

発熱性好中球減少症診療ガイドライン（改訂第3版） 目次

『発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂第2版』の遵守に関するアンケート調査

アルゴリズム

1. FN が起こった場合の評価

解説1 FN の定義

解説2 FN 発症のリスク因子

解説3 FN の原因微生物

解説4 FN 患者の初期検査として推奨される検査

CQ1 外来治療の対象となる FN 患者を識別するためのリスク評価法として Multinational Association for Supportive Care in Cancer リスク指標（MASCC スコア）や Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia（CISNE スコア）は有用か？

CQ2 血液培養を行う場合、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）からの血液培養は推奨されるか？

2. FN の治療

解説1 FN の経験的治療

解説2 他剤耐性菌の感染対策

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、外来治療は可能か？

CQ6 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 discontinuation は可能か？

CQ7 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？

CQ8 初期治療開始後3~4日経過しても FN が持続する場合、全身状態が不安定な場合にはどのような抗菌薬治療が推奨されるか？

CQ9 初期治療開始後3~4日経過して FN が持続する場合、抗真菌薬の empiric therapy と pre-emptive therapy のどちらを選択するか？

CQ10 発熱性好中球減少症（FN）を発症した患者に対して、G-CSF 投与は推奨されるか？

CQ11 どのような場合にサイトメガロウイルスの再活性化のスクリーニングを行うことが推奨されるか？

CQ12 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？

3. FN およびがん薬物療法時に起こる感染症の予防

解説1 がん薬物療法時の環境予防策

- CQ13 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？
- CQ14 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？
- CQ15 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？
- CQ16 がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防投与は推奨されるか？
- CQ17 がん薬物療法を行う場合、どのような患者にニューモシチス肺炎（PJP）に対する予防投与は推奨されるか？
- CQ18 がん薬物療法を行う場合、B 型肝炎のスクリーニングとモニタリングは行うべきか？
- CQ19 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？
- CQ20 がん薬物療法を受けている患者に帯状疱疹ワクチン接種は推奨されるか？
- CQ21 がん薬物療法を受けている患者にインフルエンザワクチン接種は推奨されるか？
- CQ22 がん薬物療法を受けている患者に肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？

1) 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂の目的と対象および使用者

がん薬物療法の最も問題となる用量制限毒性は骨髓抑制に伴う血球減少で、特に白血球数の減少に伴う感染症の増加は重要で、発熱性好中球減少症 (FN) がその代表である。FN を起こすと重症化や感染症死のリスクが高まり、回復してもそれ以後のがん薬物療法の遅延や治療強度の低下を余儀なくされる。がん薬物療法を有効かつ安全に行うための診療指針として、日本臨床腫瘍学会は2012年にFN診療ガイドラインを作成した。その後、新たな抗がん薬および支持療法薬が登場し、それに対応するため、2017年にFN診療ガイドライン改訂第2版を発行した。診療ガイドラインがどのような評価を受け、実際に利用されているかの調査は重要であるが、多くの診療ガイドラインではそのような検証はされてこなかった。厚生労働省科学研究「がん診療連携拠点病院等の施設間の支持療法の均てん化の実現に資する研究」(全田班)の研究として、本ガイドラインの遵守状況に関するアンケート調査を行った。その結果は本書に一章を設けたが、がん患者の多様性と我が国のがん診療体制の特徴もあり、一部のCQは必ずしも遵守率が高くないことが判明した。それらは低リスク患者を選択するためのMASCCスコアの利用率や、G-CSFの治療投与などであり、今回の改訂にはその点への議論も加えた。

2019年冬に中国武漢で出現したCovid-19感染症は瞬く間にPandemicとなり、社会全体に大混乱を引き起こした。がん治療にも大きな影響を及ぼし、がん関連学会もその対応に追われた。従来にないスピードで治療薬やワクチン、抗体医薬などが上梓され、我が国では2023年5月に感染症法2類から5類に変更され、ようやく落ち着きを見せている。本来であればFNガイドラインでもCovid-19に関するCQを取り上げるべきであろうが、ウイルスの変異とそれに伴う薬物療法の変遷のスピードは早く、書籍媒体での対応は到底不可能なため、今回のガイドラインでは取り上げていない。

このような状況下にあっても、近年の免疫チェックポイント阻害剤や新規分子標的薬の導入、さらには新たな細胞療法の開発が加速し、高齢患者の増加も加わって、より多くの患者でFN発症リスクが増加している。一方ではAntimicrobial resistance (AMR)の重要性から適正な抗微生物薬の使用が望まれている。これらを踏まえて、今回FN診療ガイドライン改訂第3版を作成した。

本ガイドラインの対象は、第2版同様、悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍など、がん薬物療法の感受性が高い腫瘍の根治的治療、および固形腫瘍での術前・術後療法、切除不能な固形腫瘍での延命・症状緩和目的の薬物療法を受ける患者である。また薬物療法を受ける急性白血病患者は高リスクの代表として、FN診療ガイドラインの対象からは外せないが、同種造血幹細胞移植患者は対象としていない。従来通り、がん患者の感染対策に重要な带状疱疹やニューモシスチス肺炎の予防やB型肝炎や結核のスクリーニング、肺炎球菌ワクチンなども触れた。

想定される使用者は、がん薬物療法に携わる医師、看護師、薬剤師などの医療者である。また、外来におけるFNへの適切な対応を周知する目的で、救急外来の医師、看護師などががん薬物療法や感染症を専門としない医療スタッフも本ガイドライン利用者として想定した。

2) 作成者

(略)

3) Clinical Question の作成について

FN診療のアルゴリズムに基づいて重要な臨床的課題 (Clinical Question : CQ) を選定した。改訂第2版のCQのうちCQ5、CQ6は統合し、CQ10は削除した。新たに重要性の増した4つのCQ(CQ8、CQ9、CQ11、CQ20)を採用した。CQの作成方法は「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」に準拠した。CQの構成要素をPICO (P : Patients, I : Interventions, C : Comparisons, O : Outcomes) の形式で抽出し、ひとつの疑問文で表現した。すべての重要臨床課題についてCQを作成したあとに、本ガイドラインで取り上げるCQの絞り込みを行った。

a) エビデンスの検索方法

日本医学図書館協会の協力のもと、PubMed, Cochrane Library, 医中誌を検索した。対象年代は1966年以降、対象言語は英語、日本語とした。検索式は、学会ホームページに掲載した。

b) エビデンスの抽出方法

メタアナリシス、システマティックレビュー、無作為比較試験、コホート研究を基本として、エビデンスを抽出した。既存のガイドラインに引用されている文献は、システマティックレビューが行われているものとして積極

的に活用した。

c) エビデンスの評価

「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」に準拠してエビデンスを批判的に吟味し、そのレベルを「A（強）：効果の推定値に強い確信がある」、「B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある」、「C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である」、「D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない」の4段階で評価した（表1）。

d) 推奨の決定

評価されたエビデンスに基づいて、CQ に対する推奨（推奨するか、推奨しないか）とそのレベル（強い、弱い）を決定した（表2）。推奨の決定は、推奨文案を作成し、ガイドライン作成委員全員で投票を行った。70%以上の合意が得られたものを採択し、合意が得られなかった場合は議論を行ったあとに再投票を行った。

4) 本ガイドラインに基づく医療行為の実施、技術的指導者、医療資源について

本ガイドラインは、FN の診断・治療・予防に関する一般的な内容を記載したもので、臨床現場での意思決定を支援するものである。日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会のコンセンサスに基づいて作成し、記述内容については責任を負うが、個々の治療結果についての責任は治療担当医に帰属すべきもので、日本臨床腫瘍学会およびガイドライン委員会は責任を負わない。また、本ガイドラインの内容は、医療訴訟などの資料となるものではない。

FN の治療・予防は、医師、看護師、薬剤師および患者とその家族が協力して、がん薬物療法や感染症診療に十分な経験を持つ医療者の助言のもとに実施されるべきものである。

本ガイドライン以外に、「G-CSF 適正使用ガイドライン」（編集：日本癌治療学会）、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」（企画：真菌症フォーラム）、「感染症治療ガイド」（発行：日本感染症学会/日本化学療法学会）、および Infectious Diseases Society of America（IDSA）、American Society of Clinical Oncology（ASCO）、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）、European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）など海外のガイドラインを参照することが推奨される。

5) ガイドラインの公表前後の評価について

公表に先立って外部評価委員の査読を得た。また、日本臨床腫瘍学会のホームページ上に公開し、パブリックコメントを募った。その指摘に基づいて内容を一部修正した。公表後も日本臨床腫瘍学会のホームページを通じて常時意見を受け付ける。収集された意見は、改訂の際に参考とする。

表1 エビデンスレベル

A（強）	：効果の推定値に強い確信がある
B（中）	：効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）	：効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	：効果の推定値がほとんど確信できない

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）

6) ガイドラインの改訂について

本ガイドラインは、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会により、約5年を目途に改訂することを予定している。

7) ガイドラインの作成費用について

本ガイドラインの作成は、日本臨床腫瘍学会がすべてその作成資金の提供団体であり、他企業からの資金提供はない。

8) 利益相反について

日本臨床腫瘍学会利益相反委員会が求める開示項目に従い、作成グループ委員、システマティックレビューチーム委員、外部評価委員の利益相反について別表に開示した。さらに本ガイドラインは、作成グループ委員を日本血液学会、日本感染症学会、日本がんサポーターシップケア学会などの協力によって構成し、外部評価委員としてがん薬物療法に従事する医師のみならず患者団体の代表を加えて意見が偏らないように配慮した。

パブリックコメント用

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（GL）は、2012年に日本臨床腫瘍学会から初版が発刊され、2017年その改訂第2版が出版された。その遵守状況を把握するため2020年に日本がんサポーターブケア学会FN部会ならびに厚生労働省科学研究「がん診療連携拠点病院等の施設間の支持療法の均てん化の実現に資する研究」（全田班）が主導してアンケート調査を行い、結果を2報に分けて *Supportive Care in Cancer* 誌に発表した。以下にその概要を示す。

アンケート調査の方法：

日本がんサポーターブケア学会FN部会においてGLの認知・利用状況とクリニカルクエスチョン（CQ）に対する推奨の遵守に関する質問を作成し、全田班を通じて日本臨床腫瘍学会、日本がんサポーターブケア学会、日本血液学会、日本乳癌学会の会員に学会経由で調査への参加を呼びかけ、サーベイ・モンキーを用いて回答を収集した。GLの推奨に関する質問については、20あるCQのうちCQ14～16を除く17CQの実施状況を尋ねた。ただし、血液培養の採取に関するCQ2は外来と入院に分けて実施状況を尋ね、経口抗菌薬の予防内服に関するCQ12は好中球減少が軽度と予想される患者への実施状況、G-CSFの一次予防に関するCQ13はFN発症頻度20%以上のハイリスクレジメン群と10～20%の中等度リスクレジメン群、10%未満の低リスクレジメン群（CQ13推奨文には記載なし）に分けて実施状況を尋ねたため、アンケートの項目数は合計20問となった。回答の選択肢は、「いつも行っている」、「半数以上の患者で行っている」、「半数未満の患者で行っている」、「全く行っていない」の四肢一択とし、行わない理由を自由記載欄に記入するように誘導した。ただし、実施しないことを推奨しているCQについては、行う理由を記載するように誘導した。

結果の概要：

800件の回答が得られた。回答者の約8割は、大学病院やがん診療連携拠点病院の医師で、35～64歳の医師が全体の9割を占めていた。また、男性622名（77.8%）、内科系医師434名（54.2%）（内、血液内科医118名（14.7%））、外科系医師366名（45.8%）（内、乳腺外科医287名（35.9%））であった。

86.7%の回答者は、「GLを知っており、利用している」と回答した。「知っているが利用していない」が9.1%、「知らない」が4.2%であった。利用しない主な理由は、FN患者に遭遇しないからであった。GLを知らない、知っているが参考にしないと回答した回答者の割合は、対立する属性との比較において、男性、50歳以上、日本臨床腫瘍学会非会員、日本癌治療学会非会員、がん薬物療法専門医資格のない医師で有意に高かった（Fisher直接確率検定、片側 $P < 0.05$ ）。二項ロジスティック回帰分析では、女性および日本癌治療学会会員でGL使用者の割合が高かった。

GLの推奨に関する質問については、FNの患者を診療しない医師を除いた788件を解析対象とした。GLの推奨について、「いつも行っている」、あるいは、行わないことを推奨するCQについては「全く行っていない」と回答した場合を完全遵守、「半数以上の患者で行っている」、あるいは、行わないことを推奨するCQについては「半数未満の患者で行っている」と回答した場合を部分遵守とした。GLを利用している回答者における完全遵守の項目数の平均は8.9項目（44.5%）、完全遵守と部分遵守を合わせた項目数の平均は15.5項目（77.5%）であった。重回帰分析では、女性、日本臨床腫瘍学会会員、がん薬物療法専門医で遵守率が高いことが示された。各CQの推奨文とその遵守率を表に示す。以下、遵守率が低く、FNのマネジメントの質に関わる2つの項目について考察する。

CQ1 に関して「MASCC スコアによるリスク評価を行っているか？」に対する完全+部分遵守率は 47.7%と低かった。実施しない理由としては、入院治療を行う高リスク患者を専ら診ている、低リスクの患者を専ら診ている、FN を経験しない、MASCC スコアでのリスク評価は複雑で面倒である、評価項目に具体的でない項目が含まれている、等であった。一方、CQ5,6 に関して、「重症化リスクが低い FN 患者に対して、経口抗菌薬による治療を行っているか?」、「重症化リスクが低い FN 患者に対して、外来治療を行っているか?」に対する完全+部分遵守率は、それぞれ 77.2%、77.0%と高かった。このことから、一部の患者は、FN の重症化リスクの評価を行わずに低リスクと判断され、外来で経口抗菌薬による治療が行われていることが示唆された。MASCC スコアにより低リスクと判定されても約 10%の患者は死亡を含む重大な合併症を発症し、入院を余儀なくされる。FN を外来で治療する際は、外来治療が可能かどうかのリスク評価を行うとともに、患者やその家族から同意やどのようなときに受診が必要かなどを詳細に説明することが必要となる。

CQ9「FN を発症した患者に対して、G-CSF 投与は推奨されるか?」に関しては、GL には「G-CSF の治療的投与は推奨されない」と記載されている。完全+部分遵守率、すなわち、治療的 G-CSF 投与を「全く行っていない」および「半数未満の患者で行っている」と回答した医師の割合は 35.4%であった。推奨文の但し書きとして、「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」と記載されているため、投与するかしないかは主治医の判断に委ねられ、重症化を恐れた多くの医師が治療的投与を行っていることが明らかとなった。但し書きを考慮すれば、治療的 G-CSF の投与は推奨を遵守していないとまでは言えない。しかし、CQ13「がん薬物療法を行う場合、どのような患者に G-CSF 一次予防的は推奨されるか?」に関して FN 発症頻度 20%以上のがん薬物療法における G-CSF の一次予防に対する完全遵守率は 32.8%、完全+部分遵守率は 78.2%であり、FN 発症頻度 10~20%のがん薬物療法における高リスク患者への G-CSF の一次予防に対するそれは 14.6%、58.5%と低率であった。両者において実施しない理由の一つとして、入院患者に PEG 化 G-CSF 製剤を使用すると不採算になることが指摘された。また、1 コース目の好中球数の推移をみて必要であれば、あるいは、FN を発症したら次のコースから G-CSF の予防投与を行うとのコメントがあった。本来、予防的に投与すべき患者に投与されなかった結果として FN を発症し、治療的に G-CSF が使用された可能性があると推測された。FN は、死亡を含む重篤な結果をもたらすのみならず、抗腫瘍薬投与スケジュールの遅延や投与量の減量といった予後に悪影響をもたらす合併症であり、一次予防の重要性を改めて認識する必要がある。

回答者の専門分野によっても遵守率のパターンに特徴が認められた。内科系と外科系の比較では、外科系医師は CQ2,3 (血液培養の実施) の遵守率が低く、内科系医師は CQ13 (FN 発症リスク中等度の患者への G-CSF の一次予防) の遵守率が低かった。血液内科と腫瘍内科 (血液内科以外の内科系医師) の比較では、血液内科医は CQ1 (MASCC スコアによるリスク評価) の遵守率が極端に低く、腫瘍内科医は CQ13 (FN 発症リスク中等度の患者への G-CSF 予防投与) の遵守率が低かった。乳腺外科医とその他の外科系医師との比較では、乳腺外科医は CQ2,3 (血液培養の実施) の遵守率が低く、その他の外科系医師は CQ13 (FN 発症リスク高・中等度の患者への G-CSF の一次予防) の遵守率が低かった。それぞれの専門領域の特性もあり、低い遵守率を直ちに問題視することはできない。特に、血液内科医で CQ1 の遵守率が低いのは急性白血病など入院治療を行う患者が多いことに由来すると考えられる。GL 作成に当たっては、各専門領域の特性を考慮に入れる必要があると考えられた。

GL を利用している医師としていない医師との遵守率の差についての検討では、8 項目で完全+

部分遵守率に有意差が認められなかった。このような項目は、治療的 G-CSF (CQ9) のように遵守が困難あるいは医療慣行に反するような推奨、HBV のスクリーニング (CQ17) のように実施するのが当然あるいは重症化するリスクが高い FN 患者へのガンマグロブリン投与のように我が国では重症感染症に保険適応があるが、効果が不確実な推奨、発熱が続いているが状態が安定している患者における初期治療の継続 (CQ8) のように実施するかしないか主治医の裁量で決められるようなあいまいな推奨の 3 種類に類型された。GL 作成に当たっては、この 3 類型を意識し、専門領域の特性や医療慣行を考慮しつつ、可能な限り客観的な判断基準を提示する必要があると考えられる。

結語：がん診療に携わる医師の約 9 割がガイドラインを使用し、全体の遵守率は約 8 割であり、概ね GL に沿った FN のマネージメントがなされていると考えられる。項目別の遵守率はばらつきが大きく、完全遵守率 30%未滿の項目が 7 つあったが、低遵守率の原因に不採算性などの阻害要因や専門領域の特性に基づく場合があることが明らかとなった。

文献：

1. Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, et al. A questionnaire survey on evaluation for penetration and compliance of the Japanese Guideline on Febrile Neutropenia among hematology-oncology physicians and surgeons. *Support Care Cancer* 2021; 29: 6831–6839. DOI: 10.1007/s00520-021-06277-8.
2. Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, et al. Difference of compliance rates for the recommendations in Japanese Guideline on Febrile Neutropenia according to respondents' attributes: the second report on a questionnaire survey among hematology-oncology physicians and surgeons. *Support Care Cancer* 2022; 30: 4327–4336. DOI: 10.1007/s00520-022-06834-9.

表 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂第2版 CQ ならびに推奨文と遵守率

	CQ	推奨文	推奨度	エビデンスレベル	完全遵守率 (%)	完全+部分遵守率 (%)
1	FN が重症化するリスク評価として、MASCC スコアは有用か？	MASCC スコアは、FN をきたした成人がん患者のなかで、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。	2	B	16.5	47.7
2	血液培養を行う場合、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？	血液培養を行う場合、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。	1	B	外来： 53.5 入院： 67.9	外来： 71.4 入院： 85.9
3	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) からの血培養は推奨されるか？	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。	2	C	48.5	74.4
4	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？	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推奨される。	1	A	49.2	81.3
5	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？	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。	2	B	39.7	77.2
6	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？	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。	2	B	37.8	77.0
7	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？	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。外来診療においても若年者に限り、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。	2	D	22.1	69.1
8	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？	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。	2	B	17.9	66.9
9	FN を発症した患者に対して、G-CSF 投与は推奨されるか？	FN を発症した患者に対して、G-CSF の治療的投与は推奨されない。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。	2	B	7.0	35.4
10	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？	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。	2	C	72.7	94.3
11	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？	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、パチラス属、カンジダなどの真菌が検出された場合には、速やかな CVC 抜	1	B	59.4	92.3

		去が推奨される.				
12	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？	高度な好中球減少が長期間続く（好中球数 100/ μ L 未満が 7 日を超えて続く）と予想される患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される.	1	B	ND	ND
		好中球減少が軽度（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されない.	1	C	68.4	91.5
13	がん薬物療法を行う場合、どのような患者に G-CSF 一次予防的は推奨されるか？	FN の発症を予防する目的で、以下の患者に対して G-CSF 一次予防が推奨される.				
		FN の発症頻度が 20%以上のがん薬物療法を行う患者	1	A	32.8	78.2
		FN の発症頻度が 10~20%のがん薬物療法を行う FN リスクを有する患者	2	C	14.6	58.5
14	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？	高度な好中球減少（好中球 100/ μ L 未満が 7 日を超えて続くこと）が予測される患者に限り抗真菌薬の予防投与は推奨される.	1	B	ND	ND
15	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に対する予防投与は推奨されるか？	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	1	A	ND	ND
		• 急性リンパ性白血病の患者	1	B		
		• 成人 T 細胞性白血病の患者	1	C		
		• リツキシマブ併用薬物療法を受ける患者	2	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	1	C		
		• 副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 20mg を 4 週間以上）を投与される患者	1	C		
• 放射線治療とテモゾロミドの併用療法を受ける患者	1	C				
16	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投与は推奨されるか？	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.	2	B	ND	ND
		• 自家造血幹細胞移植を受ける患者 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.	2	C		
		• 自家造血幹細胞移植を受ける患者 • プロテアソーム阻害薬の投与を受ける患者	1	B		
17	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？	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	B	92.7	98.7

		<p>①治療前に全例で HBs 抗原を測定する.</p> <p>②HBs 抗原陰性の場合は, HBc 抗体, HBs 抗体を測定する.</p> <p>③HBc 抗体または HBs 抗体陽性の場合は, HBV-DNA を測定する.</p>				
18	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？	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。	1	C	46.4	76.0
19	がん薬物療法を受けている患者にインフルエンザワクチン接種は推奨されるか？	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。	1	B	29.2	82.2
20	がん薬物療法を受けている患者に肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？	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。	2	D	16.8	61.0

アルゴリズム

FN患者に対する初期治療(経験的治療) CQ1

- 感染巣がないか症状の問診、診察
- 血算、白血球分類、血清生化学検査
- 血液培養(2セット)
- 必要に応じて胸部X線写真、検尿など

CQ2 CQ3

- 疾患・抗がん薬治療によるリスク評価
- 入院中の発症
 - 好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満が7日を超えて持続すると予想される場合:急性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄浸潤あるいは骨髄転移など何らかの骨髄機能不全を伴う患者
 - 造血細胞移植を行った患者

該当項目あり

該当項目なし

- 身体的リスク評価
- MASCCスコア <21 (CQ1表1参照)
 - CISNEスコア ≥ 3 (CQ1表1参照)
 - PS:ECOG ≥ 2
 - 併存疾患あるいは抗がん治療による有害事象あり (CQ1表2参照)
 - 耐性菌保菌あるいは外来治療抗菌薬に対する過敏症あり

該当項目あり

該当項目なし

- 心理・社会的リスク評価
- 外来治療について同意があり、頻回となる外来受診が可能
 - 服薬アドヒアランスが良好で、患者と医師や看護者との意思疎通が良好
 - 患者と同居する看護者があり、患者の病状を24時間にわたり把握できる
 - 患者あるいは看護者がFNに関する説明を理解できる
 - 療養場所から当該治療施設までのアクセスが良好

該当しない項目あり

全て該当

低リスク

高リスク

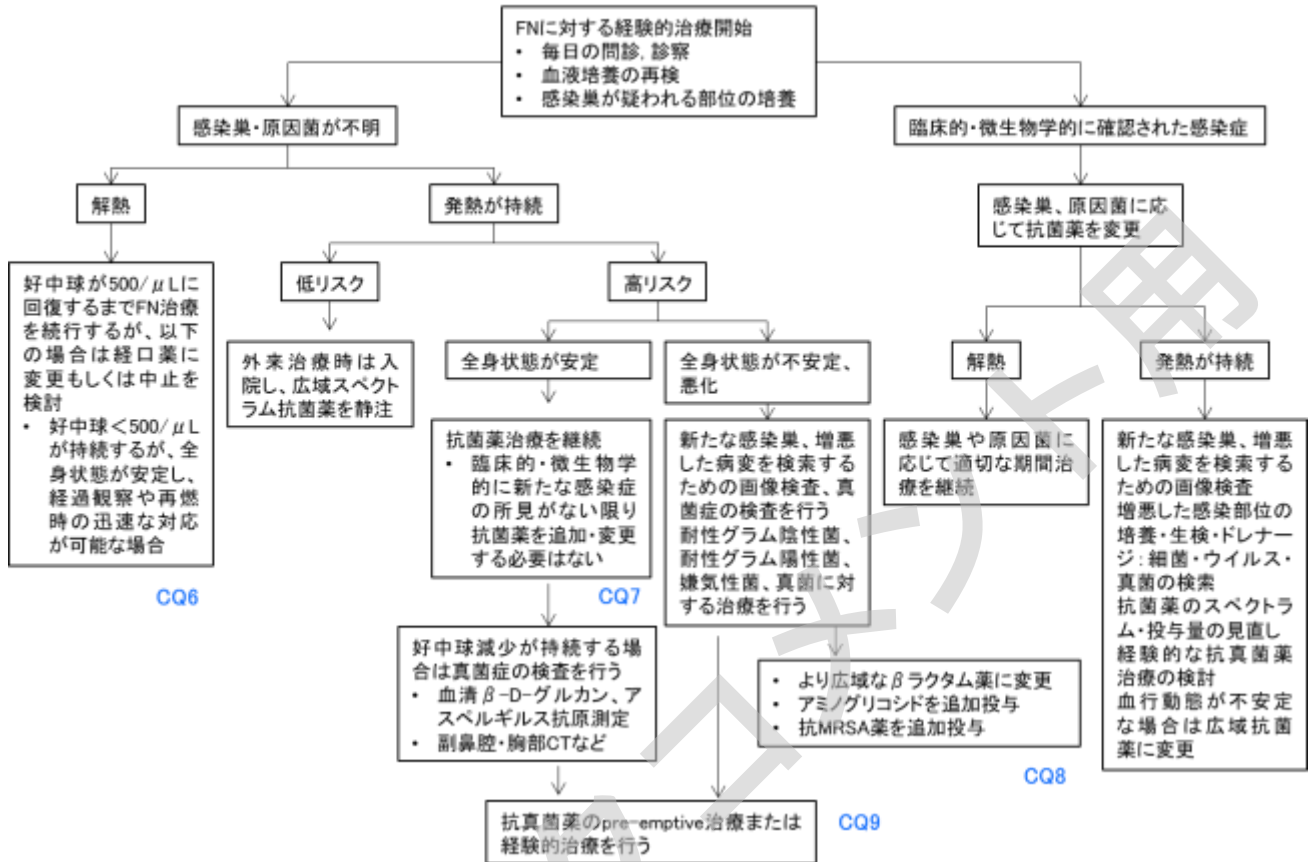
- 外来で経口抗菌薬治療
- シプロフロキサシン+アモキシシリン/クラバン酸など
 - 治療初期は十分な観察を行う

CQ5

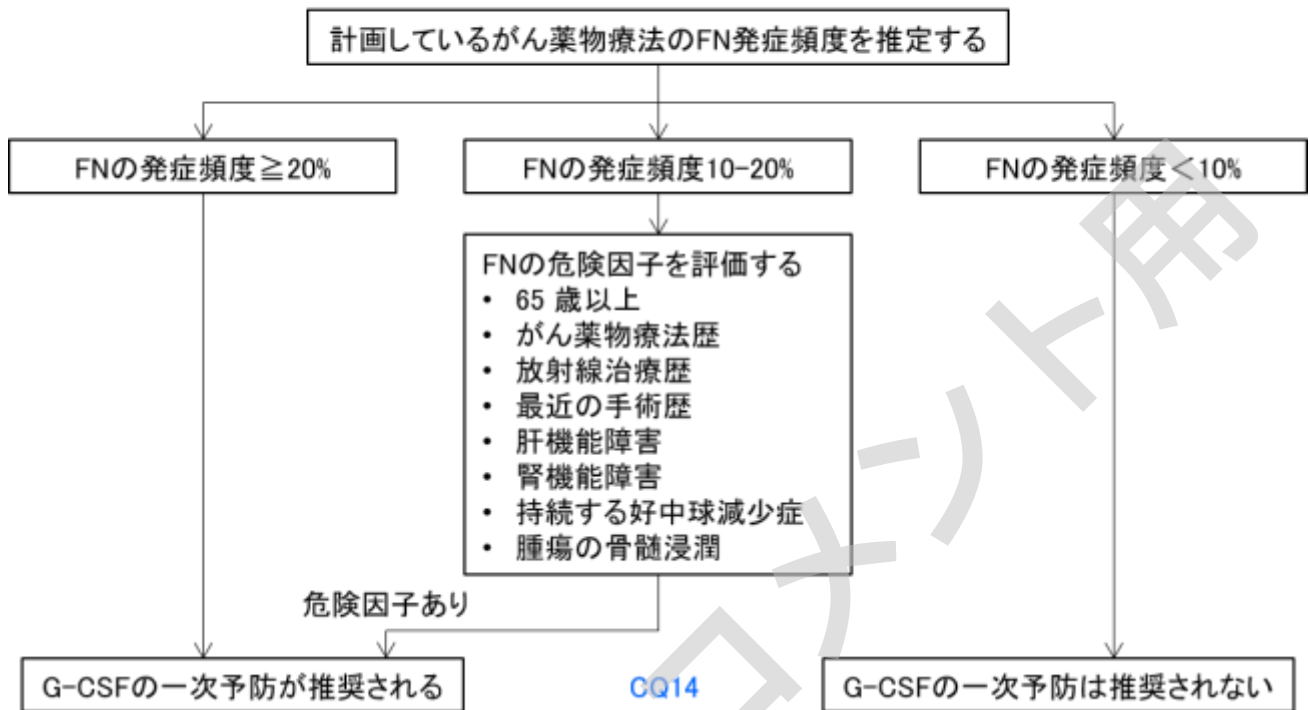
- 入院で静注抗菌薬治療
- 抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム薬(単剤)を経静脈投与
- セフェピム、メロベネム、タゾバクタム・ピペラシリンなど
 - 感染巣および施設での臨床分離菌の感受性を考慮して薬剤を選択する

CQ4

FN患者に対する経験的治療開始3-4日後の再評価



がん薬物療法でのG-CSF一次予防



1. FN が起こった場合の評価

1. FN の定義

好中球数が $500/\mu\text{L}$ 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 $37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上 (口腔内温 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上) の発熱を生じた場合を FN と定義する。

がん薬物療法を行う際に最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制で、特に好中球数が減少すると発熱する危険性が高く、急速に重症化して死亡することがある。しかし好中球減少の頻度が高く重篤な急性白血病の化学療法においても発熱時に感染巣や原因微生物を同定できる確率は 20~30%で、多くの発熱の原因は不明であるが、発熱後ただちに広域の抗菌薬を投与すると症状が改善し、致死率が下がることが経験的に知られている。従来これらは「敗血症の疑い」や「原因不明熱」などと呼ばれていたが、「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)」という病名が提唱され¹⁾、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²⁾、1997 年に改訂された³⁾。これを受けて日本でも 1998 年に FN ガイドラインが作成された⁴⁾。

IDSA では発熱を「1 回の口腔内温 $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上または口腔内温 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ が 1 時間以上持続する状態」と定義している^{2,3,5)}。深部体温の指標として口腔内温もしくは直腸温が適しているが、直腸温は測定時に肛門・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を推奨している。一方、日本では口腔内温を測定することは稀で、腋窩温が一般的に用いられている。腋窩温は口腔内温や直腸温と必ずしも相関せず深部体温の指標として信頼性はやや劣る⁶⁾。また腋窩温は口腔内温に比べて $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 前後低い^{7,8)}ため、日本では「1 回の腋窩温 $37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上 (口腔内温 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上)」が発熱と定義された⁴⁾。

好中球減少の定義は、当初は「好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満」であったが^{2,4)}、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」とされた⁵⁾。日本でも 2012 年の日本臨床腫瘍学会のガイドラインでこれを採用し、2017 年の改訂を経てこの定義は定着した。

ただし好中球数や発熱の基準は厳密なものではない。血液疾患では好中球機能に異常があり、好中球数は保たれていても易感染性のことがある。がん薬物療法や放射線治療により口腔や消化管の粘膜障害をきたすと、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。また体温には個人差があり、同一患者でも日内変動や女性では月経周期による変動が見られる⁶⁾。また敗血症ショックなどでは時に低体温の場合もありうる⁹⁾。FN の定義は抗菌薬の経験的 (エンピリック) 治療を行うべきがん患者を選別する目安であり、好中球数や体温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の適応を判断する。

文献

- 1) Klastersky J: Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 625-632
- 2) 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
- 3) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573
- 4) Masaoka T: Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. *Int J Hematol* 1998; 68: S5-6
- 5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 6) Kelly G: Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern Med Rev* 2006; 11: 278-293
- 7) Falzon A, Grech V, Caruana B, et al: How reliable is axillary temperature measurement? *Acta Paediatr* 2003; 92: 309-313
- 8) Singh V, Sharma A, Khandelwal R, et al: Variation of axillary temperature and its correlation with oral temperature. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 898-900
- 9) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013; 41 :580-637

2.FN 発症のリスク因子

固形がんや一部の血液がんに対するがん薬物療法は、外来治療が主流となり仕事と治療の両立支援事業の取り組みが拡充している。一方、がん薬物療法を安全に行うには、緊急時の対応を多種職種が協同で実施できる体制を整えておく必要があり、特に急性期副作用への対処が重要である。最も問題となる副作用の一つが発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)で、速やかに適切な抗菌薬治療を開始しないと重症化して死に至る。また、FN はがん薬物療法の治療間隔の延長や抗がん薬の減量による薬物の dose-intensity の低下を来し、がん治療の効果を減弱してしまう可能性がある。FN 発症のリスク因子として、原疾患、治療レジメン、患者リスク因子、治療の目的(curative vs. palliative)が挙げられている^{1), 2), 3)}。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)は G-CSF 製剤の非投与を FN 発症のリスクとしている³⁾。固形がん(乳がん、肺がん、大腸がん、卵巣がん)または悪性リンパ腫のがん薬物療法後の FN 発症率は、初回サイクルが最も高く 6.4%である⁴⁾。転移のある進行がんでは FN の発症率が高くなり、初回サイクルの発症率は 23~36%であった⁵⁾。がん薬物療法の治療開始前はその都度 FN 発症リスクの評価を行い、高リスクの患者には対策を講じる必要がある。特に初回サイクルは FN 発症頻度が高いため、慎重に対処する。

American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁾、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁾、EORTC³⁾が提唱している患者のリスク因子を表 1 に示す。年齢が 65 歳以上、PS の低下、肝機能障害または腎機能障害、HIV 感染、好中球減少、進行がんまたは骨髄浸潤、がん薬物療法の治療歴、FN 発症歴、放射線治療歴、最近の手術歴または開放創は、FN 発症の高リスクとなる。ASCO と NCCN は、FN の発症頻度が 20%以上のがん薬物療法を行う場合は、G-CSF の一次予防投与を推奨している。特にリツキシマブなどの抗体薬を併用するレジメンでは、FN 発症のリスクが高くなる¹⁾。FN の発症頻度が 10~20%のがん薬物療法を行う場合は、リスク因子を有する患者に対して G-CSF の一次予防投与が推奨される。FN の発症頻度が低いがん薬物療法を行うときは、G-CSF の一次予防投与は推奨されない。しかし、骨髄機能が低下している患者や合併症を有する患者は、FN の発症頻度が低いがん薬物療法でも FN を発症する可能性があることは留意する必要がある。

表 1 FN 発症の患者リスク因子

	ASCO ²⁾	NCCN ¹⁾	EORTC ³⁾
年齢	65 歳以上	full dose のがん薬物療法を受ける患者 (65 歳以上)	65 歳以上
全身状態	PS 低下 低栄養状態 HIV 感染	PS 低下 HIV 感染	
臓器障害	腎機能障害 肝機能障害 (ビリルビンの増加) 心血管疾患 好中球減少 複数の合併症 感染症	好中球減少 肝機能障害 (ビリルビン>2.0) 腎機能障害 (CCr<50)	
疾患の状態	進行がん 骨髄浸潤	骨髄浸潤	進行がん
治療歴	がん薬物療法治療歴 放射線治療歴 最近の手術歴または開放創あり	がん薬物療法治療歴 放射線治療歴 最近の手術歴または開放創あり	FN の既往歴

文献

- 1) NCCN Guidelines Version 1.2022 Management of Neutropenia
- 2) 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* 2012; 33: 3199-3121.
- 3) Apro 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.
- 4) Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med* 2014; 3: 434-444.
- 5) Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015; 11: 47-54.

3. FN の原因微生物

FN は特定の臓器の感染症ではなく、好中球減少者になんらかの感染症が合併した状態のことである。好中球数の絶対的な減少を背景として粘膜面の常在菌のトランスロケーションにより全身感染症へと移行する。起因菌の侵入門戸は不明な場合が多く、好中球減少患者の血流感染症は無治療では死亡率が非常に高いとされ、診断と治療が進歩した現代においても迅速な診断と治療が必要な病態である¹。FN の発症頻度が最も高いとされる急性骨髄性白血病患者における検討では、敗血症や肺炎などの起因菌確定診断例 (microbiologically documented infection) は 10~20%に留まり、胸部 X 線写真や CT などで診断される肺炎などの臨床診断例 (clinically documented infection) も 20~30%で、それ以外は起因菌、感染巣とも明らかでない²。FN の主な原因微生物は腸内細菌目細菌 (大腸菌 *E. coli*、肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*、エンテロバクター属菌 *Enterobacterspp.*など) や緑膿菌 *P. aeruginosa* と皮膚常在の黄色ブドウ球菌 *S. aureus* であり、これらの侵入門戸は粘膜常在菌層と推定される。グラム陰性桿菌が関与する場合には予後不良となりやすい³。原因微生物の同定は 40~50%にとどまり、血液培養陽性例 (菌血症) は 10~30%程度であるが、微生物学的診断が得られた場合の治療的意義が大きいため、血液培養などの培養検査を積極的に行い原因微生物の同定に努めることは重要である⁴。ここでは、わが国と欧米の報告から FN において頻度の高い微生物と、頻度は高くないものの死亡率が高い微生物について解説する。

a. FN を起こす頻度の高い微生物

1) 血流感染症 (blood-stream infection, BSI)

FN における原因微生物の侵入門戸は、粘膜損傷部位からの常在細菌層と、皮膚バリアの破綻している中心静脈カテーテル (central venous catheter, CVC) 等の刺入部位が大きなウェイトを占める。グラム陰性桿菌は全体として発症頻度は減少傾向であるが、*P. aeruginosa* 感染時は時として急速に病態が悪化することがあり、経験的治療においては本菌をカバーする抗菌薬を選択する。BSI の起因菌については 1980 年代までのグラム陰性桿菌 (gram negative rods, GNR) 優位であったが、1990 年以降はグラム陽性菌 (gram positive cocci, GPC) が多く検出されるようになった⁵。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) で行われた解析結果によると、2000 年以降では BSI における起因菌としては GPC が 60~70%、GNR は 20~30%、真菌血症が 10%程度となっている (表 1)^{2,6}。この理由としては、キノロン系薬を用いた細菌感染予防と、CVC が一般的に使用されることによるカテーテル関連血流感染症 (CLABSI) の増加、粘膜障害の強い化学療法レジメンが増えたことなどが考えられている⁷。

好中球減少が予測されるハイリスク患者に FN の予防抗菌薬が検討されるようになった 1980 年代までは ST 合剤の投与が一般的であったが、その後は、グラム陰性桿菌に強い抗菌活性を持つフルオロキノロン系抗菌薬が登場し、ST 合剤に比較してグラム陰性菌の細菌感染症をオッズ比 0.21、培養陽性感染症をオッズ比 0.65 に下げることが報告され⁸、現在も多くのガイドラインで推奨され、広く投与されている⁹。しかしながら 2010 年以降、欧州では再度グラム陰性桿菌の検出率は上昇傾向にある¹⁰。フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与によってフルオロキノロン系の有効性が低い *viridans streptococcus* や *Enterococcus* などグラム陽性球菌の菌血症の頻度が上昇するという報告もある¹¹。薬剤耐性菌による BSI は感受性菌と比較すると予後不良となる¹²。海外では ESBL 産生菌の割合は 15~24%、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の割合は 5~14%であり、グラム陰性の薬剤耐性菌の検出頻度が上昇している。日本でも同

様の傾向がみられ、全国の *E. coli* のうち第三世代セフェム (CTX) 耐性率は 28.3%、*P. aeruginosa* のカルバペネム (IPM) 耐性率は 15.9%である¹³。*E. coli* のフルオロキノロン耐性率は 41.5%に上昇している。*P. aeruginosa* のフルオロキノロン耐性率は低値で推移しているものの、薬剤耐性に関しては自施設のアンチバイオグラム情報や感染制御部門との連携は必要である。

真菌血症は急性白血病や造血幹細胞移植患者に多く見られ、その起因真菌はカンジダ属が最も多い。抗真菌薬の先行投与はカンジダ真菌血症のリスクとなる¹⁴。元来より *C. albicans* が最大の起因菌であったが、造血器悪性腫瘍患者においてはフルコナゾールに耐性傾向のある *C. glabrata*、*C. krusei* の割合が上昇している¹⁵⁻¹⁷。また接合菌 (*Mucor* や *Cunninghamella* など) やフサリウムによる播種性深在性真菌症も頻度は稀ではあるものの増加傾向であり致死率も高い¹⁸。上記の他に腸球菌 *Enterococcus* spp., 肺炎球菌, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* なども血流感染症を起こしうる¹⁹。

CVC の管理方法が改善してきたことなどにより、CLABSI の発生率は低下傾向にある一方、化学療法施行中に粘膜面から移行による血流感染症は増加傾向にあるとされる。米国 NHSN から MBI-LCBI (mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection) という新しいサーベイランス区分が提示されている。好中球数低下か移植後 GVHD による粘膜障害があること、規定された腸管常在菌を血液培養から検出することがその定義であり、固形・造血器悪性腫瘍および造血幹細胞移植患者などの高リスク患者においては LCBI の 71%を MBI-LCBI が占めるとされている²⁰。CVC の管理を徹底することは引き続き重要であるが、FN においてはカテーテル管理方法の適切化だけでは、さらなる血流感染症の減少は困難と考えられる²¹。

2) 肺炎

肺炎は FN でよくみられる感染症の一つで、白血病、造血幹細胞移植症例において感染症死亡の最大の原因である²²。患者に抗真菌薬の投与歴がなく、入院しておよそ 48~72 時間以内に発症する肺炎では *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* などの市中肺炎の起因菌が多いが、繰り返しの化学療法や抗真菌薬投与を受けている症例、入院中の発症では *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens* 等のグラム陰性桿菌による肺炎が多く経験される。*P. aeruginosa*、*A. baumannii* は日本では耐性化は進行していないが、欧米、東南アジア・南アジア等では耐性化が高度に進行し高い死亡率と関連している (治療には複数剤治療を要する)。*Stenotrophomonas maltophilia* は環境常在の弱毒菌であり、喀痰から検出されても通常は定着菌である場合が多いが、FN 患者においては重症肺炎の原因となることがある。

前述した日本の剖検例報告では肺などでアスペルギルスやその他真菌が起因菌となる頻度が増加している¹⁵。

肺炎についても JALSG のデータを示す (図 2)。肺炎は臨床診断例が多く、起因菌が判明したのは約 1/3 であった。これで全体の起因菌を類推することは必ずしも正確ではないが、急性白血病や造血幹細胞移植患者では *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と真菌、特に侵襲性肺アスペルギルス症が多い。アスペルギルスは糸状菌に分類され、胞子による感染拡大をする。よって、高リスクの好中球減少症患者では HEPA フィルターで清浄化された陽圧空調環境下での管理が必要とされる²³。好中球減少症患者において予防的な抗糸状菌薬 (ポサコナゾールなど) の投与は侵襲性肺アスペルギルス症の発症予防に有用であったと報告されており、高リスク患者 (好中球減少の程度がより重く長い、好中球数 $\leq 100/\mu\text{L}$ で 7 日間以上) では抗糸状菌薬の予防的投与も行われる²⁴。国内の白血病症例において侵襲性肺アスペルギルス症の診断頻度が経年的に上昇しているとされるが、その理由としては、CT 検査が日常的に行われていることや、ガラクトマンナン抗原 (アスペルギルス抗原) が普及し、侵襲性肺アスペルギルス症の診断が比

較的容易になったことが考えられる²⁵。

ニューモシスチス肺炎はステロイドの長期使用や、テモゾロミド、アレムツズマブなどリンパ球を強く抑制する化学療法に合併する。ST 合剤による予防が有効だが、ST 合剤のアレルギーにより予防投与ができない場合もある。本編で議論を行う。このほか、リンパ球を強く抑制する化学療法や高齢者の癌治療では、結核菌 *Mycobacterium tuberculosis*、ウイルス性肺炎としてサイトメガロウイルス、ヒトメタニューモウイルス等が病原微生物として報告されている²⁶。

b. 死亡率の高い原因微生物

FN の起因菌としての頻度は低いものの、死亡率の高い原因微生物を認識することは临床上重要である。FN でもっとも留意すべき病原微生物は *P. aeruginosa* であり、無治療では高い死亡率となるため FN のマネージメントは *P. aeruginosa* への対策を中心にして発展してきた。問題は初期治療で投与が推奨されているセフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、カルバペネム系が有効ではない病原微生物が血流感染症や肺炎を起こす場合である。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 [MRSA] は β ラクタム系抗菌薬に耐性のため、MRSA による感染症は初期治療が遅れることがあり予後不良となる場合がある。グラム陽性桿菌である *Bacillus cereus* や *Corynebacterium* 属は、血液培養から検出されても汚染菌と解釈される場合もあるが、FN 患者においては血流感染症の原因菌などとして重要である。*Bacillus cereus* はカルバペネム系以外の β ラクタム系抗菌薬に耐性であり、好中球減少患者では急激な経過をたどることがある。これらグラム陽性桿菌にはバンコマイシン等の抗 MRSA 薬が有効であるが、リスク/ベネフィットの観点から初期からルーチンでの投与は避けるべきである。グラム陰性桿菌では *Stenotrophomonas maltophilia* は通常は定着菌の事が多いが、好中球減少患者では肺炎を起こすことがありカルバペネム系にも自然耐性であり、治療に難渋する。

グラム陰性耐性菌（薬剤耐性 *P. aeruginosa* [MDRP]、薬剤耐性アシネトバクター [MDRA]、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 [CRE] など）は経験的治療がしばしば無効のため、結果的に有効な抗菌薬の投与開始が遅れ、予後不良となりやすい。

真菌感染症は一般的に予後不良である。血流感染症では粘膜面、CVC 等デバイスを侵入門戸とする侵襲性カンジダ感染症が、肺炎では気道を侵入門戸とする侵襲性肺アスペルギルス症がいずれも死亡率が高く、FN での真菌感染症では死亡数の上位 2、1 位を占める。初期治療に反応しない FN では、これらの早期診断、できるだけ早期の治療開始が肝要である。近年では抗真菌薬の予防投与の発達にともない *Candida*、*Aspergillus* 以外の真菌感染症の増加が懸念されており、血流感染症としてはトリコスポロン、ムーコル、フサリウムが、肺炎ではアスペルギルスほど頻度は高くないもののムーコルが検出されることがあり、予後も不良である。真菌種によって抗真菌薬への感受性が異なるため抗真菌薬の選択には留意が必要である。

表 1 急性骨髄性白血病寛解導入中の菌血症の起因菌

起因菌	分離頻度 (%)	
	1987-1991 (n=68)	2001-2005 (n = 86)
グラム陽性菌	27 (39.7)	56 (65.9)
Staphylococcus aureus	4	10
Coagulase negative Staphylococci	5	24
Streptococci	9	12
Enterococci	2	5
その他	7	5
グラム陰性菌	28 (41.2)	19 (23.9)
Pseudomonas aeruginosa	16	11
その他	12	8
真菌	11 (16.2)	9
Candida sp.	9	5
その他	2	4
複数菌	2 (2.9)	2 (2.3)

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の AML-87/-89 プロトコル (577 例) と AML-201 プロトコル (980 例) で治療中に菌血症を合併した症例を解析

[文献^{2,6}より作成]

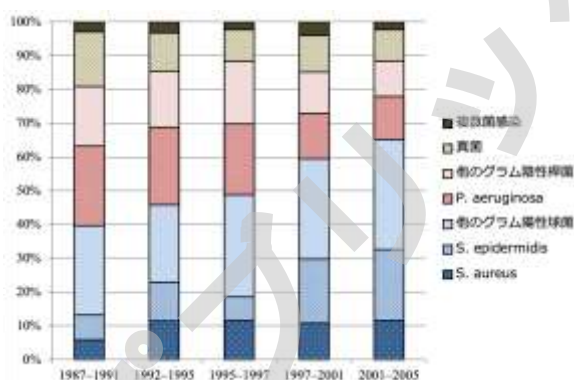


図 1 菌血症起因菌の推移

急性骨髄性白血病の寛解導入療法中における血流感染症の起因菌を経時的に解析。グラム陽性菌の頻度は 1987-1991 年の 38.2% から、2001-2005 年には 65.1% に上昇し、グラム陰性菌の検出頻度は 41.2% から 24.7% に低下した。真菌の頻度は 10% 前後で推移している。

[文献⁶より引用]

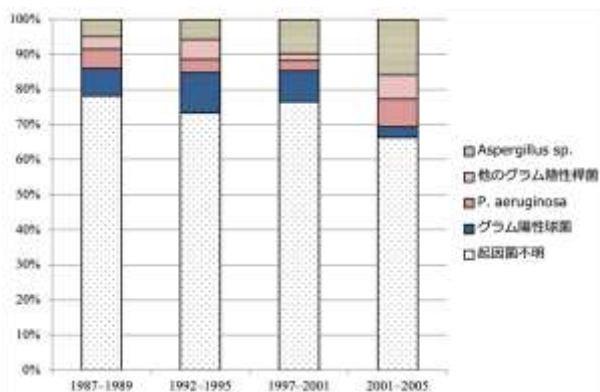


図2 肺炎の起因菌の推移

急性骨髄性白血病の寛解導入療法中における肺感染症の起因菌を経時的に解析した。起因菌不明が66–78%、P. aeruginosa肺炎の頻度は2.9–7.9%で推移して

ている。肺アスペルギルス症は1987–1991年の4.9%から、2001–2005年には15.8%に上昇した。

[文献6より引用]

文献

1. 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.
2. 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.
3. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, et al. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41: 1610–1622.
4. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15: 19–24.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56–93.
6. Kato H, Fujita H, Akiyama N, et al. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001–2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Support Care Cancer* 2018; 26: 4187–4198.
7. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016; 7: 280–297.
8. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179–1187.
9. Kimura S-I, Fujita H, Handa H, et al. Real-world management of infection during chemotherapy for acute leukemia in Japan: from the results of a nationwide questionnaire-based survey by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 2020; 112: 409–417.
10. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321–331.
11. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 474–479.
12. Cattaneo C, Zappasodi P, Mancini V, et al. Emerging resistant bacteria strains in bloodstream infections of acute leukaemia patients: results of a prospective study by the Rete Ematologica Lombarda (Rel). *Ann Hematol* 2016; 95: 1955–1963.
13. 厚労省院内感染対策サーベイランス事業. 2020年度検査室部門, <https://janis.mhlw.go.jp/report/index.html> (2020, accessed 10 June 2022).
14. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother* 2019; 25: 341–345.
15. Kume H, Yamazaki T, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J* 2011; 52: 117–127.
16. Hachem R, Hanna H, Kontoyannis 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.
17. Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, et al. National Trends in the Distribution of *Candida* Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014: A Report by the Epidemiological Investigation Committee for Human Mycoses in Japan. *Med Mycol J* 2018; 59: 19–22.
 18. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89: 207–214.
 19. 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.
 20. Network NHS. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection), https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (2022, accessed 10 June 2022).
 21. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, et al. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 119–124.
 22. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 260–271.
 23. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, et al. *Aspergillus terreus* infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. *J Hosp Infect* 2000; 46: 31–35.
 24. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–359.
 25. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane database Syst Rev* 2008; CD007394.
 26. Godet C, Le Goff J, Beby-Defaux A, et al. Human metapneumovirus pneumonia in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 2014; 61: 593–596.

4. FN 患者に推奨される検査

FN の治療方針の決定、修正をする上で原因微生物の同定、血球減少の程度、肝腎機能の評価、感染症マーカーの測定、感染巣の検索が重要である。最も重要な検査は抗菌薬開始前の血液培養 2 セットで、異なる静脈部位から採取する。セット数は重要であり、1 セットでは菌血症の 70% 程度の陽性率であり、2 セットで 90% 程度は診断可能となる¹⁾。3 セット以上ではさらに陽性率は向上するが、経験的治療開始前の日常診療としては現実的ではない。むしろ初回採取が陰性であった場合、抗菌薬投与後も発熱が持続する場合、一旦解熱した後に再燃した場合などに繰り返し行うことが重要である。中心静脈カテーテル (CVC) が留置されている場合は、1 セットは CVC から採取してよい²⁾。血液培養の陽性率は FN の高リスク患者においても 10-20% 程度であるが³⁾、FN の中でも最も重篤な病態である菌血症の診断確定や治療薬選択に重要な情報が得られる。血液以外の培養検査 (喀痰、皮膚分泌物、尿、便、髄液など) はそれぞれの臓器感染を疑う場合に適宜行う。これらは抗菌薬開始後の採取となってもやむを得ない。

血液検査では血算 (白血球分画も) や血清・生化学検査 (腎機能、肝機能、電解質など) は全身状態の把握や適切な抗菌薬を選択するための臨床情報として重要である。高リスク患者ではこれらを週 2 ないし 3 回以上繰り返し行う。これにより好中球数の把握と回復時期の予測、経験的抗菌薬の治療効果判定や副作用のチェックが可能となる。

感染症マーカーとして CRP は広く普及しており有用であるが、感染症に限らず腫瘍⁴⁾や自己免疫疾患、慢性炎症などでも上昇する場合がある。プロカルシトニン (PCT) は細菌感染に、より特異的なマーカーとして知られている⁵⁻⁷⁾。PCT はグラム陰性菌菌血症で高値を示すが、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) では上昇しないことがある⁷⁾。またいずれも FN 発症早期には上昇しない場合があり、CRP や PCT が陰性でも抗菌薬を開始しない根拠とはならない。細菌感染症の経過観察に感染症マーカーの経時的測定は有用であるが、我が国の保険診療では PCT の頻回測定は認められないことが多い。 β -D-グルカンは真菌感染、特にカンジダ菌血症や侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)、ニューモシスチス肺炎で上昇する⁸⁾。IPA を疑う場合にはアスペルギルスガラクトマンナン抗原を測定する⁹⁾。これら真菌マーカーは FN の初期治療時には必須ではないが、経験的治療開始 3~4 日後の再評価時の検査として重要である。いずれにせよこれら感染症マーカーはあくまで培養検査による確定診断を補う役割であることを念頭に置く必要がある。

画像診断では肺炎診断における胸部レントゲンの精度は必ずしも高くないが、簡便な検査であり経験的治療開始時には実施しておくべきである。臨床症状から肺炎の疑いが強い場合や感染症マーカーから IPA を疑う場合は胸部 CT 撮影をためらわず行う。腹部症状がある場合は腹部単純撮影や超音波検査、腹部 CT 撮影を適宜行う。

低リスク患者の場合は臨床症状を勘案して必要と考えられる検査を行う。外来で治療を継続する場合には、市中感染症の検査も合わせて必要となる。

- 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
- 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

- 3) Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, et al : Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol* 1999; **70**:261-267
- 4) 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: 169-175
- 5) 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
- 6) Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al: Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 471-478
- 7) Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al: Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 628-633
- 8) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al: Plasma (1→3)- β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345, 17-20
- 9) Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE: Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 349-357

CQ1
<p>外来治療の対象となる FN 患者を識別するためのリスク評価法として Multinational Association for Supportive Care in Cancer リスク指標（MASCC スコア）や Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia（CISNE スコア）は有用か？</p>
推奨
<p>●MASCC スコア, CISNE スコアは, FN をきたした成人がん患者に対して, 重症化リスクの低い患者の同定に有用である. ただし, その中でも一部に重大な合併症が認められたことから, 外来治療が可能な FN 患者の候補を選定する際には, これらに加えて, 疾患・抗腫瘍薬治療によるリスク, 身体的リスク, 心理・社会的リスクを考慮に入れるべきである. (推奨の強さ: 2, 合意率: 90.3%)</p>
エビデンスレベル
B
解説
<p>MASCC スコア (表 1) は, 重症化する可能性が低い FN 患者を同定するための評価法として Klustersky らにより 2000 年に発表され¹⁾, 複数の FN に関する診療ガイドラインに採用された最も信頼されているリスク評価法である. しかしながら, MASCC スコアにより低リスクと判定された患者における死亡を含む重大な合併症の発症率が約 10%であること²⁾, その策定にあたって固形癌患者のみならず, 造血器悪性腫瘍, 同種骨髄移植の患者が含まれており, 均一でない集団をひとまとめとして解析していることが問題点として指摘されていた. Carmona-Bayonas らは, MASCC スコアに関するこれらの問題点を解決すべく, 軽～中等度の強度のがん薬物療法を受け, 臨床的に安定している固形癌患者のみを対象とした FN 重症化リスクを予測するモデル CISNE スコア (表 1) を 2015 年に発表した³⁾. Zeng らによるメタ解析では, 低リスク FN 患者の予測に関する感度と特異度は, MASCC スコアで 86.0% (95% CI: 81.3%–89.7%), 55.6% (95% CI: 46.2%–64.5%), CISNE スコア 3 点未満で 64.9% (95% CI: 49.6%–77.7%), 78.9% (95% CI: 65.3%–88.1%), スコア 1 点未満で 22.2% (95% CI: 15.6%–30.4%), 96.7% (95% CI: 93.6%–98.3%)であった⁴⁾ (原著では高リスク FN 患者の予測に関する感度・特異度が記載されているため筆者改変). 低リスク患者における重大な合併症の発症率は, MASCC スコアで 14.0% (290/2069), CISNE スコア 3 点未満で 6.2% (80/1289), スコア 1 点未満で 3.1% (14/446) であった⁴⁾. 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) -米国感染症学会 (IDSA) の FN 患者の外来マネジメントに関するガイドライン²⁾では, MASCC スコアで低リスクと判定された患者について CISNE スコアを適用し, 外来治療の候補となる低リスク患者を選択するアルゴリズムが示されているが, 現在, その診断精度に関する評価は定まっていない.</p> <p>発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂第 2 版では, CQ1 として「FN が重症化す</p>

るリスク評価として、MASCC スコアは有用か？」が設定され、推奨文には、「MASCC スコアは、－中略－ 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。－後略－」と記載されている。がん化学療法に携わる医師を対象とした当該ガイドラインの遵守状況に関するアンケート調査では、「FN が重症化するリスク評価として MASCC スコアを使用していますか？」の問いに、「いつも行っている」と回答した医師は 16.5%、「半分以上の患者に行っている（「いつも行っている」を含む）」との回答も 47.7%にすぎず、MASCC スコアによるリスク評価の実施率は予想外に低かった。リスク評価を行わない理由の大半は、専ら高リスク患者あるいは低リスク患者を診ているためであったが、中には、計算が面倒である、具体的でない評価項目があるといった理由もあった⁵⁾。今回の改訂においては、外来治療が可能な FN 患者を選択するためのアルゴリズムを提案する（図 1）。まず、高リスク患者をリスク評価の対象外とし、低リスク患者の中から外来治療が可能と推定される候補を選ぶための評価プロセスを提示することとした。

外来における経口抗菌薬治療の候補となる患者の選定に関する手順は以下のとおりである。

1) 疾患自体または抗がん薬治療によるリスクとして、好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満が 7 日を超えて持続すると予想される急性白血球病、骨髄異形成症候群、骨髄浸潤あるいは骨髄転移など何らかの骨髄機能不全を伴う患者や造血細胞移植を行った患者、入院中に FN を発症した患者といった入院治療を要する患者をリスク評価の対象外とする。

2) 患者の身体的リスクを MASCC スコアや CISNE スコアなどで評価する。海外のガイドラインで指摘されている身体的リスクを表 2 に示す。重症化リスクの低い患者は、外来において経口抗菌薬による治療が可能であるが、低リスクと判定された患者においても死亡を含む重大な合併症を発症することがあるため、MASCC スコアや CISNE スコアのみで外来治療の可否を判断することは注意を要する。なお、CISNE スコアの対象は「一見して状態の安定している FN 患者」と定義され、これに合致しない患者は評価対象外となるため、CISNE スコアを適用する場合においても事前に身体的リスクを評価する必要がある²⁾。「一見して状態の安定している FN 患者」とは、急性臓器不全（腎臓、心臓、呼吸器）、非代償性の慢性臓器不全、敗血症性ショックおよび低血圧（収縮期血圧 $\leq 90\text{mmHg}$ ）、重篤な感染症などの入院適応となる重篤な合併症がないことである。また、CISNE スコアの作成には造血器腫瘍の患者が組み入れられていないため、造血器悪性腫瘍患者の FN のリスク評価はできない。

3) 心理・社会的リスクとして、図 1 の 8 項目全てを満たすことが必要である²⁾。

以上より、FN の外来治療が可能な患者は、疾患自体または抗がん薬治療によるリスクが低く、MASCC スコア低リスクないし CISNE スコア低～中等度リスクの患者で、心理・社会的リスクを全て満たす患者が候補となる。

表 1. MASCC スコア, CISNE スコア

MASCC スコア¹⁾

項目		スコア
臨床症状 (重症度)	無症状・軽症	+5
	中等症	+3
	重症	0
血圧低下なし		+4
慢性閉塞性肺疾患なし		+4
固形癌または血液腫瘍で真菌感染の既往なし		+4
脱水なし		+3
外来管理中の発熱		+3
60才未満		+2

21点以上 低リスク 20点以下 高リスク

CISNE スコア²⁾

パフォーマンス・ステータス (ECOG) ≥ 2	2
ストレス誘導性高血糖あり	2
慢性閉塞性肺疾患あり	1
慢性心血管疾患あり	1
口内炎 CTC AE grade ≥ 2	1
単球 $< 200/\mu\text{L}$	1

合計 0: 低リスク, 1, 2: 中等度リスク, 3 \leq : 高リスク

図1. 外来治療の候補となる患者の選定のアルゴリズム

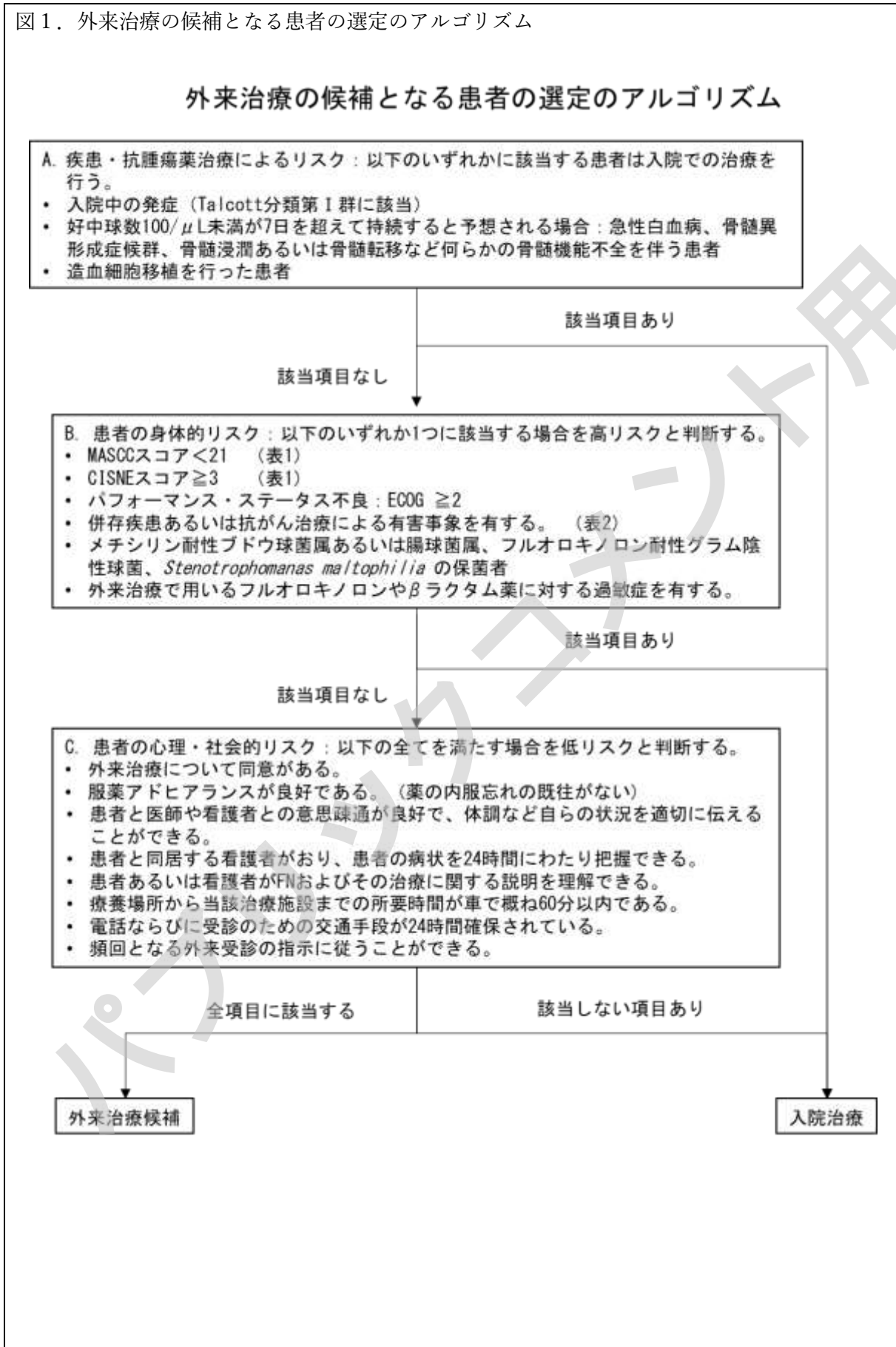


表 2. 併存疾患あるいはがん薬物治療による有害事象^{2, 4, 6, 7)}

項目	有害事象・併存疾患
心血管障害	失神・失神性めまい，進行性の高血圧，新規発症の血圧低下あるいはその増悪，心不全，虚血性心疾患，不整脈，心嚢水貯留，慢性心疾患（心筋症，心臓弁膜症，先天性心奇形など）
骨髄不全	血小板数<1万/ μ L，貧血（Hb<7g/dLまたはHt<21%）
血液凝固障害	重大な出血，播種性血管内凝固症候群（DIC），深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症
消化管障害	Grade3-4の口内炎，嚥下障害による内服困難，新規発症あるいは重症の下痢，下血，血便，吐血，腹痛，腹水
肝障害	肝機能障害（AST・ALT>正常上限値の5倍，総ビリルビン>2.0mg/dL，慢性肝機能障害（慢性肝炎，肝硬変，など）
感染症	肺炎・蜂窩織炎・腹腔内感染症，腎盂腎炎など明確な感染徴候の存在，中心静脈カテーテル関連感染症，フルオロキノロンや β ラクタム薬の内服治療が有効でない微生物による感染症（真菌感染症など）ないしその疑い，フルオロキノロンによる予防内服中の発症
神経障害	けいれん，意識障害，せん妄，髄膜刺激症状，中枢神経系感染症を示唆する徴候，脊髄圧迫，新規発症の神経障害あるいはその増悪
呼吸器障害	頻呼吸・徐呼吸，低酸素血症（SpO ₂ <90%），高二酸化炭素血症，気胸，胸水貯留，空洞形成性病変，慢性肺疾患（COPD，慢性気管支炎，間質性肺炎・肺線維症など）
腎障害	腎機能障害（クレアチニン・クリアランス \leq 30mL/min），乏尿（<400mL/日），新規発症の肉眼的血尿，尿路閉塞，尿路結石，脱水，電解質異常，酸塩基平衡異常，慢性腎不全
免疫不全・代謝障害	低ガンマグロブリン血症，細胞性免疫不全，コントロール不良な糖尿病，免疫不全をきたす抗がん薬の使用
その他	皮膚・粘膜障害，妊婦，認知機能障害やフレイルを伴う高齢者，骨折などの外傷，コントロール不良の進行がん 臓器障害を示唆する症状や検査所見，画像所見の増悪傾向

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) Taplitz AR, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases

- Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1443-1453.
- 3) Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 465-471.
 - 4) Zheng B, Toarta C, Cheng W, et al. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 14: 102922. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102922.
 - 5) Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, et al. A questionnaire survey on evaluation for penetration and compliance of the Japanese Guideline on Febrile Neutropenia among hematology-oncology physicians and surgeons. *Support Care Cancer* 2021; 29, 6831–6839. DOI: 10.1007/s00520-021-06277-8.
 - 6) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2022-August 19, 2022.
 - 7) 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 guidelines. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.

CQ2
血液培養を行う場合、異なる部位から2セット以上を採血することは推奨されるか？
推奨
●血液培養を行う場合、原則異なる部位から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）採血することが推奨される。（推奨の強さ：1，合意率：96.8%）
エビデンスレベル
B
解説
<p>血液培養の方法に関しては2セット採血の有効性について複数の報告が存在する。フルオロキノロン予防内服中の同種造血幹細胞移植患者を対象とした研究において2セット採血の実施を推奨した結果、2セット率は推奨前3.1%から推奨後51.0%に上昇し、菌血症診断率が26.6%から40.1%に上昇している¹⁾。FN以外の研究においても同様に2セット採血の実施を推奨することで（推奨前：23.0～59.8%、推奨後：65～93.9%）、血液培養陽性率が上昇している（推奨前：5～19.7%、推奨後：10.0～25.0%）²⁻⁵⁾。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⁶⁻⁸⁾。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1585例を対象に、症状や培養を含めた各種検査所見を総合的に判断し、「菌血症診断例」「汚染例」「不明例」に分類した。その結果 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 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セット陽性時ならびに3セット中2セット陽性時の汚染率はそれぞれ3.3%、0%であった⁹⁾。海外のFNガイドラインにおいても「異なる部位から2セット以上の採取を推奨する」としている^{10, 11)}。</p> <p>ただし、FN患者に限定した論文ではないものの昨今複数の論文で異なる部位からの1セットずつの採血（multi-sampling strategy: MSS）と1か所からの複数セット採血（single-sampling strategy: SSS）を比較し、菌血症診断の感度に差はみられず¹²⁻¹⁴⁾、コンタミネーションのリスクはむしろSSSのほうが低下する可能性が報告されていることから（血液培養施行例〈症例数〉におけるコンタミネーション例〈症例数〉の割合はSSSでは4.6〈38/826症例〉-5.3%〈29/549例〉で、MSSでは5.8〈48/826例〉-7.3%〈40/549例〉であった^{12, 13)}）、複数個所を穿刺することへの侵襲性・安全性の懸念がある場合はSSSによる血液培養が考慮される。一方でカテーテル関連血流感染の診断を目的とする場合は、診断のためにもMSSが優先される。採血を複数回行うことに伴う合併症に関するアウトカムについて検討した報告は存在しなかったが、医療費に関してはSSSではMSSと比較して医療費削減につながったとする報告もある¹²⁾。しかし</p>

日本とは医療体制の違いもあり、対象患者も異なっていることからこれらについては今後の検討課題である。また SSS と MSS を比較した論文はいずれも救急領域における市中発症の感染症を対象とした研究であり、カテーテル関連血流感染症での検討は行われていない。以上より血液培養を行う場合、原則 MSS を推奨し、侵襲性や安全性を考慮して複数カ所から採血が行えず、カテーテル関連血流感染症の除外が必要でない場合のみ SSS を考慮する。

文献

- 1) 阿部 雅広, 荒岡 秀樹, 木村 宗芳ほか: 発熱性好中球減少症における血液培養 2 セット採取の意義—フルオロキノロン予防内服中の同種造血幹細胞移植患者における検討—. 感染症誌 2020; 94 : 109-113
- 2) 安井 祥子: 当院における血液培養 2 セット採取推進活動 infection control team (ICT) 活動での臨床検査技師としての取り組み. 神奈川県臨床検査技師会雑誌 2020;55:7-11
- 3) 永沢 善三, 福富 由美子, 草場 耕二ほか: 血液培養 血液培養提出セット数の現状と好気・嫌気ボトル併用の意義. 日本嫌気性菌感染症研究 2010;40:42-50
- 4) 林 菜穂, 岡上 えり奈, 中村 一哲ほか: 適切な感染症診療にむけた血液培養 2 セット採取への取り組み. こうち 2013; 42: 116-119
- 5) 吉田 勝一, 津久井 綾子, 高橋 茜ほか: 当院における血液培養実施状況と陽性時間の比較検討. 群臨技会誌 2014;53:45-50
- 6) Washington JA 2nd : Blood cultures: principles and techniques. Mayo Clin Proc 1975 ; 50:91-98
- 7) Lee A, Mirrett S, Retter LB, et al. : Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007 ;45:3546-3548
- 8) Cockerill FR 3rd 1, Wilson JW, Vetter EA, et al. : Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 2004 ;38:1724-1730
- 9) 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
- 10) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-93
- 11) Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. : Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 2017; 96:1775–1792
- 12) Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. Clin Microbiol Infect 2014; 20:O920-7
- 13) Yu D, Larsson A, Parke A, et al. Single-Sampling Strategy vs. Multi-Sampling Strategy for

Blood Cultures in Sepsis: A Prospective Non-inferiority Study. *Front Microbiol* 2020; 11:1639

14)Ekwall-Larson A, Yu D, Dinnézt P. Single-Site Sampling versus Multisite Sampling for Blood Cultures: a Retrospective Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2022; 60:e0193521

パンパシフィック・ユニバーシティ

CQ3
<p>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) からの血液培養は推奨されるか？</p>
推奨
<p>● CVC と PV より同時に各 1 セットずつの血液培養を推奨する。 (推奨の強さ：1, 合意率：71.0%)</p>
エビデンスレベル
C
解説
<p>中心静脈カテーテル (central venous catheter: CVC) などの血管内留置カテーテルが挿入されている患者において、CVC などのカテーテルからの採取は手技が容易で侵襲性も低いが、末梢静脈穿刺 (peripheral venipuncture: PV) からの血液培養採取と比較して、汚染菌の混入 (コンタミネーション) や血液採取の手技による新たなカテーテル感染をきたす可能性が考えられ、注意が必要である。FN 患者においてどの部位から血液培養を採取するのがよいのかについては議論がある。</p> <p>カテーテルに関連した血流感染症 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI) に関して、IDSA などのガイドライン^{1,2)}においては、血液培養が陽性化するまでの時間差 (differential time to positivity: DTP) を評価できることから、CVC と PV から同時に 1 セットずつの計 2 セットの検体採取が推奨されている。また、PV からの採取が困難な場合には CVC の異なるルーメンからの 2 セット以上の検体採取が推奨されている。</p> <p>PV に比較して CVC からの血液培養が 2 時間以上早く陽性化 (DTP\geq2 時間) した場合、CRBSI 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・特異度も優れていた³⁾。CRBSI の診断目的に DTP を検討することは有用と考えてよい。ただし、がん患者を対象とした研究において、黄色ブドウ球菌^{4,5)} や腸球菌⁵⁾、非 AmpC 産生腸内細菌目細菌⁵⁾ では DTP\geq2 時間は感度が 40% 前後と低く、これらの菌に対しては CRBSI の除外には使用すべきでないとして報告されている。また、カンジダ属による真菌血症患者においては、陽性化まで長時間の培養時間を要し、DTP\geq2 時間は特異度が低い⁶⁾ ため、CRBSI の診断法として推奨されていない²⁾。他の CRBSI の診断法としては、海外のガイドライン^{1,2)} においてコロニー数の違いを検討する方法が記載されているが、本邦での臨床利用は限定的であると考えられる。</p> <p>成人 FN 患者において、CVC と PV からの血液培養を比較した無作為化比較試験は検索した限り見当たらず、FN 患者を含むコホート研究^{3,7,8)} 及び、システマチックレビュー/メタアナリシスのデータ^{9,10)} が利用できる。がん患者を対象とした後ろ向き研究⁷⁾ では、551 組の CVC と</p>

PV からの血液培養が比較検討された。感染症専門医による菌血症の診断に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、CVC と PV でそれぞれ、89% vs 78%、95% vs 97%、63% vs 73%、99% vs 98%であり、CVC からの血液培養は PV と比較して感度に優れ、陽性的中率でやや劣るものの、陰性的中率は同様に優れており、菌血症の除外には有用との結果であった。また、コンタミネーションは CVC からは 4.7% (26/551)、PV からは 3.3% (18/551) 認め、CVC からの血液採取の手技による新たな CRBSI 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、PV からの採取に比較して CVC からの採取で菌検出の陽性率が高かった。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チックレビュー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との結果であり、CVC だけでなく、PV からの血液培養の重要性も指摘されている。

CVC からの検体採取が新たなカテーテル感染の誘因となるか否かは議論のあるところであり、中心静脈栄養患者を対象とした検討で、CVC 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た利用可能な研究は見当たらず今後の検討課題である。

以上より、FN 患者に限定して計画された無作為化比較試験はないものの、FN 患者を含む 3 つのコホート研究及びシステマチックレビュー/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、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):1-45.
- 2) Böll B, Schalk E, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* (2021) 100(1):239-259.
- 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(1):18-25.
- 4) Bouzidi H, Emirian A, Marty A, et al. Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of *Staphylococcus aureus* long-term catheter-related sepsis. *J Hosp Infect*. 2018 ;99(2):192-199.
- 5) Orihuela-Martin J, Rodriguez-Nunez O, Morata L, et al. Performance of differential time to

positivity as a routine diagnostic test for catheter-related bloodstream infections: a single-centre experience. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:383.e1-383.e7.

6) Gits-Muselli M, Villiers S, Hamane S, et al. Time to and differential time to blood culture positivity for assessing catheter-related yeast fungaemia: A longitudinal, 7-year study in a single university hospital. *Mycoses.* 2020 ;63(1): 95-103.

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(9):641-7.

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(5):317-23.

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 (Pt 1) :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(12):3261-7.

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(5):695-9.

2. FN の治療

1. FN の経験的治療

感染症の診断と治療のためには起因微生物や感染部位の同定が重要な事は好中球減少患者においても当てはまる。しかし好中球減少状態では炎症反応が乏しいため、感染巣が不明瞭で発熱以外の臨床症状に乏しい事が多い。また好中球減少患者は同時に血小板減少を合併する事が多いため、感染巣が同定されても侵襲的な検査が出来ず、起因菌同定が困難なことも少なくない。FNの中でも最も重篤な敗血症の検査として血液培養があるが、その陽性率は必ずしも高くなく、また結果が出るまでに日数を要する。好中球減少を有する敗血症患者の後方視的解析では最初の血液培養後の治療開始時期と最終的な予後には相関があり、治療が遅れるとグラム陰性菌(Gram negative bacteria: GNB)敗血症で患者の予後が悪化する事が明らかとなっている。例えば大腸菌敗血症の場合は48時間以内に適切な抗菌薬が投与開始されなければ30%^{1,2)}、緑膿菌敗血症に至っては70%が死亡していた^{1,3)}。これは血液培養が例え適切なタイミングで実施されたとしても、結果を得た時点から抗菌薬を投与したのでは多くの患者は救命できない事を意味する。以上を背景に1970年代から好中球減少者の発熱に対し緑膿菌を含むGNBを抗菌スペクトラムに含む広域抗菌薬の経静脈投与が推奨されてきた⁴⁾。重要な点は、血液培養を行った後、その結果を待たずに迅速に殺菌性の抗菌薬を選択する事で、これを経験的治療(Empiric therapy)と呼ぶ。当初は多くのβ-ラクタム薬は緑膿菌に対するMICは単独では不十分であり、相加・相乗効果を期待して2種類のβ-ラクタム薬やアミノグリコシドの併用療法が行われた⁵⁾。1980年代に入りGNBに強い抗菌力を有する、いわゆる第3、第4世代のセファロスポリンやカルバペネムの登場により、β-ラクタム薬の単独療法が可能となった^{6,7)}。

経静脈的治療としてセフェム系薬のセフェピム⁸⁾、セフトジジム⁹⁾、カルバペネム系薬のイミペネム/シラスタチン¹⁰⁾、メロペネム¹¹⁾、もしくはペニシリン系薬のタゾバクタム/ピペラシリン¹²⁾を使用する。セフトジジムは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に留意する。我が国では抗緑膿菌作用を有するβ-ラクタム薬としてセフピロム、セフォゾプラン、ピアペネム、パニペネム/ベタミプロン、ドリペネムなどがあり、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(表1)。

FNに対する初期治療としてアミノグリコシドもしくは抗MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)薬を併用することは推奨されない(CQ4参照)。アミノグリコシドの併用は①敗血症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の重症感染症、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GNBが原因菌として疑われる場合に行う⁷⁾。抗MRSA薬の併用は、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が疑われる場合、④皮膚・軟部組織感染症、⑤MRSAあるいはペニシリン耐性肺炎球菌を保有している、⑥フルオロキノロン系薬の予防投与がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う場合に行う⁷⁾。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。

近年、第3世代セフェム系薬を分解する基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)やカルバペネム系薬を分解するメタロβラクタマーゼ産生菌など多剤耐性菌が出現している。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いため、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。

腸内や口腔、皮膚、泌尿生殖器には偏性嫌気性菌が常在している。好中球減少性腸炎、肛門周囲感

感染症など局所症状を伴う場合は、*Bacteroides* 属などの偏性嫌気性菌に抗菌作用をもつピペラシリン/タゾバクタム、カルバペネム系薬、セファロsporin系薬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。

これらの研究は主として高リスクの造血器腫瘍を対象とした研究に基づく。低リスクのFNで敗血症や肺炎の可能性が乏しい場合は経口抗菌薬による治療も考慮される (CQ5 参照)。

文献

- 1) Schimpff SC: Fever and neutropenia: an historical perspective. In: Rolston KVI, Rubenstein EB, editors. Textbook of febrile neutropenia. London: Martin Dunitz; 2001. pp. 1-26
- 2) Bodey GP, Elting L, Kassameli H, Lim BP. *Escherichia coli* bacteremia in cancer patients. Am J Med 1986; 81 (Suppl 1): 85-95
- 3) Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* Bacteremia. Retrospective Analysis of 410 Episodes. Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629
- 4) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-1332
- 5) Schimpff S, et al: Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284: 1061-1065
- 6) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751
- 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
- 8) Yamamura D, Gacalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1704-1708
- 9) Pizzo P, Hathorn, Hiemenz J et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. New Engl J Med 1986; 315: 552-558
- 10) Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 843-854
- 11) 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
- 12) 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

表1 経験的治療に用いる抗菌薬の用法用量

日本でFNに対する保険適用がある薬剤
セフェピム 1回2g 12時間毎 静注
メロペネム 1回1g 8時間毎 静注
ピペラシリン/タゾバクタム 1回4.5g 6時間毎 静注
日本でFNに対する保険適用はないが、十分なエビデンスが集積されている薬剤
イミペネム/シラスタチン 1回0.5g 6時間毎 静注
セフトジジム 1回1g 6時間毎 静注
日本でFNに対する保険適用はなく、エビデンスも集積途上であるが、日常臨床で使用されている薬剤
セフピロム 1回2g 12時間毎 静注
セフォゾプラン 1回1g 6時間毎 静注 もしくは1回2g 12時間毎 静注
ピアペネム 1回0.6g 12時間毎 静注 もしくは1回0.3g 6~8時間毎 静注
パニペネム/ベタミプロン 1回0.5g 6時間毎 静注
ドリペネム 1回1g 8時間毎 静注

2. 多剤耐性菌の感染対策

【多剤耐性菌の疫学】

1980年代後半頃からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などの多剤耐性グラム陽性球菌の拡散が問題視されていたが、2000年代以降には基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)などの多剤耐性グラム陰性桿菌(MDR-GNR)の検出頻度も世界的に増加し、重要な公衆衛生学的課題として認識されるに至っている。多剤耐性菌、特にMDR-GNRに有効な新規抗菌薬の開発は世界的に停滞していたが、近年ではESBLやカルバペネマーゼ(メタロ・β-ラクタマーゼを除く)などの広域β-ラクタマーゼに阻害活性を有する新規β-ラクタマーゼ阻害剤を配合したβ-ラクタム系抗菌薬が臨床で使用可能となり、その一つであるイミペネム・レボバクタムは国内でも承認を受けている¹⁾。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の2021年の公開情報を参照すると、国内の入院患者から検出された黄色ブドウ球菌の46.0%がMRSAであり、減少傾向にあるものの、依然として高率である。VREに関しては、*Enterococcus faecium*のバンコマイシン耐性率は地域差・施設差が大きいながらも2021年には全国集計でも2.6%と徐々に増加しており注意を要する。また、主にESBL産生と関連した腸内細菌目細菌の第3世代セファロスポリン耐性は2000年代以降持続的に増加しており、特に大腸菌においてその傾向が顕著であり、また、キノロン耐性の頻度も高い(2021年のセフトキサシム耐性率が26.8%、レボフロキサシム耐性率が40.4%)。日本は欧米に比べてCREの検出頻度は低く、主要な腸内細菌目細菌におけるメロペネム耐性率は1%未満であるが、悪性腫瘍患者を含めた院内伝播の事例も報告されているので施設内・地域内の動向には注意を要する²⁾。緑膿菌のメロペネム耐性率は経年的に低下傾向にあり(2021年10.3%)、かつて国内のMDR-GNRの中で最重要視されていた多剤耐性緑膿菌の検出頻度も減少傾向にある。

【多剤耐性菌がFN診療に与える影響】

多剤耐性菌が増加しているからといって全てのFN患者に対してカルバペネム系抗菌薬や併用療法を適用してしまうと、さらに高度の耐性菌の増加を招くという悪循環に陥りかねない。好中球減少を伴う造血器腫瘍患者の菌血症症例を対象とした多施設研究では、血圧低下や意識障害、人工呼吸管理の必要性などを有することが30日以内の死亡を含めた重篤な転帰の有意なリスク因子となっていたのに対して、経験的治療の段階での起因菌カバーの有無はリスク因子ではなかった³⁾。同種造血幹細胞移植レシピエントの好中球減少中の菌血症を対象とした報告でも、起因菌がESBL産生菌であった場合において経験的治療にセフェピム(ESBL産生菌に活性を有さない)を用いることは予後不良とは関連していなかった(ただし、全例が比較的軽症の菌血症であった)⁴⁾。また、悪性腫瘍患者において、ESBL産生菌や多剤耐性緑膿菌の保菌はその後の同一の耐性菌による感染症の発症リスクを高めることが報告されている⁵⁾、⁶⁾。以上から、経験的治療の段階で多剤耐性菌を考慮した治療を行うか否かは感染症の重症度や多剤耐性菌の保菌の有無などを総合的に検討して個別に判断することが適切であろう。一方で、菌血症症例において耐性菌の関与を早期に診断し、それをカバーする標的治療を行うことは予後改善につながることを期待される。近年では、血液培養陽性サンプルに対して耐性遺伝子検出を行うマルチプレックス遺伝子検査も上市されており、導入施設においては早期診断の一助となりうる⁷⁾。

【多剤耐性菌拡散を防止するための対策】

医療機関における多剤耐性菌の拡散防止策は「抗菌薬の適正使用」と「標準予防策・経路別予防策の遵守」が二本の柱となる。

抗菌薬適正使用の観点からは、感染症の治療に用いる抗菌薬を治癒が可能な範囲で「できるだけ短い期間、できるだけ狭域の薬剤」とすることが望ましい。好中球減少患者を含めた高度免疫不全患者は感染症の重症化リスクが高いが、一定の条件を満たした患者では早期に抗菌薬の投与を中止することが可能であることを示唆する研究結果が報告されている⁸⁾。また、前述の遺伝子診断技術や抗菌薬適正使用支援チームとの協力により悪性腫瘍患者の抗菌薬使用量の削減が可能となることを期待される⁷⁾。

標準予防策の中でも、患者の診察・ケアの前後などにおける確実な手指衛生の実施は多剤耐性菌拡散防止策の根幹である。医療機関全体での手指衛生の遵守率の向上が多剤耐性菌の拡散防止に貢献することは数多くの研究で報告されており、逆に、多剤耐性菌アウトブレイクが手指衛生の遵守率の低下に関連して発生することもしばしば経験される⁹⁾。多剤耐性菌が検出された患者は個室隔離の上で接触予防策を適用し、患者エリアに入る医療従事者は手袋・ガウンを着用し、聴診器や血圧計などの医療器具はできるだけ患者専用とすることが望ましい。近年では特に手指衛生の遵守率が高い医療機関において、MRSAやESBL産生菌の保菌者に対して個室隔離や接触予防策を中止しても院内伝播リスクが上昇しなかったとする報告もあるが、感染症発症と重症化のリスクが高い悪性腫瘍患者に対する適用には慎重となるのが妥当であろう^{10,11)}。

多剤耐性菌保菌の有無を調べるための積極的監視培養については、多剤耐性菌の獲得リスクが高い病歴(近い時期の海外入院歴など)がある場合や、病棟・医療機関でのアウトブレイクの状況において医療機関の感染対策部門の方針に沿って実施を検討する^{2, 12)}。その際には、対象となる多剤耐性菌を微生物検査室に伝達し、適切な選択培地を使用する必要がある。

文献

- 1) Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 295-306.
- 2) Harada S, Aoki K, Ohkushi D, et al. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2021; 21: 289.
- 3) Zimmer AJ, Stohs E, Meza J, et al. Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac240.
- 4) Ogura S, Kimura M, Takagi S, et al. Characteristics of gram-negative bacteremia during febrile neutropenia among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients on levofloxacin prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40: 941-948.
- 5) Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, et al. Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48: 647-654.
- 6) Neshet L, Rolston KV, Shah DP, et al. Fecal colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015; 17: 33-8.
- 7) Buss BA, Baures TJ, Yoo M, et al. Impact of a Multiplex PCR Assay for Bloodstream Infections With and Without Antimicrobial Stewardship Intervention at a Cancer Hospital. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5: ofy258.
- 8) Imlay H, Laundry NC, Forrest GN, et al. Shorter antibiotic courses in the immunocompromised: the impossible dream? *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29: 143-149.
- 9) Kovacs-Litman A, Muller MP, Powis JE, et al. Association Between Hospital Outbreaks and Hand Hygiene: Insights from Electronic Monitoring. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e3656-e3660.
- 10) Martin EM, Colaianne B, Bridge C, et al. Discontinuing MRSA and VRE contact precautions: Defining hospital characteristics and infection prevention practices predicting safe de-escalation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022; 43: 1595-1602.
- 11) Maechler F, Schwab F, Hansen S, et al. Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in non-critical care wards: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 575-584.
- 12) Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, et al. High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. *Am J Infect Control*. 2016; 44: e257-e259.

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
● FN に対する初期治療として抗緑膿菌活性を有する 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：96.8%)
エビデンスレベル
A
解説
<p>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の有用性は確立されているが、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) 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。</p> <p>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、両群間の全死亡率に有意差は認められず、併用療法のほう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、両群間の全死亡率に有意差は認めなかった。さらに敗血症治療の 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、両群間の全死亡率に有意差は認めず、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。</p> <p>ただし近年、セフトAzi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 産生菌に対してセファロスポリン系抗菌薬の有効性は限られる。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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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瘍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微生物として疑われる場合 <p>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</p>

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る⁴⁾。当該施設におけるフルオロキノロン耐性菌の発現頻度が低く、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300mg、1日2回静注）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、両群間の全死亡率に有意差は認められず、併用療法のほうが腎機能障害などの毒性が多く出現した⁵⁾。そのため、バンコマイシンなどの抗MRSA薬を治療開始時から併用することは、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^{6,7)}。

- 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
- ⑤MRSA、ペニシリンあるいはセファロスポリン耐性肺炎球菌を保有している場合
- ⑥即時型のペニシリンアレルギーを有している場合（シプロフロキサシン、クリンダマイシン（もしくはアズトレオナム）とともにバンコマイシンを併用する。）
- ⑦フルオロキノロン予防投与下で発症した重症粘膜炎で、かつセフトアジジムが初期治療として選択された場合

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、長期の使用では骨髄抑制が問題となる。ダプトマイシンは担がん患者のグラム陽性菌血流感染症においてバンコマイシンよりも有用であったとの報告があるが⁹⁾、FN初期治療に関するエビデンスは乏しい。リネゾリドおよびダプトマイシンの併用については、VREの感染が疑われるなど限定された状況においてのみ検討すべきと考えられる。

文献

- 1) Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 29;(6):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 2014 Jan 7;(1):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 Sep;38(9):1773-85.

4) 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(9):1146.

5) 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 Jan 14;(1):CD003914

6) 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 Feb 15;52(4):e56-93.

7) NCCN clinical practice guideline in oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021)

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(5):597.

9) Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(2):182-186.

CQ5
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
● 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、経口抗菌薬による外来治療は可能である。(推奨の強さ：2，合意率：93.5%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>FN 患者の標準的管理法は入院での経静脈治療であるが、FN 時にただちに診察を含む重症化のリスク評価を行い、低リスクと判断された患者については、外来治療が代替となるか否か検討されてきた。重症化するリスクが低い 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⁾。これら 6 つの研究では、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²⁻⁷⁾。また、2018 年の ASCO/IDSA ガイドラインでも、重症化するリスクが低い FN 患者を対象とした外来治療と入院治療とを比較した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⁸⁾。</p> <p>ただし、重症化するリスクが低い FN 患者を正確に選別する評価方法はなく、低リスクと考えられた FN 患者の 9%がその後重症化したとの報告²⁾もあるため、抗菌薬の初回投与後は外来で全身状態を一定時間観察し、その後の外来治療中も十分な経過観察が必要である⁸⁾。また、RCT として行われた研究は、対象患者や治療法にばらつきがあるため、FN 患者の外来治療を検討する際は、①急変時の診療体制の整備、②患者が指示に従って来院できる、③来院に要する時間時間、④同居者・介護者の有無、⑤本人の意向なども勘案する⁸⁾。</p> <p>重症化するリスクが低い FN 患者に対して、フルオロキノロンの予防投与を受けていない場合、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ジジム単剤療法、タゾバクタム/ピペラシリン+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され、同等の治療効果が示された^{5,9,10)}。また、複数のメタアナリシスにおいても、経口抗菌薬治療は、経静脈抗菌薬治療と比較して、治療失敗率や死亡率に有意差を認めなかった^{1,11)}。これらの結果から、重症化するリスクが低い FN 患者に対して、経口抗菌薬は治療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を行って低リスクであることの確認が必要である。</p> <p>これまで十分検討されている経口抗菌薬治療には、シプロフロキサシン (NCCN ガイドラインでは 500-750mg を 12 時間毎投与) とアモキシシリン/クラブラン酸 (NCCN ガイドラインでは 875mg/125mg を 12 時間毎投与) の併用療法がある¹²⁾。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 200mg を 1 日 3 回投与、アモキシシリン/クラブラン酸 (250mg/125mg) を 1 日 3-4 回投与であり、海外の報告とは用法用量が異なる。</p> <p>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が、経静脈抗菌薬治療との比較で同等の有効性が報告されたが^{13,14)}、シプロフロキサシンはグラム陽性菌に</p>

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、同等の治療成功率と有害事象が少ないことが示されたが、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^{15,16)}。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日常診療で用いられることが多く、いまだ十分に検証されていないものの、重症化するリスクが低いFN患者に対するレボフロキサシン単剤(500mg 1日1回投与)の有効性を示唆する報告もある^{17,18)}。

以上より、広域経口抗菌薬治療としてフルオロキノロン単剤療法はエビデンスが十分でなく、経口抗菌薬治療としてシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用(またはレボフロキサシン)が推奨される。しかし、病態や過去の細菌培養の結果、各地域・施設の起炎菌・耐性菌の状況に応じて選択する。また、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一方で、低リスクであっても外来で経口抗菌薬治療を行った患者の15-20%では初期治療が奏効せず入院治療が必要となる点³⁾や、消化器症状などの有害事象のために治療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い点に留意する¹¹⁾。

重症化するリスクが低いFN患者に対して経口抗菌薬治療は可能だが、FN時にただちに担当医が重症化のリスク評価を行い低リスクかどうか確認すること、治療開始後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) [Teuffel O](#), [Ethier MC](#), [Alibhai SMH](#), [Beyene J](#), [Sung L](#): Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-2365
- 2) [Talcott JA](#), [Yeap BY](#), [Clark JA](#), [Siegel RD](#), [Loggers ET](#), [Lu C](#), [Godley PA](#): 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](#), [Giordano SH](#), [Trent JC](#), [Cooksley C](#), [Avritscher EB](#), [Shih YC](#), [Ensor J](#), [Bekele BN](#), [Gralla RJ](#), [Talcott JA](#), [Rolston K](#): Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606-611
- 4) [Girmenia C](#), [Russo E](#), [Carmosino I](#), [Breccia M](#), [Dragoni F](#), [Latagliata R](#), [Mecarocci S](#), [Morano SG](#), [Stefanizzi C](#), [Alimena G](#): 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](#), [O'Reilly SM](#), [Clark PI](#), [Kelly V](#), [Marshall E](#): 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](#), [Trigo JM](#), [Colomer R](#), [Perea S](#), [Gomez C](#), [Ruiz A](#), [Garcia-Carbonero R](#), [Cortes-Funes H](#): 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, Aziz Z, Khan MA: 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) Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR: Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-1453
 - 9) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA: 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
 - 10) Kern WV, Cometta A, De Bock R, [Langenaeken J](#), [Paesmans M](#), [Gaya H](#): 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
 - 11) Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S: Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. CD009031.
 - 12) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
 - 13) [Petrilli AS](#), [Dantas LS](#), [Campos MC](#), [Tanaka C](#), [Ginani VC](#), [Seber A](#): 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
 - 14) 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
 - 15) Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, de Bock R, Paesmans M, Viscoli C, Calandra T: 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
 - 16) Rolston KV, Frisbee-Hume SE, Patel S, Manzullo EF, Benjamin RS: Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer* 2010; 18:89-94
 - 17) He L, Zhou C, Zhao S, Weng H, Yang G: Once-daily, oral levofloxacin monotherapy for low-risk neutropenic fever in cancer patients: a pilot study in China. *Anticancer Drugs* 2015; 26:

359-62

- 18) Mogi A, Sasaki H, Nakashima Y, Chinen S, Ishizu M, Tanaka T, Takata T, Takamatsu Y: Efficacy of oral levofloxacin monotherapy against low-risk FN in patients with malignant lymphoma who received chemotherapy using the CHOP regimen. *J Clin Exp Hematop* 2020; 60: 73-77

パンダシカコレスト用

CQ6
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 discontinuation は可能か？
推奨
●末梢血好中球数が $500/\mu\text{l}$ に回復する以前に解熱し、全身状態が安定していれば抗菌薬の discontinuation が可能である。しかし抗菌薬の中止・変更後、発熱の再燃に対しては迅速な対応が求められる。(推奨の強さ：2，合意率：1回目 58.1%，2回目 100.0%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>広域抗菌薬の長期使用は薬剤耐性菌の出現や新たな感染のリスクを伴うため、FN 診療においても解熱後に一旦開始された抗菌薬の中止 (discontinuation) や、広域抗菌薬から狭域抗菌薬への変更 (de-escalation) は antimicrobial stewardship の観点から重要な課題であった。抗菌薬の長期投与を回避することにより、耐性菌やクロストリジオイデス・ディフィシルならびに真菌等の難治性感染症合併のリスク低減につながる可能性がある。変更 (de-escalation) に関する研究は殆ど行われていないため十分なエビデンスが無いことより、本稿では主に中止 (discontinuation) について解説する。</p> <p>FN 治療により解熱したときに、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に回復していれば抗菌薬投与は中止できるが、IDSA (Infectious Diseases Society of America) や ESMO (European Society for Medical Oncology) のガイドラインでは、好中球数が $500/\mu\text{l}$ に到達するまで FN 治療を続行することが推奨されてきた^{1,2)}。RCT (randomized control study) として、FN 治療の中止時期を、好中球数 $500/\mu\text{l}$ に回復した時点と、好中球数が $500/\mu\text{l}$ に回復していなくとも解熱および臨床症状が改善した時点の2群に振り分け、発熱の再燃、新たな感染症の発症および死亡率の上昇を指標に比較した結果、有意差を認めなかった報告がある³⁾。その後 FN において安全かつ有効な抗菌薬の適切な投与期間を検討した大規模な historical cohort 研究⁴⁾では、ECIL-4 (Fourth European Conference on Infections in Leukemia) 提唱のガイドライン⁵⁾に従い早期に抗菌薬投与を中止したグループ (446 エピソード) と、従来基準である好中球数回復を待って中止したグループ (512 エピソード) を比較した。ECIL-4 ガイドラインでは発熱の感染病巣や原因菌が不明 (FUO: fever of unknown origin) の場合、少なくとも 48 時間解熱が持続し、72 時間以上、患者の全身状態が安定していれば empiric に開始された抗菌薬を中止することを可能としている。ただし抗菌薬の中止後、24 時間ごとの患者のアセスメントを行い、もし発熱の再燃があれば迅速に血液培養等の細菌学的評価を実施し、empiric 治療を再開することを条件としている。その結果、血液培養陽性例は、早期抗菌薬中止グループが従来中止タイミングのグループより多かったものの (46.9% [209/446] vs 30.5% [156/512]; $p < 0.001$)、敗血症性ショック (4.7% [21/446] vs 4.5% [23/512]; $p = 0.878$) および感染症に関連する ICU への入室 (4.9% [22/446] vs 4.1% [21/512]; $p = 0.424$) の頻度に差はなかった。しかし、感染症関連死は早期抗菌薬中止グループにおいて低下し (0.4% [2/446] vs 1.8% [9/512]; $p = 0.058$)、抗菌薬総暴露日数も有意に減少していた (17 vs 24; $p < 0.001$)。このデータは、早期の抗菌薬中止は有効</p>

でありかつ安全であることを示唆している。これらの他にも FN 治療後の抗菌薬 discontinuation に関する報告がありレビューされている⁶⁾。

感染症に対する抗菌薬の治療期間はエビデンスに基づいて、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。これらの病原体の感染が診断に至っていない場合、治療の中断により再燃する可能性が残る。FN ではしばしば血液培養が陽性になることがあるため、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 28~42 日間の治療を要する。

欧米では耐性菌の出現に警鐘を鳴らし、FN においても抗菌薬の選択や治療期間を慎重に考える必要性が指摘されていた⁷⁾。わが国でもグラム陽性球菌における MRSA の他、グラム陰性桿菌における ESBL 産生菌、Amp-C 産生菌およびカルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)等多剤耐性菌の拡がり認められる。解熱後早期に、予防投与として FN 発症前に使用していた経口抗菌薬 (フルオロキノロン:FQ) に戻すことを推奨する論文もあるが、FQ 予防投与そのものが FQ 耐性菌を誘導・選択するリスクを伴うことを示す報告もある。FN での抗菌薬中止 (discontinuation) もしくは FN 発症前に行われていた予防投薬への変更 (本稿では discontinuation とする) は antimicrobial stewardship 実践の一環でもあるが、中止後にバイタル等の変化を注意深く観察するとともに、発熱の再燃が認められれば再度 FN として適切な抗菌薬の選択を行い、治療を再開する準備を怠ってはならない。

本 CQ は、作成者により「推奨の強さ」が「1」で提案されていた。一度目の投票では意見が集束せず合意に至らなかった。第 1 回投票後に議論を重ね、「推奨の強さ」の提案を「2」に変更して二度目の投票を行い、合意に至った。

文献

- 1) 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 52: e56-e93, 2011.
- 2) Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 27 (suppl 5): v111-v118, 2016.
- 3) Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol 4: e573-e583, 2017.
- 4) Verlinden A, Jansens H, Goossens H et al. Safety and efficacy of antibiotic de-escalation and discontinuation in high-risk hematological patients with febrile neutropenia: a single-center experience. Open Forum Infect Dis 9: ofab624, 2021 (eCollection 2022 Mar).
- 5) 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 98: 1826-1835,

2013.

- 6) Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis* 9: 1-17, 2022.
- 7) EL 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*, Article ID 945769, 2015.

パンパシフィック・コンピュータ

CQ7
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
● 広域抗菌薬による初期治療開始後 3-4 日経過して FN が持続しているものの発熱以外に所見がなく、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、抗菌薬の変更や追加をせずに、同一抗菌薬を継続することは可能である。(推奨の強さ：2，合意率：87.1%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>FN に対して広域抗菌薬開始後に 3-4 日目以降も FN が持続する場合には、血液培養や症状に応じた検査を行い、感染源や病原体を再精査することが重要である。感染臓器や病原体が確認された場合には、それに応じて治療内容を修正する。<i>Clostridioides difficile</i> 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。その他、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には、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が検討される。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。</p> <p>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 日と報告されており¹⁾、経験的な広域抗菌薬開始後 3-4 日の時点では、抗菌薬が効いていても、まだ解熱していない可能性も考えられる。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後、72-96 時間後に発熱が持続した 165 名を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、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) で両群間に差は認めなかった。全死亡率はバンコマイシン群で 12%、プラセボ群で 10% (P = 0.23)、有害事象はバンコマイシン群で 10%、プラセボ群で 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 つの試験では FN に対してイミペネム/シラスタチンを開始 72-96 時間後に発熱が持続した 114 名を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%、46.6%、全死亡率は 10.7%、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て検証しても、全死亡率、感染症関連死亡率、解熱率はいずれも両群間で差を認めなかった。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 名の患者で検証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などの抗 MRSA 薬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⁾。</p>

7)。

持続する FN に対してほかの β ラクタム系抗菌薬への変更、アミノグリコシドあるいはフルオロキノロンの追加、グリコペプチド以外の抗 MRSA 薬の追加などの二次治療の有用性を検証した前向き研究は検索されなかった。日本 FN 研究会の 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 日目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 ラクタムへの切り替えや、単剤群においてはアミノグリコシドを追加するといった治療薬の変更を行った。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、安全性を報告し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⁾。しかし、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 ラクタム系抗菌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、考察から、広域抗菌薬による初期治療開始後 3-4 日経過して FN 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、抗菌薬の変更や追加をせずに、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, Rtstein 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 Aug 15;43(4):447-59.
- 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 Aug 1;37(3):382-9. Epub 2003 Jul 22.
- 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 Jun;45(6):843-9.
- 4) Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004 Feb;30(1):119-26.
- 5) 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 Dec;76 Suppl 2:35-40.
- 6) 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 Mar;84(3):231-6.
- 7) Nováková IR, Donnelly JP, Verhagen CS, De Pauw BE. Teicoplanin as modification of initial empirical therapy in febrile granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Jun;25(6):985-93.
- 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

Jul 15;39 Suppl 1: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 Aug;47(8):1618-23

パンダシキコメイト用

CQ8
<p>初期治療開始後 3～4 日経過しても FN が持続し、全身状態が不安定な場合にはどのような抗菌薬治療が推奨されるか？</p>
推奨
<p>①より広域な β ラクタム薬への変更を検討する。(推奨の強さ：1，合意率：71.0%)</p> <p>②多剤耐性グラム陰性桿菌の関与の可能性がある場合(保菌患者や多剤耐性菌検出率の高い施設など)はアミノグリコシド系抗菌薬等の併用も検討する。(推奨の強さ：1，合意率：74.2%)</p> <p>③カテーテル関連血流感染症や軟部組織感染症などグラム陽性球菌の関与が疑われる場合には抗 MRSA 薬の併用も検討する。(推奨の強さ：2，合意率：74.2%)</p> <p>④β ラクタム系抗菌薬の長時間点滴投与 (prolonged infusion) も選択肢となる。(推奨の強さ：2，合意率：96.8%)</p>
エビデンスレベル
<p>①C</p> <p>②C</p> <p>③C</p> <p>④C</p>
解説
<p>ここでは、全身状態が不安定な場合として、敗血症性ショックなど血行動態が不安定な状況を念頭に置いた推奨としている。ただし、その様な場合は初期治療開始 3～4 日を待たずに上記推奨内容の速やかな実施も検討する。深在性真菌症のリスクがある場合には抗真菌薬の投与についても考慮する。(CQ9 参照) FN では複数の感染症が合併している場合も多く¹⁾、判明している感染源に対する適切なマネジメント下でも他の感染症を合併している可能性に注意する。</p> <p>初期治療開始後 3～4 日経過した時点での抗菌薬変更に関する臨床研究はなく、以下に紹介する研究は初期治療としての併用療法を評価しており、これらの結果を本 CQ にそのまま外挿できない点に注意が必要である。</p> <p>敗血症と診断された際に抗菌薬投与開始までに 1 時間以上を要する場合、予後が悪化することが示されている²⁾。また、FN 患者のグラム陰性桿菌血流感染症において、感受性のある抗菌薬が経験的治療のレジメンに含まれていない場合、予後が有意に悪くなることが複数の研究で報告されている^{2,3,4)}。</p> <p>1983-2012 年までの 71 研究のメタ解析では β ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬の併用は β ラクタム系抗菌薬単剤治療と比較しても予後の改善は示されておらず⁵⁾、多くのガイドラインで経験的治療として β ラクタム系抗菌薬単剤治療が推奨されている。したがって、まずはより広域な β ラクタム系抗菌薬への変更を検討する。このメタ解析以降、薬剤耐性菌検出率の高い地域における複数の研究で経験的治療としてのアミノグリコシド系抗菌薬などとのグラム陰性桿菌を念頭においた多剤併用療法は予後を改善する可能性が指摘されている^{3,6,7)}。このため特に多剤耐性グラム陰性桿菌検出率の高い地域や、多剤耐性グラム陰性桿菌が関</p>

与する可能性が高い状況下（保菌している場合など）ではアミノグリコシド系抗菌薬等との併用も選択肢となる。

グラム陽性菌血流感染症に関しては FN の経験的治療においてカバーされていなくても予後が悪化しないとの報告⁴⁾があるものの、本 CQ のような全身状態が不安定な場合、特にカテーテル関連血流感染症・軟部組織感染症が疑われる場合などには抗 MRSA 薬の追加を検討してもよいと考える。しかし併用開始前に血液培養等の培養検査を提出し、その結果が陰性であれば速やかな中止を検討する。

また、重症患者に限定した検討ではないが、急性骨髄性白血病への薬物療法における FN もしくは造血幹細胞移植患者における FN において β ラクタム（9 割以上はタゾバクタム・ピペラシリン）系抗菌薬を 4 時間かけて投与した群は 30 分投与群よりも奏効率が有意に高いことが RCT で示されている⁸⁾。同様に後方視的検討ではあるが、メロペネムでも 4 時間投与が 30 分投与よりも治療成功率が良いとの報告がある⁹⁾。一方、セフェピムを用いた少数例での検討では 72 時間以内の解熱率に有意差がなかったという報告もあり¹⁰⁾、メタ解析でも一致した結論は得られていない¹¹⁾。しかし、これらの結果からは β ラクタム系抗菌薬の長時間投与を試すことも選択肢となり得るといえることがわかる（表 1）。なお、この際、初回投与は必ず通常の bolus 投与を行うことが求められる¹²⁾。メロペネムやイミペネム・シラスタチンなどのように室温での安定性の問題から添付文書上溶解後の使用可能時間が限定されている薬剤もあり注意する。

表 1 発熱性好中球減少患者への β ラクタム系抗菌薬の長時間点滴投与に関する研究

研究 対象	治療方法	効果	研究デザイン
スペイン (2007-2010, n=164) (9) HSCT、AML 寛解導入療法	MEPM 4 時間 vs 30 分点滴静注	5 日後治療成功率 68.4% vs 40.9% (p=0.001)	単施設後方視的観察研究
イスラエル (2015-17, n=105) (8) HSCT、AML	P/T or CAZ 4 時間 vs 30 分点滴静注	4 日後治療反応率 74.4% vs 55.1% (p=0.044)	単施設非盲検ランダム化比較試験
米国 (2011-12, n=63) (10) 成人悪性腫瘍治療中	CFPM 3 時間 vs 30 分点滴静注	72 時間以内の解熱 67% vs 70% (p=0.99)	単施設非盲検ランダム化比較試験

HSCT: 造血幹細胞移植、AML: 急性骨髄性白血病

MEPM:メロペネム、P/T:タゾバクタム・ピペラシリン、CAZ:セフトアジジム、CFPM:セフェピム

文献

- 1) Neshher L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014;42(1):5-13.
- 2) Mokart D, Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, et al. Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1173-4.
- 3) Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargos J, Ladino A, et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients

with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(2):e0174421.

4) Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1068-74.

5) Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD003038.

6) Albasanz-Puig A, Gudiol C, Puerta-Alcalde P, Ayaz CM, Machado M, Herrera F, et al. Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(8):e0004521.

7) Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1463-71.

8) Ram R, Halavy Y, Amit O, Paran Y, Katchman E, Yachini B, et al. Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum beta-Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;67(8):1153-60.

9) Feher C, Rovira M, Soriano A, Esteve J, Martinez JA, Marco F, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2556-62.

10) Wrenn RH, Cluck D, Kennedy L, Ohl C, Williamson JC. Extended infusion compared to standard infusion cefepime as empiric treatment of febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):170-5.

11) Ishikawa K, Shibutani K, Kawai F, Ota E, Takahashi O, Mori N. Effectiveness of Extended or Continuous vs. Bolus Infusion of Broad-Spectrum Beta-Lactam Antibiotics for Febrile Neutropenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6).

12) De Waele JJ, Lipman J, Carlier M, Roberts JA. Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(5):461-3.

CQ9
<p>初期治療開始後 3～4 日経過して FN が持続する場合、抗真菌薬の empiric therapy と pre-emptive therapy のどちらを選択するか？</p>
推奨
<p>①抗糸状菌活性を有さない抗真菌薬投与下では、全身状態不良時、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査や CT 検査を速やかに実施出来ない場合には empiric 治療が優先されるが、それ以外は pre-emptive 治療が優先される。（推奨の強さ：1，合意率：87.1%）</p> <p>②抗糸状菌活性を有する抗真菌薬投与下では、微生物学的検査や non-culture based test、画像検査を実施するとともに交叉耐性のない抗真菌薬への速やかな変更や併用を検討する。（推奨の強さ：2，合意率：83.9%）</p>
エビデンスレベル
<p>①A</p> <p>②D</p>
解説
<p>深在性真菌症（IFI）の予後改善には早期からの治療開始が重要であり^{1,2,3)}、臨床背景や身体所見、微生物学的検査の他、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査（GM 検査）や β-D グルカン検査などの non-culture based test や画像検査なども参考にした確定診断前の治療開始が推奨されている⁴⁾。この場合の治療戦略として、広域抗菌薬不応の発熱が続いた時点で抗真菌薬治療を開始する empiric 治療（経験的治療）と、non-culture based test や CT 所見などの臨床情報を参考に抗真菌薬治療を開始する pre-emptive 治療（早期治療）が実施されてきた。</p> <p>本 CQ の empiric therapy や pre-emptive therapy が適応となる対象患者は IFI の高リスク症例であり、このような症例には、抗真菌薬の予防投与が推奨されている。（CQ15 参照）予防や治療に用いている抗真菌薬の内容によって、ブレイクスルーする IFI に傾向がある。本 CQ では（A）抗糸状菌活性のない抗真菌薬投与下（フルコナゾールなど）、（B）抗糸状菌活性のある抗真菌薬投与下（抗糸状菌作用アゾール系抗真菌薬、エキノキャンディン系抗真菌薬、ポリエン系抗真菌薬）に分けて考える。</p> <p>（A）抗糸状菌活性のない抗真菌薬投与下（フルコナゾールなど）</p> <p>抗糸状菌活性のない抗真菌薬投与下では侵襲性アスペルギルス症が最も問題となる⁵⁾。表 1 に現在までに行われた empiric 治療と pre-emptive 治療の比較研究を示す。当初 pre-emptive 治療群での IFI 罹患率増加が懸念されたが、empiric 治療群にも GM 抗原/PCR 検査や CT 検査を実施したところ、両群での IFI 罹患率に差がなく、生存率も変わらないことが示されている^{6,7)}。D-INDEX※を用いた国内からの報告でも empiric 治療の開始時期を遅らせても予後を悪化させずに抗真菌薬投与量を減らすことができることが示された⁸⁾。なお、表 1 の研究の多くは週 2 回の GM 検査や PCR 検査など国内の日常診療とは異なる研究デザインである点には注意を要する。これらの結果から、全身状態が不安定で GM 抗原検査や CT の結果を待てない場合や、GM 抗原検査や β-D グルカン検査、CT 検査を行えない状況もしくは結果が速やかに得ら</p>

れない場合は経験的治療が優先されるが、それ以外の状況下では抗真菌薬適正使用やコストの観点からは pre-emptive 治療が優先される。

(B) 抗糸状菌活性のある抗真菌薬投与下（ポリコナゾールやボサコナゾール、イサブコナゾール、エキノキャンディンなど）

抗糸状菌薬投与中の場合、ブレイクスルーする真菌は相対的にムーコルやアゾール系抗真菌薬に耐性傾向を有するアスペルギルスによる感染症の頻度が高くなり、フルコナゾール投与時とは異なる傾向がある^{9, 10)}。また、抗糸状菌薬投与下ではアスペルギルス GM 抗原検査や β -D グルカン検査の感度が低下したり、偽陽性率が高くなることも知られている^{11, 12, 13)}。ムーコル以外にもフザリウムやスケドスポリウム等の糸状菌、トリコスポロン¹⁴⁾やロドトルラ¹⁵⁾などの酵母様真菌の他、アゾール耐性のアスペルギルス隠蔽種などにも注意が必要となる。これらの確定診断には培養検査が必須となるため、確定診断に必要な追加精査や微生物学的検査の重要性が増す。このような抗糸状菌予防薬のブレイクスルーが疑われる状況下における治療戦略として、表 1 に示したような empiric/pre-emptive 治療を比較する大規模研究は行われていない。このため、エビデンスに基づく推奨は困難である。抗糸状菌薬投与中の場合、ブレイクスルーする真菌は相対的にムーコルやアゾール系抗真菌薬に耐性傾向を有するアスペルギルスによる感染症の頻度が高くなり、フルコナゾール投与時とは異なる傾向がある^{9, 10)}。最近の Real World Data でも、抗糸状菌作用を有するアゾール系抗真菌薬をブレイクスルーする病原体にはアスペルギルス、ムーコルのほか、カンジダ、フザリウムや Endemic fungi など多岐に渡ることが示されている²⁰⁾。また、スケドスポリウム等の糸状菌、トリコスポロン¹⁴⁾やロドトルラ¹⁵⁾などの酵母様真菌の他、アゾール耐性のアスペルギルス隠蔽種などにも注意が必要となる。これらの確定診断には培養検査が必須となるため、確定診断に必要な追加精査や微生物学的検査の重要性が増す。一方、抗糸状菌薬投与下ではアスペルギルス GM 抗原検査や β -D グルカン検査の感度が低下したり、偽陽性率が高くなることも知られている^{11, 12, 13)}。(場所を移動しました)ブレイクスルーが疑われた場合に投与中の抗真菌薬から交叉耐性のない抗真菌薬への変更や交叉耐性のない抗真菌薬との併用が推奨される⁹⁾。最終的に診断がついた場合は標的治療へと変更する。

表1 経験的治療(ET 群)とPre-emptive 群(PET 群)の比較研究

	研究 対象 研究 デザイン	Pre-emptive 群 治療開始閾値	評価指標	結果	備考
①	欧州(1998- 2001) ^{a 16)} N=403 同種移植 RCT	汎真菌 PCR 陽性 or 120 時間 以上の広域抗菌薬 不応 FN (PET 群の方が治療 開始が早い)	100 日以 内の IFI 発 症率	ET 群 Proven 16, Probable 1 PET 群 Proven12, Probable4	抗真菌薬投与割合 ET 群 37%, PET 群 57% p<0.0001 30 日死亡率 ET 群 6.3%, PET 群 1.5% p=0.015 (100 日死亡は差なし)
②	フランス(2003- 06) ^{b17)} N=293 血液腫瘍患者 RCT	4 日以上 の広域抗 菌薬不応 FN+IFI を疑う臨 床所見 or CT 所見 or GM 抗 原陽性	好中球回 復 2 週後 生存率	ET 群 97.3% PET 群 95.1% 非劣勢	IFI ET 群 2.7% PET 群 9.1% p<0.02 費用 ET 群 2252 ユーロ, PET 群 1475 ユーロ
③ ※	シンガポール (2006-7) ^{c 18)} N=52 血液腫瘍患者 RCT	GM 抗原 2 回陽性 +IFI を疑 う CT 所見	抗真菌薬 投与割合	ET 群 11 例 PET 群 9 例 P=0.57	12 週生存率 ET 群 84% PET 群 85.2%
④ ※	オーストラ リア (2005-09) ^{d 6)} N=240 急性白血 病(同種 移植 or 寛解導 入) RCT	Probable/ possible IA or 広 域抗菌薬 不応 FN 持続下 で GM/ PCR 陰 性→CT で IA 疑 いの場 合治療 開始	26 週以 内の抗 真菌薬 治療割 合	ET 群 34% PET 群 16% p=0.004	全死亡、IA 関連死差なし ET 群 proven 1 のみ PET 群 proven 1, probable 16, possible 6 有意差あり ET 群で実施した GM/PCR を 適用すると ET 群の probable 11, possible 5 と両群で差 なし
⑤ ※	スペイン (2007- 09) ¹⁹⁾ -過去の 研究の 比較	臨床上 的、画像 、GM 抗 原検査 等の臨 床的診 断で治 療開始	複合エン ドポ イント 達成割 合	ET 群 33.9% PET 群 36.5%	費用 ET 群 17789 ユーロ、 PET 群 11910 ユーロ
⑥ ※	欧州 (2012- 15) ^{e 7)} N=549 AML、 MDS の 寛解導 入もし くは再 寛解導 入、骨 髄破 壊的 移植 RCT	GM 陽性 、胸部 画像陽 性所見 、培養 からア スペル ギルス の検出 時	42 日全 生存率	ET 群 93.1% PET 群 96.7% PET 群 非劣勢	84 日目の全生存率も差なし IFI(proven/probable) ET 群 6.6% PET 群 7.7% 抗真菌薬投与 ET 群 63%

					PET 群 27%(p<0.001)
その他	日本(2013-17) ^{f8)} N=413 血液腫瘍患者 RCT	GM、β-D グルカン、胸部画像所見のいずれかの陽性所見もしくは D-INDEX>5500 ^h で治療開始(ET 群) (Empiric 治療開始閾値を上げる戦略)	Probable/ Proven IFI	ET 群 2.5% DET 群 0.5% DET 群非劣勢	生存率差なし 費用 ET 群 15.8 万円 vs DET 群 5.9 万円 (p<0.001)

Empiric 治療はいずれの研究でも広域抗菌薬開始 3-5 日間不応の FN に対して抗真菌薬治療開始という戦略
※の研究では週 2 回の GM 抗原検査が行われており、国内の一般的な検査回数とは異なる

a フルコナゾール/経口アムホテリシン B による予防

b 経口アムホテリシン B/フルコナゾール/イトラコナゾールによる予防

c 抗カンジダ予防

d 予防内容 フルコナゾール/イトラコナゾール予防 64%、ボリコナゾール/ボサコナゾール/リボソーマルアムホテリシン B 予防 8%

e エキノキャンディン系抗真菌薬や抗糸状菌作用抗真菌薬、ポリエン系抗真菌薬投与症例は除外

f フルコナゾールによる予防

g 複合エンドポイント: 以下の5ポイントを達成

- ベースラインのIFIの治療が成功したこと
- 治療中または治療終了後7日以内にブレイクスルーIFIが発生しなかったこと
- 治療終了後7日間の生存
- 薬剤関連毒性または効果不足によるATの早期中止がなかったこと
- 好中球減少時の発熱の消失(少なくとも48時間38°C以下)

h D-INDEX: 好中球数をプロットして描かれる曲線と 500/ μ L で水平に引いた直線で囲まれた面積。

i EORTC/MSG criteria の proven/probable/possible 基準

ET: empiric therapy, PET: pre-emptive therapy, RCT: ランダム化比較試験, AML: 急性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, IFI: 深在性真菌症, FN: 発熱性好中球減少症, IA: 侵襲性アスペルギルス症, GM: アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査, DET: D-INDEX ガイド下治療

Proven (確診例)

Probable (推定診断例)

Possible (疑い例)

文献

- 1) Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25-31.
- 2) Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):373-9.
- 3) Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):503-9.
- 4) 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: 協和企画; 2016.
- 5) Neshar L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection.* 2014;42(1):5-13.
- 6) Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(6):519-28.
- 7) Maertens J, Lodewyck T, Peter Donnelly J, Chantepie S, Robin C, Blijlevens N, et al. Empiric versus pre-emptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis: a randomized trial of the European organization for Research and Treatment of cancer (EORTC 65091). *Clin Infect Dis.* 2022.
- 8) Kanda Y, Kimura SI, Iino M, Fukuda T, Sakaida E, Oyake T, et al. D-Index-Guided Early Antifungal Therapy Versus Empiric Antifungal Therapy for Persistent Febrile Neutropenia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(8):815-22.
- 9) Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1621-30.
- 10) Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(11):1619-21.
- 11) Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1762-9.
- 12) Duarte RF, Sanchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patino B, Fernandez de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1696-702.
- 13) Chang E, Kim TS, Kang CK, Jun KI, Shin D, Koh Y, et al. Limited Positive Predictive Value of beta-d-Glucan in Hematologic Patients Receiving Antimold Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa048.
- 14) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Nakamura S, Nagi M, Yamagoe S, et al. Micafungin Breakthrough Fungemia in Patients with Hematological Disorders. *Antimicrob Agents*

Chemother. 2018;62(5).

- 15) Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer. *J Infect.* 2012;64(1):68-75.
- 16) Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemar J, Ljungman P, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(7):553-61.
- 17) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1042-51.
- 18) Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RT, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis.* 2011;15(5):e350-6.
- 19) Martín-Peña A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, Espigado I, de Pipaón MR, Falantes J, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4664-72.
- 20) Nguyen, M Hong, Ostrosky-Zeichner, et al: Real-world Use of Mold-Active Triazole Prophylaxis in the Prevention of Invasive Fungal Diseases: Results From a Subgroup Analysis of a Multicenter National Registry, *Open Forum infectious diseases*10(9), 2023

CQ10
発熱性好中球減少症（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
● FN を発症した患者に対して、G-CSF の治療的投与を一律には行わないことを推奨する。重症化リスクを有する場合には、G-CSF の使用を考慮する。（推奨の強さ：2，合意率：83.9%）
エビデンスレベル
C
解説
<p>好中球が減少した後に G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）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各種ガイドラインでは G-CSF 投与を推奨していない¹⁻³⁾。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く、本ガイドライン改訂第 2 版以降に発表された論文も無い。第 2 版では「FN を発症した患者に対して、G-CSF の治療的投与は推奨されない。」としていたが、実臨床に関する国内アンケート調査では遵守率は 35.4% の低率に留まっていた⁴⁾。</p> <p>FN 患者に対する G-CSF/GM-CSF（granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 国内未承認）の治療に関する臨床試験のメタ解析のうち 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/GM-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⁵⁾。8 つの臨床試験のメタ解析でも G-CSF 投与群と非投与群の間で FN による死亡率 (risk ratio (RR) : 0.71 (95%CI : 0.44-1.15)) に有意差は証明されなかった⁶⁾。G-CSF を投与する利点として、好中球減少の回復が早く、解熱までの時間が短いため、抗菌薬の投与期間が短縮した。その結果、10 日以上長期入院する患者の割合が減少した。上記メタ解析に含まれていない 53 例の固型がん患者を対象とした抗菌薬と G-CSF 併用の有無で比較した RCT でも死亡率に差はみられなかった⁷⁾。但し、以上の解析では敗血症を伴う FN 例のサブグループに特化した解析はなされていない。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・感冒様症状が多い⁵⁾。また、G-CSF による好中球減少の回復時に、肺炎合併例などで急性肺障害や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を伴う呼吸状態の悪化のリスクを伴う⁸⁾。以上のように、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、FN に対して G-CSF の治療的投与を一律には行わないことを推奨する。FN 発症前から既に予防的 G-CSF が投与中の場合には、NCCN ガイドライン³⁾では G-CSF の継続投与を推奨している。</p> <p>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⁸⁾、高リスク因子を有している場合には、ASCO²⁾や NCCN ガイドライン³⁾では、FN の治療に G-CSF の併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、肺炎等</p>

の臨床的に確認された感染症の合併例，低血圧，敗血症による多臓器不全，深在性真菌症，FNの既往などがある³⁾。投与は nadir 後，好中球数回復まで継続する。

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 の受容体を有しているため¹⁰⁾，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 の使用は，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，抗菌薬投与期間の短縮を認めた¹¹⁾。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

- 1) 日本癌治療学会: G-CSF 適正使用ガイドライン (2022 年 10 月改訂 第 2 版), 2022
- 2) 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.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 1.2022) Hematopoietic Growth Factors
- 4) Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, et al. A questionnaire survey on evaluation for penetration and compliance of the Japanese Guideline on Febrile Neutropenia among hematology-oncology physicians and surgeons. Support Care Cancer. 2021;29(11):6831-6839.
- 5) Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, et al: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003039.
- 6) Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al: Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer 2002; 10: 181-188.
- 7) Er O, Coskus HS, Altinbas M, et al. Meropenem +/- granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenic patients with cancer: prospective randomized study. J Chemother 2004;16:288-292,
- 8) Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol., 2019;98(5):1051-1069.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.

CQ11
<p>どのような場合にサイトメガロウイルス再活性化のスクリーニングを行うことが推奨されるか？</p>
推奨
<p>●リンパ系腫瘍の化学療法後の発熱で抗細菌薬及び抗真菌薬の治療を行っても解熱しない場合には、サイトメガロウイルス再活性化のスクリーニングを行うことが推奨される。特にリンパ球数減少及びリンパ球機能抑制が重度の場合には推奨される。(推奨の強さ：2, 合意率：93.5%)</p>
エビデンスレベル
C
解説
<p>成人において臓器あるいは造血幹細胞移植レシピエント及び HIV 感染者における感染症とされていたサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) 感染症は新規抗がん薬の多様化と共に一定の頻度で認められるようになってきている。HIV 感染者において CD4 陽性細胞数が 200/μL 以下となることで日和見感染症リスクが高くなり¹⁾、特に 100/μL 未満の場合は CMV 感染症の発症が高くなるとされている²⁾。CMV 再活性化を考える上で宿主の免疫状態と使用された薬剤が重要と考えられるが、臨床試験として CMV 感染・再活性化あるいは感染症をエンドポイントとした前向き研究の報告はなく、抗がん薬の臨床試験における毒性の解析の一部、及び後方視的解析に限られている。</p> <p>慢性リンパ性白血病に対するアレムツズマブ (抗 CD52 抗体) 治療を対象としたメタアナリシスでは、アレムツズマブ併用群ではアレムツズマブ非併用群と比べて、CMV 再活性化が有意に多かった (RR 10.52, 95% CI 1.42~77.68, P = 0.02)。この解析に用いられたランダム化試験にアレムツズマブ治療群とクロラムブシル (本邦未承認) 治療群を比較したものがあるが、アレムツズマブ治療群ではクロラムブシル治療群と比べて、CMV 再活性化及び感染症が有意に多かった (CMV 再活性化; 52.4% vs. 7.5%, P < 0.0001, CMV 感染症; 15.6% vs. 0%, P = 0.007)³⁾。慢性リンパ性白血病に対してベンダムスチン及びリツキシマブにイデラリシブ (PI3K 阻害薬) またはプラセボを投与したランダム化試験では、CMV 再活性化はイデラリシブ群では 6%、プラセボ群では 1%であった⁴⁾。非ホジキンリンパ腫に対するベンダムスチン治療を対象とした後方視的研究では、ベンダムスチン治療群ではベンダムスチン非投与群と比べて、CMV 感染症のリスクが高かった (HR 3.98, 95% CI 1.40~11.26, P = 0.01)⁵⁾。固形癌に対する非好中球減少性の発熱を対象とした前方視的研究の中で、ドセタキセルを含む化学療法による CMV 感染症は 0.3%であり⁶⁾、固形癌での化学療法中に CMV 再活性化が临床上問題となることは稀である。主に造血器腫瘍患者を対象とした血液中のウイルスを調べた研究では、FN 発症 2 日以内に採取した血液での CMV の検出率は 2.6%という報告がある⁷⁾。一方で FN が 4 日以上持続している場合には CMV の検出率は 29.6%という報告がある⁸⁾。FN が持続するような状況では CMV 再活性化も鑑別診断に含める必要がある。</p> <p>NCCN のガイドライン⁹⁾ や ESCMID の合意文書¹⁰⁾で、PI3K 阻害薬⁴⁾、抗 CD19/CD3 二重</p>

特異性 T 細胞誘導抗体¹¹⁾, 抗 CD30 抗体薬物複合体¹²⁾, 抗 CD40 抗体¹⁰⁾, 抗 CD52 抗体³⁾, 抗 CCR4 抗体¹³⁾では CMV 再活性化が懸念され, それらの多くはモニタリングを考慮するように推奨されている。

造血幹細胞移植レシピエント以外で, CMV 再活性化が報告されているがん種は, リンパ系腫瘍において多く見られる。直近の抗がん薬だけでなく過去の化学療法歴においてリンパ球の減少あるいは機能的抑制を来す薬剤の使用歴がある場合に CMV 再活性化が疑われる。FN に対して抗細菌薬及び抗真菌薬の治療を行っても解熱しない場合には CMV 再活性化のスクリーニングを行うことが推奨される。

文献

- 1) Hanson DL. Distribution of CD4+ T Lymphocytes at Diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome—Defining and Other Human Immunodeficiency Virus—Related Illnesses. *Archives of Internal Medicine*. 1995;155(14).
- 2) Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis*. 1992;166(6):1223-7.
- 3) Skoetz N, Bauer K, Elter T, Monsef I, Roloff V, Hallek M, et al. Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD008078.
- 4) Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):297-311.
- 5) Fung M, Jacobsen E, Freedman A, Prestes D, Farmakiotis D, Gu X, et al. Increased Risk of Infectious Complications in Older Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Exposed to Bendamustine. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):247-55.
- 6) Souglakos J, Kotsakis A, Kouroussis C, Kakolyris S, Mavroudis D, Kalbakis K, et al. Nonneutropenic febrile episodes associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with solid tumors. *Cancer*. 2002;95(6):1326-33.
- 7) Obrova K, Grumaz S, Remely M, Czurda S, Krickl I, Herndlhofer S, et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol*. 2021;96(6):719-26.
- 8) Al Talhi YM, Hariri B, Alsulaimani F, Almadani M, Abbas A, AlDabbagh M. Cytomegalovirus viremia among pediatric oncology non-stem cell transplant patients with prolonged fever neutropenia. *J Infect Public Health*. 2020;13(8):1176-80.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections
(Version 3.2022) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf [最終アクセス 2023 年 5 月 31 日].
- 10) Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and

biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S83-S94.

11) Foa R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(17):1613-23.

12) Tudesq JJ, Vincent L, Lebrun J, Hicheri Y, Gabellier L, Busetto T, et al. Cytomegalovirus Infection With Retinitis After Brentuximab Vedotin Treatment for CD30(+) Lymphoma. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx091.

13) Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol.* 2015;169(5):672-82.

CQ12
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
● 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、バチラス属、カンジダなどの真菌が検出され感染が疑われる場合には、速やかな CVC 抜去が推奨される。 (推奨の強さ：1，合意率：90.3%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>中心静脈カテーテル挿入中の患者が FN を発症した場合、感染巣が不明なことも多く、どのような場合にカテーテル抜去すべきかは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困難であることが予想され、FN 発症時に中心静脈カテーテルを抜去すべきかどうかに関して信頼できる研究はない。</p> <p>CV カテーテル 2,202 本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 CV カテーテル抜去までの期間を 24、48、72 時間および 72 時間を超えた群で検討しており、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なる ($p < 0.05$) としている¹⁾。</p> <p>固形腫瘍でポート関連感染症を発症した 97 例、12 週間の観察研究では、抜去の遅れが合併症の発症と有意に関連していた。合併症の出現率は、抜去決定から 1 週間以内で 19%、1 週間を超えると 66% ($p = 0.001$)、症状出現から 1 週間以内で 36%、1 週間を超えると 83% ($p = 0.002$) だった²⁾。</p> <p>急性白血病に対する化学療法後好中球減少期にある血流感染患者 100 例に対する超音波検査を用いた血栓性静脈炎の描出の有無を用いた CV カテーテル抜去の前向き研究では、超音波にて血栓性静脈炎が見つかった 30 例が発症から中央値 1 日で CV カテーテルを抜去され、70 例では抜去されなかった。後ろ向きコホート群では、100 例中 60 例において、中央値 8 日で CV カテーテルが抜去されている。コホート群の抜去理由は発熱の持続または再発、菌血症の持続または再発、臨床上の血栓性静脈炎であった。超音波を用いた群では血流感染による死亡例は 1 例で、コホート群の 17 例に対して有意に改善していた。この研究は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抜去が可能であることを示すと同時に、早期のカテーテル抜去が死亡率を低下させることも示している³⁾。</p> <p>カンジダ血症のカテーテル抜去に関する Cochrane のレビューでは、RCT はなかったが、73 の観察研究の解析において、若年者から高齢者まで早期のカテーテル抜去が有益であることを示していた⁴⁾。</p> <p>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、もしくは血液培養にて黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌による菌血症の場合は CV カテーテル抜去を推奨しているが、血液培養にてコアグラール陰性ブドウ球菌が検出された場合にはカテーテル抜去せず、抗菌薬</p>

投与のみで良いとしている⁵⁾。 コアグラウゼ陰性ブドウ球菌はカテーテル関連感染の原因微生物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、まれに敗血症となり重症化することがある。たとえば、*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⁶⁾ため、カテーテル抜去を推奨する。

CV カテーテルに比較して CV ポートの抜去は実際の臨床の間では困難なことが多く、リスク、ベネフィットを考慮して抜去を検討する。

カテーテルを抜去せず、カテーテル先端培養無しでカテーテル関連血流感染を診断することは困難であるが、血栓性静脈炎や感染性心内膜炎の診断に超音波検査を用いるなどし、検索を行うことが重要である。また、カテーテル関連感染症の診断として、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) を参考にすることも出来る⁷⁾。

CVC の固定に関する Cochrane のレビューでは、薬剤含有のドレッシング製剤を使用することでカテーテル関連 BSI を減少させることも示されており⁸⁾、FN 発症時にカテーテル抜去を考慮することも重要であるが、CVC の固定法など、CBSI を起こさない予防法も考慮して管理することも重要と思われる。

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) Susanne Janum Arash Afshari. Central venous catheter (CVC) removal for patients of all ages with candidaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 11;7(7):CD011195.
- 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* 2011; 52: e56-e93
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, Mihala G, Rickard CM. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 10;2015(9):CD010367.

3. FN およびがん薬物療法時に起こる感染症の予防

1.がん薬物療法時の環境予防策

がん患者の免疫不全には好中球減少、細胞性免疫不全、液性免疫不全と皮膚粘膜のバリア破綻などがあり、患者はがんの種類や治療時期による程度の違いこそあれ、何らかの免疫不全を有すると考えてよい。個々の原因微生物に対する薬物による感染予防は各論で解説されるが、共通する環境予防策として空気、水回り、食事などに注意が必要である。空気中にはアスペルギルスが浮遊しており、造血幹細胞移植や急性白血病の強力化学療法を受けた患者では侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) は頻度の高い重篤な合併症である。これらの患者では防護環境 (無菌室) の有用性が報告されており、我が国のガイドラインでも推奨されている^{1,2)}。一方、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の化学療法における意義は証明されていないが、近年の分子標的薬の進歩により、従来は強力化学療法の適応とされなかった高齢者に治癒を目指した 2 次、3 次治療が行われるようになり、症例によっては長期の好中球減少をきたす場合がある。IPA に関しては病院建設/改修時の増加があり、その予防対策として PCRA(pre-construction risk assessment)が推奨されている。また生花やドライフラワーなどの表面にはアスペルギルスが付着する事があり、病室への持ち込みは避けるべきである。一方、外来化学療法が中心の固形がんでは IPA 発症リスクは低く、防護環境は不要である。

水回りではレジオネラや緑膿菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリア、アシネトバクターなどのグラム陰性菌、非結核性抗酸菌、真菌などが繁殖しやすい。この環境予防策は病院、家庭ともに大切で、水道の蛇口、シンク、シャワーヘッドなどのほか製氷器や加湿器の適切な管理が必要である。食事については防護環境下では加熱食が推奨されるが、近年は QOL 低下や食欲減退による低栄養リスクも勘案して厳密な無菌食は不要と考えられている。生の果物や野菜も十分な洗浄を行えば許容される¹⁾。好中球減少期間が 1 週間未満と予想される患者では基本的には食事制限は不要である。

全てのがん患者に共通する最も重要かつ現実的な対策は日常生活での標準予防策で、具体的には手洗いや速乾式アルコールなどによる手指消毒の遵守である。がん薬物療法中の患者は皮膚の清潔を保つために毎日のシャワーや入浴を行い、うがいや歯磨きで口腔の清潔を保つようにする。外出時には人混みを避けマスクを着用することを推奨する。ペットとの過度の接触は避けたほうが良い。

現在様々な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬が開発され、血液腫瘍や種々の固形がんの治療に導入され、それらの多くは外来化学療法で実施される。実臨床の現場ではフレイル高齢者などに対象が拡大することにより pivotal study では見られなかった様々な感染症の増加を想定しなければならない。さらに新型コロナ感染症で経験した Pandemic におけるがん患者の感染対策における環境予防策の重要性は一層増している。

文献

- 1) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン、造血細胞移植後の感染管理 第4版 2017
- 2) 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 2014、協和企画、2014

CQ13
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
<p>①高度な好中球減少が長期間（好中球数 100/μL 未満が 7 日を超えて）続くと予想される患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。（推奨の強さ：1，合意率：87.1%）</p> <p>②好中球減少が軽度（好中球減少期間が 7 日未満）と予想される患者では抗菌薬の予防投与を一律には行わないことが推奨される。（推奨の強さ：1，合意率：74.2%）</p>
エビデンスレベル
<p>①B</p> <p>②C</p>
解説
<p>がん薬物療法後の好中球減少期における抗菌薬予防投与は、発熱や菌血症の発症頻度を有意に減少させる。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¹⁻⁵⁾。好中球減少状態とは一般的に好中球数 500/μL 未満を指すが、白血病に対する薬物療法施行中などの患者を対象に感染症の発症を検討した大規模比較試験¹⁾では、好中球数 100/μL 未満を高度好中球減少状態と定義している。</p> <p>フルオロキノロンはプラセボと比較し、グラム陰性菌感染の頻度を約 80%減らし、すべての感染の発生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²⁾。高度好中球減少状態が長期間続くとがん患者を対象とした大規模比較試験において、レボフロキサシンの予防投与は、発熱、documented infection（起因菌の同定された感染症確定診断例）、菌血症の頻度を有意に減少させることが示されている¹⁾。同様に Cochrane Library によるメタアナリシスで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、全死亡を減少させることが示されている³⁾。これらのエビデンスより、高度好中球減少状態が長く続くと予想される患者に対しては、フルオロキノロンの予防投与が一般に推奨される。予防投与は、好中球数が回復するまで継続するが、FN となり経静脈的抗菌薬を開始すればその時点で中止する。</p> <p>予防投与に広く使用されているフルオロキノロンはレボ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⁴⁾。フルオロキノロンは、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属カチオン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が必要である⁶⁾。</p> <p>好中球減少時のフルオロキノロン予防投与により、<i>E. coli</i>^{1,7,8)}、<i>P. aeruginosa</i>¹⁾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 <i>Clostridium difficile</i> 感染症のリスクも増加する^{9,10)}。厚生労働省の院内感染対策サーベイランス検査部門の 2021 年年報によれば、国内で報告される <i>E. coli</i> の 40.4%、<i>P. aeruginosa</i> の 14.8%はレボフロキサシンに非感性であった¹¹⁾。フルオロキノロンに対するグラム陰性菌の耐性化は 6 年前とあまり変化がないとはいえフルオロキノロン耐性菌の拡大は、その予防効果に直結する。白血病の感染に関する欧州会議（ECIL）は好中球減少を伴う造血器腫瘍患者を対象とした 2006 年から 14 年までの比較的新</p>

しい論文を対象としたメタアナリシスを行い、フルオロキノロン予防投与を行う群では BSI や FN の発症率を有意に下げることが示したが¹²⁾、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のガイドラインでは耐性菌増加への懸念から一律のフルオロキノロン予防投与の推奨をしていない¹³⁾。FN 発症時のバイタル変動にもすみやかに処置が行えるなどの体制が整っている場合は、フルオロキノロン予防投与をしないことも許容される。

好中球減少が比較的軽度ながん患者を対象とした RCT では、抗菌薬の予防投与による発熱頻度の減少はわずか 4.4%であった¹⁴⁾。フルオロキノロン投与による直接的な副作用、体内での耐性病原菌選択のリスク、施設内での耐性菌増加のリスクなどから、固形腫瘍や悪性リンパ腫の標準治療など、好中球減少が軽度（好中球減少期間が 7 日未満）と予想される患者には抗菌薬の予防投与を一律には行わないことが推奨される。

フルオロキノロン予防投与は急性白血病の治療中など高度の好中球減少が長期に続く患者に限定するとともに、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。

本 CQ は一度目の投票では意見が集束せず合意に至らなかった。第 1 回投票後に内容について再度議論を行った結果、二度目の投票にて合意に至った。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Owattanapanich W, Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2019; 24: 362-368.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.

10) 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.

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 2021 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

https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_202100.pdf
[accessed 2023 April 8]

12) Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37.

13) Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v111-v118.

14) 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.

CQ14
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
<p>● FN の発症を予防する目的で、以下の患者に対して G-CSF 一次予防が推奨される。</p> <p>① FN の発症頻度が 20% 以上のがん薬物療法を行う患者 (推奨の強さ：1, 合意率：90.3%)</p> <p>② FN の発症頻度が 10-20% のがん薬物療法を行う FN リスクを有する患者 (推奨の強さ：2, 合意率：96.8%)</p>
エビデンスレベル
<p>① A</p> <p>② C</p>
解説
<p>がん薬物療法を行う場合の G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) の一次予防の有効性に関して、乳がんを対象としたメタアナリシスでは G-CSF の一次予防を行うとプラセボあるいは G-CSF 非投与群に比べて FN 発症率は有意に低下し (Risk Ratio (RR) 0.27, 95% CI 0.11-0.70) , 早期死亡率も有意に低下した (RR 0.32, 95% CI 0.13-0.77) ¹⁾.</p> <p>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) は有意に低下するという結果であった ²⁾. 固形腫瘍, 悪性リンパ腫を対象としたメタアナリシスにおいても、G-CSF の一次予防は、G-CSF の種類によらず有意に FN 発症率を低下させることが報告されている (Odds ratio (OR) 0.41, 95% CI 0.33-0.51) ³⁾.</p> <p>全死亡率に及ぼす影響に関して、固形腫瘍と悪性リンパ腫を対象としたメタアナリシスにおいて G-CSF による一次予防は非投与群に比べて生存率の向上に寄与すると報告されている (RR 0.93, 95% CI 0.90-0.96) ⁴⁾. なお、本研究に用いられた RCT には両群間でがん薬物療法の治療強度が異な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は差は認められず (RR 0.96, 95% CI 0.92-1.01) , G-CSF 投与群で治療間隔を短縮する治療法 (RR 0.89 95% CI 0.85-0.94) や抗がん薬を増量する治療法 (RR 0.92, 95% CI 0.85-0.99) が行われた研究では、G-CSF 投与群で全死亡率が有意に低かった.</p> <p>固形腫瘍と悪性リンパ腫を対象とした別のメタアナリシスにおいても、G-CSF の一次予防が有意に死亡率を低下させることが報告されており (RR 0.92, 95% CI 0.90-0.95; p<0.0001) , 特に強度の強い化学療法レジメンでは、生存率の改善が最も大きく認められた (RR 0.86, 95% CI 0.80-0.92; p<0.0001) ⁵⁾. しかしながら、同研究では G-CSF の一次予防群において二次性の急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群が有意に多かった (RR 1.85, 95% CI 1.19-2.88; p<0.01) . G-CSF の一次予防は二次性の急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群のハイリスクとなり得るため、ベネフィットが期待される患者に対して行うことが望ましい.</p> <p>2000 年に発表された ASCO のガイドライン ⁶⁾ では、G-CSF 一次予防を行う基準は FN 発症頻度 40% 以上のレジメン治療時とされていた. 2005 年に発表された NCCN ガイドライン ⁷⁾ 以降、</p>

EORTC^{8,9)}, ASCO^{10,11)}, ESMO¹²⁾の各ガイドラインでは、その基準は20%に修正された。FN発症頻度が20%以上の場合にG-CSF一次予防を推奨する根拠は、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ほう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の用量および価格が異なっており、注意が必要である。

各種ガイドラインにおいて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、がん薬物療法歴、放射線治療歴、持続する好中球減少症、骨髄への浸潤、直近の手術、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¹⁴⁾。

G-CSF一次予防を行うことで、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。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発症頻度が10~20%の薬物療法を行う場合にFNリスクを持つ症例に対してG-CSF一次予防は推奨されるが、FNリスクを持たない症例に対して一次予防が推奨されないというエビデンスは示されていない。なお、FNの発症頻度10%未満の場合には一次予防を推奨しない。

文献

- 1) Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007913.
- 2) Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD003189.
- 3) Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3131-40.
- 4) Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, 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(10):2475-84.
- 5) Lyman GH, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1903-10.
- 6) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, 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(20):3558-85.
- 7) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology.

Hematopoietic Growth Factors. <http://www.nccn.org> (Version1.2022) [最終アクセス 2022 年 8 月 31 日].

8) Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, 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(15):2433-53.

9) Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, 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(1):8-32.

10) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, 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(19):3187-205.

11) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.

12) Crawford J, Caserta C, Roila F, Group EGW. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v248-51.

13) Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer*. 1998;34(12):1857-64.

14) 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(3):190-9.

CQ15
がん薬物療法において、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
●がん薬物療法による高度な好中球減少が予測される患者（好中球減少を伴う急性白血病および骨髄異形成症候群，粘膜障害を伴う自家造血幹細胞移植併用の大量がん薬物療法）に対して抗真菌薬の予防投与を推奨する。（推奨の強さ：1，合意率：77.4%）
エビデンスレベル
B
解説
<p>2000年代，同種移植や急性白血病のがん薬物療法などを受けた患者を対象とした複数のメタアナリシスにより，抗真菌薬の予防投与がプラセボ群などと比較して深在性真菌症の発症率および真菌症関連死亡率を低下させることが報告された¹⁻³⁾。解析で用いられたRCTのうち，同種移植を受けたstudyを除外した23編を対象にメタアナリシスを行ったところ，全死亡率に関してはリスク比0.89（95% CI: 0.75-1.07）と有意差を認めないものの，深在性真菌症発症率，真菌症関連死亡率に関してはそれぞれリスク比0.63（95% CI: 0.47-0.83），0.63（95% CI: 0.41-0.95）と，抗真菌薬予防投与の有用性が示された¹⁻³⁾。対象疾患の81%が急性白血病（93%が寛解／再寛解導入療法），15%が造血幹細胞移植（88%以上が自家造血幹細胞移植；自家移植）であったことより，高度な好中球減少を認める急性白血病に対するがん薬物療法および自家移植併用の大量がん薬物療法において予防投与が有用と考える。一方，好中球減少症が軽度であるその他の造血器腫瘍や固形がんに対するがん薬物療法には推奨されていない¹⁻³⁾。</p> <p>RCTにより対象疾患や好中球減少症の定義，抗真菌薬の投与開始および終了の基準が異なるが，米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドラインでは好中球100/μL未満が7日間以上続くと予想される場合あるいは他のリスク因子（皮膚粘膜バリアの破綻，がん薬物療法の強度，糖尿病や尿毒症の合併など）を有する場合に限り，トリアゾール系薬剤またはエキノキャンディン系薬剤の予防投与を推奨している⁴⁾。本邦では2023年1月現在，フルコナゾール（FLCZ），ポリコナゾール（VRCZ），ミカファンギン（MCFG）の予防投与は造血幹細胞移植に適応が限られる点に注意が必要である。</p> <p>急性骨髄性白血病（AML）や骨髄異形成症候群（MDS）に対するがん薬物療法後の好中球減少症は侵襲性アスペルギルス症発症の高リスク（>6%）であり，抗糸状菌活性を有するトリアゾール系薬剤やエキノキャンディン系薬剤を使用することの重要性が強調されている⁴⁾。抗真菌薬予防投与の期間に関して明確な根拠はないが，ASCOのガイドラインでは好中球数が回復するまでとしている⁴⁾。</p> <p>好中球減少患者を対象としたメタアナリシスで，深在性真菌症発症率が15%以上の高リスク群において，FLCZによる予防効果が示された¹⁾。抗糸状菌活性を有するイトラコナゾール（ITCZ）内用液とFLCZを比較したメタアナリシスでは，ITCZ内用液の方が深在性真菌症の予防効果に優れ，また侵襲性アスペルギルス症の発症を抑制する傾向がみられたが，有害事象の発現率はFLCZよりも高率であった。ただし，海外臨床試験でのITCZ内用液の用量は</p>

5mg/kg あるいは 400mg/日と、わが国で多く用いられる 200mg/日と異なっている³⁾。アムホテリシン B およびリポソーム製剤（予防投与は本邦未承認）と同じくムーコルに対しても抗菌活性を有するヤボサコナゾール（PSCZ）は、AML、MDS に対するがん薬物療法において、FLCZ、ITCZ と比較して深在性真菌症の発症予防効果が高く、全生存率も改善させることが Cornely らによって示されている⁵⁾。

脱メチル化薬のアザシチジンは高リスク MDS に対する標準治療薬である。MDS を含む RCT はいずれもアザシチジン以前のものであり、強力がん薬物療法が施行された症例のみが対象となっている点に注意が必要である¹⁻³⁾。MDS は長期間の好中球減少症をきたすが、アザシチジン、レナリドミド、免疫抑制療法、輸血やサイトカイン療法、経過観察と治療は多様化しており、深在性真菌症発症リスクを検討した前向き試験は存在しない。アザシチジンは、抗真菌薬の予防投与を行わなくても深在性真菌症発症率は 3.3%~14.4%であるが^{6,7)}、治療開始時に好中球減少症を認める時はそうでない場合と比較して真菌症の発症率は 3 倍以上であり⁸⁾、1-2 サイクルの投与時やアザシチジンの抵抗性はリスク因子として挙げられる^{6,7)}。脱メチル化薬による治療において、PSCZ 予防投与は深在性真菌症発症率が有意に低下するとの後方視的解析があり⁹⁾、高リスク MDS に対するアザシチジン療法では抗糸状菌活性を有する抗真菌薬の予防投与は妥当と考えられる。また、低~中間リスクの MDS では、深在性真菌症発症率が 2%未満であることから欧州のガイドラインでは予防投与を推奨していない¹⁰⁾。ただし、MDS 患者は、好中球機能低下、B 細胞、T 細胞、NK 細胞の障害、輸血後鉄過剰症による易感染性をきたすため、個々の症例で深在性真菌症発症の高リスクと判断されれば予防投与を行ってもよいと考える。

以上より、急性白血病に対するがん薬物療法や自家移植併用の大量がん薬物療法で粘膜障害を伴う場合、防護環境下で FLCZ 投与を行う場合もあるが、高度な好中球減少症を伴うがん薬物療法など糸状菌感染のリスクを有すると考えられる場合には、抗糸状菌活性を有するトリアゾール系薬剤（ITCZ、VRCZ、PSCZ）が考慮される。エキノキャンディン系薬剤は、MCFG が造血幹細胞移植（約半数が自家移植）における RCT にて FLCZ よりも優れた予防効果を示し¹¹⁾、また別の RCT では ITCZ 内用液と同等の予防効果を示しつつ忍容性で ITCZ より優れていた¹²⁾。

近年、新規薬剤の開発が進んでいる多発性骨髄腫では、治療成績の向上が目覚ましい¹³⁾。一方、骨髄腫は高齢者が多く、またがん薬物療法による骨髄抑制は感染症のリスクとなるため、感染予防は重要である。2022 年に国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）より感染症予防に関するコンセンサスガイドラインが打ち出され、好中球 100/ μ L 未満で重症粘膜障害を伴う場合には FLCZ または MCFG の予防投与を、好中球 100/ μ L 未満の期間が 7 日間を超える場合は VRCZ あるいは PSCZ の予防投与を推奨している¹⁴⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients with Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3043-3054.
- 5) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 348-359.
- 6) Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with osaconazole: a retrospective multicenter study. *Am J Hematol.* 2013; 88: 130-134.
- 7) Pomares H, Arnan M, Sanchez-Ortega I, et al. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with osaconazole: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses.* 2016; 59: 516-519.
- 8) Kim GYG, Burns J, Freyer CW, et al. Risk of invasive fungal infections in patients with high-risk MDS and AML receiving hypomethylating agents. *Am J Hematol.* 2020; 95: 792-798.
- 9) Kang KW, Lee BH, Jeon MJ, et al. Efficacy of osaconazole prophylaxis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients treated with hypomethylating agents. *Ther Adv Hematol.* 2020 Oct 20; 11:2040620720966882.
- 10) Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3221–3230.
- 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.
- 12) Huang X, Chen H, Han M, et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1509-1516.
- 13) Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in Myeloma — A Monoclonal Breakthrough. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1390-1392.
- 14) Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol.* 2022; 9: e143-e161.

CQ16
がん薬物療法において、どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防投与は推奨されるか？
推奨
<p>①単純ヘルペスウイルス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を推奨する。(推奨の強さ：1，合意率：87.1%)</p> <p>②水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス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を推奨する。(推奨の強さ：1，合意率：87.1%)</p> <p>③ベンダムスチンを投与する悪性リンパ腫患者 (推奨の強さ：1，合意率：80.6%)</p> <p>④プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者 (推奨の強さ：1，合意率：80.6%)</p>
エビデンスレベル
<p>①C</p> <p>②C</p> <p>③C</p> <p>④C</p>
解説
<p>固形腫瘍患者に対するがん薬物療法中は、好中球減少期間が短くヘルペスウイルス (HHV) の再活性化を認める頻度が少ないため、抗 HHV 薬の予防投与を必ずしも必要としない。</p> <p>自家末梢血幹細胞移植患者に対する抗 HHV 薬の予防投与の有無を直接検証した介入研究および観察研究は見られない。当該対象症例に対して抗 HHV 薬を予防投与しなかった場合の水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 累積再活性化率は 26.4%との報告¹⁾がある。抗 HHV 薬投与により HHV 再活性化は抑えられたとする報告^{2,3)}や抗 HHV 薬としてアシクロビル (ACV) とバラシクロビル (VACV) の効果は同等とする報告⁴⁾があり、本 CQ では抗 HHV 薬の予防投与を推奨する。しかしながら、ACV および VACV の投与量は、日本の保険用量に一致しない報告も含まれるため、注意が必要である。抗 HHV 薬は、単純ヘルペスウイルス (HSV) 再活性化のため特に好中球減少期には有用であり、VZV 再活性化予防のためには自家末梢血幹細胞移植後少なくとも 6～12 カ月間の投与が必要とされる。移植前 7 日前から移植後 35 日まで ACV を 1 回 200mg 1 日 5 回あるいは、VACV を 1 回 500mg 1 日 2 回投与が保険適応である。移植後 35 日以降の ACV 1 回 200～400mg 1 日 1 回の長期投与は保険審査上認められている⁵⁾。</p> <p>急性白血病患者における抗 HHV 薬の使用を検討した RCT は 6 編⁶⁻¹¹⁾あり、抗 HHV 薬で予防しなかった群の HSV 再活性化率は 21.6～73.3%であったが、抗 HHV 薬で予防した群では 0～10.5%であった。しかし、各 RCT は症例数も限られエビデンスレベルは高くない。本邦の実臨床でもがん薬物療法中の成人急性白血病患者に対して抗 HHV 薬を予防投与されているのは 4～22%にとどまる^{12,13)}。小児患者は年齢によって HHV 罹患歴や乾燥弱毒生水痘ワクチンの接種状況が異なるものの、抗 HHV 薬を予防投与することは少ない。本 CQ ではがん薬物療法中の急性白血病患者へ抗 HHV 薬の予防投与を推奨しない。</p> <p>プリンアナログ製剤であるベンダムスチン、クラドリピン、クロファラビン、フルダラビンやネララビンは主に造血器腫瘍に対して単剤ないし他の薬剤と併用して用いられる。プリンアナログ製剤は好中球減少とともにリンパ球減少の遷延を来し、細胞性免疫不全が顕在化する</p>

ことが知られている。ベンダムスチンは VZV 再活性化が 2～10%程度認められ、抗 HHV 薬による支持療法を実施した臨床試験では VZV 再活性化率は 0～3%程度に抑えられた¹⁴⁾。そのため実臨床でも抗 HHV 薬の予防投与が行われている。ベンダムスチン投与時は、VZV 発症抑制として ACV を 1 回 200mg 1 日 1 回使用した場合は、原則として保険審査上認められ¹⁵⁾、本 CQ でも予防投与を推奨する。

ボルテゾミブはプロテアソーム阻害薬であり、主に多発性骨髄腫および全身性アミロイドーシスあるいは、一部の悪性リンパ腫に対して用いられる薬剤である。ボルテゾミブ併用デキサメタゾン療法は、デキサメタゾン単独投与よりも VZV 再活性化が高頻度 (21% vs 11%, $p=0.003$) に見られた¹⁶⁾。これを受けて多発性骨髄腫に対してボルテゾミブを投与している症例に対して抗 HHV 薬を用いる観察研究が 4 編報告され¹⁷⁻²⁰⁾、いずれも抗 HHV 薬投与により VZV 再活性化は観察されなかった。またボルテゾミブ以外のプロテアソーム阻害薬を用いた臨床研究では、治療薬投与期間中に抗 HHV 薬による予防介入がなされていた²¹⁾。ボルテゾミブだけではなくカルフィルゾミブやイキサゾミブといった他のプロテアソーム阻害薬も VZV 発症抑制として ACV を 1 回 200mg 1 日 1 回使用した場合は、原則として保険審査上認められ¹⁵⁾、本 CQ でも予防投与を推奨する。

抗 HHV 薬による有害事象は軽微であり、抗 HHV 薬投与により発症率を抑制できると判断する場合には予防投与を検討するが、患者への不要な投与や漫然とした長期投与は薬剤耐性を誘導すると考えられ慎重でなければならない。好中球減少の程度と期間、リンパ球減少の程度と期間、HHV 抗体価、ワクチン接種歴などを総合的に判断する必要がある。

文献

- 1) Shinohara A, Osanai S, Izuka Y, Ryuzaki M, Watanabe A, Tanaka N, et al. Herpes zoster after autologous haematopoietic stem cell transplantation without antiviral prophylaxis. *Br J Haematol.* 2019; 186: e195-e197.
- 2) Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007; 196: 266-270.
- 3) Kawamura K, Hayakawa J, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, 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.
- 4) Dignani MC, Mykietiuik A, Michelet M, Intile D, Mammana L, Desmery P, 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) 平成 23 年 9 月 26 日保医発 0928 第 1 号「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱いについて」
- 6) Anderson H, Scarffe JH, Sutton RN, Hickmott E, Brigden D, Burke C. Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia patients receiving remission induction chemotherapy. A randomized double blind, placebo controlled trial. *Br J Cancer.* 1984; 50: 45-49.
- 7) Bergmann OJ, Ellermann-Eriksen S, Mogensen SC, Ellegaard J. Acyclovir given as

- prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukemia: randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 1995; 310: 1169-1172.
- 8) Bublely GJ, Chapman B, Chapman SK, Crumpacker CS, Schnipper LE. Effect of acyclovir on radiation- and chemotherapy-induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 862-865.
 - 9) Hann IM, Prentice HG, Blacklock HA, Ross MG, Brigden D, Rosling AE, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomized double blind trial. *Br Med J*. 1983; 287: 384-388.
 - 10) Lonnqvist 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) Saral R, Ambinder RF, Burns WH, Angelopoulos CM, Griffin DE, Burke PJ, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Internal Med*. 1983; 99: 773-776.
 - 12) Kimura SI, Fujita H, Kato H, Hiramoto N, Hosono N, Takahashi T, et al. Management of infection during chemotherapy for acute leukemia in Japan: a nationwide questionnaire-based survey by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3515-3521.
 - 13) Kimura SI, Fujita H, Handa H, Hiramoto N, Hosono N, Minamiguchi H, et al. Real-world management of infection during chemotherapy for acute leukemia in Japan: from the results of a nationwide questionnaire-based survey by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 2020; 112: 409-417.
 - 14) 2. 感染症. In トレキアシン適正使用ガイド(2021年4月作成). [最終アクセス 2023年1月1日]
 - 15) 令和元年9月30日保医発 0930 第2号「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱いについて」
 - 16) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Shuster 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.
 - 17) Pour L, Adam Z, Buresova L, Krejci M, Krivanova A, Sandecka V, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymph Myeloma*. 2009; 9: 151-153.
 - 18) Aoki T, Nishiyama T, Imahashi N, Kitamura K. Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib treated patients: a report from retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41: 876-881.
 - 19) Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009; 115: 229-232.
 - 20) Fukushima T, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, et al. Daily 500mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res*. 2012; 32: 5437-5440.
 - 21) 3.14 感染症. In. カイプロリス適正使用ガイド(2021年11月作成). [最終アクセス 2023年1月1日]

CQ17
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(PJP)に対する予防薬投与は推奨されるか？
推奨
<p>●PJP を予防する目的で、以下の患者に推奨される。</p> <p>①同種造血幹細胞移植を受ける患者（推奨の強さ：1，合意率：100.0%）</p> <p>②急性リンパ性白血病の患者（推奨の強さ：1，合意率：93.5%）</p> <p>③成人 T 細胞性白血病の患者（推奨の強さ：1，合意率：93.5%）</p> <p>④リツキシマブ併用薬物療法を受ける患者（推奨の強さ：2，合意率：80.6%）</p> <p>⑤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：77.4%）</p> <p>⑥副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 20mg を 4 週間以上）を投与される患者（推奨の強さ：1，合意率：96.8%）</p> <p>⑦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：87.1%）</p>
エビデンスレベル
<p>①A</p> <p>②B</p> <p>③C</p> <p>④B</p> <p>⑤C</p> <p>⑥C</p> <p>⑦C</p>
解説
<p>非 HIV 感染の造血器腫瘍患者や臓器移植患者を対象としたランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて、ST 合剤の予防投与は、ニューモシスチス肺炎 (<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia; PJP) の発症のリスクを 91% 低下させることが示されている。ST 合剤では投与中止を余儀なくされるような有害事象が 3.1% の症例でみられるため、PJP の発症リスクが 3.5% 以上ある場合には有益性が副作用などのリスクを上回るため投与が推奨される¹。</p> <p>同種造血幹細胞移植患者での観察研究では、ST 合剤の予防投与例は非投与例と比較して PJP の発症率が有意に低下していた²。NCCN ガイドラインでは、移植片の生着後半年間および半年経過後も免疫抑制薬の投与を受けている場合は、PJP に対する予防投与継続を推奨している³。</p> <p>急性リンパ性白血病は予防内服を行わない場合の PJP 発症率は 21%⁴、成人 T 細胞性白血病では 16.6% であり⁵、PJP 予防が推奨される。</p> <p>悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与時の PJP 発症に関して検討したメタ解析によると、リツキシマブ非併用時の PJP 発生率は 0.5% だったのに対し、リツキシマブ併用時は 3.0% と有意な上昇がみられた⁶。本解析では ST 合剤の予防投与により PJP 発症の相対リスクは 0.28 に</p>

低下することが示されている。ECIL ガイドラインでは、R-CHOP 療法時のルーチンでの PJP 予防は推奨されていないが⁷、癌化学療法を受ける非 HIV 患者に発症した PJP は HIV 感染者での PJP に比べて予後不良であり⁸、リツキシマブ併用薬物療法を受ける患者は PJP 予防が弱く推奨される。CD30 抗体製剤であるブレンツキシマブ ベドチンに関しては、ピポタル試験において PJP 予防が全例に行われ PJP の発症例はみられず⁹、臨床例においても PJP 発症は症例報告レベルにとどまる。

プリンアナログであるフルダラビンは PJP の発症リスクになることが報告されており¹⁰、プリンアナログの治療を受ける患者では PJP 予防が推奨される。CD52 抗体製剤であるアレムツズマブは、フルダラビン治療歴のある CLL 患者に対する P2 試験で 24 例中 2 例での PJP 発症が観察されており¹¹、PJP 予防が推奨される。ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤イブルチニブはコホート研究において、378 例中 4 例で経過観察中に PCP を発症した。イブルチニブ投与による直接的な PJP 発症リスク増加に関しては不明であるが、免疫化学療法施行歴があるなどリスクの高い患者では PJP 予防を検討する。

ベンダムスチンは CD4 陽性リンパ球を強く抑制する薬剤である。65 歳以上の低悪性度リンパ腫患者での解析では、サードライン時にベンダムスチンを投与した例は非投与例と比較して、有意に PCP 発症率が増加した¹²。多発性骨髄腫に使用される CD38 抗体製剤のダラツムマブ・イサツキシマブは PCP の発症リスクを特に増加させない¹³。

副腎皮質ステロイドの長期投与も PJP 発症リスクとなる。NCCN のガイドラインではプレドニゾロン換算で 20mg を 4 週以上投与する場合に PJP 予防投与を行うことが推奨されている³。PJP を発症した血液疾患、固形腫瘍、臓器移植、炎症性疾患患者 116 人を解析した後方視的研究では、投与量はプレドニゾロン換算では平均 30mg、投与期間は平均 12 週間であった¹⁴。一方、わずか 16mg もしくは 8 週間の投与で PJP 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との併用では、臨床試験の段階から PJP 予防が行われている¹⁵。

自家移植時の PJP については、発症率が有意に増加するエビデンスはなく、予防投与の推奨から除外した。

PJP 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 80mg/スルファメトキサゾール 400mg)の 1 日 1 錠の連日投与が標準かつ簡便であるが、一日 2 錠の週 2 回投与、1 錠の週 3 回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^{16,17}。中毒疹などのアレルギーが起こった場合、ごく少量から再開し、5-9 日間かけて通常量に増量する減感作療法も有効とされる^{18,19}。ST 合剤を投与困難と判断した場合は、アトバコン内服もしくはペンタミジン吸入を行うが、ST 合剤に比較して予防効果は劣る²⁰。アトバコン内用懸濁液は一日 1 回 10mL 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。ペンタミジン吸入は、300mg を 3-6mL 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職員への曝露を避けること、またネブライザーはエアロゾルを発生させることから新型コロナウイルス感染症の流行下では十分な換気をしなくてはならない²¹。

PJP 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²²。

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. 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.
4. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii pneumonia*. *N Engl J Med*. 1987; 316(26):1627-1632..
5. Maeda T, Babazono A, Nishi T, et al. Quantification of the effect of chemotherapy and steroids on risk of *Pneumocystis jirovecii* among hospitalized patients with adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 168: 501–506.
6. Jiang X, Mei X, Feng D, et al. Prophylaxis and Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122171.
7. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–2404.
8. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care* 2018; 22: 307.
9. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-2189.
10. 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.
11. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3891–3897.
12. Fung M, Jacobsen E, Freedman A, et al. Increased Risk of Infectious Complications in Older Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Exposed to Bendamustine. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):247-255.
13. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, . *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 2: S83–S94.
14. 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.
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
 16. Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* 2011; 46: 1573–1575.
 17. Shimizu R, Sakemura R, Iwata S, et al. [Pneumocystis pneumonia prophylaxis with low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole during rituximab-containing chemotherapy]. *Rinsho Ketsueki* 2019; 60: 365–371.
 18. Pryor JB, Olyaei AJ, Kirsch D, et al. Sulfonamide desensitization in solid organ transplant recipients: A protocol-driven approach during the index transplant hospitalization. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21: e13191.
 19. Negishi S, Miyao K, Ohara F, et al. Feasibility of trimethoprim/sulfamethoxazole desensitization therapy in hematological diseases. *Clin Exp Med.* 2022 Aug 17. doi: 10.1007/s10238-022-00868-3. Epub ahead of print.
 20. Vasconcelles MJ, Bernardo M V, 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.
 21. Kato H, Ohya T, Arai Y, et al. Visualization of droplet spread produced by a nebulizer during the COVID-19 pandemic. *QJM* 2021; 114: 623–624.
 22. 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.

CQ18
がん薬物療法を行う場合、B型肝炎のスクリーニングとモニタリングは行うべきか？
推奨
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療前に全例でHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定する。 ・ 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：90.3%) ● B型肝炎の感染状況や治療薬からHBV再活性化のリスクを判断し、核酸アナログの予防投与やHBVDNA量のモニタリングを行うことを推奨する。(推奨の強さ：1，合意率：93.5%)
エビデンスレベル
<p>①B</p> <p>②B</p>
解説
<p>化学療法や免疫抑制療法により、B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）が再増殖することを再活性化といい、HBs抗原陽性者（慢性活動性肝炎、非活動性キャリア）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。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、原疾患の治療も困難にするため、発症を予防することが重要である。</p> <p>血液がんにおけるHBV再活性化のリスクは、HBs抗原陽性者の48%から既往感染者の18%の範囲とされ^{1,2)}、固形がんにおける再活性化のリスクは、HBs抗原陽性者で約25%、既往感染者で約3%と推定されている³⁾。</p> <p>血液がん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抗原陽性者では20～50%、既往感染者では12～23%とされている^{4,5)}。リツキシマブとステロイド併用療法による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^{6,7)}。そのため、HBs抗原陽性者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。また、リツキシマブと同様に抗CD20モノクローナル抗体であるオビヌツズマブも再活性化のリスクが高いことが報告されている⁸⁾。その他の化学療法では、HBs抗原陽性者からの再活性化が主体であり、既往感染者からの再活性化は1～3%と少ない⁹⁻¹¹⁾が、ステロイドやアンスラサイクリン系抗腫瘍薬を含む化学療法では、再活性化が比較的多く、注意が必要である^{12,13)}。</p> <p>免疫抑制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^{14,15)}。</p> <p>免疫チェックポイント阻害薬の投与では、免疫関連有害事象が発生し、ステロイド投与が必要となる場合があるため、HBV再活性化や重篤な肝障害の発症に注意が必要である。治療中の再活性化については、複数の症例報告^{16,17)}や、後方視的なコホート研究^{18,19)}が散見されるが、薬剤自体による再活性化の頻度やリスク因子について十分に検証されていない。</p> <p>海外のガイドライン²⁰⁻²²⁾を参照すると、スクリーニング検査の対象や項目については若干の</p>

差異があるが、最新の ASCO ガイドライン²³⁾では、がん薬物療法を予定している全患者に対して、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体の3項目によるスクリーニングを推奨している。これは HBV 再活性化のリスクがある全患者の同定が可能なためであり、大規模前向きコホート研究^{24,25)}が後押ししている。固形がんにおいてもシステマティックレビュー^{3,26)}が存在し、HBV スクリーニングを支持する結果が示されている。

HBV 再活性化の可能性がある化学療法薬や分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬による治療を行う際は、HBs 抗原陽性の非活動性キャリアや、治療開始前の HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上の既往感染者に対しては、速やかに核酸アナログの予防投与を開始し、可能な限り HBV-DNA 量を低下させておくことが重要である。

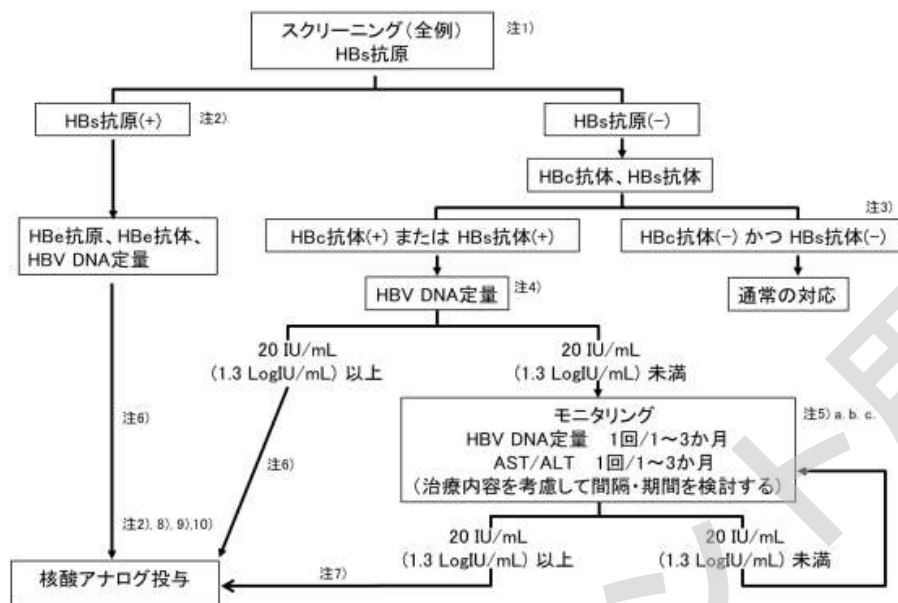
わが国では、厚生労働省研究班によるリツキシマブ+ステロイド併用化学療法を行った悪性リンパ腫症例を対象とした多施設共同臨床研究の最終報告が公表され、治療中の HBV DNA モニタリングの有用性が検証された²⁷⁾。リツキシマブ、オビヌツズマブ、フルダラビンを用いる化学療法では、HBV DNA 量を月1回モニタリングし、抗 CD20 モノクローナル抗体以外や固形がんに対する化学療法を行う場合には、治療内容を考慮して1~3ヵ月ごとを目安にモニタリングの時期を検討する。いずれの場合も治療終了後、少なくとも12ヵ月間はモニタリングを含めた経過観察を行う。

本邦では、2009年に厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症する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が発表され、現在は、第4版²⁸⁾として、HBV スクリーニングおよびHBV DNA 定量モニタリングについて具体的な指針が示されている。

がん薬物療法を行う場合、血液がん、固形がんを問わず、HBV 再活性化予防のため、B型肝炎治療ガイドライン²⁸⁾にある、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」のフローチャート(図1)に基づいて、全例でB型肝炎のスクリーニングを行う。HBs 抗原陽性の場合には速やかな核酸アナログの予防投与が推奨され、HBs 抗原陰性かつHBc 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る。

HBV 再活性化のリスクが認められた場合や、治療中にHBV 再活性化が認められた場合、核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたっては、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

図1「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」のフローチャート



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おいて 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。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs 抗原・HBc 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 HBc 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。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって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・オピヌツズマブ(土ステロイド)、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 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 か月の間、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治療薬を併用する場合: 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 か月ごとを目安とし、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薬、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: 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(中止を含む)少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度 HB コア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること、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 量が 20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL 未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)あるいは高感度 HB コア関連抗原陽性の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。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直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

- ①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、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していること。
- ②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か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。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、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 量が 20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

文献

- 1) Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al: Systematic review: The effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528.
- 2) Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al: Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31:2765-2772.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with Bcell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019; 133: 137-146.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al: Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 254-258.
- 15) 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.

16) Koksal AS, Toka B, Eminler AT, et al. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 3103-3104.

17) Godbert B, Petitpain N, Lopez A, et al. Hepatitis B reactivation and immune check point inhibitors. *Dig Liver Dis* 2020; 10: 30461-8.

18) Yoo S, Lee D, Shim JH, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Treated With Immunotherapy for Anti-cancer Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 898-907.

19) Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al: Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer* 2019; 7:322.

20) Abara WE, Qaseem A, Schillie S, et al: Hepatitis B Vaccination, screening, and linkage to care: Best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2017; 167:794-804.

21) Arora A, Anand AC, Kumar A, et al: INASL guidelines on management of hepatitis B virus infection in patients receiving chemotherapy, biologicals, immunosuppressants, or corticosteroids. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8:403-431.

22) 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.

23) Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3698-3715.

24) Hwang JP, Lok AS, Fisch MJ, et al: Models to predict hepatitis B virus infection among patients with cancer undergoing systemic anticancer therapy: A prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2018; 36:959-967.

25) Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al: Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and HIV infection among patients with newly diagnosed cancer from academic and community oncology practices. *JAMA Oncol* 2019; 5:497-505.

26) CS. Voican, O. Mir, P. Loulergue, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment C. *Ann Oncol* 2016;27:2172-84

27) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 719-29.

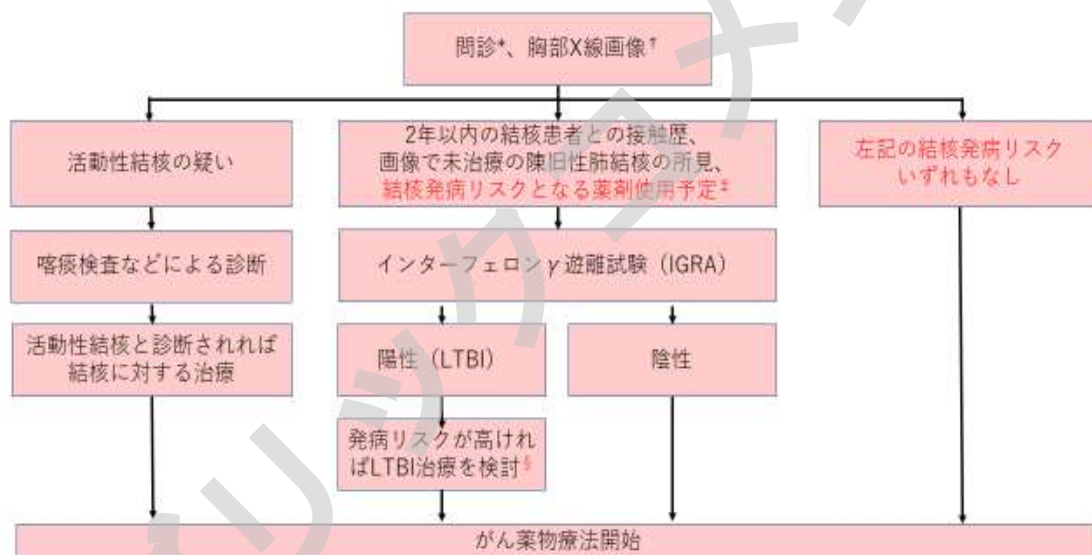
28) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会: B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版) , 2022 年 6 月 http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

CQ19
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
●がん薬物療法を行う場合、結核患者との接触歴や結核の既往歴などの問診と胸部 X 線画像などにより結核のスクリーニングを行う（推奨の強さ：1，合意率：93.5%）
エビデンスレベル
C
解説
<p>結核菌が吸入され肺に定着することを結核「感染」、その後結核菌が活動性となり体内で増殖し症状を呈していくことを「発病」という。結核菌が感染しても多くの場合は免疫機構によって菌が封じ込められ発病には至らない。この状態を潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)という。悪性腫瘍そのものによって、または薬物療法によって免疫が低下すると LTBI 症例の一部では菌が活動性になり結核症を発病することが懸念される。LTBI の時点で抗結核薬の治療により発病を抑制するのが LTBI 治療である。LTBI 患者が発病する確率は患者背景により異なり、各リスク要因における結核発病の相対危険度は HIV/AIDS で 50-170、血液透析の必要な慢性腎不全で 10-25、胸部 X 線画像で未治療の結核病変があると 6-19、副腎皮質ステロイドの経口使用で 2.8-7.7、その他の免疫抑制薬使用で 2-3 と報告されている^{1,2)}。がん患者での結核発病リスクも指摘されており、血液悪性腫瘍の相対危険度は 26、頭頸部癌が 16、肺癌が 9、乳腺及びその他の癌は 4 であった^{3,4)}。日本結核・非結核性抗酸菌症学会の指針では HIV/AIDS、珪肺、慢性腎不全、2 年以内の結核感染、未治療の陳旧性肺結核、生物学的製剤の使用、多量の副腎皮質ステロイド使用では積極的に LTBI 治療を考慮し、副腎皮質ステロイドの使用、免疫抑制剤の使用、糖尿病、胃切除などのリスク要因については複数の要因が重複する場合に LTBI 治療の考慮を推奨している¹⁾。</p> <p>結核のスクリーニングにあたっては問診、胸部画像検査、インターフェロンγ遊離試験(Interferon-Gamma Release Assay: IGRA)を考慮する。①結核罹患歴や結核患者との接触歴を確認し、上述のリスク要因を検討する。②がん薬物療法前に胸部 X 線や胸部 CT 画像で活動性または陳旧性結核の合併がないか確認する。③IGRA とは結核菌特異抗原により血液中のリンパ球を刺激し、インターフェロンγの産生を確認することで結核感染を診断する検査である。ツベルクリン反応と異なり BCG 接種の影響を受けない。日本では QFT と T-SPOT が保険適用になっている⁵⁾。</p> <p>問診と胸部画像検査で活動性肺結核を疑えば喀痰検査などにより確定診断を進めていく。2 年以内に結核患者との接触歴がある場合や、画像検査で陳旧性肺結核を疑う場合、結核の発病リスクが高いがん薬物療法を行う場合には IGRA を実施する。IGRA 陽性で発病リスクも高い場合(前述のリスク要因を有する場合)には LTBI 治療を検討する。LTBI 治療を開始する場合には胸部 CT 画像で活動性肺結核(発病)でないことを確認する。LTBI 治療としてはイソニアジド(INH)単剤 6 カ月または 9 ヶ月療法か、INH+リファンピシン(RFP)2 剤併用の 3~4 ヶ月療法を行う⁷⁾。INH が使用しにくい場合には RFP 単剤 4 カ月療法も選択肢となる。リファンピシ</p>

ンは多くの薬剤との相互作用がありロルラチニブやポリコナゾール等は併用禁忌、ギルテリチニブ・イリノテカン・タモキシフェン等複数の薬剤が併用注意となっている点に注意を要する。問診、胸部画像検査、使用予定薬剤から発病リスクに該当しない場合にはがん薬物療法を開始する（図1）。なお、IGRAの感度は90%以上とされるが高齢者や免疫低下者で感度の低下があることから、治療前にIGRA陰性であってもがん薬物療法中には結核の発病がありうることに注意する⁵⁾。

がん薬物療法前に結核についてどこまで検索すべきか、定まった見解はないがNCCNのガイドラインはmammalian target of rapamycin (mTOR)阻害薬やJanus Kinase (JAK)阻害薬、CD52標的薬の投与前にLTBIのスクリーニングを行い検査陽性であれば治療を行うことを推奨している。また、免疫チェックポイント阻害薬使用時にも有害事象が生じた場合にステロイドを使用する可能性があるためLTBIのスクリーニングを推奨している⁸⁾。各薬剤の添付文書ではJAK阻害薬のルキシロチニブで結核の発病は0.2%、mTOR阻害薬や抗CD52抗体では結核再活性化への注意が述べられている。

図1



*結核患者との接触歴、本人および家族の結核罹患歴を確認する

†画像については呼吸器科・放射線科とともに評価する 必要に応じて胸部CT検査を行う

‡mTOR阻害薬、JAK阻害薬、CD52標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、多量のステロイド等

§発病リスクと副作用出現の可能性のバランスや、発病した場合の周囲への影響も考慮する

文献

- 1) 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
- 2) J Landry, D Menzies: Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 1352-1364
- 3) Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2017; 64: 635-644
- 4) Kamboj M, Sepkowitz KA: The risk of tuberculosis in patients with cancer. Clin Infect Dis 2006; 42: 1592-1595

- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会：インターフェロン γ 遊離試験使用指針 2021. 結核 2021; 96: 173-182
- 6) Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al: Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020; 69: 1-11
- 7) 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レジメンの見直し. 結核 2019; 94: 515-518
- 8) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2022)
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

CQ20
がん薬物療法を受けている患者に带状疱疹ワクチン接種は推奨されるか？
推奨
● 带状疱疹の重篤な合併症である带状疱疹後神経痛は 50 歳以上で急激に頻度が上昇する。がん薬物療法を受ける 50 歳以上の患者に対して組み換え带状疱疹ワクチンの 2 回接種が推奨される。(推奨の強さ：2, 合意率：96.8%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>VZV の再活性化は、通常、带状疱疹として疼痛を伴う片側性の水疱性皮膚疱疹を引き起こす。国内の報告では、年齢とともに带状疱疹の発症率は増加し、3 人に 1 人が 80 歳までに発症し、6.41%に再発が認められた¹⁾。また、重篤な合併症で带状疱疹の改善後も数ヶ月から数年継続する带状疱疹後神経痛の最も重要なリスク因子は年齢であり、50 歳以上で急激に頻度が上昇する^{2), 3)}。がん患者における带状疱疹の発症率は、がん以外の対照群に比べ悪性リンパ腫や白血病で 2.9-4.9 倍、多発性骨髄腫で 4.2-4.8 倍、固形癌で 1.2-1.9 倍、中枢神経腫瘍で 2.3 倍高く、がん薬物療法に伴う免疫不全の程度の増強に伴い上昇する^{4), 5), 6), 7)}。また、癌種別の带状疱疹発症リスクに関しては、癌種による差が大きく、がん薬物療法の影響による可能性もある⁷⁾。</p> <p>带状疱疹ワクチンには生ワクチンの「乾燥弱毒生水痘ワクチン」とアジュバント配合不活化ワクチンである「乾燥組み換え带状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)」の 2 種類がある。前者は生ワクチンのため、免疫抑制患者や免疫不全患者に対する接種は禁忌である。一方、組み換え带状疱疹ワクチンは 50 歳以上の一般成人で带状疱疹に対して約 9 割以上の発症予防効果や、带状疱疹後神経痛にも予防効果を示す^{8), 9)}。現在、日本では 50 歳以上の成人に対して組み換え带状疱疹ワクチンが承認されている。また、米国の予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)では、19 歳以上の免疫不全や免疫抑制を伴う疾患または治療に対する組み換え型带状疱疹ワクチンの接種を推奨している¹⁰⁾。</p> <p>がん薬物療法中または治療後の 18 歳以上の血液悪性腫瘍患者を対象とした第 3 相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験¹¹⁾では、がん薬物療法中または治療後に 2 回のワクチンを接種した後は、非ホジキン B 細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者を除く 80.4% (95% CI: 73.1-86.5%)の患者に液性免疫反応の上昇が認められた。さらに、同研究の事後解析では非ホジキン B 細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者を含めた血液悪性腫瘍患者ワクチン接種者において 87.2%のワクチン有効性が認められた。同臨床試験では、ワクチン接種群の 30.5%、プラセボ群の 28.5%が抗ウイルス薬の予防的内服を行い、それぞれ、2.5% (79 例中 2 例) , 8.2% (73 例中 6 例) で予防内服中や内服終了後に带状疱疹の発症がみられた¹¹⁾。</p> <p>がん薬物療法前、または治療中の 18 歳以上の固形癌を対象とした第 2, 3 相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験¹²⁾では、2 回の接種から 1 ヶ月後には液性免疫反応が上昇し、投与後 12 ヶ月まで細胞性免疫反応と共に持続することが確認された。また、化学療法の開始時期とワクチン接種のタイミングとの関連では、治療開始の 8~30 日前に 1 回目のワクチン接種を行うこと</p>

によって、治療中の接種よりも強い液性免疫反応が得られたが、接種 1 年後の免疫反応は両群ともほぼ同等であった。同臨床試験では、乳癌と大腸癌の患者が約 67%を占めており、その他のがん種における免疫反応やワクチン接種の長期予防効果についてはデータが乏しい。

一般にがん薬物療法中の患者では健常者よりも組み換えワクチンの免疫原性と有効性を示す割合が低く^{8),10),12),13)}、可能であれば、がん薬物療法の 8~30 日前に 1 回目のワクチン接種を行うことが望ましい。そうでない場合は、疾患が安定している時期にワクチン接種を行うことを検討する¹⁰⁾。接種間隔は 1 回目の接種から 2~6 ヶ月後に 2 回目の接種を行うことが推奨される。

带状疱疹発症予防の観点からみたワクチンと抗ウイルス薬との関係については、抗ウイルス薬の予防内服投与下や投与期間終了後に带状疱疹が発症しうることや薬剤耐性化の問題もあり、必ずしもワクチン接種の意義を代替するわけではない。また、組み換えワクチンは生ウイルスワクチンではないので、患者が抗ウイルス薬を服用している間でも投与が可能である。現時点では带状疱疹発症予防効果において、ワクチン接種と抗ウイルス薬の予防内服とを比較した報告はない。带状疱疹発症高リスクのがん薬物療法中の患者には抗ヘルペスウイルス薬の予防内服 (CQ16 参照)を行い、適当な時期をみてワクチン接種も考慮する。

副反応については、局所症状として接種部位の疼痛・発赤・腫脹、全身性の症状として倦怠感・消化器症状・頭痛・筋肉痛・悪寒・発熱が報告されているが、プラセボ群と比較してグレード 4 以上の重篤な有害事象の増加は報告されていない^{11),12)}。

以上より、抗ウイルス薬の予防内服中や内服終了後に带状疱疹を発症する場合もあり、がん薬物療法を受ける患者でも带状疱疹発症および带状疱疹後神経痛の予防効果が期待できることから、50 歳以上の患者に対して組み換え带状疱疹ワクチンの 2 回接種が推奨される。

文献

1. Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M, Society MD. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infect Dis* **2017**; 4:ofx007. doi: 10.1093/ofid/ofx007.
2. 石川博康, 玉井克人, 見坊公子, ほか: 多施設合同による带状疱疹の年間統計解析の試み (2000 年 4 月~2001 年 3 月) *日皮会誌* 2003; **113**:1229-1239.
3. Stein AN, Britt H, Harrison C, et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilization in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine* **2009**; 27: 520-529. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.012
4. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2013**; 22:82-90. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0815
5. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis* **2015**; 15:106. doi: 10.1186/s12879-015-0810-6.
6. Qian J, Heywood AE, Karki S, et al. Risk of Herpes Zoster Prior to and Following Cancer Diagnosis and Treatment: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Infect Dis* **2019**;

- 220:3-11. doi: 10.1093/infdis/jiy625.
7. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* **2017**; 116:1643-51. DOI: [10.1038/bjc.2017.124](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.124)
 8. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* **2015**; 372:2087-96. doi:10.1056/NEJMoa1501184.
 9. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* **2016**; 375:1019-32. doi:10.1056/NEJMoa1603800.
 10. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2022**; 71:80-84 doi:[10.15585/mmwr.mm7103a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2)
 11. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* **2019**; 19:988-1000. doi:10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
 12. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer* **2019**; 125:1301-12. doi:[10.1002/cncr.31909](https://doi.org/10.1002/cncr.31909).
 13. Henze L, Buhl C, Sandherr M, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* **2022**;101:491-511. doi: 10.1007/s00277-021-04746-y. Epub 2022 Jan 7.

CQ21
がん薬物療法を受けている患者にインフルエンザワクチン接種は推奨されるか？
推奨
● 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。 (推奨の強さ：1，合意率：87.1%)
エビデンスレベル
B
解説
<p>がん薬物療法中の患者への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く、症例数や研究数が少ないことや検討された各研究のエビデンスの強さが弱いことなどから限界はあるものの、複数の研究報告やシステマティックレビュー¹がある。</p> <p>全死亡率:ランダム化比較試験(Randomised controlled trials: RCT)²で接種・非接種の両群に有意差はなく(odds ratio: OR 1.25 (95% CI 0.43-3.62), 観察研究^{3,4}で接種と死亡リスク低下に有意な関連を示した(adjusted hazard ratio: HR 0.88 (95% CI 0.78-1)³, OR 0.42 (95% CI 0.24-0.75)⁴) .</p> <p>インフルエンザ様症状: コホート研究⁴では明らかな違いはなかったが, RCT⁵で接種した患者で有意に少なかった.</p> <p>インフルエンザの確定診断:非ランダム化試験(NRCT)では, 接種群でインフルエンザと確定診断された患者数が有意に少なかったが(OR 0.12 95% CI 0.02-0.62)², 接種群の方が少なかったものの有意差を認めなかったとする報告もあった^{3,4}.</p> <p>肺炎の発症:コホート研究では接種群で発症率が有意に少なかった(OR 0.31 95%CI 0.14-0.72)³が, その他の研究では有意差を認めなかった^{4,5}).</p> <p>全入院率: RCT²では接種群で入院率は有意に低かったが(OR 0.09 95%CI 0.02-0.49)⁵が, コホート研究では有意差を認めなかった⁴. 入院期間についても, 接種群と非接種群とで有意な差を認めなかったが, 入院期間の中央値は接種群で0.9日から1.8日短かった^{3,4}.</p> <p>インフルエンザ関連死: 2つの研究^{3,5}では接種群と非接種群に有意差はなく, もう1つの研究²においても両群ともほぼ同等であった.</p> <p>抗がん薬の延期:コホート研究³ではインフルエンザまたは肺炎に罹患した患者は, 非接種群は接種群と比較し次の治療開始が遅れていた(平均16.3日, 中央値12.0日).</p> <p>血清反応:免疫能が低下したがん患者に対する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. 健常者では接種で94%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)⁶. メタアナリシスでは, 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く, 健常者に比べてがん患者では有意に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^{7,8}. またRCT²において接種群は非接種群に対し, インフルエンザA/1N1とA/H3N2において幾何平均力価(geometric mean titres: GMTs)が有意に高く, インフルエンザBにおいては有意差がなかった.</p>

CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブはB細胞を枯渇させ、回復するのに約6か月から1年かかるとされ、ワクチンへの免疫反応が非常に悪いとの複数の報告があるため注意が必要である^{9,10}。

免疫チェックポイント阻害薬(Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) : ICI 投与中のがん患者ではワクチンによる免疫関連副作用の増強が懸念されるが、安全性と効果に関するレビュー¹¹では、ワクチン関連の深刻な有害事象の報告はなく、有効性についてはインフルエンザ症状や抗体保有率などで接種を支持する結果であった。

接種のタイミング/回数/投与量 : 接種後に抗体が増加するには少なくとも2週間かかり、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¹²。抗がん薬治療中の接種時期については、骨髄抑制期に接種した患者の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接種した患者で抗体価が上昇したのは50%で有意に低く ($p < 0.01$)⁶、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^{6,13-15}。接種回数は、1回と2回で抗体価に差はなかったという報告と、1回目の接種後2週間後に抗体価の上昇が認められなかった症例に3~5週後に追加接種を行い抗体価が上昇したとの報告がある。また、移植や抗がん薬により免疫抑制状態にある患者に対し投与量を増やした患者(高用量、2倍量と追加接種)と標準量の患者との免疫と安全性についての研究¹⁶では、高用量を接種した患者は標準量を摂取した患者と比べて有意にインフルエンザA/H1N1の血清抗体保有率が上昇したが、H3N2とインフルエンザBでは有意差は認められなかった。現時点では通常の成人の投与回数同様、標準量の1回接種でよいと考えられる^{17,18}。

経鼻弱毒生ワクチン : 2023年に本邦でも2~18歳の未成年を対象とし製造販売承認が取得されたが、生ワクチンのため免疫抑制状態にある患者への投与には注意が必要でありデータも乏しいため、推奨しない。

接種の患者負担 : 接種による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り、重篤な副作用は頻度が低く、健常者に比べてがん患者で副作用が増加するという報告はない^{7,8}。またワクチンは通常の医療機関で接種可能で、患者負担は少ない。

接種における日本の現状 : 実臨床における抗がん薬治療中のがん患者への接種について、2019年11月から12月にかけて腫瘍内科の意識調査が行われ、ワクチン接種をほぼ全員に勧めるとした医師58.1%に対し、エビデンスがない、適切な接種時期が不明であることを理由に積極的に勧めていないとする回答が36.9%であった¹⁹。

各研究におけるエビデンスの強さは弱いものの、全生存率の上昇、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、接種の血清的な反応を認め予防効果が示唆されていること、接種による副作用は軽微なものが多く患者負担が少ないことを考慮し、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. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 2(2): Cd008983.

2. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015; **50**(6): 858-64.
3. Earle CC. Influenza Vaccination in Elderly Patients With Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003; **21**(6): 1161-6.
4. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer* 2013; **119**(22): 4028-35.
5. Musto P, Carotenuto M. Vaccination against influenza in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; **97**(2): 505-6.
6. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, Van Amburg AL, 3rd, Lee JY. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Annals of internal medicine* 1977; **87**(5): 552-7.
7. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses* 2013; **7 Suppl 2**: 72-5.
8. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *The Journal of infectious diseases* 2012; **206**(8): 1250-9.
9. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010; **28**(14): 2481-90.
10. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011; **118**(26): 6769-71.
11. Spagnolo F, Boutros A, Croce E, et al. Influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2021; **51**(7): e13604.
12. Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2002; **19**(2): 71-8.
13. Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clinical Oncology* 2005; **17**(1): 12-5.
14. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant* 2009; **44**(8): 453-5.
15. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *The Lancet Infectious diseases* 2009; **9**(8): 493-504.
16. Lai JJ, Lin C, Ho CL, Chen PH, Lee CH. Alternative-Dose versus Standard-Dose Trivalent Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients: A Meta-Analysis of Randomised Control Trials. *Journal of clinical medicine* 2019; **8**(5).
17. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *British journal of*

haematology 2005; **130**(1): 96-8.

18. Sanada Y, Yakushijin K, Nomura T, et al. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2016; **46**(5): 448-52.

19. Maeda T, Sasaki H, Togawa A, et al. Surveillance of the current situation regarding influenza vaccination according to medical oncologists in Japan. *Cancer Sci* 2021; **112**(1): 433-43.

岡山大学

CQ22
がん薬物療法を受けている患者に肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？
推奨
●新たに造血器腫瘍または固形癌と診断された患者には、13 価または 15 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13/PCV15)および23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)の接種を推奨する。 (推奨の強さ：2，合意率：87.1%)
エビデンスレベル
C
解説
<p>がん患者やがん薬物療法を受けた患者では、肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease：IPD)の罹患リスクや致死率が高い。日本の保険請求データベースを用いた後方視的コホート観察研究において、Medical Data Vision Company のデータ (DPC 対象の急性期病院由来のデータで高齢者が多い)を用いた検討では、19 歳以上の悪性腫瘍患者の健常者に対する肺炎球菌性肺炎のリスク比は 1.7(95% CI 1.5-1.9)、IPD のリスク比は 4.4(95% CI 2.6-7.4)であった。また Japan Medical Data Center のデータ(企業の健康保険組合由来のデータで若年健常者が多い)を用いた検討では、19 歳以上の悪性腫瘍患者の健常者に対する肺炎球菌性肺炎のリスク比は 11.2(95% CI 9.0-14.1)、IPD のリスク比は 43.3(95% CI 24.7-76.2)であった。特に 19-49 歳では IPD のリスク比が 206.6(95% CI 80.6-530)と高かった¹。スウェーデンにおける観察研究では、当該疾患のない患者と比較した IPD のリスク比は全ての悪性腫瘍患者で 4.09(95% CI 3.69-4.52)、全ての固形癌患者で 1.26(95% CI 1.07-1.48)、肺癌 22.4(95% CI 17.11-29.33)、大腸癌 2.44(95% CI 1.61-3.72)、前立腺癌 1.99(95% CI 1.49-2.67)、乳癌 0.81(95% CI 0.53-1.22)、全ての血液悪性腫瘍 29.16(95% CI 25.66-33.13)、多発性骨髄腫 154.37(95% CI 132.51-179.84)、慢性リンパ性白血病 28.86(95% CI 22.13-37.63)であった。同様に死亡のリスク比は、全ての悪性腫瘍 2.16(95% CI 1.71-2.72)、全ての固形癌 3.66(95% CI 2.82-4.73)、肺癌 4.33(95% CI 3.05-6.13)、大腸癌 1.85(95% CI 0.76-4.53)、前立腺癌 1.10(95% CI 0.48-2.54)、全ての血液悪性腫瘍 1.43(95% CI 1.03-1.99)、多発性骨髄腫 1.89(95% CI 1.28-2.78)、慢性リンパ性白血病 0.76(95% CI 0.29-1.96)であった²。他の研究でも血液悪性腫瘍患者より非血液悪性腫瘍患者で致死率が高かった^{3,4}。</p> <p>肺炎球菌ワクチンには莢膜多糖体ワクチン(PPSV)と結合型ワクチン(PCV)がある。PPSV は精製した莢膜多糖体を抗原とし、B 細胞を直接活性化して抗体産生を誘導する。PCV は莢膜多糖体に無病原性ジフテリア毒素などの蛋白抗原を結合させたもので、T 細胞を介した免疫応答を誘導する。メモリーB 細胞が形成されるため追加接種によるブースター効果が期待できる。我が国では 23 価の PPSV(PPSV23、ニューモバックス[®]NP、MSD)、13 価の PCV(PCV13、プレバナー13[®]、ファイザー)、15 価の PCV(PCV15、バクニュバンス[®]、MSD)が販売されている。肺炎球菌の莢膜多糖体には 100 種類以上の血清型が存在するが、それぞれ 23 種類、13 種類、15 種類の血清型に対応し、日本の成人の肺炎球菌性肺炎⁵および IPD⁶における原因血</p>

清型のそれぞれ6割、3~4割、4割前後をカバーする。PPSV23は肺炎球菌感染症のリスクが高い2歳以上に適応があり、特に脾臓摘出後患者は保険適用の対象となっている。また2023年度時点では65歳以上の高齢者は定期接種の対象として公費助成を受けることができる。65歳未満の成人は患者希望による接種（任意接種）が可能である。PCV13は本ガイドライン改訂第2版が発行された2017年10月の時点では適応が生後2ヶ月から6歳未満の小児および65歳以上の高齢者に限定されていたが、2020年5月に全年齢に適応が拡大された。これにより肺炎球菌感染症のリスクが高い全ての成人の任意接種が可能となった。2023年4月に発売されたPCV15も高リスクの成人の任意接種が可能である。50歳以上の健常者を対象とした二重盲検RCTではPCV15とPCV13で同等の安全性が示され、また免疫原性に関しては共有する13血清型については同等で、PCV15のみに含まれる2血清型についてはPCV15の優位性が示された⁷。

がん患者やがん薬物療法を受けた患者において肺炎球菌ワクチンの効果を評価したRCTはない。日本の65歳以上の高齢者におけるPPSV23の効果を評価した二重盲検RCTでは、全ての原因の肺炎の発生率と肺炎球菌性肺炎の発生率および死亡率が有意に減少した⁸。同様の非盲検RCTでは、75歳以上の高齢者において全ての原因の肺炎による入院率と医療費が有意に減少した⁹。オランダの65歳以上の高齢者におけるPCV13の効果を評価した二重盲検RCTでは、全ての原因による市中肺炎に対する効果は確認されなかったが、ワクチンに含まれる血清型による肺炎球菌性肺炎、IPDは有意に減少した¹⁰。台湾の保険請求データベースを用いて75歳以上の固形癌患者におけるPPSV23の効果を評価した研究が複数報告されている。固形癌と診断されてから5年以上生存している75歳以上の患者において、PPSV23は肺炎による入院発生率および累積肺炎発症率を有意に減少させたが、全生存期間は同程度であった¹¹。75歳以上の肺癌、大腸癌、前立腺癌患者においてPPSV23は市中肺炎による入院率を減少させ、生存率を向上させた^{12,13,14}。

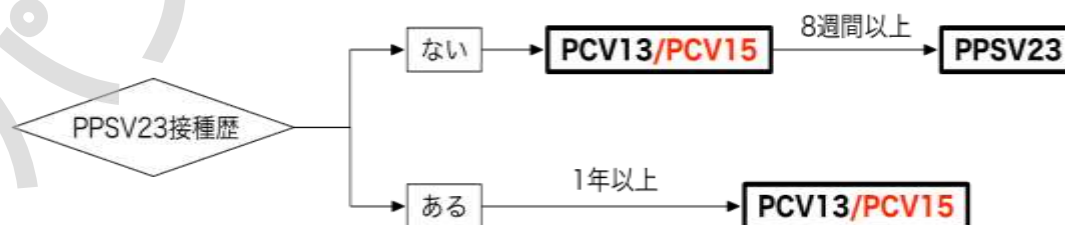
他のデータはがん患者やがん薬物療法を受けた患者における抗体産生を評価したものがほとんどである。がん化学療法中にPPSV23を接種したリンパ腫および固形癌患者では有効な抗体産生が得られた¹⁵が、リツキシマブ投与後6ヶ月以内にPPSVを接種した場合は抗体が産生されなかった¹⁶。放射線治療中に肺炎球菌莢膜多糖体成分を接種した頭頸部癌患者では健常者に比べて抗体価が低かった¹⁷。慢性リンパ球性白血病患者では、PPSV23およびPCV7接種後の抗体産生が対照群に比べて低下していた^{18,19}が、病期が早い患者のPPSV23接種では十分な抗体が産生された²⁰。化学療法開始後のPCV13接種では有効な抗体価の上昇は確認されなかったが、化学療法開始前では確認された²¹。また化学療法開始前の接種ではPPSV23よりもPCV13で高い抗体産生が得られた²²。チロシンキナーゼ阻害薬投与中にPPSV23を接種した慢性骨髄性白血病患者では健常者に比べて抗体産生が低下していた²³。化学療法・放射線治療後のホジキンリンパ腫患者ではPPSV接種による抗体産生が不十分であった^{24,25}が、治療前のPPSV接種では有効な抗体産生が得られた^{17,25,26}。また脾臓摘出術後を含むホジキンリンパ腫患者のPCV7-PPSV23連続接種ではPPSV23単独接種に比べて高い抗体産生が得られた²⁷。脾臓摘出後・化学療法前の非ホジキンリンパ腫患者のPPSV23接種では約半数で有効な抗体産生が得られ、リンパ腫以外の理由で脾臓摘出術を受けた患者と差はなかった²⁸。多発性骨髄腫患者のPPSV23またはPCV7単回接種後の抗体価は健常者に比べて低かった^{29,30}が、PCV13-PPSV23

連続接種では十分に抗体価が上昇した³¹。

米国では 2012 年以降、ACIP が血液悪性腫瘍や転移性悪性腫瘍の患者に対する PCV13-PPSV23 連続接種を推奨してきた³²。IDSA も新規に診断された血液悪性腫瘍および固形がん患者に対して同様に推奨している³³。我が国でも 2021 年に日本呼吸器学会・日本感染症学会・日本ワクチン学会の合同委員会が『6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方』において、悪性腫瘍患者に対してまず PCV13 を接種し、8 週間以上の間隔を空けて PPSV23 を接種(PPSV23 をすでに接種している場合は PPSV23 接種後 1 年以上空けて PCV13 を接種)することを推奨している³⁴。2021 年に米国で PCV20 および PCV15 が承認されたのを受けて ACIP は 2022 年に推奨を改訂し、PCV20 を 1 回接種する(全 1 回)か、PCV15 を 1 回接種した後、8 週間以上の間隔を空けて PPSV23 を 1 回接種する(全 2 回)ことを推奨している³⁵。NCCN ガイドラインにおいても同様である³⁶。我が国の 3 学会の合同委員会は 2023 年に『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』を改訂した際、固形癌患者や抗がん剤治療中の患者に対して PCV13 または PCV15 および PPSV23 の連続接種を推奨している³⁷。

以上、がん患者やがん薬物療法中の患者における肺炎球菌ワクチンの効果を評価した RCT はないが、データベースを用いたコホート研究は肺炎球菌ワクチンの有効性を支持しており、また当該患者における肺炎球菌性肺炎や IPD の罹患リスク・死亡リスクの高さを考慮し、肺炎球菌ワクチンの接種を推奨する。具体的なワクチンの種類や接種方法についてのエビデンスは不十分であるが、ワクチン接種後の抗体産生を評価した複数のデータに基づき、PCV13 または PCV15 と PPSV23 の連続接種を推奨する(図 1)。PPSV23 未接種の場合は、まず PCV13/PCV15 を 1 回接種し、8 週間以上の間隔を空けて PPSV23 を 1 回接種する。PPSV23 接種済の場合は、PPSV23 接種後 1 年以上の間隔を空けて PCV13/PCV15 を接種する。がん化学療法後は 3 ヶ月以上、抗 B 細胞抗体治療後は 6 ヶ月以上の間隔を空けてから接種する³³。

図1 新たに血液悪性腫瘍または固形癌と診断された患者の肺炎球菌ワクチン接種スケジュール



PPSV23：23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン PCV13：13価結合型肺炎球菌ワクチン PCV15：15価結合型肺炎球菌ワクチン

文献

- ¹ Imai K, et al. Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open*. 2018;8:e018553.
- ² Backhaus, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMJ Infect Dis*. 2016;16:367.
- ³ Shingayava, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *CID*. 2016;62:139.
- ⁴ Andersen, et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *CID*. 2021;72:463.
- ⁵ Maeda, et al. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine*. 2022;40:5504.
- ⁶ Tamura, et al. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013–2019. *Vaccine*. 2022;40:3338.
- ⁷ Platt, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40:162.
- ⁸ Maruyama, 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 Open*. 2010;340:c1004
- ⁹ Kawakami, 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.
- ¹⁰ Bonten, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114.
- ¹¹ Chiou, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly long-term cancer survivors: a population- based propensity score matched cohort study. *BMJ Open*. 2018;8:e019364.
- ¹² Chiou, 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. *Medicine*. 2015;94:e1022.
- ¹³ Chiou, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer : A population-based propensity score–matched cohort study. *Medicine*. 2019;98:50.
- ¹⁴ Li, et al. Impact of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccination on the Frequency of Pneumonia-Related Hospitalization and Survival in Elderly Patients With Prostate Cancer: A Seven-Year Nationwide Matched Cohort Study. *Cancer*. 2020;127:124.
- ¹⁵ Nordoy, et al. Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Show Adequate Serological Response to Vaccinations Against Influenza Virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Medical*

Oncology. 2002;19:71.

¹⁶ Berglund, 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 Oncologica*. 2014;53:1212.

¹⁷ Ammann, et al. Immunization of Immunosuppressed Patients with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *Rev Infect Dis*. 1981;3:S160.

¹⁸ Sinisalo, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Brit J Haematol*. 2001;114:107.

¹⁹ Sinisalo et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2007;26:82.

²⁰ Hartkamp, et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2001;19:1671.

²¹ Mauro, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia*. 2020;35:737.

²² Svensson, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine*. 2018;36:3701.

²³ Lavallade, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood*. 2013;122:227.

²⁴ Siber, et al. Impaired Antibody Response to Pneumococcal Vaccine after Treatment for Hodgkin's Disease. *New Engl J Med*. 1978;299:442.

²⁵ Levine, et al. Use and Efficacy of Pneumococcal Vaccine in Patients With Hodgkin Disease. *Blood*. 1979;54:1171.

²⁶ Addiego, et al. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. *Children's Cancer Study Group Report Lancet*. 1980;316:450.

²⁷ Chan, 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.

²⁸ Petrasch, et al. Antibody Responses of Splenectomized Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma to Immunization with Polyvalent Pneumococcal Vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:635.

²⁹ Robertson, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B on patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82:1261.

³⁰ Karlsson, et al. Pneumococcal vaccine responses in elderly patients with multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Trial Vaccinol*. 2013;2:31.

³¹ Renaud, et al. Response to pneumococcal vaccination in multiple myeloma. *Cancer Medicine*. 2019;8:3822.

³² Tamara, et al. 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. 2012;61:816.

³³ Rubin, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. CID. 2014;58:e44.

³⁴ 日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会. 6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方. 2021. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/210317_teigen.pdf [最終アクセス 2023年6月11日]

³⁵ Kobayashi, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR. 2022;71:109.

³⁶ Baden, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3.2022.

³⁷ 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・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. 2023. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/o65haienV/o65haienV_230324.pdf [最終アクセス 2023年6月11日]

s ://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/o65haienV/o65haienV_230324.pdf [最終アクセス 2023年6月11日]