

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

がん関連感染症の予防と治療

2008年 第1版

つづく

NCCNがん関連感染症の予防と治療：委員会委員

*Brahm H. Segal, MD/Co-Chair φ
Roswell Park Cancer Institute

*Lindsey Robert Baden, MD/Co-Chair φ
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

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

Corey Casper, MD, MPH φ
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Erik Dubberke, MD φ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Alison G. Freifeld, MD φ ρ
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

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

John N. Greene, MD φ ρ
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute

Michael G. Ison, MD, MS φ
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center at Northwestern
University

James I. Ito, MD φ
City of Hope

Judith E. Karp, MD † ρ
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

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

Earl King, MD θ
Fox Chase Cancer Center

Emily Mackler, PharmD Σ
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

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

Jose G. Montoya, MD
Stanford Comprehensive Cancer
Center

Ashley Morris-Engemann, PharmD Σ
Duke Comprehensive Cancer Center

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

Angelina S. The, MD † ρ
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

つづく

φ 感染症学
‡ 血液学/腫瘍血液学
ρ 内科学
θ 呼吸器内科
† 腫瘍内科学
Σ 薬理学
*文書委員会委員

目次

[NCCNがん関連感染症の予防と治療：委員会委員](#)[予防的抗菌薬 \(INF-1\)](#)[予防的抗細菌薬 \(INF-2\)](#)[予防的抗真菌薬 \(INF-3\)](#)[予防的抗ウイルス薬 \(INF-4\)](#)[予防的抗ニューモシスティス薬 \(INF-5\)](#)[サイトメガロウイルス病の予防 \(INF-6\)](#)[発熱と好中球減少症 \(FEV-1\)](#)[初期治療 \(FEV-2\)](#)[発熱性好中球減少症患者の初期リスク評価 \(FEV-3\)](#)[部位特異的評価および治療：](#)

- [口、食道、副鼻腔/鼻 \(FEV-4\)](#)
- [腹痛、直腸周囲痛、下痢、血管アクセス機器 \(FEV-5\)](#)
- [肺浸潤 \(FEV-6\)](#)
- [蜂巣炎、創傷、水疱性病変、播種性丘疹またはその他の病変、尿路症状、中枢神経系症状 \(FEV-7\)](#)

[毎日の追跡の原則 \(FEV-8\)](#)[反応ありの患者に対する追跡治療 \(FEV-9\)](#)[反応なしの患者に対する追跡治療 \(FEV-12\)](#)[低リスク患者に対する外来治療 \(FEV-13\)](#)[抗細菌薬の表 \(FEV-A\)](#)[抗真菌薬の表 \(FEV-B\)](#)[抗ウイルス薬の表 \(FEV-C\)](#)[バンコマイシンの適切使用 \(FEV-D\)](#)[リスク評価資料 \(FEV-E\)](#)[補助療法 \(FEV-F\)](#)[ガイドライン索引](#)[がん関連感染症の予防と治療を印刷する](#)

[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[解説](#)[参考文献](#)

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理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](#)：

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すべてカテゴリー—2A である。

[「NCCNコンセンサスカテゴリー」](#)を参照

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しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用につい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全国総合癌ネットワークにある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよびここ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。© 2008

ガイドライン更新事項の要約

がん患者の感染症に関する以前の NCCN ガイドラインは、主として発熱と好中球減少症の管理に焦点を絞っていた。がん患者における免疫無防備状態の不均質性と罹患しやすい病原体の多様性を考慮に入れ、NCCN はガイドラインを「発熱と好中球減少症」から「がん関連感染症の予防と治療」へと拡張するため、委員会の検討範囲を拡大した。好中球減少症は依然として感染症の重要な危険因子であるが、ほかにも同等以上のリスクをはらんだ免疫無防備状態が存在する。移植片対宿主病（graft versus host disease : GVHD）に対する集中的な免疫抑制療法を要する、白血球回復時の同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant : HSCT）レシピエントは、一般的な細菌感染症や日和見感染症を起こすリスクが大きい非好中球減少症患者の一例である。また、高用量のコルチコステロイド、プリン類似薬、およびアレムツズマブを投与されている患者など、その他の高度免疫無防備状態にあるがん患者についての新たな推奨事項も組み入れている。実際のところ、発熱と好中球減少症に関する以前の NCCN ガイドラインでも非好中球減少症状態における感染症を取り上げていた。しかし今回のガイドラインでは、好中球減少症と、好中球減少症ではない免疫無防備状態のがん患者における感染症の話題を等しい比重で扱っている。

NCCN は感染リスクの評価に適用する定義を拡張した。好中球減少症患者の感染リスクは好中球減少症の程度および持続期間と関連する。非好中球減少症で免疫無防備の患者におけるリスクレベルは、おそらくそれよりも定義付けが困難である。たとえば、非好中球減少症の同種 HSCT レシピエントにおける日和見真菌およびウイルス感染症のリスクは、GVHD の程度および免疫抑制療法の強度と強く関連する。プリン類似薬やアレムツズマブによる治療は細胞性免疫を長期間抑制する。今回は、宿主因子を用いて特異的感染性合併症のリスクを層別化しており、特異的患者群における予防、診断、および早期治療のための新しいアルゴリズムに宿主因子を組み込んでいる。

NCCN はまた、特異的感染性疾患の予防と早期治療に関していくつかの修正を行った。これらの修正は、より新しい抗生物質や診断法が利用可能となっていること、および最近の臨床試験データに基づいている。この新しいガイドラインでは、ランダム化試験からの新しいデータに照らして、好中球減少症患者における予防的キノロンの得失評価も行っている。さらに、安全性プロファイルが良好な新しい広域スペクトルの抗真菌薬が現れたことで、侵襲性真菌感染症のリスクが高い患者に、原因不明の持続性好中球減少性発熱のみに基づいて抗真菌療法を経験的に調節する必要なく予防的抗真菌療法を実施できる可能性が高まってきている。侵襲性真菌感染症に対する胸部 CT スキャンと代替的検査室検査を含めたアルゴリズムも検討している。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

がん患者の総合的感 リスク ^a	疾患/治療法の例	発熱・好中球減少症のリスクカテ ゴリー (FEV-3 を参照)	予防的抗菌薬 ^{b,c,d,e}
低	<ul style="list-style-type: none"> ● 大部分の充実性腫瘍に対する標準的 化学療法 ● 予想される好中球減少症が 7 日未満 	低	<ul style="list-style-type: none"> ● 細菌ーなし ● 真菌ーなし ● ウイルスーHSV の既往がない限りなし
中	<ul style="list-style-type: none"> ● 自家 HSCT ● リンパ腫 ● 多発性骨髄腫 ● CLL ● プリン類似薬治療（フルダラビン、 2-CdA） ● 予想される好中球減少症が 7~10 日 	通常は「高」であるが、患者の状態 に応じて修正することを勧める専 門家もいる	<ul style="list-style-type: none"> ● 細菌ー予防的フルオロキノロンを考慮 ● 真菌ー好中球減少症の間、および粘膜炎が予想される 場合はフルコナゾールを考慮 ● ウイルスー好中球減少症の間、および HSCT 後 30 日 以上
高	<ul style="list-style-type: none"> ● 同種 HSCT ● 急性白血病 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 寛解導入 ➢ 強化 ● アレムツズマブ治療 ● 高用量ステロイドで治療した GVHD ● 予想される好中球減少症が 10 日超 	通常は「高」であるが、好中球減少 症の持続期間、免疫抑制薬および基 礎的悪性疾患の状態によって大き なばらつきがある	<ul style="list-style-type: none"> ● 細菌ー予防的フルオロキノロンを考慮 ● 真菌ーINF-3 を参照 ● ウイルスー好中球減少症の間、および HSCT 後 30 日 以上

略語：2-CdA=クロロデオキシアデノシン（クラドリビン）、CLL=慢性リンパ性白血病、CMV=サイトメガロウイルス、GVHD=移植片対宿主病、HSCT=造血幹細胞移植、HSV=単純ヘルペスウイルス、VZV=水痘帯状疱疹ウイルス。

^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー。

^b ニューモシスティス予防 ([INF-5](#) を参照)。

^c 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\)](#) を参照。

^d 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬 \(FEV-B\)](#) を参照。

^e 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\)](#) を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

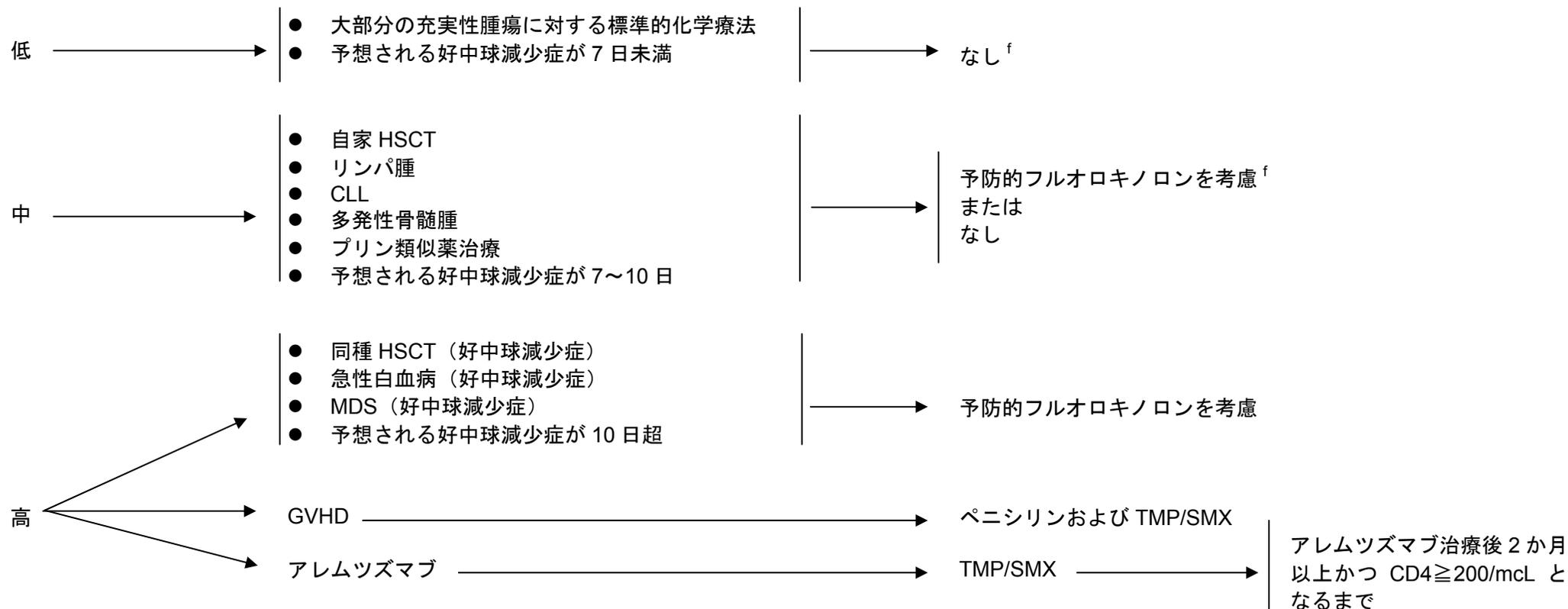
臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

がん患者の総合的
感染リスク^a

疾患/治療法の例

予防的抗細菌薬^c

投与期間



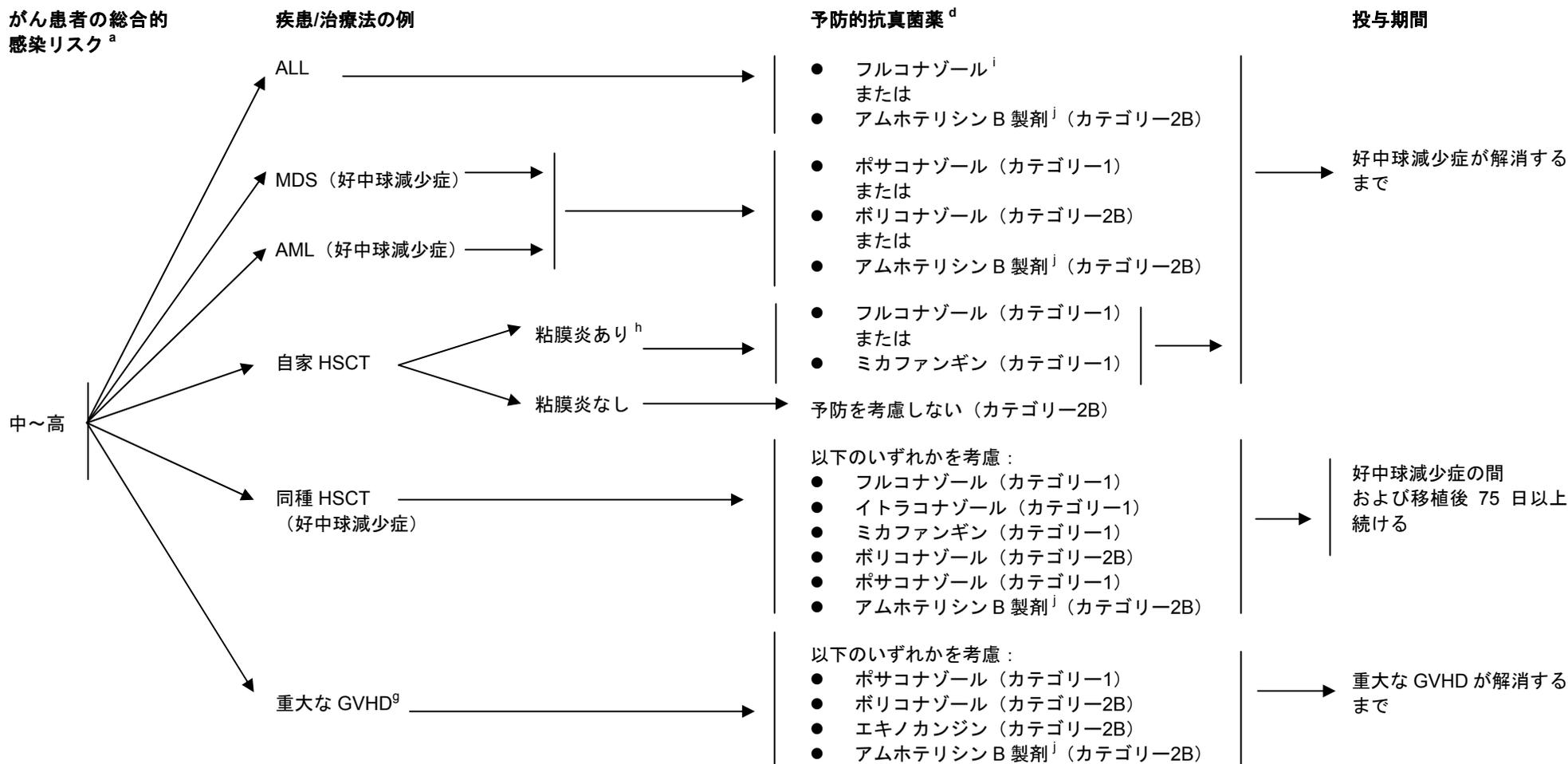
^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー。

^c 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\) を参照](#)。

^f 低および中リスク患者に対する予防的レボフロキサシン投与を支持するデータもあるが、委員会は低リスク患者への投与を認めていない (抗菌剤耐性に関する懸念があるため)。ただし、中リスク患者には考慮しても良い。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。



^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー。

^d 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については抗真菌薬 (FEV-B) を参照。

^g 免疫抑制療法を受けているすべての GVHD 患者に予防的抗真菌薬を考慮する。解説の予防的抗真菌薬の箇所を参照。

^h 予防的抗真菌薬を投与されていない悪性血液疾患患者および幹細胞移植レシピエントにおける重度の粘膜炎はカンジダ性敗血症の危険因子となる。

ⁱ イトラコナゾール、ポリコナゾール、およびポサコナゾールはフルコナゾールよりも強力な肝チトクローム P450A イソ酵素の阻害薬であり、ビンカルカロイドのクリアランスを有意に低下させる。

^j 毒性が低めであることから、一般に脂質製剤が望ましい。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

がん患者の総合的感染リスク ^a	疾患/治療法の例	ウイルス	予防的抗ウイルス薬	予防的抗ウイルス薬の投与期間 ^e
低	<ul style="list-style-type: none"> ● 大部分の充実性腫瘍に対する標準的化学療法 	HSV	HSV の既往がない限りなし	好中球減少症の間
中	<ul style="list-style-type: none"> ● 自家 HSCT ● リンパ腫 ● 多発性骨髄腫 ● CLL ● プリン類似薬治療（フルダラビン、2-CdA） 	HSV VZV	アシクロビル ファムシクロビル バラシクロビル	好中球減少症の間および HSCT 後 30 日以上
高	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性白血病 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 寛解導入 ➢ 強化 	HSV	アシクロビル ファムシクロビル バラシクロビル	好中球減少症の間
	<ul style="list-style-type: none"> ● アレムツズマブ治療 ● 同種 HSCT 	HSV VZV CMV	アシクロビル ファムシクロビル ^k または CMV に対する HSV 予防 ^l (INF-6 を参照) としてのバラシクロビル	HSV 予防 ^l <ul style="list-style-type: none"> ● アレムツズマブ治療後 2 か月以上かつ CD4\geq200/mcL となるまで ● 好中球減少症の間および HSCT 後 30 日以上 CMV に対する先制的治療 (INF-6 を参照)

略語：2-CdA=クロロデオキシアデノシン（クラドリビン）、CLL=慢性リンパ性白血病、CMV=サイトメガロウイルス、GVHD=移植片対宿主病、HSCT=造血幹細胞移植、HSV=単純ヘルペスウイルス、VZV=水痘帯状疱疹ウイルス。

^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー

^e 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\) を参照](#)。

^k 同種 HSCT についてはファムシクロビルよりもアシクロビルやバラシクロビルでの実績の方が豊富である。

^l HSV 予防薬として用いられる薬剤は VZV に対しても有効であるが、VZV 予防には高めの用量がおそらく最適である ([FEV-C を参照](#))。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

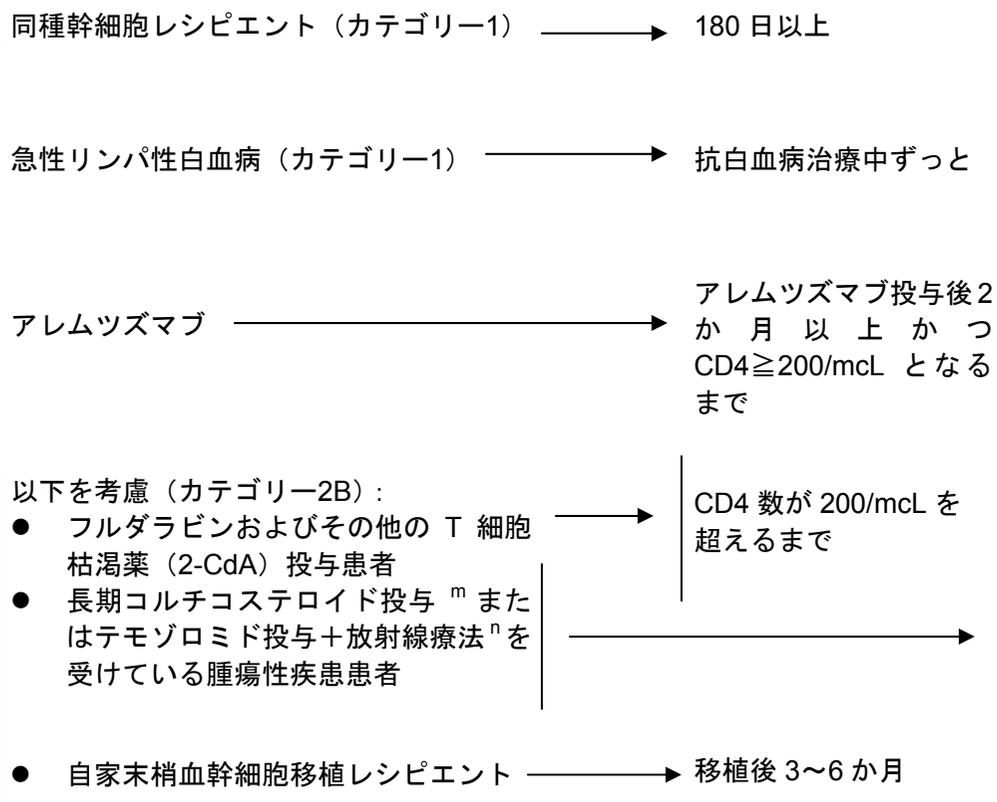
がん患者の感染リスク^a

疾患/治療法の例

予防的投与の期間

予防的抗ニューモシスティス薬^e

Pneumocystis jirovecii
(*Pneumocystis carinii*)
に対して高リスク



TMP/SMX (望ましい)
または
TMP/SMX 不耐性^oであれば
ダプソン、エアロゾル化ペン
タミジン、もしくはアトバク
オン^o

^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー

^e 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\) を参照](#)。

^m PCP のリスクはコルチコステロイド治療の 1 日用量および投与期間と関係する。プレドニゾン当量で 20 mg 以上を 4 週間以上投与している患者では PCP 予防を考慮できる。

ⁿ 放射線療法と同時にテモゾロミドを投与する場合には PCP 予防を行うべきであり、リンパ球減少症が回復するまで続けるべきである。

^o *Pneumocystis jirovecii* 肺炎の予防が必要であり、かつ患者がトリメトプリム/スルファメトキサゾール不耐性である場合は、トリメトプリム/スルファメトキサゾール脱感作またはダプソン、エアロゾル化ペンタミジン、もしくはアトバクオンを考慮する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

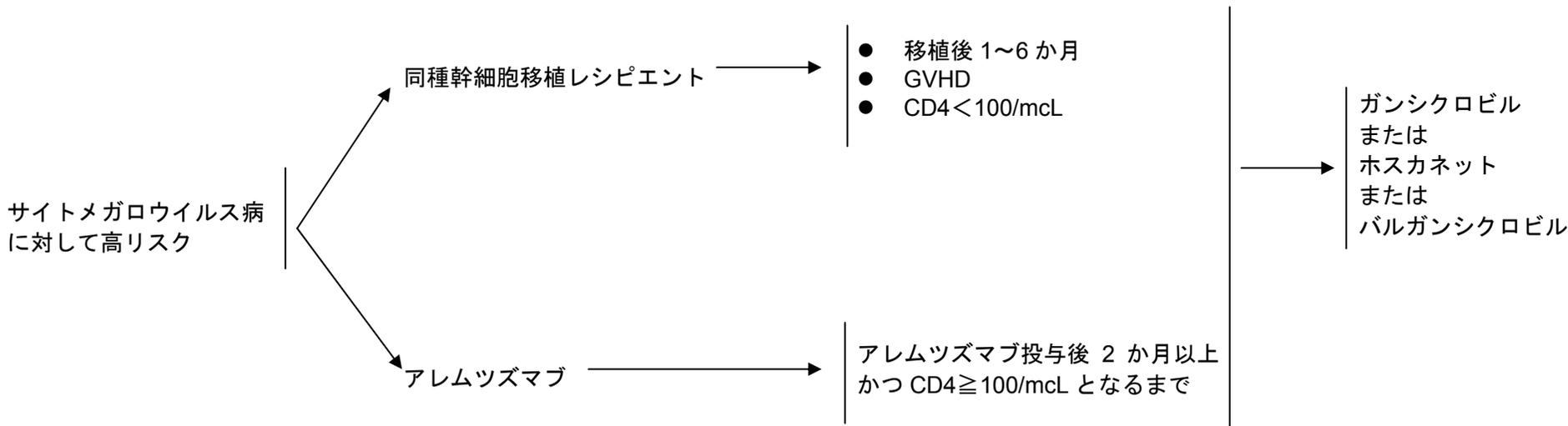
サイトメガロウイルス病の予防

がん患者の感染リスク^a

疾患/治療法の例

サーベイランス期間^p

先制的治療^{e,q}



^a 観察試験、好中球減少症の持続期間、基礎疾患、化学療法の強度、およびその他の免疫調節療法に基づく一般的カテゴリー

^e 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\) を参照](#)。

^p CMV サーベイランスとしては PCR または抗原検査による少なくとも週に 1 回の CMV モニタリングを行う。

^q 予防的抗ウイルス治療の期間は一般に 2 週間以上かつ CMV が検出されなくなるまでである。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

臨床所見

発熱：

- 単回体温
口内測定で $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ または
1時間測定で $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

好中球減少症：

- < 500 好中球/mcL
または
 $< 1,000$ 好中球/mcL かつ
48時間で ≤ 500 /mcLに低下することが予想される

発熱と好中球減少症の初期評価

以下を含む部位特異的病歴・身体検査所見：

- 血管内アクセス機器
- 皮膚
- 肺および副鼻腔
- 消化管（口、咽頭、食道、腸、直腸）
- 腔周囲/直腸周囲

補助的病歴情報：

- 主要合併疾患
- 最後の化学療法からの期間
- 感染症の既往
- 最近の抗生物質投与/予防的投与
- 投薬
- HIV 状態
- 曝露：
 - 同様の症状がある家族
 - ペット
 - 旅行
 - 結核曝露
 - 最近の血液製剤投与

検査室/放射線評価：

- 分画を含む CBC、血小板、BUN、電解質、クレアチニン、肝機能検査
- 胸部 X 線、尿検査、パルスオキシメトリを考慮
- 呼吸器症状があるすべての患者に胸部 X 線

一次培養

- 血液培養×2セット（1セットは2ボトル）。選択肢は次のとおり：
 - 末梢 1+カテーテル^{1a}
または
 - 末梢 2
または
 - カテーテル 2
- 尿（症状、尿道カテーテル、尿検査異常がある場合）
- 部位特異的培養：
 - 下痢（*Clostridium difficile* アッセイ、腸内病原体スクリーン）
 - 皮膚（皮膚病変の吸引/生検）
 - 炎症のある血管アクセス皮膚部位（ルーチン/真菌/マイコバクテリアを考慮）
- ウイルス培養：
 - 皮膚または粘膜の小水疱/潰瘍化病変
 - 気道ウイルス症状について喉または鼻咽頭、特に季節的流行期

[初期治療を参照 \(FEV-2\)](#)

^a カテーテル関連感染症と二次的感染源の識別に望ましい。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

発熱と好中球減少症に対する初期治療^{b,c}

初期抗生物質治療は以下に基づいて行う：

- 感染リスク評価 ([FEV-3](#) を参照)
- 潜在的感染菌にはバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococcus: VRE) および基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ (extended spectrum beta-lactamase: ESBL) 産生菌が含まれる
- メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の定着増殖またはその感染の既往
- 感染部位
- 局所の抗生物質感受性パターン
- 臓器機能障害/薬物アレルギー
- 活性の広域性
- 抗生物質治療の既往
- 抗シュードモナス活性
- 殺菌性



- 静脈内抗生物質単剤治療 (1つを選択)：
 - セフェピム (カテゴリー1)^d
 - セフトジジム^e (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^f (カテゴリー1)
- 静脈内抗生物質併用治療：
 - アミノグリコシド^g+抗シュードモナスペニシリン (カテゴリー1) + ベータラクタマーゼ阻害薬 (カテゴリー1)
 - アミノグリコシド+抗菌スペクトル拡張セファロスポリン (セフェピム、セフトジジム)
 - シプロフロキサシン+抗シュードモナスペニシリン (カテゴリー1)
 - バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシンまたはキヌプリスチン/ダルホプリスチンの使用はルーチンには勧められない^{h,i}
- 低リスク患者に対する経口抗生物質併用治療：
 - 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患者にはシプロフロキサシン+クリンダマイシンも可)
 - キノロンを予防的に投与したときは推奨経口抗生物質療法を使用しない



部位特異的評価および治療：

[口、食道および副鼻腔/鼻 \(FEV-4\)](#)

[腹痛、直腸周囲痛、下痢、血管アクセス機器 \(FEV-5\)](#)

[肺浸潤 \(FEV-6\)](#)

[蜂巣炎、創傷、水疱性病変、播種性丘疹もしくはその他の病変、尿路症状、中枢神経系症状 \(FEV-7\)](#)

または

[追跡 \(FEV-8\)](#)

^b 治療法を選択するときは局所の感受性パターンを考慮する。

^c 用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\)](#) を参照。

^d 最近のメタアナリシスは、好中球減少性発熱のランダム化試験におけるセフェピムに関連した死亡率の上昇を報告している ([解説を参照](#))。

^e グラム陽性菌に対する活性が弱いことおよびブレイクスルー感染症が増加していることにより有用性に限界がある。

^f ガラクトマンナン測定に干渉する場合がある。

^g 腎毒性のおそれがあるためアミノグリコシドを避けるよう勧めている専門家もいるが、腎毒性は1日1回投与にすることで低減できる。ただし、1日1回のアミノグリコシド治療は髄膜炎または心内膜炎の治療では避けるべきである。

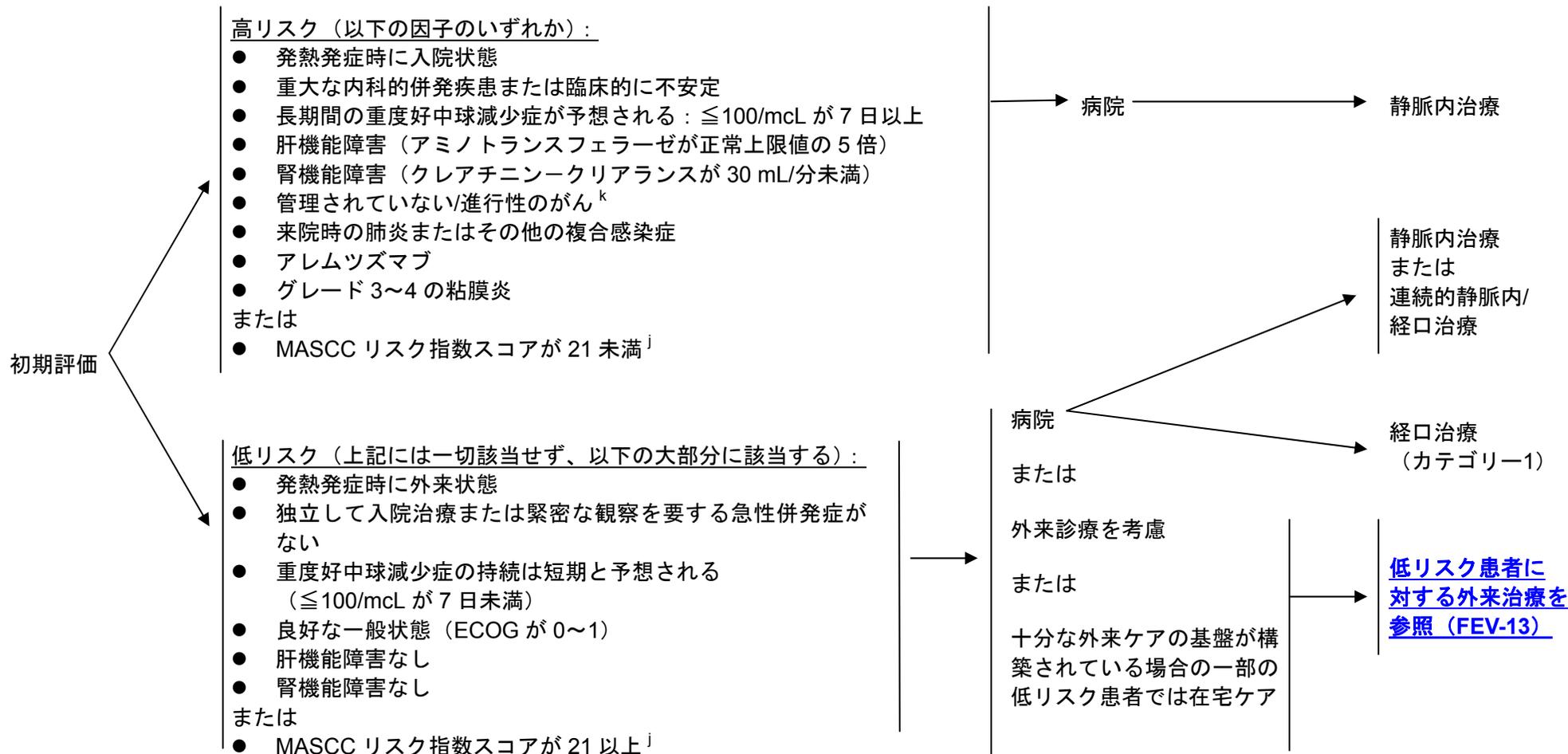
^h 公表されている研究の中にはこれらの薬剤の使用を勧めているものもあるが、NCCN 委員会は、耐性およびブレイクスルー感染症に関する懸念があるため、これらの薬剤をルーチンには使用しないことを強く勧める。

ⁱ [グラム陽性耐性菌感染症に対するバンコマイシンおよびその他の薬剤の適切使用を参照 \(FEV-D\)](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

発熱性好中球減少症患者の初期リスク評価^j

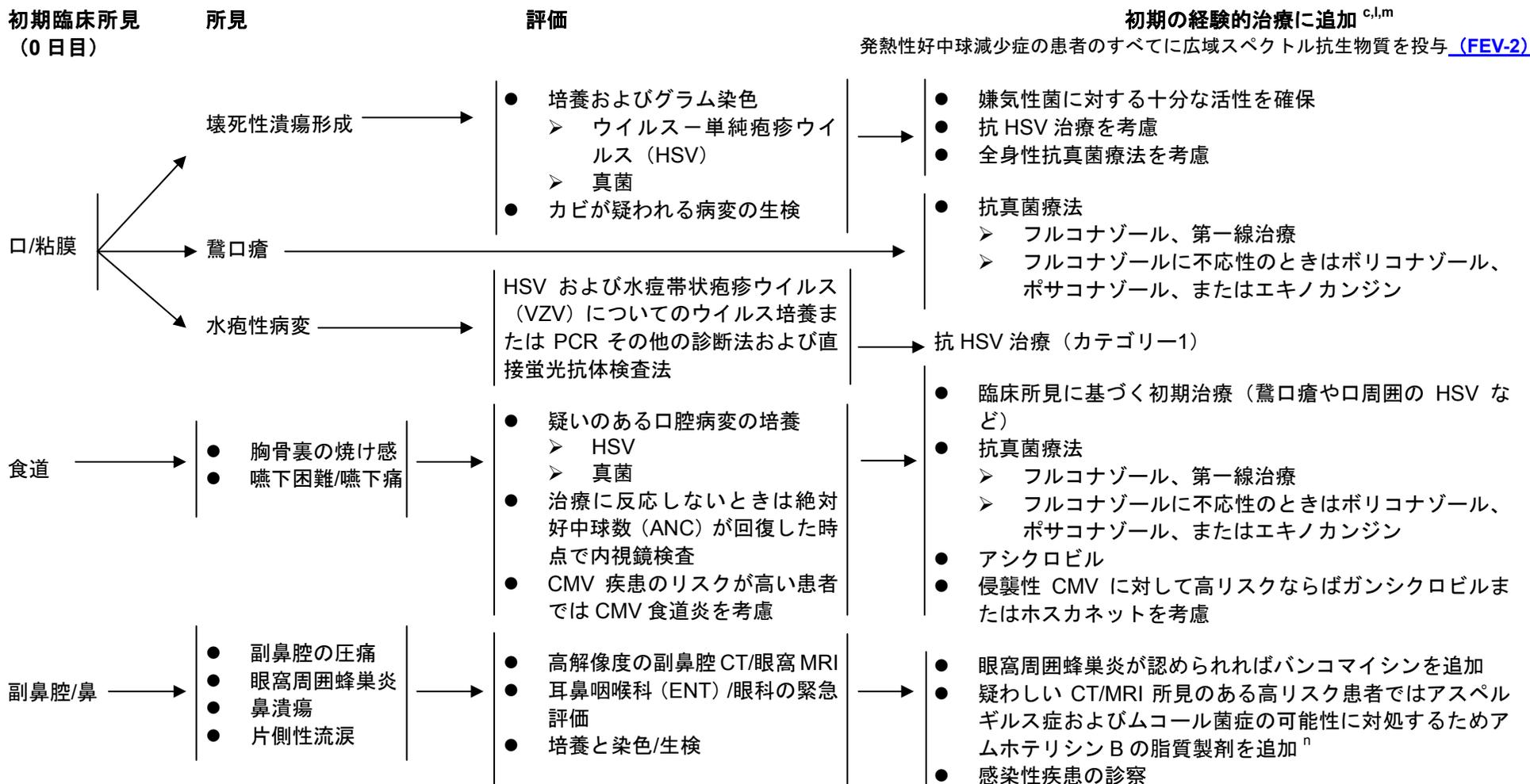


^jリスク分類では、好中球減少性発熱の患者における死亡を含む深刻な合併症のリスクに留意する。[リスク評価資料を参照 \(FEV-E\)](#)。

^k管理されていない/進行性のがんは、完全寛解に至っていないすべての白血病患者、または 2 クールを超える化学療法後にも疾患進行の徴候が見られる白血病以外の患者と定義される。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。



[追跡を参照 \(FEV-8\)](#)

^c用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\)](#)を参照。

^l用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬 \(FEV-B\)](#)を参照。

^m用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\)](#)を参照。

ⁿポサコナゾールはサルベージ療法として、またはアムホテリシン B 製剤に不耐性の場合に考慮できる。FDA は侵襲性真菌感染症に対する一次治療としてもサルベージ療法としてもポサコナゾールを承認していない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

初期臨床所見 (0 日目)	所見	評価 ^p	初期の経験的治療に追加 ^{c,i,m} 発熱性好中球減少症の患者のすべてに広域スペクトル抗生物質を投与 (FEV-2)
腹痛 ^o		<ul style="list-style-type: none"> 腹部 CT (望ましい) または超音波 アルカリホスファターゼ、トランスアミナーゼ、ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ 	<ul style="list-style-type: none"> <i>C. difficile</i> が疑われるときはメトロニダゾール 十分な抗嫌気性菌療法を確保
直腸周囲痛		<ul style="list-style-type: none"> 直腸周囲の視診 腹部/骨盤 CT を考慮 	<ul style="list-style-type: none"> 十分な抗嫌気性菌療法を確保 腸球菌への対応を考慮^q 局所的ケア (座浴、便軟化薬) を考慮
下痢		<ul style="list-style-type: none"> <i>Clostridium difficile</i> アッセイ 冬季および大発生時にはロタウイルスおよびノロウイルスの検査を考慮 旅行/ライフスタイル歴または地域社会における大発生が曝露を示唆している場合は便の細菌培養および/または寄生虫検査を考慮 	<ul style="list-style-type: none"> <i>C. difficile</i> が疑われるときはアッセイ結果を待つ間に経口メトロニダゾールの追加を考慮
血管アクセス 機器 (VAD)	入口または出口 部位の炎症	<ul style="list-style-type: none"> 出口部位の排液 (存在する場合) を培養のために拭き取る VAD の各ポートからの血液を培養 	バンコマイシン ⁱ を初めから、または部位が経験的治療に 48 時間後にも反応しないときに追加
	トンネル感染/ポートポケット感染、敗血症性静脈炎	VAD の各ポートからの血液を培養	<ul style="list-style-type: none"> カテーテルを抜去して術創を培養 バンコマイシンⁱ を追加

追跡を
参照
(FEV-8)

^o用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\) を参照](#)。

ⁱ[グラム陽性耐性菌感染症に対するバンコマイシンおよびその他の薬剤の適切使用を参照 \(FEV-D\)](#)。

^j用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬 \(FEV-B\) を参照](#)。

^m用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\) を参照](#)。

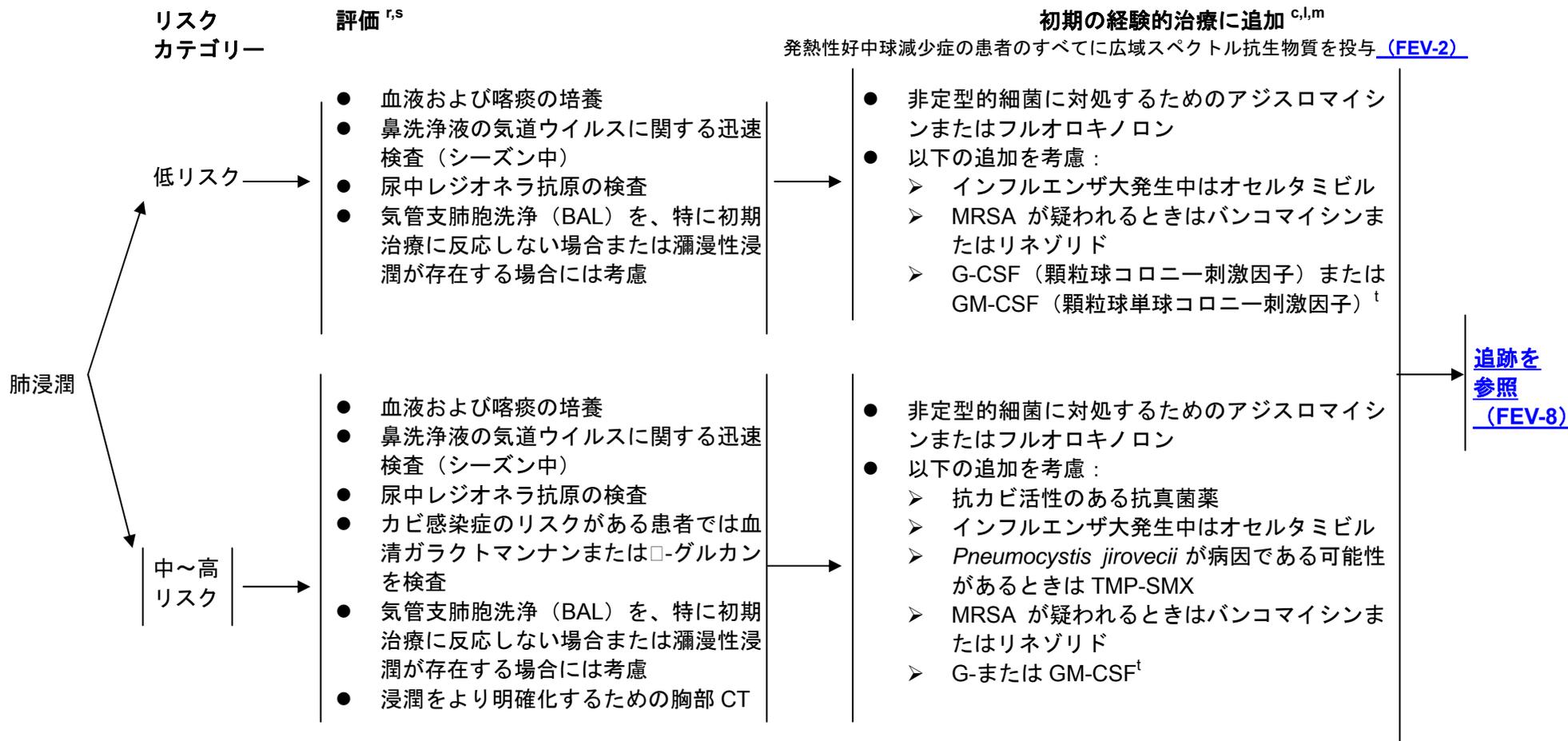
^oこれらの状況では臨床的必要性に応じて外科および他の下位専門科 (胃腸病科やインターベンショナルラジオロジーなど) の診察を考慮する。

^p検査室検査には CMV 抗原/PCR および腹部/骨盤 CT を含める。

^q腸球菌の増殖と感染症とを鑑別しなければならない。耐性発生のリスクがあるため、バンコマイシンの使用は最小限に留めなければならない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。



^c用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\)](#)を参照。

ⁱ用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬 \(FEV-B\)](#)を参照。

^m用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\)](#)を参照。

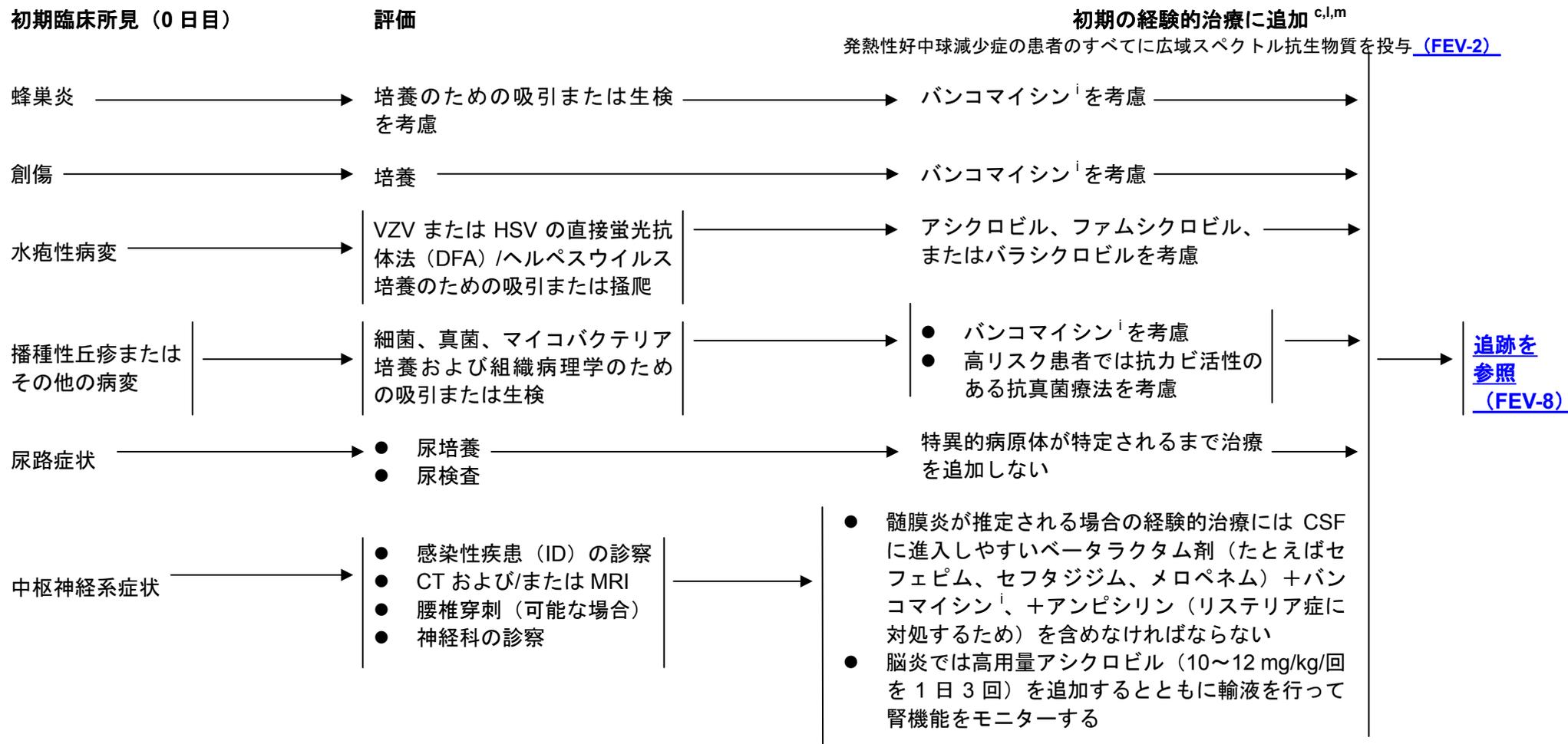
^rその他の考慮すべき診断には肺水腫、出血および薬物中毒が含まれる。

^s院内感染肺炎および/または耐性病原体について評価する。

^t[補助療法を参照 \(FEV-F\)](#)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。



^c用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬 \(FEV-A\)](#)を参照。

ⁱ[グラム陽性耐性菌感染症に対するバンコマイシンおよびその他の薬剤の適切使用を参照 \(FEV-D\)](#)。

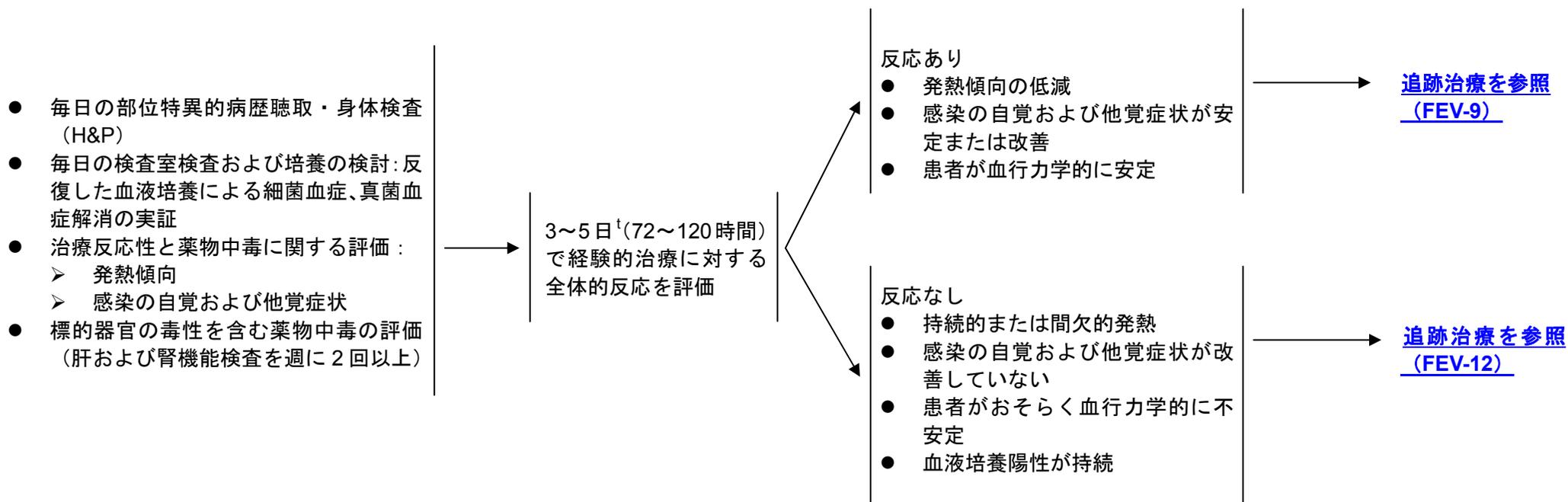
^l用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬 \(FEV-B\)](#)を参照。

^m用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬 \(FEV-C\)](#)を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

毎日の追跡の原則



[†][補助療法を参照 \(FEV-F\)](#)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

反応ありの患者に対する
フォローアップ

- 初めの経験的治療に変更なし
- 初めに開始したバンコマイシン¹が「適切」であったなら、その治療クールを継続する
- 初めの抗生物質療法を少なくとも好中球数が 500 mcL 以上になってさらに増加を続けるようになるまで継続する

実証済み感染症

- 細菌血症
 - 単純（組織部位なし）
 - 複雑（細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

[実証済み感染症に対する治療期間例を参照 \(FEV-10\)](#)

原因不明の発熱

[原因不明の発熱に対する治療期間例を参照 \(FEV-11\)](#)

[¹グラム陽性耐性菌感染症に対するバンコマイシンおよびその他の薬剤の適切使用を参照 \(FEV-D\)。](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

反応ありの患者に対する
フォローアップ

一般的ガイドライン

実証済み感染症

- 一般に初めの抗生物質療法を少なくとも好中球数が 500/ mL 以上になってさらに増加を続けるようになるまで継続する
- 抗菌療法の期間は以下に基づいて個別化できる：
 - 好中球数の回復
 - 解熱の迅速性
 - 特異的感染部位
 - 感染病原体
 - 患者の基礎疾患

実証済み感染症に対する治療期間例^{c,l,m}

これらは一般的ガイドラインであり、個別の患者に応じた修正がおそらく必要である

- 皮膚/軟部組織：7～14 日
- 血流感染症（合併症なし）
 - グラム陰性：10～14 日
 - グラム陽性：7～14 日
 - *S. aureus*：初めて血液培養が陰性になり、経食道的心エコー図(Trans esophageal echocardiogram:TEE)^uが正常になってから 2 週間以上
 - 酵母：初めて血液培養が陰性になってから 2 週間以上
 - *Candida*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium jeikeium*, *Acinetobacter*, *Baccillus* 菌、非定型マイコバクテリア、酵母、カビ、バンコマイシン耐性腸球菌、および *Stenotrophomonas maltophilia* による血流感染症ではカテーテルの抜去を考慮（カテゴリー-2B）
- 副鼻腔炎：10～21 日
- 敗血症性静脈炎、トンネル感染、またはポートポケット感染ではカテーテルの抜去を考慮
- 細菌性肺炎：10～21 日
- 真菌性（カビおよび酵母）：
 - *Candida*：初めて血液培養が陰性になってから 2 週間以上
 - カビ（すなわち *Aspergillus*）：12 週間以上
- ウイルス性：
 - HSV/VZV：7～10 日（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（合併症のない皮膚の限局性疾患）
 - インフルエンザ：他の点では健康で免疫系が正常な外来患者からのデータに基づき、FDA はオセルタミビルの 5 日間の使用を承認している

^c用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗細菌薬（FEV-A）を参照](#)。

^l用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗真菌薬（FEV-B）を参照](#)。

^m用法・用量、抗菌スペクトル、および特異的コメント/注意事項については[抗ウイルス薬（FEV-C）を参照](#)。

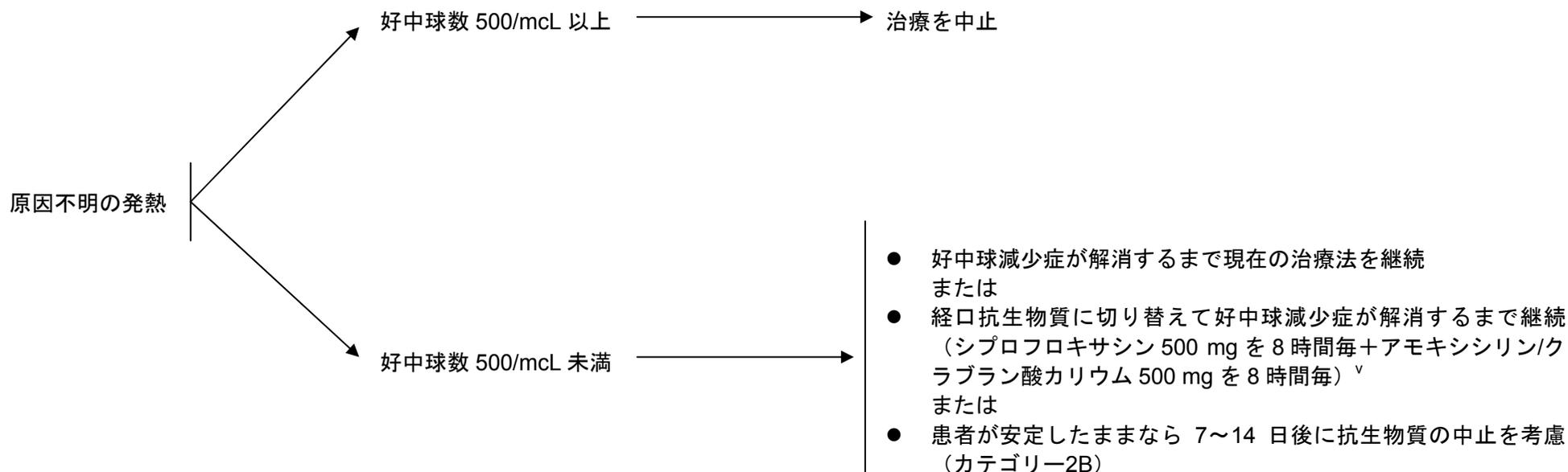
^u*S. aureus* の細菌血症の症例では必ず TEE を考慮する。合併症（たとえば好中球減少症、血小板減少症、粘膜炎）の可能性を高め得る病態を持つ患者では、まず経胸壁的心エコー法（Trans thoracic echocardiogram:TTE）を実施し、TTE が陰性で TEE が安全におかない得る場合には TEE を実施する。TTE と比べると TEE の方が高感度であり望ましい。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

反応なしの患者に対するフォロー
アップ治療

原因不明の発熱に対する治療期間例



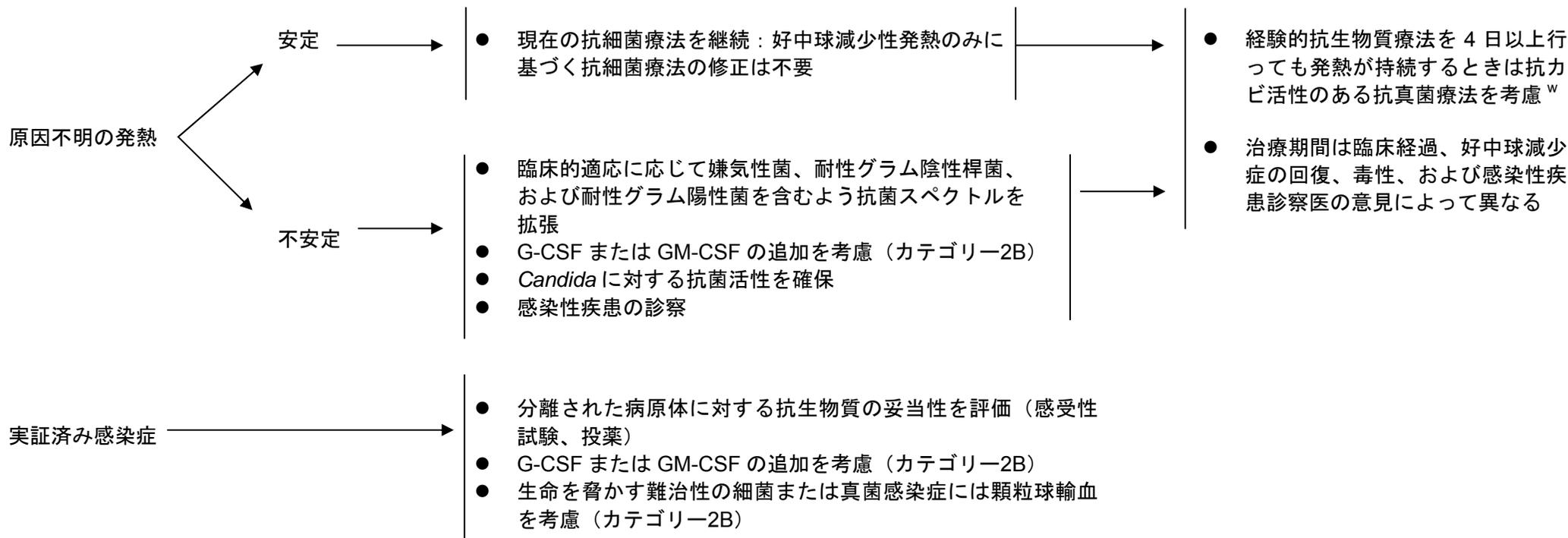
[∨] ペニシリンアレルギーの患者にはクリンダマイシンを使用。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

反応なしの患者に対する
フォローアップ治療

治療期間例



^W 経験的抗真菌療法を追加するタイミングは侵襲性カビ感染のリスクによって異なるが、一般に好中球減少性発熱が 4~7 日間続いた時点である。カビ感染のリスクが高い患者（好中球減少症が 10 日超、同種幹細胞移植レシピエント、高用量コルチコステロイド）の場合、委員会は、患者に予防的抗カビ薬投与を行っていない限り 4 日後に経験的抗真菌療法を追加することを勧める。予防的と経験的抗真菌療法の比較検討はテキスト参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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

適応症

評価

管理

発熱と好中球減少症で来院したときに低リスクと判定された患者

- 発熱発症時に外来患者状態
- 独立して入院治療または緊密な観察を要する急性併発症がない
- 重度好中球減少症の持続は短期と予想される (7 日未満)
- 良好な一般状態 (ECOG が 0~1)
- 血清クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL、肝機能値 \leq 正常の 3 倍

または

- MASCC リスク指数スコアが 21 以上^j



- 慎重な検査
- 検査室の結果を検討：臨界値がない
- 在宅治療のための社会的基準を検討
 - 在宅ケアに対する患者の同意
 - 24 時間の在宅介護者がいる
 - ホームテレホン
 - 救急施設へのアクセス
 - 妥当な家庭環境
 - 医療センターまたは主治医の医院まで約 1 時間以内の距離
- 経口抗生物質療法のための評価
 - 悪心・嘔吐がない
 - 経口投薬を忍容できる
 - 予防的フルオロキノロン投与の既往がない



- 以下を目的とした観察期間 (2~12 時間) (カテゴリー 2B)
- 低リスク状態であることの確認および患者の安定性の確保
 - 初回抗生物質の投与と観察および反応のモニター
 - 在宅治療および追跡のための退院計画の策定
 - 患者の教育
 - 12~24 時間以内の電話による追跡



[治療と追跡を参照 \(FEV-14\)](#)

^jリスク分類により合併症/死亡を含む発熱中の転帰を予測できる。[リスク評価資料を参照 \(FEV-E\)](#)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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

- 家庭での静脈内抗生物質
- 1 日 1 回の長時間作用型静脈内投与剤±経口治療
 - 家庭または医院
- 経口治療のみ^x
 - シプロフロキサシン^y500 mg を 8 時間毎 + アモキシシリン/クラバン酸^y500 mg を 8 時間毎 (カテゴリー1)
 - その他の経口療法はバリデーショⁿが不十分 (レボフロキサシンなど)

追跡

- 患者を毎日モニターする^z
- 初めの 72 時間は反応、毒性、およびコンプライアンスを評価するために毎日検査 (来院または往診); 反応が見られれば以後は毎日の電話による追跡
- 来院に戻る特異的理由:
 - 何らかの培養陽性
 - 患者が新たな自覚/他覚症状を報告
 - 3~5 日目に発熱が持続または再発
 - 処方した抗生物質療法を継続できない (すなわち経口不耐性)
 - 静脈内抗生物質点滴のための来院

^y 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。

^x 経口抗生物質の基準: 悪心・嘔吐なし、患者が経口投薬を忍容できる、および患者に予防的フルオロキノロン使用の既往がない。

^y フルオロキノロンの選択は、信頼できる抗グラム陰性桿菌活性、局所的抗細菌薬感受性、ならびに発熱および好中球減少症における予防的キノロン使用に基づいて行う。

^z モニター実施者は、好中球および発熱の患者の管理に必要な専門的知識の保有者 (たとえば医師、公認看護師、準医師資格者、上級看護師) とする。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験: NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗細菌薬（参考文献は 4 ページ目）

抗グラム陽性菌薬 ^a	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
バンコマイシン	15 mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与 ^b	VRE およびいくつかの珍しいグラム陽性菌を除くグラム陽性菌	<ul style="list-style-type: none"> ● 特定の危険因子が存在しない限り、好中球減少症と発熱に対するルーチン治療とみなすべきではない（FEV-Dを参照）
リネゾリド	600 mg を 12 時間毎に経口/静脈内投与	VRE を含むグラム陽性菌	<ul style="list-style-type: none"> ● 血液毒性の可能性があり、血小板減少症が最も起こりやすい（0.3~10%） ● まれにセロトニン症候群が見られ、SSRI との併用は要注意¹ ● 好中球の回復を妨げないが、発熱と好中球減少症にルーチン使用しない ● VRE および MRSA に対する治療選択肢 ● 長期使用で末梢/視神経障害
ダプトマイシン	4~6 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● グラム陽性菌 ● In vitro では抗 VRE 活性を持つが、これは適応症として FDA に承認されていない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 非好中球減少症患者では 6 mg/kg で Staphylococcus aureus 菌血症に対する標準的抗ブドウ球菌薬と同等² ● 週に 1 回の CPK 測定で横紋筋融解をモニター ● 肺表面活性物質の不活化による肺炎には適応とならない ● 発熱と好中球減少症の患者では試験されていない ● 毒性として筋炎が起こり得る
ダルホプリスチン/ キヌプリスチン	7.5 mg/kg を 8 時間毎に静脈内投与	ほとんどの VRE を含むグラム陽性菌（抗 <i>Enterococcus faecalis</i> 活性なし）またはバンコマイシン不耐性	<ul style="list-style-type: none"> ● 筋痛/関節痛により使用が制限される（最大 47%） ● 中心静脈投与が必要 ● 毒性があるため抗菌活性が妥当でない限り使用しない ● 毒性として筋骨格系疼痛症候群が起こり得る

[次ページに続く](#)

^a これらの薬物は好中球減少症を伴った発熱に対する単剤治療としては勧められず、グラム陽性耐性菌感染が実証された場合または特定の危険因子が存在する場合の追加薬としてのみ使用する（[FEV-Dを参照](#)）。

^b 腎機能障害の患者では調節が必要。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗細菌薬（参考文献は 4 ページ目）

広域スペクトル薬 および併用治療薬	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
セフェピム	2 g を 8 時間毎に静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● ほとんどのグラム陽性およびグラム陰性菌に対する広域活性 ● ほとんどの嫌気性菌、MRSA、および <i>Enterococcus</i> 属に対して活性なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 感受性菌による CNS 感染の疑い例/実証例に使用 ● 一部のセンターではグラム陰性桿菌分離株における耐性頻度が上昇 ● 好中球減少性発熱に対する経験的治療
セフトジジム	2 g を 8 時間毎に静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗グラム陽性菌活性は比較的不良 ● ブドウ球菌のブレイクスルー感染が報告されている ● ほとんどの嫌気性菌、MRSA、および <i>Enterococcus</i> 属に対して活性なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 感受性菌による CNS 感染の疑い例/実証例に使用 ● 一部のセンターではグラム陰性桿菌分離株における耐性頻度が上昇 ● 一部のグラム陰性桿菌の耐性に基づく好中球減少性発熱に対する経験的治療（カテゴリー2B）
シラスタチンナトリウム/イミペネム	500 mg を 6 時間毎に静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● ほとんどのグラム陽性、グラム陰性および嫌気性菌に対する広域活性 ● MRSA および VRE に対して活性なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 腹腔内感染源が疑われる場合に使用 ● CNS 感染の疑い例/実証例にはイミペネムよりもメロペネムの方が望ましい ● イミペネムは CNS の悪性疾患もしくは感染症または腎機能障害がある患者の痙攣閾値を下げる場合がある ● 好中球減少性発熱に対する経験的治療
メロペネム	1 g を 8 時間毎に静脈内投与 ^b （髄膜炎には 2 g を 8 時間毎に静脈内投与）		
ピペラシリン/タゾバクタム	4.5 g を 6 時間毎に静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● ほとんどのグラム陽性、グラム陰性および嫌気性菌に対する広域活性 ● MRSA および VRE に対して活性なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 腹腔内感染源が疑われる場合に使用 ● 髄膜炎には勧められない ● ガラクトマンナン検査が偽陽性結果となる場合がある³ ● 好中球減少性発熱に対する経験的治療

^b 腎機能障害の患者では調節が必要。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗細菌薬（参考文献は 4 ページ目）

広域スペクトル薬 および併用治療薬	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
チゲサイクリン	負荷投与として 100 mg、以後は 50 mg を 12 時間毎に静脈内投与	<ul style="list-style-type: none"> ● 多くのグラム陰性菌、嫌気性菌、VRE、MRSA を含む広域活性 ● <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ならびに <i>Proteus</i>、<i>Providencia</i> および <i>Morganella</i> の一部の系統に対する活性は不良⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清濃度は不良であるため血流感染症の治療には勧められない ● 悪心が多く発生する ● 好中球減少症および有意な免疫不全の患者では試験されていない ● <i>P. aeruginosa</i> が関係していない皮膚および軟部組織感染症ならびに腹腔内感染症に有効 ● 他剤に不耐性の非好中球減少症患者で考慮する
シプロフロキサシン	500~750 mg を 12 時間毎に経口投与または 400 mg を 8~12 時間毎に静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● グラム陰性菌および非定型菌（<i>Legionella</i> 属など）に対する活性が良好 ● グラム陽性菌に対する活性は「呼吸器」フルオロキノロンよりも低い ● 嫌気性菌に対して活性なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 予防的フルオロキノロン投与を最近受けた患者には経験的使用を避ける ● 多くのセンターでグラム陰性菌の耐性が増大 ● 低リスク患者における併用経口抗生物質療法（アモキシシリン/クラブラン酸またはクリンダマイシンと併用） ● リスクが高めの患者では抗シュードモナス活性のあるペニシリンと併用
レボフロキサシン	500~750 mg を 1 日 1 回経口または静脈内投与 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● グラム陰性菌および非定型菌（<i>Legionella</i> 属など）に対する活性が良好 ● シプロフロキサシンよりも抗グラム陽性菌活性が向上 ● 抗嫌気性菌活性は制限的 ● 好中球減少症の患者に予防的に使用^{5,6} 	<ul style="list-style-type: none"> ● 予防的投与は細菌の耐性と重感染を増大させ得る⁷ ● 発熱および好中球減少症の患者における経験的治療としての試験は少ない

^b 腎機能障害の患者では調節が必要。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗細菌薬

広域スペクトル薬および併用治療薬	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
アミノグリコシド <ul style="list-style-type: none"> ● ゲンタマイシン ● トブラマイシン ● アミカシン 	濃度のモニターによって用量を個別化 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ● 主としてグラム陰性菌に対する活性 ● ゲンタマイシンは感受性 <i>S. aureus</i> および <i>Enterococcus</i> 感染症に対してペーラクタムと相乗的に作用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎毒性と耳毒性により使用が制限される ● 抗シュードモナス性ペニシリン±ベータラクタマーゼ阻害薬または抗菌スペクトル拡張セファロスポリンとの併用療法 (FEV-2を参照)
トリメトプリム/スルファメトキサゾール (TMP/SMX)	1 倍もしくは 2 倍濃度を 1 日 1 回 または <i>P. jiroveccii</i> 予防としては 2 倍濃度を週に 3 回		<ul style="list-style-type: none"> ● 高リスク患者における <i>P. jiroveccii</i> 予防に非常に有効 (FEV-5を参照)

参考文献

- ¹ Boyer EW, Shannon M. Serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1112-1120.
- ² Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et. al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine* 2006;355:653-665.
- ³ Aubry A, Porcher R, Bottero J, et al. Occurrence and kinetics of false positive *Aspergillus galactomannan* test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *Journal of clinical microbiology* 2006;44(2):389-394.
- ⁴ Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A critical analysis. *Clinical Infectious Disease* 2006;43:518-524.
- ⁵ Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et. al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *New England Journal of Medicine* 2005;353:977-987.
- ⁶ Cullen M, Billingham SN, Gaunt C, et. al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2005;353:988-998.
- ⁷ Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1052-1054.

^b 腎機能障害の患者では調節が必要。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗真菌薬（参考文献は 4 ページ目）

アゾール系 ^a	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
フルコナゾール	腎機能が正常な成人：400 mg を 1 日 1 回静脈内/経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗 <i>Candida</i> 属活性 ● 抗二形性真菌（ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症など）および <i>C. neoformans</i> 活性 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Candida glabrata</i> は in vitro で多様な耐性を示し、<i>Candida krusei</i> は常に耐性を示す ● カビには不活性（<i>Aspergillus</i> 属、接合菌類など）
イトラコナゾール	200 mg を 12 時間毎に 4 回、その後 200 mg を 1 日 1 回静脈内投与；400 mg を 1 日 1 回経口投与（目標は治療 7 日目に定常状態最低血中濃度が >0.25 mcg/mL）	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Candida</i> 属、<i>Aspergillus</i> 属、および比較的珍しい一部のカビに対する活性 ● 抗二形性真菌および <i>C. neoformans</i> 活性 	<ul style="list-style-type: none"> ● イトラコナゾールは負の変力作用を示すため有意な心収縮期機能障害がある患者には禁忌 ● 静脈内製剤は高窒素血症を悪化させるおそれがあるため有意な腎機能障害がある患者への使用は要注意
ボリコナゾール	6 mg/kg を 12 時間毎に 2 回、次に 4 mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与；200 mg を 1 日 2 回経口投与（侵襲性アスペルギルス症に対して） ¹ ；カンジダ血症の非好中球減少症患者には 6 mg/kg を 12 時間毎に 2 回、次に 3 mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Candida</i> 属、<i>Aspergillus</i> 属、および比較的珍しい一部のカビに対する活性 ● 抗二形性真菌および <i>C. neoformans</i> 活性 ● 侵襲性アスペルギルス症に対する一次治療としての標準（カテゴリー 1）^{1,3} ● 非好中球減少症患者のカンジダ血症に有効² 	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗接合菌類活性は不良 ● 静脈内製剤は高窒素血症を悪化させるおそれがあるため有意な腎機能障害がある患者への使用は要注意
ポサコナゾール	<ul style="list-style-type: none"> ● 予防的：高リスク患者に 200 mg を 1 日 3 回経口投与（INF-3 を参照） ● サルベージ療法：200 mg を 1 日 4 回、感染症が安定すれば 400 mg を 1 日 2 回経口投与 	<ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病の好中球減少症患者⁴ならびに有意な GVHD の HSCT レシピエント⁵における予防薬として有効 ● <i>Candida</i> 属、<i>Aspergillus</i> 属、一部の接合菌類および比較的珍しい一部のカビに対する活性 ● 抗二形性真菌および <i>C. neoformans</i> 活性 	<ul style="list-style-type: none"> ● いくつかの侵襲性真菌疾患におけるサルベージ療法として評価済み（ただし FDA 未承認） ● 侵襲性真菌疾患に対する一次治療としてのポサコナゾールに関するデータは少ない ● 食事または液体栄養補給剤とともに投与。摂食不能または経口栄養補給を忍容できない患者には別の抗真菌療法を考慮

^aアゾール系は真菌の細胞膜合成を阻害するとともにチトクローム P450 イソ酵素も阻害するため、この経路で代謝される他剤のクリアランスを妨げる場合がある。フルコナゾールのチトクローム P450 阻害は抗カビ性アゾール類よりも弱い。薬物相互作用がよく生じるため綿密なモニターが必要である（詳細は添付の使用説明書を参照）。可逆性の肝酵素異常が認められている。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗真菌薬（参考文献は 4 ページ目）

アムホテリシン B 製剤 ^b	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
アムホテリシン B デソキシコール酸製剤 (AmB-D)	適応症によって異なるが一般に 0.5~1.5 mg/kg/日	Candida 属、Aspergillus 属 (Aspergillus terreus を除く)、接合菌類、比較的珍しいカビ、Cryptococcus neoformans および二形性真菌に対する広域抗真菌活性	<ul style="list-style-type: none"> ● 電解質消費を含むかなりの静注および腎毒性 ● 生食負荷投与で腎毒性が軽減し得る ● 静注毒性は解熱剤、抗ヒスタミン剤、およびメペリジン（悪寒に対して）で管理できる
アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB)	侵襲性カビ感染症に対する初期治療としては 3 mg/kg/日の静脈内投与が 10 mg/kg/日と効果は同等であるが毒性は低い ^{6,c}		AmB-D よりも静注および腎毒性が低い
アムホテリシン B 脂質製剤 (ABLC)	侵襲性カビ感染症に対して 5 mg/kg/日を静脈内投与		AmB-D よりも静注および腎毒性が低い
アムホテリシン B コロイド分散製剤 (ABCD)	侵襲性カビ感染症に対して 5 mg/kg/日を静脈内投与		かなりの静注毒性；一般に他のアムホテリシン B 脂質製剤の方が望ましい

[次ページに続く](#)^b 広域抗真菌活性。有意な静注および腎毒性が見られるが脂質製剤では比較的弱い。^c この試験の被験者は大多数が侵襲性アスペルギルス症であった；他のカビ感染症（ムコール菌症など）に対する L-AMB の最適用量は不明。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗真菌薬（参考文献は4ページ目）

エキノカンジン ^d	用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
カスポファンギン	<ul style="list-style-type: none"> 70 mg を1回、次に50 mg を1日1回静脈内投与；アスペルギルス症の治療に70 mg を1日1回静脈内投与する研究者もいる 中等度肝疾患の患者には70 mg を1回、次に35 mg を1日1回静脈内投与 	抗 <i>Candida</i> 属および <i>Aspergillus</i> 属活性。他の病原性真菌に対する効果は確実ではない	<ul style="list-style-type: none"> カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療（カテゴリー1）⁷ アスペルギルス症に対するサルベージ療法。カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療としてはAmB-Dと有効性は同等であるが毒性は有意に低い⁷ 侵襲性アスペルギルス症に対するサルベージ療法としての成功率は45%⁸ 持続性好中球減少性発熱に対する経験的治療としてはL-AMBと有効性は同等であるが毒性は低い⁷ 優れた安全性プロファイル
ミカファンギン	カンジダ血症には100 mg/日、予防的には50 mg/日を静脈内投与		<ul style="list-style-type: none"> カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療（カテゴリー1） カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療としてはカスポファンギン⁹およびL-AMB¹⁰と同等の有効性 HSCTレシピエントにおける好中球減少中の予防薬としてはフルコナゾールと同等の有効性¹¹ 優れた安全性プロファイル
アニデュラファンギン	200 mg を1回、次に100 mg/日を静脈内投与		<ul style="list-style-type: none"> カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療（カテゴリー1） カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する一次治療としてはフルコナゾールと同等の有効性¹² 優れた安全性プロファイル

[次ページに続く](#)

^dいくつかのセンターは、in vitro、動物、および限られた臨床でのデータに基づいて侵襲性アスペルギルス症に対しポリコナゾールとエキノカンジンを併用している。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗真菌薬に関する参考文献（4 ページの 4）

- ¹ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- ² Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in nonneutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-42.
- ³ Walsh TJ et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.
- ⁴ Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
- ⁵ Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
- ⁶ Cornely O, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B (L-AMB) as initial therapy for invasive filamentous fungal infections (IFFI): a randomized, prospective trial of a high loading regimen vs. standard dosing (AmBiload Trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.
- ⁷ Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
- ⁸ 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. Epub 2004 Nov 9.
- ⁹ Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-93.
- ¹⁰ Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.
- ¹¹ van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1407-16.
- ¹² Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin vs. fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗ウイルス薬（参考文献は 4 ページ目）

薬剤	用法・用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
アシクロビル	予防的 ^a ：HSV（400 mg を 1 日 3～4 回経口投与） ¹ ；同種 HSCT レシピエントの VZV（800 mg を 1 日 2 回経口投与） ² ；同種 HSCT レシピエントの CMV（800 mg を 1 日 2 回経口投与） ^{b,3} 治療的：有意な粘膜皮膚 HSV（5 mg/kg を 8 時間毎に 7～10 日間静脈内投与）；単一皮節性 VZV（800 mg を 1 日 5 回経口投与または 5 mg/kg を 8 時間毎に 7～10 日間静脈内投与）；播種性 HSV または VZV（10～12 mg/kg を 8 時間毎に静脈内投与） ⁴	HSV、VZV、CMV	高用量による結晶性腎症を避けるために輸液
バラシクロビル	予防的 ^a ：HSV または VZV（500 mg を 1 日 2～3 回経口投与） ¹ ；同種 HSCT レシピエントの CMV（2 gm を 1 日 4 回経口投与） ^{b,5} 治療的：HSV または VZV（バラシクロビル 1 gm を 1 日 3 回経口投与） ⁴	HSV、VZV	
ファムシクロビル	予防的 ^a ：HSV または VZV（250 mg を 1 日 3 回経口投与） 治療的：HSV（250 mg を 1 日 3 回経口投与）または VZV（500 mg を 1 日 3 回経口投与） ^{6,7}	HSV、VZV	腫瘍に関連した予防的投与のデータなし
ガンシクロビル	CMV 予防：移植から HSCT 後 100 日目まで 5～6 mg/kg を週に 5 日 1 日 1 回静脈内投与 ^{c,1,8} CMV に対する先制的治療：5 mg/kg を 12 時間毎に 2 週間；まだ CMV が検出されるときはガンシクロビル 6 mg/kg を週に 5 日 1 日 1 回 2 週間投与 治療的：CMV 疾患（5 mg/kg を 12 時間毎に 2 週間、次に 5～6 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間以上）。CMV 肺炎には IVIG を追加し、他の部位の CMV 疾患には IVIG の追加を考慮する。IVIG の剤型および用量は試験ごとに異なる；妥当な治療法は第 1 週目に 500 mg/kg を隔日投与	CMV	骨髄抑制を起こし得る
バルガンシクロビル	予防的：CMV（900 mg を 1 日 1 回） ^c CMV に対する先制的治療：900 mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与；陰性検査結果になった後は 7 日以上 1 日 1 回 900 mg 経口投与の追加を考慮	CMV	骨髄抑制を起こし得る

^a 予防的抗ウイルス薬投与は特定の高リスク患者を対象とする（[INF-4 を参照](#)）。移植患者以外では、HSV または VZV について血清陽性の（または水痘の既往がある）高リスク患者に予防的投与を行う。HSCT レシピエントでは、ドナーまたはレシピエントが問題のウイルスについて血清陽性の場合に限って予防的投与が適応となる。上記の用量は腎機能が正常な成人向けのものであり、小児および腎機能障害がある患者での用量修正については使用説明書を参照されたい。予防的抗ウイルス薬の用量は免疫適格者（再発性口辺ヘルペスなど）にルーチン使用されるものよりも高くなる場合があり、悪性血液疾患患者や HSCT レシピエントに用いるアシクロビルの予防的用量は臨床試験ごとにかなりばらつきがある。

^b CMV の予防には高用量のアシクロビルおよびバラシクロビルが用いられている。これらの薬剤の抗 CMV 活性は弱いため、CMV 疾患のリスクが高い患者には CMV サーベイランス戦略およびガンシクロビル、バルガンシクロビル、またはホスカネットによる先制的治療が必要である。

^c 一般に同種 HSCT 患者には、抗原血症または PCR による CMV サーベイランス戦略およびその陽性結果者に対する先制的抗 CMV 治療の方が、万能的な長期的予防法よりも有益である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗ウイルス薬（参考文献は 4 ページ目）

薬剤	用法・用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
ホスカネット	CMV 予防：60 mg/kg を 1 日 3 回 ¹ または 12 時間毎に 7 日間静脈内投与後、HSCT 後 100 日目まで 90~120 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与 ^{c,8,9} CMV に対する先制的治療：60 mg/kg を 12 時間毎に 2 週間；まだ CMV が検出されるときはホスカネット 90 mg/kg を週に 5 日、1 日 1 回をさらに 2 週間投与 治療的：アシクロビル耐性 HSV（40 mg/kg を 8 時間毎に 7~10 日間）；CMV 疾患（90 mg/kg を 12 時間毎に 2 週間、次に 120 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間以上）。CMV 肺炎には IVIG を追加し、他の部位の CMV 疾患には IVIG の追加を考慮	HSV、VZV、 CMV	アシクロビル耐性 HSV および VZV ならびにガンシクロビル耐性 CMV に対する第一選択薬； 腎毒性；電解質をモニター
シドフォビル	CMV 予防：3 時間前にプロベネシド 2 gm を経口投与した上でシドフォビル 5 mg/kg を隔週静脈内投与、その 2 および 8 時間後にそれぞれ 1 gm のプロベネシドを経口投与ならびに静脈内輸液 治療的：シドフォビル 5 mg/kg を週に 1 回 2 週間、次に 5 mg/kg を 2 週間毎に静脈内投与。プロベネシドをシドフォビル投与の 3 時間前に 2 gm、2 および 8 時間後にそれぞれ 1 gm を経口投与し、静脈内輸液を行う	CMV	腎毒性、眼毒性、骨髄毒性、腎毒性低減のために輸液とプロベネシドが必要
オセルタミビル	予防的：75 mg を隔日経口投与 ^{d,10} 治療的：75 mg を 1 日 1 回	A および B 型インフルエンザ	悪心を引き起こし得る（食物とともに内服すれば改善）
ザナミビル	予防的：2 回の経口吸入（5 mg/回）を 1 日 1 回 治療的：2 回の経口吸入（5 mg/回）を 1 日 2 回	A および B 型インフルエンザ	使用期間は曝露の性質によって異なる（継続的か一時的か）；気管支痙攣を引き起こし得る
アマンタジン		A 型インフルエンザ	耐性により現在は勧められない
リマンタジン		A 型インフルエンザ	耐性により現在は勧められない

^c 一般に同種 HSCT 患者には、抗原血症または PCR による CMV サーベイランス戦略およびその陽性結果者に対する先制的抗 CMV 治療の方が、万能的な長期的予防法よりも有益である。

^d 地域社会および院内で A 型インフルエンザが大発生しているときは高度免疫不全患者への予防的投与を考慮。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗ウイルス薬（参考文献は 4 ページ目）

薬剤	用法・用量	抗菌スペクトル	コメント/注意事項
ペグ化インターフェロンアルファ（またはペグインターフェロンアルファ-2a）	HCV 治療：1.5 mcg/kg のペグ化インターフェロンアルファ（または 180 mcg のペグインターフェロンアルファ-2a）を週に 1 回皮下投与＋リバビリンを経口投与（体重に基づく用量：75 kg 未満なら朝に 400 mg、夕に 600 mg；75 kg 以上なら 600 mg を 1 日 2 回）	HCV	
静脈内免疫グロブリン（IVIG）	IVIG の用量は試験ごとに、またウイルス性疾患ごとに異なる。パルボウイルス B19 に関連した疾患には 400 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間という用量が一般的 ¹¹ 。CMV および RSV 疾患には一般に補助的 IVIG（400 mg/kg）が隔日で 3～5 回投与される	RSV、 パルボウイルス B19、CMV	
パリビズマブ	予防的：RSV シーズン中 15 mg/kg を月に 1 回筋肉内投与 ^{f,12}	RSV	主として小児集団におけるデータ；悪性血液疾患患者および幹細胞移植レシピエントの RSV 疾患に対する有効性を判断するにはデータベースが不十分
リバビリン	RSV 疾患の治療 ^e ：（6 gm を SPAG-2 噴霧器による持続吸入で 12～18 時間毎に 7 日間投与）；IVIG（500 mg/kg を隔日）またはパリビズマブと併用する場合あり ¹³	RSV	
ラミブジン	100 mg を毎日経口投与 ¹	HBV	単剤治療としての使用では耐性ウイルスの出現が懸念される
アデフォビル	10 mg を毎日経口投与（テノフォビルの使用を考慮してもよい）	HBV	腫瘍患者集団におけるデータは少ない。非免疫不全患者からデータを外挿
エンテカビル	0.5 mg を毎日経口投与	HBV	腫瘍患者集団におけるデータは少ない。非免疫不全患者からデータを外挿

^e 吸入リバビリンは、重度下気道 RSV 疾患の入院乳幼児への使用のみが FDA に承認されている。免疫不全の成人の RSV 疾患への使用実績は限られているが、RSV 感染に伴う罹患および死亡の可能性を考えると考慮すべきである。リバビリンには催奇形性があるため、投与には注意が必要である（使用説明書を参照）。

^f パリビズマブは主として小児集団で評価されている RSV 特異的モノクローナル抗体である。悪性血液疾患患者および幹細胞移植レシピエントの RSV 疾患に対する有効性を判断するにはデータが不十分である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

抗ウイルス薬—参考文献

- ¹Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Infectious Diseases Working Party, German Society for Hematology and Oncology. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17(7):1051-1059.
- ²Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD and Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805.
- ³Zaia JA. Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(8):633-638.
- ⁴Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (37th ed.). Hyde Park, VT: Jeb E. Sanford Publishers. 2007
- ⁵Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056.
- ⁶Frechette G, Romanowski B. Efficacy and safety of famciclovir for the treatment of HSV infection in HIV+ patients. *Can J Infect Dis* 1997;8(Suppl A):44A.
- ⁷Schacker T, Hu H, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:21-28.
- ⁸Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Disease Society of America. American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-10):1-125, CE1-7.
- ⁹Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:II 59-II 64.
- ¹⁰Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):187-193.
- ¹¹Heegaard Ed, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbial Rev* 2002;15:485-505
- ¹²Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, et al. Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *J Infect Dis* 2001;184(3):350-354. Epub 2001 Jun 28.
- ¹³Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:393-399.

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

グラム陽性耐性菌感染症に対するバンコマイシンおよびその他の薬剤の適切使用

- バンコマイシンは発熱と好中球減少症に対する初期治療のルーチン成分とみなすべきではない。バンコマイシン耐性菌が出現するため、以下の臨床状況を伴った深刻な感染症以外ではバンコマイシンの経験的使用を避けるべきである。
 - 臨床的に明白で深刻なカテーテル関連感染症
 - 最終的な同定および感受性試験に先立つ血液培養がグラム陽性菌陽性
 - ペニシリン/セファロスポリン耐性肺炎球菌またはメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* のコロナイゼーションが判明している
 - 低血圧または病原体未特定の敗血症性ショック（すなわち臨床的に不安定）
 - 軟部組織感染症
 - ビリダンス連鎖球菌血症の危険因子（カテゴリー2B）：重度粘膜炎（高用量シタラビン関連性など）およびキノロンまたは TMP-SMX の予防的投与（解説を参照）^a
- 耐性グラム陽性菌感染（MRSA など）が特定されず、臨床的に適切な場合には 2~3 日でバンコマイシンを中止する。
- バンコマイシン耐性菌（VRE など）が原因であることが実証された感染症またはバンコマイシンが選択肢とならない患者には特異的にリネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、およびダプトマイシンを使用できる。人工呼吸器に関連した MRSA 肺炎にはリネゾリドを考慮する。

[\(FEV-A、1/4 を参照\)](#)

^a 抗口腔細菌活性のある広域スペクトルのベータラクタム剤（ピペラシリン/タゾバクタムまたはイミペネム/シラスタチンなど）を使用しているときは、好中球減少性発熱のみであればバンコマイシンの追加はおそらく不要であることが、最近の複数の研究によって示されている。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

リスク評価資料

MASCCリスク指数スコアを使用

- 視覚的アナログスコアを用いて初期臨床評価時の患者の疾病負荷を推定する。自覚および他覚症状がない場合または軽度の場合は5ポイント、中等度の場合は3ポイントと採点される。これらは相互排他的である。自覚もしくは他覚症状が重度の場合または瀕死状態の場合はゼロポイントである。
- 患者の年齢、過去の医療歴、現在の臨床的特徴、およびケアの場所（発熱が発生したときの入院/外来状態）に基づいてモデルの他の因子をスコア化し、それを合計する。

TALCOTTリスク評価²

高リスク：
グループ1—発熱および好中球減少症発症時に入院状態
グループ2—来院時に併発疾患が存在する外来患者（血行力学的不安定性、臨床的出血、呼吸不全、精神状態の変化または新しい神経症状、脱水）
グループ3—来院時にがんが管理されていない外来患者（新規治療を要する腫瘍、新規再発、不応性もしくは持続性白血病、または進行性疾患）
 低リスク：
グループ4—来院時に併発疾患および管理されていないがんが存在する外来患者

疾病負荷

診察時の患者の病状は？



自覚および他覚症状なし 軽度の自覚または他覚症状 中等度の自覚または他覚症状 重度の自覚または他覚症状 瀕死状態

すべての併存病態を考慮に入れて疾病負荷を評価

MASCCリスク指数スコア/モデル¹

特徴	ポイント
● 疾病負荷	
➢ 症状なしまたは軽度	5
➢ 中等度の症状	3
● 低血圧なし	5
● COPDなし	4
● 真菌感染症の既往のない充実性腫瘍または悪性血液疾患	4
● 脱水なし	3
● 外来状態	3
● 年齢60歳未満	2

¹ Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EJ 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(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.

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者に対する最良の管理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

以下のインターベンションが有益であることを示唆するデータは少数であるか事例報告に過ぎない：

- 次のような深刻な感染性合併症のある好中球減少症患者では G-CSF または GM-CSF を考慮する（カテゴリー-2B）：
 - 肺炎
 - 侵襲性真菌感染症
 - 進行性感染症（すべてのタイプ）
- 顆粒球輸血（カテゴリー-2B）
 - 侵襲性真菌感染症
 - 適切な抗菌剤療法に反応しないグラム陰性桿菌感染症
- 静脈内免疫グロブリン
 - CMV 肺炎にはガンシクロビルと併用する
 - 顕著な低ガンマグロブリン血症の患者には静脈内 IgG を考慮する（カテゴリー-2B）

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべてのがん患者に対する最良の管理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。

解説

NCCN エビデンス・コンセンサスカテゴリー

カテゴリー1: 高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している。

カテゴリー2A: 臨床経験を含むやや低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している。

カテゴリー2B: 臨床経験を含むやや低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していない（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事項はすべてカテゴリー2A である。

概要

感染性疾患はがん患者に罹患と死亡をもたらす重要な原因である。場合によっては、悪性疾患そのものが重度または再発性感染症の素因となることもある。好中球減少症は、化学療法を受けているがん患者における感染症発症の主要な危険因子であることが何十年も前から認識されている。好中球減少症のがん患者における感染性合併症を予測、予防、および管理するための効果的な戦略が転帰の向上につながるとされている¹⁻¹³。抗微生物薬療法の進歩により、今では急性白血病患者や幹細胞移植レシピエントが好中球減少期に感染症で死亡することは少なくなっている。

がん患者の感染症に関する以前の NCCN ガイドラインは、主として発熱と好中球減少症の管理に焦点を絞っていた。がん患者における免疫無防備状態の不均質性と罹患しやすい病原体の多様性を考慮に入れ、NCCN は「がん関連感染症の予防と治療」に関するガイドラインを作成するため、2007 年に委員会の検討範囲を拡

大した。この改訂ガイドラインは「発熱と好中球減少症」に関する以前の NCCN ガイドラインに取って代わるものである。

ここでは、がん患者の免疫学的欠陥の主要カテゴリーと彼らが冒されやすい主要病原体を特徴付け、がん患者を悩ませる主要な一般のおよび日和見感染症の予防、診断、および治療に関する具体的ガイドラインを示している。この NCCN ガイドラインは、個別の患者の注意深い評価、特異的感染症の素因となる宿主因子の理解、および抗微生物薬の感受性パターンの理解と合わせて利用されるべきものである。

対象とする問題の範囲

好中球減少症は依然として感染症の重要な危険因子であるが、ほかにも同等以上のリスクをはらんだ免疫無防備状態が存在する。移植片対宿主病（Graft-versus-host disease:GVHD）に対する集中的な免疫抑制療法を要する、白血球回復時の同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant: HSCT）レシピエントは、一般的な細菌、ウイルス、および日和見感染症を起こすリスクが大きい非好中球減少症患者の一例である。実際のところ、発熱と好中球減少症に関する以前の NCCN ガイドラインでも非好中球減少症状態における感染症を取り上げていた。しかし今回のガイドラインでは、好中球減少症と、好中球減少症ではない免疫無防備状態のがん患者における感染症を等しい比重で扱っている。

NCCN ガイドラインの対象範囲を拡大したもう一つの理由は、好中球減少性発熱に対する診断的評価と抗細菌薬療法が数年前からあまり変わっていないことである。GVHD を起こした同種 HSCT レシピエントにおける感染性疾患の範囲は好中球減少症の場合とは異なり、標準的ケアもあまり明確には確立されていない。しかも、特に同種 HSCT レシピエントの感染症予防に関する米国の権威ある最新ガイドラインもすでに数年前のものとなっている¹⁴。そこで私たちは、この患者集団に関するガイドラインを刷新することがまさに必要とされていると考えた。このガイドラインの対象範囲には、その他の高度免疫無防備状態のがん患者（高用量のコルチコステロイド、プリン類似薬、またはアレムツズマブを投与されている患者など）も含めている。

編成

このガイドラインは 4 つのセクションに分かれている。第一のセクションでは感染性疾患の素因となる主要な宿主因子を検討する。第二のセクションは好中球減少性発熱の管理を扱っている。このセクションは「発熱と好中球減少症」に関する以前の NCCN ガイドラインと同様であるが、新しい臨床試験データに基づいて

更新した推奨事項を盛り込んでいる。第三のセクションでは、特に好中球減少症またはその他の原因で顕著な免疫無防備状態にある患者に注目して、部位特異的感染症（たとえば肺炎、腹部感染症、カテーテル関連感染症）を考察する。第四のセクションでは、免疫化および標的化した抗微生物薬の予防的投与を含めた感染性合併症予防を取り扱う。

感染性合併症の素因となる宿主因子

原発悪性疾患に関連した免疫不全

ある種の悪性疾患は本質的に免疫不全を引き起こす。悪性血液疾患や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）の患者は、悪性細胞による骨髄の置換または骨髄の機能障害により白血球減少症となり得る。慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia; CLL）の患者はしばしば、被包性細菌、主として *Streptococcus pneumoniae* に対する感受性を増大させる低ガンマグロブリン血症を起こす¹⁵。これらの患者は再発性副鼻腔肺感染症や敗血症を起こしやすい。多発性骨髄腫の患者は機能的に低ガンマグロブリン血症であることが多く、免疫グロブリンの総産生量は増加しているのに抗体産生のレパートリーが制限されている。Savage ら¹⁶は、多発性骨髄腫患者の感染症が二相パターンを示すことを認めた。すなわち、*S. pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* による感染症は疾患初期および化学療法に反応している患者で起こるのに対し、*Staphylococcus aureus* およびグラム陰性病原菌による感染症は進行がんや好中球減少期に多く発生していた。

進行または不応性悪性疾患の患者は、治療に反応する患者よりも感染性合併症のリスクが大きい。不応性悪性血液疾患には、疾患そのものおよび複数サイクルの化学療法からの骨髄不全が伴い得る。充実性腫瘍は解剖学的因子から感染症の素因となることがある。血液供給の許容量を超えて大きくなった腫瘍は壊死を起こし、感染の病巣となる。気管支内腫瘍は再発性の閉塞後肺炎の原因となり得る。腹部の腫瘍は泌尿生殖管または肝胆管を閉塞し、それぞれ腎盂腎炎や胆管炎の素因となり得る。結腸粘膜を貫通する直接的な浸潤は、腸内細菌による局所的膿瘍形成や敗血症につながる。悪性疾患に対する手術を受けた患者は、手術のタイプ（たとえば食道切除術や肝胆道再建術は感染のリスクの高い手術である）、腫瘍浸潤範囲、術前の一般状態、ならびに以前の手術、化学療法、および放射線療法の結果として感染性合併症のリスクが高くなり得る。進行悪性疾患の患者は一般に栄養不足状態でもあり、これが感染リスクをさらに増大させる。

好中球減少症

好中球減少症の患者では、顆粒球の不在、皮膚・粘膜・粘液線毛バリアの破綻、および重度疾患状態と抗菌剤の使用に伴う固有微生物叢の変化が感染症の素因となる。好中球が存在しないと感染の自覚および他覚症状が存在しなかったり弱かったりすることが多い一方、発熱は変わらず初期の、ただし非特異的な症状として現れる¹。発熱する患者のうち感染が定着または潜在しているのは約 48~60% またはそれ以上である¹⁷。好中球数が 100/mcL 未満の患者の約 10~20% 以上はやがて血流感染症を発症する²。主要な感染部位は、消化管（すなわち口、咽頭、食道、大腸・小腸、直腸）、副鼻腔、肺、および皮膚である。

発熱と好中球減少症の早期に最初に感染症を引き起こす病原体は主として細菌であるが、その後の感染症の一般的な原因は抗菌剤耐性細菌、酵母、その他の真菌、およびウイルスである。主要なグラム陽性病原体は、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、*S. aureus*、ビリダンス連鎖球菌、および腸球菌である。好中球減少症に合併するグラム陰性菌感染症の原因として最も多いのは大腸菌群（たとえば *Escherichia coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter* 属）と *Pseudomonas aeruginosa* である。単純ヘルペスウイルス（HSV）、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）、パラインフルエンザ、A および B 型インフルエンザも時として初期病原体となる。好中球減少症の経過の後期には、特に胃腸粘膜炎の結果として *Candida* 属による感染症が起こり得る。*Aspergillus* 属およびその他の糸状菌は、重度かつ長期好中球減少症の患者における罹患と死亡の原因として重要である¹⁸。好中球減少期の発熱発生時に確認された感染症が死亡原因となることは依然として少なく、ほとんどの感染症関連死は好中球減少症の後期の感染症によるものである¹⁹。

好中球数が 500/mcL 未満（好中球減少症の定義）に減少すれば感染に対する感受性が高まることは、40 年以上前の複数の研究によって示されている^{2,20}。感染の頻度と重篤度は好中球数と反比例し、重度感染症と血流感染症のリスクは好中球数が 100/mcL 未満のときに最大となる。好中球数の減少速度と好中球減少症の持続期間も決定的な因子となる。最後の 2 点は骨髄予備能の測定値であり、感染の重篤度および臨床的転帰と高度に相関する。

粘膜バリアの破綻

消化管、副鼻腔肺、および泌尿生殖管を裏打ちしている粘膜は、多様な病原体に対する宿主防御の第一線である。化学療法と放射線療法はいくつかの異なるレベルで粘膜免疫を損なう。上皮層による物理的保護バリアが傷つけられれば局所の細菌叢が侵入できるようになる。好中球減少症と上皮細胞による解剖学的バリアの喪失は盲腸炎（好中球減少性全腸炎）の素因となる。化学療法に関連した胃腸粘膜炎は、ビリダンス連鎖球菌²¹⁻²⁴、グラム陰性桿菌、および *Candida* 属²⁵ によ

る血流感染症の素因となる。

脾臓摘出および機能的無脾症

脾臓では迅速な抗原提示が起こり、これが B 細胞によるオプソニン化抗体の産生につながる。非オプソニン化細菌の除去は、患者がまだ免疫を獲得していない被包性細菌に対する防御となる。脾臓への放射線照射は機能的無脾症を引き起こし、これは肺炎球菌性敗血症の素因となる。機能的無脾症は重度 GVHD の後期合併症でもある²⁶。したがって、同種 HSCT レシピエントにおける移植後期の発熱は、被包性病原体による圧倒的感染のリスクがあるため、迅速に評価しなければならない（無脾症の患者と同様）。

無脾症患者は主として被包性細菌による重症敗血症を起こすリスクがある。最も一般的な病原体は *S. pneumoniae* であるが、その他の病原体として *H. influenzae* や *Neisseria meningitidis* も含まれる。疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の免疫化実務勧告委員会 (The Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP) は、無脾症患者に肺炎球菌多糖体および髄膜炎菌のワクチンを接種するよう勧めている

(<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5641-immunization.pdf>)。55 歳以下の成人には、多糖体ワクチンよりも長期の免疫が得られる抱合髄膜炎菌ワクチンの方が望ましい。小児用 B 型 *H. influenzae* ワクチン (Hib) による成人の免疫化は、年長小児および成人における有効性データが存在しないため任意とみなされているが、免疫不全患者で良好な免疫原性を示すことが複数の研究によって示唆されている。免疫化は脾臓摘出の 2 週間以上前に実施するのが理想である。これが不可能であれば、脾臓摘出後の免疫化でも構わない。たとえ脾臓摘出後であっても患者はまだ防御的抗体反応を起こすことができるためである。無脾症の人には、初回ワクチン接種から 5 年後に肺炎球菌ワクチンによる 1 回の再免疫化が勧められる。無脾症患者には肺炎球菌疾患を防ぐための予防的ペニシリン投与が勧められる（「肺炎球菌感染症の予防」に関するセクションを参照）。

コルチコステロイドおよびその他のリンパ球毒性薬

高用量コルチコステロイドには、好中球、単球、およびリンパ球の分布と機能に対する顕著な作用がある。がん患者では投与される免疫抑制薬がコルチコステロイドのみということほとんどないため、コルチコステロイド療法のみによる宿主防御の障害程度を確定することは困難である。感染症のリスクは、コルチコステロイドの用量と投与期間だけでなく、併存する他の免疫不全（好中球減少症など）および他の免疫抑制薬も含めた関数となる。コルチコステロイドは発熱および腹膜炎などの局所的感染症状を鈍化させる。

リンパ球枯渇薬は一般のおよび日和見感染症のリスクを増大させる。フルダラビンは多様な悪性血液疾患に用いられているアデニンのフッ素化類似体であり、主として CD4+リンパ球に作用するリンパ球毒性化合物である。フルダラビンとコルチコステロイドを併用すると、それぞれを単独使用したときよりも免疫抑制作用が強くなる²⁷。フルダラビン+プレドニゾンは、治療終了から数か月間持続し得る CD4+細胞の均一な抑制を引き起こす²⁸。あるシリーズでは、264 例の CLL 患者のうち 14 例 (5%) が *Pneumocystis jirovecii* (旧名 *Pneumocystis carinii*) 肺炎 (PCP) またはリステリア症を発症し、3 例は寛解に達していた患者で治療後 1 年以上経過してから発症したものであった。悪性血液疾患患者と同種 HSCT レシピエントは、リンパ球サブセットの枯渇を引き起こす新規モノクローナル抗体で治療されることが多くなってきている。これらの新薬による免疫抑制の程度と感染症のリスクはさらに詳しく研究するだけの価値がある。

アレムツズマブ (Campath-1H) は、ほとんどの正常リンパ球上に豊富に発現している CD52 を標的にしたヒトモノクローナル抗体である。この薬剤はフルダラビン治療が不成功に終わった CLL 患者に最も広く用いられている。アレムツズマブはすべての患者に長期かつ重度の好中球減少症を引き起こし、患者の 70% はグレード 3 または 4 の好中球減少症となる。それまで治療を受けたことのない患者における CD4+中央値は、アレムツズマブ開始から 4 週間後で 0/mcL、投与中止から 6 か月後で 238/mcL であった

(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103948s5070lbl.pdf>)。CD8+数も同様の変化を示した。一部の患者では、アレムツズマブ治療から 1 年以上が経過するまで CD4+および CD8+の数がベースラインレベルに到達しなかった。アレムツズマブ投与患者では感染症が罹患と死亡の実質的な原因となり、ほとんどの感染症はアレムツズマブに不応性の CLL 患者で起こった²⁹。細菌、ウイルス、真菌、マイコプラズマおよび *P. jirovecii* 感染症が認められている。アレムツズマブの投与開始時から治療終了の少なくとも 2 か月後または CD4 数が 200/mcL 以上になったときのいずれか遅い方まで、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (TMP/SMX) および抗 HSV 活性のある抗ウイルス薬 (アシクロビル、ファムシクロビル、またはバラシクロビル) を予防的に投与するべきである。

かなりの数 (10~50% の範囲) のアレムツズマブ投与患者でサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化が起こり、その時期は治療開始から 3~6 週間後の T 細胞数が最下点に達した時点であることが最も多い。NCCN 委員会は、アレムツズマブ投与患者に、アレムツズマブの投与開始時から治療終了の少なくとも 2 か月後または CD4 数が 100/mcL 以上になったときのいずれか遅い方まで、ポリメラー

ゼ連鎖反応 (PCR) または抗原に基づく方法を用いた CMV 再活性化サーベイランスを行うことを勧めている。この CD4 数を選択したのは、進行した後天性免疫不全症候群 (AIDS) では CD4 数が 100/mcL を超えていると CMV 疾患が少ないという経験に基づいている³⁰。サーベイランス法によってこのウイルスの再活性化が実証された患者には先制的抗 CMV 療法が勧められる。ドイツ血液・腫瘍学会 (DGHO) の感染性疾患調査委員会 (AGIHO) は、アテムツズマブ投与患者における CMV サーベイランスを勧めていない³¹。

造血幹細胞移植

自家 HSCT レシピエントは、感染性合併症が同種レシピエントに比べて少ない。自家 HSCT レシピエントにおける感染症の大部分は、細胞性免疫が再構築される前の好中球減少期または移植後 2~3 か月以内に起こる。しかし CD34 強化自家移植では、無操作の自家移植と比較して T 細胞、ナチュラルキラー細胞、および単球の数がかなり少なくなり、これが免疫の再構築を遅延させる。CD34 強化自家移植のレシピエントは、CMV およびその他の日和見感染症に対するリスクが同種 HSCT レシピエントと同様のレベルにあるようである³²。

同種 HSCT レシピエントが最も罹患しやすい病原体の範囲は、優勢な免疫不全に対応する時系列をたどる。HSCT 後の最初の 1 か月は好中球減少症が宿主防御の主要な欠陥であり、これが細菌、真菌、およびウイルス感染症の素因となる。骨髄球生着後も、コルチコステロイドおよびその他の免疫抑制薬により食細胞の質的機能障害が持続する。この期間における日和見ウイルスおよび糸状菌 (カビ) による感染のリスクは、GVHD の重篤度および強力な免疫抑制療法の必要性和強く関連する。

合併症のない同種 HSCT レシピエントでも細胞性免疫の欠損は数か月間持続し、これが一般的な細菌およびウイルス感染症ならびに多重日和見感染症 (たとえばカンジダ症、侵襲性カビ感染症、*P. jirovecii*、*Cryptococcus neoformans*、二形性真菌感染症 [ヒストプラズマ症やコクシジオイデス症など]、HSV、CMV、带状疱疹、エプスタイン-バーウイルス関連リンパ増殖性疾患、地域呼吸器ウイルス、レジオネラ症、リステリア症、ノカルジア症、トキソプラズマ症、およびマイコバクテリア疾患) の素因となる。成熟および協力 T および B 細胞機能は通常、生着から 1~2 年後までに再構築されるが、慢性的 GVHD があると細胞性および液性免疫が持続的に抑制される。

液性免疫の再構築不全は移植後期における感染感受性増大の主要な寄与因子となる。Winston ら³³ は、移植から 7~36 か月後に *S. pneumoniae* に対する血清オプ

ソニン欠乏に関連して肺炎球菌感染症が高頻度で発生することを認めた。Kulkarni ら³⁴ は、肺炎球菌性敗血症が移植後 10 か月の中央値 (3~187 か月の範囲) で発生し、慢性 GVHD の患者で有意に多いことを報告した。CDC のガイドラインは、重度低ガンマグロブリン血症 (IgG < 400 mg/dL) および再発性感染症の同種骨髄移植レシピエントに静脈内免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin: IVIG) を予防的に投与することを勧めているが、その他の患者群および自家 HSCT レシピエントへの IVIG のルーチン使用は勧められない³⁵。CDC は、移植後の感染症を予防するための HSCT レシピエントおよびその家族へのワクチン接種に関するガイドラインを発表している¹⁴。

ヒト白血球抗原 (HLA) が適合する非血縁ドナー、部分的に不適合の血縁ドナー、および臍帯血からの同種移植では GVHD のリスクが比較的高い。T 細胞の枯渇は免疫の再構築を遅延させ、その結果として特に日和見ウイルス³⁶ および真菌³⁷ 病原体による感染性合併症のリスクを増大させる。臍帯血移植のレシピエントでは骨髄球の生着が遅いため、移植初期の感染症リスクが他の同種移植レシピエントよりも高くなりがちである。

発熱している好中球減少症患者の管理

この NCCN 臨床ガイドラインにおける発熱と好中球減少症の定義は、アメリカ感染症学会 (the Infectious Diseases Society of America: IDSA) および米国食品医薬品局 (the U.S. Food and Drug Administration: FDA) が発熱および好中球減少症に対する抗微生物薬療法を評価するために策定したものと一致している³。発熱は、明白な原因がなく、単回体温が口内測定で 38.3°C 以上または 1 時間測定で 38.0°C 以上と定義される。多くはないが、好中球減少症と感染の自覚または他覚症状 (すなわち腹痛、重度粘膜炎、直腸周囲痛) がある患者は発熱がなくても活動性感染症であるとみなすべきである。コルチコステロイドの同時投与は、発熱反応だけでなく局所的感染徴候も鈍化させる場合がある。NCCN ガイドラインは好中球減少症を、1) 絶対好中球数 (absolute neutrophil count; ANC) が 500/mcL 未満、または 2) ANC が 1000/mcL 未満かつ翌 48 時間で 500/mcL 以下まで低下することが予想される場合と定義している。

初期評価

初期評価は、潜在的感染部位および感染原因菌の特定ならびに患者の感染関連合併症発症リスクの評価に焦点を絞る ([FEV-1](#) を参照)。部位特異的病歴聴取および身体検査を迅速に実施し、培養標本を採取し、来院後できるだけ早く経験的抗生物質投与を開始する。発熱と好中球減少症がある患者における一般的感染部位 (消

化管、鼠径部、皮膚、肺、副鼻腔、耳、腔周囲、直腸周囲、および血管内アクセス機器部位など)を詳細に評価する。考慮すべきその他の重要な病歴特徴には、主要合併疾患、投薬、最後の化学療法からの期間、最近の抗生物質治療、および家族の感染症への曝露が含まれる。

初期検査室/放射線評価には、分別分析を含む全血球計算、血小板、血中尿素窒素、クレアチニン、電解質、総血清ビリルビン、肝関連酵素、および腎機能検査を含める。症状によっては酸素飽和度および尿検査を考慮する。呼吸器の自覚または他覚症状があるすべての患者に胸部X線検査を実施するが、好中球減少症の患者では肺感染症があってもX線所見に著変が見られない場合がある³⁸。

培養

培養標本は検査中または検査終了直後に採取する。血液サンプルは2個培養する。血液培養を行う方法には3つの選択肢がある。すなわち、1)1セットを末梢から、1セットを中心静脈カテーテル(設置している場合)から採取する;2)2セットとも末梢から採取する;あるいは3)2セットともカテーテルから採取する([FEV-1](#)を参照)。陽性適中率はカテーテル培養の方が末梢培養よりも低い。中心静脈カテーテルと末梢の両方から培養用血液を採取するアプローチでは、陽性になるまでの時間差に基づいて静脈アクセス機器(VAD)が血流感染の源になっているかどうかを判定することができる³⁹。ただし、培養のために採取する必要があるのはVADからの血液のみであり、末梢静脈血の培養は不要であると言っている専門家もいる³⁹。あるメタアナリシスは、VADを設置しているがん患者における2つの部位の培養には臨床的有用性がほとんどなく、VADを設置している場合に末梢静脈穿刺を行うことは患者に許容されにくいことを示している⁴⁰。委員会は血液培養における最重点は培養用血液の量であるということについて合意しているが、末梢および中心部位の両方からの培養を実施する必要性はまだ明らかではない。

病変も臨床的自覚および他覚症状も存在しない場合に前鼻孔、口咽頭、尿、便、および直腸の培養をルーチンに行ってもほとんど役に立たない。感染性のように思われる下痢便は *Clostridium difficile* の存在について検査する。冬季および大発生中の下痢の患者では、ロタウイルスおよびノロウイルスについての検査を考慮する。尿路感染症の症状は尿検査および尿培養で評価する。血管アクセス部位に炎症または排液があれば培養する。新規または未診断の皮膚病変では微生物学および病理学的評価を行う生検を考慮する。粘膜または皮膚病変のウイルス培養ではHSV感染を特定できる場合がある。冬季および地域的大発生中に呼吸器ウイルス感染症の症状を示している患者では、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有用となり得る^{41,42}。

初期経験的抗生物質治療

発熱と好中球減少症がある患者における感染症管理の基礎は経験的抗生物質投与にある。これが必要なのは、現在利用できる診断検査の迅速性、感度、および特異度が、発熱の微生物原因と感染以外の原因を特定したり除外したりできるほど十分なものではないためである。すべての好中球減少症患者は、感染の最初の症状(すなわち発熱)が生じたらすぐに広域スペクトルの抗生物質で経験的に治療すべきである。これを行うのは、深刻な感染症を起こしている患者が治療の遅れから死亡してしまうことを避けるためである^{3,19}。現在、効果の高い抗生物質療法が多く存在し、勧められているものはランダム化臨床試験のエビデンスによって裏付けられている。

初期治療の選択に当たっては以下の因子を考慮に入れる([FEV-2](#)を参照):

- 患者の感染リスク評価([FEV-3](#)を参照)
- 部位から分離された病原菌の抗菌剤感受性
- 基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌(extended spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative rods:ESBL)、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococcus:VRE)およびメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の定着増殖またはその感染の既往といった抗生物質耐性病原体を含む最も一般的な感染の可能性のある菌
- 可能性のある感染部位
- 抗シュードモナス活性を含む広域スペクトルの殺菌性抗生物質療法の重要性
- 臨床的不安定性(低血圧、臓器機能障害など)
- 薬物アレルギー
- 最近の抗生物質使用(予防的使用を含む)

推奨アプローチ

委員会は、大規模ランダム化対照臨床試験の結果に基づき、発熱性好中球減少症の初期経験的管理へのアプローチとしては以下のものを適切とみなしている^{1,3,19}。

第一のアプローチは、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、抗菌スペクトル拡張セファロsporin(セフェピムもしくはセフトジジム[カテゴリ-2B])、またはピペラシリン/タゾバクタムによる静脈内抗生物質単剤治療である(特記していないものはすべてカテゴリ-1)^{4,43-46}。経験的抗生物質治療を選択する際は、施設の局地的な細菌の感受性を考慮に入れる。

セフェピムに関するランダム化試験のメタアナリシスは、好中球減少性発熱に対する経験的治療としてセフェピムを用いた場合、すべての原因の死亡が増加したが、感染症関連死の増加は認められなかったと報告している^{47,48}。また、個々のランダム化試験の大多数はセフェピムと比較薬との間に死亡率の有意差を認めていない。この所見が真実であると仮定しても、セフェピムが死亡率を上昇させる原因を納得できるように説明することはできない。NCCN 委員会の委員の大多数は、歴史的実績、ランダム化臨床試験データベース、およびメタアナリシスに付随する固有の限界に基づき、セフェピムは好中球減少性発熱に対する経験的治療として適切な選択肢であると考えている。委員会委員のうちの 2 人は、上記のメタアナリシスによって提起された損益の不確実性および好中球減少性発熱に対する別の治療法の存在から、セフェピムの使用について大きな疑念を示した。結局合意されたのは、確固たる推奨事項の変更を行うためにはさらなる研究とこのデータの評価が必要であるということであった。FDA が現在、セフェピムの安全性を再検討している点に注目されたい

(http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/cefepime.htm)。

第二のアプローチは次の 3 つの選択肢を用いた静脈内抗生物質併用治療である：

(1) アミノグリコシド+抗シュードモナス性ペニシリン (±ベータラクタマーゼ阻害薬) (カテゴリー1)；(2) シプロフロキサシン+抗シュードモナス性ペニシリン (カテゴリー1)⁴⁹；または (3) アミノグリコシド+抗菌スペクトル拡張抗シュードモナス性セファロスポリン (セフトジジムまたはセフェピム)⁴⁹⁻⁵¹。

アミノグリコシドの使用には、本来的に腎および耳毒性のリスクが伴う。これらの毒性を避けるためには慎重なモニタリングと頻繁な再評価が必要であるが、アミノグリコシドの 1 日 1 回投与であれば、それよりも短い間隔での投与よりも腎毒性が低減される⁵²。ただし、髄膜炎や心内膜炎に対するアミノグリコシドの 1 日 1 回投与は、臨床データが不十分であるため、おそらく行うべきではないだろう。

Pseudomonas 感染症のリスクが高い患者 (*Pseudomonas* 感染症の既往または壊疽性膿瘡の存在) には、個別の地域の状況で使用可能な最も抗シュードモナス活性の高い薬剤を考慮するべきである。

第三のアプローチは、特定の適応症に対する静脈内単剤治療または併用治療への静脈内バンコマイシンの追加である (「経験的バンコマイシン治療」に関するセクションを参照)。バンコマイシンの慎重な使用が支持されるようになってきたのは、MRSA、大部分のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性ビリダンス連鎖

球菌および腸球菌、ならびに *Corynebacterium jeikeium* によるベータラクタム耐性グラム陽性菌感染症の発生頻度が上昇してきたためである。ただし、バンコマイシンは特定の適応症に限って使用するべきであり、発熱と好中球減少症に対する初期治療のルーチン成分とみなしてはならない ([FEV-D](#) を参照)。

バンコマイシンの経験的追加

発熱と好中球減少症の患者におけるバンコマイシンの経験的使用についてはかなりの論争が存在する。臨床的には、グラム陽性病原菌による感染症の一部は劇症型であり、患者を直ちに適切な抗生物質で治療しなければ急速に死に至ることが懸念されている。ただし、がんの研究および治療のための欧州組織が実施した大規模前向きランダム化試験は、成人における経験的バンコマイシンの臨床的利点を示すことができなかった⁵³。この試験は、経験的バンコマイシンによって患者の発熱日数は短縮するが生存率の向上は認められないと報告している。この試験はまた、経験的バンコマイシン使用によって腎毒性および肝毒性の発生率が上昇することも示した。小児の発熱と好中球減少症に関するある前向きランダム化試験は経験的バンコマイシンの利益を報告しているが⁵⁴、小児における別のランダム化試験はバンコマイシン追加の利益を示すことができなかった⁵⁵。

バンコマイシンの無制限使用にまつわる大きな懸念は、バンコマイシン耐性菌、特に腸球菌の出現である⁵⁶。バンコマイシン耐性およびバンコマイシン中間感受性 *S. aureus* に関する報告は現時点ではまだ珍しいが、バンコマイシンの慎重使用の必要性を際立たせる特に懸念すべき問題である⁵⁷。バンコマイシン耐性の増大は、一般に入院患者へのバンコマイシンの過剰使用によって起こる。このガイドラインの委員会は、バンコマイシン耐性の広がりを防ぐために、CDC の医療感染制御実務諮問委員会 (the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: HICPAC) の勧告を採用するよう開業医に助言する⁵⁸。バンコマイシン耐性菌が増加するリスクがあるため、経験的バンコマイシン使用は深刻なグラム陽性菌感染症のリスクが高い患者に限って考慮するべきであり、発熱と好中球減少症に対する初期治療のルーチン成分であるとみなしてはならない。バンコマイシンは以下のような臨床状況において考慮する ([FEV-D](#) を参照)：

- 臨床的に明白で深刻な静脈内カテーテル関連感染症。これらの感染症の多くでは原因菌としてコアグラウゼ陰性ブドウ球菌が分離され、これらは通常ベータラクタム系抗生物質に対して耐性である⁵⁹。
- 最終的な同定および感受性試験に先立つ患者の血液培養がグラム陽性菌陽性である。
- ペニシリン/セファロスポリン耐性肺炎球菌または MRSA のコロナイゼーション

ョンが判明している。

- 低血圧または病原体未特定の敗血症性ショックの発症（すなわち臨床的に不安定）。
- 軟部組織感染症
- ビリダンス連鎖球菌血症の危険因子（カテゴリー-2B）：重度粘膜炎（シタラビン関連性など）およびシプロフロキサシンまたは TMP/SMX の予防的投与。

以上のいずれかの状況で経験的バンコマイシン投与を開始した場合、開始から 2～3 日以内にその使用を再評価する。耐性グラム陽性病原菌が確認されず、臨床的に適切な場合には、経験的バンコマイシン治療を中止する。

粘膜毒性療法を受けている急性白血病患者では、シプロフロキサシンおよび TMP/SMX の予防的使用によってビリダンス連鎖球菌感染症のリスクが上昇するとされている⁶⁰⁻⁶²。これらの薬物の抗菌スペクトルは広域で、グラム陰性桿菌に対する活性はあるが、グラム陽性病原菌に対する活性は限られているため、これらの菌の消化管への定着増殖とその後の感染症の素因を患者に与えてしまうものと考えられる^{63,64}。シプロフロキサシンよりも抗グラム陽性菌活性が増大している新しい世代のフルオロキノロン（レボフロキサシンなど）の予防的投与がビリダンス連鎖球菌によるブレイクスルー感染症のリスクを高めるかどうかは不明である。

がん患者ではすべてのベータラクタムに耐性のビリダンス連鎖球菌による血流感染症が認められているが、セフェピム、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、およびピペラシリン-タゾバクタムの抗ビリダンス連鎖球菌活性はセフトジジムよりも確実である⁶⁵。病因不明の好中球減少性発熱が経験的ピペラシリン-タゾバクタム使用による初期治療の 48～60 時間後にも持続している悪性血液疾患患者および HSCT レシピエントでは、プラセボと比較したバンコマイシンの追加に、解熱、グラム陽性菌血症の発生、および経験的抗真菌療法の使用の点における利益は認められなかった^{66,67}。同様のそれより小規模のランダム化プラセボ対照試験でも、経験的イミペネム投与の 3～4 日後にもまだ持続している好中球減少性発熱の患者へのテイコプラニン（バンコマイシンに似た糖ペプチド抗生物質）追加の利益は示されなかった⁶⁸。イミペネム、メロペネム、またはピペラシリン-タゾバクタム（すなわち抗口腔細菌活性のある抗生物質）を投与されている好中球減少性発熱および重度粘膜炎の患者では、バンコマイシンの追加に利点はなさそうである。したがって、NCCN 委員会は病因不明の持続性好中球減少性発熱のみに基づいて経験的治療にルーチンにバンコマイシンを追加しないよう勧めている。

グラム陽性病原菌に対する広域抗菌スペクトルをもつ薬剤

リネゾリド、ダプトマイシン、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、およびチゲサイクリンは、ベータラクタムバンコマイシン耐性病原菌を含む多くのグラム陽性菌に対する活性を持つ^{69,70}。委員会は、これらの薬物の使用を抗生物質耐性菌による感染症が関係している特異的状況に限るよう勧めている（[FEV-D](#)を参照）。好中球減少症患者にこれらの薬剤の一部を使用した試験も発表されているが、NCCN 委員会は耐性の出現と毒性に関する懸念があるため、これらの薬剤を好中球減少性発熱に対する経験的治療としてルーチンには使用しないよう強く勧めている。

リネゾリドに対するグラム陽性菌の耐性は少ないが、この薬剤の長期使用では骨髓毒性が生じ得るため、骨髓機能障害の患者では注意して使用する必要がある。最も多いのは血小板減少症であり（0.3～10%）、使用期間が長いほど発生が多くなる。好中球減少症のがん患者に対するリネゾリドの短期使用では骨髓球の回復が遅くなるようではないが^{71,72}、がん患者における長期治療（たとえば 14 日以上など）の実績は限られている。人工呼吸器装着患者における MRSA 肺炎の治療にはリネゾリドを考慮する⁷³。

最近 FDA は、カテーテル関連感染症、カテーテル部位感染症、およびグラム陰性菌感染症という未承認のリネゾリド適応症について警告を発した

（<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/linezolidHCP.htm>）。ある非盲検ランダム化試験によると、1) グラム陰性菌のみ、2) グラム陽性および陰性菌の両方、または 3) 感染なしによる静脈内カテーテル関連感染症をリネゾリドで治療された患者では、バンコマイシン、オキサシリン、またはジクロキサシリンで治療された患者に比べて死亡する確率が高くなった。治療による死亡率の差は、グラム陽性菌感染症のみの患者では認められなかった。

ダプトマイシンはほとんどのグラム陽性病原菌に対して有効であるが、表面活性物質によって不活化されるため、肺炎の治療には用いるべきではない。ダプトマイシンは、一部のグラム陽性微生物の感受性株による皮膚および皮膚構造物の感染症で合併症のある症例の治療に適応となる^{74,75}。最近のランダム化試験では、*S. aureus* 菌血症および心内膜炎に対する治療薬としてのダプトマイシンの有効性がバンコマイシンまたは抗ブドウ球菌性ベータラクタム剤と同等であることが示された⁷⁶。

キヌプリスチン/ダルホプリスチンは *S. aureus* (MRSA を含む) と *Enterococcus*

faecium (バンコマイシン耐性株を含む)には有効であるが、*Enterococcus faecalis*には不活性である。実質的な筋骨格系症状が高頻度で発生するため、キヌプリスチン/ダルホプリスチンの使用は制限されている⁷⁷。

VRE 感染症に対する最適治療はまだ十分に確定されていない。リネゾリド、キヌプリスチン/ダルホプリスチン (*E. faecium*には有効であるが *E. faecalis*には不活性)、およびダプトマイシンががん患者の VRE 血流感染症に用いられているが、その成功率は一定していない^{71,77,78}。カテーテルが感染しているときは常に抜去を強く考慮すべきである。より確定的なデータが得られるまでは、VRE 菌血症にはこれらの薬剤のいずれかが勧められる。

チゲサイクリンは臨床的に重要な耐性グラム陽性菌 (VRE と MRSA を含む) およびグラム陰性菌感染症に有効であるが、*P. aeruginosa*には不活性である。これは、*P. aeruginosa*が関係していない合併症のある皮膚感染症、軟部組織感染症、および腹腔内感染症に有効である。菌血症または肺炎に対する治療薬としてのチゲサイクリンに関する臨床試験データは存在せず、がん患者における実績もない。また、好中球減少症または有意な免疫不全の患者における試験も行われていない。チゲサイクリンはがん患者における第一線治療としては勧められないが、他の薬剤に不耐性の非好中球減少症患者では考慮することができる。グラム陽性菌 (MRSA を含む) に対する広域抗菌スペクトルを持つその他の抗生物質 (たとえばダルババンシン、テラバンシン、オリタバシン、セフトピプロール [セファロスポリンの一種]) が現在臨床開発中である。

臨床的に不安定な患者に対する初期経験的治療

低血圧、頻呼吸、頻脈の新規発生または悪化、精神状態の変化、尿排出量の減少、および臓器機能障害などの臨床的不安定性徴候は敗血症を示唆する。敗血症に対する初期治療は、原因となっている可能性のある病原菌を広くカバーしながら不適切治療となる可能性を最小限に抑えるようなものであるべきである。安定した好中球減少性発熱患者と違って、敗血症患者では初期治療が十分な範囲の抗菌活性を提供していないと培養データに基づいて抗生物質を修正することはおそらく不可能である。培養および感受性試験の結果が分かれば、必要に応じて抗生物質療法を修正する。

臨床的に不安定な好中球減少症患者に対する初期経験的治療法には、広域スペクトルのベータラクタム (たとえばイミペネム、メロペネム、またはピペラシリン/タゾバクタム) + アミノグリコシドおよびバンコマイシンを含める。予防的抗真菌薬投与を受けていない患者では、フルコナゾールまたはエキノカンジンの追加

を強く考慮すべきである。抗生物質療法を策定する際は、地域の感受性パターンおよび最近の抗生物質使用を考慮に入れる。*P. aeruginosa*の定着増殖または侵襲性疾患の既往がある患者には抗シュードモナス性ベータラクタム + アミノグリコシドまたはシプロフロキサシンの併用治療を勧める専門家もいる。

敗血症性ショックには迅速なインターベンションが必要である。水分蘇生、酸素、侵襲性血行力学的モニタリング、および昇圧剤がおそらく必要になる。ストレス用量のヒドロコルチゾン (50 mg を 6 時間毎に静脈内投与 ± フルドロコルチゾン 50 mcg を 1 日 1 回経口投与) は、敗血症性ショックで副腎予備能が不十分な患者の死亡率を低下させる。昇圧剤支持が必要な敗血症性ショックの患者にはストレス用量のステロイドが勧められる (「敗血症生き残り運動ガイドライン」を参照)⁷⁹⁻⁸³。高用量ステロイドは有害となり得るので投与するべきではない。

重度敗血症患者のうち死亡リスクが最も高い患者 (APACHE II スコアが 25 以上) では、組換え型ヒト活性化プロテイン C (APC) であるドロトレコギンアルファ (Xigris) が生存率向上に中等度に有益となり得るが、この薬剤はリスクが低めの敗血症患者や小児敗血症患者には利益をもたらさなかった⁸⁴⁻⁸⁶。ドロトレコギンアルファの主要な有害作用は出血であるが、血小板減少症の併発により出血リスクが高まっている好中球減少症患者ではまだ評価されていない。好中球減少症患者、またはもっと一般化してがん治療を受けている患者におけるこの薬剤の有効性および安全性について何らかの勧告を行うには、現存するデータは不十分である。

菌血症患者における予後因子

Elting らは、付随する組織波及の有無および程度に基づいて発熱性好中球減少症患者の菌血症を分類するシステムを考案した⁸⁷。複雑菌血症は、肺、肝臓および脾臓、腎臓、結腸、骨および関節、静脈および心臓、髄膜、壊死を起こした軟部組織、または 5 cm を超える皮膚/軟部組織/創傷/蜂巣炎に関係するものをいう。単純菌血症は、組織波及が比較的少ないものをいう (細菌尿、耳炎、咽頭炎、軟部組織 < 5 cm)。菌血症を伴う複雑感染症では生存率が低くなるため、これには予後診断上の意義がある。21 日目における死亡率は、複雑感染症の患者では 20% であったのに対し単純菌血症の患者ではわずか 5% であった ($P < 0.0001$)。単純菌血症で好中球減少症が顕著な患者は、抗生物質に対する反応率が複雑菌血症の患者に比べてはるかに高かった (94% 対 70%, $P < 0.0001$)。白血病患者 (ショックで来院した患者または血清アルブミン < 3.5 g/dL の患者) では初期抗生物質療法に対する反応も最終的転帰も不良であった。単純菌血症患者における解熱までの時間の中央値は、複雑菌血症患者で認められた数値の 50% であった (2.5 対

5.3 日、 $P < 0.0001$)⁸⁷。これらおよびその他の試験に基づくと、発熱性好中球減少症が発現してすぐに菌血症患者を臨床的基準によって高リスクまたは低リスクに層別化することが可能である。これらの基準は、経験的抗生物質治療のリスク補正臨床試験のための患者の選別にいろいろな組み合わせで利用されている^{5-8,10,88-94}。

持続的な好中球減少性発熱における経験的抗真菌療法

広域スペクトルの抗細菌薬に反応しない持続的な好中球減少性発熱に抗真菌療法を経験的に使用するの、好中球減少症患者は侵襲性真菌感染症を起こすリスクがあることが知られているため、および臨床検査と培養結果収集の感度はこれらの感染症を早期発見するには不十分であるためである⁹⁵。伝統的に経験的抗真菌療法は、発熱と好中球減少症に対する経験的抗生物質治療を開始して 4~7 日後に、まだ発熱が持続している患者または発熱が再発した患者で開始される。抗真菌療法を経験的に使用するという考えは 1970 年代と 1980 年代に確立され、当時は急性白血病の治療または HSCT を受けた患者の約 20%が、好中球減少症発現から 20 日以内に *Candida* または *Aspergillus* 属による侵襲性真菌感染症を発症していた⁹⁶。アムホテリシン B はその毒性のために、経験的治療に比べて多くの人々が長期間にわたり毒性薬に曝露されることになる予防的ルーチン使用が制限されている。1990 年代に高リスクの急性白血病患者および HSCT レシピエントに対するフルコナゾールの予防的使用が広まったことでこれらの患者における侵襲性カンジダ症の発生は大きく減少したが、フルコナゾール耐性株によるブレークスルーカンジダ血症が起こるようになった⁹⁷。好中球減少性発熱に対する経験的抗真菌療法では、原則として *Aspergillus* などのカビも含むように抗真菌活性を広げるためフルコナゾールからアムホテリシン B への切り替えが行われた。その後、アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) が、経験的抗真菌療法に用いられていた従来のアムホテリシン B よりも安全でありながら同等の有効性を示すことが証明された⁹⁸。

アムホテリシン B 製剤の毒性と、より安全で同等に有効な代替薬の存在に基づき、アムホテリシン B 製剤は病因不明の持続性または再発性好中球減少性発熱に対する予防的および経験的抗真菌療法としてカテゴリ-2B の推奨に該当するとみなした。好中球減少性発熱だけでなく臨床的にカビ感染症を強く疑わせる所見（たとえば発熱と長期的な好中球減少症の患者における新規肺結節）がある場合には、追加的診断評価の結果を待つ間にアムホテリシン B 製剤（または抗カビ活性のあるアゾール剤またはエキノカンジン）の使用を考慮すべきである。一般に従来のアムホテリシン B 製剤よりも毒性の低い脂質製剤を使用することが望まれる⁹⁹。これは、腎疾患がすでに存在するなど急性腎不全の危険因子がある患者、HSCT

レシピエント、および腎毒性薬を併用している患者に、より強く勧められる¹⁰⁰⁻¹⁰²。

フルコナゾールは予防的投与を受けていない患者の好中球減少性発熱に対する経験的治療として用いられ成功を収めているが^{103,104}、抗カビ活性を持たないことがその使用を制限している。ある非盲検ランダム化試験における経験的治療としての使用では、静脈内投与した後に経口イトラコナゾール溶液を用いる方法が、従来のアムホテリシン B と同等の有効性および低い毒性を示した¹⁰⁵。この結果を受けて、FDA はこの適応症に対するイトラコナゾール溶液の使用を承認した。イトラコナゾールのカプセル製剤は経口での生物学的利用能が一定しないため、経験的抗真菌療法には適さない。イトラコナゾールには負の変力作用があるため、心機能障害の患者には禁忌である。

経験的抗真菌療法に関する非盲検ランダム化試験（患者 837 例、72%が悪性血液疾患）において、ポリコナゾールとアムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) が比較された¹⁰⁶。侵襲性真菌感染症予防の全体的成功率は、ポリコナゾールで 31%、L-AMB で 31%であった。ブレークスルー真菌感染症は経験的ポリコナゾール使用の方が少なく（1.9%対 5.0%）、その防御利益は事前に定義された高リスク患者（再発性急性白血病および同種 HSCT）で最大となった。事前に定めた基準に基づくこの試験ではポリコナゾール対 L-AMB の非劣性は実証されなかったため、ポリコナゾールの経験的治療としての使用は FDA に承認されなかった。しかし、ほとんどの委員会委員は、ポリコナゾールを侵襲性カビ感染症のリスクが高い患者における経験的治療として許容できる選択肢であると考えている。

エキノカンジンは *Candida* および *Aspergillus* 属には有効であるが、他のほとんどの日和見真菌に対する活性は確実ではない。カスポファンギンは、患者 1095 例を対象としたランダム化二重盲検試験で真菌感染症に対する経験的治療として L-AMB と比較された¹⁰⁷。全体的成功率はカスポファンギンでも L-AMB でもともに 34%であったが、治療後 7 日以上生存した患者の割合はカスポファンギン群の方が大きかった（92.6%対 89.2%、 $P = 0.05$ ）。ブレークスルー真菌感染症の発生率と好中球減少中の発熱の解消率は 2 群で同様であった。ベースライン時に侵襲性真菌感染症を起こしていた患者における死亡率は、カスポファンギン群で 11%、L-AMB 群で 44%であった（ $P < 0.01$ ）。薬物関連毒性および薬物関連有害事象による早期中止はカスポファンギン群で有意に少なかった。この試験は、カスポファンギンが経験的抗真菌療法の選択肢となり得ることを強く支持している。これ以外の特にエキノカンジン、アニデュラファンギンおよびミカファンギンの経験的抗真菌療法について試験されていないが、一部の委員会委員はカスポファンギンのデータに基づくとこれらもおそらく有効であろうと考えている。

ポリコナゾールやポサコナゾールなどの新しいアゾール剤およびエキノカンジン は、高リスク患者におけるカビおよび *Candida* の予防薬として用いられることが多くなってきている¹⁰⁸⁻¹¹⁰。すでにカビに対する予防薬を投与されている患者に、好中球減少性発熱の持続のみに基づいて追加的または異なる抗真菌薬による経験的抗真菌療法を施すべきかどうかは不明である¹¹¹。このような患者を評価するための一つのアプローチとして、高解像度の胸部コンピュータ断層撮影 (CT) スキャンによる侵襲性真菌疾患が疑われる病変の探索が行われている。この状況における CT スキャンのバリデーションはまだ行われていないが、好中球減少症患者における説明のつかない持続性発熱の原因を見つける手段として、慎重な身体検査や血液培養とともに妥当なアプローチであると言える。検査室マーカー (血清ガラクトマンナンやベータグルカンなど) には、すでに予防的または経験的抗真菌薬を投与されている一部の患者では偽陰性結果が生じるといった重要な限界がある^{112,113} (「侵襲性真菌感染症の早期診断」を参照)。最近のメタアナリシスでは、アスペルギルス症が証明されている場合のガラクトマンナン検査の感度が、悪性血液疾患の患者でわずか 70%、幹細胞移植レシピエントで 82%であることが示された¹¹⁴。しかしながら、これらの抗原に基づくアッセイは、抗カビ性抗真菌療法を行ってさえいなければ高い陰性適中率をもたらしてくれる。

経験的抗真菌薬療法試験では、酵母に対する予防的フルコナゾール投与しか受けていない患者や予防的抗真菌療法を一切受けていない患者の約 5%に、ベースラインの試験登録時に侵襲性真菌感染症が存在することが示されている^{106,107}。抗カビ活性を含む経験的抗真菌療法なら、この少数の患者に毒性リスクを増大させることなく利益をもたらすと予想される。

先制的抗真菌療法は新しく導入された考えであり、発熱性好中球減少症が持続しているすべての患者に経験的抗真菌療法を施すのではなく、胸部もしくは副鼻腔の CT スキャンまたは検査室マーカーのいずれかまたは両方の特徴的な変化を引き金として抗真菌療法を修正するというものである。Maertens ら¹¹⁵ は、高リスクの好中球減少症患者における予防的フルコナゾール投与とそれに続く事前に定められた引き金、すなわち連続的に陽性の血清ガラクトマンナン検査結果、気管支肺胞洗浄 (BAL) でのカビの実証、および/または持続性発熱もしくは侵襲性真菌感染症の症状がある患者における示唆的な胸部 CT 所見などに基づく L-AMB への切り替えという戦略を評価した。発熱のみに基づくと最大 3 分の 1 の患者に抗真菌療法を施していたところであるが、この方法できちんと方向付けた抗真菌療法を実際に投与した患者は 7.7% (9/117) であった。このアプローチは、侵襲性アスペルギルス症の早期発見と、好中球減少性発熱が持続している患者の大部分

に経験的抗真菌療法を実施するという無駄の回避には成功したが、委員会は、この先制的抗真菌療法を支持するエビデンスは予備的なものであり、そのルーチン使用までも支持するのは無理があると考えている。

好中球減少性発熱患者の追跡

発熱と好中球減少症がある患者の治療経験が豊富な医療専門家による毎日の評価が不可欠である ([FEV-8](#)を参照)。毎日の検査では部位特異的評価に焦点を絞り、すべての合併症例または進行性感染症について感染性疾患の診察を考慮する。好中球減少症の発熱がん患者が解熱するまでの時間は、初期の抗生物質治療が適切であれば 2~7 日の範囲 (中央値 5 日) である¹¹⁶。初期抗生物質を調節する必要性を評価する際はこの発熱の反応速度を考慮するべきであり、付加的な臨床的または微生物学的エビデンスがないのに持続性発熱に対して抗生物質をでたらめに追加したり変更したりするのは避けなければならない。予想される解熱速度が遅いことは、血液培養を繰り返す必要性に関する決定も複雑化させる。患者が無熱となるまで毎日血液培養を行うよう勧める専門家もいるが、安定した好中球減少症患者では病因不明の発熱が続いていても毎日の血液培養は不要であることを示すエビデンスが増えてきている¹¹⁷。

現在の細菌血液培養システム (BACTEC[™] 継続モニタリング培養システムなど) では、培養 48 時間以内に細菌性血流病原体の 90~100%を検出することができる。そのため、最初のシリーズの結果が出る前にルーチンに追加培養を注文することはやめた方がよい。前の培養結果を毎日見直すことが極めて重要であり、委員会は反復した血液培養により血流の細菌または真菌感染症の解消を実証するよう勧める¹¹⁸。

治療の反応および期間の評価

抗微生物療法の期間は一般に、基礎的感染部位、原因微生物、患者の臨床状態、ならびに治療反応性および好中球の回復によって決まる。病因不明の発熱症例の場合、ANC が 500/mcL 以上になるまで抗生物質投与を続けることが一般に勧められる。実証された感染症は通常、部位と病原体に応じて治療し、少なくとも ANC が回復するまで治療を継続する。すべての状況における治療期間について委員会が合意に到達できるほど高レベルの新しいエビデンスは存在しないが、さし当たって一般的な推奨事項を挙げておく。

感染の部位または病原体が実証済みの患者

ほとんどの専門家は、少なくとも患者の ANC が 500/mcL 以上に回復するまで抗微生物療法を続けるよう勧めているだけでなく ([FEV-10](#)を参照)、その特異的感染

に適切であることが確定している治療コースを使用することも勧めている。したがって、これらの患者では好中球減少症の期間よりも抗微生物療法の期間の方が長くなる。たとえば、合併症のないほとんどの皮膚感染症および消化管粘膜感染症は 7~14 日間の投与で治療できる。ほとんどの細菌性血流感染症では通常 7~14 日間の治療で十分であるが、グラム陰性菌血症には長めの期間 (10~14 日間) が勧められる。肺または副鼻腔の感染症および菌血症の場合も通常は長めの期間 (10~21 日間) が適応となる⁸⁷。盲腸炎などの複雑な腹腔内感染症では、すべての感染徴候が解消し、好中球減少症がすっかり回復するまで治療を続ける必要がある。

S. aureus による血流感染症では、心臓弁疣贅の有無の確定と治療期間の長短 (最初に血液培養が陰性になってから短期ならば 2 週間、長期ならば 4~6 週間) の判定に役立つため、すべての症例に経食道的心エコー図 (transesophageal echocardiogram: TEE) が勧められる¹¹⁹⁻¹²²。経胸壁的心エコー法 (transthoracic echocardiogram: TTE) と比べると TEE の方が高感度であり望ましい¹²³。合併症 (たとえば好中球減少症、血小板減少症、粘膜炎) の可能性を高め得る病態を持つ患者では、まず TTE を実施し、それが陰性で安全におかない得る場合には TEE を実施する。TEE を実施できない場合、*S. aureus* による血流感染症では最低 4 週間の静脈内抗生物質投与を考慮する。

HSV (合併症のない皮膚の限局性疾患) および水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV; 合併症のない単一皮節の限局性疾患) 感染症に対する治療期間は 7~10 日である (カテゴリ 1)¹²⁴。侵襲性真菌または CMV などによる生命を脅かす感染症には、しばしば長期間となる個別化した治療コースが必要である。有意な感染を治療している間にさらなる化学療法が必要になったときは、抗感染治療の期間を延長しなければならない場合がある。これは、複数サイクルの集中的化学療法が必要な白血病またはリンパ腫の治療に合併した感染症で起こり得る。

感染症が実証された患者が経験的抗生物質療法開始後に無熱となった場合、および感染に関連した合併症のリスクが低い場合、その患者は外来抗生物質治療の候補となり得る。その治療内容は、経口であれ静脈内であれ、好中球減少性発熱に適していて、その特異的感染症に有効なものとする。

重度または不応性感染症

感染の部位または病原体が実証されている患者が初期抗微生物療法に反応しない場合、その管理は難問となり、感染に関連した罹患および死亡のリスクも高くなる。委員会は、このような患者のすべてに感染症専門医による診察を受けさせる

ことを強く勧める。反応の欠如は、使用している抗微生物療法に耐性の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濃度が不十分であること、血管部位の感染であること (すなわちカテーテルもしくは「閉鎖腔」感染症)、または第二の感染症の出現を示唆する。付随する好中球減少症が顕著であるために、実証されている感染症が適切な治療に反応しないこともある。可能ならば、広域スペクトルの抗生物質を併用することにより、他の器官への毒性が最小となるよう治療を最適化する。

アメリカ臨床腫瘍学会¹²⁵ と NCCN はともに、好中球減少症患者への予防的コロニー刺激因子 (colony-stimulating factors: CSF) 使用に関するガイドラインを作成している ([NCCN 骨髄球増殖因子ガイドラインを参照](#))。これらの薬剤が、定着した感染性疾患に対する補助療法として有用であるかどうかは不明である。これらの使用を支持するデータは少ないが、肺炎、侵襲性真菌感染症、または何らかの進行性感染症といった重大な感染性合併症を発症した好中球減少症患者では、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: GM-CSF) による補助療法を考慮すべきである (カテゴリ 2B)。侵襲性真菌感染症などの深刻な感染性合併症を発症した好中球減少症患者には顆粒球輸血を考慮してもよい (カテゴリ 2B)。委員会は、顆粒球輸血に関する利益と毒性のバランスはまだ確立されていないことを認識している。

持続性好中球減少症および病因不明の発熱がある患者

病因不明の発熱患者に対する治療では、毎日の臨床評価が決定的に重要な成分となる。好中球減少症と発熱を管理する経験と技能をもつ医療専門家が、部位特異的な検査を毎日注意深く実施する。再評価には、それまでのすべての培養結果と X 線写真の見直しを含める。初期経験的治療の一部としてバンコマイシンを患者に投与しているが、その投与を正当化するような病原体が回収されず、感染部位も特定できないときは、バンコマイシンを中止する。

原因不明の発熱患者が経験的治療を開始してすぐに無熱になった場合は、ANC が回復し (500/mcL 以上)、好中球数がさらに増加し続ける見込みがあるなら (患者はしばしば増殖因子を投与されている)、経験的抗生物質使用を中止できる。これが勧められる前提として、抗生物質を中止するまでの 24 時間以上にわたって患者の臨床状態が良好であり、かつ無熱でなければならない。無熱になっても好中球減少症 (500/mcL 以下) がまだ持続している患者では、好中球減少症が解消するまで抗生物質の治療コースを延長する ([FEV-11](#) を参照)。リスクが低めの患者では、好中球減少症が解消するまでの抗生物質を経口薬に切り替えることもでき

る（すなわちシプロフロキサシン 500 mgを8時間毎+アモキシシリン/クラバン酸カリウム 500 mgを8時間毎）。発熱が再発した患者は直ちに再評価し、抗生物質療法の変更または抗真菌療法の追加の必要性を判定する。好中球数が回復せず、感染病巣が実証されず、7~14 日以上にわたって無熱である安定した患者については、経験的抗微生物療法を中止できることを一部の委員会委員が支持している（カテゴリー2B）。

初期抗微生物療法の開始から4日以上発熱が持続していて、感染源が特定されていない患者では、その抗微生物療法の再評価を実施する（[FEV-12](#)を参照）。治療の変更の要否は、患者の臨床状態および骨髄の回復が差し迫っている可能性に基づいて判断する。

病因不明の発熱が続いているが臨床的に安定している患者は、初期抗微生物療法を変更せず観察してもおそらく安全である。初期経験的抗生物質治療の修正は、特異的な新しい臨床所見および/または新たな微生物学的検査結果に基づいて行う。発熱の持続だけでは抗微生物療法の変更は不要である。重大な例外は、経験的抗細菌療法の開始から4~7 日後に発熱が持続または再発し、カビに有効な予防的投与を受けていない患者における経験的抗真菌療法の開始である（「経験的抗真菌療法」を参照）。ほとんどの専門家は、絶対好中球数が回復するまで経験的抗生物質治療を継続するよう助言している。

好中球が減少しているときの発熱の解消はおそらく緩慢であるが、持続性の発熱は、薬物による発熱のように非感染性の病因から起こることもある。持続性の発熱は、非細菌性感染症（真菌性またはウイルス性）、経験的抗生物質に耐性の細菌感染症、静脈アクセスもしくは閉鎖腔の感染症、または不十分な血清抗微生物薬濃度など、治療が不適切または不十分な感染過程の現れである可能性もある。実証されているのが深部組織感染症である場合は、病因不明の発熱よりも抗微生物療法に対する反応の発現が遅くなり得ることを認識しておかなければならない。このような症例では、X線検査、培養および臨床検査のデータ、ならびに発熱の傾向に基づいて臨床的な改善または不成功を毎日評価する。珍しい感染症（トキソプラズマ症など）が、特に免疫抑制薬（高用量コルチコステロイドなど）を同時に使用している場合には好中球減少症に合併することがある。委員会は、このような患者には感染性疾患の診察を受けさせることを強く勧める。

抗細菌療法中の臨床的不安定性の発生

抗細菌療法開始後にはブレイクスルー感染症の徴候を早期に発見することが不可欠である。持続性の好中球減少性発熱のみでは抗細菌療法修正の適応症とはなら

ないが、ブレイクスルー感染症の徴候があれば、追加的評価と治療の修正を考慮することが必要になる。

敗血症を示唆する所見（たとえば低血圧、頻脈、精神状態の変化、臓器機能障害）が新たに生じた場合には次のことが必要になる：1) 感染源を特定するための再身体検査、2) 再血液培養、3) X線検査の考慮、および 4) 培養結果を待つ間の抗微生物療法の経験的修正。経験的変更は、以前の抗生物質使用およびグラム陰性病原菌の地域的感受性パターンに関する情報を参考にし行う。不安定な患者にはバンコマイシンの経験的追加が必要である（[FEV-A](#)、[FEV-D](#)を参照）。セフトラジムを投与している患者では、ブレイクスルー感染症（基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生またはセファロスポリナーゼ産生グラム陰性桿菌による）の可能性を考慮し、培養結果を待っている間はイミペネムまたはメロペネムに切り替えておくのが適当である。*Stenotrophomonas maltophilia*またはカルバペネム耐性*P. aeruginosa*はイミペネムまたはメロペネムを投与されている患者にブレイクスルー敗血症を引き起こし得るため、経験的修正ではピペラシリン-タゾバクタム、アミノグリコシド、およびTMP/SMXを含む治療法への変更を考慮する。全身性抗真菌薬を投与されていない患者では、カンジダ血症の可能性に備えたフルコナゾールまたはエキノカンジンの追加を強く考慮すべきである。その後、培養およびX線検査の結果に基づいて抗生物質療法を個別化する。

好中球減少性発熱患者の外来管理

初期リスク評価

好中球減少症の患者は、リスクモデルに基づくバリデーション済みの臨床的予測尺度または臨床試験の適格基準に由来する基準を用いて、高または低リスクグループ^{10-13,88,89,126,127}に分類することができる（[FEV-3](#)および[FEV-E](#)を参照）^{6,10,11,13,23,88,89,126,127}。リスク評価の目的は、好中球減少症患者が発熱中に深刻な合併症を経験する確率を予測することにある。リスク評価はまた、深刻な合併症のリスクが低い患者が病院外で安全に治療を受けることができるかどうか、および経口抗生物質による初期経験的治療を受けることができるかどうかを判定するのにも役立つ。

複数の前向き試験が、発熱性好中球減少症患者の初期評価は病院、外来診療、または家庭のいずれでも可能であり、その後の治療は広域スペクトル薬の静脈内投与、連続的静脈内/経口投与、または経口投与により効果的に行えることを示している⁸⁸⁻⁹⁰。低リスク患者の外来治療は、必要な設備を備えたセンターのみが、できれば研究レベルで行うべきである。

リスク評価は初期評価の一環として実施する ([FEV-3](#)を参照)。リスク評価のための予測尺度としては、国際がん支持療法学会 (MASCC) のものが最も正確であり、最近バリデーションも行われた ([FEV-E](#)を参照)^{128,129}。好中球減少症の経過中に合併症を起こすリスクが低い患者と高い患者を識別できることが大規模臨床試験で確認されているリスク評価基準を採用することも許容される。

MASCC 予測尺度は好中球減少症の持続期間を発熱中の臨床経過に影響する決定因子とはみなしていないが、委員会は、予測される好中球減少症の持続期間を考慮に入れることはリスク評価に役立ち得ると認識している。

好中球減少症の持続期間とリスク

これまで何十年間にもわたって、臨床医は好中球減少症の程度と持続期間を患者の感染リスクの重要な決定因子とみなしてきた。やがて ANC と感染症発生の関係が実証されると、転帰に対する好中球数増加の重要性が明らかとなった。Bodey の原著研究では、100/mcL 未満の好中球数から始まって、それが感染 1 週目に変化しなかった患者の致死率が最高 (80%) であったのに対し、1000/mcL 未満の好中球数から始まって、それが 1000/mcL 超にまで増加した患者の致死率は低め (27%) であった²⁰。それ以来、多くの臨床試験が、抗生物質療法に対する反応率は発熱中の好中球数の傾向に高度に影響されると報告している。ある試験における全体的反応率は、初期好中球数が増加した場合が 73%、減少または無変化のままであった場合が 43%であった ($P<0.00001$)¹³⁰。また、初めは顕著な好中球減少症 (すなわち ANC<100/mcL) であったが後に回復した患者における反応率は 67%であったのに対し、顕著な好中球減少症のままであった患者ではわずか 32%であった ($P<0.0001$)。1988 年には Rubin らが、原因未確定の発熱患者における経験的抗微生物療法に対する反応およびその他の重要な臨床的転帰に対する好中球減少症の持続期間の影響を調べた国立がん研究所の研究を発表した¹³¹。好中球減少症が 7 日未満であった患者の初期抗微生物療法に対する反応率は 95%であったのに対し、好中球減少症が 14 日を超えていた患者ではわずか 32%であった ($P<0.001$)。ただし、好中球減少症の持続期間が中間の 7~14 日であった患者の反応率は 79%であった¹³¹。

明白な骨髄の回復は、発熱性好中球減少症における転帰に影響する非常に重要な因子である。ある種の患者サブセット (たとえば複数サイクルの骨髄抑制性化学療法を受けたことのある患者、骨髄異形成が判明している患者、または骨盤、脊柱もしくは長骨に放射線療法を受けたことのある患者) では骨髄の回復遅延が予想される。充実性腫瘍の患者の大部分では好中球減少症の持続が 7 日未満であり、極めてリスクが低い。臨床医は好中球減少症の持続期間を予測できることが、複

数の研究によって実証されている。低リスクの患者に対する経口および静脈内抗生物質を比較した前向きランダム化試験では好中球減少症の予測持続期間が適格性基準として用いられていたが、そのときの臨床医の予測精度は 80%を超えていた^{88,91}。したがって、好中球減少症の持続期間は、好中球減少性発熱を外来で管理する患者を選別するための因子の一つとして利用できる。

外来で好中球減少性発熱を治療するための患者の評価

低リスクの好中球減少性発熱患者では外来治療が一般的な実務となっている。複数の単一施設臨床試験が一般に低リスク患者のケアを外来条件に移行させることを支持しており、医学研究所が実証したような入院危険度を考慮すると、低リスク患者にとって病院は必ずしも安全な場所であるとは言えないとしている¹³²。一方、すべての施設がこのような外来治療を試みられる設備を整えているわけではないこと、およびすべての発熱患者が適切な候補となるわけではないことも明らかである。この種の治療の初期の成功例は、個別の患者の感染関連合併症の発症リスクを正確に判定できる能力と、この種の患者を治療およびモニタリングするための十分な設備の存在に依るところが大きい ([「リスク評価」](#)を参照)。

患者のリスクレベルを特定できれば ([FEV-13](#)および[FEV-E](#)ならびに[「リスク評価」](#)を参照)、それに基づいて適切な看護場所と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、高リスク患者は必ず病院で広域スペクトルの静脈内治療によってケアすることを勧める。低リスク患者は、経口または静脈内抗生物質を使って病院で治療することもできるし、十分な追跡ケア (すなわち 1 日 24 時間、週に 7 日間のケア) を提供できるのなら、外来診療や在宅でも治療できる。外来治療を考慮するのは、在宅ケアに同意し、電話、救急施設へのアクセス、および適切かつ支持的な家庭環境を備えていて、医療センターまたは主治医の医院までの行程が 1 時間以内の低リスク患者に限るべきである。外来治療には、合計 2~12 時間の初期監視的評価期間および観察期間が必要である (カテゴリー 2B) ([FEV-13](#)を参照)。評価としては、注意深い検査、検査室結果の検討、在宅治療の社会的基準の検討 (前述のとおり)、および経口抗生物質が投与可能かどうかの判定が必要である。観察期間は、患者が低リスクであることの確認、初回抗生物質投与の観察と実施および反応のモニター、患者の安定性の確保、在宅治療および追跡のための退院計画の策定、患者の教育、および 12~24 時間以内の電話追跡の実施のためのものである。この評価と観察は、短期入院中に実施したり、外来診療や有資格医療専門家のいる医院で実施したりできる。初期評価と追跡を実施する人物は、十分な訓練を積んでいるとともに (たとえば医師、公認看護師、準医師資格者、および/または上級看護師)、好中球減少症と発熱の管理の経験と専門的知識・技能を有している必要がある。

外来療法

外来抗微生物療法は、広域スペクトル抗生物質の家庭または医院での投与、または慎重に選別した患者に対する経口治療で構成される。複数のよく計画されたランダム化試験によると、経口治療に適するとみなされた低リスク患者に対する第一選択治療はシプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸（ともに 500 mg を 8 時間毎）の併用治療である（カテゴリー1）（[FEV-14](#)を参照）。これらの試験の中には入院条件で実施されたものもあるが、いずれも低リスク集団において標準的静脈内治療と比較した経口併用治療の有効性に関するエビデンスを提供している^{5,88}。シプロフロキサシン+クリンダマイシンは、ペニシリンアレルギー患者に許容される代替法である⁶。ただし、シプロフロキサシンの単剤治療は、ビリダンス連鎖球菌による深刻なブレイクスルー感染症のおそれがあるため、委員会はこれを十分な広域スペクトル薬とみなしていない¹³³。しかしながら、いくつかの小規模試験は発熱および好中球減少症の低リスク患者に高用量の経口シプロフロキサシンを単独使用している^{9,134,135}。

経口オフロキサシンは、複数の比較的小規模な試験で経口療法として安全であることが実証されている。おそらくレボフロキサシン（オフロキサシンのL-異性体）も同様に使用できると思われる。その他の比較的新しい世代のフルオロキノロン（モキシフロキサシンやゲミフロキサシンなど）は低リスクの発熱および好中球減少症に対する経験的治療としては試験されておらず、おそらく抗グラム陰性桿菌活性が不十分であると思われる。委員会は、フルオロキノロンによる外来治療は *P. aeruginosa* を含む確実な抗グラム陰性桿菌活性と地域の抗細菌薬感受性に基づくべきであると感じている。フルオロキノロンは、予防的フルオロキノロン投与を受けたことのある患者に対する初期外来治療として用いるべきではない。シプロフロキサシン+アモキシシリン/クラバン酸の併用治療に関するエビデンスの強さを考えると、低リスク患者に対する経口フルオロキノロン単剤治療についてもっと高度なエビデンスが得られるまでは、委員会はこれを勧めることができない。家庭または医院の診察時間内で投与する静脈内治療も、発熱および好中球減少症の低リスク患者の外来治療に利用できる。静脈内セフトジウム、イミペネム/シラスタチン、およびアズトレオナム+クリンダマイシンなど、いくつかの低リスク患者に対する静脈内外来療法が非ランダム化または小規模非盲検試験で調べられている^{6,89,90}。

Pseudomonas が一般的病原体ではないセンターにおける少数の非比較試験において、1日1回のセフトリアキソンが経験的抗生物質治療として用いられている⁹⁴。ただし、ほとんどの *P. aeruginosa* 分離菌はセフトリアキソンに耐性である。

セフトリアキソンと1日1回のアミノグリコシドの併用は外来静脈内投与に便利な治療法であるが、抗シュードモナスベータラクタム活性のないアミノグリコシドは、まだ多くはないがしばしば致死性の病原体となる *P. aeruginosa* におそらく有効ではない。したがって委員会は、セフトリアキソン+アミノグリコシドを好中球減少性発熱に対する経験的治療として勧めることはできない。この治療法を用いるとしても、*P. aeruginosa* 感染があまり認められないセンターにおける低リスク患者への使用に限るべきである。外来療法を選択する際に抗菌スペクトルに加えて考慮すべきその他の因子には、溶解した薬物の安定性、静脈内注入を管理できる能力、および血管アクセス機器が含まれる。

発熱および好中球減少症の外来患者の追跡

追跡管理は患者の家庭または医院もしくは病院の外来診察で実施できる。委員会は、発熱中は患者を毎日評価することを勧めるが、熱が下がり始めた後はもっと少ない追跡で十分であると感じている専門家もいる（[FEV-14](#)を参照）。何らかの培養陽性結果が出たとき、3~5日目に発熱が持続または再発しているとき、深刻な後発感染症または有害事象が発生したとき、または患者が処方された抗生物質療法を続けられないとき（たとえば経口不耐性など）には、外来に戻ることを勧められる。

感染性疾患の部位特異的評価および治療

このNCCNガイドラインでは、口と食道、副鼻腔、肝臓、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（CNS）の感染症に対する部位特異的評価および治療についての推奨事項を示す。このセクションは、好中球減少症患者またはそれ以外の有意な免疫不全患者（HSCT レシピエントなど）に適合するものである。

口および食道の感染症

口と食道は、発熱および好中球減少症の患者がよく感染を起こす部位である。この部位好発性は、粘膜炎を引き起こし得る細胞傷害性治療による口腔および消化管粘膜の破綻傾向から生じる。残念ながら、この破綻の特徴は病因特異的なものではなく、重要なウイルス性および真菌性病病原体は微生物学的培養でしか識別できないことが多い。経験的抗生物質治療では、内因性の嫌気性細菌叢と、深刻な疾病または抗生物質の使用で起こり得る口腔内細菌叢のシフトを考慮しなければならない（[FEV-4](#)を参照）。がん患者におけるHSVの再活性化頻度の増大とこれらの感染症の重篤度はよく知られており、予防可能である。免疫不全患者におけるHSVの再活性化頻度は50~75%にも上るが、適切な抗ウイルス薬を予防的に投与

されている患者ではゼロに近くなる¹²⁴。単純ヘルペスウイルス感染症はより広範な粘膜損傷を引き起こし、二次感染の発生を増大させ、治療時間を有意に延長させる。Baglinらは、同時にHSVの再活性化も起こしている発熱および好中球減少症の患者を適切な抗ウイルス薬で治療すると、発熱日数が有意に減少することを報告している¹³⁶。

鵝口瘡の治療には、全身性または局所的抗真菌薬を使用できる。カンジダ血症のリスクがあるため、好中球減少症患者には全身性抗真菌薬治療が勧められる。鵝口瘡に対する第一線治療として勧められるのはフルコナゾールである。患者が反応しないときは、フルコナゾールの用量を1日800 mgにまで増やすことができる（腎機能が正常な成人の場合）¹³⁷。アゾール剤間の交差耐性が生じ得るが、フルコナゾールに不応性の鵝口瘡には経口ポリコナゾールまたはポサコナゾールが妥当な経口治療選択肢となる。アゾール不応性粘膜カンジダ症の患者にはエキノカンジン（カスポファンギン、ミカファンギン、またはアニデュラファンギンなど）を使用できる。アムホテリシンB製剤も有効であるが、毒性のために制限される。

鵝口瘡とともに胸骨裏の胸焼け、慢性悪心、または嚥下痛が見られれば、*Candida* 食道炎の疑いが生じる。ただし *Candida* 食道炎は、特に口腔内に局所的抗真菌薬を適用されている患者では口腔内鵝口瘡がなくても起こり得る。食道カンジダ症の確定診断は内視鏡検査によって下される。*Candida* 食道炎が推定された場合の治療には、しばしば経験的全身性抗真菌療法が用いられる。

食道炎と合致する症状を示している患者に鵝口瘡が存在すると食道カンジダ症の可能性が高まるが、HSV および *Candida* 食道炎の症状はよく似ている。食道炎のその他の原因（放射線性食道炎、食道または胃のGVHDなど）も同様の症状を引き起こす。食道炎を示唆する症状のある好中球減少症患者および高度免疫不全患者では、フルコナゾールおよびアシクロビル（腎機能が正常な患者では5 mg/kgを8時間毎）の試験的投与を考慮する。サイトメガロウイルス食道炎は化学療法誘発性好中球減少症ではまれな合併症であり、GVHDを起こした同種HSCTレシピエントでは非常に多く見られる。抗原血症またはPCR試験によるCMVサーベイランスが陰性結果であれば、CMV疾患である可能性は非常に低くなる。CMV疾患のリスクが高い患者が食道炎を示唆する症状を示している場合は、ガンシクロビルまたはホスカネットを考慮する。

これらの薬剤による経験的治療に反応しない食道炎患者では、血小板支持（必要な場合）を行いながらの培養標本を得るための慎重な上部内視鏡検査を考慮する。

侵襲性食道感染症の診断法としては組織生検がゴールドスタンダードである。しかし、顕著な好中球減少症および/または血小板減少症の患者では内視鏡検査や生検に伴う罹患率がかなり高いため、処置の実施には注意が必要である。バリウム検査などのX線処置は感度が低く、臨床的に重要な情報をほとんど提供してくれないため、勧められない。

副鼻腔または鼻の感染症

副鼻腔はよく細菌感染症を起こす部位である。重度かつ長期（たとえば10日以上など）の好中球減少症患者およびGVHDを起こした同種HSCTレシピエントは特に侵襲性カビ感染症を起こしやすい。細胞傷害性治療は鼻道の自然な清浄化メカニズムを破綻させ、菌の定着増殖を促す。好中球減少状態では、先に存在した慢性感染症が活動性となることもある。好中球減少症の初期（7日未満）における副鼻腔炎は、主として気道のグラム陰性病原菌によるものである。それより長期の好中球減少症患者または高用量コルチコステロイド治療を同時に受けている患者では、侵襲性カビ感染症が重要な問題となる。

副鼻腔炎の初期症状は軽い場合がある。副鼻腔の疼痛または圧痛、鼻の糜爛、片側性顔面浮腫、片側性流涙、または鼻出血がある患者を評価するための第一選択の放射線手技は副鼻腔の高解像度CTスキャンである。眼窩と海綿静脈洞の評価を含むMRIは、眼球突出または脳神経異常の評価に有用である。CTスキャンでの骨侵食は侵襲性真菌疾患を示唆する。CTスキャンで異常が見られた症候性の患者では、すべての異常組織の生検と培養を行うと共に耳鼻咽喉科（ENT）および眼科の検査も実施する。副鼻腔感染症を起こした好中球減少症およびその他の原因による高度免疫不全患者には、好気性菌と嫌気性菌に対する広域抗菌スペクトルの薬剤が適切である。しばしば *S. aureus* が原因である眼窩周囲蜂巣炎には、バンコマイシン（または別の抗グラム陽性菌薬）を追加する。

診断を確定するために副鼻腔の内視鏡検査ならびに生検および培養がしばしば必要になるが、カビ感染症のリスクが高い患者では積極的にこれらを実施すべきである。悪性血液疾患患者や長期好中球減少症患者における侵襲性真菌副鼻腔炎は、主として *Aspergillus* 属（*A. flavus* および *A. fumigatus*）や接合菌類が原因である。急性白血病患者および同種HSCTレシピエントにおける侵襲性アスペルギルス症および接合菌症に関する症例対照試験では、真菌副鼻腔炎とポリコナゾールの使用がそれぞれ接合菌症の診断を支持した¹³⁸。侵襲性副鼻腔カビ感染症が疑われる場合または確認された場合は、確定的な組織学および培養の結果を待つ間にアムホテリシンBの脂質製剤を使用する（[FEV-B](#)を参照）。サルベージ療法として、またはアムホテリシンB製剤不耐性に対してはポサコナゾールを考慮できるが、

米国FDAは一次治療としてもサルベージ療法としても侵襲性真菌感染症に対するポサコナゾールの使用を認めていない。侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬はポリコナゾールである¹³⁹（カテゴリー1）。可能なら、壊死組織のデブリドマンを至急実施する。

腹部、直腸、および肝臓の感染症

腹部、直腸、または肝臓の感染症の大部分は、臨床的自覚および他覚症状の組み合わせ（たとえば腹痛、直腸周囲痛、および下痢）ならびに生化学的異常（肝機能検査の異常など）により発見される（[FEV-5](#)を参照）。

これらの感染症は通常、治療に当たっている腫瘍学センターの放射線科、消化器科、および外科の専門知識・技能に基づいて診断および管理される。画像診断技術（超音波検査、CT スキャン、磁気共鳴画像法 [MRI]、ならびに放射線核種および内視鏡手技）の向上により、外科的インターベンションの必要性は低下してきている。選択すべき診断検査は、臨床所見と相対的臨床利益によって決まる。

消化器感染症に対する抗微生物療法では、複数菌病原体の可能性の高さと内因性の嫌気性消化管内細菌叢の存在を考慮に入れなければならない。この状況で許容される治療選択肢は、カルバペネム（イミペネム/シラスタチン、メロペネム、もしくはエルタペネム）、ピペラシリン/タゾバクタムによる単剤治療、またはセフトリアキソンとメトロニダゾールの併用である。好中球減少症患者に対する抗生物質療法には抗シュードモナス活性が必要である。

感染性貯留の疑いに対しては、可能ならば経皮的吸引およびドレナージを実施する。閉塞性腫瘍や肝胆管手術の既往には胆管炎が合併している場合がある。胆管炎が疑われる場合（発熱±腹部圧痛および閉塞と合致する肝酵素異常がある患者）は、CT スキャンを実施して胆管拡張および膿瘍または感染性貯留物について評価する。内視鏡的胆管造影法は閉塞レベルの実証に有用であり、閉塞が見つかったときは内視鏡的ステント植え込みによって、胆管炎管理の重要成分である閉塞の解消を達成できる場合がある。

消化管と中心静脈カテーテルは全身性カンジダ症の主要な侵入口である。*Candida* 属は 30~60%の正常な成人の腸内細菌叢に含まれている。患者は細胞傷害性治療と好中球減少症によって引き起こされた粘膜損傷により、カンジダ血流感染を起こしやすい²⁵。吻合術後の消化管の割れ目からの漏出も、患者にカンジダ腹膜炎および血流感染症の素因を与える¹⁴⁰。これらの高リスク患者ではフルコナゾールによる予防を考慮する。

Clostridium difficile 大腸炎は主として抗生物質治療および入院の合併症として生じるが、好中球減少症に合併することもあり、患者の約 7%に発生する¹⁴¹。下痢は、少なくとも 2 回分の便の *C. difficile* 毒素スクリーニングによって評価する。米国では以前よりも強毒の *C. difficile* 株が出現してきていることもあり、*C. difficile* 大腸炎の発生率と重篤度が増大していくおそれがある。最近、高い罹患率と死亡率をもたらす *C. difficile* 大腸炎の大発生が複数施設で報告されているが、これらの大発生は、毒素遺伝子の変異し、フルオロキノロンに耐性のこれまでとは異なる株によるものであった^{142,143}。初期の報告は、*C. difficile* 大腸炎の症例のほぼ 90%がメトロニダゾールで治癒し、再発率は低いと示唆していたが、最近ではメトロニダゾールに対する *C. difficile* 大腸炎の反応率ははるかに低くなっていることが報告されている。Musher ら¹⁴⁴は、*C. difficile* 大腸炎をメトロニダゾールで治療した患者 207 例のうち治癒して再発しなかったのはわずか 50%であったと報告した。委員会は、重度でない *C. difficile* 大腸炎に対する初期経口メトロニダゾール投与を勧める。経口バンコマイシンは、VRE 選択のリスクがあることおよび費用がかさむことにより、*C. difficile* 大腸炎に対するルーチンの初期治療としては勧められない。ただし、重度の下痢、脱水、臨床的不安定性、有意な併発疾患、または再発性もしくは難治性 *C. difficile* 大腸炎など、比較的複雑な症例には経口バンコマイシンを考慮すべきである。重度の *C. difficile* 大腸炎患者には鼻胃経路でバンコマイシンを投与するよう努める。この状況には静脈内メトロニダゾールが有用であることを示唆するデータは限られ、これは経口バンコマイシンの補助として用いるのが最良である^{145,146}。静脈内バンコマイシンは消化管内濃度が不十分であるため、この状況には無用である。結腸の中毒性拡張または穿孔を起こした症例には、結腸全摘術、迂回回腸造瘻術、または結腸造瘻術がおそらく必要である。経口剤のリファキシミンやニタゾキサニドといった新しい治療法が現在研究中である。がん患者では何度も再発する *C. difficile* が難題となるが、これは数週間にわたる長期の漸減経口バンコマイシン投与に反応する場合がある¹⁴⁷。

好中球減少性腸炎は深刻な生命を脅かすおそれのある疾患であり、発熱、下痢、および腹痛を特徴とする。これが盲腸に起こると一般に盲腸炎と呼ばれる。盲腸はその大きさと形状から罹患しやすいが、大腸のすべての部分が部分的または全体的に罹患し得る。CT スキャンが第一選択の診断検査法であり、通常は腸壁の肥厚が実証される。この疾患はしばしば急性白血病、好中球減少症、および集中的細胞傷害性治療に付随する。この症候群の鑑別診断には、*C. difficile* 大腸炎、CMV 腸炎（同種 HSCT レシピエントに最も多い）、および消化管 GVHD が含まれる。血流感染症および敗血症（しばしば複数菌性）、腸穿孔、ならびに出血が起

こり得る。盲腸炎の自然史は多様であるが、すべての患者を *C. difficile* 感染について評価し、*C. difficile* と好気性菌だけでなく嫌気性病原菌に対する活性も含む広域スペクトルの抗生物質および腸管安静によって治療する必要がある。臨床的自覚および他覚症状がすぐに解消しないときは、非経口栄養を考慮する。盲腸炎の患者の約 5% が外科的インターベンションを要する合併症を発症する（たとえば穿孔、管理できない敗血症または直腸出血）¹⁴⁸。したがって委員会は、治療経過の早期に外科その他の細部専門分野の診察を受けさせることを勧める。

血管アクセス機器感染症

血管アクセス機器感染症は、集中的または周期的化学療法を受ける患者における VAD (vascular access device) 常置性の結果としてよく起こる。感染リスクは、使用機器（長期植え込みカテーテルか短期中心静脈カテーテルか）、設置期間、および患者の免疫抑制程度によって異なる。ミノサイクリンおよびリファンピンまたは銀-クロルヘキシジンを含浸させた短期中心カテーテルでは、機器関連細菌感染症が少なくなる¹⁴⁹⁻¹⁵²。しかし、長期留置機器におけるこれらのコーティングの感染症予防効果を示した試験は存在しない¹⁵³。前向きランダム化試験のメタアナリシスでは、長期中心静脈アクセス機器で治療されている患者にバンコマイシンロック溶液を使用すると血流感染のリスクが低減することが示された¹⁵⁴。このアプローチが広く採用されると細菌耐性の出現が懸念されるため、委員会は現時点ではこの方法を支持しない。CDC が静脈内カテーテル関連感染症予防に関するガイドラインを発表している¹⁵⁵。

血管アクセス機器感染症は、入口または出口部位感染症、トンネルまたはポートポケット感染症、敗血症性静脈炎、またはカテーテル関連血流感染症に分類される（[FEV-5](#)を参照）。これらの感染症の大多数はグラム陽性病原菌によるものであり、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌が最も多く回収される。したがって、深刻かつ臨床的に明白な感染症には静脈内バンコマイシンが勧められる。

ほとんどの VAD 出口部位感染症は、カテーテル抜去の必要なく、適切な抗微生物療法で効果的に治療できる。カテーテル感染症の臨床症状が存在するときは、出口部位の皮膚スワブの培養と血液培養を行う。好中球減少性発熱と VAD 関連感染症の臨床症状がある患者では、好中球減少性発熱に勧められる薬剤（[FEV-2](#)を参照）とバンコマイシン（[FEV-5](#)を参照）で初期療法を組み立てるのがおそらく適切である。リネゾリドはカテーテル関連感染症に対するルーチン治療としては勧められず、FDA もこの適応症を認めていない（FDA の警告を参照）：

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/linezolidHCP.htm>。臨床的に明らかで深刻なカテーテル感染症（トンネルもしくはポートポケット感染症、また

は敗血症性静脈炎）が存在するときは、直ちにカテーテルを抜去する。

局所的なカテーテル部位の炎症徴候が存在していなければ、血流感染へのカテーテルの関与を特定することは困難であることが多い。DTP (differential time to positivity; 陽性となる時間差) 法は、VAD 感染症の発見に役立つ診断ツールである。すなわち、末梢血よりも中心静脈血の培養の方が早く陽性になった場合にカテーテル関連菌血症が推定されるため、これを利用すれば重篤患者における不要なカテーテル抜去を避けることができる。中心静脈血および末梢血培養の DTP が 120 分以上であれば高感度かつ高特異度でカテーテル関連菌血症を診断できることが示されている¹⁵⁶⁻¹⁶⁰。ただし、これらの試験は、がん治療を受けている患者でしばしば用いられる植え込みカテーテル (Hickman や Mediport など) ではなく抜去可能なカテーテルを設置された患者でしか実施されていない点に注意が必要である。

ほとんどのカテーテル関連血流感染症はカテーテルを抜去しなくても抗微生物療法のみで反応するが、真菌（酵母もしくはカビ）または結核菌以外のマイコバクテリア（たとえば *Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium abscessus*、*Mycobacterium fortuitum*）による血流感染症の患者では直ちにカテーテルを抜去することが勧められる。*Bacillus* 菌、*Candida*、*S. aureus*、*Acinetobacter*、*C. jeikeium*、*P. aeruginosa*、*S. maltophilia*、およびバンコマイシン耐性腸球菌による血流感染症は抗微生物療法のみでは根絶が困難であるため、初期治療の一環としてカテーテルの抜去を考慮する（カテゴリー 2B）。粘膜炎の患者では、腸が *Candida* 属や腸球菌などの消化管細菌叢による血流感染の侵入口となりがちである²⁵。DTP は、これらの菌による血流感染症がカテーテルに関連しているのかどうかの判別と、カテーテルを抜去するべきかどうかの目安としておそらく有用である。初めにカテーテルを抜去していなくても、適切な抗生物質治療を開始して 48 時間後にも菌が血液から回収され、VAD 関連血流感染症が判明または疑われたときは、カテーテルの抜去が勧められる。VAD 感染症があつて臨床的に不安定でもある患者では、直ちに感染したカテーテルを抜去する。

S. aureus によるカテーテル関連血流感染症の患者では、他の方法では分からない心内膜炎を除外するために TEE を考慮する（「感染の部位または病原体が実証された患者」および [FEV-10](#) を参照）。菌血症再発の素因となり得る感染病巣の持続を避けるため、カテーテルの抜去を考慮する。

委員会は、静脈内アクセスの選択肢が限られている場合や血小板製剤に不応性の血小板減少症など、静脈内カテーテルを直ちに交換できない状況も存在すること

を認識している。微生物の隔離による治療の不成功を避ける方法として、関係しているカテーテルのそれぞれの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。ウロキナーゼの補給注入がカテーテル関連感染症の患者に役立ち得ると考えている専門家もいる¹⁶¹。しかし委員会は、これらのアプローチのいずれもデータが不十分で、勧めることはできないと考えている。

肺感染症

肺浸潤はがん患者における診断上の難問となる。肺浸潤の非感染性の原因には、うっ血性心不全、肺出血、梗塞、薬物性肺実質炎、放射線傷害、腫瘍、閉塞性細気管支炎、および急性呼吸窮迫症候群が含まれる。その過程はX線写真で非定型的な様相を示すことが多いし、複数の疾患過程が同時に肺に存在することもある。呼吸器症状の時間的経過、病人との接触（地域的呼吸器ウイルス感染症や結核症など）、最近の入院、旅行、動物への曝露、および配水システムからの水滴への曝露（*Legionella*）を含め、慎重に病歴聴取を行う。鑑別診断では地域における特異的病原体の大発生（インフルエンザや百日咳など）を考慮し、初期治療の参考とする。

好中球減少症および免疫抑制療法のない市中肺炎

市中肺炎の診断的評価および初期治療では、宿主因子と抗生物質使用の既往を考慮しなければならない。IDSA は市中肺炎に関するガイドラインを公表している¹⁶²。可能ならば、治療を開始する前に喀痰と血液の培養を行う。好中球減少症がなく免疫抑制療法も受けていない入院が不要な患者（バリデーション済みの肺炎重篤度指数に基づく）に対する治療法は、1) 呼吸器フルオロキノロン（レボフロキサシン 750 mg/日、モキシフロキサシン、またはゲミフロキサシン）、2) ベータラクタム（たとえば高用量アモキシシリンまたはアモキシシリン-クラバン酸）+マクロライド（アジスロマイシンなど）のいずれかとなる¹⁶²。これらの治療法で、「非定型」肺炎（*Chlamydia*、*Mycoplasma*、および *Legionella* 属）を含む一般的な地域感染型病原体のほとんどを治療できる。

入院が必要な患者には、呼吸器フルオロキノロンによる単剤治療またはマクロライド+セフトリアキソン、セフォタキシム、またはエルタペネムのいずれかによる併用治療が勧められる。エルタペネムにはグラム陽性、グラム陰性（*P. aeruginosa* と *Acinetobacter* 属を除く）、および嫌気性菌に対する活性があり、吸引性または閉塞後肺炎が疑われる場合に有用である。重度市中肺炎の患者（集中治療室への入院が必要な患者など）には、抗シュードモナス性ベータラクタム+呼吸器フルオロキノロンまたはアジスロマイシンによる広域抗菌スペクトルの確保が勧められる。MRSA 感染の既往や MRSA の定着増殖が確認されている患者に

おける入院を要する肺炎には、バンコマイシンまたはリネゾリドの追加を考慮する。冬季、初春、および特にインフルエンザの地域的大発生中には、インフルエンザウイルスに備えた鼻咽頭洗浄と経験的オセルタミビル投与の開始を考慮する。肺炎随伴胸水は吸引し、グラム染色、細菌培養、タンパク質、乳酸デヒドロゲナーゼ、および pH の検査に提出する。

地域的呼吸器ウイルス感染症（インフルエンザ、パラインフルエンザ、RSV、アデノウイルス、ライノウイルス、メタ肺炎ウイルスなど）には季節的パターン（一般に11月～4月）があるが、パラインフルエンザウイルス感染症は年間を通じて発生し得る。インフルエンザシーズン中、特に地域的大発生中は、インフルエンザを示唆する症状（高熱、鼻感冒、筋肉痛、および乾性咳）を示した患者への発症から48時間以内の経験的オセルタミビル投与（A および B 型インフルエンザに有効）を考慮する。気管支痙攣を引き起こす場合があるが、ザナミビルも考慮できる。リマンタジンとアマンタジン（A 型インフルエンザのみに有効）は耐性のために現在は勧められない。

院内肺炎

アメリカ胸部学会（American Thoracic Society:ATS）の成人院内肺炎患者の管理に関するガイドラインは、肺炎発症の時期が抗生物質耐性の可能性のある特異的病原体についての重要な危険因子であることを強調している¹⁶³。早期発症型院内肺炎（入院4日以内に発症）は抗生物質感受性細菌によるものであることが多く、通常は予後が比較的良好である。後期発症型院内肺炎（入院5日目以降に発症）は多剤耐性病原体によるものである可能性が高く、罹患率と死亡率が高めとなる。多剤耐性細菌の種類（特に MRSA および抗生物質耐性グラム陰性病原菌）は地理的にも病院ごとにも異なる。したがって、院内肺炎に対する初期治療の選択には、地域の抗生物質感受性パターンに関する知識が必要である。

過去90日以内に抗生物質を投与されたことがあり、最近の入院歴があるか保健関連施設（介護施設、透析センターなど）入所者である初期発症型院内肺炎のがん患者は、多剤耐性病原体にコロナイゼーションされるリスクがある。このような患者は、抗シュードモナス性ベータラクタム（たとえばセフトジジム、セフェピム、イミペネム、メロペネム、もしくはピペラシリン/タゾバクタム）+抗シュードモナス性フルオロキノロン（たとえばシプロフロキサシンもしくはレボフロキサシン）またはアミノグリコシド、+リネゾリドまたはバンコマイシン（15～20 mcg/mL のバンコマイシン底値を目指す）を含む広域スペクトル療法で治療する¹⁶³。その後、培養結果に基づいて抗生物質療法を個別に調整する。

好中球減少症患者における肺浸潤

好中球減少症が 1 週間未満の患者における肺感染症は、おそらく腸内細菌（たとえば *E. coli*、*Klebsiella* 属）、*P. aeruginosa*、および *S. aureus*、ならびに免疫不全ではない人に見られる病原体（前述のとおり）が原因である。好中球が減少しているため、硬化や喀痰産生はおそらく見られない。血液培養、胸部 X 線検査、および可能な喀痰サンプルのグラム染色と培養を行う。急性細菌性肺炎が疑われるときは直ちに適切な経験的抗生物質治療を開始し、入院条件下で反応を綿密にモニターしなければならない。治療の内容は、最近の抗生物質使用、市中または院内肺炎、および地域の抗生物質感受性データなど、いくつかの変数によって異なる。

市中肺炎（すなわち入院前から存在または入院後 3~4 日以内に発症）が疑われるときは、非定型病原体に対応するため、抗シュードモナス性ベータラクタムにマクロライドまたはフルオロキノロンを追加することが必要である。院内肺炎には抗シュードモナス性ベータラクタムによる治療が勧められ、アミノグリコシドまたはフルオロキノロンの追加を考慮する。院内感染したレジオネラ症が疑われる院内肺炎の症例には、マクロライドまたはフルオロキノロンの経験的追加も必要である。MRSA が定着増殖している患者の肺炎、および MRSA が一般に見られるセンターにおける院内肺炎には、バンコマイシンまたはリネゾリドを追加する。地域的呼吸器ウイルスも、特に冬季には考慮する必要がある。急性白血病に対する化学療法を受けている患者および HSCT レシピエントの好中球減少期には、呼吸合胞体ウイルス、パラインフルエンザ、およびインフルエンザが重大な病原体となる。

治療開始から 48~72 時間以内に臨床的改善が見られた場合はそれ以上の診断的処置は不要であり、好中球減少症が解消するまで、10~14 日間以上抗生物質治療を続ける。好中球減少症が解消してしまえば、残りの治療コースは適切な経口抗生物質療法に切り替えられる。

不応性肺炎の場合は、初期抗生物質療法に耐性の細菌感染および細菌以外の病原体、特に糸状菌を考慮する。胸部 CT スキャンは、病変の位置と形態を特定するのに役立ち、診断手技の指針となる。持続的な発熱性好中球減少症患者における「ハローサイン（暈徴候）」は侵襲性アスペルギルス症を強く示唆するが¹⁶⁴、その他の糸状菌や *P. aeruginosa* による血管侵入性感染症でも同様の所見が生じることがある。

長期的好中球減少症（たとえば 10 日以上）で広域スペクトルの抗細菌薬を投与

されている患者における新規または進行性浸潤の発生は、侵襲性アスペルギルス症またはその他のカビの感染を示唆する。診断結果を待つ間はポリコナゾールまたはアムホテリシン B 脂質製剤の追加を考慮する。急速に進行する肺炎の患者では、その地域で優勢な院内病原体（たとえば MRSA、抗生物質耐性グラム陰性菌）に基づく抗細菌療法の経験的修正も必要である。

細胞性免疫不全の患者における肺浸潤

細胞性免疫不全の患者は、一般的細菌感染症ならびに真菌（*Aspergillus* およびその他の糸状菌、*Cryptococcus neoformans*、二形性真菌）、*Legionella*、*P. jirovecii*、*M. tuberculosis*、結核菌以外のマイコバクテリア、*Nocardia* 属、およびウイルス病原体を含む日和見感染症のリスクが高い。

急性細菌性肺炎を示唆する臨床的および X 線写真的所見（たとえば発熱の急発、呼吸器症状、および焦点性浸潤）がある患者の診断法と管理法は好中球減少症患者の場合と同様である。入院を要する肺炎患者に対する初期療法としては、抗シュードモナス性ベータラクタム+呼吸器キノロンまたはアジスロマイシンが妥当である。GVHD を起こしている同種 HSCT レシピエントが抗カビ活性のある予防的投与を受けていないときは、抗カビ活性薬（ポリコナゾールなど）の追加を考慮する。特に極めて高度の免疫不全患者（顕著な GVHD など）では鑑別診断が非常に広範囲にわたるため、可能性のあるすべての病原体に初期経験的治療法で対応することは不可能である。委員会は、診断検査の結果が陰性であり、広域スペクトル抗生物質を試験投与した 2~3 日後にもまだ臨床的に悪化し続けているような患者では、確定診断を得る必要があることを強調している。

びまん性浸潤の鑑別診断は広範であり、PCP、ウイルス感染症、出血、および薬物性肺炎質炎が含まれる。細胞性免疫不全が顕著であり、PCP に対する予防的投薬を受けていない患者に瀰漫性肺浸潤が存在するときは、PCP の診断を考慮する。PCP 診断の標準的アプローチは気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）である。実質的な呼吸器疾患（努力呼吸や酸素補給の必要など）がある患者では、BAL の前に経験的治療を開始する。BAL の結果を待つ間の初期治療には、地域感染型病原体に有効な呼吸器フルオロキノロンおよび PCP の可能性に備えた TMP-SMX（TMP 成分：5 mg/kg を 8 時間毎）を含める。患者に PCP が疑われ、大気の PaO₂ が 75 トール以下の場合は、AIDS 関連 PCP の患者に関する試験に基づき、コルチコステロイド（プレドニゾン）を初めは 40 mg で 1 日 2 回、その後漸減）を追加する¹⁶⁵。

CMV 肺炎のリスクが最も高い患者は、同種 HSCT レシピエントの生着後（特に

GVHD に対する免疫抑制療法を受けている患者) およびアテムツズマブ投与患者である。CMV サーベイランス検査 (抗原血症または末梢血の PCR) が陰性であれば、CMV 肺炎の可能性は非常に低い。白血病治療を受けている非移植患者ではサイトメガロウイルス肺炎がまれに見られる¹⁶⁶。地域的呼吸器ウイルスは、好中球減少症患者および細胞性免疫不全の非好中球減少症患者に重度の肺感染症を引き起こすことがある。前述のとおり、非感染性の病因も考慮しなければならない。気管支肺胞洗浄は細菌性およびウイルス性肺炎ならびに PCP を高感度で診断できるため、しばしば最初の侵襲的診断手技として実施される (以下に記述)。

肺炎の非侵襲的診断

肺炎が疑われる患者では、ルーチンの喀痰および血液培養を、理想的には抗生物質投与を開始または修正する前に実施する。抗生物質を開始する前に得られた *Legionella* についての喀痰培養は高感度であるが、これには特異的な培養条件が必要である。レジオネラ症は尿中抗原検査で診断することもできるが、この検査はほとんどの (ただしすべてではない) *Legionella* 肺炎症例の原因である 1 型 *Legionella pneumophila* しか検出できない。鼻咽頭洗浄は地域的呼吸器ウイルス感染症の診断に有用である。喉または鼻咽頭のスワブを用いて A および B 型インフルエンザの迅速検査を実施しても良い。迅速抗原検出法では数時間以内に診断が得られるが、その結果が陰性であった場合のシェルバイアル培養には約 5 日間が必要である。

真菌性肺炎は、侵襲性アスペルギルス症の素因となる宿主因子、感染に該当する自覚または他覚症状、適合する肺病変、および血清ガラクトマンナンまたはベータグルカン検査陽性によって示唆される。侵襲性アスペルギルス症に対して高リスクとなる宿主因子には、10 日を超える好中球減少症、同種 HSCT レシピエント、高用量全身性コルチコステロイドの長期使用、または T 細胞抑制薬による治療が含まれる。ガラクトマンナン検査は侵襲性アスペルギルス症に特異的であるが、ベータグルカン検査ではアスペルギルス症およびその他の侵襲性真菌感染症 (侵襲性カンジダ症、PCP、およびフザリウム症など) が検出される¹⁶⁷⁻¹⁶⁹。接合菌症では血清ガラクトマンナンあるいはベータグルカン検査が陰性となる。

抗原に基づく検出システムには長所と限界がある。最近のメタアナリシスでは、証明済みの侵襲性アスペルギルス症で調べたガラクトマンナン検査の感度は 70%、特異度は 89% で、正診率は一定しないことが示された¹¹⁴。一貫した結果が得られていないのは、陽性結果のカットオフ値が異なること、患者集団が異なること、およびおそらくカビに対する予防的投薬が行われていることに関係すると思われる。ガラクトマンナン検査の成績にはいくつかの変数が影響し得るが

^{170,171}、これもおそらく結果が異なる原因になっている。この検査の感度は抗カビ性抗真菌薬が投与されていると大きく低下する^{112,172}。小児と同種 HSCT レシピエントでは偽陽性結果が多いようである¹⁷³。ピペラシリン/タゾバクタムが投与されているとガラクトマンナンの偽陽性結果が生じる^{174,175}。免疫グロブリン治療を受けている外科的パッキングの患者および静脈内アモキシシリン-クラバン酸を投与されている患者では、ベータグルカンの偽陽性結果が報告されている^{176,177}。このような限界はあるが、侵襲性アスペルギルス症のリスクが高く (たとえば長期の好中球減少症や同種 HSCT レシピエント)、侵襲性アスペルギルス症と合致する臨床的および X 線検査的所見 (たとえば 1 cm 以上の新しい肺結節または浸潤) があり、血清ガラクトマンナン陽性の患者は侵襲性アスペルギルス症である可能性が高いと思われるため、抗カビ活性のある薬剤 (ポリコナゾールが望ましい) を追加するべきである。

播種性ヒストプラズマ症の患者では、血清または尿中ヒストプラズマ抗原検査が高感度かつ高特異度である (ヒストプラズマ症は合衆国中部で常在的に流行している)。コクシジオイデス症は合衆国南西部で常在的に流行している。播種性コクシジオイデス症は、感染に該当する自覚および他覚症状ならびに血清力価陽性に基づいて診断できる。PCP の診断法としては気管支肺胞洗浄がゴールドスタンダードである。ある小規模なシリーズでは、高張食塩水による喀痰誘導が、症例の約 60% の非 HIV 感染患者における PCP について診断的であった¹⁷⁸。喀痰誘導を試みて結果が陰性であれば、BAL を実施する。

肺浸潤の侵襲的診断法

次のような状況ではおそらく侵襲的診断法が必要になる: 1) 臨床経過が急性細菌性疾患過程を示唆していない、2) 患者が初期抗生物質治療に反応していない、および/または 3) 非侵襲的検査の結果が陰性である。*P. jirovecii*, *M. tuberculosis*, および呼吸器ウイルスによる肺炎などの肺胞浸潤では、気管支肺胞洗浄の診断成績が高くなっている。焦点性病変 (小結節など) に対する BAL の感度は一定していない。2 cm を超える病変についての BAL の感度は 50~80% であるが、それより小さな病変では通常約 15% である¹⁷⁹。人工呼吸器装着患者では、BAL または保護ブラシカテーテルからのサンプルを定量的に培養すれば上気道のコロナイゼーションとの鑑別が可能となり、細菌性肺炎の診断特異度がおそらく向上する。

アスペルギルス症については、気管支肺胞洗浄で検出できる症例は 50% のみであり、感度がやや低めである¹⁸⁰。ただし、他の免疫抑制集団からの予備的データは有望であり、気管支肺胞洗浄液にガラクトマンナン検査を実施すると高い診断感度および特異度が得られることが示されている^{181,182}。焦点性末梢病変を持つ患

者では経皮的生検によって診断成績が向上するが、血小板減少症の患者では出血のリスクが許容できないほど高くなり得る。微生物学的評価では臨床所見と免疫不全の性質を考慮に入れる必要がある。高度免疫不全（たとえば急性白血病に対する化学療法を受けている患者、HSCT レシピエント）においては、BAL および肺生検サンプルに対する次のような検査の実施を考慮する：細菌、真菌、Legionella、マイコバクテリア、Nocardia、HSV、CMV、および地域的呼吸器ウイルス（迅速抗原検査とシェルバイアル培養の両方）についての培養と染色、ならびに *P. jirovecii* についての細胞診または免疫蛍光検査。適合する宿主因子と X 線検査所見がある患者では、BAL サンプルのガラクトマンナン検査が陽性であることからも侵襲性アスペルギルス症が示唆される^{181,182}。

BAL および経皮的肺生検の結果が診断的でなかった場合は、十分な血小板数が達成されていることを条件に胸腔鏡的肺生検を考慮する。胸腔鏡アプローチは開胸肺生検に比べてそれに伴う侵襲率が低く、一般にほとんどの感染性および非感染性病因を診断するのに十分な組織サンプルが得られる。この侵襲的手順では原因病原体または非感染性病因（たとえば治療に関連した肺毒性、出血、または特発性器質化肺炎 [bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia:BOOP]）の存在を特定できるので、潜在的に有毒な、または不要な抗微生物療法を回避することができる。胸腔鏡的および開胸肺生検を行っても、サンプリングミスまたは非特異的な病理所見により、時として確定診断が得られない場合がある。

皮膚および軟部組織感染症

好中球減少症患者における皮膚および軟部組織感染症に対する評価および推奨される経験的治療についてはアルゴリズムで考察している（[FEV-7](#)を参照）。皮膚/軟部組織感染の可能性を評価する際は、すべてのライン部位および陰陰部を注意深く検査することが不可欠である。抗微生物療法は可能性のある微生物に合わせて調整する。すなわち、カテーテル関連疾患過程ではブドウ球菌と連鎖球菌、陰陰部の疾患過程ではグラム陰性および嫌気性菌がそれぞれ考えられる。蜂巣炎、播種性丘疹/病変、および創傷感染症ではおそらくバンコマイシンを考慮することになる（[FEV-7](#)を参照）。水疱性病変では、適切な診断検査（HSVまたはVZVについての水疱基底部の搔爬、直接蛍光抗体法、ヘルペスウイルス培養）を実施した後で、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慮する。

皮膚病変は全身感染の現れである場合がある。壊疽性膿瘡は全身性 *P. aeruginosa* 感染症で現れる最も特徴的な皮膚病変である。*S. aureus*、腸内グラム陰性桿菌、および糸状菌（*Aspergillus*、接合菌、および *Fusarium* 属など）も同様の病変を引き起こし得る。ガス産生を伴った急速に進行する深在性軟部組織感染症はクロス

トリジウム性筋壊死（または複数菌による壊疽性筋膜炎）を示唆する。広域スペクトルの抗生物質投与および外科的デブリドマンを早期に開始すれば救命的となり得る。皮膚への波及を伴った血行性播種型カンジダ症は発熱と紅斑性皮膚丘疹として発現し、血液培養が *Candida* 属陽性になることが予想される。

高度免疫不全のがん患者では皮膚病変の鑑別診断がしばしば広範囲となり、それには薬物反応、スイート症候群、多形紅斑性皮膚白血病、および（同種 HSCT レシピエントにおける）GVHD といった非感染性の病因が含まれる。組織学および培養のための皮膚病変の生検が勧められる。同種 HSCT レシピエントでは感染性病因の鑑別診断が特に広範囲であり、感染が疑われるときは、皮膚生検標本の細菌、真菌、ウイルス、およびマイコバクテリアについての培養を考慮する。

中枢神経系感染症

神経外科手術に関連した CNS 感染症

がん患者における CNS 感染症は、外科合併症とそれ以外の合併症に分けられる。IDSA は細菌性髄膜炎の管理に関するガイドラインを発表している¹⁸³。脳室内機器に最もよく感染する微生物は、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、*S. aureus*、および *Propionibacterium acnes* である。これらの感染のうち腸内細菌と *P. aeruginosa* が占める割合はわずか 10% である。コアグラウゼ陰性ブドウ球菌と *P. acnes* は通常、緩慢性遅発術後感染症を引き起こす。感染の根絶に最も効果的なアプローチは全身性抗生物質による治療と機器全体の除去である。機器を残したまま抗生物質を非経口的および脳室内に点滴注入してもおそらく効果はなく、感染の再燃がよく起こる。抗生物質治療は脳脊髄液から分離された特異的な病原体に合わせて調整する。急性に具合が悪くなった患者で以前の神経外科手術に関連した髄膜炎が疑われる場合は、非経口バンコマイシン（*Staphylococcus*、*Streptococcus*、および *Propionibacterium* 属に有効なもの；15 mg/kg を 8~12 時間毎に投与して血清底値濃度を 15~20 mcg/mL に維持する）とセフトジジム（2 g を 8 時間毎）、セフェピム（2 g を 8 時間毎）、またはメロペネム（2 g を 8 時間毎）（腸内細菌と *P. aeruginosa* に有効なもの）を併用した経験的治療を行う。上記の用量は腎機能が正常な成人に適用されるものである¹⁸³。

神経外科手術と無関係な CNS 感染症

がん患者では神経外科手術と無関係な CNS 感染症は比較的少ない。初期評価としては一般に、頭蓋内出血を除外するための頭部 CT スキャンおよび腰椎穿刺（禁忌が存在しないと仮定）を実施する。特異的な宿主因子、疫学的曝露（たとえば旅行歴）、および臨床所見に応じた脳脊髄液検査も実施する。最低限として、血球計算および分別、糖およびタンパク質濃度、ならびに細菌培養およびグラム染色

を実施する。細胞性免疫不全の患者では、脳脊髄液のクリプトコッカス抗原検査と真菌培養も実施する。髄膜炎の非感染性原因には、非ステロイド性抗炎症薬、TMP/SMX、がん性髄膜炎、および血清病（たとえば抗リンパ球免疫グロブリン製剤に関連したもの）が含まれる。

がん患者に細菌性髄膜炎が疑われる場合に妥当な経験的治療法は、セフトリアキソン（成人で 2 g を 12 時間毎）＋アンピシリン（腎機能が正常な成人で 2 g を 4 時間毎）＋バンコマイシン（腎機能が正常な成人で 15 mg/kg を 8～12 時間毎；血清底値を 15～20 mcg/mL に維持）である。この治療法は、ペニシリン耐性肺炎球菌とリステリア症を含む細菌性髄膜炎の一般的な原因に対して活性を持つ。*P. aeruginosa* 髄膜炎のリスクがある患者（たとえば好中球減少症、過去 2 か月以内の神経外科手術、同種 HSCT、*P. aeruginosa* 感染の既往）では、初期経験的治療のセフトリアキソンの代わりにセフェピム（腎機能が正常な成人で 2 g を 8 時間毎）またはメロペナム（腎機能が正常な成人で 2 g を 8 時間毎）を使用することが勧められる。抗生物質療法は培養結果に基づいて調整する。

脳炎が疑われる患者（発熱、精神状態の変化、脳脊髄液細胞増加症）では、適切な抗細菌療法に加えて、HSV に対する経験的治療としての静脈内アシクロビル（腎機能が正常な患者で 10～12 mg/kg を 8 時間毎）を考慮する。前述のとおり MRI と脳脊髄液検査を実施し、これには HSV についての PCR および脳脊髄液細胞診を含める。アルボウイルスの常在性流行地域に曝露された患者では、このウイルスについての PCR を考慮する。結核症への曝露が確定または推定される患者（常在性流行地域、保護施設、もしくは刑務所に居住、または PPD [精製ツベルクリンタンパク体] 陽性の既往）では、結核症についての培養と PCR を考慮する。重度細胞性免疫不全の患者（たとえば同種 HSCT レシピエント、進行した AIDS）では、付加的脳脊髄液検査（CMV、VZV、ヒトヘルペスウイルス-6 [HHV-6]、およびトキソプラズマ症についての PCR など）を考慮する。

脳膿瘍は通常、頭痛、局所的神経症状、または痙攣発作として発現する。MRI では典型的に、浮腫およびリング状造影を伴った単一または複数の病変が明らかになる。非免疫不全患者における細菌性膿瘍は典型的に菌の細菌叢によって引き起こされる。長期好中球減少症患者および同種 HSCT レシピエントでは、CNS アスペルギルス症を考慮しなければならない。この状況において新たな結節または浸潤の胸部 CT 所見および血清ガラクトマンナン陽性結果は、CNS 播種を伴った肺アスペルギルス症を強く示唆する。細胞性免疫不全患者では、ほかにもトキソプラズマ症、ノカルジア症、クリプトコッカス症、およびマイコバクテリア感染症が CNS 膿瘍を引き起こし得る。細胞性免疫不全患者における非感染性病因に

は、CNS の悪性疾患（二次リンパ腫など）とエプスタイン-バーウイルス（EBV）関連移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）がある。高度免疫不全患者における新たな CNS 病変の鑑別診断は広範囲にわたるため、脳生検（可能な場合）を行って、材料を組織学と培養に提出することが強く勧められる。培養と染色の対象には、細菌、真菌、マイコバクテリア、および *Nocardia* 属を含める。

非免疫不全患者の細菌性脳膿瘍には、セフトリアキソン（成人で 2 g を 12 時間毎）＋メトロニダゾール（腎機能が正常な成人で 7.5 mg/kg を 6 時間毎）による初期治療が勧められる。コルチコステロイドもリンパ球枯渇薬も投与されていない長期好中球減少症患者には、セフェピム、メトロニダゾール、およびポリコナゾール（6 mg/kg を 12 時間毎に 2 回、続いて 4 mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与）を併用する初期治療法が妥当である。ただし、静脈内ポリコナゾールは、すでに腎機能障害が存在する患者で腎疾患を悪化させるおそれがある点に注意が必要である（[FEV-B](#)を参照）。ポリコナゾール（イトラコナゾールとボサコナゾールも）は一部の抗痙攣薬（フェニトインなど）との間で重要な薬物相互作用を起こすため、これらの薬剤の投与に際してはポリコナゾールの使用上の注意を検討する必要がある

（<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021266s019,021267s021,021630s011bl.pdf>）。同種 HSCT レシピエントおよびその他の重度 T 細胞障害の患者では、確定診断を待つ間にトキソプラズマ症とノカルジア症に対応するための高用量 TMP/SMX（トリメトプリム成分：5 mg/kg を 8 時間毎）の追加を考慮する。CNS 感染症が疑われる患者または実証された患者のすべてに、感染症科の診察を受けることが勧められる。

侵襲性真菌感染症に対する治療

侵襲性カンジダ症

Candida 属は、米国の院内血流感染症の原因のうち 4 番目に多いものである¹⁸⁴。カンジダ血症の死亡率は、大体 23% から 50% 超の範囲である。この死亡率のばらつきは、深刻な併存疾患（悪性疾患や好中球減少症など）と長期の集中治療室ケアを要する病状を反映している。血液から分離される *Candida* 属としては *Candida albicans* が最も多い。*C. albicans* 以外の *Candida* 属の比率はセンターによって異なるが、血流分離菌の約 50% である。*Candida krusei* は常にフルコナゾールに耐性であり、*Candida glabrata* は最小発育阻止濃度（MIC）の範囲が広い。*Candida parapsilosis* は主として、完全非経口栄養に用いられる血管カテーテルおよび脂質製剤と関係する。

非好中球減少症患者のカンジダ血症に対する治療として静脈内フルコナゾール

(400 mg を 1 日 1 回) とアムホテリシン B を比較したランダム化試験では、どちらの治療も効果は同等であるが、毒性はフルコナゾールの方が低いことが認められた¹⁸⁵。その後のカンジダ血症の非好中球減少症患者に関する試験では、フルコナゾール単独よりも高めの用量のフルコナゾール (800 mg を 1 日 1 回) とアムホテリシン B の併用治療の方がカンジダ血症のクリアランスは向上したが、同時に腎毒性が有意に増大し、また生存についての有益性は認められなかった¹³⁷。ポリコナゾールの非好中球減少症患者における侵襲性カンジダ血症に対する効果は、アムホテリシン B とフルコナゾールを連続的に使用する戦略と同等であった一方、腎毒性はそれよりも低かった¹⁸⁶。「侵襲性カンジダ症」の試験ではほとんどの患者がカンジダ血症であったが、血液培養は陽性でなくても深部臓器への波及 (たとえば腹膜、肝、または腎カンジダ症) がある患者は登録適格とされた。

侵襲性カンジダ症に対する初期治療としてのエキノカンジン を評価する第 III 相試験がこれまで 4 つ実施されている¹⁸⁷⁻¹⁸⁹。カスポファンギンと従来のアムホテリシン B の比較では、修正治療意図分析においてカスポファンギン群の方が高く好ましい反応率である傾向が認められた (それぞれ 73% および 62%)¹⁸⁷。適格基準を満たし、試験薬を 5 日以上投与された患者においては、カスポファンギンの方がアムホテリシン B よりも統計学的に優れていた (成功アウトカム率がそれぞれ 81% および 65%)。毒性もカスポファンギンの方がアムホテリシン B よりも少なかった。ミカファンギンは侵襲性カンジダ症に対する治療としてアムホテリシン B リポソーム製剤と同等の有効性であった¹⁸⁸。治療の中止につながったものも含め、治療に関連した有害事象はミカファンギンの方がアムホテリシン B リポソーム製剤よりも少なかった。アニデュラファンギンは侵襲性カンジダ症に対する治療としてフルコナゾールよりも劣ることはなく、おそらくより有効であると思われた¹⁹⁰。静脈内治療終了時 (一次エンドポイント) における治療成功率は、アニデュラファンギンで治療した患者では 75.6% であったのに対し、フルコナゾールで治療した患者では 60.2% であった (95% 信頼区間、3.9~27.0)。さらに、カスポファンギンとミカファンギンは、侵襲性カンジダ症に対する治療として安全性も有効性も同等であった¹⁸⁹。

以上を踏まえて、委員会はこれらの試験が非好中球減少症患者におけるカンジダ血症およびその他のタイプの侵襲性カンジダ症に対する初期治療のクラスとしてのエキノカンジンの主導的役割を確立したと考えている。アゾール類 (フルコナゾールおよびポリコナゾール) も、漸減経口薬として、または死亡および深刻な合併症のリスクが低めの一部の患者に対する初期治療として重要な役割を果たす。より安全な代替薬が存在することから、委員会はアムホテリシン B 製剤をカンジダ血症にルーチン使用することを勧めないが、髄膜炎や心内膜炎などの珍し

い合併症例ではこの種の薬剤を考慮してもよいと考えている。エキノカンジン を評価した試験の大部分は好中球減少症患者を非常に少数しか含めていないため、この集団における侵襲性カンジダ症に対する最適治療法を確定することはできない。

侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症については、ポリコナゾールが新しい標準的ケアとなっている (FEV-B を参照)。侵襲性アスペルギルス症に対する一次治療についての非盲検多施設ランダム化試験では、ポリコナゾールの方がアムホテリシン B よりも有効であり (完全または部分的反応を示した被験者が 53% 対 32%)、12 週目における生存率も優れていた (それぞれ 71% および 58%)¹³⁹。好中球減少症患者における成功率はポリコナゾール群で 51% であり、これはアムホテリシン B 群よりも優れていた¹³⁹。一次治療またはサルベージ療法としてのポリコナゾールで治療された CNS アスペルギルス症の患者 86 例に関する後向き分析では、35% が完全または部分的反応を示した¹⁹¹。この成功率は、アムホテリシン B に対する成功反応度数がほぼゼロであった以前のシリーズに比べると非常に有望なものである¹⁹²。このデータベースの強度に基づき、委員会は侵襲性アスペルギルス症に対する第一線治療としてポリコナゾールを推奨する。

抗カビ性予防薬投与を受けている患者におけるブレイクスルー侵襲性アスペルギルス症については、どの治療法が最適であるかが明らかではない。経口ポサコナゾールの予防的投与を受けている患者におけるブレイクスルー侵襲性アスペルギルス症は、粘膜炎もしくは経口摂取不良による不十分な経口生物学的利用能またはおそらくは耐性が原因である可能性がある。専門家の中には別のクラスの抗真菌薬 (アムホテリシン B 脂質製剤+エキノカンジンなど) に変更することを勧める人もいれば、静脈内ポリコナゾール+エキノカンジンの使用を勧める人もいる。

アムホテリシン B 脂質製剤は従来のアムホテリシン B デオキシコール酸製剤 (AmB-D) と比較して、有効性は少なくとも同等であり、腎毒性は低減している。一部の研究者は、アムホテリシン B 脂質製剤を、多くの侵襲性真菌感染症に対する一次治療としての AmB-D の好適後継薬とみなすべきであるという説得的な主張を行っている⁹⁹。アムホテリシン B コロイド分散製剤 (ABCD) は、侵襲性アスペルギルス症に対する一次治療としての AmB-D と比較して、有効性は同等である一方、腎毒性は低減している¹⁹³。アムホテリシン B 脂質複合体製剤 (ABLC) は、ある非盲検データレジストリによると、侵襲性アスペルギルス症に対する治療薬として安全かつ有効であった¹⁹⁴。

あるランダム化試験は、侵襲性カビ感染症に対する治療として 3 または 10 mg/kg/日を 14 日間、その後 3 mg/kg/日で投与したアムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) を比較した¹⁹⁵。用量 10 mg/kg/日と比較した場合、用量 3 mg/kg/日では有効性は同等であるが腎毒性は低く、12 週目の生存率も優れている傾向が見られた (3 mg が 72%、10 mg が 59% ; 95%信頼区間は -0.2%~26%)。この試験に登録された患者は 97%が侵襲性アスペルギルス症であったため、ここから他のカビ感染症患者における最適な L-AMB の投与方法について結論を導くことはできない。

エキノカンジンについては、臨床試験における侵襲性アスペルギルス症に対する初期単剤治療としての評価は行われていない。侵襲性アスペルギルス症の患者におけるサルベージ療法としてのカスポファンギンは、患者 83 例のうち 37 例 (45%) に好ましい反応をもたらした¹⁹⁶。エキノカンジンと、抗 *Aspergillus* 属活性を持つアムホテリシン B 製剤またはアゾールを組み合わせた併用抗真菌療法も可能かもしれない。その理論的根拠は、エキノカンジンの標的部位 (真菌細胞壁のベータグルカン成分) が独特で、真菌細胞膜を標的とするポリエンやアゾールとは異なっていることにある。エキノカンジンとアゾールまたはアムホテリシン B の併用は、in vitro で中立的~相乗的活性をもたらすことが示されている。エキノカンジンとアゾールまたはアムホテリシン B 製剤の併用による有効性の増強は侵襲性アスペルギルス症のいくつかの動物モデルで認められているが¹⁹⁷⁻²⁰⁰、他の真菌症では認められていない²⁰¹⁻²⁰³。

ある小規模なシリーズでは、サルベージ療法としてのカスポファンギンとアムホテリシン B リポソーム製剤の併用が侵襲性アスペルギルス症患者の約 40~60% に好ましいアウトカムをもたらしたが、このシリーズにはアスペルギルス「可能性例」が含まれていた^{204,205}。Marr ら²⁰⁶ は、侵襲性アスペルギルス症に対するサルベージ療法の後向き分析において、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延命効果が優れていることを報告した。このデータベースは励みになるものではあるが、少数の患者しか対象にしておらず、2 群の患者の評価も同時のものではなかった。したがって、他の宿主因子や感染関連因子がアウトカムに影響していた可能性がある。侵襲性アスペルギルス症に対するサルベージ療法としてカスポファンギンと他の抗カビ薬を併用した非比較試験では併用治療開始から 12 週後の成功率が 49% (25/51) となったが、これはカスポファンギン単剤治療のものと同様である。侵襲性アスペルギルス症に関するある非盲検試験では、ミカファンギンと他の抗真菌薬の併用による一次治療群およびサルベージ療法群における成功反応率がそれぞれ 5/17 (29%) および 60/174 (35%) となった²⁰⁸。ミカファンギンの単剤治療群も設けられていたが、患者数

が少なすぎて比較できるものではなかった。この試験で用いられたミカファンギンの初期用量 (75 mg/日) は、今日の基準では低用量である。

併用抗真菌療法は侵襲性アスペルギルス症に対する治療として一般に用いられているが、現在のゴールドスタンダードであるポリコナゾール単独よりも併用療法の方が有効かどうかについて結論を導くには臨床データベースがまだ不十分である。侵襲性アスペルギルス症における併用抗真菌療法の利益を確定的に評価するランダム化前向き試験が必要である。

ポサコナゾールは、広範な侵襲性真菌感染症に対するサルベージ療法として有効であるとされている²⁰⁹⁻²¹²。標準的抗真菌療法に不応性または不耐性の侵襲性アスペルギルス症患者のうち 42%が、ポサコナゾールによって完全または部分的反応を示した²¹³。ポサコナゾールは、欧州連合で侵襲性アスペルギルス症および標準的抗真菌薬に不応性の他の侵襲性真菌感染症の治療薬として承認されている。米国の FDA は、侵襲性真菌疾患に対する一次治療としてもサルベージ療法としてもポサコナゾールを承認していない。

接合菌症およびその他の侵襲性カビ感染症

ポリコナゾールの使用頻度が高めの一部のセンターでは接合菌症 (「ムコール菌症」とも呼ばれる) の発生頻度が高まってきている^{138,214,215}。急性白血病患者および同種 HSCT レシピエントにおける侵襲性アスペルギルス症および接合菌症に関するある症例対照試験では、ポリコナゾールの使用と真菌性副鼻腔炎がそれぞれ接合菌症の診断に指向的であった¹³⁸。ただし、ポリコナゾールが導入される以前から接合菌症の頻度の増加を認めていた移植センターもあるため^{216,217}、先の所見は宿主防御が重度に損なわれている患者の比率が大きいことを反映している可能性がある。接合菌症は典型的に鼻脳または肺疾患として発現する。組織病理学で 90 度の分枝のある幅広の無隔または低隔菌糸が示されれば接合菌症が示唆されるが、確定には培養が必要である。

接合菌症およびその他の珍しい侵襲性カビ感染症の治療に関するランダム化試験は行われていない。したがって治療についての推奨事項は、後向き分析、データレジストリ、および非盲検抗真菌サルベージ療法試験からの限られた数の患者に基づいている。接合菌症の治療では、アムホテリシン B (脂質製剤が勧められる) 投与に加えて早期かつ積極的な外科的デブリドマンを行う。 *Aspergillus* 症以外の侵襲性カビ感染症に対するアムホテリシン B 脂質製剤の最適な用法については知識が欠如しているが、一般には 5 mg/kg/日の初期用量が用いられている。ただし、これより高用量も十分に忍容されており、おそらくこちらの方が有益である。第

二世代の抗真菌アゾールであるポサコナゾールは、アムホテリシン B 製剤に不応性の接合菌症におけるサルベージ療法として有望であるが、侵襲性カビ感染症に対する一次治療としてはまだ評価されていない^{210,218}。

Fusarium 属²¹⁹⁻²²¹ および *Scedosporium* 属は、白血病患者および同種 HSCT レシピエントにおける侵襲性真菌感染症関連死の原因として重要性が高まってきている^{216,222,223}。播種性皮膚病変が存在し、血液培養でカビが分離されれば、*Fusarium* 属感染である可能性がかなり高くなる²²⁰。侵襲性フザリウム症に対する治療では、一般にポリコナゾール²²⁴、ポサコナゾール²¹²、またはアムホテリシン B 脂質製剤²²⁵ が用いられる。*Scedosporium* 属はアムホテリシン B に耐性であるため、一般にイトラコナゾール、ポリコナゾール、またはポサコナゾールで治療される。侵襲性カビ感染症、特に珍しい耐性のカビによる疾患の症例のすべてに感染症科の診察を受けることが勧められる。

侵襲性カビ感染症の早期診断

侵襲性の真菌病原体が増えてきており、大きな懸念的となっている。胸部のコンピュータ断層撮影スキャンを行えば、アスペルギルス症およびその他の糸状菌の早期発見がおそらく促される^{226,227}。CT スキャンでは、単純胸部 X 線写真では明らかにならない末梢または胸膜下の小結節が見つかることがある。「ハローサイン」は、血管侵入性微生物に特徴的な初期胸部 CT 所見である。中心の小結節周囲のぼんやりした肺泡浸潤または硬化領域は出血領域に相当するようであり、アスペルギルス症であることが最も多い侵襲性カビ疾患を強く示唆する。委員会は、好中球減少症が 10~14 日間続いていて、経験的抗細菌薬投与に反応しない原因不明の持続性または再発性発熱がある患者には胸部 CT スキャンの実施を勧める。高度に細胞傷害性の化学療法を複数サイクル受けた患者や全身性コルチコステロイド治療を受けている患者では、胸部 CT スキャンをもっと早期に考慮してもよい。

血清ガラクトマンナンが、カビ感染症のリスクが高い無症候性の患者および病因不明の好中球減少性発熱が持続している患者における有用なサーベイランスツールとなるかどうかについては、試験によって見解が異なっている。ある試験では、同種 HSCT レシピエントでガラクトマンナン抗原血症の前向き連続的モニタリングを行ったところ、その陽性および陰性適中率はそれぞれ 94.4% および 98.8% に達し、また侵襲性アスペルギルス症の症例では、その 80% において X 線検査所見よりも 1 週間以上早く抗原血症が確認された²²⁸。別の試験では、侵襲性アスペルギルス症が確定している症例における感度がわずかに 64.5% となった¹⁷³。持続性好中球減少性発熱の患者および HSCT（主として自家）レシピエントにおいて血清

ガラクトマンナンをサーベイランスツールとして用いた場合、その陽性適中率（PPV）は不良であったが（それぞれ 7.1% および 10%）、陰性適中率はどちらの群でも 100% であった。

Odabasi らは、予防的抗真菌療法を受けている急性白血病または MDS の患者において、ベータグルカン検査（GlucateLL assay、Associates of Cape Cod）を侵襲性真菌感染症の早期診断マーカーとして評価した¹⁶⁷。カンジダ症、フザリウム症、トリコスポロン症、およびアスペルギルス症を含む侵襲性真菌感染症が証明済みまたは推定されるすべての患者を対象とした場合、1 例以上の血清サンプルが臨床的診断よりも中央値で 10 日早く陽性となった。この検査の陰性適中率は 100% であり、特異度は 1 回の陽性結果では 90%、連続 2 回以上の陽性結果では 96% 以上であった。HSCT レシピエントにおけるベータグルカン検査の実績は少なく¹⁶⁸、さらなる試験が必要である。

適合する宿主因子ならびに臨床的および X 線検査的所見が認められる患者における侵襲性アスペルギルス症の推定診断を裏付けるための補助的診断法としては有用かもしれないが²²⁹（肺浸潤に関するセクションを参照）、侵襲性真菌感染症のサーベイランスツールとしてのこれらの検査室マーカーの価値には議論の分かれるところである。診断的評価の追加または抗真菌療法の修正の端緒とするサーベイランスマーカーの利用はまだ試験段階にあり、さらなる研究が必要である。無症候性の免疫不全患者または好中球減少性発熱のみの患者におけるサーベイランスツールとしてこれらの方法を利用することを勧めるには、現在のデータベースでは不十分である。

感染性疾患の予防

がん患者の感染症予防として一般に行われるのは、高リスク患者における最も一般的な感染病原体（細菌、ウイルス、および真菌）に対する広域スペクトルの抗微生物薬の投与である。

好中球減少期における予防的抗細菌薬投与

がんと化学療法誘発性好中球減少症に苦しむ患者は、重度細菌感染症を起こすリスクがある。化学療法誘発性好中球減少症の成人への予防的抗細菌薬としてはフルオロキノロンが最もよく用いられている。フルオロキノロンとプラセボまたは TMP/SMX とを比較した 18 の試験（n=患者 1408 例）に関するメタアナリシスによると、フルオロキノロン投与患者では未投与の患者と比較してグラム陰性菌感染症が約 80% 減少し、結果的にすべての感染症が全体的に減少した²³⁰。一方、

発熱の減少幅は小さく、盲検試験では有意差が認められなかった。このメタアナリシスでは、予防的フルオロキノロンは死亡率には影響しなかった。

また、このメタアナリシスでは、グラム陽性菌および真菌感染症の発生率は予防的フルオロキノロンに有意に影響されなかった²³⁰。いくつかの予防的フルオロキノロンに関する試験ではグラム陽性菌感染症の発生率が上昇しているため²³¹、これは重要な考慮点となる。さらに予防的シプロフロキサシン投与ではピリダンス連鎖球菌のブレークスルー菌血症が認められており^{23,62}、好中球減少症患者ではこの病原菌に関連した罹患率および死亡率がかなりのものであるため、これも重要な考慮点となる。

好中球減少性発熱の管理に関する IDSA ガイドラインでは高リスクの好中球減少症患者への予防的抗細菌薬投与がグラム陰性菌感染症の頻度を低下させることが認められているが、IDSA は予防的投与を行わないよう助言している²³²。この勧告は、抗生物質耐性細菌の出現に対する懸念と、予防的抗細菌薬投与はグラム陰性菌感染症を減少させるが生存率に対する利益はもたらさないことを示した先の試験の検討に基づいている。

最近発表された試験は、深刻な感染性合併症のリスクが多様な好中球減少症患者への予防的投与の利益と限界について新たな洞察を示している。Gafer-Gvili^ら²³³ は、無熱の好中球減少症患者で予防的抗生物質投与とプラセボもしくはインターベンションなし、または別の抗生物質とを比較した 95 のランダム化対照試験についてメタアナリシスを実施した。予防的抗生物質は、プラセボまたは無処置と比較すると死亡のリスクを有意に低下させた。フルオロキノロンに限定して分析すると、その延命効果はさらに大きなものとなった。予防的フルオロキノロンは、すべての原因の死亡リスクはもちろん、発熱、臨床的に実証された感染症、および微生物学的に実証された感染症を含む感染症関連死のリスクも低下させた。ただし、これらの試験の大部分は悪性血液疾患で入院している患者に関するものであり、好中球減少症の持続期間および程度と相対的死亡リスクとの関係を評価するにはデータが不十分である。フルオロキノロン耐性細菌感染症に有意な増加は認められなかったが、観察期間が短すぎて耐性細菌の出現を検出できなかっただけなのかもしれない。委員会は、メタアナリシスには実質的な限界が複数存在することを認識している。しかしながら委員会は、悪性血液疾患の患者における予防的投与が全体的生存率に与える利益は、有害作用や耐性の発生に関連した不利益を凌ぐものであると考えている。

最近の 2 つの大規模ランダム化プラセボ対照試験は、感染性合併症のリスクが

様々なレベルの好中球減少症患者における予防的レボフロキサシン投与の利益を示している^{234,235}。レボフロキサシンのグラム陰性病原菌に対する活性はシプロフロキサシンやオフロキサシンと同様であるが、レボフロキサシンは連鎖球菌を含む一部のグラム陽性病原菌に対する活性が優れている。Bucaneve^ら²³⁵ は、化学療法誘発性好中球減少症（好中球 1000/mcL 未満）が 7 日以上持続すると予想される成人がん患者における予防的レボフロキサシン投与を評価した。このプロトコルは、一般に好中球減少性発熱を外来で管理する候補とされる短期好中球減少症患者を意図的に除外していた。この試験のレボフロキサシン投与患者では、プラセボ投与患者と比べて微生物学的に実証された感染症、菌血症、および単一グラム陰性菌血症の発生率が低かった。この予防的投与の効果はまた、急性白血病患者においても、充実性腫瘍またはリンパ腫の患者においても同様であった。この 2 群では死亡率と忍容性も同様であった。

Cullen^ら²³⁴ は、好中球減少症の持続が短期であると予想され、典型的に低リスクに分類される患者の充実性腫瘍およびリンパ腫に対する化学療法後の予防的レボフロキサシン投与を評価した²³⁴。一次アウトカムは、感染に起因する臨床的に実証された発熱事象（体温 38°C 以上）の発生率であった。二次アウトカムには、すべての推定感染症、重度感染症、および入院の発生率が含まれた。ランダム化された患者は合計 1565 例で、そのうち 87% が充実性腫瘍、13% がリンパ腫であった。化学療法コースの全体を通じて発熱事象を経験した患者の割合は、レボフロキサシン投与患者では 10.8% であったのに対し、プラセボ投与患者では 15.2% であった（ $P=0.01$ ）。感染の治療のために入院を要した患者の割合は、レボフロキサシン投与群では 15.7%、プラセボ投与群では 21.6% であった（ $P=0.004$ ）。重度感染症発生率、感染関連死亡率、および全体的死亡率は両群で同様であった。

以上のとおり、化学療法誘発性好中球減少症のある中および高リスク患者における予防的レボフロキサシン投与の主要な利益は、グラム陰性桿菌血症を含む臨床的に有意な細菌感染症の低減であった²³⁵。それに対して、リスクが低めの好中球減少症患者における予防的投与の主要な利益は、小さいながらも統計学的に有意な好中球減少性発熱のための入院および発熱の低減であった²³⁴。いずれの試験も、抗微生物薬耐性の系統的な長期的評価は実施していない。NCCN 委員会は、有意な感染症の発生の減少の方が、好中球減少性発熱の発生の減少よりも臨床的に意義のあるエンドポイントであると考えている。Cullen^ら²³⁴ の試験で好中球減少性発熱の予防を一次ポイントにしていたなら、低リスクと仮定された 1000 例の患者が各サイクルの化学療法誘発性好中球減少症のたびに予防的投与を受けなければならず、その結果として利益が得られたのはわずか 44 例に過ぎなかったはずである。

好中球減少症が短期の低リスク患者についての重要な考慮点は、予防的フルオロキノロン投与と、発熱および好中球減少症が起こったときに外来でフルオロキノロン治療を行うという選択肢のどちらの利益の方が大きいのか、ということである。NCCNとIDSA²³²はともに、合併症について低リスクの基準を満たしている成人の好中球減少性発熱には、外来での経験的治療としての経口フルオロキノロンを基本にした治療法を勧めている（[FEV-14](#)を参照）。予防的にフルオロキノロンを使用してしまうと、もはやその人には、後の好中球減少性発熱に対する経験的治療としての使用ができなくなる。Cullenら²³⁴の試験でレボフロキサシン群とプラセボ群の感染疑い例の入院率（それぞれ 15.7%および 21.6%）の差があまり大きくなかったのは、予防的フルオロキノロン投与を受けていた患者における外来での経験的経口治療を除外したためであると考えられる。

予防的抗細菌薬投与を行うかどうか決定する際、そして特異的薬剤を選択する際は、予想される利益とリスクを比較衡量することが必要である。リスクの内容としては、薬物の即時的な有害作用（たとえば発疹や消化管不耐性）、予防的投与を受けている患者に有害となり得る耐性病原体選択の可能性、および特異的患者集団（たとえばがんセンターで治療中の患者など）にとっての耐性微生物のリスクを考慮する。最近、フルオロキノロンの使用と重度 *C. difficile* および MRSA 感染症が結びつけられたことにより、フルオロキノロンの過剰使用に関する注意書が増えることになった^{142,143,236,237}。

委員会は、好中球減少症（ANC が 1000/mcL 未満）が 7 日を超えて持続すると予想される患者に予防的フルオロキノロン（レボフロキサシンが望ましい）投与を考慮することを勧める。小児急性リンパ芽球性白血病など、*P. jirovecii*（旧名 *P. carinii*）に対するリスクがある患者にはトリメトプリム-スルファメトキサゾールを使用する（「*P. jirovecii* に対する予防」に関するセクションを参照）。感染性合併症のリスクが低め（充実性悪性腫瘍の患者の大部分が含まれるカテゴリー）の好中球減少症患者における予防的抗細菌薬投与の主要な利益は、実証済み感染症の低減ではなく発熱の低減と関係している。委員会は、好中球減少症の持続が 7 日未満と予想され、免疫抑制療法（全身性コルチコステロイドなど）を受けていない患者には予防的抗生物質投与を行わないことを勧める。

肺炎球菌感染に対する予防

脾臓摘出術を受けた患者または機能的無脾症の患者および同種 HSCT レシピエントには、肺炎球菌感染に対する予防が勧められる。ほとんどの肺炎球菌性敗血症は脾臓摘出後 2 年以内に起こるが、3 分の 1 の症例は 5 年近く経ってから発症し、

20 年以上経過してからの劇症敗血症も報告されている。脾臓摘出術を受けた患者には生涯にわたる予防的抗生物質投与が勧められているが、特に術後 2 年間、16 歳までの小児、および他の免疫症がある患者には強く勧められる^{238,239}。しかし、長期間の予防的抗生物質投与ではコンプライアンスの維持が極めて困難であり、ペニシリン耐性の懸念も大きくなる。脾臓摘出後少なくとも 5 年間は予防的ペニシリン投与が妥当なアプローチである。一部の専門家は、予防的投与の継続が必要なのは基礎的悪性血液疾患または化学療法によって免疫不全が持続している患者であると考えている。あるいは、患者にペニシリンまたはアモキシシリンを処方しておいて、発熱またはその他の初期敗血症症状が生じたときに服用してもらうという方法もある。ここで強調しておかなければならないのは、免疫化にしても予防的抗生物質投与にしても、すべての脾臓摘出後重症敗血症の発生を防ぐことができるわけではないということである。

同種 HSCT レシピエントは、機能的無脾症および B 細胞免疫不全により、肺炎球菌性敗血症を起こすリスクが高い。肺炎球菌性敗血症は、HSCT 後 3 か月から数年の移植後期に発生することが最も多い。GVHD に対する免疫抑制療法は B 細胞免疫の再構築を遅らせ、移植後肺炎球菌性敗血症のリスクを有意に増大させる^{34,240}。

NCCN 委員会は、予防的ペニシリン投与を HSCT の 3 か月後から開始し、少なくとも移植後 1 年目まで継続することを勧める。慢性 GVHD の患者では免疫抑制療法を中止するまで予防的投与を続けるべきである。移植後肺炎球菌感染症は一般に地域感染型であり、抗生物質耐性の発生頻度は地域の抗生物質感受性パターンを反映したものとなる。地域によっては、肺炎球菌分離株の 35% もの多くがペニシリンに対して中～高レベルの耐性を持ち、他のクラスの抗生物質に対する交差耐性も多く見られることがある。予防的ペニシリン投与を受けている HSCT レシピエントにおけるブレイクスルー肺炎球菌性敗血症がよく報告されている。したがって、有意な頻度でペニシリン耐性肺炎球菌が分離される地域では、その地域の感受性パターンに基づいて代替薬を考慮する必要がある。PCP 予防のための TMP/SMX の 1 日 1 回投与は、肺炎球菌疾患に対する防御にもなるようである。多糖体肺炎球菌ワクチンの接種も強く勧められ、HSCT レシピエントでは免疫抑制療法終了後 1 年目、脾臓摘出患者では手術の前に接種し、その 5 年後に再接種する。

予防的抗真菌薬投与

予防的抗真菌薬投与はすべての好中球減少症患者にルーチンに行うべきものではない。その理論的根拠は、高リスク患者の標的集団、特に好中球減少症が比較的

長期の患者または同種 HSCT 後に GVHD を起こした患者における真菌感染症の予防にある。好中球減少症の同種 HSCT レシピエントについては、2 つの二重盲検プラセボ対照試験が、予防的フルコナゾール投与により酵母の定着増殖を管理できるだけでなく粘膜カンジダ症および侵襲性 *Candida* 感染症の発生率も低減できることを示している^{241,242}。ほとんどの患者が同種移植レシピエントであった Slavin ら²⁴²の試験では死亡率の低下が認められた。フルコナゾールは生存率を有意に長期間改善させたが、これはおそらく *Candida* 抗原誘発性消化管 GVHD の低減によるものと思われる²⁴³。

あるプラセボ対照試験では、予防的フルコナゾール投与により、白血病の非移植患者および自家移植レシピエントにおける真菌の定着増殖、侵襲性感染症、および真菌感染関連死亡率が低減した²⁴⁴。ただし、この試験では増殖因子を投与された患者はわずか 30% であり、好中球減少症の持続期間中央値は 14~16 日であった²⁴⁴。予防的フルコナゾール投与の利益は、コロニー刺激増殖因子による支持を受けていない自家移植レシピエント、およびシタラビン+アントラサイクリンによる粘膜毒性療法を受けていない白血病患者で最大であった。したがって、増殖因子による支持を受けていて有意な粘膜炎を起こしていない自家 HSCT レシピエントでは予防的抗真菌薬投与を考慮できないということになる (カテゴリー 2B)。急性白血病の非移植患者に関する他の試験は、フルコナゾールの有意な利益を示していない^{245,246}。

委員会は、好中球減少症の同種 HSCT レシピエントにおける予防的フルコナゾール投与に関して強力なエビデンスが存在することを認識している (カテゴリー 1)。しかし、同種 HSCT レシピエントへの予防的フルコナゾール投与が広く行われた結果として、*Candida albicans* よりもフルコナゾールに対する感受性が弱い *C. glabrata* が、この集団におけるカンジダ血症の重要な原因菌として出現してきている²⁴⁷。

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で試験されており、侵襲性のカビに対する防御になることが示されているが、フルコナゾールとのランダム化試験では、これらの薬剤に延命効果は認められていない^{248,249}。ただ、イトラコナゾールでは肝毒性と消化管不耐性が生じるおそれがある²⁵⁰。また、イトラコナゾールには負の変力作用があるため、心駆出率が低下している患者には禁忌である。さらに、イトラコナゾールはシクロホスファミドの代謝物を増加させ得るため、移植初期に高ビリルビン血症や腎毒性を生じさせる可能性もある²⁵¹。この所見は、イトラコナゾールはチトクローム P450 3A4 イソ酵素の強力な阻害薬であり、深刻な薬物相互作用を引き起こすおそれがあるとする注意書

を裏付けている (これはポリコナゾールとポサコナゾールにも拡張される)。アムホテリシン B 製剤の毒性およびより安全で等しく有効な代替薬の存在により、予防薬としてのアムホテリシン B 製剤の推奨はカテゴリー 2B とみなされた。アムホテリシン B 製剤を用いる場合は、一般に従来のアムホテリシン B 製剤よりも注入毒性および腎毒性の低い脂質製剤が望ましい。これは、腎疾患がすでに存在するなど腎不全のリスクが高い患者、HSCT レシピエント、および腎毒性薬を併用している患者に、より強く勧められる^{100,102}。

エキノカンジン剤であるミカファンギンは、好中球減少症の HSCT レシピエントにおける予防薬として承認されている (カテゴリー 1)。自家および同種 HSCT レシピエントを対象としたランダム化二重盲検試験では、ブレイクスルー真菌感染症がないことおよび好中球減少性発熱による抗真菌療法の経験的修正がないことを前提とした基準によると、ミカファンギンの方がフルコナゾールよりも優れていた¹⁰⁸。試験薬の投与期間は好中球減少症の持続期間を包含するものであったが、GVHD の発生が予想される好中球回復後の期間は包含していなかった。ブレイクスルーカンジダ血症の頻度は両群で同様であったが、ミカファンギンを投与されている同種 HSCT レシピエントでは侵襲性アスペルギルス症の発生が少ない傾向が見られた。生存率と薬物関連毒性は両群で同様であった。

ポリコナゾール (フルコナゾールと比較して) は現在進行中のランダム化試験で評価されているが、その強力な抗カビ活性と良好な忍容性により、その使用の拡大が促されてきている。委員会は、多施設ランダム化試験がまだ完了していないことを認識しているが、慎重に検討した結果、侵襲性アスペルギルス症の治療試験¹³⁹における有効性に基づき、ポリコナゾールを未試験の予防薬選択肢とみなすこととした (カテゴリー 2B)。

ポサコナゾールは現在利用できる唯一の経口剤であり、十分な吸収を確保するために食物とともに服用することが必要である。ポサコナゾールは口咽頭カンジダ症に対する一次治療として有効であるが²⁵²、侵襲性真菌感染症に対する一次治療としてはまだ評価されていない。あるランダム化試験では、急性骨髄性白血病 (AML) または MDS の好中球減少症患者にポサコナゾールを予防的に投与すると、フルコナゾールやイトラコナゾールと比べて侵襲性真菌感染症が少なくなり、全体的死亡率が低下した¹¹⁰。NCCN 委員会は、AML および MDS の好中球減少症患者における予防薬としてポサコナゾールを第一選択とすることを勧める (カテゴリー 1) ([INF-3](#) を参照)。ポサコナゾールは同種 HSCT レシピエントのコンディショニング後の好中球減少期における予防薬としては評価されていないため、このアプローチの安全性は不明である。十分な血清ポサコナゾール濃度を達成するため

には、毎回のポサコナゾール投与に合わせた食事（高脂肪食が理想）または液状栄養補給食の摂取が不可欠であり、このような経口摂取を忍容できない患者には、この薬物を予防のために投与するべきではない。

委員会は、ビンカ・アルカロイド剤療法（急性リンパ芽球性白血病におけるビンクリスチンなど）を受けている患者ではポサコナゾール、イトラコナゾール、およびポリコナゾールの予防的投与を避けるよう勧める。これらのアゾール類はチトクローム P450 3A4 イソ酵素を阻害し、ビンカ・アルカロイドのクリアランスを低下させる可能性があるためである。イトラコナゾールを同時投与すると重度のビンカ・アルカロイド誘発性好中球減少症が起こるとされているが²⁵³、ビンカ・アルカロイドとポサコナゾールおよびポリコナゾールとの併用に関するデータは存在しない。ポリコナゾールとポサコナゾールの使用説明書は、ビンカ・アルカロイドとの同時投与には注意が必要であり、ビンカ・アルカロイドの用量減量を考慮するよう助言しているが、どの程度の減量が必要であるかについてはデータが存在しない。このような患者では、抗カビ性アゾール類よりも安全な代替薬としてエキノカンジン剤であるフルコナゾール（抗カビ活性のあるアゾール類よりもチトクローム P450 3A4 阻害作用が弱い）またはアムホテリシン B 製剤の予防的投与を考慮するべきである。

基礎疾患（再生不良性貧血など）のために慢性で重度の好中球減少症（ANC が 500/mcL 未満）を起こしている患者は、侵襲性アスペルギルス症のリスクがかなり高い状態にある²⁵⁴。この集団は予防的抗真菌薬投与と試験で評価されていないが、一部の委員会委員はこれらの患者への予防的抗カビ活性薬（たとえばポサコナゾールやポリコナゾール）投与を勧めている。

急性白血病患者および自家 HSCT レシピエントでは、予防的抗真菌薬投与を好中球が回復するまで続ける。同種 HSCT では、移植後少なくとも 75 日目までの予防的抗真菌薬投与を考慮する（[INF-3](#) を参照）。多くのセンターが GVHD を起こした好中球減少症ではない同種 HSCT レシピエントに対する予防的抗真菌薬投与をかなり実施しているが、この患者集団に特に注目した適正デザインの試験でこの方法が評価されたのはごく最近のことである。その前向きランダム化二重盲検試験では、集中的免疫抑制療法を要する重度 GVHD の同種 HSCT レシピエントにおける予防的投与として、ポサコナゾールとフルコナゾールが比較された²⁵⁵。試験対象基準は、グレード II～IV の GVHD、慢性の広範な GVHD、または高用量コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、もしくは 2 種類以上の免疫抑制薬または療法の併用による集中的免疫抑制療法を受けていることのいずれかに該当することであった。ポサコナゾールの予防的投与では、侵襲性アスペルギルス症の発生率、

治療中の侵襲性真菌感染症の総数、および真菌感染に起因する死亡数が低下した。この試験の対象基準によって定義されているとおり、ポサコナゾールは集中的免疫抑制療法を受けている GVHD 患者における予防的投与薬として推奨される（カテゴリー 1）。予防的ポサコナゾール投与は免疫抑制療法を受けているすべての GVHD 患者で考慮できるが、それほど集中的ではない免疫抑制療法を受けている患者における予防的抗カビ薬投与の損益比はまだ確立されていない。

委員会は、慢性播種性カンジダ症の既往がある患者²⁵⁶ または以後の化学療法サイクルまたは HSCT の期間に侵襲性真菌感染症を起こした患者²⁵⁷ には、適切な抗真菌薬による二次的予防を勧める。HSCT 前に侵襲性アスペルギルス症に罹患した患者では、1 か月以上の抗真菌薬治療および X 線写真上の異常の解消は、移植後の再感染の可能性を低くする²⁵⁸。抗カビ薬による二次的予防は、免疫抑制の全期間にわたって続けることが勧められる。一般に二次的予防薬は免疫抑制の期間投与される。

抗ウイルス薬の予防的および先制的投与

単純ヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus: HSV）は、好中球減少症と粘膜炎を発症した患者における重要な病原体である。これらの HSV 感染症は主として潜在ウイルスの再活性化である。潜在 HSV の存在は治療前の HSV 血清検査によって判定できる。HSV の再活性化および感染は、HSCT レシピエントの 60～80% および HSV について血清陽性で予防的投与を受けていない導入または再導入治療中の急性白血病患者で起こる^{259,260}。同種 HSCT レシピエントにおける HSV 疾患は初めの 1 か月以内に起こることが最も多いが、免疫抑制期間中の後期になってから起こることもある。播種性 HSV 感染は少ないが、再活性化感染ではしばしば粘膜損傷が増大し、痛みが増すために患者の経口的水分および栄養摂取を維持する能力が制限され、細菌および真菌重感染のリスクが高まる。

急性白血病患者に対する化学療法を受けている HSV 血清陽性患者、すべての同種 HSCT レシピエント、および好中球減少期における粘膜炎のリスクが高い一部の自家 HSCT レシピエントに、HSV に対する予防的抗ウイルス薬投与（アシクロビル、バラシクロビル、またはファミシクロビル）が勧められる¹⁴。同種 HSCT レシピエントで GVHD を起こした患者または移植前に頻りに HSV 再活性化を起こしていた患者では、通常よりも長期の予防的投与を考慮する¹⁴。

アテムツズマブ投与患者では単純ヘルペスおよび帯状疱疹ウイルス感染症が多く見られる。治療終了の少なくとも 2 か月後まで、または CD4 数が 200/mcL 以上

になるまでのいずれか遅い方までの予防的抗ウイルス薬投与が勧められる。

好中球減少症が長期にわたる悪性血液疾患の患者または高用量コルチコステロイドもしくは T 細胞枯渇薬（たとえばフルダラビン）を投与されている患者など、HSV 再活性化のリスクが中間のその他の患者では HSV に対する予防を考慮する。委員会は、治療を要する HSV 再活性化感染症を発症してしまった患者には、以後のすべての細胞傷害性治療誘発性好中球減少症のたびに HSV 予防を行うことを勧める。

水痘帯状疱疹ウイルス

VZV(varicella zoster virus)疾患の第一の危険因子は細胞性免疫不全である。VZV 感染の既往があり予防的抗ウイルス薬投与を受けていない同種 HSCT レシピエントは、約 30%が再活性化後に VZV 疾患を発症する。水痘の既往がある患者では、アシクロビル（800 mg を 1 日 2 回経口投与）一同種 HSCT 後 1~2 か月目から 1 年目まで投与一が VZV 疾患の発生率をプラセボに比べて有意に低下させた（それぞれ 5% および 26%）²⁶¹。予防的投与後の期間における VZV 疾患の発生頻度はこの 2 群において同様であり、全身性免疫抑制を要する患者に多く発生した。この投与コースを延長した予防的アシクロビル投与は、HSV の再活性化も防ぐようである。委員会は、移植前に VZV 血清陽性であった患者には同種 HSCT 後 1~2 か月目から VZV に対する予防的アシクロビル投与を行うこと、および全身性免疫抑制療法を受け続ける患者には予防的投与の延長を考慮することを勧める。HSV 予防に用いられる薬剤は VZV に対しても有効であるが、VZV 予防にはそれよりも高い用量がおそらく最適である（[FEV-C](#)を参照）。

VZV および HSV 再活性化のリスクが高いその他の患者には、自家 HSCT レシピエント（1 年目）ならびに T 細胞枯渇薬（たとえばアテムツズマブ、フルダラビン、カルシニューリン阻害薬）およびボルテゾミブ（プロテアソーム阻害薬）を投与されている患者が含まれる^{262,263}。このような状況ではアシクロビル、バラシクロビル、またはファミシクロビルによる予防が有効であるため、これらを考慮できる。アテムツズマブ投与患者については、投与中止後 2 か月目まで、または CD4 数が 200/mcL 以上になるまでのいずれか遅い方までの予防的抗ウイルス薬投与が FDA によって勧められている。

サイトメガロウイルス

CMV(cytomegalovirus)再活性化のリスクがある同種 HSCT レシピエントにおいて、次のような予防アプローチが評価されている²⁶⁴：1) 予防的投与：ドナーまたはレシピエントが CMV 血清陽性である場合はすべての同種 HSCT レシピエ

ントに抗ウイルス薬を投与する；および 2) 先制的治療：積極的サーベイランスによって無症候性 CMV 感染が検出されれば抗ウイルス薬の投与を開始する。CMV に強力な活性を持つ抗ウイルス薬を長期使用するとかなりの毒性が生じる。ガンシクロビルでは、一般のおよび日和見感染症のリスクを増大させ得る骨髄抑制が起こる。ホスカネットは腎毒性を引き起こし得るが、一般によく忍容される。シドフォビル（第二選択の抗 CMV 薬）では実質的腎毒性が起こる。アシクロビルとバラシクロビルは優れた安全性プロファイルを持つが、CMV に対しては弱い活性しか示さない。

2 つのランダム化試験では、アシクロビルによる予防で同種 HSCT レシピエントにおける生存率が高まったが、CMV の再活性化と疾患の発生率はかなり高かった^{265,266}。Ljungman ら²⁶⁷は、ドナーまたはレシピエントが CMV 血清陽性であった同種 HSCT レシピエントに対する予防薬として、経口バラシクロビル（経口生物学的利用能の高いアシクロビルのバリンエステル類似体）とアシクロビルを比較した。すべての患者に移植後 28 日目まで、または退院まで初期静脈内アシクロビルを投与し、次に経口バラシクロビルまたはアシクロビルを移植後 18 週目まで投与した。CMV 再活性化予防についてはバラシクロビルの方がアシクロビルよりも有効であり（それぞれ 28% および 40%）、CMV 疾患、有害事象、および全体的生存率については差は認められなかった。このことから、アシクロビルとバラシクロビルは CMV 予防薬として許容できる薬剤であると言えるが、それでもサーベイランスとガンシクロビルまたはホスカネットによる先制的治療は必要である。

高感度で CMV を早期診断できる方法として、末梢血白血球からの CMV pp65 抗原の検出および PCR による CMV の DNA の検出がある。先制的抗ウイルス療法の端緒となるのは、1 回の陽性 CMV 抗原血症または連続 2 回の陽性 PCR 結果である。ホスカネットとガンシクロビルは同種 HSCT レシピエントにおける先制的 CMV 治療としての有効性は同等であるが、ガンシクロビルは好中球減少症または血小板減少症により早期に中止されることが有意に多い²⁶⁸。先制的抗 CMV 治療として用いられる経口バルガンシクロビルは許容できる経口生物学的利用能であることが示されており（グレード I および II の消化管 GVHD の患者を含む）、CMV 再活性化の管理に安全かつ有効であった²⁶⁹⁻²⁷²。したがって、バルガンシクロビルは実質的な消化管 GVHD が存在しない場合の CMV に対する先制的治療として、高度に許容できる経口薬選択肢であると言える。

HSCT 後 100 日目以降に発生するものと定義される遅発性 CMV 疾患は、依然として CMV 予防および先制的治療の分野で問題となっている。あるシリーズでは、

遅発性 CMV 肺炎を起こした患者の 92%が、慢性 GVHD であるか、T 細胞枯渇性移植を受けていた²⁷³。遅発性 CMV 疾患リスクの層別化には、同種 HSCT から 3 か月後の T 細胞再構築結果が役立つようである。CMV 血清陽性の同種 HSCT レシピエントにおいて、HSCT から 3 か月後に CD4 T 細胞数が 50/mcL 未満、総リンパ球数が 100/mcL 未満、CMV 特異的 T 細胞反応が検出不能、および GVHD が発症であれば、遅発性 CMV 疾患または死亡に関連する²⁷⁴。同種 HSCT から 3 か月後に CD4+数が 100/mcL 未満であれば、CMV 特異免疫の回復の遅れが予測される²⁷⁵。ある症例対照試験によると、非骨髄破壊的移植では標準的な骨髄破壊的同種移植と比べて CMV 疾患が有意に遅延したが（時間中央値はそれぞれ 132 日および 52 日）、全体的な 1 年発生率はこの 2 群で同様であった²⁷⁶。四量体テクノロジーを利用すると、CMV 特異細胞性免疫再構築のマーカーとしての CMV 抗原特異的 CD4+および CD8+細胞を定量できるため、CMV 疾患のリスクと CMV サーベイランスの必要性をより正確に層別化できる²⁷⁷。

これまでに得られている CMV 疾患のリスクを予測するデータに基づき、NCCN 委員会は同種 HSCT 後少なくとも 6 か月間の CMV サーベイランスを勧める。免疫抑制療法を要する慢性 GVHD が存在する間、および CD4+数が 100/mcL 以上となるまでは、追加的サーベイランスを強く考慮するべきである。CD4 数は全身性コルチコステロイドおよびリンパ球枯渇薬によって減少する点に注意する。遅発性 CMV 疾患の大多数は移植 1 年目に起こり、2 年目以降に起こるのは 5%未満である^{273,274}。したがって、HSCT 後 2 年目以降の CMV サーベイランスの価値は不明であるが、有意な慢性 GVHD がある患者では考慮してもよいと思われる。

アレムツズマブ投与患者ではサイトメガロウイルスの再活性化がよく起こり、その頻度は T 細胞数が底値に達する治療開始後 3~6 週間の間が最も高い。NCCN 委員会は、PCR または抗原に基づく方法を用いた CMV 再活性化のサーベイランスと、少なくとも週に 1 回のモニタリングを勧める。委員会はまた、アレムツズマブ投与患者に対するガンシクロビル、ホスカネット、またはバルガンシクロビルによる先制的治療を、アレムツズマブ投与開始から、投与完了後少なくとも 2 か月後まで、または CD4 数が 100/mcL 以上になるまでのいずれか遅い方まで続けることを勧める（[INF-6](#)を参照）。

B 型肝炎ウイルス

有意な免疫抑制の状況（たとえば HSCT）では潜在 B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）の再活性化が起こり得る。リンパ系悪性疾患の HBV 保有者、特にアントラサイクリン剤療法で治療されている保有者は HBV 再活性化のリスクが高い²⁷⁸。リツキシマブを含む治療法を受けている患者は、HBV の再活性化によってま

れに肝不全を起こしたり死に至ったりすることもあるとされている（<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Rituxan>）。免疫不全患者では、HBV の再活性化に続いて劇症肝炎および死亡が起こり得る。したがって、このような状況の、特に HBV の常在性流行地域でかなりの期間を過ごしたことがある人や血液媒介性曝露の危険因子がある人では、以前の HBV 感染の可能性について評価するのが賢明である。

B 型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性であれば活動性感染（または防御免疫発生前の潜伏期間）である。慢性肝炎患者では HBsAg が偽陰性結果となることがある²⁷⁹。B 型肝炎表面抗体（HBsAs）陽性は一般に防御免疫と同一視されるが、HBsAs 陽性の人でも有意な免疫抑制状態になれば再活性化 HBV 疾患が起こり得る²⁸⁰。

集中的免疫抑制療法を受ける患者では、ベースライン時に HBV 表面抗原、コア抗体、および表面抗体の評価を考慮する。HSCT のレシピエントとドナーでは、HBV および C 型肝炎ウイルス感染の評価をルーチンに実施する。HBsAg 陽性の人では、ベースライン時に HBV の DNA についての定量的 PCR を実施する。根拠となるデータは限られているが、HSCT またはその他の集中的免疫抑制療法を受ける患者が活動性 HBV 感染である場合は、抗ウイルス療法（たとえばラミブジン）を強く考慮するべきである^{278,281,282}。レシピエントが HBsAg 陽性で、ドナーが HBV に未曝露である場合は、幹細胞採取前のドナーに HBV ワクチンを接種することを考慮する。

ワクチン接種

CDC と欧州骨髄移植グループは、ともに HSCT レシピエントのワクチン接種に関するガイドラインを発表している^{35,283}。ACIP は最近、免疫不全患者を含めた免疫化に関する一般的勧告を発表した²⁸⁴。ここでは、インフルエンザに着目して、がん患者におけるワクチン接種の原則を考察する。

弱毒化生ウイルスワクチンは免疫不全患者に疾患を引き起こす可能性がある。弱毒化された生菌ではないワクチンは免疫不全患者にも安全に投与できる。ただし、免疫不全患者ではワクチンの免疫原性が弱まる場合がある。ワクチンを差し控えてまったく防御を与えないよりは、たとえ不完全であっても抗原由来ワクチンによって防御を与えられる可能性を追求する方が賢明である。悪性疾患に対する化学療法または放射線療法を受けている人には、治療を止めて、患者が免疫適格であると推定されてから少なくとも 3 か月後に弱毒化生ワクチンを接種する²⁸⁴。一部の生ウイルスワクチン（たとえば麻疹、流行性耳下腺炎、および風疹 [MMR]）は重度免疫不全患者の家族に安全に接種できるが、伝播のリスクがあるためにこ

れを行えないワクチンもある（たとえば痘瘡ワクチン）。投与前にワクチンの使用説明書を検討する必要がある。

理想的には細胞傷害性治療または免疫抑制療法を投与する 2 週間以上前に患者にワクチンを接種すべきであるが、がん患者でこのタイミングを取ることはしばしば不可能である。防御免疫獲得のためにはリンパ球の増殖反応が必要であるため、ワクチンと細胞傷害性治療を同日に投与することは勧められない。細胞傷害性化学療法コースの合間に免疫化を行うと、おそらく化学療法実施中よりも反応率が高まる^{285,286}。ワクチン接種が細胞傷害性治療または免疫抑制療法の開始まで 2 週間未満の時期であったり、これらの治療の実施中であったりした場合、その患者は防御されていないとみなすべきである。このような患者には、治療を中止してから少なくとも 3 か月後に、免疫適格性が回復していることを条件に再ワクチン接種を行う²⁸⁴。脾臓摘出術を予定されている場合は、その少なくとも 2 週間前に肺炎球菌、髄膜炎菌、および Hib ワクチンを接種する²⁸⁴。

インフルエンザ感染症はがん患者に有意な罹患と死亡をもたらす。骨髄移植レシピエントでは、インフルエンザがすべての地域感染型ウイルス性呼吸器感染症の 11~42% を占める²⁸⁷⁻²⁸⁹。免疫抑制状態のがん患者では、健康な対照と比較してインフルエンザ感染症の発生率と持続期間がともに高くなる^{290,291}。地域で大発生している時期には、インフルエンザ感染症が発熱性好中球減少症の発生数のうち有意な比率を占める場合がある²⁹²。重度免疫不全のがん患者におけるインフルエンザ感染症は、しばしば入院、救命的となり得る化学療法の遅延、および時として死亡につながる²⁹⁰⁻²⁹²。このような事情から、現在では米国、カナダ、英国を含むいくつかの国で、免疫抑制疾患のためにリスクが増大している人のすべてに不活化インフルエンザウイルスワクチンを年に一度接種することが勧められている²⁹³⁻²⁹⁵。米国とカナダのガイドラインでは、高リスク患者にインフルエンザを伝達する可能性のある医療関係者および接触する家族も毎年の免疫化の対象に含まれている^{293,294}。

鼻内弱毒化インフルエンザワクチン（FluMist）は、まだ複製能を保有している生きた弱毒化インフルエンザウイルスを含んでいて、理論的には免疫不全の人に感染を引き起こし得るため、これを免疫抑制状態の患者に投与することは避けるべきである²⁹⁶。そのため CDC は、免疫不全疾患が判明しているもしくは疑われる人、または免疫抑制療法を受けている人は生インフルエンザワクチンで免疫化しないよう勧めている²⁹⁶。また、ワクチン接種者から免疫抑制状態の接触者へと FluMist が人-人伝播するリスクを評価したデータは存在しないため、CDC は、免疫不全患者と密接に接触する家族、医療関係者、およびその他の人には不活化イ

ンフルエンザワクチンを使用することも勧めている²⁹⁶。

Pneumocystis jirovecii（旧名 *Pneumocystis carinii*）の予防

P. jirovecii に対するトリメトプリム/スルファメトキサゾールの予防的投与は非常に有効である²⁹⁷。急性リンパ性白血病患者におけるこの予防的投与の有効性は複数の試験によって実証されており、骨髄移植レシピエントでも同様の結果が得られている。TMP/SMX には、重度 T 細胞障害の患者を悩ます他の感染性合併症（一般的細菌感染症、リステリア症、ノカルジア症、およびトキソプラズマ症など）に対する防御にもなるという潜在的利点がある。やや難しい質問であるが、（1）真に TMP/SMX 不耐性の患者にはどのような予防的投与方法を用いるべきか、および（2）急性白血病患者以外に *P. jirovecii* に対する予防を必要とするのはどんな患者か、といった問題がある。TMP/SMX の使用が望ましく、TMP/SMX 不耐性の患者では TMP/SMX 脱感作を考慮することができる。TMP/SMX の代替薬としてはダブソンおよびエアロゾル化ペンタミジンの 1 日 1 回投与が有効であると考えられているが、エアロゾル化ペンタミジンは同種移植レシピエントに予防的に使用した場合に劣ることがデータによって示唆されている²⁹⁸。アトバクオンは、TMP/SMX を忍容できない HIV 患者においてダブソンと同等の効果を示すようである。したがって、アトバクオンは予防が必要ながん患者のためのもう一つの代替薬となる²⁹⁹。

同種移植レシピエント、アテムツズマブ投与患者

（<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103948s50701bl.pdf>）、および急性リンパ性白血病患者には、PCP に対する予防薬を使用する（カテゴリー 1）。PCP 予防はテモゾロミドと放射線療法を同時に受けている患者にも勧められ、リンパ球減少症が回復するまで継続する（警告を参照）

（<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021029s012bl.pdf>）³⁵。一部の委員会委員は、次の患者への PCP 予防薬の投与を勧める（カテゴリー 2B）：1）フルダラビン治療およびその他の T 細胞枯渇薬（たとえばクラドリビン [2-CdA]）を投与されている患者；2）自家造血細胞移植レシピエント；および 3）集中的コルチコステロイド治療（たとえばプレドニゾン当量で 20 mg 以上を 1 日 1 回 4 週間以上）を受けている腫瘍性疾患患者³⁰⁰。

保護環境

高効率粒子空気（HEPA）フィルターろ過の使用はよくデザインされた臨床試験でバリデーションされているわけではないが、CDC は、同種移植レシピエントを HEPA フィルター付きの部屋に収容することを勧めている¹⁴。長期好中球減少症の非移植患者に HEPA ろ過を使用することも妥当である。HEPA ろ過の第一の利

益は、おそらくカビ感染症の予防と関連がある。ある後向き分析によると、アスペルギルス症が大発生している状況において HEPA フィルターは高度免疫不全の血液悪性疾患患者に防御的に働いた³⁰¹。感染症予防における層流空気流の価値は不明であり、一般には勧められない。

まとめ

がんの感染性合併症に関する前の NCCN ガイドラインは、主として発熱と好中球減少症に焦点を絞っていた。しかし、そのガイドラインは、好中球減少症および非好中球減少症の免疫不全のがん患者における感染症の予防と治療に対応できるよう、2007 年に改訂された。この「がん関連感染症の予防と治療」に関する NCCN ガイドラインは、以前の「発熱と好中球減少症」に取って代わるものである。

がん患者における好中球減少症および免疫抑制療法の感染性合併症の予防と治療は、これまでかなりの進歩を遂げてきた。患者の免疫不全を量的および定性的に認識し、病歴、身体検査、X 線検査、および検査室データと照らして特異的病原体に対するリスクを層別化することが不可欠である。抗シュードモナス性ベータラクタム剤の開発および好中球減少性発熱の発症時からの経験的抗細菌療法のルーチン使用は、細菌性感染症による死亡率を低下させた³⁰²。その一方で、強力な細胞傷害療法（たとえば急性白血病に対する治療）で治療される患者や同種幹細胞移植を受ける患者の増加に伴い、日和見ウイルスおよび真菌感染症がこれらの患者における重要な死亡原因となってきた。また、抗生物質耐性病原体の蔓延率の上昇は抗微生物療法を賢明に使用する臨床医に難問を投げかけている。感染の管理は予防的抗微生物薬投与のみに頼るべきものではなく、むしろ標準的感染防除措置を継続的に取り入れ、免疫不全患者と接触する医療関係者に注意深い手洗いを要求し続けることこそを重視すべきである。

NCCN がん関連感染症の予防と治療ガイドライン委員会に関する情報開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、顧問委員会委員、あるいは議長事務局への参加といった形で受けた財政的支援について開示を行った。委員会委員は、Amgen、Astellas Pharma、Berlex Laboratories、BioCryst Pharmaceuticals、BioPharma、Chimerix Inc.、Cubist Pharmaceuticals、Elan Corp.、Enzon Pharmaceuticals、Genzyme Pharmaceuticals、Merck & Co., Inc.、Pfizer, Inc.、Roche、Schering Plough Corp.、ViraCor Laboratories、ViroPharma Incorporated、および Wyeth 各社から支援を受けたことを明らかにした。業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、

いずれの委員についても、委員会審議への参加を許可できない理由となるほどの利害関係の衝突は存在しないと判断した。

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 KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(2):223-237.
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, Lumberras 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. 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.
15. Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89:374-377.
16. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50.

17. DiNubile MJ. Fever and neutropenia: still a challenge. *Contemp Intern Med* 1995;7(1):35-37, 41-45.
18. 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.
19. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
20. 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.
21. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-296.
22. Engelhard D, Elishoov H, Or R, et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:565-570.
23. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-264.
24. Rossetti F, Cesaro S, Putti MC, Zanesco L. High-dose cytosine arabinoside and viridans streptococcus sepsis in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:387-392.
25. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997;15:2254-2261.
26. Kalhs P, Kier P, Lechner K. Functional asplenia after bone marrow transplantation [letter]. *Ann Intern Med* 1990;113:805-806.
27. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, et al. Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Intern Med* 1992;117:466-469.
28. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment [see comments]. *Blood* 1993;82:1695-1700.
29. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1755-1762.
30. Buhles WC Jr., Mastre BJ, Tinker AJ, et al. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988 Jul-Aug;10 Suppl 3:S495-506.
31. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Infectious Diseases Working Party, German Society for Hematology and Oncology. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17(7):1051-1059. Epub 2006 Jan 12.
32. Crippa F, Holmberg L, Carter RA, et al. Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:281-289.
33. Winston DJ, Schiffman G, Wang DC, et al. Pneumococcal infections after

human bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1979;91:835-841.

34. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000;95:3683-3686.

35. Dykewicz CA; CDC; IDSA; ASBM. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-144. Epub 2001 Jun 14.

36. Meijer E, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Influence of cytomegalovirus seropositivity on outcome after T cell-depleted bone marrow transplantation: contrasting results between recipients of grafts from related and unrelated donors. *Clin Infect Dis* 2002;35:703-712.

37. 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.

38. Donawitz GR, Harman C, Pope T. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:701-704.

39. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, et al. 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;37:469-475.

40. 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.

41. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, et al. Respiratory syncytial virus infection

in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988;109:203-208.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-459.

47. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(5):338-348.

48. Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):176-189. Epub 2005 Dec 12.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group: Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-958.

54. 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.

55. Granowetter L, Wells H, Lange BJ. Ceftazidime with or without Vancomycin vs. Cephalothin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:165-170.

56. Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Ciin Pract* 1995;4[suppl3]:S136-144.

57. Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565-567.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201-1207.

63. 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.

64. McWhinney PH, Patel S, Whiley RA, et al. Activities of potential therapeutic and prophylactic antibiotics against blood culture isolates of viridans group streptococci from neutropenic patients receiving ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2493-2495.
65. Tunkell AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1524-1529.
66. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-389.
67. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:212-216.
68. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, et al. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:843-849.
69. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-142.
70. 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.
71. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003;14:795-801.
72. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42:597-607.
73. 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):1789-1797.
74. 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.
75. 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.
76. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665.
77. Raad II, 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;53:646-649.
78. Poutsika DD, Skiffington S, Miller KB, et al. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect* 2007;54(6):567-571. Epub 2006 Dec 26.
79. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
80. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of

hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-871.

81. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26:645-650.

82. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999;27:723-732.

83. Cooper MS, Stewart PM, Corticosteroid insufficiency in acutely ill Patients. N Engl J Med 2003;348:727-734.

84. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005;353(13):1332-1341.

85. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.

86. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; Researching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a global perspective (RESOLVE) study group. Drotrecogin alfa (activated) in children with Severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial. Lancet 2007;369(9564):836-843.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. Klastersky J. Supportive Care in Cancer. Abstracts of the 14th MASCC international Symposium 2001;10(4).

93. 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.

94. Karthaus M, Wolf HH, Kampfe D, et al. Ceftriaxone monotherapy in the treatment of low-risk febrile neutropenia. Chemotherapy 1998;44:343-354.

95. 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.

96. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. Clin Infect Dis 2004;39:S38-S43.

97. 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(1):309-316.

98. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med 1999;340:764-771.

99. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new “gold standard”. Clin Infect Dis 2003;37:415-425. Epub 2003 Jun 22.

100. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Correlates of acute renal failure in Patients receiving parenteral amphotericin B. Kidney Int 2001;60(4):1452-1459.

101. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. Clin Infect Dis. 2001;32(5):686-693. Epub 2001 Feb 21.

102. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Infect Dis 1999;29(6):1402-1407.

103. 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.

104. 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, multicenter, prospective and randomized clinical trial. Eur J Cancer 1996;32A:814-820.

105. 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.

106. 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.

107. Walsh TJ, Teppler 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):1391-1402.

108. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Miconazole versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004;39(10):1407-1416.

109. van Burik JA. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. Curr Opin Infect Dis 2005;18(6):479-483 .

110. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-359.

111. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. Clin Infect Dis 2007;44(3):402-409. Epub 2007 Jan 2.

112. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2005;40:1762-1769.

113. Foy PC, Van Burik JA, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):440-443. Epub 2007 Feb 1.
114. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-1727.
115. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-1250.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: diagnosis, Antimicrobial therapy, and management of complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, And Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-e434e.
124. 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;96:265-269.
125. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
126. 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.
127. 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.

128. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-560.

129. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134.

130. 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.

131. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167-184.

132. 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.

133. 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.

134. 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.

135. Paganini H, Rodriguez-Briehscke T, Zubizarreta P, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer*

2001;91:1563-1567.

136. 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;42:1255-1258.

137. 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 non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-1228.

138. 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;191:1350-1360.

139. 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.

140. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.

141. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:786-791.

142. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.

143. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.

144. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-1590.
145. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):549-557.
146. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145(10):758-764.
147. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):222-227. Epub 2007 Jun 4.
148. Song HK, Kreisel D, Canter R, et al. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-982.
149. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):1-8.
150. Veenstra DL, Saint S, Saha S, et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA* 1999;281(3):261-267.
151. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;282(6):554-560.
152. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8):570-580.
153. Pittet D, Walder B, Tramer 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. *ICHE2002*;23:748-756.
154. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):474-484. Epub 2006 Jul 11.
155. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(12):759-769.
156. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-1077.
157. 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.
158. 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):4835-4837.
159. 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.

160. 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):105-109.

161. 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.

162. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-S72.

163. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.

164. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-379. Epub 2006 Dec 29.

165. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group [see comments]. *N Engl J Med* 1990;323:1451-1457.

166. Nguyen Q, Estey E, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001;32:539-545.

167. 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;39:199-205. Epub 2004 Jun 28.

168. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-d-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-659.

169. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007;131:1173-1180.

170. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-166.

171. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-357.

172. 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;190:641-649. Epub 2004 Jul 1.

173. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-1906.

174. 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;42:4744-4748.

175. 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;349:2366-2367.

176. Mennink-Kersten MA, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-d-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. N Engl J Med 2006;354:2834-2835.

177. Ogawa M, Hori H, Niiguchi S, et al. False-positive plasma (1->3)-beta-D-glucan test following immunoglobulin product replacement in an adult bone marrow recipient. Int J Hematol 2004;80:97-98.

178. Masur H, Gill VJ, Ognibene FP, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia by induced sputum technique in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1988;109:755-756.

179. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. Ann Intern Med 1992;117:415-431.

180. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. Semin Respir Infect 1992;7:81-95.

181. Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. Transplantation 2007;83(10):1330-1336.

182. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol 2007;45(6):1759-1765.

183. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 Nov 1;39(9):1267-1284. Epub 2004 Oct 6.

184. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239-244.

185. 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.

186. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet 2005;366:1435-1442.

187. 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.

188. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. Lancet 2007;369(9572):1519-1527.

189. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007;45(7):883-893. Epub 2007 Aug 29.

190. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007;356(24):2472-2482.

191. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005;106:2641-2645.

192. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-615.
193. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-366. Epub 2002 Ju1 25.
194. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005;40:Suppl 6: S392-S400.
195. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289-1297. Epub 2007 Apr 9.
196. 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;39:1563-1571. Epub 2004 Nov 9.
197. Dennis CG, Greco WR, Brun Y, et al. Effect of amphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47phox^{-/-} mouse model of chronic granulomatous disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:422-427.
198. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2564-2568.
199. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003;187:1834-1843.
200. Luque JC, Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of micafungin alone or in combination against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1452-1455.
201. Chandrasekar PH, Cutright JL, Manavathu EK. Efficacy of voriconazole plus amphotericin B or micafungin in a guinea-pig model of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:925-928.
202. Sivak O, Bartlett K, Risovic V, et al. Assessing the antifungal activity and toxicity profile of amphotericin B lipid complex (ABLC; Abelcet) in combination with caspofungin in experimental systemic aspergillosis. *J Pharm Sci* 2004;93:1382-1389.
203. Graybill JR, Bocanegra R, Gonzalez GM, Najvar LK. Combination antifungal therapy of murine aspergillosis: liposomal amphotericin B and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:656-662.
204. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003;97:1025-1032.
205. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292-299.
206. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802. Epub 2004 Aug 27.
207. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative

study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006;107:2888-2897.

208. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006;53(5):337-349. Epub 2006 May 6.

209. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1726-1734. Epub 2006 May 8.

210. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126-133.

211. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:745-755.

212. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42:1398-1403.

213. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12. Epub 2006 Nov 28.

214. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-746. Epub 2004 Aug 13.

215. 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):950-952.

216. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-917.

217. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851-856.

218. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):e61-65. Epub 2006 Feb 21. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2006;43(10):1376.

219. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1237-1242. Epub 2004 Apr 15.

220. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.

221. Kontoyiannis DP, Bodey GP, Hanna H, et al. Outcome determinants of fusariosis in a tertiary care cancer center: the impact of neutrophil recovery. *Leuk Lymphoma* 2004;45:139-141.

222. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:48-66.

223. Jahagirdar BN, Morrison VA. Emerging fungal pathogens in patients with

hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002;17:113-120.

224. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-1131.

225. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005;40:Suppl 6:S401-408.

226. 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.

227. 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.

228. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-1306.

229. 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.

230. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-1187.

231. Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1988;84:847-854.

232. 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.

233. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-995.

234. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-998.

235. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-987.

236. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile*-what does it mean? *N Engl J Med* 2005;353:2503-2505.

237. Cook PP, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2006;64(4):348-351. *Epub* 2006 Oct 12.

238. British Committee for Standards in Haematology Guideline 2001; update of guidelines initially published in 1996:

<http://www.bmj.com/cgi/eletters/312/7028/430#EL1>)

239. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434.

240. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine- breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(2):69-77.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled 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.
245. 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.
246. 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.
247. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112(5):380-385.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is impacted by azole antifungals. *Blood* 2004;103(4):1557-1559.
252. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42:1179-1186.
253. Bohme A, Just-Nubling G, Bergmann L, et al. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(6):953-961.
254. Weinberger M, Elattar I, Marshall D, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death.

Medicine (Baltimore) 1992;71:24-43.

255. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-347.

256. 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.

257. 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.

258. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494-503.

259. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980;142:338-346.

260. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983;99:773-776.

261. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805.

262. Tong Y, Qian J, Li Y, et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients. *Am J Hematol* 2007;82(5):403-404.

263. Varettoni M, Vassallo C, Borroni G, et al. Late onset of bortezomib-associated

cutaneous reaction following herpes zoster. *Ann Hematol* 2007;86:301-302.

264. Prentice HG, Kho P. Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:135-142.

265. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;343:749-753.

266. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:70-75.

267. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056.

268. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159-1164.

269. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:635-640.

270. Ayala E, Greene J, Sandin R, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:851-856.

271. van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:693-698.
272. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006;107:3002-3008.
273. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28(3):618-623.
274. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101:407-414.
275. Hakki M, Riddell SR, Storek J, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood* 2003;102(8):3060-3067. Epub 2003 Jul 3.
276. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;99:1978-1985.
277. Gratama JW, van Esser JW, Lamers CH, et al. Tetramer-based quantification of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T lymphocytes in T-cell-depleted stem cell grafts and after transplantation may identify patients at risk for progressive CMV infection. *Blood* 2001;98:1358-1364.
278. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis Bs-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934.
279. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312(5):270-276.
280. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66(5):616-619.
281. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36(3):702-709.
282. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115(1):58-62.
283. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(8):737-746.
284. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR15):1-48.
285. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977;87(5):552-557.
286. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients

with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12(3):143-154.

287. 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.

288. Ljungman P. Respiratory virus infections in stem cell transplant patients: The European experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;[7 suppl]:5S-7S.

289. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: The Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997;102:27-30.

290. Feldman S, Webster RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer: 20 cases. *Cancer* 1977;39:350-353.

291. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *Journal of Pediatrics* 1989;115:33-39.

292. 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.

293. 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.

294. 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.

295. Department of Health, UK. Summary of flu immunization policy. Key points about flu immunization policy in England.

(http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Flu/FluGENERALINFORMATION/DH_4001688) (Accessed November 30, 2007).

296. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, et al; 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 Recomm Rep* 2003;52(RR-13):1-8.

297. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316:1627-1632.

298. 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.

299. 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.

300. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients with neoplastic disease. *Semin Respir Infect* 1992;7(2):114-121.

301. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:525-531.

302. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with

carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.
N Engl J Med 1971;284:1061-1065.