

1 章 FN の概要と初期評価

Clinical Question

1 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) の定義はどのようなものか？

ステートメント (推奨グレード)

- ①好中球数が 500/ μ L 未満、または 1,000/ μ L 未満で 48 時間以内に 500/ μ L 未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上) の発熱を生じた場合を、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) と定義する。
推奨グレードなし

背景・目的

がん薬物療法を行う場合、最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制である。特に好中球数が減少すると発熱する危険性が高い。抗がん薬治療後の好中球減少時に、結腸・直腸がんでは 5.8～14.6%、肺がんでは 3.7～28%、乳がんでは 2～34%、悪性リンパ腫では 18～48% の頻度で発熱が起こる^{a)}。そのなかで感染巣や原因微生物を同定できる確率は 20～30% であり、多くの発熱の原因は不明である^{b)}。好中球減少時に発熱すると、急速に重症化して死に至る危険性が高い。しかし、発熱後直ちに広域の抗菌薬を投与すると症状が改善し、死亡率が低下することが経験的に知られている。そのため「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)」という病名が提唱され^{c)}、1990 年に米国感染症学会 (The Infectious Diseases Society of America : IDSA) を中心に FN の臨床管理に関するガイドラインが作成された^{d)}。日本でも 1998 年に FN ガイドラインが作成された^{e)}。

解説

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

好中球減少の定義は、当初は「好中球数 1,000/ μ L 未満」と記載されていたが^{d), e)}、その後「好中球数が 500/ μ L 未満、あるいは 1,000/ μ L 未満で近日中に 500/ μ L 未満に減少する可能性がある状態」に変更された^{f), g)}。2010 年に発表された IDSA のガイドラインでは「好中球数 500/ μ L 未

満,あるいは48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態」と定義されている^{b)}。

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

参考にした二次資料

- a) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al : 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 3187-3205
- b) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011 ; **52** : e56-e93
- c) Klastersky J : Febrile neutropenia. Curr Opin Oncol 1993 ; **5** : 625-632
- d) 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
- e) Masaoka T : Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Int J Hematol 1998 ; **68** : S5-S6
- f) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever : Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 ; **25** : 551-573
- g) Masaoka T : Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan : executive summary. Clin Infect Dis 2004 ; **39** : S49-S52

参考文献

なし

Clinical Question

2 FNの重症化リスクの評価はどのようにするのか？

ステートメント（推奨グレード）

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

背景・目的

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

解説

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

表1 MASCCスコア

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

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

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

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

参考にした二次資料

- a) 田村和夫 (編) : 発熱性好中球減少症の予防と対策, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2010
- b) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011 ; **52** : e56-e93
- c) de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al : Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; **21** (Suppl 5) : v252-v256
- d) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al : ASCO Guideline for the Use of White Blood Cell Growth Factors : Update 2006. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 3187-3205
- e) Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al : 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011 ; **47** : 8-32

参考文献

- 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 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 2) Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al : Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 4129-4134 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 3) Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al : Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer : a prospective randomised controlled single centre study. Br J Cancer 2003 ; **89** : 43-49 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**

Clinical Question

3 がん薬物療法のレジメンによって FN 発症リスクはどの程度違うのか？

ステートメント（推奨グレード）

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

背景・目的

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

解 説

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

参考にした二次資料

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

参考文献

なし

表 1 主ながん薬物療法における FN 発症頻度

がん腫	対象	出典	治療レジメン	症例数	FN 発症率 (%)
非小細胞肺がん	進行性 (未治療例)	Ann Oncol 2007 ; 18 : 317-323	CDDP/CPT-11	146*	14
			CDDP/VNR	146*	18
			CBDCA/PTX	146*	18
	進行性 (既治療例)	J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3543-3551	CDDP/GEM	863	3.7
			CDDP/ペメトレキセド	862	1.3
			DTX (60mg/m ²)	244*	7.1
進行性 (既治療例)	Lancet 2009 ; 374 : 1432-1440	ゲフィチニブ	245*	1.6	
		ペメトレキセド	441	< 1.0	
小細胞肺がん	ED 例 (未治療例)	J Clin Oncol 2009 ; 27 : 2530-2535	CDDP/CPT-11	317*	3
	ED 例 (既治療例)	J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5401-5406	CDDP/VP-16 Topotecan アムルピシリン	324* 30* 29*	10 3 14
頭頸部がん	局所進行性 (未治療)	N Engl J Med 2007 ; 357 : 1705-1715	DTX /5-FU/CDDP	255	12
胃がん	進行性 (未治療例)	Lancet 2010 ; 376 : 687-697	カベシタピン /CDDP (or FP) +トラスツズマブ	294*	5.0
			カベシタピン /CDDP (or FP)	290*	3.0
		Lancet Oncol 2008 ; 9 : 215-221	S-1/CDDP S-1	148* 150*	3.0 1.0
直腸結腸がん	進行性 (未 / 既治療例)	J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2013-2019	FOLFOX + BV or XELOX + BV	695	2.7
			FOLFOX or XELOX	1,303	2.8
		J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4706-4713	FOLFIRI +パニツムマブ	302	2
			FOLFIRI	294	3
			N Engl J Med 2000 ; 343 : 905-914	5-FU/I-LV CPT-11	226 226
胆道がん	進行性 (未治療例)	N Engl J Med 2010 ; 362 : 1273-1281	CDDP/GEM	198	10
			GEM	199	7
乳がん	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3114-3121	ADR/CPA	135	9
			ADR/PTX	136	32
		J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2651-2658	5-FU/EPI/CPA (FEC)	351	8.5
			CPA/MTX/5-FU (CMF)	359	1.1
		J Clin Oncol 2005 ; 23 : 4265-4274	DTX/トラスツズマブ	92	23
			DTX	94	17
Ann Oncol 2012 ; 23 : 1441-1448	エリブリン	81*	13.6		
	卵巣がん	進行性 (未治療例)	Lancet 2009 ; 374 : 1331-1338	Weekly CBDCA/PTX	312*
Tri-weekly CBDCA/PTX			314*	9	
膀胱がん	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3068-3077	CDDP/GEM	203	2.0
			MTX/VLB/ADR/CDDP (M-VAC)	202	14.0
胚細胞腫瘍	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 2008 ; 26 : 421-427	BLM/VP-16/CDDP (BEP)	94	19.4
悪性リンパ腫	NHL (未治療例)	J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3990-3998	リツキシマブ /CPA/ADR/ VCR/PSL (21 日毎) (R-CHOP-21)	149*	23
			R-CHOP (14 日毎) (R-CHOP-14) + G-CSF	151*	12
肉腫	進行性 (未治療例)	J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2629-2636	ADR/IFM/DTIC (MAID)	24	58

* : 日本人の登録が確認された試験

Clinical Question

4 FNの初期検査はどのように行うか？

ステートメント（推奨グレード）

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

背景・目的

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

解説

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

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

ト以上(1本あたり5~10mL)の採取を推奨する。

中心静脈カテーテル(CVC)が挿入されCVC関連血流感染症が明らかな場合、原則としてCVCを抜去する。CVC関連血流感染症の場合、CVCのルーメンから採取した検体は陰性的中率が良好で²⁾、末梢から採取した検体よりも早期に陽性になる(Clinical Question 21 参照^④p50)^{a)}。したがって、血液培養の1セットをCVCから採取してもよいが、カテーテルへのフィブリンの付着などにより感染のリスクが高まる可能性もあり、注意が必要である。

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

呼吸器系の症状・徴候がある患者では、胸部X線写真を撮影する。呼吸器症状がなくても、頭頸部がん患者、高齢など、肺炎を否定できない場合は、胸部X線写真を撮影する。肺炎像が認められ病原体が不明な場合は、可能ならば気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を行う。その他の感染巣を疑う症状・徴候のある患者では、CTなどの画像検査を行う。

参考にした二次資料

- a) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : e56-e93

参考文献

- 1) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al : Detection of bloodstream infections in adults : how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 3546-3548 **エビデンスレベルIV**
④ CD-ROM
- 2) DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al : Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 641-647 **エビデンスレベルIV** **④ CD-ROM**

Clinical Question

5 FN の診断や治療方針の決定に CRP, PCT の測定は有用か？

ステートメント (推奨グレード)

- FN における血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP), プロカルシトニン (procalcitonin : PCT) の測定は, 細菌感染症や真菌感染症の経過を評価する副次的な指標として有用である. **推奨グレード C1**
- FN 初期には基準値内にとどまることもあるので, CRP, PCT が陰性でも抗菌薬治療が必要とする根拠とはしない. **推奨グレード D**

背景・目的

CRP は, 細菌感染症を疑う場合の炎症マーカーとして日本では広く普及しているが³, 感染症による炎症反応のみならず腫瘍¹⁾や自己免疫疾患, 慢性炎症など感染症以外の原因でも上昇することがある. 一方, PCT は細菌感染症や真菌感染症により特異的なマーカーとして知られている. FN の診断や治療開始の決定要因としての CRP, PCT の意義について検証する.

解説

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

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

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

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

参考にした二次資料

なし

参考文献

- 1) Koukourakis MI, Kambouromiti G, Pitsiava D, et al : Serum C-reactive protein (CRP) levels in cancer patients are linked with tumor burden and are reduced by anti-hypertensive medication. *Inflammation* 2009 ; **32** (3) : 169-175 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 2) Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al : Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6, and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008 ; **49** : 1752-1761 **エビデンスレベルIV**
- 3) von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al : Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies : procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; **23** : 539-544 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 4) Kim DY, Lee YS, Ahn S, et al : The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat* 2011 ; **43** : 176-180 **エビデンスレベルIV**
- 5) Sato M, Kako S, Oshima K, et al : Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Scand J Infect Dis* 2010 ; **42** : 97-101 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 6) Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, et al : Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004 ; **100** : 2462-2469 **エビデンスレベルIV**
- 7) Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al : Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : experience from a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; **10** : 628-633 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 8) Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al : Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007 ; **7** : 137 **エビデンスレベルIV**
- 9) Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al : Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2011 ; **43** : 471-478 **エビデンスレベルIV**
- 10) Robinson JO, Lamoth F, Bally F, et al : Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia : what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* 2011 Apr 25 ; **6** (4) : e18886 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 11) Ortega M, Rovira M, Filella X, et al : Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004 ; **126** : 372-376 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 12) Santolaya ME, Cofre J, Beresi V : C-reactive protein : a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994 ; **18** : 589-595 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 13) Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al : Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011 ; **19** : 1151-1158 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**

- 14) Park Y, Kim DS, Park SJ, et al : The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res* 2010 ; **34** : 294–300 **エビデンスレベルⅣ**
- 15) Persson L, Söderquist B, Engervall P, et al : Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005 ; **74** : 297–303 **エビデンスレベルⅣ** **CD-ROM**
- 16) Uys A, Rapoport BL, Fickl H, et al : Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia : comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007 ; **16** : 475–483 **エビデンスレベルⅣ**