



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

発熱および好中球減少

2006 年第 1 版

つづく

www.nccn.org

NCCN 発熱および好中球減少委員会委員

Alison G. Freifeld, MD/Chair Φ ⊃
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical
Center

Lindsey Robert Baden, MD Φ
Dana-Farber/Partners CancerCare

Arthur E. Brown, MD Φ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Linda Elting, Dr.P.H. Φ
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Michael Gelfand, MD Φ
St. Jude Children's Research Hospital/University of
Tennessee Cancer Institute

John N. Greene, MD Φ ⊃
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the
University of South Florida

James I. Ito, MD Φ
City of Hope Cancer Center

Judith E. Karp, MD ‡ ⊃
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Daniel R. Kaul, MD Φ
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Earl King, MD ☒
Fox Chase Cancer Center

Guido Marcucci, MD ⊃ †
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove
Research Institute at The Ohio State University

Jose G. Montoya, MD
Stanford Hospital & Clinics

Ashley Morris, PharmD Σ
Duke Comprehensive Cancer Center

Ken Rolston, MD Φ ⊃
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Brahm H. Segal, MD Φ
Roswell Park Cancer Institute

Φ 感染症医
‡ 血液医／血液腫瘍医
⊃ 内科医
☒ 呼吸器内科医
† 腫瘍医
Σ 薬理学士
* 執筆委員会委員

目次

[NCCN 発熱および好中球減少委員会委員](#)[発熱性好中球減少症の治療](#)

- [臨床所見、初期評価および初期培養 \(FEV-1\)](#)
- [初期治療 \(FEV-2\)](#)
- [初期リスク評価、治療実施施設、治療選択肢 \(FEV-3\)](#)
- [部位特異的な評価および治療 \(FEV-4\)](#)
- [毎日のフォローアップにおける根本方針 \(FEV-10\)](#)
- [低リスク患者に対する外来治療 \(FEV-15\)](#)
- [感染症予防 \(FEV-17\)](#)

[バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシンおよびキヌプリスチン/ダル
フォプリスチンの適正使用 \(FEV-A\)](#)[MASCC リスク指数—低リスクの発熱性好中球減少癌患者を特定するための
多国間スコア評価システム \(FEV-B\)](#)[補助療法 \(FEV-C\)](#)[ガイドライン検索](#)[発熱および好中球減少ガイドラインを印刷する](#)[患者向け発熱および好中球減少ガイドラインを注文する](#)[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

原稿

この原稿は、新規に更新されたアルゴリズムに対応するよう改訂中である。

参考文献

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[ここをクリック](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
http://nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサスカテゴリー：
特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。
[NCCN のコンセンサス分類](#)を参照

[ガイドライン更新事項の要約](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照される臨床医には、個々の臨床状況に応じて別個の医学的判断を下したうえで、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる表明も保証も行わない。その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび本ガイドラインに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2006

臨床所見

発熱および好中球減少：

- 単回測定口腔内体温が 38.3℃以上または 38.0℃以上が1時間以上
- 好中球数<500/mcL または 好中球<1,000/mcLかつその後48時間で500/mcL以下に減少することが予測される

初期評価

潜在的感染部位および起炎菌の特定に焦点をあてた評価部位特異的な病歴および身体学的検査（H&P）の一例を示す。

- 血管内アクセスデバイス
- 皮膚
- 肺および副鼻腔
- 消化管（口、咽頭、食道、腸管、直腸）
- 膣周辺／直腸周囲

補足的病歴情報：

- 主要な併存症
- 前回の化学療法からの時間
- 診断確定された感染症の病歴
- 最近の抗生物質投与
- 投与薬物
- HIVの状態
- 曝露
 - 自宅に同様の症状を示す人がいる
 - ペット
 - 旅行
 - 結核曝露
 - 最近の血液製剤投与

臨床検査／放射線検査：

- 分画を伴うCBC、血小板、血中尿素窒素（BUN）、電解質、クレアチニンおよび肝機能検査（liver function test:LFT）
- 胸部X線検査、尿検査、酸素飽和度測定を考える
- 呼吸器症状または徴候を有する患者全員に対して胸部X線検査

適応があれば部位に特異的な画像診断：リスク評価に基づく治療部位および治療の種類の評価。リスク評価（FEV-3）を参照。

初期培養

- 血液培養×2セット（1セット=2瓶）。選択肢の1例を以下に示す。
 - 末梢血1セット+カテーテル1セットまたは
 - 両方が末梢血または
 - 両方がカテーテル
- 尿（症状、尿カテーテル、尿検査異常がある場合）
- 部位特異的な培養
 - 下痢（クロストリジウム・ディフィシル測定、腸内病原体スクリーニング）
 - 皮膚（皮膚病変の吸引／生検）
 - 炎症がある場合、皮膚血管アクセス部位（ルーチン／真菌／マイコバクテリア）
 - ウイルス培養
 - ◇ 皮膚または粘膜の小胞性／潰瘍病変
 - ◇ 特に季節的大発生の期間は、呼吸器ウイルス症状に対して、咽頭または鼻咽頭

初期治療を参照（FEV-2）

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

初期治療

初期治療は以下に基づいて選択される。

- 感染リスク評価 ([FEV-3](#) を参照)
- 感染を引き起こす可能性のある微生物
- 感染部位
- 局所抗生物質感受性パターン
- 臓器機能不全/薬物アレルギー
- 広範な活性スペクトル
- 抗生物質による治療歴

- 静注抗生物質単独投与（ひとつを選択）
 - ▶ セフェピム^a（カテゴリー1）
 - ▶ セフトジジム^{a,b}（カテゴリー2B）
 - ▶ イミペネム/シラスタチン（カテゴリー1）
 - ▶ メロペネム（カテゴリー1）
 - ▶ ピペラシリン/タゾバクタム^c
- 静注抗生物質併用投与
 - ▶ アミノグリコシド^d+抗緑膿菌ペニシリン（カテゴリー1）±βラクタマーゼ阻害剤（カテゴリー1）または広域スペクトルセファロスポリン（セフェピム、セフトジジム）
 - ▶ シプロフロキサシン+抗緑膿菌ペニシリン（カテゴリー1）
 - ▶ 該当する場合、静注バンコマイシンを単独投与または2剤併用投与に追加する^e
- 低リスク患者には抗生物質内服薬の併用投与
 - ▶ シプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸（カテゴリー1）（ペニシリンアレルギーのある患者の場合、シプロフロキサシン+クリンダマイシンを用いてもよい）
 - ▶ キノロン予防投与が用いられている場合、推奨された抗生物質内服薬を使用してはならない。

[部位特異的な評価および治療（FEV-4）](#)
または
[フォローアップ（FEV-10）](#)を参照

^a 単剤治療薬として使用する前に、局所耐性記録のために感受性確認を行う。

^b グラム陽性菌への適用が弱く、ブレイクスルー感染を増大させるため、有用性には限りがある。

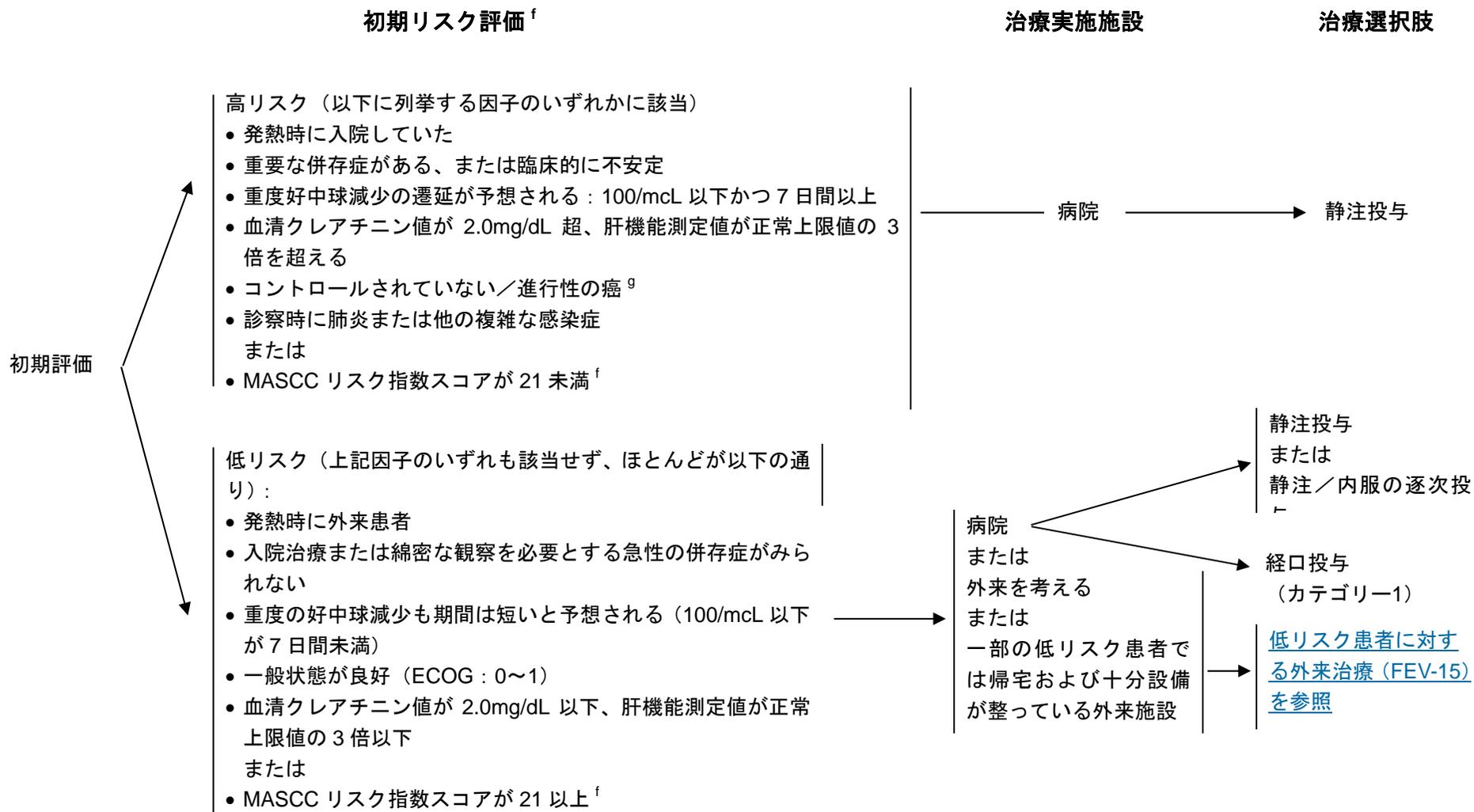
^c ガラクトマンナン測定の影響となる場合がある。

^d 腎毒性の恐れがあるため、一部の専門家はアミノグリコシドの使用回避を推奨しているが、1日1回投与によって、この腎毒性は軽減されると考えられる。髄膜炎または心内膜炎に対して、1日1回のアミノグリコシド投与は回避すること。

^e [バンコマイシンをはじめとするグラム陽性菌用剤の適正使用を参照（FEV-A）](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

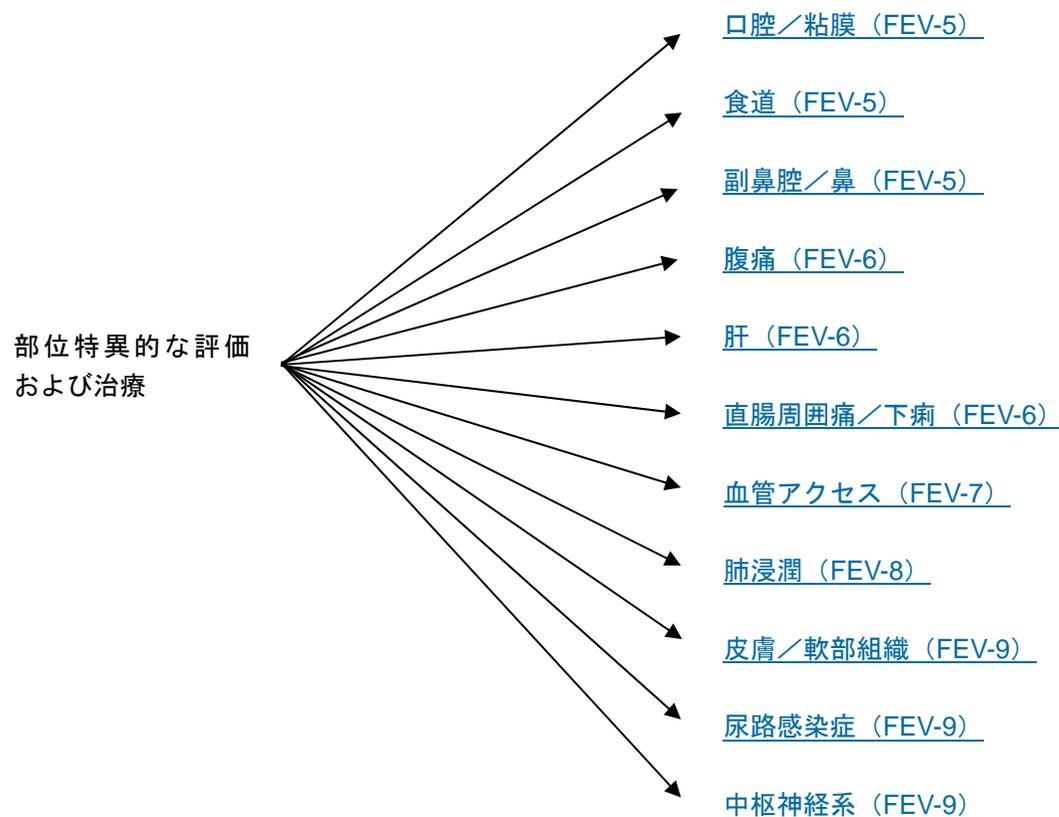
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



^f リスク分類によって、発熱中の結果、例えば合併症／生死を予測できる。[リスク評価資料を参照（FEV-B）](#)。

^g コントロールできない／進行性の癌とは、完全寛解していない白血病患者、あるいは化学療法を 2 コース以上施行したところで進行を認める白血病以外の患者と規定する。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

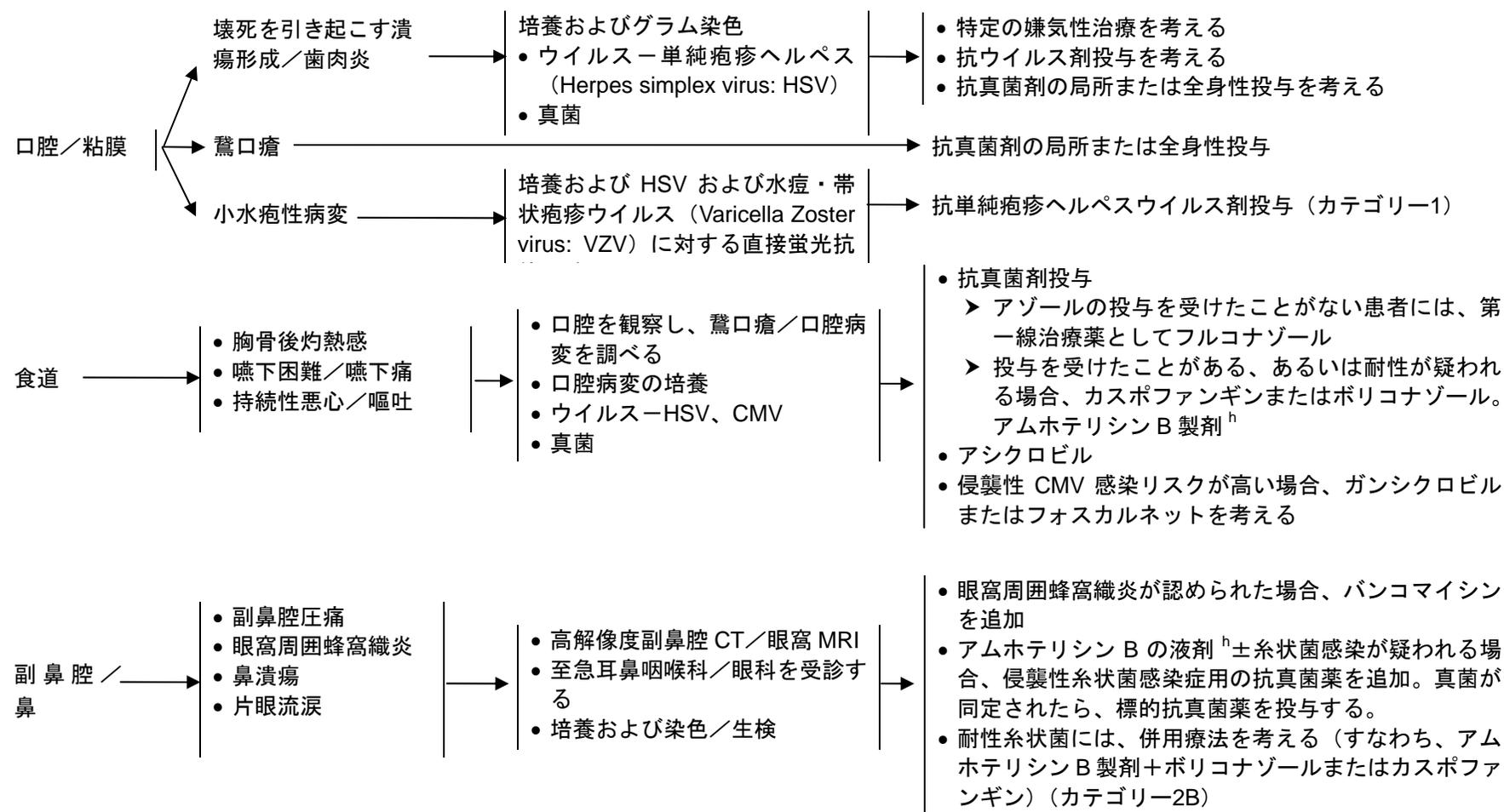
初診時所見
(0日目)

所見

評価

示唆される初期経験的レジメン

発熱性好中球減少症患者全員に広域抗生物質を投与する (FEV-2)。



[フォローアップ \(FEV-10\) を参照](#)

^h 免疫抑制剤 (コルチコステロイドなど) を長期に使用しており、好中球減少が遷延している (10 日以上) 高リスク患者には、糸状菌感染症に有効なアムホテリシン B またはアムホテリシン B 液剤を考える。

[部位特異的な評価および治療 \(FEV-4\) に戻る](#)

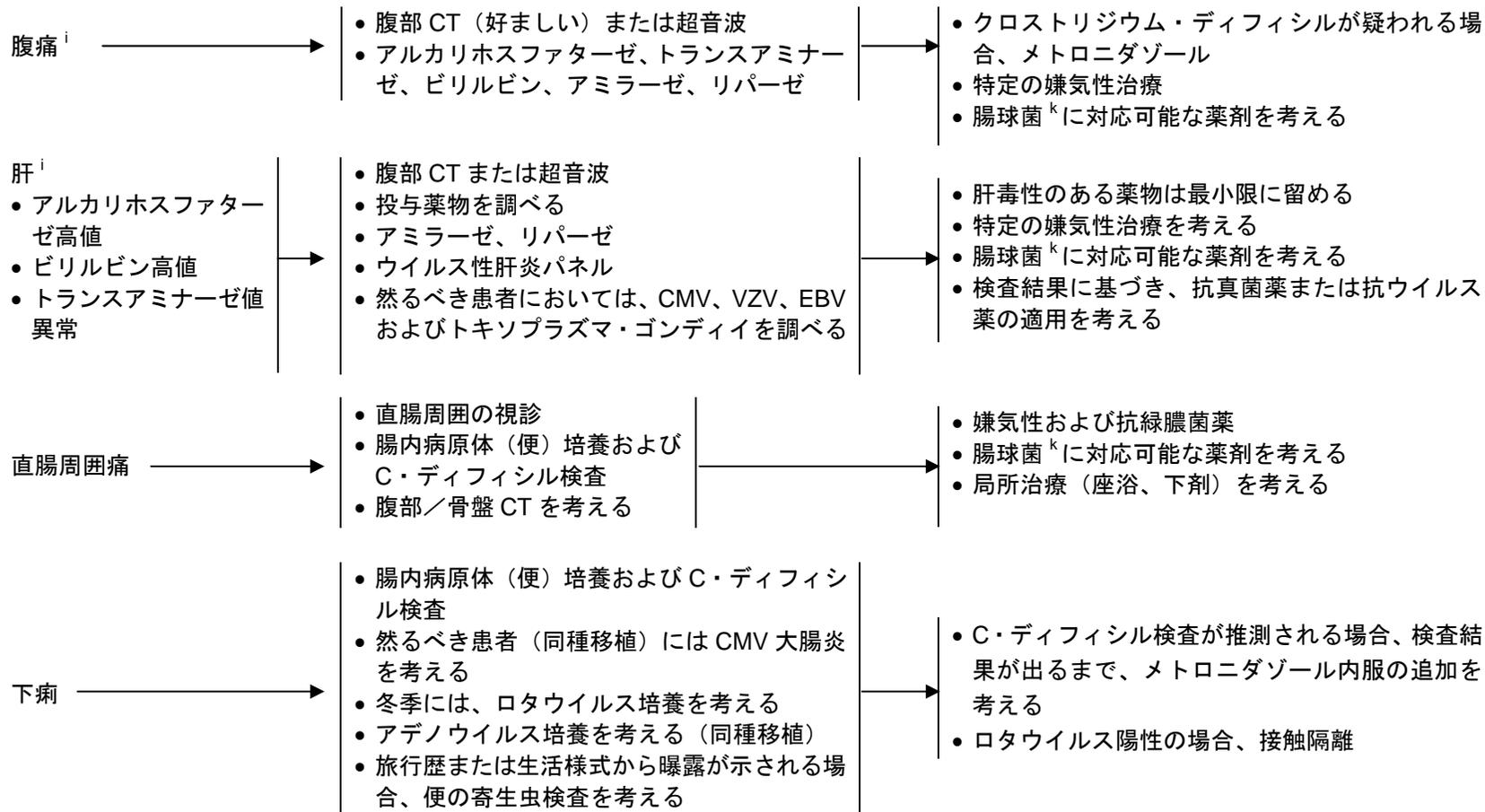
注: 特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。
臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

初診時所見 (0日目)

評価ⁱ

示唆される初期経験的レジメン

発熱性好中球減少患者全員に広域抗生物質を投与する (FEV-2)



→ [フォローアップ \(FEV-10\) を参照](#)

ⁱ この場合、臨床的必要性に応じて、外科または他の専門分野 (胃腸病、インターベンショナルラジオロジー) の受診を考える。

^j 臨床検査として、CMV 抗原/PCR、腹部/骨盤 CT などを行い、大腸鏡検査を考える。

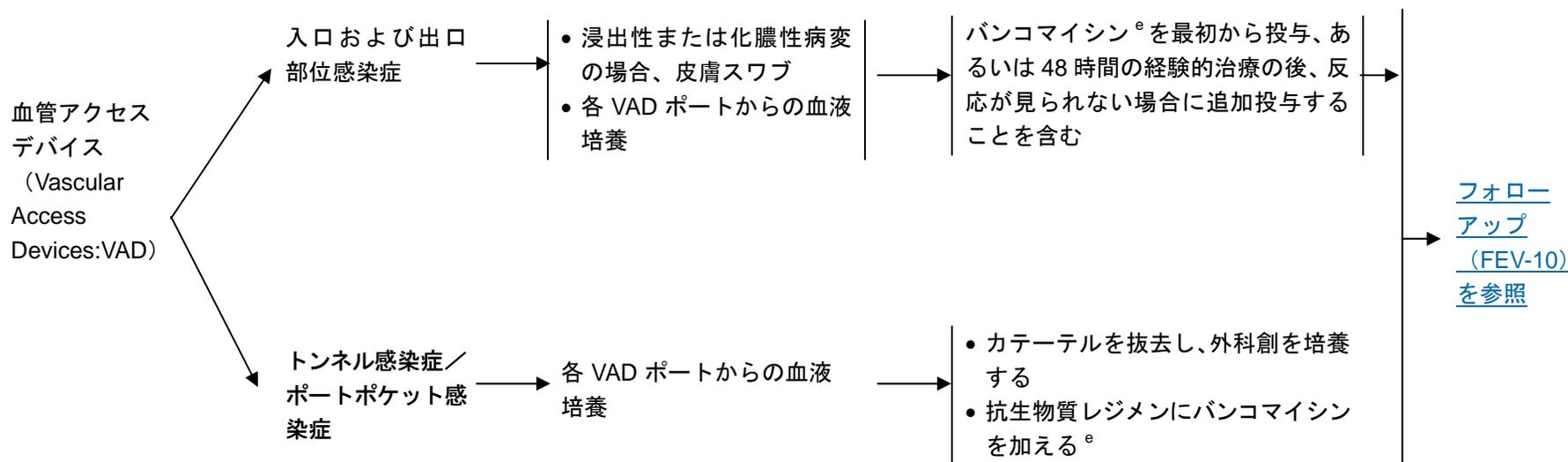
^k 腸球菌定着と感染とを区別しなければならない。バンコマイシンはバンコマイシン耐性リスクを考え、使用を最小限に留めなければならない。

[部位特異的な評価および治療 \(FEV-4\) に戻る](#)

注: 特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

初診時所見 (0日目) 所見 評価 示唆される初期経験的レジメン
発熱性好中球減少症患者全員に広域抗生物質を投与する (FEV-2)



° [バンコマイシンおよびその他グラム陽性菌用薬剤の適正使用 \(FEV-A\) を参照](#)

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

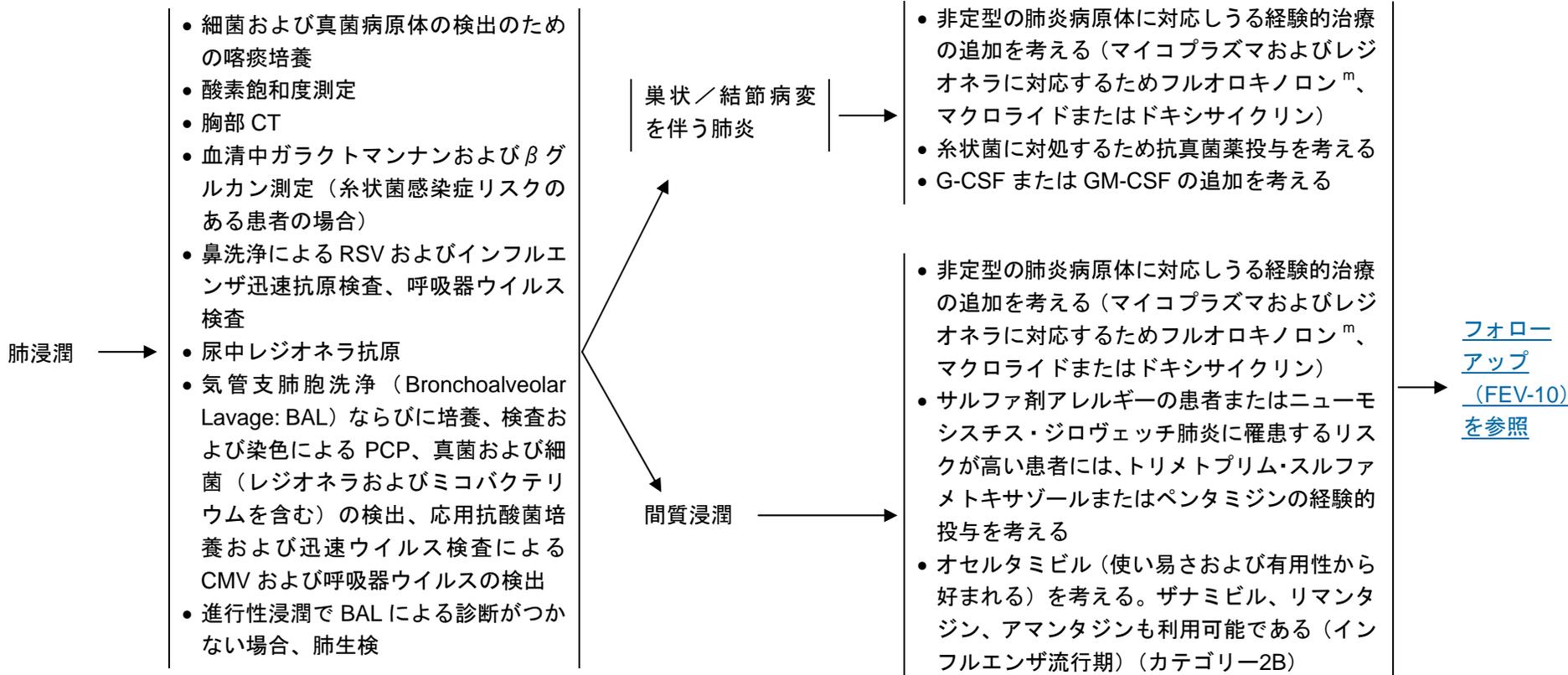
[部位特異的な評
価および治療
\(FEV-4\) に戻る](#)

初診時所見 (0日目) 評価¹

X線検査所見

示唆される初期経験的レジメン

発熱性好中球減少患者には広域抗生物質を投与する (FEV-2)



¹ その他に、肺出血および薬物毒性の診断も考える。

^m ペニシリン耐性肺炎球菌が疑われる場合に選択される。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

部位特異的な評価および治療
(FEV-4)に戻る

初診時所見 (0日目)

評価

示唆される初期経験的レジメン

発熱性好中球減少患者全員に広域抗生物質を投与する (FEV-2)

蜂窩織炎



吸引または生検による培養
を考える



バンコマイシンを考える^o

創傷

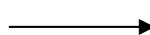


培養

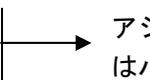


バンコマイシンを考える^o

小水疱性病変

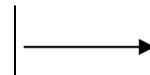


吸引または擦過によるVZVまたはHSVの直接
蛍光抗体 (Direct fluorescent antibody:DFA) /

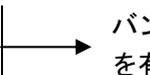


アシクロビル、ファムシクロビルまた
はバラシクロビルを考える

播種性丘疹また
はその他病変

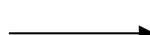


吸引または生検により細菌、真菌、マイコバク
テリア培養および組織病理検査を行う

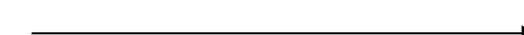


バンコマイシン^oおよび抗糸状菌活性
を有する抗真菌薬を考える

尿路症状



- 尿培養
- 尿検査



特定の病原体が同定されるまで、治療
を追加しない

中枢神経系症状



- 感染症 (Infectious disease: ID) 科受診
- CT および/またはMRI
- 腰椎穿刺 (Lumbar puncture:LP) (可能な場合)
- 神経科受診



- 経験的治療には、CSFに移行しやすいβラクタム剤+バンコマイシン^oが含まれなければならない (セフェピム、セフトジジム、メロペネム、メロペネムが使用できない場合イミペネム)
- リステリアが懸念される場合、アンピシリンを追加
- 高用量アシクロビル (1回 10~12mg/kg を1日3回、水分補給および腎機能監視を伴う) の追加を考える

→ [フォローアップ \(FEV-10\) を参照](#)

^o バンコマイシンおよびその他グラム陽性菌用剤の適正使用 (FEV-A) を参照

注: 特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

[部位特異的な評価および治療 \(FEV-4\) に戻る](#)

毎日の追跡における根本方針

- 部位特異的な病歴と身体学的検査を毎日調べる
- 臨床検査および培養を毎日再検討。反復血液培養により、菌血症、真菌血症の消失を証明
- 治療に対する反応および薬物毒性を評価する：
 - ▶ 発熱傾向
 - ▶ 感染症の徴候および症状
- 終末臓器毒性を含む薬物毒性を評価（最低1週間に2回は肝機能検査および腎機能検査を行う）

3~5日（72~120時間）後に経験的治療に対する全般的反応を評価ⁿ

有効

- 発熱傾向の抑制
- 感染症の徴候および症状が安定または改善
- 患者の血行動態が安定

[フォローアップ治療 \(FEV-11\) を参照](#)

無効

- 発熱が持続または断続的に発熱
- 感染症の徴候および症状が改善しない
- 患者の血行動態が不安定だと思われる
- 血液培養陽性が持続する

[フォローアップ治療 \(FEV-14\) を参照](#)

ⁿ 補助療法 (FEV-C) を参照

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

有効例に対するフォローアップ

- 初期経験的レジメンを変更せず
- 患者が「適切な」初期バンコマイシン[°]投与を開始した場合、治療コースを継続する。
- 初期抗生物質レジメンは、好中球数 \geq 500/mcLで、増加し続けるようになるまで継続する。

感染症が確定される

- 菌血症
- 単純（組織部位には感染がない）
- 複雑（菌血症を伴う組織感染）
- 肺炎
- 皮膚／軟部組織
- 副鼻腔
- 真菌
- ウイルス

[推奨単純治療継続期間（FEV-12）を参照](#)

原因不明の発熱

[推奨治療継続期間（FEV-13）を参照](#)

[°] バンコマイシンおよびその他グラム陽性菌適用剤の適正使用（FEV-A）を参照

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

有効例

一般的ガイドライン

合併症を伴わない感染症に対する推奨治療継続期間

これらは一般的なガイドラインで、患者個々に改める必要があると考えられる。

確定された
感染症

- 感染症確定例全員に、感染症科受診が強く奨められる
- 一般的に、初期抗生物質レジメンは、好中球数 $\geq 500/\text{mL}$ となり、増加し続けるまで継続する。
- 抗菌剤投与期間は、以下に基づき個別に決定する。
 - ▶ 好中球数の回復
 - ▶ 解熱の速やかさ
 - ▶ 特定感染部位
 - ▶ 感染病原体
 - ▶ 患者の基礎疾患

- 皮膚／軟部組織：7～14日間
- 血流感染症（合併症なし）
 - ▶ グラム陰性菌：10～14日
 - ▶ グラム陽性菌：7～14日
 - ▶ 黄色ブドウ球菌：血液培養がはじめて陰性となってから2週間以上^o
 - ▶ 酵母菌：血液培養がはじめて陰性となってから最低2週間（カテーテルラインを抜去する必要がある）
- 副鼻腔炎：14～21日
- 細菌性肺炎：14～21日
- 真菌（糸状菌および酵母菌）
 - ▶ カンジダ：血液培養がはじめて陰性となってから最低2週間
 - ▶ 糸状菌（アスペルギルスなど）：最低12週間
- ウイルス：
 - ▶ HSV/VZV：7～10日間（カテゴリー1）：アシクロビル、バラシクロビルまたはファムシクロビル（合併症のない皮膚限局性疾患）
 - ▶ サイトメガロウイルス：14～21日
 - ◇ ウイルス血症：経口バラガンシクロビルまたは静注ガンシクロビルまたはフォスカルネット^p
 - ◇ 肺炎：静注ガンシクロビルまたはフォスカルネット^p+静注イムノグロブリン（IVIG）
 - ◇ CMV感染症に対する2～3週間の誘導療法終了後、2～4週間の抗ウイルス維持療法を考える
 - ▶ インフルエンザ：5日間

^o 臨床的に安全な場合、TEE（経食道心エコー検査）。

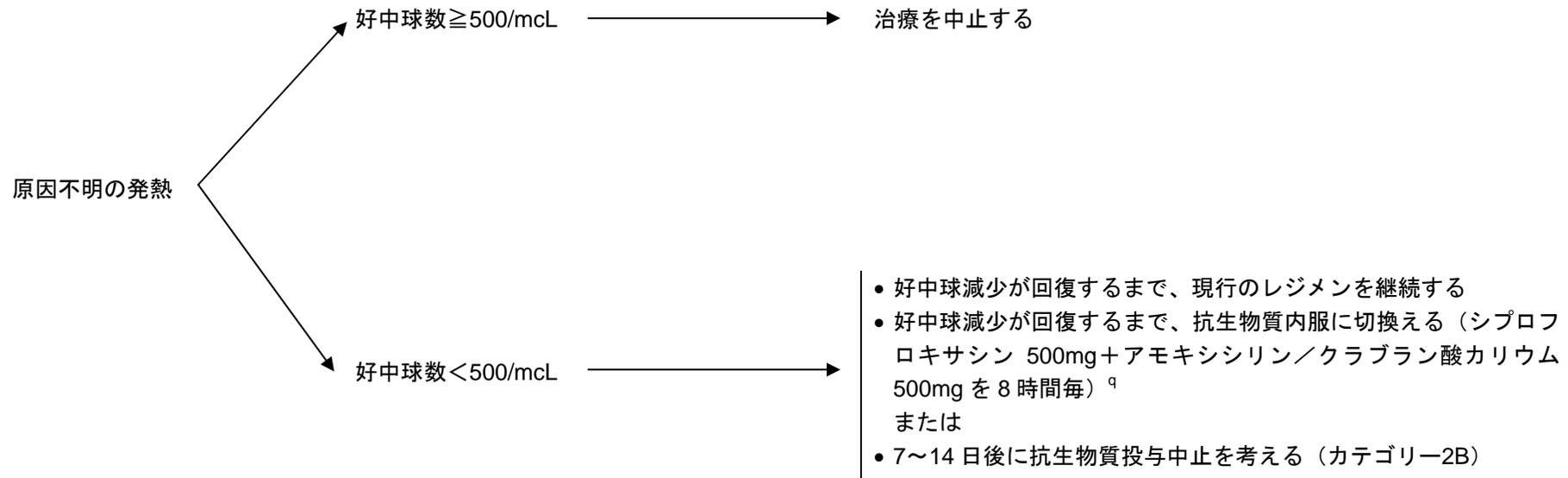
^p フォスカルネットはガンシクロビル耐性サイトメガロウイルス、アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスおよびガンシクロビル誘発性好中球減少患者に対する治療薬とみなすこと。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

有効例

推奨治療期間



⁹ ペニシリンアレルギーのある患者にはクリンダマイシンを使用する

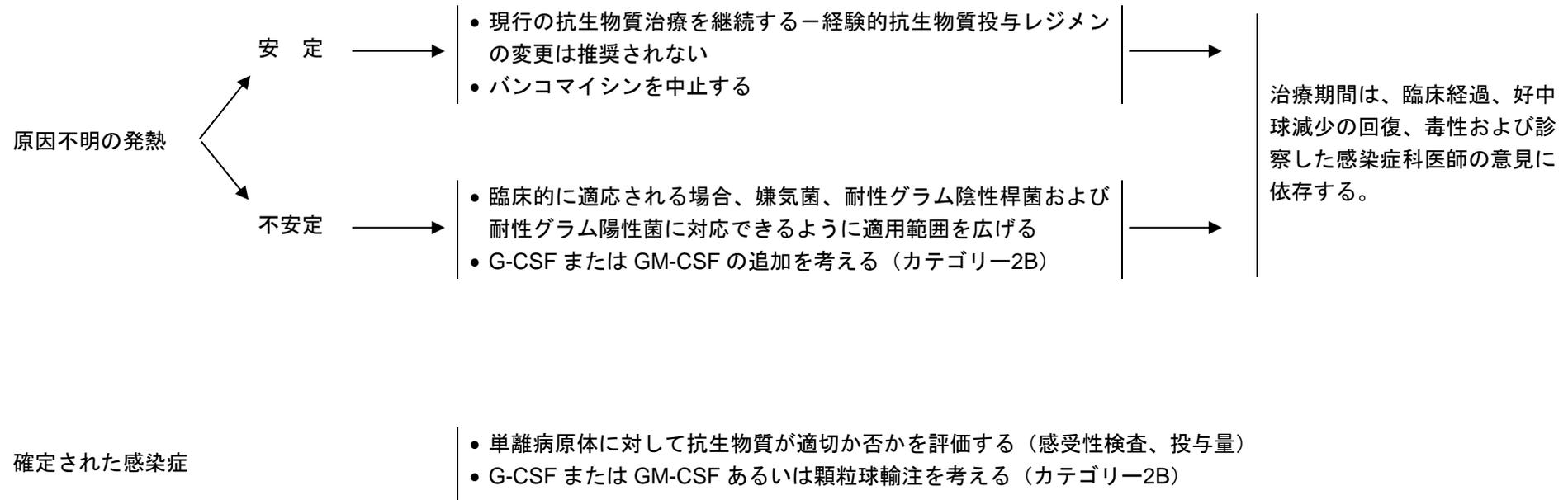
注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

無効例

推奨治療期間

治療変更の決断は、新しい特有の臨床所見や新たに入手された微生物検査結果に基づいて行うこと。発熱だけで経験的抗生物質投与の変更を行わないこと。感染症科医師や合併症を伴う感染症患者の管理経験を有する医師の診察を受けること。経験的抗生物質投与を4日間以上行っても発熱が持続する場合、抗糸状菌活性を有する抗真菌剤投与を考える¹。



¹ 経験的抗真菌剤投与を追加するタイミングは、侵襲性糸状菌感染症リスクによって異なるが、通常は好中球減少性発熱後4~7日である。委員会は糸状菌感染症リスクが高い患者に対して（好中球減少が7日を超える、同種幹細胞移植患者、高用量コルチコステロイド）、抗糸状菌薬の予防的投与を受けていない限り、4日後に抗真菌薬の経験的投与を追加することを推奨している。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

低リスク患者に対する外来治療

適 応

評 価

管 理

発熱および好中球減少の状況に基づき、低リスクに分類された患者 ([FEV-B を参照](#))

- 外来通院中に発熱
- 入院治療や綿密な観察を要する急性併存症がみられない
- 重度好中球減少の期間は短いと予想される (7 日未満)
- 一般状態が良好 (ECOG が 0 ~ 1)
- 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以下、肝機能が正常上限値の 3 倍以下
- または
- MASCC リスク指数のスコアが 21 以上^f

- 慎重な検査
- 臨床検査結果を再検討する：問題となる値がみられない
- 在宅治療に向けての社会的基準を見直す
 - ▶ 患者が在宅治療に同意する
 - ▶ 24 時間の在宅介護人を用意できる
 - ▶ 家庭用電話
 - ▶ 救急外来へのアクセス
 - ▶ 十分な家庭環境
 - ▶ 医療施設または主治医の診療所へ約 1 時間以内に到着できる
- 抗生物質内服治療に向けての評価
 - ▶ 悪心および嘔吐がみられない
 - ▶ 薬物内服に耐えられる
 - ▶ フルオロキノロンの予防的投与を受けていない

以下を行うための観察期間 (2~12 時間) (カテゴリー-2B)

- リスクが低いことを確認し、患者が安定していることを保証する
- 観察し、抗生物質の初期投与を行い、反応を監視する
- 自宅への退院およびフォローアップ計画を立てる
- 患者教育
- 12~24 時間以内の電話によるフォ

[治療およびフォローアップ \(FEV-16\) を参照](#)

[初期治療 \(FEV-2\) へ戻る](#)

[リスク評価 \(FEV-3\) を参照](#)

^f リスク分類によって発熱中の転帰、合併症や生死などが予測できる。[リスク評価資料 \(FEV-B\) を参照](#)。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

低リスク患者に対する外来治療

治療選択肢

フォローアップ

- 自宅での抗生物質静注投与 [レジメンは初期治療 \(FEV-2\) を参照](#)
- 長時間作用型薬剤の連日静注投与±内服治療
 - ▶ 自宅または診療所
- 内服治療のみ：^s
 - ▶ シプロフロキサシン^q500mg を 8 時間毎 + アモキシシリン / クラブラン酸^t500mg を 8 時間毎 (カテゴリー1)
 - ▶ 他の内服レジメンについては、確認ができていない(レボフロキサシンなど)

- 患者を毎日監視する^u
- 最初の 72 時間は毎日検査を行い (診療所内または往診して)、反応、毒性およびコンプライアンスを評価する。反応がみられた場合、以後は毎日電話によるフォローアップを行う。
- 診療所再受診理由
 - ▶ いずれかの培養が陽性
 - ▶ 新規徴候 / 症状が患者から報告される
 - ▶ 3~5 日後も発熱が持続する、あるいは再発する
 - ▶ 処方された抗生物質レジメンを継続できない (すなわち、内服不耐性)
 - ▶ 診療所を受診して、抗生物質の静注点滴投与を受ける

^q ペニシリンアレルギーの患者にはクリンダマイシンを使用する。

^s 抗生物質内服のための基準：悪心または嘔吐がみられない、患者が薬物の内服に耐えられる、患者が以前にフルオロキノロンの予防的投与を受けていない。

^t フルオロキノロンの選択は、信頼できるグラム陰性細菌活性、局所抗菌剤感受性、発熱および好中球減少に対するキノロン予防の利用に基づいて行う。

^u モニターは、好中球減少および発熱を有する患者管理における専門技術取得者 (医師、正看護師、医師助手、臨床看護師など) とする。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

予防法選択肢	適 応	感 染 症 予 防	期 間
細菌性： ▶ フルオロキノロン	<ul style="list-style-type: none"> 慣例的フルオロキノロン予防的投与は推奨されない 高リスク患者（同種移植導入患者 および 白血病導入療法中患者）において 10 日間以上にわたる 100/mcL 未満の好中球減少が予想される場合は考える（カテゴリー2B） 		発熱または好中球減少の軽快（>100/mcL）まで
一次真菌予防 ▶ フルコナゾール 400mg の連日投与（カテゴリー1） ▶ イトラコナゾール 400mg の連日投与 ▶ 低用量アムホテリシン B 製剤 ▶ ボリコナゾール（カテゴリー2B）	<ul style="list-style-type: none"> 同種骨髄移植患者および急性白血病患者^v ステロイド全身投与を必要とする GVHD 自家移植患者（カテゴリー2B）または標準的固形癌化学療法の場合は考慮する。 		最低でも移植後 75 日目まで、あるいは白血病の場合、導入療法終了まで
アスペルギルス症の既往がある場合の二次予防 ▶ ボリコナゾール ▶ カスポファンギンの追加投与を考慮しても差し支えない	<p>アスペルギルス症感染が確認されたことがあり、強化化学療法を受けている患者</p>		感染症予防—続き（FEV-18）を参照

^v 推奨される抗糸状菌薬：ミカファンギン（カテゴリー1）、カスポファンギン、ボリコナゾール、イトラコナゾール、低用量アムホテリシン B または液剤

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

感染症予防—続き

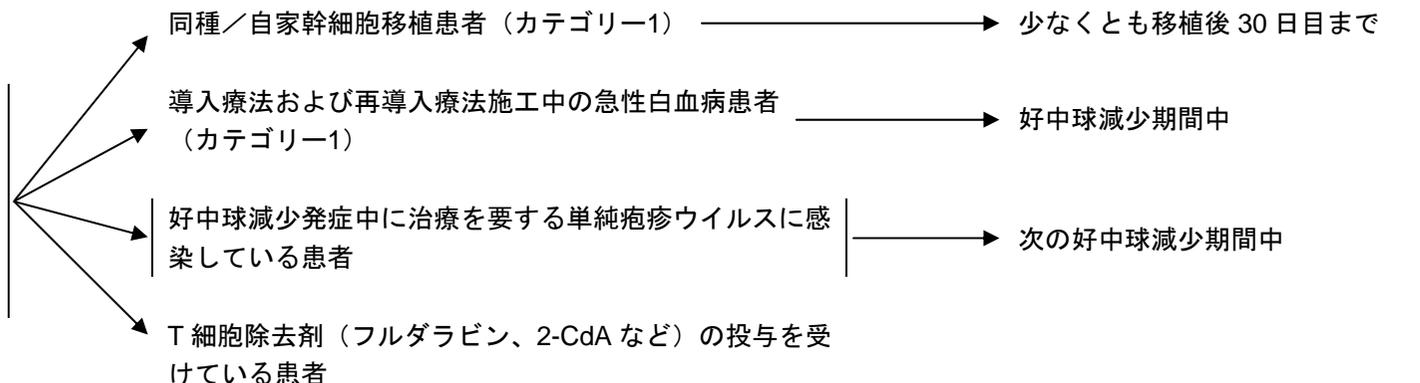
予防法選択肢

適応

期間

ウイルス：

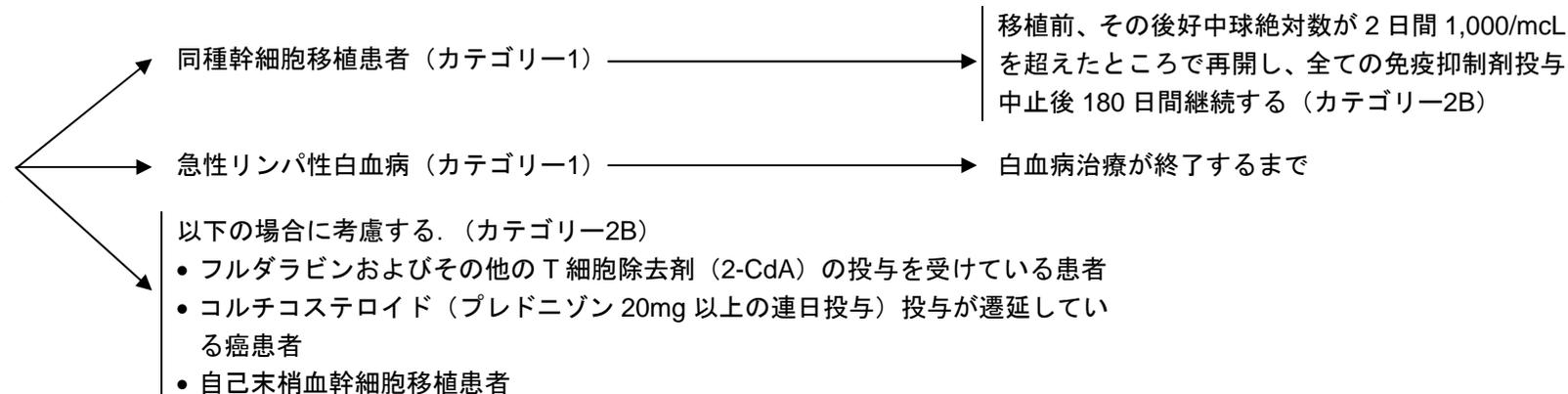
- 単純疱疹ウイルス（血清陽性の場合に限る）
 - アシクロビル
 - または
 - バラシクロビル^w



- 水痘帯状疱疹ウイルス（血清陽性の場合に限る）
 - アシクロビル



- ニューモシスチス・ジロヴェッチ^x
 - トリメトプリム/スルファメトキサゾール



^w ファムシクロビルも選択肢に挙げられるが、臨床試験において検討されたことはない。

^x ニューモシスチス・ジロヴェッチ肺炎予防が必要な患者でトリメトプリム/スルファメトキサゾールに不耐な患者の場合、トリメトプリム/スルファメトキサゾール脱感作またはアトバクオン、ダブソン、エアゾル化ペンタミジンを考える。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシンおよびキヌプリスチン／ダルフォプリスチンの適正使用

バンコマイシンを発熱および好中球減少の初期治療にルーチンに用いる薬剤と考えるべきではない。バンコマイシン耐性菌出現のため、以下の臨床状況に関連する重篤な感染症を除き、バンコマイシンの経験的投与は避けるべきである。

- 臨床的に明白で、重篤なカテーテル関連感染症
- かなりの粘膜傷害があり、ペニシリン耐性緑色連鎖球菌感染リスクが高い（特に、キノロン系抗生物質またはトリメトプリム／スルファメトキサゾールの予防的投与を受けている患者）
- 最終同定および感受性検査前の血液培養でグラム陽性菌に対する培養陽性
- ペニシリン／セファロスポリン耐性肺炎双球菌またはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の定着が既知
- 低血圧を伴うかまたは病原体が特定されていない敗血症性ショック

耐性グラム陽性菌感染が同定されない場合および臨床的に適切である場合（上記参照）、バンコマイシンは2～3日で投与を中止する。

リネゾリド、キヌプリスチン／ダルフォプリスチンおよびダプトマイシンは、特に、確定されたバンコマイシン耐性菌感染症あるいはバンコマイシンが選択肢にあがらない患者で使用されると考えられる。次の警告が適用される。

- ダプトマイシンを肺炎に使用してはならない。
- いずれも、発熱および好中球減少の患者に対する経験的初期治療薬として検討されたことはない。
- これら薬剤の投与によって、重大な毒性が発現する可能性がある（リネゾリドによる血液毒性、キヌプリスチン／ダルフォプリスチンによる筋骨格痛症候群、ダプトマイシンによる筋肉炎）。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

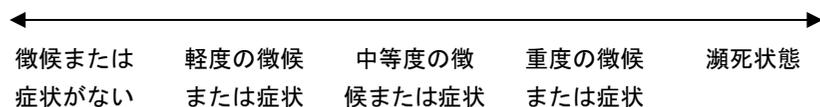
リスク評価原資料

MASCC-リスクスコアを利用

- 視覚的アナログスコアを用いて、初診時の疾患負荷を推定する。徴候または症状がない、軽度の徴候または症状がある場合、スコアは 5 点となり、中等度の徴候または症状がある場合のスコアは 3 点となる。これらは、相互排他的である。重度の徴候または症状あるいは瀕死状態は点数評価されない。
- 患者年齢、病歴、現在の臨床所見および医療施設（発熱が生じたときに入院か外来か）に基づき、モデルに含まれる他の因子をスコア評価し、それらを総計する。

疾患による負荷

受診時における患者の病状はどの程度か。



全ての併存症を考慮して、疾患による負荷を推定する

MASCC リスクスコア／モデル¹

特 徴	ウエイト
• 疾患による負荷	
> 徴候または症状がない	5
> 中等度の症状	3
• 低血圧がない	5
• COPD がない	4
• 真菌感染症歴のない固形癌 または血液悪性疾患	4
• 脱水症状がない	3
• 外来患者	3
• 60 歳未満	2

TALCOTT リスク評価²

高リスク：

第 1 群：入院中に発熱および好中球減少が発現した患者

第 2 群：受診時に併存症を認めた外来患者（血行動態不安定性、臨床的出血、呼吸不全、精神状態の変化または新規神経症状の出現、脱水）

第 3 群：受診時に癌がコントロールされていない外来患者（新たに腫瘍の治療が行われた、新たに再発した、難治性または持続的な白血病、または進行性疾患）

低リスク：

第 4 群：受診時に併存症またはコントロールのつかない癌を認めない外来患者

¹ Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EJ et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. J Clin Oncol 2000; 18(16): 3038-51

² Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med 1988; 148: 2561-68.

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

補助療法

限られた経験に基づいたものではあるが、これらの介入の有効性を示唆するデータがある。

- G-CSF/GM-CSF（カテゴリー2B）を、以下の臨床状況でにおいて考慮できる。
 - 肺炎
 - 侵襲性真菌感染症
 - 進行性感染症（タイプによらない）
- 証明されているあるいはほぼ確実と思われる侵襲性真菌感染症に対する抗真菌薬併用投与¹
- 顆粒球輸注（カテゴリー2B）
 - 侵襲性真菌感染症
 - 適切な抗菌剤に反応しないグラム陰性桿菌感染症
- 静注イムノグロブリン
 - サイトメガロウイルス肺炎（ガンシクロビルとの併用）
 - 重大な低グロブリン血症患者に対して IgG 静注を考える（カテゴリー 2B）

¹ 併用療法の臨床的有用性は、表明されていない。

¹ 併用療法の臨床的有効性は証明されていない。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

ガイドライン更新事項の要約

- (FEV-2) 初期治療の内服抗生物質併用療法に・を追加し、キノロン予防的投与が用いられている場合には推奨レジメンを使用してはならないと記した。
- (FEV-5~FEV-9) 提案される初期経験的投与方法のところに、発熱性好中球減少患者全員に対して、広域抗生物質を投与するという記述を追加。
- (FEV-5) 副鼻腔／鼻経路を改訂：
 - ▶ アムホテリシン B 液剤±糸状菌感染が疑われる場合、侵襲性糸状菌感染症用の抗真菌薬。真菌が確認されたら、標的抗真菌剤。
 - ▶ 耐性糸状菌には併用療法を考える（すなわち、アムホテリシン B 製剤＋ポリコナゾールまたはカスポファンギン）（カテゴリー2B）
 - ▶ 眼窩周囲に蜂窩織炎が認められた場合、バンコマイシンを追加。
- (FEV-6) 腹痛の列、C.ディフィシレが疑われる場合、メトロニダゾールを追加することを追記する。
- (FEV-6) 下痢の列、評価のセクションに・を2個追加し、冬季にロタウイルス培養を考える、および同種移植が行われた場合アデノウイルス培養を考えると記載。ロタウイルスが陽性の場合の接触隔離も追記。
- (FEV-8) 肺浸潤、評価に血清中ガラクトマンナンおよびβグルカン測定を追加。
- (FEV-9) 中枢神経系の列、以下を追加した一経験的治療には、CSFに移行しやすいβラクタム剤＋バンコマイシンが含まれていなければならない（セフェピム、セフトジジム、メロペネム、メロペネムが使用できない場合イミペネム）。
- (FEV-12) 確定された感染症。感染症確定例全員に、感染症科受診が強く推奨される。
- (FEV-17) に新たな脚注を追加。推奨される抗糸状菌薬、ミカファンギン（カテゴリー1）、カスポファンギン、ポリコナゾール、イトラコナゾールおよび低用量アムホテリシン B または液剤など。

原稿

この原稿は、新規更新されたアルゴリズムに対応するように改訂中である。

NCCN のコンセンサスカテゴリー

カテゴリー1：高いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で、NCCN 内のコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3：推奨が適切であるという点で、NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨は全てカテゴリー2A である。

概要

好中球減少は、以前より、化学療法中の癌患者における感染症発症の最大危険因子として認められてきた。好中球減少の癌患者における感染合併症を予測・予防・管理するための有効な戦略が次々に導入され、転帰が改善された¹⁻¹³。現在、急性白血病患者または幹細胞移植患者が好中球減少中に感染症のため死亡するという事は希である。現行 NCCN 臨床ガイドラインは、発熱および好中球減少の管理について日々の問題の多くを取り扱っており、進歩し続ける臨床管理の向上を反映している。

このガイドラインは、個々の患者を慎重に評価し、感染症の種類、治療環境、抗菌剤感受性パターン、好中球減少の基礎原因および予想される

好中球回復時間を理解した上で適用すべきである。好中球減少患者に対する感染症管理は新しい病原体の出現、抗菌剤耐性菌の出現および患者感染症リスクの分類改善によって絶えず変化していく。

しかし、好中球減少のない患者においても感染合併症はよくあることで、重篤化する場合も多いことは明白であり、臨床医はいつでも速やかに確認・治療ができなければならない。したがって、これらの NCCN ガイドラインでは、発熱および好中球減少、好中球減少の有無によらず、癌治療を受けている患者でよくみられる各種感染症に対する現行の管理手段も記載されている。

問題の範囲

顆粒球が欠乏すること、外被、粘膜または粘膜繊毛バリアが破壊されること、重症疾患および抗菌剤使用に伴い固有の微生物細菌叢が変化することによって、好中球減少症患者は感染症に罹りやすくなる。好中球減少が生じていても、感染症の徴候および症状はみられないまたは潜在している場合が多いが、発熱は、非特異的ではあるが、依然として早期にみられる徴候である¹。発熱する患者の約 48%~60%以上で、感染症が発症または潜在している¹⁴。好中球数が 100/mm³未満の患者のほぼ 10%~20%以上で、血流感染症が発症すると考えられる²。主な感染部位は消化管（すなわち、口、咽頭、食道、大腸・小腸および直腸）、副鼻腔、肺および皮膚である。

発熱および好中球減少発現後早期に生じる初期感染症の原因病原体は、主に細菌であるが、その後は、抗生物質耐性菌、酵母菌、その他の真菌およびウイルスによる感染症が生じることが多い。現在、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、ビリダンス群連鎖球菌および腸球菌が主要なグラム陽性病原体である。大腸菌、クレブシエラおよび緑膿菌が、最もよくみられる初期の発熱を引き起こすグラム陰性病原体である。時に、単純疱疹ウイルス（Herpes simplex virus: HSV）、呼吸器多核体（Respiratory syncytial virus: RS）ウイルス、パラインフルエンザなら

びに A および B 型インフルエンザも初期感染を引き起こすことがある。好中球減少発現後、遅れて、特に胃腸粘膜炎の結果、カンジダ属感染症が生じることもある。アスペルギルス属およびその他糸状菌は、好中球減少症が遷延する患者または移植片対宿主病の治療に対してステロイド投与が行われている患者における発症および死亡を引き起こす重大な原因である。好中球減少中の発熱時に確認された感染症によって死亡することは少なく、ほとんどの感染症関連死は、その後の好中球減少経過中に生じた感染症に起因する¹⁵。

定義

発熱および好中球減少に対する正確な定義は、施設によって僅かに異なる。しかし、一般的に、これら臨床ガイドラインで用いられる定義は、米国感染症学会および米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）が発熱および好中球減少に対する抗菌剤治療を評価するために作成した定義と一致する³。単回測定体温が口腔温で 38.3°C 超、または 1 時間以上にわたり 38.0°C 以上を示し、明白な原因がみられない場合が「発熱」と定義されている。まれではあるが、好中球減少症ならびに感染症の徴候または症状（すなわち、腹痛、重度粘膜炎、直腸周囲痛）があり、発熱のない患者は、活動性感染症に罹患していると考えべきである。同時にコルチコステロイドが投与されることによって、発熱反応および感染症の局所症状が鈍くなっている可能性もある。

40 年以上前に行われた試験から、好中球数が 500/mm³ 未満に減少すると（この状態が好中球減少症と規定される）、感染率が上昇することが示されている^{2,16}。感染症の発生頻度および重症度は好中球数に逆比例し、重症感染症および血流感染症のリスクは好中球数が 100/mm³ 未満の場合に最大となる。好中球数の減少速度および好中球減少症の持続期間も決定的な因子である。これら後者 2 つの側面は、骨髄予備能を示すパラメータであり、感染症重症度および臨床的転帰と大いに相関する。

初期評価

初期評価では、感染部位および病原体を特定することならびに感染症関連合併症発症リスクを検討することに焦点を当てる。速やかに部位特異的な病歴聴取および理学検査を行い、診察後直ちに培養を行い、経験的抗生物質投与を開始する。発熱および好中球減少のある患者において、感染症好発部位（消化管、鼠径部、皮膚、肺、副鼻腔、耳、膣周辺、直腸周辺、血管内アクセスデバイス部位）を徹底的に調べる。その他、考慮すべき重要な既往所見として、主要な併存症、薬物療法、前回化学療法剤投与からの経過時間、最近の抗生物質投与、家族からの感染症曝露などが挙げられる。

初期臨床検査／放射線検査では、分画を伴う全血球計算、血小板、血中尿素窒素、クレアチニン、電解質、血清中総ビリルビン、肝酵素値および腎機能検査などを行う。症状によっては、酸素飽和および尿検査を考える。胸部 X 線検査は、呼吸器症状を有する患者全員に行うべきであるが、肺感染症を有する好中球減少患者では、X 線検査所見がみられない場合もある¹⁷。ベースラインにおける臨床検査データは、支持療法計画を立て、患者の感染リスクを検討し、将来的な治療および感染症に伴う毒性をモニターする上で不可欠である。

培養

培養標本は、診察中または終了直後に採取する。血液サンプル 2 個または最低 20~40mL の血液を用いて培養する。培養における決定的要素は血液量であることで専門家全員が合意しているが、末梢静脈と静脈アクセスデバイス（Venous access devices: VAD）両方からの採血を推奨することについては、依然として議論のあるところである。一部の専門家は、末梢静脈および VAD の両方から血液培養を行うように推奨している¹⁸。この取り組みは、VAD が感染源か否かを明らかにする上で有用であると考えられる。カテーテルおよび静脈由来の血液培養陽性判定時間の比較は、カテーテル関連血流感染症を特定する上で有用であると考えら

れる¹⁹。定量的血液培養は、金銭的理由から日常的には推奨できないものの、血流感染症の原因としてのVADの役割を評価する上で有用だと考えられる^{20,21}。しかし、培養にはVAD由来の血液だけが必要であり、末梢静脈血培養を行う必要はないとする専門家もいる¹⁹。メタ解析から、VADを有する癌患者において、2カ所を培養することの臨床的有用性がほとんどないこと、VADが留置されている場合、患者の末梢静脈穿刺を行なうのが困難なことが示されている²²。委員会は、血液培養において最も重要な因子は培養する血液の容量であるということでコンセンサスに達してはいるが、末梢部および中心部双方に由来する培養を行う必要があるかどうかについては依然として明らかでない。

病変または臨床的徴候および症状がみられない場合、前鼻孔、咽頭口腔部、尿、便および直腸のルーチン培養が有用となることは少ない。感染症だと思われる下痢便については、クロストリジウム・ディフィシルの検査を行うべきである。尿路感染症症状は尿検査および培養によって検討する。血管アクセス部位感染症は培養し、新たなあるいは診断未確定の皮膚病変については、生検ならびに微生物学および病理学的検討を行うことも考えること。粘膜または皮膚病変のウイルスを培養することによって、HSV感染症を特定できると考えられる。呼吸器ウイルス感染症の症状を有する患者では、冬季およびそのような感染症の局地的大流行中には、鼻咽頭分泌物のウイルス培養および迅速ウイルス抗原検査が役に立つ^{23,24}。

初期の抗生物質経験的投与

感染症管理の基本は、発熱および好中球減少のみられる患者に抗生物質の経験的投与を行うことである。現在利用できる診断検査には、発熱の原因が微生物によるもので、他の感染以外の原因によるものではないということを確認または否定できるだけの十分な迅速さ、感度または特異性がないため、経験的投与が必要である。好中球減少症の患者全員に、感染症の徴候（すなわち、発熱）がはじめてみられたところで、速やかに広域スペクトル抗生物質の経験的投与を行う。これは、重篤な感染症

に罹患した患者に対して、治療が遅延することによる死亡を回避するために行われる^{3,15}。多くの有効性の高い抗生物質レジメンが利用可能であり、推奨レジメンは、無作為化臨床試験結果によって裏付けられているものが多い。

初期治療の選択では、以下の要素を考慮する。

- 感染を引き起こす可能性が最も高い微生物
- 感染していると考えられる部位
- 局所から単離された病原体の抗生物質感受性
- 患者の感染リスク評価
- 広域スペクトル抗菌剤活性の重要性
- 臨床的不安定性を示す証拠（低血圧など）
- 患者の薬物アレルギー
- 臓器機能不全
- 抗生物質による治療歴

多くの抗生物質レジメンがこれら感染症管理に効果を発揮するが、初期抗生物質レジメンを慎重に選択することによって、有効性が増大し、有害作用が抑制されると考えられる。

推奨されるアプローチ

委員会は、大規模無作為化比較臨床試験の結果に基づき、発熱性好中球減少症に対する初期治療として、以下のアプローチが適切であると考えられる^{1,3,15}。最初のアプローチは、カルバペネム（イミペネム-シラスタチン）、メロペネムまたは広域スペクトル抗緑膿菌セファロsporin（セフトアジジム〔カテゴリー2B〕またはセフェピム〔カテゴリー1〕）の静注単独投与（カテゴリー1）である^{4,25-27}。ピペラシリン/タゾバクタムが有効な単独投与薬剤であることを示す証拠も得られているが、現在のところ、その証拠レベルはカテゴリー1の推奨を正当化するほど十分なものではない。ただし、これを推奨するだけの十分な臨床経験はある^{2,28-30}。ピ

ペラシリン／タゾバクタムの静注単独投与が初期治療に用いられた場合、ガラクトマンナン測定が妨げられると考えられる。抗生物質感受性に变化が生じているため、単独投与を開始する前に、施設内細菌感受性検査を行うべきである。最近の試験から、一部のグラム陰性菌（緑膿菌など）にセフェピムおよびセフトジジム耐性の発現していることが示唆されて、単独投与を処方する前に、そこでの感受性パターンを知る必要のあることが強調される^{29,31-33}。

2番目のアプローチは、(1) アミノグリコシド＋抗緑膿菌ペニシリン（一部にβラクタマーゼ阻害剤を併用）または広域スペクトル抗緑膿菌セファロスポリン^{28,34,35}または(2)シプロフロキサシン＋抗緑膿菌ペニシリン³⁵による2剤併用静注投与（カテゴリー1）である。

アミノグリコシドには、固有の腎および聴毒性リスクがある。これらの毒性によって、慎重なモニタリングおよび頻回な再評価が必要になるが、1日1回のアミノグリコシド投与によって腎毒性は軽減されることが考えられる³⁶。アミノグリコシドの1日1回投与は、髄膜炎または心内膜炎の場合は、回避すること。ただし、この推奨に関しては、見解の相違がある³⁷⁻³⁹。

緑膿菌感染リスクの高い患者の場合（すなわち、緑膿菌感染症あるいは壊疽性膿瘡の病歴がある）、施設内で利用できる最も活性の高い抗緑膿菌剤を用いた初期2剤併用療法が考えられる場合もある。

3番目に推奨されるアプローチが、特定の適応症に対して、単独投与または2剤併用投与に静注バンコマイシンを追加するというものである。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ほとんどのコアグラゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性ビリダンス群連鎖球菌および腸球菌ならびにコリネバクテリウム・ジェイケイアムによってβラクタム耐性グラム陽性感染症が引き起こされる頻度が増大したため、バンコマイシンの分別ある使用が支持されるようになった。

好中球減少中に、感染症関連合併症を発症するリスクが低いと考えられる患者には、シプロフロキサシン＋アモキシシリン／クラバン酸の経口併用投与（カテゴリー1）が、静注単独投与に代わる有効な治療法となる^{5,6,40-42}。ペニシリンアレルギーのある低リスク患者には、経口シプロフロキサシン＋クリンダマイシンが適している^{6,41}。低リスクは、様々な研究班によって、様々に規定されている。いくつかの小規模試験において、経験的単独経口投与方法としての高用量シプロフロキサシンまたはオフロキサシン（この異性体はレボフロキサシン）の有効性が検討された。しかし、発熱および好中球減少のある低リスク患者へこれらフルオロキノロンをルーチンに単独投与することを支持する証拠は現在のところ得られていない^{7-9,43}。委員会は、経口フルオロキノロン単独投与が広く使用されていることを認めているが、シプロフロキサシンではグラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、ビリダンス群連鎖球菌）に十分対応できないことおよびレボフロキサシンでは緑膿菌に十分対応できないことを懸念している⁴²。

経験的バンコマイシン投与

発熱および好中球減少の患者に、バンコマイシンを経験的使用することについては、かなり議論のあるところである。臨床的には、グラム陽性菌によって引き起こされた感染症のごく一部は劇症で、適切な抗生物質が即座に投与されなければ、患者がたちまち死に至る可能性があるということは懸念されてきた。しかし、欧州がん研究・治療機構による大規模な前向き無作為化試験からは、成人に対する経験的バンコマイシン投与による真の臨床的有用性は示されなかった⁴⁴。この試験からは、経験的バンコマイシン投与によって発熱日数は短縮されるが、生存期間の延長はえられないことが報告された。また、経験的バンコマイシン投与によって腎毒性および肝毒性の発現頻度が増大することも示された。しかし、小児における発熱および好中球減少に関する前向き無作為化試験からは、バンコマイシン経験的投与の有用性が報告されている⁴⁵。

バンコマイシンをむやみに使用することにまつわる最大の懸念は、バン

コマイシン耐性菌、特バンコマイシン耐性腸球菌の出現である⁴⁶。一部の臨床施設ではめったに生じないバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が最近報告されたことは大いに懸念され、思慮分別のあるバンコマイシン使用を行う必要のあることが強調される⁴⁷。バンコマイシン耐性の増加は、一般的に、入院患者におけるバンコマイシンの過剰使用によって生じたものである。バンコマイシン耐性の蔓延を抑止するため、ガイドライン委員会は開業医に対して、米国疾病予防管理センターの院内感染制御諮問委員会勧告を採用するように勧めている⁴⁸。バンコマイシン耐性菌のリスク増大のため、重篤なグラム陽性菌感染リスクの高い患者に限り、経験的バンコマイシン投与を考えるべきである。バンコマイシンを発熱および好中球減少に対する初期治療でルーチンに加える要素と考えるべきではない。

以下の臨床状況では、初期バンコマイシン投与が正当化されると考えられる。

- 患者に、重篤で臨床的に明白なカテーテル関連感染症が存在する。これら感染症の多くは、コアグラゼ陰性ブドウ球菌分離株によって引き起こされ、これは高度のβラクタム抗生物質耐性を有する⁴⁹。
- 最終同定および感受性検査前に、患者血液培養からグラム陽性菌が検出されている。
- βラクタム耐性肺炎球菌またはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の定着が分かっている。
- 患者は以前にシプロフロキサシンまたはトリメトプリム/スルファメトキサゾールの予防的投与を受けていた。これら薬剤はいずれもグラム陽性菌感染症リスクを増大させる^{50,51}。これら薬剤は、グラム陰性桿菌に対して広域のスペクトルを有し、グラム陽性菌に対する活性は限られていることから、そのような細菌による胃腸への定着、引き続いての感染が生じうる^{49,52}。しかし、グラム陽性菌に対する活性が強化された新規フルオロキノロン（モキシフロキサシン、ガチフロキサシンなど）が予防的投与された場合、そのような定着が生じるか否かは明かでない。ゆえに、新規フルオロキノロン予防的投与が行われた

場合のバンコマイシン使用については、何とも言えない。

- 病原体が同定されていない患者において、低血圧または敗血症性ショックが生じる。

経験的バンコマイシン投与は、これら状況において考慮されると考えられるが、開始後2~3日で投与について再検討するべきである。耐性グラム陽性菌が検出できず、臨床的に適切な場合、経験的バンコマイシン投与は中止すべきである。好中球減少患者では、重度粘膜炎の存在が、ビリダンス連鎖球菌敗血症リスクになると考えられるが、現在推奨される単独投与（セフェピム、イミペネムおよびピペラシリン-タゾバクタムなど）によって優れたグラム陽性適用域が示され、粘膜炎が存在しても、バンコマイシンを追加する必要はないように思われる^{27,53}。

リネゾリド、ダプトマイシンおよびキヌプリスチン／ダルフォプリスチン

キヌプリスチン／ダルフォプリスチン、リネゾリドおよびダプトマイシンは多くのグラム陽性菌およびバンコマイシン耐性菌に有効性を示す^{54,55}。委員会は、これら3剤の使用を、バンコマイシン耐性菌によって引き起こされた感染症、あるいはバンコマイシンが選択肢とならない患者に限るよう推奨している。現在、発熱および好中球減少に対する日常的な経験的治療において、これら3剤の使用を裏付けるデータはない。

リネゾリドは、バンコマイシン耐性腸球菌感染症治療における大黒柱となった⁵⁶⁻⁵⁸。しかし、好中球減少患者における有効性データは限られたものでしかない⁵⁷。リネゾリドに対する耐性はめったに生じないが、骨髓機能が低下した患者に対しては、リネゾリド長期使用に伴う骨髓毒性のため、慎重に投与する必要がある。リネゾリドは、呼吸器を装着された患者のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎の治療に使用できる⁵⁹。

ダプトマイシンは、ほとんどのグラム陽性菌に有効であるが、肺組織へは浸透しにくいいため、肺炎治療に使用してはならない。ダプトマイシン

は、一部のグラム陽性菌感受性株によって引き起こされた皮膚および皮膚構造物の合併感染症に適用される^{60,61}。

キヌプリスチン/ダルフォプリスチンは、耐性出現および本剤による筋骨格症状のため、その使用が限られている。

臨床的に不安定な患者に対する初期経験的治療

発熱および好中球減少があり、臨床的に不安定な患者は死亡率が高いため、委員会は広域スペクトル薬の併用、たとえば、カルバペネム、アミノグリコシドおよびバンコマイシンなどを用いた初期治療を推奨している。

しかし、この広域抗生物質カクテルの内容については、局所感受性パターンを考慮すべきである。緑膿菌定着または侵襲性疾患の既往がある患者には、抗緑膿菌βラクタム（セファロスポリンまたはペニシリン）＋アミノグリコシドまたはシプロフロキサシンの2剤併用療法を施行するというのも、一部の専門家から提案されている。

リスク評価

患者は、リスクモデルに基づく確認された臨床予測規約または臨床試験選択資格に由来する基準を用いて^{6,10,11,13,41,63-65}、高リスクまたは低リスク群のいずれかに分類される^{10-13,40,41,62,63}。リスク評価では、好中球減少患者が発熱中に重篤な合併症を発症する確率予測が試みられる。重篤な合併症リスクの低い患者が、いままでのような入院施設以外の施設で治療を安全に受けることができるか、初期の経験的抗生物質投与で内服剤を使用できるかを判断する上でも、リスク評価は役に立つ。

リスク評価は初期評価の一環として実施すべきである。臨床的予測ルールとして、主に Dana-Farber/Partners 癌治療からの患者を利用して、Talcott らが作成した分類システムと多国間癌支持療法学会（Multinational

Association of Supportive Care in Cancer: MASCC）によって実施された国際試験が挙げられる。

先述の2つの臨床的予測ルールはいずれも好中球減少期間を考慮していないが、委員会は好中球減少の期間が発熱中の合併症発症リスクに影響を及ぼし、リスク評価において考慮すべき重要な因子であることを認めている。

好中球減少期間とリスク

数十年間に渡り、臨床医は好中球減少の程度と持続期間を患者リスクに対する重大な決定子とみなしてきた。好中球絶対数（Absolute Neutrophil Count: ANC）と感染症発症頻度との関係が証明されたところで、好中球増加が転帰に及ぼす重要性が明らかになった。Bodey による最初の試験では、はじめ好中球数が $100/\text{mm}^3$ 未満で、感染発症直後の1週間に変化がみられなかった患者における致死率は最も高く（80%）、一方好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満で開始し、 $1000/\text{mm}^3$ 以上に増加した患者における致死率は27%であった¹⁶。以来、多数の臨床試験から、抗生物質レジメンに対する有効率が、発熱中の好中球数の動向によって大きく影響されることが報告されてきた。ある試験における全般有効率は、初期好中球数が増加した場合が73%であったのに対して、減少または不変の場合は43%であった（ $P < 0.00001$ ）⁶⁶。当初、重大な好中球減少（すなわち、 $\text{ANC} < 100/\text{mm}^3$ ）であったが、回復した患者における有効率は67%であったのに対して、重大な好中球減少症のままであった患者では僅かに32%であった（ $P < 0.0001$ ）。1988年、Rubin らは、原因不明の発熱がみられた患者における経験的抗生物質投与に対する反応およびその他重要な臨床的転帰に及ぼす好中球減少期間の影響を検討した試験を国立癌センターから公表した⁶⁷。好中球減少の期間が7日未満の患者における初期抗生物質投与に対する有効率が95%であったのに対して、好中球減少が14日間を超えた患者では僅かに32%であった（ $P < 0.001$ ）。しかし、好中球減少期間がその間の7~14日間であった患者における有効率は79%であった⁶⁷。

骨髄の回復が、発熱性好中球減少症発症中の転帰に影響を及ぼすきわめて重要な因子であることは明白である。一部の患者群（たとえば、多サイクルの骨髄抑制化学療法を受けた患者、骨髄転移が既知の患者、骨盤、脊椎または長骨に放射線治療を受けた患者）では、骨髄の回復遅延が予想されるかもしれない。ほとんどの固形癌患者で、好中球減少の持続期間は 7 日未満から 10 日間であり、リスクははるかに低い。いくつかの試験から、臨床医は好中球減少持続期間を正確に予測できることが証明されている。低リスク患者に対する抗生物質の経口投与と静注投与を比較する前向き無作為化試験において、好中球減少の推定持続期間が選択基準に用いられたが、臨床医の推定は 8 割以上の場合において正確であった^{40,68}。

菌血症患者における予後予測因子

Elting らによって、発熱性好中球減少症患者における菌血症の関連組織浸潤の有無およびサイズに基づく分類システムが組み立てられた⁶⁹。複雑な菌血症は、肺、肝および脾、腎、結腸、骨および関節、静脈および心、髄膜、壊死を伴う軟部組織または 5cm 超の皮膚/軟部組織/創傷/蜂窩織炎に関連する。単純な菌血症は、組織浸潤が少ない（細菌尿、耳炎、咽頭炎、5cm 未満の軟部組織）。菌血症に伴う複雑な感染症の生存期間に対する予後予測的意義は劇的であった。21 日後、複雑な感染症患者の 20% が死亡したのに対して、単純な菌血症患者では僅かに 5% であった ($P < 0.0001$)。重大な好中球減少を示す単純菌血症患者における抗生物質の有効率は、複雑な菌血症患者と比較してはるかに高かった (94% 対 70%, $P < 0.0001$)。初期抗生物質レジメンに対する反応および最終予後は、白血病患者（ショックのため受診または血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満の患者）において低下した。単純菌血症患者における解熱までの時間中央値は、複雑な菌血症患者の 50% であった (2.5 日対 5.3 日, $P < 0.0001$)⁶⁹。これらの試験また他の試験に基づいて、発熱性好中球減少の発症後まもなく、臨床基準を用いて菌血症患者を高リスク層と低リスク層に分類することができる。これらの基準を組み合わせて、経験的抗生物質投与について検討するリスク調整した臨床試験に組み入れる患者を選択してきた

5-8,10,40,41,68,70-73。

初期の前向き試験から、そのような患者は最初に病院、外来または自宅で診察され、広域抗生物質の静注、静注/内服逐次投与、または内服治療によって治療が行われてきた。委員会は、低リスク患者の規定に、最低でも 2 つの確認済み代替ツールが利用できることを認めている。しかし、低リスク患者に対する安全で有効な管理を裏付ける最適の証拠は、公表された無作為化臨床試験でしか得られない^{5,40,41,71}。必要な基礎構造を備えた施設だけで、できれば臨床試験の一環として、外来での低リスク患者治療が行われるべきである。

侵襲性真菌感染症治療のための抗真菌剤

侵襲性カンジダ症

癌患者でみられる最も侵襲的な真菌感染症はカンジダ属またはアスペルギルス属によって引き起こされるため、委員会はこれら病原体の治療に限定して勧告を行っている。カンジダ属は、米国での院内血流感染症における 4 番目に多い病原体である⁷⁴。カンジダ血症による粗死亡率は 30% ~ 60%、寄与死亡率は 30% と推定されている。

カンジダアルビカンスは、カンジダ属の中で血液から分離される頻度が最も高い。カンジダアルビカンス以外のカンジダ属の比率は施設によって異なるが、増大しているように思われ、一部の医療センターにおける血流分離株の約 50% を占めうる。カンジダ・クルセイはほとんどがフルコナゾールに耐性を示し、カンジダ・グラブラタ分離株では、フルコナゾール感受性が低下している場合が多い。

好中球減少がある患者とない患者の双方に対するカンジダ血症治療において、静注フルコナゾールとアムホテリシン B を比較した試験から、両レジメンは同等に有効であるが、フルコナゾールの方が毒性が少ないことが明らかになった⁷⁵⁻⁷⁷。カンジダ血症を有する非好中球減少患者において、バリコナゾールは同様の有効性を示すが、アムホテリシン B 一

ルコナゾールの逐次投与と比べて腎毒性が低かった⁷⁸。バリコナゾールも、カンジダ血症治療に十分受け入れられる代替薬である。

エキノカンジン（カスポファンギンおよびミカファンギンなど）は、アゾール耐性分離株を含むカンジダ属に対して殺菌作用を示す⁷⁹。侵襲性カンジダ症成人患者において、カスポファンギンと従来のアムホテリシンBの比較が行われた⁸⁰。治療を意図とした応用試験の分析から、カスポファンギンの有効性はアムホテリシンBとほぼ同じで、有効率はカスポファンギンで73.4%、アムホテリシンBで61.7%であることが示された。カスポファンギン投与患者では臨床的有害事象、腎毒性および薬物関連毒性による早期投与中止が有意に少なかった。

好中球減少患者におけるカンジダ属によって引き起こされた重篤な感染症に対して、委員会は、アムホテリシンBと同等の有効性を示し、優れた安全性プロファイルを有するという理由から、カスポファンギン(70mgの負荷用量に引き続き50mgを連日投与)を推奨している。カスポファンギンは、臨床的に不安定な患者、カンジダ・グラブラタおよびカンジダ・クルセイによって引き起こされた血流感染症患者、アゾール予防的投与を受けていながらの突破的なカンジダ感染症患者を含むカンジダ血症患者に推奨されている。

は、有効性がほぼ等しく、毒性の低い代替治療薬があるため、デオキシコール酸アムホテリシンBがカンジダ症の一次治療に使用される頻度は低い。通常のアムホテリシンBが使用される場合（侵襲性カンジダ症の場合、0.7mg/kg/日の静注が一般的）、高窒素血症を抑制するため、生理食塩水（平均サイズの成人において0.5~1L）を用いて前もって水分補給を行うことを提案する。心または腎に著明な機能不全がある患者には、生理食塩水による水分補給は適切でないかもしれない。点滴注射中の副作用のある患者には、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、メペリジンや制吐剤の前投与を考える。点滴中注射中の副作用および腎毒性は、アムホテリシンBを標準的な2~4時間の連日点滴投与ではなく連続24時間持続注入することによって抑制されることが考えられる⁸¹。電解質の

喪失が予想され、アムホテリシンB中止後もしばらく持続する可能性がある。そのため、適切な電解質モニタリングおよび補充が必要である。腎毒性および電解質平衡異常の問題の多くは、アムホテリシンBの液剤を使用することによって緩和されると考えられる^{82,83}。

侵襲性アスペルギルス症

長期および持続性の好中球減少はアスペルギルス症に対する決定的な因子である⁸⁴。しかし、現在、同種造血幹細胞移植（Hematopoietic stem cell transplant: HSCT）患者における侵襲性アスペルギルス症例は、ほとんどが好中球減少期ではなく、移植後に生じており、GVHDに対する免疫抑制治療が最大の危険因子となっている⁸⁵⁻⁹¹。

侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした無作為化オープン投与試験において、初期治療薬としてのポリコナゾールと従来型アムホテリシンBとの比較が行われた⁹¹。評価可能な277例において、ポリコナゾールはアムホテリシンBより有効性に優れ（奏功率はそれぞれ51%対32%）、12週間後の生存率も改善した（それぞれ71%対58%）。本試験から、侵襲性アスペルギルス症が証明された、あるいは疑われる患者に対してポリコナゾールを一次治療薬として使用することが強く裏付けられる。

カスポファンギンが、標準的抗真菌薬に反応しない侵襲性アスペルギルス症患者および標準的治療に不耐な患者に対するサルベージ療法剤として検討された。ほとんどが血液悪性疾患患者あるいは同種HSCT患者であった。83例中37例（45%）から、カスポファンギン治療に対する有望な反応が観察され、内訳は肺アスペルギルス症の64例中32例（50%）および播種性アスペルギルス症の13例中3例（23%）などであった⁹²。エキノカンジンは、侵襲性アスペルギルス症の初期単独投与と薬剤としての検討が行われておらず、そのため、このような状況での適用は推奨されない。

抗真菌薬併用療法はおおいに注目されている。たとえば、エキノカンジンと抗アスペルギルス活性を有するアムホテリシンB製剤またはアゾールとの組み合わせなどで、これらはin vitro試験や動物試験に基づいてお

り、臨床データは限られたものでしかない。同種 HSCT 患者における侵襲性アスペルギルス症に対するサルベージ療法に関する極めて小規模な後ろ向き解析において、Marr らはポリコナゾール+カスポファンギンの方がポリコナゾール単独よりも生存期間の面で優れていることを報告した⁹³。侵襲性アスペルギルス症に対する初期またはサルベージ療法に併用療法を用いている施設もあるが、委員会は侵襲性アスペルギルス症に対する併用投与データベースはまだ初期のものではあるが、有望なものと考えている（カテゴリー2B）。侵襲性アスペルギルス症における併用投与の有用性を明確に証明するには、併用投与と単独投与を比較する無作為化試験が必要である。

侵襲性糸状菌感染症が疑われる（ただし、確認されていない）患者において、診断が確定する前に抗真菌薬を早期予防的に投与する価値はある。たとえば、長期の好中球減少（10 日以上）、発熱および CT スキャンで新規肺病変を認める患者には、早期予防的投与が必要である。アスペルギルス属は、免疫不全状態の癌患者における侵襲性糸状菌感染症のほとんどの原因となっている。最近の重大な傾向として、一部施設において、ポリコナゾール使用頻度が高い場合に侵襲性接合菌症が頻発することが挙げられる⁹⁴⁻⁹⁶。接合菌症の可能性は、組織標本で幅広の無隔菌糸が示される場合に疑うべきで、これは銀染色よりも H&E 染色でより明白に明視化されることが多い。ポリコナゾールは接合菌類に対する活性が弱いため、接合菌症が疑われるまたは確認された場合、アムホテリシン B 液剤（5mg/kg/日以上）を用いるべきである。開発中の第二世代アゾール製剤のポサコナゾールは、接合菌症のサルベージ療法剤として有望であることが分かっている⁹⁷。

頻度の低い糸状菌感染症として、フザリウム属、セドスポリウム属およびアムホテリシン B に不定または完全な耐性を示す dark-walled mold が挙げられる。加えて、*Aspergillus ferreus* が、癌患者における侵襲性アスペルギルス症をまれに引き起こすことがあり、アムホテリシン B に耐性を有することは注目に値する⁹⁸。日和見糸状菌のスペクトルの広さおよび抗真菌剤に対する感受性の違いから、可能であれば、培養診断を確立

する必要性が強調される。

持続性の好中球減少性発熱における経験的抗真菌剤投与

好中球減少患者では侵襲性真菌感染症リスクが高いということが以前より知られており、臨床検査および培養にはこれら感染症を早期に発見できるだけの十分な感度がないため、広域抗菌剤に反応しない持続性の発熱性好中球減少には経験的抗真菌剤投与が行われる⁹⁹。経験的抗真菌剤投与を用いるという概念は 1970 年代および 1980 年代に確立され、フルコナゾール予防は開始されていなかったため、もっぱら従来のアムホテリシン B を用いた潜在性侵襲性カンジダ症の早期治療であった。アムホテリシン B は、その毒性のため、全般的予防としてではなく、難治性好中球減少性発熱に対する経験的投与に用いられた。1990 年代、急性白血病の高リスク患者および HSCT 患者においてフルコナゾールが予防薬として広範に使用され、好中球減少性発熱に対する経験的抗真菌治療では、もっぱらフルコナゾールからアムホテリシン B へと切り替えられ、抗真菌スペクトルが広がり、糸状菌まで含まれるようになったが、毒性の増大という犠牲が払われた。カンジダ属およびアスペルギルス属に活性を有する（また、従来のアムホテリシン B より毒性が有意に抑制された）アムホテリシン B の液剤、新規アゾールおよびエキノカンジンが市販されるようになり、多くの施設で、急速にこれら薬剤が予防的に投与されるようになった（抗真菌薬予防的投与のセクションを参照）。抗糸状菌薬が予防的投与されている患者において、好中球減少性発熱が持続することだけに基つき、経験的に抗真菌レジメンを修正する必要があるか否かということについては明らかになっていない。現在、経験的抗真菌剤投与を完全に切り捨てることを支持するデータはないが、この分野は今後研究・論争されることになると考えられる。

経験的抗真菌薬療法を検討するためのオープン投与無作為化試験において、ポリコナゾールとリポソーム封入アムホテリシン B (Liposomal amphotericin B: L-AMB) の比較が行われた（患者数：837 例、72%が血液悪性疾患）¹⁰⁰。全般奏成功率は、ポリコナゾールで 26%、L-AMB で 31%であった。経験的ポリコナゾール投与によって、突破的真菌感染症は減少し（1.9%対 5.0%）、先述の高リスク患者（再発急性白血病および同種

HSCT）において最大の予防効果が得られた。本試験でバリコナゾールが L-AMB に劣らないことは証明されなかったため、バリコナゾールは経験的治療薬としての FDA 承認を得られなかった。しかし、委員会の中の何人かは、バリコナゾールを侵襲性糸状菌感染症リスクの高い患者に対する経験的治療薬選択肢として認容できると考えている。

カスポファンギンは、カンジダ属およびアスペルギルス属に対する活性を有するが、その他ほとんどの日和見感染性真菌に対する活性は定かでない。真菌感染症に対する経験的治療薬としてのカスポファンギンと L-AMB とを比較する無作為化二重盲検試験が患者 1095 例を対象に最近行われた¹⁰¹。全般奏成功率はカスポファンギンが 34%、L-AMB が 33.7%であった。治療後 7 日以上生存した患者の比率はカスポファンギン群の方が多かった（92.6%対 89.2%、 $P=0.05$ ）。突破的真菌感染症発症率および好中球減少中の発熱軽快率は、2 群でほぼ同じであった。ベースラインで侵襲性真菌感染症に罹患していた患者における死亡率は、カスポファンギン群が 11%、L-AMB 群が 44%であった（ $P<0.01$ ）。薬物による毒性および薬物関連有害事象による早期投与中止はカスポファンギン投与例の方が有意に少なかった。本試験から、カスポファンギンを経験的抗真菌治療の選択肢とすることが強く裏付けられる。

フルコナゾールは好中球減少性発熱に対する経験的治療薬として使用され、奏功してきたが^{102,103}、糸状菌に対する活性がないため、限られている。オープン投与無作為化試験において、経験的投与が行われた場合、イトラコナゾール液剤の静注/内服逐次投与は、従来のアムホテリシン B と比べて、効果は同等でも、毒性は低かった¹⁰⁴。これらの結果により、FDA はイトラコナゾール液剤をこの適応症に対して承認した。イトラコナゾールカプセル剤内服後の生物学的活性は一貫性がなく、経験的抗真菌薬に適していない。イトラコナゾールは陰性変力作用を有し、心機能が低下した患者には禁忌である。

侵襲性真菌感染症の早期診断

侵襲性真菌病原体に対する懸念は増大し、依然として重大な関心事である。胸部 CT スキャンによってアスペルギルス症およびその他糸状菌の早期検出が促進されると考えられる^{105,106}。CT スキャンにより、単純胸部 X 線写真では明らかにならない周辺または胸膜下結節が示される場合がある。「halo sign」は、血管侵入性微生物の早期胸部 CT における特徴的所見である。不明瞭な肺泡浸潤は虚血領域に相当し、侵襲性アスペルギルス症が強く示唆される。委員会は、好中球減少が 10~14 日間持続し、経験的抗生物質投与に反応しない原因不明の持続性または回帰的発熱がある患者に対して、胸部 CT スキャンを推奨している。強力な細胞障害性化学療法が何サイクルも施行された患者や全身性コルチコステロイド投与を受けた患者については、胸部 CT スキャンを早めに考慮してよい。真菌感染症の診断および治療法は依然として限られたものでしかないが、これらの費用がかかりがちな新しい追加治療法の適正使用を規定するためには、新しいアプローチに対する慎重な臨床試験が必要になると考えられる。

ガラクトマンナンは真菌細胞壁構成成分であり、これに対する感度の高い二重サンドイッチ ELISA が開発され、侵襲性アスペルギルス症の早期診断が行なわれやすくなった¹⁰⁷。Maertens らは、アスペルギルス症のリスクの高い好中球減少患者および HSCT 患者から一連の血清中ガラクトマンナン濃度を測定した¹⁰⁸。陽性および陰性予測値は、それぞれ 88% および 98% であった。しかし、ガラクトマンナン測定感度は 65% から 90% をこえるの範囲で、一連の検査では良好な感度が得られている¹⁰⁹⁻¹¹²。

いくつかの変数がガラクトマンナン測定の精度に影響し、たとえばこれら検査における感度および特異性が変化する原因だと思われる宿主因子および併用薬などが挙げられる^{109,110}。測定感度は、HSCT 後期よりも好中球減少の患者の方で優れていた^{111,112}。抗糸状菌活性薬物を予防的あるいは経験的に使用することによって、測定感度は低下する¹¹²。ピペラシリン/タゾバクタムの併用は、擬陽性の原因となる^{113,114}。侵襲性糸状菌

感染症リスクが高く、適合する X 線所見（胸部 CT における結節または浸潤など）を示す患者において、ガラクトマンナン測定陽性によって、「アスペルギルス症疑い例」の診断が確定され、侵襲的な診断検査を行う必要がなくなると考えられる¹¹⁵。

Odabasi らは、抗真菌薬の予防的投与を受けている急性白血病患者または骨髓異形成症候群患者における侵襲性真菌感染症の早期診断マーカーとして、(1-->3) - β -D-グルカン (BG) 検出法 (GlucateLL 法、Associated of Cape Cod) の検討を行った¹¹⁶。カンジダ症、フサリウム症、トリコスポロン症およびアスペルギルス症など侵襲性真菌感染症の確定例または疑い例全員において、中央値として臨床診断の 10 日前には、少なくとも 1 本の血清サンプルが陽性であった。陰性適中率は 100%、1 回の試験結果陽性に対する特異度は 90%、2 回以上の連続試験結果陽性に対しては 96% 以上であった。血液および気管支肺胞洗浄液を用いた PCR も、侵襲性真菌感染症に対する有望な診断補助検査法であるが、標準化された方法がまだ市販されるに至っていない¹¹⁷⁻¹¹⁹。医師は、ガラクトマンナン法陽性の場合、胸部 CT スキャンをオーダーすべきである¹²⁰。

様々な宿主群におけるこれらの早期検出法の精度を詳述し、精度に影響を及ぼす変数をより明確にするには、さらに検討する必要がある。現時点で、これらの方法を、侵襲性真菌感染症を示唆する症状、徴候または X 線所見が得られていない状況での好中球減少性発熱に対するサーベイランスツールとして推奨するのは、時期尚早である。

経験的抗ウイルス剤投与

HSV 活性化リスクが高いほとんどの患者、特に白血病導入療法または幹細胞移植を受ける患者には、抗ウイルス剤を予防的に投与し、HSV の再活性化を抑止すべきである。一般的には発熱性好中球減少症の治療として経験的抗ウイルス剤投与は適応されない。ヘルペスウイルス (HSV、VZV) によって引き起こされたことが示されるあるいは疑われる皮膚または粘膜病変を有する患者に対して、診断が下される前に、アシクロビ

ルを投与することが推奨される。HSV によって引き起こされた口腔粘膜病変は、好中球減少性発熱が生じている間に、ビリダンス群連鎖球菌などの細菌が血流中に侵入する入り口となる。このような状況で抗ウイルス剤を投与することによって、粘膜の治癒が促進され、そのような菌血症感染症に罹患する機会が減ると考えられる。経口投与が可能であれば、アシクロビルより吸収が良く、投与間隔が長いバラシクロビルやファミシクロビルといった新規薬剤を考慮する。インフルエンザの時期には、CMV 感染リスクの高い患者に対して、CMV に対する経験的治療（ガンシクロビルまたはフォスカルネット）を考える（カテゴリー2B）。CMV 治療によく用いられる薬剤は、ガンシクロビル、フォスカルネットに加え、頻度は落ちるもののシドフォビルなどである。ガンシクロビルのプロドラッグであるバルガンシクロビルはシクロビルより吸収性に優れ、状況によっては有用な場合があると考えられる。

最近の試験から、市中感染性呼吸ウイルス（インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器多核体ウイルス）による罹病率はかなりのもので、好中球減少性 HSCT 患者および血液悪性疾患患者においては死に至る場合もあることが示された¹²¹⁻¹²³。鼻汁などの上気道症状を有し、市中ウイルス感染症が疑われる患者では、鼻咽頭洗浄を行い、これらウイルスの迅速検出を行う。インフルエンザまたは RSV が確認された場合、上気道感染症から肺炎へ進行することによって、これらウイルスによる死亡率が増大するため、抗ウイルス剤投与を考慮¹²⁴。A 型インフルエンザ感染症には、アマンタジンまたはリマンタジンの投与が考えられる。ザナミビルおよびオセルタミビルは、A および B 型インフルエンザウイルスの両方をカバーする。オセルタミビルは経口投与の容易さから、好まれる。リバビリンは RSV 感染症の治療に用いられるが、その有用性については意見の一致が得られていない¹²⁴⁻¹²⁶。

感染症に対する部位特異的な評価および治療

NCCN ガイドラインでは、口および食道、副鼻腔、肝、腹部、直腸、血管アクセス部位、肺、皮膚／軟部組織、尿路および中枢神経系の感染症

に対して、部位特異的な評価および治療の推奨を行っている。

口および食道の感染症

口および食道は、発熱および好中球減少の患者における感染症好発部位である。ここで感染症がよく発症するのは、口および消化管の粘膜が細胞障害性の治療によって破壊されやすいからである（粘膜炎）。残念ながら、この破壊という特徴は病因特異的ではなく、重要な病原体がウイルスか真菌かは、微生物培養でないと識別できない場合が多い。経験的抗生物質投与では、重篤な疾患または抗生物質使用によって生じる内因性嫌気性細菌叢および口内細菌叢の変化を考慮しなければならない。癌患者で、HSV 再活性化頻度およびこれら感染症の重症度が増大することはよく知られていることで、防ぐことができる。免疫不全患者における HSV 再活性化頻度はほぼ 50%～75%になると考えられるが、適切な抗ウイルス剤が予防的に投与されている患者においてはほぼ 0 になる¹²⁷。HSV 感染によってより広範な粘膜傷害が生じ、二次感染が増え、治癒時間が有意に延長する。Baglin らは、発熱および好中球減少と同時に HSV 再活性化が生じた患者に、適切な抗ウイルス剤投与を行ったところ、発熱日数が有意に短縮されたことを報告した¹²⁸。鷲口瘡の患者には、抗真菌剤の局所または全身性投与を行うこと。

口と同様に、感染症は食道にも好発する傾向があるが、胃酸逆流および治療誘発性嘔吐のため、増大する可能性がある。典型的な食道炎症状は、胸骨後灼熱痛または嚥下困難などであるが、多くの専門医が慢性の悪心が感染性および非感染性食道炎に最もよくみられる症状であると考えている。口腔を観察し、鷲口瘡や口内病変を調べる。口腔病変については、培養を行う。食道炎が疑われる場合、よく経験的治療が行われる。フルコナゾールは、口腔粘膜または食道カンジダ症の治療に最もよく用いられる第一線の治療薬である。患者にアゾールの投与歴がある場合、あるいは耐性が疑われる場合、選択肢としてはバリコナゾールまたはカスポファンギンが妥当である。

HSV 食道炎が強く疑われる場合（たとえば、抗真菌薬に不応性の場合）、アシクロビル静注を開始する（カテゴリー1）。CMV 食道炎は、化学療法誘発性好中球減少症に希に合併し、同種 HSCT 患者で好中球減少数回復後の GVHD 発現時に最もよく観察される。CMV が疑われる場合、可能であれば、上部消化管内視鏡検査および生検を行う。確定症例については、ガンシクロビルまたはフォスカルネットを開始するのが適切である。

これら薬剤の経験的投与に反応しない食道炎患者の場合、培養を行うための血小板補給を伴った慎重な上部消化管内視鏡検査を考える。組織生検は侵襲性食道感染症の診断におけるゴールドスタンダードである。しかし、重度の好中球減少や血小板減少のみられる患者では、内視鏡検査および生検に伴う合併症がかなりの頻度で生じると考えられる。そのため、検査は慎重に行われなければならない。放射線検査、たとえばバリウム検査などには感受性が低く、臨床的有意な情報はほとんど得られない。そのため、これらの検査は推奨されない。

副鼻腔または鼻感染症

副鼻腔は細菌感染症がよく生じる部位である。好中球減少の一部高リスク患者は、特に侵襲性糸状菌感染症にかかりやすい。細胞障害性治療によって、鼻腔通過時の自然の浄化メカニズムが崩壊し、コロニー形成が亢進する。先行する慢性感染症が、好中球減少という状況で活発化することも考えられる。好中球減少初期（7日未満）における副鼻腔炎は、主に呼吸菌およびグラム陰性菌によって引き起こされる。好中球減少の期間が長い患者または同時に高用量コルチコステロイドの投与を受けている患者では、侵襲性糸状菌感染症が非常に懸念される。

副鼻腔炎の初期症状は軽いことがある。副鼻腔炎に対する高解像度のコンピュータートモグラフィ（CT）スキャンまたは眼窩 MRI は、副鼻腔の圧痛、鼻詰まり、鼻びらん、一側性流涙、頭痛または鼻血の患者に対する第一選択の X 線検査である。CT スキャン上の骨びらんにより、侵襲性真菌症が示唆される。CT スキャンで異常を認める症候性の患者には、

耳鼻咽喉科および眼科検査を行い、異常な組織があった場合には、生検および培養を行う。好気性菌および嫌気性菌に対して広域に対応することが、副鼻腔感染症患者には適切である。

生検および培養を伴った副鼻腔内視鏡は確定診断を得るために必要とされることが多く、糸状菌感染リスクの高い患者においては積極的に実施すべきである。血液悪性疾患および好中球減少遷延患者における侵襲性真菌性副鼻腔炎は、主にアスペルギルス属（アスペルギルス・フラブスおよびアスペルギルス・フミガーツス）および接合菌類によって引き起こされる。白血病患者および同種 HSCT 患者において⁹⁵、以前のポリコナゾール予防的投与および副鼻腔炎はいずれも接合菌症にかかりやすくなる。ポリコナゾールは侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬である。接合菌症の疑い例および確定例に対して、アムホテリシン B 液剤（5mg/kg/日以上）を使用する。耐性のある糸状菌感染症に対しては併用療法（すなわち、アムホテリシン B、ポリコナゾール、カスポファンギン）を考える（カテゴリー2B）。眼窩周囲蜂窩織炎には、バンコマイシン（または他の強力な抗グラム陽性菌用剤）を追加すること。

腹部、直腸および肝感染症

ほとんどの腹部、直腸または肝感染症は、臨床的徴候および症状（腹痛、直腸周囲痛および下痢）と生化学的異常（肝機能検査値異常など）が組み合わさることによって発見される。これらの感染症の診断および管理は、治療を行っている癌治療施設の放射線科、胃腸科および外科の専門技術に基づく。撮像技術（超音波、CT スキャン、磁気共鳴映像法 [MRI]、核医学法および内視鏡法）の向上により、外科的介入の必要性は減少した。診断検査の選択は、臨床所見および相対的臨床効果に基づいて行う。

胃腸感染症に対して抗菌剤を投与する場合、複数菌病原体のことが多く、内因性嫌気性胃腸細菌叢が存在するということを考慮しなければならない。この場合に受け入れられる治療選択肢として、イミペネム、メロペネムまたはゾシンもしくはセファロスポリン（セフトジウムまたはセフェ

ピム)の単剤+嫌気性菌に活性を有する薬剤(フラジールなど)が挙げられる。腹部感染症における腸球菌の重要性については、論争が続いている。委員会は、腸球菌定着と真の感染とを区別しなければならないと考えている。セファロスポリンが腸球菌には不活性で、カルバペネムが腸球菌に対して確実に活性を示すわけではないということは注目に値する¹²⁹。また、バンコマイシン耐性菌リスクがあるため、本感染症に対するバンコマイシンの使用は最小限に留めおく。

消化管が全身性酵母感染症のもととなることが多いことを認識することも重要である。酵母菌は、成人健常人の30%~60%において、結腸細菌叢を構成する要素のひとつである。細胞障害性治療および広域抗菌剤投与による粘膜傷害のため、酵母が増殖できるようになり、病原体レベルに達し、血流に侵入する可能性もある。クロストリジウム・ディフィシルは好中球減少に合併することが多く、患者の約7%に発症する¹³⁰。下痢の場合、便のクロストリジウム・ディフィシル毒素スクリーニングを少なくとも2回行い、結果陽性の場合には、メトロニダゾールで経口投与で治療しなければならない。

好中球減少性腸炎は重篤で、生命の危険を伴う症候群で、発熱、下痢および腹痛を特徴とする。盲腸で発症した場合、一般的に盲腸炎と呼ばれる。盲腸は、そのサイズと形状のため、より脆弱であるが、結腸の一部または全部も含まれると考えられる。CTスキャンは第一選択の診断検査で、腸管壁の肥厚が示されることが多い。本疾患は急性白血病、好中球減少および集中的細胞毒投与に関連して生じることが多い。本症候群に求められる鑑別診断として、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、CMV腸炎(同種HSCT患者において最も多い)および消化管移植片対宿主病(GVHD)などが挙げられる。

血流感染症および敗血症(複数菌感染症の場合が多い)、腸管穿孔および出血が生じると考えられる。盲腸炎の自然経過は極めて変わりやすいが、全ての患者でクロストリジウム・ディフィシル感染症の有無を検討し、経口摂取中止ならびにクロストリジウム・ディフィシルおよび好気性・

嫌気性病原体をカバーする広域スペクトルの抗生物質を投与する。臨床徴候および症状が速やかに軽快しない場合、非経口栄養を考える。盲腸炎患者の約5%は手術を要する合併症(穿孔など)を発症する¹³¹。したがって、委員会は治療開始後早期に、外科をはじめとする専門分野で診察を受けることを推奨する。

血管アクセスデバイス感染症

集中的または周期的化学療法を受けている患者では、VADがよく用いられるため、VAD感染症がよく生じる。感染リスクは使用されるデバイス(長期埋め込み式カテーテルか短期中心静脈カテーテルか)、留置期間および患者免疫抑制の程度によって様々である。抗生物質や銀クロルヘキシジンに浸漬した短期中心静脈カテーテルでは、デバイス関連細菌感染が少ないように思われる。しかし、いずれの試験からも、長期留置デバイスにおけるこのようなコーティングの感染症予防に対する有用性は示されていない¹³²。VAD感染症は出入り口感染症、トンネル・ポケット感染症またはカテーテル関連血流感染症に分類されている。これら感染症の66%超がグラム陽性菌によって引き起こされ、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌が最も頻回に認められる。したがって、重篤で臨床的に明白なこれらの感染症にはバンコマイシン静注が推奨される。一部から、バンコマイシン予防的投与によってグラム陽性VAD感染症が予防されることが示唆されているが、細菌耐性の出現が懸念されるため、委員会は現在のところこの予防的投与を認めていない¹³³。

ほとんどのVAD出入り口の感染症は、カテーテルを抜去する必要はなく、適切な抗菌剤投与によって治療しうる。感染部位を特定するため、各ポートから皮膚スワブを採取し、培養を行う。発熱および好中球減少に対して推奨されるレジメンの経験的投与は、ほとんどの軽症VAD部位感染症において、最初のうちは適切である。経験的投与開始48時間後にその部位で反応が見られない場合、バンコマイシンを追加すべきである。臨床的に明白で、重篤なカテーテル関連感染症(トンネルまたはポケット感染症など)の場合、カテーテルを抜去し、培養することが必要で、直ち

にバンコマイシン投与を開始するべきである。

局所カテーテル炎症が認められない場合、血流感染症がカテーテルによることを明らかにすることは、困難な場合が多い。培養結果陽性までの時間の差による鑑別は VAD 感染症を検出するために有用な診断法である。中心静脈血培養で早期に陽性判定される場合、カテーテル関連菌血症が予測され、危篤患者における不必要なカテーテル抜去を回避するために用いることもできる。中心静脈血培養結果が末梢血培養結果の少なくとも 120 分以上早くに陽性になった場合は、カテーテル関連菌血症の診断において感度が高く、特異性に優れることが示された¹³⁴⁻¹³⁸。これらの試験が抜去可能なカテーテルが挿入された患者だけで実施され、癌治療を受けている患者でよく用いられる埋め込みカテーテル (Hickman ら) が挿入された患者では実施されていないことに注目すべきである。

ほとんどのカテーテル関連血流感染症が、カテーテルを抜去しなくても、抗菌剤投与だけで反応すると思われるが、真菌 (酵母または糸状菌) または非結核マイコバクテリア (マイコバクテリウム・ケローネ、マイコバクテリウム・フォーチュイタム、マイコバクテリウム・アブセッサス) によって引き起こされた血流感染症患者では、直ちにカテーテルを抜去することが望ましい。桿菌、コリネバクテリウム・ジェイケイアム、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリアおよびバンコマイシン耐性腸球菌によって引き起こされた血流感染症は、抗菌剤投与だけで根治することは難しいと考えられる。委員会では、全ての血流感染症について、病原体に特異的な抗菌剤治療を開始することを推奨する。適切な抗生物質投与開始から 48 時間経っても血流感染症が存在する場合に (すなわち、48 時間後も血液培養が陽性のまま)、カテーテルの抜去が勧告される。別に感染部位も認められないのに、患者の臨床状態が安定しない場合、感染したカテーテルの抜去は必須である。

黄色ブドウ球菌によって引き起こされた血流感染症患者 (カテーテルとの関連の有無によらず) の場合、経食道心エコー検査 (Transesophageal echocardiography: TEE) により心内膜炎を確認することの有用性が十分

証明されている¹³⁹⁻¹⁴¹。心内膜炎有病率が 2%~38% の母集団において、TEE に基づく治療は経験的な短期または長期の抗生物質投与よりも費用効果に優れる¹⁴²。委員会は、黄色ブドウ球菌によって引き起こされたカテーテル関連血流感染症については、禁忌 (粘膜炎および好中球減少など) でない限り、そうでなければ診断され得ない心内膜炎の存在を鑑別するために TEE を行なうことを推奨する。

微生物がとりのこされてしまうことによる治療無効を回避するため、関係するカテーテルの各内腔を通して抗生物質を投与することが提案されている。専門家の中には、カテーテル関連感染症の患者にはウロキナーゼの補足的注入が有用であると考えている者もいる¹⁴³。しかし、委員会はこの方法を推奨するに足る十分な情報が得られていないと考えている。

肺感染症

肺は、特定病原体が確認されない場合でも、病状および生死に最も関連する感染部位である¹⁴⁴。これらの感染症は複雑な場合が多く、感染症および肺の専門分野を早く受診することが推奨される。原因が感染症以外の肺浸潤、例えばびまん性肺泡出血 (Diffuse alveolar hemorrhage: DAH) および薬物毒性なども考慮する必要がある

肺感染症は、通常、臨床徴候と症状 (呼吸困難、多呼吸、酸素飽和度低値) の組み合わせ、ならびに胸部 X 線での肺浸潤像に基づいて検出される。細菌および真菌病原体を検出するための喀痰培養も肺浸潤を検出するための貴重な方法である。胸部 CT は肺の経過をさらに明確化するために有用である。肺泡浸潤は細菌性であることを最も強く示唆する所見で、広汎な間質性像からはウイルス性または非感染性の病因が示される。肺結節は、高リスク患者における侵襲性糸状菌感染症を示す最もよくみられる初期 (ただし、非特異的な) 徴候である。好中球減少が遷延する患者において「halo sign」を有する結節がみとめられた場合、侵襲性アスペルギルス症の初期徴候が強く示唆される¹⁴⁵。気管支肺泡洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL) は、肺炎患者の一次検査に推奨される。

血小板が比較的少ない患者においても、忍容性は良好で、安全に実施できる。ウイルス（CMV など）、細菌およびニューモシスチス・カリニ（最近、ニューモシスチス・ジロベッチと変更された）に対する診断への貢献は極めて高い。糸状菌、例えばアスペルギルスに対する貢献度は低い（僅かに 50%~65%）。BAL で診断がつかなかった場合、あるいは肺炎が進行性の場合、十分な血小板補給を伴う胸腔鏡肺生検をすることを委員会は推奨する。この侵襲性検査によって、原因病原体が同定あるいは感染症以外の病因（治療に伴う肺毒性、出血）の有無が確認されると考えられる。後者の情報によって、毒性があるかもしれない、あるいは必要のない抗菌剤投与の回避を考慮することができるかもしれない。糸状菌感染リスクのある患者では、ガラクトマンナン（アスペルギルスの細胞壁成分）測定も、連続して行われた場合、早期診断に対する有用な補助手段となる（「侵襲性アスペルギルス症」のセクションを参照）。

肺炎を呈する患者への経験的抗菌剤レジメンは、患者の臨床状態、胸部 X 線所見、最近の抗菌剤使用および CT 所見に基づいて計画すること。好中球減少性発熱の経験的治療に用いられるレジメンは、概して、細菌性肺炎を発症した好中球減少患者に適している。市中感染肺炎患者における異型病原体（レジオネラなど）の治療には、新世代キノロンまたはアジトロマイシンを追加する。血液および喀痰培養を行い、さらに、尿レジオネラ抗原検査に回す。胸部 CT スキャンから肺病変が示唆されるものの、診断がついていない糸状菌感染リスクの高い患者には、ポリコナゾールの追加が適切である。異型肺炎（レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアなど）からは限局性またはびまん性の浸潤が示され、経験的投与としてはフルオロキノロン（シプロフロキサシンを除く）、マクロライド（クラリスロマイシン、アジトロマイシンなど）またはドキシサイクリンので十分対応できる。

一部の感染症（ニューモシスチス・ジロベッチ、結核菌またはサイトメガロウイルス肺炎など）は、細胞障害性化学療法に起因した好中球減少患者では発症しにくいだが、これら感染症は、同種 HSCT、フルダラビン投与または長期コルチコステロイド投与によって細胞性免疫が大きく低

下した患者においては珍しくない。カリニ肺炎（PCP）は、一般的に著明な低酸素症およびびまん性間質性肺炎浸潤を呈する。ニューモシスチス染色結果が入手されるまで、高用量トリメトプリム/スルファメトキサゾール（またはサルファ剤アレルギー患者においてはペンタミジン）追加を考慮すべきである。サイトメガロウイルス肺炎ではびまん性浸潤も引き起こされ、本疾患が疑われる素因を有する患者に対しては、抗 CMV 活性を有する抗ウイルス剤（ガンシクロビルまたはフォスカルネット）を考慮すること。CMV 肺炎確定症例には、補助的治療としてイムノグロブリン静注を考慮すること¹⁴⁶。

インフルエンザ時季（11 月~3 月）には、上気道症状のある患者では鼻洗浄標本による呼吸ウイルス（インフルエンザ、パラインフルエンザ、呼吸器多核体ウイルス、アデノウイルス）検出検査を行うこと。A および B 型インフルエンザは、咽頭または鼻咽頭スワブによる迅速検査を行うことができる。インフルエンザを示唆する症状（高熱、鼻感冒、筋肉痛および乾咳）が発現してから 48 時間以内に、オセルタミビルまたはザナミビル（A および B 型インフルエンザの両方に有効）あるいはリマンタジンまたはアマンタジン（A 型インフルエンザのみに有効）（カテゴリー 2B）の経験的投与を考慮する。

皮膚／軟部組織、尿路および中枢神経系感染症

皮膚／軟部組織、尿路および中枢神経系感染症の評価および推奨される経験的治療をアルゴリズムで説明する。皮膚／軟部組織感染症の可能性を評価する際、全てのライン部位（line site）および会陰領域を入念に検査することが肝要である。投与する抗菌剤は考えられる微生物に合わせて調整する。カテーテル関連プロセスの場合にはブドウ球菌および連鎖球菌、会陰プロセスの場合にはグラム陰性菌および嫌気性細菌など。蜂窩織炎、播種性プラーク／病変および創部感染症にはバンコマイシンを考えられる。小水疱性病変には、適切な診断検査（水疱の基底部分をすりはがして、HSV または VZV の直接蛍光抗体検査、ヘルペスウイルス培養）実施後、アシクロビル、ファミシクロビルまたはバラシクロビルを考

ること。

CNS 感染症が疑われる場合、CT や MRI ならびに腰椎穿刺（可能な場合）が推奨される。感染症科および神経科を受診する必要がある。経験的治療には、CNS に移行しやすいβラクタム剤（すなわち、セフェピム、セフトジジム、イミペネム、メロペネム）が含まれていなければならない。しかし、CNS 感染症が既知または疑われる患者では、イミペネムによって痙攣の閾値が低下するため、イミペネムは回避すべきだと感じている専門家もいる¹⁴⁷⁻¹⁴⁹。リステリアが疑われる場合、アンピシリンを追加すること。適切であれば、バンコマイシンまたは高用量アシクロビル（水分補給および腎機能をモニターしながら、1回 10~12mg/kg を1日3回）追加を考える。

フォローアップ

発熱および好中球減少患者の治療経験を有する医療従事者が、毎日診察を行う。毎日の検査では、部位特異的な検査に焦点を当て、合併症のある患者または進行性感染症患者全員について、感染症科受診を考える。好中球減少のある発熱した癌患者が適切な初期抗生物質投与を受けた場合、解熱までの期間は2~7日（中央値5日）である¹⁴⁴。初期抗生物質レジメンを調整する必要の有無を検討するとき、この発熱反応速度を考慮する。発熱持続に対する手当たり次第の追加または変更は、臨床的または微生物学的な証拠の追加がない場合、思い留めること。解熱の度合いがゆっくりだと予測される場合は、再度血液培養を行う必要の有無についての判断は複雑なものとなる。患者が解熱するまで毎日血液培養を行うことを推奨する専門家もいるが、持続性の発熱のある好中球減少患者に、毎日の血液培養は不必要だとする証拠が増えている¹⁵⁰。

現在の細菌血液培養システム、例えば、BACTEC 連続モニタリング培養システムなどでは、培養から48時間以内に血流感染症病原菌の90%~100%を検出できる。このため、初期培養結果が得られないうちに次の培養をオーダーすることは勧められない。先に得られた培養を毎日見直すことが不可欠で、委員会は、反復血液培養により、細菌または真菌性血

流感染症がなくなったことを証明することを推奨する¹⁵¹。

反応評価および治療期間

一般的に、抗菌剤投与期間は、感染部位、原因微生物、患者の臨床状態および治療に対する反応ならびに好中球減少の回復によって決まる。原因不明の発熱の場合、好中球数（Absolute Nuclear Counts: ANC）が $500/\text{mm}^3$ を超えるまで抗生物質投与を継続するように奨められることが多い。確定感染症例では、部位および病原体にしたがって、少なくともANCが回復するまで治療が行われることが多い。新しい高レベルの証拠が得られていないため、あらゆる状況に対する治療期間についての委員会のコンセンサスの形成は限定される。しかし、一般的推奨を行う。

感染症の部位または病原体が確定している患者

ほとんどの専門家が、感染症確定例に対して少なくともANCが $500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで抗生物質投与を継続することを推奨するが、その感染症に適した治療を規定コース行うことも推奨している。このように、これらの患者における抗菌剤投与期間は、好中球減少の期間よりも長いと考えられる。例えば、合併症のない皮膚および消化管粘膜感染症は、ほとんどが7~14日間で治療できる。ほとんどの細菌性血流感染症の場合、7~14日の投与期間で十分な場合が多いが、グラム陰性菌血症には長めの投与期間（10~14日）が推奨される。肺および副鼻腔の感染症ならびに主要臓器感染症を合併した菌血症にも、長めの投与期間が指示されることが多い（14~21日）⁶⁹。複雑な腹腔内感染症、例えば盲腸炎などは、感染症の徴候が消退し、好中球減少が回復するまで投与を継続する。黄色ブドウ球菌血流感染症の場合、投与期間が短期か（血液培養からはじめて陰性が示されてから2週間）、あるいは長期か（4~6週間）を明確に定めるために、TEEが推奨される¹³⁹⁻¹⁴²。HSV（合併症のない皮膚限局性の疾患）およびVZV（単一皮膚分節に限局された合併症のない疾患）感染症に対する投与期間は、7~10日間に標準化されてきた（カテゴリー1）¹²⁷。生命の危険を伴う感染症、例えば侵襲性真菌またはCMVには、個々の症例での投与コースが必要で、これは遷延することが多い。

重大な感染症治療中に化学療法の追加が必要となった場合、投与期間延長が必要になるかもしれないことに注意することが重要である。これは、集中化学療法を複数サイクル行う必要のある複雑な白血病またはリンパ腫の治療での感染症でおこりうる。

感染症部位または病原体が確定しており、初期の抗菌剤投与に反応しない患者では、管理が困難なものとなり、感染症に伴う合併症または死亡リスクが高い。委員会は、そのような患者全員が感染症専門医の診察を受けることを強く奨める。反応がみられないことから、使用中の抗菌剤に耐性を持つ病原体による感染症であること、抗生物質の血清または組織中濃度が不十分であること、血管部位の感染症（すなわちカテーテルまたは閉ざされた部位での感染症）であること、二次感染の出現が示唆される。好中球減少が重大であるために、確定された感染症が適切な治療に反応しないということもある。可能であれば、他臓器への毒性を最小限に抑制する広域抗生物質の組み合わせを用いて、治療を最適化すること。輸血の代わりに増殖因子（顆粒球コロニー刺激因子または顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子など）またはコルチコステロイド/増殖因子動員顆粒球を追加するといった補助療法を考えることもできる（カテゴリ-2B）¹⁵²。

感染症確定例で、経験的抗生物質レジメン開始後解熱した患者および感染症による合併症リスクの低い患者には、シクロフロキサシンおよびアモキシシリン/クラバン酸カリウムを用いた抗生物質の内服治療を考えてもよいと思われる⁶³。

原因不明の発熱患者

原因不明の発熱患者の治療において重大な要素は、毎日臨床状態を評価するということである。好中球減少および発熱管理の経験および専門技術を有する医療従事者が、慎重に、毎日、部位特異的な検査を行うこと。再評価では、それまでの培養およびX線所見の再検討などを行うこと。初期経験的治療の一部としてバンコマイシンが投与されているが、病原

体がみつからない、あるいは特定された感染部位へのバンコマイシン投与が正当化されない場合、または患者が安定している場合、バンコマイシンを中止する。

原因不明の発熱があり、経験的治療開始後間もなく解熱してくる患者には、好中球数の増加傾向が続く限り（患者に増殖因子が投与されていることが多い）、ANCが回復（好中球 $\geq 500/\text{mm}^3$ ）したところで経験的抗生物質投与を中止してもよい。これは、患者が抗生物質投与中止前24時間以上にわたり、臨床状態が良好で、発熱がないことを仮定して推奨するものである。解熱したが依然として好中球減少（好中球 $< 500/\text{mm}^3$ ）が続く患者には、好中球減少が軽快するまで抗生物質投与を延長する。好中球数が回復しなかった患者、感染病巣が確定されなかった患者、7~14日間発熱がなかった患者に対して、経験的抗菌剤投与を中止するよう主張する委員会メンバーもいる（カテゴリ-2B）。好中球減少が軽快するまで抗生物質の内服投与（すなわち、シプロフロキサシン 500mgを8時間間隔+アモキシシリン/クラバン酸カリウム 500mgを8時間間隔）に切り替えることもできる。発熱を繰り返す患者には、再評価を行い、抗生物質レジメンの変更または抗真菌剤追加が必要か否かを速やかに判断する。

発熱が持続する患者

4日間の初期抗菌剤投与期間を超えて発熱が続く患者および感染源が特定されていない患者には、抗菌剤治療の再評価を行うこと。治療変更の必要性は、患者の臨床状態および骨髄の早期回復の程度に基づく。

原因不明の発熱は持続するものの臨床状態が安定している患者には、初期抗菌剤治療を変更せずに、経過観察してもよい。初期経験的抗生物質投与の変更は、特定の臨床所見や微生物検査結果が新たに入手されたことに基づいて行う。発熱だけで、抗菌剤治療を変更することにはならない。例外的に、経験的抗生物質投与を4日間行っても発熱が持続または再発する患者で糸状菌感染リスクの高い患者（たとえば、7日を超

える好中球減少、同種幹細胞移植患者、高用量コルチコステロイド)には、経験的抗真菌薬投与を開始する。発熱の原因が感染症であることが特定されない臨床状態の安定したごく一部の好中球減少患者に対して、抗菌剤投与中止を推奨する専門家もいる¹⁵³。しかし、この取り組みについては議論のあるところである。この処置を取ったら、熟練した評価が必要で経験的抗菌剤投与を再開する閾値を低くすることの双方を行わなければならない。ほとんどの専門家は、発熱および好中球減少のみられる期間は、経験的抗生物質投与を継続するように勧めている。

好中球減少中、解熱は緩徐であると考えられるが、持続性発熱から非感染性の原因、例えば移植症候群、急性 GVHD または薬剤熱などが示唆される場合もある。持続的発熱が、感染症治療が適切に行われていないこと、例えば、非細菌性感染症（真菌またはウイルス）、経験的に投与された抗生物質に耐性を有する細菌による感染症、静脈アクセスまたは閉鎖された部位の感染症、あるいは血清中抗菌剤濃度が適切でないことを意味する場合もある。深部組織感染症確定例では、原因不明の発熱より抗菌剤治療に反応するまでの時間がかかる場合があるということを知っておくことが重要である。このような場合、X線所見、培養結果および臨床検査データならびに発熱傾向に基づき、臨床的改善か無効かを毎日評価する。

委員会は、これらの患者に感染症科受診を強く推奨する。発熱が持続し、臨床状態が不安定な患者の場合、抗生物質の変更が必要であると考えられる。一部の高リスク患者については、トキソプラズマ症の有無を検討する。例えば、CDC ガイドラインにより臨床および微生物データから使用が裏付けられた場合、患者の臨床状況から臨床および微生物データに基づき使用が正当化された場合、バンコマイシンの追加を考える。あるいは、耐性菌による敗血症または深部感染症が疑われる場合、グラム陰性菌への適応範囲の変更が必要だと考えられる。グラム陰性菌の局所感受性パターンは、このような経験的変更を導く上で有用である。

4~7 日間の経験的抗生物質投与の後も発熱が持続または再燃した場合、

好中球減少遷延に伴い侵襲性真菌症リスクが増大するため、抗真菌剤の経験的投与を開始する⁹⁹。詳しくは、先の経験的抗真菌薬投与のセクションを参照されたい。

外来治療

外来治療は、地域における低リスク患者に対する一般的な診療実践となった。治療標準がこのように変わってきたことについては、委員会メンバーの間でかなりの意見の相違がある。一部のメンバーは、この方法を裏付ける臨床データは症例報告および一施設での臨床試験に限られており、外来治療の安全性を確立するための大規模な多施設共同無作為化試験は実施されていないと考えている。別な委員会メンバーは、多数の臨床試験から、低リスク患者に対する治療を外来で行なう方へ移行することは支持されており、医学研究所によって最近証明された「入院自体による災害」があるとすれば¹⁵⁴、低リスク患者にとって病院が安全な場所であるとは決して立証されることはないと考えている。この基本的な意見の相違にもかかわらず、委員会は全ての施設がそのような外来治療を行おうとして設備を整えているわけではなく、発熱患者全員が候補として適切なわけでもないと考えている。この種の治療による早期成功は、感染に伴う合併症発症リスクを個々の患者について正確に推定できることおよびそのような患者の治療およびモニタリングを行えるだけの十分な施設内基盤が備わっていることに基づく。

一旦患者のリスクレベルが特定されたら、それを用いて適切な治療施設および広域スペクトル抗生物質の投与経路を決定できる。委員会は、全ての高リスク患者に、広域スペクトル抗生物質の静注を用いた入院治療を受けるように推奨している。低リスク患者は、病院で経口または静注抗生物質投与を受け、あるいは1日24時間、週に7日間、適切なフォローアップ治療が受けられるのなら、外来クリニックまたは在宅治療も考えられる。在宅治療に同意し、電話を持ち、救急施設を利用でき、十分な支持的家庭環境があり、1時間以内に医療施設または医師のオフィスに到着できる低リスク患者に限って外来治療を考える。外来患者には、早期

モニター評価期間および2~12時間の観察期間が必要である(カテゴリー2B)。評価では、念入りな検査、臨床検査結果の再検討、在宅治療に関する社会的基準(上記の通り)の見直しおよび抗生物質の経口投与が可能か否かの検討などが求められる。観察期間を利用して、患者のリスクが低いことを確認し、観察し、初期抗生物質投与量を投与し、反応をモニターし、患者の安定性を保証し、帰宅退院計画および追跡計画を立て、患者を教育し、12~24時間以内に電話によるフォローアップを行う。この評価および観察は、病院への短期入院中、あるいは資格を有する医療従事者が職員として配置された外来施設もしくはオフィスで行うことができる。早期評価およびフォローアップを行う医療従事者(医師、看護師、医師助手や臨床看護師)は十分に訓練を受け、好中球減少および発熱管理における経験を積み、専門技術を身につける必要がある。

外来レジメン

外来抗菌剤治療は、自宅またはクリニックでの広域抗生物質投与あるいは慎重に選択された患者に対する内服レジメンになると考えられる。内服治療が適切だと考えられる低リスク患者の場合、よくデザインされた多数の無作為化試験に基づき、シプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸の併用が第一選択のレジメンだと考えられる(カテゴリー1)。これらの試験の中には入院患者を対象として実施されたものもあるが、それらからは、低リスク母集団における標準的静注療法と比べた内服薬併用療法の有効だと言うことが証明されている^{5,40}。シプロフロキサシン+クラバン酸は、ペニシリンアレルギーを有する患者に対する代替療法として認められる⁶。しかし委員会は、 α 連鎖球菌による重篤な突発的感染の可能性があることから、現在のところ、シプロフロキサシン単独療法を十分な広域スペクトル剤として見なしていない¹⁵⁵。しかし、いくつかの小規模試験では、低リスクの発熱および好中球減少患者に対して、高用量シプロフロキサシンの単独経口投与が用いられている^{9,43,156}。

いくつかの小規模試験から、オフロキサシン内服が、内服レジメンとして安全であることが証明された。おそらく、レボフロキサシン(オフロ

キサシンのL型異性体)も同様に使用されると思われる。新しいフルオロキノロンのガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンは、低リスクの発熱および好中球減少患者に対する経験的治療用薬剤として検討されたことがなく、緑膿菌に対して強い活性を示さないことは注目すべきである。フルオロキノロンを用いた外来治療は、信頼できる抗生物質のグラム陰性桿菌活性、局所抗菌剤感受性および固有の対緑膿菌活性に基づくべきだと委員会は感じている。フルオロキノロン予防的投与を受けた患者に対して、フルオロキノロンを初期外来治療薬として使用するべきではない。シプロフロキサシン+アモキシシリン/クラバン酸の2剤併用療法についての証拠の強さを考えると、より高度の証拠が入手されるまで、委員会は低リスク患者に対するフルオロキノロン経口単独投与を推奨することができない。低リスクの発熱および好中球減少患者に対する外来治療では、静注投与も利用できると考えられる。いくつかの低リスク患者に対する静注外来レジメン(静注セフトラジウム、イミペネムおよびアズトレオナム+クラバン酸など)が非無作為化または小規模なオープン試験で検討されている^{6,41,71}。

緑膿菌が一般的病原体ではない施設で実施された少数の非比較試験において、セフトリアキソンの1日1回投与が経験的抗生物質治療に使用されてきた⁷³。セフトリアキソンには十分な抗緑膿菌活性がない。そこで、委員会は、本剤を使用する場合、用心するよう警告している。外来レジメンの選択においては、抗菌スペクトルの他に、再構成された薬物の安定性、静注点滴投与や血管アクセスデバイスの管理能力なども考慮すべきである。

発熱および好中球減少外来患者に対するフォローアップ

フォローアップ管理は患者の自宅または医院もしくは診療所で行うことができる。委員会は、発熱のあるうちは毎日診察を受けることを推奨するが、解熱後はフォローアップの回数を減してもよいと感じている専門家もいる。患者の臨床状態が悪化、発熱が持続、重篤な後続感染症または有害事象が発現した場合、あるいは患者が処方された抗生物質レジメ

ンを継続できない場合（すなわち、内服不耐性）、入院を考える。

感染症の予防

癌患者の感染症予防として、通常、非常にリスクの高い患者に対して、最も一般的な病原体、例えば細菌、ウイルスおよび真菌に対する広域スペクトル抗菌剤投与などが行われる。

抗生物質予防的投与

細菌感染症を予防するため、吸収性および非吸収性の抗生物質配合剤が、様々な状況の患者に投与され、いろいろな結果が示されている。このような場合、費用、患者のコンプライアンス、耐性菌の出現および薬物による毒性が問題となっている¹⁵。

現在、経口フルオロキノロンが高リスク癌患者に対する抗生物質予防法に最もよく使用されている¹⁵⁷。これら薬剤によって、グラム陰性桿菌感染症確定症例の出現頻度が低下することが示される。しかし、(1)発熱回数または抗生物質投与日数の減少効果、あるいは(2)全般生存率の改善効果に関して、これら薬物が一貫した有効性を示さないことから、その使用については議論のあるところである。しかし、重度で遷延性の好中球減少が予想される患者（すなわち、白血病の導入療法中、同種 HSCT）にとって、抗生物質予防的投与は有益だと考えられるということについては、十分な見解の一致が得られている。経口フルオロキノロンの予防的投与によってしばしば抗生物質耐性菌が出現し、後続感染症を伴った真菌異常増殖が生じる。そのような予防法を考える場合、委員会は、重大な好中球減少（好中球数 $<100/\text{mm}^3$ ）が7日間を超えることが予想される患者に限り、発熱または好中球減少の軽快（好中球数 $>100/\text{mm}^3$ ）まで治療を受けることを推奨している。そのような予防的抗生物質投与は、短期の好中球減少患者には推奨されない。フルオロキノロンを予防法に用いた場合、その後発熱性好中球減少が発現した際の経験的投与抗菌剤として本剤を使用してはならない。

抗真菌剤予防的投与

抗真菌剤予防的投与を行う理由は、標的とする高リスク患者群における真菌感染症を予防するためである。抗真菌剤の予防的投与を全ての好中球減少患者にルーチンに適用してはならない。2つの二重盲検プラセボ対照試験から、同種 HSCT 患者に対するフルコナゾール予防的投与によって酵母定着が制御され、粘膜カンジダ症および侵襲性カンジダ感染症の発現率が低下することが示されている^{158,159}。対象のほとんどが同種移植患者であった Slavin らの試験において¹⁵⁹、死亡率の低下が認められた。このフルコナゾールの効果で、おそらくカンジダ抗原誘発性の胃腸管 GVHD が抑制されることにより、遠隔期における生存期間に有意な改善が得られた¹⁶⁰。

プラセボ対照試験において¹⁶¹、フルコナゾール予防的投与（カテゴリー1）によって、移植を受けていない白血病患者および自家移植患者における真菌定着、侵襲性感染症および真菌感染による死亡率が低下した。しかし、患者の30%にしか増殖因子が投与されず、好中球減少の持続期間中央値は14~16日であった¹⁶¹。フルコナゾール予防的投与による有益性は、コロニー刺激増殖因子の支持的投与を受けていない自家移植患者およびシタラビン+アントラサイクリンからなる粘膜障害性レジメンの投与を受けている患者において最も大きかった。現在、ほとんどの自家移植患者に増殖因子が投与され、好中球減少の期間は通常10日間ほどでしかない。ゆえに、フルコナゾールは自家移植（カテゴリー2B）または標準的固形腫瘍化学療法にルーチンで使用されることはない。急性白血病非移植患者に対するその他の試験から、フルコナゾールによる有意な有益性は示されなかった^{162,163}。フルコナゾール予防的投与によってアゾール耐性カンジダ株の定着が生じる¹⁶⁴。

委員会は、同種 HSCT 患者に対するフルコナゾール予防的使用を裏付ける強力な証拠があることを認めている（カテゴリー1）。しかし、低用量アムホテリシン B 製剤またはイトラコナゾールも高リスク患者において

検討され、侵襲性糸状菌に対する予防効果が示されている。ただし、フルコナゾールを用いた無作為化試験で、これら薬剤から生存期間に対する有益性は示されなかった^{165,166}。

しかし、イトラコナゾールによって肝毒性および胃腸不耐性が生じる場合がある¹⁶⁷。イトラコナゾールには陰性変力特性があることから、心拍出率の低い患者には禁忌である。また本剤は、シクロホスファミド代謝も亢進し、それによって、移植後早期に高ビリルビン血症および腎毒性が生じる¹⁶⁸。この所見から、強力なチトクロム P450 イソ酵素阻害剤であるイトラコナゾールおよび新規第二世代トリアゾールについて、薬物-薬物間相互作用の可能性に関する警告が強化される。伝統的なアムホテリシン B は点滴注射中の副作用および腎毒性を引き起こすため、一次予防としての使用を回避すべきである。

エキノカンジン、ミカファンギンは、最近、米国 FDA によって HSCT 好中球減少患者に対する予防薬として承認された。自家移植患者および同種 HSCT 患者を対象とした無作為化二重盲検試験において、突破的真菌感染症がない、好中球減少性発熱に起因する経験的抗真菌剤レジメンが変更しないと先に明記した基準に基づくと、ミカファンギンはフルコナゾールより優れていた¹⁶⁹。試験薬投与期間は好中球減少の期間を含むが、GVHD が生じると予測される好中球数回復後の期間は含まれなかった。突破的カンジダ症の発現頻度は両群でほぼ同じであったが、同種 HSCT 患者における侵襲性アスペルギルス症はミカファンギン投与群の方で減少傾向が認められた。生存期間および薬物関連毒性は両群で同等であった。

ポリコナゾール（フルコナゾールとの比較）は、進行中の無作為化試験において検討中であるが、その強力な抗糸状菌活性と良好な忍容性から急速に使用が広まった。委員会は、多施設共同無作為化試験が終了していないことを認めているが、侵襲性アスペルギルス症に対する投与試験での有効性に基づき、バリコナゾールを試験されていない予防法選択肢として慎重に考慮している⁹¹。

抗真菌薬予防的投与は、同種 HSCT 患者の場合は少なくとも移植まで行い、コルチコステロイド投与を要する GVHD 患者にも考えること。多数の専門家から、白血病の場合、同種移植後 75 日間または導入療法終了まで、抗真菌剤予防的投与を継続することが提案されている。抗真菌剤予防的投与を、急性白血病の非移植患者および粘膜障害性レジメンを投与されている自家 HSCT 患者（ただし、ルーチンの治療を受けている自家 HSCT 患者には推奨されない）に考えること。予防的投与は、好中球数が回復するまで投与すること。

委員会は、慢性播種性カンジダ症患者¹⁷⁰、侵襲性糸状菌感染症患者¹⁷¹に対して、次の化学療法サイクルまたは HSCT において、適切な抗真菌剤を用いた二次予防を行うことを推奨している。一般的に、二次予防は免疫抑制期間を通して実施される。

抗ウイルス剤予防的投与

HSV. HSV は好中球減少および粘膜炎を発症した患者において重大な病原体である。これらの HSV 感染症は、主に潜在性ウイルスが再活性化したものである。潜在性 HSV の有無は、治療前の HSV 血清検査によって明らかにされる。HSV 再活性化および感染は、HSCT 患者および導入療法または再導入療法施行中の HSV 血清反応陽性な急性白血病患者の 60% ~ 80% に生じる^{172,173}。播種性 HSV 感染症は珍しいが、再活性化感染症によって粘膜傷害が増大し、痛みが増し、患者は水分および栄養の経口摂取を維持し難くなり、細菌と真菌の重複感染リスクが増大する。

委員会は、骨髄移植患者に対して移植直後の 1 ヶ月間、急性白血病患者に対しては好中球減少中、HSV 予防法を用いることを推奨する（カテゴリー 1）。アシクロビルおよびバラシクロビルの有効性は、この適応に関して同等であると思われ、薬剤選択は費用と入手可能性によって決定する。ファミシクロビルも選択肢のひとつであるが、臨床試験で検討されたことがない。他の癌患者に対するヘルペスウイルス予防法は個別に対

処する。委員会は、一旦治療を要するHSV再活性化感染症が発症した患者には、細胞障害性治療によって今後誘発されると思われる全ての好中球減少発現中、HSV予防法を行うよう推奨する。

インフルエンザワクチン。悪性腫瘍患者においてインフルエンザ感染症による罹病率および死亡率は著明である。骨髄移植患者において、インフルエンザは市中感染ウイルス性呼吸器感染症全体の11%~42%を占める^{121,174,175}。免疫抑制状態の癌患者では、健常人対照と比較して、インフルエンザ感染症の発現頻度の増大および発病期間の遷延も観察されており^{176,177}、市中感染大発生時には、発熱性好中球減少の大部分の原因となっていると考えられる¹⁷⁸。重度免疫無防備状態の癌患者におけるインフルエンザ感染症では入院となることが多く、救命の可能性がある化学療法に遅延が生じ、死に至る場合もある¹⁷⁶⁻¹⁷⁸。その結果、米国、カナダおよびイングランドを含む数カ国において、免疫抑制性疾患のため高リスクとなった全ての患者に、年1回不活性化インフルエンザワクチンを用いたインフルエンザワクチン接種を行うことが推奨されるようになった¹⁷⁹⁻¹⁸¹。米国およびカナダのガイドラインではさらに進んでおり、高リスク患者にインフルエンザを伝染させる可能性のある人（すなわち、医療従事者および家族接触者）も、年1回の予防注射対象群に加わっている^{179,180}。これらの勧告にもかかわらず、小児および成人癌患者におけるインフルエンザワクチン接種率は依然として低いままである¹⁸²⁻¹⁸⁴。

癌患者におけるインフルエンザワクチン接種率が低い原因の一部は、この母集団におけるワクチンの有効性にまつわる論争によって説明されると思われる。まず懸念されるのが、癌患者は、基礎疾患や癌治療による免疫抑制作用のため、ワクチンに対する十分な免疫反応を上乗せすることができないと考えられることである¹⁸⁴。癌患者を対象とした一部の試験では、不活性化インフルエンザワクチンに対する反応率が、化学療法施行中にワクチンが接種された場合でも、健常人と同等であるということが証明されている¹⁸⁵⁻¹⁸⁸。しかし、別な試験では、これらの所見が確認されなかった^{189,190}。しかし、癌患者のインフルエンザワクチンに対する免疫反応は弱いかもしれないが、それでもインフルエンザによって引き

起こされる臨床感染症を予防できるということが示唆されている¹⁹¹。さらに、癌患者において不活性化インフルエンザワクチンは概ね良好な忍容性を示し、副作用も健常人で観察されるものと同様である¹⁹²。これらを考え合わせると、癌患者およびその家族内接触者全員が、年1回不活性化インフルエンザワクチンを用いた予防注射を受けることを奨める既存の推奨が支持される。

最近承認された鼻腔内弱毒化インフルエンザワクチン（FluMist）は、その中に依然として複製可能な生きた減弱インフルエンザウイルスが含まれており、理論的には免疫無防備状態の患者において感染につながると考えられることから、免疫が抑制された患者への使用は避けること¹⁹³。その結果、CDCは、免疫不全症が既知または疑われる場合、あるいは免疫抑制剤の投与を受けている場合、インフルエンザ生ワクチンの接種を受けないように勧告した¹⁹³。加えて、ワクチン接種例から免疫抑制状態の接触者へのFluMistの人から人伝染リスクを検討したデータは得られていないため、家族内接触者、医療従事者といった免疫不全状態の患者と密接に接触する者は、不活性化インフルエンザワクチンを使用することも、CDCは勧告している¹⁹³。

ニューモシスチス・ジロヴェッチ感染症予防

ニューモシスチス・カリニ（最近ニューモシスチス・ジロヴェッチと改名された）感染症に対するトリメトプリム／スルファメトキサゾール予防的投与の有効性は高い⁶⁴。急性リンパ球性白血病患者への予防的投与の有効性が試験で証明されており、骨髄移植患者でも同様の結果が認められている。予防的投与法は、患者のコンプライアンスを高めながら有効性が保たれるように設計するべきである。さらに難しい問題として、(1) 本家にトリメトプリム／スルファメトキサゾールに不耐用な患者には、どのような予防的投与法を使用するべきか、(2) ニューモシスチス・ジロヴェッチに対する予防法を行うべき患者は、急性白血病患者の他にはどのような患者か、ということなどが挙げられる。有効な代替治療法としてダブソンおよびペンタミジンエアゾルの連日投与が考えられるが、ペ

ンタミジンエアゾルを同種移植患者に予防的投与した場合、効果が劣ることが示唆されている¹⁹⁴。トリメトプリム/スルファメトキサゾールに不耐な HIV 患者において、アトバクオンはダブソンと同等であるように思われる。このように、アトバクオンは、予防を必要とする癌患者に対する 3 番目の選択肢になると考えられる¹⁹⁵。

同種移植患者および急性リンパ球性白血病患者には、ニューモシスチス・ジロヴェッチ予防を考えるべきである（カテゴリー1）。一部の委員会委員は、フルダラビン投与および他の T 細胞除去剤の投与を受けている患者、自家造血細胞移植患者および長期コルチコステロイド投与（プレドニゾン 20mg 以上の連日投与）を受けている癌患者にも、ニューモシスチス・カリニ（ニューモシスチス・ジロヴェッチ）予防法が考えられると思っている（カテゴリー2B）。

環境保護

十分に設計された臨床試験によって HEPA フィルター濾過の使用が確認されているわけではないが、米国疾病管理・予防センター（Center for Disease control: CDC）は同種 HSCT 患者は HEPA フィルターを備えた部屋に收容することを推奨している¹⁹⁶。好中球減少が遷延した非移植患者における HEPA フィルターの使用は妥当である。HEPA フィルター使用によって得られる最大の利益は、糸状菌感染症予防によるものと思われる。後ろ向き解析において、HEPA フィルターは、アスペルギルス症大発生の際、高度に免疫不全状態の血液悪性疾患患者を保護した¹⁹⁷。感染症予防における層流空気の有用性は分かっておらず、一般的に推奨されない。

要約

癌患者における発熱および好中球減少に対する管理は、著明に向上した。依然としてそのような患者に対する治療の基礎は初期の経験的抗菌剤投与であるが、診断法の改善、リスク評価モデル、感染症が生じる各種臨

床状況に対する理解から、治療への取り組みおよび選択肢を考案することが求められた。広域スペクトル抗生物質の開発および毒性の軽減によって、患者の転帰は向上した。しかし、抗生物質耐性菌への感染頻度増大により、賢明な抗菌剤使用が臨床医に求められるようになった。抗菌剤予防的投与だけを当てにした感染症コントロールを行ってはならないが、むしろ引き続き標準的感染症コントロールを取り入れ、免疫不全状態の患者に接触する医療従事者に対して念入りな手洗いを要求するべきである。

参考文献

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-1332.
2. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80[suppl 5c]:13-20.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
4. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime vs imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-176.
5. 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.
6. Rolston KVI, Rubenstein EB. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk febrile neutropenic pts. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1995. Abstract # 2235.
7. 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.
8. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever, a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-219.
9. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES et al. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000;88:1710-1714.
10. Talcott JA, Whalen A, Clark J et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients, based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-114.
11. Talcott J, Siegel R, Finberg R et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-322.
12. Talcott J, Finberg R, Mayer RJ et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-2568.
13. Rolston KV. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. *Infections in Medicine* 1995;12:5.
14. DiNubile MJ. Fever and neutropenia: still a challenge. *Contemp Intern Med* 1995;7(1):35-7, 41-5.
15. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
16. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
17. Donawitz GR, Harman C, Pope T. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:701-704.
18. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: Clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-46.
19. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection

- in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:469-75.
20. Whimbey E, Wong B, Kiehn TE et al. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin Microbiol* 1984;19:766-771.
21. Benezra D, Kiehn TE, Gold JWM et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988;85:495-498.
22. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-936.
23. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC et al. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988;109:203-208.
24. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992;165:987-993.
25. Oblon D, Ramphal R. A randomized trial of cefepime vs ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy (abstract). *Proc Ann Mtg Am Assoc Cancer Res* 1993;34:A1362.
26. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:834-844.
27. Cometta A, Calandra T, Gaya H et al. Monotherapy with meropenem vs combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-1115.
28. Cometta A, Zinner S, de Bock R et al. Piperacillin+tazobactam plus amikacin vs ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer: The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-452.
29. 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.
30. Bow EJ, Schwarzer AP, Laverdiere M, Segal BH, Anaissie E. Efficacy of piperacillin/tazobactam as initial therapy of febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies. In: *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, IL, 2003.
31. Pfaller MA, Marshall SA, Jones RN. In vitro activity of cefepime and ceftazidime against 197 nosocomial blood stream isolates of streptococci. A multicenter sample. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:273-276.
32. Jacobson K, Rolston K, Elting L et al. Susceptibility surveillance among gram-negative bacilli at a cancer center. *Chemotherapy* 1999;45:325-334.
33. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40[suppl 4]:S246-52.
34. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL et al. Cefepime/amikacin vs ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51.
35. Flaherty JP, Waitley D. Multicenter randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin vs ceftazidime plus amikacin for

- empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87[suppl 5A]:278S-282S.
36. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-1555.
37. Hoen B. Special issues in the management of infective endocarditis caused by gram-positive cocci. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(2):437-52, xi.
38. Ahmed A, Paris MM, Trujillo M et al. Once-daily gentamicin therapy for experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(1):49-53.
39. Gavaldà J, Lopez P, Martín T et al. Efficacy of ceftriaxone and gentamicin given once a day by using human-like pharmacokinetics in treatment of experimental staphylococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):378-84.
40. 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.
41. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;7:3640-3646.
42. Rolston KV, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad II. Nonfermentative gram-negative bacilli in cancer patients: increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51(3):215-8.
43. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-3271.
44. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, and the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trails Group: Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-958.
45. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1053-1058.
46. Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Clin Pract* 1995;4[suppl 3]:S136-144.
47. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565-567.
48. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(RR-12):1-13.
49. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA et al. *Staphylococcus epidermidis*: An increasing but frequently unrecognized cause of infection in granulocytopenic patients. *Ann Intern Med* 1982;97:503-508.
50. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer: A trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. *JAMA* 1994;272:1183-1189.

51. Arning M, Wolf HH, Aul C et al. Infection prophylaxis in neutropenic patients with acute leukemia--a randomized, comparative study with ofloxacin, ciprofloxacin and cotrimoxazole/colistin. *J Antimicrob Chemother* 1990;26[suppl D]:137-142.
52. Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:86-92.
53. 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(5):1039-47.
54. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-142.
55. Linden PK, Moellering RC Jr, Wood CA et al. Synercid Emergency-Use Study Group. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001;33:1816-1823.
56. Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(1):51-9.
57. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Grampositive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003;14(5):795-801.
58. Raad I, Hachem R, Hanna H et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(4):646-9.
59. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1789-97.
60. Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:379-399.
61. Bozdogan B, Esel D, Whitener C et al. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:864-868.
62. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
63. Rubenstein EB, Rolston KVI. Risk-adjusted management of the febrile neutropenic cancer patient. In: Rolston KVI, Rubenstein EB, eds. *Textbook of Febrile Neutropenia*. Martin Dunitz: London 2001:167-187.
64. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316:1627-1632.
65. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-264.
66. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-291.
67. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167-184.
68. Malik IA, Kahn WA, Karim M et al. Feasibility of outpatient

- management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-231.
69. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV et al. Outcomes of bacteremia in neutropenic cancer patients: observations from two decades of epidemiologic and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-259.
70. Klastersky J. Supportive Care in Cancer. Abstracts of the 14th MASCC International Symposium 2001;10(4).
71. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:126-134.
72. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996;128:847-849.
73. Karthaus M, Wolf HH, Kampfe D et al. Ceftriaxone monotherapy in the treatment of low-risk febrile neutropenia. *Chemotherapy* 1998;44:343-354.
74. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
75. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute [see comments]. *N Engl J Med* 1994;331:1325-1330.
76. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-1228.
77. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-972.
78. Kullberg BJ, Pappas P, Ruhnke M, Viscoli C et al. Voriconazole compared to a strategy of amphotericin B followed by fluconazole for treatment of candidaemia in non-neutropenic patients. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases., Prague, Czech Republic, 2004.
79. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1445-57.
80. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-2029.
81. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:579-582.
82. Cannon JP, Garey KW, Danziger LH. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipidbased amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001;21(9):1107-1114.
83. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003;37(3):415-25.
84. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-351.
85. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D et al. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:1319-1324.
86. Grow WB, Moreb JS, Roque D et al. Late onset of invasive

- aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:15-19.
87. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:801-808.
88. Yuen KY, Woo PC, Ip MS et al. Stage-specific manifestation of mold infections in bone marrow transplant recipients: risk factors and clinical significance of positive concentrated smears. *Clin Infect Dis* 1997;25:37-42.
89. Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-4366.
90. McWhinney PH, Kibbler CC, Hamon MD et al. Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years' experience. *Clin Infect Dis* 1993;17(3):397-404.
91. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
92. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
93. Marr KA, Boeckh M, Carter RA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):797-802.
94. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-6.
95. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191(8):1350-60.
96. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350(9):950-2.
97. Greenberg RN, Anstead G, Herbrecht R et al. Posaconazole (POS) experience in the treatment of zygomycosis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2003.
98. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):192-8.
99. 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.
100. 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.
101. Walsh TJ, Tepler 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(14):1391-402.
102. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-289.
103. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32A:814-820.
104. 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. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-422.
105. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-99.
106. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-147.
107. Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E et al. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1407-1412.
108. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97:1604-1610.
109. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(6):349-57.
110. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5(4):158-66.
111. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* 2001;91(2):311-8.
112. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190(3):641-9.
113. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003;349(24):2366-7.
114. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4744-8.
115. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
116. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199-205.
117. Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L et al. Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3922-5.
118. 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(12):5517-22.
119. Raad I, Hanna H, Sumoza D, Albitar M. Polymerase chain

- reaction on blood for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients. *Cancer* 2002;94(4):1032-6.
120. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
121. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:778-782.
122. Martino R, Ramila E, Rabella N et al. Respiratory virus infection in adults with hematologic malignancies: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1-8.
123. Ljungman P, Ward KN, Crooks BNA et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:479-484.
124. Ghosh S, Champlin RE, Ueno NT et al. Respiratory syncytial virus infections in autologous blood and marrow transplant recipients with breast cancer: combination therapy with aerosolized ribavirin and immunoglobulins. *Bone Marrow Transpl* 2001;28:271-275.
125. Ghosh S, Champlin RE, Englund J et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:751-755.
126. Englund JA, Piedra PA, Whimbey E. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102:61-70.
127. Wade JC, Newton B, McLaren C et al. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982;96:265.
128. Baglin TP, Gray JJ, Marcus RE et al. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic cancer patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1989;42:1255.
129. Weinstein MP. Comparative evaluation of penicillin, ampicillin, and imipenem MICs and susceptibility breakpoints for vancomycinsusceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2001;39(7):2729-2731.
130. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:786-791.
131. Song HK, Kreisel D, Canter R et al. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-982.
132. Pittet D, Walder B, Tramèr MR. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *ICHE* 2002;23:748-756.
133. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2200-2204.
134. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al. Diagnosis of catheterrelated bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-7.
135. 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(1):18-25.
136. Krause R, Auner HW, Gorkiewicz G et al. Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4835-7.
137. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):397-401.
138. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36(1):105-9.
139. Mugge A, Daniel WG, Frank G et al. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of the prognostic implications of vegetation size determined by transthoracic and transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-638.
140. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
141. Daniel WG, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795-800.
142. Rosen AB, Fowler VG, Corey GR et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine duration of therapy for intravascular catheter associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130:810-820.
143. La Quaglia MP, Caldwell C, Lucas A et al. A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children. *J Pediatr Surg* 1994;29:742-745.
144. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K et al. Time to clinical response: An outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18:3699-3706.
145. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9.
146. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988;109:777-782.
147. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(1):5-7.
148. Norrby SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. *Drug Saf* 2000;22(3):191-4.
149. Koppel BS, Hauser WA, Politis C et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001;42(12):1590-3.
150. Serody JS, Berry MM, Albritton K et al. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:533-538.
151. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194-200.
152. Hubel K, Dale DC, Engert A et al. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:321-328.
153. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH et al. Can antibacterial

- therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984;76:450-457.
154. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (eds). Committee on Quality of Health Care in America: To err is human: building a safer health system. Institute of Medicine Report. National Academy Press: Washington, D.C., 2000.
155. Kerr KG, Armitage HT, McWhinney PH. Activity of quinolones against viridans group streptococci isolated from blood cultures of patients with haematological malignancy. *Support Care Cancer* 1999;7:28-30.
156. Paganini H, Rodriguez-Briehcke T, Zubizarreta P et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91:1563-1567.
157. Bow EJ, Loewen R, Vaughan D. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis* 1995;20:907-912.
158. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:845-851.
159. 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.
160. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-2061.
161. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M et al. Randomized placebocontrolled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group [In Process Citation]. *Clin Infect Dis* 1999;28:331-340.
162. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial [see comments]. *Ann Intern Med* 1993;118:495-503.
163. Kern W, Behre G, Rudolf T et al. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998;83:291-301.
164. Marr KA, Seidel K, White TC et al. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-316.
165. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705-713.
166. Koh LP, Kurup A, Goh YT et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002;71(4):260-267.
167. Marr KA, Crippa F, Leisenring W et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in allogeneic stem cell transplant patients. *Blood* 2004;103(4):1527-1533.
168. Marr KA, Leisenring W, Crippa F et al. Cyclophosphamide

- metabolism is impacted by azole antifungals. *Blood* 2004;103(4):1557-1559.
169. 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(10):1407-16.
170. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG et al. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76:2357-2362.
171. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:1098-1103.
172. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980;142:338.
173. Saral R, Ambinder RF, Burns WH et al. Acyclovir prophylaxis against recrudescing herpes simplex virus infections in leukemia patients: A randomized, double-blind placebo controlled study. *Ann Intern Med* 1983;99:773.
174. Ljungman P. Respiratory virus infections in stem cell transplant patients: The European experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;[suppl 7]:5S-7S.
175. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: The Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997;102:27-30.
176. Feldman S, Webster RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer: 20 cases. *Cancer* 1977;39:350-353.
177. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE et al. Influenza in children with cancer. *Journal of Pediatrics* 1989;115:33-39.
178. Elting LS, Whimbey E, Lo W et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3:198-202.
179. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003;52 (RR-8):1-34.
180. Health Canada. Statement on influenza vaccination for the 2003-2004 season: an Advisory Committee Statement (ACS) from the National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Canada Communicable Disease Report*. 2003;29 (ACS-4):1-20.
181. Department of Health, UK. Immunisation policy - key points and questions and answers. <http://www.doh.gov.uk/flu/fluqa.htm> (3 Feb 2004).
182. Porter CC, Poehling KA, Hamilton R et al. Influenza immunization practices among pediatric oncologists. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003;25:134-138.
183. Ring A, Marx G, Steer C et al. Poor uptake of influenza vaccinations in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *International Journal of Clinical Practice* 2003;57(6):542-543.
184. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1161-1166.
185. Chisholm JC, Devine T, Charlett A et al. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001;84:496-500.
186. Lo W, Whimbey E, Elting L et al. Antibody response to a twodose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:778-782.
187. Sumaya CV, Williams TE, Brunell PA. Bivalent influenza vaccine in children with cancer. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl:S656-660.
188. Anderson H, Petrie K, Berrisford C et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80(1-2):219-20.

189. Schafer AI, Chirchill WH, Ames P et al. The influence of chemotherapy on response of patients with haematologic malignancies to influenza vaccine. *Cancer* 1979;43:25-30.
190. Steinherz PG, Brown AE, Gross PA et al. Influenza immunization of children with neoplastic diseases. *Cancer* 1980;45:750-756.
191. Borella L, Webster RG. The immunosuppressive effects of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. *Cancer Res* 1971;31:420-426.
192. Brydak LB, Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups. *Drugs* 2000;60:35-53.
193. Centers for Disease Control and Prevention. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003;52(RR-13):1-8.
194. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C et al. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(1):35-43.
195. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998;339:1889-1895.
196. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001:392-421.
197. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM et al. Efficacy of highefficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:525-531.