

発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(改訂第2版)

CQ一覧

[FNが起こった場合の評価]

- CQ1 発熱性好中球減少症(FN)が重症化するリスク評価として、MASCCスコアは有用か？
- CQ2 静脈血培養を行う場合、異なる部位から2セット以上(好気性培養、嫌気性培養各1本を1セットとする)採血することは推奨されるか？
- CQ3 中心静脈カテーテル(CVC)を挿入した患者がFNを起こした場合、CVCと末梢静脈穿刺(PV)からの静脈血培養は推奨されるか？

[FNの治療]

- CQ4 重症化するリスクが高いFN患者に対して、β-ラクタム薬の単剤治療は推奨されるか？
- CQ5 重症化するリスクが低いFN患者に対して、経口抗菌薬による治療は可能か？
- CQ6 重症化するリスクが低いFN患者に対して、外来治療は可能か？
- CQ7 初期治療で解熱したが好中球減少が持続する場合、抗菌薬の変更・中止は可能か？
- CQ8 初期治療開始後3~4日経過してもFNが持続する場合、全身状態が良好であれば、同一抗菌薬の継続が可能か？
- CQ9 FNを発症した患者に対して、G-CSF投与は推奨されるか？
- CQ10 重症化するリスクが高いFN患者に対して、ガンマグロブリン製剤の投与は推奨されるか？
- CQ11 CVCを挿入した患者がFNを起こした場合、カテーテルの抜去は推奨されるか？

[FNおよびがん薬物療法時に起こる感染症の予防]

- CQ12 がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗菌薬の予防投与が推奨されるか？
- CQ13 がん薬物療法を行う場合、どのような患者にG-CSF一次予防は推奨されるか？
- CQ14 がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか？
- CQ15 がん薬物療法を行う場合、どのような患者にニューモシスチス肺炎(PCP)に対する予防投与は推奨されるか？
- CQ16 がん薬物療法を行う場合(同種造血幹細胞移植は除く)、どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防は推奨されるか？
- CQ17 がん薬物療法を行う場合、B型肝炎のスクリーニングは行うべきか？
- CQ18 がん薬物療法を行う場合、結核のスクリーニングは行うべきか？
- CQ19 がん患者にインフルエンザワクチンの接種は推奨されるか？
- CQ20 がん患者に対する肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？

表1 エビデンスレベル

- | |
|-----------|
| A (強) |
| B (中) |
| C (弱) |
| D (とても弱い) |

表2 推奨の強さ

- | |
|-----------------|
| 1: 強く推奨する |
| 2: 弱く推奨する(提案する) |

CQ1

発熱性好中球減少症（FN）が重症化するリスク評価として、MASCC スコアは有用か？

推奨草案

MASCC スコアは、FN をきたした成人がん患者の中で、FN が重症化するリスクの低い（低リスク）患者の選択に有用である。ただし、MASCC スコアの低リスク患者でも約 10%に重症化するリスクがあることに注意が必要である。

[推奨の強さ：2（合意率 100%），エビデンスレベル：B]

解説

システマティックレビューの結果、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）が重症化するリスク評価法として、Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system（MASCC）スコアまたは新規評価法を検証した大規模なランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）はなく、いずれも小～中規模な分析疫学的研究であった。したがって、本 CQ への推奨の作成において、① MASCC スコアの妥当性の評価、② MASCC スコアの問題点、③ MASCC スコア以外のリスク因子の探索、を重要視した。

FN 患者の標準的管理法は、入院による適切な抗菌薬治療と全身管理である。しかし、重症化のリスクが低い患者を慎重に選択することにより、適切な医療体制下での外来管理が選択肢となりうる。2000 年に Klustersky らは、FN をきたした成人がん患者の中で重症化のリスクが低い患者を選択する目的で、MASCC スコア（表 1）を提唱したり。その後、MASCC スコアの低リスク群を対象とした 1 つの大規模 validation study および複数の小～中規模の分析疫学的研究でも、低リスク群の重症化率、死亡率はそれぞれ 11%、5%以下で、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の妥当性が示された^{2,3)}。しかし、MASCC スコアの低リスク患者でも約 10%に重症化するリスクがあることに注意が必要である。また、重症化の高リスク群の選択法は、MASCC スコアを含めて研究が不十分である。

IDSA ガイドラインでは高リスクの因子として、嚥下障害や高度な下痢を伴う消化管粘膜障害、消化器症状（腹痛、悪心・嘔吐、下痢）、精神症状または神経学的異常、肺浸潤の出現または慢性肺疾患の存在などが挙げられている⁵⁾。また、EORTC ガイドラインでは FN のリスク因子として、FN の既往、高い dose-intensity, dose-density の化学療法レジメン、貧血（Hb 12 g/dL 以下）、心疾患・腎疾患の合併、肝トランスアミナーゼ異常などが挙げられている⁶⁾。そのほかの FN 重症化のリスク因子として、血小板減少、好中球減少期間の延長、血清学的マーカー（インターロイキン、プロカルシトニン、CRP）との相関が報告されているが、未だ結論は得られていない⁷⁾。また、MASCC スコア以外の評価法として、Talcott's rule や MASCC スコアとプロカルシトニン・CRP との組み合わせによる新規評価法などが研究されているが、未だ確立したものはない⁸⁾。したがって、成人がん患者における FN の重症化のリスク評価には MASCC スコアが有用だが、FN の既往、好中球減少の予想期間（7 日以上）、重要臓器障害の有無、消化管粘膜障害の有無などを加えた総合的な判断が望ましい。

表1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCC スコア)

項目	スコア
● 臨床症状（下記の1項目を選択）	
・ 無症状	5
・ 軽度の症状	5
・ 中等度の症状	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、または真菌感染症がない	4
● 脱水症状なし	3
● 発熱時に外来管理	3
● 60歳未満（16歳未満には適応しない）	2

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

文献

- 1) Klastersky 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.
- 2) Klastersky J, Paesmans M: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21: 1487-1495.
- 3) Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al: Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol 2013; 31: 1149-1156.
- 4) Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K: Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. Ann Hematol 2008; 87: 563-569.
- 5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: 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 52: e56-93.
- 6) 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.
- 7) Kern WV: Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. Clin

Infect Dis 2006; 42: 533-540.

- 8) Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10: 316-322.

パンダシマコクト用

CQ2

静脈血培養を行う場合，異なる部位から2セット以上（好気性培養，嫌気性培養各1本を1セットとする）採血することは推奨されるか？

推奨草案

静脈血培養を行う場合，異なる部位から2セット以上（好気性培養，嫌気性培養各1本を1セットとする）採血することは推奨される。

[推奨の強さ：1（合意率100%），エビデンスレベル：B]

解説

静脈血培養の方法に関しては，FN患者を対象とした研究は検索した限り存在しないため，敗血症や菌血症に関連した文献に基づく記載とした。1セットと2セット以上を比較したRCTは存在せず，単一施設において血液培養が施行された患者を対象とした症例対照研究が日本の報告を中心に計4つ存在した。これらの報告は好気ボトルと嫌気ボトル1本ずつを1セットとして検証している。いずれの研究においても，2セット以上施行した場合に菌の検出率が有意に高い（1セット：4.5～17.7%，2セット以上：13.7～25.2%）¹⁻⁴⁾。また，24時間以内に3セット以上施行された静脈血培養が陽性の患者を対象とした複数の研究において，1セット目での検出率が65.1～80%，2セット目までで80.4～89.7%，3セット目までで95.7～99%であった⁵⁻⁷⁾。2セット以上採取する理由として検出率の上昇のほかに汚染菌（コンタミネーション）との鑑別が挙げられる。静脈血培養陽性の1,585例を対象に，症状，検査所見，各種培養結果，画像所見を総合的に判断して「菌血症診断例」「汚染例」「不明例」に分類した。その結果 *Staphylococcus epidermidis* における検討では，採取した2セット中1セットのみ陽性時には94.8%が汚染例と判定されたのに対して，2セット中2セットとも陽性時は3.3%のみ汚染例，3セット中2セット以上陽性時は汚染例がみられなかった⁸⁾。また，海外のFNのガイドラインならびに敗血症診療ガイドラインにおいても「2セット以上の採取を推奨する」としている^{9,10)}。採血を複数回行うことに伴う合併症や医療費などほかのアウトカムについて検討した報告は存在しなかった。以上よりエビデンスレベルは強くはないものの，FN患者において静脈血培養を行う場合，異なる部位から2セット以上採血することが推奨される。

文献

- 1) 谷道由美子, 矢越美智子, 矢内 充ほか: 有意義な血液培養を行うために試みた2セット採取法の動向調査. 日臨微生物誌 2008; 18: 245-251.
- 2) 徳山あゆみ, 松堂 裕子, 神田 清秀ほか: 浦添総合病院における血液培養検査状況について. 特医仁愛会医報 2009; 10: 34-38.
- 3) 林原由美子, 清水直美, 彼谷裕康ほか: 当院の血液培養検査の現状と今後の課題 6年間の血液培養成績の推移. 富山中病医誌 2014; 37: 40-46.

- 4) Tarai B, Das P, Kumar D, et al: Comparative evaluation of paired blood culture (aerobic/aerobic) and single blood culture, along with clinical importance in catheter versus peripheral line at a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30: 187-192.
- 5) Washington JA 2nd: Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 91-98.
- 6) 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.
- 7) Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al: Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1724-1730.
- 8) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
- 9) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- 10) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.

CQ3

中心静脈カテーテル（CVC）を挿入した患者が FN を起こした場合、CVC と末梢静脈穿刺（PV）からの静脈血培養は推奨されるか？

推奨草案

CVC を挿入した患者が FN を起こした場合、CVC と PV から各 1 セットの静脈血培養を推奨する。ただし、血栓症や感染症が発生しないようルート管理に十分留意する。

[推奨の強さ：2（合意率 90%），エビデンスレベル：C]

解説

中心静脈カテーテル（central venous catheter：CVC）などの血管内カテーテルが挿入されている患者に静脈血培養を行う場合、末梢静脈穿刺（peripheral venipuncture：PV）と比較して、CVC からの採取はアクセスが容易で侵襲性も低い。しかし、汚染菌（コンタミネーション）やカテーテルアクセスからの感染症などの合併症に注意が必要である。FN 発症例において、どの部位から血液培養を採取するのが最もよいかについては議論がある。一方、カテーテルに関連した血流感染症（bloodstream infection：BSI）に関しては、IDSA など海外のガイドライン^{1,2)}では、CVC および PV から採取した血液培養が陽性化するまでの時間差（differential time to positivity：DTP）を評価できるため、CVC と PV より 1 セットずつ計 2 セットの静脈血培養が推奨されている。

PV に比べて CVC からの血液培養が 2 時間以上早く陽性化（DTP \geq 2 時間）した場合、カテーテル関連 BSI と診断できる感度と特異度は、CVC 留置期間が短期（30 日未満）の患者ではそれぞれ 81%と 92%、長期（30 日以上）の患者ではそれぞれ 93%と 75%で、感度・特異度とも優れていた³⁾。FN でのデータは限られているものの³⁻⁶⁾、カテーテル関連 BSI の診断目的に DTP を検討することは有用と考えるよと思われる。

成人 FN 患者を対象に、CVC と PV からの血液培養を比較した RCT は検索した限り見当たらないが、FN 患者を含むコホート研究^{3,7,8)}および ICU 患者を対象とした研究などを含むシステマティックレビュー/メタアナリシス^{9,10)}が利用できる。がん患者を対象に、551 組の CVC と PV からの血液培養を後方視的に比較検討されている⁷⁾。BSI の診断は、採取部位の情報を隠した上で感染症専門医が行った。CVC および PV からの血液培養の感度は 89%と 78%、特異度は 95%と 97%、陽性的中率は 63%と 73%、陰性的中率は 99%と 98%であり、CVC からの血液培養は PV と比較して陽性的中率でやや劣るものの、感度に優れ、陰性的中率は同等に優れており、BSI の除外に有用との結果であった。また、コンタミネーションは CVC 採取時は 4.4%（551 例中 24 例）、PV 採取時は 2.4%（551 例中 13 例）で認められた。CVC から検体採取した後のカテーテル感染症発症についての記載はなかった。がん患者を対象とした 2 つの研究^{3,8)}では、CVC と PV 採取の比較が主目的ではなかったが、ともに CVC からの血液培養の方が陽性率は高かった。CVC を含む血管内カテーテルと PV からの血液培養の菌血症診断に対する診断能を比較検討したシステマティックレビュー⁹⁾では、血管内カテーテルからの血液培養が感度、陰性的中率に優れ、特異度、陽性的中率の点で劣るとの結果であり、少なくとも 1 セットは血管内カテーテルからの採取を推奨している。

一方、10,370 組の CVC と PV からの血液培養の菌血症診断に対する診断能を比較したメタアナリシス¹⁰⁾では、菌血症が 17%検出され、その内の 28%は CVC のみ、13%は PV のみからの血液培養で同定された。CVC だけでなく、PV から血液培養を行う重要性が指摘されている。

CVC からの検体採取がその後の BSI を増加させるかについては、中心静脈栄養患者を対象とした検討で、CVC ラインからの凝血塊吸引や中心静脈圧測定、薬剤静注などが有意にその後の感染症発症と関連したとする 1980 年代の報告¹¹⁾はあるものの、現在の診療状況に即して利用可能な研究は見当たらず、今後の検討課題である。CVC から採血する際は、標準的無菌操作法¹²⁾に準じて清潔手袋を用い、カテーテルハブをアルコールまたはクロルヘキシジナルコール（0.5%より濃いもの）で消毒し、十分乾燥させる。また血栓塞栓症にも留意する。

以上より、FN 患者に限定して計画された RCT はないものの、FN 患者を含む 3 つのコホート研究およびシステマティックレビュー/メタアナリシスは CVC カテーテルからの血液培養の有用性を支持するものであり、また DTP の検討に必要であることから、CVC を挿入した患者が FN を起こした場合、CVC と PV より同時に各 1 セットずつの血液培養採取を推奨する。

文献

- 1) 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.
- 2) Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al: Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014; 25: 936-947.
- 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.
- 4) Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al: Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118-123.
- 5) Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al: Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 397-401.
- 6) Safdar N, Fine JP, Maki DG: Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 451-466.
- 7) 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.
- 8) Chen WT, Liu TM, Wu SH, et al: Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a

cancer hospital. *J Infect* 2009; 59: 317-323.

- 9) Falagas ME, Kazantzi MS, Bliziotis IA: Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1-8.
- 10) Rodríguez L, Ethier MC, Phillips B, et al: Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer* 2012; 20: 3261-3267.
- 11) Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, et al: Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med* 1982; 73: 695-699.

CQ4

重症化するリスクが高い FN 患者に対して、 β -ラクタム薬の単剤治療は推奨されるか？

推奨草案

FN に対する初期治療として β -ラクタム薬の単剤治療が推奨される。

[推奨の強さ：1 (合意率 100%)，エビデンスレベル：A]

解説

MASCC スコアが 20 点以下の高リスクの FN に対する初期治療として抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム薬の単剤治療が確立しつつあるが、薬剤耐性のグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌の増加が問題になるケースもある。本 CQ では高リスクの FN の初期治療において、 β -ラクタム薬単剤療法がアミノグリコシドや抗 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 薬との併用療法と比べて有効かどうか、またどのような時に併用療法を考慮すべきかについて検討する。

FN に対して β -ラクタム薬単剤と β -ラクタム薬+アミノグリコシド併用療法を比較したシステマティックレビューでは、両群間に総死亡率の有意差は認められず、併用療法の方が腎機能障害などの毒性が多く出現した¹⁾。このシステマティックレビューには抗緑膿菌活性のないセフェム系抗菌薬+アミノグリコシド系抗菌薬の臨床試験が含まれているという問題点があるが、抗緑膿菌活性のある β -ラクタム薬と同一の β -ラクタム薬+アミノグリコシド併用療法を比較したサブグループ解析でも、両群間の総死亡率に有意差は認めなかった。さらに敗血症治療における β -ラクタム薬単剤と β -ラクタム薬+アミノグリコシド併用療法を比較したシステマティックレビューでも、両群間に総死亡率の有意差は認めず、併用群に腎機能障害が多く出現した²⁾。以上より、FN に対する初期治療として、すべての症例にアミノグリコシドを併用することは推奨されず、 β -ラクタム薬の単剤治療が推奨される。

ただし近年、セフトジジムのグラム陰性桿菌に対する感受性率の低下や、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの多剤耐性グラム陰性菌が問題視されており、各施設の分離菌のアンチバイオグラムを考慮して抗菌薬を選択する必要がある。ESBL 産生菌に対してはセフェム系抗菌薬は無効である。また、敗血症性ショックなどの重症感染症では β -ラクタム薬+アミノグリコシド系抗菌薬併用療法の方が β -ラクタム薬単剤治療よりも死亡率が低かったという観察研究もある³⁾。そのため、以下の状況では β -ラクタム薬+アミノグリコシド系抗菌薬併用療法を考慮することが、IDSA および NCCN ガイドラインでも言及されている^{4,5)}。

- ① 敗血症性ショックや肺炎などの重症感染症
- ② 緑膿菌感染の既往や壊疽性膿皮症など緑膿菌感染のリスクが高い場合
- ③ 各施設の分離菌のアンチバイオグラムや過去の培養結果から耐性のグラム陰性菌が原因菌として疑われる場合

また、 β -ラクタム薬+アミノグリコシド系抗菌薬併用療法と β -ラクタム薬+シプロフロキサシン併用療法を比較したメタアナリシスでは全死亡率と治療成功率に差は認めず、腎障害などの有害事象も同等であったという報告があり⁶⁾、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

が予防投与されていなければ、シプロフロキサシン（1回 300 mg, 1回 2日静注）をアミノグリコシドの代替として考慮してもよい。

β-ラクタム薬+グリコペプチド系抗菌薬（バンコマイシンまたはテイコプラニン）併用療法に関してはアミノグリコシドとの併用療法よりもエビデンスが少ない。FNの初期治療としてβ-ラクタム薬単剤とβ-ラクタム薬+グリコペプチド系抗菌薬（バンコマイシンまたはテイコプラニン）併用療法を比較したメタアナリシスのサブグループ解析では、両群間に総死亡率の有意差は認められず、併用療法の方が腎機能障害などの毒性が多く出現した⁷⁾。そのため、バンコマイシンなどの抗MRSA薬の治療開始時からの併用はMRSAなどの薬剤耐性グラム陽性球菌が強く疑われる状況においてのみ考慮する。IDSAおよびNCCNガイドラインで言及されている抗MRSA薬の投与を検討する状況としては以下のものがある^{4,5)}。

- ① 血行動態が不安定な重症感染症
- 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症が疑われる場合
- ④ 皮膚・軟部組織感染症
- ⑤ MRSA, ペニシリン耐性肺炎球菌を保有している
- ⑥ フルオロキノロンの予防内服がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う場合

経験的に抗MRSA薬を併用した場合、グラム陽性菌が検出されなければ2~3日で中止する。

リネゾリドは、FNの治療においてバンコマイシンと比較して治療成功率や死亡率に差はないが、解熱までの期間が有意に短縮されたとの報告がある⁸⁾。しかし、長期に使用すると骨髄抑制を起こすため、FNに対する初期治療の第一選択とはならない。ダプトマイシンもバンコマイシンに代わる新たな選択肢の一つだが、新規薬剤のため十分に検討されておらず初期治療の第一選択としては推奨されない。

文献

- 1) Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD003038.
- 2) Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev; CD003344.
- 3) 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.
- 4) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-93.
- 5) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2016) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- 6) 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.

- 7) Paul M, Dickstein Y, Borok S, et al: Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003914
- 8) 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.

CQ5

重症化するリスクが低い FN 患者に対して、経口抗菌薬による治療は可能か？

推奨草案

重症化するリスクが低いと評価した FN 患者に対して、経口抗菌薬による治療は可能である。
[推奨の強さ：2（合意率 100%），エビデンスレベル：B]

解説

全身状態がよい、臓器機能が保たれている、好中球減少期間が 10 日以内と予想される、といった条件を満たす低リスクの FN 患者に対してシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸の経口抗菌薬治療とセフトラジジム単剤療法、ピペラシリン/タゾバクタム+ゲンタマイシン併用療法、セフトリアキソン+アミカシン併用療法などの経静脈抗菌薬治療が比較検討され、同等の治療効果が示された¹⁻³⁾。また、複数のメタアナリシスにおいても、経口抗菌薬による治療は経静脈抗菌薬による治療と比較して治療失敗率や死亡率に有意差を認めなかった^{4,5)}。これらの結果から、低リスクの FN 患者においては経口抗菌薬による治療が一つの選択肢となりうる。

ただし、これらの研究は低リスク症例を対象としたものであり、FN 発症時に十分な診察のうえ低リスクであることの確認が必要である。これまでの研究において低リスクの定義は報告ごとに異なっているが ASCO のガイドラインでは MASCC スコアか Talcott's rules で低リスクであり、かつ肺炎や肝腎機能障害などのリスク因子のない症例が候補とされる⁶⁾。

データの豊富な経口抗菌薬治療はシプロフロキサシン（500 mg を 8 時間毎または 750 mg を 12 時間毎）とアモキシシリン/クラブラン酸（500 mg/125 mg を 8 時間毎）の 2 剤併用療法であるが^{1,3,7)}、日本の保険診療で認められているのはシプロフロキサシン 200 mg を 1 日 3 回、アモキシシリン/クラブラン酸 250 mg/125 mg を 1 日 3~4 回経口投与という用量であり、海外で実証された量よりも少ない。フルオロキノロン単剤療法についてはシプロフロキサシンやオフロキサシン単剤が経静脈抗菌薬との比較で同等の成績が報告されたが^{8,9)}、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低く単剤療法は推奨されない。モキシフロキサシン単剤はシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用療法との比較で同等の治療成功率が示されたが、緑膿菌に対しての抗菌活性がやや低く、微生物学的な治療失敗率は 2 剤併用療法よりも高かった¹⁰⁾。レボフロキサシンはシプロフロキサシンと比較してグラム陽性菌に対する抗菌活性が高いため経口治療薬として日常診療で用いられることがあるが、その有効性は臨床試験において十分に検証されていない。以上よりフルオロキノロン単剤療法はエビデンスが十分でなく、経験的経口抗菌薬治療としてはシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用療法が推奨される。

なお、大腸菌のレボフロキサシンに対する耐性率は 38.0%、緑膿菌の耐性率は 18.5%に上り¹¹⁾、フルオロキノロンに対する耐性率増加に注意を要する。耐性菌のリスクが高い場合やフルオロキノロンの予防内服を行っている場合にはフルオロキノロンは用いず、経静脈抗菌薬での治療を行う。

経口抗菌薬治療には費用の低減、留置静脈アクセスが不要といった利点があるが、一方で低リスクの FN 患者に対して外来で経口抗菌薬治療を行った場合に約 15~20%の患者で初期治療が奏効しないため入院

治療が必要となる点や¹²⁾、経口薬で治療を開始した患者は消化器症状などの有害事象のために治療の変更を要する割合が経静脈抗菌薬治療群よりも有意に高かった点に留意する⁵⁾。

以上より、低リスクのFN患者に対して経口抗菌薬による治療は可能であるが、FN発症時に担当医がリスク評価を行い低リスクかどうか確認すること、そして治療開始後にも注意深い観察を行うこと、という条件のもとで慎重に行うべきである。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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.
- 4) 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.
- 5) Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al: Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003992.
- 6) Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
- 7) NCCN clinical practice guidelines in oncology :Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2016) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al: Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1149-1156.
- 11) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業: 公開情報 2015年1月~12月 年報 (全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門【CLSI 2012版】 <http://www.nih->

[janis.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500\(clsi2012\).pdf](http://janis.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500(clsi2012).pdf)

- 12) 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.

パナソニック株式会社 用

CQ6

重症化するリスクが低い FN 患者に対して、外来治療は可能か？

推奨草案

FN 時にただちに重症化のリスク評価を行い、低リスクの FN 患者であれば、外来治療が可能である。
[推奨の強さ：2（合意率 100%），エビデンスレベル：B]

解説

FN 患者の標準的管理法は入院での抗菌薬の経静脈治療であるが、重症化するリスクの低い患者について外来治療が代替となるか検討されてきた。重症化するリスクの低い FN 患者では、治療の失敗率、死亡率ともに外来治療は入院治療と有意差がないことが、6つの研究を解析したメタアナリシスで示されている¹⁾。我々が行ったシステマティックレビューでも、6つの研究（4つの RCT，2つの分析疫学的研究）を解析した結果、死亡率、重症化率、初期治療成功率の評価項目について、外来治療は入院治療と有意差を認めなかった²⁾。また、2013年の ASCO ガイドラインでも、低リスク FN 患者を対象とした入院治療と外来治療を比較した 10 の研究（4つの RCT，6つの分析疫学的研究）を用いてシステマティックレビューを行った結果、同等の有効性が示されている³⁾。

ただし、重症化するリスクの低い患者を正確に選別する評価方法はなく、外来治療中も十分な経過の観察が必要である。重症化リスクが低いと考えられた患者の 9%で重症化したとの報告もある²⁾。また、RCT に用いられた臨床研究は、外来治療中に FN を発症した患者を対象に最初から外来治療を行ったもの、入院中の FN 患者を対象に入院治療継続もしくは外来治療を比較したものなど、対象患者や治療方法にばらつきがある。FN 患者の外来治療を検討する際は、CQ1 を参考に重症化するリスクの低い患者を選別するだけでなく、急変時の診療体制や患者の病院への交通手段や通院時間、介護者の有無、本人の意向なども勘案する必要がある。

文献

- 1) Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SMH, et al: Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-2365.
- 2) Talcott FA, Yeap BY, Clark JA, et al: Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3977-3983.
- 3) 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.
- 4) Germinia C, Russo E, Carmosino I, et al: Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. *Ann Hematol* 2007; 86: 263-270.
- 5) Innes HE, Smith DB, Clark PI, 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.

- 6) Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras 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.
- 7) Malik IA, Khan WA, Karim M, et al: Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-231.
- 8) Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.

CQ7

初期治療で解熱したが好中球減少が持続する場合、抗菌薬の変更・中止は可能か？

推奨草案

入院中で経過観察が可能であれば、経口薬への変更もしくは中止が可能である。外来でも、若年者に限り、緊急時に受診が可能な状況であれば経口薬への変更もしくは中止を検討してもよい。

【推奨の強さ：2（合意率 100%），エビデンスレベル：D】

解説

FN に対する抗菌薬治療が奏効した場合の中止時期について、成人では明らかな見解が得られていない。解熱時に好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上に回復していれば抗菌薬は中止できる。また、好中球数が $500/\mu\text{L}$ に達していなければ $500/\mu\text{L}$ に到達するまでの FN 治療の続行が推奨される。しかし、好中球減少が遷延する場合の中止時期を検討した RCT は存在しない。この場合、経口予防投与として FN 発症前に使用していた抗菌薬に戻すことを推奨する論文はあるが、根拠に乏しい。エキスパートオピニオンとして、解熱し感染に伴うすべての徴候や症状が消失していれば、経口抗菌薬の最短 7 日間での投与中止を推奨しているものもある¹⁾。

小児では複数の前向き研究が報告されている。32 例の FN 患者を対象とした好中球減少が回復する前に抗菌薬を中止する研究が存在する。解熱後早期退院を目指したもので、体温測定と電話連絡が可能であるという条件のもと、明らかな感染巣が確認されておらず解熱後 24 時間以上経っていれば、好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上に回復していなくても抗菌薬治療を中止した。32 例中 4 例（12.5%）が再度 FN をきたし、再入院により加療を受けた²⁾。そのほかにも、好中球数が回復する前に抗菌薬を中止できる可能性について検討した RCT が存在する。治療継続と中止を比較し、ともに FN 再発率は 6~8% で両者に差がない報告³⁾や、抗菌薬継続とプラセボ投与の比較においてそれぞれ 14% と 6% で FN の再発をきたし、有意差はなかった⁴⁾との報告がある。いずれの研究でも、FN 初期治療で解熱したものの好中球減少が持続する場合、抗菌薬の変更・中止をしても致命的になる危険性は低い。しかし成人での研究がまだ不足している。

入院中で経過観察が可能であれば、経口薬への変更もしくは中止を考慮してもよい。外来診療においても、若年者に限り発症前に予防投薬を使用していなかった場合、緊急時に十分な患者情報を確認可能な体制が整っていれば経口薬への変更もしくは中止を検討してもよいと考えられる。しかし、高リスク症例および高齢者の場合は慎重に対応する必要がある。

感染症に対する抗菌薬の治療期間は本来、病原体と感染病巣により決定される。例えば、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上に回復しても、肺炎球菌による肺炎であれば 7~10 日間、大腸菌による腎盂腎炎であれば 7~14 日間の治療を必要とする。しかし FN は好中球減少という感染病巣が明らかになりにくい宿主背景があるため感染臓器を特定するのは極めて困難である。感染病巣が特定できない場合においてもしばしば血液培養が陽性になる。したがって FN の抗菌薬投与前には必ず複数セットの血液培養を実施し、病原体が特定できればその病原体に推奨された抗菌薬の投与期間に従うべきである。例えば MRSA による菌血症であれば、血液培養が陰性化した日から 14~42 日間の治療が必要となる。FN をきたした症例における原因病

原体に関する情報は、今後の治療選択に対し重要なエビデンスとなるため、原因菌同定の労を惜しむべきではない。抗菌薬の無用な長期投与を止めることは、耐性菌選択の危険を回避するためには重要なことであるため、個々の症例に対して、経口薬への変更もしくは中止を考えることは意義がある。

FN に対する抗菌薬の使用に関し、欧米では、IDSA と ECIL の提唱したガイドライン^{a,b)}が用いられている。耐性菌の出現に警鐘を鳴らし、抗菌薬の選択や、治療期間を慎重に考える必要があることを示す報告もある⁵⁾。わが国でも MRSA のほか、ESBL 産生菌、Amp-C 産生菌の蔓延が認められるほか、バンコマイシン耐性腸球菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の発生動向にも注意を向ける必要がある。

文献

【参考にした二次資料】

- a) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- b) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835.

【引用文献】

- 1) Tam CS, O'Reilly M, Andersen D, et al: Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Int Med J* 2011; 41: 90-101.
- 2) Cohen KJ, Leamer K, Odom L, et al: Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 17; 1995: 325-330.
- 3) Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, et al: Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-97.
- 4) Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ: Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 405-411.
- 5) Maaroufi H, Goubard A, Redjoul R, et al: Risk factors and scoring system for predicting bacterial resistance to cefepime as used empirically in haematology wards. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 945769.

CQ8

初期治療開始後 3~4 日経過しても FN が持続する場合、全身状態が良好であれば、同一抗菌薬の継続が可能か？

推奨草案

抗菌薬開始後 3~4 日の時点で、発熱以外に所見がなく、全身状態が良好であれば、初期治療薬を継続してもよい。

[推奨の強さ：2 (合意率 90%)，エビデンスレベル：B]

解説

初期治療開始後 3~4 日目以降も発熱が持続する場合は、血液培養や症状に応じた検査を行い、感染源を入念に精査することが重要である。原因菌や感染臓器などが確認された感染症に対しては、それに応じて治療を修正する。クロストリジウム関連腸炎、カテーテル関連血流感染症は比較的頻度の高い感染症である。そのほか、好中球減少性腸炎や肺感染症、副鼻腔炎などに注意が必要である。感染巣は不明であっても全身状態、血行動態が不安定な場合は、耐性グラム陰性菌、耐性グラム陽性菌、嫌気性菌、真菌などを念頭に、精査と並行して抗菌薬、抗真菌薬のスペクトラムを広げることを検討する。本 CQ では、これらの観察・精査を行っても確認される感染症がなく、バイタルが安定し、臓器障害もなく、全身状態良好な状況で、発熱のみ持続する場合の対応について検証した。

FN に対する初期治療開始後、解熱までの期間の中央値は 5 日と報告されている¹⁾。このため経験的な抗菌薬開始後 3~4 日の時点では抗菌薬が効いているとしても、まだ解熱していない可能性は十分に考えられる。持続する FN に対する抗菌薬追加の有効性を検証した無作為化比較試験はこれまでに 2 つ報告されている^{2,3)}。1 つ目は、FN に対してタゾバクタム/ピペラシリンを開始 72~96 時間後に発熱が持続した 165 名を対象にバンコマイシン追加群 (n=86) とプラセボ群 (n=79) に割り付けした試験で、両群間で解熱率 (95% vs. 92%, p=0.52)、解熱までの期間 (中央値 3.5 日 vs. 4.3 日, p=0.75) に差は認めなかった。総死亡率はバンコマイシン群 12%、プラセボ群 10% (p=0.23)、有害事象はバンコマイシン群 10%、プラセボ群 4% (p=0.14) で、いずれも両群間で有意差は認めなかった^{2,4)}。もう 1 つの試験は、FN に対してイミペネム/シラスチンを開始 72~96 時間後に発熱が持続した 114 名を対象にテイコプラニン追加群 (n=56) とプラセボ群 (n=58) に割り付けた。72 時間時点での解熱率は 44.6% と 46.6%、総死亡率は 10.7% と 6.9% でいずれも両群間で差を認めなかった³⁾。これら 2 つの試験の結果を統合し、総死亡率、感染症関連死亡率、解熱率を検証したが、いずれも両群間で差を認めなかった。一方、テイコプラニンを FN に対する二次治療として使用した 53 名を解析した研究では、グラム陽性菌感染症、皮膚・軟部組織感染症などグラム陽性菌感染症が証明されている症例や可能性が高い症例で高い治療反応がみられており、このような状況ではグリコペプチドの追加を検討すべきと考えられる⁵⁾。二次治療としてグリコペプチドを用いる場合、バンコマイシンとテイコプラニンの有効性、毒性は同等であることが複数の RCT で示されている^{6,7)}。

持続する FN に対してほかの β -ラクタム薬への変更、アミノグリコシドあるいはフルオロキノロン追加

の有用性は、これまでの臨床試験からは十分に検証することはできなかった。日本 FN 研究会が実施した FN に対する初期治療としてセフェピムとセフェピム+アミカシンを比較した臨床試験では、初期治療から 3 日の時点で発熱が持続した場合にカルバペネムなどのほかの β -ラクタム薬に変更、もしくは単剤群ではアミノグリコシドを追加するなど治療修正を行った。しかし、抗菌薬の変更・追加の有用性を検証できるデザインではなかった⁸⁾。また、初期治療後 3 日目で発熱が持続する場合にシプロフロキサシンを追加する有効性、安全性を調べた臨床試験があるが、単群試験であり追加の有用性については判断できなかった⁹⁾。入念な評価を行っても明らかな感染症が確認できず、全身状態が良好な状況においては、活動性の感染症が悪化している状況は一般的には考えにくく、ルーチンでの β -ラクタム薬の変更やアミノグリコシド、フルオロキノロン追加の有用性は低いと考えられる。

これらの結果から、初期治療開始後 3~4 日経過して発熱が持続しているものの全身状態が良好で、確認された感染症がみられない場合には、同一抗菌薬を継続することは可能と考えられる。

文献

- 1) Bow EJ, Rytstein 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.
- 2) 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.
- 3) Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, et al: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 843-849.
- 4) Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 119-126.
- 5) Nováková IR, Donnelly JP, Verhagen CS, et al: Teicoplanin as modification of initial empirical therapy in febrile granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 985-993.
- 6) Cony-Makhoul P, Brossard G, Marit G, et al: A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990; 76: 35-40.
- 7) Vázquez L, Encinas MP, Morín LS, et al: Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica* 1999; 84: 231-236.
- 8) Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al: Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S15-24.
- 9) Matsuoka H, Tsukamoto A, Shirahashi A, et al: Efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with febrile neutropenia refractory to initial therapy. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1618-1623.

CQ9

FN を発症した患者に対して、G-CSF 投与は推奨されるか？

推奨草案

FN を発症した患者に対して、G-CSF を全例には使用すべきではない。重症化する可能性が高い場合には、G-CSF の使用を考慮する。

[推奨の強さ：2（合意率 90%），エビデンスレベル：B]

解説

好中球が減少した後に G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor；顆粒球コロニー刺激因子）を使用することを治療的投与と呼ぶ。好中球減少を生じても無熱の場合、G-CSF の治療的投与の有効性に関するデータは不十分であり全例には投与は推奨していない^{1,2)}。FN を発症した患者に対する G-CSF 投与のエビデンスは少ないがメタ解析を以下に示す。

FN 患者に対する G-CSF/GM-CSF（granulocyte macrophage colony-stimulating factor；顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子，国内未承認）の治療について臨床試験のメタ解析は 2 件報告がある。Cochrane Library では 15 の臨床試験，1,553 人の患者について解析を行い，FN の治療のために抗菌薬に G-CSF を併用した場合，抗菌薬のみの場合と比較して全死亡率（hazard ratio（HR）：0.74（95%信頼区間（confidence interval：CI）：0.47-1.16）， $p=0.19$ ），感染症関連死亡率（HR：0.75（95%CI：0.47-1.20）， $p=0.23$ ）は低下しなかった³⁾。メタ解析でも G-CSF 投与群と非投与群の間で FN による死亡率に有意差は証明されなかった⁴⁾。G-CSF を投与する利点として，好中球減少の回復が早く（risk ratio（RR）：0.52（95%CI：0.34-0.81）， $p=0.004$ ），解熱までの時間が短い（standardized mean difference（SMD）：0.49（95%CI：-0.90 - -0.09）， $p=0.02$ ）ため，抗菌薬の投与期間が短縮（SMD：-1.50（95%CI：-2.83 - -0.18）， $p=0.03$ ）した。その結果，長期入院（10 日以上）患者の割合が減少した（RR：0.65（95%CI：0.44-0.95）， $p=0.03$ ）。有害事象として，抗菌薬に G-CSF を併用した場合，抗菌薬のみの場合と比較して，骨痛・感冒様症状が多く（RR：1.59（95%CI：1.04-2.42）， $p=0.03$ ），深部静脈血栓症の発生には差が見られなかった（RR：1.68（95%CI：0.72-3.93）， $p=0.23$ ）¹⁾。以上のように，FN に対する G-CSF の治療的投与は，好中球減少期間を短縮できるものの生存期間の延長が証明できていないため，全例には使用すべきではない。

一方，好中球減少が長期化すると重篤な合併症のリスクが高くなるため⁵⁾，ASCO¹⁾や NCCN ガイドライン²⁾では，高リスク因子を有している場合には，FN の治療に G-CSF の使用を検討することが推奨されている。高リスク因子としては，10 日を超える重度の好中球減少症（ $1.0 \times 10^9/L$ 未満）が予想される場合，65 歳を超える，原疾患のコントロール不良，肺炎，低血圧，多臓器不全（敗血症症候群），深在性真菌症などがある。

なお，急性骨髄性白血病においては，白血病細胞が G-CSF/GM-CSF の受容体を有しており⁶⁾，G-CSF 使用により芽球の増加が懸念された。しかし，急性骨髄性白血病の寛解導入療法における G-CSF は，寛解導入中の早期死亡率を高めることなく安全に投与できることに加え，好中球回復が 5 日程度短縮，寛解後

療法においては好中球減少期間のみならず，感染症罹患期間，入院期間の短縮を認め，抗菌薬投与量が減量できた。このことから，国内外の急性骨髄性白血病寛解導入療法の臨床試験の多くが，支持療法の一つとして G-CSF を好中球減少時に適宜用いている。

文献

【参考にした二次資料】

- a) 日本癌治療学会: G-CSF 適正使用ガイドライン (2013年版 ver.3) , 2016
- b) 日本臨床腫瘍学会: 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2012

【引用文献】

- 1) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-3212.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2016) Myeloid Growth Factors
- 3) Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, et al: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003039.
- 4) Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al: Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. *Asystematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer* 2002; 10: 181-188.
- 5) Klastersky 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.
- 6) Baer MR, Bernstein SH, Brunetto VL, et al: Biological effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 1484-1494.
- 7) Usuki K, Urabe A, Masaoka T, et al: Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol* 2002; 116: 103-112.

CQ10

重症化するリスクが高い FN 患者に対して、ガンマグロブリン製剤の投与は推奨されるか？

推奨草案

ガンマグロブリン製剤の投与により生命予後が改善するという根拠はなく、投与は推奨されない。
[推奨の強さ：2（合意率 80%），エビデンスレベル：C]

解説

免疫グロブリン製剤（intravenous immunoglobulin：IVIG）が FN の生命予後の改善効果を有することを証明した大規模な RCT はない。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 211 例を対象とした IgMA-enriched IVIG（IgM や IgA が多く含まれる IVIG で日本では使用されていない）を用いた多施設での RCT があるが、コントロール（アルブミン投与）群との間で死亡率に差はみられなかった¹⁾。一方、敗血症に関しては成人を対象とした 17（1,958 名）の RCT のメタ解析で、ポリクローナル IVIG により死亡率の低下を認めた（スタンダード IVIG；RR：0.81（0.7-0.93），IgM-enriched IVIG；RR：0.66（0.51-0.85））。しかしバイアスリスクの低い 5 つ（945 名）の RCT に限るとその有効性は認められなかった（スタンダード IVIG；RR：1.02（0.84-1.24），IgM-enriched IVIG；RR：0.82（0.56-1.19）²⁾。成人重症敗血症を対象とした多施設共同の大規模な RCT（624 例、ショック合併率が約 75%、白血球数 16,000/mL 程度）では、IVIG 投与群とプラセボ群で 28 日死亡率に差はみられなかった³⁾。注意すべき点として、これらの敗血症に関する臨床試験は外傷、外科手術後の患者が多く含まれ、化学療法中の好中球減少期の敗血症はわずかしこ含まれていない。敗血症の定義が古く、抗菌薬の早期投与や早期目標指向型治療（early goal-directed therapy）による循環管理を提唱した敗血症の標準治療に関する国際ガイドラインが存在しない時代のスタディが含まれている。また、各臨床試験で使用されている IVIG の製剤もバラつきが大きく、欧米の研究で用いられている使用量は日本の 3 倍近いものもある。

広域抗菌薬を 3 日間使用しても反応のない造血器疾患や固形がんに合併した難治性重症感染症症例を対象に、IVIG 投与（1 日 5 g，3 日間）群と非投与群を比較する多施設非盲検大規模 RCT（651 例）が日本で実施された⁴⁾。解熱効果を主要評価項目として、IVIG 投与群、特に好中球減少例で 1～2 日早く解熱することが示された。本研究の結果に基づいて、日本では抗菌薬で改善のみられない重症感染症に対する IVIG の使用（1 日 1 回 2.5g～5 g を点滴静注，3 日間投与）が保険承認されている。なお、同研究では死亡率は、当初より評価項目として設定されていない。

IVIG の副作用として、皮膚反応（発赤，発疹，掻痒），ショック，アナフィラキシー様症状，悪心・嘔吐，肝・腎障害，血栓塞栓症などが報告されているが、生命予後に関わる重篤なものは極めて稀である。

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 が生命予後を改善するというエビデンスはない。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、一般に投与は推奨されない。

無または低免疫グロブリン血症は IVIG 投与の保険適応である。重症の低ガンマグロブリン血症を合併しており、感染の再燃を繰り返すような場合には FN の有無に関わらず IVIG の使用を考慮する。一方、慢性リンパ性白血病や多発性骨髄腫など免疫グロブリンの低下を伴う血液疾患に関するシステマティックレビューとメタアナリシス⁵⁾では、IVIG の補充は感染症の臨床確定例を有意に減少させるが、生存率の向上効果は認められていない。細菌感染を防御するのに必要な免疫グロブリンの必要量は不明であるが、血清 IgG トラフ 500~700 mg/dL 以上を目標とすることは妥当である⁶⁾。今後解明すべき点として、適切な投与開始時期や患者の重症度、補充を行うべき血清 IgG トラフ値、投与量ならびに投与期間、FN 患者における免疫グロブリンの効果の有無などが挙げられる。

文献

【参考にした二次資料】

- a) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.
- b) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013; 20: 124-173.

【引用文献】

- 1) Hentrich 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.
- 2) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD001090.
- 3) 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.
- 4) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨ほか: 重症感染症に対する抗菌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.
- 5) Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al: Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2009; 50: 764-772.
- 6) Dhalla F, Lucus M, Schuh A, et al: Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? J Clin Immunol 2014; 34: 277-282.

CQ11

CVC を挿入した患者が FN を起こした場合、カテーテルの抜去は推奨されるか？

推奨草案

血栓性静脈炎，感染性心内膜炎，もしくは血液培養にて黄色ブドウ球菌，緑膿菌，真菌が検出された場合には，速やかな CVC 抜去が推奨される。

[推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：B]

解説

CVC 挿入中の患者が FN を発症した場合，感染巣が不明なことが多く，どのような場合にカテーテルを抜去すべきか議論の分かれるところである．特にポート植え込みの患者においては，抜去の決断は難しい．FN 発症時に CVC を抜去すべきかどうかに関して信頼できる研究はない。

のべ 2,202 本の CVC を挿入された患者を後方視的に検討した報告では，CVC 感染発症率は 10.6%（233 本）で，発熱から CVC 抜去までの期間を 24，48，72 時間および 72 時間を超えた群に分けて検討したところ，重症化率はそれぞれ，2.1%，6.9%，9.0%，25.9%で，72 時間を超えると有意に高率にであった（ $p<0.05$ ）¹⁾。

固形腫瘍でポート関連の感染症を発症した 97 例を 12 週間観察した研究では，抜去の遅れが合併症の発症と有意に関連していた²⁾。

急性白血病に対する化学療法後の好中球減少期に血流感染を起こした 100 例を対象に，超音波検査で血栓性静脈炎が描出された場合に CVC を抜去する前向き研究が実施された．血栓性静脈炎が見つかった 30 例では発症から中央値 1 日で CVC が抜去され，見つからなかった 70 例では抜去されなかった．血流感染による死亡例は 1 例であった．後ろ向きコホート研究として血流感染を起こした 100 例を調査したところ，60 例で CVC が抜去されていた（中央値 8 日）．抜去した理由は，発熱の持続または再発，菌血症の持続または再発，臨床上的血栓性静脈炎であった．この中の 17 例が血流感染で死亡した．超音波を用いることで早期に血栓性静脈炎を発見しカテーテルを抜去することができ，早期のカテーテル抜去により死亡率が低下すると考えられる³⁾。

これらの研究からカテーテル関連血流感染症の場合には早期の抜去が推奨される．IDSA の敗血症ガイドラインでは，血栓性静脈炎，心内膜炎の場合，もしくは血液培養で黄色ブドウ球菌，緑膿菌，真菌が検出された場合は，カテーテル抜去を推奨している．一方，血液培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌が検出された場合は，カテーテルは抜去せず，抗菌薬投与の続行を考慮することとしている⁴⁾．コアグラゼ陰性ブドウ球菌はカテーテル関連感染の原因菌として一般的に認められ，大半の症例では良好な経過をとる．しかし，稀に敗血症となり重症化することがある．例えば *Staphylococcus lugdunensis* は，黄色ブドウ球菌のように心内膜炎や転移性の感染巣を引き起こす⁵⁾．コアグラゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル関連血流感染症の治療を評価した RCT は存在しない．コアグラゼ陰性ブドウ球菌が血液培養で検出された場合は，カテーテルを抜去すると抗菌薬を投与しなくても改善することもあるため，カテーテル抜去も考慮すべきである。

カテーテル関連血流感染の診断には、カテーテルを抜去してカテーテル先端の培養検査を行うことが一般的である。しかし、超音波検査を用いて血栓性静脈炎や感染性心内膜炎の検査を行う、あるいは CQ3 に記載されているようにカテーテルおよび末梢静脈から血液培養を行い、陽性化するまでの時間差 (DTP) を参考にすることも有用である⁶⁾。

文献

- 1) 花谷勇治, 小平 進, 浅越辰男ほか: 中心静脈カテーテル感染の治療方針に関する検討. 日化療会誌 2000; 48: 107-111.
- 2) Vidal M, Genillon JP, Forestier E, et al: Outcome of totally implantable venous-access port-related infections. *Med Mal Infect* 2016; 46: 32-38.
- 3) Picardi M, Paqliuca S, Chiurazzi F, et al: Early ultrasonographic finding of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter removal to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection. *Ann Oncol* 2012; 23: 2122-2128.
- 4) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- 5) Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, et al: Significance of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: report of 28 cases and review of the literature. *Infection* 2008; 36: 314-321.
- 6) 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.

CQ12

がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗菌薬の予防投与が推奨されるか？

推奨草案

- ・高リスク（好中球数 100/ μ L 未満が 7 日を超えて続くことが予想される）患者へのフルオロキノロンの予防投与は推奨される。

【推奨の強さ：1（合意率 88%），エビデンスレベル：B】

- ・低リスク（好中球減少期間が 7 日未満と予想される）患者ではルーチンの抗菌薬予防投与は推奨しない。

【推奨の強さ：1（合意率 88%），エビデンスレベル：C】

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、フルオロキノロンの予防投与である²⁻⁶⁾。フルオロキノロンはプラセボまたは ST 合剤と比較し、グラム陰性菌感染の頻度を約 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³⁾。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 RCT により、レボフロキサシンを予防的に投与することで、発熱、細菌による documented infection、菌血症の頻度を有意に減少させることが示されている⁴⁾。また Cochrane Library 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フルオロキノロン投与は、発熱頻度のほか、感染症による死亡、総死亡を減少させることが示されている⁵⁾。好中球減少状態の定義は、文献により異なる。一般には好中球数 500/ μ L 未満とされるが、先に挙げた高度好中球減少状態の患者を対象とした大規模比較試験⁴⁾では、白血病に対する化学療法など好中球数 100/ μ L 未満を高度好中球減少状態と定義している。

推奨される抗菌薬は、レボフロキサシンもしくはシプロフロキサシンである（予防投与は保険適用外）。レボフロキサシンは、シプロフロキサシンに比べてグラム陽性菌により強い抗菌活性を持つが、全てのグラム陽性菌に抗菌作用を持つわけではない⁶⁾。フルオロキノロンは、カルシウムやマグネシウムを含む製剤と同時に内服すると吸収率が低下することに留意する⁷⁾。

好中球減少が比較的軽度ながん患者を対象とした RCT 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、その恩恵はわずか 4.4%の発熱エピソードを減らすにとどまる⁸⁾。そのため固形腫瘍や悪性リンパ腫の標準治療など、好中球減少期間が 7 日以下の低リスク患者には抗菌薬の予防投与は推奨されない。

好中球減少時のフルオロキノロン予防投与により、*E. coli*^{4,9,10)}、*P. aeruginosa*⁴⁾などのフルオロキノロン耐性化が進むことが報告されている。また *Clostridium difficile* 感染症のリスクも増加する^{11,12)}。厚生労働省の院内感染対策サーベイランス検査部門の 2014 年年報によれば、国内で報告される *E. coli* の 37.8%、*P. aeruginosa* の 19.9%はレボフロキサシンに非感性であり、フルオロキノロンに対するグラム陰性菌の耐性化は国内でも進行している¹³⁾。フルオロキノロン耐性菌が拡大すれば、結果としてフルオロキノロン予防投与の効果を相殺することになる。日本でも、国家レベルで薬剤耐性（antimicrobial

resistance) アクションプランが策定されている¹⁴⁾。フルオロキノロン予防投与は真に必要な高リスク群に絞るとともに、各施設とも定期的なサーベイランスを行い、耐性菌動向を監視する必要がある。

文献

【参考にした二次資料】

- a) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- b) Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
- c) Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 882-913.

【引用文献】

- 1) Bow EJ: Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl 5): 24-29.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004386.
- 6) 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.
- 7) Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN: Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 272-284.
- 8) 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.
- 9) Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, et al: Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-560.
- 10) Garnica M, Nouér SA, Pellegrino FL, et al: Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic

- patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 356.
- 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業: 公開情報 2014 年 1 月～12 月 年報(全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門 【CLSI 2007 版】 http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2014/3/1/ken_Open_Report_201400.pdf [accessed 2016 Sep 15]
 - 14) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> [accessed 2016 Sep 16]

CQ13

がん薬物療法を行う場合、どのような患者に G-CSF 一次予防は推奨されるか？

推奨草案

FN 発症頻度 20%以上の化学療法を行った場合には G-CSF 一次予防が推奨される。FN 発症頻度 10～20%については FN リスクを有する症例に一次予防が推奨される。

[推奨の強さ：2 (合意率 70%)，エビデンスレベル：C]

解説

乳がんを対象としたメタアナリシスでは、G-CSF の一次予防投与を行うとプラセボあるいは G-CSF 非投与群に比べて、感染症関連死については差を認めなかった (RR=0.14, 95%CI : 0.02-1.29) が、FN による入院は減少し (RR=0.14, 95%CI : 0.06-0.30) ，早期死亡率は有意に減少した (RR=0.32, 95%CI : 0.13-0.77) ¹⁾。

悪性リンパ腫を対象としたメタアナリシスでは、G-CSF あるいは GM-CSF の予防投与により FN の発症 (RR=0.74, 95%CI : 0.62-0.89) および感染症の発症 (RR=0.74, 95%CI : 0.64-0.85) は有意に低かった。しかし感染症関連死 (RR=0.93, 95%CI : 0.51-1.71) および生存率 (HR=0.97, 95%CI : 0.87-1.09) の改善は認められなかった ²⁾。

固形腫瘍と悪性リンパ腫を対象としたメタアナリシスでは、G-CSF を予防投与すると非投与群と比べて FN 発症率 (Odds ratio (OR) =0.38, 95%CI : 0.29-0.49) ，感染症 (OR=0.51, 95%CI : 0.36-0.73) および感染症関連死 (OR=0.60, 95%CI : 0.30-1.22) が減少した。一方、骨痛は増加した (OR=2.9, 95%CI : 1.6-4.8) ³⁾。持続型 G-CSF を含めたメタアナリシスにおいても一次予防投与を行うと FN の発症率が低下し、入院日数が短縮する効果があることが示されている ⁴⁾。

G-CSF を予防投与すると、非投与群に比べて全死亡率が低下することがメタアナリシスで示されている (RR=0.93, 95%CI : 0.90-0.96, p<0.001) ⁵⁾。この解析に用いられた RCT には両群間でがん薬物療法の強度に差があるものが含まれている。両群間で同じ治療が行われた場合には全死亡率に差は見られず (RR=0.96, p=0.060) ，G-CSF 投与群で治療間隔を短縮する治療 (RR=0.89, p<0.001) および抗がん薬を増量する治療 (RR=0.92, p=0.019) が行われた研究では、G-CSF 投与群で全死亡率が低かった。

2000 年に発表された ASCO のガイドライン ⁶⁾では、G-CSF 予防投与を行う基準は FN 発症頻度 40%以上のレジメン治療時とされていた。しかし、2005 年以降に発表された EORTC^{7,8)}、ASCO^{9,10)}、ESMO¹¹⁾ のガイドラインでは、その基準は 20%以上に修正された。

FN 発症頻度が 10～20%のレジメン治療を行う場合は、患者の FN リスクを検討して G-CSF 一次予防を行うことが推奨されている。FN リスクとして、65 歳以上、化学療法歴、放射線治療歴、持続する好中球減少症、骨髄への浸潤、最近の手術、黄疸 (ビリルビン>2.0) ，腎機能低下 (クレアチニンクリアランス<50) などがある ¹²⁾。

FN 発症頻度が 20%以上の場合に G-CSF 予防投与を推奨する根拠は、米国における医療経済学的解析に基づいている。FN を起こして入院治療を行った場合のコストと、G-CSF 予防投与にかかるコストを比較

検討し、FNの発症頻度が20～25%を超える場合は予防投与を行う方が有益と報告されている¹³⁾。日本の診療に外挿する場合は、海外と国内では認可されているG-CSF用量および価格が異なっていることに注意が必要である。日本の診療に準じて医療経済学的検討を行うことが望まれる。

G-CSFを予防投与することで、FNの発症リスクを下げ、FNによる入院を少なくすることができる。各ガイドラインにおいて示されているように、FNの発症頻度が20%以上の薬物療法を行う場合にG-CSF一次予防が推奨される。FNの発症頻度が10～20%の治療を行う場合は、FNリスクを有する症例に一次予防が推奨される。

文献

【参考にした二次資料】

- a) National Comprehensive Guidelines Network, Myeloid Growth Factors <http://www.nccn.org> [Accessed 2005 Sep 7]
- b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2016) Myeloid Growth Factors

【引用文献】

- 1) Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al: Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007913.
- 2) Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003189.
- 3) 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.
- 4) Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, et al: Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23: 525-545.
- 5) Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al: The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2475-2484.
- 6) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
- 7) Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
- 8) 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.

- 9) 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.
- 10) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al: Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-3212.
- 11) Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group: Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v248-51.
- 12) Lyman GH, Abella E, Pettengell R: Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 90: 190-199.
- 13) Lyman GH, Kuderer N, Greene J, et al: The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1857-1864.

CQ14

がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか？

推奨草案

高リスクの（好中球 100/ μ L 未満が 7 日を超えて続くことが予想される）FN 患者に限り抗真菌薬の予防投与は推奨される。

【推奨の強さ：1（合意率 75%），エビデンスレベル：B】

解説

同種造血幹細胞移植や急性白血病の患者を対象にしたメタアナリシスにより、抗真菌薬を予防投与すると深在性真菌症の発症率および真菌症関連の死亡率が低下することが示されている¹⁻⁷⁾。欧米のガイドライン、日本の深在性真菌症の診断・治療ガイドラインでは、高度な好中球減少期間が 7 日を超えて続くことが予想される深在性真菌症の高リスクの患者に対して抗真菌薬の予防投与が推奨されている^{a,b),8-10)}。予防投与が推奨される疾患は、強度の高いがん薬物療法を行う急性白血病や骨髄異形成症候群である。ASCO ガイドラインでは、深在性真菌症の発症率が 6%を超える、すなわち好中球 100/ μ L 未満が 7 日以上続くと予想される場合に予防投与を推奨している。固形がんのがん薬物療法では、生物学的製剤（トラスツマブ、ペバシズマブ、セツキシマブなど）の併用の有無に関わらず推奨されない⁸⁾。抗真菌薬の適正使用の観点から、高リスクの FN 患者以外に対して抗真菌薬の予防投与は推奨しない。

深在性真菌症の予防に用いる抗真菌薬としてエビデンスが高いのは、フルコナゾールとイトラコナゾールである^{1,5-7)}。好中球減少患者を対象としたメタアナリシスで、深在性真菌症の発症率が 15%以上の高リスク群では、フルコナゾール投与で深在性真菌症の予防効果が期待できることが示されている⁶⁾。フルコナゾールとイトラコナゾール内用液を比較したメタアナリシスでは、イトラコナゾール内用液の方が優れた深在性真菌症の発症予防効果を示し、侵襲性アスペルギルス症の発症も低下させる傾向が認められたが、有害事象の発現率もイトラコナゾール内用液の方が高かった¹⁾。ASCO ガイドラインでは、カンジダの発症リスクが 10%を超えると予想される患者に対しフルコナゾールの予防投与を推奨している。また、アスペルギルス症の発症リスクが 6%を超えると予想される患者に対しイトラコナゾール内用液の予防投与を推奨している⁸⁾。推奨する 1 日の用量は、フルコナゾールが 200 mg、イトラコナゾール内用液が 20 mL（200 mg）である。ポサコナゾールは、フルコナゾールやイトラコナゾールと比較して急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群に対する薬物療法時に深在性真菌症の発症を予防し、全生存率を改善させることが示され、NCCN などの海外のガイドラインでは推奨度が高い^{10,11)}。日本では未発売である。

文献

【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: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 協和企画, 東京, 2014

- b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2016) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

【引用文献】

- 1) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5471-5489.
- 2) Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M, et al: Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2010; 32: 2316-2336.
- 3) Ethier MC, Science M, Beyene J, et al: Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2012; 106: 1626-1637.
- 4) Bow EJ, Laverdière 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
- 9) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- 10) Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, et al: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009; 94: 113-122.
- 11) Mikolajewska A, Schwartz S, Ruhnke M: Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: from prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. *Mycoses* 2012; 55: 2-16.

CQ15

がん薬物療法を行う場合、どのような患者にニューモシスチス肺炎（PCP）に対する予防投与は推奨されるか？

推奨草案

PCP を予防する目的で、以下の患者に対して予防投与が推奨される。

- ・同種造血幹細胞移植を受ける患者 [推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：A]
- ・急性リンパ性白血病の患者 [推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：B]
- ・成人 T 細胞性白血病の患者 [推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：C]
- ・リツキシマブ併用化学療法を受ける患者 [推奨の強さ：2（合意率 100%），エビデンスレベル：B]
- ・プリンアナログなど T 細胞を減少させる薬剤の治療を受ける患者 [推奨の強さ：1（合意率 80%），エビデンスレベル：C]
- ・副腎皮質ステロイド（プレドニン換算で 20 mg を 4 週間以上）を投与される患者 [推奨の強さ：1（合意率 90%），エビデンスレベル：C]
- ・放射線治療とテモゾロミドの併用療法を受ける患者 [推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：C]

解説

自家造血幹細胞移植や臓器移植を受ける患者および血液腫瘍患者を対象とした RCT のメタアナリシス¹⁾で、ST 合剤を予防投与するとニューモシスチス肺炎（Pneumocystis pneumonia：PCP）の発症のリスクが 91%低下することが示されている。ST 合剤の投与中止を余儀なくされる有害事象が成人患者の 3.1%で認められたため、PCP の発症率が 3.5%以上の場合に ST 合剤の予防投与が推奨される。

同種造血幹細胞移植を受ける患者を対象に行われた観察研究では、ST 合剤の予防投与を行うと、非投与例と比較して PCP の発症率が有意に低下（0.37% vs. 7.2%）した²⁾。NCCN ガイドラインでは、移植片の生着後半年間は予防投与を行い、半年以降も免疫抑制剤の投与を受けている場合は予防投与を継続することが推奨されている³⁾。

急性リンパ性白血病は PCP 発症率が 21%と高く⁴⁾、化学療法が終了するまで予防投与を行うことが強く推奨される³⁾。

成人 T 細胞性白血病は、日本のデータベース解析によると、PCP 発症率は化学療法を未実施の場合は 3.2%だが、化学療法およびステロイド投与により最大 16.6%に高まるため、予防投与を行うことが推奨される⁵⁾。

悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与時の PCP の発症率は、気管支鏡検査で PCR 法陽性を診断基準とすると 1.5%であったとする観察研究がある⁶⁾。4 つのコホート研究を解析したメタアナリシスでは、PCP の発症率は CHOP 療法（1.9%）に比べてリツキシマブ併用 CHOP 療法（3.0%）で高くなり、14 日間隔で行った場合は 7.3%であった⁷⁾。ST 合剤の予防投与で PCP 発症の相対リスクが 0.28 に低下するため、リツキシマブ併用化学療法を受ける患者は予防投与を行うことが推奨される。

プリンアナログを用いた低悪性度リンパ腫 51 例を対象とした臨床試験で、PCP の確定診断例が 2 人、疑い診断例が 4 人で起こった⁸⁾。そのため途中から ST 合剤を予防投与するようにプロトコルが改訂された。フルダラビン治療を受けた患者を対象に、日和見感染症のリスクを後方視的に解析したところ、ST 合剤の予防のみがリスクを低下させる因子として抽出され⁹⁾、プリンアナログの治療を受ける患者では予防投与を行うことが推奨される。

副腎皮質ステロイドの長期投与も PCP の発症リスクとなる。NCCN のガイドラインでは、プレドニゾン換算で 20 mg を 4 週間以上投与する場合に PCP 予防投与を行うことが推奨されている³⁾。PCP を発症した血液疾患、固形がん、臓器移植、炎症性疾患患者 116 人を対象とした後方視的研究¹⁰⁾では、90.5% の患者が PCP 発症前の 1 ヶ月以内に副腎皮質ステロイド療法を受けていた。投与量はプレドニゾン換算で平均 30mg、投与期間は平均 12 週間であった。一方、わずか 16mg もしくは 8 週間の投与で PCP を発症した患者も 25%で認められた。

テモゾロミドは CD4 リンパ球数を強く抑制する薬剤であり、悪性神経膠腫でのテモゾロミドと放射線療法の併用は、臨床試験の段階から PCP の予防投与が行われている¹¹⁾。

自家移植時の PCP 発症については、発症率が有意に増加するとの明確なエビデンスはなく、予防投与の推奨からは除外した。

PCP の予防に用いる薬剤として、ST 合剤が推奨される。ST 合剤（1錠中にトリメトプリム 80 mg/スルファメトキサゾール 400 mg）の 1 日 1 錠の連日投与が標準かつ簡便である。ST 合剤の副作用による予防投与中止が 3.1%にみられるが¹⁾、ST 合剤 2 錠週 3 回投与でも発症を防ぐのに十分であり、副作用の頻度も差がみられない¹²⁾。さらに、2 錠週 2 回投与でも十分な予防効果が得られるという日本からの報告もある¹³⁾。アレルギーなどの理由で ST 合剤が投与できない場合は、ペンタミジン吸入もしくはアトバコン内服を行う。しかし、ST 合剤に比較して予防効果は劣る¹⁴⁾。ペンタミジン吸入は、300 mg を 3~6 mL の注射用水に溶解し、4 週間毎に超音波式もしくはジェット式ネブライザーで行う。催奇形性の問題から十分に換気ができる環境で行う。アトバコン内服懸濁液は、1 日 1 回 10 mL を食後に服用する。アトバコンは高価だが、副作用が少なく忍容性が高い¹⁵⁾。

PCP は腎移植を受ける患者、造血器腫瘍の症例でアウトブレイクし、ヒト-ヒト間で空気感染する可能性が指摘されている¹⁶⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, et al: High rates of Pneumocystis carinii pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. Clin Infect Dis 1999; 29: 1467-1471.
- 3) Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al: NCCN Guidelines Version 2. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 882-913.
- 4) Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ: Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 267-272.

- 5) Maeda T, Babazono A, Nishi T, et al: Quantification of the effect of chemotherapy and steroids on risk of *Pneumocystis jiroveci* among hospitalized patients with adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 168: 501-506.
- 6) Barreto JN, Ice LL, Thompson CA, et al: Low incidence of pneumocystis pneumonia utilizing PCR-based diagnosis in patients with B-cell lymphoma receiving rituximab-containing combination chemotherapy. *Am J Hematol* 2016; 91: 1113-1117.
- 7) Jiang X, Mei X, Feng D, et al: Prophylaxis and Treatment of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122171.
- 8) McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al: Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1262-1268.
- 9) Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, et al: Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995; 49: 135-142.
- 10) Yale SH, Limper AH: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 5-13.
- 11) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
- 12) Stern A, Green H, Paul M, et al: Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005590.
- 13) Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, et al: Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1573-1575.
- 14) Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, et al: Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 35-43.
- 15) Colby C, McAfee S, Sackstein R, et al: A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 897-902.
- 16) Yiannakis EP, Boswell TC: Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *J Hosp Infect* 2016; 93: 1-8.

CQ16

がん薬物療法を行う場合（同種造血幹細胞移植は除く），どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防は推奨されるか？

推奨草案

単純ヘルペスウイルスの再活性化を予防する目的で，以下の患者に対して抗ヘルペスウイルス薬の予防投与が推奨される．

- ・自家造血幹細胞移植を受ける患者　【推奨の強さ：2（合意率 80%），エビデンスレベル：B】

水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化を予防する目的で，以下の患者に対して抗ヘルペスウイルス薬の予防投与が推奨される．

- ・自家造血幹細胞移植を受ける患者　【推奨の強さ：2（合意率 90%），エビデンスレベル：C】
- ・プロテアソーム阻害薬の投与を受ける患者　【推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

解説

固形がんに対する薬物療法でヘルペスウイルスの再活性化が臨床的に問題となることは稀だが，造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植や一部の薬物療法では，高度な好中球減少やリンパ球減少をきたし，ウイルス感染症のリスクが増加する．メタアナリシスや RCT で，自家造血幹細胞移植療法および急性白血病の寛解導入療法を受ける患者に対して，抗ウイルス薬の予防投与が勧められている．

自家造血幹細胞移植を受ける患者は，単純ヘルペスウイルス（Herpes simplex virus：HSV）の再活性化のリスクが高くなるが，抗ウイルス薬の予防投与により HSV 感染の発症を抑えることができる¹⁾．抗ウイルス薬の投与は生存率の改善には寄与しないが¹⁾，細菌感染症の併発を低下させる可能性がある．IDSA と NCCN のガイドラインは，HSV 感染症を防ぐため，自家造血幹細胞移植を受ける患者に対して，抗ヘルペスウイルス薬の予防投与を推奨している．一方水痘・帯状疱疹ウイルス（Varicella Zoster virus：VZV）感染の発症に関する RCT は報告されていないが，自家移植を受ける患者の 15～28% に VZV 感染症が認められる^{2,3)}．後方視的研究によると，少量の抗ウイルス薬（アシクロビル 200 mg またはバラシクロビル 500 mg）の投与により，自家移植後の VZV 感染の発症を予防することができる^{2,3)}．そこで NCCN のガイドラインは，自家移植を受ける患者に対して，抗ウイルス薬の予防投与を勧めている．日本では，造血幹細胞移植における HSV 感染症の発症抑制に対して，移植 7 日前より移植後 35 日まで，アシクロビル 200 mg を 1 日 5 回経口投与またはバラシクロビル 500 mg の 1 日 2 回経口投与が保険承認されている．経口製剤は点滴製剤より医療費を削減できる点で優れる^{4,5)}．またアシクロビルとバラシクロビルの効果は同等と考えられている⁶⁾．

急性白血病の寛解導入療法を受ける患者に対して抗ウイルス薬を投与し，HSV 感染症予防の有用性を検討した 4 つの RCT が報告されている．いずれの試験も，アシクロビルの投与により HSV の再活性化は抑制され⁷⁻¹⁰⁾，有害事象の発現頻度はアシクロビル群とプラセボ群で同等であった⁸⁻¹⁰⁾．またアシクロビルの投与により，グラム陰性菌感染症が低下する可能性についても報告されている¹⁰⁾．IDSA と NCCN のガイ

ドラインは、HSV 抗体陽性の患者が急性白血病の寛解導入療法を受ける時、アシクロビルの予防投与を推奨している。しかし日本では、急性白血病の化学療法でのアシクロビルの予防投与は実臨床であまり用いられていないこと、また保険適用外であることより、今回のガイドラインでは推奨しないことにした。

多発性骨髄腫に対して、ボルテゾミブとデキサメタゾンの有用性を比較検討した RCT で、ボルテゾミブ群はデキサメタゾン群と比べて VZV の再活性化が高頻度に認められた¹¹⁾。これを根拠に NCCN のガイドラインは、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブなどプロテアソーム阻害薬の投与を受ける患者に抗ウイルス薬の予防投与を推奨している。後方視的解析によると、ボルテゾミブの投与を受ける患者は抗ウイルス薬の予防投与により、VZV 再活性化を抑制することが可能である^{12,13)}。また抗ウイルス薬の少量投与（アシクロビル 200mg またはバラシクロビル 500 mg）も有用とされている^{14,15)}。以上よりプロテアソーム阻害薬を受ける患者に対して、アシクロビルまたはバラシクロビルの投与が勧められる。日本では 2011 年 9 月より、ボルテゾミブの投与を受ける患者に対して、アシクロビルの予防投与が保険審査上認められるようになった。

文献

- 1) Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al: Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hematol* 2009; 45: 3131-3148.
- 2) Kawamura K, Hayakawa J, Akahoshi Y, et al: Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2015; 102: 230-237.
- 3) Truong Q, Veltri L, Kanate AS, et al: Impact of the duration of antiviral prophylaxis on rates of varicella-zoster virus reactivation disease in autologous hematopoietic cell transplantation recipients. *Ann Hematol* 2014; 93: 677-682.
- 4) Dignani MC, Mykietiuk A, Michelet M, et al: Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 263-267.
- 5) Liesveld JL, Abboud CN, Ifthikharuddin JJ, et al: Oral valacyclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 662-665.
- 6) Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al: Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006706.
- 7) Bergmann OJ, Ellermann-Eriksen S, Mogensen SC, et al: Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 1995; 310: 1169-1172.
- 8) Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99: 773-776.
- 9) Hann IM, Prentice HG, Blacklock HA, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections

in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *Br Med J* 1983; 287: 384-388.

- 10) Lönnqvist B, Palmblad J, Ljungman P, et al: Oral acyclovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukaemia in adults. The Leukemia Group of Middle Sweden. *Support Care Cancer* 1993; 1: 139-144.
- 11) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al: Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4784-4790.
- 12) Vickrey E, Allen S, Mehata J, et al: Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115: 229-232.
- 13) Pour L, Adam Z, Buresova L, et al: Varicella-Zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 151-153.
- 14) Fukushima T, Sato T, Nkamura T, et al: Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of Varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res* 2012; 32: 5437-5440.
- 15) Aoki T, Nishiyama T, Imahashi N, et al: Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200 mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients: a report from retrospective study. *J Jpn Clin Oncol* 2011; 41: 876-881.

CQ17

がん薬物療法を行う場合、B型肝炎のスクリーニングは行うべきか？

推奨草案

がん薬物療法を行う場合、全例でB型肝炎のスクリーニングを行うことを推奨する。

- ① 治療前に全例でHBs抗原を測定する。
- ② HBs抗原陰性の場合、HBc抗体、HBs抗体を測定する。
- ③ HBc抗体またはHBs抗体陽性の場合、HBV-DNAを測定する。

[推奨の強さ：1（合意率100%），エビデンスレベル：B]

解説

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）感染患者が化学療法や免疫抑制療法を受けた際に、HBVが再増殖することを再活性化という。時に重症肝炎や劇症肝炎を発症して死亡することがあり、発症を予防することが重要である。HBVの再活性化は、HBs抗原陽性患者（慢性活動性肝炎、非活動性キャリア）からの再活性化と、既往感染者（HBs抗原陰性かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）からの再活性化に分類される。既往感染者からの再活性化をde novo B型肝炎と称する。再活性化が注意喚起されている薬剤は「B型肝炎治療ガイドライン（第2.2版）」¹⁾に明記されているが、頻度については明らかになっていない。

血液腫瘍に対するリツキシマブまたはフルダラビンを使用する化学療法では、HBV再活性化のリスクが高く、HBs抗原陽性患者では20～50%、既往感染者では12～23%とされている^{2,3)}。リツキシマブとステロイド併用療法によるHBV再活性化は劇症化率が高く、劇症化した場合の死亡率も高い^{4,5)}。したがって、リツキシマブを含む強力な免疫抑制・化学療法を行う際には、HBs抗原陽性例のみならず既往感染者からの再活性化にも注意が必要である。

通常の免疫抑制・化学療法では、HBs抗原陽性例からの再活性化が主であり、既往感染者からの再活性化は1～3%と少ない⁶⁻⁸⁾。しかしステロイドやアンストラサイクリン系抗腫瘍薬を含む化学療法では、再活性化の危険がある⁹⁻¹¹⁾。免疫抑制作用や免疫修飾作用を持つ分子標的治療薬を用いた治療時も、HBV再活性化による肝炎が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

海外のガイドライン¹⁶⁻²¹⁾を参照すると、スクリーニング検査の対象やその検査項目については統一されていない。ASCOガイドライン¹⁶⁾では、スクリーニング検査はリツキシマブを含む化学療法と造血幹細胞移植を行う患者に対してのみ推奨されている。しかし、固形がんにおいても、HBVスクリーニングとHBs抗原陽性患者に対する抗ウイルス薬の予防投与を支持する研究結果が報告されており、特にアンストラサイクリンを含む治療において再活性化リスクが最も高かった²²⁾。

以上より、HBV再活性化の主なリスク因子として、化学療法開始前のHBV-DNA高用量、免疫抑制療法、造血幹細胞移植、高用量ステロイドの使用、リツキシマブ、アンストラサイクリンなどが挙げられ、固形がんにおいても血液がんと同様に対応することが望まれる。

がん薬物療法を行う際のHBV再活性化予防対策について、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学

療法による B 型肝炎対策ガイドライン」に基づいた「B 型肝炎治療ガイドライン（第 2.2 版）」¹⁾が作成されており、最新の対策が盛り込まれている。免疫抑制療法、抗がん薬治療、新規分子標的療法を行う際は、治療前にスクリーニング検査として全例で HBs 抗原を測定する。HBs 抗原陽性の場合には速やかな抗ウイルス薬の予防投与が推奨され、HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体または HBs 抗体陽性の場合には HBV-DNA を測定することが推奨されている（図 1）。B 型肝炎のスクリーニング検査の結果、再活性化のリスクが認められた場合には、肝臓専門医へのコンサルテーションを行う。

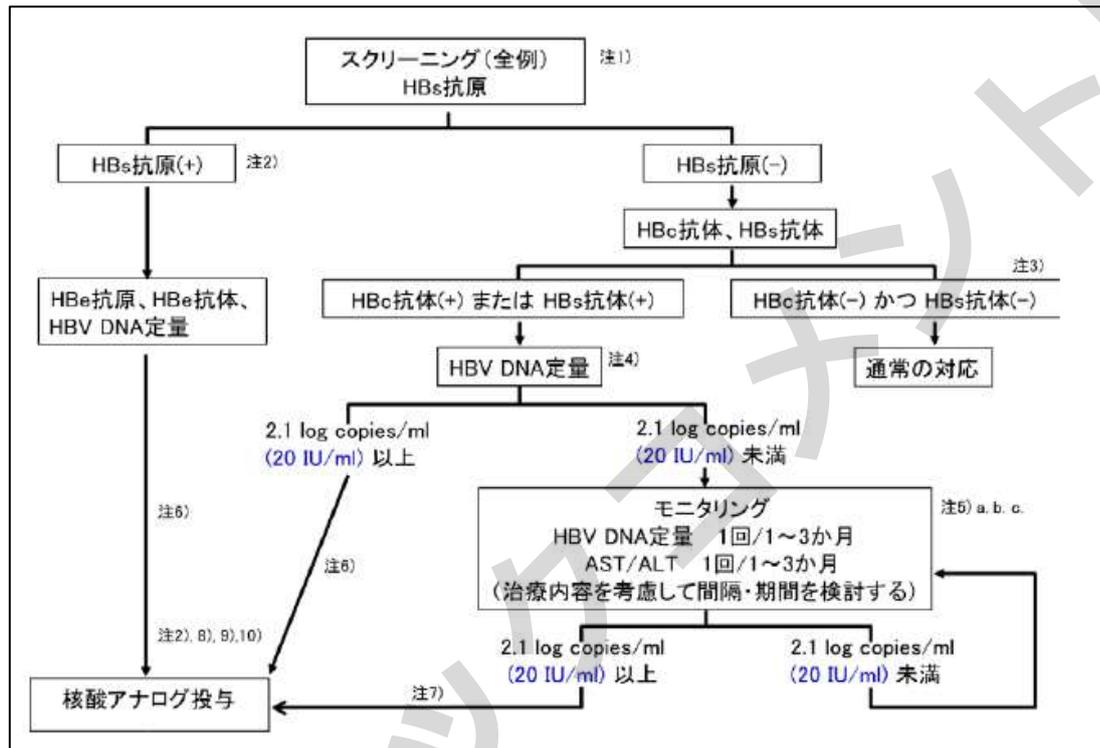


図 1

補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBe 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBe 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性（HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体陰性）例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては

肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV-DNA をスクリーニングする。

注 5)

- a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 ヶ月の間、HBV-DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV-DNA 量のモニタリングは 1~3 ヶ月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 ヶ月間は、月 1 回の HBV-DNA 量のモニタリングが望ましい。6 ヶ月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNA が 2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点でただちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬はただちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注 8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時に HBs 抗原陽性例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。

スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では、

- (1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 ヶ月間は投与を継続すること。
- (2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)
- (3) この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 ヶ月間は、HBV-DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA が 2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点でただちに投与を再開する。

[文献 1) より引用]

文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会: B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版), 2016

http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

- 2) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
- 3) 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.
- 4) Oketani M, Ido A, Uto H, et al: Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636.
- 5) Hsu C, Tsou H, Lin S, et al: Incidence of hepatitis B (HBV) reactivation in non-Hodgkins lymphoma patients with resolved HBV infection and received rituximab-containing chemotherapy. *Hepatol Int* 2012; 6: 65.
- 6) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al: Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 927-934.
- 7) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al: Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-1749.
- 8) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al: Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188.
- 9) Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
- 10) Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, et al: Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996; 78: 2210-2215.
- 11) Yeo W, Zee B, Zhong S, et al: Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-1311.
- 12) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al: Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 254-258.
- 13) Noguchi Y, Tsurushima M, Tamura Y, et al: [A case of hepatitis B virus reactivation in a patient with prior resolved hepatitis B infection during bevacizumab plus FOLFIRI treatment]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1561-1563.
- 14) Ritchie D, Piekarz RL, Blombery P, et al: Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report. *Haematologica* 2009; 94: 1618-1622.
- 15) Tanaka H, Sakuma I, Hashimoto S, et al: Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepatitis B infection during bortezomib therapy : case report. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52: 67-69.
- 16) Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3199-3202.

- 17) Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
- 18) Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215-219.
- 19) Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-20.
- 20) European Association For The Study Of The Liver: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
- 21) Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561.
- 22) Paul S, Saxena A, Terrin N, et al: Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 30-40.

CQ18

がん薬物療法を行う場合、結核のスクリーニングは行うべきか？

推奨草案

がん薬物療法を行う場合、胸部 X 線写真と、過去の結核治療歴や最近の結核患者との接触歴についての問診により結核のスクリーニングを行うことが推奨される。

[推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：C]

解説

がん患者では、がんに罹患していること、およびがん薬物療法により免疫抑制状態となり、結核発病のリスクが高まると考えられる。しかしがん種でリスクが異なり、造血器腫瘍、頭頸部がん、肺がん、胃切除後で発病頻度が上昇する¹⁻⁹⁾。標準化罹患比（standardized incidence ratio）は造血器腫瘍 3～6、その他のがん種 2～3 と報告されている^{2,3)}。がん患者が治療中に結核を発症することは、患者の治療に影響をあたえるだけでなく、公衆衛生上も大きな問題となりうる。その観点から、がん薬物療法を行う場合に結核のスクリーニングが必要と考えられる^{10,11)}。

がん薬物療法開始前に、胸部 X 線写真で結核の所見がないか確認する。活動性結核を疑う所見が認められた場合は、喀痰検査などを行い活動性結核の診断を行う。また、過去の結核治療歴や最近の結核患者との接触歴について問診を行う。

未治療の陈旧性肺結核を疑う所見がある患者や、2年以内に結核患者との接触歴がある患者では、インターフェロンγ遊離試験^{注1}を実施する。インターフェロンγ遊離試験が陽性となる患者は、潜在性結核感染症^{注2}と考えられる。再燃リスクが高い患者や潜在性結核感染症患者のうち発病リスクの高い患者では、イソニアジドによる治療を検討する^{10,11)}。

ただし、結核未発症の患者に対してがん薬物療法中に抗結核薬を投与した場合の有用性に関する報告は少なく、エビデンスレベルの高い研究はない。抗結核薬とがん薬物療法の併用では、肝障害などの有害事象が増強し、17～25%で重篤となる^{12,13)}。特に高齢者では、抗結核薬による重篤な副作用の発生が高まる¹⁴⁾。イソニアジドの重篤な副作用として、肝障害や末梢神経障害、アレルギー反応が知られている¹⁵⁻¹⁷⁾。また稀ではあるが間質性肺炎や骨髄抑制も報告されている。このため、上記の結核発病リスク、がん種、患者の肝機能などの臓器機能を考慮して、抗結核薬を投与すべきか呼吸器内科医と検討すべきである。また、治療中は定期的な診察および肝機能などの検査が必要である。ただし、イソニアジド単剤投与で完全に結核発症を抑制できないため¹⁸⁾、不明熱や長引く咳がみられた場合は、結核を発症していないか鑑別を進めるべきである。

近年、mTOR 阻害薬を使用した患者で結核の発症が報告されている¹⁹⁾。分子標的薬などの新規薬剤では、これまでのがん薬物療法とは異なる副作用が出現するため、使用に際しては注意が必要である。

注1：インターフェロンγ遊離試験（interferon-gamma release assay：IGRA）^{20,21)}：結核特異抗原の刺激によってリンパ球から遊離されるインターフェロンγを指標として結核感染を診断する。このため、過去

の BCG 接種や多くの非結核性抗酸菌の影響を受けにくく、ツベルクリン反応より優れた特異度・感度を持っている。しかし、免疫が低下した病態や免疫抑制作用を持つ薬剤を投与された状態では IGRA の感度が低下するので注意が必要。

注²：潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）^{10,11}：結核菌に感染しているが、結核を発病していない（咳嗽や発熱などの臨床症状や胸部 X 線写真での異常を認めない）状態のこと。結核菌に曝露すると一部の患者では肺内で結核菌が増殖し感染が成立する。このまま結核を発病（一次結核）する場合もあるが、多くの場合は LTBI となり、このうち約 10%が活動性結核を発病する。感染後 2 年間で最も発病の危険が高い。「LTBI 治療」とは、結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であり、結核という疾病の発症予防というだけでなく、潜在的な疾患の治療を行うという考え方である。

文献

- 1) Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al: Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 125-130.
- 2) Seo GH, Kim MJ, Seo S, et al: Cancer-specific incidence rates of tuberculosis: A 5-year nationwide population-based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4919.
- 3) Fan WC, Ting WY, Lee MC, et al: Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients - A multicenter prospective observational study. *Lung Cancer* 2014; 85: 472-478
- 4) Feld R, Bodey GP, Gröschel D: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976; 136: 67-70.
- 5) Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P: Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer* 1974; 33: 850-858.
- 6) Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, et al: Sarris and Kostas N. Syrigos. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. *Clin Respir J* 2014; 8: 375-381.
- 7) De La Rosa GR, Jacobson KL, Rolston KV, et al: Mycobacterium tuberculosis at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 749-752.
- 8) Kamboj M, Sepkowitz KA: The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1592-1595.
- 9) Huang SF, Li CP, Feng JY, et al: Increased risk of tuberculosis after gastrectomy and chemotherapy in gastric cancer: a 7-year cohort study. *Gastric Cancer* 2011; 14: 257-265.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
- 11) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013; 88: 497-512.
- 12) Sánchez-García EM, Gamallo R, Blanco-Moure A, et al: Toxicity and adherence to treatment for latent tuberculosis infection in patients with hematologic malignancies. *Infection* 2013; 41: 903-

907.

- 13) Kim DK, Lee SW, Yoo CG, et al: Clinical Characteristics and Treatment Responses of Tuberculosis in Patients With Malignancy Receiving Anticancer Chemotherapy. *Chest* 2005; 128: 2218-2222
- 14) Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, et al: Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: A systematic review. *Tuberculosis* 2015; 95: 112-122.
- 15) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al: Isoniazid-associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-365.
- 16) Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ, et al: Isoniazid-related hepatitis: a U.S.Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 117: 991-1001.
- 17) 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭ほか: イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用. *結核* 2007; 82: 1-9.
- 18) International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-564.
- 19) Lin CC, Wang JY, Pu YS: Active tuberculosis during temsirolimus and bevacizumab treatment. *J Clin Oncol* 2013; 31: e18-20.
- 20) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-25.
- 21) 日本結核病学会予防委員会: インターフェロングamma遊離試験使用指針. *結核* 2014; 89: 717-725.

CQ19

がん患者にインフルエンザワクチンの接種は推奨されるか？

推奨草案

インフルエンザワクチンの接種はがん患者に勧められる。

[推奨の強さ：1（合意率 100%），エビデンスレベル：B]

解説

化学療法中のがん患者に対するインフルエンザワクチン接種の利益や安全性に関する前向き研究は少ないが、システマティックレビューやメタアナリシスにより予防的な意義が示唆されている^{1,2)}。免疫不全にあるがん患者に対してインフルエンザワクチンを接種すると、非接種群に比べて全死亡率とインフルエンザ関連死亡率が有意に低下し、インフルエンザ様症状やインフルエンザ診断率、肺炎発症率、入院率が下がる。

システマティックレビュー¹⁾では、がん患者へのインフルエンザワクチン接種について複数の観点から評価している。全死亡率については2つのコホート研究をレビューし、インフルエンザワクチン接種を行った患者で未接種の患者より全死亡率が有意に低かった〔(HR: 0.88, 95%CI: 0.77-0.99)³⁾, (OR: 0.43, 95% CI: 0.26-0.71)⁴⁾〕。インフルエンザ様症状を呈した患者は、RCT⁷⁾ではワクチン接種をした患者で有意に数が少なかったが、コホート研究⁴⁾では明らかな違いはなかった。インフルエンザの確定診断については、3つの非ランダム化試験のレビューが行われている。1つの試験ではワクチン接種で有意にインフルエンザの確定診断患者数が少なかったが⁸⁾、2つの試験では接種群と非接種群とで有意な差を認めなかった^{3,4)}。肺炎の発症率は、1つのRCTと2つのコホート研究のレビューが行われている。1つのコホート研究では有意に接種群で発症率が少なかったものの³⁾、他の2つの報告では有意差を認めなかった^{4,5)}。全入院率については、RCTとコホート研究のレビューが行われている。RCTではワクチン接種で入院率は有意に低かったが⁹⁾、コホート研究では有意差を認めなかった⁴⁾。入院期間は2つのコホート研究では接種と非接種とで有意な違いを認めなかったものの、入院期間の中央値は接種した者で0.9日から1.8日短かった^{3,4)}。インフルエンザ関連死に関しては、2つの報告がある。結腸直腸がん患者の研究³⁾では、接種群の死亡は626人中0人、非接種の死亡は951人中2人、骨髄腫患者の研究⁵⁾では、接種群の死亡は25人中0人、非接種群の死亡は25人中2人で、有意な差はなかった。ただし、症例の蓄積が不十分であることが指摘されている。

65歳以上の化学療法中の進行性大腸がん患者のコホート研究では、インフルエンザワクチン接種をした患者は、接種しなかった患者に比べインフルエンザまたは肺炎の罹患率が有意に下がり、死亡率が低下する傾向があった。インフルエンザまたは肺炎に罹患した患者は次の治療開始が有意に遅れていた（平均16.3日、中央値12.0日）³⁾。

骨髄抑制により免疫能が低下したがん患者に対するインフルエンザワクチン接種について、血清学的な反応が健常者と比べ劣る可能性は複数の研究で指摘されている。健常者ではワクチン接種で94%の被験者に抗体価の上昇が認められたが、抗がん薬治療中のがん患者では71%で有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）⁹⁾。

しかしメタアナリシスでは、がん患者など免疫抑制状態の患者にワクチンを接種すると、非接種もしくはプラセボを接種された患者と比較してインフルエンザの確定診断例は少ないことが示されており、予防的な意義が示唆されている^{2,10)}。メタアナリシスでは、健常者に比べてがん患者では有意にワクチン接種後の抗体価の上昇率は低かったが、インフルエンザ様症状の発症は同等に抑制できた¹⁰⁾。

インフルエンザワクチン接種後に抗体が増加するには少なくとも2週間かかるため、薬物療法を開始する2週間までに投与をするのが望ましい⁷⁾。抗がん薬治療中の接種時期については意見が分かれるが、治療後の骨髄抑制期にワクチン接種をした患者の93%で抗体価の上昇が見られたのに対し、抗がん薬投与と同時にワクチン接種した患者で抗体価が上昇したのは50%で有意に低かった ($p < 0.01$)⁹⁾。抗がん薬治療中にインフルエンザワクチンを接種する場合は、抗がん薬の休薬期間に行う方がよいと考えられるが、明確な答えは出ていない^{8,9,11,12)}。投与回数については2回接種が1回接種より明らかに抗体価が上げることはないため、通常の成人の投与回数同様、1回接種でよいと考えられる¹³⁾。

インフルエンザワクチン接種の副作用は、局所の疼痛や微熱などの軽微なものが大半である。重篤な副作用は頻度が低く、健常者に比べがん患者で副作用が増加するという報告はない^{2,10)}。またインフルエンザワクチンは通常の医療機関で接種可能で、患者の負担は少ないと考える。

複数の研究で生存率の上昇、インフルエンザや肺炎の感染率の低下、インフルエンザ重症化（生存・入院期間）の抑制、がん薬物療法の休薬や中止を防ぐ可能性があること、ワクチン接種の血清学的反応を認め予防効果が示唆されていることを考慮して、免疫力が低下しているがん患者に対して、インフルエンザワクチンを接種することが推奨される。

文献

- 1) Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, et al: Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008983.
- 2) Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al: Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7: 72-75.
- 3) Earle CC: Influenza Vaccination in Elderly Patients With Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1161-1166.
- 4) Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al: Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer* 2013; 119: 4028-4035.
- 5) Musto P, Carotenuto M: Vaccination against influenza in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1997; 97: 504-510.
- 6) Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al: Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 695-700.
- 7) Nordøy 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.
- 8) Melcher L: Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 12-15.

- 9) Ortbals DW, Liebhaber H, Presant CA, et al: Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977; 87: 552-557.
- 10) Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al: Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012; 206: 1250-1259.
- 11) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
- 12) Kunisaki KM, Janoff EN: Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
- 13) Ljungman 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.
- 14) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- 15) Kamboj M, Sepkowitz KA: Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 702-707.

CQ20

がん患者に対する肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？

推奨草案

定期接種の対象となる 2 ヶ月以上 6 歳未満の小児への 13 価肺炎球菌結合型ワクチンおよび 65 歳以上の高齢者への 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの接種は推奨される。

[推奨の強さ：2 (合意率 70%)，エビデンスレベル：D]

解説

がん患者，特に脾摘を要する症例や多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，リンパ性白血病など液性免疫が低下する血液腫瘍では，肺炎球菌感染症を起こすリスクが高い。肺炎球菌ワクチンは，小児や高齢者，脾摘患者で有用性が示されており，保険適用の対象となっている。

がん患者における感染症予防効果としては，肺がん患者において肺炎球菌ワクチンが市中肺炎予防に寄与する可能性を示唆した研究があるが¹⁾，研究の数・質とも十分とは言えない。また，液性免疫が低下している血液腫瘍²⁾やリツキシマブ投与例³⁾では，ワクチンを接種しても抗体の産生が悪いことが示されている。一方，高度な免疫低下をもたらす治療の前や早期に接種すると有意な抗体産生がえられたとの報告も複数ある。ワクチン接種以外に特異的な予防法がなく，接種に伴う重大な有害事象も報告されていない。

現在，日本で接種可能な肺炎球菌ワクチンとしては，23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

(pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV23；ニューモバックス®NP) と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine：PCV13；プレベナー13®) の 2 種類がある。

PPSV23 は，日本の医療環境における研究で，高齢者における肺炎球菌性肺炎の発症予防やそれによる死亡率の低下，医療費の削減効果が示されており，65 歳以上は定期接種の対象となっている^{4,5)}。また，PCV13 は，オランダの 65 歳以上を対象とした研究において，ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌性肺炎を有意に減少させたと報告されている⁶⁾。しかし，いずれもがん患者を対象としたものではなく，多くの症例がインフルエンザワクチン接種を受けていることに留意する必要がある。

米国 ACIP および IDSA は，新たに診断されたがん患者に対し，PCV13 未接種者であればまず PCV13 を接種し，2 歳以上の小児および成人には 8 週以上間隔をあけて PPSV23 を接種することを推奨している^{7,8)}。リンパ腫患者に対して 7 価肺炎球菌結合型ワクチンを先に接種し，その後 PPSV23 を接種する方が，PPSV23 単独接種よりも高い抗体反応が得られたとの報告もあるが⁹⁾，エビデンスとしては質・量とも不十分である。また，日本では PCV13 の添付文書において，接種対象は 2 ヶ月以上 6 歳未満と 65 歳以上に限定されているほか，日本における医療経済面でのエビデンスの不足も指摘されている¹⁰⁾。

そのため現時点では，日本の保険適用や公費助成の有無を考慮して，定期接種の対象となる 2 ヶ月以上 6 歳未満の小児への 13 価肺炎球菌結合型ワクチンおよび 65 歳以上の高齢者への 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの接種が推奨される。

文献

- 1) Chiou WY, Hung SK, Lai CL, et al: Effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine inoculated during anti-cancer treatment period in elderly lung cancer patients on community-acquired pneumonia hospitalization: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1022.
- 2) Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al: Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 114: 107-110.
- 3) Berglund A, Willen L, Grodeberg L, et al: The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and *Streptococcus pneumoniae* in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 2014; 53: 1212-1220.
- 4) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
- 5) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; 28: 7063-7069.
- 6) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-1125.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816-819.
- 8) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-318.
- 9) Chan CY, Molrine DC, George S, et al: Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173: 256-258.
- 10) 日本呼吸器学会・日本感染症学会合同委員会: 65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 (アップデート版 2015-9-5) , 2015
http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/o65haienV_150905.pdf