

特集 ICUにおける抗菌薬：new era strategy コラム

侵襲性真菌感染症患者における 抗菌薬選択

初期治療開始前の評価のためのストラテジー

黒田 浩一 KURODA, Hirokazu
神戸市立医療センター中央市民病院 感染症科

はじめに 侵襲性真菌感染症は、重度の免疫不全患者に発生することが多いが、明らかな免疫不全のないICU患者にも発生することのある重篤な病態であり、主な原因微生物は、Candida属とAspergillus属である¹⁻⁴⁾。特にCandida属は、ICUで検出頻度が高い病原微生物であり、血流感染症（感染部位を問わない）の8%⁵⁾、カテーテル関連血流感染症 catheter-related bloodstream infection (CRBSI) の25%の原因となる⁶⁾。本コラムでは、この2種類の真菌による侵襲性感染症を考慮すべき患者背景について解説する⁷⁾。

1 ICUでの感染症診療の基本である、初期治療開始前に評価すべき「患者背景」に焦点を当て「発症場所」「免疫不全」「薬剤耐性リスク」については、前稿を参照いただきたい。

侵襲性カンジダ症

侵襲性カンジダ症 invasive candidiasis (IC) は、皮膚や消化管粘膜に定着しているCandida属が、血管内カテーテルや消化管粘膜の損傷部位を介して体内に侵入することで発症する全身性感染症である。ICU患者で最も頻度の高い侵襲性真菌感染症であり²⁻⁹⁾、その致死率は30~40%^{8,9)}、敗血症性ショックを伴う場合は50%を超える^{2,10)}。

ICは、カンジダ血症と深在性カンジダ症の2つに分類される^{2,4,7)}。カンジダ血症の頻度が高く、主な初期感染巣はCRBSIと腹腔内感染症である^{2,7,9)}。一方、深在性カンジダ症には、腹腔内カンジダ症、骨髄炎、化膿性関節炎、縦隔炎、眼内炎、髄膜炎、尿路感染症などが含まれる。ICU患者では腹腔内カンジダ症が

最も多い^{2,7,9)}。

通常、ICU患者のICは、無菌検体（血液など）からCandida属が検出される場合（カンジダ血症）、消化管または生殖泌尿器の損傷（穿孔または手術）後に採取した腹腔・縦隔・胸腔内の検体の培養からCandida属が検出され、画像検査でICに一致する所見がみられる場合（深在性カンジダ症）に診断される^{1,2,11)}。例外的に、重度の免疫不全や再発性消化管穿孔などのICのリスクが特に高い患者では、ICに一致する画像所見があり、血清β-D-グルカン検査が2回連続で陽性で、他のβ-D-グルカン高値となる原因を除外できる場合、感染部位からCandida属の証明がなくても、ICと推定診断できる^{11,12)}。

ICに対する初期治療の考え方

カンジダ血症はICの最も頻度が高

い病型であり、血液培養採取から12~24時間以内の適切な抗真菌薬投与と早期の感染源コントロール¹⁾によって予後が改善する^{4,8,9,13,14)}。特に、敗血症性ショックを呈する患者では、適切な治療の遅れは致死率の上昇と強く関連する^{10,12)}。

しかし、血液培養でCandida属を検出するのに通常2~3日要する^{4,15~18)} ことと、血液培養2セットの感度が十分ではない²⁾ことから、確定診断前に経験的治療の必要性を検討すること⁹⁾が重要となる。

経験的治療は、複数のICの危険因子（表1）^{1~4,8,9,11,19~21,23~24,26)}を有し、広域抗菌薬使用中に原因不明の持続する発熱を認める患者で考慮する^{1,9,18,19)}。ICのリスク評価は、危険因子だけでなく、IC予測モデル、血清β-D-グルカン、以前の培養検査結果なども参考に行うとよい。リスク評価をしたうえで、症状や画

- *1 中心静脈カテーテル抜去、病変部の洗浄・ドレナージなど。
- *2 カンジダ血症で70~80%、深在性カンジダ症で約20%、IC全体で約50%→4, 8, 15, 22)。
- *3 複数の臓器障害、カンジダ定着あり、4日以上広域抗菌薬使用にもかかわらず発熱が持続する人工呼吸器管理中の患者。
- *4 詳細は他稿を参照いただきたい。

像検査から推定される感染臓器・部位（CRBSIや腹腔内感染症など）と重症度をふまえて、経験的治療の必要性を判断する^{8,9)}。しかし、治療適応の明確な基準はないため、症例ごとに「ICらしさ」を総合的に評価・臨床判断する必要がある。

しかし、この「総合的な評価」は難しいことが知られている。例えば、複数のICの危険因子をもつICUの敗血症患者³⁾に対するミカファンギンの経験的治療の効果を検討したプラセボ対照無作為化比較試験²⁹⁾で、治療群とプラセボ群で28日生存の差が認められなかった。これから示唆されるように「ICの危険因子」の有無や、その数のみで治療適応を決定することは難しい^{9,15,28)}と考えられている。一方、敗血症ショックを伴う患者では、治療の遅れが致命的となるため、ICの危険因子が認められる場合は、経験的治療を迅速に開始することが推奨されており、治療閾値は低く設定されている⁹⁾。

初期治療薬には、エキノキャンディン系抗真菌薬、代替薬としてアムホテシリンBリポソーム製剤が使用される^{18,19,4,9)} *4。

なお、ICに対する経験的治療を開始したが、その後、ICの診断に至らない場合（血液培養陰性の場合）、抗真菌薬に臨床効果を示した患者では、ICとみなして2週間程度治療継続することを検討する。一方、経験的治療開始後5日経過しても臨床効果がみられない患者では、特に後述する陰性的中率の高いIC予測モデルやβ-D-グルカンが陰性であれば、抗真菌薬の中止を検討する⁹⁾。

表1 侵襲性真菌感染症の主な危険因子

侵襲性カンジダ症	免疫不全
	長期間持続する好中球減少（7~10日間以上） 血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植 癌薬療法中（特に、消化管粘膜障害を引き起こす薬物） 固形臓器移植後 副腎皮質ステロイド 免疫抑制剤 重症患者・長期のICU滞在 腹部手術（特に、縫合不全や再開腹術の場合） 消化管穿孔 広域抗菌薬への曝露 中心静脈カテーテル留置 中心静脈栄養 複数部位でのCandida属の定着 制酸薬の使用 血液透析 外傷・熱傷 急性壊死性脾炎 新生児
侵襲性アスペルギルス症	免疫不全 長期間持続する好中球減少（10日間以上） 血液悪性腫瘍 造血幹細胞移植 固形臓器移植後 副腎皮質ステロイドの長期使用 T細胞またはB細胞の機能を抑制する免疫抑制剤 重度の先天性免疫不全症（慢性肉芽腫症、重症複合免疫不全症、など） 侵襲性糸状菌感染症の既往（1年以内） 中等症~重症の慢性閉塞性呼吸器疾患 非代償性肝硬変 重症インフルエンザ 重症COVID-19 制御されていないHIV感染症（CD4リンパ球数200/μL未満） 固形臓器 低栄養 糖尿病

COVID-19：新型コロナウイルス感染症
文献1~4, 8, 9, 11, 19, 20, 21, 23~26, 28を参考に作成

IC予測モデルと非培養検査の有用性

IC予測モデルは複数提案されているが、いずれも診断精度が不十分であり、単独で経験的治療開始の判断に用いることはできない^{8,9,31)}。

例えば、非好中球減少患者のICのリスク評価のために考案されたカンジダスコアでは、以下の因子を点数化して評価する。ICU入室時の手術（1点）、複数箇所のCandida属定着（1点）、Sepsis-1の基準³²⁾を用いた重症敗血症/敗血症性ショック

*5 好中球減少、血液悪性腫瘍、固形臓器移植後、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイドの長期使用などで、古典的宿主因子classical host factorsと呼ばれることもある。

表2 β-D-グルカン使用時の注意点

侵襲性カンジダ症での感度は比較的高いが、特異度が低い
β-D-グルカンが陽性となり得る状況
他の真菌感染症 (Aspergillus 属, Pneumocystis jirovecii, Histoplasma 属)
血液透析、手術用ガーゼ、アルブミン製剤、真菌の定着
免疫グロブリン製剤、グラム陽性またはグラム陰性菌による菌血症

侵襲性カンジダ症での感度は比較的高いが、特異度が低い

日本で使用されているファンギテック®Gテスト MK II「ニッスイ」やβ-D-グルカンテストワコーのIC診断における適切なカットオフ値に関するデータは不足している。

文献 9, 11, 12, 36 を参考に作成

ク (2点)、中心静脈栄養 (1点)。合計スコアが3点以上の場合、感度は約80%、特異度は40~70%

33~35)と報告されている。そのため、ICの有病率が10%未満である一般的なICU患者において、陽性的中率は30%未満で陰性的中率95%以上のため、確定診断には不適だが、除外診断には有用である^{4~7, 8)}。

その他、Candida colonization index (Candida 検出部位/培養提出部位≥0.5)が参考にされることもあるが、カンジダスコアより精度が低い^{34, 35)}ことが示されている。

血清β-D-グルカン

血清β-D-グルカン (表2)は、ICを疑う際に最も使用されるバイオマーカーであり、感度65~86%、特異度53~78%^{1, 8, 34, 35)}と報告されている。特異度が不十分のため、β-D-グルカン陽性のみで治療開始を判断することは推奨されない^{1, 7)}。一方、感度は比較的高く、陰性的中率が90%以上であるため、除外診断には有用である^{7, 9, 12, 15)}。

その他、血清カンジダ抗原検査や血中カンジダPCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 検査が実施されることもあるが、それらの有用性は現時点では十分に検討されていない^{1, 7, 9)}。

侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症 invasive aspergillosis (IA)は、通常、重度の免疫不全者 (特に長期間持続する好中球減少患者)に発症する感染症である。EORTC/MSGERC (European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium) のIAの診断基準¹¹⁾に含まれている宿主因子*⁵をもたないICU患者にも発症することがある^{2, 4, 7)}。

IAは、ICU患者に発症する侵襲性真菌感染症で2番目に多いが、血液悪性腫瘍に対する抗癌薬療法中でフルコナゾールを予防内服している患者に限定すると最も多い^{37, 38)}。なお、ICUでのIAの大半は、侵襲性肺アスペルギルス症である¹⁾。

免疫不全のないICU患者におけるIAの危険因子として、慢性閉塞性呼吸器疾患、非代償性肝硬変、重症インフルエンザ、重症新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)^{1, 2, 4, 7)}などが報告されている。

IAの診断

IAの診断では、EORTC/MSGERC¹¹⁾またはFUNDICU (The Invasive

Fungal Diseases in Adult Patients in ICU)²⁾の診断基準を参考することが多いが、これらは臨床研究用の基準であり、診療現場向けではない点に留意する。

確定診断には、免疫不全の有無にかかわらず、無菌検体の病理組織検査または培養でのAspergillus属の検出が必要である。しかし、血行動態不安定・重症呼吸不全・凝固異常・血小板減少などのため、肺生検の実施は難しい場合が多い^{2, 7, 11)}。そのため、症状 (3日以上)の適切な抗菌薬治療にもかかわらず持続する発熱、胸痛、呼吸困難、血痰、呼吸不全の悪化)・危険因子^{1, 2, 4, 11, 20, 21, 27, 28)}、胸部CT画像所見 (臨床的基準)、真菌学的基準をふまえてIAの推定診断を行い、治療開始の判断を行うことが一般的である^{2, 11)}。

画像所見

IAの胸部CT画像所見として、辺縁明瞭な病変、halo sign, air-crescent sign, 空洞性病変、楔形で区域性または大葉性の浸潤影、などが挙げられる。ただし、これらの所見のなかでも免疫不全者のIAにおいて典型的なhalo signとair-crescent signは、免疫不全のない患者ではほとんどみられない^{2, 39)}ため、注意が必要である。

真菌学的基準

真菌学的基準には、気管支肺胞洗浄液 bronchoalveolar lavage fluid (BALF)の培養または鏡検でのAspergillus属の検出と、血清またはBALFのガラクトマンナン抗原検査陽性 (カットオフ値はそれぞれ0.5, 0.5~1.0)が含まれる^{2, 7, 11, 40, 41)}。血清ガラクトマンナン抗原検査の感

*6 多くの場合フルコナゾールの予防投与中である。
*7 主にIAとフルコナゾール耐性Candida属によるIC。

度は、血液悪性腫瘍患者のIAでは70~82%と比較的高いが、固形臓器移植後の患者や慢性肺疾患患者のIAでは40%未満と低い (いずれの場合も特異度は約90%と高い)^{41~45)}。一方、BALFのガラクトマンナン抗原検査は免疫状態によってあまり影響を受けず、基礎疾患に関係なく感度・特異度ともに約90%と非常に高い^{41, 46~49)}。そのため、非侵襲的検査のみで診断に至らない場合は、気管支鏡検査の実施を積極的に検討する²⁾。

なお、IAの診断における血清β-D-グルカンは、感度・特異度ともに不十分であり、治療開始の判断には用いない^{2, 11, 12)}。

IAに対する早期治療の考え方

IAのリスクが特に高い患者、具体的には好中球減少期間が10日以上持続することが予想されるFN患者*⁶で、広域抗菌薬開始後も発熱が4~7日以上持続する場合、侵襲性真菌感染症*⁷の可能性を考慮する。このような状況では、明確な所見がなくとも経験的抗真菌薬治療が推奨される。抗真菌薬としては、エキノキャンディン、アムホテシリン製剤、ポリコナゾールが選択される^{50, 51)}。

一方、経験的治療を行わず、血清またはBALFのガラクトマンナン抗原検査陽性、または、侵襲性真菌感染症を示唆するCT異常所見が確認され、侵襲性真菌感染症の可能性が想定される場合は抗真菌薬を開始する先制攻撃的治療 (preemptive therapy または biomarker-driven therapy) も有力な選択肢である。このアプローチは、経験的治療と同等の臨床効果をもちつつ、抗真菌薬の使用量を減少させる^{50, 51, 37, 52)}

ため、真菌学的検査へのアクセスがよい医療機関 (ガラクトマンナン抗原検査の結果が数時間以内に得られる病院) ではより望ましい治療戦略と考えられる。

一方で、このような高リスクではない患者、主免疫不全のないICU患者では、原則経験的または先制攻撃的治療は不要であり、IAの危険因子、臨床経過、画像検査、真菌学的検査からIAの推定診断または確定診断してから抗真菌薬治療を開始する。

11.5a 見出し MB 31 ↓
文献 色ベツ

- Kreitmann L, Blot S, Nseir S. Invasive fungal infections in non-neutropenic patients. Intensive Care Med 2024; 50: 2166-70. PMID: 39432102
- Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, et al. Invasive fungal diseases in adult patients in intensive care unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. Intensive Care Med 2024; 50: 502-15. PMID: 38512399
- Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the intensive care unit. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 464-71. PMID: 22337064
- Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. Infect Dis Clin North Am 2017; 31: 475-87. PMID: 28687215
- Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study. Intensive Care Med 2023; 49: 178-90. PMID: 36764959
- Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 41: 1-18. PMID: 31767041
- Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the intensive care unit working group. Clin Infect Dis 2021; 72 (Suppl 2): S121-7. PMID: 33709127
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive

- candidiasis. N Engl J Med 2015; 373: 1445-56. PMID: 26444731
- 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: e1-50. PMID: 26679628
- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med 2014; 40: 839-45. PMID: 24807083
- 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: 1367-76. PMID: 31802125
- Lamoth F, Akan H, Andes D, et al. Assessment of the role of 1,3-β-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections in adults. Clin Infect Dis. 2021; 72 (Suppl 2): S102-8. PMID: 33709130
- Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012; 54: 1739-46. PMID: 22423135
- 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: 3640-5. PMID: 1612703
- Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. J Clin Microbiol 2018; 56: e01909-17. PMID: 29444828
- Bourbeau PP, Foltz M. Routine incubation of Bact/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary. J Clin Microbiol 2005; 43: 2506-9. PMID: 15872297
- Ruiz-Giardin JM, Martin-Diaz RM, Jaqueti-Aroca J, et al. Diagnosis of bacteraemia and growth times. Int J Infect Dis 2015; 41: 6-10. PMID: 26482387
- Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, et al. Evaluation of optimal blood culture incubation time to maximize clinically relevant results from a contemporary blood culture instrument and media system. J Clin Microbiol 2021; 59: e02459-20. PMID: 33239377
- Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care 2021; 9: 53. PMID: 34433491
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: inter-

42
2
以内

- national guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 1181-247. PMID : 34599691
21. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression : ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 3043-54. PMID : 30179565
22. 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 : 1284-92. PMID : 23315320
23. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011 ; 49 : 3300-8. PMID : 21715585
24. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 1993-8. PMID : 18552702
25. 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 : 2493-9. PMID : 18412153
26. Japanese Society of Mycology. JSMM clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Med Mycol J* 2013 ; 54 : 147-251. PMID : 23760079
27. Stanzani M, Lewis RE, Fiacchini M, et al. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *PLoS One* 2013 ; 8 : e75531. PMID : 24086555
28. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, et al. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 2012 ; 1272 : 23-30. PMID : 23231711
29. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure : the EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ; 316 : 1555-64. PMID : 27706483
30. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 83-90. PMID : 18626047
31. Playford EG, Lipman J, Kabir M, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 2141-5. PMID : 19756510
32. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 ; 101 : 1644-55. PMID : 1303622
33. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 730-7. PMID : 16505659
34. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al. β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188 : 1100-9. PMID : 23782027
35. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients : a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 1624-33. PMID : 19325481
36. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009 ; 30 : 367-77, viii. PMID : 19375641
37. Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, et al. Empiric vs preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis : a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis* 2023 ; 76 : 674-82. PMID : 35906831
38. Pagano L, Cairá M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies : the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1068-75. PMID : 16885047
39. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006 ; 10 : R31. PMID : 16507158
40. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J* 2021 ; 51 Suppl 7 : 143-76. PMID : 34937136
41. Thompson GR 3rd, Young JH. *Aspergillus* infections. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1496-509. PMID : 34644473
42. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases : executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018 ; 24 Suppl 1 : e1-38. PMID : 29544767
43. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay : a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 1417-27. PMID : 16619154
44. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; CD007394. PMID : 26716951
45. Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2017 ; 55 : 2153-61. PMID : 28446576
46. 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. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 1258-63. PMID : 22301025
47. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid : a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 27-34. PMID : 17885264
48. Luong ML, Clancy CJ, Vadnaker A, et al. Comparison of an *Aspergillus* real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1218-26. PMID : 21507918
49. de Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, et al. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 5 : CD012399. PMID : 31107543
50. 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 : e56-93. PMID : 21258094
51. Azoulay E, Russell I, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 298-314. PMID : 32034433
52. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients : a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 519-28. PMID : 23639612