

造血器腫瘍の発熱性好中球減少症における 2 次治療を要する患者背景因子の検討

伊藤 拓¹⁾・小澤 純¹⁾・井田 竣介¹⁾・五十嵐哲祥²⁾・山本 浩史³⁾¹⁾ 天使病院薬剤部*²⁾ 同 血液内科³⁾ 同 外科

受付日：2025 年 3 月 28 日 受理日：2025 年 10 月 6 日

発熱性好中球減少症（FN）は、造血器腫瘍に対する化学療法において頻繁に発生する合併症で、重篤な感染症や治療成績の悪化を招くリスクがある。本邦のガイドラインでは、抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム系抗菌薬の初期単剤療法が推奨されているが、2 次治療の最適戦略は明確でない。本研究では、初期治療として cefepime（CFPM）単剤療法を受けた造血器腫瘍の FN 患者を対象に、2 次治療を要した症例の臨床的特徴と関連因子を検討した。2015 年 1 月から 2022 年 12 月の期間で天使病院に入院し、化学療法後に FN を発症した造血器腫瘍患者のうち、初期治療として CFPM 単剤療法を受けた 69 例を解析した。CFPM 単剤で治療完遂した患者を 1 次治療群（pt 群、30 例）、他の抗菌薬治療を要した患者を 2 次治療群（st 群、39 例）とし、患者背景と治療効果を比較した。治療成功率は、pt 群 26/30 例（86.7%）、st 群 17/39 例（43.6%）であり、st 群は pt 群と比較して治療開始時の C-reactive protein（CRP）値が有意に高値であった〔7.6 mg/dL vs. 2.3 mg/dL（中央値、 $p=0.0026$ ）〕。Receiver operating characteristic 解析では 2 次治療が必要となる CRP カットオフ値は 6.43 mg/dL と算出された。ロジスティック回帰分析の結果、「治療開始時の CRP 値」と「過去 3 カ月以内の FN 治療歴」は 2 次治療の必要性和有意に関連していた（ $p=0.0059$ 、 $p=0.0047$ ）。本研究の結果、造血器腫瘍における FN 治療において、「治療開始時の CRP 値が 6.43 mg/dL 以上」および「過去 3 カ月以内の FN 治療歴」は、1 次治療としての CFPM 単剤療法の奏効率低下に関与するリスク因子である可能性が示唆された。これらの背景を有する患者では注意深く治療経過をモニタリングしながら、必要に応じて CFPM からの広域化、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬や抗真菌薬の併用を検討すべきである。

Key words: febrile neutropenia, hematological malignancy, second-line treatment, risk factor

はじめに

がん化学療法に伴う発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）は、造血器腫瘍および固形がんに対する化学療法中に、好中球減少と発熱を来し、場合によっては重篤な感染症を誘発し、致死的となりうる病態である。特に造血器腫瘍における化学療法では、好中球減少による免疫抑制の程度がより高

度となり、それに伴い感染症の発症および重篤化のリスクが高まることが知られている¹⁾。さらに、FN の治療に伴うがん化学療法の遅延や抗がん剤の減量は、治療強度を低下させ、造血器腫瘍に対する治療成績に悪影響を及ぼしうる。そのため、造血器腫瘍における FN 治療マネジメントは重要である。

本邦の FN 診療ガイドラインでは、入院治療を要する高リスク患者に対する 1 次治療として、抗緑膿

*北海道札幌市東区北 12 条東 3 丁目 1-1

菌作用を有する静注抗菌薬であるcefepime (CFPM), meropenem (MEPM), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の単剤療法が推奨されている。また、1次治療開始後3~4日経過してもFNが遷延し、全身状態が不安定な場合には、より広域な β -ラクタム系抗菌薬への変更や、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬、抗真菌薬の追加が提案されている²⁾。しかし、ガイドラインにおける2次治療に関する記載は、1次治療における併用療法を評価した報告に基づいたものであり、2次治療における抗菌薬変更に関する報告は限られている。また、1次治療で推奨されるCFPM, MEPM, TAZ/PIPCは、それぞれ抗菌スペクトルが異なり、CFPMと比較してMEPM, TAZ/PIPCは、より広域スペクトルであるため、耐性菌発生抑制の観点³⁾からはCFPMを優先することが望ましい。感染症治療において、原因菌を同定し、感受性のある抗菌薬を選択することは重要である。一方、造血器腫瘍のFNにおける原因菌の侵入門戸は明確でない場合が多く、血液培養陽性率は、高リスクのFN患者でも10~20%程度にとどまるため⁴⁾、抗菌薬治療は経験的治療となる傾向が強い。そこで本研究では、天使病院 (以下、当院) における造血器腫瘍患者のFN治療内容を詳細に検討した。特に1次治療として、CFPM単剤療法が無効で2次治療を必要とした患者の治療内容および背景因子を解析し、造血器腫瘍患者における2次治療戦略の構築に有益な情報を得ることを目的とした。

1. 方法

1. 対象患者

2015年1月1日から2022年12月31日までの期間に当院に入院し、造血器腫瘍に対する化学療法後にFNを発症した患者を対象とした。FNの定義は、日本臨床腫瘍学会の「①好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満、または $1,000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温 37.5°C 以上の発熱を生じた場合」を採用した。FNの初期治療としてCFPM以外の抗菌薬が投与されていた患者は、今回の研究対象であるCFPMと抗菌スペクトルが異なるため除外した。最終的に、初期治療としてCFPM単剤療法を受けた患者を解析対象とした。次にCFPM単剤療法によって治療を完遂した患者を1次治療群 (Primary Therapy : pt

群) とし、患者個々の臨床経過 (発熱の持続、臨床症状の変化、検査値の推移など) に基づき、主治医が総合的な臨床判断により、CFPMが無効と判断され、他の β -ラクタム系抗菌薬への変更、または抗MRSA薬や抗真菌薬の追加を要した患者を2次治療群 (Secondary Therapy : st 群) と定義した。

2. 患者背景

診療録から、年齢、性別、体重、口腔粘膜障害の有無、下痢の有無、FN治療開始時の1日排便回数、がん種、抗がん剤の治療コース数、FN治療開始時のMultinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) スコア、FN治療開始時、および2次治療開始時のC-reactive protein (CRP)、FN治療開始時の好中球数、 β -D-glucan、FN治療開始前の好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満の期間、中心静脈カテーテル挿入の有無、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴と抗菌薬投与歴、FN治療開始時の血液培養結果、FN治療開始前3カ月間の基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、MRSA、メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、*Candida* 属の保菌の有無、2次治療の抗菌薬治療内容、およびFNの感染源について調査した。口腔粘膜障害は、看護師のカルテ記載で「口内炎あり」の項目の有無で評価した。下痢の有無は、看護師のカルテ記載において、ブリストルスケール6と7で評価された場合を下痢ありとした。 β -D-glucanは、発色合成基質による比色法を用いて測定し (ファンギテック G テスト MKII 「ニッスイ」 ; 島津ダイアグノスティクス株式会社)、1次治療開始後から直近の測定値を採用した。なお、本測定系における基準値は 20.0 pg/mL 未満である。FN治療開始前の好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満の期間は、1次治療開始日前3カ月間の日数を評価した。保菌の有無は尿、喀痰培養がとられている場合、どちらかの検体が菌が証明された場合を保菌ありとした。FNの感染源は、主治医のカルテ記載があった部位を採用し、記載なしや感染源不明と記載されている場合は感染源不明とした。

3. 造血器腫瘍の分類

好中球減少の程度と期間は造血器腫瘍ごとに異なりFN治療戦略に影響するため、成書を参考に⁵⁾、対象患者の造血器腫瘍のがん種について「骨髄系腫瘍」と「リンパ系腫瘍」に分類した (Table 1)。

Table 1. Classification of patient's disease

Myeloid neoplasms (n = 38)	
Acute myeloid leukemia	23
Myelodysplastic syndromes	15
Lymphoid neoplasms (n = 31)	
Diffuse large B-cell lymphoma	16
Acute lymphoblastic leukemia	4
Follicular lymphoma	4
Adult T-cell leukemia/lymphoma	3
Multiple myeloma	1
Hodgkin lymphoma	1
Burkitt lymphoma	1
Anaplastic large cell lymphoma	1

4. 評価項目

(1) 主要評価項目

2次治療を要する患者のリスク因子を探索する目的で、本研究の主要評価項目は「pt群とst群の患者背景比較」とし、上記調査項目についてpt群とst群の群間比較を行った。

(2) 副次評価項目

副次評価項目として、以下の項目を設定した。

1) pt群とst群の治療有効性比較

Bowらは、FNに対する初期治療後、解熱までの期間中央値を5日と報告していることを参考に⁶⁾、FN治療開始5日後の解熱を有効と定義してpt群とst群の治療有効性を比較した。st群については、治療変更5日後の腋窩温を評価した。

2) 2次治療の必要性を予測するFN治療開始時CRP値のカットオフ値

Receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いて、2次治療の必要性を予測するためのFN治療開始時CRP値の最適なカットオフ値を算出した。

5. 統計解析

2次治療の有無を目的変数とし、各調査項目を説明変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとした。さらに、pt群とst群の2群を従属変数、既報⁷⁻⁹⁾を参考に「初期治療が奏効しにくい因子」や「治療開始後に全身状態が悪化しやすい因子」としてFN治療開始時のMASCCスコア、FN治療開始時のCRP、FN治療開始時の好中球数、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴を説明変数としてロジスティック回帰分析を実施した。すべての統計学的解析は、EZR Version 2.40 (EZR) を用いて行った。EZRはRおよびR

コマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無料配布されている¹⁰⁾。

6. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、個人情報保護に最大限留意したうえで、当院の倫理審査委員会の承認（承認番号：184）を得て実施した。

II. 結果

調査期間内で、FNを発症した患者は92例だった。そのうちFNの初期治療としてCFPM以外の抗菌薬が投与されていた患者23例（ceftazidime 12例、TAZ/PIPC 11例）を除外し、初期治療としてCFPM単剤療法を受けた患者69例を解析対象とした。

1. pt群とst群の患者背景および治療有効性の比較

両群の病名分類をTable 1に示す。リンパ系腫瘍に分類された患者は31例、骨髄系腫瘍に分類された患者は38例であった。病名で最も多かったのは、リンパ系腫瘍で「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」16/31例（52%）、骨髄系腫瘍で「急性骨髄性白血病」23/38例（60%）だった。次に、患者背景をTable 2に示す。解析対象の69例中、pt群は30/69例（43.5%）、st群は39/69例（56.5%）だった。st群の治療内容の内訳は、MEPM単剤が12例、MEPM+vancomycin (VCM) 併用が9例、MEPM+VCM+miconazole (MCFG) 併用が14例、MEPM+MCFG 併用が4例であった。治療変更までの日数は、4（2~9）（median (IQR)）日だった。st群の2次治療変更時点の好中球数は、33.0（11.5~181.5）/ μL で、39例全例500/ μL 未満だった。治療有効性は、pt群が26/30例（86.7%）、st群が17/39例（43.6%）であった。

2. 感染源と血液培養結果

両群の感染源をTable 3に示す。いずれの群においても感染源は「不明」が最も多く、pt群では25/30例（83.3%）、st群では21/39例（53.8%）であった。FN治療開始時の血液培養は、69例全例が2セット採取されていた。血液培養の陽性率はpt群で2/30例（6.7%）、st群で7/39例（17.9%）であった。pt群で検出された菌は*Rothia mucilaginosa*と*Streptococcus mitis/oralis*の2菌種であり、st群

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the patients

Characteristic	pt group (n = 30)	st group (n = 39)
Age (years)	72.0 (66.3-80.5)	72.0 (65.0-81.0)
Sex (Male/Female)	16/14	25/14
Body weight (kg)	50.9 (43.7-58.3)	52.7 (47.6-58.0)
Oral mucosal disorder ^{a)}	11 (36.7)	20 (51.3)
Diarrhea ^{a)}	2 (6.7)	4 (10.3)
Daily stool frequency	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-2.0)
Myeloid neoplasms/Lymphoid neoplasms	10/20	28/11
Number of chemotherapy courses	3.5 (1.8-5.0)	6.0 (3.0-11.0)
MASCC score	18.0 (14.8-18.0)	14.0 (14.0-18.0)
Serum CRP at treatment initiation (mg/dL)	2.3 (0.6-3.3)	7.6 (1.2-11.9)
Serum CRP at the initiation of second-line treatment (mg/dL)	—	9.0 (5.1-16.5)
ANC at treatment initiation (/L)	89.8 (9.9-262.8)	60.5 (21.3-159.0)
Serum β -D-glucan (pg/mL)	7.2 (5.0-9.8)	10.1 (6.4-12.8)
Number of days with ANC < 500/ μ L prior to FN treatment (Day)	3.0 (1.0-6.8)	12.0 (1.0-74.0)
Central venous catheter ^{a)}	19 (63.3)	33 (84.6)
History of FN in the previous 3 months ^{a)}	11 (36.7)	30 (76.9)
History of antimicrobial use in the previous 3 months ^{a)}	14 (46.7)	31 (79.5)
Positive blood culture ^{a)}	2 (6.7)	7 (17.9)
Colonization with ESBL-producing <i>E. coli</i> ^{a)}	0 (0.0)	3 (7.7)
Colonization with MRSA or MRCNS ^{a)}	2 (6.7)	7 (17.9)
Colonization with <i>Candida</i> spp. ^{a)}	2 (6.7)	4 (10.3)
MEPM	—	12 (30.8)
MEPM + VCM	—	9 (23.1)
MEPM + VCM + MCFG	—	14 (35.9)
MEPM + MCFG	—	4 (10.3)

Data are represent the median values (IQR)

MASCC score: Multinational Association of Supportive Care in Cancer score, CRP: C-reactive protein; ANC: absolute neutrophil count; FN: febrile neutropenia, ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRCNS: methicillin-resistant coagulase negative *staphylococci*; MEPM: meropenem, VCM: vancomycin; MCFG: micafungin

^{a)}: yes (%)

Table 3. Site of infection

	pt group (n = 30)	st group (n = 39)	Total
Unknown	25	21	46
Stomatitis	3	9	12
Catheter-related bloodstream infection		2	2
Pneumonia	2	2	4
Gastrointestinal tract		2	2
Psoas abscess		1	1
Urinary tract infection		1	1
Acute cholangitis		1	1

で検出された菌は *Enterococcus faecium*, *S. mitis/oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Escherichia coli* (non-ESBL), *Proteus penneri*, *Klebsiella pneumoniae* (non-ESBL), *Candida glabrata* であった。

3. 2次治療を要するリスク因子の検討

造血器腫瘍患者のFN治療において、1次治療としてのCFPM単剤療法が無効と判断され、2次治療を要した患者の背景因子を解析した (Table 4)。

単変量ロジスティック回帰分析の結果、がん種分類、治療コース数、FN治療開始時のMASCCスコア、FN治療開始時のCRP値、中心静脈カテーテル挿入、好中球数が500/ μ L未満の期間、およびFN治療開始前3カ月間のFN治療歴が $p < 0.05$ で有意な差が認められた。次に、FN治療開始時のMASCCスコア、FN治療開始時のCRP、FN治療開始時の好中球数、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴を

Table 4. Univariate and multivariate analysis to identify patient characteristics associated with the need for second-line treatment for FN in patients with hematologic malignancies

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
Age (years)	0.99	0.96-1.03	0.69	—	—	—
Sex (Male/Female)	1.56	0.59-4.13	0.37	—	—	—
Body weight (kg)	1.01	0.96-1.06	0.73	—	—	—
Oral mucosal disorder	1.82	0.69-4.81	0.23	—	—	—
Diarrhea	1.6	0.27-9.38	0.6	—	—	—
Daily stool frequency	1.2	0.92-1.58	0.19	—	—	—
Myeloid neoplasms/Lymphoid neoplasms	5.09	1.82-14.30	0.0020	—	—	—
Number of chemotherapy courses	1.24	1.07-1.44	0.0050	—	—	—
MASCC score	0.82	0.69-0.98	0.024	0.83	0.66-1.05	0.13
Serum CRP at treatment initiation (mg/dL)	1.28	1.09-1.51	0.0026	1.38	1.10-1.73	0.0059
ANC at treatment initiation (/L)	0.99	0.99-1.00	0.21	0.99	0.99-1.00	0.56
Serum β -D-glucan (pg/mL)	1.08	0.92-1.27	0.35	—	—	—
Central venous catheter	3.18	1.01-9.99	0.047	—	—	—
Number of days with ANC < 500/ μ L prior to FN treatment (Day)	1.02	1.00-1.03	0.043	—	—	—
History of FN in the previous 3 months	5.76	2.01-16.50	0.0011	7.49	1.86-30.2	0.0047
Positive blood culture	0.33	0.06-1.70	0.18	—	—	—
Colonization with ESBL-producing <i>E. coli</i>	0.00	—	0.99	—	—	—
Colonization with MRSA or MRCNS	0.33	0.06-1.70	0.18	—	—	—
Colonization with <i>Candida</i> spp.	0.63	0.11-3.66	0.60	—	—	—

OR: odds ratio; CI: confidence interval; MASCC score: Multinational Association of Supportive Care in Cancer score; CRP: C-reactive protein; ANC: absolute neutrophil count; FN: febrile neutropenia; ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRCNS: methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci

説明変数にして、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、FN治療開始時のCRPとFN治療開始前3カ月間のFN治療歴が、有意な2次治療のリスク因子として検出された。

4. FN治療開始時のCRP値のカットオフ値

FN治療開始時のCRPについて、2次治療の有無を分けるカットオフ値をROC解析により算出したところ、6.430 mg/dL（感度：0.964，特異度：0.487，AUC：0.731）であった（Fig. 1）。

III. 考察

本研究では、造血器腫瘍に対する化学療法に伴うFN治療において、1次治療としてのCFPM単剤療法が無効で2次治療を要した患者の治療内容および背景因子について検討した。その結果、2次治療を要する患者の背景因子として、FN治療開始時のCRPとFN治療開始前3カ月間のFN治療歴は、有意な2次治療のリスク因子として検出された。また、2次治療を要する患者におけるFN治療開始時のCRPのカットオフ値は6.43 mg/dLであった。1次治療開始後、3～4日を経過した時点での抗菌薬変更に関する報告は少なく、FN治療ガイドラインにおける2次治療の記載は1次治療における併用療法

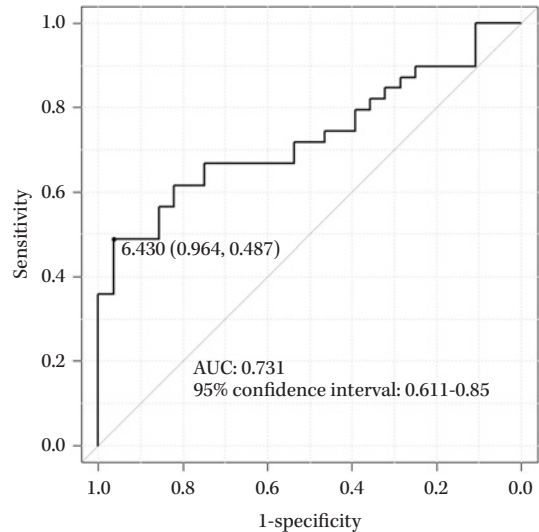


Fig. 1. ROC curve to determine the serum CRP cutoff value for predicting the need for second-line treatment for febrile neutropenia. The cutoff value of the serum CRP level at treatment initiation was determined by ROC curve analysis to be 6.430 mg/dL (sensitivity: 0.964, specificity: 0.487, AUC: 0.731). ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve; CRP: C-reactive protein

の評価に基づくものである。そのため、本研究の結果は、造血器腫瘍におけるFNの2次治療における治療戦略を立案するうえで有益な情報を提供するものと考えられる。

本研究において、治療有効性は、pt群が86.7%、st群が43.6%で、st群のほうが低かった。本研究の解析により、st群はpt群と比較してFN治療開始時のCRPが高く、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴を有する患者の割合が有意に高いことが示された。これらの因子は、造血器腫瘍患者におけるFNの重症度や治療抵抗性に関連しうる可能性があり、st群は1次治療開始時点ですでに、治療に難渋する可能性のある集団であったと推察される。したがって、st群で観察された43.6%という有効率は、2次治療として選択された抗菌薬治療の有効性そのものというよりは、1次治療に反応しなかった難治性の高いFN患者群における治療の困難さを反映していると考えられる。

FN治療開始時のCRPは、pt群2.3 mg/dLに対し、st群7.6 mg/dLであり、st群が有意に高値であった。ROC解析により算出された2次治療を要する治療開始時のCRPのカットオフ値は6.43 mg/dLであり、治療開始時のCRPが高い患者ではCFPM単剤による1次治療が奏効しにくい可能性が示唆された。さらに、1次治療が無効と判断され、2次治療が必要となった時点（治療変更時）のst群のCRP中央値は9.0 mg/dLであり、FN治療開始時のCRP中央値7.6 mg/dLから高止まり、または上昇している状況が確認された。これは、CFPM単剤療法が治療変更判断時まで感染または炎症性病態を十分に制御できていなかった可能性を示唆すると考えられる。FN診療ガイドラインでは、初期治療開始後3～4日経過してもFNが持続する場合に、治療見直しが推奨されており、本研究における治療変更判断のタイミング（中央値4日）はこの推奨時期と一致する。この時点でのCRPについても、初期治療の反応性を評価し、次の治療戦略を検討するうえで重要な情報を提供する可能性がある。Carcòらは、造血器腫瘍におけるFNエピソードでCRPが高値の場合、発熱期間および抗菌薬治療期間が延長し、発熱期間延長のCRPカットオフは12 mg/dLであったと報告している¹¹⁾。Carcòらの報告のところが、CRP高値である理由として、自家造血幹細胞

移植を実施した患者を対象にしており本研究の患者背景と異なること、また、本研究の対象患者と比較して、血液培養の陽性率が41%と高い（本研究は13%）ことなどから、治療開始時の患者状態がより重症であったことが影響している可能性がある。本研究結果を元に、FN治療開始時のCRPに基づいて治療戦略を構築することは、感染源の特定が困難なFN治療において、重要かつ有益な知見を提供するものと考えられる。

本研究において、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴はst群の患者で有意に多かった。Kayeらは、過去の広域抗菌薬投与は耐性菌発生リスク因子となると報告している¹²⁾。2次治療を要した39例中、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴を有する症例は30例であり、FN治療に用いた抗菌薬投与歴は、CFPMが30例、MEPMが15例であった。30例全例でCFPMの投与歴があり、そのうち15例は2次治療としてMEPMへ変更が行われていた。過去にFNを繰り返している患者群は、抗がん剤治療のコース数が多い、あるいは骨髓系腫瘍（骨髓異形成症候群[MDS]など、好中球減少遷延リスクの高いがん種）といった背景を有し、1次治療が奏効しにくい難治性の集団であると推測される。本研究の結果、st群はpt群と比較して化学療法コース数の中央値が有意に多く（6.0 vs. 3.5 コース）、また、骨髓系腫瘍患者の割合も有意に高かった（71.7% vs. 33.3%）。特に、本研究で骨髓系腫瘍に分類されたMDSは、好中球減少期間の長期化が報告されており¹³⁾、FN発症リスクが高い。このような背景をもつ患者群においてCFPM単剤療法が無効となる原因として、CFPMの抗菌スペクトルでカバーできない病原微生物（グラム陽性球菌の一部、嫌気性菌）や、薬剤耐性菌による感染の関与が考えられる。本研究ではCFPMが無効である原因菌として「ESBL産生菌」および「MRSA/MRCNS」の保菌状況を調査したが、両菌種における保菌状況に有意な差は認められなかった。一方、FNにおける原因菌の同定率は10～20%にとどまると報告されており、同定できていないCFPM無効の原因菌関与があった可能性は考えられる。本研究における原因菌の同定は、9/69例（13%）であり、すべて血液培養からの検出であった。検出された菌の中でCFPMが無効であったのは、*E. faecium* と *C. glabrata* の2菌

種で、各症例とも2次治療として、これらの血液培養で検出された菌に有効なVCMやMCFGが開始されていた。本研究の結果からは、過去のFN治療歴に伴う抗菌薬投与が耐性菌の発生に寄与した根拠を示すことはできなかった。一方、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴は2次治療を要するリスク因子となる可能性は示唆されるため、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴を有する患者に発生したFN治療は、1次治療として開始したCFPMが無効となることも考慮すべきである。日本臨床腫瘍学会などのガイドラインが示す基準（初期治療後3～4日の再評価、全身状態の不安定化）に加え、CFPMではカバーされない病原体（耐性グラム陽性菌、真菌など）を考慮し、抗菌薬の広域化や、抗MRSA薬、抗真菌薬の追加など、2次治療へのより早期な移行を検討することが望ましいと考えられる。

CRPは、感染症以外の原因（腫瘍、自己免疫疾患、慢性炎症など）でも上昇する場合があるため、FNの重症度評価に利用する際は注意が必要である。一方、急性骨髄性白血病の地固め療法前にCRPを測定することで、潜在性感染を検出でき、治療開始後に感染イベントを起こす高リスク患者を予測できるという報告がある¹⁴⁾。造血器腫瘍患者のFNにおいては、臨床所見に乏しく、感染源が不明となる場合が多い。本研究では、46/69例（66.6%）で感染源が不明だった。Al-Tawfiqらは、FNで入院している患者の72.5%は感染源が特定できなかったと報告している¹⁵⁾。FN治療開始時のCRP高値は、全身状態が不安定である症例が多いことを示唆しており、CFPM単剤では対応が困難な可能性がある。実際に、化学療法後と類似の病態である自家造血幹細胞移植後のFN患者において、CRP高値が遷延する発熱や菌血症のリスクと有意に関連することが報告されている¹¹⁾。したがって、こうした症例においては、全身状態の推移を慎重に観察しながら、2次治療への早期移行を適切に判断する必要があると考えられる。

本研究では、症例数の制約により、多変量解析に投入する変数数を制限した。単変量解析で有意差が認められた因子の一部は、臨床的にアウトカムへの影響が示唆されるものの、過学習のリスクを避けるため解析モデルに含めなかった。これらの因子が治療効果に影響を与えている可能性がある点は、本研

究の限界として考慮する必要がある。

本研究の2次治療の内容には、CFPM単剤療法からMEPM単剤療法へと広域化された症例の他に、抗MRSA薬であるVCMや抗真菌薬であるMCFGが併用された症例も含まれており、治療内容別の検討は症例数不足で行えていない。また、本邦のガイドラインでは、初期治療開始後3～4日を経過してもFNが持続する場合、全身状態が良好であれば同一の抗菌薬を継続することが可能とされている¹⁶⁾。しかし、本研究における1次治療無効の判断は、個々の患者の臨床経過に基づいた主治医の総合的な判断であり、血圧低下や新たな感染徴候の出現といった客観的基準のみに基づいているわけではない。特に、対象患者に高齢者が多く含まれたことから、発熱遷延による消耗や予備能低下のリスクを考慮し、ガイドラインの基準よりも早期に治療変更が判断されたケースが含まれる。特にst群の半数以上が有効性評価時点である治療開始5日目以前に治療変更となっており、この点は、本研究の限界の一つである。患者のがん種についても骨髄系腫瘍とリンパ系腫瘍に分類したが、それぞれのがん種において、細胞性免疫障害や液性免疫障害（B細胞、T細胞の障害）の程度はさまざまである¹⁷⁻¹⁹⁾。後方視的研究である本研究の症例数では、骨髄系腫瘍とリンパ系腫瘍以上の詳細な層別化解析を行うことは困難であった。特に、慢性的な好中球減少を特徴とするMDSと、化学療法による急性の好中球減少を来す他の造血器腫瘍を明確に分けて解析できていない点は、本研究の限界である。今後は、より多数の症例を用いた疾患別、あるいは好中球減少パターン別の検討が必要である。また、感染源について、両群合わせて46/69例（66.6%）が感染源不明であった。好中球減少期の発熱は、感染症だけでなく腫瘍熱や薬剤熱といった非感染性の原因によっても生じうる²⁰⁾。特に好中球減少状態では感染の典型的な症状や所見が出現しにくく、これら非感染性発熱と感染症との臨床的鑑別は困難な場合が多い。FNにおいて、原因微生物や感染巣が特定できない症例は多く、実臨床では、感染源不明例に対しても重篤な感染症への進展リスクを考慮し、経験的抗菌薬治療が迅速に開始される。本研究は、この実臨床におけるFN患者の多様な病態を包含する目的で、感染源不明例（腫瘍熱や薬剤熱が疑われた症例を含む）も解析対象とした。

結論として、本研究の造血器腫瘍におけるFN治療では、1次治療としてのCFPM単剤療法で治療を完遂した症例は約40%であり、半数以上が2次治療を要した。2次治療を要する患者背景として、FN治療開始前3カ月間のFN治療歴とFN治療開始時のCRPが6.43 mg/dL以上の背景を有する患者で、有意に2次治療を必要とする割合が多かった。これらの背景因子を有する患者では、1次治療が無効となるリスクを考慮し、慎重に治療経過をモニタリングする必要がある。さらに、治療の過程でCFPMからカルバペネム系抗菌薬への変更や、抗MRSA薬および抗真菌薬の併用を早期に検討する必要がある。

なお、本研究内容は、第72回日本化学療法学会総会の一般演題で発表した内容に新たな結果を加え、考察し直したものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Taplitz R A, Kennedy E B, Bow E J, Crews J, Gleason C, Hawley D K, et al: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3043-54
- 2) 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 (改訂第3版), 南江堂, 東京, 2024; 26-44
- 3) Meletis G: Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 15-21
- 4) Lech-Maranda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J, et al: Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Int J Infect Dis* 2010; 14: e132-40
- 5) 木崎昌弘, 田丸淳一 編：WHO分類第5版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学, 中外医学社, 東京, 2024; 1-5
- 6) Bow E J, Rotstein C, Noskin G A, Laverdiere M, Schwarzer A P, Segal B H, 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: 447-59
- 7) Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C: A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 239-45
- 8) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 李 心, 高井美穂子, 細野奈穂子, 岸 慎治, 他：血液疾患に合併した発熱性好中球減少症に対するmeropenem 1 g 1日3回投与の臨床的有用性。日化療会誌 2012; 60: 549-52
- 9) Okamoto A, Kanda Y, Kimura S I, Oyake T, Tamura K: Predictive and risk factor analysis for bloodstream infection in high-risk hematological patients with febrile neutropenia: post-hoc analysis from a prospective, large-scale clinical study. *Int J Hematol* 2021; 114: 472-82
- 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software "EZR" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 11) Carcò D, Markovic U, Castorina P, Iachelli V, Pace T, Guardo P, et al: C-Reactive Protein Monitoring and Clinical Presentation of Fever as Predictive Factors of Prolonged Febrile Neutropenia and Blood Culture Positivity after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med* 2022; 11: 312
- 12) Kaye K S, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos G M, Carmeli Y: Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2628-30
- 13) Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, Handa H, et al: Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 2011; 93: 66-73
- 14) Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura S, et al: Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 97-101
- 15) Al-Tawfiq J A, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, et al: Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health* 2019; 12: 364-6
- 16) 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 (改訂第3版), 南江堂, 東京, 2024; 41-2
- 17) Cordoba I, Gonzalez-Porras J R, Such E, Nomdedeu B, Luño E, de Paz R, et al: The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2012; 36: 287-92
- 18) Harris J, Sengar D, Stewart T, Hyslop D: The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease. *Cancer* 1976; 37: 1058-69
- 19) Montironi C, Muñoz-Pinedo C, Eldering E: Hematopoietic versus Solid Cancers and T Cell Dysfunction: Looking for Similarities and Distinctions. *Cancers* 2021; 13: 284

- 20) Duan L, Grunebaum E: Hematological Malignancies Associated With Primary Immunodeficiency Disorders. Clin Immunol 2018; 194: 46-59

Clinical predictors of the need for second-line treatment for febrile neutropenia among patients with hematological malignancies

Taku Ito¹⁾, Jun Ozawa¹⁾, Shunsuke Ida¹⁾,
Tetsuyuki Igarashi²⁾ and Hiroshi Yamamoto³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tenshi Hospital, N12-E3-1-1 Higashi-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

²⁾ Department of Hematology, Tenshi Hospital

³⁾ Department of Surgery, Tenshi Hospital

Febrile neutropenia (FN) is a frequent complication of chemotherapy in patients with hematological malignancies and is associated with an elevated risk of severe infections and impaired treatment outcomes. Most Japanese guidelines recommend monotherapy with an anti-pseudomonal β -lactam antibiotic as the first-line treatment, the optimal strategy for second-line treatment remains unclear. This study was aimed at investigating the clinical characteristics and other factors associated with the need for second-line treatment for FN in patients with hematological malignancies receiving cefepime (CFPM) monotherapy as the initial treatment. We retrospectively analyzed the data of 69 patients with hematological malignancies who were admitted to Tenshi Hospital between January 2015 and December 2022. All the patients developed FN during chemotherapy and received CFPM monotherapy as first-line treatment. Patients who successfully completed the initial CFPM monotherapy were defined as the primary treatment group (pt group, n=30), while those who required additional antimicrobial agents were classified as the second-line treatment group (st group, n=39). The patient characteristics and treatment outcomes were compared between the two treatment groups. The treatment success rate was 86.7% (26/30) in the pt group and 43.6% (17/39) in the st group. The st group showed significantly higher baseline serum C-reactive protein (CRP) levels as compared with the pt group (median: 7.6 mg/dL vs. 2.3 mg/dL, $p=0.0026$). Elevated serum CRP, with a CRP cutoff value of 6.43 mg/dL determined by receiver operating characteristic curve analysis, was identified as a predictor of the need for second-line treatment for FN. Logistic regression analysis identified an elevated baseline serum CRP level and history of FN within the previous three months as significant predictors of the need for secondary treatment for FN ($p=0.0059$, $p=0.0047$). The results of this study suggest that a baseline serum CRP level of ≥ 6.43 mg/dL and a history of FN within the previous three months are potential risk factors for a reduced efficacy of the initial CFPM monotherapy for FN in patients with hematological malignancies. Therefore, careful monitoring of the clinical course is essential, particularly for patients with the two aforementioned risk factors. Where indicated, clinicians could consider broadening the antimicrobial spectrum of the initial treatment beyond that of CFPM and/or initiating concomitant therapy with an anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agent and/or antifungal agent.