

2013/4/21 Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 発熱性好中球減少症に対する マネジメント

日本医科大学武蔵小杉病院  
腫瘍内科  
勝俣範之

nkatsuma@nms.ac.jp

2013/4/21 Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 本日のトピック

- ・発熱性好中球減少とは？
- ・発熱性好中球減少の対処の実際
- ・G-CSFの使い方

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## オンコジストの腕のみせどころ

- ・むやみに化学療法の投与量を減らさない
- ・副作用に対して、最大限の対策をし、患者の生活の質を保つ
- ・無駄な入院治療をしない

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 抗がん剤投与量(減量)と生命予後

乳がん患者における術後補助療法(CMF療法)の抗がん剤投与量と生命予後との関連

推奨用量に対する割合  
 Control (n=179)  
 <65% (n=71)  
 ≥65% (n=94)

無再発生存率 (%) 全生存率 (%)

乳房切除後の期間 (年) 乳房切除後の期間 (年)

Bonadonna G et al. N Engl J Med, 332 : 901-906, 1995

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 抗がん剤の平均RDIと生命予後

びまん性大細胞型リンパ腫患者に対する初回CHOP療法におけるCPA, ADMおよびVCRの平均RDIと生命予後との関連

平均RDI > 中央値  
 平均RDI < 中央値  
 平均RDI中央値 = 0.83 (n=95)

log-rank test  
 p < 0.0001

生存率 (%)

RDI(Relative Dose Intensity: 相対用量強度)

Epelbaum R, et al. Cancer 1990; 66: 1124-1129

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 乳がん術後補助化学療法減量規準 (ECOG1199の例)

NEJM 358:16, 2008

以下のイベントが起こった場合、次コースから、25% 減量して投与する。

- ・発熱性好中球減少  
合併症、Grade3/4感染症がない場合、G-CSFを併用しながら、減量せずともよい
- ・血小板数 nadir < 40,000/mm<sup>3</sup>で、出血傾向を伴う
- ・血小板数 nadir < 20,000/mm<sup>3</sup>

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### クリニカルシナリオ1

- 57才 女性
- 卵巣癌術後患者(Stage IIIC 残存腫瘍径<1cm)で、化学療法TC(Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/CBDCA AUC6, q21days)を開始した。
- 12日目に電話があり、**39°Cの発熱**があるという、すぐに来院してもらい、採血をしたところ、WBC 1300, **ANC 200**であった。患者さんは全く無症状でPS0、普通に食事摂れる状況である。

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### あなたはこの患者さんにどんな処置をしますか？ (複数選択可)

1. 即入院、抗菌剤 セフトリアム6g/日開始
2. 即入院、抗菌剤 セフェピム 4g/日開始
3. 即入院、抗菌剤 セフェピム 6g/日開始
4. G-CSF 皮下注射を開始。
5. 外来でシプロキササン1200mg(6錠)+オーグメンチン1500mg(6錠)投与
6. その他

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia: FN)とは？

- FNの定義<sup>1</sup>:
  - 好中球数<1,000/mm<sup>3</sup>, 発熱 > 38.3°C (1回以上)
  - 好中球数<1,000/mm<sup>3</sup>, 発熱 ≥ 38.0°C (1時間以上持続)
- がん化学療法の副作用の中で死亡率が最も高い(1~10%)
- 発生頻度は、化学療法レジメン、がんの種類<sup>2</sup>、リスクファクター<sup>3,4</sup>により異なる

<sup>1</sup>Common Toxicity Criteria for Adverse Effects Version 4.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010  
<sup>2</sup>Boyle P, et al. *J Clin Oncol*. 2004;22(suppl 14):886S. Abstract 9706  
<sup>3</sup>Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205  
<sup>4</sup>Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2010; 47:8-32

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### NeutropeniaとInfectionの発症率

Number of Circulating Neutrophils (mm <sup>3</sup> )	Infectious Episodes (%)
<100	~45
100-500	~25
500-1000	~15
>1000	~10

Bodey et al. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-340.

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### NeutropeniaとInfectionの発症率

ANC (/mm <sup>3</sup> )	Serious Infection (%) (duration of neutropenia in weeks)		
	1<	≥1	≥2
≥2000		12	
<2000		2	
<1500		5	
<1000		10	30
<500	3-10	19	
<100	28	50	72

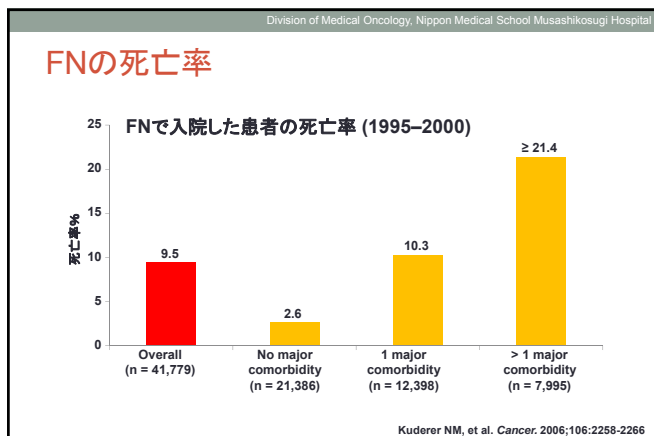
Ann Intern Med 64:328, 1966

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FNのリスクファクター

- 年齢>65歳<sup>1,2</sup>
- PS低下<sup>1,2</sup>
- 進行がん<sup>1,2</sup>
- 重症合併症<sup>2</sup>
- 腫瘍の骨髄浸潤<sup>2</sup>
- 女性<sup>1</sup>
- Hb < 12 g/dL<sup>1</sup>
- 低栄養状態<sup>1,2</sup>
- 化学療法放射線同時併用<sup>2</sup>
- FNの既往<sup>1,2</sup>
- 開放創、感染症の合併<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2010; 47:8-32  
<sup>2</sup>Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205



Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 発熱性好中球減少は感染症？

- 微生物学的に確認された感染症: 25%
- 臨床的に確認された感染症: 25%
- 感染巣不明: 40%
- 非感染性 (腫瘍熱、薬剤熱など): 10%

Clinical Infectious Disease; 25: 551, 1997

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN) に対する不適切な処置による死亡例

- 60代男性 胃がん
- 合併症なし
- 併用化学療法投与後、11日目に38.5℃発熱
- WBC 600, Hb 7.0, PLT 4万
- セフトリアム、G-CSF 2μ/kg 投与
- 3日後にDIC、敗血症で死亡

某製薬企業のパフレットより

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 主要な化学療法とFebrile neutropeniaの頻度

がん種	レジメン	ANC < 500(%)	FN (%)	死亡率 (%)
急性白血病	DNR/Ara-C	93	64	12
胚細胞腫瘍	VIP	60		2.8
胚細胞腫瘍	BEP	34		2
膀胱がん	M-VAC	65	14	2.5
膀胱がん	GC	30	2	1
悪性リンパ腫	DHAP	53	48	11
悪性リンパ腫	ESHAP		30	4.1
悪性リンパ腫	R-CHOP	58	18	0
肉腫	MAID	79		3.5

JCO 24:3187, 2006

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 主要な化学療法とFebrile neutropeniaの頻度 (2)

がん種	レジメン	ANC < 500(%)	FN (%)	死亡率 (%)
乳がん	AC	62	10	0
乳がん	FEC100	90	3	0
乳がん	AC→T	43	6	0
大腸がん	FOLFOX4	17	6	0
大腸がん	FOLFIRI	29	9.3	<1
頭頸部がん	DCF	95	19	0
肺がん	Cis/PTX	57	16	2
肺がん	Cis/Gem	39	4	1
卵巣がん	CBDCA/PTX	72	4	0

JCO 24:3187, 2006

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FN患者の起因菌

---

**Gram-positive**

- Coagulase-negative staphylococci
- Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains
- Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains
- Viridans group streptococci
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes

**Gram-negative**

- Escherichia coli
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp
- Pseudomonas aeruginosa
- Citrobacter spp
- Acinetobacter spp
- Stenotrophomonas maltophilia

---

Clin Infect Dis 2003; 36:1103

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## FN患者の起因菌

---

**Fungi** 好中球減少が遷延した場合に起こりやすい  
Candida spp (カテーテル感染に多い)  
Aspergillus spp  
その他

**Viruses** 免疫不全、BMTを受けた患者など  
Herpes simplex virus 1,2  
Varicella zoster virus  
Cytomegalovirus  
Human herpesvirus 6  
Respiratory syncytial virus

---

*Clin Infect Dis 2003; 36:1103*

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## FNの対処法:ガイドラインの利用

- IDSA (Infectious Diseases Society of America)
  - 1997 Clin Infect Dis 25:551, 1997
  - 2002 Clin Infect Dis 34:730, 2002
  - 2010 Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011
- NCCN (National Comprehensive Cancer network)
  - Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 推奨度とエビデンスの質

---

**推奨度**


A	推奨する十分な良いエビデンスがある
B	推奨する十分な中等度のエビデンスがある
C	エビデンスがなく推奨しない

**エビデンスレベル**

I	1つ以上のランダム化比較試験
II	1つ以上の非ランダム化比較試験
III	権威者の意見、経験、エキスパート委員会の報告

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン



日本臨床腫瘍学会  
2012年

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## FN患者の評価

- 病歴
  - 合併症
  - 最後の化学療法の日
  - 感染歴
  - 内服薬など
- 身体所見
  - カテーテルの有無
  - 皮膚のチェック
  - 肺、副鼻腔チェック
  - 口腔、咽頭、腹部、肛門のチェック

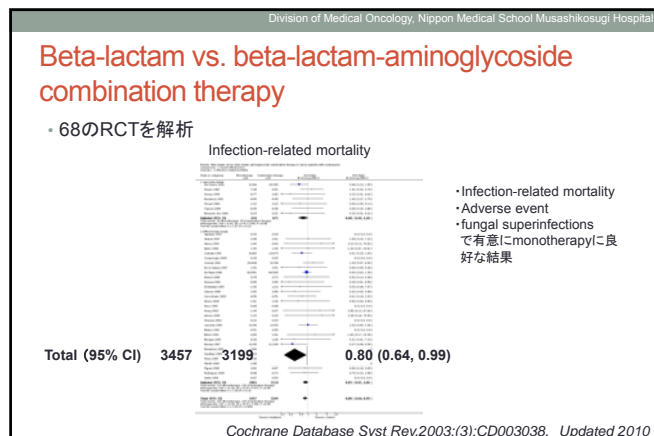
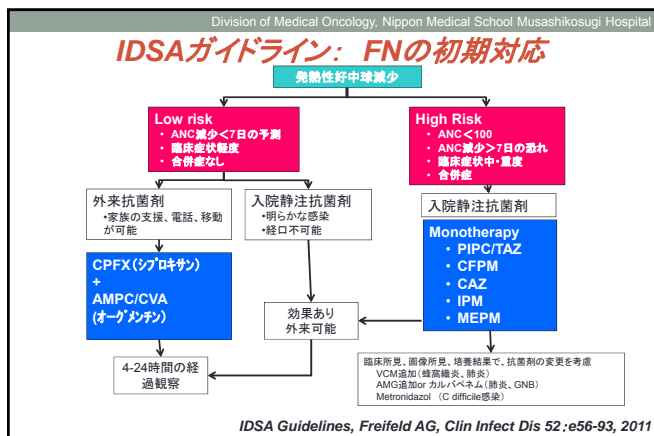
*IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011*

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

## FN患者の評価(2)

- 検査
  - CBC、白血球分画、生化学(Cr, UN, 電解質, 肝酵素, T-Bil) (A-III)
  - 血液培養 2セット (1セット2ボトル) (A-III)
    - 1末梢血+1カテーテル(カテーテルを留置している場合)
    - 2末梢血(別な部位より)
  - 胸部XP、胸部CT、尿検査など(症状がある場合)
  - 各種培養(症状があれば) (A-III)
    - 痰、便、皮膚、カテーテル、ウイルス培養(口腔、咽頭)

*IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011*



Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### Low-Risk FNの定義

臨床的診断基準

- 外来患者
- 標準的化学療法
- 固形がん
- 好中球減少期間の予想 ≤ 7日
- 合併症が少ない

Rolston K. Clin Infect dis 1999;29:515

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### Low-Risk FNの定義 MASCC risk-index (B-I)

特性	Score
臨床症状の経過が良好	
無症状	5
症状が軽度	5
症状が中等度	3
血圧低下がないこと	5
COPD(慢性閉塞性肺疾患)なし	4
固形癌であるか真菌感染症なし	4
脱水症状なし	3
発熱時に外来管理	3
年齢<60歳	2

合計21点以上で、低リスク

Klastersky J. J Clin Oncol 2000; 18:3038

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FN患者のリスク評価 (A-II)

- High risk**
  - 好中球減少 ≤ 100/mm<sup>3</sup>
  - 好中球減少 > 7日の予想  
and/or  
合併症(血圧低下、肺炎、腹痛、神経学的変化)
- Low risk**
  - 好中球減少 ≤ 7日の予想  
or  
合併症がない、経口摂取可能

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 高リスクFNに対する治療に対する注意点

- 内科的エマージェンシーであり、迅速にエンピリック抗菌薬を Full dose で開始する
- 治療開始が遅れると70%まで死亡率が上昇する (NEJM 1971;284:1061)
- 緑膿菌をカバーする広域スペクトラムを持つ抗菌剤を選択
- 施設の最近の培養結果を参考にする

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 高リスクFNIに対する初回抗菌薬

- Piperacillin-tazobactam 4.5g q6h A-I
- Imipenem 0.5g q6h
- Meropenem 1g q8h
- Ceftazidime 2g q8h
- Cefepime 2g q8h

- + Aminoglycoside (低血圧、意識障害などがある場合) B-III
- + Vancomycin (カテーテル感染、皮膚感染、ショック状態などがある場合)

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FNIに対する抗生物質の使い方

抗生物質名	標準量	日本保険適応量
CFPM (cefepime:マキシベーム)	2g q8h	(4g/日)
CAZ (ceftazidime:モダシン)	2g q8h	(4g/日)
IPM (Imipenem:チエナム)	0.5g q6h	(2g/日)
MEPM (meropenem:メロベン)	1g q8h	(3g/日)
AMK (amikacin:アミカシン)	15mg/kg/d	(400mg/日)
VCM (vancomycin:バンコマイシン)	1g q12h	(2g/日)
PIPC (piperacillin:ペントシリン)	4g q6h	(8g/日)
PIPC-Tazobactam (タゾシン)	4.5g q6h	(18g/日)
CPFX (ciprofloxacin:シプロキサ)	1500mg/d	(600mg/日)
Amoxicillin-clavulanate(オグメンチン)	1875mg/d	(1000mg/日)

 **日本での保険適応量は標準量より圧倒的に少ない容量!!**

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 発熱性好中球数減少症に対する Imipenem vs. 第二世代セフェムのRCT

RANDOMIZE

FN患者 n=91

Imipenem (チエナム®) (n=75)	3日後効果 59%	有熱期間 4日間
Cefroxime (第二世代セフェム) + Tobramycin (n=68)	3日後効果 40%	有熱期間 7日間

P<0.05 P<0.04

Scand J Infect Dis. 1994;26(5):585

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FNIに対するCefepime

- 57のFNIに対するRCTのメタアナリシスで、Cefepimeが他の抗菌剤に比べて、死亡率が高かった (risk ratio 1.26 [95% CI 1.08-1.49]. Lancet Infect Dis 2007;7(5):338)
- その後、FDAが行った患者個別データを含む88のRCTのメタアナリシスでは、Cefepimeが死亡率を高くすることのエビデンスは得られなかった (Clin Infect Dis. 2010; 51(4):381)

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 抗真菌剤の使い方

- 適応
  - 初期抗菌剤後(4-7日後)発熱が持続し、7日以上好中球減少が続くと予想される場合
  - 臨床的に不安定で、真菌感染が疑われる場合
- 抗真菌剤
  - amphotericin B (ファンギゾン®), voriconazole (バイフェンド®), itraconazole (イトリゾール®), caspofungin (カンサイダス®), anidulafungin
  - fluconazoleは勧められない

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### Fluconazoleの予防投与の有効性

- 16のRCTのメタアナリシス Kanda et al, Cancer; 89:1611, 2000
- 真菌感染による死亡
  - 0.45 (95% CI, 0.29-0.72) 全患者
  - 0.91 (95% CI, 0.30-2.82) non BMT患者 有意差なし!
- 全身真菌感染発症
  - 0.42 (95% CI, 0.31-0.57) 全患者
  - 0.85; 95% CI, 0.47-1.55) non BMT患者 有意差なし!

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 低リスクFNに対する初回抗菌薬

経口抗菌剤  
 ・ Ciprofloxacin + amoxicillin-clavulanate  
 ・ Levofloxacin  
 ・ Ciprofloxacin  
 ・ Ciprofloxacin + clindamycin

静注抗菌剤  
 ・ Ceftriaxone 2g + amikacin 20mg/kg 1日1回  
 ・ その他 high risk抗菌剤と同じもの

A-I  
B-III

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### Low riskの発熱性好中球数減少症に対する 経口抗生物質 vs. 静注抗生物質のRCT

Low-risk 菌形腫瘍 血液腫瘍 n=353

RANDOMIZE

経口抗生物質 (n=177)  
Ciprofloxacin (シプロフロキサシン)150mg/d + Amoxicillin-clavulanate (オーグメンチン) 1875mg/d

静注抗生物質 (n=176)  
Ceftriaxone (ロセフィン) 2g/d + Amikacin (アミカシン) 20mg/kg/d

評価  
・抗生物質変更割合  
・感染症発症率

有意差なし

NEJM 341:312,1999

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 低リスクFNに対する初回抗菌薬

注意点  
 Ciprofloxacin + amoxicillin-clavulanate投与量  
 ・ 海外 シプロフロキサシン1錠**250~750mg**, オーグメンチン1錠 250mg (amoxicillin 250mg, **clavulanate 62.5 mg** 含有)  
 処方例:  
 シプロフロキサシン1500mg~2250mg  
 オーグメンチン1500mg~1875mg

・ 日本 シプロフロキサシン1錠**200mg**, オーグメンチン1錠250mg (amoxicillin 250mg, **clavulanate 125 mg** 含有)  
 処方例:  
 シプロフロキサシン1200~1800mg (**6~9錠分三**)  
 オーグメンチン1500mg (**6錠分三**)

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FN患者の外来治療を安全に遂行するための要件

- ・ 24時間対応施設(救急外来、検査部門、画像診断部門)
- ・ 施設で培養結果の感受性データを所有している
- ・ 慎重な患者選択
- ・ 適切な抗菌剤選択
- ・ 外来での頻回のモニタリング
- ・ 患者、家族への教育
- ・ 移動、連絡手段が確保されている
- ・ 24時間対応のマネジメントチーム体制

Rolston K. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 4:S246.

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 低リスクFN患者に対する電話モニタリングの有用性

対象: 国立がん研究センター中央病院にて、乳がんの化学療法を受け、低リスク発熱性好中球減少をきたした30名の患者

方法: シプロフロキサシン1200mg投与 電話でのモニタリング施行

結果: 27/30(90%)の患者は、G-CSFも使用せず、経口抗菌剤のみで改善。3名の患者のみ静注抗菌剤に変更

Support Care Cancer. 2007;15(3):287

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 初期治療開始後 2-4 日後の評価

High Risk

・発熱持続  
・臨床的に安定

・解熱  
・培養陰性

感染

抗菌剤変更しない 感染巣の評価

抗菌剤を ANC>500になるまで継続

培養結果/感染巣に応じて、治療変更

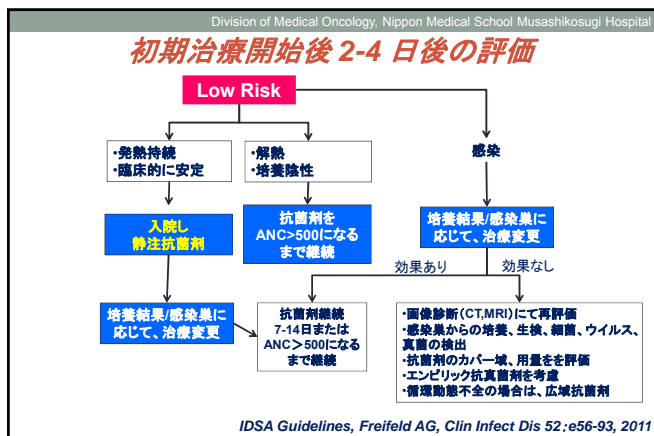
効果あり

効果なし

抗菌剤継続 7-14日または ANC>500になるまで継続

・画像診断(CT,MRI)にて再評価  
・感染巣からの培養、生検、細菌、ウイルス、真菌の検出  
・抗菌剤のカバー域、用量を評価  
・エンピリック抗真菌剤を考慮  
・循環動態不全の場合は、広域抗菌剤

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011



Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### カテーテル感染の診断と治療

**診断**

- CVラインと末梢ラインの両方からの培養陽性
- CVラインの培養陽性が末梢ライン培養陽性よりも2時間以上 (Differential time to positivity: DTP)の場合 (A-II)

**治療**

- カテーテルを抜去+全身抗菌剤を14日以上投与: S. aureus, P. aeruginosa, fungi, mycobacteria感染、トンネル感染、ポート部位感染、心内膜炎、血圧低下を伴う敗血症、抗菌剤開始後72時間以上の持続する発熱 (A-II)
- coagulase-negative ブドウ球菌 (表皮ブドウ球菌など) 感染の場合は、カテーテルを残したまま、抗菌剤投与でよい (B-III)

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### クリニカルシナリオ1

- 57才 女性
- 卵巣癌術後患者(Stage IIIC 残存腫瘍径<1cm)で、化学療法 TCを選択、Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/CBDCA AUC6を開始した。12日目に採血をしたところ、
- WBC 1300, ANC 200であった。発熱もなく、患者さんは全く無症状でPSO。普通に食事も摂れる状況である。

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### この患者さんにどんな処置をしますか？

- G-CSF皮下注のみ
- G-CSF皮下注+予防的抗菌剤開始
- G-CSF皮下注+発熱時の抗菌剤処方
- 予防的抗菌剤開始のみ
- 経過観察(発熱時の抗菌剤処方)
- 入院して経過観察

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### FNを予防するには？

- G-CSFはどういった場合に必要なのか？
- 予防的抗菌剤は必要か？

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### G-CSFの使い方

- 予防的投与(好中球が減る前から投与)
- 治療的投与(好中球が減ってから投与)



Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 好中球減少患者に対する G-CSFの適応

- 予防的投与は、発熱性好中球減少20%以上が予想される患者に推奨 (A-II)
- 発熱性好中球減少に対して、一般的には推奨されない (B-II)

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 造血因子製剤の使用に関するガイドライン(ASCO 2006 updated)

**一次的予防投与**  
特別な環境(高リスク、治癒を目指す強い化学療法を行う場合など)のある場合を除いては、**20%以上の確率で発熱性好中球減少**が予想される化学療法を行う場合に推奨

**二次的予防投与**  
先行する化学療法により発熱性好中球減少が出現し、遷延する好中球減少が化学療法施行の妨げとなる場合に推奨

**治療的投与**  
無熱患者: **CSFの投与はルーチンに行わない**  
有熱患者: 抗菌剤と併用して、**CSFの投与はルーチンに行わない**。  
しかし高リスクの場合は考慮する。

J Clin Oncol 24 (19), 2006

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### The Top Five List for Oncology

1. PS3-4、前治療に効果が得られず、臨床試験への候補にならないような固形がん患者に対する積極的治療をすべきでない
2. 転移のリスクが低い早期前立腺がん患者に、PET、CT、骨シンチの検査をすべきでない
3. 転移のリスクが低い早期乳がん患者に、PET、CT、骨シンチの検査をすべきでない
4. 乳がん術後で症状のない患者に、PET、CT、骨シンチ、腫瘍マーカーの検査を再発検索にすべきでない
5. **発熱性好中球減少症のリスクが20%未満患者へのG-CSFの投与をすべきでない**

J Clin Oncol. 2012; 30(14):1715-24

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### G-CSFの過剰投与の実態

Taxol/CBDCA 療法中のG-CSF使用頻度

施設	患者数 (n)	G-CSF使用 (人数, 割合)	G-CSF未使用 (人数, 割合)
国立がんセンター中央病院	64	8 (12.5%)	56 (87.5%)
その他の施設	567	70 (12.3%)	497 (87.7%)

FN率 9.1%  
Grade3,4 好中球減少 89.8%

(JGOG3016, Lancet 2009; 374: 1331のデータより)

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 卵巣がんTC療法の支持療法

- 卵巣がん初回化学療法として、38名にTC療法 (Palitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, Carboplatin AUC 6 q21 days)を施行。ルーチンの来院は、化学療法投与day 1のみ。
- 4名(10%)がlow risk FNを発症、経口抗菌剤のみで軽快
- G-CSF投与 0名

Ayaka Iura, Noriyuki Katsumata, Int J Gynaecol Obstet. 2009 105(3):261-2.

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 化学療法後の発熱のない好中球減少患者への G-CSF投与の臨床試験

N Engl J Med 1997; 336:1776-1780

固形がんリンパ腫  
ANC<500  
発熱なし  
138 pts

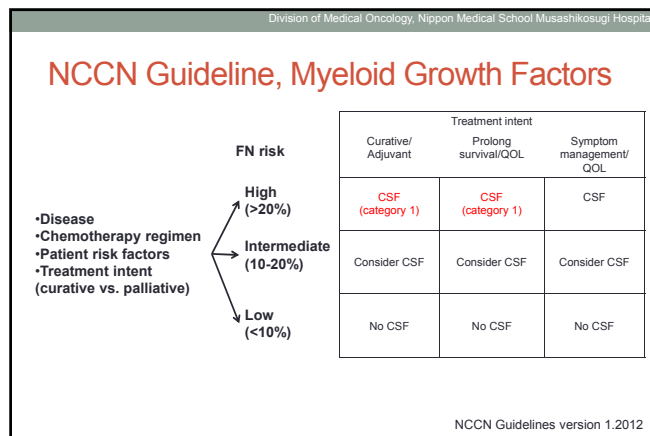
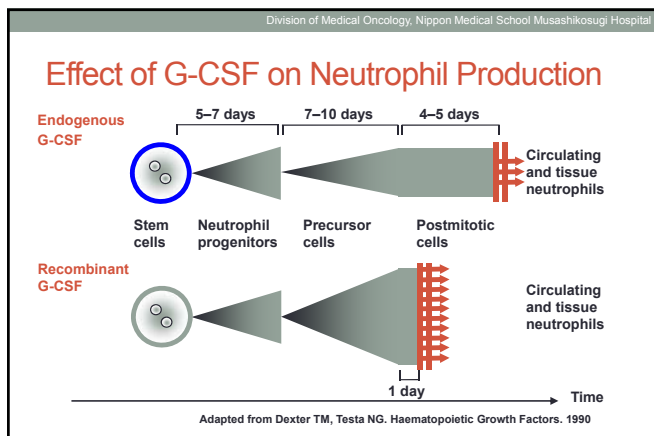
R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

**G-CSF 5ug/kg SC** 7% / 11%

**プラセーボ SC** 7% / 13%

感染症/入院率

有意差なし



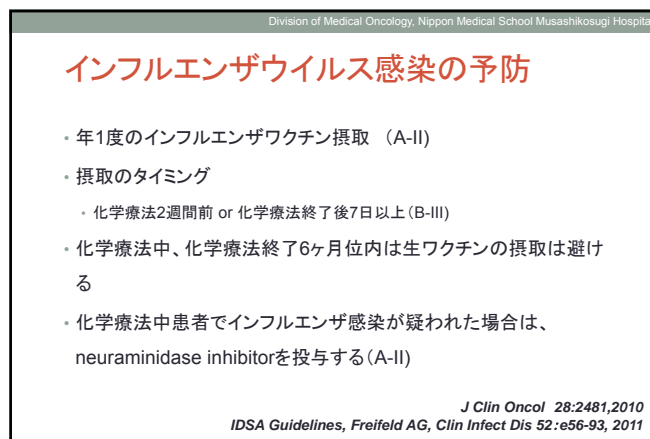
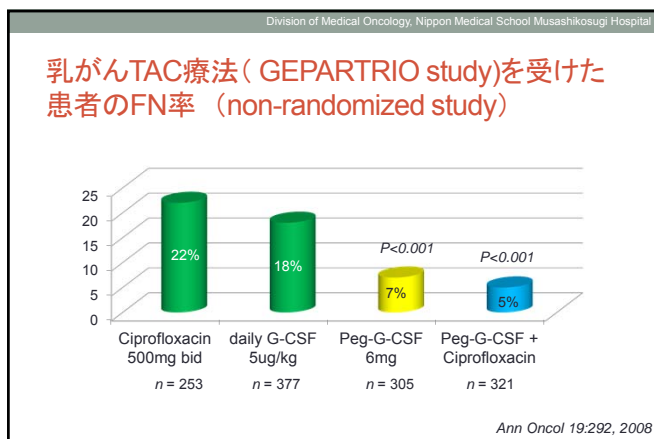
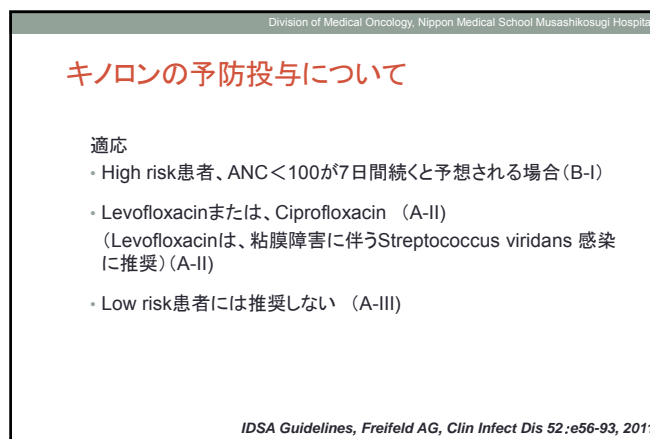
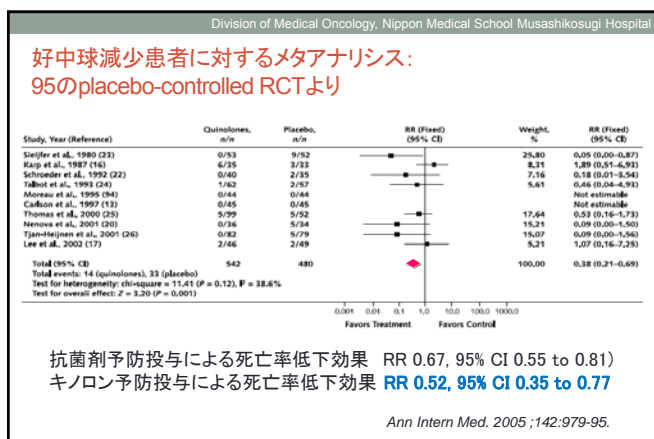
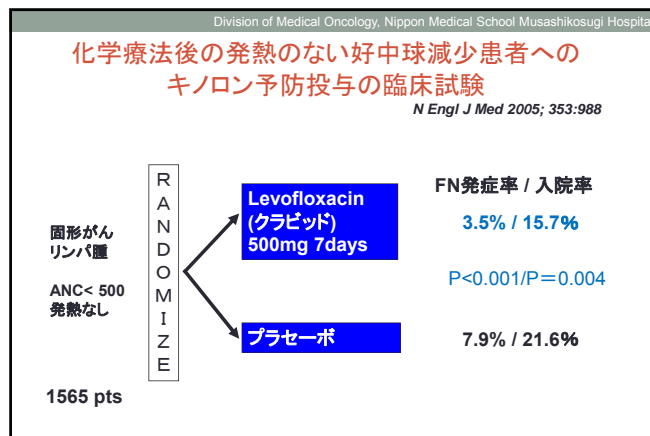
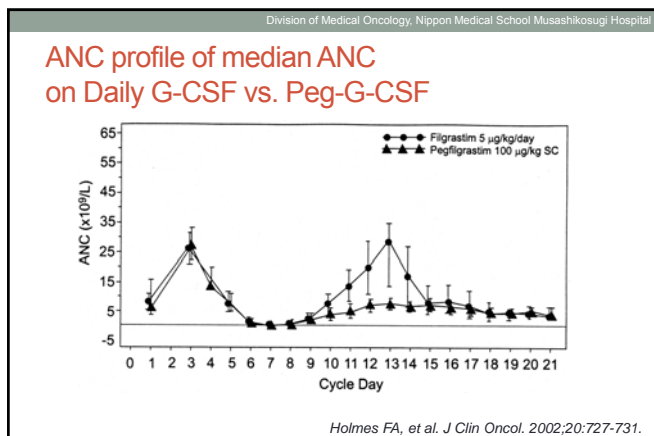
- ### Chemotherapy regimens with high risk FN (>20%)
- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Bladder cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>MVAC</li> </ul> </li> <li>Breast cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>docetaxel</li> <li>dose-dense AC→T</li> <li>AT</li> <li>TAC</li> </ul> </li> <li>Esophageal cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>DCF</li> </ul> </li> <li>Hodgkin lymphoma                     <ul style="list-style-type: none"> <li>BEACOPP</li> </ul> </li> <li>Kidney cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>doxorubicin/gemcitabine</li> </ul> </li> <li>NHL                     <ul style="list-style-type: none"> <li>CFAR</li> <li>ICE</li> <li>RICE</li> <li>CHOP-14</li> <li>MINE</li> <li>DHAP</li> <li>ESHAP</li> <li>Hyper CVAD</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Melanoma                     <ul style="list-style-type: none"> <li>dacarbazine-based regimen</li> </ul> </li> <li>Multiple Myeloma                     <ul style="list-style-type: none"> <li>modified Hyper CVAD</li> </ul> </li> <li>MDS                     <ul style="list-style-type: none"> <li>antithymocyte globulin, rabbit/cyclosporine</li> </ul> </li> <li>declitabine</li> <li>Ovarian cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>topotecan</li> </ul> </li> <li>paclitaxel</li> <li>docetaxel</li> <li>Sarcoma                     <ul style="list-style-type: none"> <li>MAID</li> <li>doxorubicine</li> </ul> </li> <li>Small cell lung cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>topotecan</li> </ul> </li> <li>Testicular cancer                     <ul style="list-style-type: none"> <li>VelP</li> <li>VIP</li> <li>BEP</li> <li>TIP</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|
- NCCN Guidelines version 1.2012

- ### CSF使用が考慮される高リスク患者
- |  |  |
|--|--|
| <p>予防投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>65歳以上</li> <li>PS低下</li> <li>FNの既往</li> <li>放射線同時併用化学療法</li> <li>骨髄浸潤</li> <li>低栄養状態</li> <li>開放創、感染症を伴う</li> <li>合併症を伴う進行がん</li> </ul> | <p>治療投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC&lt;100が10日以上続くと予想</li> <li>65歳以上</li> <li>原発巣がコントロールされていない</li> <li>肺炎</li> <li>血圧低下+多臓器不全(敗血症)</li> <li>深部真菌症</li> <li><b>発熱時入院している</b></li> </ul> |
|--|--|
- ASCOガイドライン2006, J Clin Oncol 24 (19), 2006

- ### G-CSF投与期間、用量
- G-CSF 5µg/kg/日, 皮下注射
  - G-CSF 10µg/kg/日: 末梢血幹細胞の動員時
  - Pegfilgrastim (Neulasta®): 長時間持続型(血中半減期が filgrastimの10~20倍)のG-CSF製剤。化学療法終了24時間後にpegfilgrastim 6 mgを1回投与。1コースに1回投与。(2002 FDA承認、日本未承認)
  - 増量投与は推奨されない
  - 好中球数が少なくとも2000~3000/mm<sup>3</sup>となるまで投与を継続
- ASCOガイドライン J Clin Oncol 24 (19), 2006  
ESMOガイドライン Ann Oncol 21 (Supplement 5): v248-v251, 2010

### Daily G-CSF vs. Peg-G-CSF

Study	N		Mean grade 4 neutropenia	Rate of FN
Holmes FA, et al. J Clin Oncol. 2002;20:727-731.	310	Daily G-CSF 5 ug/kg day2~	1.8±1.4 days	18%
		vs. Peg G-CSF 100 ug/kg day2 + placebo	P=0.5	P=0.029
Green MD, et al. Ann Oncol. 2003;14:29-35;	157	Daily G-CSF 5 ug/kg day2~	1.6±1.1 days	20%
		vs. Peg G-CSF 6mg day2 + placebo	NS	NS
			1.8 ±1.4 days	13%



Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 好中球減少患者の環境

- ・ 手洗いの励行 (A-II)
- ・ 造血幹細胞移植には、個室を使う(A-III)
- ・ 同種骨髄移植には、HEPAフィルターを使う(A-III)
- ・ 植物は避ける(B-III)
- ・ 生ものを避ける必要はなし
- ・ 医療者の感染歴の管理(A-II)

IDSA Guidelines, Freifeld AG, Clin Infect Dis 52:e56-93, 2011

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### 化学療法時の生もの摂取に関するRCT

J Clin Oncol 26:5684, 2008

急性白血病 導入化学療法 153pts	R A N D O M I Z E	生もの摂取 禁止	感染症/ 不明熱 29% / 51%
		生もの摂取 可	P = 0.6 / 0.07 有意差なし 35% / 36%

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### ASCO Guideline for outpatient FN

- ・ 低リスク患者には、キノロンとオグメンチンが外来治療として勧められる
- ・ 予防的抗菌剤は、好中球減少<100/uLが1週間以上継続、または、感染リスクが高い患者に勧められる。
- ・ 環境因子として、履物の交換、個室隔離、マスク、生もの禁、などはエビデンスが乏しく勧められない。

J Clin Oncol 31, 2013

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

### まとめ

- ・ オンコロジストにとって、FNのマネジメントは必須
- ・ 最低でもガイドラインは熟知しておく
- ・ 感染症専門医にコンサルトできる体制づくりが必要

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital



チーム ムサコオンコロジー

がん患者さんの笑顔と希望のために

医局員募集中です！  
勝俣nkatsuma@nms.ac.jp  
まで    ブログ



ご静聴ありがとうございました。