

## 〈総 説〉

# 肺癌領域における感染症 —発熱性好中球減少症を中心として—

藤田昌樹

福岡大学病院呼吸器内科

(2012年3月9日受付)

悪性腫瘍と感染症は分離しがたい関係にある。悪性腫瘍の診断時でさえも既に感染症の鑑別が必要なことはしばしば経験し、その後の抗腫瘍療法においてはいかに感染症をコントロールしながら治療を行うかが予後を考える上で重要視される。本稿では、肺癌患者における感染症、特に発熱性好中球減少症を中心に概説する。

近年、本邦における肺癌患者の増加傾向が著しい<sup>1)</sup>。近年では、分子標的薬の導入、pemetrexedなどの新薬の導入など、治療法の進歩もあるが、飛躍的に治療成績が向上しているとは言い難い状況にある。男性では「肺癌（気管・気管支および肺）」が最も多く、2008年では全体の癌死の23.5%を占めている。女性でも13.4%と、胃癌を追い越した。2020年推計年間肺癌患者発生予測では、男性9.1万人、女性3.4万人の肺癌患者が発生すると考えられている<sup>2)</sup>。現在の肺癌治療成績のままでは、10年後には日本人の約10人に1人が肺癌で死亡すると考えられている。肺癌の診療においては、肺癌自体による気道閉塞、免疫低下、抗癌剤による好中球減少などの危険因子から、感染症の合併は避けがたい。肺癌の治療中に感染症が合併すると予後不良との報告もある<sup>3)</sup>。本稿では、肺癌診療分野における感染症について、特に発熱性好中球減少症（febrile neutropenia, 以下FN）を中心に概説する。

## 疾患の背景（頻度、感染症発症因子など）

FNなど悪性腫瘍に伴う感染症では、特に血液腫瘍に注目が集まるが、固形腫瘍でも決して感染症が軽視されるべきではない。感染症による死亡率<sup>4)</sup>は、血液癌では70/172 (41%)と報告されているが、固形癌においても53/192 (28%)と報告されており、死亡原因としての大きなウエートを占める。また、KLASTERSKYらの報告によると、2142例のFN臨床研究において細菌感染症のある肺癌患者の死亡率は26%と高く、固形癌の中でも特に肺癌では重症感染症になるケースは少なくない<sup>5)</sup>。悪性腫瘍疾患の割合としては、血液腫瘍が6~7%、固形腫瘍が93~94%を占め、医療全体においては、血液腫瘍に比べ固形癌はより大きなインパクトを与えていると考えられる。

固形癌患者の易感染性に関しては、種々の報告がなされている。総論的に言って、固形癌患者で

は、若干の免疫能低下が存在するが、その臨床的意義は必ずしも大きいものではなく<sup>6)</sup>、また免疫能低下の原因については、腫瘍そのものよりも年齢（加齢）の方が重要な因子とされている。固形腫瘍における感染症発生要因としては、医原性のファクターが無視できない。特に肺癌に関しては、①気管支の狭窄・閉塞により閉塞性肺炎を生じる、②喫煙による粘液線毛クリアランスの低下により気道局所の感染防御能障害が生じやすい、③Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) や間質性肺炎を合併していることが多く、肺機能の低下、予備力の低下が認められる、などの危険因子が存在し、感染症が生じやすい背景を持っている。

## 肺癌治療(化学療法)に関連した感染症

### ①発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia, FN)

殺細胞性の抗癌剤による化学療法の実施に伴い、好中球数の減少が生じることは、増殖する細胞に対して働く抗癌剤の作用機序を考えると避けがたい副作用である。好中球減少時には、好中球減少期間に比例して発熱が生じる。しかしながら発熱の主要因と考えられる感染症の原因菌は特定できないことが多い。この状況をFNと定義づけ、診断後、早期に広域抗菌薬の投与を行うことにより、死亡率が低下することが報告されている。FNの定義としてはアメリカ感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) のガイドラインが提唱する基準<sup>7,8)</sup>、「①発熱 (body temperature, BT: 38.3°C以上 (one point) もしくは38.0°C以上 (1時間持続) ②Neutrophils: 500/mm<sup>3</sup>未満もしくは1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予想されるの2項目を満たすこと」、が広く用いられている。わが国では、上記をやや改変した<sup>9)</sup>、「①BT: 38.0°C以上 (口腔) もしくは37.5°C以上 (腋窩) ②Neutrophils: 1000/μl未満で500/μl

未満に減少することが予想されることの2項目」が用いられている。

IDSAガイドラインでは、重症度を分類し、重症度による抗菌薬の選択基準が示されている。改訂版でも同様である<sup>8)</sup>。本ガイドラインでは、好中球数100/mm<sup>3</sup>以下の1週間以上持続が予想される、臨床的に不安定、肺炎、腹痛、神経症状などの併存疾患を持つ場合には高リスク例として分類される。Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) スコア (表1参照) により分類することもできる。MASCCスコアには、患者の重篤度、固形癌かどうか、外来患者かどうか、COPDの有無などの因子が列挙され、26点満点中21点以上の場合には低リスク例、21点未満であれば高リスク例として対処する。低リスク例で外来治療を選択する場合には、シプロフロキサシン (シプロキサ<sup>®</sup>) + クラブリ酸/アモキシシリン (オーグメンチン<sup>®</sup>) の投与や、レボフロキサシン (クラビット<sup>®</sup>) の投与が選択される。入院治療としては注射剤単剤による抗菌薬治療を選択する。メロペネム (メロペン<sup>®</sup>) をはじめとしたカルバペネム系抗菌薬、セフェピム (マキシピーム<sup>®</sup>) をはじめとした第4世代セフェム系抗菌薬、タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン<sup>®</sup>)、セフトジジム (モダシン<sup>®</sup>) などが推奨されている。高リスク例は、入院治療を原則とし、前述の抗菌薬治療を選択する。2~4病日で再評価し、臨床的に安定している場合には、そのままの薬剤での治療を継続する。臨床的に不安定の場合には、次のステップとして、抗真菌薬や、グリコペプチド系、アミノグリコシド系抗菌薬などの追加、抗菌薬の変更を検討する。好中球数が500/mm<sup>3</sup>を超えると感染症自体が終息に向かうため、抗菌薬治療終了の目安となる<sup>8)</sup>。

我々は肺癌患者の抗癌剤化学療法施行例に合併したFN自験例について検討した。その結果、「初回の抗癌剤投与時に発症する頻度が高い」、「死亡

表1. MASCCスコア

	点数
症状	
FNの症状なし、もしくは軽微	5
FNの中等度の症状	3
FNの重度の症状、もしくは瀕死	0
低血圧なし	5
COPDなし	4
固形腫瘍、もしくは真菌感染既往のない血液腫瘍	4
輸液を必要とする脱水症なし	3
外来治療	3
年齢60歳未満	2

最大スコアは26点。21点未満は高リスク

症状は1項目のみ選択

例は稀である]、「原因菌が証明されることは少なく、肺炎などの臓器特異的な炎症を認めることが少ない」などの特徴が明らかになった。肺癌患者におけるFN治療に際して使用される抗菌薬に関しては、①シスプラチン（ランダ<sup>®</sup>、ブリプラチン<sup>®</sup>）などのプラチナ系抗癌剤を中心とした抗癌剤レジメであり、腎毒性の問題があるためアミノグリコシド系抗菌薬の使用量が制限されている、②好中球減少期間が長期化せず、また中心静脈栄養の併用が少ないためか、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）薬の使用が少ない、③抗真菌薬を必要とする深在性真菌感染症の合併は稀である、などの特徴が存在する。実際に使用された抗菌薬に関する検討では、カルバペネム系抗菌薬および第4世代セフェム系抗菌薬の単独使用により、ガイドライン通り奏効が得られる傾向が示された。また我々は、前向き研究でセフェピムの有効性の検討を行い、その有用性を認めた<sup>10)</sup>。また、小児固形癌におけるFNの検討では、メ

ロペネムとセフェピムとの比較で奏効率などに差異を認めなかった<sup>11)</sup>。高リスク例での抗菌薬選択の点では、IDSAガイドラインの推奨通りで良い印象を持っている。ただし、今回IDSAガイドラインで新たに推奨されたタゾバクタム・ピペラシリンでは少数例の投与ながら、あまり良い結果が得られておらず、肺癌領域での前向き検討が必要だろう。また、低リスク群に関しては、本当に経口薬による治療で良いのか、日本での検討結果の開示が待たれる。

我々の検討において、初回治療に用いた抗菌薬が奏効した症例（responder）と不応例（non-responder）では、FNに伴う直接死亡は存在しなかったが、FNエピソード後の予後が異なっていた（生存期間：381±71 vs. 171±70 days,  $p=0.039$ ）。このため、responderとnon-responderのFN発症時の背景因子について検討を行った。その結果、C-reactive protein（CRP）の10mg/dl以上の上昇と発症時の患者状態（中等症以上）が独立

表2. 多変量解析結果によるFN予後因子

Patient	Odds ratio	p value
CRP <sup>a)</sup>	4.39(1.22-15.74)	0.023
Severity of FN <sup>b)</sup>	6.11(1.85-20.14)	0.003

a) OR for a 10mg/dl elevation of serum CRP

b) OR for moderate and severe FN; mild as reference

した因子として示された (表2)<sup>12)</sup>。MASCC スコア、全身状態 (PS) などの因子は、初回抗菌薬奏効との関連は明らかではなかった。CRPは、IDSAガイドラインでは示されていない因子であり、今後の前向き検討を必要とする。この検討における抗菌薬不応例では、ほとんどがその後カルバペネム系抗菌薬治療により改善が得られ、死亡例を認めなかった<sup>12)</sup>。

竹井らの報告では、初期の抗菌薬治療が無効だった我が国の肺癌関連FNでは第4世代セフェム系抗菌薬が使用された例が多く、メロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬を用いた際の投与量も少なかったとされている。セフェム系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬のスペクトラムや殺菌力の差異や、投与量の不足により、免疫能が低下したFN患者の治療に十分なtime above MICが得られなかったことが、初期治療が無効であった原因と推察されている<sup>13)</sup>。CHONGらがFN患者血液からセフェピム耐性菌を頻回に検出したと報告<sup>14)</sup>しているように、我が国では近年基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の分離頻度も高まってきている<sup>15)</sup>。今後はESBL産生株も念頭においた治療を心がける必要がある。FNに対しては、メロペネムをはじめとするカルバペネム系抗菌薬が重要な役割を果たすと考える。私見だが、患者状態が不良で、初回の抗菌薬治療が無効であった場合に予後不良が予想される場合には、初めからメロペ

ネムなどのカルバペネム系抗菌薬をPK-PDを考慮して、最大用量で使用すべきだろう。カルバペネム系抗菌薬には複数のブランドがあるが、国民皆保険制度のもとに適切に診療がおこなわれるべき本邦においては、適応疾患や投与量設定にも十分な注意を払う必要がある。現時点でFN適応を有し、欧米と同量 (3g/day) を投与できるカルバペネムは、メロペン®のみであり、その後発品には使用は認められていない。

抗菌薬の予防投与については、レボフロキサシン投与によりFNの発生頻度が減少したという報告がある<sup>16,17)</sup>。肺癌患者に関しては、FNに伴う死亡例は少ない。また、軽症のFNでは、経口ニューキノロン系抗菌薬のみで治療効果がある<sup>18)</sup>。実際に肺癌患者でもシプロフロキサシン+クラブラン酸・アモキシシリンの併用によるFN治療が推奨されており、耐性菌の問題を考慮すると不適切な抗菌薬投与は避けるべきである。肺癌に伴う抗癌剤化学療法 (白血球減少期間が1週間未満と予想される病態) では、ルーチンの抗菌薬予防投与は、今回の改訂ガイドラインでは推奨しないとされている<sup>8)</sup>。

## ②肺癌治療に伴うFN以外の感染症および感染症との鑑別が必要な病態

好中球減少を伴わない状況でも、肺癌患者は、院内感染発症のリスクを内包している。抗癌剤に

表3. 腫瘍熱の診断基準 (文献<sup>14)</sup> より改変)

- 
- I. 37.8°C以上の発熱を1日1回認める
- II. 2週間以上続く発熱
- III. 感染症を示す以下のエビデンスが欠如
- A. 身体所見
- B. 細菌所見 (喀痰塗抹、培養、血液培養、尿培養、便培養、骨髄培養、髄液培養、胸水培養、局所の浸出物の培養など)
- C. 画像所見 (胸部X線およびCT、頭部、腹部、骨盤腔CTなど)
- IV. アレルギーに伴うメカニズムが欠如 (薬剤、輸血、放射線や化学療法など)
- V. 最低7日間の経験的かつ適切な抗菌剤に反応しない
- VI. ナプロキセン (ナイキサン®) による迅速かつ完全な解熱
- 
- 以上の項目全てが満たされることが必要とされる。

よる化学療法は、好中球減少を伴わなくとも院内感染症を増加させることが知られている。肺癌患者での口腔内常在菌叢の研究では、化学療法の施行により、口腔内の常在菌叢の総細菌数低下、グラム陽性球菌数低下、グラム陰性菌数増加<sup>19)</sup>が報告されている。また、肺癌患者固有の問題として、外科療法や放射線療法の影響もあり、比較的易感染性であることを診療上考慮にいれるべきである。また、放射線治療に関連して、放射線肺臓炎など重症感染症と鑑別が必要な病態が生じる。よく知られたゲフィチニブ (イレッサ®)、エルロチニブ (タルセバ®) も含めて薬剤性肺障害にも注意が必要である。

画像ではなく病像として、感染症との鑑別が必要なものとしては、腫瘍熱が挙げられる。腫瘍熱の原因となる悪性新生物としては、ホジキン病や非ホジキンリンパ腫、急性白血病、腎細胞癌などが多いが、肺癌も腫瘍熱の原因になりうる。腫瘍熱の病態生理にはサイトカインが関与していると推測されている。CRPや血沈等の非特異的な炎症のマーカーは感染症による熱と、腫瘍熱との鑑別には一般的に有益でないとされている。

Procalcitoninは感染症に特異的に増加するという報告があったが、現時点では否定的な傾向で、その有益性は不明である。腫瘍熱に対しては、ナプロキセン (ナイキサン®) 等の Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) が有効であり、表3に示す診断基準が提唱されている<sup>20)</sup>。

## 終わりに

肺癌患者における感染症について、FNを中心に概説した。本領域は、いまだ臨床エビデンスに乏しく、今後更なるエビデンスの蓄積と治療成績の向上に向けた臨床研究の進展が望まれる。

## 文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部「平成21年人口動態統計」
- 2) 大野ゆう子, 中村 隆, 村田加奈子, 他: 日本のがん罹患の将来推計—ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測: がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004. 大島 明, 他 (編) 篠原出版新社, pp. 201~207, 2004



- 3) PERLIN, E.; K. M. BANG, A. SHAH, *et al.*: The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients. *Cancer* 66: 593~596, 1990
- 4) SINGER, C.; M. H. KAPLAN, D. ARMSTRONG, *et al.*: Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am. J. Med.* 62: 731~742, 1977
- 5) KLASTERSKY, J.; L. AMEYE, J. MAERTENS, *et al.*: Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30 (Suppl. 1): S51~S59, 2007
- 6) SUTTON, S. H.; J. P. FLAHERTY, *et al.*: Infections associated with solid tumors. *Cancer Treat. Res.* 96: 105~141, 1998
- 7) HUGHES, W. T.; D. ARMSTRONG, G. P. BODEY, *et al.*: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 34: 730~751, 2002
- 8) FREIFELD, A. G.; E. J. BOW, K. A. SEPKOWITZ, *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.* 52 (4): e56~e93, 2011
- 9) MASAOKA, T.: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin. Infect. Dis.* 39: S49~S52, 2004
- 10) FUJITA, M.; H. OUCHI, Y. INOUE, *et al.*: Clinical efficacy and safety of cefepime in febrile neutropenic patients with lung cancer. *J. Infect. Chemother.* 16: 113~117, 2010
- 11) OGUZ, A.; C. KARADENIZ, C. E. CITAK, *et al.*: Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 23: 245~253, 2006
- 12) FUJITA, M.; S. TOKUNAGA, S. Ikegame, *et al.*: Identifying risk factors for refractory febrile neutropenia in patients with lung cancer. *J. Infect. Chemother.* 18: 53~58, 2012
- 13) 竹井七保子, 小松恒彦: 発熱性好中球減少症 (FN) の診療治療における実態. *Jpn. J. Antibiotics* 64: 293~310, 2011
- 14) CHONG, Y.; H. YAKUSHIJI, Y. ITO, *et al.*: Cefepime-resistant Gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int. J. Infect. Dis.* 14 (Suppl. 3): e171~e175, 2010
- 15) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2009年臨床分離株の感受性サーベイランス. *Jpn. J. Antibiotics* 64: 53~95, 2011
- 16) BUCANEVE, G.; A. MICOZZI, F. MENICHETTI, *et al.*: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 353: 977~987, 2005
- 17) CULLEN, M.; N. STEVEN, L. BILLINGHAM, *et al.*: Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 353: 988~998, 2005
- 18) NIHO, S.; Y. OHE, K. GOTO, *et al.*: Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34: 69~73, 2004
- 19) MINAH, G. E.; J. L. REDNOR, D. E. PETERSON, *et al.*: Oral succession of Gram-negative bacilli in myelosuppressed cancer patients. *J. Clin. Microbiol.* 24: 210~213, 1986
- 20) ZELL, J. A.; J. C. CHANG, *et al.*: Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 13: 870~877, 2005

## Febrile neutropenia in lung cancer patients

MASAKI FUJITA

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

A malignant tumor and infection have a close relation which is hard to separate. The differential diagnosis of the infection is necessary even at the time of the diagnosis of the malignant tumor. Controlling infection is another difficulty at the anti-cancer treatment as next step. In this report, the issues concerning the infection with lung cancer, especially febrile neutropenia, was argued.