血液悪性腫瘍と感染症

要 旨

血液悪性腫瘍は、疾患自体と治療による骨髄抑制・機能不全を原因とした感染症リスクが高い。分子標的療法・免疫チェックポイント療法の台頭によって、それらが軽減されてきている一方、薬剤自体による新たな感染症リスクが生じている。治療方法に応じて推奨される予防やモニタリングが必要な感染症に関する注意も必要であるが、発熱時には、身体所見の確認や培養検査が最も重要であることは、一般感染症診療と同様であると考ええる。

小川 吉彦

〔日内会誌 108：2286～2290, 2019〕

Key words 血液悪性腫瘍, 感染症

はじめに

通常、血液悪性腫瘍の治療中の患者が一般外来を受診する機会は少ない。一方で、近年では、分子標的療法や免疫チェックポイント療法等の開発により、固形癌に限らず、造血器悪性腫瘍でも外来で加療可能なものも複数出てきており、今後、一般外来の受診機会が増える可能性が示唆される。そこで、基本的には、外来で遭遇しがたいと考えられる造血幹細胞移植における感染症に関しては、本稿では触れず、“外来で遭遇し得る”血液悪性腫瘍患者における感染症に関して、近年のトピックを中心として概説する。

1. 血液悪性腫瘍における感染症

免疫不全と言うと漠然とした表現であるが、基本的には、①好中球減少、②細胞性免疫不全、③液性免疫不全、④バリア機能の破綻を示す。

白血病、悪性リンパ腫ならびに多発性骨髄腫等疾患の種類で腫瘍化する細胞が異なるため、障害される免疫システムが異なるが、重要なのは、ほとんどの血液悪性腫瘍で“免疫システムが障害される”ところにある。さらに、治療内容によっても、各種免疫システムが障害されることで、上記の複数が障害される免疫不全となる症例がほとんどである(図1)。血液疾患における抗がん薬は、造血細胞・血液細胞をターゲットとするため、必然的に骨髄抑制が頻発する抗がん薬が選択される。故に、好中球減少や細胞性・液性免疫が強く障害される。さらに、抗がん薬、放射線加療等による粘膜障害も感染のエントリーとなり得る。その他、慢性的な貧血に対して頻回の輸血を必要とするような症例では、輸血に伴う鉄過剰が微生物の増殖を促し、単球・マクロファージの貪食能にも影響を及ぼす。実際に、輸血がアスペルギルス症やムコール症のリスクファクターとなっていることも

独立行政法人 堺市立病院機構堺市立総合医療センター感染症内科/総合内科

Medical Practice for Infectious Diseases in Immunocompromised Host. Topics : V. Hematological malignancy and infectious disease.

Yoshihiko Ogawa : Department of Infectious Diseases/Department of General Internal Medicine, Sakai City Medical Center, Japan.

図1 血液悪性腫瘍患者の免疫機能低下

表 Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

(文献3より改変)

因子	point
ECOG performance status ≥ 2	2
ストレス性高血糖	2
慢性閉塞性肺疾患	1
慢性心血管疾患	1
粘膜炎grade ≥ 2	1
単核球 $<200/\mu\text{l}$	2

0 pointのみが低リスク, 1~2 pointが中等度リスク, 3 point以上は高リスク

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

文献的に示されている¹⁾。また、血液悪性腫瘍患者では、肺・呼吸器及び血流感染が多く、尿路・皮膚軟部組織感染症が相対的に少ないというのも特徴の1つである²⁾。

2. 発熱性好中球減少症 (FN)

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) は、国によって若干定義が異なるが、本邦では、好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満あるいは $1,000/\mu\text{l}$ 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況で、腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の発熱を生じた場合と定義されている(日本臨床腫瘍学会: 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン)。好中球は非特異的免

疫の要であり、ここでは、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌が最も問題となる。血液悪性腫瘍患者の抗がん薬による初回治療では、好中球減少の程度に個人差があることから、本邦では入院加療が多くを占めている。一方で、2回目以降は、外来化学療法で行うケースも多い。そのような患者は、発熱時に基本的にはかかりつけの血液内科や腫瘍内科で診察を受けることがほとんどであるが、以前のように、入院してエンピリックに広域抗菌薬の点滴を受けず、外来加療を行うような症例もある。それでは、どのような症例がそれに該当するのであろうか。

1) リスクの層別化

2018年、米国臨床腫瘍学会及び米国感染症学会は、外来患者のFNマネジメントガイドライン(2013)の改訂を行った³⁾。そこでは、従来から使用されているMASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) スコア、Talcottルールに加え、CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) が加えられた(表)。これらのツールを複数利用して低リスクと判断された場合には、外来で加療を行うことも可能である。ただし、CISNEツールのstudy populationをみてみると、血液疾患は悪性リンパ腫のみであり、基本的には、CHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine,

図2 発熱性好中球減少症発症時の初期治療フローチャート

prednisolone)が行われている患者のみを対象としており⁴⁾, 注意が必要である。

2) 診断における推奨

FNは内科的緊急疾患の1つであり, 全身状態が良好でも, 基本的には治療対象となる。常に感染症を考慮すべき病態であり, 感染巣を明らかにするための病歴聴取や身体所見を十分に確認することが重要であることに疑いはない。また, 白血球数の絶対値がその診断に不可欠であり, 血算を含めた血液検査が必要である。また, FNでは, 患者の4~6割でフォーカスが不明であると報告されており, 血液培養採取が必須である⁵⁾。なお, 血液培養の迅速性に欠ける点及びその感度の問題から, バイオマーカーが注目されているが, 初期治療に使用する根拠(感度及び特異度)に乏しいと現在のところ判断されており, それらのマーカーが陰性でも治療を躊躇すべきではない。また, 血液領域では, Castleman病に使用されるtocilizumabは, CRP

(C-reactive protein)に先行するサイトカインであるIL (interleukin)-6に対する抗体であり, これが使用されている患者ではCRPが上昇しにくいということも重要な点である。

3) 治療

初回治療は, 1時間以内に抗菌薬投与をエンピリカルに行う必要がある。FNは, 原則的に入院加療が望ましいが, 前述のとおり, 外来加療が可能なFNと判断された場合, 通常は, 培養検査を可能な限り早期に採取した後に, フルオロキノロンとアモキシシリン/クラブラン酸の併用が推奨される(図2)。フルオロキノロン単剤では, 口腔内常在菌・連鎖球菌への効果が担保されていないことに基づく処方である。また, 外来で治療していても, 2~3日で解熱しない場合, 解熱後に再発熱・新規の感染徴候が出現した場合, 経口抗菌薬の継続が難しい場合, 耐性菌が同定された場合は, 積極的な入院加療が推奨される。

図3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策（文献7より引用）

AST：aspartate aminotransferase, ALT：alanine aminotransferase

3. ウイルス感染症のリスク

施行される化学療法の種類によって、ヘルペス属、特に帯状疱疹ウイルスの再活性化には注意が必要であり、最近移植領域におけるサイトメガロウイルス再活性化の予防薬として登場したletermovir等のトピックも注目すべきところではあるが、誌面の関係上、最も注意すべき肝炎ウイルスについてのみ簡単に述べる。

B細胞性のリンパ腫に対して使用が開始されたモノクローナル抗体であるrituximabは、近年では、多くの自己免疫性疾患に対しても適応が拡大されている。この薬剤で最も注目された感染症のリスクは、極めて致死性の高いHBV（hepatitis B virus）の再燃である。2001年にHBV既往感染者のHBV再燃の1例が報告されて以来⁶⁾、多くの報告がなされている。造血幹細胞移植をはじめとし、血液悪性腫瘍患者で高用量のステロイドやrituximab、プリンアナログ製剤を使用する場合には、B型肝炎のスクリーニングを行い、対策

を行う必要がある。「B型肝炎治療ガイドライン（第3.1版）」（日本肝臓学会，2019年）に掲載されている免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のフローチャートを図3に示す⁷⁾。

また、近年、これらの治療を受けている患者は、同時にHCV（hepatitis C virus）の再活性化のリスクファクターとなることが報告されている⁸⁾。こちらは、B型肝炎のように致死的な病態は呈さないとされるものの、抗がん薬治療プランの遅延等が余儀なくされるケースが認められる。C型肝炎に関して、抗がん化学療法中の患者でDAAs（direct-acting antivirals）の投与を行うかどうかのコンセンサスは得られてはおらず、今後の動向に注目する必要がある。

4. 話題の免疫チェックポイント阻害薬と感染症

免疫チェックポイント阻害薬の適応は、さまざまな悪性腫瘍で次々と広がってきており、血

液悪性腫瘍もその例外ではない。2019年5月現在、血液悪性腫瘍に対して適応を有している免疫チェックポイント阻害薬は、抗PD-1 (programmed cell death 1) 抗体であるnivolumab及びpembrolizumabのみであり、Hodgkinリンパ腫に対して承認されている。これらの抗PD-1抗体は、それ単独では感染症リスクの増強は確認されていないが、同時に行うことの多いステロイドやTNF (tumor necrosis factor)- α 阻害薬による免疫抑制と、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) によって粘膜障害や組織障害の結果生じる、感染症リスクの増強がある。その他、irAEが予想され、プレドニゾロン20 mgを4週以上内服するような患者では、ニューモシスチス肺炎の予防が推奨され、加えて、潜在性結核・B型肝炎・C型肝炎のスクリーニングが推奨されている。また、近年注目を浴びている注意事項としては、インフルエンザワクチンの接種がirAEのリスクになる可能性が報告されている点である⁹⁾。免疫機能が低下した患者におけるインフルエンザワクチンの有効性は無視できるところではないが、現時点では、結論が得られてはおらず、各種ガイドラインで

どのように位置付けが変わっていくかに注目していく必要である。

おわりに

悪性腫瘍は、免疫チェックポイント阻害薬や各種分子標的療法によって新たな局面を迎えている。好中球減少のリスクが少ない加療の選択肢が増えてきており、血液悪性腫瘍でも外来加療が多く選択されるようになることが予想される。多くの薬が登場してきているなかで、これらの副作用全てを記憶することは極めて難しいと言わざるを得ず、その都度、ガイドラインやコンセンサス文書を参考にしていく他ない。しかしながら、感染症リスクは治療や病態によって異なるものの、感染症が疑われる場合、まず身体所見を十分に取り、培養検査を積極的に行うことは、どの疾患でも変わりはない。感染症内科医としては、改めて身体所見と培養の重要性をここで強調したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Baddley JW : Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 49 Suppl 1 : S7-12, 2011.
- 2) Yadegarynia D, et al : Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 37 : 1144-1145, 2003.
- 3) Taplitz RA, 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* 36 : 1443-1453, 2018.
- 4) Carmona-Bayonas A, et al : Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia : validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol* 33 : 465-471, 2015.
- 5) Kamana M, et al : Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 104 : 422-426, 2005.
- 6) Dervite I, et al : Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 344 : 68-69, 2001.
- 7) 日本肝臓学会 : B型肝炎治療ガイドライン (第3.1版). 2019.
- 8) Torres HA, et al : Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment : a prospective observational study. *Hepatology* 67 : 36-47, 2018.
- 9) Läubli H, et al : Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer* 6 : 40, 2018.