

発熱性好中球減少症時の抗菌薬適正使用

冲中 敬二^{1,2)}

¹⁾ 国立がん研究センター東病院感染症科*

²⁾ 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

受付日：2025 年 8 月 28 日 受理日：2025 年 10 月 15 日

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）は定義上、発熱原因を特定しない概念である。その原因として感染症以外の発熱性疾患も含まれるが、好中球減少が高度かつ長期化するほど重症感染症リスクは増大する。FN では緑膿菌菌血症などの致死性感染症に迅速対応するため、発熱時点で広域抗菌薬を経験的に開始することが推奨される。推奨薬には第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬（cefepime）、tazobactam/piperacillin、カルバペネム系抗菌薬があり、感染部位や ESBL 産生菌の関与のリスクなどにより選択を工夫する必要がある。抗菌薬の選択は施設ごとのアンチバイオグラムをふまえ、多剤耐性グラム陰性桿菌関与とリスクが高い場合にはアミノグリコシド系抗菌薬の併用も考慮される。一方、過度な広域抗菌薬使用や嫌気性菌カバーは腸内細菌叢の乱れや耐性菌リスク増加に関与することが報告されており、慎重な適応が求められる。さらに、好中球減少下での抗菌薬に関しては、臨床経過が安定し耐性菌関与の証拠がない場合、治療失敗や死亡を増加させずに狭域化したり投与期間を短縮できる可能性が複数の研究で示されている。ただし、抗菌薬の狭域化/終了後も粘膜障害に関連した菌血症リスクの増加など注意すべき点も存在する。現時点では症例の重症度や多剤耐性菌の感染リスクを総合的に判断しつつ、適正な抗菌薬開始と早期適正化の両立を目指すことが重要である。

Key words: febrile neutropenia, empiric therapy, de-escalation, antimicrobial stewardship

はじめに

2024 年に開催された第 79 回国連総会の「薬剤耐性に関するハイレベル会合」において、薬剤耐性菌に関連する年間推定 495 万人の死亡者数を 2030 年までに 10% 削減することを含む政治宣言が採択された¹⁾。このように、薬剤耐性菌の拡大を抑制するための対策として、臨床現場における抗菌薬適正使用の推進活動は国内外で広く浸透しつつある。しかし一方で、好中球減少下における抗菌薬適正使用の実践は依然として困難を伴い、多くの抗菌薬適正使用支援チームが課題を抱えているのが現状である。本総説では、好中球減少下における抗菌薬適正使用に関する最新の知見と課題について概説する。

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）の定義

FN は一般的には Table 1 のとおり定義されている。定義からもわかるように、熱の原因は特に規定されていない。FN の約半数弱は発熱原因が不明とされており²⁾、この中には感染症以外にも含まれているものと思われる。しかし、好中球減少が高度かつ長期となるほど重症感染症のリスクが高まることが知られている³⁾。

経験的治療

血液培養の陽性化までには通常 1～2 日を要するが、FN の原因が緑膿菌菌血症の場合には 48 時間以内に適切な抗菌薬が開始されないと死亡率が 57% に上ることが報告されている⁴⁾。このため、FN と診断された場合は発熱の原因がはっきりしていな

*千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Table 1. Definition of febrile neutropenia in guidelines

JSMO (2024) ⁷⁾ Fever •A single axillary temperature of $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ or an oral temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ Neutropenia •ANC < 500 cells/ μL or an ANC that is expected to decrease to < 500 cells/ μL over the next 48 hours
ASCO and IDSA (2018 for outpatients) ³⁶⁾ Fever •A single oral temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or a temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sustained over 1 hour Neutropenia •ANC $< 1,000/\text{mL}$ •Severe neutropenia, ANC $< 500/\text{mL}$; profound neutropenia, ANC $< 100/\text{mL}$ (IDSA guidelines (2010) ⁵⁾ : ANC < 500 cells/ mm^3 or an ANC that is expected to decrease to < 500 cells/ mm^3 over the next 48 hours)
ESMO (2010) ³⁷⁾ Fever •A single oral temperature of $> 38.3^{\circ}\text{C}$ or two consecutive readings of $> 38.0^{\circ}\text{C}$ sustained for 2 hours Neutropenia •ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ or expected to fall below $0.5 \times 10^9/\text{L}$
National Comprehensive Cancer Network (2025 version 1) ⁶⁾ Fever •A single oral temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or an oral temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sustained for over 1 hour (axillary and rectal temperature measurements should be avoided) Neutropenia •ANC ≤ 500 neutrophils/ μL or ANC $\leq 1,000$ neutrophils/ μL that is predicted to decline to ≤ 500 cells/neutrophils/ μL over the next 48 hours
JSMO: Japanese Society of Medical Oncology; ASCO: American Society of Clinical Oncology; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ESMO: European Society for Medical Oncology; ANC: absolute neutrophil count

くても緑膿菌をカバーする広域抗菌薬を速やかに開始することが推奨されている。

欧米や日本の主なガイドラインでは以下の4剤が推奨されている^{5~7)}。

- ・抗緑膿菌作用を有する第3世代セファロスポリン系抗菌薬 (ceftazidime [CAZ])
- ・第4世代セファロスポリン系抗菌薬 (cefepime [CFPM])
- ・Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)
- ・カルバペネム系抗菌薬

近年は第3世代セファロスポリン系抗菌薬のグラム陰性桿菌への感受性率低下が問題となってきた。また、好中球減少下の菌血症の原因菌 (グラム陽性球菌) として、以前は表皮ブドウ球菌などのコアグラゼ陰性ブドウ球菌が多かったが³²⁾、がんセンターでは近年 Viridans streptococcus のような口腔内由来が増えているといった報告もある⁸⁾。CAZ はこれらのグラム陽性球菌への効果は期待できない。このため、他の3剤よりも推奨度が低いガイドラインもある⁶⁾。Mizuno らの国内レセプトデータ解析報告によると、ガイドラインで推奨される4剤 (第3世代セファロスポリン系抗菌薬、第4世代セファ

ロスポリン系抗菌薬、 β ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬) の使用割合は2014年でそれぞれ1.0%, 64.5%, 7.7%, 26.8%であったが2022年には1.0%, 53.6%, 27.9%, 18.5%と徐々に第4世代セファロスポリン系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬が減少し、 β ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬が増加していることが示されている⁹⁾。

第3世代セファロスポリン系抗菌薬以外の3剤の使い分けにおける重要な点として、嫌気性菌活性の有無がある。CFPMは十分な抗嫌気性菌作用を有していないとされ、好中球減少性腸炎や肛門周囲膿瘍、壊死性感染症が疑われるような状況では、TAZ/PIPCもしくはカルバペネム系抗菌薬を選択する必要がある。これら2剤の使い分けのポイントとしては、カルバペネム系抗菌薬はESBL産生菌への第1選択薬であり、ESBL産生菌を保菌していたり、ESBL産生菌感染症既往があるなど、ESBL産生菌による感染症のリスクがある場合にはカルバペネム系抗菌薬の使用が検討される。また、他の β ラクタム系やキノロン系抗菌薬などに耐性でカルバペネム系抗菌薬にのみ感受性を有する細菌への感染リス

Table 2. Adverse effects of inappropriate treatment in neutropenic patients with severe sepsis

Studies	Evaluation indicators	Odds rate (95% CI)	Multidrug resistance rate
Mokart et al ³⁸⁾ France (2008-2010, n = 118) Cancer patients admitted to the ICU for severe sepsis or septic shock	ICU mortality	6.3 (1.6-26)	NA
Chumbita et al ³⁹⁾ Spain (2010-2019, n = 1,563) Patients with septic shock (n = 257)	30-day overall mortality	3.81* (1.31-11.11)	MDR-GNB 23.8%
Martinez-Nadal et al ⁴⁰⁾ Spain (2006-2017, n = 1,615) Cancer patients with BSI caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 251)	30-day overall mortality	2.41** (1.19-4.91)	MDR- <i>P. aeruginosa</i> 28%

*Inappropriate empiric antibiotic therapy for gram-negative bacilli or *Candida* spp.**Inappropriate empiric antibiotic therapy for *P. aeruginosa*.

CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; NA: not available; MDR-GNB: multidrug resistant gram-negative bacilli; BSI: blood-stream infection

Table 3. Effect of combination therapy on the prognosis of patients with severe febrile neutropenia

Studies	Evaluation indicators	Odds rate (95% CI)	Multidrug resistance rate
Legrand et al ⁴¹⁾ France (1998-2008, n = 428) Cancer patients with severe sepsis or septic shock	In-hospital mortality	0.164 (0.05-0.51)	NA
Chumbita et al ³⁹⁾ Spain (2010-2019, n = 1,563) Patients with septic shock (n = 257) β -lactam + amikacin vs. β -lactam monotherapy	30-day overall mortality	0.32 (0.18-0.57)	MDR-GNB 23.8%
Albasanz-Puig et al ¹²⁾ Spain, Argentina, Turkey (2010-2017, n = 542) Hematological patients with GNB BSI β -lactam + aminoglycoside vs. β -lactam monotherapy (the median duration of aminoglycoside treatment was 2 days)	Case fatality rate	7-day case fatality rate: 0.37 (0.14-0.91) 30-day case fatality rate: 0.56 (0.29-1.08) Renal function impairment: 1.12 (0.26-4.87)	MDR-GNB 27.7%

NA: not available; MDR-GNB: multidrug resistant gram-negative bacilli; GNR: gram-negative bacilli; BSI: bloodstream infection

クがある場合も同様である。一方、そのようなリスクがない場合は TAZ/PIPC の選択が推奨される。Tazobactam の中枢移行性が不明なため、中枢神経系感染症では TAZ/PIPC は推奨されない点には注意が必要である。好中球減少期の研究のメタ解析ではカルバペネム系抗菌薬への曝露は、カルバペネム系抗菌薬耐性菌検出のリスク因子であり（オッズ比 [OR] 4.63, 95% 信頼区間 [CI] 3.08~6.96）、カルバペネム系抗菌薬耐性菌による血流感染症は有意な死亡のリスク因子（OR 4.89, 95% CI 3.30~7.26）と報告されており¹⁰⁾、安易にカルバペネム系抗菌薬を選択することは避けるべきである¹¹⁾。

これらに加えて、施設のアンチバイオグラムも参

考にする必要がある。緑膿菌の感受性率が低い薬剤の単剤使用には注意が必要である。薬剤耐性率の高い地域における重症 FN 症例において、経験的治療として選択したレジメンに感受性のある抗菌薬が含まれていないこと（inappropriate treatment）は死亡のリスクであることが示されている（Table 2）。このため、このような地域では、経験的治療として β ラクタム系抗菌薬にアミノグリコシド系抗菌薬を併用したほうが予後が良いという報告も散見される（Table 3）。治療を受ける施設や診療科におけるアンチバイオグラムで薬剤耐性率が高い場合や、多剤耐性グラム陰性桿菌による感染リスクがある場合の経験的治療時には場合によってはアミノグリコシド

系抗菌薬の併用も選択肢になりうると考える。ただし、併用した場合でも、耐性菌が検出されない場合には速やかにアミノグリコシド系抗菌薬の終了も検討する。例えば Table 3 の Albasanz-Puig らの報告ではアミノグリコシド系抗菌薬投与期間中央値は 2 日となっている¹²⁾。

β ラクタム系抗菌薬の pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) 指標である time above MIC (minimum inhibitory concentrations: 最小発育阻止濃度) を向上させるには投与時間を延長することが効果的であるとされている。18 のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析では、好中球減少の有無を問わない敗血症やショック患者における β ラクタム系抗菌薬投与時間延長は予後を改善する可能性が示されており¹³⁾、欧米の感染症学会や集中治療学会などの合同推奨では、重篤な患者における長時間投与が選択肢となることが記載されている¹⁴⁾。好中球減少患者における長時間投与に関する研究は乏しく、有効性を示した研究と示さなかった研究が混在しており^{15~19)}、現時点で強く推奨されるものではないが、重篤な場合や検出菌の MIC が高い場合などは治療選択肢の一つとなる⁷⁾。

一方、耐性菌や嫌気性菌のリスクがない場合に不必要に広域な抗菌薬を選択することも避けたい。近年、敗血症を疑う症例における不必要な嫌気性菌を標的とした治療は予後を悪化させる可能性を指摘する報告もある²⁰⁾。その理由の一つとして腸内細菌叢のバランスの乱れ (dysbiosis) がある。例えば、急性骨髄性白血病患者への寛解導入療法において、寛解導入療法前における腸内細菌叢の多様性の高さは好中球減少期の感染症の減少につながる (ハザード比 [HR] 0.36, 95% CI 0.18~0.74) と報告されている²¹⁾。また、この報告の中で、寛解導入療法後の好中球減少下における 72 時間以上のカルバペネム系抗菌薬への曝露は、好中球数回復後 90 日間の感染症合併のリスク因子 (HR 4.55, 95% CI 0.18~0.74) と報告されている。

また、造血幹細胞移植患者においては、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬への曝露は腸管の移植片対宿主病 (GVHD) のリスクとなりうることが国内外より報告されている^{22~25)}。一方、2005~2015 年の京都大学での検討では、第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬の曝露が有意に GVHD を増加させたと報告さ

れている²⁶⁾。抗嫌気性菌作用を有する薬剤が GVHD と関連する仮説の一つとしては、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬が食事から短鎖脂肪酸を生成する役割を担っている一部の *Clostridia* 門の細菌を減らしてしまうことによって、短鎖脂肪酸が減少することがあげられる。短鎖脂肪酸は腸細胞の栄養源であり、腸管上皮の恒常性維持に重要な役割を果たすほか、制御性 T 細胞への分化促進などの役割も担うとされ、短鎖脂肪酸の減少が腸管上皮や粘膜層の障害・破綻につながる。その結果腸内細菌や PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) が粘膜下層に侵入することによってドナー T 細胞が活性化し組織障害を誘発する可能性が指摘されている^{27, 28)}。

好中球減少下での抗菌薬の狭域化もしくは終了

実際の臨床現場では、必ずしも嫌気性菌を標的とした治療が必要な感染症であるとははっきりしないものの、患者の重症度から嫌気性菌への活性を有する薬剤による治療が行われることもある。好中球減少の有無を限定しない敗血症や敗血症性ショックの患者における抗菌薬の狭域化は耐性菌の出現を抑制する可能性を示した研究報告はあるが²⁹⁾、好中球減少下の患者であっても抗菌薬の狭域化や中止はできるのであろうか。臨床経過が良好で広域抗菌薬開始前の培養検査での耐性菌の検出がない場合には好中球減少下でも狭域化や中止ができるかどうかを検討した研究が複数あり、代表的なものを紹介する。

Landmark study として有名な研究に “How long study” がある。これは 2012~2016 年にスペインの 4 施設で行われた RCT である³⁰⁾。

Patients: 7 日以上的好中球減少持続が予測される熱源不明の FN 合併血液腫瘍患者

Intervention: 経験的抗菌薬治療開始 72 時間以降で感染症様症状の消失、バイタルサインの正常化を認めた際に経験的抗菌薬治療を終了

Comparison: 好中球数が $500/\mu\text{L}$ を回復するまでは抗菌薬を継続

Outcome: 経験的治療開始から 28 日の間における抗菌薬非投与の日数

157 例 (介入群 78 例, 対照群 79 例) での検討の結果, intention to treat 解析では非投与期間が介入群 16.1 日, 対照群では 13.6 日 ($p=0.026$), per protocol 解析ではそれぞれ 17.5 日, 11.3 日 ($p<0.01$)

と経験的治療継続期間を有意に減少させた。なお、好中球減少下で経験的抗菌薬を終了した群は介入群で 53%、対照群では 8% であり、発熱日数 (5.7 日 vs. 6.3 日)、死亡 (1 例 vs. 3 例)、発熱の再燃 (11 例 vs. 14 例) は両群に差がなく、細菌感染による死亡はみられなかった。同様の報告は後方視的検討を中心に複数あり、メタ解析では、全死亡 (リスク比 [RR] 1.38, 95% CI 0.73~2.62, $I^2=0\%$)、治療失敗 (RR 1.23, 95% CI 0.85~1.77, $I^2=37\%$) などが増やすことなく、経験的抗菌薬投与期間を 3~7 日減少させたことが示されている³¹⁾。しかし、早期の経験的抗菌薬終了群は微生物学的に証明された感染症を増加させた (RR 1.67, 95% CI 1.08~2.57, $I^2=38\%$) ことも報告されている³¹⁾。フランス 2 施設での後方視的研究では、熱の再発に関連するリスク因子として粘膜障害 (HR 1.74, 95% CI 1.21~2.5)、腸炎 (HR 2.31, 95% CI 1.4~3.8) が抽出されており、再発熱時の菌血症リスクとして stage 3~4 の口腔粘膜炎 (HR 2.22, 95% CI 1.2~4.2; 主な検出菌は腸球菌、連鎖球菌、口腔内常在菌など) が示され³²⁾、粘膜バリア破綻に関連した感染症には抗菌薬の狭域化/終了後も注意が必要である。この研究での 30 日死亡率はむしろ経験的抗菌薬終了群のほうが低い傾向にあり (1.4% [2/147] vs. 2.7% [4/150], $p=0.084$)、微生物学的に証明された感染症の増加は重症感染症の増加というよりも、早期の抗菌薬終了に伴う培養陽性率の増加がみられているだけのところかもしれない。

一方、2014~2019 年の 6 施設での熱源不明 FN を合併した血液腫瘍患者 281 例 (うち自家造血幹細胞移植患者 205 例) を対象とした RCT では、発熱の有無に関係なく好中球減少下で抗菌薬投与を終了することの安全性が評価された³³⁾。経験的治療にはカルバペネム系抗菌薬が使用され、介入群は発熱の有無にかかわらず抗菌薬の終了が行われた (狭域抗菌薬への変更は非許容)。対照群は 5 日間の無熱もしくは好中球回復をもって抗菌薬が終了された。治療失敗の定義は day 4~9 の再発熱もしくはカルバペネム系抗菌薬感受性菌による感染症、day 4 から好中球回復までの敗血症性ショック、呼吸不全、全死亡とされた。カルバペネム系抗菌薬投与期間は減少した (3 日 vs. 8 日) もの、両群での治療失敗率 (19% vs. 15%) に有意差はなかった。ところが、

day 30 までの重篤な有害事象は増加 (16% vs. 10%) し、特に非介入群での 30 日死亡は 1 名 (カンジダ血症) であったのに対し、介入群では 5 名 (原疾患 2 名、カンジダ血症 1 名、*Enterococcus faecium* 血症 1 名、薬剤性肺炎 1 名) と多かった。しかしいずれもカルバペネム系抗菌薬とは関連しない死亡であった³³⁾。著者らはこの結果を受けて、発熱が持続する患者における早期抗菌薬中止の安全性は不明であるとし、カルバペネム系抗菌薬に感受性のない感染症への注意とともに、状態が悪化する患者では経験的治療の早期再開を推奨している。なお、この研究では grade 3 以上の粘膜炎が両群でみられている (介入群 20%、非介入群 28%) もの、介入群では粘膜バリア破綻に関連するものを中心とした菌血症の増加 (6% vs. 2%, $p=0.007$) が示されている。造血幹細胞移植および CAR-T 細胞療法患者 110 例における RCT では、抗菌薬開始 48~72 時間で感染症が証明されない場合に発熱、血行動態や呼吸状態に関係なく抗菌薬を終了する介入が検討された (非介入群は好中球回復まで継続)。この結果 30 日死亡や再発熱を増やすことなく投与期間の短縮に成功しているが、介入群で抗菌薬を終了できたのは 18% (9/50 例) のみであった³⁴⁾。血液腫瘍患者を対象とした 8 研究のメタ解析では、抗菌薬の狭域化もしくは終了を行った介入群の死亡の OR を 0.20 (0.06~0.69) と有意に減少させたが、研究間のばらつきが大きかった ($I^2=76\%$)。ばらつきの少ない 7 研究での感度分析でも OR が 0.39 (0.19~0.80, $I^2=0\%$) と有意な減少を示している³⁵⁾。なお、このメタ解析での介入群の菌血症は random-effects model では有意な増加は示さなかったものの、common effects model では有意に増加した (5 研究, OR 1.72, 95% CI 1.37~2.16, $I^2=0\%$) 点には注意が必要である。これらの研究結果は好中球減少下でも抗菌薬の狭域化もしくは終了を安全に実施できる可能性を示唆している。

おわりに

FN は感染症以外の要因も含むが、緑膿菌感染症などの重篤な感染症のリスクが高いため、迅速かつ適切な抗菌薬開始が必須である。推奨薬の選択は疑われる感染症や施設ごとの耐性菌状況に応じて調整

されるべきである。抗嫌気性菌作用を有する広域抗菌薬の過剰使用は腸内細菌叢の破綻や耐性菌出現リスクを高める可能性があり、使用には慎重さが求められる。臨床経過が安定している場合、好中球減少下でも抗菌薬の狭域化もしくは終了は一定の安全性をもって実施可能であることが示されている。今後は患者背景やリスクに基づいた個別化治療戦略を確立することが重要である。

なお、本総説は第71回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウム11「治療終了・経口薬スイッチのタイミングに悩む感染症の最新マネジメント」で「Febrile neutropenia（発熱性好中球減少：FN）」として発表し、日本化学療法学会雑誌編集委員会より執筆推薦を受けたものである。

利益相反自己申告：沖中敬二は旭化成ファーマ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社より講演料を受けている。沖中敬二はファイザー株式会社、MSD株式会社、エーザイ株式会社より医学教育助成を受けている。

文献

- 1) 日本医療政策機構：薬剤耐性（AMR）に関するハイレベル会合における政治宣言 [cited 2025 Sep 29] https://hgpi.org/wp-content/uploads/HGPI_Japanese-Translation-Release_20241225_Political-Declaration-of-the-High-level-Meeting-on-AMR_JPNENG.pdf
- 2) Nesher L, Rolston K V: The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42: 5-13
- 3) Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40
- 4) Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1621-9
- 5) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 6) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections: National Comprehensive Cancer Network; 2025 updated June 20, 2025. Version 1.2025 [cited 2025 Sep 29] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- 7) 日本臨床腫瘍学会 編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン：がん薬物療法時の感染対策，改訂第3版，南江堂，東京，2024
- 8) Zimmer A J, Stohs E, Meza J, Arnold C, Baddeley J W, Chandrasekar P, et al: Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infect Dis* 2022; 9: ofac240
- 9) Mizuno K, Inose R, Goto R, Muraki Y: Adherence to guidelines for antibiotics used in the initial treatment of febrile neutropenia in patients with cancer: a study using health insurance claims database in Japan. *J Pharm Health Care Sci* 2025; 11: 47
- 10) Righi E, Peri A M, Harris P N, Wailan A M, Liborio M, Lane S W, et al: Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 668-77
- 11) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D M, Mikulska M, Viscoli C, et al: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-35
- 12) Albasanz-Puig A, Gudiol C, Puerta-Alcalde P, Ayaz C M, Machado M, Herrera F, et al: Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study). *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0004521
- 13) Abdul-Aziz M H, Hammond N E, Brett S J, Cotta M O, De Waele J J, Devaux A, et al: Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2024; 332: 638-48
- 14) Hong L T, Downes K J, Fakhri Ravari A, Abdul-Mutakabbir J C, Kuti J L, Jorgensen S, et al: International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2023; 43: 740-77
- 15) Ram R, Halavy Y, Amit O, Paran Y, Katchman E, Yachini B, et al: Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1153-60
- 16) Fehér C, Rovira M, Soriano A, Esteve J, Martínez J A, Marco F, et al: Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study. *J Antimicrob*

- Chemother 2014; 69: 2556-62
- 17) Wrenn R H, Cluck D, Kennedy L, Ohl C, Williamson J C: Extended infusion compared to standard infusion cefepime as empiric treatment of febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24: 170-5
 - 18) Solórzano-Santos F, Quezada-Herrera A, Fuentes-Pacheco Y, Rodríguez-Coello G, Aguirre-Morales C E, Izelo-Flores D, et al: Piperacillin/Tazobactam in Continuous Infusion Versus Intermittent Infusion in Children with Febrile Neutropenia. *Rev Invest Clin* 2019; 71: 283-90
 - 19) Ishikawa K, Masaki T, Kawai F, Ota E, Mori N: Systematic Review of the Short-Term versus Long-Term Duration of Antibiotic Management for Neutropenic Fever in Patients with Cancer. *Cancers* 2023; 15
 - 20) Chanderraj R, Admon A J, He Y, Nuppnau M, Albin O R, Prescott H C, et al: Mortality of Patients With Sepsis Administered Piperacillin-Tazobactam vs Cefepime. *JAMA Intern Med* 2024; 184: 769-77
 - 21) Galloway-Peña J R, Shi Y, Peterson C B, Sahasrabhojane P, Gopalakrishnan V, Brumlow C E, et al: Gut Microbiome Signatures Are Predictive of Infectious Risk Following Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 63-71
 - 22) Shono Y, Docampo M D, Peled J U, Perobelli S M, Velardi E, Tsai J J, et al: Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med* 2016; 8: 339ra71
 - 23) Hidaka D, Hayase E, Shiratori S, Hasegawa Y, Ishio T, Tateno T, et al: The association between the incidence of intestinal graft-vs-host disease and antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2018; 32: e13361
 - 24) Hayase E, Hayase T, Jamal M A, Miyama T, Chang C C, Ortega M R, et al: Mucus-degrading *Bacteroides* link carbapenems to aggravated graft-versus-host disease. *Cell* 2022; 185: 3705-19.e14
 - 25) Tanaka J S, Young R R, Heston S M, Jenkins K, Spees L P, Sung A D, et al: Anaerobic Antibiotics and the Risk of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 2053-60
 - 26) Nishi K, Kanda J, Hishizawa M, Kitano T, Kondo T, Yamashita K, et al: Impact of the Use and Type of Antibiotics on Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2178-83
 - 27) Teshima T: Create a healthy diet after transplant! *Blood* 2020; 136: 8-9
 - 28) Shono Y, van den Brink M R M: Gut microbiota injury in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 283-95
 - 29) Teshome B F, Park T, Arackal J, Hampton N, Kollef M H, Micek S T: Preventing New Gram-negative Resistance Through Beta-lactam De-escalation in Hospitalized Patients With Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2024; 79: 826-33
 - 30) Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al: Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e573-83
 - 31) Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M: Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD012184
 - 32) Paret R, Le Bourgeois A, Guillemin G, Tessoulin B, Rezig S, Gastinne T, et al: Safety and risk of febrile recurrence after early antibiotic discontinuation in high-risk neutropenic patients with haematological malignancies: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 2546-56
 - 33) de Jonge N A, Sikkens J J, Zweegman S, Beeker A, Ypma P, Herbers A H, et al: Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* 2022; 9: e563-72
 - 34) Ram R, Amit O, Adler A, Bar-On Y, Beyar-Katz O, Avivi I, et al: Early Antibiotic Deescalation and Discontinuation in Patients with Febrile Neutropenia after Cellular Therapy: A Single-Center Prospective Unblinded Randomized Trial. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 708.e1-8
 - 35) Chen Y H, Sun A-E, Narain K, Chang W C, Yang C, Chen P H, et al: Efficacy and safety of early antibiotic de-escalation in febrile neutropenia for patients with hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2025; 69: e0159724
 - 36) Taplitz R A, Kennedy E B, Bow E J, Crews J, Gleason C, Hawley D K, et al: Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1443-53
 - 37) de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M J, Marti F M, Cullen M H, Roila F, et al: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v252-6
 - 38) Mokart D, Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J P, Faucher M, et al: Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1173-4
 - 39) Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A,

- et al: Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0174421
- 40) Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al: Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1068-74
- 41) Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al: Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 43-9

Appropriate use of antimicrobial agents in patients with febrile neutropenia

Keiji Okinaka^{1,2)}

¹⁾ Division of Infectious Diseases, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba, Japan

²⁾ Division of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital

Febrile neutropenia (FN) is defined as fever occurring in the setting of neutropenia, without a specified underlying cause. While non-infectious etiologies may be included, the risk of severe infection increases with the depth and duration of neutropenia. Because life-threatening infections such as *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia can progress rapidly in the setting of FN, empiric administration of broad-spectrum antibiotics at the onset of neutropenic fever is recommended. Commonly recommended agents include fourth-generation cephalosporins (cefepime), tazobactam/piperacillin, and carbapenems, with selection tailored according to the site of infection and risk of infection with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing organisms. The antibiotic choice should also take into account local antibiograms, and in settings with a high risk of multidrug-resistant gram-negative bacilli, combination therapy with aminoglycosides may be considered. Conversely, unnecessary use of broad-spectrum or anaerobic coverage has been associated with disruption of the gut microbiota and an increased risk of emergence of resistant organisms, underscoring the need for judicious use. Recent studies suggest that in clinically stable FN patients without evidence of resistant pathogens, early de-escalation of empirical broad-spectrum antibiotics to narrower-spectrum agents, or their discontinuation altogether, might shorten the treatment duration without increasing the risk of treatment failure or mortality. However, potential risks such as bacteremia associated with mucosal barrier injury warrant caution. At present, balancing the timely initiation of appropriate empirical therapy with careful de-escalation strategies, based on the clinical severity of the patient severity and risk of infection with multidrug-resistant bacterial infection, is essential for optimizing antimicrobial stewardship in patients with FN.