

「第13回関西感染予防ネットワーク例会」

白血球減少時の抗感染療法

りんくう総合医療センター
市立泉佐野病院 血液内科
畑中 一生



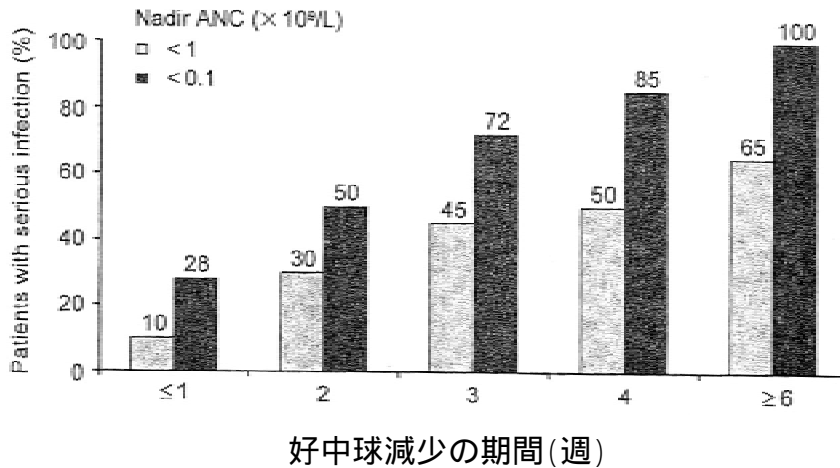
 Rinku General Medical Center

発熱性好中球減少症

(Febrile neutropenia)について

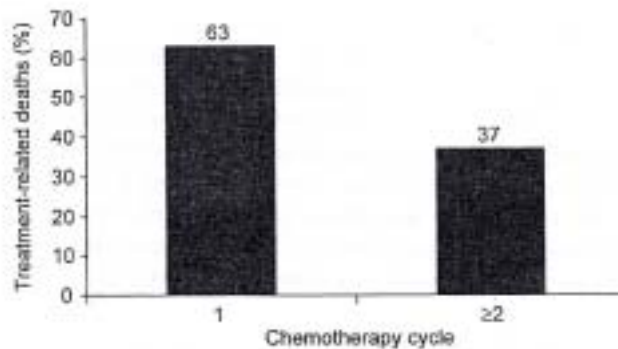
発熱性好中球減少では約48～60%で不顕性の感染を認め、好中球<100では16～20%に菌血症を認める。

好中球減少の期間と感染症の関係(急性白血病)



Ann Intern Med. 1966; 64: 328 - 40

化学療法のコース数と治療関連死の割合



非ホジキンリンパ腫のCHOP療法では、治療関連死の63%が1コース目に起こっており、治療関連死の内の83%が感染症による死亡であった。

J Clin Oncol. 1998; 16: 20065-69

好中球減少の重症度

Grade	Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)
0	Within normal limits
1	≥ 1.5 to < 2.0
2	≥ 1.0 to < 1.5
3	≥ 0.5 to < 1.0
4	< 0.5

^a According to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0.³

Febrile Neutropenia 定義

日本血液学会(新)

1. 発熱

1回の腋窩温 37.5
または1回の口内温 38

2. 好中球減少

好中球数 $< 1000 / \mu L$ で $< 500 / \mu L$
に減少すると予測される場合

Clinical Infectious Diseases 2004:39 (Supple1)

*1 発熱: 単回測定時の口腔内体温が
38.3 以上、または38.0 以上の熱が1時間
以上続く状態。

*2 好中球減少: 好中球数が500/mm3未満
、または1000/mm3未満であっても500/mm3
未満に減少することが予想される場合。

(好中球数が1000/mm3未満に減少すると
感染が懸念され、100/mm3以下に減少すると
、リスクはより高くなり重篤な状態となる。)



IDS(American Infectious Diseases Society of America)

2002 Guidelines for the Use of
Antimicrobial Agents
in Neutropenic Patients with Cancer

FN出現時の重症度を予測するためのスコアリングシステム

因子	スコア
重傷度 a	
病状なし	5
軽度	5
中等度	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形癌である、または血液疾患で真菌感染の既往なし	4
脱水症状なし	3
外来患者	3
60歳未満 b	2

スコア 21以上で低リスク

a 1項目を選択
b 16歳以下には適用しない。小児では、初回測定時の単球数100/mm³以上、合併症なし、胸部X線所見が正常であれば、重症細菌感染症に関して低リスクであるとする。

Klastersky , J Clin Oncol 2000 ; 28 : 3038-51

スコア 21以上で低リスク

b 16歳以下には適用しない。小児では、初回測定時の単求数100/mm³以上、合併症なし、胸部X線所見が正常であれば、重症細菌感染症に関して低リスクであるとする。

Klastersky , J Clin Oncol 2000 ; 28 : 3038-51

結果	リスク群と病原体別の患者数 (%)			
	グラム陰性菌		グラム陽性菌	
	低リスク N = 13	高リスク N = 20	低リスク N = 26	高リスク N = 13
軽快				
内科的合併症なし	11(85)	5(25)	20(77)	9(69)
内科的合併症あり	2(15)	6(30)	5(19)	4(31)
死亡	0 ^a	9(45) ^b	1(4)	0 ^c

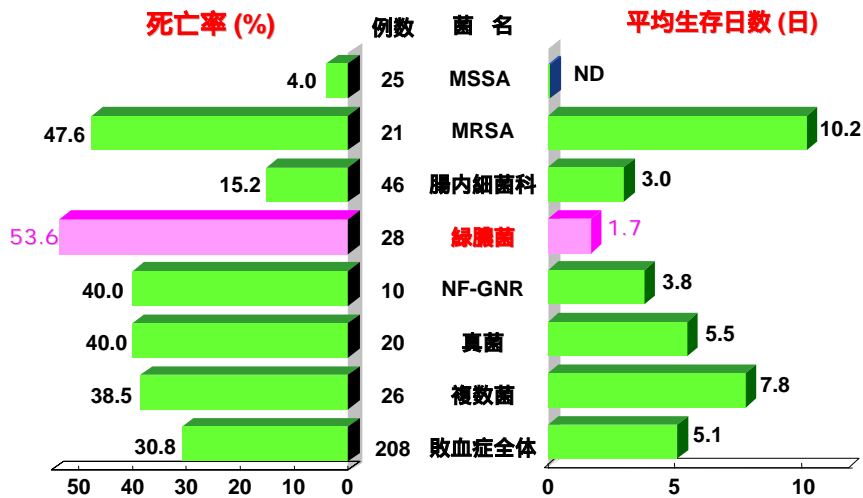
^a と ^b P < 0.01、また ^b と ^c は P < 0.01 で統計学的有意差あり

Klastersky, Clinical Infectious Diseases 2004 : 39 (Supple1)

a と b $P < 0.01$ 、また b と c は $P < 0.01$ で統計学的有意差あり

Klustersky , Clinical Infectious Diseases 2004 : 39 (Supple1)

敗血症起炎菌別死亡率、生存日数



和田 光一：化学療法の領域, Vol.11, No.10, 1934, 1995

ハイリスクのFN患者の臨床結果

結果; 患者数 (%)

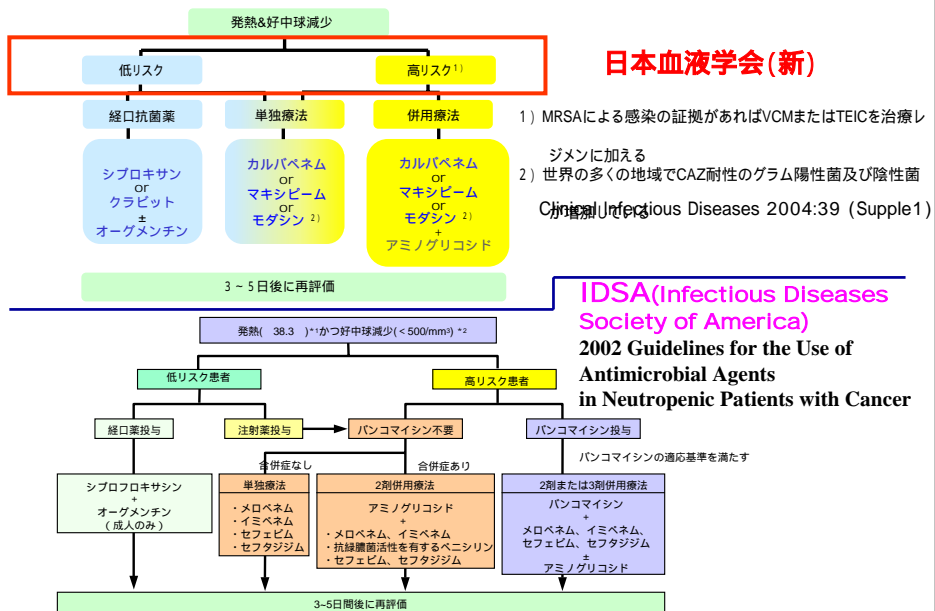
	スコア	N	合併症なしで軽快	合併症ありで軽快	死亡
A	7-14	31	11(35)	12(39)	8(26)
B	15-16	34	20(59)	8(24)	6(18)
C	17-18	53	35(66)	9(17)	9(17)
D	19-20	63	43(68)	12(19)	8(13)
Total			109	41	31

合併症なしで軽快の群: 全ての比較で $P < 0.01$

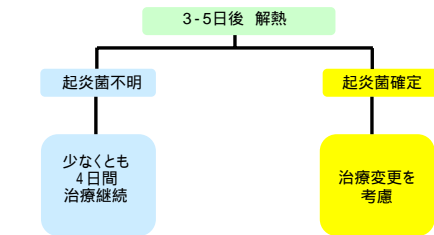
Klastersky, Clinical Infectious Diseases 2004 : 39 (Supple1)

FNの治療のガイドライン

初期管理

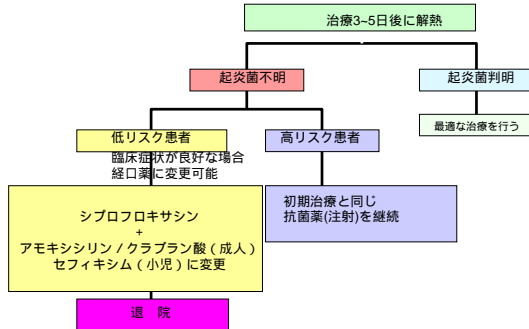


3～5日後 解熱した場合



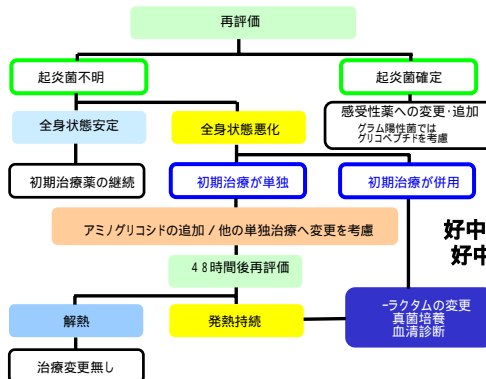
日本血液学会(新)

Clinical Infectious Diseases 2004;39 (Supple1)



IDSA(Infectious Diseases Society of America)
2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

3～5日後 発熱持続³⁾ -



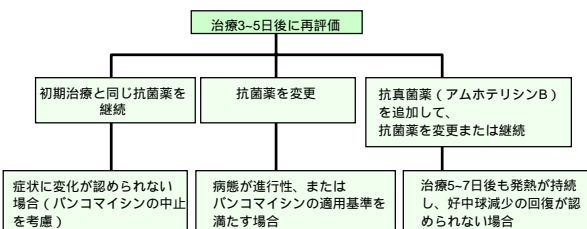
日本血液学会(新)

Clinical Infectious Diseases 2004;39 (Supple1)

3) G-CSF, ガンマグロブリン投与を考慮する

好中球 $500/\mu\text{L}$ 以上で安定 4～5日で抗菌薬治療終了
好中球 $500/\mu\text{L}$ 以下 抗菌薬投与2～3週間継続

治療3-5日後も発熱が持続し、
起炎菌不明の患者に対する治療指針



IDSA(Infectious Diseases Society of America)
2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

Randomized Trial of CFPM Monotherapy or CFPM in Combination with AMK as Empirical Therapy for FN. Clin Infect Dis. 2004; 39:S15–24

Table 5.
Clinical response according to baseline neutrophil count among pts in the 2 treatment arms.

Treatment arm, outcome	No (%) of patients with response, by day after initiation of therapy and baseline neutrophil count					
	Day 3			Day 7		
	< 500 cells/ μ L	500 cells/ μ L	Subtotal	< 500 cells/ μ L	500 cells/ μ L	Subtotal
CFPM						
Effective	21 (27.6)^a	10 (52.6)^b	31 (32.6)	48 (63.2^c)	13 (68.4^d)	61 (64.2)
Not effective	55 (72.4)	9 (47.4)	64 (67.4)	28 (36.8)	6 (31.6)	34 (35.8)
Subtotal	76 (100)	19 (100)	95 (100)	76 (100)	19 (100)	95 (100)
CFPM+AMK						
Effective	36 (45.0)^e	7 (50.0) ^f	43 (45.7)	60 (75.0) ^g	12 (85.7) ^h	72 (76.6)
Not effective	44 (55.0)	7 (50.0)	51 (54.3)	20 (25.0)	2 (14.3)	22 (23.4)
Subtotal	80 (100)	14 (100)	94 (100)	80 (100)	14 (100)	94 (100)
All patients						
Effective	57 (36.5)	17 (51.5)	74 (39.2)	108 (70.1)	25 (75.8)	133 (78.8)
Not effective	99 (63.5)	16 (48.5)	115 (60.8)	48 (29.9)	8 (24.2)	56 (21.2)
Subtotal	156 (100)	33 (100)	189 (100)	156 (100)	33 (100)	189 (100)

P values are as follows: a vs. b, **P=0.038** ; a vs. e, **P=0.024**

血液悪性腫瘍の好中球減少患者にグラム陽性
球菌による菌血症を合併した際に加える**バンコ
マイシン**と**タゴシッド**の無作為比較試験
(Chemotherapy, 2004;50:81-87)

有熱期間がわずかに**バンコマイシン**の方が短かった。
(4.9vs4.0days: p = 0.013) また、**バンコマイシン**
の方が治療コストが安価であった。
その他の効果および副作用は同等であった。

真菌

-ラクタム薬の変更を考慮
真菌培養、血清診断

真菌培養陽性

真菌感染
疑い/可能性

最適治療

ファンギゾン
or
アゾール系⁴⁾
or
ファンガード

1週間の抗生剤投与に反応しない好中球減少の患者の**33%**にカンジダやアスペルギルスなどによる真菌感染を認める。

⁴⁾ 予防投与で使用していない時

Clinical Infectious Diseases 2004;39 (Supple1)

付表1 血清診断一覧表

検査項目	検査名	キット名	測定原理	感度	特異度
カンジダ抗原	カンジダ抗原	凝集	サチタス凝集法	43～58% ¹⁾	83～78% ¹⁾
	バクトレックス・カンジダ	凝集	サチタス凝集法	約94% ¹⁾	83～100% ¹⁾
	ユニメザイ・カンジダ	0.05ng/ml	ELISA法	約80% ¹⁾	約100% ¹⁾
	ブラボリア・カンジダ	0.2ng/ml	ELISA法	46% ¹⁾	88～100% ¹⁾
トリブコックス抗原	セビダイレキト・トリブコックス	凝集	サチタス凝集法	88～100% ¹⁾	約90% (血清) ¹⁾
	バクトレックス・トリブコックス	凝集	サチタス凝集法	70～100% ¹⁾	86～100% ¹⁾
アスペルギルス抗原	バクトレックス・アスペルギルス	凝集	サチタス凝集法	約78% ¹⁾	約98% ¹⁾
	ブラボリア・アスペルギルス	キット・インデックス1.5以上	ELISA法	約98% ¹⁾	約88% ¹⁾
β-D-グルカン ²⁾	ファンギンテック・オースト MK, TE	20pg/ml	比色法	カンジダ系約90% ³⁾	70～80% ³⁾
	β-D-グルカン・ストワコー	11pg/ml	比色法	アスペルギルス系 83～88% ³⁾	
D-アラビノース ³⁾	アラビニテック・オート	血清1.5 M/mg B.F. 血清1.5 M/mg B.F. (Bundital/Creatinine)	比色法 (非直接)	30～58% ³⁾	

注1) β-D-グルカンは非特異的な検査であり、対象となる真菌の特定はできない。

注2) カンジダ属に特異的であり、*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitana*で陽性となり、*C. glabrata*, *C. krusei*は陰性である。

血清診断の偽陽性

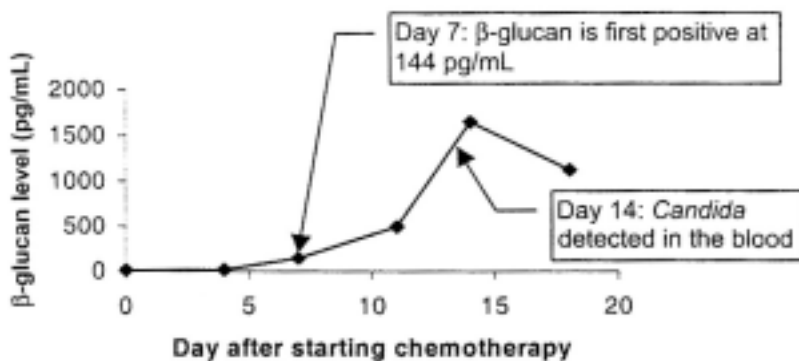
検査名	偽陽性因子
カンジダ抗原	リウマチ反応陽性例
β-D-グルカン	セルロース系透析膜、タレスサン、ユニフィラン、レンチナサン等のBRM、血漿分離製剤（アルブミン、グロブリンなど）、サルファ剤（ファンギンテックのみ）、抗がん剤の一部、その他原因不明の偽陽性あり。

侵襲性真菌感染症に対する血清 β -Dグルカンの感度と特異度

No. of BG-positive serum samples	Proven or probable IFI				Proven, probable, or possible IFI			
	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
1 specimen	100	90	43	100	70	96	79	93
≥ 2 sequential specimens	85	96	57	97	38	99	87	87
≥ 3 sequential specimens	60	99	90	96	28	100	100	85

Clinical Infectious Diseases 2004;39;199-205

血清 β -グルカンの陽転化の時期



Clinical Infectious Diseases 2004;39;199-205

ガラクトマンナン法によるアスペルギルス抗原 (ELISA) の診断率とカットオフ値について

Table II. Impact of modified cut-off values on ELISA performance in adult patients*.

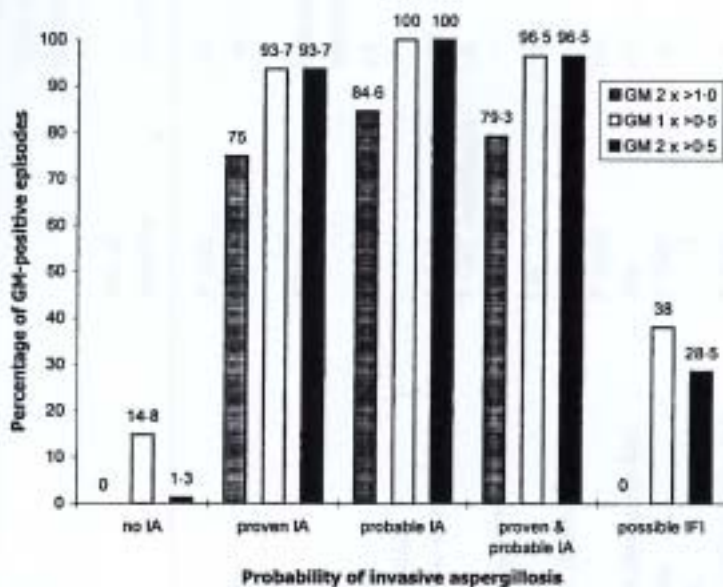
OD index cut-off	Static									Dynamic 2 x 20.5
	1.5	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	
Sensitivity (%)	82.7	93.1	96.5	98.5	98.5	96.5	96.5	96.5	100	96.5
Specificity (%)	100	100	98.6	97.3	93.2	86.4	85.1	71.6	60.8	98.6
PPV (%)	100	100	96.5	93.3	84.8	73.7	73.8	57.1	50	98.6
NPV (%)	93.7	97.4	98.6	98.6	98.6	98.5	98.4	98.1	100	98.4
Efficiency (%)	99.1	98	98	97	94.2	89.3	88.3	78.6	71.8	98

*Excluding possible cases of fungal infection.

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

British Journal of Haematology :126: 852-860

カットオフ値と臨床診断別のガラクトマンナン法の陽性率



British Journal of Haematology :126: 852-860

FNの経験的真菌感染治療のファンギゾン (アンホテリシンB)と代替薬との効果の比較

Reference	n	Study drugs		Rate of "success," ^a % of patients		Rate of invasive fungal infection, % of patients	
		Arm 1	Arm 2	Arm 1	Arm 2	Arm 1	Arm 2
[3]	687	AmB	L-AmB	49	50	8.7	5.0
[8]	384	AmB	Itraconazole	38	47	2.7	2.7
[9]	837	L-AmB	Voriconazole	31	26	5.0	1.9 ^b
[10]	1095	L-AmB	Caspofungin	34	34	4.3	5.2

AmB, amphotericin B; L-AmB, liposomal amphotericin B.

^a For definitions of clinical "success," see the text.

^b $P < .05$.

Clin Infect Dis. 2004; 39:S38–43

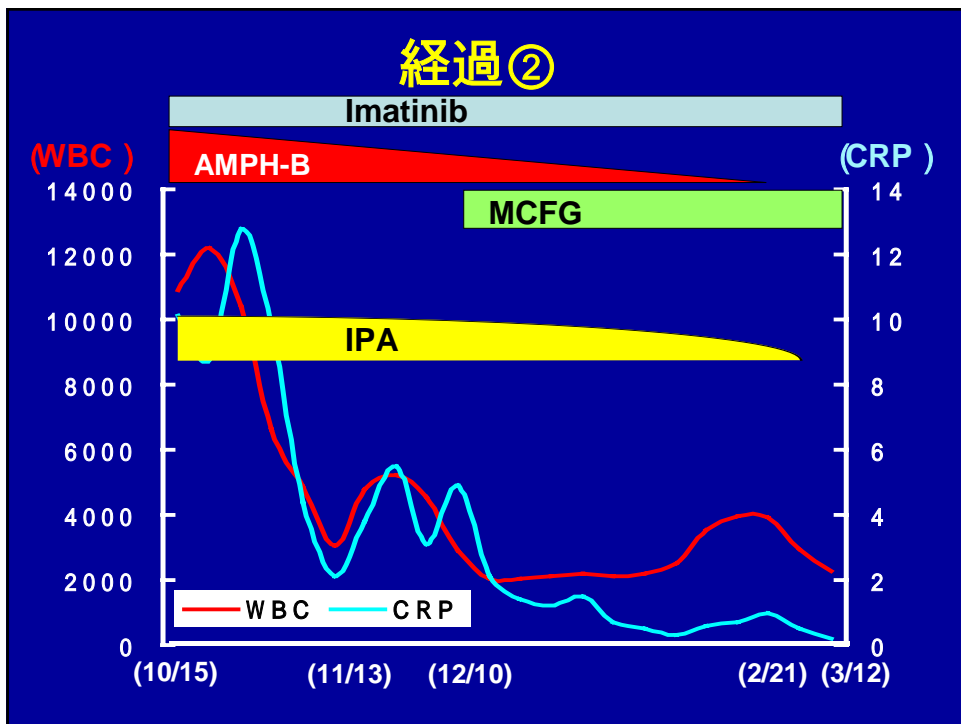
イトリゾールは血液悪性腫瘍の治療による好中球減少の患者の侵襲性真菌感染症の予防として有効である。

(13の無作為比較試験 (n = 3597) のメタアナリシスにより証明)

*ただし、液剤400mg/日と注射剤200mg/日での検討である。
(J Clin Oncol. 2003; 21: 4615-26)

ファンガード50mg/日と**ジフルカン**400mg/日の造血幹細胞移植患者(自家、同種)、n = 882の真菌感染予防法についての無作為比較試験により**ファンガード**の有効性が認められた。

(Clin Infect Dis. 2004; 39:1407–16)



癌患者の発熱性好中球減少 (FN) における
2 次的感染症についての検討 (EORTC)

Akova , Clinical Infectious Diseases 2005 : 40 ; 239-45

2 次感染症に関連する危険因子の単変量解析

評価項目		患者数 (n = 836)	Rate, %	OR(95% CI)	P
年齢	< 16	192	7.3	1	
	16	644	17.9	3.47(2.27-5.31)	.001
基礎疾患					
	急性白血病、初回導入	166	30.1	3.86(2.46-6.07)	< .001
	急性白血病、その他	222	15.3	1.62(1.00-2.61)	.05
	その他	448	10.0	1	
静脈ライン	なし	199	8.0	1	
	あり	637	17.7	2.47(1.42-4.27)	.001
以前の経口抗生剤	なし	313	11.8	1	
	あり	523	17.6	1.59(1.06-2.40)	.03
以前の経口真菌剤	なし	362	11.0	1	
	あり	474	18.8	1.86(1.25-2.78)	.002
現在の経口真菌剤	なし	274	9.9	1	
	あり	562	18.1	2.03(1.29-3.19)	.002

Akova, Clinical Infectious Diseases 2005 : 40 ; 239-45

発熱4日後の危険度についての単変量解析

4日後の評価項目		患者数 (n = 836)	Rate, %	OR(95% CI)	P
好中球数	< 100	408	23.0	3.47(2.27-5.31)	< .001
	100	416	7.9	1	
好中球数の変化					
	増加	288	6.3	1	
	不変	424	19.1	3.54(2.07-6.05)	< .001
	減少	110	25.5	5.12(2.70-9.73)	< .001
感染	臨床的感染症	225	9.3	1	
	それ以外	611	17.7	2.09(1.27-3.42)	.004
	(微生物学的) (不明熱)	160 451			
発熱	なし	693	15.7	1	.60
	あり	143	14.0	0.87(0.52-1.46)	

Akova, Clinical Infectious Diseases 2005 : 40 ; 239-45

基本因子と4日後の評価因子を併せた多変量解析

年齢(16歳以上)

急性白血病(初回寛解導入)

静脈ライン有り

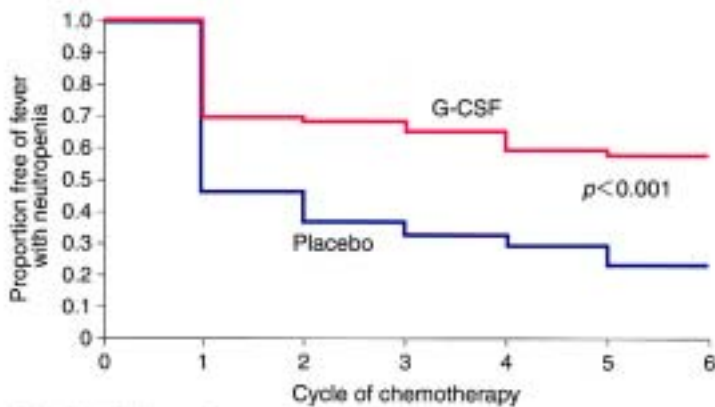
4日後の好中球 < 100

4日後の発熱原因が臨床的感染症以外

以上が統計学的に有意に危険である。

好中球減少の患者にG-CSFは必要？

小細胞肺癌患者に対する化学療法に伴う発熱および
好中球減少症のG-CSFによる改善
FNを生じなかった患者の割合



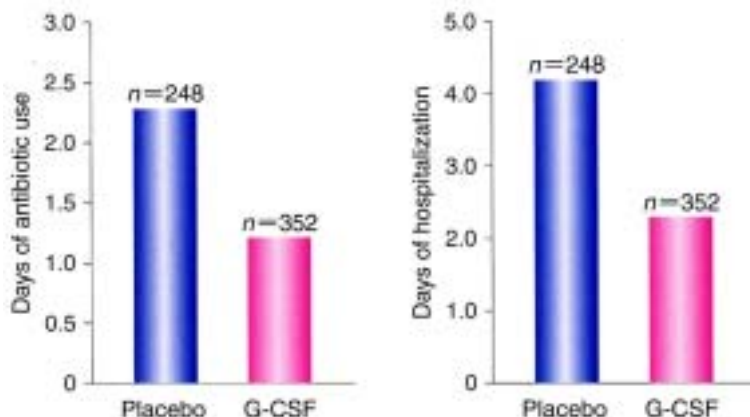
評価可能症例：194例

発熱性好中球減少症：好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$

発熱 $\geq 38.2^\circ C$

N Engl J Med. 1991;325:167

抗生剤投与期間と入院期間



N Engl J Med. 1991;325:167

化学療法に伴う重度の無熱性好中球減少症に対するG-CSFの投与
好中球回復までの期間以外の、入院を要する発熱の率、入院期間、
抗生剤投与期間、感染症の率の全てにおいて有意差を認めず。

(N Engl J Med.1997;336:1778)

ハイリスクのFNの治療に対するG-CSFの投与

好中球回復までの期間、入院期間のみ有意差を認めた。

(J Natl Cancer Inst.2001;93:35)

同種造血幹細胞移植後のG-CSF投与

好中球回復を早め、忍容性も良好であった。

(Blood.2000;96:83)

強力化学療法を施行された非ホジキンリンパ腫に対するG-CSF予防
投与が予後の改善に極めて有効であることがメタアナリシスで証明
された。

(Br J Cancer.2004;90:1304)

EORTCによる高齢者がん患者に対するG-CSF予防投与の検討

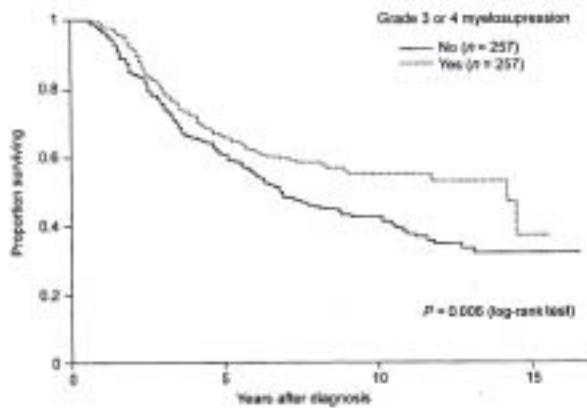
表 各questionに対するエビデンスレベル

(Eur J Cancer 2003; 39: 2267)

Question *	Breast	Colorectal	NHL	NSCLC	Ovarian	SCLC	Urothelial
Toxicity and efficacy during standard-dose chemotherapy							
a	D	D	C	D	D	B	B
b	D	D	A**	D	D	A	B
c	D	D	D	D	D	A	B
d	D	D	A**	D	D	A	B
e	D	D	D	D	D	A-ve	D
f	D	D	A-ve	D	D	A-ve	D
g	D	D	A-ve	D	D	A-ve	D
h	D	D	A-ve	D	D	A-ve	D
Feasibility and efficacy dose-intensified chemotherapy							
i	D	D	A**	D	B	A	C
j	D	D	A**	D	D	A-ve	D
k	D	D	D	D	D	D	B
l	D	D	A**	D	D	C	D

非ホジキンリンパ腫、肺小細胞がん、泌尿器がんには特に
強いエビデンスを認めた。

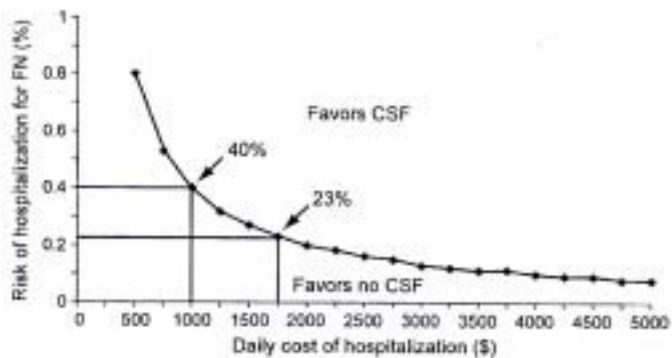
(Eur J Cancer.2003;39:2267)



乳がんに対するCMF療法後の骨髄抑制と予後の関係

骨髄抑制が強い群で有意に予後が良好である。
治療強度が影響している。

(Cancer. 2001;91:2246-57)



初回化学療法に対するG-CSF予防投与とコストの関係

(Pharmacotherapy. 2000;20:104s-14s)

好中球減少の患者に対する 経口抗生剤によるFNの予防効果 について

ハイリスクのFNの患者の同定菌と抗生剤予防投与の影響

Factor or pathogen	Winston et al. [10]	Feld et al. [11]	Del Favero et al. [12]	Cordonnier et al. [13]
Prophylaxis administered (% of patients)	None	Yes (40)	Yes (90)	Yes
Gram-positive organisms	127 (44.4)	41 (44.1)	166 (66.1)	112 (67.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (4.9)	2 (2.2)	14 (5.6)	14 (8.4)
Coagulase-negative staphylococci	44 (15.4)	11 (11.8)	110 (43.8)	52 (31.1)
<i>Streptococcus</i> species	41 (14.3)	26 (28.0)	31 (12.4)	34 (20.4)
<i>Enterococcus</i> species	14 (4.9)	1 (1.1)	5 (2.0)	6 (3.6)
Other	14 (4.9)	1 (1.1)	6 (2.4)	6 (3.6)
Gram-negative organisms	159 (55.6)	52 (55.9)	85 (33.9)	55 (32.9)
<i>Escherichia coli</i>	63 (22.0)	20 (21.5)	41 (16.3)	30 (18.0)
<i>Klebsiella</i> species	39 (13.6)	13 (14.0)	4 (1.6)	...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1.7)	6 (6.5)	24 (9.6)	13 (7.8)
Other	52 (18.2)	13 (14.0)	16 (6.4)	12 (7.2)
Total	286	93	251	167

クラビットによる腸内殺菌の影響(便と肛門の培養)

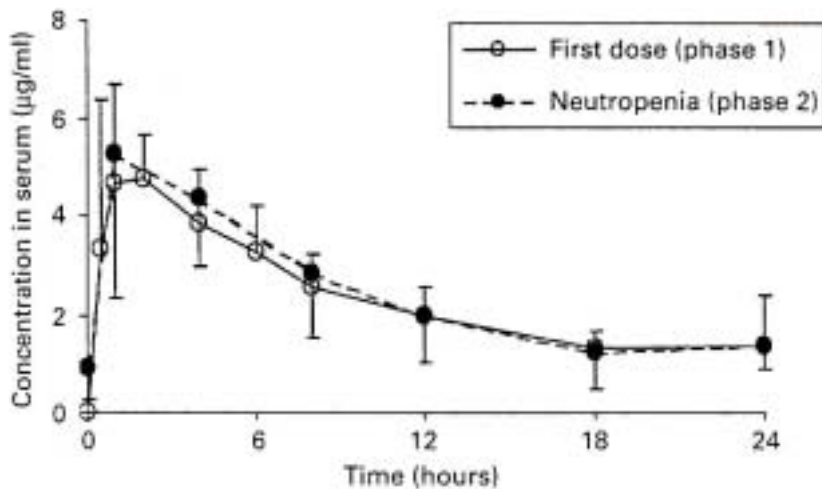
Table 3 Culture data of fecal samples and anal-rectal specimens

	Days on study				
	0-1	2-7	8-14	15-21	>22
Number of subjects	39	28	28	17	6
<i>Enterobacteriaceae</i>					
<i>Escherichia coli</i> (n, %)	15 (75)	5 (25)	1 (6)	0	0
MIC (median, mg/l)	0.032	0.25	>32		
MIC (range, mg/l)	0.008-≥32	0.016-≥32			
MIC >8 mg/l (n)	2	2	1*	0	
<i>E. parvocoli</i> (n, %)	2 (10)	0	0	0	0
MIC (median, mg/l)	0.252				
<i>Enterobacter cloacae</i> (n, %)	1 (5)	0	0	0	0
MIC (mg/l)	0.04				
<i>Proteus penneri</i> (n, %)	1 (5)	0	0	0	0
MIC (mg/l)	0.032				
<i>Wolstein alvei</i> (n, %)	1 (5)	0	0	0	0
MIC (mg/l)	0.008				
<i>S. aureus</i> (n, %)	2 (10)	0	0	0	0
MIC (median, mg/l)	0.130				
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>					
MIC (μg/l)	0	0	1 (5) 2.0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>					
MIC (mg/l)	0	1 (5) 0.25	0	0	0
Nonferment. Gram-neg. rod (n, %)	1 (5)	0	0	0	0
MIC (mg/l)	0.25				
<i>Candida</i> spp (n, %)	5 (25)	6 (36)	11 (55)	6 (35)	2 (33)

MIC ≥8 mg/l indicates resistance to levofloxacin.

*Patient colonized with a resistant *E. coli* (MIC ≥32 mg/l) on day 15.

(BMT . 2004;33:847-53)



クラビットの血中濃度の動態(初回と好中球減少期)

(BMT . 2004;33:847-53)

キノロン内服による好中球減少患者の細菌感染予防に対して有効であることがメタアナリシスで証明された。
(Clin Infect Dis. 1996; 23:795-805)

他の報告ではキノロン耐性菌の増加や、グラム陽性球菌による感染の増加も報告されている。

キノロンに加えてグラム陽性菌に対する予防内服を追加した研究のメタ アナリシスでは、ハイリスクの群のみで特に効果を認めたが、全体では明らかな予後の改善は認めず、副作用は単独より有意に増加し、耐性菌のことなどを考慮すると強く推奨は出来ない。
(J Clin Oncol. 2003; 21: 4127-37)

ハイリスクのFNの既往の患者に対してG-CSF単独とG-CSF+経口抗生剤の予防投与の無作為比較試験

G-CSF単独で十分な予防効果を認め、2群に明らかな有意差は認めず。経口抗生剤を予防に加えることは推奨されない。

(Support Care Cancer. 2004; 12: 725-30)

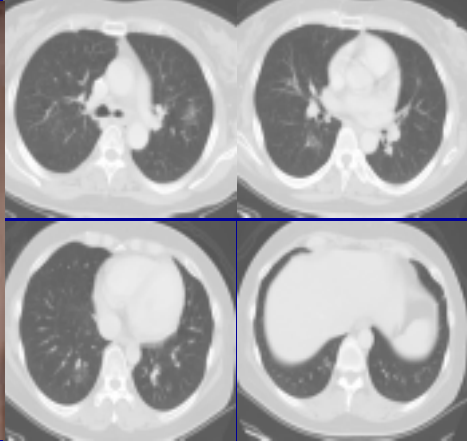
好中球減少時の重症感染症に対する 顆粒球輸注の効果について

WBC	540	/ μ l	T-Bil	1.7	mg/dl
blast	0	%	D-Bil	0.1	mg/dl
stab.	0	%	AST	33	IU/l
seg.	0	%	ALT	55	IU/l
lym.	97	%	LDH	281	U/l
baso.	0	%	-GTP	192	U/l
eosino.	0	%	ALP	939	U/l
mono.	0	%	UN	21.1	mg/dl
atypical ly	3	%	Cr	0.4	mg/dl
RBC	257	/ μ l	フェリチン	3057	ng/ml
Hb	7.8	g/dl	CRP	6.1	mg/dl
Ht	23.3	%	- Dゲルカン	4590	pg/ml
MCV	90.7	fl	アスベルギス抗原	2.9	
MCH	30.4	pg			
MCHC	33.5	g/dl			
Plt	4.3	/ μ l			
Reticulo	0.1	%			
Reticulo	2600	/ μ l			

入院時画像検査所見



入院時胸部レントゲン所見



入院時胸部CT所見

移植時の肺アスペルギルス症について

移植患者に侵襲性肺アスペルギルス症を合併した場合、抗真菌剤投与など保存的治療を行っても致命率は**94%**。

(Rev Infect Dis. 1990 Nov-Dec;12(6):1147-201.)

骨髄移植前に侵襲性肺アスペルギルス症の既往あるいは疑いがある患者48人のretrospectiveな検討では、移植後再発した場合の致命率は**88%** (= 14/16)。

(Clin Infect Dis. 1998 May;26(5):1098-103.)

顆粒球輸血について

造血悪性腫瘍患者で重症感染症(敗血症、肺アスペルギルス症など)を合併している20人に対して**顆粒球輸血**施行。重症細菌感染例またはカンジダ血症例11人中8例で感染の改善を認めたが、侵襲性アスペルギルス症(5例)では著明な効果得られず。

Price THS, Blood. 2000 Jun 1;95(11):3302-9.

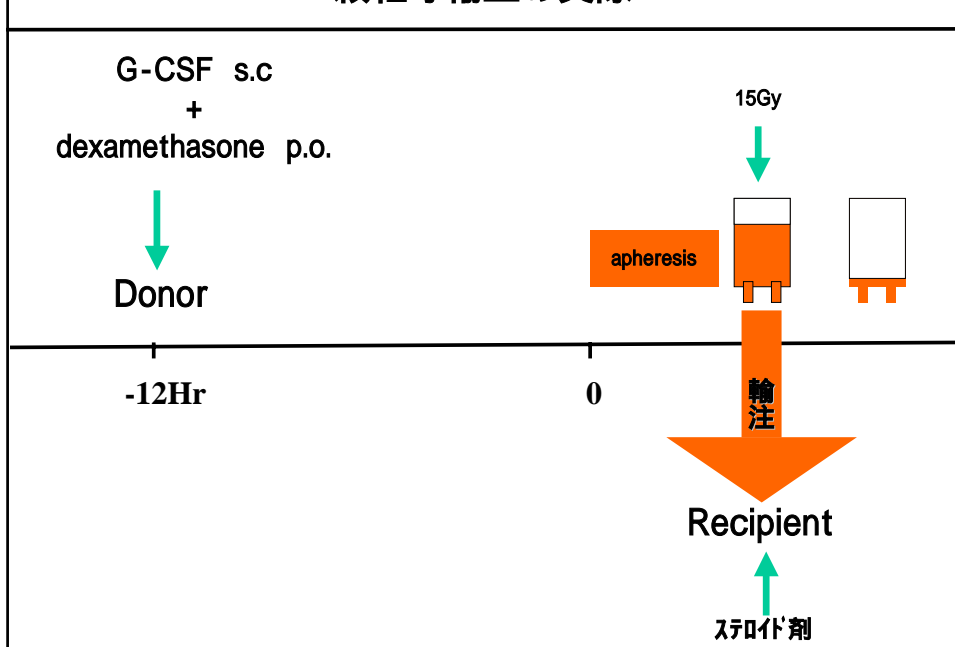
侵襲性肺アスペルギルス症(IA)の既往またはIA発症の可能性が高いと予想される同種移植患者9人(poven:n=1、probable/possible:n=6、prolonged neutropenia:n=2)に対して**予防的顆粒球輸血**を併用しところ、「発熱頻度」、「有熱期間」、「CRPの最高値」が有意にcontrol群と比較して少なかった。またIAに起因する死亡は認めなかった。

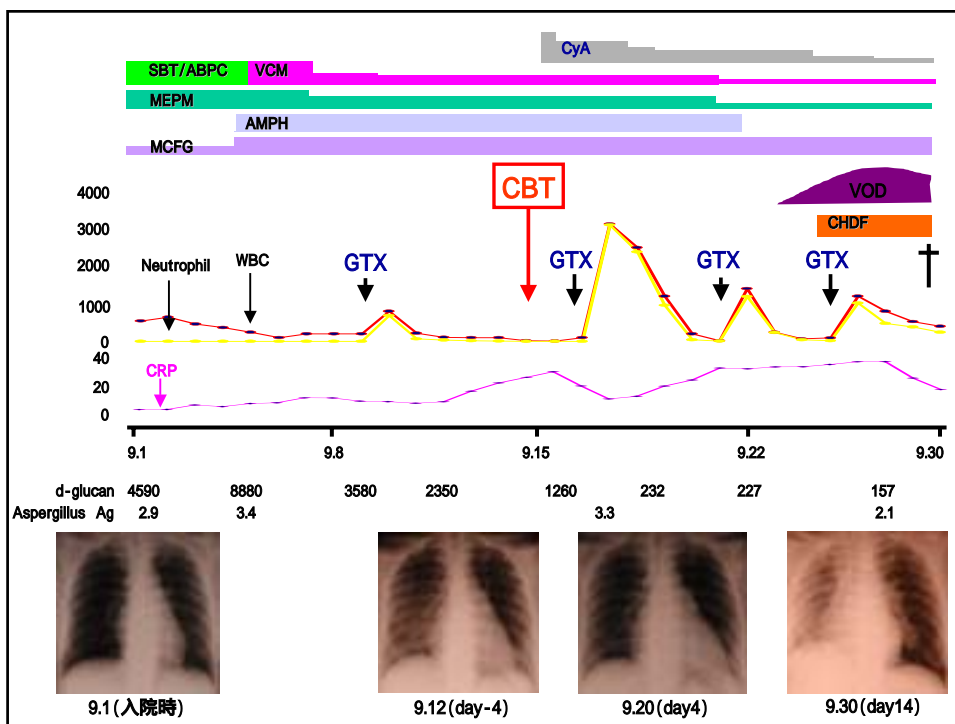
Kerr JPS, Br J Haematol. 2003 Oct;123(1):114-8.

骨髄非破壊的前処置、抗真菌剤、**顆粒球輸血**、G-CSFなどを使用すれば、肺真菌感染症は同種移植の禁忌ではない。

Hermann SS, Br J Haematol. 2001 May;113(2):446-54.

顆粒球輸血の実際





好中球減少時の敗血症に対する顆粒球輸血の効果に関する比較試験

Study	Study group			Control group			Success
	No. of Patients	Survived	%	No. of Patients	Survived	%	
Higby <i>et al</i> (1975)	17	13	76	19	5	26	Yes
Vogler and Winton (1977)	17	10	59	13	2	15	Yes
Herzig <i>et al</i> (1977)	13	10	75	14	5	36	Yes
Alavi <i>et al</i> (1977)	12	10	82	19	12	62	Partial
Graw <i>et al</i> (1972)	39	18	46	37	11	30	Partial
Winston <i>et al</i> (1982)	48	30	63	47	34	72	No
Fortuny <i>et al</i> (1975)	17	13	78	22	18	80	No

最近の長期に渡る好中球減少時の敗血症に対する 顆粒球輸血の効果に関する報告

Study	No. of Patients	No. responded	% Response
Lee <i>et al</i> (2001)	25	10 (4/16 B, 6/9 F)	40
Cesaro <i>et al</i> (2003)	15	6 CR, 3 PR	60
Hester <i>et al</i> (1995)	15	9	60
Peters <i>et al</i> (1999)	30	19 (14/17 B, 5/13 F)	63
Price <i>et al</i> (2000)	16	8 (8/11 C + B, 0/5 A)	50
Taylor (1996)	18	15	83

CR, complete response; PR, partial response; B, bacterial; F, fungal; C, *Candida*; A, *Aspergillus*

British Journal of Haematology . 2004 :127: 501-508

好中球減少の癌患者における エビデンスに基づいた看護

Oncology Nursing Forum, 2004 ; 31: 4: 717-25

氷片による口内炎の予防

良くデザインされた複数の無作為比較試験のメタアナリシス

スタッフのインフルエンザワクチン接種

良くデザインされた無作為比較ではない試験

滅菌食

質が良い系統立てた非実験的にデザインされた研究のレビュー

患者が外出時に高性能マスクを着用、個室に隔離する、口内炎予防のためのイソジンなどによる含嗽

不十分な比較あるいは比較されていない試験

無菌室入室、ガウン着用の禁止、薬浴、面会者やペット、花や植物の制限

様々なガイドラインやメタアナリシスでの傾向などによりエビデンスとして論争中

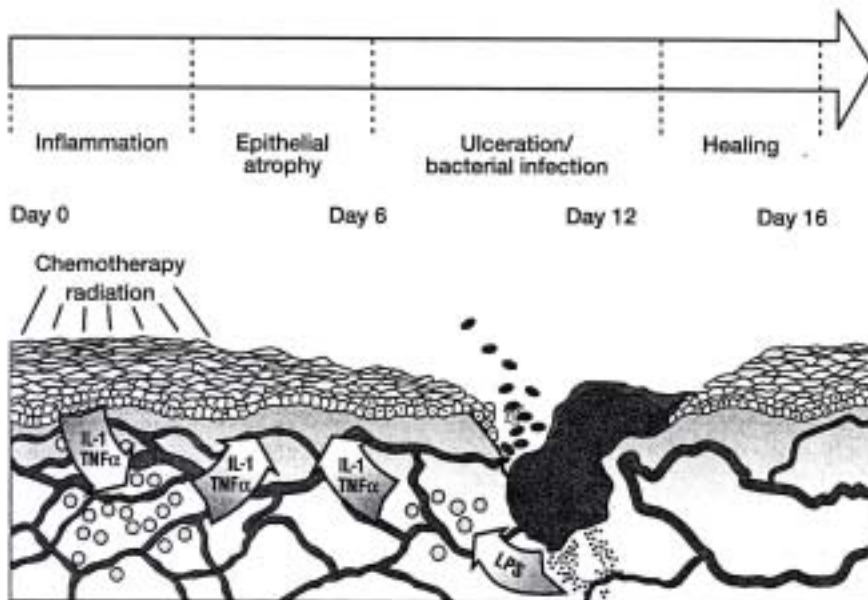


Fig 1. Development of mucositis. TNF α , tumor necrosis factor α ; LPS, lipopolysaccharide. (Reprinted with permission from Elsevier, ⁹)

我が国での感染対策の変遷と 当院での好中球減少の患者さんに対する対応

支持療法の変遷

シアトルのフレッドハッチンソン癌センターでは既に無菌室は使用していない。
LAF(ヘパフィルター)はアスペルギルス感染にのみ有効性が証明されている。
部屋のホルマリン燻蒸やオゾン殺菌は有毒であり必要ない。
予防的免疫グロブリン投与は予後を改善しない。
全菌叢腸内殺菌(アミノグリコシド+バンコマイシン)から選択的腸内殺菌に。
ファンギゾンシロップは服薬困難であり、ジフルカンが認容性で優る。
ファンギゾン液の吸入は有害であり、予防として無効である。
ニューモシスチス・カリニ肺炎の予防にバクタ内服は有効である。



好中球減少 (< 100) の期間が1週間以上と予測される化学療法

急性白血病の寛解導入、キロサイド大量療法、悪性リンパ腫の強力救済療法 (ESHAP療法など)。

造血幹細胞移植 (自家移植、骨髄移植、臍帯血移植など)

上記については下記の予防を行う。

クラビット300mg / 日、ジフルカンもしくはイトリゾール200mg~400mg / 日、ピオフェルミンR3g / 日を化学療法開始日より内服。

イソジン含嗽を施行。食事を加熱食にする。

白血球 < 1000もしくは好中球 < 500でクリーンルームに入室。

以前にFNが出現した患者はG - CSFの予防投与。

シャワーは毎日行ってもらう。

疼痛に対してNSAIDSは投与しない。

1回 / 週の便、尿、咽頭の監視培養を行う。

発熱時には必ず血液培養 (1回 / 24時間) を採取する。

坐薬は使用しない。

CVカテーテルはシングルルーメンを基本とする。

ドレッシング交換は1回 / 週、専任者が全て行う。

FNに対する抗生剤選択にミキシング療法を採用。広域抗生剤を保険適応内の最大量で投与する。

発熱時には - Dグルカンの測定を行う。

好中球 + 単球 > 200で全てのクリーン管理を解除する。

上記以外の化学療法は基本的に総室で行い、1回目のみ入院で行うが、合併症などの問題がなければ外来で行う。