発熱性好中球減少症に関する対策と治療について

自治医科大学附属さいたま医療センター
薬剤部　小澤遼平

発熱性好中球減少症の定義

好中球数が500/μL未満、あるいは1,000/μL未満で48時間以内に500/μL未満に減少すると予測される状態で、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をFN(Febrile Neutropenia)と定義する

これは状態の名前であり、あくまで「目安」であるため

定義を満たさない場合でもFNに準じて対応することもある

主なガイドラインにおける発熱性好中球減少症の定義

日本では口腔内温での測定は稀で腋窩温が一般的に用いられている

腋窩温は口腔内温と必ずしも相関せず深部体温の指標として信頼性はやや劣る

	ESMO[4]	IDSA[5]	NCCN[6]	CTCAE v5.0[7]	JSMO[8]
発熱の程度	口腔内温＞38.3°C or＞38°Cが 2 時間の間に 2 回	口腔内温≧38.3°C or≧38.0°Cが 1 時間以上持続	口腔内温≧38.3°C or≧38.0°Cが 1 時間以上持続	体温＞38.3°C or ≧38.0°Cが 1 時間以上持続	腋窩温≧37.5°C or 口腔内温≧38°C
好中球数の程度	ANC＜500/μL or ＜500/μLが予測される	ANC＜500/μL or 48 時間以内に ≦500/μLを予測できる	ANC＜500/μL or ANC＜1,000/μLで 48 時間以内に ≦500/μLが予測される	ANC＜1,000/μL	ANC＜500/μL or ANC＜1,000/μLで 48 時間以内に ＜500/μLが予測される

『G-CSF 適正使用ガイドライン』2022 年10 月改訂 第2 版

FNになると

抗菌薬による治療が必要になる

　→場合によっては入院することに(致命的になりかねない)

予定通り化学療法を実施できない(RDIの低下)

RDI(Relative Dose Intensity)

計画時の治療強度(DI)に対し実際の治療強度はどれくらいか(mg/m^2/week)
RDI=(実際の投与量/投与期間)/(計画投与量/投与期間)×100(%)

治療効果とRDIとの相関が報告されている化学療法もある

- 乳がんにおける術前術後補助化学療法
- 非ホジキンリンパ腫のCHOP療法
- 卵巣がんのTC療法
- 非小細胞肺がん　など

FNによる延期をなんとか避けたい

FN発症のリスク因子

- 原疾患
- 治療レジメン
- 患者リスク因子
- 治療の目的(curative vs. palliative)
- (G-CSF製剤の非投与)

初回サイクルでの発症率が高い

FN発症頻度の高いレジメン(一部抜粋)

レジメン	FN 発症率 (%) G3+G4	Grade 3/4 neutropenia (%)	Grade 4 neutropenia (%)	対象Stage and Prior Therapy
AI(doxorubicin 60mg/m+ ifosfamide 10g/m)3週毎x 3 コース[†]	**18**	99	94	Stage Ⅲ(術前)
TC(DTX 75+CPA 600 4-6 コース)	**68.8**		100	術前後(日本人)
DTX(70mg/m^2)+PSL (10mg/day)	**16.3**	93	–	CRPC進行がん、ファーストライン(日本人)

レジメン	FN発症率 (%) G3+G4	Grade 3/4 neutropenia (%)	Grade 4 neutropenia (%)	対象Stage and Prior Therapy
TC or TP	**70歳以上：5**	70歳以上：37	NA	Ⅱb-Ⅳ期
	70歳未満：<1	70歳未満：28	NA	
AMR	**14**	93	79	進展型　既治療
NGT	**3**	87	43	
DTX/Ram	**34.0**	90.4	NA	進行期　既治療

G-CSF適正使用ガイドライン(一部抜粋)

カバジタキセル(ジェブタナ®)

	全Grade	Grade3以上
好中球減少症	100%(44/44例)	100%(44/44例)
発熱性好中球減少症	54.5%(24/44例)	54.5%(24/44例)
白血球減少症	4.5%(2/44例)	2.3%(1/44例)
貧血	29.5%(13/44例)	25.0%(11/44例)
肺炎	4.5%(2/44例)	2.3%(1/44例)
敗血症性ショック	2.3%(1/44例)	2.3%(1/44例)

国内第Ⅰ相試験　ジェブタナ適正使用ガイド

入院管理について

- ジェブタナの使用において、G-CSF製剤の予防投与や頻回の血液検査の実施、発熱性好中球減少症発現後の管理が必要なため、入院又は入院に準ずる環境下で投与してください。
- 国内第I相試験においてGrade3以上の好中球減少症が全例で認められていることから、**特に初回は入院での投与**を考慮してください。

ジェブタナ適正使用ガイド

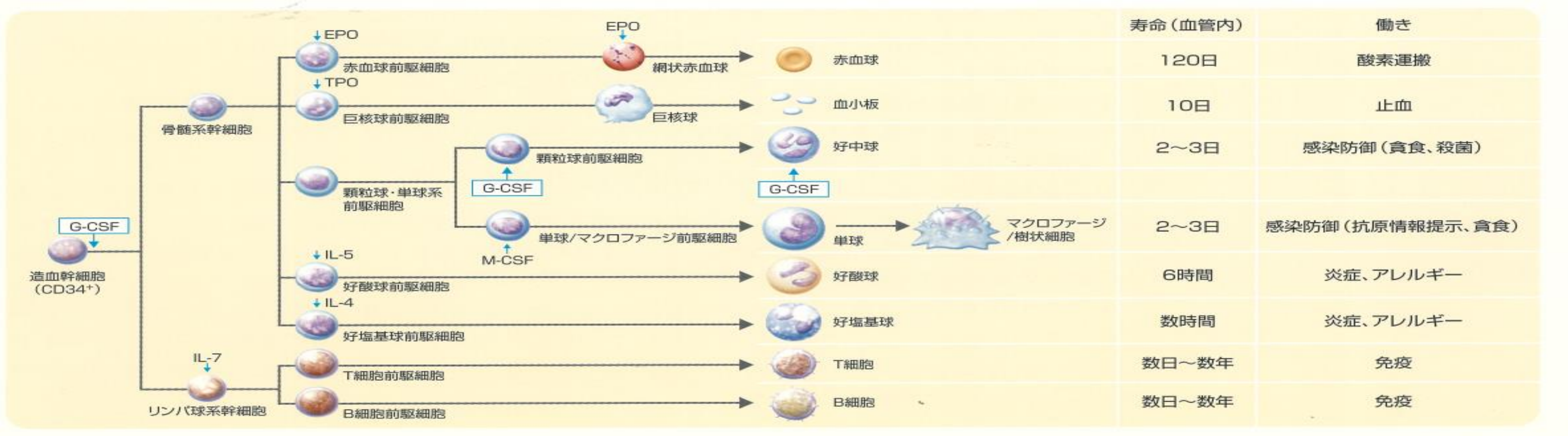
FN発症の患者リスク因子

	ASCO	NCCN	EORTC
年齢	**65歳以上**	full doseのがん薬物療法を受ける患者(**65歳以上**)	**65歳以上**
全身状態	**PS低下** 低栄養状態 **HIV感染**	**PS低下** **HIV感染**	
臓器障害	**腎機能障害** **肝機能障害(ビリルビンの増加)** 心血管疾患 **好中球減少** 複数の合併症 感染症	**好中球減少** **肝機能障害(ビリルビン>2.0)** **腎機能障害(CCr<50)**	
疾患の状態	**進行がん** **骨髄浸潤**	**骨髄浸潤**	**進行がん**
治療歴	**がん薬物療法治療歴** **放射線治療歴** **最近の手術歴または開放創あり**	**がん薬物療法治療歴** **放射線治療歴** **最近の手術歴または開放創あり**	FNの既往歴

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第3版）

G-CSF製剤

顆粒球コロニー形成刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor:G-CSF)製剤は、骨髄中の好中球前駆細胞に存在するG-CSF受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促進することで末梢血中の好中球数を増加させる



癌化学療法の副作用と対策より一部抜粋

G-CSF製剤

分類			持続型G-CSF製剤		G-CSF製剤	
成分名			ペグフィルグラスチム		フィルグラスチム	レノグラスチム
商品名			ジーラスタ皮下注	ジーラスタ皮下注 ボディーポッド	フィルグラスチムBS 注シリンジ「F」	ノイトロジン注
採用規格・薬価			3.6mg：108,532円/本	3.6mg：114,185円/本	75μg：2,237円/本 150μg：3,635円/本	250μg：11,182円/V
適応	好中球減少症の予防	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制	●	●		
	好中球減少症の治療	がん化学療法による好中球減少症			●	●
		骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症			●	●
		再生不良性貧血に伴う好中球減少症			●	●
		先天性・特発性好中球減少症			●	●
		ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症			●	●
		免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症				●
	悪性腫瘍の治療	再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法			●	●
		神経芽腫に対するジヌツキシマブの抗腫瘍効果の増強				
	造血幹細胞移植関連	造血幹細胞の末梢血中への動員			●	●
		同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員	●			
		造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進			●	●

G-CSF製剤

FN発症率や好中球減少期間の短縮には効果あり

PFSやOSの改善に対する有意差なし(延長の傾向が示された)

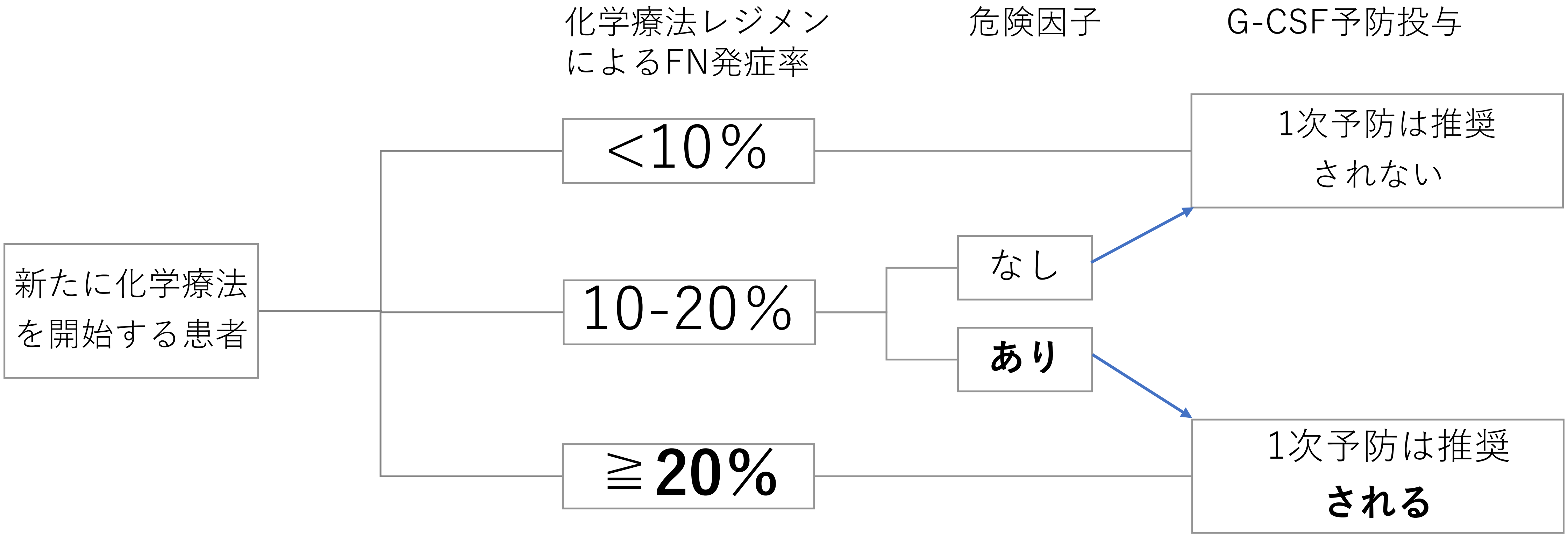
方法	特徴	対象	薬剤
１次予防	１コース目からFNを予防する目的でG-CSF製剤を投与	FN発症率が高いレジメン 治療強度を維持したい場合	ペグフィルグラスチム
２次予防	前コースでFNあるいは好中球減少症を生じた場合に次コースで予防的にG-CSF製剤を投与	抗がん剤の減量やスケジュールの延期が望ましくない場合	ペグフィルグラスチム
治療投与	好中球減少症を生じた場合にG-CSF製剤を投与	重症化リスクの高い患者	フィルグラスチム

1次予防とは

1コース目から発熱性好中球減少症を予防する目的で
好中球減少や発熱を確認することなくG-CSF製剤を投与すること

対象
FN発症率が高いレジメン
治療強度を維持したい場合など

がん薬物療法でのG-CSF1次予防

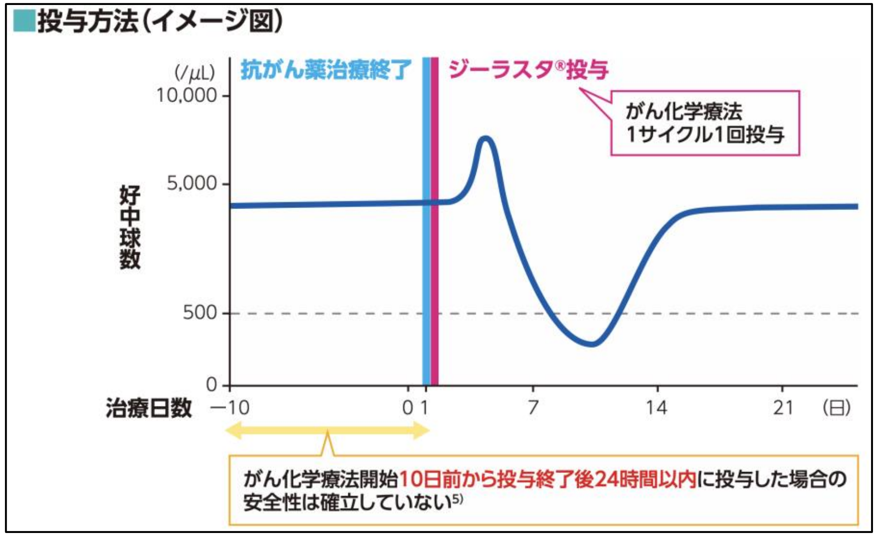


発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第3版）一部改変

ペグフィルグラスチム(ジーラスタ®)

PEG化し血中半減期が延長した持続型G-CSF製剤

- 化学療法翌日以降に1サイクルあたり1回皮下投与
- 化学療法開始<u>10日前から投与終了後24時間以内</u>の安全性は確立していない
- 予防投与のみ



ジーラスタ投与ガイドブック

改訂後(下線部)	改訂前
7. 用法及び用量に関連する注意 **〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉** **7.1** がん化学療法剤の投与開始<u>10日前</u>から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。	**7. 用法及び用量に関連する注意** **〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉** **7.1** がん化学療法剤の投与開始14日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

国内外で2週間間隔投与のFN 高リスクのレジメンに 対して
本剤を用いた情報が蓄積

ジーラスタボディーポッド®

化学療法投与日にデバイスを装着して帰宅することで

27時間後に自動注入される

→通院の負担を軽減

装着の違和感やデバイスの不具合があるなど

患者の理解が必要

副作用

- 筋・骨格系症状　　骨痛・背部痛(5.2%及び22.8%)
- 皮膚症状　　発疹・発赤、発熱を伴うことも
- 肝機能障害　　AST・ALT上昇、LDH上昇など
- 呼吸器症状

その他間質性肺炎(0.5%)や大型血管炎(頻度不明)など

大型血管炎

- 腹部及び胸部大動脈・頸動脈・鎖骨下動脈に好発
- <u>症状が副作用と類似(発熱や筋肉痛・関節痛など)</u>
- ペグフィルグラスチムが一番多いがその他G-CSF製剤でも報告あり
- 女性での報告が多い

治療

　ステロイドに著効、無治療で改善する場合も

→同一製剤での再投与は避ける

別紙２

３３９　その他の血液・体液用薬

【医薬品名】フィルグラスチム（遺伝子組換え）
フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続１］
フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続２］
フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続３］
ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
レノグラスチム（遺伝子組換え）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［副作用］の「重大な副作用」の項に

「<u>大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）：
大型血管の炎症が発現することがあるので、発熱、CRP上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u>」

を追記する。

2018/6/5改訂

症例提示

57歳女性　子宮体癌ⅠB期に対し術後補助TC療法開始

day3　　　ジーラスタ®1次予防投与

day10頃　　発熱、背部痛あり

day15　　　改善しないため緊急受診

CRP高値のため精査し腹部大動脈炎疑いで入院

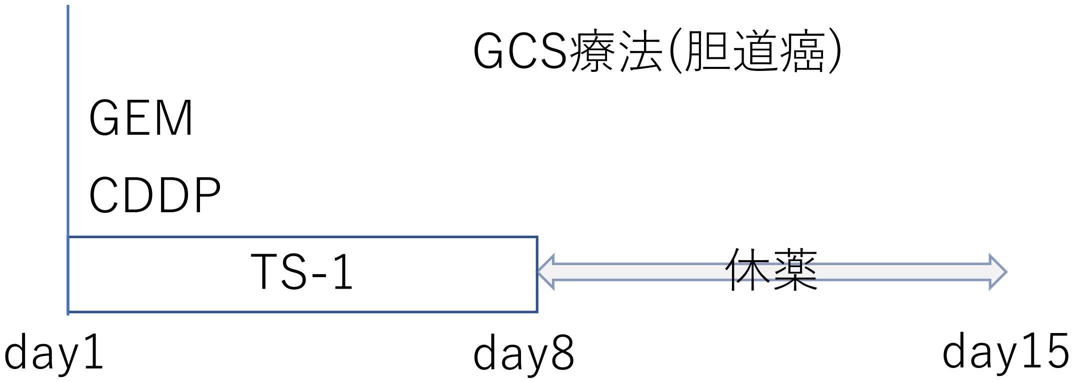
その後

感染性を除外するまで抗菌薬で治療しながらNSAIDsで軽快しday22退院

自施設症例

予防投与として不適切な場合(2次予防も含む)

- 1週間毎のレジメン
- 一部の内服薬を含むレジメン(SOX・CAPOXなど)



用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

7.1 がん化学療法剤の投与開始10日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

ジーラスタ投与ガイドブック

ロンサーフ®＋ベバシズマブ療法

大腸癌の後方ラインの治療選択肢の一つ

ロンサーフ®単剤と比較し治療成績が良好だが骨髄抑制も増強

Event	FTD–TPI plus Bevacizumab (N=246)		FTD–TPI (N=246)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Neutropenia	153 (62.2)	106 (43.1)	126 (51.2)	79 (32.1)

SUNLIGHT試験

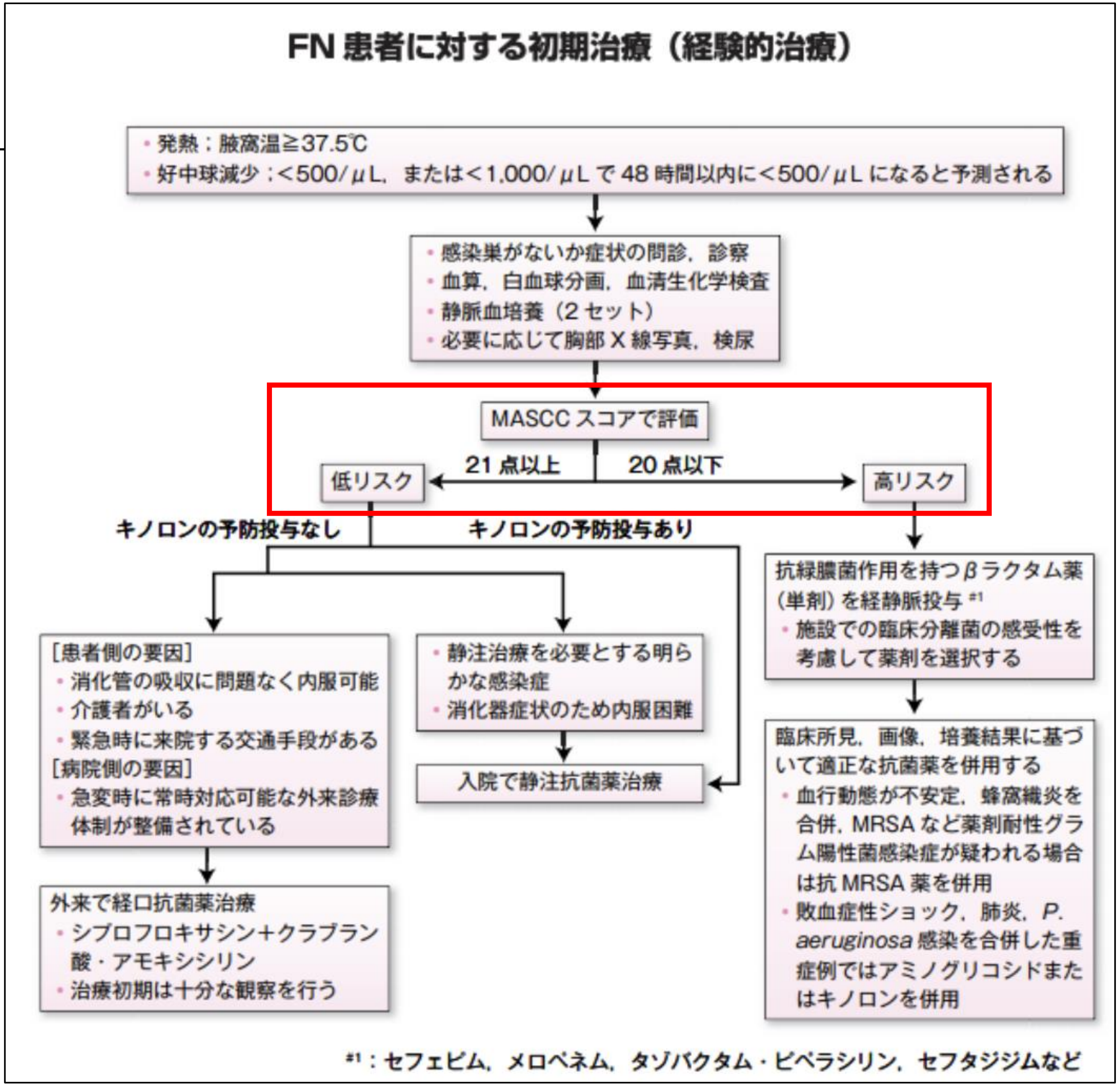
From Aug 24, 2017, to Oct 31, 2018, 93 patients were enrolled and randomly assigned to TAS-102 (n=47) or TAS-102 plus bevacizumab (n=46). The clinical cut-off date was Feb 15, 2019, after a median follow-up of 10·0 months (IQR 6·8–14·0). Median progression-free survival was 2·6 months (95% CI 1·6–3·5) in the TAS-102 group versus 4·6 months (3·5–6·5) in the TAS-102 plus bevacizumab group (hazard ratio 0·45 [95% CI 0·29–0·72]; p=0·0015). The most frequent grade 3 or worse adverse event was neutropenia (18 [38%] of 47 in the TAS-102 monotherapy group *vs* 31 [67%] of 46 in the TAS-102 plus bevacizumab group). Serious adverse events were observed in 21 (45%) patients in the TAS-102 group and 19 (41%) in the TAS-102 plus bevacizumab group. No deaths were deemed treatment related.

PMID:31999946

投与日	1	2	～	6	7	8	9	～	13	14	15
	診察日										診察日
ロンサーフ		⇉	⇉	⇉			⇉	⇉	⇉		
アバスチン	●										●
ジーラスタ											●

経験的治療

低リスク患者での重大な
合併症を見逃さないようにする



FN診療ガイドライン改訂第2版

身体的リスク評価

CISNE score	score
PS(ECOG)≧2	2
ストレス誘導性高血糖あり	2
慢性閉塞性肺疾患あり	1
慢性心血管疾患あり	1
口内炎　CTCAE grade≧2	1
単球<200/μL	1
合計 0：低リスク 1.2：中等度リスク 3≦：高リスク	

MASCC score	score
臨床症状	
無症状・軽症	5
中等症	3
重症	0
血圧低下なし	4
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形癌または血液腫瘍で真菌感染の既往なし	4
脱水なし	3
外来管理中の発熱	3
60才未満	2
21点以上 低リスク　20点以下 高リスク	

鑑別として

点滴からどれくらい経ってるか

nadirか、infusion reaction

薬剤による影響

ゲムシタビンによる発熱

腫瘍熱

日内変動あり、症状なし

季節の影響は

インフルエンザ流行期

<がん化学療法を受けられている患者さんへ>

（患者用）

患者さんの状態を**より早く把握するために**、電話連絡の際は、以下のことをお伝えください。

① **診察カードの ID 番号と名前**

② **担当医：**

③ **現在治療している化学療法の名前（抗がん薬名）**

④ **最近の治療日**

⑤ **下記の症状（いつ、どのような症状があらわれたか）**

下記の症状がございましたら、**048-647-4898** までご連絡ください

<症状>

□ 動悸、息切れ、空咳、息苦しさ、胸の痛み

□ **38.0** 度以上の発熱（抗生物質が処方されている場合、内服しても熱が下がらない）

□ 下痢がひどい（1 日 **4** 回以上の便通もしくは水様便が継続し、水分がとれない場合）

□ 嘔吐、吐気の持続や口内炎の痛みがひどく、**24** 時間水分や食事が摂れない

セルフケアでできること(患者指導)

- 基本的なこと

  手洗い

  口腔ケア

  入浴による清潔の保持

  保湿による皮膚のバリア機能保持

  マスク着用

- 排便コントロール(便秘による直腸粘膜の傷害)
- 生ものは避ける

抗癌剤治療中の食べ物について

AMLで導入化学療法を受ける患者153名

cooked diet(加熱食のみ)vs raw diet(生ものok)

→感染症発症率に有意差なし

VOLUME 26 · NUMBER 35 · DECEMBER 10 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Randomized Comparison of Cooked and Noncooked Diets in Patients Undergoing Remission Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia

Alison Gardner, Gloria Mattiuzzi, Stefan Faderl, Gautam Borthakur, Guillermo Garcia-Manero, Sherry Pierce, Mark Brandt, and Elihu Estey

From The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Submitted January 29, 2008; accepted July 9, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on October 27, 2008.

Presented in part at the 32nd Annual Oncology Nursing Congress, April 24-27, 2007, Las Vegas, NV.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Elihu Estey, MD, University of Washington Medical Center, Fred Hutchinson Cancer Research Institute, Seattle Cancer Care Alliance, 825 Eastlake Ave E, G3-200, Seattle WA 98109; e-mail: eestey@u.washington.edu.

0732-183X/08/2635-5684/$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4681

A B S T R A C T

Purpose
A neutropenic diet is often used to prevent infection in patients with acute myeloid leukemia (AML). Although such a diet potentially entails inconvenience, its value is uncertain.

Patients and Methods
One hundred fifty-three patients admitted to a high-efficiency particulate air–filtered room (protected environment [PE]) to receive induction therapy for newly diagnosed AML were randomly assigned to a diet containing no raw fruits or vegetables (cooked diet) or to a diet containing fresh fruit and fresh vegetables (raw diet). Stratification was based on the patients' early risk of mortality (ERM) score. All patients received antibacterial and antifungal prophylaxis and remained on study until they were discharged from the PE. The outcomes of principal interest were major infection (pneumonia, bacteremia, or fungemia) and death; if the true probability of either event was 20% on the cooked arm and 40% on the raw arm, then the probability that the cooked arm would be selected as superior was 83%.

Results
Seventy-eight patients were randomly assigned to the cooked arm, and 75 were assigned to the raw arm. The two groups were similar with respect to age, ERM, chemotherapy received, and days at risk. Twenty-nine percent of patients in the cooked group and 35% of patients in the raw group developed a major infection ($P = .60$). Time to major infection and survival time were similar in the two groups. Fever of unknown origin occurred in 51% of the cooked group and 36% of the raw group.

Conclusion
In patients treated in a PE, a neutropenic diet did not prevent major infection or death.

J Clin Oncol 26:5684-5688. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

It is well known that neutropenia predisposes patients to infection.[1] It is similarly established that foods, particularly fresh fruits and vegetables, contain *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other Gram-negative bacilli that can cause life-threatening sepsis and pneumonia.[2,3] These two facts have led to the use of the neutropenic diet. After querying 400 hospitals associated with the Association of Community Cancer Centers, Smith and Besser[4] reported that 78% of the 156 responding hospitals used such a diet, typically once neutropenia (< 1,000 or 1,500/μL) was documented. A wide range of dietary exclusions fell under the rubric of a neutropenic diet. However, 98% of such diets restricted fresh vegetables, and 93% restricted fresh fruits and juices.

Despite the routine use of a neutropenic diet, there seems to be little evidence of its benefit.[5] In contrast, data exist that demonstrate that at least some patients would prefer not to be limited to a neutropenic diet. Specifically, DeMille et al[6] found that 30% of the 23 outpatients participating in a study of the effect of this diet on infection rate were not compliant with the mandates of the diet. Infection rates were similar in compliant and noncompliant patients. A small trial (19 patients total) in children (median age, 4 to 5 years) found no difference in rates of febrile neutropenia according to whether patients were randomly assigned to a US Food and Drug Administration–approved food safety diet or a diet that, in addition, did not allow raw fruits and vegetables, take-out food, or fast food.[7] Similarly a small randomized trial (total of 20 patients, 15 with acute myeloid leukemia [AML])

PMID:18955453