

【原著・臨床】

急性白血病の化学療法後に合併する感染症対策の現状

—Japan Adult Leukemia Study Group の実態調査の解析—

吉田 稔¹⁾・秋山 暢²⁾・高橋 正知³⁾・田口 博國⁴⁾・竹内 仁⁵⁾
内藤 健助⁶⁾・程原 佳子⁷⁾・松島 孝文⁸⁾・松田 光弘⁹⁾¹⁾帝京大学溝口病院第4内科*, ²⁾東京都立墨東病院血液内科, ³⁾聖マリアンナ医科大学血液腫瘍内科,⁴⁾高知医科大学第3内科, ⁵⁾日本大学医学部第1内科, ⁶⁾浜松医科大学第3内科,⁷⁾滋賀医科大学第2内科, ⁸⁾群馬大学医学部第3内科, ⁹⁾近畿大学医学部第3内科

(平成15年8月26日受付・平成15年9月29日受理)

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) における急性白血病治療時の感染症対策の実態調査アンケートの結果を報告する。調査は2001年秋に行い、JALSG参加全196施設中125施設(64%)から回答が得られた。細菌感染予防は polymyxin B (31%) とニューキノロン薬 (38%) が、真菌感染予防は fluconazole (FLCZ, 41%) と amphotericin B (AMPH-B, 42%) が多く、予防なしはそれぞれ6%と3%にすぎなかった。Febrile neutropenia の Empiric therapy (ET) は cephem や carbapenem の単剤療法が35%で、それらとアミノ配糖体との併用療法が50%で行われていた。Vancomycin を初期から使用する施設は1%であった。ETが無効の場合は3~4日後に51%の施設が抗真菌薬を追加しており、薬剤は FLCZ (66%) が AMPH-B (28%) より多かった。真菌症の治療はカンジダ敗血症は比較的安定した病状では FLCZ が (59%)、肺炎の合併や病状が不安定な場合には AMPH-B (57%) が選択された。一方アスペルギルス症では AMPH-B が用いられるが、投与量は 0.5~0.7 mg/kg が44%で、本症の治療で推奨される 1 mg/kg 以上を使用する施設は42%であった。顆粒球コロニー刺激因子は急性骨髄性白血病では life threatening infection の場合に投与がもっとも多かったが (27%)、急性リンパ性白血病では発熱前の予防的投与が多かった (52%)。以上の結果は今後、わが国の好中球減少患者の感染症治療ガイドラインを作成する際に参考になると考えられた。

Key words: 感染予防, febrile neutropenia, empiric therapy, 真菌感染症, 顆粒球コロニー刺激因子

成人急性白血病の治療成績は近年の化学療法と移植療法の進歩により向上したが、いぜんとして多くの患者は再発し予後不良の転帰をとる。死因の多くは敗血症や肺炎などの感染症で、その予防と治療は臨床的に重要な課題である^{1,2)}。欧米では Febrile neutropenia (FN) や深在性真菌症あるいはコロニー刺激因子の使用に関するガイドラインが発表されているが^{3,4)}、わが国とは薬剤の種類や適応症の相違があり、そのまま適用することはできない。したがって、わが国の実情に即したガイドラインの作成が望まれるが、実際にわが国でどのような感染症対策が行われているかについての情報は不足している。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は1987年に発足したわが国最大の成人白血病研究グループで、参加施設は共通治療プロトコルを使用するが、感染対策などの支持療法は各施設に任されている。今回 JALSG 支持療法小委員会は急性白血病治療時の感染症対策の実態調査アンケートを作成し、JALSG 参加76施設(2001年3月現在)とその関連施設に送付した。本論文ではこの結果をもとに JALSG の感染症対策の現状と問題点を把握し、

今後のわが国における FN ガイドラインの必要性について考察を加えた。

I. 方 法

調査項目は治療環境、細菌感染予防、真菌感染予防、FN の empiric therapy (ET) および無効時の対応、深在性真菌症の治療、真菌の血清診断と遺伝子診断の利用状況および Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の使用法など52項目である。特に以下の点に留意して回答を求めた: ①原則的にもっとも感染合併が多い急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 寛解導入中の好中球減少時を想定, ②文献的知識や目標でなく実際に行われている状況を回答, ③ JALSG 関連施設は親施設とは別に自施設の状況を回答, ④なるべく実際に病棟で診療を担当している医師が記入。

アンケートは2001年7月に郵送し、同10月末までに回収された結果を集計した。回答で複数が選択された場合は2肢選択なら各選択肢に0.5ずつ、3肢選択なら各選択肢に0.33ずつ配分し%表示した。

*神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3

II. 結 果

全 196 施設中 125 施設 (64%) から回答を得た。以下に主要な質問を関連項目別にまとめた結果を示す。() 内はアンケートの質問項目番号である。

1. 治療環境

実際の治療環境については無菌室で治療が 23%, 個室でクリーンベッド (high-efficiency particulate air filter 装備) を使用が 44%, 2~3 人部屋でクリーンベッドを使用が 4%, 大部屋でクリーンベッドを使用が 6%, 個室で使用せずが 14%, 2~3 人部屋で使用せずが 3%, 大部屋で使用せずが 4%, その他が 1% であった。同一施設でも病棟の事情で治療環境は変更されるため, 選択は 2 つまでの複数選択とし, エンベラケア (小型の空気清浄装置) はクリーンベッドには含まずに集計した (質問 1)。

2. 感染予防

細菌感染予防と真菌感染予防で主に使用する薬剤 (経口薬) についての結果を Table 1 に示す。細菌感染予防では Polymixin B (31%) とニューキノロン薬 (38%) が, 真菌感染予防では fluconazole (FLCZ, 41%) と amphotericin B (AMPH-B, 42%) が多かった。AMPH-B の吸入については行っているが 32%, 行わないがクリーンベッドが使えない時は行うが 2%, 行っていないが 66% であった (質問 4~6)。

3. Empiric therapy

好中球減少患者への経静脈的抗生物質投与は発熱前から予防的に投与が 10%, 37°C 以上の発熱があれば開始が 5%, 37.5°C 以上の発熱があれば開始が 38%, 38°C 以上の発熱があれば開始が 44%, その他が 4% であった (質問 16)。

FN の ET に用いる薬剤を Table 2 に, ET で 72~96

Table 1. Antibacterial and antifungal prophylaxis

Antibacterial	(%)
① Polymixin-B	31
② ST	16
③ New-quinolones	38
④ Combination	4
⑤ Others	6
⑥ None	6
Antifungal	(%)
① AMPH-B 300-600 mg/day	22
② AMPH-B 1, 200-2, 400 mg/day	20
③ FLCZ 100-200 mg/day	39
④ FLCZ 400 mg/day	2
⑤ ITCZ 200 mg/day	10
⑥ Others	4
⑦ None	3

n = 125

ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, AMPH-B: amphotericin B, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole

Table 2. Empiric antibiotic therapy

Antibiotic	(%)
① Cephem	22
② Carbapenem	13
③ Cephem + AG	29
④ Carbapenem + AG	10
⑤ Antipseudomonal penicillin	0
⑥ Antipseudomonal penicillin + AG	11
⑦ Cephem + Antipseudomonal penicillin	3
⑧ Cephem + Antipseudomonal penicillin + AG	0
⑨ VCM + Cephem	0
⑩ VCM + Carbapenem	1
⑪ VCM + Cephem + AG	0
⑫ VCM + Carbapenem + AG	0
⑬ Others	10

n = 125

AG: aminoglycoside, VCM: vancomycin

時間後も効果がない場合の対応を Table 3 に示す。ET で cephem や carbapenem の monotherapy¹¹⁾ が計 35% の施設で採用されていた。使用薬剤は cefepime (CFPM) 27%, panipenem/betamipron (PAPM/BP) 21%, ceftazidime (CAZ) 17%, meropenem (MEPM) 9% の順であった。アミノ配糖体を併用する Duotherapy¹¹⁾ は計 50% の施設で採用されていた。その際に使用される cephem や carbapenem の内訳は CAZ 16%, cefiprome 13%, cefozopran 13%, PAPM/BP 13%, CFPM 10%, MEPM 9% の順であった。Vancomycin (VCM) 投与の考え方は, 上記 1 st line で効果が得られなければ使用が 10%, 2 nd line 以降で効果が得られなければ使用が 36%, 培養でグラム陽性菌陽性と判明したら開始し MRSA でなければ変更が 15%, MRSA 感染症と確定診断するまでは使用しないが 30%, 米国のガイドラインに準拠し high risk なら 1 st line で投与が 4%, その他が 4% であった (質問 19~21)。

4. 抗真菌薬の投与方法

真菌感染症の ET や確定診断後の治療について, 真菌感染症の ET で主に使用する薬剤, *Candida albicans* 菌血症で最初に使用する薬剤 (血圧などのバイタルサインは安定し肺浸潤や肝脾腫瘍などは見られない場合とバイタルサインは不安定で肺炎や肝脾腫瘍も否定できない場合), 侵襲性肺アスペルギルス症で最初に使用する薬剤の結果を Table 4 に示す。ET では FLCZ が 66% の施設で使用されていた。カンジダ敗血症の治療は比較的安定した病状では FLCZ が (59%), 肺炎が合併したり病状が不安定な場合には AMPH-B (57%) が選択されていた。アスペルギルス症の治療は AMPH-B が用いられるが, 投与量が 0.5~0.7 mg/kg の施設が 44% で, 1 mg/kg 以上を使用する施設は 42% であった。また AMPH-B の投与方法については少量からの漸増法が 83% を占めた (質問 23~27)。

真菌感染症の補助診断法としての β -グルカン, アス

Table 3. Second-line therapy in cases refractory to initial empiric therapy after 72-96 h

Modification of antibiotic and/or antifungal	(%)
① Addition of or change to cephem, aminoglycoside, or carbapenem	37
② Continuation with first-line ET, adding VCM	2
③ Change from first-line ET to second-line antibiotics, adding VCM	5
④ Continuation with first-line ET, adding antifungals	12
⑤ Change from first-line ET to second-line antibiotics, adding antifungals	34
⑥ Continuation with first-line ET, adding VCM and antifungals	3
⑦ Change from first-line ET to second-line antibiotics, adding VCM and antifungals	2
⑧ Others	5

n = 125

ET: empiric antibiotic therapy, VCM: vancomycin

Table 4. Antifungal therapy for deep fungal infection

Antifungal agent	Empiric therapy (%)	Candidemia (stable disease) (%)	Candidemia (unstable disease) (%)	Invasive pulmonary aspergillosis (%)
① AMPH-B 0.5 mg/kg div	23	27	36	34
② AMPH-B 0.7 mg/kg div	1	4	8	10
③ AMPH-B 1 mg/kg div	4	4	13	33
④ AMPH-B 1.5 mg/kg div	—	—	—	2
⑤ FLCZ 200 mg div	28	14	3	—
⑥ FLCZ 400 mg div	38	45	23	—
⑦ ITCZ 200 mg po	2	1	0	2
⑧ MCZ 1,200 mg div	3	3	3	—
⑨ AMPH-B 0.7 mg/kg div + FLCZ 400 mg div	—	—	11	—
⑩ AMPH-B 0.7 mg/kg div + 5-FC 100 mg/kg po	—	—	1	1
⑪ AMPH-B 0.7 mg/kg div + ITCZ 200 mg po	—	—	1	10
⑫ AMPH-B 0.7 mg/kg div + MCZ 1,200 mg div	—	—	0	—
⑬ AMPH-B 1 mg/kg div + 5-FC 100 mg/kg po	—	—	—	1
⑭ AMPH-B 1 mg/kg div + ITCZ 200 mg po	—	—	—	6
⑮ Others	0	2	2	1

n = 125

—: Agent not indicated in the question

AMPH-B: amphotericin B, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, MCZ: miconazole, 5-FC: flucytosine

ペルギルスガラクトマンナン抗原、遺伝子診断（PCR法による）の使用状況はそれぞれ97%、43%、14%であった（質問30, 34, 39）。

5. CSFの使用法

G-CSFの使用法についてはAMLと急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）では使用法が異なることが想定されたため、AMLの寛解導入療法時（末梢血で芽球は消失した場合）、AMLの地固め療法時、ALLの寛解導入療法時、ALLの地固め療法時に分けて質問した。その結果をTable 5に示す。AMLではlife threatening infectionの場合に投与がもっとも多かったが（27%）、ALLでは発熱前の予防的投与が多かった（52%）。Macrophage (M)-CSFについては使用するが18%、使用しないが79%、その他が3%であった（質問46~50）。

6. 感染症臨床研究の課題

JALSGで今後行うべき感染症の臨床研究については細菌感染予防が24%、真菌感染予防が27%、FNでの

抗生物質のETが24%、抗真菌薬のETが27%、真菌の血清診断の有用性に関する研究が33%、真菌の遺伝子診断の有用性に関する研究が33%、G-CSFの投与の有無、時期に関する研究が15%、臨床研究は必要ないが標準治療のガイドラインを示すべきが34%、臨床研究も標準治療のガイドラインも必要ないが3%、その他が3%であった（複数回答可）（質問51）。

III. 考 察

1. 治療環境

治療環境については病棟の事情により施設内でも一定しないことが予想されたため、複数選択として大まかな傾向の把握を目標とした。77%の患者がクリーンベッドなどを用いた無菌環境で治療されていたが、一部の施設ではクリーンベッドなどを使用せずに大部屋で治療する場合もあり、施設間の格差が存在する。無菌環境での治療は侵襲性肺アスペルギルス症に対する予防効果があり、また肺炎を含む発熱エピソードの減少効果も期待されるため⁵⁾、できる限りそのような環境での治療を心が

Table 5. Use of G-CSF

Situation of patient	AML remission induction (%)	AML consolidation (%)	ALL remission induction (%)	ALL consolidation (%)
① Prophylactic if neutropenic (afebrile)	3	8	52	54
② FN	12	10	20	18
③ FN if refractory to ET	20	19	14	13
④ Clinically documented infection ^{a)}	21	20	2	4
⑤ Microbiologically documented infection ^{b)}	5	4	2	2
⑥ Life-threatening infection	27	27	1	1
⑦ Not used	6	7	0	0
⑧ Variable	3	3	3	4
⑨ Others	3	2	5	4

n = 125

^{a)}Pneumonia, perianal abscess, etc., ^{b)}Sepsis, pneumonia, etc.

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, AML: acute myelogenous leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, FN: febrile neutropenia, ET: empiric antibiotic therapy

けるべきであろう。ただし煩雑さや医療経済上の観点から欧米では必ずしも推奨されていない⁶⁾。

2. 感染予防

細菌感染予防ではニューキノロン (38%) と polymixin B (31%) が多く、予防を行わない施設は 6% であった。文献的には近年はニューキノロンの使用が多いが、グラム陰性菌感染症の減少効果はあるが生命予後に関する影響が乏しいため⁷⁾、欧米のガイドラインでは必ずしも推奨されていない³⁾。

真菌感染予防では AMPH-B (42%) と FLCZ (41%) がほぼ同数で、itraconazole を使用する施設が 10% あった。真菌感染予防の有用性については骨髄移植領域での FLCZ の意義は確立しているが⁸⁾、白血病の寛解導入時については明らかではない⁹⁾。またわが国では従来より AMPH-B の経口薬が使用されているが¹⁰⁾、アゾール系薬剤との優劣は不明である。真菌感染症対策について各施設はクリーンベッドの使用状況や施設内での発症頻度を考慮し、AMPH-B の吸入を含め総合的に対策を考えていると思われる。

JALSG では白血病治療時の感染予防を大半の施設が行っているが、欧米も含めその有用性については確立していないのが現状である。包括医療が開始された現在、その必要性についても一度考慮する必要がある。

3. Empiric therapy

ET の開始時期は 37.5℃ 以上の発熱が大半であったが (82%)、10% は発熱前から予防的に投与されていた。この方法は耐性菌の出現、確定診断率の低下、医療経済的な観点から疑問である。

ET の開始時の薬剤は選択肢では cephem + AG が多いものの、monotherapy と duotherapy が 35% と 50% に分かれた。わが国での両者の比較試験は少なく¹²⁾、今後の臨床研究が必要である。わが国では VCM の適応が MRSA 感染症に限定されているため ET ではほとん

ど使用されない。ET が無効の場合は 3~4 日後に 51% の施設が抗真菌薬 (大半は FLCZ) を追加するが、VCM の追加は上記の理由からこの時点でも 12% と少なかった。この点は米国感染症学会のガイドライン³⁾と比較し大きな相違がある。また ET が monotherapy の施設と duotherapy の施設ではそれらが無効時の対応に相違がみられた。Monotherapy が無効の場合は cephem, AG, carbapenem を追加ないし変更する施設が 55% あり、すぐ抗真菌薬の追加を行う施設は 37% に留まった。一方、duotherapy で無効の場合は抗真菌薬の追加が 53% で早期に抗真菌薬の追加を行う傾向が見られた。

4. 抗真菌薬の投与方法

真菌感染症の ET では FLCZ (66%) が AMPH-B (28%) より多く使用されていた。FLCZ は好中球減少患者においても従来の AMPH-B と同等の有用性が報告されており^{13,14)}、副作用が少ない点からわが国では特に好まれている。真菌予防と ET の関係では、予防を AMPH-B で行う施設では本薬の吸収不良による予防の失敗を想定し、ET は FLCZ で開始する施設が多い (74%)。一方予防を FLCZ の経口薬で行う施設でも ET を AMPH-B で開始する施設 (33%) より、FLCZ を増量して点滴する施設が多かった (43%)。

カンジダ症確定診断例の治療は比較的安定した病状では FLCZ が (59%)、不安定な場合には AMPH-B が選択されていた (57%、他薬との併用も含むと 70%)。以上の結果はわが国では欧米と比較して FLCZ が第 1 選択薬となることが多く、AMPH-B はその副作用の面から重症例に投与される傾向がみられた。一方アスペルギルス症では AMPH-B が投与されるが、投与量は必ずしも十分でなく、また少量からの漸増投与方法が多かった。本症の治療には通常 1 mg/kg 以上が必要とされており¹⁵⁾、多くの施設では早期に十分な投与量には到達していないと考えられた。

5. CSF の使用法

AMLではG-CSFの投与時期でもっとも多いのはlife threatening infectionの場合であった(27%)。AMLでのG-CSF投与は当初は白血病細胞刺激作用による再発の増加の可能性も危惧されたが、臨床的には問題とならない¹⁶⁾。一方FNでのG-CSFとETの併用効果については多くの研究が行われたが、いずれも顆粒球の回復は速やかなものの、感染症の予後を改善する結果は得られなかった¹⁷⁻¹⁹⁾。このような事情から、JALSGでは現在でもAMLの場合は投与に比較的慎重な施設が多い。一方ALLでは現在のプロトコールが積極的な投与を推奨していることもあり、発熱前の予防投与が50%以上で、発熱と同時に投与開始も約20%にみられた。

本薬の使用法については今後その効果を医療経済的な視点も含めて評価する必要がある⁴⁾。

6. 感染症臨床研究の課題

今回の調査によりJALSG参加施設では米国のガイドライン^{3,4)}と大筋は異なるものの、予防やETで使用する薬剤などでかなりの相違が見られることが判明した。これには米国と日本で採用されている薬剤の種類や投与量、さらに適応症の相違などが影響している。実際には抗生物質などは同系統の薬剤であれば、必ずしも米国でのエビデンスがなくとも個々の症例では十分な臨床効果が得られよう。その意味ではcephemやcarbapenem系薬剤の比較の臨床的意義は乏しいかもしれない。しかしこれらの薬剤間で一部のグラム陽性菌や緑膿菌に対する抗菌力の相違が指摘されていることも事実である³⁾。また従来、わが国では経済効果を考慮した臨床研究は特に少なかった。今後、包括医療の普及に伴いそのような研究も重要となろう。たとえば大半の施設が行っている予防投与はその有用性が確立しておらず、プラセボとの比較が必要である。G-CSFについても投与が本当に必

要な症例を選択すべきであろう。またわが国で開発された診断法や薬剤の有用性を検討することもわが国の研究グループに課せられた重要な課題である。Table 6に今回の調査結果から得られた現状をふまえた今後の検討課題を示した。

米国のガイドラインは基本理念はわが国でも通用するものの、上記の薬剤の問題や医療制度の相違などから実際の運用面ではいくつかの変更が必要である。このためわが国の実情に即したFNのガイドラインが求められており、その試案も報告されている²⁰⁾。現在その改訂作業が進行中であり、本データはその際の基礎資料としても有用と考えられる。

本稿の内容の一部は第43回日本臨床血液学会総会(神戸)、第76回日本感染症学会総会(東京)および第50回日本化学療法学会総会(神戸)で発表した。

【アンケート回答施設および回答医師】

日本大学医学部第一内科: 竹内 仁, 東京都立駒込病院血液内科: 秋山秀樹, 名古屋大学医学部第一内科: 恵美宣彦, 名古屋記念病院内科: 片岡孝江, 豊橋市民病院血液内科: 杉浦 勇, 名古屋大学医学部難治感染症部: 直江知樹, 愛知県がんセンター血液化学療法部: 小椋美知則, 名古屋第一赤十字病院内科: 笠井雅信, 藤田保健衛生大学医学部内科: 井野晶夫, 三重大学医学部第二内科: 小林 透, 松阪市民病院: 駒田文彦, 武内病院: 塚田哲也, 三重県厚生連鈴鹿中央病院: 川上恵基, 近畿大学医学部第三内科: 松田光弘, 大阪府立成人病センター第五内科: 鳥野隆博, 長崎大学医学部原研内科: 栗山一孝, 佐世保市立総合病院: 池田柊一, 国立病院長崎医療センター: 吉田真一郎, 熊本大学医学部第二内科: 麻生範雄, 国立熊本病院内科: 河野文夫, 熊本市市民病院血液免疫科: 津田弘之, NTT九州病院: 鈴木 仁, 自治医科大学血液学: 小松則夫, 小金井中央病院: 森 正樹, 岡

Table 6. Problems in infection management in leukemic patients

Problems	Comparative study required
Antibacterial prophylaxis	New quinolone vs polymixin B vs placebo
Antifungal prophylaxis	FLCZ vs AMPH-B vs ITCZ vs placebo
Empiric antibiotic therapy	Monotherapy vs duotherapy
Empiric antifungal therapy	
Drug	AMPH-B vs FLCZ vs new drug (MCFG, etc.)
Timing (febrile days after empiric antibiotics)	After 3-4 days vs after 7 days
Targeted therapy of proven fungal infection	
Candidiasis	AMPH-B vs FLCZ vs new drug (MCFG, etc.)
Aspergilosis	AMPH-B vs New drug (MCFG, etc.)
Diagnostic tests for fungal infection	β-glucan, galactomannan, fungal DNA
Use of G-CSF	Afebrile neutropenia (prophylaxis), febrile neutropenia, refractory empiric antibiotics, clinically/microbiologically documented infection, life-threatening infection

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, FLCZ: fluconazole, AMPH-B: amphotericin B, ITCZ: itraconazole, MCFG: micafungin

山大学医学部第二内科: 品川克至, 国立療養所南岡山病院: 竹内 誠, 岡山市立市民病院: 今城健二, 公立学校共済組合中国中央病院: 宮田 明, 群馬大学医学部第三内科: 松島孝文, 群馬県立がんセンター血液内科: 島野俊一, 福井医科大学第一内科: 河合泰一, 倉敷中央病院: 上田恭典, 福井県立病院: 羽場利博, 国立金沢病院: 福島俊洋, 国立がんセンター: 小林幸夫, いわき市立総合磐城共立病院: 齋 敏明, 埼玉医科大学第一内科: 矢ヶ崎史治, 兵庫医科大学第二内科: 岡本隆弘, 高知県立中央病院内科: 滝本秀隆, 愛媛県立中央病院: 原 雅道, 千葉大学医学部第二内科: 西村美樹, 東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科: 薄井紀子, 獨協医科大学血液内科: 斎藤憲治, 太田西ノ内病院血液疾患センター: 松田 信, 高知医科大学第三内科: 田口博國, 滋賀医科大学第二内科: 程原佳子, 公立甲賀病院内科: 坂部英明, 彦根市民病院内科: 木藤克之, 社会保険滋賀病院内科: 宮川明子, 国立がんセンター東病院内科: 伊藤国明, 安城更生病院内科: 水田秀一, 聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科: 高橋正知, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院: 佐野文明, 京都府立医科大学第二内科: 島崎千尋, 社会保険京都病院内科: 春山春枝, 社会保険神戸中央病院内科: 西尾 晃, 公立南丹病院内科: 岡本昭夫, 明石市立市民病院内科: 林 謙宏, 信州大学医学部第二内科: 北野喜良, 長野赤十字病院: 斎藤 博, 東京女子医科大学血液内科: 泉二登志子, 浜松医科大学第三内科: 竹下明裕, 焼津市立総合病院: 大林包幸, 浜松医療センター血液科: 小林政英, 鹿児島大学医学部第一内科: 有馬直道, 栃木県立がんセンター: 加納康彦, 金沢大学医学部第三内科: 大竹茂樹, 福井県済生会病院: 経田克則, 恵寿総合病院: 真智俊彦, NTT 金沢病院: 斎藤正典, 市立礪波総合病院: 又野禎也, 富山市民病院: 寺崎 靖, 石川県立中央病院: 上田幹夫, 公立能登総合病院血液内科: 望月康弘, 東京医科大学第一内科: 木村之彦, 札幌厚生病院: 黒沢光俊, 札幌愛育病院: 森岡正信, 市立函館病院血液内科: 政氏伸夫, 関西医科大学第一内科: 岸本裕司, 市立岸和田市民病院血液内科: 北島弘之, 済生会前橋病院内科: 宮脇修一, 名古屋市立大学医学部第二内科: 脇田充史, 東海大学医学部血液リウマチ内科: 窪田信行, 山口大学医学部第三内科: 佐藤 穰, 東京通信病院: 白戸りさ, 大阪市立大学医学部血液内科: 山根孝久, 府中病院血液内科: 岸田卓也, 森本病院血液内科: 三宮祐一, 大阪大学医学部第三内科: 小川啓恭, 国立大阪南病院内科: 相馬俊裕, 日生病院第三内科: 中川雅史, 公立学校共済組合近畿中央病院内科: 立川豊吏, 新潟大学医学部附属病院第一内科: 鳥羽 健, 大分医科大学第二内科: 大塚英一, 大分県立病院血液内科: 佐分利能生, 大分県厚生連鶴見病院血液疾患センター: 中山俊之, 国立病院九州がんセンター造血器科: 鶴池直邦, 福岡通信病院: 柴田恵介, 飯塚病院: 田口文博, 帝京大学医学部内科: 白藤尚

毅, 帝京大学医学部附属溝口病院: 吉田 稔, 札幌北楡病院内科: 比嘉敏夫, 愛知医科大学第二内科: 三輪啓志, 北里大学医学部第四内科: 秋山 暢, 山形大学医学部第三内科: 林 朋博, 慶應義塾大学病院血液内科: 岡本真一郎, 兵庫県立成人病センター血液内科: 村山 徹, 加古川市民病院: 西郷勝康, 京都府立医科大学第三内科: 谷脇雅史, 大阪市立総合医療センター血液内科: 手島博文, 防衛医科大学第三内科: 木村文彦, 秋田大学医学部第三内科: 三浦偉久男, NTT 関東病院血液内科: 白杵憲祐, 横浜市立大学医学部第一内科: 藤澤 信, 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター血液内科: 府川仁哉, 神奈川県立がんセンター血液科: 丸田老郎, 横須賀市立市民病院血液免疫科: 小川浩司, 藤沢市立市民病院血液膠原病科: 酒井リカ, 横浜掖済会病院内科: 服部美智子, 戸塚共立病院内科: 橋本佳巳, 静岡赤十字病院血液リウマチ科: 藤田浩之, 藤枝市立病院内科: 小原澤英之, 広島大学原爆放射能医学研究所血液内科: 兵藤英出夫, 順天堂大学血液内科: 杉本耕一, 金沢医科大学血液免疫内科: 和野雅治 (参加施設番号順で関連施設は親施設の後に記載, 敬称略)

文 献

- 1) De Pauw B E, Meunier F: Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. Mandell G L, et al. (eds) Principles and practice of infectious diseases 5 th edn, p.3090~3102, Churchill Livingstone Inc., New York, 2000
- 2) Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, et al.: Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. Int J Hematol 70: 261~267, 1999
- 3) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al.: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34: 730~751, 2002
- 4) Ozer H, Armitage J O, Bennett C L, et al.: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 18: 3558~3585, 2000
- 5) Murphy M E, Sepkowitz K A, Armstrong D: Prevention of infection in patients with hematologic malignancy. Wiernik P H, et al. (eds), Neoplastic Diseases of the Blood, p.1007~1025, Churchill Livingstone Inc., New York, 1996
- 6) Pizzo P A: Empiric therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. Mandell G L, et al. (eds) Principles and practice of infectious diseases 5 th edn, p. 3102~3112, Churchill Livingstone Inc., New York, 2000
- 7) Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al.: Prophylaxis with Fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis 23: 795~805, 1996

- 8) Goodman J L, Winston D J, Greenfield A, et al.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantations. *N Engl J Med* 326: 845~851, 1992
- 9) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al.: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 89: 1611~1625, 2000
- 10) Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H, et al.: Prophylactic and therapeutic effects of oral administration of amphotericin B in mycosis associated with hematological diseases. *Jpn J Antibiotics* 43: 116~130, 1990
- 11) Pizzo P A, Hathorn J W, Hiemenz J, et al.: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 315: 552~558, 1986
- 12) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al.: Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycoside: comparative study. *Am J Hematol* 71: 248~255, 2002
- 13) Viscoli C, Castagnola E, VanLint M T, et al.: Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomized clinical trial. *Eur J Cancer* 32 A: 814~820, 1996
- 14) Rex J H, Walsh T J, Sobel J D, et al.: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 30: 662~678, 2000
- 15) Stevens D A, Kan V L, Judson M A, et al.: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 30: 696~709, 2000
- 16) Lowenberg B, Touw I T: Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia. *Blood* 81: 281~292, 1993
- 17) Maher D W, Lieschke G J, Green M, et al.: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121: 492~501, 1994
- 18) Mitchell P L, Morland B, Stevens M C, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 15: 1163~1170, 1997
- 19) Yoshida M, Karasawa M, Naruse T, et al.: Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 69: 81~88, 1999
- 20) Masaoka T: Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. *Int J Hematol* 68 (suppl 1): 1~40, 1998

Management of infectious complications in patients with acute leukemia during chemotherapy

—A questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group—

Minoru Yoshida¹, Nobu Akiyama², Masatomo Takahashi³, Hirokuni Taguchi⁴,
Jin Takeuchi⁵, Kensuke Naito⁶, Yoshiko Hodohara⁷,
Takafumi Matsushima⁸ and Mitsuhiro Matsuda⁹

¹Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine,
3-8-3 Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²Department of Hematology, Metropolitan Bokutoh Hospital

³Department of Hematology/Oncology, St. Marianna University School of Medicine

⁴Third Department of Internal Medicine, Kochi Medical School

⁵First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

⁶Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

⁷Second Department of Internal Medicine, Shiga University School of Medicine

⁸Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine

⁹Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

A fact-finding questionnaire on the management of infectious complications in patients with acute leukemia, developed by the Supportive Care Committee of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG), was distributed to 196 steering committees throughout Japan in autumn 2001, with responses by 125 (64%). New quinolones were used by 38% of respondents and polymixin B by 31% for antibacterial prophylaxis, amphotericin B (AMPH-B) by 42% and fluconazole (FLCZ) by 41% for fungal prophylaxis. No prophylaxis was given by 6% for bacterial infection or by 3% for fungal infection. Monotherapy with either cephem or carbapenem was used by 35% for empiric therapy of febrile neutropenia. Overall frequency of use of duotherapy with cephem, carbapenem, or antipseudomonal penicillin plus aminoglycoside was 50%. Vancomycin was used by only 1% as part of initial empiric therapy. Antifungal treatment was added by 51% after 3–4 days of ineffective empiric therapy; FLCZ (66%) was preferred over AMPH-B (28%) in such a scenario. FLCZ was selected by 59% in cases of stable disease, and AMPH-B by 57% in cases of unstable disease as therapy for Candidemia. AMPH-B was selected as therapy for invasive Aspergillosis, but a dose of 0.5–0.7 mg/kg, inadequate for this disease, was used by 44%. Most of the respondents used G-CSF in cases of life-threatening infection among patients with acute myelogenous leukemia (27%), but prophylactic use of G-CSF was common (52%) among patients with acute lymphocytic leukemia. This data should prove helpful in developing guidelines for the management of febrile neutropenia in Japan.