

オフ値について、国際的な統一基準はないが、わが国でも、血液疾患領域での感度を上昇させることを目的として、0.5をカットオフ値としている。臓器移植を対象とした3つの研究（カットオフ値は0.5~1.0）を検討したメタアナリシスでは、感度22%、特異度84%と、血液疾患を対象としたものと比べ低い感度を示した⁶⁶⁾。検討された症例数は少ないがCOPDなどの非血液疾患でも、IPAでの血中のGM抗原の検査の感度は血液疾患領域に比べ低いと報告されている^{67,68)}。したがって、現時点では、IPAに対する血中GM抗原検査の有用性やカットオフ値は、造血幹細胞移植後や好中球減少を呈する血液疾患に限られており、その他の疾患領域では確立されていないと考えてよい。

最近では、BALF中のGM抗原検査の意義について検討されており、IPAにおける感度は多くの研究で70%をこえている⁶⁹⁻⁷²⁾。血液疾患を26%含む251例のGM抗原検査のカットオフ値の検討では、カットオフ値を0.8とした場合の感度は86%、特異度は91%、0.5とした場合の感度は93%、特異度は87%であり⁶⁹⁾、IPAの診断について、BALF中GM抗原検査のカットオフ値も0.5とするのが妥当であると思われる。また、COPDなどの非血液疾患において、血清と比較してBALFでのGM検査の感度が高いとする報告がある⁷³⁾。ただし、アスペルギルス属が定着している場合や、BALF中にGMの汚染がある場合は臨床的偽陽性を示すので注意が必要である。

血中の β -D-グルカン測定は侵襲性真菌症の診断補助検査として有用であるが、本症に特異的な検査ではないことに注意を要する。これまでの報告ではIPAにおいても有用であるとする報告があるが、感度は30~90%と報告によりばらつきがある⁷⁴⁻⁷⁷⁾。血中のPCR法も、本症の診断に有用であるとの報告がある⁷⁸⁻⁸⁰⁾ものの、検査の方法について標準化がされていない。BALFのPCR検査も、BALF中のGM抗原検査と同様に有用であるとのメタアナリシスもあるが⁸¹⁾、血中のPCR検査同様、方法は標準化されていない。

II. 治療

抗真菌薬が投与された血液疾患を多く含む423例の観察研究では、EORTC/MSGの基準による侵襲性アスペルギルス症（invasive aspergillosis: IA）のprovenが4例、probableが69例、possible侵襲性真菌症が81例であった⁸²⁾。その他の研究でもIPAのproven症例は少ない^{83,84)}。また、12週後の死亡率は、proven/probableで18%、possibleの侵襲性真菌症で9%と、proven/probableとpossibleで異なってくる⁸²⁾。本ガイドラインでは、確定診断例と臨床診断例には標的治療を推奨する。疑い例も診断精度向上のための検査を行いながら、標的治療に準じた治療開始を推奨する^{42,82,85)}。いずれの診断クライテリアにも当てはまらない場合、IPAの治療をすべきかどうかは、個々の症例ごとの判断が必要である。標的治療や経験的治療を行う場合は、予防薬として使用されている薬剤とは別の系統の薬剤の使用を考慮する。

2002年に海外から発表された277例のproven/probableのIPAの標的治療に対するVRCZとAMPH-Bのランダム化比較試験では、12週目の有効率と生存率は、VRCZ群では53%、71%であり、AMPH-B群の32%、58%に比べ有意に優れていた⁸⁶⁾。また、重篤な副作用の発生率はVRCZ群で有意に少なかった。この研究から、IPAの標的治療ではVRCZが第一選択薬として推奨される。VRCZの有効血中濃度はトラフ値で1~2 μ g/mL以上で有効性が期待できると報告されている⁸⁷⁻⁹²⁾。一方、血中濃度の上昇による肝機能障害⁹³⁻⁹⁵⁾、神経障害⁹²⁾が報告されている。特に、VRCZのトラフ値4 μ g/mL以上が持続する場合は、肝機能の悪化に注意が必要である⁹⁵⁾。日本人を対象とした遺伝子解析では、VRCZの代謝能が欠損あるいは低下しているpoor metabolizerの頻度が20%程度であり、欧米人に比べ高率であることが報告されている⁹⁶⁾。日本人の検討では、poor metabolizerではVRCZの血中濃度が高値になるとの小児での報告や、因果関係が否定できない有害事象の発現頻度が多くなるとの報告⁹⁸⁾がある。さらに、本剤では併用が禁忌、あるいは注意すべきとされる薬剤が多く、薬物相互作用に注意を払う必要がある。日本での造血幹細胞移植患者を対象とした研究では、タクロリムス単独投与群と比較し、併用群ではタクロリムスの体重あたりの血中濃度比が約2倍に上昇することが報告されている⁹⁹⁾。タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬にVRCZを併用する場合は、カルシニューリン阻害薬の減量が勧められる^{99,100)}。また、VRCZには、代謝が極めて速いultrarapid metabolizerの存在も報告されている^{101,102)}。日本人に対し本剤を効果的かつ安全に使用するために、本ガイドラインではTDMを行うことを推奨する。VRCZは経口投与でも注射薬とほぼ同等のbioavailabilityが得られることより、経口投与が可能であれば経口投与への変更^{103,104)}を考慮してよい。ただし、食後投与ではbioavailabilityが約20%低下することが報告されており¹⁰⁵⁾、食後の投与は望ましくない。

2007年に発表された201例のIPAに対するL-AMBの標準用量と高用量を比較するランダム化二重盲検試験では、3mg/kg/day（標準用量）の有効率は50%、生存率は72%、10mg/kg/day（高用量）の有効率は46%、生存率は59%で両投与量群間に有意差はなく、副作用は高用量群で多く認められた¹⁰⁶⁾。試験対象は先に述べたVRCZとAMPH-Bとの比較試験と同様もしくは重篤な症例が多いことから、L-AMBはVRCZとほぼ同等の効果が期待されると考えられ、VRCZと同様、IPAの第一選択薬と位置づけられる。特にL-AMBは、ムーコル症も含む幅広い抗真菌活性をもつため、胸部CT所見でreversed halo signが認められる場合や、十分量のアゾール系薬やキャンディ

ン系薬の投与中に新たな胸部陰影が出現した場合では、L-AMBの投与を推奨する。ただし、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場合や、*A. terreus*が原因と判明あるいは分離されることが多い施設では、VRCZを選択する¹⁰⁷⁾。

キャンディン系薬はアスペルギルス属に対する抗真菌活性を有する薬剤で、現在、わが国ではMCFGとCPFGの2剤が臨床使用可能である。2009年に発表された61例のIPAに対するCPFGの前向き研究では、6週後と12週後の生存率はそれぞれ66%、53%であった⁸³⁾。また、CPFGを第一選択薬として42例のIPAを治療した別の研究では、12週の生存率は50%と報告されている。その他、第一選択薬が無効、あるいは使用できない場合のサルベージ治療のCPFGの有効性が報告されている^{108,109)}。MCFGでのIPAの標的治療に対する検討では、サルベージ治療における有効性の報告がある¹¹⁰⁾。MCFGとCPFGは、用法用量、適応症、薬剤相互作用、タンパク結合率について若干の違いはあるが、薬剤感受性に大きな差はない。両剤の臨床的な有効性、安全性の違いについては十分に検討されていない。CPFGは初回投与量の増量（ローディングドーズ）より、早期に目標とする血中濃度に到達することが確認され¹¹¹⁾、IPAに対する多くの臨床試験はローディングドーズを用いている^{83,108,109,112)}。MCFGにおいても、ローディングドーズを提唱している報告もあるが¹¹³⁾、現時点では十分な臨床的な検討はされていない。また、IPAに対するMCFGの投与量についても、十分な比較試験は行われてはいない。MCFGの血中トラフ値は5 μ g/mL以上でIPAに対する効果が期待されると報告されているが^{114,115)}、そのためには、少なくとも1回150mg以上の投与が必要であるとの報告がある¹¹⁵⁾。わが国での最近のアスペルギルス症を対象としたMCFGの前向き試験では150mg/日が投与されていること^{116,117)}、MCFG高用量（1回200~300mg）の有効性や安全性が報告されていること¹¹⁸⁻¹²⁰⁾より、本ガイドラインでは、MCFGをIPAに対して投与する場合は、150~300mg/回/日を推奨した。ただし、高用量では肝機能障害に十分注意することが重要である¹¹⁶⁾。

ITCZは31例のIPAに対し1日400mgを2日、200mgで12日点滴静注し、カプセル剤に変更し12週投与した結果、良好な血中トラフ濃度が得られ、48%が有効であったと報告されている¹²¹⁾。ITCZには、カプセル剤、内用液、点滴静注があるが、経口薬（カプセル剤）のbioavailabilityは胃内の酸度によって一定でなく、食事^{122,123)}やH2ブロッカー¹²⁴⁾、プロトンポンプ阻害薬¹²⁵⁾などの影響を受ける。したがって迅速で確実性を求められるIPAの標的治療でITCZを選択する場合は、静注薬の使用を推奨する。経口薬にスイッチする場合はbioavailabilityの最も良好なタイミングを考慮し、カプセル剤は食直後に、内用液は空腹時に投与する。ITCZ内用液はカプセル剤よりも高い血中濃度が得られるため¹²⁶⁾、経口薬では内用液のほうが望ましい。VRCZ同様、カルシニューリン阻害薬との併用では、相互作用に注意することが必要であり^{100,127)}、さらに、臨床効果が乏しい場合や副作用が疑われる場合は、血中濃度測定（保険適応外）を考慮する。

IPAに対する治療効果の向上を期待し、さまざまな併用療法の検討が行われている。これまで、CPFGやMCFGとVRCZやL-AMBでの併用が有効だったとの報告がある^{110,128-133)}。Marrら¹²⁸⁾はIPAに対するサルベージ療法として、VRCZ単独群（31例）と、VRCZとCPFGの併用群（16例）を後ろ向きに比較した結果、併用群で死亡率が減少していたと報告している。Caillotら¹²⁹⁾は、L-AMB単独群（15例）とCPFGとL-AMBの併用群（15例）のランダム化比較試験を行った結果、併用群のほうが治療に対する反応性がよかったと報告している。最近になって、VRCZ単独群（229例）とキャンディン系薬であるanidulafungin（国内未承認薬）との併用群（230例）によるランダム化比較試験が行われた¹³⁴⁾。6週後の生存率は、統計学的な有意差はなかったものの、併用群は単独群に比べ改善する傾向にあり、特にCT画像とGM抗原陽性で診断されたprobable IPAでは併用療法の生存率が有意に優れていた。併用する場合は、作用機序の異なる2種類の抗真菌薬を用いるが、アゾール系薬とポリエン系薬の併用効果はアスペルギルス症に対しては無効との報告があり¹³⁵⁾、アゾール系薬とポリエン系薬では両者間の拮抗作用が推測されている^{136,137)}。現時点では、IPAに対する抗真菌薬の併用療法の有効性を示す成績は限られており、ルーチンに行うべきではないが、重症化や難治化が予想される症例においては、キャンディン系薬と他の抗真菌薬との併用も、選択肢の1つとして考えてよい。

FNでは、広域抗菌薬投与にもかかわらず4日以上発熱が持続する場合は、侵襲性真菌症に対する経験的治療を行う^{138,139)}。薬剤としてはアスペルギルス属とカンジダ属の両者をカバーする抗真菌薬が推奨され、1980年代の研究をエビデンスとして、長い間AMPH-Bが標準治療薬であった^{140,141)}。しかし現在は、白血病治療の寛解導入療法や造血幹細胞移植ではFLCZによる侵襲性カンジダ症の予防が行われること、IPAに対してはHEPAフィルターなどの防護環境が整備されたこと、また診断法では血清診断や画像診断が進歩してきたことのため、一律にFNに対し従来の経験的治療を行うことは無駄が多いのではないかと、という議論がある。これには、近年登場したキャンディン系薬やL-AMBが高価であるという医療経済的な背景もある。

そこでリスク因子と発熱だけではなく、GM抗原など真菌学的検査やCTでの特徴的な画像所見を参考にして抗真菌薬を開始するpre-emptiveあるいはpresumptive、diagnostic-driven therapyといった治療概念が提唱され、抗真菌薬の開始のタイミングについてさまざまな検討が行われている¹⁴²⁻¹⁴⁹⁾。Maertensら¹⁴²⁾は117例について前向き研

究した結果、GM抗原とCTを用いた早期治療によりアスペルギルス症の見落としではなく、安全性は担保され、かつ治療コストの軽減が可能であったと報告した。治療失敗例はムーコル症によるものであった。Cordonnierら¹⁴³⁾は、通常の経験的治療とpre-emptive治療群とのランダム化比較試験を行った結果、pre-emptive治療群では抗真菌薬の投与量は削減でき、真菌症による死亡率には通常の経験的治療群との差がなかったものの、真菌症の発症率が経験的治療群に比べ有意に多かったと報告している。Pre-emptive, presumptive, diagnostic-driven therapyでのモニタリングの方法や間隔については十分な検討はされておらず、現時点ではこれらについては一定の評価が得られていない。

FNに対するIPAをカバーした抗真菌薬の選択では、1999年以降、海外を中心に、大規模なランダム化比較試験が行われてきた。L-AMBとAMPH-Bでは、L-AMBは抗真菌薬の標準薬とされていたAMPH-Bと同等の有効率と副作用の軽減、ブレイクスルー真菌症の減少が報告された¹⁵⁰⁾。CPFGはL-AMBと同等の有効率と副作用の軽減が確認された¹⁵¹⁾。MCFGはFNを対象としたランダム化比較試験が行われていないが、国内外の報告¹⁵²⁻¹⁵⁵⁾から、同系統薬剤であるCPFGと同等の有効性と安全性が期待できる。VRCZは、海外のFN患者におけるランダム化比較試験においてL-AMBとの非劣性を証明できなかったものの、投与中のブレイクスルー感染症が少なかったと報告された¹⁵⁶⁾。また、103例のFN患者を対象に国内で行われた多施設前向き研究では、日本人における有効性と安全性が報告されている¹⁵⁷⁾。ITCZ点滴静注は、海外のFN患者におけるランダム化比較試験で、AMPH-Bと同等の有効率と副作用の軽減が報告されている¹⁵⁸⁾。

まとめると、血液疾患、非血液疾患にかかわらず、本ガイドラインの診断基準によるIPAの確定診断例、臨床診断例では標的治療を開始する。疑い例も、診断のための検査を行いながら標的治療を開始する。標的治療では、VRCZとL-AMBが第一選択薬となるが、それぞれの特質や副作用に注意する。FNでは、本症のリスク因子の評価と、診断のための検査を行いながら、アスペルギルスをカバーする抗真菌薬の経験的治療を行う。

文献

- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caraceni M, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME, Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A: Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SELFEM-2008 registry study. *Haematologica* **95**: 644-650, 2010.
- Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, Ota S, Koda K, Suzuki N, Yoshida M, Hirayama Y, Takimoto R, Torimoto Y, Mori A, Takahashi T, Iizuka S, Ishida T, Kobayashi R, Oda T, Sakai H, Yamamoto S, Takahashi F, Fukuhara T: Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* **96**: 748-757, 2012.
- Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA: Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* **175**: 1459-1466, 1997.
- Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C, Krcmery V, Offner F, Cordonnier C, Jehn U, Ellis M, Collette L, Sylvester R: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* **37**: 173-180, 1998.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA: Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* **100**: 345-351, 1984.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* **46**: 1813-1821, 2008.
- Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M: Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **34**: 115-121, 2004.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L: Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* **100**: 4358-4366, 2002.
- Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, Urbano-Ispizua A, Brunet S, De la Cámara R; alloPB-SCT Infectious/Non-infectious Complications Subcommittees of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH): Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk fac-

- tors in 395 patients. *Br J Haematol* **116**: 475-482, 2002.
- 10) Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA: Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* **67**: 1567-1601, 2007.
 - 11) Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupée M, Caulet-Maugendre S, Faucheux M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, Gangneux JP: Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: A 6-year survey. *Clin Infect Dis* **43**: 577-584, 2006.
 - 12) 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* **27**: 3849-3854, 2009.
 - 13) Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, Ichinohe S, Koike Y, Kohagizawa T, Mori H, Deguchi Y, Higuchi K, Wakasugi H, Sato T, Wada Y, Nagata M, Okabe N, Tatsuzawa O: Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* **167**: 1389-1394, 2008.
 - 14) Segal BH: Aspergillosis. *N Engl J Med* **360**: 1870, 2009.
 - 15) Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, Moreno A, Munoz P, Blanes M, Ramos A, Rufi G, Gurgui M, Torre-Cisneros J, Montejo M, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa A; RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation): Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* **41**: 52-59, 2005.
 - 16) Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, Melilli E, Carratalà J: Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* **44**: 2682-2685, 2012.
 - 17) Ohkubo T, Sugawara Y, Takayama T, Kokudo N, Makuuchi M: The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. *Hepatobiliary Pancreat Sci* **19**: 382-388, 2012.
 - 18) Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, Torres A: Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* **123**: 488-498, 2003.
 - 19) Grow WB, Moreb JS, Roque D, Manion K, Leather H, Reddy V, Khan SA, Finiewicz KJ, Nguyen H, Clancy CJ, Mehta PS, Wingard JR: Late onset of invasive *Aspergillus* infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* **29**: 15-19, 2002.
 - 20) Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R: Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **47**: 1176-1184, 2008.
 - 21) Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, Glupczynski Y, Installé EJ: Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* **27**: 59-67, 2001.
 - 22) Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, Cuillerier E, Fautrel B, Michelet C, Morel J, Puéchal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X; RATIO group: Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* **70**: 616-623, 2011.
 - 23) Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP: Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* **83**: 181-194, 2008.
 - 24) Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeke E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E: Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* **170**: 621-625, 2004.
 - 25) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* **45**: 205-216, 2007.
 - 26) Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, Cavanna C, Marino G, Morero S, Ossi C, Delvecchio G, Passera M, Cusumano V, David A, Bonaccorso G, Corona A, Favaro M, Vismara C, Garau MG, Falchi S, Tejada MR; ECMM-FIMUA Study Group: Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* **55**: 73-79, 2012.
 - 27) Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M: Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis* **13**: 29, 2013.
 - 28) Bulpa P, Dive A, Sibille Y: Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **30**: 782-800, 2007.
 - 29) Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S: Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. *Int J COPD* **4**: 279-287, 2009.
 - 30) Kauffman CA, Hedderwick S: Opportunistic fungal infections: filamentous fungi and cryptococcosis. *Geriatrics* **52**: 40-42, 47-49, 1997.
 - 31) Burwen DR, Lasker BA, Rao N, Durry E, Padhye AA, Jarvis WR: Invasive aspergillosis outbreak on a hematology-oncology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* **22**: 45-48, 2001.
 - 32) Haiduven D: Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol* **47 Suppl 1**: S210-216, 2009.
 - 33) Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, Alvarez M, Verdeil X, Linas MD, Cassaing S, Giron J, Tetu L, Attal M, Récher C: Pro-

- phylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. *Haematologica* **95**: 996-1003, 2010.
- 34) Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, Lacroix C, Rousselot P, Leblanc T, Derouin F; *Aspergillus* Study Group: Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect* **48**: 198-206, 2001.
 - 35) Muñoz P, Guinea J, Peláez T, Durán C, Blanco JL, Bouza E: Nosocomial invasive aspergillosis in a heart transplant patient acquired during a break in the HEPA air filtration system. *Transpl Infect Dis* **6**: 50-54, 2004.
 - 36) Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM: Health care-acquired aspergillosis and air conditioning systems. *J Prev Med Hyg* **50**: 3-8, 2009.
 - 37) Lee LD, Hachem RY, Berkheiser M, Hackett B, Jiang Y, Raad II: Hospital environment and invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Am J Infect Control* **40**: 247-249, 2012.
 - 38) Horger M, Hebart H, Einsele H, Lengerke C, Claussen CD, Vonthein R, Pfannenberger C: Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol* **55**: 437, 2005.
 - 39) 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.
 - 40) Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, Matsumura T, Saito T, Machida U, Kashima T, Hirai H: Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1 → 3) - β -D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica* **85**: 745-752, 2000.
 - 41) 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.
 - 42) Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* **44**: 373-379, 2007.
 - 43) Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP: The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* **52**: 1144-1155, 2011.
 - 44) Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP: Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* **41**: 60-66, 2005.
 - 45) Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM: Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis* **46**: 1733-1737, 2008.
 - 46) Lim C, Seo JB, Park SY, Hwang HJ, Lee HJ, Lee SO, Chae EJ, Do KH, Song JW, Kim MY, Kim SH: Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol* **67**: 1179-1186, 2012.
 - 47) Kojima R, Tateishi U, Kami M, Murashige N, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Mori S, Chiba S, Kusumoto M, Miyakoshi S, Hirai H, Taniguchi S, Sakamaki H, Takaue Y: Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **11**: 506-511, 2005.
 - 48) Park SY, Lim C, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Song JW, Kim MY, Chae EJ, Do KH, Song KS, Seo JB, Kim SH: Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect* **63**: 447-456, 2011.
 - 49) Xu SC, Qiu LH, Liu WY, Feng YL: Initial computed tomography findings of invasive pulmonary aspergillosis in non-hematological patients. *Chin Med J* **125**: 2979-2985, 2012.
 - 50) Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, Fridkin SK, Pappas PG, Warnock DW: Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* **43 Suppl 1**: S49-58, 2005.
 - 51) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* **34**: 909, 2002.
 - 52) Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN: 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* **46**: 1032-1037, 2002.
 - 53) Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, Afif C, Cooksley C, Bodey GP, Chatzinikolaou I, Perego C, Kantarjian HM, Raad II: *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. *Cancer* **101**: 1594-1600, 2004.
 - 54) Espinel-Ingroff A, Johnson E, Hockey H, Troke P: Activities of voriconazole, itraconazole and amphotericin B *in vitro* against 590 moulds from 323 patients in the voriconazole Phase III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* **61**: 616-620, 2008.
 - 55) Hamprecht A, Buchheidt D, Vehreschild JJ, Cornely OA, Spiess B, Plum G, Halbsguth TV, Kutsch N, Stippel D, Kahl P, Persigehl T, Steinbach A, Bos B, Hallek M, Vehreschild MJ: Azole-resistant invasive aspergillosis in a patient with

- acute myeloid leukaemia in Germany. *Euro Surveill* **17**: 20262, 2012.
- 56) Mellado E, De La Camara R, Buendía B, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M: Breakthrough pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection with multiple triazole resistance in a Spanish patient with chronic myeloid leukemia. *Rev Iberoam Micol* **30**: 64–68, 2013.
 - 57) Pavie J, Lacroix C, Hermoso DG, Robin M, Ferry C, Bergeron A, Feuilhade M, Dromer F, Gluckman E, Molina JM, Ribaud P: Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *J Clin Microbiol* **43**: 4902–4904, 2005.
 - 58) Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA: *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell* **4**: 625–632, 2005.
 - 59) Boersma WG, Erjavec Z, van der Werf TS, de Vries-Hospers HG, Gouw AS, Manson WL: Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med* **101**: 317–325, 2007.
 - 60) Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyannis DP: Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **45**: 647–655, 2010.
 - 61) Sampsonas F, Kontoyannis DP, Dickey BF, Evans SE: Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* **117**: 3424–3433, 2011.
 - 62) Cordani S, Manna A, Vignali M, Tascini C: Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with hematological malignancies and pneumonia. *Infez Med* **16**: 209–213, 2008.
 - 63) Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, Motokura T, Hirai H, Ogawa S: Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)- β -D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* **42**: 2733–2741, 2004.
 - 64) Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ: Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* **190**: 641–649, 2004.
 - 65) Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, Taylor A, Sable C, Kartsonis N: Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* **41**: e9–14, 2005.
 - 66) Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **42**: 1417, 2006.
 - 67) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* **45**: 205–216, 2007.
 - 68) Guinea J, Jensen J, Peláez T, Gijón P, Alonso R, Rivera M, Muñoz P, Bouza E: Value of a single galactomannan determination (Platelia) for the diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients with clinical isolation of *Aspergillus* spp. *Med Mycol* **46**: 575–579, 2008.
 - 69) D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, Meersseman P, Meersseman W, Lagrou K, Maertens J: Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol* **50**: 1258, 2012.
 - 70) Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, Swartzentruber S, Leather H, LeMonte AM, Durkin MM, Knox KS, Hage CA, Bentsen C, Singh N, Wingard JR, Wheat LJ: Performance characteristics of the platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Vaccine Immunol* **15**: 1760, 2008.
 - 71) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeken E, Van Wijngaerden E: Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* **177**: 27–34, 2008.
 - 72) Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA: *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* **42**: 5517–5522, 2004.
 - 73) He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q: Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care* **16**: R138, 2012.
 - 74) Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, Matsumura T, Saito T, Machida U, Kashima T, Hirai H: Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica* **85**: 745–752, 2000.
 - 75) Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N: Reappraisal of the serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* **46**: 1864–1870, 2008.
 - 76) Metan G, Koç AN, Kaynar LG, Atalay A, Oztürk A, Eser B, Cetin M: What is the role of the (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay in the screening of patients undergoing autologous haematopoietic stem-cell transplantation? *Mycoses* **56**: 34–38, 2013.

- 77) Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, Derouin F, Ribaud P: Use and limits of (1-3)- β -D-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia *Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **52**: 2328-2333, 2014.
- 78) 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: Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **33**: 1504-1512, 2001.
- 79) Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP: Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **9**: 89-96, 2009.
- 80) Lopes da Silva R, Ribeiro P, Abreu N, Ferreira T, Fernandes T, Monteiro A, Costa F, Caldas J, Silva M, Carande L, Ferreira G, Conduto A, Cruz E, Sousa MH, Rodrigues AS, Costa I, Veiga J, de Sousa AB: Development of two real-time quantitative TaqMan PCR assays to detect circulating *Aspergillus fumigatus* DNA in serum. *Clin Med Insights Oncol* **4**: 81-88, 2010.
- 81) Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M: Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol* **50**: 3652-3658, 2012.
- 82) Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C, Auvrignon A, Thiébaud A, Brethon B, Michallet M, Mahlaoui N, Bertrand Y, Preziosi P, Ruiz F, Gorin NC, Gangneux JP: Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* **67**: 2731-2738, 2012.
- 83) Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, Giagounidis A, Marchetti O, Martino R, Meert L, Paesmans M, Ameye L, Shivaprakash M, Ullmann AJ, Maertens J: An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. Infectious Disease Group of the EORTC. *J Antimicrob Chemother* **64**: 1274-1281, 2009.
- 84) Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA, Pan A, Quaresmini G, Franco F, Grazioli L, Carosi GP, Rossi G: Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* **86**: 205-210, 2007.
- 85) Aikawa N, Kusachi S, Oda S, Takesue Y, Tanaka H: Clinical effects of micafungin, a novel echinocandin antifungal agent, on systemic fungal infections in surgery, emergency, and intensive-care medicine: evaluation using the AKOTT algorithm. *J Infect Chemother* **15**: 219-227, 2009.
- 86) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B: Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **347**: 408-415, 2002.
- 87) Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M: Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* **89**: 592-599, 2009.
- 88) Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, Winter J, Tallman M, Pi J, Mehta J: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* **40**: 451-456, 2007.
- 89) Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* **50**: 1570-1572, 2006.
- 90) Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **46**: 201-211, 2008.
- 91) Okuda T, Okuda A, Watanabe N, Takao M, Takayanagi K: Retrospective serological tests for determining the optimal blood concentration of voriconazole for treating fungal infection. *Yakugaku Zasshi* **128**: 1811-1818, 2008.
- 92) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* **18**: 501-507, 2012.
- 93) Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, Zembower T, Mehta J: Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **35**: 509-513, 2005.
- 94) Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* **34**: 91-94, 2009.
- 95) Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, Hashinaga K, Itoh H, Hiramatsu K, Kadota J: Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta* **424**: 119-122, 2013.
- 96) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* **60**: 661-666, 1996.
- 97) Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S: Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole