

## 3章 FNの予防

# Clinical Question

## 22 がん薬物療法を受ける患者に推奨される感染予防策はあるか？

### ステートメント（推奨グレード）

- 手洗いもしくはアルコールなどによる手指消毒を行う。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時の食材はよく加熱する。 **推奨グレード C1** 生の果物や野菜は十分に洗浄する。 **推奨グレード A**
- がん薬物療法中は、シャワー浴などでの皮膚の清潔，うがい，歯磨きで口腔内の清潔を保つ。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時に患者に隔離もしくはガウン，マスク，手袋などの着用は必要はない。 **推奨グレード C2**
- 好中球減少の有無にかかわらず医療従事者の感染の標準予防策，患者の病原体別隔離予防策は必要である。 **推奨グレード A**
- 好中球減少時は部屋に植物，生花，ドライフラワーを置かない。またペットとの同居は推奨されない。 **推奨グレード D**

### 背景・目的

がん薬物療法を受ける患者に推奨される，生活における感染予防策について検討した。

### 解 説

好中球減少の有無にかかわらず，すべての人の手指消毒は最も効果のある感染予防策である。石鹸による手洗いもしくはアルコール製剤などの擦り込み式消毒薬によって下痢などの感染症の発症率は低下するというメタアナリシスが報告されている<sup>a)</sup>。

好中球が減少している患者の食材に関してはよく加熱されたものが望ましい。魚，肉，卵などの生食は日本以外ではあまり行われず海外および日本でのエビデンスはないが，避けるべきである。よく洗浄された生の果物や野菜を摂取しても，感染による死亡率は変わらない<sup>1)</sup>。

抗がん薬治療中の患者は，皮膚の清潔を保つため毎日のシャワー浴や入浴が勧められる。好中球減少時は会陰や中心静脈カテーテル（CVC）挿入部，口腔内と歯の清潔を保つ必要がある。直腸での検温，洗腸，坐薬，直腸診，月経の際のタンポンは粘膜を傷つける可能性があるので避けるべきである<sup>b)</sup>。

好中球が減少している患者の隔離およびガウン，マスク，手袋などの着用は必要ない<sup>c)</sup>。ただし急性白血病で好中球減少遷延が予想される場合，アスペルギルス感染症を考慮しHEPA フィルター付きの病室に入室させることが望ましい。

好中球減少の有無にかかわらず標準予防策（患者の湿性生体物質での汚染を避けるための医療従事者のガウン・マスク・ゴーグル・手袋などの着用）、患者の病原体別隔離予防策は、必要である<sup>c)</sup>。

アスペルギルスなどが検出されるため、好中球減少患者の部屋に植物、生花、ドライフラワーを置かない。また好中球減少の患者とペットの同室内居住は推奨されない<sup>c,d)</sup>。

## 参考にした二次資料

- a) Boyce JM, Pittet D : Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee : Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force : Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2002 ; **51** : 1-45
- b) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Disease Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000 ; **49** : 1-125, CE1-7
- c) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al : 2007 Guideline for Isolation Precautions : Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control 2007 ; **35** : S65-S164
- d) 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) Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al : Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008 ; **26** : 5684-5688 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**

# Clinical Question

## 23 がん薬物療法時の抗菌薬の予防投与は FN の発症予防に有効か？

### ステートメント（推奨グレード）

- 高リスク患者（好中球数  $100/\mu\text{L}$  以下が 7 日を超えて続くことが予想される）へのフルオロキノロン（FQ）の予防投与は発熱イベント、死亡イベント、菌血症の頻度を減少させる。**推奨グレード A**
- 低リスク患者（好中球減少期間が 7 日未満）では抗菌薬の予防投与が有効である根拠はない。**推奨グレード D**

### 背景・目的

FN はときに急激な経過をとり致死的となることがある。FN の多くは細菌感染症と考えられ、高リスク患者では抗菌薬を予防投与することで FN の発症ならびに感染関連死亡率が低下するとの報告がある。一方、抗菌薬の予防投与は耐性菌発生率の増加という負の側面もある。FN に対する抗菌薬予防投与の有用性について検討した。

### 解説

がん薬物療法後の好中球減少期に抗菌薬の予防投与を行うことで、発熱や documented infection、菌血症の発症頻度が有意に減少する<sup>1)</sup>。豊富なエビデンスを持つのは、フルオロキノロン（FQ）の予防投与である<sup>2-6)</sup>。FQ はプラセボまたは ST 合剤と比較し、グラム陰性菌感染の頻度を 80% 減らし、総感染率を減らすことがメタアナリシスの結果で明らかになっている<sup>4)</sup>。高度の好中球減少状態が長期間続くがん患者を対象としたランダム化比較試験により、レボフロキサシン（LVFX）投与により発熱、細菌による documented infection・菌血症の頻度が有意に減少することが示されている<sup>5)</sup>。また Cochrane 共同計画によるメタアナリシスでは、高度の好中球減少患者に対する FQ 投与は、発熱頻度のほか生命予後も改善することが示されている<sup>6)</sup>。

一般的に予防として用いられる投与方法は、

○レボフロキサシン 500mg 分1

○シプロフロキサシン 600mg（分2または）分3

である。（予防投与は保険適用外）

好中球減少が比較的軽度ながん患者を対象としたランダム化比較試験でも抗菌薬の予防投与により発熱頻度は有意に減少することが知られている。しかし、その程度は抗がん薬治療約 70 回に 1 回の発熱エピソードを減らすにとどまる<sup>7)</sup>。そのため低リスク患者には抗菌薬の予防投与を一律に行うべきではない。

一方、好中球減少時のFQ予防投与により、*E. coli*<sup>5,8)</sup>、*P. aeruginosa*<sup>5)</sup>、*Clostridium difficile*<sup>9,10)</sup>などさまざまな菌種でFQ耐性化が進むことが報告されている。FQ耐性菌が拡大すれば、結果としてFQ予防投与の効果を相殺することになる。世界規模でのFQ耐性菌増加も懸念されることから、FQ予防投与は高リスク群に限って行うとともに、各施設は定期的なサーベイランスを行い、耐性菌出現の監視をする必要がある。

## 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
- 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) Bow EJ : Management of the febrile neutropenic cancer patient : lessons from 40 years of study. Clin Microbiol Infect 2005 ; **11** (Suppl 5) : 24-29 **エビデンスレベル I**
- 2) Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al : Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients : a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996 ; **23** : 795-805 **エビデンスレベル I**
- 3) Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al : Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. J Clin Oncol 2003 ; **21** : 4127-4137 **エビデンスレベル I**
- 4) Engels EA, Lau J, Barza M, et al : Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients : a meta-analysis. J Clin Oncol 1998 ; **16** : 1179-1187 **エビデンスレベル I**
- 5) Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al : Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005 ; **353** : 977-987 **エビデンスレベル II**  
**CD-ROM**
- 6) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al : Meta-analysis : antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005 ; **142** : 979-995 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 7) Cullen M, Steven N, Billingham L, et al : Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group : Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005 ; **353** : 988-998 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**
- 8) Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al : Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center : epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 ; **24** : 111-118 **エビデンスレベル IV**
- 9) Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al : A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005 ; **26** : 273-280 **エビデンスレベル IV**
- 10) Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al : Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea : a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005 ; **41** : 1254-1260 **エビデンスレベル IV**

# Clinical Question

## 24 がん薬物療法時の抗真菌薬の予防投与は深在性真菌症の発症予防に有効か？

### ステートメント（推奨グレード）

- リスクの高い患者〔急性白血病，好中球減少を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS），口内炎を伴う自家造血幹細胞移植時，同種造血幹細胞移植時など〕への抗真菌薬の予防投与は推奨される。 **推奨グレード A**
- リスクの低い患者（好中球減少持続期間が7日未満）への抗真菌薬の予防投与は推奨されない。 **推奨グレード D**

### 背景・目的

深在性真菌症の発症頻度は，原疾患の状態や治療内容，治療環境により大きく異なる。すべての好中球減少患者に抗真菌薬の予防投与を行うことは好ましくない。どのような患者に対して，どの抗真菌薬の予防投与を行うべきかを検討した。

### 解 説

真菌感染予防の有用性について検討したメタアナリシスはいくつかあるが，好中球減少が遷延する同種造血幹細胞移植もしくは急性白血病のがん薬物療法を受ける患者では，抗真菌薬の予防投与により深在性真菌症の発症率や真菌症関連死亡率が低下することが示されている<sup>1-3)</sup>。日本の深在性真菌症の診断・治療ガイドラインや欧米のガイドラインでは，遷延性の好中球減少が予想される高リスク患者において抗真菌薬の予防投与を推奨している<sup>a,b,4)</sup>。NCCN ガイドラインでは，抗真菌薬予防投与を一般的に考慮する疾患・病態として，急性白血病，好中球減少を伴うMDS，口内炎を伴う自家造血幹細胞移植時，同種造血幹細胞移植時，明らかなGVHD出現時があげられている<sup>b)</sup>。

1990年代に行われた造血幹細胞移植患者を対象としたランダム化比較試験では，フルコザール（FLCZ）の予防投与により深在性真菌症の発症率を抑制することが示された<sup>5,6)</sup>。しかし，その後メタアナリシスにより，深在性真菌症の発症率が高い（発症率が15%以上）患者群ではFLCZの予防投与により深在性真菌症の発症率を有意に低下させるものの，発症率が低い患者群では有意差がないことが示されている<sup>7)</sup>。固形がんや好中球減少が7日未満で回復する造血器腫瘍に対するがん薬物療法では深在性真菌症の発症頻度が低いため，抗真菌薬の予防投与は推奨されない。

予防投与に用いる抗真菌薬としてエビデンスが高いのはFLCZとイトラコナゾール（ITCZ）である。両者を比較したメタアナリシスでは，深在性真菌症の発症率は同等<sup>8)</sup>もしくはITCZ

群で低く<sup>3)</sup>、侵襲性アスペルギルス症の発症はITCZのほうが有意に少なく<sup>3)</sup>、副作用の発現率はFLCZ群のほうが有意に低率であった。造血幹細胞移植患者の好中球減少時はミカファンギン(MCFG)の予防投与も推奨される<sup>9)</sup>。ボリコナゾール(VRCZ)についても、造血幹細胞移植患者においてITCZと同程度の侵襲性真菌症の予防効果が認められる<sup>10)</sup>。

一般的に予防として用いられる投与方法は、

○フルコナゾール 200mg 分1

○イトラコナゾール内用液 20mL(200mg) 空腹時分1

である。

## 参考にした二次資料

- a) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007，協和企画，東京，2007
- 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) 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) Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al：Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients：a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer 2002；94：3230-3246 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 2) Glasmacher A, Prentice A, Gorschlütter M, et al：Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies：evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. J Clin Oncol 2003；21：4615-4626 **エビデンスレベル I**
- 3) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al：Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation：systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007；25：5471-5489 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 4) De Pauw B, Welsh 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 National Institute of Allergy Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008；46：1813-1821 **エビデンスレベルなし**
- 5) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al：A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation N Eng J Med 1992；326：845-851 **エビデンスレベル II**
- 6) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al：Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995；171：1545-1552 **エビデンスレベル II**
- 7) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al：Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients：a meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. Cancer 2000；89：1611-1625 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 8) Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME：Fluconazole versus itraconazole for antifungal pro-

phylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies : a meta-analysis of randomised-controlled trials. Br J Haematol 2005 ; **131** : 22-28 **エビデンスレベル I**

- 9) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al : Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004 ; **39** : 1407-1416 **エビデンスレベル II**

**CD-ROM**

- 10) Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al : Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Br J Haematol 2011 ; **155** : 318-327 **エビデンスレベル II**



# Clinical Question

## 25 がん薬物療法時の抗ウイルス薬の予防投与はウイルス感染症の発症を予防できるか？

### ステートメント（推奨グレード）

- 単純ヘルペスウイルスに対するアシクロビルの予防投与は、同種造血幹細胞移植を受ける単純ヘルペスウイルス抗体陽性患者に推奨される。 **推奨グレード A**
- 水痘・帯状疱疹ウイルスに対するアシクロビルの予防投与は、以下の患者に推奨される。
  - ①同種造血幹細胞移植を受ける患者 **推奨グレード B**
  - ②プリンアナログ製剤の投与を受ける患者 **推奨グレード C1**
  - ③ボルテゾミブの投与を受ける患者 **推奨グレード B**
- B型肝炎ウイルスの再活性化を予防するための核酸アナログ製剤の投与は、①造血器腫瘍に対して副腎皮質ステロイド、リツキシマブを併用した薬物療法もしくは造血幹細胞移植を受ける患者で、②HBs 抗原陽性、あるいは HBs 抗原陰性で HBs 抗体ないし HBc 抗体が陽性かつ HBV-DNA が陽性の場合、に推奨される。 **推奨グレード A**

### 背景・目的

造血器腫瘍に対する薬物療法では、免疫機能がさらに抑制されるため、患者に潜在しているウイルスの再活性化が起こり致死的になることがある。一方、固形がんに対する薬物療法では、ウイルス感染を発症する頻度は低い。がん薬物療法を行う場合に抗ウイルス薬の予防投与を行う意義について検討した。

### 解説

#### 1) 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV)

HSV 抗体陽性患者に対して抗ウイルス薬を予防投与せずと同種造血幹細胞移植を施行すると、80%の患者が移植後早期に HSV 感染症を発症する。IDSA は、同種造血幹細胞移植および急性白血病の寛解導入療法を受ける HSV 抗体陽性の患者に対して、アシクロビルの予防投与を推奨している。日本では、同種造血幹細胞移植患者に対して移植7日前から移植後35日までアシクロビル 1,000mg の5分割投与が保険承認されている。移植後 HSV 感染症を繰り返す場合や GVHD を発症した場合は、アシクロビルの予防投与期間を延長する。移植後35日以降は少量(1日200mg)のアシクロビル投与が行われる<sup>1)</sup>。

#### 2) 水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV)

同種造血幹細胞移植を受けた患者の20~50%が移植後に帯状疱疹を発症する。その95%は

VZV の再活性化によるもので、移植後 3~6 ヶ月に好発する。同種移植後、6 ヶ月間アシクロビルの予防投与を行うランダム化比較試験が実施され<sup>2,3)</sup>、アシクロビル内服中は帯状疱疹の発症を抑制するものの投与終了後に VZV が再活性化し、移植後 1 年を経過した時点での帯状疱疹の発症率は対照群と同等であった。同種造血幹細胞移植後、VZV に対する特異的な免疫能が回復するには 1 年ほど要するため、予防投与期間が 6 ヶ月では短く、移植後 1 年までアシクロビルを投与すると VZV の発症が抑制される<sup>4)</sup>。IDSA は、同種移植後 1 年まで VZV に対するアシクロビルの予防投与を続けることは妥当としている。移植後 1 年以上経過しても免疫抑制療法を行っている場合には、同療法が終了するまで予防投与を継続する<sup>1)</sup>。アシクロビルの投与量は 1 日 800mg の 2 分割投与<sup>4)</sup>と、1 日 200mg の 1 回投与の有効性が報告されている<sup>1)</sup>。バラシクロビルも VZV の発症を抑制するのに有効である<sup>4,5)</sup>。プリンアナログ製剤の投与を受ける患者に対しては、①second-line 以降に使用、②副腎皮質ステロイドを併用、③CD4 細胞数が 50/μL 未満、④年齢が 66 歳以上、⑤Grade III~IV の好中球減少症が遷延する場合に、アシクロビルの予防投与を行う。また、ボルテゾミブを投与する場合も VZV が再活性化する頻度が高くなるため<sup>6)</sup>、アシクロビルの予防投与が勧められる<sup>7)</sup>。

### 3) B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV)

HBs 抗原陽性の HBV キャリア患者に化学療法を施行すると、特に副腎皮質ステロイドは HBV 遺伝子の発現を助長するため、HBV の急激な再活性化が起こり致死的な重症肝炎が 5~40% の患者に発症する<sup>8)</sup>。また、HBs 抗原陰性で HBs 抗体ないし HBe 抗体が陽性の患者は、従来は既往感染者と考えられていた。しかし、少量の HBV-DNA の複製が 5 年以上持続するため、副腎皮質ステロイド、リツキシマブを併用した化学療法を行うと、25% の患者で HBV が再活性化する<sup>9)</sup>。この場合は通常の B 型肝炎に比べて高率に劇症化し死亡率が高い。

以上より、がん薬物療法を行う患者、特に造血器腫瘍に対して副腎皮質ステロイド、リツキシマブを併用した化学療法もしくは造血幹細胞移植を受ける患者で、①HBs 抗原が陽性、②HBs 抗原陰性で HBs 抗体ないし HBe 抗体が陽性、の場合は、HBV-DNA のモニタリングを行い陽性化した時点でのエンテカビルの投与が推奨される。核酸アナログ製剤の投与を開始する場合は、消化器内科の肝臓専門医に相談することが望ましい。核酸アナログの投与中は原則として 1~3 ヶ月に 1 回、HBV-DNA 定量検査を行う。また、初回治療時に HBe 抗体、HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があるため、経時的に HBV-DNA 量を測定し、HBV-DNA が陽性化した患者には、核酸アナログ製剤を投与する。

### 4) サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)

同種造血幹細胞移植患者では、CMV の抗原血症検査を造血回復時から週 1 回の頻度で測定し、陽性になった時点でガンシクロビルを投与する先制治療が施行されている。CMV 抗原血症検査には C10/C11 と C7-HRP の 2 つの方法がある。C10/C11 法では、2 スライドの合計が 20 個以上 (低・中リスク群) ないし 3 個以上 (高リスク群) の陽性細胞が検出された場合に陽性と判断する。C7-HRP 法は 10/50,000 WBC 以上 (低・中リスク群) または 2/50,000 WBC 以上 (高リスク群) で陽性とする。ガンシクロビルは、初期投与量 5mg/kg の 1 日 2 回投与を 7~14 日間行い、その後 5mg/kg/日の連日または 6mg/kg/日の週 5 日投与を CMV が消失するまで継続する<sup>10)</sup>。日本では、初期投与量 5mg/kg/日で治療を開始し、CMV 抗原陽性細胞数やウイルス量が増加した場合は 5mg/kg の 1 日 2 回投与に増量する方法が行われている<sup>11,12)</sup>。

## 参考にした二次資料

- a) Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al : Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006 ; **17** : 1051-1059
- 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) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Disease Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000 ; **49** (RR-10) : 1-125
- d) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Diseases Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000 ; **6** (6a) : 659-713, 715, 717-727, 729-733
- e) 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)
- f) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道ほか : 免疫・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009 ; **50** : 38-42
- g) 日本肝臓学会編 : 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (2011 年改訂版)
- h) 日本造血細胞移植学会編 : 造血細胞移植ガイドライン「サイトメガロウイルス感染症 第 2 版」, 2011

## 参考文献

- 1) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008 ; **83** : 472-476 **エビデンスレベルⅣ**
- 2) Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, et al : Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986 ; **1** : 185-192 **エビデンスレベルⅡ**
- 3) Selby PJ, Powles RL, Easton D, et al : The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989 ; **59** : 434-438 **エビデンスレベルⅡ**
- 4) Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al : One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation : no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007 ; **110** : 3071-3077 **エビデンスレベルⅣ**  
**CD-ROM**
- 5) Oshima K, Takahashi T, Mori T, et al : One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella-zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis* 2010 ; **12** : 421-427 **エビデンスレベルⅣ**

- 6) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al : Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. J Clin Oncol 2008 ; **26** : 4784-4790  
エビデンスレベルⅣ
- 7) Vickrey E, Allen S, Mehta J, et al : Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer 2009 ; **115** : 229-232 エビデンスレベルⅣ
- 8) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006 ; **43** : 209-220 エビデンスレベルⅠ
- 9) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al : Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009 ; **27** : 605-611 エビデンスレベルⅣ 参考CD-ROM
- 10) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al : Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : a randomized double-blind study. Blood 1996 ; **88** : 4063-4071 エビデンスレベルⅡ  
参考CD-ROM
- 11) Mori T, Okamoto S, Watanabe R, et al : Dose-adjusted preemptive therapy for cytomegalovirus disease based on real-time polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002 ; **29** : 777-782 エビデンスレベルⅣ
- 12) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al : Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir : a prospective evaluation. Transplantation 2002 ; **73** : 568-572  
エビデンスレベルⅣ

# Clinical Question

## 26 どのような患者にニューモシスチス肺炎の予防は有効か？

### ステートメント (推奨グレード)

- ニューモシスチス肺炎を予防する目的で、以下の患者に対して ST 合剤 (trimethoprim-sulfamethoxazole : TMP-SMX) の予防投与が推奨される。
  - ① 同種造血幹細胞移植を受ける患者 **推奨グレード A**
  - ② 急性リンパ性白血病の患者 **推奨グレード A**
  - ③ プリンアナログ製剤や抗胸腺グロブリン (ATG) 製剤など T 細胞を減少させる薬剤の治療を受ける患者 **推奨グレード B**
  - ④ 副腎皮質ステロイド (プレドニン換算で 20mg) を 4 週間以上投与される患者 **推奨グレード B**
  - ⑤ 放射線治療とテモゾロミドの併用療法を行う患者 **推奨グレード B**
  - ⑥ 自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を受ける患者 **推奨グレード B**
  - ⑦ リツキシマブの投与を受ける患者 **推奨グレード C1**

### 背景・目的

ニューモシスチス肺炎は免疫機能が低下したときに発症する日和見感染症で、HIV 感染患者では ST 合剤の予防投与が行われている。非 HIV 感染患者に発症することはまれだが、造血器腫瘍の患者や同種造血幹細胞移植療法を受けた患者はニューモシスチス肺炎を発症する危険性がある。非 HIV 患者がニューモシスチス肺炎を発症すると、低酸素血症が急速に進行し死亡率は 30~60% になる。しかし、ST 合剤の予防投与を行うと、ニューモシスチス肺炎の発症率が低下する<sup>1)</sup>。ニューモシスチス肺炎はすべてのがん患者に発症するわけではないため、どのような患者に対して ST 合剤の予防投与を行うべきか検討した。

### 解説

ニューモシスチス肺炎のランダム化比較試験のメタアナリシスの成績では、発症のリスクが 3.5% 以上ある場合、ST 合剤による予防が推奨される<sup>1)</sup>。ニューモシスチス肺炎の発症リスクは、同種造血幹細胞移植で 5~15%<sup>2)</sup>、急性リンパ性白血病で 21%<sup>3)</sup>、副腎皮質ステロイドの投与で 9%<sup>1)</sup> と報告されている。同種造血幹細胞移植後は、造血幹細胞の生着から半年間は予防治療を行うべきで、半年経過しても免疫抑制薬の投与を受けている場合は、予防治療を継続する<sup>2)</sup>。急性リンパ性白血病の患者は、化学療法が終了するまで ST 合剤を投与する。

プリンアナログ製剤<sup>4)</sup> や ATG を投与する場合は CD4 細胞数が 200/ $\mu$ L を超えるまで、自己

造血幹細胞移植を行う場合は移植3~6ヵ月後までST合剤の予防投与を行うことが推奨される。また、副腎皮質ステロイド(プレドニン換算で20mg)を4週間以上投与する患者や放射線治療にテモゾロミドを併用している患者もニューモシスチス肺炎の発症のリスクが高くなるため、ST合剤の予防投与を考慮する。

NCCNガイドラインは、R-CHOP療法などリツキシマブ治療を受ける悪性リンパ腫の患者に対して、ST合剤の予防投与を推奨していない。しかし、リツキシマブ投与時にリンパ球数が低下している患者(CD4リンパ球数 $\leq 200/\mu\text{L}$ またはリンパ球数 $< 1,000/\mu\text{L}$ )ではニューモシスチス肺炎の発症率が増加することが日本から報告されており<sup>5,6)</sup>、日常診療ではST合剤の予防投与が行われている<sup>5-7)</sup>。

ST合剤(1錠中に trimethoprim 80mg/ sulfamethoxazole 400mg)の予防投与方法は、1日2錠の連日投与と週3日投与では効果に差がないとされている<sup>3)</sup>。日本では1日1錠の連日投与や1日4錠(2分割)の週2日投与などが行われている。ST合剤の内服ができない場合には、ペンタミジンの吸入または静脈内投与、アトバコンの経口投与を行う。

## 参考にした二次資料

- a) Thomas CF, Limper AH : Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004 ; **350** : 2487-2498
- b) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Disease Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000 ; **49** (RR-10) : 1-125
- c) 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) Green H, Paul M, Vidal L, et al : Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007 ; **82** : 1052-1059 **エビデンスレベル I** **CD-ROM**
- 2) Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ : Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992 ; **10** : 267-272 **エビデンスレベル IV**
- 3) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al : Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med 1987 ; **316** : 1627-1632 **エビデンスレベル II** **CD-ROM**
- 4) McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al : Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone : an effective new regimen for indolent lymphoma. J Clin Oncol 1996 ; **14** : 1262-1268 **エビデンスレベル IV**
- 5) Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, et al : Pneumocystis jiroveci pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2010 ; **51** : 1816-1821 **エビデンスレベル IV**
- 6) Katsuya H, Suzumiya J, Sasaki H, et al : Addition of rituximab to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy has a high risk of developing interstitial pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2009 ; **50** : 1818-1823 **エビデンスレベル IV**
- 7) Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al : Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. Int J Hematol 2008 ; **87** : 393-397 **エビデンスレベル IV**

# Clinical Question

## 27 がん薬物療法を受けている患者にワクチン接種は有効か？

### ステートメント（推奨グレード）

- インフルエンザワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者に勧められる。  
**推奨グレード A**
- 肺炎球菌ワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者に推奨される。**推奨グレード B**
- B型肝炎ワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者にも推奨される。**推奨グレード B**
- 弱毒生ワクチンの接種は全身感染症の原因となる可能性があるため、がん薬物療法施行中やがん薬物療法終了6ヵ月以内の投与は推奨されない。**推奨グレード D**
- がん薬物療法を受けている患者に接触する家人は、患者への感染を防ぐため、経口ポリオワクチンを除くワクチンの接種を受けるべきである。**推奨グレード C1**

### 背景・目的

がん薬物療法を受けている患者は、感染症に罹患すると重症化しやすい。一部の感染症はワクチン接種により感染予防あるいは重篤化を防ぐことが知られている。

### 解説

インフルエンザワクチンの接種は、がん薬物療法を行っている患者でもインフルエンザや肺炎の罹患率を低下させ、次のがん薬物療法の導入が遅れることを防ぐことが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、1週間以内のがん薬物療法を受けている患者では、インフルエンザワクチンの効果が低くなるとの報告があることから<sup>2)</sup>、インフルエンザワクチンはがん薬物療法を開始する2週間以上前か、がん薬物療法終了後7日以上経過した後の接種が勧められる<sup>3)</sup>。インフルエンザワクチンの接種回数については、成人患者では、2回接種により1回接種より抗体価が有意に上昇することはなく<sup>3)</sup>、1回の接種で十分と考えられる。肺炎球菌ワクチンに関してRobertsonらは、多発性骨髄腫の患者を対象とした調査で50%以上の症例で良好な抗体価の上昇が認められたことを報告し<sup>2)</sup>、Nordoyらも肺炎球菌ワクチンによる抗体価の上昇は、悪性疾患に罹患していない患者と同等であることを示した<sup>4)</sup>。投与時期についてはインフルエンザワクチンと同様に、がん薬物療法を開始する少なくとも2週間以上前に投与することが勧められる<sup>4)</sup>。B型肝炎ワクチンやインフルエンザ菌b型ワクチンなどほかの不活化ワクチンも、がん薬物療法を受けている患者に対して有効性が報告されている<sup>5)</sup>。

一方、弱毒生ワクチンの接種については、免疫能低下状態の患者では、ワクチン由来のウイルスによる全身感染症などの重大な副作用の原因となる可能性があるため<sup>6-9)</sup>、がん薬物療法施

行中やがん薬物療法終了6ヵ月以内、造血幹細胞移植後2年以内の投与は避けるべきであると考えられている<sup>9)</sup>。主な弱毒生ワクチンには、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘などがあり、特に造血幹細胞移植後は、ワクチン接種歴のある患者および罹患歴のある患者であってもこれらのウイルスに対する抗体が陰性化することがある<sup>10)</sup>。造血幹細胞移植後に麻疹に罹患すると重篤化する可能性が高く、日本においては麻疹の流行が散発的にみられ、麻疹ワクチンの必要性は諸外国と比べて比較的高い<sup>b)</sup>。そのため、移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期にこれらのウイルスに対する抗体価を確認し、陰性の場合には予防接種を考慮する<sup>b, d)</sup>。また、輸血やガンマグロブリン製剤投与後は、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘に対するワクチン接種を延期することが勧められており<sup>11)</sup>、接種する際はそれぞれの添付文書などを確認する必要がある。

がん薬物療法を受けている患者への感染を防ぐため、患者に接触する家人は麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘に対するワクチンを含むワクチン接種を受けるべきである<sup>c, 12, 13)</sup>。ただし、経口ポリオワクチンは患者への感染の危険があるため受けるべきではない<sup>c, 12, 13)</sup>。

## 参考にした二次資料

- a) Pollyea DA, Brown JMY, Horning SJ : Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 2481-2490
- b) 日本造血細胞移植学会編 : 造血細胞移植ガイドライン「予防接種」, 2008
- 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
- d) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al : Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients : a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; **15** : 1143-1238

## 参考文献

- 1) Earle CC : Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 1161-1166 **エビデンスレベルⅣ**
- 2) Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al : Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000 ; **82** : 1261-1265 **エビデンスレベルⅣ**
- 3) Ljungma P, Nahi H, Linde A : Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine : a randomised study. *Br J Haematol* 2005 ; **130** : 96-98 **エビデンスレベルⅡ** **CD-ROM**
- 4) Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al : Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002 ; **19** : 71-78 **エビデンスレベルⅢ**
- 5) Sommer AL, Wachel BK, Smith JA : Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Practice* 2006 ; **12** : 143-154 **エビデンスレベルⅠ** **CD-ROM**



- 6) Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al : Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; **49** : 817-840 **エビデンスレベル I**
- 7) Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, et al : Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. J Am Acad Nurse Pract 2006 ; **18** : 494-503 **エビデンスレベル I**
- 8) Sartori AM : A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. Int J Infect Dis 2004 ; **8** : 259-270 **エビデンスレベル I**
- 9) Geiger R, Fink FM, Sölder B, et al : Persistent rubella infection after erroneous vaccination in an immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukemia in remission. J Med Virol 1995 ; **47** : 442-444 **エビデンスレベル V**
- 10) Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, et al : Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992 ; **9** : 427-432 **エビデンスレベル IV** **CD-ROM**
- 11) CDC : General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011 ; **60** (No. RR-02) : 1-60 **エビデンスレベル I**
- 12) RCPCH : Immunisation of the Immunocompromised Child : Best Practice Statement. Royal College of Paediatrics and Child Health, London, 2002 **エビデンスレベル I**
- 13) Kamboj M, Sepkowitz KA : Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. Infect Control Hosp Epidemiol 2007 ; **28** : 702-707 **エビデンスレベル I**