

発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン

発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン

構造化抄録
CD-ROM 付

編集 日本臨床腫瘍学会

南江堂

Febrile Neutropenia

日本臨床腫瘍学会 発熱性好中球減少症診療ガイドライン部会 (五十音順)

部会長	高松 泰	福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科
副部会長	相羽 恵介 照井 康仁	東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科 がん研有明病院血液腫瘍科
委員	大曲 貴夫 神田 善伸 齋藤 博 吉田 稔	国立国際医療研究センター病院国際感染症センター 自治医科大学附属病院血液科 愛知県がんセンター愛知病院呼吸器内科 帝京大学医学部附属溝口病院第4内科
協力委員	秋山 暢 木村 俊一 草場 仁志 坂尻さくら 高田 徹 高橋 孝輔 原田 壮平 藤田 浩之 堀野 哲也 矢野 真吾	帝京大学医学部内科 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 九州大学病院血液・腫瘍内科 第一三共株式会社 福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科 愛知県がんセンター愛知病院呼吸器内科 がん研有明病院感染症科 済生会横浜市南部病院血液内科 東京慈恵会医科大学感染制御科 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科
オブザーバー・ガイドライン委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部部長/外来化学療法センター長
評価委員	岩田健太郎 高野 利実 中川 靖章 室 圭 山本 一仁	神戸大学医学部附属病院感染症内科 虎の門病院臨床腫瘍科 日本赤十字社医療センター化学療法科 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部部長/外来化学療法センター長 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部

発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン発刊にあたり

発熱性好中球減少症は、血液疾患や固形がんの治療経過中に好中球減少をきたして発熱を伴い、時として重篤な感染症に発展し死に至ることもある、緊急事態として対応することが要求される病態です。これを1980年代後半にベルギーのKlastersky教授が febrile neutropenia (FN) として、病原菌が同定される前から適切な抗菌治療が必要な病態として提唱し、その後、国際的にもICDに病名登録されました。1990年代より欧米の学会が中心になってFNガイドラインが作成され、以後治療薬の進歩やエビデンスの蓄積に伴い、改訂が行われてきました。日本においては、日本FN研究会が1998年に正岡らが中心となって最初のガイドラインが作成されるとともに検証試験が行われ、2004年に改訂が行われました。その後8年が経過し、分離菌の変化、FNに対する新規抗微生物薬の開発ならびにエビデンスの創出があり、改訂の時期を迎えていました。

この時機を得て日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会(室 圭 委員長)は、FNの新ガイドラインを作成することを決定し、2011年秋より作業を開始しました。幸い当学会は、腫瘍内科医だけでなく多くの血液内科医が会員であり、また少数ですが、がん専門施設で活躍中の感染症医もいましたので、比較的容易に委員の選定ができました。

診療ガイドラインの重要な目的は、現在までのエビデンスをもとに適切な診療指針を示し、治療の標準化により治療効果を高め、有病率・死亡率の軽減に寄与することです。これまでのガイドラインの普及がFNの死亡率を下げてきたことは明らかですが、本ガイドラインがさらに普及することにより、FNがコントロールされ、結果として最終目標である原疾患の治療成績が向上することが期待されます。一方、耐性菌やまれな微生物の出現に、われわれは絶えず悩まされています。したがって、新薬の開発、エビデンスの創出にたゆまない努力が必要です。

最後に、お忙しいなか執筆、編集に努力いただいた高松 泰 部会長はじめ諸先生方に感謝します。また、現在はチームで血液・腫瘍疾患患者のケアを行うことから、よりよいガイドラインにするためには、本ガイドラインを利用された医師、メディカルスタッフの評価が重要です。ご意見がございましたら、e-mail アドレス jsmo@jsmo.or.jp までお願いします。次回改訂の際に検討いたします。

2012年7月

日本臨床腫瘍学会 理事長
田村 和夫

発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン発刊によせて

そもそもガイドラインは、根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) が浸透し、進歩し続ける医療技術を適正に利用することの必要性から生まれてきたものと言える。近年、厚生労働省の後押しのなか、わが国の各種学会や団体において、様々な疾患、病態のガイドラインが作成されるようになり、現在、数々のガイドラインがまさに百花繚乱の如く多数刊行される状況になっている。しかし、これだけ多くのガイドラインが世に出てきていても、日進月歩の医療が高度に専門分化している現在、臨床の実践的な現場で十分理解されていないことや誤解等は決して少なくなく、多くの医療者は確かな臨床上の指針を常に求めている。

日本臨床腫瘍学会は、国内外の学会あるいは団体が作成していない、がん関連領域のガイドラインやガイダンスの作成・発刊を推進しており、既に、2009年「大腸がん患者における KRAS 遺伝子変異の測定に関するガイダンス」を本学会ホームページ上に公表、また、2010年「原発不明がん診療ガイドライン」を出版物として刊行している。

発熱性好中球減少症 (FN) に関して、かねてより田村和夫理事長から本学会でのガイドライン作成が推奨され、この度、高松 泰 部会長をはじめとする FN 診療ガイドライン部会委員、協力委員の大変なご尽力により、本ガイドラインが作成、発刊されるに至った。まずは作成メンバーの多大なる無償のご努力に最大限の敬意を表したい。そして、本ガイドラインが、臨床腫瘍学の初学者や臨床腫瘍の専門家の人たちのみならず、様々な分野や領域のメディカルスタッフの診療のお役に立てればこれ以上の喜びはない。

2012年7月

日本臨床腫瘍学会 ガイドライン委員会 委員長
室 圭

はじめに

1. 作成の目的

がん薬物療法を行う場合、最も問題となる dose-limiting toxicity は骨髄抑制に伴う血球減少である。特に好中球が減少すると感染症の発症率が高くなり、適切な抗菌薬治療を速やかに開始しないと重症化して感染症死する危険がある。生命に影響がなくても、発熱性好中球減少症 (FN) をきたすと、経静脈的に抗菌薬治療を行うために入院もしくは入院期間の延長が必要になる。また、全身状態が悪くなると次サイクル治療開始の延期、あるいは抗がん薬投与量の減量を余儀なくされ、その結果がん薬物療法の dose intensity が低下して期待される治療効果が得られない。FN に対して適切な治療を行うこと、さらに FN の発症を予防することで、がん薬物療法の安全性および有効性を高めることができる。

米国感染症学会 (The Infectious Diseases Society of America : IDSA) をはじめ海外から FN の治療および予防に関するガイドラインが公表されている。しかし、記載されている治療薬の用法・用量は必ずしも日本の保険診療に適合していない。日本の日常診療の実態に適した FN の対処方法を明らかにすることを目的に、「発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」を作成した。

2. 作成の手順

1) FN 診療ガイドライン部会の設立

日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会の下部組織として FN 診療ガイドライン部会を設置し、専門性、地域性を考慮して7名の委員が任命された。さらに各委員の推薦により10名の協力委員を選出した。全17名の委員・協力委員は日本臨床腫瘍学会利益相反問題管理委員会での審査を受け、利益相反がないことが確認された。

2) 作成基準

FN の頻度・重症度は、がんの種類や病変部位・病期により異なる。血液疾患、特に造血幹細胞移植患者では、細胞性免疫が低下するため深在性真菌症やニューモシスチス肺炎、結核の再活性化など日和見感染症が起こる危険が高い。固形がんでは、腫瘍による気道、消化管、胆管、尿路の閉塞、あるいは皮膚、粘膜の損傷が感染症の発症リスクとなる。個々のがん種や臓器の特徴に応じた対処方法は日本造血細胞移植学会などその分野の専門学会に委ね、本ガイドラインでは主にがん薬物療法を受ける患者一般を対象として作成した。

日本で保険承認されている抗菌薬の用法・用量に配慮した内容とした。日本の実地診療で使用されている薬剤に関しては、ランダム化比較試験は実施されていないが標準治療薬とほぼ同等の成績が得られているものについても言及した。主要ながん薬物療法レジメン別の FN リスク分類表には、対象に日本人が含まれている臨床試験の結果を優先して採用した。

3) 作成方法

- FN 診療ガイドライン部会委員より FN に対する評価方法、治療および予防に関する Clinical Question (CQ) を収集し、全委員による合議の上で27の CQ を設定した。
- 海外の信頼性の高いガイドライン、review 文献を参考文献として活用した。さらに PubMed を用いて文献検索を行い、特に日本の診療実態に即したエビデンスを収集した。

えで、CQに対するステートメント、解説を作成した。

- 推奨するグレードは、Minds (Medical Information Network Distribution Service) が推奨する A, B, C1, C2, D の5段階からなる分類を採用した。
- 作成したステートメント、解説は、部会内の委員が相互に評価した。その意見をもとに内容の変更を行った。
- 独立した内部評価委員会により評価を受け、その意見に従って内容を修正した。
- ガイドライン暫定版のCQとステートメント、解説の一覧を日本臨床腫瘍学会のホームページ上で公開し、パブリックコメントを収集した。その意見を基に内容を修正し、FN診療ガイドラインの完成版とした。

4) 今後の改訂

本ガイドラインは、新たなエビデンスの出現、日常診療の変化に合わせて今後改訂を行う予定である。

3. 使用法

本ガイドラインは、FNの診断・治療・予防に関する一般的な内容を記載したもので、臨床現場での意思決定を支援するものである。日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会のコンセンサスに基づいて作成し、記述内容については責任を負うが、個々の治療結果についての責任は治療担当医に帰属すべきもので、日本臨床腫瘍学会およびガイドライン委員会は責任を負わない。また本ガイドラインの内容は、医療訴訟などの資料となるものではない。

4. 診療アルゴリズムの構成

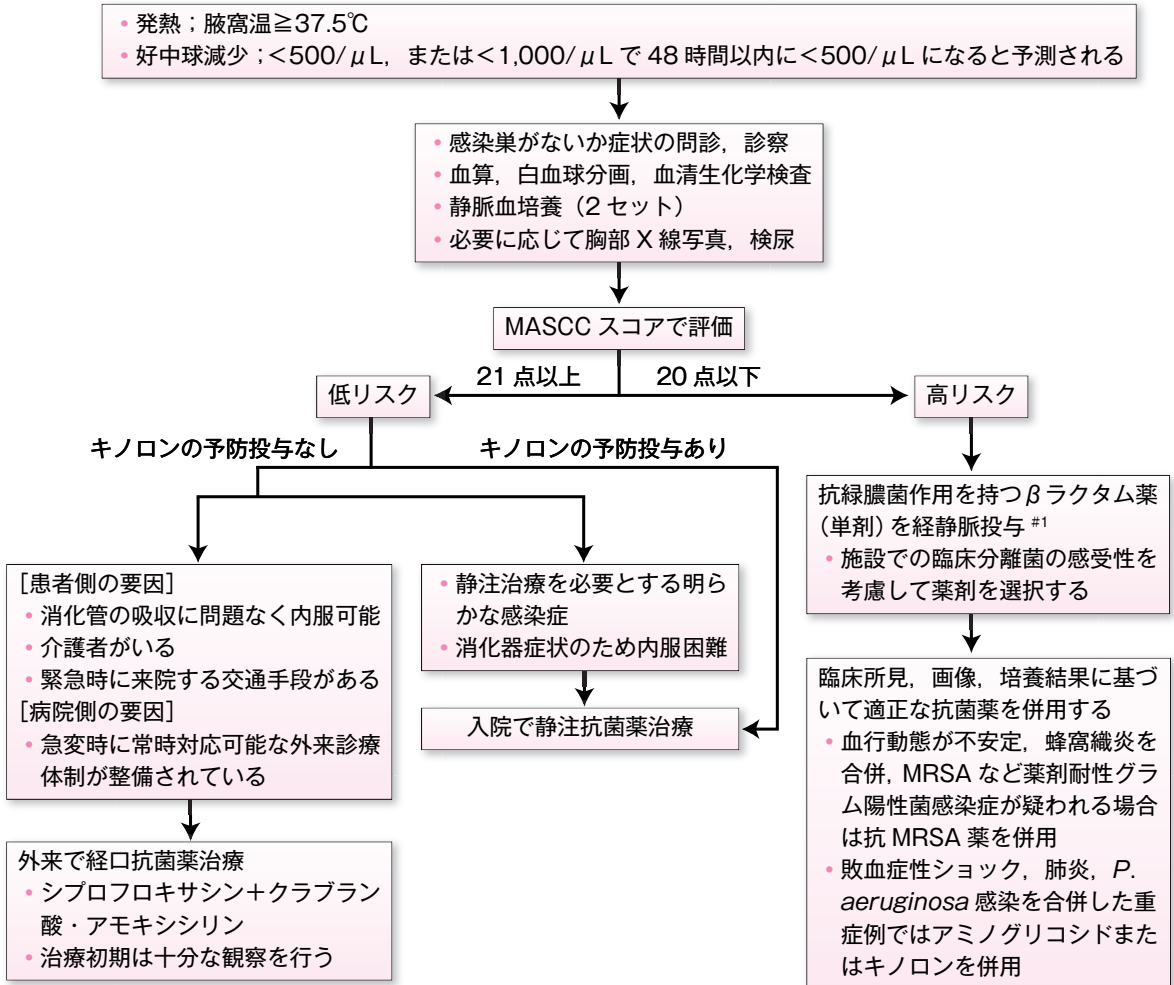
本ガイドラインでは、以下の診療アルゴリズムを作成した。

- FN患者に対する初期治療（経験的治療）
- FN患者に対する経験的治療開始3～4日後の再評価
- がん薬物療法でのG-CSF予防投与

2012年7月

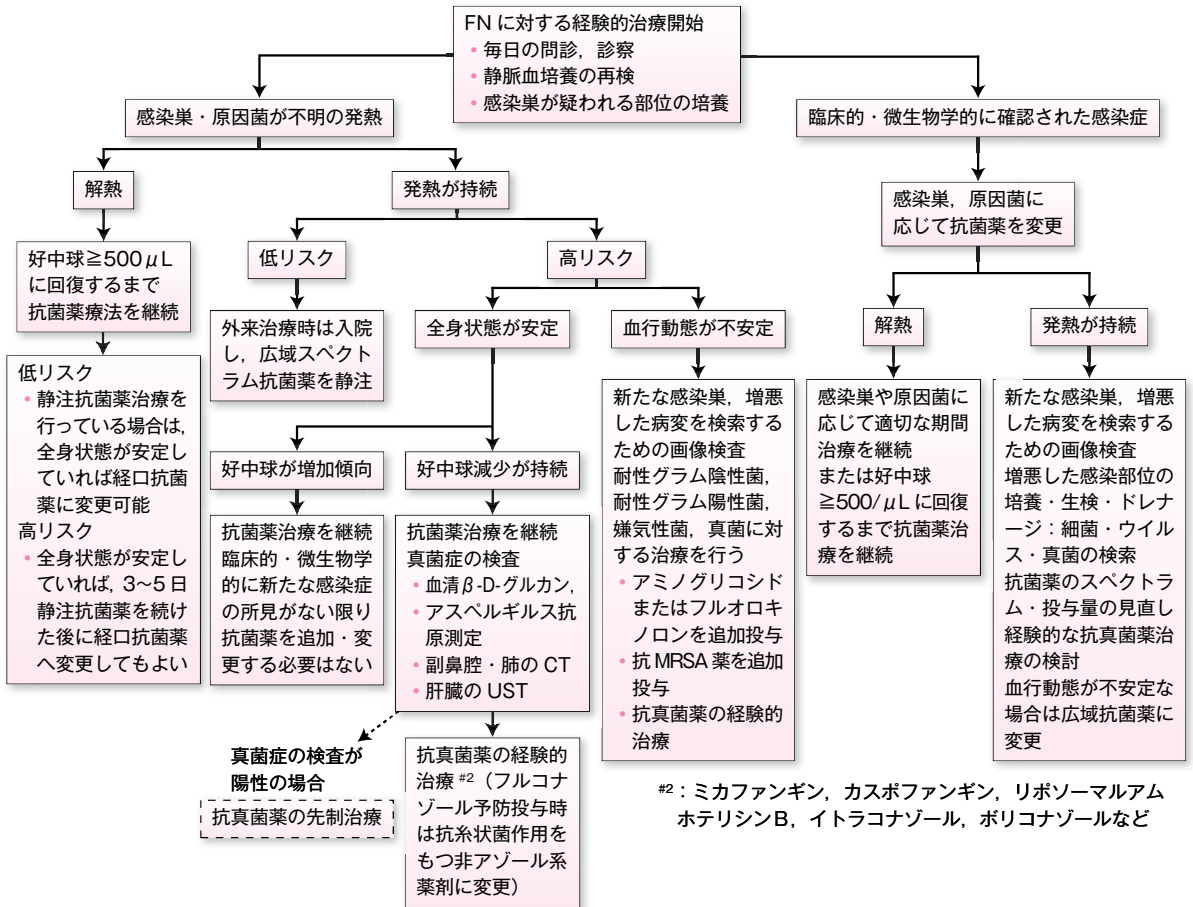
日本臨床腫瘍学会 発熱性好中球減少症診療ガイドライン部会 部会長
高松 泰

FN 患者に対する初期治療（経験的治療）

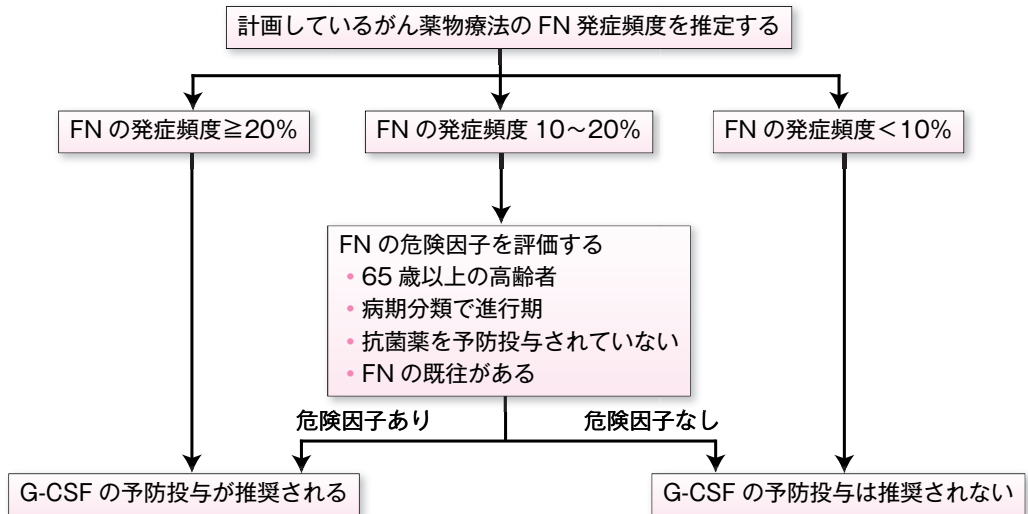


#1：セフェピム，メロペネム，タゾバクタム・ピペラシリン，セフトジジムなど

FN 患者に対する経験的治療開始 3~4 日後の再評価



がん薬物療法での G-CSF 予防投与



「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」の利益相反事項の開示について

本ガイドラインは、特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会及び一般社団法人日本癌治療学会で定めた「がん臨床研究の利益相反に関する指針」、ならびに日本臨床腫瘍学会の「利益相反の取扱いに関する規程」に準拠し、本学会の利益相反マネジメントを受けた上で作成されました。

<利益相反事項開示項目> 該当する場合は具体的な企業名(団体名)・職名を記載、該当しない場合は“該当なし”を記載する。

1. 継続的収入として、年間100万円以上受領している企業・組織・団体
2. 講演料として、年間50万円以上受領している企業・組織・団体
3. 原稿料・報酬等一時的な収入として、年間50万円以上受領している企業・組織・団体
4. 年間200万円以上の委託研究
5. 年間200万円以上の研究助成金
6. 報告対象企業等への関与
7. 専門的な証言・鑑定・助言等の報酬として、年間100万円以上受領している報告対象企業の名称
8. 報告対象企業の株式・持分の保有状況(1,000万円超)

下記に、本ガイドラインの作成にあたった委員の利益相反関連事項を開示します。

<利益相反事項の開示>

氏名(所属)	利益相反開示項目				
	開示項目1	開示項目2	開示項目3	開示項目4	
	開示項目5	開示項目6	開示項目7	開示項目8	
作成委員	高松 泰 (福岡大学医学部)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	相羽 恵介 (東京慈恵会医科大学)	該当なし	小野薬品工業, 大鵬薬品工業	該当なし	該当なし
	照井 康仁 (がん研有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	大曲 貴夫 (国立国際医療研究センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター)	該当なし	ヤンセンファーマ, 大日本住友製薬	ファイザー	該当なし
		アステラス製薬, ファイ ザー, 大日本住友製薬	該当なし	該当なし	該当なし
	齋藤 博 (愛知県がんセンター愛知病院)	該当なし	該当なし	該当なし	大日本住友製薬, 中外製薬, 小野薬品工業
	吉田 稔 (帝京大学医学部附属溝口病院)	該当なし	該当なし	アステラス製薬	該当なし
	秋山 暢 (帝京大学医学部)	該当なし	該当なし	大鵬薬品工業	該当なし
	木村 俊一 (自治医科大学附属さいたま医療センター)	該当なし	該当なし	該当なし	-
	草場 仁志 (九州大学病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	協力委員	坂尻 さくら (がん研有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし
高田 徹 (福岡大学医学部)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
高橋 孝輔 (愛知県がんセンター愛知病院)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
原田 社平 (がん研有明病院)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
藤田 浩之 (済生会横浜市南部病院)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
堀野 哲也 (東京慈恵会医科大学)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
矢野 真吾 (東京慈恵会医科大学)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
岩田 健太郎 (神戸大学医学部附属病院)		該当なし	ファイザー	該当なし	該当なし
高野 利実 (虎の門病院)		第一三共	該当なし	該当なし	該当なし
中川 靖章 (日本赤十字社医療センター)		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
室 圭 (愛知県がんセンター中央病院)		該当なし	中外製薬, ヤクルト本社, ブリストル・マイヤーズ, 武田薬品工業	該当なし	アストラゼネカ, ファイザー, ヤクルト本社, ノバルティスファーマ, 萬有製薬, グラクソ・スミスクライン, 大鵬薬品工業, ブリストル・マイヤーズ
山本 一仁 (愛知県がんセンター中央病院)		該当なし	ブリストル・マイヤーズ	該当なし	日本イーライリリー, ヤンセンファーマ, 全薬工業, ワイス, 協和発酵キリン, 萬有製薬, ファイザー
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

(敬称略)

※ガイドライン発行から過去2年分の利益相反関連事項を開示しています。
※合併に伴う社名変更等もありますが、企業等との経済的関係が発生した時期において記載しています。
日本臨床腫瘍学会 利益相反問題管理委員会

推奨グレード

A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる
C2	科学的根拠はなく，行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

文献のエビデンスレベル

I	システマティック・レビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)による
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
VI	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

目次

〇〇 1 章 FN の概要と初期評価 〇〇

Clinical Question 1	発熱性好中球減少症 (FN) の定義はどのようなものか？	2
Clinical Question 2	FN の重症化リスクの評価はどのようにするのか？	4
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？	6
Clinical Question 4	FN の初期検査はどのように行うか？	8
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？	10

〇〇 2 章 FN に対する治療 〇〇

Clinical Question 6	FN を起こす頻度の高い原因微生物は？	14
Clinical Question 7	FN を起こす頻度は低い死亡率が高い原因微生物は？	16
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？	18
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？	22
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？	24
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？	26
Clinical Question 12	FN 患者の外來治療は可能か？	29
Clinical Question 13	FN の抗菌薬治療はいつまで継続すべきか？	32
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？	34
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？	36
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？	38
Clinical Question 17	深在性真菌症の早期診断に有用な検査法は？	41
Clinical Question 18	FN が遷延する場合, 抗真菌薬の先制治療は有効か？	43
Clinical Question 19	FN に対してガンマグロブリン製剤は有効か？	45
Clinical Question 20	FN に G-CSF 療法は有効か？	47
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？	50

〇〇 3 章 FN の予防 〇〇

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？	54
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？	56
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？	58
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？	61
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？	65
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？	67

