が陽性の場合である。Table 1に我が国で使用される血清診断、遺伝子診断法を示した。

真菌症疑い例（possible fungal infection）は臨床診断例の基準を満たさない場合で、この中には画像所見は典型的であるが、血清診断などが陰性の場合や、血清診断は陽性であるが画像所見が陰性ないし非特異的な場合など、真菌感染症の存在がある程度確実な例から、単に広域抗菌薬不応性の発熱のみで、本症を否定出来ない程度の例まで様々な症例が含まれる。

III. 深在性真菌症の診断

1. カンジダ症 (Fig. 1)

1) カンジダ血症

確定診断例は広域抗菌薬不応の発熱があり、血液培養が陽性の場合である。敗血症性ショックは10%程度で、死亡率は30～40%である²⁾。肺炎を併発したり、皮膚病変や眼内炎を伴うこともある。原因真菌は *Candida albicans* が最も多く、次いで *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* など、近年は non-*albicans* *Candida* の検出が増加している³⁾。

臨床診断例は上記の症状があり血液培養は陰性であるが、カンジダ眼内炎を認める場合である。この場合、血

Table 1. Serological/molecular diagnosis for invasive fungal infection

Fungi	Substance	Method
<i>Candida</i>	Heat labile glycoprotein	Cand-Tec (LA)
		Pastorex <i>Candida</i> (LA)
	Mannan	Uni-medi <i>Candida</i> (ELISA)
		Platelia <i>Candida</i> (ELISA)
	D-arabinitol	Arabinitec auto (Enzyme colorimetric assay)
	<i>Candida</i> DNA	Geni Q <i>Candida</i> (Real-time PCR)
Pathologic fungal gene diagnosis (PCR)		
<i>Aspergillus</i>	Galactomannan	Pastorex <i>Aspergillus</i> (LA)
		Platelia <i>Aspergillus</i> (ELISA)
	<i>Aspergillus</i> DNA	Geni Q <i>Aspergillus</i> (Real-time PCR)
<i>Cryptococcus</i>	Glucuronoxylomannan	Serodirect "Eiken" <i>Cryptococcus</i> (LA)
		Pastorex Cryptoplus (LA)
	Fungi	(1→3)- β -D glucan
β -glucan test Wako (Turbidimetric assay)		

LA: Latex agglutination, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, PCR: Polymerase chain reaction

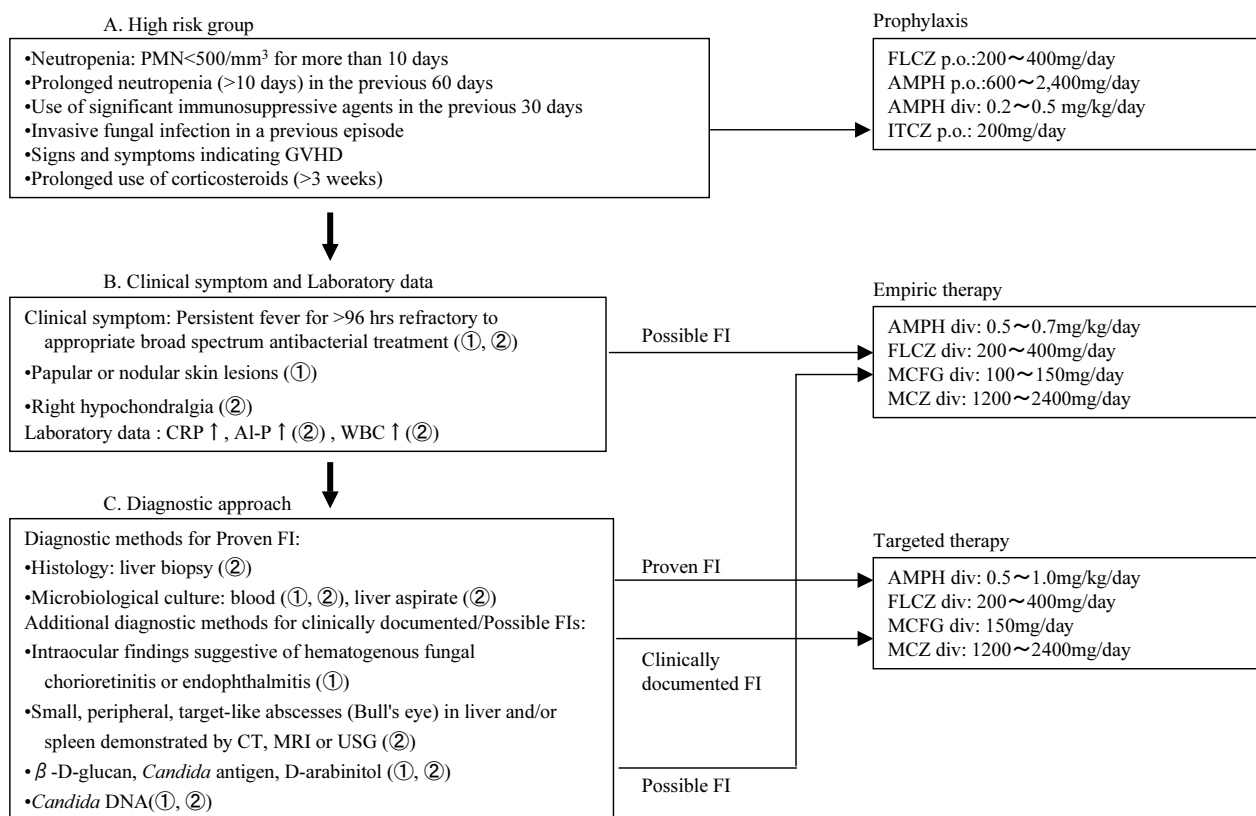


Fig. 1 Diagnosis and treatment of systemic candidiasis (① Fungemia, ② Chronic disseminated candidiasis)

清診断や遺伝子診断が陽性である事が多い。血清診断で最も普及している方法は β -グルカンで⁴⁾、本物質は多くの真菌症で陽性となるため、これのみではカンジダ血症とはいえない。しかし本症ではほぼ全例陽性となり、一部の症例では血液培養より早期に検出される⁵⁾。一方で本法は β -グルカン含有抗悪性腫瘍製剤、セルロース系透析膜、ガーゼ、 γ -グロブリン製剤、アルブミン製剤などに反応するため、臨床情報を適切に評価しつつ利用する必要がある。カンジダ抗原やカンジダDNAの評価

は今後の検討課題である。ただし以前使用されたカンジテックは感度、特異度ともに劣るためガイドラインでは推奨していない。

カンジダ血症疑い例は広域抗菌薬不応の発熱があり、血清診断や遺伝子診断が陽性の場合である。

2) 慢性播種性カンジダ症 (肝脾腫瘍)

殆どが急性白血病患者に発症し、症状は発熱と腹部の鈍痛で血清アルカリフォスファターゼが上昇する。多発性の小膿瘍が好中球回復期に顕性化し、診断にはCTが

有用である⁶⁾。

確定診断例は、肝生検でカンジダが組織学的に検出されるか、培養陽性の場合である。実際には肝生検は施行困難なことが多いため、血液培養が陽性であれば画像所見と併せて確定診断例となる。

臨床診断例は上記の臨床像と画像所見を呈する患者で、血清診断や遺伝子診断が陽性の場合である。β-グルカンが陽性の場合には厳密には慢性播種性真菌症になるが、頻度からみて本症と診断してよいと考えられる。カンジダ抗原やカンジダ DNA が陽性であれば、本症の臨床診断例となる。

慢性播種性カンジダ症疑い例は、上記の臨床像と画像所見を呈する患者で、培養や補助診断が陰性の場合である。

3) カンジダ肺炎

好中球減少患者ではカンジダの血行性播種によって起こり、び慢性陰影を呈することが多い。また高齢者などで嚥下性肺炎の形をとることもあり、その場合は細菌との混合感染となる。

確定診断には肺組織からのカンジダの検出、培養が必要であるが、実際には侵襲的な組織学的検査は施行困難で、生前に確定診断される事は少ない。び慢性肺陰影を呈し血液培養でカンジダが検出された場合には本症と確定診断してよい。

臨床診断例はび慢性陰影を呈し喀痰や肺胞洗浄液でカンジダが検出され、血清診断や遺伝子診断が陽性の場合である。喀痰からのカンジダ検出のみではコロニゼーションと鑑別できない。

カンジダ肺炎疑い例は、び慢性陰影を呈する広域抗菌薬不応の発熱症例で培養や補助診断が陰性の場合か、非特異的な肺炎で補助診断が陽性の場合などである。

2. 侵襲性アスペルギルス症 (Fig. 2)

血液疾患や造血幹細胞移植で現在最も重要かつ予後不良な真菌感染症で、侵襲性肺アスペルギルス症が代表的な病型である。菌種は *Aspergillus fumigatus* が最も多く、次いで *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* などがある⁷⁾。臨床症状は広域抗菌薬投与に反応しない発熱、咳、胸痛などで、咯血や胸膜摩擦音を認める事もある。胸部X線では胸膜直下の楔形陰影で発症し急速に進展し、肺炎、肺膿瘍、肺梗塞、胸膜炎などを引き起こす。さらに副鼻腔、中枢神経、心、腎、肝、脾など全身に播種性病変を起こす⁸⁾。画像診断ではCTが有用で halo sign は早期診断に役立つ⁹⁾。Air crescent sign も疾患特異性が高いが、比較的后期の所見である。

確定診断には感染部位からのアスペルギルスの検出が必要で、肺、副鼻腔、脳などの生検が求められるが、現実には施行困難である。我が国のガイドラインでは喀痰、肺胞洗浄液からのアスペルギルスの検出も確定診断の菌学的基準に加えた。これはあくまで血清診断や画像診断が陽性の症例で、喀痰、肺胞洗浄液からアスペルギルスが培養ないし鏡検で確認された場合に採用する。そのような症例で検出されたアスペルギルスをコンタミネーションやコロニゼーションと考える事はむしろ臨床的に無理であろう。

臨床診断例は特徴的な臨床症状と画像があり、血清診

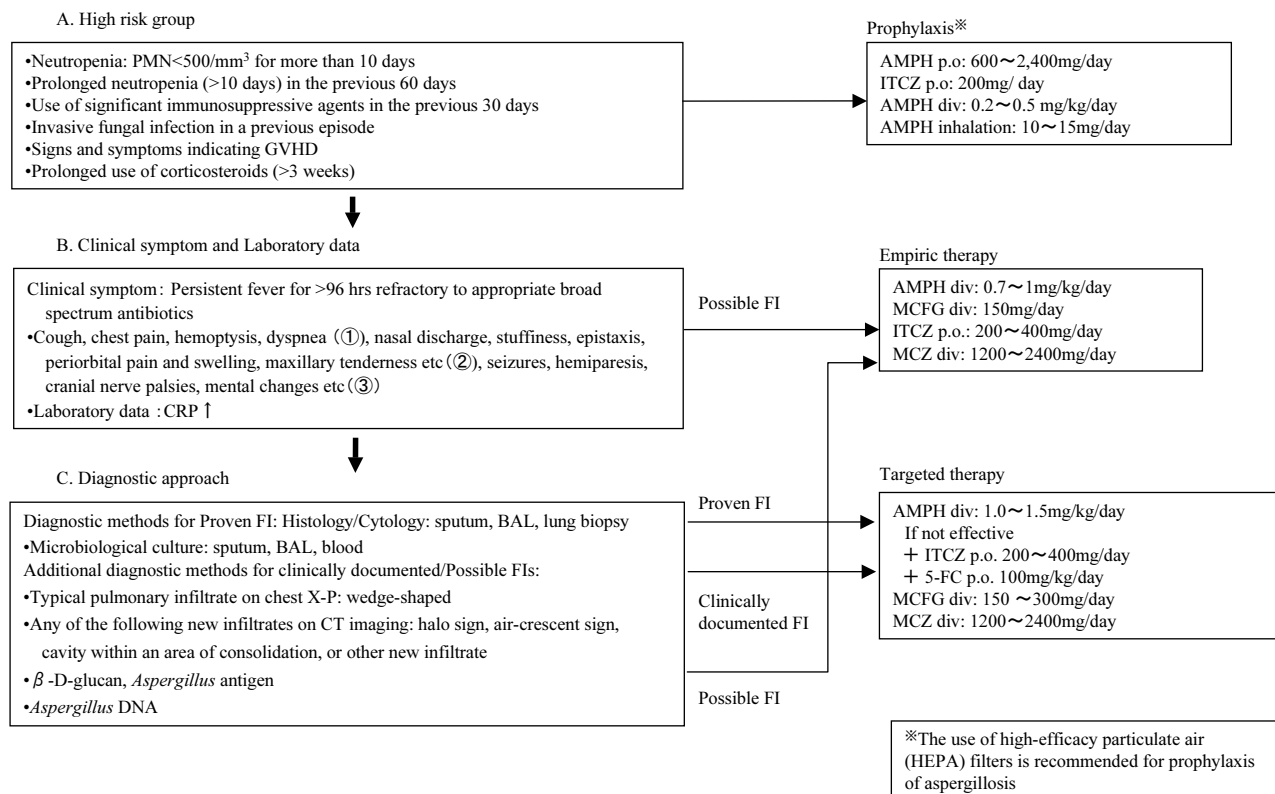


Fig. 2 Diagnosis and treatment of invasive aspergillosis (① Lung, ② Sinus, ③ CNS)

断または遺伝子診断が陽性の場合である。血清診断ではガラクトマンナン抗原を検出する *Platelia Aspergillus* の臨床的有用性が報告され^{10, 11)}, 特にカットオフ値を下げる事が早期診断に重要とされる¹²⁾。PCR法による遺伝子診断も精力的に研究されている¹³⁾。非特異的であるがβ-グルカンも陽性となる。本症の予後を改善するためにはこれらを併用し、早期診断を行うことが大切である。なおβ-グルカンのみ陽性の場合にはアスペルギルス以外の糸状菌 (*Fusarium* や *Pseudoallescheria* など) による真菌症も考慮すべきである。

侵襲性肺アスペルギルス症疑い例は特徴的な画像診断か、血清、遺伝子診断のいずれかのみ陽性の場合である。

IV. 深在性真菌症の治療

本ガイドラインでは、確定診断例や臨床診断例には標的治療 (targeted therapy) を、真菌症疑い例には経験的治療 (empiric therapy) を、ハイリスク患者には予防 (prophylaxis) を推奨している。

1. カンジダ症 (Fig. 1)

(1) 予防

カンジダ症についてはフルコナゾール (FLCZ) の経口投与の有用性が骨髄移植領域で確立している^{14, 15)}。一方急性白血病においては予防効果の有用性は必ずしも明らかではないが¹⁶⁾, 我が国では何らかの予防投与が行われている¹⁷⁾。FLCZの他にアムホテリシンB (AMPH) およびイトラコナゾール (ITCZ) も投与される。特に高齢者や長期間の好中球減少が予想される場合は使用されることが多い。

(2) 経験的治療

実際には好中球減少時の発熱 (febrile neutropenia) があり、数日から1週間の広域抗生物質投与に無効な場合に開始されることが多い。欧米ではAMPHの投与が推奨されているが¹⁸⁾, 予防内服を行っている場合やアスペルギルス症が疑われる場合を除けば、FLCZの点滴静注も同様に有効である。また micafungin (MCFG) も有効と考えられる。

(3) 標的治療

カンジダ血症で最も多い *C. albicans* や *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* などの標準治療は現在でも AMPH であるが、比較的状态が安定している場合には FLCZ の点滴静注も有効である。Table 2 に 2001 年に調査された Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の真菌症の標的治療の現状を示す¹⁷⁾。 *C. albicans* 菌血症で比較的状态が安定している場合には FLCZ が、肺炎などがあつたり、呼吸循環動態が不安定の場合には AMPH が選択されていた。重症の場合は AMPH に flucytosine や ITCZ あるいは FLCZ が併用されていた。ただし AMPH とアゾール系薬剤の併用の有用性は不明で、今後は MCFG が単独または併用のいずれにも有用と考えられる。また *C. glabrata* や *C. krusei* は FLCZ に耐性なため、AMPH

または MCFG を投与すべきである。一方カテーテル感染症の起原菌となることが多い *C. parapsilosis* では MCFG の効果は劣っている。投与期間は血液培養陰性化または臨床症状の改善から2週間程度続ける必要があるとされる¹⁹⁾。

肝脾腫瘍でも AMPH を点滴静注するが、長期投与が必要のため改善傾向を認めたり、副作用で AMPH の継続投与が困難なら FLCZ に変更する¹⁹⁾。MCFG も有効と考えられる。難治例では AMPH の門脈内および肝・脾動脈内注入も行われる。

2. アスペルギルス症 (Fig. 2)

(1) 予防

アスペルギルス症は経気道的に感染するため HEPA フィルターの使用が有効である。特に工事現場が病院内や周囲にある場合は発症頻度が高くなる⁷⁾。薬剤による予防として我が国では AMPH および ITCZ の内服が行われることが多い¹⁷⁾。AMPH の吸入を行う施設もある。近年、欧米では従来のカプセル剤より吸収が良い ITCZ の oral solution (液剤) が有用との報告がある²⁰⁾。

(2) 経験的治療

投与開始時期はカンジダ症と同様であるが、肺炎など、アスペルギルス症を疑う何らかの症状や画像診断、または血清あるいは遺伝子診断が陽性の場合に開始される。AMPH は 0.7~1.0 mg/kg/日の点滴静注が標準となるが、MCFG も同様の効果が期待される。

(3) 標的治療

本症の標準治療は AMPH であり、カンジダ症よりも高用量の 1.0~1.5 mg/kg/日の点滴静注が推奨される²¹⁾。投与方法で注意すべき点として、従来の少量からの漸増法では維持量に達するまでに数日から一週間を要するため、侵襲性アスペルギルス症の治療の場合は手後れとなる。病変の進展度にもよるが、初回より十分な治療量を投与すべきである。

Table 2 に JALSG における投与の実際を示す。維持量として 1.0 mg/kg/日以上 の投与を行う施設は 41% に留まっており、表には示さないが上記の漸増法を採用する施設が半数以上あることも合わせ、本剤の適切な投与方法が未だ十分には浸透していない。AMPH 単独で効果が不十分な場合は種々の併用が行われてきたが、現在は MCFG の併用が有望である。

治療効果判定には胸部レントゲンや CT 撮影を行うが、適切に治療が行われた場合でも開始後一週間は画像面積の増大が見られることに留意する必要がある²²⁾。本症は極めて予後不良の疾患であるが2週間以上治療が継続出来た場合は治療効果が期待できる⁷⁾。この意味でもなるべく早期に、すなわち病巣が小さく治療開始後に一時的に拡大しても呼吸不全に至らない時期に診断し、治療効果が得られるまでの日数をかせぐことが臨床的に重要である。改善した場合には予防効果も期待し ITCZ の内服などに変更するが、病変が残存し、化学療法を続行する場合や将来造血幹細胞移植を行う患者では、可能な

Table 2. Targeted therapy for proven fungal infection

Antifungal agent	Fungemia due to <i>Candida albicans</i>		Invasive pulmonary
	Stable disease ^(a) %	Unstable disease ^(b) %	aspergillosis %
① Am-B 0.5 mg/kg div	27	36	34
② Am-B 0.7 mg/kg div	4	8	10
③ Am-B 1 mg/kg div	4	13	33
④ Am-B 1.5 mg/kg div	—	—	2
⑤ FLCZ 200 mg div	14	3	—
⑥ FLCZ 400 mg div	45	23	—
⑦ ITCZ 200 mg po	1	0	2
⑧ MCZ 1200 mg div	3	3	—
⑨ Am-B 0.7 mg/kg div+FLCZ 400 mg div	—	11	—
⑩ Am-B 0.7 mg/kg div+5-FC 100 mg/kg po	—	1	1
⑪ Am-B 0.7 mg/kg div+ITCZ 200 mg po	—	1	10
⑫ Am-B 0.7 mg/kg div+MCZ 1200 mg div	—	0	—
⑬ Am-B 1 mg/kg div+5-FC 100 mg/kg po	—	—	1
⑭ Am-B 1 mg/kg div+ITCZ 200 mg po	—	—	6
⑮ Others	2	2	1

From the fact-finding questionnaire developed by the Japan Adult Leukemia Study Group (Yoshida M *et al.* Reference No. 17) n=125, (a) stable vital signs, (b) unstable vital signs, pneumonia or hepatosplenic candidiasis

—, Agent not indicated in the question

Am-B, amphotericin B; FLCZ, fluconazole; ITCZ, itraconazole; MCZ, miconazole; 5-FC, flucytosine

ら外科的に切除する。

V. おわりに

血液疾患領域で最も重要なカンジダ症とアスペルギルス症について、我が国で発表されたガイドラインを中心に解説した。深在性真菌症の我が国における臨床研究のエビデンスは少なく、今後本ガイドラインの実証的な検討が必要であろう。また新規抗真菌薬の開発が現在活発に行われているため、近い将来に治療面で大きな変更が必要となる可能性もある。

文 献

- 1) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン, 深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 編 医歯薬出版株式会社, 1-47, 2003.
- 2) Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Kremery V, De Pauw B, Meunier F, Invasive fungal infection group of the EORTC: Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* **28**: 1071-1079, 1999.
- 3) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S: The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* **24**: 1122-1118, 1997.
- 4) 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→3)- β -D-glucan determination in the diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* **345**: 17-20, 1995.
- 5) Iwama A, Yoshida M, Miwa A, Obayashi T, Sakamoto S, Miura Y: Improved survival from fungaemia in patients with haematological malignancies: Analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. *Eur J Haematol* **51**: 156-160, 1993.
- 6) Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'leary T, Pizzo PA: Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* **108**: 88-100, 1988.
- 7) Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **26**: 781-805, 1998.
- 8) Hori A, Kami M, Kishi Y, Machida U, Matsumura T, Kashima T: Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect* **50**: 175-182, 2002.
- 9) Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault G, Dumas M, Guy H: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* **15**: 139-147, 1997.
- 10) Verweij PE, Stynen D, Rijs AJMM, DePauw 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.
- 11) Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Eldere JV, Boogaerts M: Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergil-

- losis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **97**: 1604-1610, 2001.
- 12) Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, Villard O, Liu KL, Natarajan-Ame S, Lutz P, Dufour P, Bergerat JP, Candolfi E: *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* **20**: 1898-1906, 2002.
- 13) Kami M, Fukui T, Ogawa S, Kazuyama Y, Machida U, Tanaka Y, Kanda Y, Kashima T, Yamazaki Y, Hamaki T, Mori S, Akiyama H, Mutou Y, Sakamaki H, Osumi K, Kimura S, Hirai H: Real-time polymerase chain reaction using blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **33**: 1504-1512, 2001.
- 14) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox P, Kaiser H, Shaddock RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ, Powderly WG, Silber JL, Horowitz H, Lichtin A, Wolff SN, Mangan KF, Silver SM, Weisdorf D, Ho WG, Gilbert G, Buell D: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **326**: 845-851, 1992.
- 15) Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infection after marrow transplantation - a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* **171**: 1545-1552, 1995.
- 16) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, Matsuyama T, Takezato N, Miwa A, Kern W, Kami M, Akiyama H, Hirai H, Togawa A: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* **89**: 1611-1625, 2000.
- 17) 吉田 稔, 秋山 暢, 高橋正知, 田口博國, 竹内 仁, 内藤健助, 程原佳子, 松島孝文, 松田光弘: 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 -. *日本化学療法学会雑誌* **51**: 703-710, 2003.
- 18) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* **25**: 551-573, 1997.
- 19) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* **30**: 662-678, 2000.
- 20) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW: A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Brit J Haematol* **105**: 901-911, 1999.
- 21) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* **30**: 696-709, 2000.
- 22) Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* **19**: 253-259, 2001.

Guidelines for the Management of Deep Mycosis in Neutropenic Patients

Minoru Yoshida

Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine,
3-8-3 Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki City, Kanagawa 213-8507, Japan

Invasive fungal infections (IFIs) are a major cause of morbidity and mortality in neutropenic patients with leukemia and those undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Two major IFIs are systemic candidiasis (including candidemia, chronic disseminated candidiasis and pneumonia) and invasive pulmonary aspergillosis. Recently, the incidence of the latter has been increasing. Three levels of diagnosis are specified in the Japanese guidelines for the diagnosis and treatment of IFIs. Proven fungal infections are diagnosed by histological/microbiological evidence of fungi at the site of infection or positive blood culture (fungemia). Clinically documented fungal infections are diagnosed by typical radiological findings such as halo sign on chest CT plus positive serological/molecular evidence of fungi such as *Aspergillus* galactomannan, β -glucan or fungal DNA. Possible fungal infections are diagnosed by typical radiological findings or positive serological/molecular evidence of fungi. For patients with high risk such as those undergoing HSCT, antifungal prophylaxis using oral antifungal agents is recommended. For possible fungal infections, empiric therapy with fluconazole (FLCZ) or amphotericin B (AMPH) is recommended. For patients with proven fungal infections or clinically documented fungal infections, targeted therapy is warranted. In case of candidemia, the best choice is FLCZ (400 mg/day) or AMPH (0.5~0.7 mg/kg/day), and for invasive pulmonary aspergillosis, a higher dose of AMPH (1.0~1.5 mg/kg/day) is indicated. Micafungin (MCFG), recently licensed in Japan, is an active agent for both *Candida* and *Aspergillus*. This drug seems useful for empiric and targeted therapy of IFIs.

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム3：深在性真菌症におけるガイドラインをふまえた今日的臨床”において発表されたものです。