

1章 FN の概要と初期評価

パブリックデータ用

Clinical Question

1 発熱性好中球減少症(FN)の定義はどのようなものか?

推奨 (推奨グレード)

- 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) は、好中球数が $500/\mu\text{L} (/mm^3)$ 未満、あるいは $1,000/\mu\text{L}$ 未満で 48 時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で、腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上) の発熱を生じた場合を FN と定義する。推奨グレードなし

背景・目的

がん薬物療法を行う場合、最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制である。特に好中球数が減少すると発熱する危険性が高い。がん薬物療法後の好中球減少時に、固形がんでは 10~50%、造血器腫瘍では 80% 以上の頻度で発熱が起こる。そのなかで感染巣や原因微生物を同定できる確率は 20~30% であり、多くの発熱の原因は不明である。好中球減少時に発熱すると、急速に重症化して死に至る危険性が高い。しかし、発熱後直ちに広域の抗菌薬を投与すると症状が改善し、致死率が低下することが経験的に知られている。そのため「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)」という病名が提唱され^{a)}、1990 年に米国感染症学会 (The Infectious Diseases Society of America : IDSA) を中心に FN の臨床管理に関するガイドラインが作成された^{b)}。日本でも 1998 年に FN ガイドラインが作成された^{c)}。

解 説

IDSA では、発熱とは「1 回の口腔内温 38.3°C 以上または口腔内温 38°C が 1 時間以上持続する状態」と定義されている^{b,d)}。腋窩温は深部体温の指標としては不適切であり、一方直腸温は測定する際に肛門・直腸を傷つけ感染源となる危険性があり好中球減少時は望ましくないため、IDSA では口腔内温の測定が推奨されている。しかし、日本の病院では口腔内温を測定することはまれで、腋窩温が一般的に用いられている。腋窩温は口腔内温に比べて $0.3\text{~}0.5^\circ\text{C}$ 低いため、日本では「1 回の腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上)」が発熱と定義された^{c)}。日本で行われている FN に関する臨床試験は、この定義に基づいて実施されている。本ガイドラインは日本人を対象としたものであり、日本の診療に則した腋窩温を用いた発熱の定義を採用した。

好中球減少の定義は、当初は「好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満」と記載されていたが^{b,c)}、その後「好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満、あるいは $1,000/\mu\text{L}$ 未満で近日中に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少する可能性がある状態」に変更された^{e,f)}。2010 年に発表された IDSA のガイドラインでは「好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満、あるいは 48 時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態」と定義されている^{d)}。

好中球数の基準は厳密なものではない。血液疾患では好中球の貪食能や殺菌能に異常があり、好中球数は保たれても易感染性のことがある。リンパ系腫瘍では、細胞性免疫が低下しているため深在性真菌症、ニューモシスチス肺炎や単純ヘルペス、帯状疱疹ウイルスの再活性化が起こりやすい。がん薬物療法や放射線治療を受けた患者は、口内炎や消化管の粘膜障害をきたし皮膚や粘膜のバリアが破綻する結果、菌の侵入を許し、菌血症を起こす危険性が高くなる。腫瘍による気道、消化管、胆管、尿路の閉塞も、感染症の発症リスクとなる。また、好中球減少の持続期間が長くなるほどFNを起こす頻度が高くなる。FNの定義は、がん患者が発熱した場合に抗菌薬の経験的治療（エンピリック治療）を行うべき患者を選別する目安である。好中球数の定義を満たさない場合でも、個々の患者の状態や背景を考慮して経験的抗菌薬治療を行うべきかを判断する。

参考にした二次資料

- a) Klasterky J : Febrile neutropenia. Curr Opin Oncol 1993 ; **5** : 625-632
- b) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 1990 ; **161** : 381-396
- c) Masaoka T : Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Int J Hematol 1998 ; **68** : S5-S6
- d) 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-e93
- e) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever : Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 ; **25** : 551-573
- f) Masaoka T : Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan : executive summary. Clin Infect Dis 2004 ; **39** : S49-S52

参考文献

なし

Clinical Question

2 FN のリスクの評価はどのようにするのか？

推奨 (推奨グレード)

- MASCC スコアを用いた高リスクと低リスクの分類が有用である。 **推奨グレード B**

背景・目的

近年、外来治療が可能なレジメンが多数開発され、がん薬物療法は広く外来で行われるようになってきた。それとともに、がん薬物療法時の FN への対応はより重要なものとなっている。本項では、FN のリスクの評価方法について検討した。

解 説

2000 年に Klastersky らは、FN 患者のなかで重症化するリスクの低い群を選別する目的で、Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCC スコア) (表 1) を提唱した¹⁾。MASCC スコアを用いて低リスクと診断された 441 例の FN 患者のうち、重症感染症の発症頻度は 5% 以下であり、MASCC スコアの妥当性が示された²⁾。現在では、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) や欧州臨床腫瘍学会 (European

表 1 MASCC スコア

項目	スコア
● 臨床症状（下記の*印 3 項の内 1 項を選択） *無症状 *軽度の症状 *中等度の症状	5 5 3
● 血圧低下なし	5
● 慢性閉塞性肺疾患なし	4
● 固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
● 脱水症状なし	3
● 外来管理中に発熱した患者	3
● 60 歳未満（16 歳未満には適用しない）	2

* : スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク症例、20 点以下を高リスク症例とする。

Society for Medical Oncology : ESMO) ガイドラインでも FN のリスク評価に用いられている。

一方, IDSA ガイドラインでは高リスクの因子として, ①7日以上持続する高度な好中球減少症 (100/ μ L 以下), ②嚥下障害や高度な下痢を伴う消化管粘膜障害, ③消化器症状 (腹痛・恶心・嘔吐・下痢), ④新たに出現・変化した神経学的異常または精神症状, ⑤血管内カテーテル感染症, ⑥肺浸潤の出現または慢性肺疾患の存在, をあげている。その他の FN のリスク因子として, MASCC スコア作成時の多変量解析で有意なリスク因子とは判断されなかったものの, 好中球減少持続期間の重要性が報告されている³⁾。また, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ガイドラインでは系統的なレビューにより FN のリスク因子として, FN の既往, 治療強度 (dose-intensity) が強く治療間隔 (dose-density) が短い化学療法レジメン, Hb 値 (12 g/dL 以下), 心疾患・腎疾患の合併, 肝トランスアミナーゼ上昇などがあげられている。

参考にした二次資料

- 田村和夫(編) : 発熱性好中球減少症の予防と対策, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2010
- 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–e93
- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : ESMO Guidelines Working Group : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252–v256
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al : ASCO Guideline for the Use of White Blood Cell Growth Factors : Update 2006. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 3187–3205
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al : 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011 ; **47** : 8–32

参考文献

- Klasterky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 ; **18** : 3038–3051 エビデンスレベルIV
- Klasterky J, Paesmans M, Georgala A, et al : Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 4129–4134 エビデンスレベルIV
- Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al : Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer : a prospective randomised controlled single centre study. Br J Cancer 2003 ; **89** : 43–49 エビデンスレベルII

Clinical Question

3 がん薬物療法のレジメンによって FN 発症リスクはどの程度違うのか？

推奨 (推奨グレード)

- がん薬物療法に伴う FN の発症頻度は、治療レジメンによって異なる。代表的なレジメン別に FN の発症頻度を表 1 に示す。推奨グレードなし

背景・目的

がん薬物療法において、治療レジメン毎の FN 発症頻度は異なっている。各がん腫における代表的な大規模臨床試験のうち、FN 発症頻度の記載があるものをまとめた（表 1）。

解 説

複数の研究報告がある場合には日本人の成績が多いものを選んだ。ただし、各臨床試験により、症例数、患者背景、治療内容、FN の定義や評価方法、支持療法などが異なることに留意が必要である。

参考にした二次資料

- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al : ASCO Guideline for the Use of White Blood Cell Growth Factors : Update 2006. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3187-3205
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al : 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011 ; 47 : 8-32

参考文献

なし

表 1 主ながん薬物療法における FN 発症頻度

がん腫	対象	出典	治療レジメン	症例数	FN 発症率 (%)
非小細胞 肺がん	進行性 (未治療例)	AnnOncol 2007 ; 18 : 317-323	CDDP/CPT-11 CDDP/VNR CBDCA/PTX	146* 146* 146*	14 18 18
		J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3543-3551	CDDP/GEM CDDP/ペメトレキセド	863 862	3.7 1.3
		J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4244-4252	DTX (60mg/m ²) ゲフィチニブ	244* 245*	7.1 1.6
	進行性 (既治療例)	Lancet 2009 ; 374 : 1432-1440	ペメトレキセド	441	< 1.0
		J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5401-5406	CDDP/CPT-11 CDDP/VP-16	317* 314*	3 10
		J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5401-5406	Topotecan アムルビシン	30* 29*	3 14
小細胞 肺がん	ED 例 (未治療例)	N Engl J Med 2007 ; 357 : 1705-1715	DTX /5-FU/CDDP 5-FU/CDDP (FP)	255 246	12 7
頭頸部 がん	進行性 (未治療例)	Lancet 2010 ; 376 : 687-697	カベシタビン /CDDP (or FP) +トラスツズマブ カベシタビン /CDDP (or FP)	294*	5.0
		Lancet Oncol 2008 ; 9 : 215-221	S-1/CDDP S-1	148* 150*	3.0 1.0
		J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2013-2019	FOLFOX + BV or XELOX + BV FOLFOX or XELOX	695 1,303	2.7 2.8
直腸結腸 がん	進行性 (未 / 既治療例)	J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4706-4713	FOLFIRI +バニツムマブ FOLFIRI	302 294	2 3
		N Engl J Med 2000 ; 343 : 905-914	5-FU/I-LV CPT-11	226 226	14.6 5.8
		N Engl J Med 2010 ; 362 : 1273-1281	CDDP/GEM GEM	198 199	10 7
乳がん	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3114-3121	ADR/CPA ADR/PTX	135 136	9 32
		J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2651-2658	5-FU/EPI/CPA (FEC) CPA/MTX/5-FU (CMF)	351 359	8.5 1.1
		J Clin Oncol 2005 ; 23 : 4265-4274	DTX/ トラスツズマブ DTX	92 94	23 17
		Lancet 2009 ; 374 : 1331-1338	Weekly CBDCA/PTX Tri-weekly CBDCA/PTX	312* 314*	9 9
膀胱がん	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3068-3077	CDDP/GEM MTX/VLB/ADR/CDDP (M-VAC)	203 202	2.0 14.0
		J Clin Oncol 2008 ; 26 : 421-427	BLM/VP-16/CDDP (BEP)	357	5.3
悪性 リンパ腫	NHL (未治療例)	J Clin Oncol 2001 ; 19 : 389-397	リツキシマブ /CPA/ADR/VCR/PSL (R-CHOP)	33	18
	NHL (既治療例)		VP-16/ メチルプレドニゾロン /Ara-C/CDDP (ESHAP)	122	30
肉腫	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2629-2636	ADR/IFM/DTIC (MAID)	24	58

* : 日本人の登録が確認された試験

Clinical Question

4 FN の初期検査はどのように行うか？

推奨（推奨グレード）

- 白血球分画および血小板数を含む全血球計算 (complete blood count : CBC) を測定する。 **推奨グレード A**
- 腎機能 [尿素窒素 (blood urea nitrogen : BUN), クレアチニン], 電解質, 肝機能 (トランスアミナーゼ, 総ビリルビン, アルカリホスファターゼ) を含む血清生化学検査を行う。 **推奨グレード A**
- 抗菌薬開始前に 2 セットの静脈血培養検査を行う。 **推奨グレード A**
- 中心静脈カテーテル (CVC) が留置されている場合は, カテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットを, CVC が留置されていない場合は末梢静脈から 2 セットを採取する。 **推奨グレード A**
- 呼吸器症状・徴候を伴い感染が疑われる場合は, 胸部 X 線写真を撮影する。 **推奨グレード A**
- 感染が疑われる症状・徴候を示す身体部位での培養検査を行う。 **推奨グレード A**

背景・目的

FN の初期治療方針の決定, 修正のうえで, 血液培養や感染が疑われる部位の培養による起因菌の同定, 好中球をはじめとする血球減少の程度や肝腎機能障害の評価, 肺炎など感染巣の検索は重要である。本項では FN の初期検査として抗菌薬開始前に行うべき臨床検査, 培養検査を列挙した。

解説

至適な抗菌薬を選択するために, CBC, 腎機能 (BUN, クレアチニン), 肝機能 (トランスアミナーゼ, 総ビリルビン, アルカリホスファターゼ), 電解質を初期検査として測定する。治療中に有害事象を評価するために, 上記の検査を 3 日に 1 度以上繰り返す。

抗菌薬開始前に 2 セットの静脈血培養検査を行う。末梢静脈から採取する場合は, 異なる 2 箇所の静脈から採取する。治療開始後に臨床徴候が悪化した場合 (たとえばいったん解熱したあとに再び発熱したときなど) にも静脈血培養検査を行う。本来無菌である血液検体の培養での起因菌検出率はサンプルとして供する血液採取量に依存する。2 セット採取した場合の検出率は 90% 未満で, 96% 以上の検出率を得るには 3 セットの採取が, 99% の検出率を得るには 4 セットの採取が必要と報告されている¹⁾。しかし, 2 セットの静脈血培養検査が浸透していない国内の現状と抗菌薬投与までの投与時間の短縮を考慮し, 本ガイドラインでは 2 セットの採取を推

奨する。

中心静脈カテーテル (central venous catheter : CVC) が挿入されている場合には、CVC から採取しても陰性的率は良好であり²⁾、CVC 関連血流感染症を除外する意味でも 1 セットは CVC からの採取が推奨される³⁾ (Clinical Question 21 参照)。

血液以外の検体培養は、症状・徵候を伴い感染が疑われる部位 (喀痰、尿、皮膚分泌液、髄液など) がある場合に行う。

呼吸器系の症状・徵候がある患者では、胸部 X 線写真を撮影する。肺炎像が認められ病原体が不明な場合は、可能ならば気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行う。その他の感染巣を疑う症状・徵候のある患者では、CT などの画像検査を行う。

参考にした二次資料

a) 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-e93

参考文献

- 1) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al : Detection of bloodstream infections in adults : how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007 ; **45** : 3546-3548 エビデンスレベルIV
- 2) DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al : Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. Ann Intern Med 1999 ; **131** : 641-647 エビデンスレベルIV

Clinical Question

5 FN の診断や治療方針の決定に CRP, PCT の測定は有用か？

推奨 (推奨グレード)

- FN における血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP), プロカルシトニン (procalcitonin : PCT), 細菌感染症や真菌感染症の経過を評価する副次的な指標として有用である。 **推奨グレード B**
- FN 初期には基準値内にとどまることがあるので、CRP, PCT が陰性でも抗菌薬治療が必要とする根拠とはしない。 **推奨グレード D**

背景・目的

CRP は、細菌感染症を疑う場合の炎症マーカーとして日本では広く普及しているが、感染症による炎症反応のみならず腫瘍¹⁾ や自己免疫疾患、慢性炎症など感染症以外の原因でも上昇することがある。一方、PCT は細菌感染症や真菌感染症により特異的なマーカーとして知られている。FN の診断や治療開始の決定要因としての CRP, PCT の意義について検証する。

解 説

FN において CRP は菌血症例に対し高い感受性を示すが、特異度は低く²⁾、その有用性に否定的な報告がある^{3,4)}。一方、急性骨隨性白血病の地固め療法施行前に高感度 CRP を測定することで、潜在性感染を検出でき、治療開始後に感染イベントを起こす高リスク患者を予測できると報告されている⁵⁾。

PCT はグラム陰性菌の菌血症では高値を示すが^{3,6~10)}、菌種によって差がみられ、コアグラーーゼ陰性ブドウ球菌の菌血症では上昇しないことがある⁷⁾。一方、抗菌薬不応性 FN において侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の副次的な指標として有用との報告がある^{2,10,11)}。

細菌感染症の経過の指標として、CRP と PCT の測定が有用である¹²⁾。CRP 高値の遷延は予後不良の予測因子となる^{13,14)}。PCT 低値が持続する場合、細菌感染症を合併しない予測因子となる¹⁵⁾。一方、その有用性に否定的な報告もあり¹⁶⁾、また各研究の判定基準値も一定ではない。したがって、その解釈には注意が必要で、あくまで副次的な指標として用いるべきである。

感染症例でも FN 発症当日に CRP, PCT ともに上昇しない場合があり^{10,11)}、これらのマーカーが陰性でも抗菌薬を開始しない根拠としてはならない。

参考にした二次資料

なし

参考文献

- 1) Koukourakis MI, Kambouromiti G, Pitsiava D, et al : Serum C-reactive protein (CRP) levels in cancer patients are linked with tumor burden and are reduced by anti-hypertensive medication. *Inflammation* 2009 ; **32** (3) : 169-175 エビデンスレベルIV
- 2) Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al : Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6, and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008 ; **49** : 1752-1761 エビデンスレベルIV
- 3) von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al : Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies : procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; **23** : 539-544 エビデンスレベルIV
- 4) Kim DY, Lee YS, Ahn S, et al : The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat* 2011 ; **43** : 176-180 エビデンスレベルIV
- 5) Sato M, Kako S, Oshima K, et al : Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Scand J Infect Dis* 2010 ; **42** : 97-101 エビデンスレベルIV
- 6) Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, et al : Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004 ; **100** : 2462-2469 エビデンスレベルIV
- 7) Giamarelou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al : Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : experience from a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; **10** : 628-633 エビデンスレベルIV
- 8) Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al : Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007 ; **7** : 137 エビデンスレベルIV
- 9) Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al : Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in hematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2011 ; **43** : 471-478 エビデンスレベルIV
- 10) Robinson JO, Lamoth F, Bally F, et al : Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia : what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* 2011 ; **4** : e18886 エビデンスレベルIV
- 11) Ortega M, Rovira M, Filella X, et al : Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004 ; **126** : 372-376 エビデンスレベルIV
- 12) Santolaya ME, Cofre J, Beresi V : C-reactive protein : a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994 ; **18** : 589-595 エビデンスレベルIV
- 13) Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al : Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011 ; **19** : 1151-1118 エビデンスレベルIV
- 14) Park Y, Kim DS, Park SJ, et al : The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res* 2010 ; **34** : 294-300 エビデンスレベルIV
- 15) Persson L, Söderquist B, Engervall P, et al : Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005 ; **74** : 297-303 エビデンスレベルIV
- 16) Uys A, Rapoport BL, Fickl H, et al : Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia : comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007 ; **16** : 475-483 エビデンスレベルIV

2章 FNに対する治療

パブリックマニ

Clinical Question

6 FN を起こす頻度の高い原因微生物は？

推奨（推奨グレード）

- FN 患者の血液培養分離菌として、以前は綠膿菌、大腸菌などのグラム陰性菌が優位であったが、近年はコアグラーーゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌などグラム陽性菌の頻度が高い。**推奨グレードなし**
- 好中球減少持続期間が長期にわたる患者では、カンジダ属、アスペルギルス属など真菌感染症も考慮する。**推奨グレードなし**
- 抗菌薬、抗真菌薬の予防投与時は、投与薬剤に耐性の微生物によるブレイクスルー感染症の可能性を考慮する。**推奨グレードなし**

背景・目的

FN の起因微生物が同定可能であるのは菌血症を伴う場合にほぼ限定され、この情報に基づいて疫学的な情報が収集されている。初期治療に用いる抗菌薬の選択、あるいは治療薬を変更する際にそれらの情報は重要である。起因微生物の疫学は国・地域・施設により差があるため、当該施設の疫学情報を確認することが重要である。

解 説

1960～1970 年代は FN 患者の血液培養分離菌としてグラム陰性桿菌の頻度が高かったが、1980 年代以降はグラム陽性菌の頻度がより高くなっている^{1,2)}。血管内カテーテルの長期留置やキノロン系抗菌薬の予防投与の増加、粘膜障害が強い化学療法レジメンの増加などがこの分離菌の疫学的変化の原因として推測されている¹⁾。ただし、2000 年以降はグラム陰性菌の分離頻度が再増加しており、特に抗菌薬予防投与を行っていない、あるいはその使用頻度が低い集団を対象とした研究においては、グラム陰性菌の分離頻度が高いとする報告もある^{3～5)}。なお、偏性嫌気性菌は好中球減少患者の菌血症の 4% 程度を占めると報告されている⁶⁾。日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) の成人急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia : AML) プロトコールによって 1987～2001 年に治療された患者のなかで血液培養陽性であった 251 例においては、グラム陽性菌が 48.6% [コアグラーーゼ陰性ブドウ球菌 16.0%，黄色ブドウ球菌 10.0% (メチシリン耐性菌 6.4% を含む)，レンサ球菌 8.8%，腸球菌 4.4%]、グラム陰性菌が 35.9% (綠膿菌 19.5%，エンテロバクター属菌 4.0%，大腸菌 3.2%)、真菌が 12.4% (カンジダ属 8.8%)、複数菌が 3.2% であり、経年的にグラム陽性菌の占める割合が増加する傾向が認められた⁷⁾。一方、キノロン系抗菌薬予防投与時にキノロン耐性大腸菌や綠

色レンサ球菌による感染症の頻度増加が知られている^{a)}。

深在性真菌症では血液培養の陽性率が高くないため、その疫学を推し量ることは困難である。好中球減少持続期間が7日間以上になると予測される患者で、フルコナゾール予防投与を施行しなかった133例のうち、深在性真菌症の確定診断例は22例、推定診断例は10例であった⁸⁾。好中球減少時に感染症を起こす頻度が高い真菌はカンジダ属、アスペルギルス属である。カンジダ属のなかでは古典的には *Candida albicans* が最多の起因微生物であったが、近年フルコナゾールの予防投与に伴い *Candida glabrata*, *Candida krusei* の検出頻度が増加している⁹⁾。

予防投与している薬剤に耐性の微生物により引き起こされる感染症をブレイクスルー感染症と呼ぶ。抗菌薬、抗真菌薬の予防投与時は、ブレイクスルー感染症の可能性を考慮する。

参考にした二次資料

a) 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-e93

参考文献

- 1) Zinner SH : Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer : emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999 ; **29** : 490-494 エビデンスレベルVI
- 2) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al : Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003 ; **36** : 1103-1110 エビデンスレベルV
- 3) Feld R, DePauw B, Berman S, et al : Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia : a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000 ; **18** : 3690-3698 エビデンスレベルII
- 4) Marchetti O, Calandra T : Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002 ; **359** : 723-725 エビデンスレベルVI
- 5) Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al : A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001 ; **33** : 1295-1301 エビデンスレベルII
- 6) Coullioud D, Van der Auwera P, Viot M, et al : Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). Support Care Cancer 1993 ; **1** : 34-46 エビデンスレベルV
- 7) Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, et al : Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol 2011 ; **93** : 66-73 エビデンスレベルV
- 8) Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al : Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients : benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy : The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis 1999 ; **28** : 331-340 エビデンスレベルII
- 9) 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** : 2493-2499 エビデンスレベルIV

Clinical Question

7 FN を起こす頻度は低いが致死率が高い原因微生物は？

推奨（推奨グレード）

- 一般細菌ではバチルス属菌, *Corynebacterium jeikeium*, *Stenotrophomonas maltophilia* は抗菌薬への耐性度が高く、感染症の致死率が高い。推奨グレードなし
- 真菌ではムーコル目、フザリウム属、トリコスプロン属、スケドスボリウム属などが重症感染症をきたす場合があり、抗真菌薬投与下でも発症しうる。推奨グレードなし
- 多剤耐性菌の分離頻度は世界的に増加傾向にあり、日本では多剤耐性緑膿菌・カルバペネム耐性緑膿菌の分離頻度が比較的高い。推奨グレードなし

背景・目的

FN の起因微生物のなかには、発症頻度は低いものの致死率が高い微生物が存在する。これらの微生物による感染症は通常の FN に対する経験的治療（エンピリック治療）では効果が得られない場合も多く、患者の危険因子、疫学的背景、臨床所見からこれらの微生物の関与を適切に疑い対応することが必要となる。

解 説

血液培養からリストeria属菌以外の好気性グラム陽性桿菌が検出された場合は汚染菌と判断されることが多い。好中球減少患者においては *Bacillus cereus* を含めたバチルス属菌、*Corynebacterium jeikeium* などが重症感染症の起因菌となりうる^{1,2)}。これらの細菌は FN の経験的治療に用いられる広域 β-ラクタム薬に対してしばしば耐性を示す^{3,4)}。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である *Stenotrophomonas maltophilia* は日本で使用できるすべての β-ラクタム薬に対して自然耐性を示す。好中球減少（特に長期にわたる高度の好中球減少）患者に肺炎、蜂窩織炎、カテーテル関連血流感染症を発症した場合は致死率が高い⁵⁾。

真菌ではムーコル目、フザリウム属、トリコスプロン属、スケドスボリウム属などによる感染症は、頻度は低いものの致死率が高い^{6~9)}。これらはブレイクスルー感染症として発症する可能性があり、ポリコナゾール投与時のムーコル症¹⁰⁾、エキノキサンデイン系抗真菌薬投与時のトリコスプロン症⁷⁾などが報告されている。

欧米ではバンコマイシン耐性腸球菌が一般の入院患者からしばしば分離されている。FN 患者がバンコマイシン耐性腸球菌の血流感染症を発症した場合は、血液培養陰性化に時間が長くかかり、死亡率も高い¹¹⁾。しかし、日本ではバンコマイシン耐性腸球菌の分離頻度は低い。カルバペネム耐性腸内細菌科、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネットバクターなどの多剤耐性グラム陰性桿

菌の拡散は世界的な問題である。2007年に日本国内72施設で施行した感受性サーベイランスでは、多剤耐性綠膿菌は3.5% (1,262株中45株) であり、イミペネム、メロペネム耐性綠膿菌はそれぞれ21.3% (269株)、9.3% (117株) であった¹²⁾。特にカルバペネム系抗菌薬を最近使用した患者や¹³⁾、施設・病棟での分離頻度が高い場合には、耐性綠膿菌を考慮する必要がある。

参考にした二次資料

a) 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–e93

参考文献

- 1) van der Lelie H, Leverstein-Van Hall M, Mertens M, et al : Corynebacterium CDC group JK (*Corynebacterium jeikeium*) sepsis in haematological patients : a report of three cases and a systematic literature review. Scand J Infect Dis 1995 ; **27** : 581–584 エビデンスレベルV
- 2) Gaur AH, Patrick CC, McCullers JA, et al : *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. Clin Infect Dis 2001 ; **32** : 1456–1462 エビデンスレベルV
- 3) Katsuya H, Takata T, Ishikawa T, et al : A patient with acute myeloid leukemia who developed fatal pneumonia caused by carbapenem-resistant *Bacillus cereus*. J Infect Chemother 2009 ; **15** : 39–41 エビデンスレベルV
- 4) Traub WH, Geipel U, Leonhard B, et al : Antibiotic susceptibility testing (agar disk diffusion and agar dilution) of clinical isolates of *Corynebacterium jeikeium*. Chemotherapy 1998 ; **44** : 230–237 エビデンスレベルV
- 5) Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al : Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2000 ; **31** : 705–711 エビデンスレベルIV
- 6) Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al : Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. Clin Infect Dis 2000 ; **30** : 851–856 エビデンスレベルV
- 7) Jossi M, Ambrosioni J, Macedo-Vinas M, et al : Invasive fusariosis with prolonged fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia : case report and review of the literature. Int J Infect Dis 2010 ; **14** : e354–e356 エビデンスレベルV
- 8) Matsue K, Uryu H, Koseki M, et al : Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis 2006 ; **42** : 753–757 エビデンスレベルV
- 9) Idigoras P, Pérez-Trallero E, Piñeiro L, et al : Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans* : a review of 18 cases, 1990–1999. Clin Infect Dis 2001 ; **32** : e158–e165 エビデンスレベルV
- 10) Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al : Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. Bone Marrow Transplant 2007 ; **40** : 451–456 エビデンスレベルIV
- 11) DiazGranados CA, Jernigan JA : Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. J Infect Dis 2005 ; **191** : 588–595 エビデンスレベルIV
- 12) Yamaguchi K, Ohno A, Ishii Y, et al : In vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12,919 clinical isolates obtained from 72 centers in 2007. Jpn J Antibiot 2009 ; **62** : 346–370 エビデンスレベルV
- 13) Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, et al : Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. Cancer 2005 ; **104** : 205–212 エビデンスレベルIV

Clinical Question

8

FN の経験的治療（エンピリック治療）はどのようなものか？

推奨（推奨グレード）

- グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む β -ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。
推奨グレード A
- 当該施設での臨床分離菌の感受性（アンチバイオグラム）を考慮する。
推奨グレード C1
- 感染巣を伴う感染症を合併した場合は、感染部位に好発する微生物を考慮して抗菌薬を選択する。
推奨グレード B

背景・目的

FN は致死的になりうるため、適切な抗菌薬治療を速やかに開始することが必要である。FN に使用すべき抗菌薬について検討した。

解 説

FN では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌や *S. aureus* などのグラム陽性球菌および *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が起因微生物となる。*P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌による感染症は死亡率が高く、適切な治療が行われない場合の致死率は 40% と報告されている^{1,2)}。よって、グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む抗菌薬を使用する。

原則として経静脈的に経験的治療を行う。FN 患者に対する初期治療として、抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム薬であるセフェピム^{3,4)}、ピペラシン・タゾバクタム³⁾、イミペネム・シラスタチン⁵⁾、メロペネム⁶⁾などを単剤で使用する⁷⁾。セフェピムについては、FN に対する 57 のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果、ほかの抗菌薬と比較しセフェピムでの治療が死亡リスクを上げる可能性が示された⁸⁾。しかしその後、米国食品医薬品局 (FDA) が行った 88 のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、セフェピムが死亡率を高くするという結果は得られなかった⁹⁾。セフタジジム¹⁰⁾は従来第一選択薬に位置づけられていたが、腸内細菌科の好気性グラム陰性桿菌に対する耐性化が進んでいることを考慮して使用する。セフピロム¹¹⁾、セフオゾプラン¹²⁻¹⁷⁾、ビアペネム¹⁸⁾、パニペネム・ベタミプロン^{19,20)}、ドリベネム²¹⁾など日本で使用可能な抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム薬については、前出の薬剤と比較し臨床的知見の集積は少ないが、同等の効果があると推測される。よって代替薬として位置づけられる。

これらの薬剤のなかで、臨床効果・安全性の観点から有意に優れている薬剤は存在しない²²⁾。*P. aeruginosa* をはじめとして、FN の起因菌に対する各種抗菌薬の感受性は施設間格差が大きい。よって、施設での臨床分離菌の感受性（アンチバイオグラム）を参考に抗菌薬を選択する。また、

表 1 静注薬剤の用法用量

日本で FN への適応を有する薬剤 :
●セフェピム 1回 2g 12時間毎 静注 ^{3, 4)}
●メロペネム 1回 1g 8時間毎 静注 ⁶⁾
日本では FN を適応症として有しないが十分なエビデンスの集積のある薬剤 :
●イミペネム・シラスタチン 1回 0.5g 6時間毎 静注 ⁵⁾
●ピペラシリン・タゾバクタム 1回 4.5g 6時間毎 静注 ³⁾
●セフタジム 1回 1g 6時間毎 静注 ^{24, 25)}
日本では FN への適応はなくエビデンスも集積途上であるが、日常臨床では使用されている薬剤
●セフピロム 1回 2g 12時間毎 静注 ¹¹⁾
●セフォゾブラン 1回 1g 6時間毎 静注もしくは 1回 2g 12時間毎 静注 ^{12~16)}
●ドリペネム 1回 1g 8時間毎静注 ²¹⁾
●ビアペネム 1回 0.6g 12時間毎 静注 ¹⁸⁾
●パニペネム・ベタミプロン 1回 0.5g 6時間毎 静注 ¹⁹⁾

Bacteroides 属などの偏性嫌気性菌を含む複数菌による好中球減少性腸炎、肛門周囲感染症がみられる場合がある²³⁾。この場合には、ピペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム系薬剤、セファロスボリン系薬剤とクリンダマイシンの併用を行うなど、感染部位に好発する微生物を考慮して抗菌薬を選択する。外来で FN の治療を行う場合でも、患者の状態を綿密・頻回に確認し、発熱が遷延するときおよび患者の状態が悪化したときは速やかに入院させる。外来および経口薬治療については Clinical Question 12 に解説した。

参考にした二次資料

a) 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~e93

参考文献

- 1) Klasterky J : Concept of empiric therapy with antibiotic combinations : indications and limits. Am J Med 1986 ; **80** (5C) : 2-12 エビデンスレベル VI
- 2) Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al : Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971 ; **284** : 1061-1065 エビデンスレベル V
- 3) Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al : A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of

febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2006 ; **43** : 447-459 エビデンスレベル **II**

- 4) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al : Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides : comparative study. Am J Hematol 2002 ; **71** : 248-255 エビデンスレベル **II**
- 5) Cherif H, Björkholm M, Engervall P, et al : A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Scand J Infect Dis 2004 ; **36** : 593-600 エビデンスレベル **II**
- 6) Feld R, DePauw B, Berman S, et al : Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia : a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000 ; **18** : 3690-3698 エビデンスレベル **II**
- 7) 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-e93 エビデンスレベル **I**
- 8) Yahav D, Paul M, Fraser A, et al : Efficacy and safety of cefepime : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007 ; **7** : 338-348 エビデンスレベル **I**
- 9) Kim PW, Wu YT, Cooper C, et al : Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. Clin Infect Dis 2010 ; **51** : 381-389 エビデンスレベル **I**
- 10) Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, et al : Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2001 ; **20** : 362-369 エビデンスレベル **II**
- 11) Bauduer F, Cousin T, Boulat O, et al : A randomized prospective multicentre trial of cefpirome versus piperacillin-tazobactam in febrile neutropenia. Leuk Lymphoma 2001 ; **42** : 379-386 エビデンスレベル **II**
- 12) Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, et al : Piperacillin/tazobactam versus cefozopran for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. Pediatr Blood Cancer 2011 ; **57** : 1159-1162 エビデンスレベル **II**
- 13) Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al : A prospective, randomized study comparing cefozopran with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. Pediatr Blood Cancer 2008 ; **51** : 774-777 エビデンスレベル **II**
- 14) Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, et al : Optimized dosage and frequency of cefozopran for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother 2008 ; **61** : 892-900 エビデンスレベル **V**
- 15) Ikeda K, Morikawa N, Kurabayashi M, et al : Real-time therapeutic drug monitoring of cefozopran in plasma using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Pharm Biomed Anal 2007 ; **45** : 811-816 エビデンスレベル **V**
- 16) Saito T, Hara M, Shinagawa K, et al : [Clinical evaluation of cefozopran as treatment for febrile neutropenia]. Gan To Kagaku Ryoho 2004 ; **31** : 61-65 エビデンスレベル **V**
- 17) 正岡 徹, 林 邦雄, 長谷川 稔ほか : Cefozopran の febrile neutropenia 治療への予備的検討. 日化療会誌 2004 ; **52** : 219-222 エビデンスレベル **V**
- 18) Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, et al : Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases : a multi-institutional study. J Infect Chemother 2011 ; **17** : 58-67 エビデンスレベル **V**
- 19) Kwon KT, Cheong HS, Rhee JY, et al : Panipenem versus cefepime as empirical monotherapy in adult cancer patients with febrile neutropenia : a prospective randomized trial. Jpn J Clin Oncol 2008 ; **38** : 49-55 エビデンスレベル **II**
- 20) 中川靖章, 金丸昭久, 田村和夫ほか : 血液疾患における Febrile Neutropenia (FN) ガイドライン 実証的研究 (II). 感染症誌 2008 ; **82** : 716 エビデンスレベル **II**

- 21) 松島孝充, 安部康信, 大塚理恵ほか: 抗微生物薬の検討 Febrile neutropenia のガイドラインに基づく doripenem の有用性の検討. 臨と微生物 2009; **36**: 85-90 エビデンスレベル **V**
- 22) Antoniadou A, Giamarellou H: Fever of unknown origin in febrile leukopenia. Infect Dis Clin North Am 2007; **21**: 1055-1090 エビデンスレベル **I**
- 23) Rolston KV, Bodey GP, Safdar A: Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. Clin Infect Dis 2007; **45**: 228-233 エビデンスレベル **I**
- 24) Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al: A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empirical therapy of febrile episodes in neutropenic patients. Chemotherapy 1999; **45**: 370-379 エビデンスレベル **II**
- 25) Niho S, Ohe Y, Goto K, et al: Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2004; **34**: 69-73 エビデンスレベル **II**

Clinical Question

9

FN の初期治療における抗菌薬の併用療法は単剤療法より有効か？

推奨（推奨グレード）

- FN に対する β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法の治療効果は β -ラクタム薬単剤療法と同等で、有害事象（特に腎毒性）は併用療法に多くみられることから、 β -ラクタム薬単剤療法を推奨する。推奨グレード A

背景・目的

従来 FN の標準治療として β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法が広く行われてきたが、最近セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、カルバペネムなどを用いた単剤療法の有効性が確立してきた。併用療法が単剤療法より有効か否かを検討した。

抗 MRSA 薬の併用投与については Clinical Question 10 で述べる。

解 説

β -ラクタム薬とアミノグリコシドの併用を行う根拠として *in vitro* の相乗効果、抗菌スペクトルの拡大、耐性菌出現の抑制があげられる。FN 治療で β -ラクタム薬単剤療法と β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法を比べたメタアナリシスでは、主要評価項目である全死亡率は両治療間で有意差はなかった¹⁾。有害事象（特に腎毒性）は併用療法で多くみられた。同一の β -ラクタム薬を使用した単剤療法とアミノグリコシドとの併用療法のメタアナリシスでも両治療間で主要評価項目である全死亡率と臨床的失敗率に有意差を認めなかった²⁾。有害事象（主に腎毒性）は併用療法で多くみられた。また、敗血症治療のメタアナリシスでも β -ラクタム薬単剤療法と β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法の間で全死亡率に差を認めなかった³⁾。以上より FN の初期治療として、抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム薬単剤治療を標準治療として推奨する。

ただし上記のメタアナリシスに含まれている臨床試験では、敗血症性ショックが除外されているものがある。緑膿菌菌血症⁴⁾や敗血症性ショック⁵⁾などの重症感染症では、 β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法のほうが β -ラクタム薬単剤治療よりも死亡率が低かったとする観察研究がある。このため重症感染症の場合は、 β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法が推奨される（Clinical Question 11 参照）。

FN でアミノグリコシドを β -ラクタム薬に併用する場合、1 日 1 回投与法の治療効果と安全性は 1 日複数回投与法と同等である⁶⁾。 β -ラクタム薬の併用薬としてアミノグリコシドとシプロフロキサシンを比較したメタアナリシスでは、治療効果はシプロフロキサシンのほうがアミ

ノグリコシドと比べて同等かやや優れており、腎毒性はシプロフロキサシンのほうが有意に少なかった⁷⁾。当該施設におけるフルオロキノロン耐性菌の頻度が低く、フルオロキノロン薬が予防投与されていなければ、シプロフロキサシン(1回300mg、1日2回点滴静注)をアミノグリコシドの代替として選択できる。

参考にした二次資料

- 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-e93
- NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : ESMO Guidelines Working Group : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252-v256
- Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, et al : Management of sepsis in neutropenic patients : guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011 ; **22** : 1019-1029

参考文献

- Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al : Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (3) : CD003038 エビデンスレベル I
- Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L : Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism : systematic review of randomised trials. Int J Antimicrob Agents 2011 ; **37** : 491-503 エビデンスレベル I
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al : Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2004 ; **328** : 668. Erratum in : BMJ 2004 ; **328** (7444) : 884 エビデンスレベル I
- Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989 ; **87** : 540-546 エビデンスレベル IV
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010 ; **38** : 1773-1785 エビデンスレベル IV
- Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, et al : Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011 ; **66** : 251-259 エビデンスレベル I
- Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al : Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2005 ; **80** : 1146-1156 エビデンスレベル I

Clinical Question

10 FN の初期治療に抗 MRSA 薬の併用投与は推奨されるか？

推奨（推奨グレード）

- FN に対する経験的治療（エンピリック治療）として全例に抗 MRSA 薬を併用する根拠は乏しい。 **推奨グレード D**
- ただし MRSA などの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる状況ではバンコマイシンなどの抗 MRSA 薬の併用を考慮する。 **推奨グレード B**

背景・目的

近年薬剤耐性のグラム陽性菌が増加しており、FN でも MRSA やメチシリソ耐性の coagulase-negative *Staphylococcus* が起因菌となることがある。経験的治療の初期から抗 MRSA 薬を使用すべきかどうかについて検討した。

解 説

FN の経験的治療の初期に、セフタジム/アミカシンにバンコマイシンを併用した群と併用しなかった群を比較したランダム化比較試験では、2 群間で死亡率、発熱期間に有意差を認めなかつたが、バンコマイシン併用群では有意に腎障害が増加した¹⁾。FN の治療初期にグリコペプチド系薬（バンコマイシンまたはテイコプラニン）を使用した群と使用しなかつた群を比較した 14 の試験のメタアナリシスでは、初期からグリコペプチド系薬を用いた群のほうが治療成功率は高かつたが、両群間で死亡率や解熱までの時間には差がなかつた²⁾。また、初期治療からグリコペプチド系薬を併用しなくとも、72 時間以上発熱が続いた時点で投与を開始すれば初期から投与した場合と同等の治療成功率であることも示された²⁾。

MRSA などの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる特定の状況ではバンコマイシンなど抗 MRSA 薬の併用を考慮する。IDSA および NCCN ガイドラインでともに言及されている抗 MRSA 薬の投与を検討する状況として以下のものがある^{a,b)}。

- ①血行動態が不安定または重症敗血症
- ②血液培養でグラム陽性菌を認め、その感受性が判明するまで
- ③重症のカテーテル感染が疑われる
- ④皮膚・軟部組織感染症を伴う
- ⑤MRSA、ペニシリソ耐性肺炎球菌を保菌している
- ⑥フルオロキノロン予防投与がされ患者で重症の粘膜炎を伴う

経験的にバンコマイシンを併用した場合、バンコマイシンによる治療が必要なグラム陽性菌

が検出されなければ2~3日でバンコマイシンを中止する。

リネゾリドは、バンコマイシンとの比較で治療成功率や死亡率には差はないが、解熱までの期間が有意に短縮されたという報告がある³⁾。しかし、腸球菌のリネゾリド耐性化や骨髄抑制の副作用があり、FNに対する初期治療としての使用は推奨されない。キヌプリスチン-ダルホプリスチン、チゲサイクリン、ダプトマイシンについても同様に経験的に初期治療に用いる根拠はない。これらを経験的に用いる状況は、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant *Enterococci* : VRE) を保菌する造血幹細胞移植患者が発熱し VRE 感染が診断されたときか疑われるときのみである。アルベカシンは FN に対して検討した臨床試験の報告がなく、初期治療に用いる根拠はない。

バンコマイシンは、15 mg/kg を12時間毎に点滴静注、日本では1日2gを、1回0.5gを6時間毎または1回1gを12時間毎に点滴静注する。ティコプラニンは、初日は400 mgを1日2回、以後400 mgを1日1回点滴静注する。

参考にした二次資料

- 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~e93
- NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : ESMO Guidelines Working Group : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252~v256

参考文献

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group : Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991 ; **163** : 951~958 エビデンスレベル II
- Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al : Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 431~439 エビデンスレベル I
- Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al : Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42** : 597~607 エビデンスレベル II

Clinical Question

11 敗血症、感染巣を伴う感染症など重症化したFN患者に対して推奨される治療法は？

推奨（推奨グレード）

- 重症化したFNでは、抗綠膿菌作用を持つセファロスボリン、カルバペネム、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンのうち1剤に、アミノグリコシドもしくはフルオロキノロンのいずれか1剤を加える。**推奨グレードB**
- MRSAを含む多剤耐性グラム陽性菌感染のリスクがあれば、抗MRSA薬を併用する。
推奨グレードB

背景・目的

FNは、ときに敗血症、肺炎や蜂窩織炎などの感染巣を有し重症化する場合がある。重症化したFNの治療法について検討した。

解説

FNで、 β -ラクタム薬単剤療法と同じ β -ラクタム薬にアミノグリコシドを加えた併用療法を比較したメタアナリシスでは全死亡率に差を認めず¹⁾、 β -ラクタム薬単剤療法が標準治療として選択される（Clinical Question 9参照）。しかし、メタアナリシスの対象となった臨床試験では重症例（敗血症ショック）を除外しているものが含まれている。*P. aeruginosa*菌血症を対象とした観察研究では、抗菌薬の併用療法のほうが単剤療法よりも有意に死亡率が低く、特に重症例や肺炎症例で死亡率が低かった²⁾。グラム陰性菌の菌血症を対象とした観察研究でも、併用療法のほうが有意に死亡率が低かった³⁾。グラム陰性菌の菌血症を対象に抗菌薬の併用療法と単剤療法を検討したメタアナリシスでは両群間で全死亡率に差を認めなかつたが、*P. aeruginosa*の菌血症においては併用療法で有意に死亡率が低かった⁴⁾。また敗血症性ショックを対象とした後向きコホート研究でも併用療法は単剤療法に比べて死亡率が低かった⁵⁾。

これらの結果から敗血症や*P. aeruginosa*感染を合併した重症例では併用療法が優れている可能性がある。IDSAガイドラインでは、血圧低下や肺炎などの合併症を伴う場合、明らかに薬剤耐性が疑われる場合は、アミノグリコシドやフルオロキノロンを追加してもよいとされている。またNCCNガイドラインでは、*P. aeruginosa*感染のリスクが高ければアミノグリコシドかシプロフロキサシンを併用すべきとされている。さらに敗血症ではアミノグリコシドとバンコマイシンの併用を推奨しており、抗真菌薬の予防投与がされていなければ抗真菌薬（フルコナゾールかキヤンディン系抗真菌薬）の追加を勧めている。

好中球減少時の市中肺炎の治療には β -ラクタム薬にマクロライドかフルオロキノロンを併用

する。院内肺炎では、入院歴や抗菌薬投与歴がある場合、もしくは入院して5日以上経過して肺炎が発生した場合は、多剤耐性菌感染のリスクがあると考えられる。これらを考慮し、院内肺炎を伴うFNの治療には、抗綠膿菌作用を持つセファロスボリン、カルバペネム、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリリンのうちの1剤に、フルオロキノロンかアミノグリコシドのいずれか1剤を加える。レジオネラ感染の可能性があれば、フルオロキノロンを選択する。MRSAのリスクがあればグリコペプチド系薬またはリネゾリド(600mgを12時間毎に点滴静注)を併用する^{f,g)}。

グラム陽性菌の血流感染や蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染では、MRSAを含む多剤耐性グラム陽性球菌による感染の可能性もあるので、起因菌の感受性が判明するまでの間バンコマイシンを用いる。

グラム陰性菌の血流感染では当該施設の抗菌薬感受性パターンより耐性菌の可能性があれば初期治療として β -ラクタム薬またはカルバペネムのいずれか1剤に、アミノグリコシドまたはフルオロキノロンの1剤を併用する。患者の状態が安定し菌の感受性が良好と判明すれば β -ラクタム薬単剤へと変更する。

中心静脈カテーテルが留置されている場合の感染についてはClinical Question 21にて解説されている。

参考にした二次資料

- a) 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-e93
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- c) de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : ESMO Guidelines Working Group : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252-v256
- d) Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, et al : Management of sepsis in neutropenic patients : guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011 ; **22** : 1019-1029
- e) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- f) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2008
- g) American Thoracic Society : Infectious Diseases Society of America : Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; **171** : 388-416

参考文献

- 1) Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al : Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (3) : CD003038 エビデンスレベル I

- 2) Helf M, Yu VL, Sharp J, et al : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989 ; **87** : 540-546
エビデンスレベルIV
- 3) Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al : Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia : a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; **41** : 1127-1133 エビデンスレベルIV
- 4) Safdar N, Handelman J, Maki DG : Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2004 ; **4** : 519-527
エビデンスレベルI
- 5) Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010 ; **38** : 1773-1785 エビデンスレベルIV

Clinical Question

12 FN 患者の外来治療は可能か？

推奨（推奨グレード）

- 低リスク FN 患者では経口抗菌薬による外来治療が可能である。推奨グレード B
- 当該施設の外来診療体制、救急時の対応、患者の意向や介護者の有無、病院までの移動手段や来院に要する時間などの評価が必要である。推奨グレード B

背景・目的

FN に対して従来は一律に入院で経静脈投与による抗菌薬治療が行われてきた。しかし、患者毎に予後や合併症のリスクが異なることが明らかにされたことから、リスク別の治療法の選択が可能となった。このため FN 患者の外来治療は可能かを検討した。

解説

低リスク FN 患者の治療として、入院のうえで経口抗菌薬治療（シプロフロキサシン＋アモキシシリン／クラブラン酸）と経静脈抗菌薬治療が比較検討され、治療効果は両者で同等であった^{1,2)}。また、メタアナリシスでも経口治療は経静脈治療と比較し全死亡率、治療失敗率は同等であることが明らかにされた³⁾。外来治療と入院治療を比較した 6 つの研究（4 試験では治療初期に短期入院し、その後外来治療を行った群を外来治療群と定義している）を解析したメタアナリシス³⁾では、外来治療は入院治療と同等に安全で有効であることが明らかにされた。さらに外来での経口治療と経静脈治療の治療効果は同等であることが示された⁴⁾（ただし低リスクの定義は試験毎に異なっていた）。以上より、低リスク FN に対して外来経口抗菌薬治療は選択肢のひとつである。FN 発症初期に短期入院（24～72 時間）のうえ抗菌薬を経静脈的に開始し、症状改善を確認ののち、外来での経口治療に切り替える方法もある。

最もエビデンスがある経口治療薬は、シプロフロキサシンとアモキシシリン／クラブラン酸の併用（NCCN ガイドラインではシプロフロキサシン 500 mg を 8 時間毎＋アモキシシリン／クラブラン酸 500/125 mg を 8 時間毎経口投与を推奨）である^{1,2)}。ただし、これらの抗菌薬の海外での推奨投用量は日本の保険診療で認められている投用量（シプロフロキサシン 200 mg/回を 1 日 3 回＋アモキシシリン／クラブラン酸 250/125 mg/回を 1 日 3～4 回経口投与）よりも多い。

フルオロキノロン単剤療法はシプロフロキサシン⁵⁾ やオフロキサシン^{6,7)} を用いて検討され、治療効果は抗菌薬の経静脈投与と同等であった。しかし、近年グラム陽性菌感染が増加しており、シプロフロキサシンはグラム陽性菌に対する抗菌活性が弱いため単剤投与は推奨されない。レボフロキサシンやモキシフロキサシンはグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有するが、これ

らの薬剤を用いた単剤療法の臨床試験は少ない⁸⁾。オフロキサシンの臨床試験の成績からレボフロキサシンも有効と推測され、日常臨床で用いられている。

抗菌薬の経口治療を行う場合は、初期評価として問診、診察、臨床検査に併せて治療前のリスクアセスメントにより低リスクであることの確認が必須である。事前に患者に抗菌薬を処方し発熱時に服用させる方法は、リスクアセスメントを含む初期評価が十分に行われないために推奨されない。

FNに対して外来治療をした場合、約15～20%の患者で初期治療が奏効しないために入院治療が必要となる⁹⁾。このため急変時に常時対応可能な外来診療体制が整備された施設で、患者の意向や介護者の有無、病院までの移動手段や来院に要する時間などを考慮して実施されるべきである。

参考にした二次資料

- a) 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-e93
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- c) de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : ESMO Guidelines Working Group : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252-v256

参考文献

- 1) Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, et al : Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2011 ; **22** : 2358-2365 エビデンスレベル I
- 2) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al : A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999 ; **341** : 305-311 エビデンスレベル II
- 3) Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al : Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy : International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1999 ; **341** : 312-318 エビデンスレベル II
- 4) Vidal L, Paul M, Ben dor I, et al : Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother 2004 ; **54** : 29-37 エビデンスレベル I
- 5) Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al : Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients : randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000 ; **34** : 87-91 エビデンスレベル II
- 6) Malik IA, Abbas Z, Karim M : Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet 1992 ; **339** : 1092-1096. Erratum in : Lancet 1992 ; **340** : 128 エビデンスレベル II

- 7) Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreiras C, et al : Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever : a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999 ; **85** : 213-219 エビデンスレベル **II**
- 8) Cooper MR, Durand CR, Beaulac MT, et al : Single-agent, broad-spectrum fluoroquinolones for the outpatient treatment of low-risk febrile neutropenia. *Ann Pharmacother* 2011 ; **45** : 1094-1102 エビデンスレベル **I**
- 9) Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al : Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 606-611 エビデンスレベル **IV**

（パブリックマニト用）

Clinical Question

13 FN の抗菌薬治療はいつまで継続すべきか？

推奨（推奨グレード）

- 解熱が得られ、かつ好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上となるまで抗菌薬の投与を継続する。

推奨グレード B

背景・目的

好中球減少が持続する場合は、抗菌薬治療によりいったん解熱しても、再び発熱する危険がある。一方、耐性菌出現の観点から、広域抗菌薬の投与期間は可能な限り短いほうが望ましい。安全かつ効果的な広域抗菌薬の投与期間について検討した。

解 説

臨床的あるいは微生物学的に確認された感染症では、起因菌を排除し、感染症を終息させるのには必要な治療期間が示されている。一例として、グラム陰性菌による菌血症では 10~14 日の抗菌薬投与が推奨されており、感染徴候消失後も抗菌薬を規定の日数投与することが望ましい^{b)}。しかし、このような指標は免疫不全のない患者に基づくものであり、FNにおいては、好中球数を考慮に入れて投与日数を検討すべきである。好中球減少状態では、抗菌薬投与により感染徴候が消失しても起因菌の完全な排除はできないものと考えられるため、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上となるまで抗菌薬を継続すべきである。

抗菌薬投与期間を短縮するため、抗菌薬投与により解熱した患者では、好中球回復前に抗菌薬を中止したり、経静脈的抗菌薬を経口抗菌薬に変更する方法が検討されている。Lehrnbecherらは、がん薬物療法を行った小児に感染巣不明の FN が起こった場合、抗菌薬療法が 72 時間以上行われ、解熱した状態が 24 時間以上持続すれば経静脈的抗菌薬を安全に中止できると報告している¹⁾。成人では、感染巣不明の FN に対するセフェピムとイミペネム・シラスタチンの無作為化比較試験において、好中球数にかかわらず、解熱後 2 日で抗菌薬を中止した群と投与を継続した群との間で、再発熱や死亡率に差は認められなかった²⁾。一方、小児の感染巣が不明な FN において、48 時間後の血液培養が陰性、抗菌薬投与により 24 時間以上解熱している場合に、好中球数にかかわらず抗菌薬を中止する臨床試験が行われた。その結果、再発熱のリスクは、中止時の好中球数や単球数に相關した。好中球減少が深く遷延する症例では、早期の抗菌薬中止は慎重に判断すべきである³⁾。以上より、好中球数が回復する前に抗菌薬を中止することの安全性は確立されているとはいえない。



参考にした二次資料

- a) 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** : e73–e74
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf



参考文献

- 1) Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J : Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. Infection 2002 ; **30** : 17–21 エビデンスレベルIV
- 2) Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, et al : A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Scand J Infect Dis 2004 ; **36** : 593–600 エビデンスレベルII
- 3) Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al : Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. J Pediatr 1994 ; **124** : 703–708 エビデンスレベルIV

Clinical Question

14 FN の初期治療（経験的治療）で解熱したもののが持続する場合、その後の治療はどうすればよいのか？

推奨（推奨グレード）

- 原則として、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上に回復するまで初期治療薬を継続する。
推奨グレード B
- 原因不明熱においては、低リスク患者で全身状態が安定していれば、経口抗菌薬（シプロフロキサシンとアモキシシリン/クラブラン酸など）に変更可能である。
推奨グレード B
- 高リスク患者では、抗菌薬投与により解熱しても再び発熱する危険性が高いため、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上に回復するまで経静脈的に抗菌薬の投与を継続する。
推奨グレード B
- 高リスク患者で、明らかな感染巣や起因菌が不明でも、全身状態が安定している場合は、解熱後にフルオロキノロンの予防内服に切り替えることも可能である。
推奨グレード C1

背景・目的

抗菌薬療法では抗菌薬投与により治療効果が得られれば、治療を終了するのが原則である。抗菌薬の投与を必要に長引かせれば、耐性菌を誘導する危険性もある。しかし好中球減少時は、感染微候が消失しても抗菌薬を中止すると再発熱する危険性が高い。好中球減少が持続する場合、広域抗菌薬による経験的治療をいつまで継続すべきかについて検討した。

解 説

臨床的あるいは微生物学的に確認された感染症に対する抗菌薬の投与期間は、前項のとおりである。原則として好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上となるまで抗菌薬の経静脈投与を継続すべきである。抗菌薬を一定期間投与したあと、感染微候が消失した患者に対して、シプロフロキサシンとアモキシシリン/クラブラン酸の内服に変更する方法も報告されているが、その良否については十分検討されていない¹⁾。

低リスクの FN 患者では、初期治療薬としてフルオロキノロンを含む内服抗菌薬を用いる選択肢もある。当初、経静脈的に抗菌薬を投与した場合でも、明らかな感染巣や起因菌を認めず、全身状態が安定していれば、フルオロキノロンを含む経口抗菌薬に変更し、好中球回復まで継続してもよい²⁾。

高リスクの FN 患者では、抗菌薬投与により解熱しても、再び発熱する危険性が高いため、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上に回復するまで経静脈的に抗菌薬の投与を継続することが原則である³⁾。一方、初期治療により解熱し、明らかな感染巣や起因菌が不明で、全身状態が安定している場合には、3~5 日間経静脈的に抗菌薬を投与して、その後はフルオロキノロンの予防内服に切り替えることも可能である⁴⁾。

替える方法が検討されている^{4,5)}。経口薬に変更しても再発熱や感染症関連死亡の有意な増加はないと報告されており、選択肢のひとつになるかもしれない。しかし、無作為化比較試験は行われておらず、更なる検討が必要である。

参考にした二次資料

a) 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** : e73–e74

参考文献

- 1) Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al : Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization : a prospective randomized study comparing imipenem and ceftazidime. Cancer 2003 ; **98** : 1039–1047 エビデンスレベル II
- 2) Kern WV : Risk assessment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2006 ; **42** : 533–540 エビデンスレベル I
- 3) Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al : Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. J Pediatr 1994 ; **124** : 703–708 エビデンスレベル IV
- 4) Marra CA, Frighetto L, Quaia CB, et al : A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia : a clinical and economic analysis. Pharmacotherapy 2000 ; **20** : 931–940 エビデンスレベル III
- 5) Slobbe L, Waal L, Jongman LR, et al : Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis : a prospective observational safety study. Eur J Cancer 2009 ; **45** : 2810–2817 エビデンスレベル III

Clinical Question

15 初期治療(経験的治療)が無効で FN が遷延する場合、抗菌薬はいつどのように変更すればよいのか?

推奨 (推奨グレード)

- 臨床的、微生物学的あるいは画像診断により新たな所見が出現した場合、あるいは初期に対応できていなかった感染症が確認された場合に抗菌薬の変更を行う。持続性の発熱のみでは必ずしも変更の適応とはならない。 **推奨グレード B**
- 血行動態不安定の場合は、耐性グラム陰性菌、耐性グラム陽性菌、嫌気性菌、真菌に対する対応が必要である。 **推奨グレード B**

背景・目的

経験的治療を開始したあとに治療効果判定を行い、無効の場合には薬剤の変更や追加が必要となる。一方で好中球減少患者では抗菌薬に対する反応が比較的遅れる傾向がある。抗菌薬の効果判定時期と推奨される変更薬剤について検討した。

解 説

FN に対する初期治療による解熱するまでの期間の中央値は、高リスク患者で 5 日、低リスク患者では 2 日との報告があり、変更時期は初期治療開始 3~4 日後が目安となる。

安定した全身状態の場合、発熱の持続のみでは必ずしも抗菌薬の変更や追加の必要はない。この場合に薬剤変更や、バンコマイシンなどの抗 MRSA 薬（テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン）もしくはアミノグリコシドの追加が有効であるというエビデンスはない¹⁾。

感染巣は不明だが血行動態不安定の場合には、耐性グラム陰性菌、耐性グラム陽性菌、嫌気性菌に対する治療が必要となる。初期治療がセファロスポリン系薬剤の単剤療法の場合はカルバペネムに変更する。アミノグリコシドやフルオロキノロン（予防投与をしていない場合）の追加や抗 MRSA 薬の追加を考慮する。さらに真菌感染症の経験的治療も考慮する（Clinical Question 16 参照）。

臨床的に確定した感染症で口腔潰瘍や食道炎の症状があれば、単純ヘルペス感染やカンジダ感染が疑われるため、経験的なアシクロビルやフルコナゾールなどの抗真菌薬の投与が推奨される。肺炎で特に重症例（低酸素血症、広範囲の肺浸潤）あるいは MRSA 感染が想定される場合は、抗 MRSA 薬や抗真菌薬の併用を考慮する。腹痛（特に右下腹部）を伴う場合は好中球減少性腸炎を念頭に置く必要がある。診断には腹部 CT が有用で、グラム陰性菌や嫌気性菌に抗

菌作用を持つピペラシン/タゾバクタムまたはカルバペネムを投与する。アミノグリコシドの追加も推奨される。外科的処置についても考慮する。また、*Clostridium difficile*による偽膜性腸炎を鑑別する必要がある。

微生物学的に確定した感染症の場合は感染部位と薬剤感受性結果に基づいて適切な薬剤に変更する。グラム陰性菌の血流感染の場合はアミノグリコシドやフルオロキノロン(予防投与をしていない場合)を追加する。グラム陽性菌の血流感染や肺炎、あるいは皮膚または軟部組織感染症の場合は感受性検査の結果が判明するまでの間は抗MRSA薬の追加が推奨される。真菌感染症については別項を参照。

低リスク患者で経口薬治療や外来での経静脈治療を行っている症例では、FNが遷延する場合は入院のうえ精査を行い、高リスク患者に準じた治療を行う。

参考にした二次資料

- 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-e93
- Tamura K : Initial empiric antimicrobial therapy : duration and subsequent modifications. Clin Infect Dis 2004 ; **39** (Suppl 1) : S59-S64

参考文献

- Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al : Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003 ; **37** : 382-389 エビデンスレベル II

Clinical Question

16 FN が遷延する場合、抗真菌薬の経験的治療（エンピリック治療）は推奨されるか？

推奨（推奨グレード）

- 高リスク患者で、4～7日間の広域抗真菌薬投与に反応しない場合には経験的抗真菌治療が推奨される。推奨グレード A
- 低リスク患者では深在性真菌感染の頻度は低いため、経験的抗真菌治療は推奨されない。推奨グレード C2

背景・目的

FN が遷延する場合の最も重篤な感染症は深在性真菌症である。深在性真菌症は早期診断が困難なため、診断が確定するまで治療を待機すると重症化する危険性が高い。抗真菌薬の経験的投与の意義と推奨される薬剤について述べる。

解 説

FN が 7 日以上遷延する高リスク患者では、酵母や糸状菌による真菌感染症の危険性が高い。酵母ではカンジダによる血流感染症が、糸状菌ではアスペルギルスや接合菌などの肺感染症が代表的である。特に糸状菌感染症は好中球減少が 2 週間以上持続すると増加する。両者とも抗真菌薬不応性の発熱が主な症状で、後者では肺浸潤影が加わるが、確定診断は困難なことが多い。1980 年代に実施された抗真菌薬不応性の FN に対する 2 つの比較試験で、アムホテリシン B (AMPH) の追加投与が抗真菌薬継続に比較して予後を改善することが判明し、従来の培養検査では検出不能な潜在性の真菌感染症が存在することが示された^{1,2)}。これ以降、欧米および日本のガイドラインでは、高リスク患者で 4～7 日間の広域抗真菌薬治療に反応しない場合に経験的抗真菌薬治療が推奨されている。当初は AMPH が標準治療薬であったが、腎障害、発熱、低カリウム血症などの副作用が問題であった。表 1 に欧米で行われた抗真菌薬の経験的治療の比較試験の成績を示す。リポゾーム (L)-AMPH と AMPH との比較試験では両者は同等の有効性であり、副作用は L-AMPH が少なかった³⁾。イトラコナゾール (ITCZ) と AMPH の比較試験も実施され、やはり有効性は同等で、ITCZ のほうが副作用が軽いことが確認された⁴⁾。これ以降の標準治療薬は L-AMPH となり、本剤とボリコナゾール (VRCZ) あるいはカスボファンギン (CPFG) の比較試験が実施された。VRCZ は L-AMPH との同等性の検証には失敗したものの、ブレイクスルー真菌感染症が有意に少なかった⁵⁾。CPFG は L-AMPH と同等の有効性が得られ、副作用の軽減が確認された⁶⁾。日本では CPFG は 2012 年の発売のため、同じキャンディン系のミカファンギン (MCFG) が使用されている。MCFG は抗真菌薬不応性発熱における比較試験のエビデ

表 1 抗真菌薬の経験的治療の比較試験

薬剤	症例数	有効率 (%)	侵襲性真菌感染症 発症率 (%)
AMPH vs L-AMPH ³⁾	687	49 vs 50	7.8 vs 3.2
AMPH vs ITCZ ⁴⁾	384	38 vs 47	2.8 vs 2.8
L-AMPH vs VRCZ ⁵⁾	837	31 vs 26	5.0 vs 1.9*
L-AMPH vs CPFG ⁶⁾	1,095	34 vs 34	4.5 vs 5.2

* : $p < 0.05$

ンスはないものの、カンジダ感染症などで実施された比較試験ではCPFGと同様の成績が示されている。MCFGを用いた経験的抗真菌治療については日本での有効性と安全性は多数例で確認されている⁷⁾。

以上より、現時点における日本での推奨薬はL-AMPH、MCFG、CPFG、ITCZ、VRCZである。真菌感染が疑われるFNの適応症を取得しているのはL-AMPH、ITCZ、CPFGである。また、別項で述べられる抗真菌薬の予防が行われている場合には、別系統の抗真菌薬への変更が考慮される。

薬剤の用法、用量：

- MCFG 100～150 mg/日 (1日1回点滴静注)
- CPFG 50 mg/日 (1日1回点滴静注, loading doseあり)
- L-AMPH 2.5 mg/kg/日 (1日1回点滴静注)
- ITCZ注射剤 200 mg/日 (1日1回点滴静注, loading doseあり)
- VRCZ 4 mg/kg (1日2回点滴静注, loading doseあり)

参考にした二次資料

- a) 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-e93
- b) Tamura K : Initial empiric antimicrobial therapy : duration and subsequent modifications. Clin Infect Dis 2004 ; **39** (Suppl 1) : S59-S64

参考文献

- 1) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al : Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982 ; **72** : 101-111
エビデンスレベルII

- 2) EORTC international antimicrobial therapy cooperative group : Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989 ; **86** : 668–672 エビデンスレベル II
- 3) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al : Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia : National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med 1999 ; **340** : 764–771 エビデンスレベル II
- 4) Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al : Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. Ann Intern Med 2001 ; **135** : 412–422 エビデンスレベル II
- 5) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al : Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002 ; **346** : 225–234 エビデンスレベル II
- 6) Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al : Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004 ; **351** : 1391–1402 エビデンスレベル II
- 7) Tamura K, Urabe A, Yoshida M, et al : Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin anti-fungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. Leuk Lymphoma 2009 ; **50** : 92–100 エビデンスレベル IV

Clinical Question

17 深在性真菌症の早期診断に有用な検査法は？

推奨（推奨グレード）

- カンジダ症の早期診断には、血液培養、 β -D-グルカンの測定、肝脾の超音波検査の実施が推奨される。推奨グレードB
- アスペルギルス症の早期診断には、アスペルギルス抗原測定、副鼻腔から胸部の単純CTの実施が推奨される。推奨グレードB

背景・目的

深在性真菌症の確定診断 (proven diagnosis) のためには、生検標本、針吸引標本、血液培養などによる確定が必要であるが、しばしば診断のための生検を行うことは困難であり、確定診断に至ることは少ない¹⁾。そこで、実際の診療では臨床診断 (probable diagnosis) が重要視されている。画像検査、血液検査を活用することによる早期診断に有用な検査法について検討した。

解 説

深在性真菌症の臨床診断 (probable diagnosis) には、患者背景、臨床的所見に加えて真菌学的な証明も必要とされている。そのためには、カンジダ症に対して血液培養、尿培養、 β -D-グルカンの測定、肝脾の超音波検査などの検査を、アスペルギルス症に対してはアスペルギルス抗原の測定、頭部・鼻腔・副鼻腔CT、胸部CT、可能であれば気管支肺胞洗浄 (BAL) などの検査を積極的に行うべきである。

β -D-グルカン検査の閾値は、生化学工業のキットでは20 pg/mL、和光純薬のキットでは11 pg/mLである。

アスペルギルス抗原検査 (プラテリア法) の閾値については、従来用いられていた1.5は免疫抑制患者においては不適切であり、0.5~0.7以上であれば陽性と判断する^{2~4)}。一方、同種造血幹細胞移植後は偽陽性率が高くなる⁵⁾。特に移植後早期や、移植後後期でも消化管の慢性GVHDを発症している場合に偽陽性の頻度が高くなることが示されている。また、抗真菌薬の投与が行われているとこれらの検査の感度が低下する⁶⁾。現在、一般的に用いられているアスペルギルス抗原検査 (プラテリア法) の閾値は0.5である。

肝脾のカンジダ症は超音波検査で膿瘍として検出される。アスペルギルス症の胸部CT所見としては、結節影の周囲をすりガラス影が取り囲むhalo signが特徴的であるが、これは発症早期のみに認められる。EORTC/MSGの診断基準ではhalo signはみられなくても辺縁鮮明な結節影、楔状陰影、三日月型透亮像 (air-crescent sign)、空洞形成もアスペルギルス症の画像診断基

準に含めている。

参考にした二次資料

- a) 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
- b) Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
- c) Treatment of Aspergillosis : Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America
- d) Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

参考文献

- 1) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al : Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 ; **46** : 1813-1821 エビデンスレベルなし
- 2) Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al : Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3) -beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. J Clin Microbiol 2004 ; **42** : 2733-2741 エビデンスレベルIV
- 3) Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al : Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002 ; **20** : 1898-1906 エビデンスレベルIV
- 4) Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al : Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol 2004 ; **42** : 5517-5522 エビデンスレベルIV
- 5) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : False-positive Aspergillus galactomannan antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. J Antimicrob Chemother 2008 ; **61** : 411-416 エビデンスレベルIV
- 6) Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, et al : Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2005 ; **40** : 1762-1769 エビデンスレベルIV

Clinical Question

18 FN が遷延する場合、抗真菌薬の先制治療は有効か？

推奨（推奨グレード）

- 抗真菌薬の先制治療は、現時点では研究的段階の治療として位置づけられる。
推奨グレード C2

背景・目的

持続する FN に対する抗真菌薬の経験的治療（エンピリック治療）は広く行われてきた。しかし、FN の持続のみでは真菌感染症としての特異性に乏しく、不要な抗真菌薬の投与が増加するという問題点が指摘されてきた。近年の血清学的検査、画像検査の進歩により、これらの検査を組み込んだ先制治療の研究が進んでいる。抗真菌薬の先制治療は、経験的治療と比較して不要な抗真菌薬の使用を制限し、毒性、医療費などの観点から優れた治療方針となる可能性がある。その有用性について検討した。

解説

FN に対して広域抗菌薬による経験的治療を行っているにもかかわらず、FN が 4~7 日間以上持続し、かつ好中球減少が持続すると予測される場合には、経験的な抗真菌薬の投与を開始することが推奨されてきた。しかし、このような経験的治療の根拠となっているのは 1980 年代に発表された 2 つのランダム化比較試験のみである^{1,2)}。FN の持続のみでは真菌感染症としての特異性に乏しく、不要な抗真菌薬の投与が増加するという問題点が指摘されている。また、予防的な抗真菌薬の投与によって経験的治療の有用性も異なる可能性がある。

そこで、遷延する FN だけで抗真菌薬の経験的治療（あるいは予防的抗真菌薬の変更）を行うのではなく、画像検査や血清学的検査で真菌症を示唆する所見がみつかった場合にのみ抗真菌薬の投与を行うという先制治療（preemptive therapy）あるいは推定治療（presumptive therapy）が試みられている。Maertens らは CT に加えて連日のアスペルギルス抗原検査を行うことによって、より少ない患者に対する抗真菌薬の使用で安全に先制治療が可能であることを示した³⁾。Oshima らは同種造血幹細胞移植後早期の患者において週 1 回のアスペルギルス抗原、β-D-グルカン検査を取り入れた推定治療の手法が実施可能であることを示した⁴⁾。これらは単群の試験であるが、PREVERT 試験は先制治療と経験的治療を比較したランダム化比較試験である⁵⁾。主要評価項目である生存率には差がなかったが、侵襲性真菌症の発症は先制治療群で有意に多かった。サブグループ解析では、短い地固め療法や自家移植を行った患者においては両群間で侵襲性真菌症の発症頻度に差はなかったが、好中球減少期間の長い寛解導入化学療法後の患者にお

いて有意差がみられた。しかし、この試験はアスペルギルス抗原の閾値が高く設定されていたこと、抗真菌薬の予防投与が施設によって異なることなどの問題がある。

なお、先制治療、推定治療の定義も明確ではない。前者はFNの有無にかかわらず真菌を示唆する所見に基づいて治療を始める治療法、後者はFNに加えて血清検査、画像検査で陽性となった場合に治療を始める治療法という定義もあったが、最近は両者を区別せずにいざれもFN患者に真菌症を示唆する所見が加わった時点で抗真菌薬治療を始める治療法とする記述が多い。

経験的治療から先制治療あるいは推定治療に移行することによって不必要的抗真菌薬(抗糸状菌薬)の投与を減少させてコストや毒性を低下できることが期待されるが、現時点では臨床的なデータが不十分であることに加えて、このような方法が成立するかどうかは治療の強度や環境によって左右されるため、一律に推奨することはできない。

参考にした二次資料

- a) Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
- b) European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients : summary of the ECIL 3—2009 Update

参考文献

- 1) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al : Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982 ; **72** : 101-111 エビデンスレベル **II**
- 2) EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group : Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989 ; **86** : 668-672 エビデンスレベル **II**
- 3) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al : Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection : a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005 ; **41** : 1242-1250 エビデンスレベル **IV**
- 4) Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, et al : Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2007 ; **60** : 350-355 エビデンスレベル **IV**
- 5) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al : Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients : a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2009 ; **48** : 1042-1051 エビデンスレベル **II**

Clinical Question

19 FN に対してガンマグロブリン製剤は有効か？

推奨（推奨グレード）

- FN や好中球減少期の敗血症において、ガンマグロブリン製剤の投与が生命予後に寄与するという根拠はない。推奨グレード C2

背景・目的

FN に対するガンマグロブリン製剤（静注ヒト免疫グロブリン、intravenous human immunoglobulin : IVIG）の有効性を検討した研究は少なく、IDSA ガイドラインでも IVIG についての記載はない。IVIG の投与に関する日本のエビデンスを含めて、FN に対する IVIG の有効性を検討した。

解説

敗血症や敗血症性ショックに対する IVIG 投与が死亡率を低下させることが複数のメタアナリシスで示された^{1~3)}。しかし、high-quality trial に限るとその有効性は認められなかった³⁾。それらの研究では、新生児や外傷、外科手術後の患者などが多く含まれ、化学療法中の好中球減少期の敗血症はわずかしか含まれていない。IVIG の投与量も研究毎で異なる。また、成人重症敗血症を対象とした多施設共同の大規模なランダム化比較試験においては、IVIG とプラセボで死亡率に差はみられなかった⁴⁾。成人においては敗血症に対する IVIG の有効性が確立されているとはいはず、2008 年の重症敗血症、敗血症性ショックを対象とした敗血症生存キャンペーン国際ガイドラインでも小児を除いては IVIG に関する記載はない。

好中球減少期の感染症に限った研究では、造血器腫瘍に対する化学療法中の好中球減少時に敗血症、敗血症性ショックをきたした症例を対象とした多施設でのランダム化比較試験があるが、結果は IgM/IgA-enriched IVIG (IgM や IgA が多く含まれる IVIG で、通常の IVIG よりも効果が高いという海外の報告もあるが、日本では使用されていない) を投与した群とコントロール群の間で死亡率に差はみられなかった⁵⁾。正岡らは、解熱効果を主要評価項目として、造血器腫瘍の FN 患者に対する広域抗菌薬治療で改善を認めない重症感染症において、IVIG を併用投与することが早期解熱に有効であることを示した⁶⁾。本研究の結果に基づいて、日本では重症感染症に対する IVIG の使用が保険適用として認められた。

これらの結果から、FN や好中球減少期の敗血症において、広域抗菌薬で改善を認めない場合に IVIG を抗菌薬と併用することで解熱が早まる可能性がある。ただし、IVIG が生命予後に改善するという根拠はない。IVIG が高価であること、有限の生物学的製剤であることなどもふま

えて、投与の適応について症例毎での検討が必要である。

抗菌薬で改善のみられない重症感染症に対してIVIGを投与する場合は、1回2,500～5,000mgを点滴静注し、通常3日間投与する。

参考にした二次資料

a) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. Crit Care Med 2008 ; **36** : 296-327

参考文献

- 1) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al : Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; CD001090 エビデンスレベル I
- 2) Turgeon AF, Hutton B, Ferguson DA, et al : Meta-analysis : intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med 2007 ; **146** : 193-203 エビデンスレベル I
- 3) Pildal J, Gøtzsche PC : Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis : a systematic review. Clin Infect Dis 2004 ; **39** : 38-46 エビデンスレベル I
- 4) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al : Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis : the SBITS study. Crit Care Med 2007 ; **35** : 2693-2701 エビデンスレベル II
- 5) Henrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al : IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock : a randomized, controlled, multiple-center trial. Crit Care Med 2006 ; **34** : 1319-1325 エビデンスレベル II
- 6) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨ほか : 重症感染症に対する抗腎薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. 日化療会誌 2000 ; **48** : 199-217 エビデンスレベル II

Clinical Question

20 FN に G-CSF 療法は有効か？

推奨（推奨グレード）

- FN の発症率が 20%以上(高リスク)のがん薬物療法を受ける患者では、初回がん薬物療法時から G-CSF の予防投与(一次予防)が推奨される。 **推奨グレード A**
- FN の発症率が 10~20% (中間リスク) の抗がん薬治療を受ける患者では、以下の場合に G-CSF の予防投与が推奨される。
 - ①65 歳以上の高齢患者 **推奨グレード A**
 - ②病期分類で進行期の患者 **推奨グレード B**
 - ③抗菌薬を予防投与されていない患者 **推奨グレード B**
 - ④FN の既往のある患者 **推奨グレード B**
- FN の発症率が 10%未満(低リスク) の抗がん薬治療を受ける患者では、FN による重篤な経過が予測される患者に対してのみ G-CSF の予防投与を検討する。 **推奨グレード C1**
- すでに発症した FN に対して一律に治療的な G-CSF 投与を行うことは推奨されない。重篤化する危険因子を有する症例において検討することは妥当である。 **推奨グレード C2**

背景・目的

FN は次コースのがん薬物療法の開始時期を遅延、あるいは抗がん薬を減量する主な原因となる。 FN に対する G-CSF の予防投与や治療的な投与について検討した。

解説

1) 予防投与

固形がんと悪性リンパ腫に対する G-CSF の予防投与についてまとめた 2002 年のメタアナリシスでは、 FN の発症率が G-CSF 非投与群 51% に対して、 G-CSF 投与群 32% と、 G-CSF の予防投与により FN の発症率が 19% 減少することが報告された¹⁾。悪性リンパ腫に対する G-CSF の有効性に関する Cochrane 解析では、 G-CSF 非投与群の FN の発症率は 51.5% (301 例中 155 例) であったのに対して、 G-CSF 投与群では 30.4% (303 例中 92 例) に減少し、 G-CSF の予防投与が FN の発症率を有意に低下した²⁾。2007 年に報告された G-CSF 予防投与に関する 17 のランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスでは、 G-CSF 一次予防投与により FN 発症率が低下するだけでなく、感染症関連の死亡を含む早期死亡が減少することが示された³⁾。これらの報告をもとに American Society of Clinical Oncology (ASCO) や European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) では抗がん薬治療に合併する FN の発症率が 20%

を超える高リスクのレジメンでは G-CSF の一次予防を推奨している。さらに、65 歳以上を対象とした報告では、G-CSF 非投与群と G-CSF 投与群の FN の発症率は、固形がんではそれぞれ 10% と 4%，非ホジキンリンパ腫では 37% と 15% で、G-CSF 投与群のほうが低かった⁴⁾。ASCO や EORTC のガイドラインでは、65 歳以上の患者では FN の発症率が 10~20% の中間リスクであっても G-CSF の予防投与が推奨されている。FN の危険因子として疾患の進行度⁵⁾、抗菌薬の予防内服をしていないこと⁵⁾、FN の既往⁶⁾ があり、FN の発症率が 10~20% のがん薬治療であってもこれらの危険因子のある症例では G-CSF を予防的に投与することが望ましい。NCCN のガイドラインには FN の発症率が 10% 未満の低リスクのがん薬物療法でも FN による重篤な経過が予測される患者では G-CSF の予防投与が勧められているが、具体的な患者背景については述べられていない。

2) 治療的投与

がん薬物療法に伴う FN に対する G-CSF の治療的投与に関するランダム化試験やメタアナリシスにおいて、抗菌薬と併用した G-CSF の投与は入院期間や好中球回復までの期間を短縮する効果はみられたが、生存率に影響を与えたかった^{7~9)}。感染症に関連した死亡率を減少させる傾向はみられたが、統計学的な有意差はなかった⁹⁾。このため、FN に対して一律に G-CSF の治療的な投与を行うことは推奨されない。好中球減少の程度が強い場合、高齢者、肺炎、臓器障害などの危険因子を有する患者において投与を検討するのは妥当であると考えられる。

参考にした二次資料

- 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~e93
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al : 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 3187~3205
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al : 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011 ; **47** : 8~32
- National Cancer Center Network (NCCN) : Myeloid growth factors : NCCN practice guidelines. 2011 : version 1.2011

参考文献

- Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B : Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy : a meta-analysis. Am J Med 2002 ; **112** : 406~411 エビデンスレベル I
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al : Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 4 エビデンスレベル I
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al : Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving

chemotherapy : a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 3158-3167 エビデンスレベル I

- 4) Balducci L, AL-Halawani H, Charu V, et al : Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007 ; **12** : 1416-1424 エビデンスレベル II
- 5) Tjan-Heijnen VCG, Postmus PE, Ardizzone A, et al : Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients : an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001 ; **12** : 1359-1368 エビデンスレベル II
- 6) Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al : Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer : a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 7974-7984 エビデンスレベル II
- 7) Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al : Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia : a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 ; **121** : 492-501 エビデンスレベル II
- 8) García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al : Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia : a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; **93** : 31-38 エビデンスレベル II
- 9) Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al : Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 4198-4214 エビデンスレベル I

Clinical Question

21 中心静脈カテーテル(CVC)が挿入されている患者にFNが発症した場合、どのように対応すればよいのか？

推奨 (推奨グレード)

- 挿入部の感染、血栓性静脈炎、心内膜炎、血行動態が不安定な敗血症を合併している、または適切な抗菌薬治療を72時間以上行っても改善しない場合は、カテーテルの抜去を行う。**推奨グレードA**
- カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に120分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。**推奨グレードA**
- 黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテル抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬投与を行う。**推奨グレードA**

背景・目的

FNの場合、感染巣があっても症状が出ないことが多く、カテーテル関連感染症として中心静脈カテーテルを抜去すべきか判断が困難であることが多い。CVCが挿入されている患者にFNが発症した場合の対応を検討した。

解説

中心静脈カテーテルが挿入されている患者にFNが発症した場合、カテーテルを抜去すべきかどうか、あるいは抗菌薬・抗真菌薬の選択に関するランダム化比較試験の報告はない。中心静脈カテーテルが挿入されている好中球減少の患者はカテーテル関連感染症を起こしやすいとされる¹⁾。原因菌としてはコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌などが多い²⁾。

FNに関連するカテーテル関連感染症の診断としてIDSAはカテーテル血液培養と末梢血液培養の陽性化に120分以上の時間差があること(differential time to positivity: DTP)を推奨している。カテーテルが菌血症の原因となっている場合、末梢血培養より120分以上早くカテーテル血液培養が陽性に出るとされている³⁾。そのためFNが起こった場合は、抗菌薬開始前に末梢静脈とカテーテルからの血液培養を行う。培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された場合は、カテーテルの抜去は必ずしも必要ではない。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌が検出された場合は抜去が望ましい。

FNにおけるカテーテル関連感染症に対する抗菌薬の選択として信頼のおける研究はないが、IDSAガイドラインではカテーテル関連感染症に対する経験的治療(エンピリック)治療について

て、①医療機関において MRSA の頻度が高い場合のバンコマイシン、②好中球減少患者に対し起因菌同定までの期間で多剤耐性グラム陰性桿菌を考慮した場合のアミノグリコシドまたはフルオロキノロン投与、③敗血症で、かつ中心静脈栄養、広域抗菌薬を長期間使用、造血器腫瘍、骨髄移植または臓器移植後、大腿カテーテル挿入状態、あるいはカンジダ類が様々な部位に定着している場合のカンジダ血症を疑ったエキノキャンディンの投与を推奨している(3ヵ月以内にアゾール系薬剤の投与歴がなく *Candida krusei* または *Candida glabrata* のリスクが低い医療機関の場合はフルコナゾールでもよい)。治療期間は、起因菌の種類、カテーテル抜去の有無、治療反応、合併症の有無(心内膜炎ほか)などによって決定する。

参考にした二次資料

a) 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 : 56-93

参考文献

- 1) Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ : The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices : a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc 2006 ; 81 : 1159-1171 エビデンスレベル I
- 2) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al : Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; 49 : 1-45 エビデンスレベル I
- 3) Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al : Differential time to positivity : a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med 2004 ; 140 : 18-25 エビデンスレベル II

パブリックマーケティング用

3章 FNの予防

Clinical Question

22 がん薬物療法を受ける患者に推奨される感染予防策はあるか？

推奨（推奨グレード）

- 手洗いもしくはアルコールなどによる手指消毒を行う。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時の食材はよく加熱する。 生の果物や野菜は十分に洗浄する。 **推奨グレード A**
- がん薬物療法中は、シャワー浴などでの皮膚の清潔、うがい、歯磨きで口腔内の清潔を保つ。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時に隔離もしくはガウン、マスク、手袋などを着用する必要はない。
推奨グレード C2
- 好中球減少の有無にかかわらず感染の標準予防策（患者の湿性生体物質からの汚染を避けるための医療従事者のガウン・マスク・ゴーグル・手袋など着用）、患者の感染特異的隔離は必要である。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時は部屋に植物、生花、ドライフラワーを置かない。またペットと同居すべきでない。 **推奨グレード D**

背景・目的

がん薬物療法を受ける患者に推奨される、生活における感染予防策について検討した。

解説

好中球減少の有無にかかわらず、すべての人の手指消毒は最も効果のある感染予防策である。石鹼による手洗いもしくはアルコール製剤などの擦り込み式消毒薬によって下痢などの感染症の発症率は低下するというメタアナリシスが報告されている¹⁾。

好中球が減少している患者の食材に関してはよく加熱されたものが望ましい。魚、肉、卵などの生食は日本以外ではあまり行われずエビデンスはないが、避けるべきである。よく洗浄された生の果物や野菜を摂取しても、感染による死亡率は変わらない²⁾。

抗がん薬治療中の患者は、皮膚の清潔を保つため毎日のシャワー浴や入浴が勧められる。好中球減少時は会陰や中心静脈カテーテル（CVC）挿入部、口腔内と歯の清潔を保つ必要がある。直腸での検温、浣腸、坐薬、直腸診、月経の際のタンポンは粘膜を傷つける可能性があるので避けるべきである³⁾。

好中球が減少している患者の隔離およびガウン、マスク、手袋などの着用は必要ない⁴⁾。ただし急性白血病で好中球減少遷延が予想される場合、アスペルギルス感染症を考慮し HEPA フィルター付きの病室に入室させることが望ましい。

好中球減少の有無にかかわらず標準予防策（患者の湿性生体物質での汚染を避けるための医療従事者のガウン・マスク・ゴーグル・手袋などの着用），患者の病原体別隔離予防策は，必要である⁴⁾。

アスペルギルスなどが検出されるため，好中球減少患者の部屋に植物，生花，ドライフラワーを置かない。また好中球減少の患者とペットの同室内居住は許可すべきでない³⁾。

参考にした二次資料

a) 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 : 56-93

参考文献

- 1) Boyce JM, Pittet D : Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee : Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force : Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2002 ; 51 : 1-45 エビデンスレベル I
- 2) Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al : Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5684-5688 エビデンスレベル II
- 3) Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000 ; 49 : 1-125, CE1-7 エビデンスレベル I
- 4) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al : 2007 Guideline for Isolation Precautions : Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control 2007 ; 35 : S65-S164 エビデンスレベル III

Clinical Question

23 がん薬物療法時の抗菌薬の予防投与は FN の発症予防に有効か？

推奨（推奨グレード）

- 高リスク患者（好中球数 $100/\mu\text{L}$ 以下が 7 日を超えて続くことが予想される）へのフルオロキノロン（FQ）の予防投与は発熱イベント、死亡イベント、菌血症の頻度を減少させる。**推奨グレード A**
- 低リスク患者（好中球減少期間が 7 日未満）では抗菌薬の予防投与が有効である根拠はない。**推奨グレード D**

背景・目的

FN はときに急激な経過をとり致死的となることがある。FN の多くは細菌感染症と考えられ、高リスク患者では抗菌薬を予防投与することで FN の発症ならびに感染関連死亡率が低下するとの報告がある。一方、抗菌薬の予防投与は耐性菌発生率の増加という負の側面もある。FN に対する抗菌薬予防投与の有用性について検討した。

解 説

がん薬物療法後の好中球減少期に抗菌薬の予防投与を行うことで、発熱や documented infection、菌血症の発症頻度が有意に減少する¹⁾。豊富なエビデンスを持つのは、フルオロキノロン（FQ）の予防投与である²⁻⁶⁾。FQ はプラセボまたは ST 合剤と比較し、グラム陰性菌感染の頻度を 80% 減らし、総感染率を減らすことがメタアナリシスの結果で明らかになっている⁴⁾。高度の好中球減少状態が長期間続くがん患者を対象としたランダム化比較試験により、レボフロキサシン（LVFX）投与により発熱、細菌による documented infection・菌血症の頻度が有意に減少することが示されている⁵⁾。また Cochrane 共同計画によるメタアナリシスでは、高度の好中球減少患者に対する FQ 投与は、発熱頻度のほか生命予後も改善することが示されている⁶⁾。

一般的に予防として用いられる投与方法は、

- レボフロキサシン 500 mg 分 1
- シプロフロキサシン 600 mg (分 2 または) 分 3

である。（予防投与は保険適用外）

好中球減少が比較的軽度ながん患者を対象としたランダム化比較試験でも抗菌薬の予防投与により発熱頻度は有意に減少することが知られている。しかし、その程度は抗がん薬治療数十回あたり 1 回の発熱エピソードを減らすにとどまる⁷⁾。そのため低リスク患者には抗菌薬の予防投与を一律に行うべきではない。

一方、好中球減少時のFQ予防投与により、*E. coli*^{5,8)}、*P. aeruginosa*⁵⁾、*Clostridium difficile*^{9,10)}などさまざまな菌種でFQ耐性化が進むことが報告されている。FQ耐性菌が拡大すれば、結果としてFQ予防投与の効果を相殺することになる。世界規模でのFQ耐性菌増加も懸念されるところから、FQ予防投与は高リスク群に限って行うとともに、各施設は定期的なサーベイランスを行い、耐性菌出現の監視をする必要がある。

参考にした二次資料

- 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-e93
- NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

参考文献

- Bow EJ : Management of the febrile neutropenic cancer patient : lessons from 40 years of study. Clin Microbiol Infect 2005 ; 11 (Suppl 5) : 24-29 エビデンスレベル I
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al : Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients : a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 795-805 エビデンスレベル I
- Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al : Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4127-4137 エビデンスレベル I
- Engels EA, Lau J, Barza M, et al : Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients : a meta-analysis. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1179-1187 エビデンスレベル I
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al : Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005 ; 353 : 977-987 エビデンスレベル II
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al : Meta-analysis : antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 979-995 エビデンスレベル I
- Cullen M, Steven N, Billingham L, et al : Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy + / - Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group : Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005 ; 353 : 988-998 エビデンスレベル II
- Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al : Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center : epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 ; 24 : 111-118 エビデンスレベル IV
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al : A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005 ; 26 : 273-280 エビデンスレベル IV
- Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al : Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea : a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 1254-1260 エビデンスレベル IV

Clinical Question

24 がん薬物療法時の抗真菌薬の予防投与は深在性真菌症の発症予防に有用か？

推奨（推奨グレード）

- リスクの高い患者【急性白血病、好中球減少を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）、口内炎を伴う自家造血幹細胞移植時、同種造血幹細胞移植時など】への抗真菌薬の予防投与は推奨される。 **推奨グレード A**
- リスクの低い患者（好中球減少持続期間が 7 日未満）への抗真菌薬の予防投与は推奨されない。 **推奨グレード D**

背景・目的

深在性真菌症の発症頻度は、原疾患の状態や治療内容、治療環境により大きく異なる。すべての好中球減少患者に抗真菌薬の予防投与を行うことは好ましくない。どのような患者に対して、どの抗真菌薬の予防投与を行うべきかを検討した。

解 説

真菌感染予防の有用性について検討したメタアナリシスはいくつかあるが、好中球減少が遷延する同種造血幹細胞移植もしくは急性白血病のがん薬物療法を受ける患者では、抗真菌薬の予防投与により深在性真菌症の発症率や真菌症関連死亡率が低下することが示されている^{1~3)}。日本の深在性真菌症の診断・治療ガイドラインや欧米のガイドラインでは、遷延性の好中球減少が予想される高リスク患者において抗真菌薬の予防投与を推奨している^{4~6)}。NCCN ガイドラインでは、抗真菌薬予防投与を一般的に考慮する疾患・病態として、急性白血病、好中球減少を伴う MDS、口内炎を伴う自家造血幹細胞移植時、同種造血幹細胞移植時、明らかな GVHD 出現時があげられている⁵⁾。

1990 年代に行われた造血幹細胞移植患者を対象としたランダム化比較試験では、フルコナゾール (FLCZ) の予防投与により深在性真菌症の発症率を抑制することが示された^{7,8)}。しかし、その後メタアナリシスにより、深在性真菌症の発症率が高い（発症率が 15% 以上）患者群では FLCZ の予防投与により深在性真菌症の発症率を有意に低下させるものの、有意差がないことが示されている⁹⁾。 固形がんや好中球減少が 7 日未満で回復する造血器腫瘍に対するがん薬物療法では深在性真菌症の発症頻度が低いため、抗真菌薬の予防投与は推奨されない。

予防投与に用いる抗真菌薬としてエビデンスが高いのは FLCZ とイトラコナゾール (ITCZ) である。両者を比較したメタアナリシスでは、深在性真菌症の発症率は同等¹⁰⁾ もしくは ITCZ 群で低く³⁾、侵襲性アスペルギルス症の発症は ITCZ のほうが有意に少なく³⁾、副作用の発現率

はFLCZ群のほうが有意に低率であった。造血幹細胞移植患者の好中球減少時はミカファンギン(MCFG)の予防投与も推奨される¹¹⁾。ボリコナゾール(VRCZ)についても、造血幹細胞移植患者においてITCZと同程度の侵襲性真菌症の予防効果が認められる¹²⁾。

一般的に予防として用いられる投与方法は、

- フルコナゾール 200mg 分1
- イトラコナゾール内用液 20mL(200mg) 空腹時分1

である。

参考にした二次資料

- a) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 協和企画, 東京, 2007
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- c) 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-e93

参考文献

- 1) Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al : Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients : a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer 2002 ; **94** : 3230-3246 エビデンスレベル I
- 2) Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, et al : Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies : evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. J Clin Oncol 2003 ; **21** : 4615-4626 エビデンスレベル I
- 3) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al : Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation : systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 5471-5489 エビデンスレベル I
- 4) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 協和企画, 東京, 2007 エビデンスレベル I
- 5) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf エビデンスレベル I
- 6) De Pauw B, Welsh TJ, Donnelly JP, et al : Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 ; **46** : 1813-1821 エビデンスレベル I
- 7) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al : A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992 ; **326** : 845-851 エビデンスレベル II
- 8) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al : Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995 ; **171** : 1545-1552 エビデンスレベル II
- 9) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al : Prophylactic action of oral fluconazole against fungal

infection in neutropenic patients : a meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000 ; **89** : 1611–1625 エビデンスレベル I

10) Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME : Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies : a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005 ; **131** : 22–28 エビデンスレベル I

11) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al : Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004 ; **39** : 1407–1416 エビデンスレベル II

12) Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al : Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011 ; **155** : 318–327 エビデンスレベル II

Clinical Question

25 がん薬物療法時の抗ウイルス薬の予防投与はウイルス感染症の発症を予防できるか？

推奨（推奨グレード）

- 単純ヘルペスウイルスに対するアシクロビルの予防投与は、同種造血幹細胞移植を受ける単純ヘルペスウイルス抗体陽性患者に推奨される。 **推奨グレード A**
- 水痘・帯状疱疹ウイルスに対するアシクロビルの予防投与は、以下の患者に推奨される。
 - ① 同種造血幹細胞移植を受ける患者 **推奨グレード B**
 - ② プリンアナログ製剤の投与を受ける患者 **推奨グレード C1**
 - ③ ボルテゾミブの投与を受ける患者 **推奨グレード B**
- B 型肝炎ウイルスの再活性化に対する核酸アナログ製剤の予防投与は、造血器腫瘍に対して副腎皮質ステロイド、リツキシマブを併用した薬物療法もしくは造血幹細胞移植を受ける患者で、HBs 抗原陽性、あるいは HBs 抗原陰性で HBs 抗体ないし HBe 抗体が陽性かつ HBV-DNA が陽性の場合に推奨される。 **推奨グレード A**

背景・目的

造血性腫瘍に対する薬物療法では、免疫機能が抑制されるため、患者に潜在しているウイルスの再活性化が起こり致死的になることがある。一方、固形がんに対する薬物療法では、ウイルス感染を発症する頻度は低い。がん薬物療法を行う場合に抗ウイルス薬の予防投与を行う意義について検討した。

解説

1) 単純ヘルペスウイルス (HSV)

HSV 抗体陽性患者に対して抗ウイルス薬を予防投与せずに同種造血幹細胞移植を施行すると、80%の患者が移植後早期に HSV 感染症を発症する。IDSA は、同種造血幹細胞移植および急性白血病の寛解導入療法を受ける HSV 抗体陽性の患者に対して、アシクロビルの予防投与を推奨している。日本では、同種造血幹細胞移植患者に対して移植 7 日前から移植後 35 日までアシクロビル 1 日 1,000 mg を 5 分割で予防投与する。移植後に HSV 感染症を繰り返す場合や GVHD を発症した場合は、アシクロビルの予防投与期間を延長してもよい。移植後 35 日以降は少量（1 日 200 mg）のアシクロビル投与が行われる¹⁾。

2) 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)

同種造血幹細胞移植を受けた患者の 20~50%がその後帯状疱疹を発症する。その 95%は VZV

の再活性化によるもので、移植後3～6カ月に好発する。同種移植後に6カ月間アシクロビルの予防投与を行うランダム化比較試験が実施され^{2,3)}、アシクロビル内服中は帯状疱疹を発症しないものの投与終了後に発症が増加し、移植後1年を経過した時点での帯状疱疹の発症率は対照群と同等であった。同種造血幹細胞移植後にVZVに対する特異的な免疫能が回復するには1年ほどかかるため、予防投与期間が6カ月では短く、移植後1年までアシクロビルを投与するとVZVの発症が抑制される⁴⁾。IDSAは、同種移植後1年まではVZVに対するアシクロビルの予防投与を続けることは妥当としている。移植後1年以上経過しても免疫抑制療法を行っている場合には、同療法が終了するまで予防投与を継続することを考慮する¹⁾。バラシクロビルもVZVの発症を抑制するのに有効である^{4,5)}。プリンアナログ製剤の投与を受ける患者に対しては、①second-line以降に使用、②副腎皮質ステロイドを併用、③CD4細胞数が50/ μ L未満、④年齢が66歳以上、⑤Grade III～IVの好中球減少症が遷延する場合に、アシクロビルの予防投与を行う。また、ボルテゾミブを投与する場合もVZVが再活性化する頻度が高くなるため⁶⁾、アシクロビルの予防投与が勧められる⁷⁾。

3) B型肝炎ウイルス (HBV)

HBs抗原陽性のHBVキャリア患者に化学療法を施行すると、特に副腎皮質ステロイドはHBV遺伝子の発現を助長するため、HBVの急激な再活性化が起こり致死的な重症肝炎を発症する⁸⁾。また、HBs抗原陰性でHBs抗体ないしHBc抗体が陽性の患者は、従来は既往感染者と考えられていた。しかし、少量のHBV-DNAの複製が5年以上持続するため、副腎皮質ステロイドとリツキシマブ併用の化学療法を行うと、25%の患者でHBVが再活性化する⁹⁾。この場合は通常のB型肝炎に比べて高率に劇症化し致死率が高い。

以上より、がん薬物療法を行う患者、特に造血器腫瘍に対して副腎皮質ステロイド、リツキシマブ併用した化学療法もしくは造血幹細胞移植を受ける患者で、HBs抗原が陽性の場合、あるいはHBs抗原陰性でHBs抗体ないしHBc抗体が陽性かつHBV-DNAが陽性の場合に、ラミブジンまたはエンテカビルなどの核酸アナログ製剤の予防投与が推奨される。核酸アナログ製剤の投与を開始する場合は、消化器内科の肝臓専門医に相談することが望ましい。

4) サイトメガロウイルス (CMV)

同種造血幹細胞移植患者では、CMVの抗原血症検査を造血回復時から週1回の頻度で測定し、陽性になった時点でガンシクロビルを投与する先制治療が施行されている。CMV抗原血症検査にはC10/C11とC7-HRPの2つの方法がある。C10/C11法では、2スライドの合計が20個以上(低・中リスク群)ないし3個以上(高リスク群)の陽性細胞が検出された場合に陽性と判断する。C7-HRP法は10/50,000WBC以上(低・中リスク群)または2/50,000WBC以上(高リスク群)で陽性とする。ガンシクロビルは、初期投与量5mg/kgの1日2回投与を7～14日間行い、その後5mg/kg/日の連日または6mg/kg/日の週5日投与をCMVが消失するまで継続する¹⁰⁾。日本では、初期投与量5mg/kg/日で治療を開始し、CMV抗原陽性細胞数やウイルス量が増加した場合は5mg/kgの1日2回投与に增量する方法の有効性が示されている^{11,12)}。



参考にした二次資料

- a) Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al : Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006 ; **17** : 1051-1059
- b) 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-e93
- c) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Disease Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000 ; **49** (RR-10) : 1-125
- d) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Diseases Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000 ; **6** (6a) : 659-713, 715, 717-727, 729-733
- e) NCCN Guidelines Version 2.2011 Panel Members Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections
- f) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道ほか : 免疫・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009 ; **50** : 38-42
- g) 日本造血細胞移植学会編 : 造血細胞移植ガイドライン「サイトメガロウイルス感染症 第2版」, 2011



参考文献

- 1) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008 ; **83** : 472-476 エビデンスレベルIV
- 2) Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, et al : Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986 ; **1** : 185-192 エビデンスレベルII
- 3) Selby PJ, Powles RL, Easton D, et al : The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989 ; **59** : 434-438 エビデンスレベルII
- 4) Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al : One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation : no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007 ; **110** : 3071-3077 エビデンスレベルIV
- 5) Oshima K, Takahashi T, Mori T, et al : One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella-zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis* 2010 ; **12** : 421-427 エビデンスレベルIV
- 6) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al : Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase APEX study. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 4784-4790 エビデンスレベルIV
- 7) Vickrey E, Allen S, Mehta J, et al : Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (her-

pes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer 2009 ; **115** : 229–232 エビデンスレベルIV

- 8) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006 ; **43** : 209–220 エビデンスレベル I
- 9) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al : Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009 ; **27** : 605–611 エビデンスレベルIV
- 10) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al : Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : a randomized double-blind study. Blood 1996 ; **88** : 4063–4071 エビデンスレベル II
- 11) Mori T, Okamoto S, Watanabe R, et al : Dose-adjusted preemptive therapy for cytomegalovirus disease based on real-time polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002 ; **29** : 777–782 エビデンスレベルIV
- 12) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al : Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir : a prospective evaluation. Transplantation 2002 ; **73** : 568–572 エビデンスレベルIV

Clinical Question

26 どのような患者にニューモシスチス肺炎の予防が推奨されるか？

推奨（推奨グレード）

- ニューモシスチス肺炎を予防する目的で、以下の患者に対して ST 合剤 (trimethoprim-sulfamethoxazole : TMP-SMX) の予防投与が推奨される。
 - ①同種造血幹細胞移植を受ける患者 **推奨グレード A**
 - ②急性リンパ性白血病の患者 **推奨グレード A**
 - ③プリンアナログ製剤や抗胸腺グロブリン(ATG) 製剤など T 細胞を減少させる薬剤の治療を受ける患者 **推奨グレード B**
 - ④副腎皮質ステロイド(プレドニン換算で 20mg) を 4 週間以上投与される患者 **推奨グレード B**
 - ⑤放射線治療とテモゾロミドの併用療法を行う患者 **推奨グレード B**
 - ⑥自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を受ける患者 **推奨グレード B**
 - ⑦リツキシマブの投与を受ける患者 **推奨グレード C1**

背景・目的

ニューモシスチス肺炎は免疫機能が低下した時に発症する日和見感染症で、HIV 感染患者では ST 合剤の予防投与が行われている。非 HIV 感染患者に発症することはまれだが、造血器腫瘍の患者や同種造血幹細胞移植療法を受けた患者はニューモシスチス肺炎を発症する危険性がある。非 HIV 患者がニューモシスチス肺炎を発症すると、低酸素血症が急速に進行し致死率は 30～60% になる。しかし、ST 合剤を予防投与すると、ニューモシスチス肺炎による死亡率が低下する¹⁾。すべてのがん患者に発症するわけではなく、どのような患者に対してニューモシスチス肺炎の予防を行うべきか検討した。

解 説

ニューモシスチス肺炎のランダム化比較試験のメタアナリシスの成績では、発症のリスクが 3.5% 以上ある場合、ST 合剤による予防が推奨される¹⁾。ニューモシスチス肺炎の発症リスクは、同種造血幹細胞移植で 5～15%²⁾、急性リンパ性白血病で 21%³⁾、副腎皮質ステロイドの投与で 9%¹⁾ と報告されている。同種造血幹細胞移植後は、造血幹細胞の生着から半年間は予防治療を行うべきで、半年経過しても免疫抑制薬の投与を受けている場合は、予防投与を継続する²⁾。急性リンパ性白血病の患者は、化学療法が終了するまで ST 合剤を投与する。

プリンアナログ製剤⁴⁾ や ATG を投与する場合は CD4 細胞数が 200/ μ L を超えるまで、自己

造血幹細胞移植を行う場合は移植3～6カ月後までST合剤の予防投与を行うことが推奨される。また、副腎皮質ステロイド（プレドニン換算で20mg）を4週間以上投与する患者や放射線治療にテモゾロミドを併用している患者もニューモシスチス肺炎の発症のリスクが高くなるため、ST合剤の予防投与を考慮する。

NCCNガイドラインは、R-CHOP療法などリツキシマブ治療を受ける悪性リンパ腫の患者に対して、ST合剤の予防投与を推奨していない。しかし、リツキシマブ投与時にリンパ球数が低下している患者（CD4リンパ球数≤200/ μ Lまたはリンパ球数<1,000/ μ L）ではニューモシスチス肺炎の発症率が増加することが日本から報告されており^{5,6)}、日常診療ではST合剤の予防投与が行われている^{5,7)}。

ST合剤（1錠中にtrimethoprim 80mg / sulfamethoxazole 400mg）の予防投与方法は、1日2錠の連日投与と週3日投与では効果に差がないとされている³⁾。日本では施設によってST合剤の投与方法に違いがあるが、1日1錠の連日投与や1日4錠（2分割）の週2日投与などが行われている。ST合剤の内服ができない場合には、ペニタミジンの吸入または静脈内投与を行う。海外ではatovaquoneが使用される。

参考にした二次資料

- Thomas CF, Limper AH : Penumocytis pneumonia. N Engl J Med 2004 ; **350** : 2487-2498
- Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Disease Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000 ; **49** (RR-10) : 1-125
- NCCN Guidelines Version 2.2011 Panel Members Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

参考文献

- Green H, Paul M, Vidal L, et al : Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007 ; **82** : 1052-1059 エビデンスレベルI
- Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ : Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992 ; **10** : 267-272 エビデンスレベルIV
- Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al : Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med 1987 ; **316** : 1627-1632 エビデンスレベルII
- McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, et al : Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone : an effective new regimen for indolent lymphoma. J Clin Oncol 1996 ; **14** : 1262-1268 エビデンスレベルIV
- Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, et al : Pneumocystis jiroveci pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2010 ; **51** : 1816-1821 エビデンスレベルIV
- Katsuya H, Suzumiya J, Sasaki H, et al : Addition of rituximab to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy has a high risk of developing interstitial pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2009 ; **50** : 1818-1823 エビデンスレベルIV
- Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al : Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. Int J Hematol 2008 ; **87** : 393-397 エビデンスレベルIV

Clinical Question

27 がん薬物療法を受けている患者にワクチン接種は推奨されるか？

推奨（推奨グレード）

- インフルエンザワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者に勧められる。
推奨グレード A
- 肺炎球菌ワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者に推奨される。
推奨グレード B
- B型肝炎ワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者にも推奨される。
推奨グレード B
- 弱毒生ワクチンの接種は全身感染症の原因となる可能性があるため、がん薬物療法施行中やがん薬物療法終了 6 カ月以内の投与は推奨されない。
推奨グレード D

背景・目的

がん薬物療法を受けている患者は、感染症に罹患すると重症化しやすい。一部の感染症はワクチン接種により感染予防あるいは重篤化を防ぐことが知られている。

解説

インフルエンザワクチンの接種は、がん薬物療法を行っている患者でもインフルエンザや肺炎の罹患率を低下させ、次のがん薬物療法の導入が遅れることを防ぐことが報告されている¹⁾。しかし、1週間以内にがん薬物療法を受けている患者では、インフルエンザワクチンの効果が低くなるとの報告があることから²⁾、インフルエンザワクチンはがん薬物療法を開始する2週間以上前か、がん薬物療法終了後7日以上経過した後の接種が勧められる³⁾。インフルエンザワクチンの接種回数については、成人患者では、2回接種により1回接種より抗体価が有意に上昇することはなく⁴⁾、1回の接種で十分と考えられる。肺炎球菌ワクチンに関して Robertson らは、多発性骨髄腫の患者を対象とした調査で50%以上の症例で良好な抗体価の上昇が認められたことを報告し²⁾、Nordoy らも肺炎球菌ワクチンによる抗体価の上昇は、悪性疾患に罹患していない患者と同等であることを示した⁵⁾。投与時期についてはインフルエンザワクチンと同様に、がん薬物療法を開始する少なくとも2週間以上前に投与することが勧められる⁵⁾。B型肝炎ワクチンやインフルエンザ菌 b 型ワクチンなどほかの不活化ワクチンも、がん薬物療法を受けている患者に対して有効性が報告されている⁶⁾。

一方、弱毒生ワクチンの接種については、免疫能低下状態の患者では、ワクチン由来のウイルスによる全身感染症などの重大な副作用の原因となる可能性があるため^{7~10)}、がん薬物療法施行中やがん薬物療法終了6カ月以内、造血幹細胞移植後2年以内の投与は避けるべきであると考えられている³⁾。主な弱毒生ワクチンには、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘などがあり、

特に造血幹細胞移植後は、ワクチン接種歴のある患者および罹患歴のある患者であってもこれらのウイルスに対する抗体が陰性化することがある¹¹⁾。造血幹細胞移植後に麻疹に罹患すると重篤化する可能性が高く、日本においては麻疹の流行が散発的にれ、麻疹ワクチンの必要性は諸外国と比べて比較的高い¹²⁾。そのため、移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期にこれらのウイルスに対する抗体価を確認し、陰性の場合には予防接種を考慮する^{12,13)}。

参考にした二次資料

- a) Polleyea DA, Brown JMY, Horning SJ : Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 2481-2490
- b) 日本造血細胞移植学会編：造血細胞移植ガイドライン「予防接種」、2008

参考文献

- 1) Earle CC : Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 1161-1166 エビデンスレベルIV
- 2) Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al : Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000 ; **82** : 1261-1265 エビデンスレベルIV
- 3) 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-e93 エビデンスレベルI
- 4) Ljungma P, Nahi H, Linde A : Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine : a randomised study. *Br J Haematol* 2005 ; **130** : 96-98 エビデンスレベルII
- 5) Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al : Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002 ; **19** : 71-78 エビデンスレベルIII
- 6) Sommer AL, Wachel BK, Smith JA : Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Practice* 2006 ; **12** : 143-154 エビデンスレベルI
- 7) Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al : Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; **49** : 817-840 エビデンスレベルI
- 8) Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, et al : Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. *J Am Acad Nurse Pract* 2006 ; **18** : 494-503 エビデンスレベルI
- 9) Sartori AM : A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis* 2004 ; **8** : 259-270 エビデンスレベルI
- 10) Geiger R, Fink FM, Sölder B, et al : Persistent rubella infection after erroneous vaccination in an immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukemia in remission. *J Med Virol* 1995 ; **47** : 442-444 エビデンスレベルV
- 11) Paukson K, Duraj V, Ljungman P, et al : Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992 ; **9** : 427-432 エビデンスレベルIV
- 12) 日本造血細胞移植学会編：造血細胞移植ガイドライン「予防接種」、2008 エビデンスレベルI

13) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al : Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients : a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009 ; 15 : 1143-1238 エビデンスレベル I

バイオリソーシャルマーケティング