



2019年4月10日放送

「がん化学療法における感染症予防について」

国立がん研究センター東病院 総合内科医長 冲中 敬二

はじめに

がん患者は免疫不全宿主として重篤な感染症に罹患する危険性があることが知られています。今回はがん化学療法中の患者における感染症予防に関して解説をいたします。

まず、感染症に罹患する経路として主に2つのルートがあります。もともと自分の体内に存在していない病原体が体内へ侵入し発症する外因性感染症と、従来自身の体内にいた病原体が何かをきっかけに感染症を引き起こす内因性感染症です。感染症の予防対策としては、罹患するリスクの高い重症感染症の発症を防ぐための抗微生物薬の予防投与のほか、外因性感染症の予防対策として、問題となる病原体への曝露を避けるという方法があります。今回は前者の予防投与を中心に解説します。

2015年に世界53か国で実施されたサーベイランス研究では、周術期を除く予防投与は全抗微生物薬処方中の7.4%と、大きな割合を占めていたことが示されています [1]。近年抗菌薬耐性の問題が公衆衛生上の驚異となっており、予防投与においても適切な抗微生物薬使用を心がける必要があります。この点も踏まえ詳しく見てゆきたいと思えます。

抗菌薬の予防投与

まず細菌に対する抗菌薬の予防投与に関して考えてみたいと思えます。

発熱性好中球減少症 (FN: Febrile Neutropenia) が予測されるがん患者におけるレボフロキサシン予防投与の研究が2005年に2つ報告されています。一つ目が固形腫瘍や悪性リンパ腫などFNの低リスク症例1565例におけるランダム化比較試験です。この研究ではFN発症、感染症の発症頻度ともに減らしましたが、重症感染症や死亡率は減らしませんでした [2]。もう一つはFN高リスクである血液腫瘍780例を対象としたランダム化比較試験で、こちらでは血流感染症のような重症感染症も減らしましたが、やはり死亡率の減少は示せませんでした [3]。しかし、その後1973-2010年に報告された46

研究、5635 例のメタ解析では抗菌薬予防投与は感染症関連死亡（リスク比 0.61[95%信頼区間 0.48-0.77]）、全死亡（リスク比 0.66[95%信頼区間 0.55-0.79]）ともに有意な減少を示しました。このように抗菌薬の予防投与にはある程度の効果が期待できるものの、薬剤耐性菌の誘導が懸念されます。耐性菌誘導に関するメタ解析も行われていますが[4]、観察期間が短すぎる等研究デザインの問題もあり十分なエビデンスは得られていません。また、米国食品医薬品局（FDA）はフルオロキノロンの副作用の注意喚起を繰り返しています。腱、筋肉、関節、末梢神経、中枢神経の不可逆的副作用に加えて、昨年新たにせん妄や記憶障害などの精神神経系副作用や重篤な低血糖に関する警告を追加しており、その副作用には十分な注意が必要です。これらの背景をもとに日本臨床腫瘍学会（JSMO）や米国臨床腫瘍学会（ASCO）と米国感染症学会（IDSA）の合同ガイドラインでは急性骨髄性白血病（AML）や骨髄異形成症候群（MDS）患者、もしくは骨髄破壊的造血幹細胞移植（HSCT）レシピエントのような好中球 100 個/ μ L 以下が 8 日以上持続することが予測される治療を対象に、フルオロキノロンを用いた抗菌薬予防を推奨しています[5, 6]。

しかし、近年グラム陰性桿菌におけるフルオロキノロン耐性率が上昇してきていることが予防効果を限定的なものとしてしまうことが懸念されています。米国や欧州の一部の国ではフルオロキノロン耐性大腸菌が 30%を超える中、2017 年の日本の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のデータでは大腸菌のレボフロキサシン耐性率は 40%を超えました。2006-2014 年に報告された 9 のフルオロキノロンを用いた予防研究に限定して行われたメタ解析では、死亡率の減少 [オッズ比 1.01] を示せませんでした [7]。このような状況下でフルオロ

抗菌薬予防の歴史

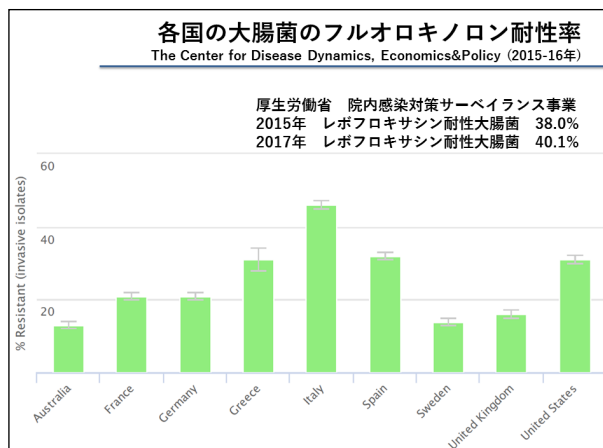
- **FN低リスク群1565例のRCT** (固形腫瘍、リンパ腫)
-発熱頻度、感染症を減らしたが重症感染症・死亡は減らさず
Cullen M, N Engl J Med. 2005;353(10):988-98
- **FN高リスク群780例のRCT** (血液腫瘍)
-発熱頻度、感染症を減らしたが死亡は減らさず
Bucaneve G, N Engl J Med. 2005;353(10):977-87
- **2012年のメタ解析** (1973-2010年 : n=47) **では死亡も減少**
-リスク比 **0.61** (95%CI : 0.48-0.77)
Gafer-Gvili A, Cochrane Database Syst Rev. 2012
- **2018年のメタ解析** (2006-2014年 : n=14) **では死亡は減らさず**
-オッズ比 **1.01** (95%CI : 0.73-1.41)
Mikulska M., J Infect. 2018 ;76(1):20

米国臨床腫瘍学会・感染症学会ガイドライン Taplitz RA., J Clin Oncol. 2018

抗菌薬予防：フルオロキノロンを推奨

エビデンスの質：high、推奨度：moderate

- **リスクの高い症例**
 - ・ 100/ μ L未滿 × 8日以上 例：AML/MDSや骨髄破壊的 HSCT
 - ・ HLA適合同胞間のReduced intensity移植での効果は限定的かもしれない
- **固形腫瘍へのルーチンの予防は非推奨**
 - ・ 利益 < 害 (耐性菌誘導等)
- **大腸菌への耐性率が高いと効果は限定的かもしれない**
 - ・ 効果に関連する耐性率の閾値は不明
- **キノロンの筋肉・骨・関節・神経系への副作用の懸念**
- **キノロン不耐の場合セフトロキムを推奨**



キノロンを予防抗菌薬として用い続けることは更なる耐性率の上昇につながる懸念もあり、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）のFN マネジメントガイドラインでは抗菌薬の予防投与に不賛成の意向を示しています[8]。

近年造血幹細胞移植領域では、腸内細菌叢の多様性の消失が移植片対宿主病（GVHD）や再発による死亡の増加と関連するという報告がみられるようになってきました[9-11]。同種移植におけるフルオロキノロンの予防投与がフルオロキノロン耐性菌の検出を増やすという研究は数多くありますが、イタリアでの2014年に実施された前向き研究ではフルオロキノロンの予防投与は血流感染症や死亡の減少に寄与しないことが報告されています[12]。さらにフルオロキノロンの予防投与を行う方がむしろ予後を悪くする可能性を示唆するような報告も見られています[13]。化学療法や HSCT を行うがん患者への予防投与が本当に必要かどうかは、抗菌薬適正使用からの観点も踏まえ、最新情報をもとに慎重に検討する必要があります。一度各ご施設において予防抗菌薬投与の是非を再検討されてみてよいのではないかと考えます。

抗菌薬予防投与推奨内容
1000/μL 以下\times1週間以上 <ul style="list-style-type: none">• The National Comprehensive Cancer Network (2019)
100/μL 以下\times1週間以上 <ul style="list-style-type: none">• 米国臨床腫瘍学会・米国感染症学会 (2018)• 日本臨床腫瘍学会 (2017)
使用を控えるべき <ul style="list-style-type: none">• 欧州臨床腫瘍学会 (2016)-For all of these reasons, the use of antimicrobials, including fluoroquinolones, should be discouraged

抗真菌薬の予防投与

次に抗真菌薬の予防投与についてみてみたいと思います。抗真菌薬の場合予防の対象がカンジダなのかアスペルギルスなどの糸状菌なのかを念頭に置く必要があります。がん患者におけるカンジダ感染症の主な侵入門戸はカテーテル関連血流感染症の他、抗がん剤等による腸管粘膜破綻部位からの侵入とされます[14]。このため、カンジダ感染症のリスクが高い症例ではカテーテルの管理をしっかりと行うことに加え、消化管内のカンジダを減らすための予防投与を検討します。2000年に報告された fluconazole による予防のメタ解析では造血幹細胞移植を中心とした血液腫瘍患者における予防の有用性が示されました[15]。ASCO と IDSA のガイドラインでは高度の粘膜炎および長引く好中球減少が予測される場合にはカンジダの予防を推奨しています[5]。具体的な例としては、抗菌薬の予防投与と同様に AML/MDS もしくは HSCT レシピエントのような好中球 100 個/ μ L 未満が 8 日以上持続するような非常に高度な好中球減少が予測される治療を行う患者（カンジダ感染症のリスク $>10\%$ ）への fluconazole などの予防が推奨されています[5, 6]。一方アスペルギルスなどの糸状菌は環境真菌であり、リスクの高い患者は糸状菌への曝露を避ける必要があります。このためいわゆる無菌室と呼ばれる防護環境下での治療が推奨されます。HSCT 後 GVHD を発症するような時期はすでに外来での治療となっていることも多く、防護環境での管理が困難となっていることが少なくありませ

ん。このような時期は voriconazole などの抗糸状菌の予防投与が推奨されます。また、防護環境下であっても AML/MDS もしくは HSCT レシピエントのような高度の好中球減少をきたす治療を行う場合には抗糸状菌予防投与を実施するかどうかは議論のあるところ。防護環境に入る前に曝露した糸状菌が気道内に定着していることを懸念する意見もあるためです。ASCO と IDSA の合同ガイドライン上では、糸状菌感染症のリスクが6%を超えるような場合は抗糸状菌予防が推奨されています[5]。このため、各施設における糸状菌感染症のサーベイランスも重要となります。固形腫瘍や悪性リンパ腫患者には原則カンジダや糸状菌の予防は推奨されていませんが、過去に真菌感染症既往のある患者への二次予防は適宜検討する必要があります。同じ真菌でもニューモシスチス肺炎の予防対象はやや異なり、固形腫瘍患者でも注意が必要となります。好中球減少よりも細胞性免疫不全が主なリスク因子とされるためです。ASCO と IDSA の合同ガイドラインではプレドニゾロン換算で1日のステロイド投与量が20mg以上を1カ月以上など、ニューモシスチス肺炎のリスクが3.5%を上回る場合の ST 合剤などの予防投与を推奨しています[5]。その他、HSCT レシピエントや急性リンパ芽球性リンパ腫・白血病治療のほか、Alemtuzumab やプリンアナログ、放射線治療併用 temozolomide 治療などもリスクとして知られています[6, 16]。また、JSMO のガイドラインでは成人 T 細胞性白血病・リンパ腫のほか rituximab 併用化学療法でも予防投与を推奨しています[6]。

ニューモシスチス肺炎予防投与推奨内容
HSCT、急性リンパ性白血病 T細胞除去治療 (alemtuzumabやプリンアナログ治療など) ステロイド使用 (prednisone換算16-20mg、4週間以上) Temozolomide+放射線治療 <ul style="list-style-type: none"> • The National Comprehensive Cancer Network (2019) • 日本臨床腫瘍学会 (2017) <ul style="list-style-type: none"> - rituximab併用化学療法時 • European Conference on Infections in Leukaemia (2016) <ul style="list-style-type: none"> - R-CHOP14やrituximabとプリンアナログの併用時など
ニューモシスチス肺炎のリスク>3.5% <ul style="list-style-type: none"> • 米国臨床腫瘍学会・感染症学会 (2018)

ウイルス感染症予防

最後にウイルス感染症予防です。ウイルス感染症では新規感染ではなく再活性化から発症する疾患が予防対象として推奨されています。主な予防対象疾患として単純ヘルペスウイルス (HSV) や水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症、B型肝炎があります。(サイトメガロウイルスは HSCT 特有の対策となるためここでは省きます。) HSCT レシピエントや白血病患者のほか、多発性骨髄腫等への治療薬である bortezomib などのプロテアソーム阻害剤投与時などには HSV/VZV の再活性化予防として acyclovir などの予

抗ウイルス薬予防投与推奨内容
High risk: 急性白血病、プロテアソーム阻害剤治療 同種HSCT後、alemtuzumab治療
Intermediate risk: 自家HSCT、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 慢性骨髄性白血病、プリンアナログ治療 <ul style="list-style-type: none"> • The National Comprehensive Cancer Network (2019)
HSV抗体陰性患者のHSCTまたは白血病寛解導入治療 <ul style="list-style-type: none"> • 米国臨床腫瘍学会・感染症学会 (2018)

防投与を行うことが推奨されています[5, 6]。Rituximab 治療後に B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が起こりうるということが知られるようになったことを契機に現在では全ての抗がん剤治療を行う際に HBs 抗原及び抗 HBc 抗体 (±抗 HBs 抗体) のスクリーニングが推奨されています。いずれかが陽性の場合には治療開始前の HBV-DNA レベルを調べ、entecavir などの核酸アナログ剤投与の要否を検討します。HBV の再活性化は死亡率の高い劇症肝炎や肝機能障害の合併のみでなく、がん治療の遅れにつながりかねないためです。

おわりに

今回内因性感染予防を中心に解説致しました。実際のがん化学療法においては、外因性感染予防として防護環境以外にも、手指衛生を中心とした日常の感染対策のほか、水回りなどの環境、食事などにも注意が必要です。加えてインフルエンザや肺炎球菌、带状疱疹などのワクチンによる予防も検討する必要があります。

1. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* **2018**; 6(6): e619-e29.
2. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *The New England journal of medicine* **2005**; 353(10): 988-98.
3. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England journal of medicine* **2005**; 353(10): 977-87.
4. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2007**; 59(1): 5-22.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2018**: JCO1800374.
6. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン. 第2版 ed: 南江堂, **2017**.
7. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *The Journal of infection* **2018**; 76(1): 20-37.

8. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **2016**; 27(suppl 5): v111-v8.
9. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **2015**; 21(8): 1373-83.
10. Peled JU, Devlin SM, Staffas A, et al. Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2017**; 35(15): 1650-9.
11. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med* **2016**; 8(339): 339ra71.
12. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2017**; 65(11): 1884-96.
13. Routy B, Letendre C, Enot D, et al. The influence of gut-decontamination prophylactic antibiotics on acute graft-versus-host disease and survival following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncoimmunology* **2017**; 6(1): e1258506.
14. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* **2018**; 4: 18026.
15. 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(7): 1611-25.
16. 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2016**; 71(9): 2397-404.