



2021年12月27日放送

「好中球減少時の予防的抗菌薬投与」

国立がん研究センター東病院 総合内科医長 冲中 敬二

はじめに

抗菌薬の耐性菌は新型コロナウイルスのパンデミック下でも世界的に大きな問題となっており、薬剤耐性は“サイレント・パンデミック”ともよばれています。このためG7をはじめとした国際会議で抗菌薬の適正使用を推進し耐性菌を減らす取り組みが主要な議題となり、日本でも2015年以降薬剤耐性対策アクションプランとしての取り組みが行われてきています。手術時も含む予防的な抗菌薬は病院で使用される抗菌薬の10%以上を占めるという報告もあり (PMID29681513)、予防抗菌薬の適正使用も抗菌薬適正使用推進のうえで重要となります。本日はこの中でも好中球減少時の予防抗菌薬について解説をいたします。

発熱性好中球減少症 (FN: Febrile neutropenia) に抗菌薬の予防投与が行われるようになった経緯

-メタ解析で予防投与による死亡率の減少が示された

FN に対する予防的抗菌薬投与におけるランダム研究として 2005 年の New England Journal of Medicine に掲載された 2 報があります。固形腫瘍や悪性リンパ腫など FN の低リスク患者 1565 例へのレボフロキサシン予防投与 [PMID 16148284] と FN の高リスク群の血液腫瘍患者 780 例へのレボフロキサシン予防投与 [PMID 16148283] のランダム化比較試験です。これらの報告ではいずれも発熱の頻度や感染症を減らしたものの死亡率の改善は得られませんでした。その後、1973 年から 2010 年の血液腫瘍患者を中心とした 43 研究 5777 例のデータをまとめた 2012 年の The Cochrane Library のシステマティック・レビュー [PMID 22258955] では 感染症関連死亡のリスク比が 0.61 (95% 信頼区間 [CI], 0.48-0.77) と有意な低下が示されました。

これらのデータをもとに米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の

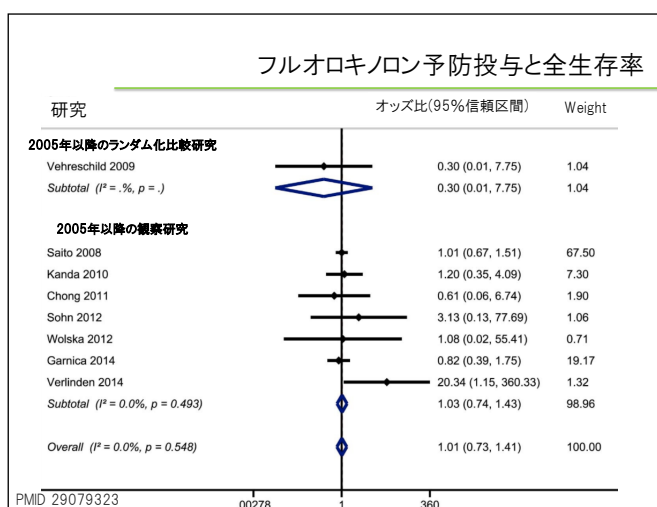
ガイドラインでは好中球数 1000/ μ L 未満が 7 日を超える場合にフルオロキノロン予防投与を考慮できるとしています。一方、2018 年の米国臨床腫瘍学会および米国感染症学会のガイドライン [PMID 30179565] や 2019 年の日本臨床腫瘍学会のガイドラインでは 7 日間を超えて好中球数 100/ μ L 未満となる場合にフルオロキノロンによる抗菌薬予防投与が推奨されています。予防投与が推奨される対象患者としては、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の寛解導入療法の患者や骨髄破壊的前処置による造血幹細胞移植レシピエントとなります。

抗菌薬予防投与推奨内容	
好中球1000/μL 以下×1週間以上	<ul style="list-style-type: none"> The National Comprehensive Cancer Network(2021)
好中球100/μL 以下×1週間以上	<ul style="list-style-type: none"> 米国臨床腫瘍学会・米国感染症学会(2018) 日本臨床腫瘍学会(2019)
使用を控えるべき	<ul style="list-style-type: none"> 欧州臨床腫瘍学会(2016) -For all of these reasons, the use of antimicrobials, including fluoroquinolones, should be discouraged

抗菌薬予防投与における問題点

抗菌薬耐性化の問題や死亡率低減効果の消失

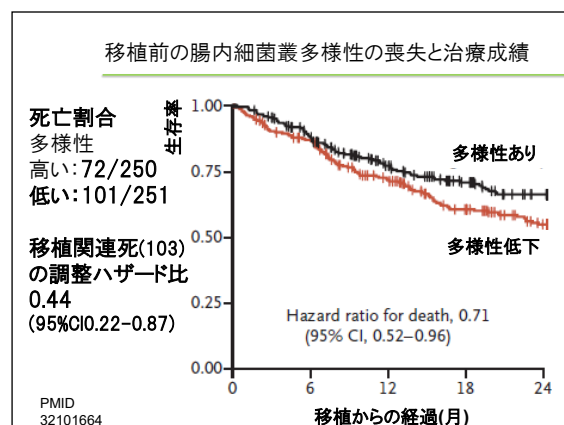
しかし、2011 年のオーストラリア、2016 年の欧州臨床腫瘍学会のガイドライン [PMID21272174、 27664247] は抗菌薬の予防投与をルーチンに行うことを推奨していません。その背景に抗菌薬への耐性率増加に伴う抗菌薬による予防効果の低下が懸念されています。例えば血液悪性腫瘍や造血幹細胞移植患者を対象とした後方視的検討において、フルオロキノロン予防投与中に発症した緑膿菌菌血症はメロペネムへの耐性と関連性があったことが報告されています [PMID 30256922]。また、フルオロキノロンの予防がフルオロキノロンの耐性率と関連するという報告は複数ありますが、造血幹細胞移植患者におけるフルオロキノロン耐性グラム陰性桿菌は死亡率の増加と関連することも報告されています [PMID 25498393]。2006 年から 2014 年に発表された血液腫瘍や造血幹細胞移植患者を対象とした研究のメタ解析ではフルオロキノロンによる予防抗菌薬を行った場合のオッズ比は 1.01 (95%CI、0.73-1.41) と死亡率への影響は見られませんでした [PMID 29079323]。しかし血流感染症 (オッズ比 0.57) や発熱 (オッズ比 0.32) は有意な減少を示しました。



-造血幹細胞移植における菌血症低減効果の消失

最近の後方視的研究においても、複数の研究で予防投与が血流感染症や FN の頻度を低下させることが示されています。しかし、菌血症を十分に減らさなかったという報告もあります。急性白血病(195 人)や造血幹細胞移植(418 人)を受けた小児へのレボフロキサシンによる菌血症予防効果を評価した 2011 年から 2016 年にかけて行われた米国・カナダでのランダム化比較研究[PMID 30208456]では急性白血病では血流感染症の有意な減少を示した(43.4% vs 21.9%)ものの、造血幹細胞移植患者では有意差は見られませんでした(17.3% vs 11.0%)。また、重症感染症や *Clostridioides difficile* 感染症も差は見られませんでした。同様に 2009-14 年にかけて行われたドイツ、オーストリア、スイスで行われた多施設前向きサーベイランス研究(8755 例で約 9 割が造血幹細胞移植で 4200 例が同種移植、約 60%の患者に予防投与あり)では、血液腫瘍への大量化学療法、自家造血幹細胞移植においてフルオロキノロン予防投与によるグラム陰性菌菌血症の減少(調整部分分布ハザード比 0.40[0.22-0.70]、0.43[0.33-0.56])を認めましたが、同種移植では減少は見られませんでした。グラム陰性桿菌に限定しないすべての菌血症で評価をすると、同種移植ではむしろ予防投与のある方が頻度が高いという結果でした(1.22[1.04-1.44])。また、ESBL 産生菌菌血症は予防投与群で増加しました(相対リスク 2.2、0.6% vs 0.3%)。死亡率は大量化学療法、同種移植で減少しましたが(調整部分分布ハザード比 0.30[0.15-0.59]、0.72[0.53-0.99])、自家移植では減少しませんでした。しかし、抗菌薬非投与群の非投与理由が試験開始前の治療目的の抗菌薬投与であった症例を除くと、移植患者の生存率にフルオロキノロンの予防投与は関連しませんでした[PMID29883599]。このように、大量化学療法と造血幹細胞移植の間で予防効果が異なる可能性もあります。

同種移植に限定すると、全身性の抗菌薬予防投与は、腸内細菌叢への影響によって急性 GVHD を有意に増加するというメタ解析の報告もあり [PMID32447043]、抗菌薬の予防投与による腸内細菌叢の多様化の喪失が移植の治療成績に影響を与える可能性も懸念されています。



-懸念される副作用

また、以前からフルオロキノロンの添付文書には非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用による痙攣や QT 延長作用を有する薬剤の併用への注意の記載があります。加えて、大血管、筋肉、腱、関節、末梢神経および中枢神経、重篤な低血糖などの警告が 2010 年以降も度々米国食品医薬品局 (FDA) から発出されています。また、腱障害に関して、

欧州医薬品庁 (EMA) はステロイドとフルオロキノロンの併用は避けるべきと注意喚起しており、国内の添付文書にも同様の記載があります。

予防投与の利点、欠点を念頭に予防投与の実施可否を検討する

-自施設での検出菌における抗菌薬耐性状況 (アンチバイオグラム) を把握する

2020 年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業では、国内の入院患者における大腸菌のレボフロキサシン耐性率は41.5%と非常に高いことが示されています。2011年のオーストラリアのガイドライン [PMID 21272174] や以前の米国臨床腫瘍学会 [2013年、PMID23319691] のガイドラインでは、フルオロキノロンの大腸菌への耐性率が 20%を超える場合には予防効果が劣る可能性を指摘しています。このため日本におけるフルオロキノロンの予防投与の効果には多少不安があります。一方 2021 年のドイツのガイドラインでは、このようなフルオロキノロン耐性の閾値を予防戦略の検討に用いないことを推奨していますが、あらかじめフルオロキノロン耐性菌を保菌しているとわかっている患者への予防投与は避けることを推奨しています [PMID33846857]。この裏付けとして、あらかじめ肛門周囲スワブ培養で ESBL 産生腸内細菌科細菌 (フルオロキノロン感受性率 25%) を保菌していることが判明していた造血幹細胞移植患者において、たとえフルオロキノロンで予防を行っても 30%の症例で保菌していた耐性菌による菌血症を引き起こしたことが報告されています [PMID29701766、33956965]。自施設のアンチバイオグラムを把握し、耐性菌の多い施設では事前の耐性菌のスクリーニングを実施し、FN 時の経験的使用薬をあらかじめ検討しておくことの方が予防投与より有用となるかもしれません。

その他、ガイドラインや抗菌薬を中心とした医療技術の進歩によって FN 時の感染症の死亡率も以前より低下し、予防による効果が示されにくくなってきている可能性もあります。日本国内における予防抗菌薬の必要性を議論するにあたり、薬剤耐性率の疫学や FN の治療成績などの海外との差から、海外での予防効果をそのまま外挿することは困難な可能性も考慮する必要があると思われます。このため、地域やその施設における薬剤耐性率、予防を考えている対象における菌血症の頻度や予後、予防効果の評価などを踏まえたうえで予防投与の可否を検討することが理想的です。血液腫瘍患者や造血幹細胞移植患者全例にルーチンに予防投与を行うというマネジメントは今後見直しが必要となるかもしれません。

2010年以降の主なフルオロキノロン使用時の警告

FDAの警告

- 2013年: 不可逆性の末梢神経障害
- 2016年: 腱・筋・関節・中枢神経系の副作用(一部は永続的)
- 2018年: せん妄等の精神神経系の副作用
重篤な低血糖

EMAの警告

- 2018年:
should be **used with special caution**→the elderly, patients with kidney disease, an organ transplantation (because these patients are at a higher risk of tendon injury)

corticosteroid + fluoroquinolone also increases this risk, combined use of these medicines **should be avoided**

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>