

感染症 TODAY

 塩野義製薬株式会社



2013年5月22日放送

「発熱性好中球減少症」

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科学教授
田村 和夫

はじめに

本日は血液疾患やがんの治療中にしばしば遭遇する感染症、とくに好中球が減少した時にみられる発熱について述べたいと思います。病名として「発熱性好中球減少症」が使用されていますが、英語で febrile neutropenia といいますので、これからあとはその頭文字をとって FN と略します。

FN の病態

血液疾患、とくに白血病をはじめとする血液の悪性疾患は、腫瘍の増殖の場が造血組織である骨髄であるため、原疾患を治療する前から汎血球減少を呈していることが特徴です。またがん薬物療法の進歩により固形癌においても強力な化学療法が実施され、汎血球減少、とくに好中球減少をきたして問題になる症例に遭遇します。

FN には次の3つの病態があります。

- 1) 悪性リンパ腫や乳がんをはじめとする固形癌の化学療法は3週ごとに抗がん薬を投与する間欠的な治療が標準です。好中球は通常抗がん薬投与後徐々に減少し、10日前後で最低値となり、その後1週間ほどで回復します。FN が生じても2-3日で回復し、重篤な感染症を来すことはまれです。
- 2) 急性白血病の寛解導入や地固め療法時の FN です。通常骨髄機能が回復するまで2-3週間かかります。その間好中球数100以下の状態が長期に続き、肺炎や敗血症といった重篤な感染症がまれでなく生じます。
- 3) 同種造血幹細胞移植、いわゆる骨髄移植の時です。移植前に実施される大量の抗がん薬や全身照射に伴う好中球減少に加え、GVHD 予防に使用される免疫抑制薬による液性・細胞性免疫低下があり、細菌感染症に加え、真菌やウイルス感染症が問題となります。

FN のマネジメントガイドライン

これらの3つの病態のいずれも発熱したあと速やかに適切な抗菌薬を開始しなければ、重篤な感染症のため死にいたる可能性があります。したがって、血液・腫瘍の領域では緊急事態として対応します。そういうこともあって、日本臨床腫瘍学会編集「FN 診療ガイドライン」、日本造血幹細胞移植学会編集「移植早期の感染管理に関するガイドライン、改訂版」が2012年に刊行されました。これらのガイドにもとづいて診療することにより診断・治療が標準化され、QOL や生存率の向上が得られます。

日本成人白血病治療共同研究グループ JALSG は1980年台後半から急性骨髄性白血病治療法の確立にむけて共同試験を実施し、大きな成果を上げています。その支持療法部門のまとめをみてみますと敗血症の合併率は10%を切り、10年の間に死亡率が26.5%から6.8%に改善してきています(図1)。また肺炎についても発症率、死亡率とも減少してきており(図2)、1980年代にFNの概念が確立し、FNのマネジメントガイドラインの普及の時期と一致することからガイドラインの重要性が示唆されます。

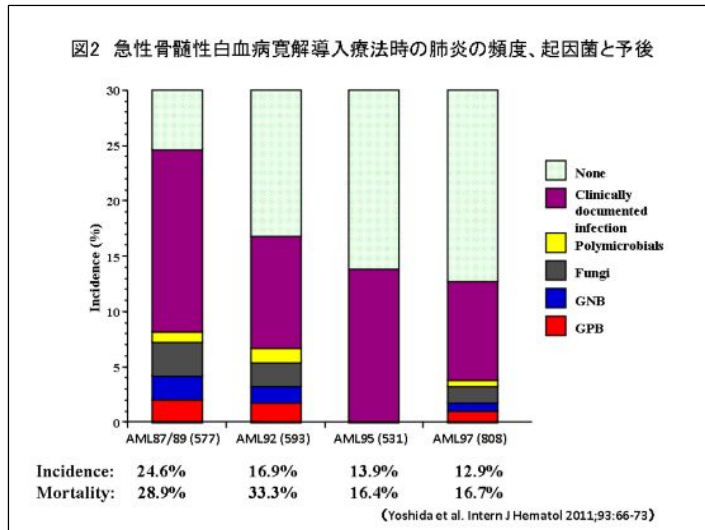
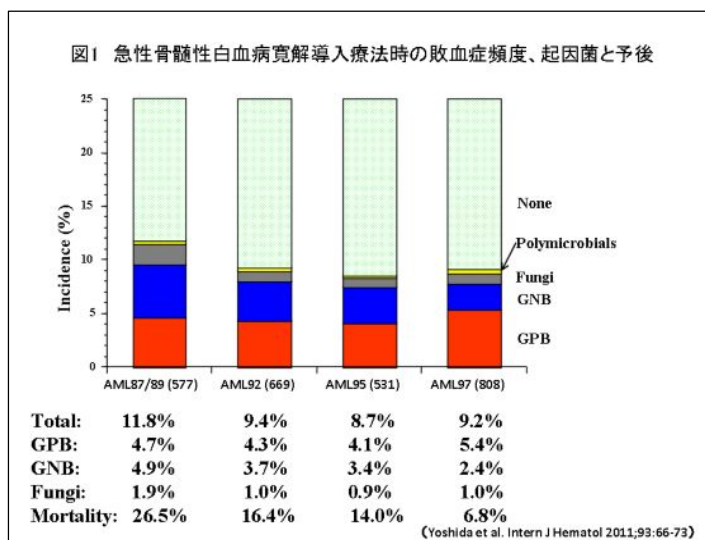
マネジメントのポイント

ここで昨年出された日本の

FN 診療ガイドラインに沿ってFNのマネジメントのポイントを解説したいと思います。

まずFNの定義ですが、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 未満あるいは $1000/\mu\text{l}$ 未満で $500/\mu\text{l}$ 未満になる可能性がある状況下で1回の腋窩温で 37.5 度あるいは口腔内温 38 度以上の発熱が生じ、しかも薬剤熱、腫瘍熱などの発熱の原因が除外できる場合をFNと定義しています(図3)。

FNは、時として重篤な転帰をとるので、適切な診察・検査の後、速やかに抗菌薬投与が不可欠です。まず、病歴、診察にて発熱の原因となる感染源を検討します。血算、



生化学、CRP 検査、胸部 X 線写真の他に血液培養、炎症のある部位から培養を行います。腹部症状のある患者は腹部超音波、呼吸器症状のある場合は高解像度 CT 検査がすすめられます。

このような原因検索にもかかわらず、血液培養で起病菌が同定されるのは 10% 未満で、肺炎のように臨床的に感染巣がわかるものが 20~30% あります。しかし、残りの 70~80% は原因不明です (図 3)。一方これら原因不明の患者に抗菌薬を開始しますと 70~80% は改善しますので、何らかの感染症であったことが示唆されます。

FN の起病菌として血液から検出されるのは、以前はグラム陽性菌が 50% 以下でしたが現在では 70% になっています (図 1、4)。一方で、一定の割合で緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌も検出されます。したがって、これらの菌を想定し広域抗菌薬を開始することが求められます。

FN は速やかな経験的な抗菌薬治療を要しますが、FN のなかには重篤な合併症を起す可能性の低い、低リスク群とその可能性の高い高リスク群があります。この両者を分ける指標として MASCC スコアが開発されています (表 1)。これはベルギーの Klastersky 教授により提唱されたもので、症状の有無と程度、低血圧なし、慢性閉塞性肺疾患なし、固形腫瘍または真菌症既往のない血液疾患、脱水なし、発熱時外来、60 歳未満

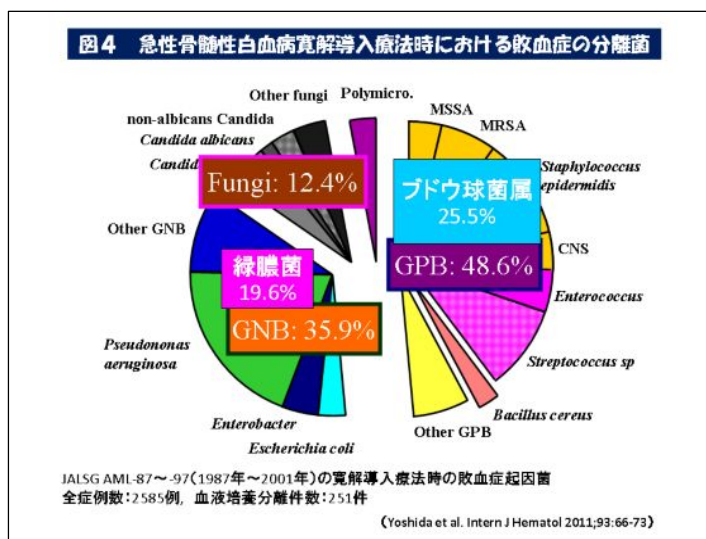
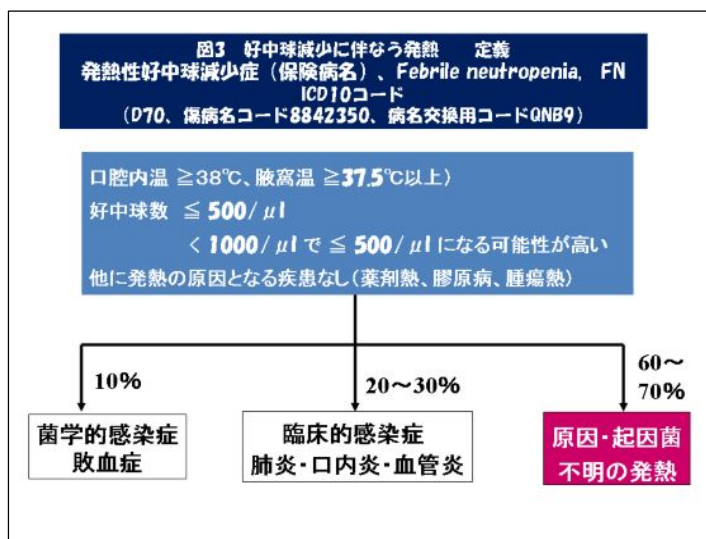


表 1 FN リスク分類のためのスコアリング (MASCC scoring system)

危険因子	スコア点数
病状 (次の中から 1つ選ぶ)	
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍または真菌症既往のない血液疾患	4
脱水なし	3
発熱時外来	3
60歳未満	2

低リスク群の導入
 合計点数 ≥ 21
 (総合計 26)

Klastersky et al. (JCO18:3038, 2000)
 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)

満、の 7 項目に対しあてはまるものに一定の点数を与え、21 点以上では低リスク、20 点以下を高リスクとして対応することが薦められています。

初期の治療 (図 5)

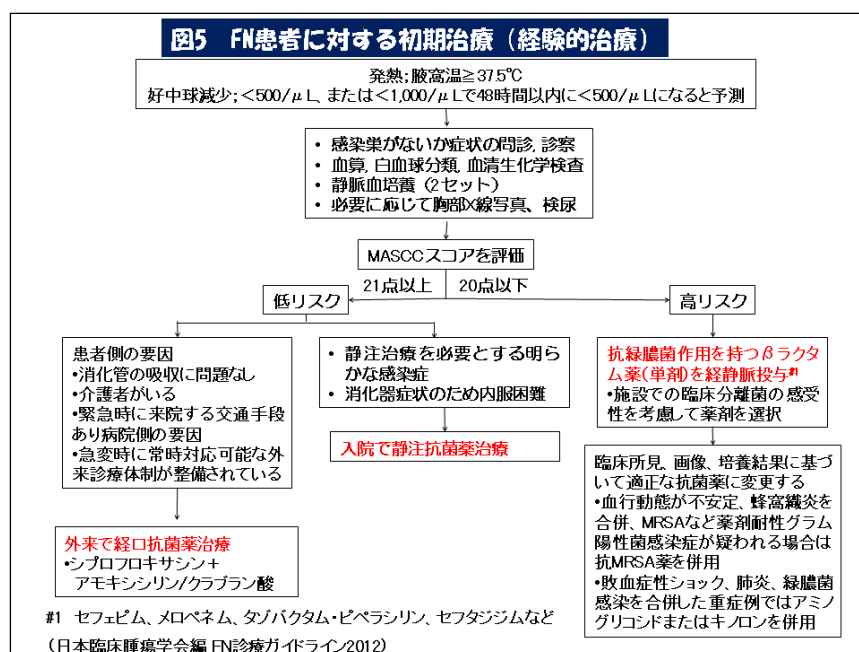
最初に低リスク群患者の初期治療についてお話しします。

低リスク群で全身状態の良い患者は、外来通院で経口のレボフロキサシンなどのニューキノロン薬を単独で使用するか、amoxicillin-clavulanate との併用療法で対応が可能です。ただし医療者側は 24 時間緊急対応がとれる体制を整え、 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ の高熱が持続したり、腹痛・咳嗽などの臓器症状が出現した場合はすぐ来院するように指導しておくことが肝要です。

また MASCC スコアで 21 点以上で低リスクにはいますが、静注の抗菌薬を必要とする明らかな感染症が診断された場合や内服困難な例では高リスク群と同じ初期治療を開始します。

次に高リスク群の初期治療についてお話しします。

全身状態の悪い例、好中球減少が長期に持続する可能性のある患者や MASCC スコアが 20 点以下では第 4 世代セフェムまたはカルバペネム静注単独療法が薦められます。重症例ではアミノグリコシドの静注薬を併用します。そして 3~4 日治療を継続し治療効果を見ます。

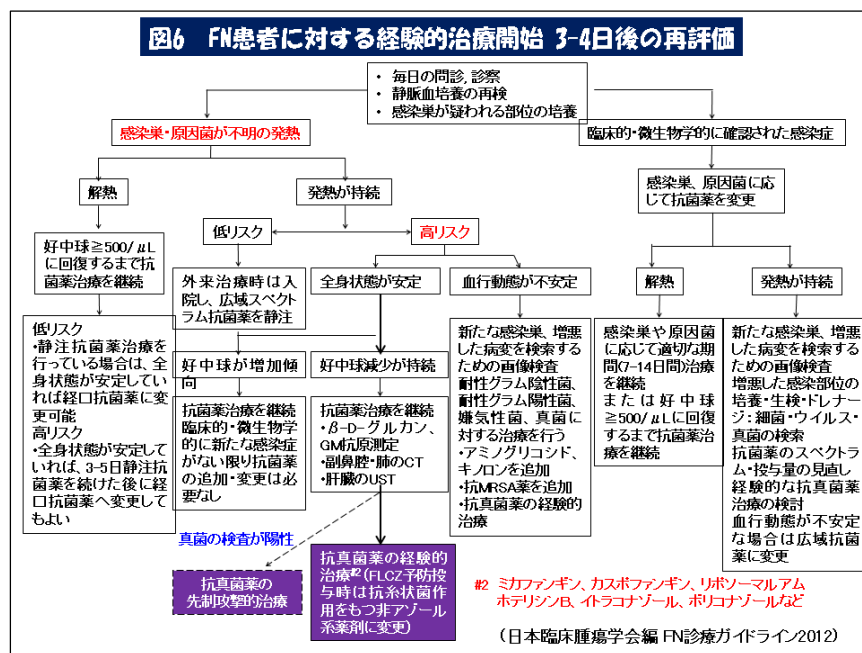


初期治療に対し開始後 3~4 日までに解熱傾向にあり、全身状態が改善している場合は起因菌が分かれば感受性抗菌薬に変更あるいは追加を行います。わからない場合は初期治療薬を継続し、好中球数が 500 を超えるまで治療を継続します。通常 1 週間程度で治療が完了します。

問題は初期治療に反応しない場合です (図 6)。

高・低リスク群を問わず、適切な抗菌薬を投与したにもかかわらず 3~4 日以上発熱が続き、状態の改善がみられない時は再度 FN 時の検査を行い、さらに真菌感染を念頭

に血清 β -D-glucan、galactomannan 抗原を検査します。その後経口薬投与例は高リスク群で使用される抗菌薬の静脈内投与を開始します。高リスク群ではアミノグリコシドの静注薬を追加します。ただ解熱がみられなくても全身状態の良い例は、初期治療薬をそのまま継続することも検討します。



以上のような対応にもかかわらず改善がみられないときは抗真菌薬を追加することになります。その際にはアスペルギルス感染を考え高解像度のCT検査を実施します。

耐性菌

FNにおいて耐性菌は大きな問題になっていませんので、経験的な初期治療として抗MRSA薬等の抗菌薬を開始することは薦められていません。ただし、たとえば各施設・病棟の分離菌の情報からMRSAの検出率が高く、全身状態が悪くグラム陽性菌が検出された時にはグリコペプチドの開始が薦められます。また合併症のある例では多剤耐性グラム陰性桿菌やバンコマイシン耐性腸球菌にも遭遇しますので、感染症医と共同で対処することが求められます。

予防的治療

長期間にわたる好中球減少が予想される病態においては感染症発症ならびに重篤化を予防するために主として経口の抗菌薬と抗真菌薬が使用されます。移植例や急性白血病の寛解導入例ではその有用性が確認されていますが、低リスク例や合併症のない高リスク例ではその有用性は確認されていないので、予防的治療は控えるべきです。

抗菌薬ではニューキノロン薬、抗真菌薬ではFLCZ、ITCZの内服が使用されます。また好中球を増加させる薬剤、G-CSFはFNが起こってから使用するのではなく、FNリスク20%以上のレジメンを投与する例、高齢者やstageの進行した例などでは抗がん薬投与後、好中球が下がる前から使用することが薦められています。

ここまでお話ししたことを参考にガイドラインに沿って適切に FN をマネッジすることにより重症化を避け、計画通りに原疾患の治療を完遂することに努力します。結果として QOL を維持しながら、延命、治癒率の向上を得ることができます。

しかし、多くの課題が残されており新規抗菌薬の開発とともに前向きな臨床試験を今後とも続けていく必要があると考えます。