

化学療法中の感染症治療

高松赤十字病院 血液内科 福本哲也
2016年5月12日(木) 7:45~
in モーニングセミナー

FN: Febrile neutropeniaとは？

腋窩温 37.5°C 以上
舌下温 38°C 以上



好中球数
 $500/\mu\text{L}$ 以下



FN

ケース: 60歳代女性

進行卵巣癌 化学療法: Carboplatin (AUC 5) + Paclitaxel
投与9日目朝 ~ 39°C 発熱、悪寒、意識混濁

WBC 400, 好中球 100

HR 125, BP 85/50, RR 35, SpO2 92% O2 2L nasal

血液培養2セット採取 セフトリアム 1回1g 12h 毎

6時間後 ショック/MOF → ICU 気管内挿管/EGDT

抗菌薬: セフェピム 2g 8h 毎

→ 14時間後 血圧上昇なし

心肺停止 → CPR 蘇生できず → 死亡確認

症例2)不明熱

紹介患者

- 60代男性
- 紹介目的)発熱・白血球減少
- 治療経過)難治性消化器疾患にて近医通院中の患者。4/1よりアザチオプリン内服を導入、4/22より39°Cの発熱・咽頭痛あり近医受診。咽頭・扁桃に白苔付着のある潰瘍性病変を認め、咽頭扁桃炎と診断、マクロライド処方を受けるも改善なく、4/29近医再受診、血液検査を受けて帰宅。翌4/30に白血球数2160/ul, 血小板9.7万/ul, CRP5.5mg/dlとわかり、5/2に白血球減少・発熱精査のため当院紹介受診

症例) 不明熱⇒無顆粒球症・FN

WBC	1700 / μ l	TP	6.4 g/dl
neut	0.5 %	Alb	3.1 g/dl
eos	1.0 %	T-bil	0.7 mg/dl
mono	0 %	AST	34 IU/L
lym	98.5 %	ALP	208 IU/L
		LDH	161 IU/L
Hb	9.7 g/dl	Cre	0.87 IU/L
Plt	4.6×10^4 / μ l	CRP	17.2 mg/dl
		Ca	9.0 mg/dl

普通に歩いて受診。好中球は10個/ μ l 単球増加なし、網状赤血球ゼロ
⇒当院受診時アザチオプリンは継続中。
造血回復の予兆なし、最重症の発熱性好中球減少症

・・・発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) は、ベルギーの Klastersky 教授、日本の正岡徹博士らの努力により、ICD10(国際疾病分類第10版)ならびに保険病名として認知され、一般に定着してきた。また、FNの多くが広域スペクトラムの抗菌薬に反応する一方で、起炎菌の同定ができない場合が多いことから関連領域の専門家から理解が得られなかった経緯があり、最近では感染症学会でも取りあげられるようになり、一定の理解が得られるようになった・・・

「発熱性好中球減少の予防と対策」 2009初版 序文より引用

私が研修医だったころ(2000年)、FNなんて用語はありませんでした

正常な人間の免疫

← 体内

体外・環境→

白血球が防御

皮膚・粘膜バリアが
外界と遮断



化学療法中は、バリアが壊れ、白血球が減る。

← 体内

体外・環境→

好中球(兵隊)の減少

免疫抑制のために役に立たない司令官(リンパ球)

口内炎・出血・痔・歯科処置などによるバリアの欠損



移植中経過

MTX

tacrolimus

FulBu16

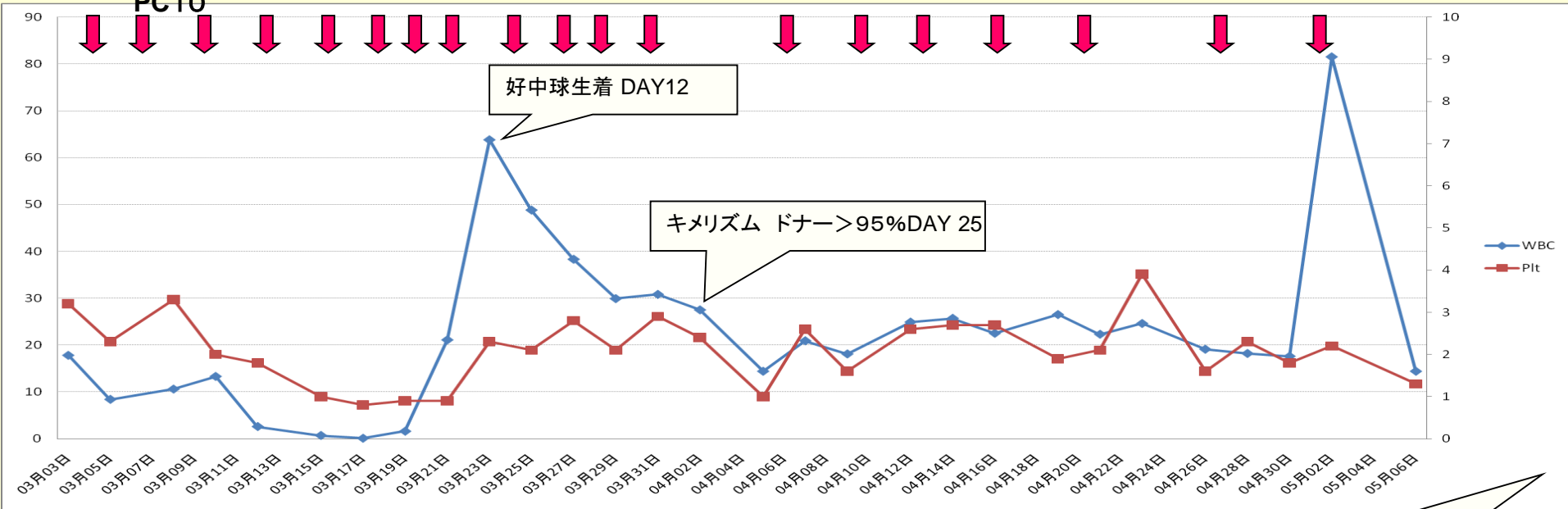
ATG

Day 0

HLA ; 1-locus mismatched related
 Blood type; Major mismatch (A→O)
 輸注有核細胞数; $3.82 \times 10^8/\text{kg}$

vGCV

PC10



fever

ATG?

発疹

口内炎 Grade2

食欲不振 Grade2

下痢 Grade1

fever

出血性膀胱炎

aGVHD Stage 1

Grade I

fever

CMV感染

皮疹

黄疸

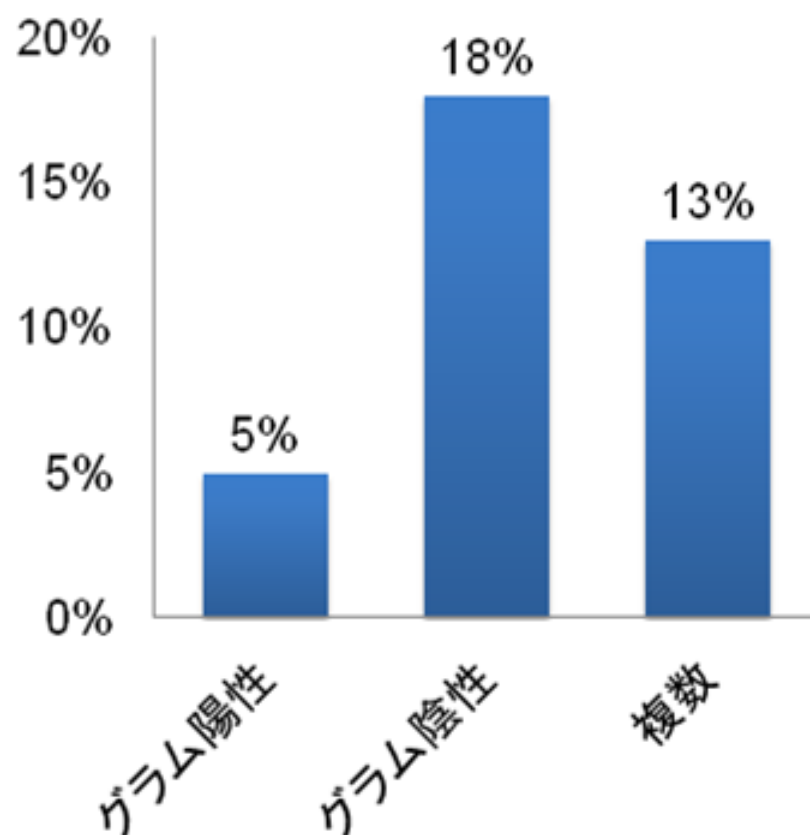
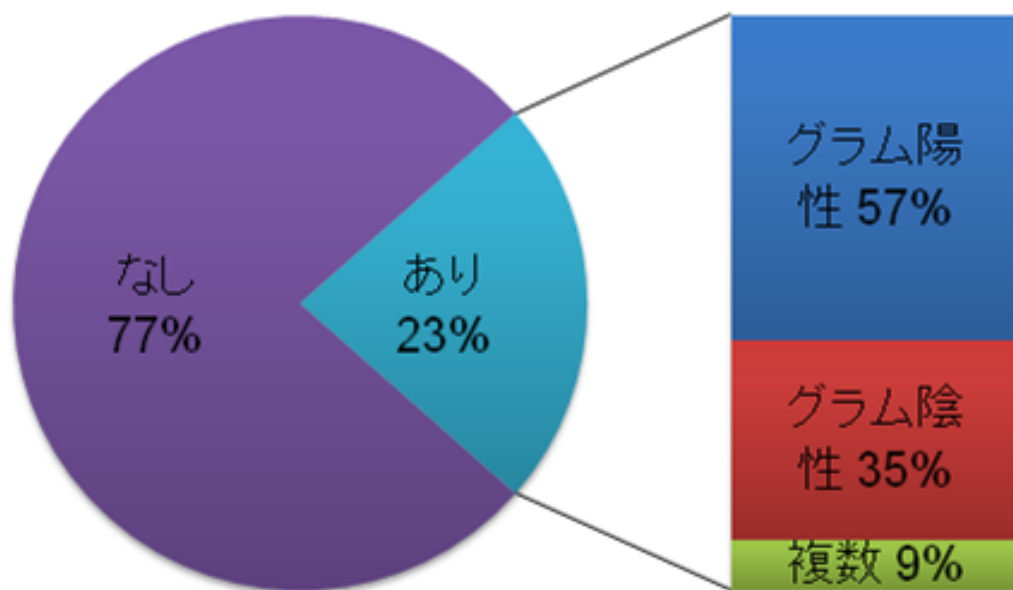
下痢

6/3で血小板輸血離脱
 WT1 50 copy↓

FNの4人に1人は菌血症

FN菌血症

死亡率



敗血症性ショック

症状 血圧の低下 90以下
spO₂の著明な低下。(ただし急激な発熱で一時下がることもある)
乏尿
意識障害...なま返事、尿失禁、歩けない
高度の発熱! あるいは 急激に解熱!!
四肢は初期には温かい(末梢血管拡張)
→冷たくなってくる(末梢血管虚脱)。
(warm shock → cold shockへ)

治療 適切な抗生剤の使用(追加、変更、グロブリン)

→重要

カテコラミンによる血圧維持
大量補液による血圧維持
酸素投与→最悪は挿管まで
ルート及びバルン挿入
血液培養
ムンテラ
エンドトキシン吸着



緑膿菌に体表されるグラム陰性桿菌の場合、数時間～24時間で進行・死亡

有害事象 骨髄毒性・発熱性好中球減少

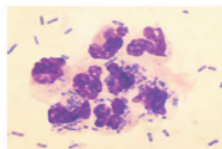
白血球(好中球)減少と感染症

好中球の機能



好中球

好中球とは、染色すると、顆粒の色が中性の色である橙色に染まるものを指す。



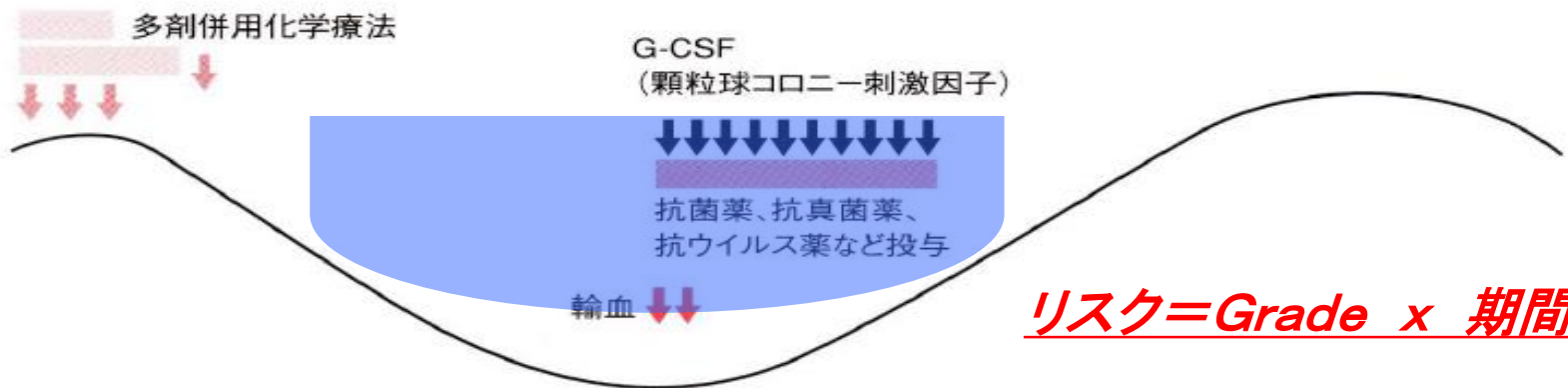
好中球と細菌を混ぜると、図のように好中球は細菌を貪食する。

好中球は白血球の50-60%を占め、体内に侵入した細菌や異物を貪食して処理する役目を果たしている。

好中球数と感染のリスク

好中球数	感染のリスク
1000/ μ l以下	易感染性 (主に外来性)
500/ μ l以下	重篤な感染 (主に内因性)
100/ μ l以下	真菌を含む感染 リスク大 (発症率80%)

白血球数



急性期

早期

中期

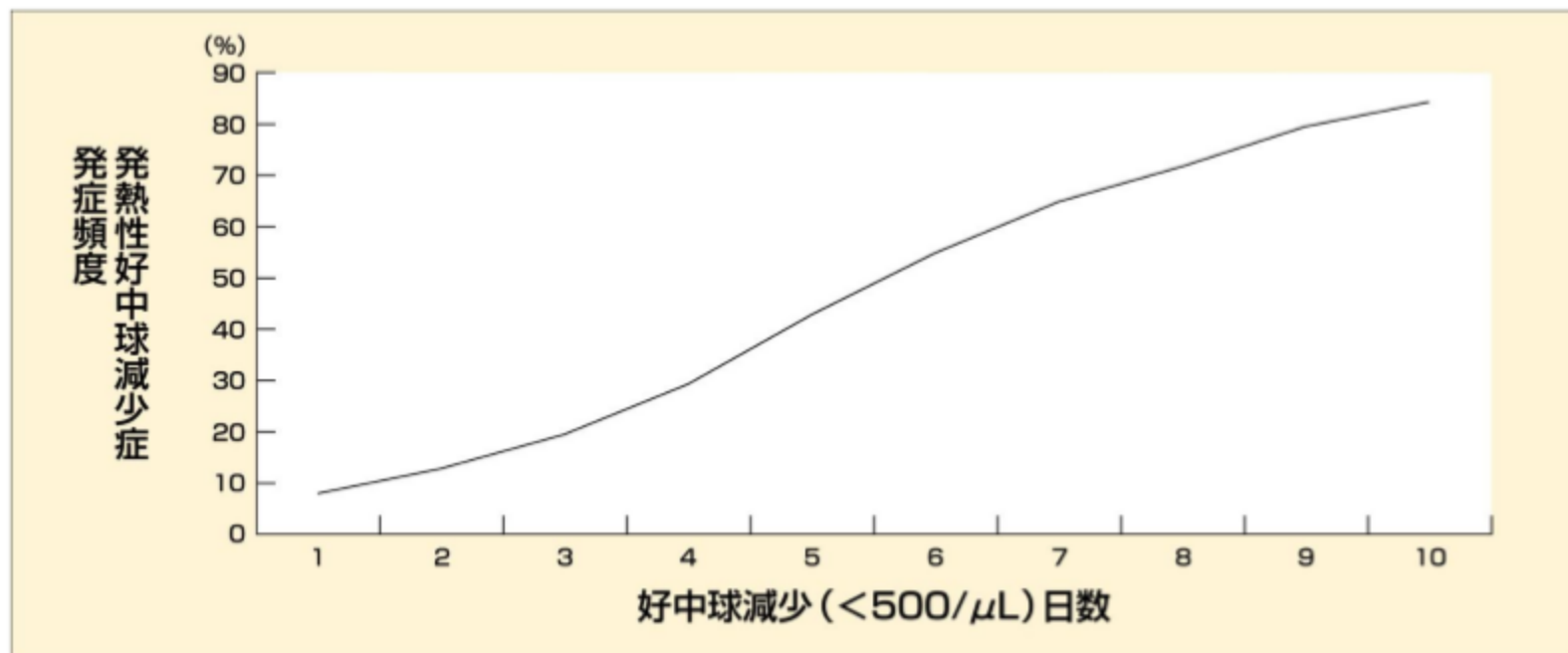
回復期

後期

晩期

発熱性好中球減少症の発症頻度

シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド 1コース投与後



好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満の日数が1日延長する毎に
発熱性好中球減少症の発症頻度は約10%高まる

Daniel D. Seminars in Oncology, 33:74, 2006

中外製薬「G-CSF投与ガイド」から引用改変

好中球減少症は点ではなく、面で考える。

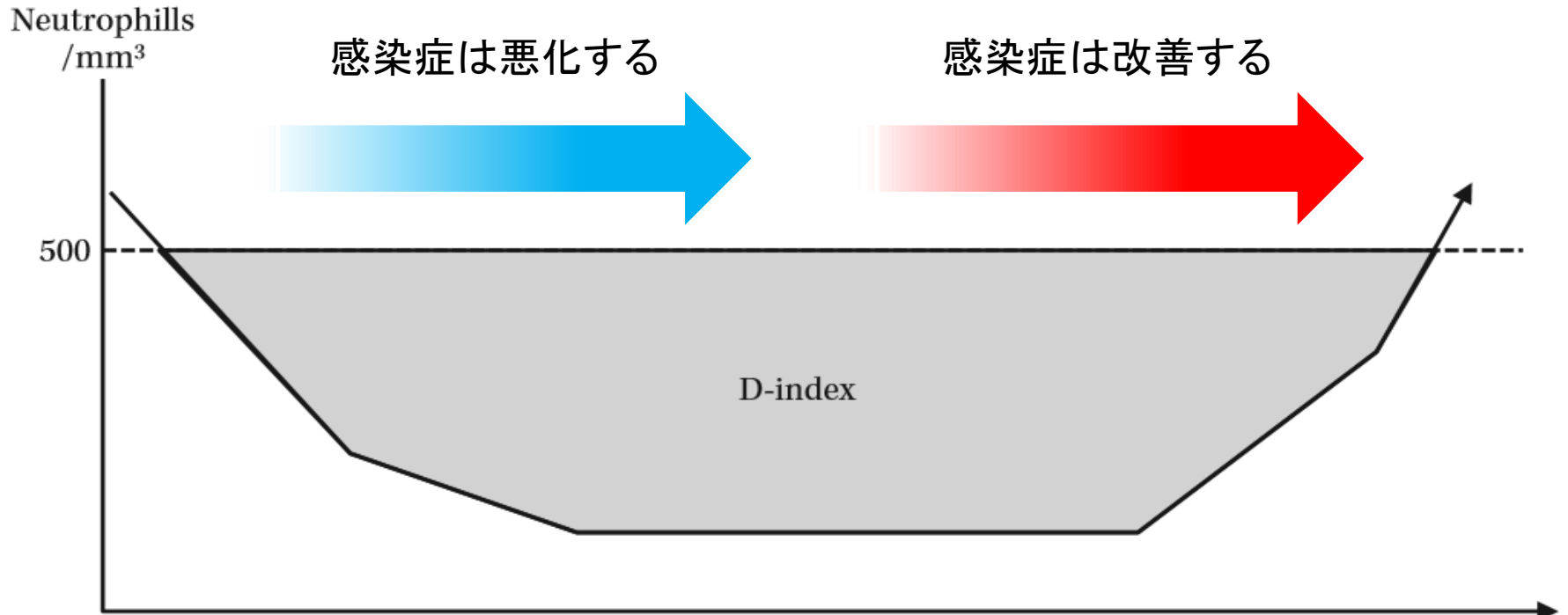
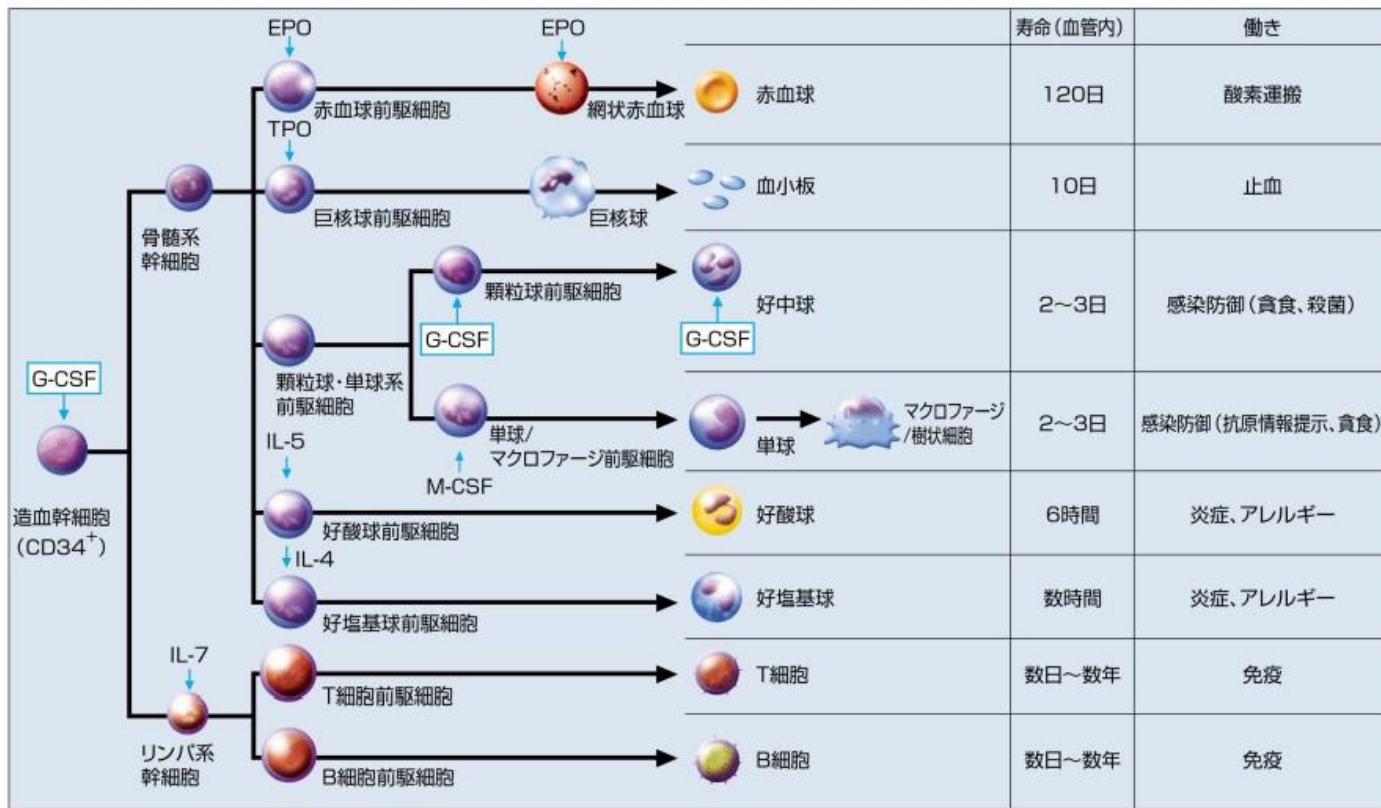


Fig. 3. D-index is defined by the area surrounded by the neutrophil count curve and the horizontal line of neutrophil count at 500/ μ L.

白血球回復まで逃げ切るのがFNの治療

好中球が増えてくる徴候

1. 単球の増加
2. 網状赤血球の増加
3. 芽球様細胞の出現



中外製薬より提供

発熱性好中球減少症と死亡率

症例数 11,980

	早期死亡率(ハザード比)	全死亡率(ハザード比)
発熱性好中球減少症	1.35 (p=0.006)	1.15 (p=0.020)
癌腫(乳癌を対象)		
肺癌	2.72 (p<0.001)	5.26 (p<0.001)
非ホジキンリンパ腫	1.24 (p=0.368)	2.68 (p<0.001)
大腸癌	1.58 (p=0.014)	1.84 (p<0.001)
卵巣癌	1.08 (p=0.737)	1.50 (p=0.002)
予防的G-CSF使用	0.55 (p<0.001)	0.65 (p<0.001)

早期死亡率: 感染関連死

後期死亡率: 治療強度低下による再発

(減量、治療の遅延、治療の中止、効果の少ない薬剤への変更など)

低リスク群判別 (MASCCスコア)

特性

Score

臨床症状の経過が良好(一項目のみ選択)

無症状

5

症状が軽度

5

症状が中等度

3



血圧低下なし

5

慢性閉塞性肺疾患なし

4

固形癌であるか、または造血器腫瘍における真菌感染症の既往なし

4

脱水症状なし

3

外来管理中に発熱した患者

3

60歳未満(16歳未満は適応外)

2

合計スコア 21以上⇒低リスク

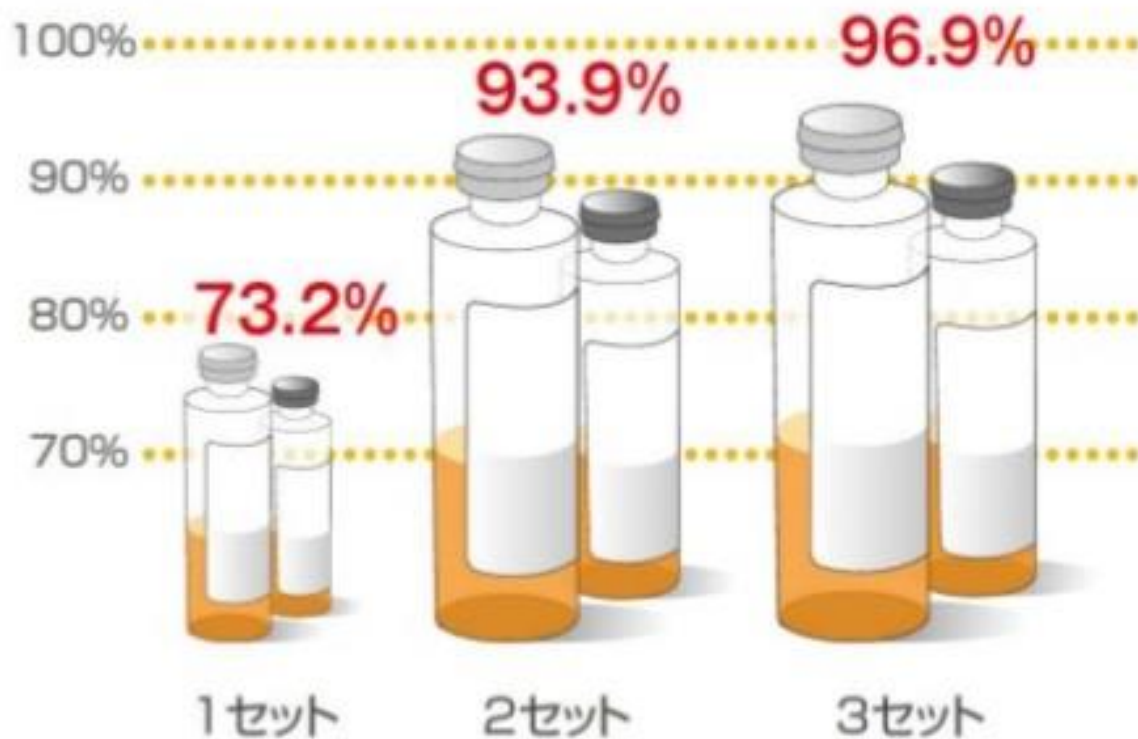
20以下⇒高リスク

* 低リスクと診断されたFNの重症感染症発生頻度 5%以下

血液培養 感度

Weinstein et al. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed J Clin Microbiol. 2007; 45:3546-3548

検出感度



病棟での化学療法指示...白血球減少時の発熱の対応

以下の□にチェック、下線部分は選択、カッコには記入する。

37℃以上で主治医 Call (抗生剤開始・血培の確認)

初回発熱時: 37.5℃・38.0℃以上で血液培養 要・不要

1箇所(末梢)・2箇所(末梢・IVH) 施行日()

直ちに抗生剤開始(本人ストックより)

生食 100mlKH+ (マキシロン422) (開始日)

生食 100mlKH+ () (開始日)

発熱時(38.0℃以上)の解熱剤: まずはクーリング

生食 100ml+メチロン1A 無効時 生食 100ml+ソルコーテフ 100mg

生食 100ml+ソルコーテフ 100mg

ロキソニン1錠内服



37.5℃を越えたら... 血液培養 2カ所

敗血症を考え血液中の細菌・真菌を検査しておく。

実際の陽性率は静脈血で10%程度(動脈血で11%)。ほとんどは空振りに終わる。ただし、血液培養検査陽性→本来無菌で当然の血液中に細菌が泳いでいるのであるから重篤な病態である。菌量が多いことを意味する。よって血培陽性の患者が予後不良。

抗生剤投与中の患者ではまず陰性。検体汚染を考えて違う場所2か所から検査すること。

例) 肘からとIVHからなど→取れなければIVHからのみで可。

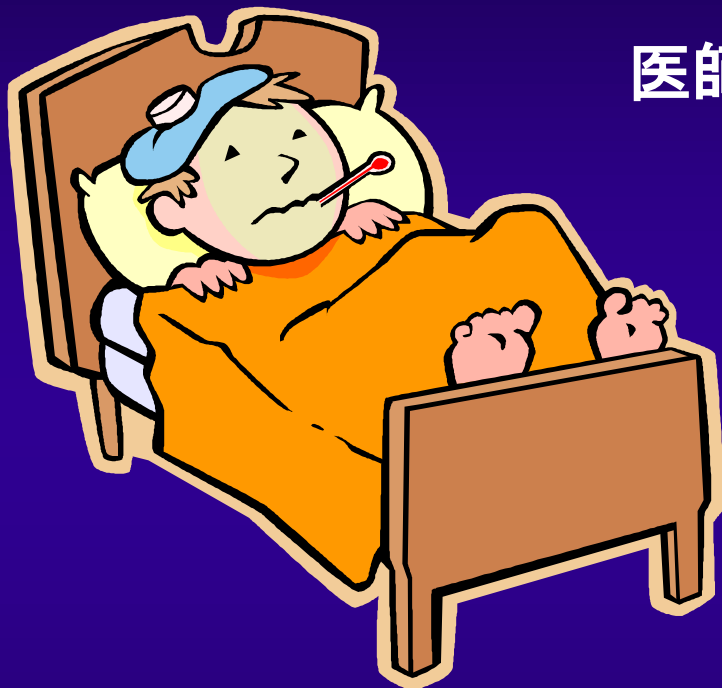
化学療法一般指示...白血球減少時の発熱の対応

Q. 本当に感染症の熱なんですか？

医師にはわかるんですか？

→A. 実はよくわかりません。最後まで原因不明も多いです。

しかし、もっとも大事なことは敗血症（または好中球減少中の発熱）として適切な治療をしていくこと



鑑別診断とポイント

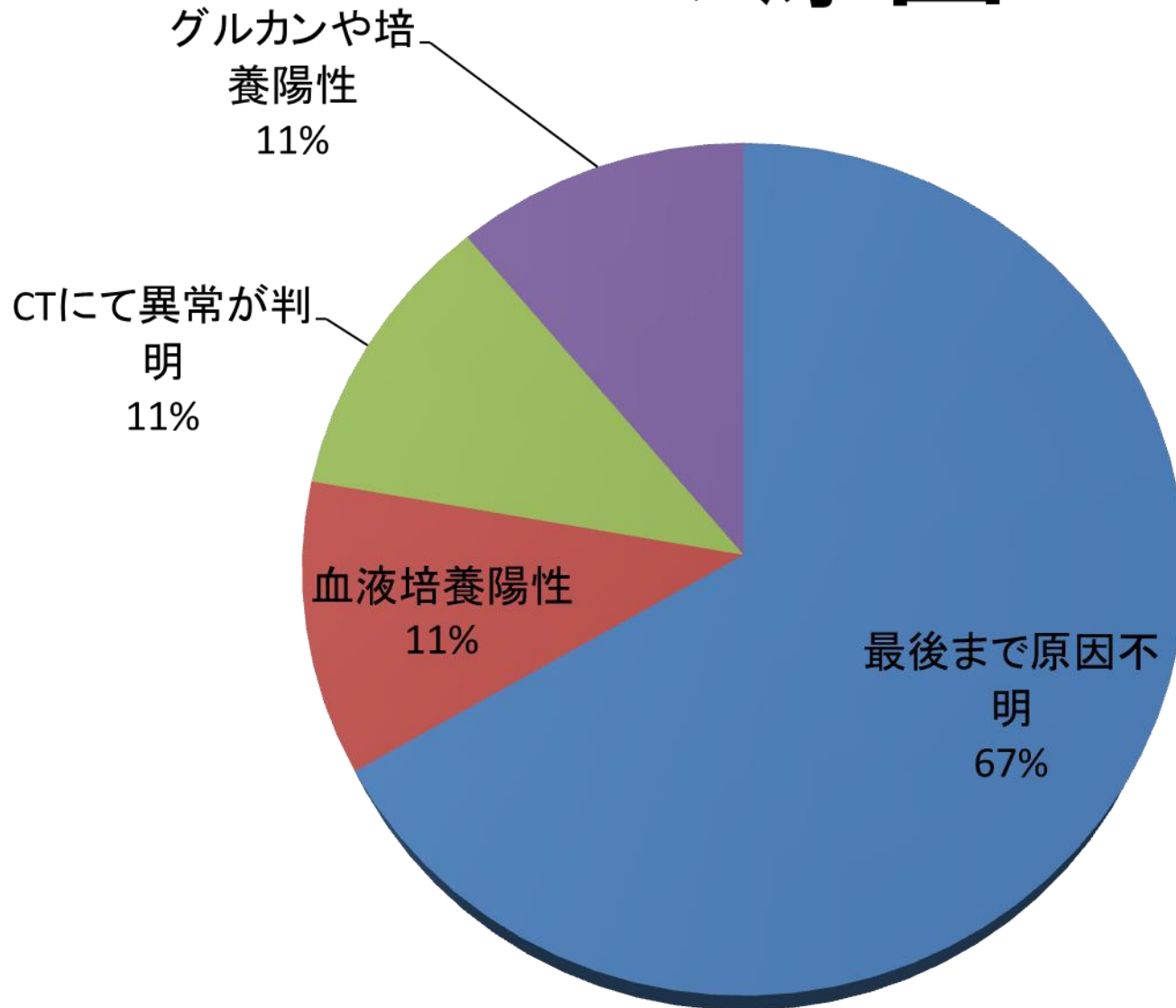
腫瘍熱：熱がでるくらいなら腫瘍量が多いはず。逆にCRの患者で腫瘍熱は考えにくい。

薬剤のアレルギー：各種抗体・生物製剤・キロサイドによる発熱。投与時期との関連を

膠原病・内分泌疾患：既往歴をチェック。既往なければ診断難しい。

その他：輸血のアレルギー、単なる風邪、インフルエンザなど。

FNの原因



実際の症例

白血病の男性。化学療法第12日目（白血球200）に39℃の発熱あり、血液培養検査・第4世代抗生剤（マキシピーム）2g×2投与開始

抗生剤開始後、1日たっても解熱を得ず、さらに全身状態悪化にてICUに移送。検査室より血液培養陽性、グラム陽性球菌多量との報告あり。治療方針を検討する。

1. グラム陽性球菌は実はMRSAでマキシピーム耐性？
2. 血液培養の結果は単なるコンタミで、真菌の熱ではないか？
3. まだ抗生剤が効く時期ではないのではないか？待つか？

マキシピームに加え、バンコマイシン併用。カテーテルを念のため抜去

→次第に解熱、全身状態改善した。

後日の同定検査にて**多剤耐性表皮ブドウ球菌**であった。

今日のまとめ

- ①FNを診たら、まずリスクを評価
- ②発熱性好中球減少には、速やかに緑膿菌までカバーする十分量の抗生物質
- ③白血球数と好中球数のかい離に注意
- ④ご家族の病状への理解に注意