

## 2章 FN に対する治療

# Clinical Question

## 6 FN を起こす頻度の高い原因微生物は？

### ステートメント（推奨グレード）

- FN 患者の血液培養分離菌として、以前は緑膿菌、大腸菌などのグラム陰性菌が優位であったが、近年はコアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌などグラム陽性菌の頻度が高い。 **推奨グレードなし**
- 好中球減少持続期間が長期にわたる患者では、カンジダ属、アスペルギルス属など真菌感染症も考慮する。 **推奨グレードなし**
- 抗菌薬、抗真菌薬の予防投与時は、投与薬剤に耐性の微生物によるブレイクスルー感染症の可能性を考慮する。 **推奨グレードなし**

### 背景・目的

FN の原因微生物が同定可能であるのは菌血症を伴う場合にほぼ限定され、この情報に基づいて疫学的な情報が収集されている。初期治療に用いる抗菌薬の選択、あるいは治療薬を変更する際にそれらの情報は重要である。原因微生物の疫学は国・地域・施設により差があるため、当該施設の疫学情報を確認することが重要である。

### 解 説

1960～1970年代はFN患者の血液培養分離菌としてグラム陰性桿菌の頻度が高かったが、1980年代以降はグラム陽性菌の頻度がより高くなっている<sup>1,2)</sup>。血管内カテーテルの長期留置やキノロン系抗菌薬の予防投与の増加、粘膜障害が強い化学療法レジメンの増加などがこの分離菌の疫学的変化の原因として推測されている<sup>1)</sup>。ただし、2000年以降はグラム陰性菌の分離頻度が再増加しており、特に抗菌薬予防投与を行っていない、あるいはその使用頻度が低い集団を対象とした研究においては、グラム陰性菌の分離頻度が高いとする報告もある<sup>3-5)</sup>。なお、偏性嫌気性菌は好中球減少患者の菌血症の4%程度を占めると報告されている<sup>6)</sup>。日本成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group：JALSG）の成人急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia：AML）プロトコールによって1987～2001年に治療された患者のなかで血液培養陽性であった251例においては、グラム陽性菌が48.6% [コアグラゼ陰性ブドウ球菌16.0%、黄色ブドウ球菌10.0%（メチシリン耐性菌6.4%を含む）、レンサ球菌8.8%、腸球菌4.4%]、グラム陰性菌が35.9%（緑膿菌19.5%、エンテロバクター属菌4.0%、大腸菌3.2%）、真菌が12.4%（カンジダ属8.8%）、複数菌が3.2%であり、経年的にグラム陽性菌の占める割合が増加する傾向が認められた<sup>7)</sup>。一方、キノロン系抗菌薬予防投与時にキノロン耐性大腸菌や緑

色レンサ球菌による感染症の頻度増加が知られている<sup>8)</sup>。

深在性真菌症では血液培養の陽性率が低いいため、その疫学を推し量ることは困難である。好中球減少持続期間が7日間以上になると予測される患者で、フルコナゾール予防投与を施行しなかった133例のうち、深在性真菌症の確定診断例は22例、推定診断例は10例であった<sup>8)</sup>。好中球減少時に感染症を起こす頻度が高い真菌はカンジダ属、アスペルギルス属である。カンジダ属のなかでは古典的には *Candida albicans* が最多の原因微生物であったが、近年フルコナゾールの予防投与に伴い *Candida glabrata*, *Candida krusei* の検出頻度が増加している<sup>9)</sup>。

予防投与している薬剤に耐性の微生物により引き起こされる感染症をブレイクスルー感染症と呼ぶ。抗菌薬、抗真菌薬の予防投与時は、ブレイクスルー感染症の可能性を考慮する。

## 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) Zinner SH : Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer : emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999 ; **29** : 490-494  
エビデンスレベルVI
- 2) 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 エビデンスレベルV ㊦ CD-ROM
- 3) 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 エビデンスレベルII
- 4) Marchetti O, Calandra T : Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002 ; **359** : 723-725  
エビデンスレベルVI
- 5) Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al : A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001 ; **33** : 1295-1301 エビデンスレベルII
- 6) Coullioud D, Van der Auwera P, Viot M, et al : Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). Support Care Cancer 1993 ; **1** : 34-46 エビデンスレベルV ㊦ CD-ROM
- 7) 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 エビデンスレベルV ㊦ CD-ROM
- 8) Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al : Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients : benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy : The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis 1999 ; **28** : 331-340 エビデンスレベルII ㊦ CD-ROM
- 9) Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis 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 エビデンスレベルIV ㊦ CD-ROM

# Clinical Question

## 7 FN を起こす頻度は低いが死亡率が高い原因微生物は？

### ステートメント（推奨グレード）

- 一般細菌ではバチルス属菌, *Corynebacterium jeikeium*, *Stenotrophomonas maltophilia* は抗菌薬への耐性が高く, 感染症の死亡率が高い。 **推奨グレードなし**
- 真菌ではムーコル目, フザリウム属, トリコスポロン属, スケドスポリウム属などが重症感染症をきたす場合があり, 抗真菌薬投与下でも発症しうる。 **推奨グレードなし**
- 多剤耐性菌の分離頻度は世界的に増加傾向にあり, 日本では多剤耐性緑膿菌・カルバペネム耐性緑膿菌の分離頻度が比較的高い。 **推奨グレードなし**

### 背景・目的

FN の原因微生物のなかには, 発症頻度は低いものの死亡率が高い微生物が存在する。これらの微生物による感染症は通常の FN に対する経験的治療（エンピリック治療）では効果が得られない場合も多く, 患者の危険因子, 疫学的背景, 臨床所見からこれらの微生物の関与を適切に疑い対応することが必要となる。

### 解説

免疫正常者においては血液培養から検出された好気性グラム陽性桿菌（リステリア属菌を除く）は真の原因微生物ではなくコンタミネーションと判断されることが多いが, 好中球減少患者においては *Bacillus cereus* を含めたバチルス属菌, *Corynebacterium jeikeium* などが重症感染症の原因菌となりうるので注意を要する<sup>1,2)</sup>。これらの細菌は FN の経験的治療に主に用いられる広域β-ラクタム薬に対してしばしば耐性を示す<sup>3,4)</sup>。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である *Stenotrophomonas maltophilia* は日本で使用できるほとんどすべてのβ-ラクタム薬に対して自然耐性を示す。好中球減少（特に長期にわたる高度の好中球減少）患者に肺炎, 蜂窩織炎, カテーテル関連血流感染症を発症した場合は死亡率が高い<sup>5)</sup>。

真菌ではムーコル目, フザリウム属, トリコスポロン属, スケドスポリウム属などによる感染症は, 頻度は低いものの死亡率が高い<sup>6-9)</sup>。これらはブレイクスルー感染症として発症する可能性があり, ポリコナゾール投与時のムーコル症<sup>10)</sup>, エキノキャンディン系抗真菌薬投与時のトリコスポロン症<sup>7)</sup>などが報告されている。

欧米ではバンコマイシン耐性腸球菌が一般の入院患者からしばしば分離されている。FN 患者がバンコマイシン耐性腸球菌の血流感染症を発症した場合は, 血液培養陰性化に時間が長くなり, 死亡率も高い<sup>11)</sup>。しかし, 日本ではバンコマイシン耐性腸球菌の分離頻度は低い。カルバペネム耐性腸内細菌科, 多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性グラム陰性桿

菌の拡散は世界的な問題である。2007年に日本国内72施設で施行した感受性サーベイランスでは、多剤耐性緑膿菌は3.5% (1,262株中45株)であり、イミペネム、メロペネム耐性緑膿菌はそれぞれ21.3% (269株)、9.3% (117株)であった<sup>12)</sup>。特にカルバペネム系抗菌薬を最近使用した患者や<sup>13)</sup>、施設・病棟での分離頻度が高い場合には、耐性緑膿菌を考慮する必要がある。

## 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) van der Lelie H, Leverstein-Van Hall M, Mertens M, et al : *Corynebacterium* CDC group JK (*Corynebacterium jeikeium*) sepsis in haematological patients : a report of three cases and a systematic literature review. *Scand J Infect Dis* 1995 ; **27** : 581-584 **エビデンスレベルV**
- 2) Gaur AH, Patrick CC, McCullers JA, et al : *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. *Clin Infect Dis* 2001 ; **32** : 1456-1462 **エビデンスレベルV** **CD-ROM**
- 3) Katsuya H, Takata T, Ishikawa T, et al : A patient with acute myeloid leukemia who developed fatal pneumonia caused by carbapenem-resistant *Bacillus cereus*. *J Infect Chemother* 2009 ; **15** : 39-41 **エビデンスレベルV**
- 4) Traub WH, Geipel U, Leonhard B, et al : Antibiotic susceptibility testing (agar disk diffusion and agar dilution) of clinical isolates of *Corynebacterium jeikeium*. *Chemotherapy* 1998 ; **44** : 230-237 **エビデンスレベルV**
- 5) Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al : Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000 ; **31** : 705-711 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 6) Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al : Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000 ; **30** : 851-856 **エビデンスレベルV** **CD-ROM**
- 7) Jossi M, Ambrosioni J, Macedo-Vinas M, et al : Invasive fusariosis with prolonged fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia : case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010 ; **14** : e354-e356 **エビデンスレベルV**
- 8) Matsue K, Uryu H, Koseki M, et al : Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42** : 753-757 **エビデンスレベルV** **CD-ROM**
- 9) Idigoras P, Pérez-Trallero E, Piñeiro L, et al : Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans* : a review of 18 cases, 1990-1999. *Clin Infect Dis* 2001 ; **32** : e158-e165 **エビデンスレベルV**
- 10) Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al : Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; **40** : 451-456 **エビデンスレベルIV**
- 11) DiazGranados CA, Jernigan JA : Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005 ; **191** : 588-595 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 12) Yamaguchi K, Ohno A, Ishii Y, et al : In vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12,919 clinical isolates obtained from 72 centers in 2007. *Jpn J Antibiot* 2009 ; **62** : 346-370 **エビデンスレベルV**
- 13) Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, et al : Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer* 2005 ; **104** : 205-212 **エビデンスレベルIV**

# Clinical Question

## 8 FNの経験的治療(エンピリック治療)はどのようなものか？

### ステートメント (推奨グレード)

- グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む  $\beta$ -ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。 **推奨グレード A**
- 当該施設での臨床分離菌の感受性(アンチバイオグラム)を考慮する。 **推奨グレード C1**
- 感染巣を伴う感染症を併発した場合は、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。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

FNは致死的になりうるため、適切な抗菌薬治療を速やかに開始することが必要である。FNに使用すべき抗菌薬について検討した。

### 解説

FNでは、コアグラゼ陰性ブドウ球菌や *S. aureus* などのグラム陽性球菌および *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が原因微生物となる。*P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌による感染症は死亡率が高く、適切な治療が行われない場合の死亡率は40%と報告されている<sup>1,2)</sup>。よって、グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む抗菌薬を使用する。

原則として経静脈的に経験的治療を行う。FN患者に対する初期治療として、抗緑膿菌作用を有する $\beta$ -ラクタム薬であるセフェピム<sup>3,4)</sup>、タゾバクタム・ピペラシリン<sup>3)</sup>、イミペネム・シラスタチン<sup>5)</sup>、メロペネム<sup>6)</sup>などを単剤で使用する<sup>a)</sup>。セフェピムについては、FNに対する57のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果、ほかの抗菌薬と比較し死亡リスクを上げる可能性が示された<sup>7)</sup>。しかしその後、米国食品医薬品局(FDA)が行った88のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、セフェピムが死亡率を高くするという結果は得られなかった<sup>8)</sup>。セフトジジム<sup>9)</sup>は従来第一選択薬に位置づけられていたが、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を考慮し、施設でのアンチバイオグラムを参考に使用するかどうかを決定する。セフピロム<sup>10)</sup>、セフォゾプラン<sup>11~16)</sup>、ピアペネム<sup>17)</sup>、パニペネム・ベタミプロン<sup>18,19)</sup>、ドリペネム<sup>20)</sup>など日本で使用可能な抗緑膿菌作用を有する $\beta$ -ラクタム薬については、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。よって代替薬として位置づけられる。

これらの薬剤のなかで、臨床効果・安全性の観点から有意に優れている薬剤は存在しない<sup>21)</sup>。*P. aeruginosa*をはじめとして、FNの原因微生物に対する各種抗菌薬の感受性は施設間格差が大

表 1 静注薬剤の用法用量

日本で FN への適応を有する薬剤：	
●セフェピム	1回 2g 12時間毎 静注 <sup>3, 4)</sup>
●メロペネム	1回 1g 8時間毎 静注 <sup>6)</sup>
日本では FN を適応症として有しないが十分なエビデンスの集積のある薬剤：	
●イミペネム・シラスタチン	1回 0.5g 6時間毎 静注 <sup>5)</sup>
●タゾバクタム・ピペラシリン	1回 4.5g 6時間毎 静注 <sup>3)</sup>
●セフトジジム	1回 1g 6時間毎 静注 <sup>23, 24)</sup>
日本では FN への適応はなくエビデンスも集積途上であるが、日常臨床では使用されている薬剤	
●セフピロム	1回 2g 12時間毎 静注 <sup>10)</sup>
●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 <sup>11~15)</sup>
●ドリペネム	1回 1g 8時間毎 静注 <sup>20)</sup>
●ピアペネム	1回 0.6g 12時間毎 静注 <sup>17)</sup> もしくは 1回 0.3g 6~8時間毎 静注 <sup>25)</sup>
●パニペネム・ベタミプロン	1回 0.5g 6時間毎 静注 <sup>18)</sup>

きい。よって、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。また、バクテロイデス属などの偏性嫌気性菌を含む複数菌による好中球減少性腸炎、肛門周囲感染症がみられる場合がある<sup>22)</sup>。この場合には、タゾバクタム・ピペラシリン、カルバペネム系薬剤、セファロスポリン系薬剤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。近年、クリンダマイシンの抗嫌気性菌活性の低下傾向が指摘されており、重症の嫌気性菌感染症が疑われる症例への経験的治療薬としての使用には十分な注意が必要である。外来で FN の治療を行う場合でも、患者の状態を綿密・頻回に確認し、発熱が遷延するときおよび患者の状態が悪化したときは速やかに入院させる。外来および経口薬治療については Clinical Question 12 (p29) に解説した。

## 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) Klastersky J : Concept of empiric therapy with antibiotic combinations : indications and limits. *Am J Med* 1986 ; **80** (5C) : 2-12 **エビデンスレベルVI**
- 2) Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al : Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971 ; **284** : 1061-1065 **エビデンスレベルV**
- 3) 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 **エビデンスレベルII**
- 4) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al : Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides : comparative study. *Am J Hematol* 2002 ; **71** : 248-255 **エビデンスレベルII**
- 5) Cherif H, Björkholm M, Engervall P, et al : A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004 ; **36** : 593-600 **エビデンスレベルII**
- 6) 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 **エビデンスレベルII**
- 7) Yahav D, Paul M, Fraser A, et al : Efficacy and safety of cefepime : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; **7** : 338-348 **エビデンスレベルI**
- 8) Kim PW, Wu YT, Cooper C, et al : Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 2010 ; **51** : 381-389 **エビデンスレベルI**
- 9) Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, et al : Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; **20** : 362-369 **エビデンスレベルII**
- 10) Bauduer F, Cousin T, Boulat O, et al : A randomized prospective multicentre trial of ceftazidime versus piperacillin-tazobactam in febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2001 ; **42** : 379-386 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**
- 11) Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, et al : Piperacillin/tazobactam versus ceftazidime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ; **57** : 1159-1162 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**
- 12) Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al : A prospective, randomized study comparing ceftazidime with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; **51** : 774-777 **エビデンスレベルII**
- 13) Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, et al : Optimized dosage and frequency of ceftazidime for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008 ; **61** : 892-900 **エビデンスレベルV**
- 14) Ikeda K, Morikawa N, Kuribayashi M, et al : Real-time therapeutic drug monitoring of ceftazidime in plasma using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2007 ; **45** : 811-816 **エビデンスレベルV**
- 15) Saito T, Hara M, Shinagawa K, et al : [Clinical evaluation of ceftazidime as treatment for febrile neutropenia]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004 ; **31** : 61-65 **エビデンスレベルV**
- 16) 正岡 徹, 林 邦雄, 長谷川 稔ほか : Ceftazidime の febrile neutropenia 治療への予備的検討. *日化療会誌* 2004 ; **52** : 219-222 **エビデンスレベルV**
- 17) Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, et al : Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases : a multi-institutional study. *J Infect*

- Chemother 2011 ; 17 : 58-67 **エビデンスレベルV** **CD-ROM**
- 18) Kwon KT, Cheong HS, Rhee JY, et al : Panipenem versus cefepime as empirical monotherapy in adult cancer patients with febrile neutropenia : a prospective randomized trial. Jpn J Clin Oncol 2008 ; 38 : 49-55 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**
- 19) 中川靖章, 金丸昭久, 田村和夫ほか : 血液疾患における Febrile Neutropenia (FN) ガイドライン実証的研究 (II). 感染症誌 2008 ; 82 : 716 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**
- 20) 松島孝充, 安部康信, 大塚理恵ほか : 抗微生物薬の検討 Febrile neutropenia のガイドラインに基づく doripenem の有用性の検討. 臨床と微生物 2009 ; 36 : 85-90 **エビデンスレベルV**
- 21) Antoniadou A, Giamarellou H : Fever of unknown origin in febrile leukopenia. Infect Dis Clin North Am 2007 ; 21 : 1055-1090 **エビデンスレベルI**
- 22) RolstonRolston KV, Bodey GP, Safdar A : Polymicrobial infection in patients with cancer : an underappreciated and underreported entity. Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 228-233 **エビデンスレベルI**
- 23) Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al : A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. Chemotherapy 1999 ; 45 : 370-379 **エビデンスレベルII**
- 24) Niho S, Ohe Y, Goto K, et al : Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2004 ; 34 : 69-73 **エビデンスレベルII** **CD-ROM**
- 25) Isobe Y, Kanemitsu N, Yahata Y, et al : Clinical and microbiological effects of biapenem in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. Scand J Infect Dis 2009 ; 41 : 237-239 **エビデンスレベルV**

# Clinical Question

## 9 FNの初期治療における抗菌薬の併用療法は単剤療法より有効か？

### ステートメント (推奨グレード)

- FN に対する  $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法の治療効果は  $\beta$ -ラクタム薬単剤療法と同等で、有害事象 (特に腎毒性) は併用療法に多くみられることから、 $\beta$ -ラクタム薬単剤療法を推奨する。 **推奨グレード A**
- ただし、緑膿菌菌血症、敗血症性ショックでは、 $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法を推奨する。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

従来 FN の標準治療として  $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法が広く行われてきたが、最近セフェピム、タゾバクタム・ピペラシリン、カルバペネムなどを用いた単剤療法の有効性が確立されてきた。併用療法が単剤療法より有効か否かを検討した。

抗 MRSA 薬の併用投与については Clinical Question 10 (p24) で述べる。

### 解説

$\beta$ -ラクタム薬とアミノグリコシドの併用を行う根拠として *in vitro* の相乗効果、抗菌スペクトラムの拡大、耐性菌出現の抑制があげられる。しかし、FN 治療で  $\beta$ -ラクタム薬単剤療法と  $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法を比べたメタアナリシスでは、主要評価項目である全死亡率 (抗菌薬治療開始 30 日までの原因を問わないすべての死亡割合) は両治療間で有意差はなく、有害事象 (特に腎毒性) は併用療法で多くみられた<sup>1)</sup>。同一の  $\beta$ -ラクタム薬を使用した単剤療法とアミノグリコシドとの併用療法のメタアナリシスでも両治療間で主要評価項目である全死亡率と臨床的失敗率 (抗菌薬の変更にかかわらず臨床症状・徴候が改善しない [死亡を含む] 割合) に有意差を認めず、有害事象 (主に腎毒性) は併用療法で多くみられた<sup>2)</sup>。また、敗血症治療のメタアナリシスでも  $\beta$ -ラクタム薬単剤療法と  $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法の間で全死亡率に差を認めなかった<sup>3)</sup>。以上より FN の初期治療として、抗緑膿菌作用を有する  $\beta$ -ラクタム薬単剤治療を標準治療として推奨し、アミノグリコシドの併用は原則として推奨しない。

ただし上記のメタアナリシスに含まれている臨床試験では、敗血症性ショックが除外されているものがある。緑膿菌菌血症<sup>4)</sup> や敗血症性ショック<sup>5)</sup> などの重症感染症では、 $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法のほうが  $\beta$ -ラクタム薬単剤療法よりも死亡率が低かったとする観察研究がある。このため重症感染症の場合は、 $\beta$ -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法が推奨される (Clinical Question 11 参照 p26)。

FNでアミノグリコシドを $\beta$ -ラクタム薬に併用する場合、1日1回投与方法の治療効果と安全性は1日複数回投与方法と同等である<sup>6)</sup>。 $\beta$ -ラクタム薬の併用薬としてアミノグリコシドとシプロフロキサシンを比較したメタアナリシスでは、治療効果はシプロフロキサシンのほうがアミノグリコシドと比べて同等かやや優れており、腎毒性はシプロフロキサシンのほうが有意に少なかった<sup>7)</sup>。当該施設におけるフルオロキノロン耐性菌の頻度が低く、フルオロキノロン薬が予防投与されていないならば、シプロフロキサシン(1回300mg, 1日2回点滴静注)をアミノグリコシドの代替として選択できる。

## 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
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- 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) Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, et al : Management of sepsis in neutropenic patients : guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011 ; **22** : 1019-1029

## 参考文献

- 1) Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al : Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (3) : CD003038 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 2) Marcus R, Paul M, Elphick H, et al : Clinical implications of  $\beta$ -lactam-aminoglycoside synergism : systematic review of randomised trials. Int J Antimicrob Agents 2011 ; **37** : 491-503 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 3) Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al : Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2004 ; **328** : 668. Erratum in : BMJ 2004 ; **328** (7444) : 884 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 4) Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989 ; **87** : 540-546 **エビデンスレベル IV** **CD-ROM**
- 5) Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010 ; **38** : 1773-1785 **エビデンスレベル IV** **CD-ROM**
- 6) Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, et al : Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011 ; **66** : 251-259 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 7) Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al : Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2005 ; **80** : 1146-1156 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 10 FNの初期治療に抗MRSA薬の併用投与は推奨されるか？

### ステートメント（推奨グレード）

- FNに対する経験的治療（エンピリック治療）として全例に抗MRSA薬を併用する根拠は乏しい。 **推奨グレードD**
- ただしMRSAなどの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる状況ではバンコマイシンなどの抗MRSA薬の併用を考慮する。 **推奨グレードB**

### 背景・目的

近年薬剤耐性のグラム陽性菌が増加しており、FNでもMRSAやメチシリン耐性のcoagulase-negative *Staphylococcus*が原因菌となることがある。経験的治療の初期から抗MRSA薬を使用すべきかどうかについて検討した。

### 解 説

FNの経験的治療の初期に、セフトジジム/アミカシンにバンコマイシンを併用した群と併用しなかった群を比較したランダム化比較試験では、2群間で死亡率、発熱期間に有意差を認めなかったが、バンコマイシン併用群では有意に腎障害が増加した<sup>1)</sup>。FNの治療初期にグリコペプチド系薬（バンコマイシンまたはテイコプラニン）を使用した群と使用しなかった群を比較した14の試験のメタアナリシスでは、初期からグリコペプチド系薬を用いた群のほうが治療成功率（初期抗菌薬治療の変更なしにすべての臨床症状・徴候が改善する割合）は高かったが、両群間で死亡率や解熱までの時間には差がなかった<sup>2)</sup>。また、初期治療からグリコペプチド系薬を併用しなくても、72時間以上発熱が続いた時点で投与を開始すれば初期から投与した場合と同等の治療成功率であることも示された<sup>2)</sup>。

MRSAなどの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる特定の状況ではバンコマイシンなど抗MRSA薬の併用を考慮する。IDSAおよびNCCNガイドラインでともに言及されている抗MRSA薬の投与を検討する状況として以下のものがある<sup>a,b)</sup>。

- ①血行動態が不安定または重症敗血症
- 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
- ④皮膚・軟部組織感染症を伴う
- ⑤MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌を保菌している
- ⑥フルオロキノロン予防投与がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う

経験的にバンコマイシンを併用した場合、バンコマイシンによる治療が必要なグラム陽性菌が検出されなければ2~3日でバンコマイシンを中止する。

リネゾリドは、バンコマイシンとの比較で治療成功率や死亡率には差はないが、解熱までの期間が有意に短縮されたという報告がある<sup>3)</sup>。しかし、腸球菌のリネゾリド耐性化や骨髄抑制の副作用があり、FNに対する初期治療としての使用は推奨されない。キヌプリスチン・ダルホプリスチン、チゲサイクリン、ダプトマイシンについても同様に経験的に初期治療に用いる根拠はない。これらを経験的に用いる状況は、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant *Enterococci*: VRE) を保菌する造血幹細胞移植患者が発熱し VRE 感染が診断されたときか疑われるときのみである。アルベカシンは FN に対して検討した臨床試験の報告がなく、初期治療に用いる根拠はない。

バンコマイシンは、15mg/kg を 12 時間毎に点滴静注、日本では 1 回 0.5g を 6 時間毎または 1 回 1g を 12 時間毎に点滴静注する。テイコプラニン は、初日は 400mg を 1 日 2 回、以後 400mg を 1 日 1 回点滴静注する。

## 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
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- 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

## 参考文献

- 1) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group : Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991 ; **163** : 951-958 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**
- 2) Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al : Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 431-439 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 3) Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al : Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42** : 597-607 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 11 敗血症，感染巣を伴う感染症など重症化した FN 患者に対して推奨される治療法は？

### ステートメント（推奨グレード）

- 重症化した FN では，抗緑膿菌作用を持つセファロスポリン，カルバペネム，タゾバクタム・ピペラシリンのうち 1 剤に，アミノグリコシドもしくはフルオロキノロンのいずれか 1 剤を加える。 **推奨グレード B**
- MRSA を含む多剤耐性グラム陽性菌感染のリスクがあれば，抗 MRSA 薬を併用する。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

FN は，ときに敗血症，肺炎や蜂窩織炎などの感染巣を有し重症化する場合がある。重症化した FN の治療法について検討した。

### 解説

FN で， $\beta$ -ラクタム薬単剤療法と同じ  $\beta$ -ラクタム薬にアミノグリコシドを加えた併用療法を比較したメタアナリシスでは全死亡率に差を認めず<sup>1)</sup>， $\beta$ -ラクタム薬単剤療法が標準治療として選択される（Clinical Question 9 参照<sup>2)</sup>p22）。しかし，メタアナリシスの対象となった臨床試験では重症例（敗血症性ショック）を除外しているものが含まれている。*P. aeruginosa* 菌血症を対象とした観察研究では，抗菌薬の併用療法のほうが単剤療法よりも有意に死亡率が低く，特に重症例や肺炎症例で死亡率が低かった<sup>2)</sup>。グラム陰性菌の菌血症を対象とした観察研究でも，併用療法のほうが有意に死亡率が低かった<sup>3)</sup>。グラム陰性菌の菌血症を対象に抗菌薬の併用療法と単剤療法を検討したメタアナリシスでは両群間で全死亡率に差を認めなかったが，*P. aeruginosa* の菌血症においては併用療法で有意に死亡率が低かった<sup>4)</sup>。また敗血症性ショックを対象とした後向きコホート研究でも併用療法は単剤療法に比べて死亡率が低かった<sup>5)</sup>。

これらの結果から敗血症性ショックや *P. aeruginosa* 感染を合併した重症例では併用療法が優れている可能性がある。IDSA ガイドラインでは，血圧低下や肺炎などの合併症を伴う場合，明らかに薬剤耐性が疑われる場合は，アミノグリコシドやフルオロキノロンを追加してもよいとされている。また NCCN ガイドラインでは，*P. aeruginosa* 感染のリスクが高ければアミノグリコシドかシプロフロキサシンを併用すべきとされている。さらに敗血症ではアミノグリコシドとバンコマイシンの併用を推奨しており，抗真菌薬の予防投与がされていなければ抗真菌薬（フルコナゾールかキャンディン系抗真菌薬）の追加を勧めている。

好中球減少時の市中肺炎の治療には  $\beta$ -ラクタム薬にマクロライドかフルオロキノロンを併用

する。院内肺炎では、入院歴や抗菌薬投与歴がある場合、もしくは入院して5日以上経過して肺炎が発生した場合は、多剤耐性菌感染のリスクがあると考えられる。これらを考慮し、院内肺炎を伴うFNの治療には、抗緑膿菌作用を持つセファロスポリン、カルバペネム、タゾバクタム・ピペラシリンのうちの1剤に、フルオロキノロンかアミノグリコシドのいずれか1剤を加える。レジオネラ感染の可能性があれば、フルオロキノロンを選択する。MRSAのリスクがあればグリコペプチド系薬またはリネゾリド(600mgを12時間毎に点滴静注)を併用する<sup>6,8)</sup>。

グラム陽性菌の血流感染や蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染では、MRSAを含む多剤耐性グラム陽性球菌による感染の可能性もあるので、原因菌の感受性が判明するまでの間バンコマイシンを用いる。

グラム陰性菌の血流感染では当該施設の抗菌薬感受性パターンより耐性菌の可能性があれば初期治療としてβ-ラクタム薬またはカルバペネムのいずれか1剤に、アミノグリコシドまたはフルオロキノロンの1剤を併用する。患者の状態が安定し菌の感受性が良好と判明すればβ-ラクタム薬単剤へと変更する。

中心静脈カテーテルが留置されている場合の感染についてはClinical Question 21(☞p50)にて解説されている。

## 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
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- 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) Penack O, Buchheidt D, Christopheit M, et al : Management of sepsis in neutropenic patients : guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011 ; **22** : 1019-1029
- e) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- f) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2008
- g) American Thoracic Society ; Infectious Diseases Society of America : Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; **171** : 388-416

## 参考文献

- 1) Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al : Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (3) : CD003038 **エビデンスレベル I** ☞ **CD-ROM**
- 2) Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989 ; **87** : 540-546 **エビデンスレベル IV** ☞ **CD-ROM**

- 3) Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al : Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia : a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41** : 1127-1133 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 4) Safdar N, Handelsman J, Maki DG : Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004 ; **4** : 519-527 **エビデンスレベルI** **CD-ROM**
- 5) Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010 ; **38** : 1773-1785 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 12 FN 患者の外来治療は可能か？

### ステートメント（推奨グレード）

- 低リスク FN 患者では経口抗菌薬による外来治療が可能である。 **推奨グレード B**
- 当該施設の外来診療体制、救急時の対応、患者の意向や介護者の有無、病院までの移動手段や来院に要する時間などの評価が必要である。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

FN に対して従来は一律に入院で経静脈投与による抗菌薬治療が行われてきた。しかし、患者毎に予後や合併症のリスクが異なることが明らかにされたことから、リスク別の治療法の選択が可能となった。このため FN 患者の外来治療は可能かを検討した。

### 解説

低リスク FN 患者の治療として、入院のうえで経口抗菌薬治療（シプロフロキサシン＋クラブラン酸・アモキシシリン）と経静脈抗菌薬治療が比較検討され、治療効果は両者で同等であった<sup>1,2)</sup>。また、メタアナリシスでも経口治療は経静脈治療と比較し全死亡率、治療失敗率は同等であることが明らかにされた<sup>3)</sup>。外来治療と入院治療を比較した6つの研究（4試験では治療初期に短期入院し、その後外来治療を行った群を外来治療群と定義している）を解析したメタアナリシス<sup>3)</sup>では、外来治療は入院治療と同等に安全で有効であることが明らかにされた。さらに外来での経口治療と経静脈治療の治療効果は同等であることが示された<sup>4)</sup>（ただし低リスクの定義は試験毎に異なっていた）。以上より、低リスク FN に対して外来経口抗菌薬治療は選択肢のひとつである。FN 発症初期に短期入院（24～72時間）のうえ抗菌薬を経静脈的に開始し、症状改善を確認したのち、外来での経口治療に切り替える方法もある。

最もエビデンスがある経口治療薬は、シプロフロキサシンとクラブラン酸・アモキシシリンの併用（NCCN ガイドラインではシプロフロキサシン 500mg を8時間毎＋クラブラン酸・アモキシシリン 125/500mg を8時間毎経口投与を推奨）である<sup>1,2)</sup>。ただし、これらの抗菌薬の海外での推奨投与用量は日本の保険診療で認められている投与用量（シプロフロキサシン 200mg/回を1日3回＋クラブラン酸・アモキシシリン 125/250mg/回を1日3～4回経口投与）よりも多い。

フルオロキノロン単剤療法はシプロフロキサシン<sup>5)</sup> やオフロキサシン<sup>6,7)</sup> を用いて検討され、治療効果は抗菌薬の経静脈投与と同等であった。しかし、近年グラム陽性菌感染が増加しており、シプロフロキサシンはグラム陽性菌に対する抗菌活性が弱いと単剤投与は推奨されない。レボフロキサシンやモキシフロキサシンはグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有するが、これ

らの薬剤を用いた単剤療法の臨床試験は少ない<sup>8)</sup>。オフロキサシンの臨床試験の成績からレボフロキサシンも有効と推測され、日常臨床で用いられている。

抗菌薬の経口治療を行う場合は、初期評価として問診、診察、臨床検査に併せて治療前のリスクアセスメントにより低リスクであることの確認が必須である。事前に患者に抗菌薬を処方し発熱時に服用させる方法は、リスクアセスメントを含む初期評価が十分に行われないために推奨されない。

FN に対して外来治療をした場合、約 15～20%の患者で初期治療が奏効しないために入院治療が必要となる<sup>9)</sup>。このため急変時に常時対応可能な外来診療体制が整備された施設で、患者の意向や介護者の有無、病院までの移動手段や来院に要する時間などを考慮して実施されるべきである。

## 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
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- 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

## 参考文献

- 1) Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, et al : Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2011 ; **22** : 2358-2365  
エビデンスレベル I ㊦ CD-ROM
- 2) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al : A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999 ; **341** : 305-311 エビデンスレベル II ㊦ CD-ROM
- 3) Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al : Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy : International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1999 ; **341** : 312-318 エビデンスレベル II ㊦ CD-ROM
- 4) Vidal L, Paul M, Ben dor I, et al : Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother 2004 ; **54** : 29-37 エビデンスレベル I ㊦ CD-ROM
- 5) Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al : Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients : randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000 ; **34** : 87-91 エビデンスレベル II ㊦ CD-ROM
- 6) 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 エビデンスレベル II ㊦ CD-ROM
- 7) Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al : Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever : a prospective, randomized clinical trial. Cancer 1999 ; **85** : 213-219 エビデンスレベル II ㊦ CD-ROM

- 8) Cooper MR, Durand CR, Beaulac MT, et al : Single-agent, broad-spectrum fluoroquinolones for the outpatient treatment of low-risk febrile neutropenia. Ann Pharmacother 2011 ; **45** : 1094-1102 エビデンスレベル **I**  **CD-ROM**
- 9) Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al : Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. J Clin Oncol 2008 ; **26** : 606-611 エビデンスレベル **IV**  **CD-ROM**

# Clinical Question

## 13 FNの抗菌薬治療はいつまで継続すべきか？

### ステートメント（推奨グレード）

- 解熱が得られ、かつ好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上となるまで抗菌薬の投与を継続する。  
推奨グレード B

### 背景・目的

好中球減少が持続する場合は、抗菌薬治療によりいったん解熱しても、再び発熱する危険がある。一方、耐性菌出現の観点から、広域抗菌薬の投与期間は可能な限り短いほうが望ましい。安全かつ効果的な広域抗菌薬の投与期間について検討した。

### 解説

臨床的あるいは微生物学的に確認された感染症では、原因菌を排除し、感染症を終息させるのに必要な治療期間が示されている。一例として、グラム陰性菌による菌血症では10～14日の抗菌薬投与が推奨されており、感染徴候消失後も抗菌薬を規定の日数投与することが望ましい<sup>1)</sup>。しかし、このような指標は免疫不全のない患者に基づくものであり、FNにおいては、好中球数を考慮に入れて投与日数を検討すべきである。好中球減少状態では、抗菌薬投与により感染徴候が消失しても原因菌の完全な排除はできないものと考えられるため、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上となるまで抗菌薬を継続すべきである。

抗菌薬投与期間を短縮するため、抗菌薬投与により解熱した患者では、好中球回復前に抗菌薬を中止したり、経静脈的抗菌薬を経口抗菌薬に変更する方法が検討されている。Lehrnbecherらは、がん薬物療法を行った小児に感染巣不明のFNが起こった場合、抗菌薬療法が72時間以上行われ、解熱した状態が24時間以上持続すれば経静脈的抗菌薬を安全に中止できると報告している<sup>1)</sup>。成人では、感染巣不明のFNに対するセフェピムとイミペネム・シラスタチンの無作為化比較試験において、好中球数にかかわらず、解熱後2日で抗菌薬を中止した群と投与を継続した群との間で、再発熱や死亡率に差は認められなかった<sup>2)</sup>。一方、小児の感染巣が不明なFNにおいて、48時間後の血液培養が陰性、抗菌薬投与により24時間以上解熱している場合に、好中球数にかかわらず抗菌薬を中止する臨床試験が行われた。その結果、再発熱のリスクは、中止時の好中球数や単球数に相関した<sup>3)</sup>。好中球減少が深く遷延する症例では、早期の抗菌薬中止は慎重に判断すべきである。高リスクのFN患者において感染巣が不明であれば、好中球数が回復する前に抗菌薬を中止することの安全性ははまだ議論のあるところであり、好中球が回復するまで抗菌薬投与を継続すべきである<sup>4)</sup>。

## 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** : e73-e74
- b) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2011) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

## 参考文献

- 1) Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J : Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. Infection 2002 ; **30** : 17-21  
エビデンスレベルⅣ
- 2) Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, et al : A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Scand J Infect Dis 2004 ; **36** : 593-600  
エビデンスレベルⅡ  CD-ROM
- 3) Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al : Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. J Pediatr 1994 ; **124** : 703-708 エビデンスレベルⅣ

# Clinical Question

## 14 FNの初期治療(経験的治療)で解熱したものの好中球減少が持続する場合、その後も継続治療は必要か？

### ステートメント (推奨グレード)

- 原則として、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上に回復するまで初期治療薬を継続する。 **推奨グレード B**
- 原因不明熱においては、低リスク患者で全身状態が安定していれば、経口抗菌薬(シプロフロキサシンとクラバン酸・アモキシシリンなど)に変更可能である。 **推奨グレード B**
- 高リスク患者では、抗菌薬投与により解熱しても再び発熱する危険性が高いため、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上に回復するまで経静脈的に抗菌薬の投与を継続する。 **推奨グレード B**
- 高リスク患者で、明らかな感染巣や原因菌が不明であり、全身状態が安定している場合は、解熱後にフルオロキノロンの予防内服に切り替えることも可能である。 **推奨グレード C1**

### 背景・目的

抗菌薬療法では抗菌薬投与により治療効果が得られれば、治療を終了するのが原則である。抗菌薬の投与を不必要に長引かせれば、耐性菌を誘導する危険性もある。しかし好中球減少時は、感染徴候が消失しても抗菌薬を中止すると再発熱する危険性が高い。急性白血病や骨髄異形成症候群の化学療法など、好中球減少が長期間持続する場合、広域抗菌薬による経験的治療をいつまで継続すべきかについて検討した。

### 解説

臨床的あるいは微生物学的に確認された感染症に対する抗菌薬の投与期間は、前項のとおりである。原則として好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上となるまで抗菌薬の経静脈投与を継続すべきである。抗菌薬を一定期間投与したあと、感染徴候が消失した患者に対して、シプロフロキサシンとクラバン酸・アモキシシリンの内服に変更する方法も報告されているが、その良否については十分検討されていない<sup>1)</sup>。

低リスクのFN患者では、初期治療薬としてフルオロキノロンを含む内服抗菌薬を用いる選択肢もある。当初、経静脈的に抗菌薬を投与した場合でも、明らかな感染巣や原因菌を認めず、全身状態が安定していれば、フルオロキノロンを含む経口抗菌薬に変更し、好中球回復まで継続してもよい<sup>2)</sup>。

高リスクのFN患者では、抗菌薬投与により解熱しても、再び発熱する危険性が高いため、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  以上に回復するまで経静脈的に抗菌薬の投与を継続することが原則である<sup>3)</sup>。

一方、初期治療により解熱し、明らかな感染巣や原因菌が不明で、全身状態が安定している場合には、3~5日間経静脈的に抗菌薬を投与して、その後はフルオロキノロンの予防内服に切り替える方法が検討されている<sup>4,5)</sup>。経口薬に変更しても再発熱や感染症関連死亡の有意な増加はないと報告されており、選択肢のひとつになるかもしれない。しかし、無作為化比較試験は行われておらず、更なる検討が必要である。

## 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** : e73-e74

## 参考文献

- 1) Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al : Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization : a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer 2003 ; **98** : 1039-1047 **エビデンスレベル II**
- 2) Kern WV : Risk assessment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2006 ; **42** : 533-540 **エビデンスレベル I**
- 3) Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al : Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. J Pediatr 1994 ; **124** : 703-708 **エビデンスレベル IV**
- 4) Marra CA, Frighetto L, Quiaia CB, et al : A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia : a clinical and economic analysis. Pharmacotherapy 2000 ; **20** : 931-940 **エビデンスレベル III**
- 5) Slobbe L, van der Waal L, Jongman LR, et al : Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis : a prospective observational safety study. Eur J Cancer 2009 ; **45** : 2810-2817 **エビデンスレベル III** **※ CD-ROM**

# Clinical Question

## 15 初期治療(経験的治療)が無効でFNが遷延する場合、抗菌薬はいつどのように変更すべきか？

### ステートメント (推奨グレード)

- 臨床的、微生物学的あるいは画像診断により新たな所見が出現した場合、あるいは初期に対応できていなかった感染症が確認された場合に抗菌薬の変更を行う。持続性の発熱のみでは必ずしも変更の適応とはならない。 **推奨グレード B**
- 血行動態不安定の場合は、耐性グラム陰性菌、耐性グラム陽性菌、嫌気性菌、真菌に対する対応が必要である。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

経験的治療を開始したあとに治療効果判定を行い、無効の場合には薬剤の変更や追加が必要となる。一方で好中球減少患者では抗菌薬に対する反応が比較的遅れる傾向がある。抗菌薬の効果判定時期と推奨される変更薬剤について検討した。

### 解説

FN に対する初期治療による解熱するまでの期間の中央値は、高リスク患者で5日、低リスク患者では2日との報告があり、変更時期は初期治療開始3~4日後が目安となる。

安定した全身状態の場合、発熱の持続のみでは必ずしも抗菌薬の変更や追加の必要はない。この場合に薬剤変更や、バンコマイシンなどの抗MRSA薬(テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン)もしくはアミノグリコシドの追加が有効であるというエビデンスはない<sup>1)</sup>。

感染巣は不明だが血行動態不安定の場合には、耐性グラム陰性菌、耐性グラム陽性菌、嫌気性菌に対する治療が必要となる。初期治療がセファロsporin系薬剤の単剤療法の場合はカルバペネムに変更する。アミノグリコシドやフルオロキノロン(予防投与をしていない場合)の追加や抗MRSA薬の追加を考慮する。さらに真菌感染症の経験的治療も考慮する(Clinical Question 16 参照<sup>2)</sup>p38)。

臨床的に確定した感染症で口腔潰瘍や食道炎の症状があれば、単純ヘルペス感染やカンジダ感染が疑われるため、経験的なアシクロビルやフルコナゾールなどの抗真菌薬の投与が推奨される。肺炎で特に重症例(低酸素血症、広範囲の肺浸潤)あるいはMRSA感染が想定される場合は、抗MRSA薬や抗真菌薬の併用を考慮する。腹痛(特に右下腹部)を伴う場合は好中球減少性腸炎を念頭に置く必要がある。診断には腹部CTが有用で、グラム陰性菌や嫌気性菌に抗

菌作用を持つタゾバクタム・ピペラシリンまたはカルバペネムを投与する。アミノグリコシドの追加も推奨される。外科的処置についても考慮する。また、*Clostridium difficile* による偽膜性腸炎を鑑別する必要がある。

微生物学的に確定した感染症の場合は感染部位と薬剤感受性結果に基づいて適切な薬剤に変更する。グラム陰性菌の血流感染の場合はアミノグリコシドやフルオロキノロン（予防投与をしていない場合）を追加する。グラム陽性菌の血流感染や肺炎、あるいは皮膚または軟部組織感染症の場合は感受性検査の結果が判明するまでの間は抗 MRSA 薬の追加が推奨される。真菌感染症については Clinical Question 16 (p38) を参照。

低リスク患者で経口薬治療や外来での経静脈治療を行っている症例では、FN が遷延する場合は入院のうえ精査を行い、高リスク患者に準じた治療を行う。

## 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
- b) Tamura K : Initial empiric antimicrobial therapy : duration and subsequent modifications. Clin Infect Dis 2004 ; **39** (Suppl 1) : S59-S64

## 参考文献

- 1) Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al : Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003 ; **37** : 382-389 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 16 FNが遷延する場合、抗真菌薬の経験的治療（エンピリック治療）は有効か？

### ステートメント（推奨グレード）

- 高リスク患者で、4～7日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には経験的抗真菌治療が推奨される。 **推奨グレード A**
- 低リスク患者では深在性真菌感染の頻度は低いため、経験的抗真菌治療は推奨されない。 **推奨グレード C2**

### 背景・目的

FNが遷延する場合の最も重篤な感染症は深在性真菌症である。深在性真菌症は早期診断が困難なため、診断が確定するまで治療を待機すると重症化する危険性が高い。抗真菌薬の経験的投与の意義と推奨される薬剤について述べる。

### 解説

FNが7日以上遷延する高リスク患者では、酵母や糸状菌による真菌感染症の危険性が高い。酵母ではカンジダによる血流感染症が、糸状菌ではアスペルギルスや接合菌などの肺感染症が代表的である。特に糸状菌感染症は好中球減少が2週間以上持続すると増加する。両者とも抗菌薬不応性の発熱が主な症状で、後者では肺浸潤影が加わるが、確定診断は困難なことが多い。1980年代に実施された抗菌薬不応性のFNに対する2つの比較試験で、アムホテリシンB (AMPH)の追加投与が抗菌薬継続に比較して予後を改善することが判明し、従来の培養検査では検出不能な潜在性の真菌感染症が存在することが示された<sup>1,2)</sup>。これ以降、欧米および日本のガイドラインでは、高リスク患者で4～7日間の広域抗菌薬治療に反応しない場合に経験的抗真菌薬治療が推奨されている。当初はAMPHが標準治療薬であったが、腎障害、発熱、低カリウム血症などの副作用が問題であった。表1に欧米で行われた抗真菌薬の経験的治療の比較試験の成績を示す。リポソーマルアムホテリシンB (L-AMPH)とAMPHとの比較試験では両者は同等の有効率であり、副作用はL-AMPHが少なかった<sup>3)</sup>。イトラコナゾール (ITCZ)とAMPHの比較試験も実施され、やはり有効率は同等で、ITCZのほうが副作用が軽いことが確認された<sup>4)</sup>。これ以降の標準治療薬はL-AMPHとなり、本剤とボリコナゾール (VRCZ)あるいはカスポファンギン (CPF)の比較試験が実施された。VRCZはL-AMPHに対し非劣性を証明できなかったが、ブレイクスルー真菌感染症が有意に少なかった<sup>5)</sup>。CPFはL-AMPHと同等の有効率が得られ、副作用の軽減が確認された<sup>6)</sup>。日本では同じキャンディン系のミカファンギン (MCPF)が使用されている。MCPFは抗菌薬不応性発熱における比較試験のエビデンスはないものの、

表 1 抗真菌薬の経験的治療の比較試験

薬剤	症例数	有効率* <sup>1</sup> (%)	侵襲性真菌感染症発症率 (%)
AMPH vs L-AMPH <sup>3)</sup>	687	49 vs 50	7.8 vs 3.2
AMPH vs ITCZ <sup>4)</sup>	384	38 vs 47	2.8 vs 2.8
L-AMPH vs VRCZ <sup>5)</sup>	837	31 vs 26	5.0 vs 1.9 <sup>**2</sup>
L-AMPH vs CPFG <sup>6)</sup>	1,095	34 vs 34	4.5 vs 5.2

\*<sup>1</sup> : 有効率は以下の5項目すべてを満たす composite endpoint を採用 : ①好中球回復以前の解熱, ②ブレークスルー真菌感染がない, ③治療開始前の真菌症に有効, ④治療終了7日間の生存, ⑤副作用による試験薬剤の中止がない。

\*\*<sup>2</sup> :  $p < 0.05$

カンジダ感染症などで実施された比較試験では CPFG と同様の成績が示されている。MCFG を用いた経験的抗真菌治療における日本での有用性と安全性は多数例で報告されている<sup>7)</sup>。

以上より、現時点における日本での推奨薬は L-AMPH, MCFG, CPFG, ITCZ, VRCZ である。VRCZ については特にアスペルギルス感染を疑う場合に考慮すべきであろう。真菌感染が疑われる FN の適応症を取得しているのは L-AMPH, ITCZ, CPFG である。また、別項で述べられる抗真菌薬の予防が行われている場合には、別系統の抗真菌薬への変更が考慮される。

薬剤の用法、用量：

- MCFG 100～150mg/日 (1日1回点滴静注)
- CPFG 50mg/日 (1日1回点滴静注, loading dose あり)
- L-AMPH 2.5mg/kg/日 (1日1回点滴静注)
- ITCZ 注射剤 200mg/日 (1日1回点滴静注, loading dose あり)
- VRCZ 4mg/kg (1日2回点滴静注, loading dose あり)

## 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
- b) Tamura K : Initial empiric antimicrobial therapy : duration and subsequent modifications. Clin Infect Dis 2004 ; **39** (Suppl 1) : S59-S64

 参考文献

- 1) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al : Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982 ; 72 : 101-111  
エビデンスレベルⅡ ㊦ CD-ROM
- 2) EORTC international antimicrobial therapy cooperative group : Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989 ; 86 : 668-672 エビデンスレベルⅡ  
㊦ CD-ROM
- 3) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al : Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia : National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med 1999 ; 340 : 764-771 エビデンスレベルⅡ  
㊦ CD-ROM
- 4) Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al : Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 412-422 エビデンスレベルⅡ ㊦ CD-ROM
- 5) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al : Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002 ; 346 : 225-234 エビデンスレベルⅡ ㊦ CD-ROM
- 6) Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al : Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1391-1402 エビデンスレベルⅡ ㊦ CD-ROM
- 7) Tamura K, Urabe A, Yoshida M, et al : Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. Leuk Lymphoma 2009 ; 50 : 92-100 エビデンスレベルⅣ ㊦ CD-ROM

# Clinical Question

## 17 深在性真菌症の早期診断に有用な検査法は？

### ステートメント（推奨グレード）

- カンジダ症の早期診断には、血液培養、 $\beta$ -D-グルカンの測定、肝脾の超音波検査の実施が推奨される。 **推奨グレード B**
- アスペルギルス症の早期診断には、アスペルギルス抗原測定、副鼻腔から胸部の単純 CT の実施が推奨される。 **推奨グレード B**

### 背景・目的

深在性真菌症の確定診断 (proven diagnosis) のためには、生検標本、針吸引標本、血液培養などによる確定が必要であるが、しばしば診断のための生検を行うことは困難であり、確定診断に至ることは少ない<sup>1)</sup>。そこで、実際の診療では臨床診断 (probable diagnosis) が重要視されている。画像検査、血液検査を活用することによる早期診断に有用な検査法について検討した。

### 解説

深在性真菌症の臨床診断 (probable diagnosis) には、患者背景、臨床的所見に加えて真菌学的な証明も必要とされている。そのためには、カンジダ症に対して血液培養、尿培養、 $\beta$ -D-グルカンの測定、肝脾の超音波検査などの検査を、アスペルギルス症に対してはアスペルギルス抗原の測定、頭部・鼻腔・副鼻腔 CT、胸部 CT、可能であれば気管支肺胞洗浄 (BAL) などの検査を積極的に行うべきである。

$\beta$ -D-グルカン検査の閾値は、生化学工業のキットでは 20 pg/mL、和光純薬のキットでは 11 pg/mL である。

アスペルギルス抗原検査 (プラテリア法) の閾値については、従来用いられていた 1.5 は免疫抑制患者においては不適切であり、0.5~0.7 以上であれば陽性と判断する<sup>2-4)</sup>。一方、同種造血幹細胞移植後は偽陽性率が高くなる<sup>5)</sup>。特に移植後早期や、移植後後期でも消化管の慢性 GVHD を発症している場合に偽陽性の頻度が高くなることが示されている。また、抗真菌薬の投与が行われているとこれらの検査の感度が低下する<sup>6)</sup>。現在、一般的に用いられているアスペルギルス抗原検査 (プラテリア法) の閾値は 0.5 である。

肝脾のカンジダ症は超音波検査で膿瘍として検出される。アスペルギルス症の胸部 CT 所見としては、結節影の周囲をすりガラス影が取り囲む halo sign が特徴的であるが、これは発症早期のみに認められる。EORTC/MSG の診断基準では halo sign はみられなくても辺縁鮮明な結節影、楔状陰影、三日月型透亮像 (air-crescent sign)、空洞形成もアスペルギルス症の画像診断基

準に含めている。

## ● 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
- b) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al : Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008 ; **46** : 327-360
- c) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; **48** : 503-535

## ● 参考文献

- 1) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al : Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 ; **46** : 1813-1821 **エビデンスレベルなし**
- 2) Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al : Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. J Clin Microbiol 2004 ; **42** : 2733-2741 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**
- 3) Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al : Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002 ; **20** : 1898-1906 **エビデンスレベルIV**
- 4) Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al : Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol 2004 ; **42** : 5517-5522 **エビデンスレベルIV**
- 5) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. J Antimicrob Chemother 2008 ; **61** : 411-416 **エビデンスレベルIV**
- 6) Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, et al : Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2005 ; **40** : 1762-1769 **エビデンスレベルIV** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 18 FNが遷延する場合、抗真菌薬の先制治療は有効か？

### ステートメント（推奨グレード）

- 抗真菌薬の先制治療は、現時点では研究的段階の治療として位置づけられる。  
推奨グレード C2

### 背景・目的

持続するFNに対する抗真菌薬の経験的治療（エンピリック治療）は広く行われてきた。しかし、FNの持続のみでは真菌感染症としての特異性に乏しく、不要な抗真菌薬の投与が増加するという問題点が指摘されてきた。近年の血清学的検査、画像検査の進歩により、これらの検査を組み込んだ先制治療の研究が進んでいる。抗真菌薬の先制治療は、経験的治療と比較して不要な抗真菌薬の使用を制限し、毒性、医療費などの観点から優れた治療方針となる可能性がある。その有用性について検討した。

### 解説

FNに対して広域抗菌薬による経験的治療を行っているにもかかわらず、FNが4～7日間以上持続し、かつ好中球減少が持続すると予測される場合には、経験的な抗真菌薬の投与を開始することが推奨されてきた。しかし、このような経験的治療の根拠となっているのは1980年代に発表された2つのランダム化比較試験のみである<sup>1,2)</sup>。FNの持続のみでは真菌感染症としての特異性に乏しく、不要な抗真菌薬の投与が増加するという問題点が指摘されている。また、予防的な抗真菌薬の投与によって経験的治療の有用性も異なる可能性がある。

そこで、遷延するFNだけで抗真菌薬の経験的治療（あるいは予防的抗真菌薬の変更）を行うのではなく、画像検査や血清学的検査で真菌症を示唆する所見が見つかった場合にのみ抗真菌薬の投与を行うという先制治療（preemptive therapy）あるいは推定治療（presumptive therapy）が試みられている。MaertensらはCTに加えて連日のアスペルギルス抗原検査を行うことによって、より少ない患者に対する抗真菌薬の使用で安全に先制治療が可能であることを示した<sup>3)</sup>。Oshimaらは同種造血幹細胞移植後早期の患者において週1回のアスペルギルス抗原、 $\beta$ -D-グルカン検査を取り入れた推定治療の手法が実施可能であることを示した<sup>4)</sup>。これらは単群の試験であるが、PREVERT試験は先制治療と経験的治療を比較したランダム化比較試験である<sup>5)</sup>。主要評価項目である生存率には差がなかったが、侵襲性真菌症の発症は先制治療群で有意に多かった。サブグループ解析では、短い地固め療法や自家移植を行った患者においては両群間で侵襲性真菌症の発症頻度に差はなかったが、好中球減少期間の長い寛解導入化学療法後の患者にお

いて有意差がみられた。しかし、この試験はアスペルギルス抗原の閾値が高く設定されていたこと、抗真菌薬の予防投与が施設によって異なることなどの問題がある。

なお、先制治療、推定治療の定義も明確ではない。前者はFNの有無にかかわらず真菌を示唆する所見に基づいて治療を始める治療法、後者はFNに加えて血清検査、画像検査で陽性となった場合に治療を始める治療法という定義もあったが、最近は両者を区別せずにいずれもFN患者に真菌症を示唆する所見が加わった時点で抗真菌薬治療を始める治療法とする記述が多い。

経験的治療から先制治療あるいは推定治療に移行することによって不必要な抗真菌薬（抗糸状菌薬）の投与を減少させてコストや毒性を低下できることが期待されるが、現時点では臨床的なデータが不十分であることに加えて、このような方法が成立するかどうかは治療の強度や環境によって左右されるため、一律に推奨することはできない。

## 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
- b) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al : European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. Bone Marrow Transplant 2011 ; **46** : 709-718

## 参考文献

- 1) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al : Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982 ; **72** : 101-111 **エビデンスレベル II**
- 2) EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group : Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989 ; **86** : 668-672 **エビデンスレベル II**
- 3) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al : Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection : a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005 ; **41** : 1242-1250 **エビデンスレベル IV**  
**CD-ROM**
- 4) Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, et al : Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2007 ; **60** : 350-355 **エビデンスレベル IV** **CD-ROM**
- 5) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al : Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients : a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2009 ; **48** : 1042-1051 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 19 FN に対してガンマグロブリン製剤は有効か？

### ステートメント (推奨グレード)

- FN や好中球減少期の敗血症において、ガンマグロブリン製剤の投与が生命予後に寄与するという根拠はない。 **推奨グレード C2**

### 背景・目的

FN に対するガンマグロブリン製剤 (静注ヒト免疫グロブリン, intravenous human immunoglobulin : IVIG) の有効性を検討した研究は少なく, IDSA ガイドラインでも IVIG についての記載はない。IVIG の投与に関する日本のエビデンスを含めて, FN に対する IVIG の有効性を検討した。

### 解説

敗血症や敗血症性ショックに対する IVIG 投与が死亡率を低下させることが複数のメタアナリシスで示された<sup>1-3)</sup>。しかし, high-quality trial に限るとその有効性は認められなかった<sup>3)</sup>。それらの研究では, 新生児や外傷, 外科手術後の患者などが多く含まれ, 化学療法中の好中球減少期の敗血症はわずかしか含まれていない。IVIG の投与量も研究毎で異なる。また, 成人重症敗血症を対象とした多施設共同の大規模なランダム化比較試験においては, IVIG とプラセボで死亡率に差はみられなかった<sup>4)</sup>。成人においては敗血症に対する IVIG の有効性が確立されているとはいえ, 2008 年の重症敗血症, 敗血症性ショックを対象とした敗血症生存キャンペーン国際ガイドラインでも小児を除いては IVIG に関する記載はない。

好中球減少期の感染症に限った研究では, 造血管腫瘍に対する化学療法中の好中球減少時に敗血症, 敗血症性ショックをきたした症例を対象とした多施設でのランダム化比較試験があるが, 結果は IgM-enriched IVIG (IgM や IgA が多く含まれる IVIG で, 通常の IVIG よりも効果が高いという海外の報告もあるが, 日本では使用されていない) を投与した群とコントロール群の間で死亡率に差はみられなかった<sup>5)</sup>。正岡らは, 解熱効果を主要評価項目として, 造血管腫瘍の FN 患者に対する広域抗菌薬治療で改善を認めない重症感染症において, IVIG を併用投与することが早期解熱に有効であることを示した<sup>6)</sup>。本研究の結果に基づいて, 日本では重症感染症に対する IVIG の使用が保険適用として認められた。

これらの結果から, FN や好中球減少期の敗血症において, 広域抗菌薬で改善を認めない場合に IVIG を抗菌薬と併用することで解熱が早まる可能性がある。ただし, IVIG が生命予後を改善するというエビデンスはない。IVIG が高価であること, 有限の生物学的製剤であることなど

もふまえて、一般に投与は推奨されない。

抗菌薬で改善のみられない重症感染症に対して IVIG を投与する場合は、1 回 2,500～5,000 mg を点滴静注し、通常 3 日間投与する。

## 参考にした二次資料

- a) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. Crit Care Med 2008 ; **36** : 296-327

## 参考文献

- 1) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al : Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; CD001090 **エビデンスレベル I**
- 2) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al : Meta-analysis : intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med 2007 ; **146** : 193-203 **エビデンスレベル I**
- 3) Pildal J, Gøtzsche PC : Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis : a systematic review. Clin Infect Dis 2004 ; **39** : 38-46 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 4) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al : Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis : the SBITS study. Crit Care Med 2007 ; **35** : 2693-2701 **エビデンスレベル II**
- 5) Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al : IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock : a randomized, controlled, multiple-center trial. Crit Care Med 2006 ; **34** : 1319-1325 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**
- 6) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨ほか : 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. 日化療会誌 2000 ; **48** : 199-217 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 20 FN に G-CSF 療法は有効か？

### ステートメント (推奨グレード)

- FN の発症率が 20%以上(高リスク)のがん薬物療法を受ける患者では、初回がん薬物療法時から G-CSF の予防投与(一次予防)が推奨される。 **推奨グレード A**
- FN の発症率が 10~20%(中間リスク)の抗がん薬治療を受ける患者では、以下の場合に G-CSF の予防投与が推奨される。
  - ① 65 歳以上の高齢患者 **推奨グレード B**
  - ② 病期分類で進行期の患者 **推奨グレード B**
  - ③ 抗菌薬を予防投与されていない患者 **推奨グレード B**
  - ④ FN の既往のある患者 **推奨グレード B**
- FN の発症率が 10%未満(低リスク)の抗がん薬治療を受ける患者では、FN による重篤な経過が予測される患者に対してのみ G-CSF の予防投与を検討する。 **推奨グレード C1**
- すでに発症した FN に対して一律に治療的な G-CSF 投与を行うことは推奨されない。重篤化する危険因子を有する症例において検討することは妥当である。 **推奨グレード C2**

### 背景・目的

FN は次コースのがん薬物療法の開始時期を遅延、あるいは抗がん薬を減量する主な原因となる。FN に対する G-CSF の予防投与や治療的な投与について検討した。

### 解説

#### 1) 予防投与

固形がんと悪性リンパ腫に対する G-CSF の予防投与についてまとめた 2002 年のメタアナリシスでは、FN の発症率が G-CSF 非投与群 51%に対して、G-CSF 投与群 32%と、G-CSF の予防投与により FN の発症率が 19%減少することが報告された<sup>1)</sup>。悪性リンパ腫に対する G-CSF の有効性に関する Cochrane 解析では、G-CSF 非投与群の FN の発症率は 51.5% (301 例中 155 例)であったのに対して、G-CSF 投与群では 30.4% (303 例中 92 例)に減少し、G-CSF の予防投与が FN の発症率を有意に低下した<sup>2)</sup>。2007 年に報告された G-CSF 予防投与に関する 17 のランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスでは、G-CSF 一次予防投与により FN 発症率が低下するだけでなく、感染症関連の死亡を含む早期死亡が減少することが示された<sup>3)</sup>。抗がん薬投与終了後 4 日目以降からの G-CSF の投与開始は効果が劣ることが示されているため<sup>4)</sup>、このメタアナリシスでは抗がん薬投与終了後 1~3 日目で G-CSF の予防投与を開始する研究が対

象となった。これらの報告をもとに American Society of Clinical Oncology (ASCO) や European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) では抗がん薬治療に合併する FN の発症率が 20% を超える高リスクのレジメンでは G-CSF の一次予防を推奨している。さらに、65 歳以上を対象とした報告では、G-CSF 非投与群と G-CSF 投与群の FN の発症率は、固形がんではそれぞれ 10% と 4%、非ホジキンリンパ腫では 37% と 15% で、G-CSF 投与群のほうが低かった<sup>5)</sup>。ASCO や EORTC のガイドラインでは、65 歳以上の患者では FN の発症率が 10~20% の中間リスクであっても G-CSF の予防投与が推奨されている。FN の危険因子として疾患の進行度<sup>6)</sup>、抗菌薬の予防内服をしていないこと<sup>6)</sup>、FN の既往<sup>7)</sup>があり、FN の発症率が 10~20% の抗がん薬治療であってもこれらの危険因子のある症例では G-CSF を予防的に投与することが望ましい。NCCN のガイドラインには FN の発症率が 10% 未満の低リスクのがん薬物療法でも FN による重篤な経過が予測される患者では G-CSF の予防投与が勧められているが、具体的な患者背景については述べられていない。

## 2) 治療的投与

がん薬物療法に伴って好中球が減少してから、あるいは FN を発症してから G-CSF 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根拠は乏しい。すでに発症した FN に対する G-CSF の治療的投与に関するランダム化試験やメタアナリシスにおいて、抗菌薬と併用した G-CSF の投与は入院期間や好中球回復までの期間を短縮する効果はみられたが、生存率に影響を与えなかった<sup>8-10)</sup>。感染症に関連した死亡率を減少させる傾向はみられたが、統計学的な有意差はなかった<sup>10)</sup>。このため、FN に対して一律に G-CSF の治療的な投与を行うことは推奨されない。好中球減少の程度が強い場合、高齢者、肺炎、臓器障害などの危険因子を有する患者において投与を検討するのは妥当であると考えられる。

## ● 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
- b) 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
- c) 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
- d) National Cancer Center Network (NCCN) : Myeloid growth factors : NCCN practice guidelines. 2011 : version 1.2011

## 参考文献

- 1) Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B : Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy : a meta-analysis. *Am J Med* 2002 ; **112** : 406-411 **エビデンスレベル I**
- 2) Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al : Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4 **エビデンスレベル I**
- 3) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al : Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy : a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 3158-3167 **エビデンスレベル I**  
**CD-ROM**
- 4) Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al : The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol* 1997 ; **8** : 1117-1124 **エビデンスレベル II**
- 5) Balducci L, AL-Halawani H, Charu V, et al : Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007 ; **12** : 1416-1424 **エビデンスレベル II**
- 6) Tjan-Heijnen VCG, Postmus PE, Ardizzoni A, et al : Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients : an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001 ; **12** : 1359-1368 **エビデンスレベル II**
- 7) Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al : Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer : a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 7974-7984 **エビデンスレベル II**
- 8) Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al : Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia : a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 ; **121** : 492-501 **エビデンスレベル II**
- 9) García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al : Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia : a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; **93** : 31-38 **エビデンスレベル II**
- 10) Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al : Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 4198-4214 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 21 中心静脈カテーテル(CVC)が挿入されている患者にFNが発症した場合、どのように対応すればよいのか？

### ステートメント (推奨グレード)

- 挿入部の感染、血栓性静脈炎、心内膜炎、血行動態が不安定な敗血症を合併している、または適切な抗菌薬治療を72時間以上行っても改善しない場合は、カテーテルの抜去を行う。 **推奨グレードA**
- カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に120分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。 **推奨グレードA**
- 黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテル抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬投与を行う。 **推奨グレードA**

### 背景・目的

FNの場合、感染巣があっても症状が出ないことが多く、カテーテル関連感染症として中心静脈カテーテルを抜去すべきか判断が困難であることが多い。CVCが挿入されている患者にFNが発症した場合の対応を検討した。

### 解 説

中心静脈カテーテルが挿入されている患者にFNが発症した場合、カテーテルを抜去すべきかどうか、あるいは抗菌薬・抗真菌薬の選択に関するランダム化比較試験の報告はない。しかし、Makiらの過去の200論文のレビューでは静脈カテーテルの種類別に血流感染リスクの比較を行っており、末梢静脈カテーテルに対し中心静脈カテーテルのほうが有意に感染リスクが高かったとされている。そのため、中心静脈カテーテルが挿入されている好中球減少の患者はカテーテル関連感染症を起しやすいとされる<sup>a)</sup>。原因菌としてはコアグララーゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌などが多い<sup>b)</sup>。

FNに関連するカテーテル関連感染症の診断としてIDSAは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)を推奨している。カテーテルが菌血症の原因となっている場合、末梢血培養より120分以上早くカテーテル血液培養が陽性に出るとされている<sup>1)</sup>。そのためFNが起こった場合は、抗菌薬開始前に末梢静脈とカテーテルからの血液培養を行い、培養でコアグララーゼ陰性ブドウ球菌が検出された場合は、カテーテルは抜去せず抗菌薬投与のみでよいとIDSAのガイドラインでは推奨されている。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌が検出された場合は抜去が望ましい。

FNにおけるカテーテル関連感染症に対する抗菌薬の選択として信頼のおける研究はないが、IDSAガイドラインではカテーテル関連感染症に対する経験的治療（エンピリック）治療について、①医療機関においてMRSAの頻度が高い場合のバンコマイシン、②好中球減少患者に対し原因菌同定までの期間で多剤耐性グラム陰性桿菌を考慮した場合のアミノグリコシドまたはフルオロキノロン投与、③敗血症で、かつ中心静脈栄養、広域抗菌薬を長期間使用、造血器腫瘍、骨髄移植または臓器移植後、大腿カテーテル挿入状態、あるいはカンジダ類が様々な部位に定着している場合のカンジダ血症を疑ったエキノキャンディンの投与を推奨している（3ヵ月以内にアズール系薬剤の投与歴がなく *Candida krusei* または *Candida glabrata* のリスクが低い医療機関の場合はフルコナゾールでもよい）。治療期間は、原因菌の種類、カテーテル抜去の有無、治療反応、合併症の有無（心内膜炎ほか）などによって決定する。

## 参考にした二次資料

- a) Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ : The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices : a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 8 : 1159-1171
- b) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al : Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1-45
- c) 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) 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 **エビデンスレベルII**  
 **CD-ROM**

