

## 好中球減少時の発熱について

正岡 徹

大阪府立成人病センター\*

(平成 15 年 5 月 6 日受付・平成 15 年 5 月 27 日受理)

血液疾患患者などでは好中球減少時に発熱がよく見られる。これらの症例では血液培養の陽性率は低く、これまで敗血症疑い、不明熱などと呼ばれてきた。しかしこれら症例の多くが抗菌薬、または抗真菌薬によって解熱することから感染症であると考えられていたが、抗菌薬の臨床研究などからは感染症の確証に欠けるとして、除外、不適合などとされてきた。しかし、これら症例の病状の進行が速く、早期に重症化するものが多いこと、原疾患の治療の成否に大きく影響することなどから、このような病態の重要性が認識され、このような症例を febrile neutropenia (以下 FN) と呼んで感染症として扱うべきことが提唱され、その治療研究が行われ、現在多くの国が FN を抗菌薬の適応症として承認している。また原因菌不明の疾患であることからその経験的治療のガイドラインがアメリカ感染症学会などから発表され、改訂が繰り返されている。われわれはこのような世界の情勢から FN 研究を日本でも進めるべきであると考え、1998 年にガイドラインの日本版を発表し、そのガイドラインの実証的研究を行ってきた。また FN の日本名としては好中球減少時の発熱が適当ではないかと考えている。今回は日米のガイドラインの差異、今後の改定の方角などを中心に日本の現状について述べた。

**Key words:** febrile, neutropenia, 好中球減少時の発熱, ガイドライン

好中球減少時の発熱、FN という概念は 1990 年ごろから癌治療の合併症対策に関して提唱されたものであって、これまで培養陰性の感染症をどう扱うかについて議論が絶えなかった問題にある程度の breakthrough を与えるものである。血液疾患では多くの患者が強力治療によって好中球減少をきたし、発熱するものが多いが血液培養陽性率は低く、10 数%にとどまり、残りの 80 数%の症例はこれまで敗血症疑い、不明熱などと呼ばれ、感染症の確証に欠けることから感染症研究の対象外におかれることが多かった。1985 年のわれわれの成績でも、急性白血病の初回導入療法中の発熱の 56% が不明熱、12% が敗血症、11% が肺炎であった。また不明熱の 8 割が抗菌薬または抗真菌薬で解熱していたことからその多くが感染症であることは推定されたが<sup>1)</sup>、敗血症疑いや不明熱が研究対象となることは少なかった。しかし Bodey らは最終的に緑膿菌感染と決まった 410 例で発熱半日以内に治療を開始すると死亡率は 20% 以下だが、1 日たつと 65% に上昇することを示し、原因菌不明のまま早期に治療開始の必要性を強調した<sup>2)</sup>。これにしたがって原因菌検索の結果を待たずに行う経験的治療のガイドラインが多く発表された。

### I. 欧米における状況

1990 年から主としてアメリカ感染症学会から FN 治療のガイドラインが発表され、Table 1 に示すように改訂を繰り返している。2002 年改訂版では high risk と low risk に分け、前者は経口投与、後者は注射薬とし、

初回治療薬として単独療法では Fig. 1 に示すように cefepime, ceftazidime または carbapenem また併用療法としてはこれら 3 薬剤のほかにもアミノ配糖体と抗緑膿菌ペニシリンの併用を勧めている。また 3~5 日後に発熱が持続する場合には Fig. 2 のように抗菌薬継続、抗菌薬変更、抗真菌薬追加投与を勧めている<sup>3)</sup>。

### II. 日本における状況

1998 年われわれはこのようなガイドラインを参考としてその日本版案を発表した<sup>4)</sup>。初回治療は Fig. 3 に示すように開始し、3 日後に解熱した場合 Fig. 4 のように、また解熱しない場合は Fig. 5 に示すように抗菌薬の併用、抗真菌薬の治療追加などを定めている。またこのガイドラインにしたがって初回治療を cefepime 単独と amikacin 併用の 2 群に randomize して 201 例を治療

Table 1. History of guidelines on empirical treatment of febrile neutropenia

1990	Immunocompromized Host Society guidelines Procedure of clinical study IDSA guidelines Antimicrobial drug in empirical treatment
1992	FDA and IDSA guidelines Guidelines for drug evaluation
1997	IDSA revision of 1990 guidelines
2002	IDSA revision of 1997 guidelines Low-risk oral therapy High-risk IV therapy

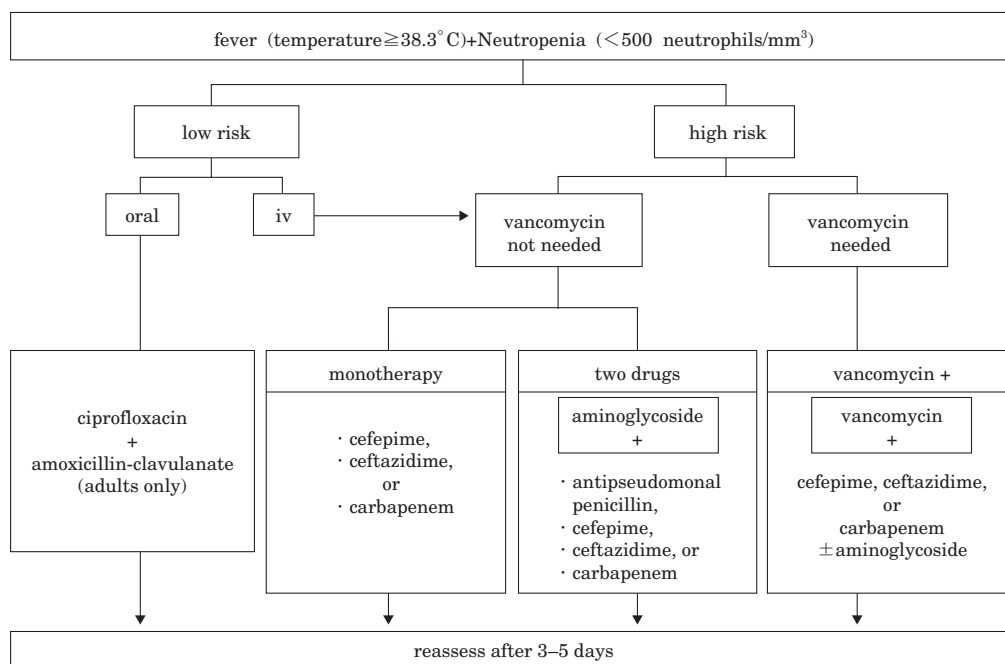


Fig. 1. Algorithm for initial management of febrile neutropenic patients (IDSA).

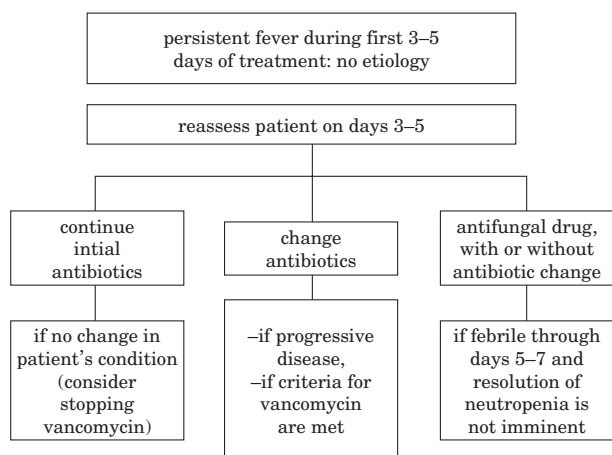


Fig. 2. Guide to treatment of patients who have persistent fever after 3-5 days of treatment and for whom the cause of fever is not found (IDSA).

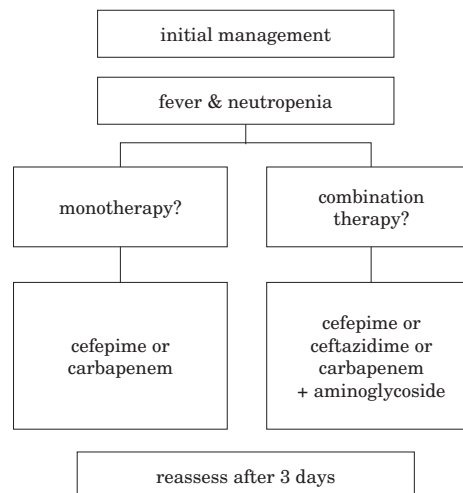


Fig. 3. Initial management (Japan).

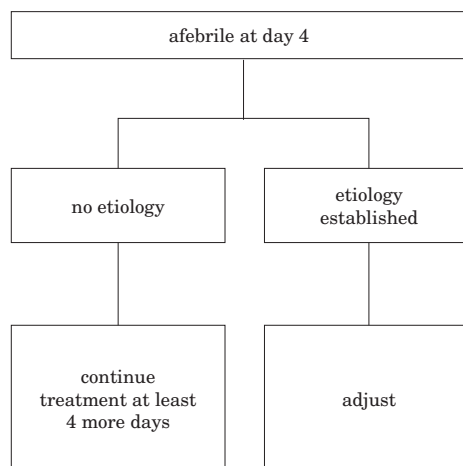


Fig. 4. Patients afebrile after 3 days of treatment (Japan).

した。その詳細は別に報告するので省略するが、ガイドラインにしたがって薬剤変更を行い、30日後の有効率は単独群 86.7%，併用群 95.7% でこのガイドラインはかなり効果的であることが確かめられた。

### III. 日米ガイドラインの比較

治療成績などを比較する際に相互の基準が異なると比較が難しくなる。できれば日米の基準を統一したいと考えて過日ハワイで日欧米のメンバーが集まって相談し現在日本のガイドラインの改訂計画が進んでいる。主な違いは Table 2 に示す通りである。体温は測定法の違いによってほぼ相当する数値を決定することが可能であり、好中球減少の基準などは日本の基準のほうがより明確ではないかと考えている。対象患者については日本は白血

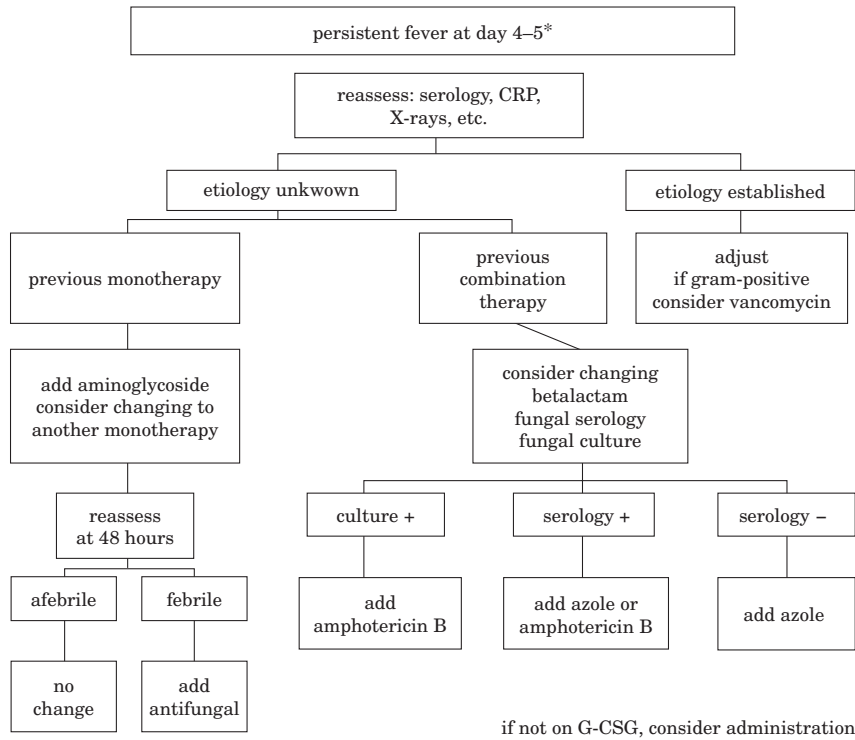


Fig. 5. Persistent fever at days 4–5 or fever recurrence after initial response.

Table 2. Comparison of Japanese and American guidelines

	Japan	USA
Temperature	axillary 37.5℃	Oral 38.3℃ or 38.0℃ for 1 hour
Neutrophile count	1,000>	500>or 1,000> and decrease to 500>
Patient	inpatient	low risk, outpatient, high risk, inpatient
Tests	CRP, serological fungal test	not recommended
Change. of first therapy	3 days	3–5 days

Table 3. Countries approving febrile neutropenia

Country	Year	Country	Year	Country	Year
1 United States	97	21 Australia	95	41 Estonia	96
2 Canada	97	22 Denmark	95	42 United Arab Emirates	97
3 Finland	97	23 Hong Kong	95	43 Uzbekistan	97
4 Sweden	97	24 Peru	95	44 Costa Rica	97
5 Greece	98	25 Indonesia	96	45 Slovakia	97
6 South Africa	98	26 Guatemala	96	46 Thailand	97
7 France	93	27 Colombo	96	47 Taiwan	97
8 Belgium	94	28 Honduras	96	48 Lithuania	97
9 Argentina	94	29 Ecuador	96	49 Philippines	97
10 Luxembourg	94	30 Bahrain	96	50 Kazakstan	97
11 Austria	94	31 Turkey	96	51 Poland	97
12 Italy	94	32 Panama	96	52 Russia	98
13 Netherland	94	33 Kuwait	96	53 Hungary	98
14 Switzerland	95	34 Czech Republic	96	54 Croatia	98
15 Mexico	95	35 Israel	96	55 Latvia	98
16 Spain	95	36 Chile	96	56 South Korea	98
17 U. K.	95	37 El Salvaor	96		
18 Ireland	95	38 Curacao	96		
19 Brazil	95	39 Malaysia	96		
20 Portugal	95	40 Singapore	96		

病, 造血幹細胞移植などで治療の実態にかなり違いがあり, それぞれ別のガイドラインが適当ではないかという意見があり, アメリカでは high, low risk で分けてすべてを含むものとなっている。初期治療の変更日は3~5日にしたアメリカ版が日本版より実際的であると思われる。

#### IV. 抗菌薬の適応症としての FN

現在抗菌薬の適応症として FN を承認している国は Table 3 に示すように 56 か国に達している。日本の現状は立ち遅れといわざるを得ないが FN のもっとも効果的でしかも経済的な治療法の開発は緊急を要するものと考えている。この方面の研究の進歩が望まれる。

#### 文 献

- 1) 金倉 謙, 手島博文, 平山文也, 他: 急性白血病における発熱原因の検討。日血会誌 48: 1514~1521, 1985
- 2) Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch. Intern. Med. 145: 1621~1629, 1985
- 3) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al.: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID 34: 730~751, 2002
- 4) Masaoka T, for the FN panel: Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. International J of Hematology 68 (Suppl.1): S1~40, 1998

## Febrile neutropenia

Toru Masaoka

Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases,  
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, Japan

Fever is frequently observed in patients with hematological disorders, especially neutropenia. Their positive blood culture is usually low, and the condition is variously termed. suspicious of sepsis, fever of unknown origin, etc. Although many such patients respond well to antibacterial or antifungal agents, suggesting infection, they are excluded from the clinical studies of antibiotics due to the lack of documented infection evidence. Given the rapid progression of the symptoms and their high mortality the diagnosis of febrile neutropenia (FN) is proposed. FN is now approved in 56 countries as an indicative diagnosis of antibiotics. Because of unknown etiology, guidelines for its empirical treatment were reported by the infectious Disease Society of America (IDSA) and frequently revised up to 2002. We started an FN study in Japan and published Japanese guidelines in 1998. We have also conducted a confirmatory study. This article reviews the difference in American and Japanese guidelines and their projected revision.