

A large, stylized orange diamond shape is centered on the page, containing the main title text. It has a gradient from light orange at the top to a darker orange at the bottom. Several glowing spheres in orange and green are scattered around the diamond.

造血細胞移植

ガイドライン

真菌感染症の予防と治療

(第2版)

2021年9月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

目 次

はじめに	1
I. 造血細胞移植後の侵襲性真菌感染症	1
II. リスク評価	2
III. モニタリング・診断	4
IV. 抗真菌薬	7
1. トリアゾール系薬	7
2. エキノカンディン系薬	9
3. ポリエン系薬	10
V. 予防	10
1. 環境要因	10
2. 抗真菌薬による予防	11
3. 二次予防	14
VI. 経験的治療・早期治療	15
VII. 標的治療	16
1. 侵襲性カンジダ症	16
2. 侵襲性アスペルギルス症	17
3. ムーコル症	19
4. その他の侵襲性真菌感染症	20
VIII. ニューモシスチス肺炎	20
IX. 今後の動向	22
謝 辞	22
参考文献	22
利益相反の開示	34

はじめに

侵襲性真菌感染症は、造血細胞移植の予後を左右する合併症の1つであり、その適切な管理は、移植治療を成功させる上で極めて重要である。近年、侵襲性真菌感染症に対するアプローチは格段に進歩しているが、移植治療の進歩と適応の拡大に伴い、侵襲性真菌感染症のリスクは益々多様化し、複雑化している。症例ごとに最適な戦略を講じることが非常に大切であり、本ガイドラインでは、造血細胞移植領域で遭遇する頻度が高いカンジダ症とアスペルギルス症を中心に、近年増加傾向であるムーコル症なども含めて、そのリスク評価、予防、診断、治療に関する具体的な方法と留意点を解説する。なお、使用できる薬剤やその保険適用など医療事情は国により異なる。また、小児は成人と薬物動態が異なることもある。従って、侵襲性真菌感染症の診療にあたっては、国内の診療ガイドライン^{1,2)}や諸外国における小児のガイドライン³⁻⁶⁾も参考にさせていただきたい。

I. 造血幹細胞移植後の侵襲性真菌感染症

- (a) 造血細胞移植後の侵襲性真菌感染症の発症率は、自家移植では約1%程度に留まるのに対して、同種移植では10%前後に上る⁷⁾。小児においても、同種移植では約10%台の報告が多く、自家移植では5%未満とされる³⁾。同種移植の中では、HLA (human leukocyte antigen) 一致血縁者間移植と比較して、非血縁者間移植やHLA不一致移植で発症率が高い^{7,8)}。また、侵襲性真菌感染症の既往例における移植後の発症率は、20-30%程度と報告されており、既往がない患者に比べて高いとされている^{9,10)}。
- (b) 造血細胞移植患者において主に問題となる病原真菌は、カンジダ属とアスペルギルス属である。フルコナゾール (fluconazole: FLCZ) の導入以降、カンジダ症は減少傾向で、現在ではアスペルギルス症の頻度が最も高くなっている^{7,8,11)}。また、疫学頻度は高くないが、ムーコル症も近年増加傾向にある¹¹⁾。
- (c) 同種移植患者におけるカンジダ属の主な侵入門戸は、移植前処置などで損傷した消化管粘膜だが、中心静脈カテーテル刺入部の皮膚などから血管内に侵入することも多い。好中球減少下での粘膜皮膚バリアーの破綻を契機に、主に移植後早期に、カンジダ血症や侵襲性カンジダ症を発症する(図1)¹²⁾。従来、*C. albicans* が最も多く検出されてきたが、FLCZの予防投与が普及したためか、FLCZ無効もしくは低感受性の non-*albicans Candida* (*C. krusei*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* など)の頻度が高くなってきている¹³⁾。中心静脈カテーテル関連カンジダ症では、*C. parapsilosis* の検出頻度が高いとされている^{13,14)}。
- (d) アスペルギルス属やムーコル目は、肺や副鼻腔が侵入門戸となる。ヒトに対して病原性を有する菌種として、*A. fumigatus* が最も多いが、*A. flavus*、*A. nigar*、*A. terreus*、*A. nidulans* などみられる。侵襲性アスペルギルス症は、移植後早期と共に、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) やそれに対する免疫抑制療法 (ステロイド) による食細胞あるいは細胞性免疫障害を背景とした中後期に発症する(図1)^{12,15)}。移植後中後期における発症の増加が目立つ傾向があるが、発症時期はあくまで各患者固有のリスクや実施されている真菌症に対する予防法に依存する。

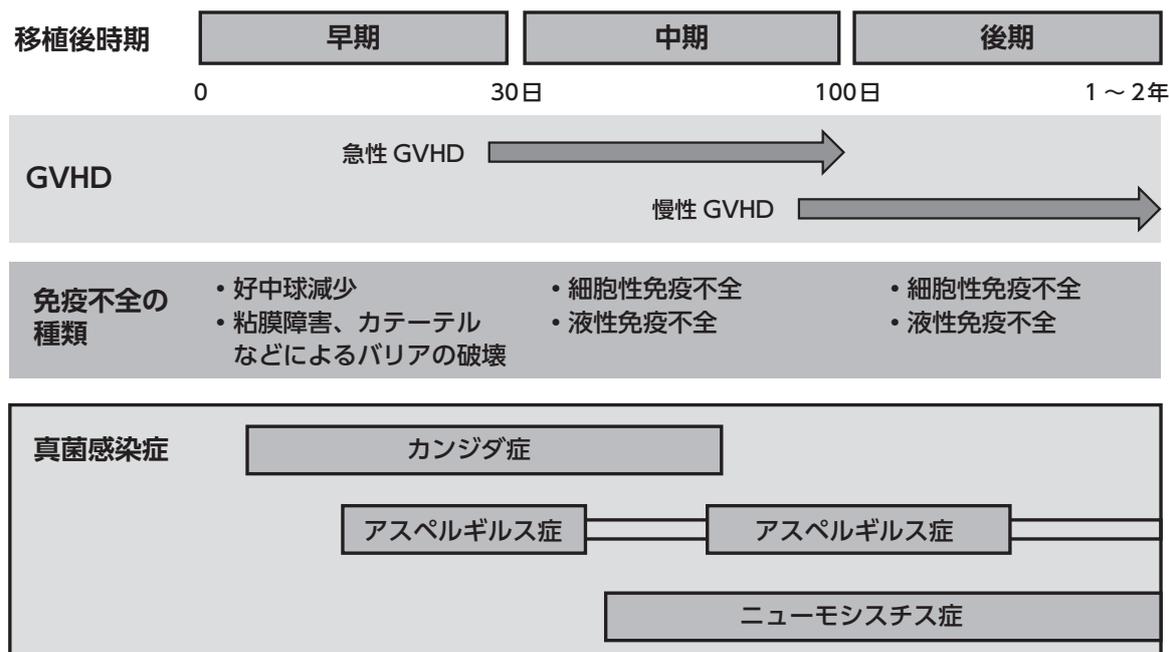


図1. 同種移植後時期と真菌感染症 (文献12を修正・改変)

II. リスク評価

- (a) 造血細胞移植患者の真菌感染管理にあたっては、個々の患者のリスクを移植前後の経時的変化も含めて正確に評価することが重要である。また、侵襲性真菌感染症の発症は施設集積性が見られることがあり、各施設での発症率、好発真菌種などを把握しておくことが望ましい。
- (b) 移植前に、全身状態、侵襲性真菌感染症の合併・既往の有無、原疾患の状態、移植の種類、鉄過剰の状態など、侵襲性真菌感染症のリスクとなり得る要因の有無・程度を評価する^{8-10, 16-19}。移植前処置開始前に胸部CT検査を実施し、侵襲性真菌感染症の有無を確認することが推奨される。鼻閉、鼻汁(血性)、片側性疼痛など副鼻腔炎を示唆する症状を認める場合や、無症状であっても胸部CT検査で侵襲性真菌感染症を示唆する所見が得られた場合は、副鼻腔CT検査またはMRI検査も併せて考慮する。特に長期間の好中球減少、全身性ステロイド投与、細胞性免疫抑制薬(フルダラビンやクラドリピンなどのプリンアナログ、抗胸腺細胞グロブリン)の投与歴がある患者あるいは原発性免疫不全症患者では注意を要する。原発性免疫不全症患者では、腹部造影CT検査、MRI検査あるいは超音波検査にて肝・脾・腎などの膿瘍の有無を確認することも推奨される。
- (c) 侵襲性真菌感染症の既往は同種移植の絶対禁忌ではなく、再燃率や予後は既往の侵襲性真菌感染症がどの程度制御できているかに依存する^{9, 10}。移植前に侵襲性アスペルギルス症を合併した患者では、抗アスペルギルス作用を有する抗真菌薬による治療を行い、侵襲性アスペルギルス症の活動性をコントロールした後に移植を行うことが推奨される⁹。治療効果判定法としてはCT検査が有用である。CT上残存病変を認めた場合は、臨床症状や血清学的検査の推移なども含めて、治療効果を総合的に判断する。全身状態や併存疾患、病巣部位、切除範囲、血液疾患に対する治療遅延の可能性などを考慮の上で、外科的切除を考慮してもよい²⁰。移植前に侵襲性カンジダ症を合併した患者では、適切な抗カンジダ作用を持つ抗真菌薬による治療を十分に行い、侵襲性カンジダ症の活動性をコントロールした後に移植を行うことが推奨される。ただし、カンジダ性肝膿瘍では、画像所見が長期間残存する可能性があり、臨床症状が改善している場合は完全に消失しなくてもよい¹⁴。

- (d) 好中球減少期間は血液疾患患者における真菌感染症の発症リスクを規定する。国内の深在性真菌症のガイドラインでは好中球減少期間によって、真菌感染症の発症リスクを高リスク、中間リスク、低リスクの3段階に分類している¹⁾。好中球減少期間(500/ μ L未満)の10日以上持続が予測される場合は高リスクであり、急性骨髄性白血病の寛解導入療法や同種移植が該当する。好中球減少期間の予測が7日から10日未満の場合は中間リスクとなり、急性骨髄性白血病における地固め療法や自家移植が該当する。好中球減少期間の予測が7日未満の場合は低リスクとなる。これらのリスク分類に準じて、予防および治療の戦略を立てる必要がある。
- (e) 好中球減少期間の評価に関しては、近年、好中球減少の程度と期間を同時にかつ定量的に評価するD-indexという新しい概念が提唱されている²¹⁾。D-index値は好中球数500/ μ Lの水平線と実際の好中球数の推移の曲線で囲まれた面積として測定されるが、感染症発症までの累積のD-indexとしてcumulative D-index(c-D-index)が有用である。c-D-indexは経過中において、D-indexをリアルタイムに評価することができるという利点がある。好中球減少期間における測定点のc-D-indexが5800を超えると糸状菌感染症のリスクが高くなり、一方で5800未満では通常は糸状菌感染症を発症する可能性は少ないと報告されている²¹⁾。造血細胞移植患者においても、移植後早期の好中球減少期に限定はされるが、c-D-indexの値はリスク評価の上で参考となる。国内における後方視的研究では、c-D-index 5500未満で糸状真菌感染症を含む肺感染症を発症する可能性が低いことが報告されている²²⁾。また前方視的試験においても、広域抗菌薬不応性の発熱における経験的抗真菌治療の開始をc-D-index 5500まで待つ治療戦略の安全性が確認されている²³⁾。ただし、もともと初期の感染巣がある場合には、c-D-index 5500未満であっても侵襲性真菌感染症を発症することはあるため、真菌マーカーや必要に応じた画像検査でのモニタリングが重要である。なおD-index(c-D-index)の測定に関しては、造血細胞移植学会ホームページにおけるガイドライン箇所に測定ツールが掲載されている。
(https://www.jshct.com/modules/guideline/index.php?content_id=1)
- (f) 同種移植の中でも、生着までの好中球減少期間が長く、naïveなT細胞が移植されるなどの観点から、臍帯血移植患者における発症のリスクが高い^{8,17)}。HLA半合致血縁者間移植における侵襲性真菌感染症のリスクは、T細胞除去法や移植前後の免疫抑制の手法に依存すると考えられる¹⁷⁾。骨髄破壊的移植および強度減弱前処置での移植における侵襲性真菌感染症のリスクの差は現時点では明らかでない¹⁸⁾。
- (g) 移植後は、GVHDの有無・重症度、免疫抑制療法の強度を経時的に評価する^{8,18)}。急性GVHDと慢性GVHDは移植後中後期における侵襲性真菌感染症の強力なリスク因子である^{8,17)}。特に、Grade III-IVあるいはステロイド不応性・依存性の急性GVHD、急性GVHDが先行する広汎型慢性GVHDを合併した患者では、移植源に関わらず発症のリスクが高い。Grade II急性GVHDについては、非血縁者間移植あるいはHLA不一致血縁者間移植であれば高リスクとなる。
- (h) 血液疾患における中心静脈カテーテルの体内留置は、カンジダ血症の発症におけるリスク因子となることが報告されている¹³⁾。カテーテルは侵入門戸か二次的な定着巣であるかに関わらず、バイオフィーム形成の温床になり得る。*C. parapsilosis*はカテーテル関連血流感染で検出される頻度が高い²⁴⁾。
- (i) 施設内や近隣での工事・改築の施工期間における侵襲性アスペルギルス症やムーコル症の増加が報告されており注意を要する²⁵⁾。自施設で工事が行われる際には、真菌感染管理のリスクアセスメントを実施すると共に、防護環境の積極的使用、抗糸状菌作用を有する抗真菌薬を用いた予防の強化などを検討する。
- (j) その他、活動性の急性白血病に対する移植、サイトメガロウイルス感染(症)の合併、鉄過剰などが侵襲性真菌感染症のリスク因子となる¹⁷⁾。高カロリー輸液、消化管粘膜障害、colonizationや広域抗菌薬の投与などは主にカンジダ症に対するリスク因子となる¹⁾。また、コントロール不良の糖尿病、代謝性アシドーシス、デフェロキサミンの投与、ポリコナゾール(voriconazole: VRCZ)の使用などは、ムーコル症のリスク因子として報告されている^{1,26)}。

Ⅲ. モニタリング・診断

- (a) 侵襲性真菌感染症の診断にはEORTC/MSG (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) の基準が用いられる。2008年版が長く用いられてきたが²⁷⁾、2019年に改訂された(表1)²⁸⁾。
- EORTC/MSG診断基準での侵襲性真菌感染症の確定診断(Proven diagnosis)には、生検や針吸引の検体での組織学的、真菌学的証明が必要であるが、移植後の骨髄抑制期には侵襲的な検査を行うことは難しいことも多い。また、培養検査の感度は低く、結果判明に時間も要するため、早期診断には不向きである。実臨床では臨床診断例(Probable diagnosis)や可能性例(Possible diagnosis)あるいは、それらを満たさない場合でも侵襲性真菌感染症を考えた対応が必要となることもある。EORTC/MSGの診断基準はあくまで臨床研究において診断を統一するために用いられる基準であり、実臨床においては総合的に方針を決定する必要がある。
- (b) 同種移植患者における侵襲性真菌感染症は概して死亡率が高く^{2, 3, 7, 29, 30)}、早期に治療を開始することが治療成績改善のために重要である³¹⁻³³⁾。侵襲性真菌感染症の早期診断には、 β -Dグルカンやアスペルギルスガラクトマンナン抗原といった真菌マーカーによるモニタリングと、胸部CT検査などの画像検査を早期に行うことの重要性が指摘されている^{34, 35)}。治療に関しては、広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対する経験的抗真菌治療が標準治療に位置づけられるが、近年の真菌マーカーや画像検査による診断能の向上を背景に、それらの検査で所見がみられた場合に抗真菌薬を開始する早期治療(diagnostic-driven therapy、preemptive therapy、presumptive therapyなどと呼ばれる)も試みられるようになってきている^{20, 23, 35-37)}。
- (c) β -Dグルカンは、国内で開発された真菌マーカーで、血清 β -Dグルカンは多くの侵襲性真菌感染症で上昇し、その診断・モニタリングに有用である³⁸⁻⁴⁰⁾。カンジダ症、アスペルギルス症の他、トリコスポロン症、フサリウム症、ニューモシスチス肺炎などでも増加するが、クリプトコックス症では上昇しにくく、ムーコル症では原則陰性となる(ムーコル症でも他の真菌との混合感染、偽陽性、菌量が多いなどにより β -Dグルカンを検出される可能性は否定できない⁴¹⁻⁴⁴⁾)。血清 β -DグルカンはEORTC/MSG診断基準において侵襲性カンジダ症とニューモシスチス肺炎の菌学的基準の一つとして採用されている²⁸⁾。海外で用いられている β -DグルカンのキットはFungitell[®]であるが、国内ではファンゲテックGテストMK II[®](閾値20pg/mL)とワコー[®](閾値11pg/mL)が主に用いられ、これまで臨床での有用性も検証されている。なお、新しくELISA法を用いたイムノテストBDG[®]が開発され、2019年1月から保険適用となった⁴⁵⁾。 β -Dグルカンは、セルロース系透析膜、大量ガーゼといった医療材料、血液製剤(アルブミン製剤、グロブリン製剤)の使用などによる偽陽性の報告があり、解釈に注意を要する⁴⁰⁾。
- (d) 血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原は、EORTC/MSG診断基準では、臨床診断例の侵襲性アスペルギルス症の診断根拠の一つとして認められており(表1)²⁸⁾、侵襲性アスペルギルス症を疑う症状・所見を認めた場合には必須の検査として推奨される^{34, 35, 40)}。また、早期治療の指標として、血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原を週2回以上モニタリングする意義に関する海外からの報告もあり⁴⁶⁾、特に侵襲性アスペルギルス症発症のリスクが高い時期はモニタリングを行うことが推奨される⁴⁰⁾(ただし、国内では同月内に繰り返し行う場合には保険適用とならないこともある)。アスペルギルスガラクトマンナン抗原の測定にはEIA法(プラテリア[®])が用いられ、OD indexのカットオフ値を、以前に用いられていた1.5から0.5または0.6まで下げて用いることで、検査の精度が高くなり、実臨床における閾値として用いられている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。2019年改訂のEORTC/MSG診断基準においては臨床試験における診断の統一性を目的としてカットオフ値を1.0に定めている²⁸⁾。閾値を上げることで偽陽性を減少させる効果は期待できるが、高度な免疫抑制状態にある造血細胞移植患者においては、感度の低下による治療の遅れの懸念が偽陽性減少の利点を上回ると考えられるため、実臨床においてはこれまで通り0.5などの閾値を採用することが妥当と

表1. EORTC/MSGの診断基準(アスペルギルス症、カンジダ症を中心に記載)

確定診断例 (Proven diagnosis)

【糸状菌】

針吸引あるいは生検での病理組織学的検査または細胞病理学的検査において菌糸が検出され、組織障害を認める。
または、本来無菌的である感染巣から無菌的手技によって得られた検体で糸状菌が培養陽性 (BALF、副鼻腔、尿は除く)。

または、矛盾しない臨床所見があり、血液培養で糸状菌 (フサリウムなど) が検出。

侵襲性真菌感染症に合致するホルマリン固定・パラフィン包埋標本からの真菌DNAの抽出。

【酵母】

血液培養からの酵母 (カンジダなど) または酵母様真菌 (トリコスポロンなど) の検出。

または、粘膜以外の本来無菌的な部位からの針吸引あるいは生検での病理組織学的検査または細胞病理学的検査において酵母様細胞の観察。

または、本来無菌的である感染巣から無菌的手技によって得られた検体で酵母様真菌が培養陽性。

侵襲性真菌感染症に合致するホルマリン固定・パラフィン包埋標本からの真菌DNAの抽出。

臨床診断例 (Probable diagnosis) : 宿主因子 + 臨床的基準 + 菌学的基準

可能性例 (Possible diagnosis) : 宿主因子 + 臨床的基準 (菌学的基準なし)

【宿主因子】

- 1) 発症時期に関連する遷延性好中球減少 (<500/ μ Lが10日以上)
 - 2) 血液悪性腫瘍
 - 3) 同種造血細胞移植
 - 4) 臓器移植
 - 5) 過去60日以内にプレドニン換算で0.3mg/kg日相当以上のステロイドを3週間以上使用
 - 6) 過去90日以内の細胞性免疫抑制薬 (カルシニューリン阻害薬、TNF- α 阻害薬、アレムツズマブ、プリンアナログなど) 投与歴
 - 7) ステロイド治療に不応性の急性GVHD grade III-IV (腸管・肺・肝)
- 《糸状菌感染症の宿主因子》
- 8) 特定のB細胞抑制薬 (イブルチニブなどのブルトンキナーゼ阻害薬)
 - 9) 先天性重症免疫不全 (慢性肉芽腫症, STAT3欠損症, 重症複合型免疫不全症)
- 《カンジダ症の宿主因子》
- 10) 先天性重症免疫不全 (慢性肉芽腫症, STAT3欠損症, CARD9欠損症, STAT1機能獲得, 重症複合型免疫不全症)

【臨床的基準】

《糸状菌感染症》

- 肺アスペルギルス症: CTにおける辺縁鮮明な結節影 (\pm halo sign)、air crescent sign、空洞、楔状の肺区域性・肺葉性の浸潤影のうち1つが存在
- 他の肺糸状菌感染症: アスペルギルス症と同様の所見、reversed halo signも含める
- 気管気管支炎: 気管支鏡における気管気管支の潰瘍、結節、偽膜、斑点、痂皮
- 副鼻腔感染症: 急性局所痛 (眼への放散痛も含む)、黒色痂皮を伴う鼻潰瘍、副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを越える伸展
- 中枢神経感染症: MRI、CTでの巣状病変あるいは髄膜増強像

《カンジダ症 (播種性カンジダ症)》

- 過去2週間以内のカンジダ血症に加えて、下記2つのうち少なくとも1つが存在
肝ないし脾内 (Bull's-eye sign)、または脳内の末梢性の標的様小膿瘍あるいは髄膜増強像
眼底検査における進行性の網膜の滲出性病変

【菌学的基準】

《糸状菌》

- 糸状菌の菌種に関わらず
喀痰、BALF、気管擦過、吸引検体で
糸状菌が培養陽性
鏡検で糸状菌を示す菌糸を確認
- 気管・気管支炎
BALF、気管擦過検体
アスペルギルスが培養陽性
鏡検で糸状菌を示す菌糸を確認
- 副鼻腔感染症
副鼻腔吸引検体で
糸状菌が培養陽性
鏡検で糸状菌を示す菌糸を確認
- アスペルギルスのみ
GM (血清, BALF, CSF)
アスペルギルス PCR
喀痰、BALF、気管擦過、吸引検体でアスペルギルス属培養陽性

《カンジダ》

- 血清 β -Dグルカン
T2Candida

BALF、気管支肺胞洗浄液; GM、アスペルギルスガラクトマンナン抗原、CSF: cerebrospinal fluid

思われる。小児における適切なカットオフ値はまだ不明確ではあるが、ECIL-4 (Fourth European Conference on Infections in Leukaemia) では、成人と同様の0.5以上を採択した³⁾。しかし、アスペルギルス属以外の真菌との交差反応(ヒストプラズマ属、ペニシリウム属、トリコスポロン属、クリプトコックス属など)、特定の抗菌薬使用(クラブラン酸/アモキシシリン)、ビフィドバクテリウム属や大豆タンパクを含む経管栄養の腸管からの吸収などで偽陽性の報告があり、臨床症状やCT所見なども含めて総合的に判断する必要がある^{20, 40)}。また、同種移植後のアスペルギルスガラクトマンナン抗原偽陽性の頻度は高く、特に消化管GVHD合併時にその頻度が高いという国内からの報告がある^{50, 51)}。なお、以前にアスペルギルス抗原偽陽性の代表的な原因とされていたタゾバクタム/ピペラシリンは、製造工程管理の適正化により偽陽性の原因とはならなくなったことが報告された。また、抗糸状菌作用を有する抗真菌薬投与中は、血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査の感度が低下することが報告されている(偽陰性)⁴⁷⁾。侵襲性肺アスペルギルス症においては、気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)中のアスペルギルスガラクトマンナン抗原が診断に有用であることが報告されており、抗糸状菌作用を有する抗真菌薬投与中でも感度は保たれる^{52, 53)}。VRCZ、ポサコナゾール(posaconazole: PSCZ)、ミカファンギン(micafungin: MCFG)を予防薬として用いた場合には、侵襲性アスペルギルス症の発症率(pretest probability)が低くなり、結果としてスクリーニングで測定するアスペルギルスガラクトマンナン抗原の偽陽性の割合が増加するため、スクリーニングの意義が乏しくなることが報告されている^{20, 54, 55)}。侵襲性アスペルギルス症発症時のアスペルギルスガラクトマンナン抗原の絶対値やその後の低下率などが予後や治療効果と関連しているという報告があり⁵⁶⁻⁵⁸⁾、アスペルギルスガラクトマンナン抗原陽性の侵襲性アスペルギルス症における治療効果の判断に有用である可能性があるが、治療終了の指標などにすることはできない。

- (e) PCR法を用いたアスペルギルス属の検出法に関する報告も蓄積され、アスペルギルスガラクトマンナン抗原や β -Dグルカンと少なくとも同等の有用性であることから、2019年改訂のEORTC/MSG診断基準において菌学的基準として加わった²⁸⁾。国内でも、検査会社へPCR検査を依頼することが可能であるが、保険適用外である。
- (f) 同種移植患者において臨床的に侵襲性アスペルギルス症を疑う症状・所見を認めた場合、速やかに胸部CT検査などの画像検査を行うことが推奨される³⁴⁾。胸部X線検査で異常を指摘できない時も、胸部CT検査で侵襲性アスペルギルス症の診断が可能となる場合もあり早期診断に有用であるため、広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症が持続する場合には、発熱以外の症状がなくても胸部CTの撮影を考慮する⁵⁹⁾。EORTC/MSG診断基準では、辺縁鮮明な結節状影(haloサインの有無は問わない)、楔状浸潤影、air-crescent signなどを認めた場合、臨床的診断根拠の1つとなる²⁸⁾。ただし、非特異的な陰影を呈する場合もあり、治療適応は総合的に判断する⁶⁰⁾。特に5歳未満の小児では、成人でみられる典型的なCT像を欠くことが多く⁶¹⁾、多発結節影やfluffy massなどが参考所見となる^{30, 62)}。胸部CT検査において侵襲性真菌感染症を強く疑う所見があり、アスペルギルスガラクトマンナン抗原や β -Dグルカンが陰性の場合、ムーコルなど他の糸状菌も鑑別診断として考えておく必要がある。また、VRCZ投与中の発症、副鼻腔炎の合併、胸部CTでの10個以上の多発結節、胸水貯留、reversed halo signなどはアスペルギルス症よりもムーコル症に特徴的な所見とされる⁶³⁾。
- (g) 侵襲性カンジダ症は、カンジダ血症として発症することが多く、血液培養が重要な診断的検査であるが、その感度は侵襲性カンジダ症全体で50%、カンジダ血症で60-80%程度にとどまる⁶⁴⁾。血液培養は結果判明までに時間を要することもあり、臨床所見や β -D-グルカンも参考に治療適応を判断する。消化管粘膜からの侵襲性カンジダ症やカンジダ血症の血行播種により肝脾膿瘍を発症することがあり、好中球回復期に右季肋部痛や血清アルカリホスファターゼ増加を認める場合には本症を疑う。腹部超音波検査でbull's eye signと呼ばれる肝脾に多発小膿瘍を認める⁶⁵⁾。単純CT検査では検出されにくいことに注意すべきで、造影CTあるいはMRIで画像検査を行うことが有用である。また、中心静脈カテーテルからの血流感染によるカンジダ症では、胸部CT検

査で多発結節影を認めることがある。侵襲性カンジダ症を発症した場合には、眼内炎の有無を確認するための眼科受診が推奨される (VII.1-(f) 参照)。

- (h) 侵襲性真菌感染症を診断あるいは疑った場合には、胸部CT検査以外にも、さらに腹部や頭部の画像検査も追加し、病変の有無を確認することも考慮する。

IV. 抗真菌薬

国内で使用可能な抗真菌薬の種類と投与時の注意点を表2に示す(なお、表2における抗真菌活性はThe Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2020を参照、一部改変している⁶⁶⁾)。

1. トリアゾール系薬

- (a) 造血細胞移植患者で汎用されてきたのはFLCZ、イトラコナゾール (itraconazole: ITCZ)、VRCZであったが、2020年にPSCZが新規に承認された。エルゴステロールの生合成経路上の酵素を阻害し、真菌細胞膜の合成を阻害することで作用する。臨床効果は、AUC/MICに相関するため、投与初期に負荷投与 (loading dose) を行ってAUCを十分に引き上げることが重要である。トリアゾール系薬はいずれもチトクローム代謝酵素CYP-450 (CYP) の基質・阻害作用があり、薬物相互作用が問題となる。特にITCZ、VRCZ、PSCZは強力であり、タクロリムス (tacrolimus: TAC) やシクロスポリン (cyclosporine: CSP) 濃度への影響に加え、前処置やハプロ移植後のシクロホスファミド療法 (post-transplant (PT)-CY) として使用される高用量CYやビンクリスチンの毒性増強が問題となる。その予防策として高用量CY投与前にトリアゾール系薬の休薬が必要であるが、CYPへの影響の強さ、タンパク結合率、脂溶性/水溶性などの各薬剤の特性を総合的に判断する必要があり、基準となる休薬期間は現時点では定められていない。しかし、CYPへの影響の強さと⁶⁷⁾、定常状態からの半減期 (ITCZ: 39時間、PSCZ: 25時間、VRCZ: 6-9時間) から、影響を最小限にするために、エキスパートオピニオンとして、ITCZ、PSCZ、VRCZそれぞれ4-7日、3-4日、1-2日程度の休薬が必要と推察される。また、高用量CY投与後24時間以降の再開を検討する。
- (b) FLCZは、カプセル、ドライシロップ、注射の3剤型がある。血中濃度半減期は長く、1日1回投与で高い血中濃度が維持され、組織移行性にも優れるが、他のトリアゾール系薬と異なり、抗アスペルギルス活性がない点に注意を要する。FLCZは、クレアチニンクリアランス (CLcr) に応じた減量が必要である。小児においては、成人に比して代謝が速いため、体重あたりの投与量は高用量を必要とする。FLCZのプロドラッグであるホスフルコナゾール (F-FLCZ) では、注射液量が減少しボラス投与が可能で、loading doseにより血中濃度は速やかに定常状態に至る。なお、F-FLCZは、小児での保険適応は未承認である。また、FLCZには、成人・小児ともに「造血細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応を有するが、F-FLCZでは予防に対する保険適応は未承認である。
- (c) ITCZは、カプセル・錠剤、内用液、注射の3剤型がある。カプセル・錠剤は吸収の個人差が大きく、食事や胃内pHの影響も受けるため、経口薬としては内用液が推奨される。抗アスペルギルス活性を示すが、*A. fumigatus* における耐性が問題となってきた。高用量CYを行う場合は、毒性が増強するため、CY投与の4-7日前よりITCZを中止する⁶⁸⁾。CYP 3A4で代謝される様々な薬剤との相互作用を持ち、特に同種移植では、CSPやTACとの併用によるカルシニューリン阻害薬の血中濃度上昇に注意する必要がある⁶⁹⁾。ITCZは患者間における血中濃度のばらつきが大きいいため、therapeutic drug monitoring (TDM) が推奨されるが⁷⁰⁾、国内では保険適用外である。小児では代謝が速いため、経口投与では内用液の1日量を2回に分割で投与することが勧められる。注射製剤は、溶解剤 (β -シクロデキストリン) を含有しており、腎障害患者では蓄積毒性に注意

表2. 主な抗真菌薬の概要

		トリアゾール系				エキノキャンディン系		ポリエン系
作用機序		エルゴステロール(真菌の細胞膜の構成成分)の合成に関わる酵素を阻害				B-Dグルカン(真菌の細胞壁の構成成分)の合成に関わる酵素を阻害		エルゴステロールに結合し、細胞膜の透過性を亢進
		(F-) FLCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ	MCFG	CPFG	L-AMB (AMB)*
剤型	注射	あり				あり		あり
	内服	あり				なし		なし
薬物動態	代謝	ほとんどなし	肝(CYP3A4)	肝(CYP3A4、2C19)	肝(CYP3A4)	肝		なし
	PK/PDパラメーター	AUC/MIC				Cmax/MIC, AUC/MIC		Cmax/MIC, AUC/MIC
抗真菌薬のTDM		不要	必要(未承認)	必要	不要	不要		不要
抗真菌活性	<i>C. albicans</i>	◎	○	○	○	◎	◎	○
	<i>C. krusei</i>	×	×	○	○	◎	◎	◎
	<i>C. glabrata</i>	△	△	△	△	◎	◎	◎
	<i>C. parapsilosis</i>	◎	○	○	○	△	△	◎
	<i>C. tropicalis</i>	◎	○	○	○	◎	◎	◎
	<i>Aspergillus sp.</i>	×	△	◎	◎*	△	△	◎**
	<i>Mucor sp.</i>	×	×	△	○	△	×	◎
	<i>Fusarium sp.</i>	×	△	△	△	×	×	△
	<i>Trichosporon sp.</i>	△	○	○	○	×	×	○
主な副作用		肝障害概して少ない	消化器症状 肝障害	視覚障害 肝障害	低カリウム血症, 肝障害	肝障害	肝障害	投与時間連反応(悪寒・戦慄・発熱等), 腎障害, 低カリウム血症, 低マグネシウム血症
TAC/CSPの血中濃度		濃度上昇	高度の濃度上昇			なし	CSPは変化なし TACの濃度低下	なし
注意事項		腎機能障害による減量	高度のCYP3A4阻害あり 高用量CY・ビンクリスチンとの併用注意	カプセル剤の吸収は不安定	CYP2C19の代謝は個人差あり・レテルモビルと併用で濃度低下	低カリウム血症は偽性アルドステロン症による	中枢・眼内への移行性低い	肝障害による減量・CSPと併用でCPFGの濃度上昇

* 安全性の観点から、L-AMBが推奨される。

◎ 推奨される：in vitroで確実な活性を示し臨床的に有効。

○ 活性あり：in vitroで活性を示し臨床的に有効である可能性が高いが、過剰に広域なスペクトラム、毒性、限られた臨床経験、効果に関する直接的証拠の不足などがある。

△ 不定：臨床的に有効な感染の症状や型が存在する、耐性のために効果が限定され治療失敗に結びつくなど、確実な効果が期待できない場合もある。

× 推奨されない：耐性の存在やその可能性、感染部位への低移行性、不利な毒性プロファイル、有効性を示唆する臨床データの不足などから不適当。

* 本邦においてはアスペルギルス症は未承認。

** *Aspergillus terreus*には推奨されない。

抗真菌活性については、文献66を参照、一部改変。

し、使用時は早期の経口への移行が必要である。なお、3剤型とも小児での保険適応は未承認である。

- (d) VRCZは、錠剤、ドライシロップ、注射の3剤型がある。経口時の吸収効率は良好で、患者の状態に応じた切り替えが可能である。ただし、小児では吸収効率が低く同量での静注から経口への切り替えでは血中濃度が低下することがあるので、注意を要する。アスペルギルス症、スケドスポリウム症やトリコスポロン症では第一選択薬であり、広いスペクトラムを持つが、抗ムーコル活性はないことに注意が必要である。他のトリアゾール系薬と同様に高用量CYを用いた移植前処置やハプロ移植後のPT-CY療法を行う場合は、毒性が増強する可能性があるため、CY投与の1-2日前よりVRCZを中止する。CYP3A4及び2C19で代謝される様々な薬剤との相互作用を持ち、同種移植では、CSPやTACとの併用によるこれらカルシニューリン阻害薬の血中濃度上昇に注意する必要がある⁷¹⁾。また、抗サイトメガロウイルス薬であるレテルモビルの使用によりCYP2C19が誘導され血中濃度が下がることが知られている⁷²⁾。VRCZ投与時は、TDMが推奨され⁷⁰⁾、投与開始5~7日目以降にトラフ値を測定し、有効性の面からはトラフ値 $\geq 1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ とし、安全性の面からはトラフ値 $\geq 4 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ の場合には肝機能障害に注意する⁷³⁾。入院患者において月1回特定薬剤管理料の算定が認められている。VRCZでは、日本人の約20%がCYP2C19の遺伝子多型によるpoor metabolizerでトラフ血中濃度が高くなる可能性があり、一方、extensive metabolizerでは有効血中濃度に達しない可能性がある。また、年齢によっても薬物動態が異なる。小児では代謝が速いことに注意すべきで、TDMを行いながら適切な投与量を確保すべきである²⁾。なお、2歳未満では、代謝の個人差が大きく、用量・用法の設定は定められていない。注射製剤は、溶解剤(β -シクロデキストリン)を含有しており腎障害患者では蓄積毒性に注意し、使用時は早期の経口への移行が必要である。
- (e) PSCZは国内では錠剤、注射の2剤型がある。欧米では吸収が不安定である懸濁液が長らく使用されていた経緯があり、過去の論文を参照する際には注意が必要である。PSCZの錠剤は安定的に吸収されるため、VRCZと同様に患者の病態に応じた静注からの切り替えが可能である。また、有害事象と血中濃度には相関が無く、原則TDMは不要とされているが、効果が不十分の際には有効血中濃度に達していない可能性も考慮する必要がある(血中濃度測定は国内では未承認)。トリアゾール系薬で唯一ムーコル症に適応を有していることが特徴である。造血細胞移植患者及び高度の好中球減少を合併した血液悪性腫瘍患者に対する予防薬としてアスペルギルス属を含めた幅広い真菌種に効果が認められている^{74, 75)}。本薬剤の有害事象としては、偽性アルドステロン症による低カリウム血症が指摘されている^{76, 77)}。本薬剤もCYP3A4で代謝される様々な薬剤との相互作用を有するため、前処置及びハプロ移植後の高用量CYの投与、CSPやTACとの併用によるこれらの薬剤の血中濃度上昇とそれによる有害事象増加に注意する必要がある。注射製剤は溶解剤(β -シクロデキストリン)を含有しているため、腎障害患者では蓄積毒性に注意し、使用時は早期の経口への移行が必要である。なお、2剤型とも小児での保険適応は未承認である。

2. エキノキャンディン系薬

- (a) 国内では、成人・小児ともにMCFGとカスポファンギン(caspofungin: CPFPG)が承認されている。 β -Dグルカンの生合成を非競合的に阻害し、真菌細胞壁の形成を阻害することで作用する。ヒトには存在しない細胞壁が標的であるため、臨床的な副作用が少ない。一般に、トリアゾール系薬に低感受性であるnon-*albicans* *Candida*を含むカンジダ属に対して殺真菌活性を示すが、*C. parapsilosis*については、*in vitro*における低感受性が報告されており、注意を要する。抗アスペルギルス活性(静真菌的)もあるが、ムーコル症やトリコスポロン症には無効である。
- (b) トリアゾール系薬やポリエン系薬と比較して、副作用は少なく、腎機能患者においても常用量での投与が可能である。肝機能障害を認めることがあり、特にCPFPGでは中等度肝機能障害を認める患者では投与量の減量が必要である。眼内への移行性は低いため、眼内炎の治療には適さない。

CPFGはloading doseを実施することにより投与初日から高い血中濃度が得られることが確認されているが、MCFGと比較して、併用薬剤の影響は若干多く、CSPとの併用ではCSPの濃度は変化が無いが、CPFGの濃度が上昇する。また、TACとの併用ではCPFGの濃度は変化が無いが、TACの血中濃度を低下させることが知られている。

3. ポリエン系薬

- (a) 国内では、アムホテリシンB (amphotericin B: AMB) とそのリポソーム製剤であるリポソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B: L-AMB) が使用可能である。エルゴステロールに結合し、細胞膜を直接破壊することから、強力かつ最も幅広い抗真菌活性を示す。しかし、ヒト細胞質膜のコレステロールにも結合するため、コレステロール濃度が高い腎尿細管などを選択的に結合・破壊し、腎機能障害や低カリウム血症などを引き起こす。L-AMBでは、AMBと比較して、副作用は軽減され、感染病巣で効率的に薬効を発現する。
- (b) 薬理的なPK/PD理論からは、臨床効果は、Cmax/MICと相関するため、1回投与量を増やし、短時間で最大血中濃度を上げることが好ましいと理論上は考えられるが、AMBでは持続点滴と短時間点滴の無作為化比較試験で有効性に差はなく、腎障害の観点では長時間投与が好ましいという研究結果が示されているため⁷⁸⁾、このPK/PD理論が臨床的に正しいかどうかは明らかでない。一方、L-AMBでは、至適投与法や副作用軽減の方法に関するエビデンスは確立していないが、PK/PD理論に基づいて、一般には、1日1回、1～2時間での投与が推奨される。しかし、実際は投与時間連反応(悪寒、発熱、悪心・嘔吐、血管痛など)の観点から、2～3時間で投与されることも多い。腎毒性があるものの、腎機能障害時の投与量の減量に関する基準や投与法などは明らかでないが、AMBにおいては、投与直前に1Lの生理食塩水を1時間かけて負荷を行うことで、腎機能の増悪を抑えたという報告がある⁷⁹⁾。薬物動態の年齢による差異はほとんどないので、小児でも成人と用法は変わらない。顆粒球の輸注中の投与は禁忌である。
- (c) 副作用は、患者によって個体差があるため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)などを評価する。発熱に対する解熱薬、嘔気・嘔吐に対する制吐薬、低カリウム血症や低マグネシウム血症に対するカリウム製剤やマグネシウム製剤の補充などを積極的に実施することが推奨される。

V. 予防

1. 環境要因

- (a) 環境中の胞子を吸入することで肺や副鼻腔などの呼吸器系に感染症を引き起こすアスペルギルス症は、high efficiency particulate air (HEPA) フィルターを装備した防護環境での管理によりその発症リスクを下げる事が期待できる¹⁵⁾。そのため、同種移植後の好中球減少期は防護環境での加療を推奨する。自家移植での必要性は確立しておらず、十分な造血幹細胞が輸注され速やかな好中球回復が見込まれる場合には必須ではない。
- (b) 施設内で工事が行われていると侵襲性アスペルギルス症の発症頻度が高まることが報告されている^{25, 80, 81)}。そのため、施設内工事期間中はさらに厳重な管理が必要であり、自家移植などリスクが低いとされる症例も、防護環境での加療および抗糸状菌作用を有する抗真菌薬による予防を検討する。工事中は移動式HEPAフィルターによる環境管理の有効性も報告されている⁸¹⁾。適切なマスク着用を患者が行うことで予防効果が期待できるため、工事中は防護環境から出る場合にマスクを着用することを推奨する⁸⁰⁾。
- (c) 移植後早期は食品からの真菌曝露は控えることが推奨される。具体的にはナチュラルチーズなど

殺菌加工されていない乳製品、生肉、非加熱の発酵食品などである。真菌に限らず控えるべき食品の詳細は本学会ガイドライン(造血細胞移植後の感染管理(第4版):VI.食事)を参照いただきたい⁸²⁾。

2. 抗真菌薬による予防

以下、特に言及されていない場合、同種移植に関する記載である。また、本ガイドラインにおける抗真菌薬の一次予防の推奨用量は表3を参照されたい。

- (a) 移植後早期の好中球減少期は、侵襲性真菌感染症の既往がなく防護環境で治療されている場合、ヒトの皮膚、粘膜の常在菌であるカンジダ属を標的とした薬剤を選択する。2つのFLCZとプラセボとの無作為化比較試験において、真菌感染症の発症とそれによる死亡率を低下させることが示されている^{83, 84)}。これらの結果からFLCZが推奨される。これらの試験ではFLCZの用量は

表3. 一次予防における抗真菌薬の推奨

		FLCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ	MCFG
時期別推奨	早期	○	○	△	△	○
	糸状菌感染症 低リスク	○	○	△	△	○
	糸状菌感染症 高リスク	×	○	○	○	○
	中後期	△ (糸状菌感染症 のリスクが低い 場合のみ)	○	○	○	△ (点滴静注のみ)
推奨用量	成人	<ul style="list-style-type: none"> 経口又は静脈内投与：200-400mg/回1日1回 【F-FLCZは保険適用外】 	<ul style="list-style-type: none"> 内用液空腹時経口投与：200-400mg/回1日1回 点滴静注：200mg/回1日1回 (loading dose 200mg/回1日2回を2日間) 	<ul style="list-style-type: none"> 食間経口投与：150-200mg/回1日2回 (loading dose 初日のみ300mg/回) 点滴静注：4mg/kg/回1日2回 (loading dose 初日のみ6mg/kg/回) 	<ul style="list-style-type: none"> 経口投与：300mg/回1日1回 (loading dose 初日のみ300mg/回1日2回) 点滴静注：300mg/回1日1回 (loading dose 初日のみ300mg/回1日2回) 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：50mg/回1日1回
	小児	<ul style="list-style-type: none"> 経口投与または静注：12mg/kg (最大400mg)/回1日1回 【F-FLCZは保険適用外】 	<ul style="list-style-type: none"> 内用液空腹時経口投与：2.5mg/kg (最大200mg)/回1日2回または5mg/kg (最大400mg)/回1日1回 【小児では保険適用外】 	<ul style="list-style-type: none"> 2歳以上12歳未満または12歳以上で体重<50kg 点滴静注：8mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ9mg/kg/回) 食間経口投与：9mg/kg (最大350mg)/回1日2回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：4mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ6mg/kg/回) 食間経口投与：200mg (最大300mg)/回1日2回 	<ul style="list-style-type: none"> 【小児では保険適用外】

- 400mg/日であり、海外のガイドラインではこの用量が推奨されており¹⁹⁾、低用量の使用は推奨しないとされている³⁴⁾。国内では100-200mg/日を選択されていることが多いが⁸⁵⁾、当ガイドラインでは200~400mg/日を推奨する。小児において同様の薬物動態を得るためには、8~12mg/kg/日程度の高用量が必要とされ³⁾、保険適用では12mg/kg (最大400mg)を1日1回投与が承認されている。*C. albicans*以外のカンジダ属にはFLCZの抗真菌作用は低いか耐性であるため、注意が必要である。FLCZの投与はFLCZ耐性のカンジダ属を選択する可能性があり、FLCZ低感受性あるいは耐性菌のcolonizationがみられた場合にはMCFGなど他剤への変更を検討する。
- (b) FLCZの投与期間に確立したものはない。過去の報告に従い、移植後2-3ヶ月間継続している施設が多い。移植後75日まで継続することで中止後も侵襲性カンジダ症の持続的な予防効果があることが報告されている⁸⁶⁾。中止によりカルシニューリン阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある⁸⁷⁾、注意が必要である。
- (c) 生着前期に主眼を置いた比較試験としては、MCFGの有効性をみた報告(小児例を9.2%含む)がある⁸⁸⁾。本試験ではコントロールはFLCZであり、好中球生着後5日あるいは移植後42日までを試験薬剤投薬期間とし、投与量はMCFG 50mg/日、FLCZ 400mg/日であった。疑い例を含めた侵襲性真菌感染症の発症が無い確率はMCFG群で有意に高かった。この結果よりMCFG (50mg/日)は移植後早期の主にカンジダ症を標的とした予防薬として推奨される。小児では、1mg/kg/日(最大50mg/日)を点滴静注で用いることが推奨される^{2,3)}。MCFG投与下での酵母様真菌の菌血症を認めた場合にはMCFG耐性カンジダ属に加えてトリコスポロン属の可能性も考慮する。
- (d) 好中球生着後(生着中後期)に関しては防護環境管理が解除されてしまうことも多いため、アスペルギルス属に対する対応が必要となる。FLCZには抗糸状菌作用がないため、この場合、抗糸状菌作用のある薬剤が選択されるが、これらの薬剤はスペクトラムの違いはあるものの概ねカンジダ属に対しても良好な抗真菌活性を発揮する。移植後早期を含めてその効果・安全性が検討されているのがITCZであり、2つのFLCZをコントロールとした無作為化比較試験の結果が報告されている^{89,90)}。Winstonらの試験では侵襲性真菌感染症の頻度はITCZ群で有意に低い結果であった⁸⁹⁾。一方、Marrらの試験では両剤でその頻度に差がないという異なった結果となった⁹⁰⁾。その要因はITCZによる有害事象であり、後者の試験ではFLCZ群に比べてITCZ群では約2倍の頻度で有害事象が原因で投薬が中止されている。しかし、試験薬剤の投与中あるいは投薬中止2週間以内の発症頻度で比較するとITCZ群で有意に発症率が低い結果であった⁹⁰⁾。これらの結果から、ITCZは有害事象には問題があるが、移植後早期から生着中後期のカンジダ属およびアスペルギルス属を標的とした予防薬として推奨される⁹¹⁾。なお、現在のところ国内ではITCZは内用液および注射剤ともに小児への保険適応はない。
- (e) ITCZの用量は前述の2つの試験では同剤内用液400mg/日、Marrらの試験では7.5mg/kg/日という高用量が設定されている。そのためITCZを選択する場合には、その用量は400mg/日の内用液が推奨される⁹¹⁾。国内では200mg/日が使用されることが多く、少数例の検討において、この用量で予防に必要な血中濃度が得られる可能性も示唆されるが⁶⁹⁾、内用液200mg/日の有効性は十分な検討がなされていない。小児でITCZ内用液を用いる場合には、1日量5mg/kgを2回に分割して空腹時に内服が勧められる^{2,3)}。カプセル製剤はbioavailabilityが低いため推奨されない。
- (f) ITCZの有害事象は嘔気・下痢などの消化器症状に加え、Marrらの試験では肝機能障害も問題となっている。これは前述(IV.1-(c))のようにITCZとCYとの薬物相互作用であると考えられている⁶⁸⁾。そのため高用量CY投与時は、ITCZをCY投与の4-7日前より休薬し、CY投与後24時間以降に再開するなどの対応が必要である(IV.1.(a))。
- (g) アスペルギルス属に対する効果も期待ができるVRCZを用いたFLCZとの無作為化比較試験(2歳以上の小児例を含む)の結果が示されている⁴⁶⁾。抗真菌薬は共に移植後100日、高リスク群に対しては180日まで投与され、血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原測定(週1-2回測定)を含めたスクリーニングが併用されたデザインであった。VRCZ群で侵襲性真菌感染症や侵襲性アスペルギルス症の発症頻度は低い傾向にあったが、主要評価項目である移植後180日での侵襲性真

菌感染症未発症生存率に有意な差はなく、同等の結果であった⁴⁶⁾。この結果から、VRCZ (経口400mg/日：体重40kg以上の場合)は、移植後早期のカンジダ症および中後期のアスペルギルス症を標的とした予防薬として推奨される。ただしこの試験では、高リスク群でも移植後180日までの投薬となっており、実際はこれ以降もリスクを有している場合もある。そのため、侵襲性アスペルギルス症発症の危険因子を有する期間は投薬を継続することが推奨される。ITCZと同様にCYとの薬物相互作用の可能性があるため、高用量CY投与時は、VRCZをCY投与の1-2日前より休薬し、CY投与後24時間以降に再開するなどの対応が望ましい(IV.1-(a)、(d))。

- (h) 国内の小児において予防的投与でのVRCZの薬物動態と安全性について検討が行われ⁹²⁾、2015年には「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の保険適応が承認された。保険適用における用量・用法は、2歳以上12歳未満および12歳以上で体重50kg未満の小児においては、注射剤で初日は1回9mg/kgを2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。経口薬に切り替える際には1回9mg/kg (最大350mg)を1日2回食間に投与する。12歳以上で体重50kg以上の小児においては、初日は1回6mg/kgを2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。経口薬に切り替える際には1回200mg (状態に応じて300mgまで増量可)を1日2回食間に投与する。CYPの遺伝子多型や年齢によって薬物動態が異なることや、同種移植ではCSPやTACとの併用などによる薬物相互作用もあり、特に小児ではTDMを行うべきである^{2,3)}。
- (i) 同種移植患者を対象としたITCZとVRCZの無作為化比較試験では生存率に差はなかったが、忍容性も考慮した移植後180日の予防成功率はVRCZ群で有意に高かった⁹³⁾。この差は投薬中止の原因となる有害事象がITCZ群が多かったためであり、その主なものは消化管毒性であった。一方、肝機能障害はVRCZ群で有意に多かった。
- (j) 抗糸状菌作用のあるITCZやVRCZによる予防であっても、ムーコル症の発症抑制は期待できないため、注意が必要である。
- (k) PSCZはムーコル症に対する有効性も期待できるトリアゾール系薬であり、海外のガイドラインでは13歳以上の小児および成人同種移植患者の真菌予防において推奨されている^{3-5, 12, 19, 20, 36)}。2020年に国内でも「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の保険適応が成人において承認された。ただし、小児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、小児への保険適応は認められていない。PSCZは、海外の各種ガイドラインにおいて、生着前の好中球減少期の真菌予防薬の一つとして高く推奨されている^{19, 20, 36)}。これは、化学療法を受けるAML/MDSを対象としたCornelyらの無作為化比較試験⁷⁵⁾の良好な結果を受けたものであり、生着前の好中球減少期の真菌予防薬として、PSCZの有効性及び安全性を検証した比較試験は行われていない。この試験では、初発または第1再発期AML、初発MDSで寛解導入療法を受ける13歳以上の患者を対象として、PSCZ経口懸濁液600mg/日と、FLCZ 400mg/日またはITCZ内用液400mg/日の2群に無作為に割り付けを行い、主要評価項目である無作為割り付けから治験薬の最終投与7日後までの侵襲性真菌症発症率がPSCZ群で有意に低かった。
- (l) PSCZはITCZやVRCZ同様に強力なCYP3A4の阻害薬であり、CYP3A4の代謝を受けるCYとの併用時、CYの血中濃度を上昇させる可能性がある⁹⁴⁾。高用量CYを含む前処置やPT-CYを用いたハプロ移植においてPSCZによる予防を行う際は、PSCZをCY投与の3-4日前より休薬し、CY投与後24時間以降に再開するなど、CYとの薬剤相互作用による有害事象を回避する対応を検討する(IV. 1. (a))。同様に、CYP3A4の代謝を受けるCSP、TACとの併用時においても、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があるため、血中濃度モニタリングを行い慎重に投与量を調節するなど、薬剤相互作用による有害事象を回避する対応を検討する。
- (m) PSCZはGVHD発症期における侵襲性真菌感染症の予防で唯一、無作為化比較試験によるエビデンスが確立されており⁷⁴⁾、海外の主要ガイドラインにおいて高く推奨されている^{3, 12, 19, 20, 36)}。この試験では、重症GVHDを発症した13歳以上の患者を対象として、PSCZ経口懸濁液600mg/日とFLCZ 400mg/日の2群に無作為に割り付けを行い、grade 2以上の急性GVHD、または全身型の慢性GVHD、または以下に述べる高用量の免疫抑制薬治療を受けるGVHD患者が組み入れられた

(急性GVHDでは体重kg当たり1mg以上のメチルプレドニゾロン、慢性GVHDでは体重kg当たり0.8mg以上のメチルプレドニゾロン隔日投与に相当する高用量ステロイド、または抗胸腺グロブリン、または2剤以上の免疫抑制薬の併用)。主要評価項目である無作為割付けから治験薬の投与112日後までにおける侵襲性真菌症の発症率において、PSCZ群ではFLCZ群に対して発症率が低く、PSCZのFLCZに対する非劣性は検証されたが、優越性は示されなかった。

- (n) 国内において、16歳以上のGVHD発症患者を対象として、ITCZとVRCZの侵襲性真菌感染症予防の有効性と安全性について、Randomized Phase II selection designを用いた多施設試験により検討された⁹⁵⁾。ITCZ内用液5mg/kg/日とVRCZ経口薬400mg/日の2群に割り付けられ、grade 2以上の急性GVHD、またはプレドニゾロン換算で0.3 mg /kg/day以上のステロイド治療を必要とする慢性GVHDが組み入れられた。主要評価項目である試験薬投与開始後60日目における侵襲性真菌感染症発症予防成功率は、ITCZ群94%、VRCZ群88%であり、両薬剤の有効性が報告された。GVHD発症期における侵襲性真菌感染症の予防薬として、PSCZと並んで、ITCZ、VRCZによる予防が推奨される。
- (o) 非吸収性であるAMB経口製剤やナイスタチンは表在性感染症や局所のカンジダ感染症を減らす可能性があるが、侵襲性カンジダ症の予防効果は期待できないため、推奨されない。
- (p) AMBの吸入に関して、その有用性を示すデータはなく推奨されない。FLCZの予防投与を併用下でのL-AMBの吸入に関しては、好中球回復まで週2回吸入を続けることにより、プラセボとの無作為化比較試験にて、侵襲性アスペルギルス症を減らす効果が示されている⁹⁶⁾。しかし、体調不良から吸入が継続出来なかった症例も多く、吸入による咳の誘発が中止の原因となっており、L-AMB吸入群で有意に多くみられている。また、この試験では通常の化学療法の症例が多数を占めており、自家・同種移植を合わせて30%程度しか含まれていない。そのため、造血細胞移植後にどの程度、実施継続可能か不明であり、移植後の予防法として推奨されない。なお国内では、AMB注射用での吸入用法は深在性真菌症の治療としては保険適用となっているが、L-AMBでは保険適用外である。
- (q) 自家移植では、侵襲性真菌感染症の頻度も低いいため、抗真菌薬による一律の予防は推奨されていない。しかし、移植後の好中球減少期間が長くなることが予想される場合、粘膜障害が高度になる場合、フルダラビン・クラドリビンの投与歴がある場合などはカンジダ症を標的とした予防投与が推奨される³⁴⁾。

3. 二次予防

- (a) それまでの治療経過中に真菌感染症の既往のある症例において、その後の治療時に抗真菌薬を投与し、再燃・再発を予防することを二次予防と称する。移植までに十分な期間の治療が行われ、CTなどの画像上で軽快していることを確認する必要がある。二次予防を検討する場合に最も重要な点は、起因菌から確認あるいは想定される感受性のある有効な抗真菌薬を選択することである。治療目的で使用される用量が推奨される。移植後の好中球減少期間、重症急性GVHDの発症、抗糸状菌作用のある薬剤と比較した場合の二次予防薬としてのFLCZの選択、真菌感染症発症から移植までの期間70日未満が、侵襲性真菌感染症の既往のある場合の同種移植後の侵襲性真菌感染症再燃の危険因子として挙げられている⁹⁷⁾。後述するように、適切な二次予防を導入することにより、造血細胞移植後もアスペルギルス症を含めた侵襲性真菌感染症の再燃を予防できる可能性が十分にあり、その既往を理由に移植の適応を制限する必要はない。
- (b) FLCZ感受性の菌種によるカンジダ症の既往がある場合にはFLCZも選択肢となるが、それ以外では、MCFG、CPFG、ITCZ、VRCZ、PSCZ、L-AMBを選択する。
- (c) 同種移植を対象とした前向き試験では、45例の侵襲性真菌感染症(侵襲性アスペルギルス症：31例)の既往のある症例で、VRCZを前処置終了48時間後以降から開始し、移植後再燃は2例のみであった⁹⁸⁾。また、少数例ではあるが、L-AMBやエキノキャンディンを二次予防で用いた研究

も報告されている^{99, 100)}。一方、有効であった抗真菌薬(約半数がVRCZが選択)を二次予防に用いた多施設共同前向き試験では、移植後1年の再燃率は25%と報告されている¹⁰¹⁾。

VI. 経験的治療・早期治療

- (a) 発熱性好中球減少症患者における経験的治療として用いられる抗真菌薬について、多数の無作為化比較試験が報告されているが、至適タイミングや投与薬剤、投与量、投与期間に関するエビデンスは十分確立していない。多くは4~7日間以上持続する広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対して、L-AMB、CPFG、MCFG、VRCZなどが投与されている¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾。AMBは経験的治療のエビデンスを最初に確立した薬剤であるが、腎毒性などによる有害事象が起きやすく、経験的治療でポリエン系薬を用いる場合にはL-AMBが選択される。ITCZも経験的治療における同等の治療成功率が報告されているが、アスペルギルス症を想定してトリアゾール系薬を選択する場合に、侵襲性アスペルギルス症の第一選択薬であるVRCZと比較してアスペルギルスに対する抗真菌活性が劣る可能性があり、慎重に判断する¹⁰⁶⁾。アスペルギルスに対する抗真菌活性の強いVRCZ、PSCZを予防投与している状況においては、発熱のみに基づいた経験的治療の有用性は明らかではない。すでに抗アスペルギルス薬を投与されている場合には、薬剤のクラススイッチを検討する³⁶⁾。現時点ではPSCZの経験的治療におけるエビデンスはない。
- (b) 小児においても、4~7日間の広域抗菌薬投与にも関わらず発熱が持続あるいは再燃する遷延性好中球減少患児では、CPFG、L-AMB、MCFGおよびトリアゾール系薬の予防がなされていない場合でのFLCZが第一選択薬として推奨され²⁾、VRCZとITCZが第二選択薬として挙げられている。2017年に改訂された米国の小児発熱性好中球減少症ガイドラインでは、96時間経っても広域抗菌薬に反応しない発熱性好中球減少症を伴う深在性真菌症の高リスク患児では、経験的治療としてCPFGまたはL-AMBを開始することを推奨している⁶⁾。また、欧州の小児グループも経験的治療としてCPFGあるいはL-AMBを推奨している³⁾。
- (c) 真菌マーカーやCT検査を指標とした早期治療は、モニタリングの方法や頻度、早期治療として投与する薬剤・投与量などについてのエビデンスは乏しく、まだ十分に確立した方法とは言えない^{35, 36, 107)}。欧州で行われた高リスク発熱性好中球減少症患者(本試験では急性白血病化学療法や自家移植が含まれ、同種移植は含まれていない)における経験的治療と早期治療の無作為化比較試験では、早期治療群で抗アスペルギルス薬の総投与量は少なく、死亡率も変わらなかったが、侵襲性真菌感染症の発症率は有意に高かった¹⁰⁷⁾。国内からの報告では、同種移植後早期に週1回の真菌マーカーの測定と胸部X線のモニタリングを行い、胸部CT検査、真菌マーカーを指標にした早期治療を行うことにより、侵襲性アスペルギルス症の発症率や予後を増悪させることなく、抗アスペルギルス薬の総投与量が減少した¹⁰⁸⁾。また、国内において好中球減少の指標であるD-indexに基づく早期抗真菌治療と従来の経験的抗真菌治療を比較した前方視的無作為割付比較試験が行われ、D-indexに基づく早期抗真菌治療の非劣性が証明された(本試験では同種移植26%、自家移植38%の造血細胞移植が含まれた)。D-indexに基づく早期抗真菌治療は、経験的治療と比較して侵襲性真菌感染症の発症や死亡率を増やすことなく、抗真菌薬の使用を減らした²³⁾。どのような治療戦略をとるかについては、患者背景や施設における侵襲性真菌感染症の頻度、検査へのアクセスなども考慮して選択する。
- (d) L-AMBは、海外で行われた無作為化比較試験において、従来型のAMBと同等の治療成功率と副作用の軽減が確認され¹⁰²⁾、発熱性好中球減少症時の抗真菌薬として国内での保険適応もある。ムーコルも含む幅広い菌種に対して抗真菌活性を持つため、糸状菌感染症を疑う症状・所見があり、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査が陰性の場合にはL-AMBを考慮する。しかし同種移植後は免疫抑制薬などの腎機能障害をきたしやすい薬剤を併用することが多いため、腎機能

障害の出現には十分に注意する必要がある。

- (e) CPFPGは、海外の無作為化比較試験においてL-AMBと同等の有効率と副作用の軽減が確認され¹⁰³⁾、小児でも無作為化二重盲検試験において効果はL-AMBと同等で、忍容性の上で凌ぐ結果が得られ¹⁰⁹⁾、国内でも成人・小児ともに「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対する治療薬として保険適用が承認されている。また、CPFPGが国内発売されるまでMCFGが国内で唯一使用できるエキノキャンディン系薬であったため、発熱性好中球減少症患者に対する経験的治療としても使用されてきた。MCFGは発熱性好中球減少症患者における標準治療をコントロールに置いた無作為化比較試験が行われていないが、経験的治療の前方視的試験が国内を中心に行われて有効性と安全性が報告されている¹¹⁰⁻¹¹²⁾。
- (f) VRCZは、海外の発熱性好中球減少症患者における無作為化比較においてL-AMBとの非劣性を証明できず、発熱性好中球減少症として保険適応が取得できなかった¹⁰⁵⁾。しかし、侵襲性アスペルギルス症を疑う症状・所見を認める場合や、侵襲性アスペルギルス症である可能性が高い早期治療を行う場合には、侵襲性アスペルギルス症に対する標的治療の第一選択薬であるVRCZ投与を考慮する。ITCZ内用液、PSCZを予防投与中にアスペルギルス症の発症を疑う場合は、アゾール交叉耐性の懸念があるため、予防薬の血中濃度が不十分などの理由がない限りはVRCZへの切り替えは推奨しない。
- (g) ITCZは、海外の発熱性好中球減少症患者における無作為化比較試験において、従来型のAMBと同等の治療成功率と副作用の軽減が確認された¹⁰⁴⁾。ITCZ注射剤は、発熱性好中球減少症時の抗真菌薬として国内で保険適応があり、ITCZ内用液は真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対するITCZ注射剤からの切り替え投与として保険適用がある。なお、ITCZは内用液および注射剤ともに小児への使用は未承認である。

Ⅶ. 標的治療

1. 侵襲性カンジダ症

- (a) 造血細胞移植患者における侵襲性カンジダ症の代表的な病型は血流感染症で、カンジダ血症の死亡率は30 - 50%と高く、特に敗血症性ショックの場合は更に予後が悪い¹³⁾。最も確実な診断法は血液培養検査だが、治療開始の遅れが予後の悪化に直結することから、臨床症状やβ-Dグルカンの上昇などからカンジダ血症が強く疑われる場合は、速やかに治療を開始することが推奨される¹⁴⁾。薬剤の選択は、培養分離された個別のカンジダ属の薬剤感受性に基づいて行うことが推奨されるので、培養検査は重要である。しかし、菌種が同定されない、あるいは同定されても薬剤感受性の結果が得られない場合も多い。
- (b) カンジダ属であるがその菌種が不明な状態での初期治療としては、成人・小児ともMCFG、CPFPGまたはL-AMBが推奨される(表4)^{1-3, 14, 113, 114)}。特にエキノキャンディン系薬は、効果はL-AMBと同等以上で副作用も少ないことから推奨される^{2, 3, 14, 115, 116)}。ただし、エキノキャンディン系薬は中枢神経への移行性が低いため、髄膜炎症例ではL-AMB単独あるいはフルシトシン(5-flucytosine: 5-FC)との併用が推奨される^{14, 114)}。FLCZは、同じトリアゾール系薬との間に交叉耐性がみられることもあるため、直近のトリアゾール系薬の投与歴がなく、糸状菌カバーを必要としない軽症例に限られる。VRCZは、*non-albicans Candida*への効果が期待できるが¹¹⁷⁾、トリアゾール系薬予防投与下でのブレイクスルーの場合は、交叉耐性の観点から第一選択薬とはすべきでない。ITCZの標的治療におけるデータは十分でなく、第一選択薬としては推奨されない¹¹³⁾。
- (c) 移植後の免疫抑制下での小児の用量・用法は、CPFPGは初日に70mg/m²、2日目以降50mg/m²(保険適用は1日最大70mg)を1日1回点滴静注する^{2, 3, 14)}。欧米のガイドラインではMCFGは2～

4mg/kg/日が推奨されている^{3, 14)}。国内の保険適用で最大6mg/kg/日(1日最大300mg)が承認されていることもあり、3~6mg/kg(最大300mg)1日1回点滴静注を推奨する²⁾。FLCZは小児では代謝が速いので8~12mg/kg(保険適用は1日最大400mg)を1日1回点滴静注が推奨される^{2, 3, 14)}。L-AMBは成人と投与法に変わりはない。

- (d) 菌種が同定されても感受性結果が得られない場合は、菌種名からある程度薬剤感受性を予測することが可能である。*C. krusei*はFLCZ耐性であるが、VRCZに感受性を示すことが多い。*C. glabrata*は、トリアゾール系薬に低感受性あるいは交叉耐性を示すことも多く、トリアゾール系薬は第一選択薬としては推奨されない。*C. parapsilosis*は、エキノキャンディン系薬の感受性が低いとされている。また、*C. tropicalis*は3系統全てに感受性を示すことが多いが、好中球減少症患者における病原性が高い。なお、薬剤感受性の結果でFLCZ感受性菌種と判明した場合には、FLCZへのde-escalationも考慮する。
- (e) 移植後早期は、傷害された消化管粘膜が侵入門戸となる場合も多く、好中球減少時の中心静脈カテーテル抜去については未だ結論が出ておらず、IDSA (Infectious Diseases Society of America) のカンジダ症ガイドラインでは、そのリスクも考慮し症例毎に検討することとしている¹⁴⁾。一方、欧州のガイドラインでは、菌種にかかわらず早期の抜去を推奨している¹¹⁶⁾。ただし、血流感染症下では、カテーテルがバイオフィーム形成の温床となり、抗真菌薬の活性が低下する可能性があるため、本ガイドラインでは、国内の侵襲性カンジダ症のガイドラインと同様に、可能な範囲でカテーテル抜去を積極的に検討することを推奨する¹¹⁴⁾。またカンジダによる血流感染症においては、血行播種による肝脾膿瘍を発症することがあり、腹部超音波検査による画像所見の評価が推奨される¹⁴⁾。
- (f) 眼内炎の有無を確認するための眼科受診が推奨される¹⁴⁾。好中球減少患者では好中球が回復するまで明らかな眼内炎兆候が認められない可能性が高いが、治療の遅れが高度の視力障害につながり得るため、本ガイドラインでは、カンジダ血症発症時と好中球回復1週間以内の眼底検査を推奨する。眼内炎の治療は抗真菌薬の全身投与が基本であり、その選択にあたっては薬剤感受性と共に眼内への移行性が重要である。主にFLCZ、VRCZあるいはL-AMBの単独または5-FCとの併用療法などが選択肢となる。重症例では抗真菌薬の硝子体内投与(保険適用外)や硝子体手術が必要となる場合があるため、眼科医と密に連携を取って治療にあたる必要がある。
- (g) カンジダ血症の治療期間は、血液培養検査が陰性化し症状が改善した後2週間が推奨される。眼内炎や播種性感染症では通常月単位で免疫抑制薬使用終了までの治療を必要とする^{1, 114)}。

2. 侵襲性アスペルギルス症

- (a) 標準治療薬としてAMBが長く用いられてきたが、有効性および安全性の観点から、現在ではVRCZが第一選択薬となっている(表4)^{20, 116, 118)}。国内でも2014年に小児に対しても適応が承認され、小児においてもVRCZが第一選択薬として推奨される²⁻⁴⁾。VRCZで治療を行う際には、TDMを実施することが推奨される¹¹⁹⁾。特に小児では代謝が速いことに注意すべきである。通常、2歳以上12歳未満および12歳以上で体重50kg未満の小児においては、初日は1回9mg/kgを2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回で点滴静注を開始する(12歳以上で体重50kg以上の小児の用量・用法はV.2-(h)を参照)が、幼若者ほど代謝が速く、TDMを行いながら適切な投与量を確保すべきである²⁾。治療初期においては、経口投与ではなく、点滴静注が推奨される。また、特に中枢病変がある場合には、髄液移行性の観点からVRCZが推奨される。なおPSCZに関して国内では保険適用外ではあるが、VRCZに対する非劣性が証明されている¹²⁰⁾。
- (b) L-AMBは、VRCZの代替薬として位置づけられている。侵襲性アスペルギルス症に対するL-AMBの治療量は、2.5mgまたは3mg/kg/日~5mg/kg/日で、高用量(10mg/kg/日)投与の有効性は否定されている¹²¹⁾。トリアゾール系薬の予防投与下で交叉耐性を考慮すべき場合や、ムール症との鑑別が困難な場合にはL-AMBを選択することが好ましい。*A. terreus*はL-AMBに対

表4. 標的治療における抗真菌薬の推奨

		(F-) FLCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ	MCFG	CPFG	L-AMB	
成人	アスペルギルス症	第一選択薬	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：3-4mg/kg/回1日2回 (loading dose 初日のみ 6mg/kg/回) 経口投与：150-200mg/回1日2回 (loading dose 初日のみ 300mg/回) 	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：2.5-5mg/kg/回1日1回 	
		第二選択薬	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：200mg/回1日1回 (loading dose 200mg/回1日2回を2日間) 	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：300mg/回1日1回 (loading dose 初日のみ 300mg/回1日2回) 経口投与：300mg/回1日1回 (loading dose 初日のみ 300mg/回1日2回) 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：150-300mg/回1日1回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：50mg/回 (loading dose 初日のみ 70mg/回) 1日1回 	—
	カンジダ症	第一選択薬	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：100-150mg/回1日1回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：50mg/回 (loading dose 初日のみ 70mg/回) 1日1回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：2.5-5mg/kg/回1日1回
		第二選択薬	<ul style="list-style-type: none"> 静脈内投与：400mg/回 (F-FLCZは loading dose 800mg/回1日1回を2日間) 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：200mg/回1日1回 (loading dose 200mg/回1日2回を2日間) 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：3-4mg/kg/回1日2回 (loading dose 初日のみ 6mg/kg/回) 経口投与：150-200mg/回1日2回 (loading dose 初日のみ 300mg/回) 	—	—	—	—
小児	アスペルギルス症	第一選択薬	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 2歳以上12歳未満または12歳以上で体重<50kg 点滴静注：8mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ 9mg/kg/回) 	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：2.5-5mg/kg/回1日1回
		第二選択薬	—	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上で体重≥50kg 点滴静注：4mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ 6mg/kg/回) 	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：3-6mg/kg (最大300mg)/回1日1回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：50-70mg/m² (最大70mg)/回1日1回 (loading dose：初日のみ 70mg/m² [最大70mg]/回) 	—
	カンジダ症	第一選択薬	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：8-12mg/kg (最大400mg)/回1日1回 【F-FLCZは保険適用外】 	—	<ul style="list-style-type: none"> 2歳以上12歳未満または12歳以上で体重<50kg 点滴静注：8mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ 9mg/kg/回) 食間経口投与：9mg/kg (最大350mg)/回1日2回 	—	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：2-6mg/kg (最大300mg)/回1日1回 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：50-70mg/m² (最大70mg)/回1日1回 (loading dose：初日のみ 70mg/m² [最大70mg]/回) 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴静注：2.5-5mg/kg/回1日1回
		第二選択薬	—	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上で体重≥50kg 点滴静注：4mg/kg/回1日2回 (loading dose：初日のみ 6mg/kg/回) 食間経口投与：200mg (最大300mg)/回1日2回 	—	—	—	—	—

する感受性が低いため注意が必要である。

- (c) エキノキャンディン系薬とITCZとPSCZはいずれも二次治療として侵襲性アスペルギルス症に対して有用であり、VRCZやL-AMBに治療抵抗性、あるいは不耐容の症例に対する第二選択薬に位置づけられる¹²²⁻¹²⁸)。作用機序の異なる抗真菌薬の併用による治療成績の改善も期待され、初期治療としてのVRCZとエキノキャンディン系薬との併用療法の有効性が報告されており¹²⁹)、重症例においては考慮に値する。また十分なエビデンスはないが、L-AMBとエキノキャンディン系薬も選択肢として考え得る¹³⁰)。なお国内では抗真菌薬の併用療法はいずれも保険適用外である。またPSCZはアスペルギルス症への治療は国内では未承認であるが、二次治療での使用が考慮される。
- (d) 単独療法で十分な効果が得られない症例や不耐容の症例に対するサルベージ療法としての併用療法の有用性も示唆されており¹³¹⁻¹³³)、現行の治療への新たな抗真菌薬の追加、あるいは現行の治療とは異なるクラスの抗真菌薬の組み合わせなどを患者毎に検討する。ただし、国内において抗真菌薬の併用療法は保険適用外である。
- (e) 近年、アスペルギルス症の原因菌種の解析において遺伝子学的同定の発達に伴い、形態学的には従来の菌種と鑑別困難な、いわゆる隠蔽種の存在が指摘されている。分離された全アスペルギルス属菌の約10-12%が隠蔽種との報告もある^{134, 135})。これらのアスペルギルス隠蔽種においては薬剤感受性パターンが異なり、トリアゾール系薬やL-AMBに耐性のことがあるので注意を要する¹³⁶)。
- (f) デブリドマンが可能な局所性病変に関しては外科的切除を検討する²⁰)。特に、侵襲性の副鼻腔病変や局所性の皮膚病変のデブリドマンに関する、IDSAのアスペルギルス症ガイドラインでの推奨度は、strong recommendation; low-quality evidenceとなっている²⁰)。抗真菌薬治療に不応性の限局性肺病変についても外科的切除を検討する。その他、中枢神経系病変、大血管や心膜に接する病変、出血コントロール困難な病変や、胸膜腔や胸壁への浸潤を伴う病変でも外科的介入が有効な場合がある。なお、移植前の単発性病変に対する外科切除の適応については、病巣部位、切除範囲、血液疾患に対する治療遅延の許容度、併存疾患、performance status、切除意義などを考慮し、個々に決定する²⁰)。
- (g) 患者の疾患や病状に応じて、G-CSFの投与、顆粒球輸注(保険適用外)、免疫抑制療法の減弱、ステロイドの減量あるいは中止なども考慮する^{3, 20})。抗真菌薬による治療に不応あるいは効果が期待できない難治例においては、顆粒球輸注も考慮されるが、顆粒球輸注による急性肺障害に注意が必要である。特にL-AMBまたはAMBが顆粒球輸注に関連した肺障害を増強する可能性が報告されており¹³⁷)、顆粒球輸注中のL-AMBまたはAMBの投与は禁忌となっている。
- (h) 治療に奏効している場合でも早期は画像所見が増悪することが多く、また好中球の回復により画像所見が増悪する可能性がある¹³⁸)。抗真菌薬による治療期間に決まったものではなく、通常は月～年単位の期間が必要であり、最低でも6-12週間だが、免疫不全患者では免疫抑制が持続する間は病変が消失するまで治療を継続する^{1, 20})。

3. ムーコル症

- (a) 生前診断が困難であること、臨床上類似点の多い侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬であるVRCZが無効であることを念頭に置き、臨床経過や検査所見からムーコル症を否定できない場合は、高用量のポリエン系薬を開始する^{116, 139, 140})。腎毒性や中枢神経系への移行の観点から、AMBよりもL-AMBが推奨される。
- (b) アスペルギルス症よりも抗真菌薬への反応性が不良な場合が少なくないため、成人・小児ともL-AMB 5mg/kg以上の投与が推奨される^{1, 3, 116, 139, 140})。エキスパートオピニオンとしては、7.5～10mg/kgによる治療も推奨されているが⁶³)、L-AMB 10mg/kgを用いた初期治療の有用性は立証されておらず¹⁴¹)、国内承認用量5mg/kgとなっている。ただし、中枢病変がある場合には、L-AMB 10mg/kgの投与が推奨される^{139, 140})が、国内では適応外である。

治療開始の遅れが致死経過に直結する可能性が高いため、可及的速やかに治療を開始することが重要で^{33, 142)}、発症から治療開始までの期間が5日を越えると死亡率が2倍になるとの報告がある³³⁾。

- (c) In vitro のデータでは、AMBとPSCZが最も効能を有する薬剤である^{143, 144)}。L-AMBが第一選択薬であるが、PSCZはサルベージ療法として有用であり^{145, 146)}、L-AMBに治療抵抗性もしくは不耐応の症例における第二選択薬として推奨される。PSCZは内服もしくは点滴静注にて初日は300mgを2回投与、2日目以降は300mgの1日1回投与が推奨される¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾。
- (d) 抗真菌薬の併用に関するエビデンスは不十分であり、特に初期治療における併用療法の意義は明らかでない¹⁵⁰⁾。しかし、L-AMB単独で十分な効果が得られない場合や高用量のL-AMBに不耐容の場合は、L-AMBとエキノキャンディン系薬との併用を考慮してもよい^{116, 140)}。L-AMBと鉄キレート剤であるデフェラシロックスとの併用については、根拠となる前方視的無作為化比較試験において、L-AMB単独群とデフェラシロックス両群の患者背景の違いなどあり、結論は明確でないが、現時点では推奨されない¹⁵¹⁾。
- (e) 可能な限り外科的切除を検討することが推奨される。特に副鼻腔病変に対するデブリドマンの有効性が報告されている¹⁵²⁾。単発性肺病変についても切除を考慮してもよい¹⁵³⁾。小児においても、治療成績の向上にはL-AMBの投与とともに適切な外科的治療が重要であることが示されている^{154, 155)}。
- (f) 治療期間に関する一定の見解は得られていないが、画像所見が完全に改善しリスク因子が解除されるまで(免疫抑制薬投与終了までなど)、少なくとも6~8週間以上の継続が推奨される^{139, 140)}。

4. その他の侵襲性真菌感染症

- (a) 播種性トリコスポロン症は、カンジダ血症と病態が酷似しているが、カンジダ症に対する第一選択薬であるエキノキャンディン系薬が無効である点に注意を要する。トリアゾール系薬、特にVRCZに対する感受性が良好であり、治療成功例も報告されており、推奨される^{156, 157)}。
- (b) フサリウム症やスケドスポリウム症は比較的稀な感染症であり、標準的治療法は確立していない。播種性フサリウム症では、全身性の皮膚の小結節が初発症状となることが多く、また血液培養が陽性化しやすい特徴を有する^{158, 159)}。フサリウム症は、VRCZやL-AMBによる初期治療での治療成功例が報告されており、推奨される^{160, 161)}。またPSCZはフサリウム症へのサルベージ療法の有用性が報告されている¹⁶²⁾。スケドスポリウム症は、ポリエン系薬(AMBおよびLAMB)は無効であり、VRCZが推奨される^{160, 163)}。一部の症例では外科的切除も推奨される¹⁶⁰⁾。

Ⅷ. ニューモシスチス症

- (a) 同種移植患者では、ニューモシスチス肺炎(pneumocystis pneumonia: PCP)予防として、ST合剤(1錠あるいは1g顆粒中トリメトプリム80mg/スルファメトキサゾール400mg)の投与が推奨される^{1, 12, 164-166)}。予防における至適投与量や投与方法は確立していないが、一般に、1回1錠で1日1回の連日投与、1回2錠で1日2回の週2回投与、あるいは1回1錠で1日2回の週3回投与などが行われる。小児では、トリメトプリムとして1日量4~6mg/kgを2回に分割で、3日投薬4日休薬あるいは隔日投薬で経口投与する。ST合剤不耐例では、アトバコンまたはペンタミジン吸入を用いてもよいが、効果の観点から可能な限りST合剤の継続を試みるのが好ましい¹⁶⁶⁾。また、*Toxoplasma gondii*をはじめとした他の病原体による感染症の予防の観点からもST合剤が好ましい^{12, 167, 168)}。予防投与期間は確立していないが、造血幹細胞に対する毒性を考慮し、移植前と、生着後から開始し、少なくとも6ヶ月以上免疫抑制薬終了まで継続するのが一般的である¹⁶⁹⁾。ただし、生着前の発症例に関する報告もあることから、細胞性免疫不全が想定される治療歴がある

患者では、移植前の予防投与を積極的に検討する。プリンアナログや高用量のステロイドなどを用いた強力な治療・前処置を用いる白血病、リンパ腫や骨髄腫の患者では自家移植においても予防投与を考慮する¹²⁾。

- (b) 移植患者におけるPCPは、発熱、乾性咳嗽や呼吸困難を伴って急速な経過を辿り、重篤な呼吸不全に陥ることも多い。典型的な画像所見は両側性のすりガラス陰影だが、肺葉性浸潤影や多発結節影などを呈することもある。病原体である *Pneumocystis jirovecii* は培養不可であるため、診断は直接検鏡による菌体の証明と遺伝子検査が主体となる。最も望ましい検体はBALFだが¹⁷⁰⁾、喀痰(特に誘発喀痰)、肺組織なども用いられる。移植患者(非HIV患者)では菌量が少なく検鏡での確定診断が困難な場合も多いため、PCR法が必要となる場合もある。血清β-D-グルカンは、PCPの診断において感度90%以上、特異度80%以上と補助診断として非常に有用であるが^{171, 172)}、いずれもHIV患者を含む患者群での研究であり、血液疾患患者に限ったデータが乏しい。また、PCP特異的ではなく、治療効果の指標ともならない点にも留意する。なお、2019年に改訂されたEORTC/MSG診断基準では、血清β-D-グルカンはニューモシスチス肺炎に関する基準に追加された(表5)²⁸⁾。
- (c) 造血細胞移植患者におけるPCP治療の根拠となるデータは乏しいため、HIV患者における推奨に準ずる。酸素化能で重症度を判定する。成人・小児ともトリメトプリム換算で1日量15~20mg/kgのST合剤を3~4回に分けて点滴または経口投与が推奨される^{1, 173, 174)}。治療期間は、14日とされることも多いが、少なくとも重症例ではHIV患者に準じて21日間投与も考慮する¹⁷³⁾。ST合剤不耐例ではアトバコンやペンタミジンが用いられるが、アトバコンは吸収効率の観点から消化管GVHD症例には好ましくない可能性があり、ペンタミジンは副作用の観点から完遂困難な場合も多い。PaO₂ 70Torr未満の中~高度の呼吸不全を呈するHIV患者におけるステロイド併用の有効性を示唆する報告があるが¹⁷⁵⁾、非HIV患者におけるエビデンスは乏しいため、血液疾患においては、ステロイドの併用はルーチンでは推奨せず¹⁷³⁾、症例毎に検討すべきだと考えられる。

表5. EORTC/MSGの診断基準(ニューモシスチス)

確定診断例 (Proven diagnosis)
組織、BALF、喀痰において通常の又は蛍光免疫染色を用いた検鏡による菌体の検出
臨床診断例 (Probable diagnosis) : 宿主因子 + 臨床的基準 + 菌学的基準
可能性例 (Possible diagnosis) : 宿主因子 + 臨床的基準 (菌学的基準なし)
【宿主因子】
1) CD4 リンパ球低値 (<200/μL)
2) T細胞傷害性薬剤(抗腫瘍療法、抗炎症又は免疫抑制療法)の暴露
3) 過去60日以内にプレドニン換算で0.3mg/kg日相当以上のステロイドを2週間以上使用
4) 臓器移植
【臨床的基準】
● 両側性のすりガラス状陰影、コンソリデーション、小結節、一側性、肺葉性又は結節状(空洞の有無は問わない)の浸潤影、多発浸潤影、粟粒パターンなど、矛盾しない放射線学的特徴
● 胸部X線又はCT上、コンソリデーション、小結節、一側性の浸潤影、胸水、嚢胞性病変などの放射線学的異常を伴う呼吸器症状(咳嗽、呼吸困難、及び低酸素血症)
【菌学的基準】
● 血清β-D-グルカン
● 気道検体における定量PCR
BALF、気管支肺胞洗浄液

IX. 今後の動向

現時点で国内未承認の薬剤・検査に関して、海外における知見・推奨を以下にまとめる。

- (a) 侵襲性真菌感染症の一次予防として、isavuconazoleの有用性が検討され、比較的良好な結果が得られているが、現時点では他の抗真菌薬との大規模比較試験は実施されておらず、更なる検討が必要である^{176, 177)}。
- (b) 侵襲性カンジダ症に対するanidulafunginの有用性が報告され¹⁷⁸⁾、米国及び欧州のガイドラインでは、他のエキノキャンディン系薬同様、第一選択薬として推奨されている^{14, 116)}。侵襲性カンジダ症に対するisavuconazoleとCPFGの比較試験において、isavuconazoleのエキノキャンディン系薬に対する非劣性は証明されなかった¹⁷⁹⁾。
- (c) 侵襲性アスペルギルス症に対する初期治療として、isavuconazoleの有用性が報告されており¹⁸⁰⁾、欧州のガイドラインでは、第一選択薬として推奨されている¹¹⁶⁾。また、anidulafunginのVRCZとの併用が評価され¹²⁹⁾、今後併用療法に関して更なるエビデンスの蓄積が期待される。
- (d) ムーコル症に対する初期治療として、isavuconazole有用性が報告されており¹⁸¹⁾、グローバルガイドラインでは、初期治療及びサルベージ療法において、選択薬の1つとして推奨されている¹⁸²⁾。*In vitro*のデータでは、isavuconazoleは、AMB及びPSCZと共に、最も効能を有する薬剤である¹⁸³⁾。
- (e) カンジダ主要5菌種(*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*)を4時間程度で同定可能とするT2Candidaが¹⁸⁴⁾、2019年改訂のEORTC/MSGの診断基準で、カンジダ症の診断における菌学的基準として加わったが²⁸⁾、国内ではまだ実用化されていない。
- (f) 2020年、国内においてもPSCZが使用できるようになった。ただし、成人にのみ適応が認められ、現状では小児には未承認である。海外のガイドラインでは、13歳以上の小児においては成人と同量で投与可能と記載されている⁴⁾。しかし、いずれのガイドラインにおいても、13歳未満の小児に対して推奨はしておらず、適切な用量設定もされていない。トリアゾール系薬は成人と小児とでは薬物動態が異なるため、小児に対して成人量から安易に体重換算でPSCZを投与してはならない。今後、小児における薬物動態の解析が行われ、有用性や安全性の検討がなされることを期待したい。
- (g) 国内では保険適用外ではあるが、侵襲性アスペルギルス症に対する初期治療として、VRCZに対するPSCZの非劣性が証明されている¹²⁰⁾。

謝 辞

本ガイドライン策定にあたり、トリアゾール系抗真菌薬の薬物相互作用に関してご意見・ご助言いただきました同志社女子大学薬学部臨床薬剤学の森田邦彦先生、松元加奈先生に深謝いたします。

参考文献

1. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 東京: 協和企画; 2014.
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 小児領域改訂版. 東京: 協和企画; 2016.
3. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia

- (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15 (8) :e327-340.
4. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25 (9) :1096-1113.
 5. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol.* 2020;38 (27) :3205-3216.
 6. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 2017;35 (18) :2082-2094.
 7. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (8) :1091-1100.
 8. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20 (6) :872-880.
 9. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10 (7) :494-503.
 10. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2006;108 (9) :2928-2936.
 11. Kume H, Yamazaki T, Togano T, 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 (2) :117-127.
 12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15 (10) :1143-1238.
 13. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 (1) :O50-57.
 14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62 (4) :e1-50.
 15. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *The Journal of infectious diseases.* 1997;175 (6) :1459-1466.
 16. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47 (8) :1041-1050.
 17. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20 (8) :1080-1088.

18. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003;102 (3) :827–833.
19. Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73 (12) :3221–3230.
20. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63 (4) :e1–e60.
21. Portugal RD, 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 (23) :3849–3854.
22. Kimura S, Oshima K, Sato K, 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 (10) :1355–1361.
23. Kanda Y, Kimura SI, Iino M, et al. D-Index-Guided Early Antifungal Therapy Versus Empiric Antifungal Therapy for Persistent Febrile Neutropenia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38 (8) :815–822.
24. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112 (11) :2493–2499.
25. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect*. 2006;63 (3) :246–254.
26. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone marrow transplantation*. 2007;39 (7) :425–429.
27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. 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 (12) :1813–1821.
28. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71 (6) :1367–1376.
29. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (3) :265–273.
30. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008;121 (5) :e1286–1294.
31. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (3) :373–379.
32. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49 (9) :3640–3645.
33. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have

- zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47 (4) :503–509.
34. Marr KA, Bow E, Chiller T, et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2009;44 (8) :483–487.
 35. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. *Bone marrow transplantation*. 2011;46 (5) :709–718.
 36. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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 (4) :e56–93.
 37. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*. 2014;44 (12b) :1298–1314.
 38. Yoshida K, Shoji H, Takuma T, et al. Clinical viability of Fungitell, a new (1→3)-beta-D-glucan measurement kit, for diagnosis of invasive fungal infection, and comparison with other kits available in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2011;17 (4) :473–477.
 39. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. beta-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis*. 2012;54 (5) :633–643.
 40. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone marrow transplantation*. 2012;47 (6) :846–854.
 41. Angebault C, Lanternier F, Dalle F, et al. Prospective Evaluation of Serum beta-Glucan Testing in Patients With Probable or Proven Fungal Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3 (3) :ofw128.
 42. Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49 (2) :721–727.
 43. Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, et al. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. *Med Mycol*. 2006;44 (3) :267–272.
 44. Son HJ, Sung H, Park SY, et al. Diagnostic performance of the (1-3)-beta-D-glucan assay in patients with *Pneumocystis jirovecii* compared with those with candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and tuberculosis, and healthy volunteers. *PLoS One*. 2017;12 (11) :e0188860.
 45. Sunamura EI, Iwasaki M, Shiina S, et al. A novel enzyme immunoassay for the measurement of plasma (1→3)-beta-D-glucan levels. *J Immunol Methods*. 2020:112872.
 46. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116 (24) :5111–5118.
 47. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190 (3) :641–649.
 48. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, 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. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42 (6) :2733–2741.

49. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 (12) :CD007394.
50. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;61 (2) :411-416.
51. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan and its kinetics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect.* 2015;70 (5) :520-540.
52. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis.* 2009;49 (11) :1688-1693.
53. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *Journal of clinical microbiology.* 2012;50 (4) :1258-1263.
54. Duarte RF, Sanchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014;59 (12) :1696-1702.
55. Vena A, Bouza E, Alvarez-Uria A, et al. The misleading effect of serum galactomannan testing in high-risk haematology patients receiving prophylaxis with micafungin. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23 (12) :1000.e1001-1000.e1004.
56. Maertens J, Buve K, Theunissen K, et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer.* 2009;115 (2) :355-362.
57. Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, et al. The serum galactomannan index predicts mortality in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (7) :1001-1004.
58. Koo S, Bryar JM, Baden LR, et al. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis. *Journal of clinical microbiology.* 2010;48 (4) :1255-1260.
59. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17 (3) :796-805.
60. Nucci M, Nouer SA, Graziutti M, et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis.* 2010;51 (11) :1273-1280.
61. Archibald S, Park J, Geyer JR, et al. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20 (1) :5-10.
62. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30 (35) :4427-4438.
63. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011;118 (5) :1216-1224.
64. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013;56 (9) :1284-1292.
65. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med.* 1988;108 (1) :88-100.
66. David N. Gilbert HFC, Michael S. Saag, Andrew T. Pavia. *The Sanford Guide to Antimicrobial*

- Therapy 2020 (50th edition) : Sperryville, VA, USA : Antimicrobial Therapy, Inc.
67. Luo X, Li T, Yu Z, et al. The impact of azole antifungal drugs on imatinib metabolism in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2019;49 (7) :753–761.
 68. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103 (4) :1557–1559.
 69. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol*. 2009;90 (1) :103–107.
 70. ECIL-6 Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. [cited 2020 Nov.04]. Available from: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>.
 71. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2009;44 (6) :371–374.
 72. Marshall WL, McCrea JB, Macha S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Letermovir Coadministered With Azole Antifungals (Posaconazole or Voriconazole) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018;58 (7) :897–904.
 73. 日本化学療法学会/日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編. 抗菌薬TDMガイドライン改訂版第2版. 東京: 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本TDM学会; 2016.
 74. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356 (4) :335–347.
 75. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356 (4) :348–359.
 76. Nguyen MH, Davis MR, Wittenberg R, et al. Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudohyperaldosteronism. *Clin Infect Dis*. 2020;70 (12) :2593–2598.
 77. Davis MR, Nguyen MH, Gintjee TJ, et al. Management of posaconazole-induced pseudohyperaldosteronism. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75 (12) :3688–3693.
 78. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ*. 2001;322 (7286) :579–582.
 79. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, et al. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1991;40 (2) :302–308.
 80. Raad I, Hanna H, Osting C, et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23 (1) :41–43.
 81. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17 (6) :360–364.
 82. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植学会ガイドライン 移植後早期の感染管理第4版. 2017年9月 [Available from: https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_01_kansenkanri_ver04.pdf].
 83. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171 (6) :1545–1552.
 84. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326 (13) :845–851.
 85. Imataki O, Kami M, Kim SW, et al. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone marrow transplantation*.

- 2004;33 (12) :1173–1179.
86. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, 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 (6) :2055–2061.
 87. Mihara A, Mori T, Aisa Y, et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64 (1) :89–91.
 88. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39 (10) :1407–1416.
 89. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, 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 (9) :705–713.
 90. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*. 2004;103 (4) :1527–1533.
 91. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol*. 2003;21 (24) :4615–4626.
 92. Mori M, Kobayashi R, Kato K, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59 (2) :1004–1013.
 93. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155 (3) :318–327.
 94. Campen CJ, Vogel WH, Shah PJ. Managing Drug Interactions in Cancer Therapy: A Guide for the Advanced Practitioner. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8 (6) :609–620.
 95. Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, et al. Voriconazole Vs. Itraconazole for Antifungal Prophylaxis in Patients with GVHD: A Randomized Trial. 2014 [cited 2020 Nov.04]. Available from: [https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(13\)00688-5/fulltext](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(13)00688-5/fulltext).
 96. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46 (9) :1401–1408.
 97. Liu F, Wu T, Wang JB, et al. Risk factors for recurrence of invasive fungal infection during secondary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15 (3) :243–250.
 98. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 2010;95 (10) :1762–1768.
 99. Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, et al. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61 (3) :734–742.
 100. de Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone marrow transplantation*. 2007;40 (3) :245–249.
 101. Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial

- antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20 (8) :1198–1203.
102. Walsh TJ, Finberg RW, 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*. 1999;340 (10) :764–771.
 103. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351 (14) :1391–1402.
 104. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, 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. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135 (6) :412–422.
 105. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346 (4) :225–234.
 106. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46 (4) :1032–1037.
 107. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (8) :1042–1051.
 108. Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, et al. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60 (2) :350–355.
 109. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29 (5) :415–420.
 110. Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol*. 2011;90 (10) :1209–1217.
 111. Yoshida M, Tamura K, Imamura M, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders. *Ann Hematol*. 2012;91 (3) :449–457.
 112. Oyake T, Kowata S, Murai K, et al. Comparison of micafungin and voriconazole as empirical antifungal therapies in febrile neutropenic patients with hematological disorders: a randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2016;96 (6) :602–609.
 113. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) . *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:53–67.
 114. 日本医真菌学会. 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013. 東京: 春恒社.
 115. Cornely OA, Marty FM, Stucker F, et al. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses*. 2011;54 (6) :e838–847.
 116. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102 (3) :433–444.

117. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366 (9495) :1435–1442.
118. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347 (6) :408–415.
119. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55 (8) :1080–1087.
120. Maertens JA, Rahav G, Lee DG et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021; 397: 499–509.
121. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial) . *Clin Infect Dis*. 2007;44 (10) :1289–1297.
122. Hiemenz JW, Raad, II, Maertens JA, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29 (11) :1387–1394.
123. Cornely OA, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, et al. Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55 (12) :5798–5803.
124. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis*. 2001;33 (8) :e83–90.
125. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50 (2) :658–666.
126. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (1) :2–12.
127. Raad, II, Hanna HA, Boktour M, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia*. 2008;22 (3) :496–503.
128. Fortun J, Gioia F, Cardozo C, et al. Posaconazole salvage therapy: The Posifi study. *Mycoses*. 2019;62 (6) :526–533.
129. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162 (2) :81–89.
130. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial) . *Cancer*. 2007;110 (12) :2740–2746.
131. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39 (6) :797–802.
132. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2014;28:80–94.
133. Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological

- patients: the SEIFEM real-life combo study. *Mycoses*. 2014;57 (6) :342–350.
134. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47 (10) :3138–3141.
 135. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Pelaez T, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57 (7) :3380–3387.
 136. Toyotome T. Causative Agents of Aspergillosis Including Cryptic *Aspergillus* Species and *A. fumigatus*. *Med Mycol J*. 2016;57 (4) :J149–J154.
 137. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, et al. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med*. 1981;304 (20) :1185–1189.
 138. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19 (1) :253–259.
 139. Cornely OA, Arkan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:5–26.
 140. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98 (4) :492–504.
 141. Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70 (11) :3116–3123.
 142. Kontoyiannis DP, Azie N, Franks B, et al. Prospective antifungal therapy (PATH) alliance ((R)): focus on mucormycosis. *Mycoses*. 2014;57 (4) :240–246.
 143. Vitale RG, de Hoog GS, Schwarz P, et al. Antifungal susceptibility and phylogeny of opportunistic members of the order mucorales. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50 (1) :66–75.
 144. Drogari-Apiranthitou M, Mantopoulou FD, Skiada A, et al. In vitro antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of amphotericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67 (8) :1937–1940.
 145. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50 (1) :126–133.
 146. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;42 (7) :e61–65.
 147. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71 (6) :1747.
 148. Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58 (7) :3610–3617.
 149. Cornely OA, Robertson MN, Haider S, et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72 (12) :3406–3413.
 150. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, et al. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 (9) :811 e811–811 e818.

151. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox–AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67 (3) :715–722.
152. Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbito-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 (5) :O336–339.
153. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57 (4) :1044–1050.
154. Dehority W, Willert J, Pong A. Zygomycetes infections in pediatric hematology oncology patients: a case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31 (12) :911–919.
155. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26 (8) :723–727.
156. Fournier S, Pavageau W, Feuillhade M, et al. Use of voriconazole to successfully treat disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21 (12) :892–896.
157. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:76–98.
158. Venditti M, Micozzi A, Gentile G, et al. Invasive *Fusarium solani* infections in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis*. 1988;10 (3) :653–660.
159. Yu J, Chen Y, Fang J, et al. Successful treatment of disseminated fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98 (26) :e16246.
160. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:27–46.
161. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54 (10) :4446–4450.
162. Raad, II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42 (10) :1398–1403.
163. Husain S, Munoz P, Forrest G, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40 (1) :89–99.
164. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82 (9) :1052–1059.
165. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (3) :CD005590.
166. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71 (9) :2397–2404.
167. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28 (4) :283–292.
168. Amikura T, Kikuchi T, Kato J, et al. Toxoplasmosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of serostatus-based management. *Transpl Infect Dis*. 2020:e13506.

169. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. 1992;10 (3) :267-272.
170. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2016;71 (9) :2386-2396.
171. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. Journal of clinical microbiology. 2012;50 (1) :7-15.
172. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013;19 (1) :39-49.
173. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2016;71 (9) :2405-2413.
174. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019: ライフサイエンス出版; 2019.
175. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015 (4) :CD006150.
176. Stern A, Su Y, Lee YJ, et al. A Single-Center, Open-Label Trial of Isavuconazole Prophylaxis against Invasive Fungal Infection in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26 (6) :1195-1202.
177. Bose P, McCue D, Wurster S, et al. Isavuconazole as Primary Anti-Fungal Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-Label, Prospective, Phase II Study. Clin Infect Dis. 2020:doi: 10.1093/cid/ciaa1358.
178. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356 (24) :2472-2482.
179. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. Clin Infect Dis. 2019;68 (12) :1981-1989.
180. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387 (10020) :760-769.
181. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16 (7) :828-837.
182. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019;19 (12) :e405-e421.
183. Verweij PE, Gonzalez GM, Wiedrhold NP, et al. In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 mucorales isolates collected at study centers in eight countries. J Chemother. 2009;21 (3) :272-281.
184. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. Clin Infect Dis. 2015;60 (6) :892-899.

利益相反の開示

「真菌感染症の予防と治療 (第2版)」の利益相反の開示

〈日本造血細胞移植学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)について、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2018年1月1日～2020年12月31日

真菌感染症の予防と治療 (第2版) 部会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
森 有紀					
			アステラス製薬* 中外製薬* 協和キリン* 大日本住友製* 日本新薬*		
神田 善伸					MSD ファイザー アステラス製薬 セルジーン ノバルティスファーマ 大塚製薬 エーザイ 大日本住友製薬 中外製薬 ヤンセンファーマ
		セルジーン	大日本住友製薬 武田薬品 アステラス製薬 協和キリン 小野薬品 中外製薬		
森 毅彦					ファイザー
			旭化成 協和キリン* 中外製薬*		
小林 良二					
木村 俊一					旭化成ファーマ
福島 啓太郎					
康 秀男					
		中外製薬 武田薬品工業	武田科学振興財団 協和キリン* 中外製薬*		

小宅 達郎					
			中外製薬		
岡本 晃直					

*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

令和2学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					武田薬品工業 大塚製薬 MSD セルジーン ブリistol・マイヤーズ スクイブ アステラス製薬 アムジェン アヅヴィ
長谷川 大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ 小野薬品工業 武田薬品工業
澤 正史					ノバルティスファーマ ブリistol・マイヤーズ スクイブ セルジーン
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					大塚製薬 大日本住友製薬株 中外製薬 ノバルティスファーマ

杉田 純一					
賀古 真一					
錦織 桃子		大日本住友製薬	エーザイ (株) ポプリ* エーザイ* 協和キリン* 中外製薬* アステラス製薬* 金氏高麗人参(株)* 武田薬品工業*		
南谷 泰仁					大塚製薬
福原 規子					協和キリン 中外製薬 HUYA Bioscience
		アッヴィ Incyte corporation エーザイ 小野薬品工業 ギリアドサイエンシズ セルジーン ソレイジアファーマ 中外製薬 バイエル薬品	協和キリン アステラス製薬		

*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業				
中外製薬	協和キリン	アステラス製薬	ノバルティスファーマ	大日本住友製薬
富士製薬工業	日本新薬	セルジーン	グラクソ・スミスクライン	大原薬品工業
武田薬品工業	ブリistol・マイヤーズスクイブ	MSD	エーザイ	日本化薬
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名				
なし				

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 真菌感染症の予防と治療 (第2版) 部会

- * 森 有紀 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)
神田 善伸 (自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター・血液科)
森 毅彦 (東京医科歯科大学・血液内科)
小林 良二 (札幌北楡病院・思春期科)
木村 俊一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
福島啓太郎 (獨協医科大学・小児科学)
康 秀男 (大阪市立大学大学院医学研究科・血液腫瘍制御学)
小宅 達郎 (岩手医科大学・血液腫瘍内科)
岡本 晃直 (藤田医科大学・血液内科)

* 部会長

編集

令和2学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和2年3月～)

- * 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)
上村 智彦 (原三信病院・血液内科)
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)
梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)
杉田 純一 (北海道大学病院・検査・輸血部)
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)
福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

* 委員長

日本造血・免疫細胞療法学会 真菌感染症の予防と治療 (第2版)

発行日 令和3年9月13日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会