
第3章 支持・緩和医療

3. 感染症対策；予防接種、FN

はじめに

高齢者のがん診療においては治療法の選択、化学療法の強度の決定や期待通りの治療効果を得るために感染症対策は重要な因子となる。代表的な感染症である発熱性好中球減少症については臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂第2版」が2017年10月に発表されており、ここでは「FNが起こった場合の評価」、「FNの治療」、「FNおよびがん薬物療法時におこる感染症の予防」について20のCQが呈示され検討されている。本稿ではこのガイドラインの内容を中心に高齢者のがん患者の診療における感染症対策について述べる。

Q1

化学療法が予定されている高齢者の予防接種に関して特に留意すべきことがあるか？

A1

インフルエンザ、肺炎球菌ワクチンを定期的実施することを薦める。

【 解説 】

がん化学療法を受ける患者は免疫不全となるため、ワクチン接種により感染症発症のリスクを軽減することが推奨されている¹⁾。本稿では高齢者に対し、冬季を中心とした季節性の高いインフルエンザウイルスと、通年的に重篤化が懸念される肺炎球菌に対するワクチンについて取り上げる。

がん患者に限らず、インフルエンザは高齢者に発症した場合、2次性の細菌性肺炎の併発も含め重篤化する頻度は若年者に比べて高い。したがって、がん化学療法中の高齢者は、インフルエンザワクチンの積極的な接種が勧められる。がん化学療法中の患者に対するインフルエンザワクチン接種の利益や安全性に関する前向き研究は少ないが、システマティックレビューやメタアナリシにより予防的な意義が示唆されている²⁾。免疫不全にあるがん患者に対してインフルエンザワクチンを接種した群は、非接種群に比べて全死亡率とインフルエンザ関連死亡率が有意に低下するとともに、インフルエンザ様症状の出現率、インフルエンザ診断率、肺炎発症率および入院率も低下する。65歳以上のがん化学療法中の進行性

大腸がん患者のコホート研究では、インフルエンザワクチン接種群は、非接種群に比べ、インフルエンザまたは肺炎の罹患率が有意に下がり死亡率が低下する傾向があった。さらにインフルエンザまたは肺炎に罹患した患者では次の治療開始が遅れていた（平均 16.3 日、中央値 12.0 日）³⁾。免疫不全患者に対するインフルエンザワクチン接種時の血清学的反応の陽性化は健常者より劣る可能性もあるが、実臨床上の予防的意義はあると考えられている。インフルエンザワクチンの効果が現われるまでに 2 週間を要するため、がん化学療法を開始する 2 週間前までに投与をするのが望ましい。がん化学療法中にインフルエンザワクチン接種をする場合は、抗がん薬の休薬期間に行うのがよい。投与回数は通常の成人と同様に 1 回接種でよい。

インフルエンザの予防は予防接種以外にも心がけることは多い。インフルエンザウイルスを家族経由で高齢のがん患者に感染させないために、とくに同居する家族へのワクチン接種は積極的に行うべきである。さらにインフルエンザシーズンにおける、がん患者本人も含めた家族の帰宅後の石鹸と流水による、またはアルコール製剤による手指衛生はウイルス汚染からがん患者の身を守るため極めて重要である。

肺炎球菌は莢膜を有するグラム陽性菌で、肺炎の原因菌として最も高頻度である。さらに血液や髄液に侵入すると侵襲性肺炎球菌感染症となり、死亡率は 75 歳以上で 31.7%に及ぶとの報告もある⁴⁾。高齢者において肺炎球菌は非常にリスクの高い病原体であるため、ワクチン接種が推奨される。現在我が国で接種可能なワクチンは、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23; ニューモバックス® NP）と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13; プレベナー13®）の 2 種類がある。

PPSV23 は日本の医療における研究で、高齢者における肺炎球菌性肺炎の発症予防、それによる死亡率の低下および医療費の削減効果が示されており、65 歳以上は定期接種の対象となっている⁵⁾。従来は小児のみに用いられていた PCV13 の接種により成人においても肺炎球菌性肺炎を有意に減少させたとの報告もある⁶⁾。日本呼吸器学会および日本感染症学会の合同委員会からは、65 歳以上の高齢者のうち PPSV23 未接種者に対しては PCV13 を接種した後、6 か月以降に PPSV23 接種を推奨している。PPSV23 既接種者に対しては PPSV23 接種後 1 年以上経過した後、PCV13 接種を推奨している。これは一般高齢者を対象としたものであるが、当然がん患者に対する感染リスク軽減のために、これらのワクチン接種を徹底することが望まれる。

文献

- 1) 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. 改訂第2版.
東京:南江堂;2017. 1-77
- 2) Beck CR, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients:
summary of a systematic review and meta-analysis.
Influenza Other Respir Viruses. 2013;7:72-75
- 3) Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal
cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1161-1166
- 4) Marrie TJ, et al. Effect of age on the manifestations and outcomes of
invasive pneumococcal disease in adults. *Am J Med.* 2018;131:100.e1-100.e7
- 5) Maruyama T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing
pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind
randomised and placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c1004
- 6) Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal
pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-1125

Q2

化学療法中の高齢者の FN 対策について、非高齢者と違いはあるか？

A2

高齢者は FN 発症リスクが高い。

【 解説 】

発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia, FN) は好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以下、または $1000/\mu\text{l}$ 以下で急速に減少する状態で起こる腋窩温 37.5°C 以上の発熱と定義される。病態は急性白血病などの化学療法後では敗血症などの全身感染症や肺炎などが起こり重篤であるが、がん診療全体の頻度としては起因菌や感染巣がはっきりしない不明熱が多い。最近では固形がんの化学療法の進歩に伴い、外来化学療法中に発症する患者が増加している。FN は診断したら速やかに抗緑膿菌作用のある広域抗菌薬による経験的治療を開始する事が推奨されている。数日間観察して効果がない場合は再評価を行い、抗菌薬の変更や抗真菌薬の追加が推奨される^{1) 2)}。

がんの種類や治療レジメンにより FN の発症率は様々であるが、宿主因子は極めて重要であり、高齢は最も重要な危険因子である。FN 発症のリスク因子を ASCO、NCCN、EORTC などが提唱しているが、高齢者 (65 歳以上) はいずれにも記載されている。

表 1 FN 発症リスクの患者側要因

ASCO	NCCN	EORTC
高齢者 (65 歳以上)	Full dose のがん薬物療法を受ける高齢者 (65 歳以上)	高齢者 (65 歳以上)
PS 不良または栄養状態不良	PS 不良	
腎機能障害	腎機能障害 (CCr < 50)	
肝機能障害 (ビリルビン高値)	肝機能障害 (ビリルビン > 2.0)	
心血管疾患		
複数の合併症		
感染の存在		
HIV 感染		
進行がん		進行がん
がん薬物療法施行歴または放射線治療歴	がん薬物療法施行歴または放射線治療歴	

開放創の存在または最近の手術歴	最近の手術歴や開放創	レジメンの異なる先行がん薬物療法における FN の既往歴
治療前の好中球減少または腫瘍の骨髄浸潤	治療前の好中球減少	

文献 1) より引用

また FN を起こした場合に重篤化するか否か、具体的には入院での経過観察と経静脈的な抗菌薬投与を必要とするかリスク分けも重要である。ここで汎用される MASCC スコアにおいても 60 歳以上が危険因子になっている。

表 2 発熱時の低リスクを判定するためのスコアリングシステム (MASCC スコア)

危険因子	スコア点数
病状 (次の中から 1 つ選ぶ)	
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍または真菌症既往のない血液疾患	4
脱水なし	3
発熱時外来	3
60 歳未満	2

全てを満たせば 26 点。21 点以上は低リスクでその場合は経口抗菌薬による外来治療も考慮される。20 点以下は高リスクで入院での経静脈的抗菌薬治療が推奨される。

従ってがんの診療では高齢者は青壮年者と比べ、感染症の発症に常に注意すべきである。FN の発熱は腋窩温で 37.5℃ 以上であるが、体温には個人差があり、特に高齢者では熱が出ない場合もあるため注意する。病歴と身体診察、検査については高齢者であっても特別な事はない。

治療については基本的な流れは変わらないが、高齢者においては一般に心肺機能や腎機能の低下があり、抗菌薬や抗真菌薬の用量調節が必要で、併存疾患に対する服薬もありよりきめ細かな調節が必要になる。具体的には FN の初期治療におけるバンコマイシンやアミノ配糖体の併用、経験的治療開始 3-4 日後の抗真菌薬の追加におけるリポソームアムホテリシン B、CYP 阻害効果のあるアゾール系抗真菌薬などの使用時は注意する。

細菌感染症や真菌感染症の予防の適応は造血幹細胞移植や急性白血病の化学療法など、好中球減少が 1 週間以上続く場合に推奨されており、低リスク患者においては原則的に必要ない。しかし高齢者においては個々に上記の危険因子を勘案する必要がある。顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) は FN を起こす確率の高いレジメンでの予防投与が可能である。ガイドラインでは FN の発症頻度が 20%以上と想定される場合に予防を推奨しているが、高齢者の場合は 10%以上で使用を検討する^{1) 3)}。

FN のなかで敗血症や肺炎は予後不良の場合も見られるが、その多くはがんが治療抵抗性で、好中球が回復しない症例である。起因菌不明の場合は FN の生命予後は良好であるが、適切に抗菌薬治療が成されないとがん治療のスケジュールの遅れや dose-intensity の低下を招き、ひいてはがん治療効果の現弱をきたす。従って高齢者といえども感染症を恐れて治療強度が減弱する事は避ける必要がある。一方で超高齢者などでは患者の QOL を優先した治療選択が必要となる場合がある事は言うまでもない。

文献

- 1) 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. 改訂第2版.
東京：南江堂；2017. 1-77
- 2) Freifeld AG, 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-e93
- 3) 日本癌治療学会. G-CSF 適正使用ガイドライン. 2013年版 ver.2. 東京：金原出版；
2015. 1-92