

総 説

## 同種造血幹細胞移植における深在性真菌感染症予防

上 昌 広 松 村 有 子

東京大学医科学研究所探索医療ヒューマンネットワーク講座

### 要 旨

造血幹細胞移植は、進行期造血器腫瘍に対する根治療法として有効性が確立している。前処置強度を弱めた移植法が開発され、ミニ移植と称されている。ミニ移植では前処置による副作用は軽度であり、高齢者や臓器障害を有する患者にも応用可能である。2000年代に入り、悪性リンパ腫や一部の固形腫瘍にも有効であることが明らかになり、更に、非血縁ドナーや臍帯血を用いたミニ移植の研究も進んでいる。真菌感染は造血幹細胞移植における主要合併症である。いったん真菌感染症を発症すると予後不良のため、移植後の真菌感染対策は予防に重点が置かれてきた。近年の移植を取り囲む状況の変化により、感染対策も変化しつつある。院内の環境対策が真菌感染予防に重要なことは言うまでもない。しかし、ミニ移植後の真菌感染発症の中央値は移植後100日で、多くの場合、外来治療中に発症する。このため、ミニ移植における真菌感染対策では、抗真菌剤の予防投与が注目されている。近年、複数の新規抗真菌剤が開発され、臨床応用が進んでいる。真菌感染症領域で、このように多くの薬剤が同時に開発されたことはなく、この数年以内に真菌感染対策は大きく変化することが予想される。

**Key words:** reduced intensity stem cell transplantation, fungal infection, prophylaxis, antifungals

### 同種移植を取り囲む状況の変化

同種造血幹細胞移植は、進行期造血器疾患に対する根治療法として有用性が確立している。ドナーの骨髄を患者に生着させるためには、大量抗がん剤・放射線を用いた患者骨髄の廃絶が必須と考えられてきた。前処置は少なからぬ副作用を伴うため、同種骨髄移植の適応は臓器障害のない若年者に限られてきた。また、この骨髄破壊的な前処置こそ、造血器悪性腫瘍を治癒させるために有用と考えられてきた。

しかしながら、90年代に入り、移植後の免疫学的副作用である移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) が、抗腫瘍効果 (graft-versus-leukemia effect, GVL effect) と関連することが明らかとなった<sup>1)</sup>。GVL効果こそ、同種移植後の腫瘍コントロールの主体と考えられるようになっていく。

GVL効果の研究が進むにつれ、前処置は骨髄を破壊するほどの強度は必要でないと考えられるようになった<sup>2, 3)</sup>。このため、前処置強度を弱めた移植法が開発され、non-myeloablative stem-cell transplantation (NST)、或いはreduced-intensity stem cell transplantation (RIST)と称されている。

RISTでは前処置による副作用は軽度であり、従来は

適応外と考えられてきた高齢者や臓器障害を有する患者も移植の適応とみなされるようになった。2000年代に入り、多くの疾患に対してミニ移植が試みられ、悪性リンパ腫や一部の固形腫瘍にも有効であることが明らかになった。更に、非血縁ドナーや臍帯血を用いたミニ移植の研究が進み、対象患者、移植症例数は急速に増加している。

### 同種移植における真菌感染症の状況

真菌感染は造血幹細胞移植における主要合併症である<sup>4)</sup>。長年、*C. albicans*が主たる起炎菌であったが、移植環境の変化に伴い状況が変化しつつある。*Candida*属ではnon-*albicans*が過半数を占めるようになり<sup>5)</sup>、*Aspergillus*、*Fusarium*、*Trichosporon*などの他の真菌の頻度も増加している<sup>6, 7)</sup>。

特記すべきは、*Aspergillus*感染 (侵襲性アスペルギルス症, invasive aspergillosis (IA)) の増加である<sup>8-10)</sup>。IAに対する診断、治療法が開発されたにも関わらず<sup>11-14)</sup>、致命率は高い<sup>15-17)</sup>。従来の標準薬であるamphotericin B (AMPH-B)を用いた場合の長期生存率は30%以下である<sup>15, 18)</sup>。

IAの臨床像も変化しつつある。その発症のピークは、移植早期の好中球減少期間と移植後数ヶ月が経過した時期の二峰性を示す。近年は晩発性IAの頻度が増加し、その大部分を占める<sup>7, 10, 19)</sup>。GVHDとステロイドの使用がIA発症の危険因子であり<sup>10, 20)</sup>、これらによる細胞性免疫抑制が発症に関与すると考えられる。晩発性IAの

別刷請求先：上 昌広

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
東京大学医科学研究所探索医療ヒューマン  
ネットワーク講座

臨床像に関しては不明な点が多く研究が必要である。例えば、晩発性 IA では血管侵襲型より気管支肺炎型を呈する例が多く、後者の方が予後不良という報告も存在する<sup>21)</sup>。また、IA 発症には好中球機能低下が関連するが<sup>22, 23)</sup>、近年の研究では innate immunity の関与も示唆されている<sup>24)</sup>。晩発性 IA は好中球低下を伴わないことが多く、発症機序・病態は早期 IA とは異なるのかもしれない。

### 真菌感染予防

いったん発症した IFI の予後は不良のため、移植後の真菌感染症対策は予防に重点が置かれてきた<sup>25)</sup>。米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、2000 年に同種造血幹細胞移植の真菌感染予防案を提案している<sup>26)</sup>。このガイドラインは、多くの国で標準予防法とみなされ汎用されている。しかし、移植を取り囲む状況の変化により、このガイドラインの現状に合わない部分が指摘され<sup>27)</sup>、改善が必要とされている。

IFI 発症は患者背景に依存し、幾つかの危険因子が同定されている。高齢、GVHD、cytomegalovirus 感染、T 細胞除去、副腎皮質ステロイドの使用が含まれる<sup>10, 20)</sup>。このような危険因子を用いて IFI 発症を予想し、ハイリスク患者に対して重点的な予防対策を行おうと試みられている<sup>25, 28)</sup>。

環境対策は真菌感染予防の基本である。*Candida* のような内因性病原体の場合、医療者を介した院内感染を予防することに重点が置かれる。医療者が手洗いを励行し、standard precaution を遵守することが重要である。院内感染が判明した場合には、分子生物学的手法を用い、感染経路を解明することが推奨されている<sup>29)</sup>。*Aspergillus* 感染に関しては、病院環境対策が重視されている。その感染源として、空気、埃、建設現場、空調システム、植物、穀物、香辛料、カーペットが挙げられ<sup>30, 31)</sup>、病室清掃の励行、外部との遮断、院内の工事現場を陰圧に管理することで感染源への暴露を減らすことが出来る。CDC ガイドライン<sup>26)</sup>では、HEPA フィルター (high efficiency particulate air filtration) などの空調設備を用いた環境整備を推奨している<sup>26)</sup>。HEPA フィルターは、空中の 0.3  $\mu\text{m}$  以上の粒子を 99.97% 除去するため、これを通じて移植病棟の空気を循環させることにより、*Aspergillus* 胞子を取り除き IA 発症を抑制する<sup>32, 33)</sup>。近年、水系システムを介した *Aspergillus* 感染が注目されている<sup>34, 35)</sup>。シャワーの蛇口など、水気の多いところには糸状菌がコロニーを形成しやすい。シャワー使用時には糸状菌が空中に散布され、患者が吸入する危険がある。免疫抑制が高度な期間はシャワーの使用を控え、体の清拭で済ませるように指導する研究者も存在する。

感染対策が真菌感染予防に重要なことは言うまでもない。しかしながら、ミニ移植後の IFI 発症の中央値は移植後 100 日である。多くの IFI は、外来治療中に発症する。このため、ミニ移植における IFI 対策では、病院に付属した器機の有用性は低く、抗真菌剤の予防投与が注目

されている。近年、複数の新規抗真菌剤が開発され、臨床応用が進んでいる。真菌感染症領域で、このように多くの薬剤が同時に開発されたことはなく、この数年以内に真菌感染対策は大きく変化することが予想される。この領域に関しては、Steinbach ら、及び Wong-Beringer らの総説が秀逸であり一読を勧める<sup>36, 37)</sup>。

### 抗真菌剤の概説：新規抗真菌剤の登場

現在、わが国で同種移植領域の真菌感染予防に用いられる薬剤は 4 種 6 剤である。ポリエン系である amphotericin B (AMPH-B)、ピリミジン系である flucytosine、アゾール系に属する miconazole, fluconazole, itraconazole とキャンディン系である micafungin である。

#### (1) ポリエン

AMPH-B を真菌感染予防に用いる場合、0.1 mg/kg 程度の低量で用いられることが多い。この量では腎毒性の頻度は少ないが、輸注時の有害反応は生じうる。AMPH-B の予防投与に関し、複数のパイロット研究が報告され、その有効性が示唆されている<sup>38, 39)</sup>。プラセボとの無作為比較試験では AMPH-B 群で IFI 頻度が有意に減少しており、その有効性が証明された<sup>40)</sup>。ただ、この試験では AMPH-B 群の IA 発症が 1 例に過ぎず、ハイリスク患者での有効性に疑問が残る。AMPH-B の吸入は局所に高濃度の薬剤を投与できるため、魅力的な真菌感染治療・予防と考えられてきた<sup>41-43)</sup>。しかし、その有効性はプラセボとの無作為比較試験にて証明されなかった<sup>44)</sup>。AMPH-B 投与は有効な IFI 予防法である。しかし、*Aspergillus* 感染を完全には抑制できず、FCZ 予防投与が普及したため、用いられる頻度は減少した。

AMPH-B の腎毒性軽減のため、脂溶性製剤が開発され、3 つの製剤が存在する (Liposomal AMPH-B, AMPH-B colloidal dispersion, AMPH-B lipid complex)<sup>45-47)</sup>。AMPH-B に脂質を添加し複合体を形成することで肝臓・脾臓への移行を高めるとともに、腎移行を減らし腎障害を軽度に行っている。しかし、肺への移行も低下するため、AMPH-B deoxycholate と同等の組織濃度に到達するためには、5 倍の投与が必要とされる。副作用による AMPH-B 不耐性の患者に対し有望である<sup>48)</sup>。Liposomal AMPH-B と AMPH-B deoxycholate の比較では、真菌感染症に対する効果は報告により異なる<sup>49, 50)</sup>。Liposomal AMPH-B は、AMPH-B deoxycholate, FCZ と比較して高価なため、この薬剤を予防投与に用いる試みはない。

#### (2) アゾール

アゾールは lanosterol  $\alpha$  demethylase (fungal cytochrome P-450<sub>14DM</sub>) に結合し、真菌細胞膜主成分のエルゴステロール合成を阻害する。アゾールは細胞膜の構成成分を阻害することで抗真菌作用を有するため、その効果発現が遅いことが指摘されている<sup>51)</sup>。FCZ と ITZ が臨床応用されてきたが、両者の薬理動態、臨床的特徴は大きく異なる<sup>52)</sup>。近年、ITZ oral solution (ITZ-OS), voriconazole

(VCZ), posaconazole, ravuconazole が開発され、臨床試験が進んでいる。

アゾールは副作用が少なく、抗菌スペクトルが広いという長所を有する。このため、予防投与・empiric therapy に有望である。しかし、アゾールは MIC と比較して MFC が高く、殺真菌作用に疑問が持たれる。また、薬物相互作用が強く、耐性株の出現が指摘されるなど問題も多い。

#### Fluconazole (Pfizer, Diflucan™)

FCZ は初の合成トリアゾールであり、経口・静注の剤型が存在する。これまで、移植患者の真菌感染予防の第一選択として使用されてきた。

薬理動態に関しては、水溶性が高く、線形の代謝を示す。経口吸収は良好であり、吸収率は 80% 以上である。蛋白結合率は 12% で、中枢神経移行率は 60% である。排泄は 80% 以上が腎である。腎障害時には用量調整が必要である。半減期は 30 時間で、1 日 1 回投与で十分である<sup>53)</sup>。FCZ の真菌 CYP への結合は ITZ と比較して 1000 倍以上特異的なため<sup>54)</sup>、CYP を阻害することで生じる薬物相互作用は ITZ と比較すれば軽微である。副作用は消化器症状、肝酵素の上昇で軽度である<sup>52)</sup>。

FCZ は fungistatic な作用を有し、*C. albicans* をはじめとする *Candida* 属、および *Cryptococcus* に対し有効である。しかし、*C. krusei* の大部分、*C. glabrata* の一部は自然耐性を示す。後者の耐性頻度は 15% とされている<sup>55)</sup>。FCZ が予防投与されている施設で、これらの真菌症の増加・集団発生が報告されている<sup>56-58)</sup>。また、*Aspergillus* を初めとする糸状菌に対し無効なことが問題である<sup>59)</sup>。

非好中球低下患者に生じたカンジダ血症に対しては、AMPH-B と同程度の有効性を示し<sup>60)</sup>、カンジダ感染に対する第一選択薬である。カンジダ血症に対する、FCZ と AMPH-B の比較については、2 つのメタ解析が報告されている<sup>61, 62)</sup>。何れの報告でも、FCZ 群の毒性が軽く、生存に関しては 2 つの治療に有意差を認めなかった。一つの報告では non-*albicans* 感染症では AMPH-B 群の抗真菌菌効果が高く<sup>61)</sup>、もう一つの報告では重症例では AMPH-B の方が高い奏功率を示した<sup>62)</sup>。

CDC は骨髄移植患者では生着するまでの期間、FCZ 400 mg を予防投与することを推奨している<sup>26)</sup>。これは、2 つのプラセボとの無作為比較試験の結果に基づいている<sup>63, 64)</sup>。このうち 1 つの試験では FCZ 使用群の予後が良好であり、その差は統計的に有意であった<sup>64)</sup>。また、慢性骨髄性白血病に対する非血縁者間移植の解析では FCZ 予防投与は多変量解析にて独立した予後良好因子であった<sup>65)</sup>。好中球減少症の患者を対象としたメタ解析でも、同種移植患者における予防投与の有効性が示されている<sup>66, 67)</sup>。

#### Itraconazole (ITZ) (Itrazole™, Janssen Pharmaceuticals)

1992 年にカプセル剤が開発された<sup>68)</sup>。FCZ と比較し *Aspergillus* に対する強い活性を有するため、IA の治療に用いられてきた<sup>69)</sup>。ITZ は水溶性が低いため、その静注用剤型化が困難とされ、2001 年まで経口剤しか存在し

なかった。1999 年に ITZ の吸収を安定化するため、シクロデキストリンを基剤とした oral solution (OS) が開発された。現在、カプセル剤、OS、静注剤の 3 剤型が存在する。

ITZ は高度に脂溶性である。このため、脂肪組織、化膿組織への移行は良好だが、消化管からの吸収は良好でない<sup>70)</sup>。カプセル剤の吸収は個人差が大きく、好中球減少患者では吸収率は 20% とされている<sup>71, 72)</sup>。吸収は胃酸分泌量に依存し、H2 ブロッカーを用いて胃液酸性度が低下した場合、吸収は低下する。このため、食後投与が望ましい。或いは、コーラ、クランベリージュースなどの酸性飲料を併用すれば、吸収率は高まる<sup>73)</sup>。OS 製剤では吸収率は 60% 程度で、カプセル剤より安定した濃度を維持できる<sup>74)</sup>。一方、静注剤の薬物動態は安定しており、OS より有効な濃度を維持しやすい<sup>75, 76)</sup>。

ITZ は肝臓で代謝され、腎排泄は 2% 以下である<sup>36)</sup>。このため、腎不全時の投与量調節は不要である<sup>77)</sup>。シクロデキストリンは腎排泄のため、静注剤を用いる場合、腎障害時には注意が必要である。ITZ の蛋白結合率は 99% 以上で<sup>78)</sup>、中枢神経移行は不良である (5%)。半減期は 25-50 時間と長く<sup>53)</sup>、1 日 1 回投与で有効である。

副作用は軽く、約 10% に消化器症状、約 5% に肝酵素の上昇を認める<sup>79)</sup>。重症副作用としては、58 例の心不全が報告されている<sup>80)</sup>。ITZ は CYP 3A4 で代謝されるため、民族差は少ない。また、ITZ は薬物相互作用が強く、種々の薬剤の投与量調整が必要である。制酸剤以外にも、rifampicin, phenytoin, barbiturates は ITZ 代謝を促進し、cyclosporin を初めとする免疫抑制剤は減量を要する。

ITZ は酵母、糸状菌を含め、多くの真菌に有効である。特に *Aspergillus* に対し抗菌力を有することは臨床的意義が大きい。FCZ 耐性の *C. krusei* や *C. glabrata* の一部に有効であるが、FCZ との交叉耐性も報告されている<sup>81)</sup>。また、一部の *Aspergillus*<sup>82)</sup>、および接合菌<sup>83)</sup>、フサリウム<sup>84)</sup> の多くに耐性を示す。

真菌感染予防に関しては、多くの臨床試験が報告されている。カプセル剤と OS を用いた場合の結果が異なることが特徴的である。まず、何れの臨床試験でも、カプセル剤の予防効果は明らかでない<sup>85-89)</sup>。また、カプセル剤に関する臨床試験の結果をまとめたメタ解析でも、その有用性は示されていない<sup>90)</sup>。一方、OS を用いた場合、研究により評価が異なる。OS 予防投与が IFI の頻度を有意に減少させたという報告が一つと<sup>91)</sup>、有意差を認めなかったという報告が 7 つ存在する<sup>92-97)</sup>。しかし、これらの研究を用いたメタ解析では、真菌感染のオッズは 49% に低下しており統計的に有意であった<sup>90)</sup>。*Aspergillus* 感染に関しても、メタ解析では発症抑制効果を認めた。

#### Voriconazole (VCZ) (Pfizer, Vfend™, UK-109,496)

臨床応用されているアゾールの中で、もっとも広い抗菌スペクトルを有する。経口剤と注射剤が存在する。2002 年、FDA から IA の一次治療、フサリウム症・スケ

トスポリウム症の二次治療として承認された。

経口剤の消化管吸収は良好で、bioavailabilityは96%である。吸収率は胃内pHに依存しないが、消化管に食物が存在する場合、吸収が遅れピーク濃度・AUCが減少する。このため、食間服用が勧められている。蛋白結合率は58%、髄液移行率は50%と報告されている<sup>98, 99)</sup>。薬物動態は非線形で、半減期は用量依存的に変化する。ITZと同様、肝臓で代謝され排泄される。高度の腎障害がなければ用量調節は不要である。

VCZは肝臓のCYP450の基質、かつ阻害物質であり、薬物相互作用はFCZ、ITZより強い。VCZはアジア人で多型が存在するCYP2C19が主要代謝酵素であるため<sup>100)</sup>、わが国では代謝の個人差が問題となる。また、免疫抑制剤の代謝阻害も移植領域では問題となる<sup>101, 102)</sup>。

臨床分離株を用いた検討では、VCZは幅広い抗菌スペクトルを有し、*Candida*、*Aspergillus*、*Cryptococcus*などの多くの真菌に活性を示す<sup>83, 84, 103)</sup>。VCZは*Candida*、*Cryptococcus*に関してはfungistaticであるが、*Aspergillus*に関してはfungicidalと考えられている<sup>104)</sup>。FCZ耐性の*C. krusei*、*C. glabrata*に有望である。しかしながら、FCZやITZと交叉耐性を示す菌株も存在する<sup>81, 105)</sup>。接合菌にも有効であるが、MICは一般的に高い<sup>53, 106)</sup>。

これまでに多くの臨床試験結果が報告されている。837例のneutropenic feverを有する患者を対象としたVCZとliposomal AMPH-Bの無作為比較試験では、奏功率は同等で、有害事象はVCZが有意に少なかった<sup>107)</sup>。また、IAと診断された144例を対象としたAMPH-BとVCZの比較試験では、奏功率・生存率ともにVCZが優れていた<sup>108)</sup>。

同種移植後の真菌感染予防に関しては、小児におけるVCZを用いたパイロット研究<sup>109)</sup>と、成人におけるFCZとの無作為比較試験が実施中である<sup>110)</sup>。

### (3) キャンディン

真菌細胞壁の構成成分であるグルカン、特に1,3-β-D-glucanを阻害する新規抗真菌剤である。この分子は、真菌細胞壁の必須成分で、ヒトでは生合成経路が存在しないため、従来から抗真菌薬の理想的な標的と考えられてきた。現在、casposfungin (MK-0991, L-743,872)、micafungin (FK463)、anidulafungin (VER-002, LY-303366)が臨床応用されている。2003年12月現在、わが国ではmicafunginのみが臨床応用されている。

#### Micafungin (MCFG) (Fungaurd™, FK463, Fujisawa Healthcare)

2002年8月にわが国でアスペルギルス・カンジダによる真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症に対して承認された。

本剤は線形な薬物動態を示し、2コンパートメントモデルで近似できる<sup>111)</sup>。半減期は14時間である。単回、および連続投与でAUCは投与量に比例して増加する。組織移行は肺・腎臓が良好で、眼球・白色脂肪・精巣は不良である。肝、脾、腎へも移行し、治療濃度の維持が可能

である<sup>37)</sup>。髄液移行は不良であるが、ウサギでは脳や胎盤には微量のMCFGが検出されたという報告<sup>112)</sup>が存在する。主たる代謝器官は肝臓で、大部分は未変化体として便中に排泄される。Cytochrome P450阻害による影響は少なく、免疫抑制剤との相互作用は認めない。年齢・肝・腎機能低下による薬物動態の変化は少ない。主な副作用は肝機能障害である。分子量1292.26と大きく、消化管からの吸収は不良である。剤型は静注のみである。

臨床分離株を用いた検討では、*Candida*、*Aspergillus*属に対し抗菌力を有し、アゾールと交叉耐性を認めない<sup>113-116)</sup>。その作用は*Candida*属に対し殺菌的であり<sup>117)</sup>、*A. fumigatus*に対しては発芽抑制、菌糸発育阻害作用を示す<sup>118)</sup>。*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii*は耐性を示し、*Fusarium*や接合菌に対しては無効である。*Aspergillus*に対するMICはITZ、AMPH-Bと同程度<sup>119)</sup>、或いは優れているという報告も存在するが<sup>113, 120, 121)</sup>、MFCとMICに乖離を認めることが問題である。

動物実験に関しては、幾つかの研究が報告されている<sup>122-124)</sup>。好中球減少を伴うウサギの肺アスペルギルス症モデルでは、MCFG 0.25-2.0 mg/kg/dayを投与しても組織の*A. fumigatus*量は減少せず、血中のgalactomannan抗原濃度も低下しなかった<sup>123)</sup>。これは、AMPH-Bを用いた場合と対照的である。MCFGは濃度依存的に肺におけるアスペルギルス菌糸を傷害したが、組織から除去することは出来なかった。しかし、肺の組織障害を緩和し、生存期間を延長した。MCFGは組織のアスペルギルス菌糸を傷害し、血管侵襲を抑制することにより予後を改善することを示唆している。

公開されている臨床試験結果は少ない。20例の癌患者を対象とした第I相試験ではMCFGの耐用性は良好で、特記すべき副作用は認めなかった。4 mg/kg/dayまで増量したが、最大耐用量には到達しなかった<sup>125)</sup>。IAと診断された骨髄移植患者85例を対象とし、MCFGとAMPH-B、或いはアゾールを併用したオープン試験では奏功率は39%であった<sup>126)</sup>。

予防投与に関してはFCZと比較した無作為比較試験の結果が報告されている<sup>127)</sup>。MCFG 50 mg投与群の真菌感染予防成功率は80.0%で、FCZ 400 mg投与群は73.5%であった。その差は統計的に有意であり、MCFGを用いた真菌感染予防の有用性が示唆された。

#### ミニ移植に用いる抗真菌剤の条件

ミニ移植における真菌感染予防薬は以下の要件を満たす必要があり、これらの条件を満たす薬剤が多くの臨床試験を通じて淘汰選択されていくと考える。

まず、多くのIFIが外来治療中に発症するため、経口薬の存在が必須である。キャンディンは有望な薬剤だが、予防薬として汎用される可能性は低であろう。一方、消化管GVHDが発症すると、経口摂取不能となることが多い。このため、静注剤の存在も必須である。

第二の要件としては、*Aspergillus*に対する感受性を有

することが挙げられる。現在の標準的予防薬である FCZ の使用頻度は減少し、ITZ や VCZ が中心になると考えている。

第三の要件は、薬物相互作用が少ないことである。造血幹細胞移植では多剤を併用する。特に免疫抑制剤の投与量調整は移植の成功に重要である。抗真菌薬と、これらの薬剤との相互作用は少ないことが好ましい。FCZ 以降のアゾールは薬物相互作用が強く、今後の検討課題である。

第四の要件は、副作用が少ないことである。FCZ は副作用が少ないため、多くの医師に受け入れられてきた。しかし、今後の予防投与に用いられるであろう ITZ や VCZ は、消化器毒性、視力障害などの有害作用を有し、その発現には個人差を認める。このため、有害事象の評価は極めて重要である。しかしながら、造血幹細胞移植では、前処置、および免疫学的毒性が強く発現するため、予防薬に用いる抗真菌剤の毒性を単独に評価することは困難である。これらの有害事象の発現は、無作為比較試験を通じて相対的に評価するしかないであろう。

#### 未解決の問題

##### 1) 耐性化

カンジダ属を中心としてアゾール耐性が問題となっている。これは、80年代後半から AIDS 患者に対する口腔咽頭カンジダ症の予防として、アゾールが長期使用されたためである。耐性化には、アゾールの標的酵素をコードする ERG11 遺伝子の変異など、複数のメカニズムが提唱されている<sup>128)</sup>。また、アゾールに自然耐性を示す *non-albicans Candida* 属の分離頻度が増加していることも大きな問題である。アゾール耐性を予防するため、その使用には注意が必要である。カンジダ属と対照的に *Aspergillus* や *Cryptococcus* では、薬剤耐性は大きな問題となっていない。

##### 2) 至適投与量

抗真菌剤の予防投与量の妥当性に関する情報は皆無である。従来の骨髄破壊的移植では、生着まで FCZ 400 mg の予防投与が推奨されてきた<sup>26)</sup>。これは、2つの無作為比較試験の結果を根拠としている<sup>63, 64)</sup>。また、ITZ を予防投与する場合、200 mg/日～400 mg/日という投与量が用いられてきた<sup>90)</sup>。

何れの薬剤も至適予防投与量を検証するための臨床試験は行われておらず、治療と同量を用いている。FCZ の場合、400 mg/日を投与すれば、その血中濃度が自然耐性を有する *C. glabrata*, *C. krusei* の MIC を上回るため、理論上は有望である<sup>129)</sup>。しかしながら、真菌感染症の治療と予防では必要とされる投与量が異なる可能性があり、副作用対策、経済性を考慮した場合、適切な投与量を明らかにする必要がある。

##### 3) 至適投与期間

CDC は同種移植後の生着までの好中球低下期間は、

FCZ の予防投与を Level A のエビデンスレベルを示し推奨している<sup>26)</sup>。しかしながら、真菌感染予防の至適期間は不明である。Marr らは移植後 75 日まで FCZ の予防投与期間を延長することで、予後が改善されたと報告している<sup>130)</sup>。この研究は単一施設の小規模の報告であり、追試が必要である。

また、生着後は常に IFI のリスクが高いわけではない。IFI は、GVHD の治療のため、ステロイド投与を受けている時期に好発する。生着後、GVHD が発症するまでは、真菌感染予防のための抗真菌薬は不要かもしれない。

##### 4) 費用

アゾールをはじめ新規の抗真菌剤は高価である。FCZ 200 mg を前処置開始から移植後 75 日まで用いた場合、費用は 25 万円である。高額医療行為であり、その経済性は十分に吟味されねばならない。IFI を発症した場合のコストは高く、IFI のハイリスク例に対し必要な期間予防投与することが必要である。現在、予防投与の経済性に関して得られる情報は極めて少ない。

#### 引用文献

- 1) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, *et al.*: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **75**(3): 555-562, 1990.
- 2) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, *et al.*: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* **91**(3): 756-763, 1998.
- 3) Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, *et al.*: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* **89**(12): 4531-4536, 1997.
- 4) Wingard JR: Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* **5**(2): 55-68, 1999.
- 5) Wingard JR: Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* **20**(1): 115-125, 1995.
- 6) Kami M, Kishi Y, Hamaki T, Kawabata M, Kashima T, Masumoto T, *et al.*: The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy-based retrospective study of 48 patients. *Mycoses* **45**(8): 287-294, 2002.
- 7) 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**(7): 909-917, 2002.
- 8) Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K: Trends in the postmortem

- epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* **33**(1): 23-32, 1996.
- 9) Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **26**(4): 781-803; quiz 804-805, 1998.
  - 10) 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**(13): 4358-4366, 2002.
  - 11) Kami M, Fukui T, Ogawa S, Kazuyama Y, Machida U, Tanaka Y, *et al.*: Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **33**(9): 1504-1512, 2001.
  - 12) Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M: Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **97**(6): 1604-1610, 2001.
  - 13) Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP: A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **33**(2): 497-500, 1995.
  - 14) Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, *et al.*: Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1-3)- $\beta$ -D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica* **85**(7): 745-752, 2000.
  - 15) Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **23**(3): 608-615, 1996.
  - 16) 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**(6): 1459-1466, 1997.
  - 17) Ribaud P, Chastang C, Latge JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A, *et al.*: Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **28**(2): 322-330, 1999.
  - 18) Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, *et al.*: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* **37**(2): 173-180, 1998.
  - 19) Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, *et al.*: Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* **86**(10): 3979-3986, 1995.
  - 20) Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, *et al.*: Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* **102**(3): 827-833, 2003.
  - 21) Kojima R, Kami M, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, *et al.*: Evaluation of late occurring invasive pulmonary aspergillosis (IPA) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) by high-resolution computed tomography (HR-CT) (Abstract 3629). *Blood* **102**(11): 2003.
  - 22) Cohen MS, Isturiz RE, Malech HL, Root RK, Wilfert CM, Gutman L, *et al.*: Fungal infection in chronic granulomatous disease. The importance of the phagocyte in defense against fungi. *Am J Med* **71**(1): 59-66, 1981.
  - 23) 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 leukemia. *Ann Intern Med* **100**(3): 345-351, 1984.
  - 24) Morrison BE, Park SJ, Mooney JM, Mehrad B: Chemokine-mediated recruitment of NK cells is a critical host defense mechanism in invasive aspergillosis. *J Clin Invest* **112**(12): 1862-1870, 2003.
  - 25) Uzun O, Anaissie EJ: Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* **86**(6): 2063-2072, 1995.
  - 26) Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* **6**(6a): 659-713; 715; 717-727; quiz 729-733, 2000.
  - 27) Imataki O, Kami M, Gotoh M, Komaba S, Kasai M, Hashino S, *et al.*: A nationwide survey on deep fungal infections and antifungal prophylaxis for patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT): Revisit of the guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (Abstract 5507). *Blood* **102**(11): 2003.
  - 28) Mahfouz T, Anaissie E: Invasive fungal infections: New development in prevention, diagnosis and management. *In: Hematology 2003*. Washington, DC.: Washington DC: American Society for Microbiology; pp.445-458, 2003.
  - 29) Pfaller MA: Epidemiology of fungal infections: the promise of molecular typing. *Clin Infect Dis* **20**(6): 1535-1539, 1995.
  - 30) Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM: Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* **66**(4): 257-262, 2001.
  - 31) Loo VG, Bertrand C, Dixon C, Vitye D, DeSalis B, McLean AP, *et al.*: Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* **17**(6): 360-364, 1996.
  - 32) Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, Elfenbein GJ, Weiner RS, Sullivan ML, *et al.*: Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med* **83**(4): 709-718, 1987.
  - 33) Passweg JR, Rowlings PA, Atkinson KA, Barrett AJ, Gale RP, Gratwohl A, *et al.*: Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* **21**(12): 1231-1238, 1998.
  - 34) Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Summerbell RC, Rex JH, Monson TP, *et al.*: Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: a 3-

- year prospective study. *Clin Infect Dis* **34**(6): 780-789, 2002.
- 35) Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Lee CK, Summerbell RC, Rex JH, *et al.*: Pathogenic molds (including *Aspergillus* species) in hospital water distribution systems: a 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. *Blood* **101**(7): 2542-2546, 2003.
  - 36) Wong-Beringer A, Kriengkauykiat J: Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy* **23**(11): 1441-1462, 2003.
  - 37) Steinbach WJ, Stevens DA: Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **37**(Suppl 3): S157-187, 2003.
  - 38) Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC: Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* **91**(5): 484-492, 1991.
  - 39) O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR, Faucett C, Fahey JL, Ito J, *et al.*: Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high-risk patients. *J Clin Oncol* **12**(4): 827-834, 1994.
  - 40) Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, Petersen FB, Spruance JL, Stokes R, *et al.*: The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* **97**(6): 509-514, 1994.
  - 41) Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR: Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant* **5**(6): 403-406, 1990.
  - 42) Beyer J, Barzen G, Risse G, Weyer C, Miksits K, Dullenkopf K, *et al.*: Aerosol amphotericin B for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **37**(6): 1367-1369, 1993.
  - 43) Myers SE, Devine SM, Topper RL, Ondrey M, Chandler C, O'Toole K, *et al.*: A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia. *Leuk Lymphoma* **8**(3): 229-233, 1992.
  - 44) Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, *et al.*: Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive *Aspergillus* infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* **93**(11): 3654-3661, 1999.
  - 45) Hiemenz JW, Walsh TJ: Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* **22**(Suppl 2): S133-144, 1996.
  - 46) Tollemar J, Ringden O: Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drug Saf* **13**(4): 207-218, 1995.
  - 47) Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* **27**(3): 603-618, 1998.
  - 48) White MH, Anaissie EJ, Kusne S, Wingard JR, Hiemenz JW, Cantor A, *et al.*: Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **24**(4): 635-642, 1997.
  - 49) Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, *et al.*: Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* **103**(1): 205-212, 1998.
  - 50) Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R: Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. *Transpl Infect Dis* **1**(4): 273-283, 1999.
  - 51) Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH: Organism-dependent fungicidal activities of azoles. *Antimicrob Agents Chemother* **42**(11): 3018-3021, 1998.
  - 52) Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* **330**(4): 263-272, 1994.
  - 53) Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM: Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* **12**(1): 40-79, 1999.
  - 54) Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ: Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* **38**(2): 111-180, 2000.
  - 55) Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Doern GV, Brandt ME, *et al.*: Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* **33**(4): 217-222, 1999.
  - 56) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* **325**(18): 1274-1277, 1991.
  - 57) Persons DA, Laughlin M, Tanner D, Perfect J, Gockerman JP, Hathorn JW: Fluconazole and *Candida krusei* fungemia. *N Engl J Med* **325**(18): 1315, 1991.
  - 58) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R: Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* **37**(9): 1847-1849, 1993.
  - 59) Denning DW, Hanson LH, Perlman AM, Stevens DA: *In vitro* susceptibility and synergy studies of *Aspergillus* species to conventional and new agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* **15**(1): 21-34, 1992.
  - 60) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, *et al.*: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* **331**(20): 1325-1330, 1994.
  - 61) Kontoyannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS: Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses* **44**(5): 125-135, 2001.
  - 62) Zerr D, Garrison M, Marr KA, Christakis D: A meta-analysis of fluconazole versus amphotericin B for treatment of invasive *Candida* infection. *J Clin Outcomes Manage* **9**: 191-196, 2002.

- 63) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, *et al.*: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **326**(13): 845-851, 1992.
- 64) Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, *et al.*: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* **171**(6): 1545-1552, 1995.
- 65) Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, *et al.*: Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **338**(14): 962-968, 1998.
- 66) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, *et al.*: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* **89**(7): 1611-1625, 2000.
- 67) Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S: Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* **94**(12): 3230-3246, 2002.
- 68) Van Cutsem J, Van Gerven F, Van de Ven MA, Borgers M, Janssen PA: Itraconazole, a new triazole that is orally active in aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **26**(4): 527-534, 1984.
- 69) Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, Chiou C, Ghannoum M, Groll AH, *et al.*: New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* **38**(Suppl 1): 335-347, 2000.
- 70) Bailey EM, Krakovsky DJ, Rybak MJ: The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole. *Pharmacotherapy* **10**(2): 146-153, 1990.
- 71) Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyneck H, Verbist L, De Beule K: Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. *Mycoses* **32**(Suppl 1): 103-108, 1989.
- 72) Kanda Y, Kami M, Matsuyama T, Mitani K, Chiba S, Yazaki Y, *et al.*: Plasma concentration of itraconazole in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies: the effect of famotidine on the absorption of itraconazole. *Hematol Oncol* **16**(1): 33-37, 1998.
- 73) Itraconazole. *Med Lett Drugs Ther* **35**(888): 7-9, 1993.
- 74) Michallet M, Persat F, Kranzhofer N, Levron JC, Prat C, Belhabri A, *et al.*: Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in allogeneic bone marrow transplant patients receiving total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* **21**(12): 1239-1243, 1998.
- 75) Vandewoude K, Vogelaers D, Decruyenaere J, Jaqmin P, De Beule K, Van Peer A, *et al.*: Concentrations in plasma and safety of 7 days of intravenous itraconazole followed by 2 weeks of oral itraconazole solution in patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* **41**(12): 2714-2718, 1997.
- 76) Zhou H, Goldman M, Wu J, Woestenborghs R, Hassell AE, Lee P, *et al.*: A pharmacokinetic study of intravenous itraconazole followed by oral administration of itraconazole capsules in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Clin Pharmacol* **38**(7): 593-602, 1998.
- 77) De Beule K, Van Gestel J: Pharmacology of itraconazole. *Drugs* **61**(Suppl 1): 27-37, 2001.
- 78) Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ: Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacotherapy* **21**(8 Pt 2): 133S-148S, 2001.
- 79) Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* **26**(4): 561-566, 1990.
- 80) Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG: Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* **357**(9270): 1766-1767, 2001.
- 81) Nguyen MH, Yu CY: Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: *in vitro* efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* **42**(2): 253-256, 1998.
- 82) Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, *et al.*: Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* **41**(6): 1364-1368, 1997.
- 83) McGinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, Fothergill AW, Cooper CR Jr, Rinaldi MG: *In vitro* activity of voriconazole against selected fungi. *Med Mycol* **36**(4): 239-242, 1998.
- 84) Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH: Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* **37**(12): 3946-3951, 1999.
- 85) Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, Bertolli V, Della Volpe A, Soligo D, *et al.*: Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. *Haematologica* **80**(6): 512-517, 1995.
- 86) Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Prooy E, van Tinteren H, Ossenkoppele GJ, *et al.*: Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol* **52**(5): 376-380, 1999.
- 87) Kaptan K, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Beyan C, Yalcin A: Itraconazole is not effective for the prophylaxis of fungal infections in patients with neutropenia. *J Infect Chemother* **9**(1): 40-45, 2003.
- 88) Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, *et al.*: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* **30**(2): 300-305, 2000.
- 89) Vreugdenhil G, Van Dijke BJ, Donnelly JP, Novakova IR, Raemaekers JM, Hoogkamp-Korstanje MA, *et al.*: Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hemato-

- logic malignancies and intensive chemotherapy. A double blind, placebo controlled study. *Leuk Lymphoma* **11**(5-6): 353-358, 1993.
- 90) Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, *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* **21** (24): 4615-4626, 2003.
- 91) Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, *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* **138**(9): 705-713, 2003.
- 92) Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A, de Bock R, Fillet G, Peetermans M, *et al.*: Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* **48**(1): 97-103, 2001.
- 93) Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, *et al.*: Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* **44**(7): 1887-1893, 2000.
- 94) Lass-Flörl C, Gunsilius E, Gastl G, Englisch M, Koch G, Ulmer H, *et al.*: Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. *Ann Hematol* **82**(9): 565-569, 2003.
- 95) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, *et al.*: Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infection in allogeneic HSCT recipients: Results of randomized trial. *Blood* **100**: 215a, 2002.
- 96) Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, *et al.*: Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* **28**(2): 250-255, 1999.
- 97) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW: A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* **105**(4): 901-911, 1999.
- 98) Poza G, Montoya J, Redondo C, Ruiz J, Vila N, Rodriguez-Tudela JL, *et al.*: Meningitis caused by *Pseudallescheria boydii* treated with voriconazole. *Clin Infect Dis* **30**(6): 981-982, 2000.
- 99) Schwartz S, Milatovic D, Thiel E: Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol* **97**(3): 663-665, 1997.
- 100) Goldstein JA: Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* **52**(4): 349-355, 2001.
- 101) Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N: Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* **46**(9): 3091-3093, 2002.
- 102) Romero AJ, Pogamp PL, Nilsson LG, Wood N: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* **71** (4): 226-234, 2002.
- 103) Espinel-Ingroff A: *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* **36**(1): 198-202, 1998.
- 104) Clancy CJ, Nguyen MH: *In vitro* efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **17**(8): 573-575, 1998.
- 105) Lozano-Chiu M, Arikian S, Paetznick VL, Anaissie EJ, Rex JH: Optimizing voriconazole susceptibility testing of *Candida*: effects of incubation time, endpoint rule, species of *Candida*, and level of fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol* **37**(9): 2755-2759, 1999.
- 106) Johnson EM, Szekely A, Warnock DW: *In-vitro* activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* **42** (6): 741-745, 1998.
- 107) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, *et al.*: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **346**(4): 225-234, 2002.
- 108) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, *et al.*: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **347**(6): 408-415, 2002.
- 109) Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, Fischmann AB, Schechter GP, Cotelingam JD, *et al.*: Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol* **12**(10): 2051-2059, 1994.
- 110) Foulds G, Brennan DR, Wajszczuk C, Catanzaro A, Garg DC, Knopf W, *et al.*: Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. *Journal of Clinical Pharmacology* **28**(4): 363-366, 1988.
- 111) Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Ibrahim KH, Piscitelli SC, *et al.*: Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **45**(12): 3322-3327, 2001.
- 112) Groll AH, Gullick BM, Petraitiene R, Petraitis V, Candelario M, Piscitelli SC, *et al.*: Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **45**(2): 596-600, 2001.

- 113) Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, *et al.*: *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* **44**(1): 57-62, 2000.
- 114) Mikamo H, Sato Y, Tamaya T: *In vitro* antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* **46**(3): 485-487, 2000.
- 115) Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, Yamaguchi H: *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot (Tokyo)* **53**(10): 1175-1181, 2000.
- 116) Maki K, Morishita Y, Iguchi Y, Watanabe E, Otomo K, Teratani N, *et al.*: *In vitro* antifungal activity of FK463, a novel water-soluble echinocandin-like lipopeptide (Abstract 268). *In: The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1998; San Diego: Washington DC: American Society for Microbiology; 1998.
- 117) Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H: Morphological changes of *Candida albicans* induced by micafungin (FK463), a water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Electron Microsc (Tokyo)* **51**(4): 247-255, 2002.
- 118) Watabe E, Nakai T, Matsumoto S, Ikeda F, Hatano K: Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob Agents Chemother* **47**(6): 1995-1998, 2003.
- 119) Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H: *In vitro* antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents* **18**(2): 167-172, 2001.
- 120) Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Takasugi H, Maki K, Tawara S, *et al.*: FK463, a novel water-soluble echinocandin lipopeptide: synthesis and antifungal activity. *J Antibiot (Tokyo)* **52**(7): 674-676, 1999.
- 121) Nakai T, Uno J, Otomo K, Ikeda F, Tawara S, Goto T, *et al.*: *In vitro* activity of FK463, a novel lipopeptide antifungal agent, against a variety of clinically important molds. *Chemotherapy* **48**(2): 78-81, 2002.
- 122) Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, Maki K, Watabe E, Tawara S, *et al.*: Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **44**(3): 614-618, 2000.
- 123) Petratis V, Petratiene R, Groll AH, Roussillon K, Hemmings M, Lyman CA, *et al.*: Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **46**(6): 1857-1869, 2002.
- 124) Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, Hatano K, Ushitani T, Ikeda F, *et al.*: Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **44**(3): 619-621, 2000.
- 125) Powles R, Sirohi B, Chopra R, Russel N, Prentice H: Assessment of maximum tolerated dose of FK463 in cancer patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation (Abstract 676). *In: The 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2001; Chicago: Washington DC: American Society for Microbiology; 2001.
- 126) Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H: A multicenter open-label clinical study of FK463 in patients with deep mycoses in Japan (Abstract J-834). *In: The 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2001; Chicago: Washington DC: American Society for Microbiology; 2001.
- 127) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Lipton J, Miller CB, Bunn N, Walsh TJ: Randomized, double-blind trial of micafungin (MI) versus fluconazole (FL) for prophylaxis of invasive fungal infections in patients (pts) undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), NIAID/BAMSG Protocol 46. *In: The 42st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2002; San Diego: Washington DC: American Society for Microbiology; 2002.
- 128) Sanglard D, Odds FC: Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* **2**(2): 73-85, 2002.
- 129) Kami M, Sawada Y, Mori S, Hirate J, Kojima N, Kanda Y, *et al.*: Serum levels of fluconazole in patients after cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. *Am J Hematol* **66**(2): 85-91, 2001.
- 130) Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, *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* **96**(6): 2055-2061, 2000.

## Fungal Infection Following Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation (RIST)

Masahiro Kami, Tomoko Matsumura

Division of Exploratory Research, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

Hematopoietic stem cell transplantation has been established as a curative treatment for advanced hematologic malignancies. Transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen has been developed, and the minimal toxicity of reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) has made this procedure available for patients of advanced age or with organ dysfunction. The response of malignant lymphoma and some solid tumors to RIST has been observed. RIST with unrelated donors and umbilical cord blood has been studied. Fungal infection is an important complication of RIST. Since the prognosis of fungal infection is poor, the management has been focused on its prophylaxis. Given recent progression in RIST management, the strategy of infectious prophylaxis has also changed. Equipment in the hospital is important for fungal infection; however, the median day of the development of fungal infection is day 100, when most patients are followed as outpatients. The focus of fungal management after RIST is oral antifungal agents rather than in-hospital equipment. Various antifungal agents have recently been developed and applied for clinical use, and many of these have been developed simultaneously for the first time. A major change in antifungal management will probably occur in the next several years.

---

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム1：難治性の深在性真菌症に対する最近のアプローチ—糸状菌感染を中心に”において発表されたものです。