

がんと感染

～当院での病棟薬剤業務から学んだこと～

最初に：病院紹介

- 五日市記念病院



病床数：180床

急性期：72床

回復期：80床

地ケア：28床

※血液内科病床：19床
(無菌室：17床)

薬剤師数：9名

最初に：病院紹介

『 診療科 』

- 脳神経外科
- 脳卒中・血管内治療センター
- 内科
- 循環器内科
- 血液内科
- 消化器・内視鏡外科

最初に：病院紹介

『 診療科 』

- 脳神経外科
- 脳卒中・血管内治療センター
- 内科
- 循環器内科
- 血液内科
- 消化器・内視鏡外科

血液内科では

主に

- ・ 慢性骨髄性白血病 (CML)
- ・ 急性骨髄性白血病 (AML)
- ・ 骨髄異形成症候群 (MDS)
- ・ 多発性骨髄腫 (MM)



五日市記念HPより

血液内科では

※血液内科病床：19床
(無菌室：17床)



令和4年 A 2 2 4 無菌治療室管理加算（1日につき）

- 1 無菌治療室管理加算 1 3000点
- 2 無菌治療室管理加算 2 2000点

空気清浄度クラスによる測定粒径と上限濃度

清浄度クラス		上限濃度(個/㎡)					
ISO 14644-1	米国連邦規格 Fed. Std. 209D (対象粒径0.5μm)	測定粒径					
		0.1μm	0.2μm	0.3μm	0.5μm	1.0μm	5.0μm
Class 1		10	2				
Class 2		100	24	10	4		
Class 3	1	1,000	237	102	35	8	
Class 4	10	10,000	2,370	1,020	352	83	
Class 5	100	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
Class 6	1,000	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
Class 7	10,000				352,000	83,200	2,930
Class 8	100,000				3,520,000	832,000	29,300
Class 9					35,200,000	8,320,000	293,000

血液内科では

※血液内科病床：19床
(無菌室：17床)



令和4年 A 2 2 4 無菌治療室管理加算 (1日につき)

- | | |
|---------------|-------|
| 1 無菌治療室管理加算 1 | 3000点 |
| 2 無菌治療室管理加算 2 | 2000点 |

今日のレジュメ

- 血液内科での治療について（新薬をふまえて）

慢性骨髄性白血病：CML（アシミニブ 2022年5月25日発売）

急性骨髄性白血病：AML（ベネトクラクス 2021年3月23日

適応追加承認）

MDS

- 血液内科で起こる感染症、予防について

（イサブコナゾニウム 2023年4月6日発売）

今日のレジュメ

- 血液内科での治療について（新薬をふまえて）

慢性骨髄性白血病：CML（アシミニブ 2022年5月25日発売）

急性骨髄性白血病：AML（ベネトクラクス 2021年3月23日

適応追加承認）

MDS

- 血液内科で起こる感染症、予防について

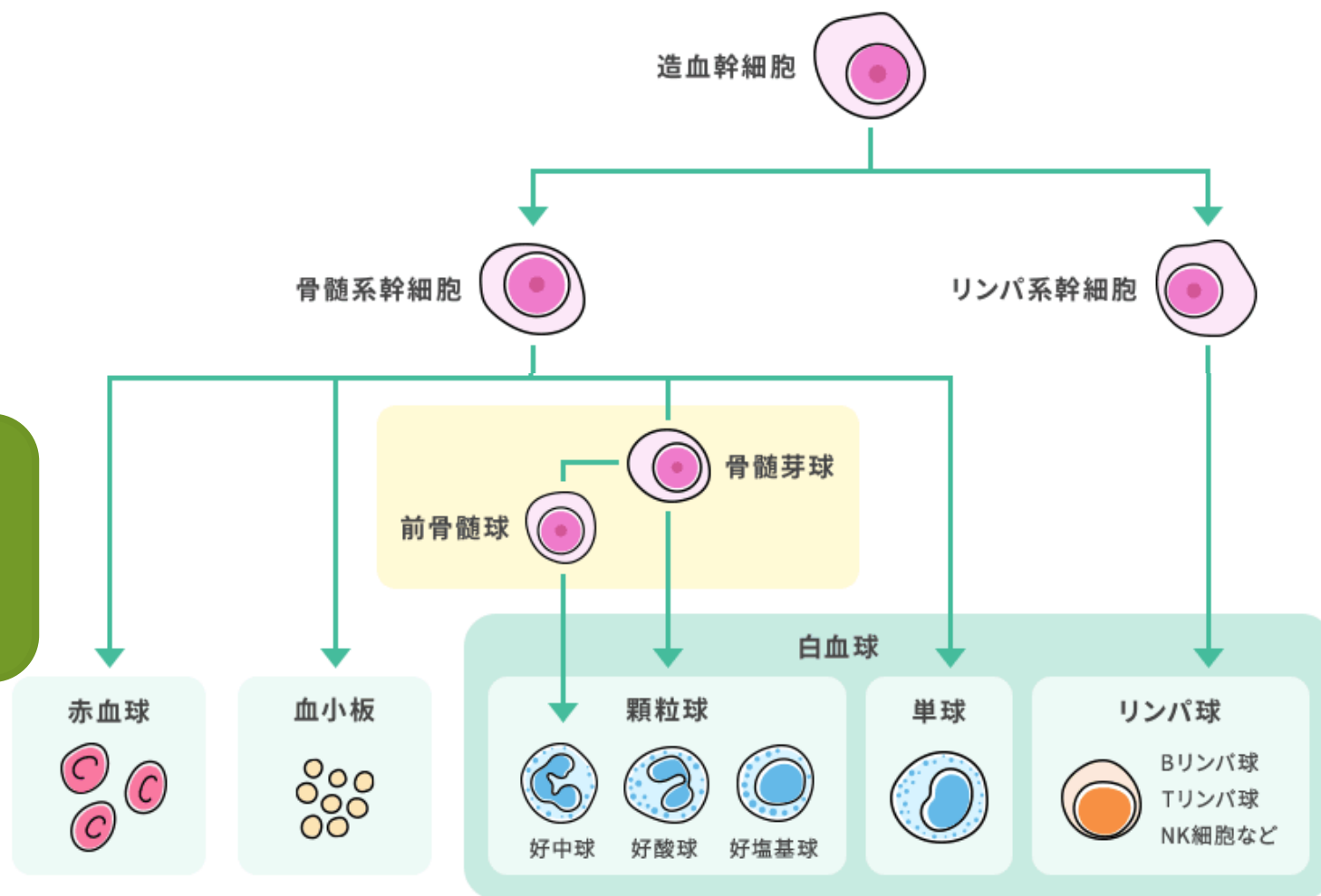
（イサブコナゾニウム 2023年4月6日発売）

慢性骨髄性白血病

- 血液細胞の成り立ちと働き
【造血幹細胞が血液になるまで】

正常な血液細胞の働き

- 病原体の侵入から体を守る（白血球）
- 全身に酸素を運ぶ（赤血球）
- 出血を止める（血小板）



慢性骨髄性白血病（CML）とは

- CMLとは約10万人に1人の頻度で発症する「血液のがん」です。何らかの原因によりがん化した血液細胞、すなわち白血病細胞が骨髄の中で増殖していく病気です。
- 骨髄性白血病には急性のものと慢性のものがあり、慢性の骨髄性白血病であるCMLの特徴は白血病細胞の増え方がゆっくりであることです。CMLでは、およそ5年から6年かけて白血病細胞が骨髄と血液の中でゆっくりと増え続け、この期間を「慢性期」と呼びます。
- 分化機能をもったままのものが多いため、症状があらわれにくい病気です。

慢性骨髄性白血病（CML）とは

- 白血球細胞が増える仕組み



骨髄は未熟な細胞を、機能を持つ成熟した血液細胞へと育てる場所で、そこから成熟した血液細胞が血液中に送り出されます。増殖する能力が高い白血病細胞が骨髄の中で増えて中が一杯になると、まだ血液の機能を持たない未熟な細胞でも血液中に押し出されてしまうということが起こります。

慢性骨髄性白血病の症状



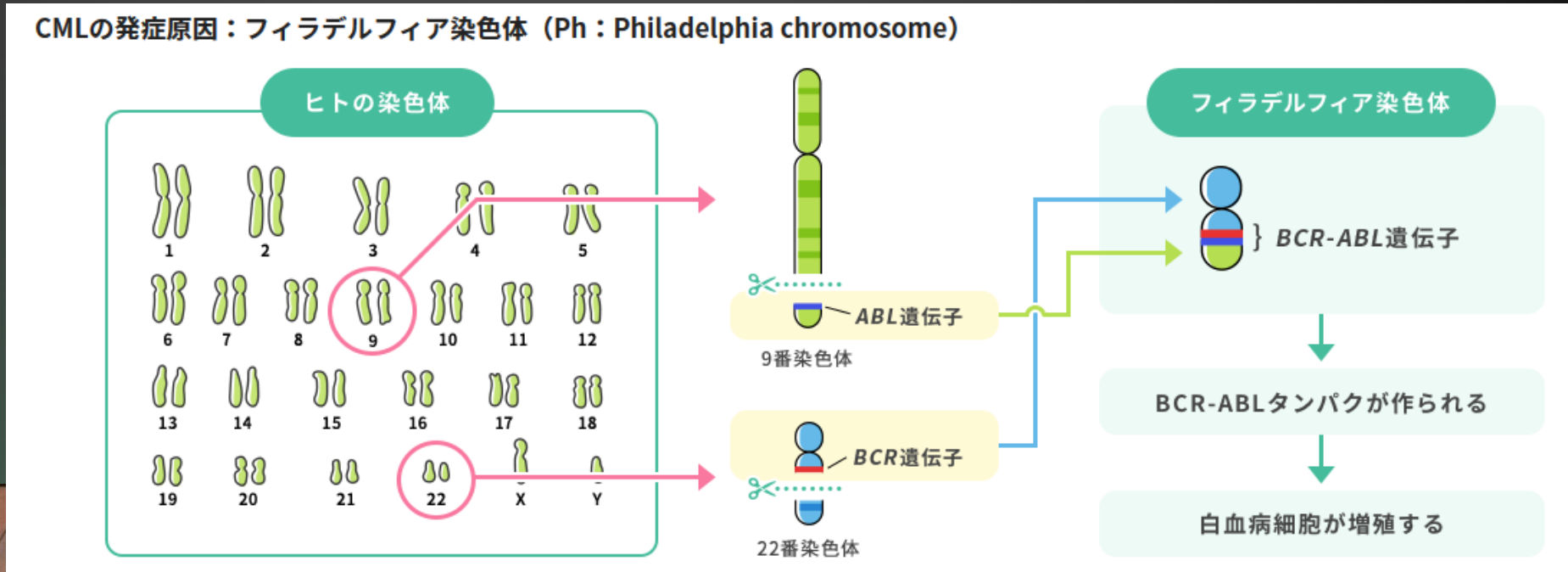
正常な血液細胞の働き

- 病原体の侵入から体を守る（白血球）
- 全身に酸素を運ぶ（赤血球）
- 出血を止める（血小板）

- 芽球が増えると、芽球は成熟しないため貧血が現れてきます。
- さらに白血球も増えてくるので全身のだるさや発熱、脾臓が腫れておなかが張るなどの症状が現れます。

慢性骨髄性白血病の原因

- 慢性骨髄性白血病（CML）の患者さんの95%以上でフィラデルフィア（Ph）染色体という異常な染色体が見つっています。慢性骨髄性白血病（CML）が発症する原因は、この染色体上にある BCR-ABL 遺伝子です。ヒトの染色体は23対46本ありますが、フィラデルフィア（Ph）染色体は9番目と22番目の染色体が途中から切れて入れ替わり、つながってできたものです（相互転座）。



慢性骨髄性白血病の原因

- フィラデルフィア染色体の上のBCR-ABL遺伝子という遺伝子からBCR-ABL蛋白という蛋白がつくられます。このBCR-ABL蛋白のはたらきによって、1つの白血病細胞から新しい白血病細胞が次々とつくられます。
- 白血病細胞の中でつくられたBCR-ABL蛋白は、ポケットのようなものを持っています。このポケットにエネルギー物質がくっつくともBCR-ABL蛋白にスイッチが入り活性化し、白血病のもとになる細胞の中で分裂して、「白血病細胞を増やせ」という指令を出します。
- その指令を受けた白血病のもととなる細胞は、無限に白血病細胞を産生して増えていきます。このような仕組みで白血病細胞は増加していきます。増加した白血病細胞は時間がたつとさらに悪性化し、移行期、急性期に進行してしまいます。



慢性骨髄性白血病の慢性期



- 慢性期は白血病細胞が骨髄の中でゆっくりと増えていく期間で、治療をしない場合、およそ5年から6年続きます。白血病細胞は骨の中心部にある骨髄というところでつくられ、血液中に送り出されます。慢性期の白血病細胞は、がん化していても機能は正常な血液細胞とほぼ同じです。
- ただし、増殖する能力が高く、特に白血球がどんどん増えるため血液検査では白血球数の値が高くなります。
- 正常な血液細胞は、私たちの身体の中で病原体の侵入から身体を守ったり、全身に酸素を運んだり、出血を止めたりというはたらきを担っています。
- 慢性期で自覚される症状は、ほとんどありません。それは白血病細胞が増えても、正常な血液細胞とほぼ同じ機能を持っているからです。

慢性骨髄性白血病の移行期

移行期 (accelerated phase)	
WHO分類	以下のいずれか1つ以上に該当するもの ・ 治療が奏効しない持続する白血球増加 ($> 10,000/\mu\text{L}$) ・ 治療が奏効しない持続する脾腫の増大 ・ 治療が奏効しない持続する血小板増加 ($> 100万/\mu\text{L}$) ・ 治療に無関係の血小板減少 ($< 10万/\mu\text{L}$) ・ 末梢血における好塩基球割合 $\geq 20\%$ ・ 末梢血あるいは骨髄における芽球割合 $10\sim 19\%$ ・ 診断時におけるいわゆる“major route”の付加的染色体異常 (second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19) または複雑型染色体異常, 3q26.2異常 ・ 治療中におけるPhクローンに新たな付加的な染色体異常の出現TKIに対する反応性による基準 (provisional) は下記のいずれかに該当するもの ・ 1st line TKIへの血液学的な治療抵抗性 (あるいは1st line TKIで血液学的完全奏効が得られない) ・ 2つの連続したTKI治療に対して血液学的, 細胞遺伝学的あるいは分子生物学的治療抵抗性 ・ TKI治療中に2つ以上のBCR-ABL1遺伝子変異の出現
ELN分類	以下のいずれか1つに該当するもの ・ 末梢血あるいは骨髄における芽球割合 $15\sim 29\%$, または芽球と前骨髄球が 30% 以上 ・ 末梢血における好塩基球割合 $\geq 20\%$ ・ 治療に無関係の血小板減少 ($< 10万/\mu\text{L}$) ・ 染色体異常 治療中の付加的な染色体異常の出現 (major route)



- 移行期では、骨髄の中で未熟な白血病細胞である「芽球」が増えてきます。また、白血病細胞がさらに悪性化し、増殖する能力がより高く薬が効きにくいものになります。

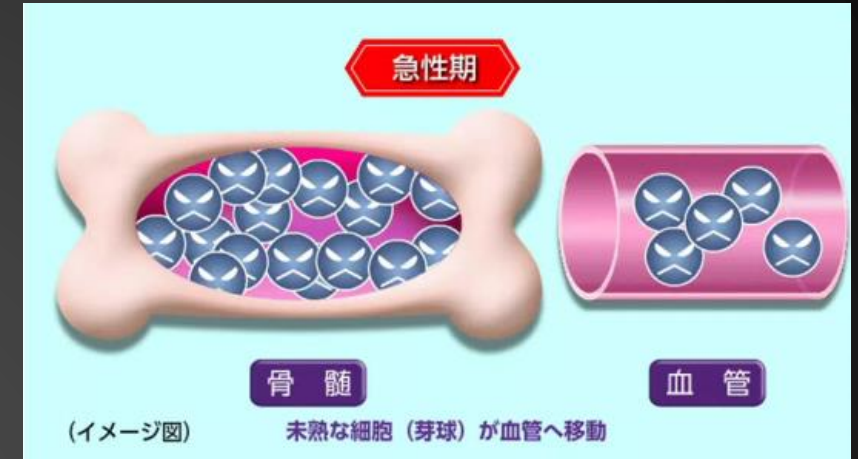
慢性骨髄性白血病の移行期



- 移行期の期間はおおよそ6ヵ月から9ヵ月で、その後、骨髄の中が悪性化した芽球でいっぱいになってしまう急性期へと進行してしまいます。
- 正常の芽球は骨髄の中で成熟して、血液細胞として機能できる状態になってから血液中に出て行きます。一方、移行期および急性期の白血病の芽球は成熟する能力を失っています。

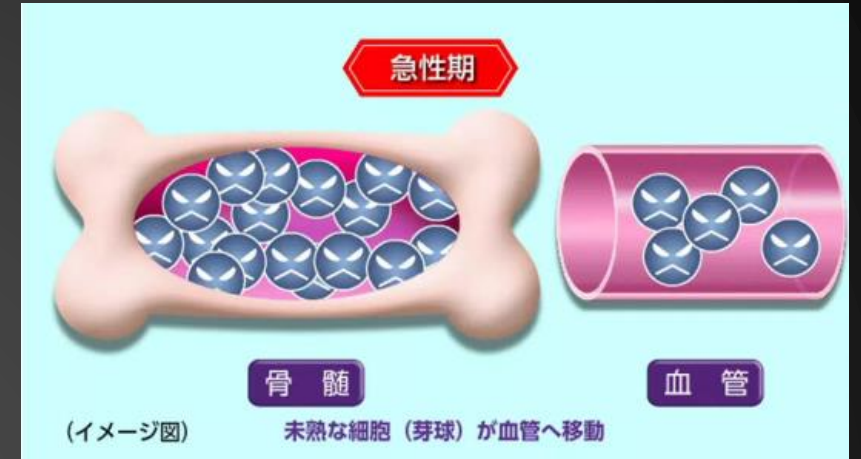
慢性骨髄性白血病の急性期

急性転化期 (blast phase)	
WHO 分類	下記のいずれか1つに該当するもの ・末梢血あるいは骨髄における芽球割合 $\geq 20\%$ ・髄外浸潤 髄外病変の出現（明らかなリンパ芽球の増加を末梢血や骨髄に認めた場合、差し迫ったリンパ芽球性急性転化を疑い、詳細な遺伝学的検査が必要である）
ELN分 類	下記のいずれか1つに該当するもの ・末梢血あるいは骨髄における芽球割合 $\geq 30\%$ ・髄外浸潤 髄外病変の出現



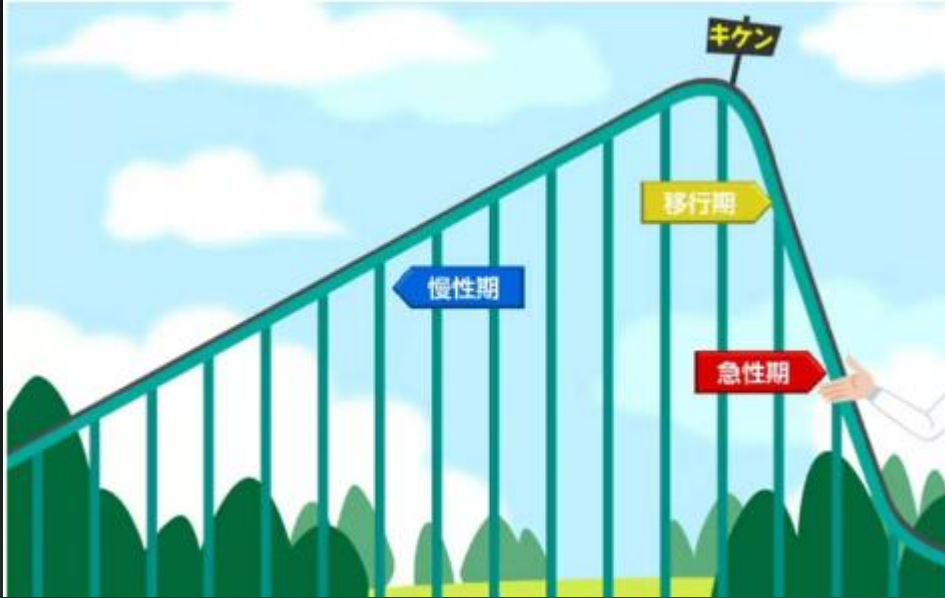
- 急性期では骨髄は悪性化した芽球で一杯になり、血液中にも芽球が増加します。機能を持っている血液細胞が減ってしまうので、症状としては強い貧血や高熱、出血しやすくなるなどの症状が現れます。

慢性骨髄性白血病の急性期



- 移行期や急性期になると、白血病細胞がこれまで有効であった分子標的治療薬にも抵抗性を示すので、より強いお薬を使ったり、造血幹細胞移植をしたりしても病気をコントロールすることは難しくなります。
- CML治療では慢性期を維持することがとても大切です。慢性期の早いうちから白血病細胞の増殖をしっかりと抑えて、数を減らす治療を行うことで正常な血液細胞をつくる仕組みを回復させて、より正常に近い骨髓の状態に戻すことができます。

慢性骨髄性白血病治療の目標



- CMLという病気は、ジェットコースターと似ています。慢性期にゆっくりと上へあがっていき移行期、急性期では速度を上げて降下していくイメージです。そのため、CMLの治療は可能な限り慢性期の早い段階で白血病細胞の増殖を抑えて、上へあがらないようにすることを目指します。
- 移行期、急性期でも治療の方法はありますが、加速したジェットコースターが止まりにくいのに同様に病気のコントロールは慢性期より難しくなります。

慢性骨髄性白血病患者の治療

- ①分子標的治療薬
- ②造血幹細胞移植
- ③化学療法（抗がん剤）

慢性骨髄性白血病患者の治療

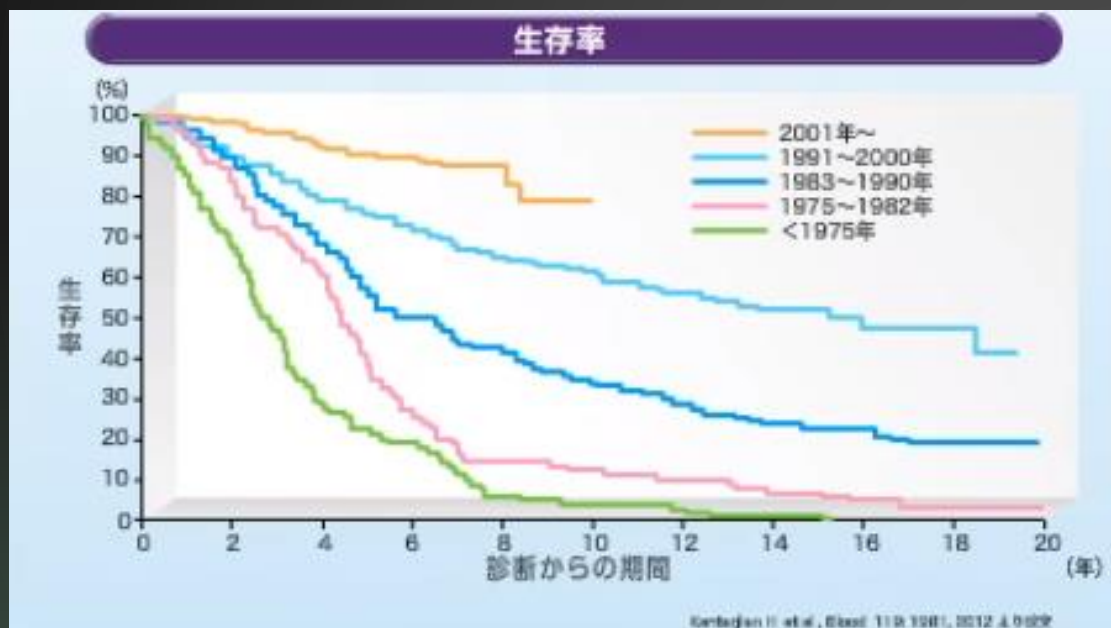
①分子標的治療薬（TKI）



- 分子標的治療薬の仕組みは、BCR-ABL蛋白にあるポケットをエネルギー物質の代わりにお薬でふさぐことによって白血病細胞を増やすスイッチが入らないようにする治療法です。

慢性骨髄性白血病治療の治療

①分子標的治療薬（TKI）



図：6年間治療してMMRを達成した方の割合



※服薬率 90% とは、1 日 1 回服用するお薬を 30 日のうち 3 日飲まない状態

1) Marin D, et al. J Clin Oncol 2010; 28(14): 2381-2388

慢性骨髄性白血病患者の治療

②造血幹細胞移植



- 造血幹細胞移植とは、通常の数倍もの化学療法薬の投与や全身に対する放射線療法を行って、骨髄中の白血病細胞や造血幹細胞を完全に破壊した後、正常な造血幹細胞を移植して、骨髄の造血機能を回復させる方法です。つまり、がん化した血液細胞を健康な血液細胞と取り替える治療法です。

慢性骨髄性白血病患者の治療

②造血幹細胞移植

- 現在のところ、慢性骨髄性白血病患者を完全に治すことができる治療方法は、造血幹細胞移植のみです。ただし、この治療法を行うためには、HLA（白血球のタイプ）が一致する造血幹細胞の提供者（ドナー）が必要なこと、そして年齢制限などの条件を満たす必要があります。また、移植後早期には、感染症や急性GVHD（移植片対宿主病：移植した細胞が患者さん側の細胞を攻撃してしまうこと）が起こる危険性があります。また、移植後しばらくたってからも、慢性GVHDや再発が起こる可能性があります。

慢性骨髄性白血症治療の治療目標

- ステップ1「血液学的完全奏効」CHR
- 奏効とは、それぞれの検査において白血症細胞が検出されない、コントロールされた状態のことです。
- 最初に目指すステップ1は血液中の白血球数が1万/L未満、血小板数が45万/L未満になるなどの基準を満たした状態を言います。血液検査のレベルで症状が完全にコントロールされていると判断された状態です。

血液学的奏効 (Hematologic Response : HR)		血液・骨髄検査所見および臨床所見
慢性期CML	完全 (complete) HR : CHR	1. WBC < 10,000/ μ L 2. PLT < 450,000/ μ L 3. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし 4. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 = 0% 5. 好塩基球 < 5% 6. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし
進行期CML (移行期 + 急性期)	完全 (complete) HR : CHR	1. WBC $\leq$ 施設基準値の上限 2. 好中球数 $\geq$ 1,000/ μ L 3. PLT $\geq$ 100,000/ μ L 4. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし 5. 骨髄中の芽球 $\leq$ 5% 6. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 < 5% 7. 好塩基球 < 20% 8. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし
	白血症の所見なし : No Evidence of Leukemia (NEL)	1. WBC $\leq$ 施設基準値の上限 2. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし 3. 骨髄中の芽球 $\leq$ 5% 4. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 < 5% 5. 好塩基球 < 20% 6. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし

慢性骨髄性白血病患者の治療目標

- ステップ2「細胞遺伝学的完全奏効」CCyR
- 骨髄の細胞20個を取り出して染色体分析して、フィラデルフィア染色体が一個も見つからない状態です。
- ステップ2は、染色体検査のレベルで白血病細胞が完全にコントロールされていると判断された状態です。染色体検査は原則として骨髄を用いて行われますが、血液を用いた好中球FISHという検査でもおおむね代替可能とされています。

細胞遺伝学的奏効 (Cytogenetic Response : CyR)	骨髄有核細胞中のPh染色体 (BCR-ABL1) 陽性率
細胞遺伝学的大 (major) 奏効 : MCyR	0~35%
細胞遺伝学的完全 (complete) 奏効 : CCyR	0%
細胞遺伝学的部分 (partial) 奏効 : PCyR	1~35%
細胞遺伝学的小 (minor) 奏効 : Minor CyR	36~65%
細胞遺伝学的微小 (minimum) 奏効 : Mini CyR	66~95%
細胞遺伝学的非 (none) 奏効 : No CyR	> 95%

慢性骨髄性白血病患者の治療目標

- ステップ3「分子遺伝学的大奏効」 MMR

- ステップ3は、「分子遺伝学的大奏効」でMMRと呼ばれます。MMRは血液検査でBCR-ABL遺伝子の割合が0.1%以下に減少した状態を言います。ステップ3は、遺伝子検査によって白血病患者細胞がかなり減少して一定基準にコントロールされたと判断される状態であり、一つの治療目標と考えられています。
- 白血病患者細胞を限りなくゼロに近づけることを目指すので、厳密な検査で確認します。ステップ3はとても大事な治療目標で、治療開始から1年以内に達成すると、そのあとは移行期や急性期に病気が進行する可能性がとて低くなることわかっています。

分子遺伝学的奏効 (Molecular Response : MR)	BCR-ABL1 ^{IS} *2 遺伝子レベル (RT-PCR法)
分子遺伝学的大 (major) 奏効 : MMR	BCR-ABL1 ^{IS} *2 ≤ 0.1%
分子遺伝学的に深い (deep) 奏効 : DMR ^{*1}	
MR ^{4.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.01%
MR ^{4.5}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.0032%
MR ^{5.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.001%

慢性骨髄性白血病患者の治療目標

分子遺伝学的奏効 (Molecular Response : MR)	BCR-ABL1 ^{IS} *2 遺伝子レベル (RT-PCR法)
分子遺伝学的大 (major) 奏効 : MMR	BCR-ABL1 ^{IS} *2 ≤ 0.1%
分子遺伝学的に深い (deep) 奏効 : DMR ^{*1}	
MR ^{4.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.01%
MR ^{4.5}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.0032%
MR ^{5.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.001%

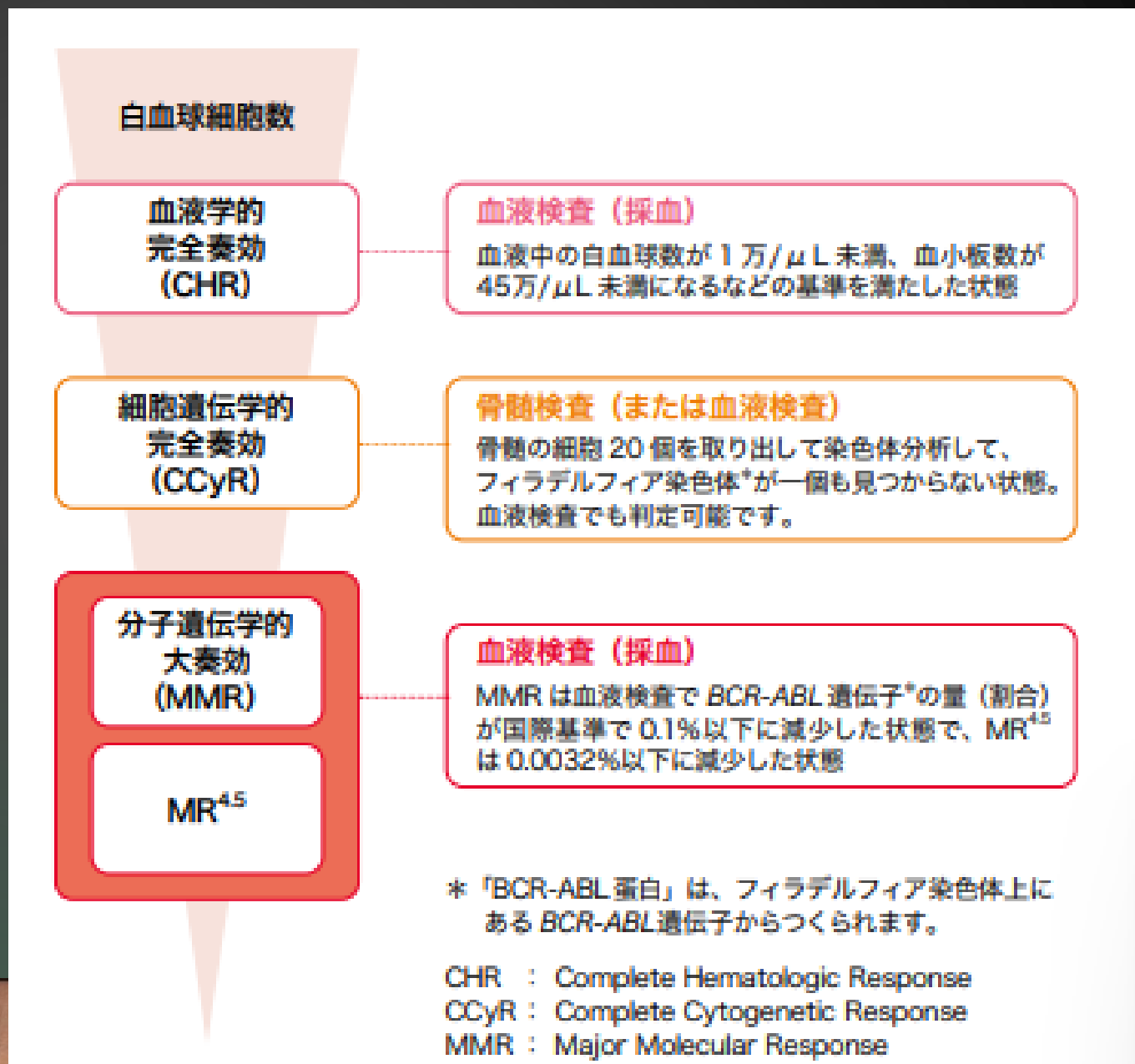
• ステップ4 MR

- ステップ4は、分子遺伝学的効果の中でもMMRよりさらに白血病細胞が少ないMR4.5と呼ばれる状態です。血液検査でBCR-ABL遺伝子の割合を検査し、一般的な患者さんの診断時のBCR-ABL遺伝子量100%に対して、0.0032%以下に減少した状態を言います。
- ステップ4では、遺伝子検査のレベルで病状がほぼコントロールされていると判断された状態です。ステップ3に比べると、ステップ4を達成した方が治療効果の維持が期待できるといわれています。
- ただし、ステップ4を達成しても自己判断で服用を中止することは大変危険です。ステップ4を達成しても、きちんと治療を継続することが大切です。

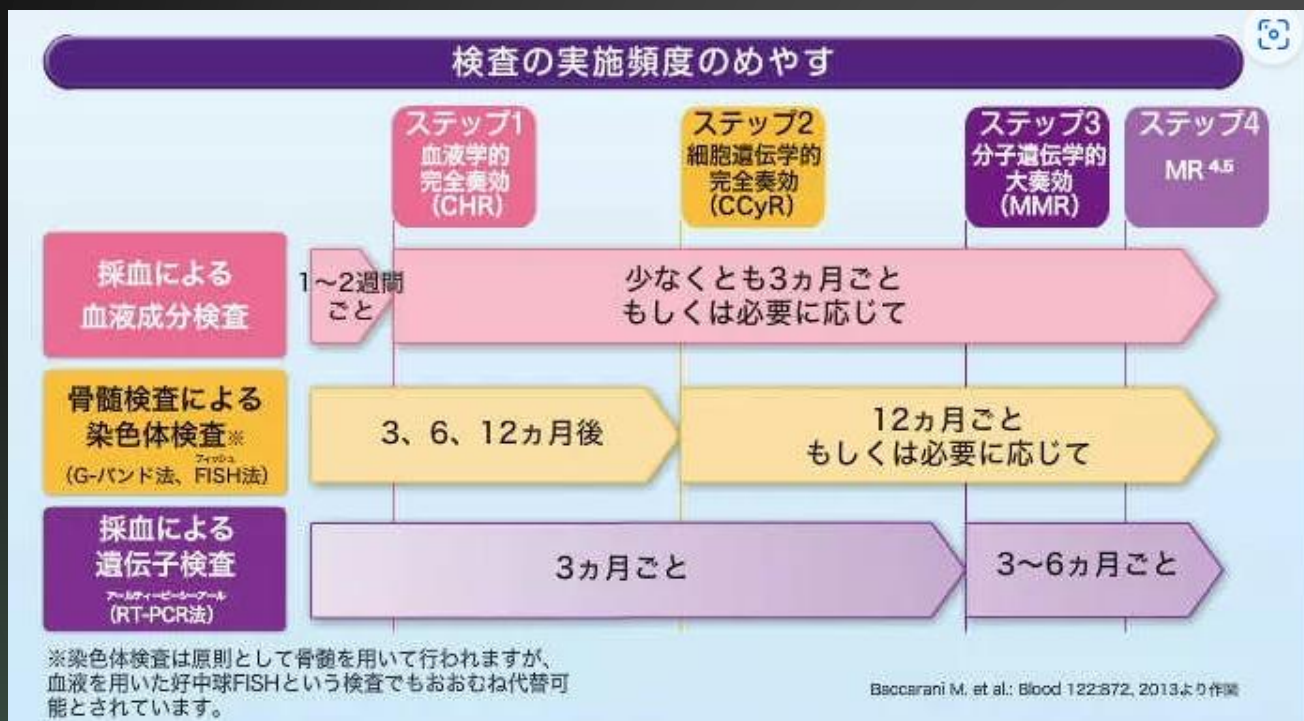
慢性骨髄性白血病患者の治療目標

- 無治療寛解 (TFR)

分子標的治療薬の中止



慢性骨髄性白血病患者の治療目標



- CMLの治療効果を把握するために、血液成分検査はステップ1達成までは1週間から2週間ごと、そしてその後は少なくとも3ヵ月ごと、もしくは必要に応じて検査します。染色体検査についてはステップ2を達成するまでは3・6・12ヵ月ごと、その後は12ヵ月ごと、もしくは必要に応じて検査します。
- 遺伝子検査はステップ3を達成するまでは3ヵ月ごと、その後は3ヵ月から6ヵ月ごとに行います。

慢性骨髄性白血病患者の治療目標

表3-1 CMLに対する1st lineのTKI治療の効果（European LeukemiaNet 2013年版）

評価時点	効果		
	至適奏効 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前 (ベースライン)	指摘なし	高リスク, または CCA/Ph+, major route	指摘なし
3カ月	$BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$, またはPh+ $\leq 35\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 10\%$, またはPh+ 36~95%	CHRに未到達, またはPh+ $> 95\%$
6カ月	$BCR-ABL1^{IS} < 1\%$, またはPh+ 0%	$BCR-ABL1^{IS} 1 \sim 10\%$, またはPh+ 1~35%	$BCR-ABL1^{IS} > 10\%$, またはPh+ $> 35\%$
12カ月	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 0.1 \sim 1\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 1\%$, またはPh+ $> 0\%$
その後, どの時点でも	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7または7q-)	CHRの喪失, CCyRの喪失, 確定したMMR喪失*, ABL1変異, CCA/Ph+

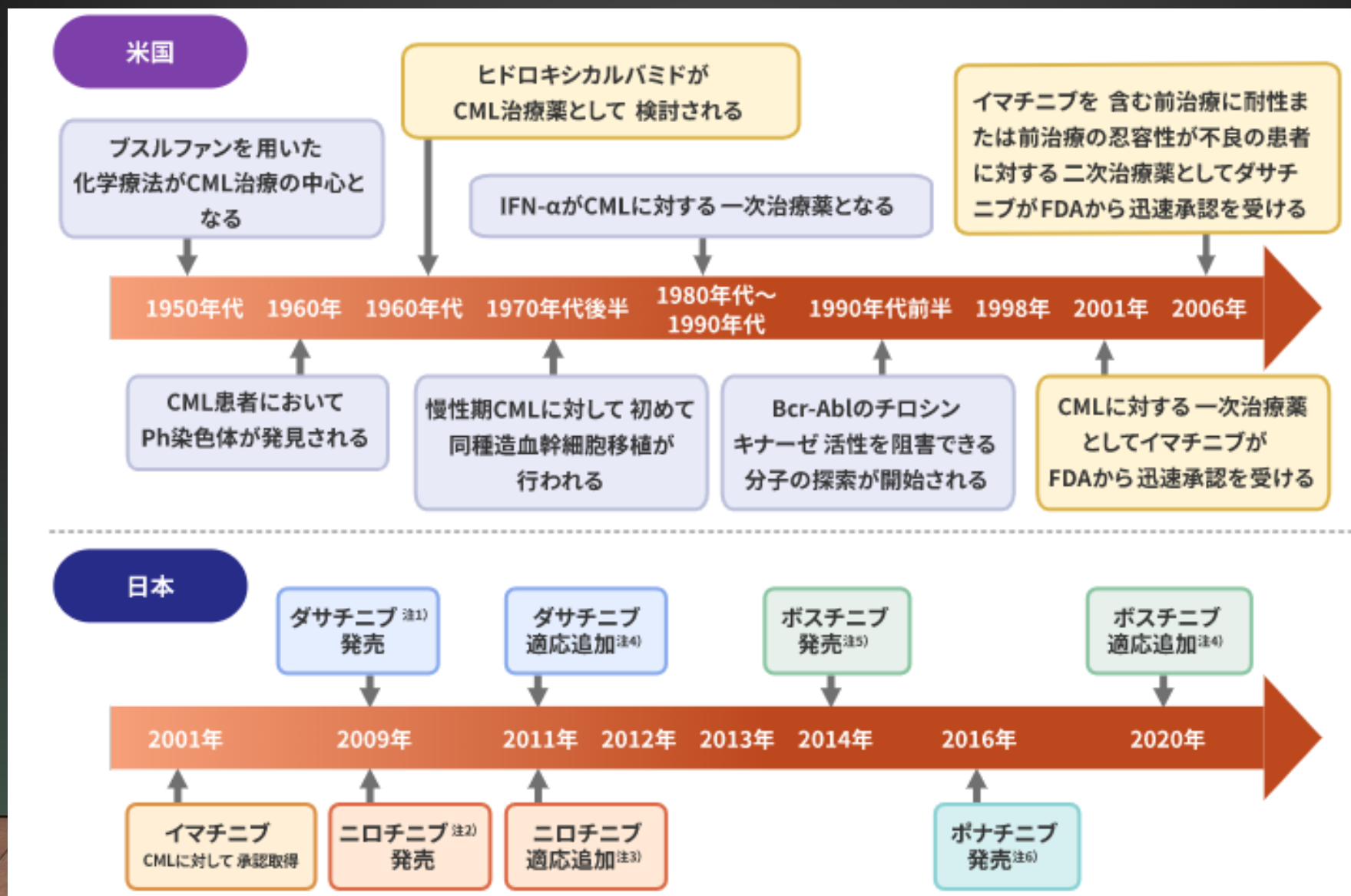
MMRは $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$ であり $MR^{3.0}$ あるいはそれ以上の効果

*連続した2回のMMR喪失 ($BCR-ABL1^{IS} > 0.1\%$) で, そのうち1つは $BCR-ABL1^{IS} \geq 1\%$

CCA/Ph+ : Ph染色体の付加的染色体異常, CCA/Ph- : Ph染色体以外の付加的染色体異常

- 白血球細胞がいったん減っても、また増えてきてしまうことがあるため、検査を続けることは大切です。

慢性骨髄性白血病治療の治療薬の歴史



慢性骨髄性白血病治療の治療薬

● アルゴリズム ●

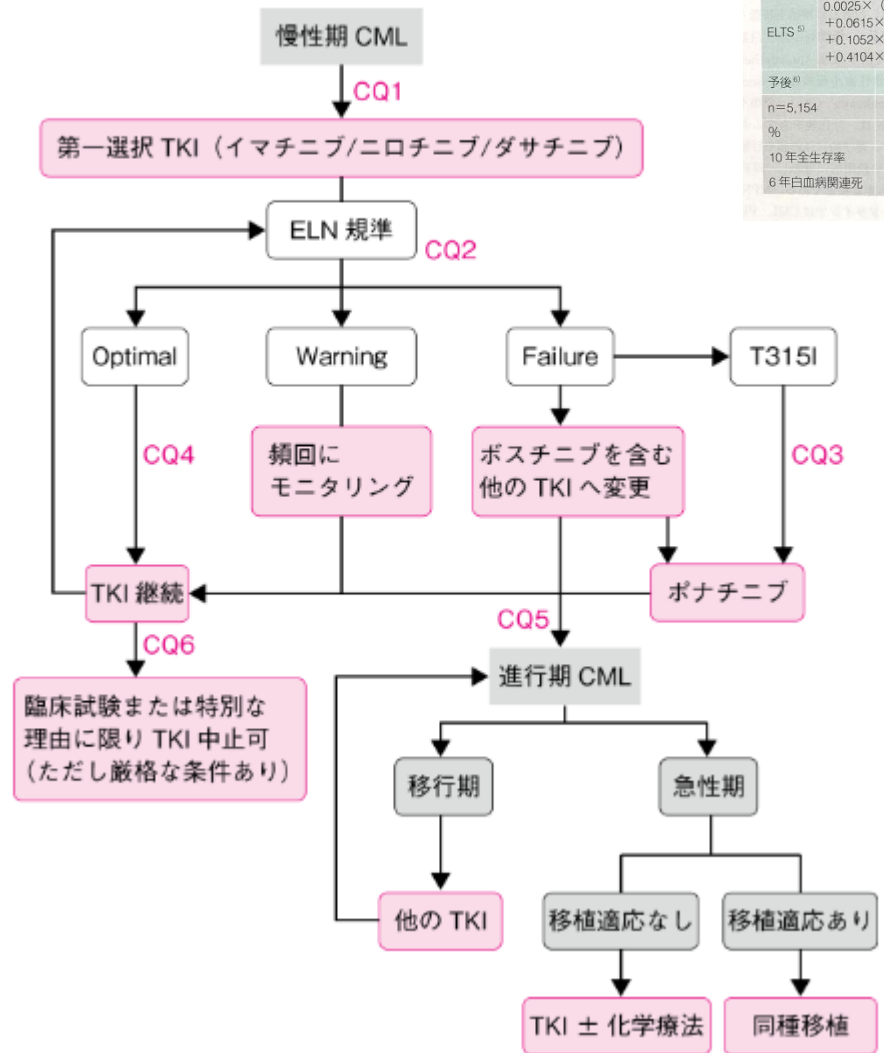
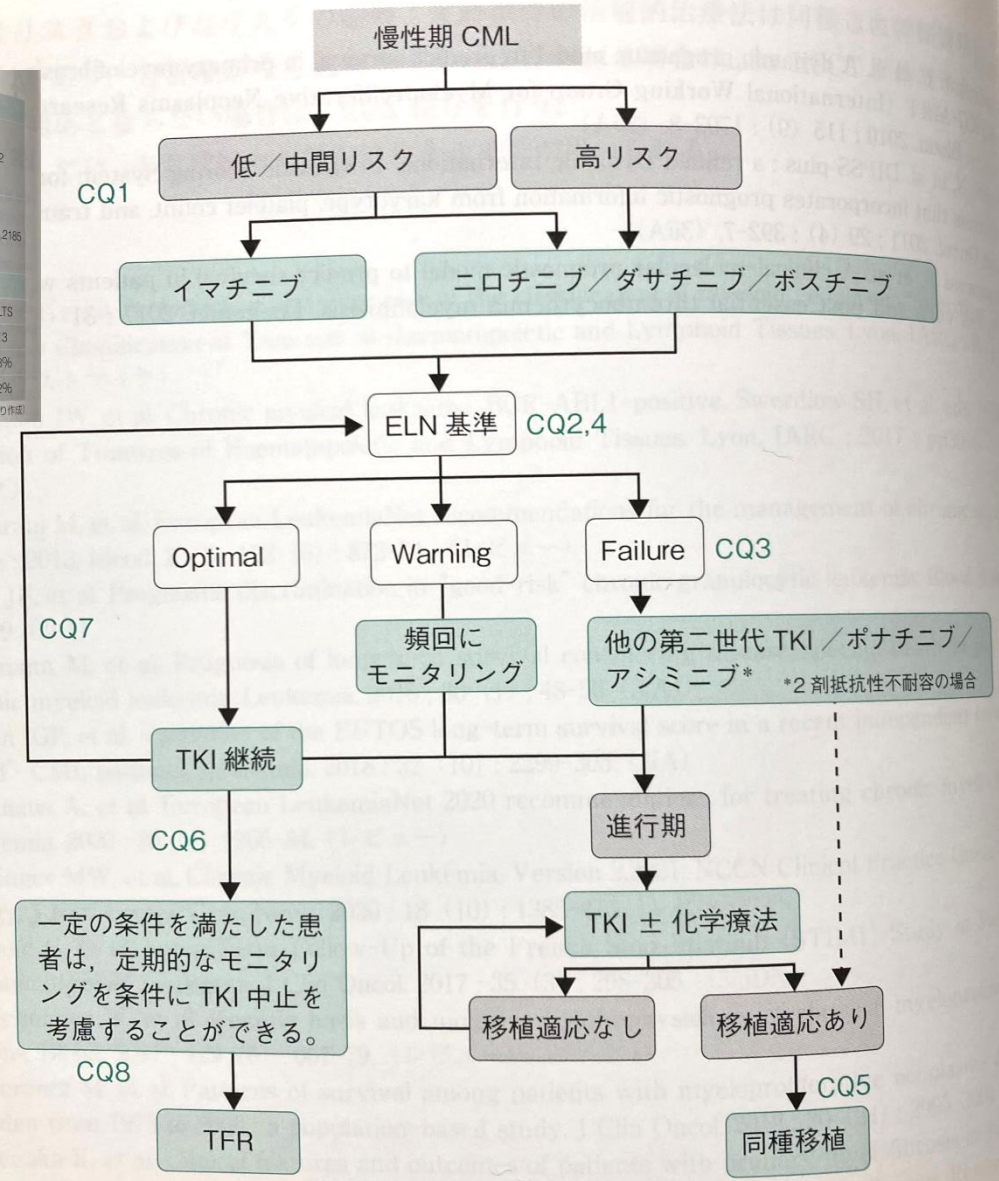


表 2 診断時の予後スコア

Score 計算式				リスクグループ			
Sokal ⁴⁾	$\begin{aligned} & \text{Exp } 0.0116 \times (\text{age}-43.4) \\ & + 0.0345 \times (\text{spleen}-7.51) \\ & + 0.188 \times [(\text{platelet count}/700)^2-0.563] \\ & + 0.0887 \times (\text{blood blasts}-2.10) \end{aligned}$			Low risk: <0.8 Intermediate-risk: 0.80~1.2 High-risk: >1.2			
	$\begin{aligned} & 0.0025 \times (\text{age}/10)^3 \\ & + 0.0615 \times \text{spleen size} \\ & + 0.1052 \times \text{peripheral blood blasts} \\ & + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5} \end{aligned}$			Low risk: <1.5680 Intermediate risk: 1.5680~2.2185 High-risk: >2.2185			
	予後 ⁶⁾			予後 ⁶⁾			
	Low risk		Intermediate risk		High risk		
n=5,154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	
%	38	55	38	28	23	13	
10 年全生存率	89%	88%	81%	79%	75%	68%	
6 年白血病関連死	3%	2%	4%	5%	8%	12%	

(文献 4-6)より作成

アルゴリズム



慢性骨髄性白血病患者の治療薬

- イマチニブ

先発品：グリベック[®]（100mg、200mg）

後発品あり！

○効能効果

○慢性骨髄性白血病
○KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
○FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

○用法用量

〈慢性骨髄性白血病〉
慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。

- 副作用：浮腫、筋肉痛、悪心、皮疹、こむら返り



※ 第一選択薬

効かなかったら、ほかのTKIへ

慢性骨髄性白血病治療の治療薬

- ニロチニブ

商品名：タシグナ® (50mg、150mg、200mg)

○効能効果

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

○用法用量

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 副作用：心電図異常・QT延長、膵炎、
高血糖、肝障害、血管有害事象、
末梢動脈閉塞（脳梗塞）

★長期内服中の方は頭部MRI



※ 第一選択薬

効かなかったら、ダサチニブ、ボスチニブへ
(変異確認してポナチニブも)

食事の影響あり、PPI併用注意

慢性骨髄性白血病患者の治療薬

- ダサチニブ (DAS)

商品名：スプリセル® (20mg、50mg)

※後発品あり！

○効能効果

○慢性骨髄性白血病
○再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

○用法用量

〈慢性骨髄性白血病〉
(1) 慢性期
通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。
(2) 移行期又は急性期
通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

- 副作用：胸水、骨髄抑制、肺高血圧、出血

心筋梗塞、脳梗塞

★胸写



※ 第一選択薬

効かなかったら、ニロチニブ、ボスチニブへ
(変異確認してポナチニブも)

食事の影響が少ない、PPI併用注意

慢性骨髄性白血病治療の治療薬

- ボスチニブ (BOS)

商品名：ボシュリフ® (100mg)

○効能効果

慢性骨髄性白血病

○用法用量

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

- 副作用：下痢、肝障害、高血圧、皮疹

胸水

★胸写



慢性骨髄性白血病患者の治療薬

- ポナチニブ (PON)

商品名：アイクルシグ15mg[®]

○ 効能効果

○ 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
○ 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

○ 用法用量

通常、成人にはポナチニブとして45mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 副作用：血管有害事象、膵炎、肝障害、
骨髄抑制、高血圧、心筋梗塞

★ 開始時、冠CT（フォローも）



※ 三次治療薬

T315I変異にも効く

慢性骨髄性白血病患者の治療薬

- アシミニブ（2022年5月25日 発売）

商品名：セムブリックス®（20mg、40mg）

- 副作用：膵炎、QT延長、血管閉塞性事象

○ 効能効果

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

○ 用法用量

通常、成人にはアシミニブとして1回40mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注意！

5.2 2つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容で、慢性期の慢性骨髄性白血病患者に使用すること。



※ 三次治療薬

食事の影響あり！必ず空腹時の説明。

食事1時間前に服用！冷所保存（25℃以下）

慢性骨髄性白血病治療の治療薬

- いままでの分子標的薬との違い

*これまでのお薬では、BCR-ABL 蛋白が変形してしまうと本来くっつく場所にくっつけなくなるため、効果が得られないことがあります。

これまでの
お薬

ATP がくっつかない
ようにふたをする

スイッチ・オフ



お薬がくっつく
場所が変形した
BCR-ABL 蛋白

BCR-ABL 蛋白が変形すると
ふたができない

スイッチ・オフ

- セムブリックス® は、これまでのお薬が「BCR-ABL 蛋白」にくっついて
いた場所とは異なる場所にくっつくことで効果を発揮します。

セムブリックス® が
これまでのお薬とは
異なる場所にくっつく

これまでのお薬が
くっついてた場所

セムブリックス®

BCR-ABL 蛋白が
スイッチが入らない形に
変形する

セムブリックス®

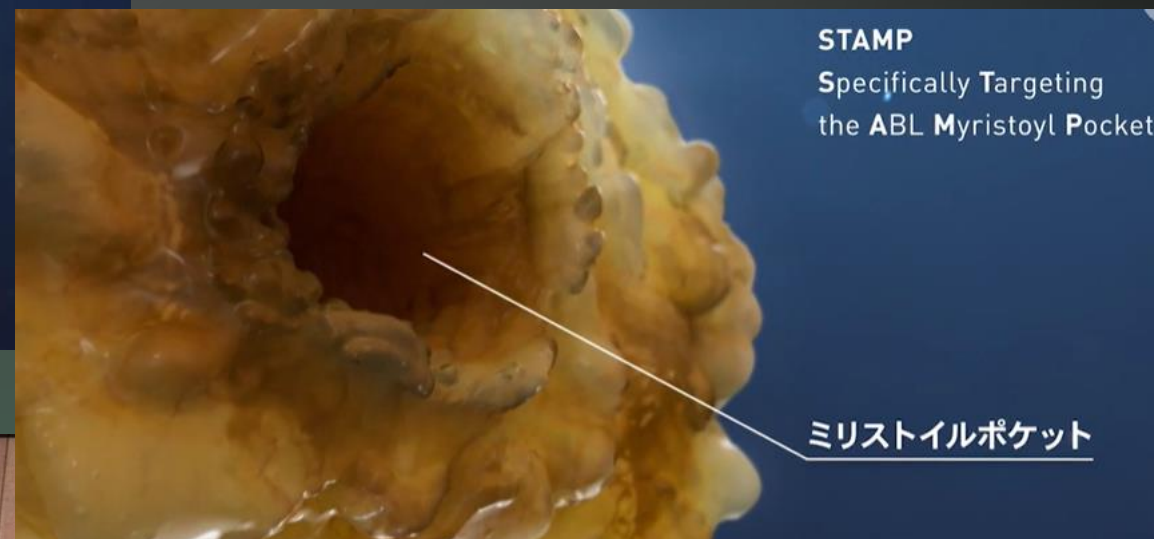
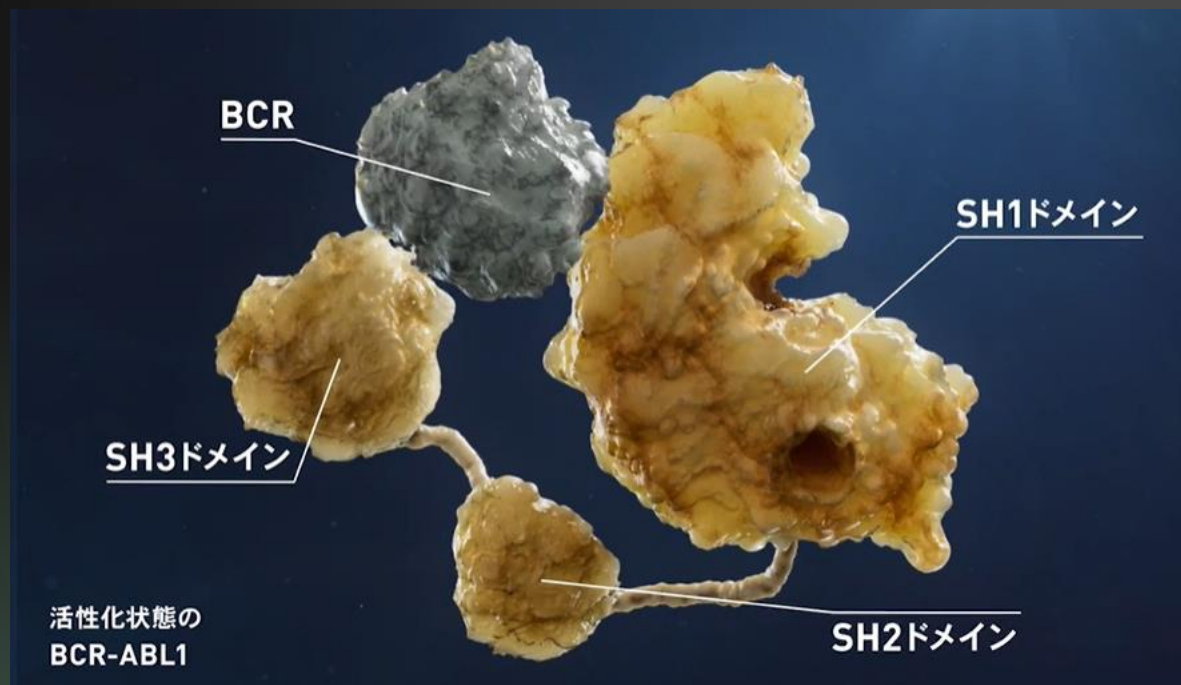
スイッチ・オフ

白血病細胞の
増殖・悪性化が抑えられる

白血病細胞

慢性骨髄性白血病治療の治療薬

- いままでの分子標的薬との違い



慢性骨髄性白血病患者の治療薬

- アシミニブ

2023年6月長期投与解除

現在：20名程度に新規処方あり

薬剤を切り替えた人の傾向

⇒前薬で胸水等の副作用があった人、BCR-ABLが再度上昇した人が切り替えになっている。

- 副作用：特に患者さんからの訴えはなし
- 他の薬剤で皮疹が出ていた人は皮疹が落ち着いたと喜んでいた。

症例①

- 70代 女性

経過：X-6年、汎血球の増多あり精査目的にて当院紹介受診
血液検査にて同様に汎血球増加があり、骨髄穿刺を施行
顆粒球系の増加、芽球が2.8%で典型的な慢性骨髄性白血病と
診断されイマチニブによる内服治療開始となった。

症例①

- 経過

X-5年	イマチニブ中止、ニロチニブ開始
X-4年	ニロチニブ中止、ダサチニブ開始
X-4年	胸水貯留にてダサチニブ中止、半年後減量して再開
X-3年	再度、胸水貯留にてダサチニブ中止、ボスチニブ開始
X-3年	肝機能障害にてボスチニブ中止、ニロチニブ開始
X-2年	高血糖にてニロチニブ中止、再度ダサチニブ開始
X年	アシミニブ開始

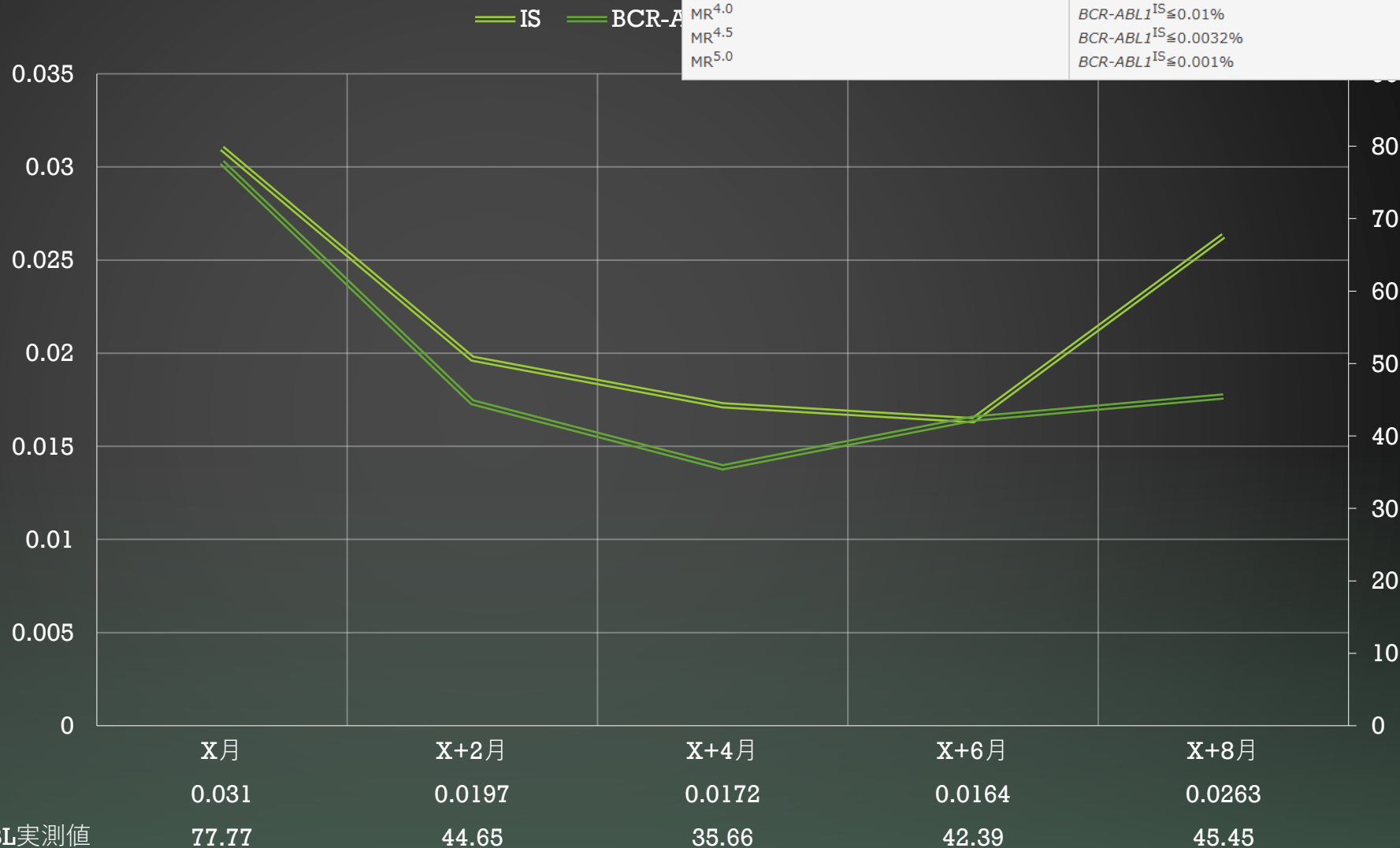
症例①

- BCL-ABL IS

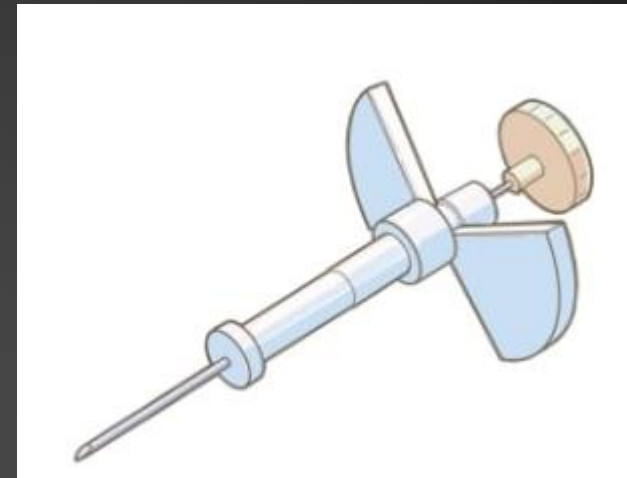
表3-1 CMLに対する1st lineのTKI治療の効果

評価時点	効果
	至適奏効 Optimal
治療前 (ベースライン)	指摘なし
3カ月	$BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$, または $Ph+ \leq 35\%$
6カ月	$BCR-ABL1^{IS} < 1\%$, または $Ph+ 0\%$
12カ月	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$
その後, どの時点でも	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$

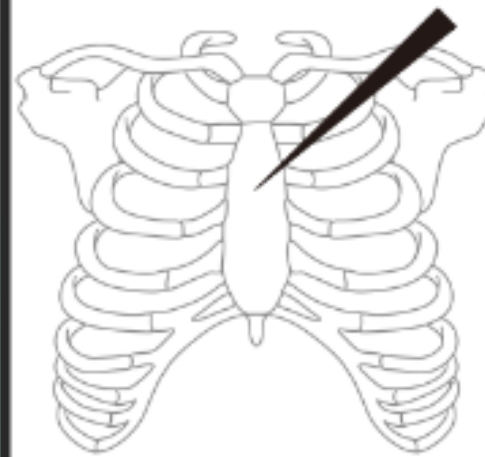
分子遺伝学的奏効 (MolecularResponse : MR)	$BCR-ABL1^{IS*2}$ 遺伝子レベル (RT-PCR法)
分子遺伝学的大 (major) 奏効 : MMR	$BCR-ABL1^{IS*2} \leq 0.1\%$
分子遺伝学的に深い (deep) 奏効 : DMR ^{*1}	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.01\%$ $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.0032\%$ $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.001\%$



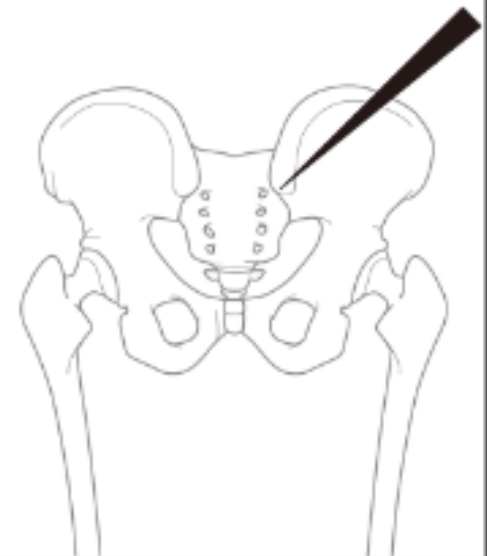
骨髓穿刺



胸骨の穿刺位置



腸骨の穿刺位置



今日のレジュメ

- 血液内科での治療について（新薬をふまえて）

慢性骨髄性白血病：CML（アシミニブ 2022年5月25日発売）

急性骨髄性白血病：AML（ベネトクラクス 2021年3月23日

適応追加承認）

MDS

- 血液内科で起こる感染症、予防について

（イサブコナゾニウム 2023年4月6日発売）

急性骨髄性白血病（AML）とは？

- 骨髄にある造血幹細胞から血液細胞（白血球、赤血球、血小板）へと成熟する過程にある細胞が癌化する病気です。白血病はまず、癌化した細胞がもし正常に成熟したら何になっていたかによって分類されます。たとえば、成熟したらリンパ球（白血球の一種）になるだろう細胞が癌化したものをリンパ性白血病と呼び、成熟したらリンパ球以外の白血球、赤血球、血小板になるだろう細胞が癌化した場合を骨髄性白血病と呼びます。さらに、急激に発症した白血病を急性白血病、ゆっくり進むものを慢性白血病と呼びます。これらを組み合わせて、白血病は急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の4つに大きく分けられます。急性骨髄性白血病は数日から数週単位で病状が進行する、進み方が早いタイプの白血病です。

<症状>

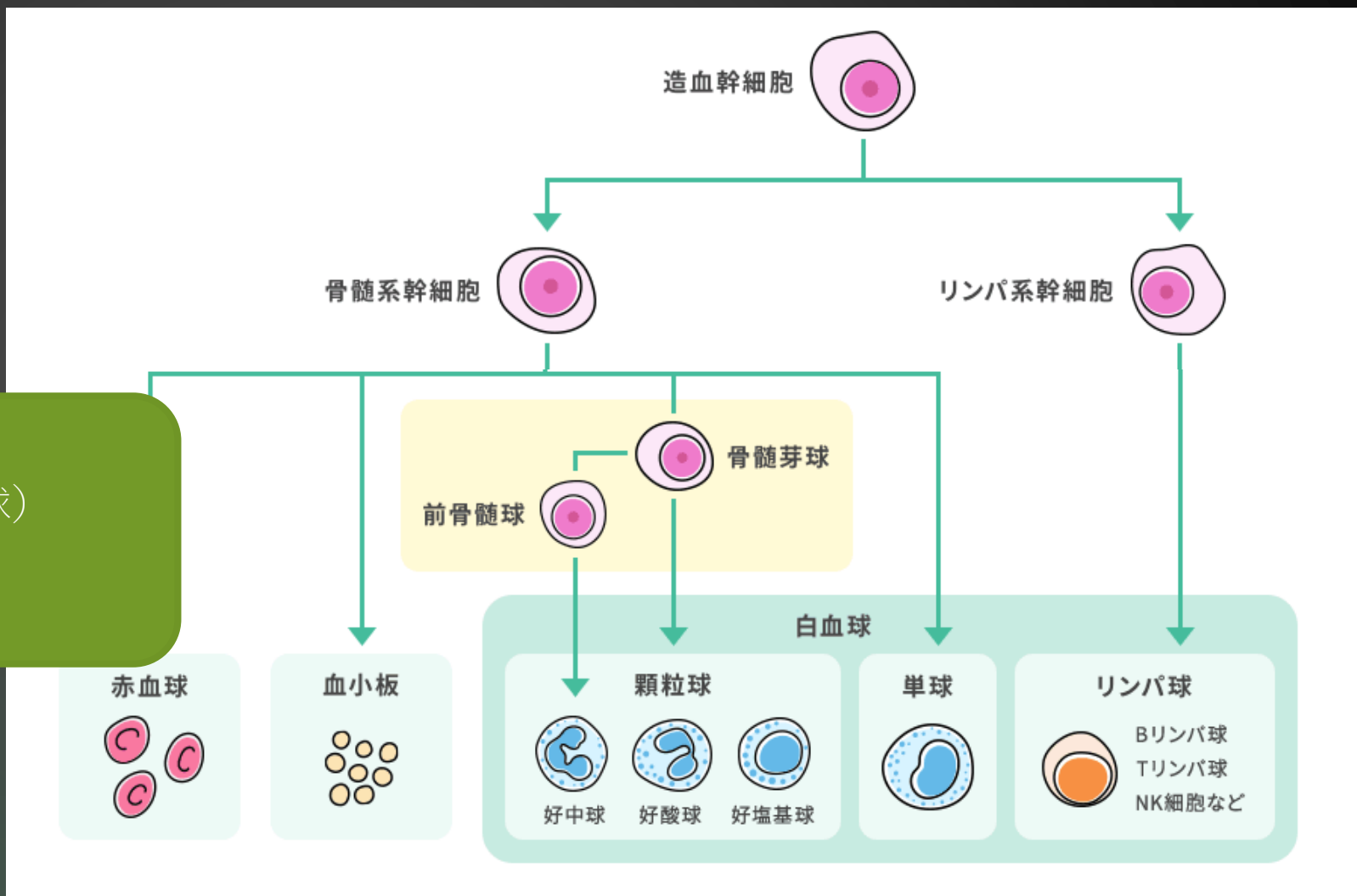
- 白血球減少… 易感染状態のため、発熱等
- 血球減少… 貧血のため、めまい・動機・息切れ
- 血小板減少… 出血傾向のため、皮膚の点状出血、鼻出血

急性骨髄性白血病

- 血液細胞の成り立ちと働き
【造血幹細胞が血液になるまで】

正常な血液細胞の働き

- 病原体の侵入から体を守る（白血球）
- 全身に酸素を運ぶ（赤血球）
- 出血を止める（血小板）



急性骨髄性白血病（AML）とは？

- 診断と分類

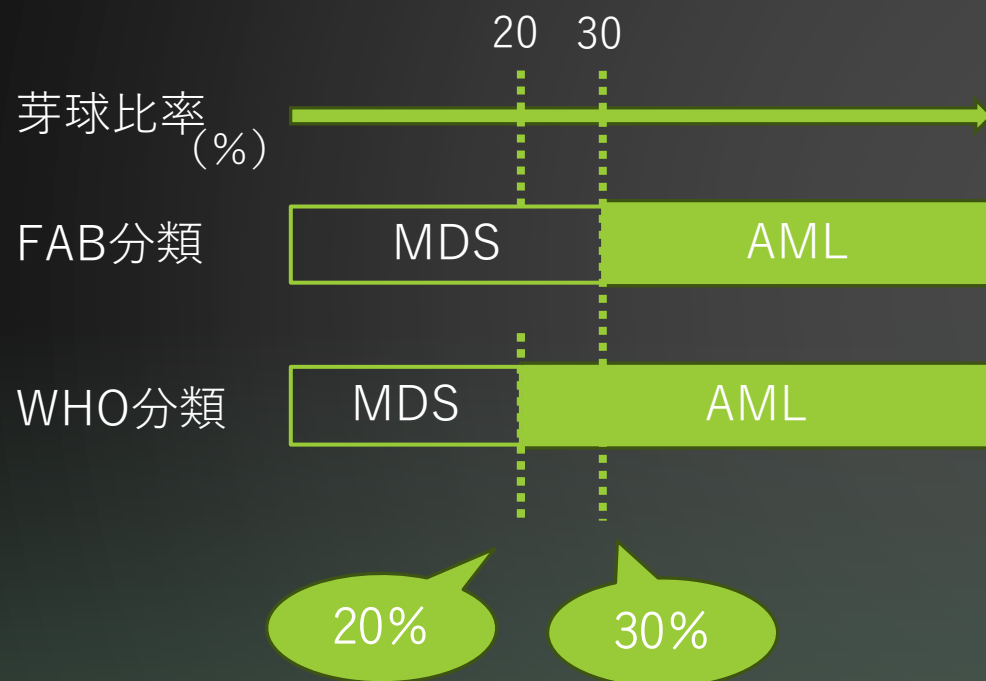


表2 AMLのWHO分類 (2017) ³⁾

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t (8;21) (q22;q22.1) ; *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv (16) (p13.1;q22) or t (16;16) (p13.1;q22) ; *CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t (9;11) (p21.3;q23.3) ; *MLLT3-KMT2A*

AML with t (6;9) (p23;q34.1) ; *DEK-NUP214*

AML with inv (3) (q21.3;q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2) ; *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t (1;22) (p13.3;q13.3) ; *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with *BCR-ABL1*

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated *RUNX1*

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

急性骨髄性白血病（AML）とは？

- 予後因子

表3 AMLにおける予後層別化因子^{2, 5-7)}

層別化因子	良好となる因子	不良となる因子
年齢	50歳以下	60歳以上
全身状態 (PS)	PS 2以下	PS 3以上
発症様式	<i>de novo</i>	二次性
染色体核型	t (8;21) (q22;q22.1) inv (16) (p13.1;q22) t (16;16) (p13.1;q22) t (15;17) (q24.1;q21.2)	3q異常 [inv (3) (q21.3;q26.2) , t (3;3) (q21.3;q26.2) など] 5番・7番染色体の欠失または長腕欠失 t (6;9) (p23;q34.1) 複雑核型
遺伝子変異	<i>NPM1</i> 変異 両アレル <i>CEBPA</i> 変異	<i>FLT3</i> -ITD変異
寛解までに要した治療回数	1回	2回以上

表4 ELNによるAMLの層別化システム

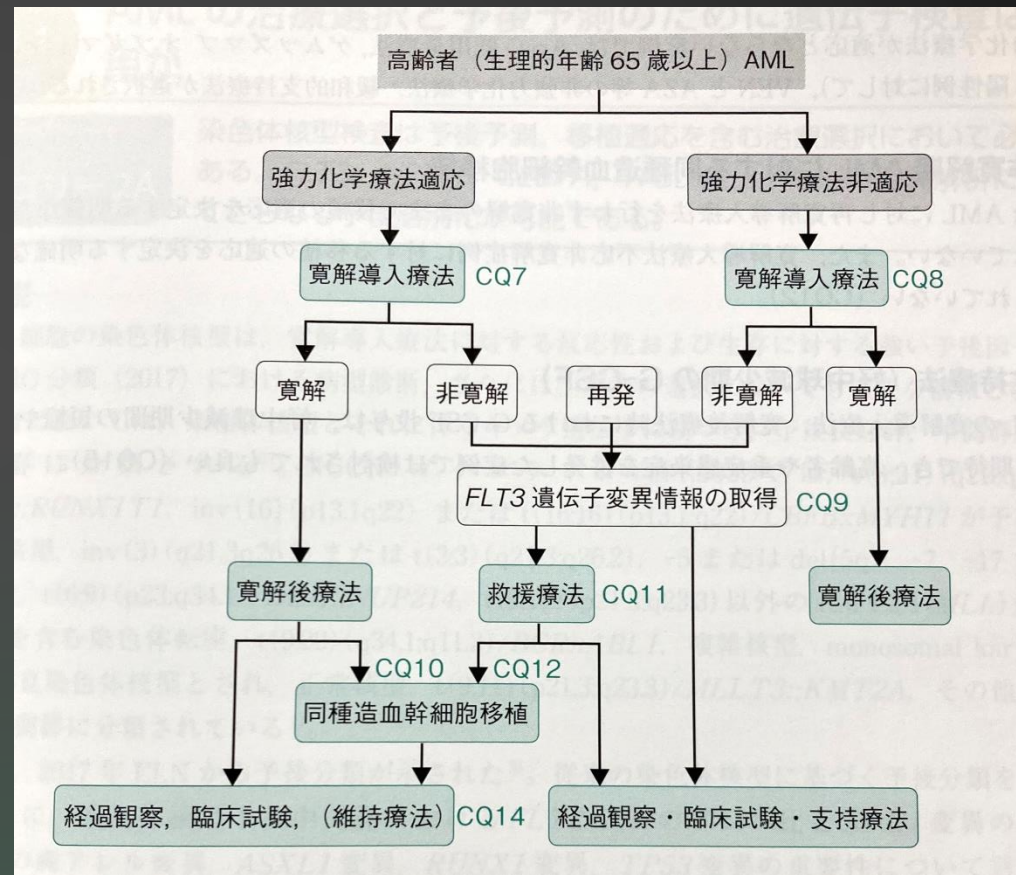
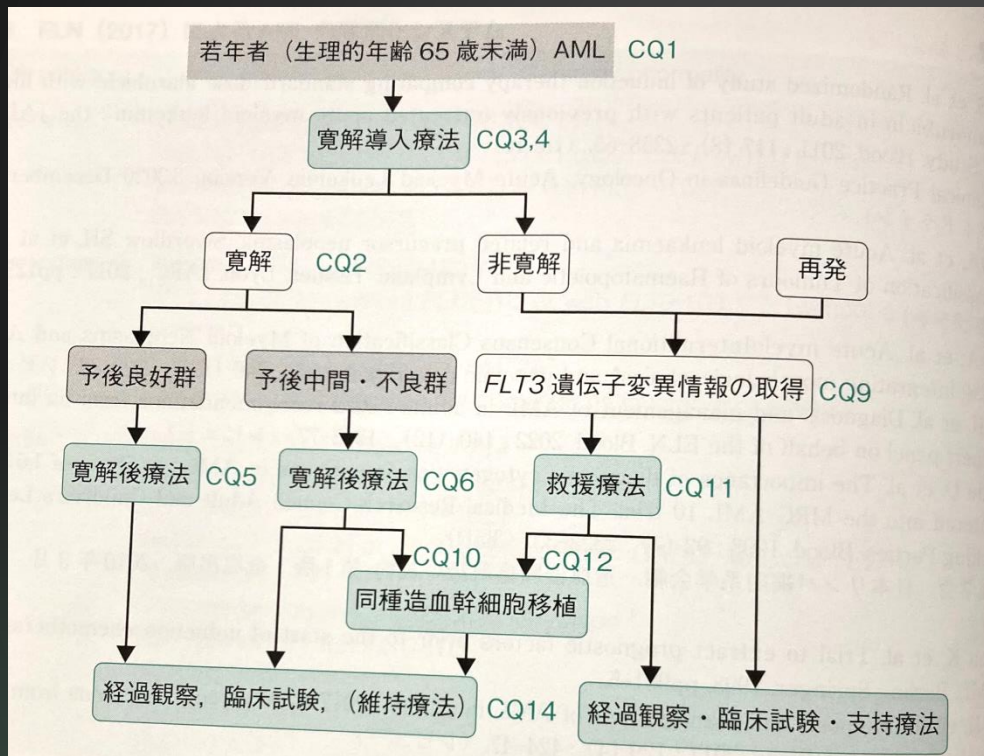
Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t (8;21) (q22;q22.1) : <i>RUNX1-RUNX1T1</i> Inv (16) (p13.1;q22) or t (16;16) (p13.1;q22) : <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low*} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high*} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low*} (without adverse risk genetic lesions) t (9;11) (p21.3;q23.3) ; <i>KMT2A-MLLT3</i> [¶] Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t (6;9) (q23;q34.1) : <i>DEK-NUP214</i> t (v;11) (v;q23) : <i>KMT2A</i> rearranged t (9;22) (q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv (3) (q21.3;q26.2) or (t 3;3) (q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> -5 or del (5q) , -7, -17 or abn (17p) Complex karyotype [§] , monosomal karyotype [†] Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high*} Mutated <i>RUNX1</i> [‡] Mutated <i>ASXL1</i> [‡] Mutated <i>TP53</i> [#]

急性骨髄性白血病治療の治療

表1 強力化学療法適応規準^{1, 2)}

項目	基準
年齢	65歳未満
心機能	左室駆出率 (LVEF) 50%以上
肺機能	PaO ₂ 60Torr以上または SpO ₂ 90%以上 (room air)
肝機能	血清ビリルビン2.0 mg/dL以下
腎機能	血清クレアチニン施設基準値の上限の1.5倍以下
感染症	制御不能の感染症の合併なし

急性骨髄性白血病治療の治療



急性骨髄性白血病患者の治療レジメン

No.	レジメン
001	IBMP療法
002	IBMP療法(70歳以上)
003	HighdoseAraC + MIT療法
004	HighdoseAraC + MIT療法(60歳以上)
005	ACR+PSL療法
006	IBMP+VCR療法
007	BAMP療法
008	5drugs療法
009	mini IBMP+VCR
010	IBMP療法(M3)
011	HighdoesMTX+VCR療法
012	MTX+ArsC+PSL

- エノシタビン（サンラビン[®]）
：シタラビンのプロドラッグ
- イダルビシン（イダマイシン[®]）
：アントラサイクリン
- アザシチジン（ビダーザ[®]）
- ベネトクラクス（ベネクレクスタ[®]）

急性骨髄性白血病治療の治療薬

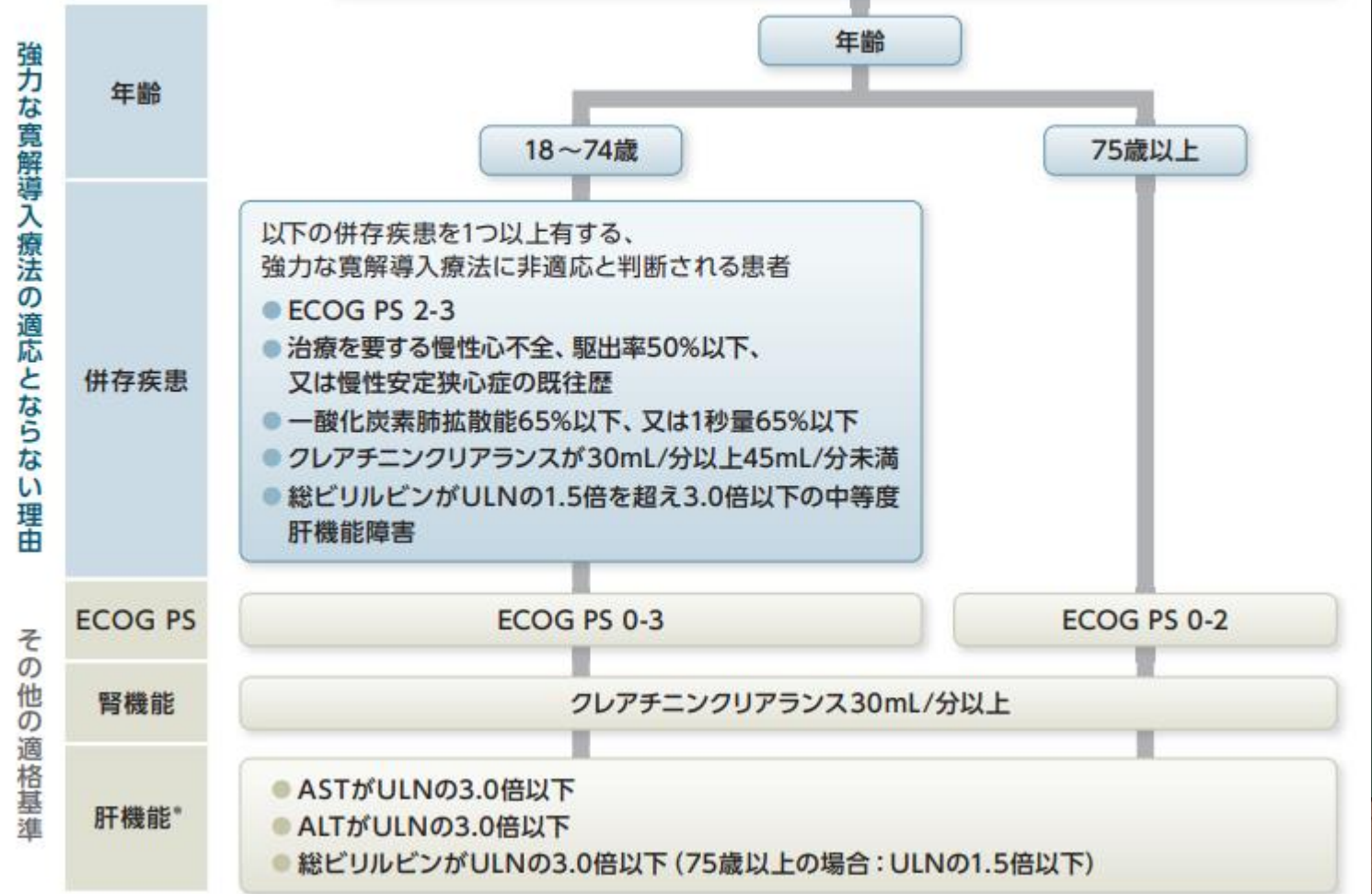
- ベネクレクスタ® (2021年3月23日 適応追加承認)



急性骨髄性白血病治療の治療薬

- 選択基準

〈主な選択基準^{1,2)}〉



急性骨髄性白血病治療の治療薬

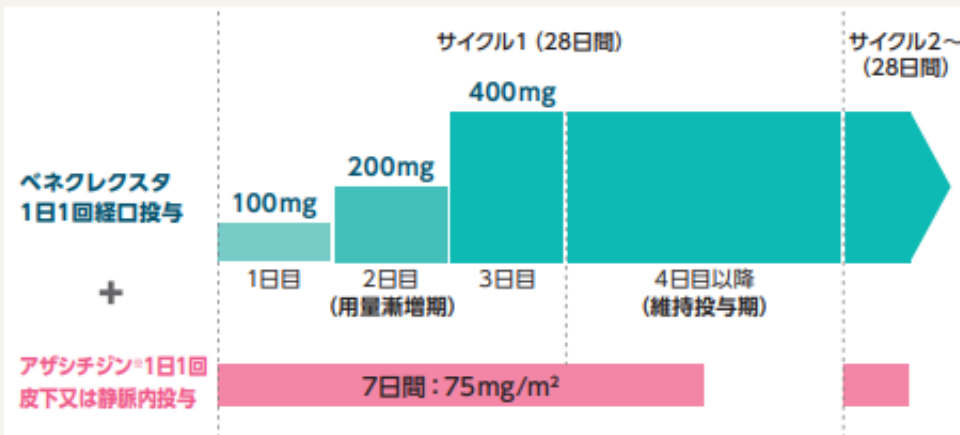
- 用法および用量

● 投与初期のTLSの予防のため、本剤の治療開始時には用量漸増期が設定されています。

アザシチジン併用の場合

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※：臨床試験におけるアザシチジンの投与は、1サイクルを28日とし、各サイクルのDay1から7日間、本剤投与後に75mg/m²を皮下又は静脈内投与としました。アザシチジンに関する詳細は、最新のアザシチジン添付文書を参照してください。

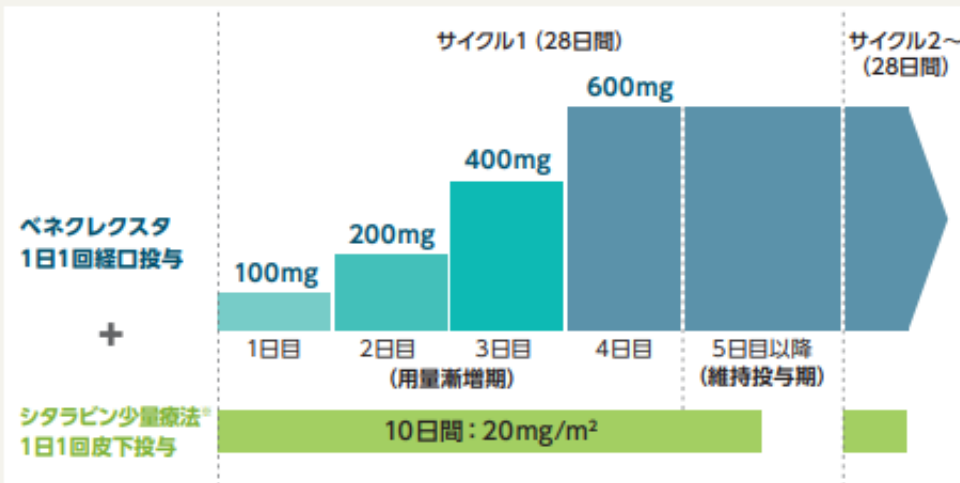


シタラビン少量療法併用の場合

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※：臨床試験におけるシタラビンの投与は、1サイクルを28日とし、各サイクルのDay1から10日間、本剤投与後に20mg/m²を皮下投与としました。シタラビンに関する詳細は、最新のシタラビン添付文書を参照してください。

ベネトクラクス添付文書 (第5版) 2021年3月改訂



急性骨髄性白血病治療の治療薬

- CYP3A4阻害強度

参考 CYP3Aの阻害強度別薬剤⁵⁾

強い阻害剤		中程度の阻害剤	弱い阻害剤
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが5倍以上に上昇 (CL/Fが1/5未満に減少)		相互作用を受けやすい基質薬の AUCが2倍以上5倍未満に上昇 (CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	相互作用を受けやすい基質薬の AUCが1.25倍以上2倍未満に上昇 (CL/Fが1/1.25未満1/2以上に減少)
相互作用を受け やすい基質薬の AUCが10倍以上 に上昇 (CL/Fが1/10未 満に減少)	コピシスタット インジナビル [販売中止] イトラコナゾール ケトコナゾール [経口剤は本邦未発売] ボサコナゾール [経口懸濁剤は本邦未承認] リトナビル テラプレビル [販売中止] ポリコナゾール (conivaptan) (troleandomycin)	アンブレナビル [販売中止] アプレピタント アタザナビル シプロフロキサシン クリゾチニブ シクロスポリン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ホスアンブレナビル イマチニブ イストラデフィリン ミコナゾール トフィソパム ペラパミル (casopitant) (almorexant)	クロルゾキサゾン [販売中止] シロスタゾール シメチジン フルボキサミン ホスアプレピタントメグルミン ラニチジン タクロリムス クロトリマゾール ロミタピド チカグレロル ルラシドン (ivacaftor) (ranolazine) (tabimorelin)
	相互作用を受け やすい基質薬の AUCが5倍以上 に上昇 (CL/Fが1/5未 満に減少)		
	クラリスロマイシン グレープフルーツジュース ネルフィナビル [販売中止] サキナビル [販売中止] (boceprevir) (nefazodone)		

AUC：濃度-時間曲線下面積

CL/F：見かけのクリアランス

英字表記の薬剤は本邦未承認薬 (2021年1月29日現在)

厚生労働省：医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインより改変

急性骨髄性白血病治療の治療薬

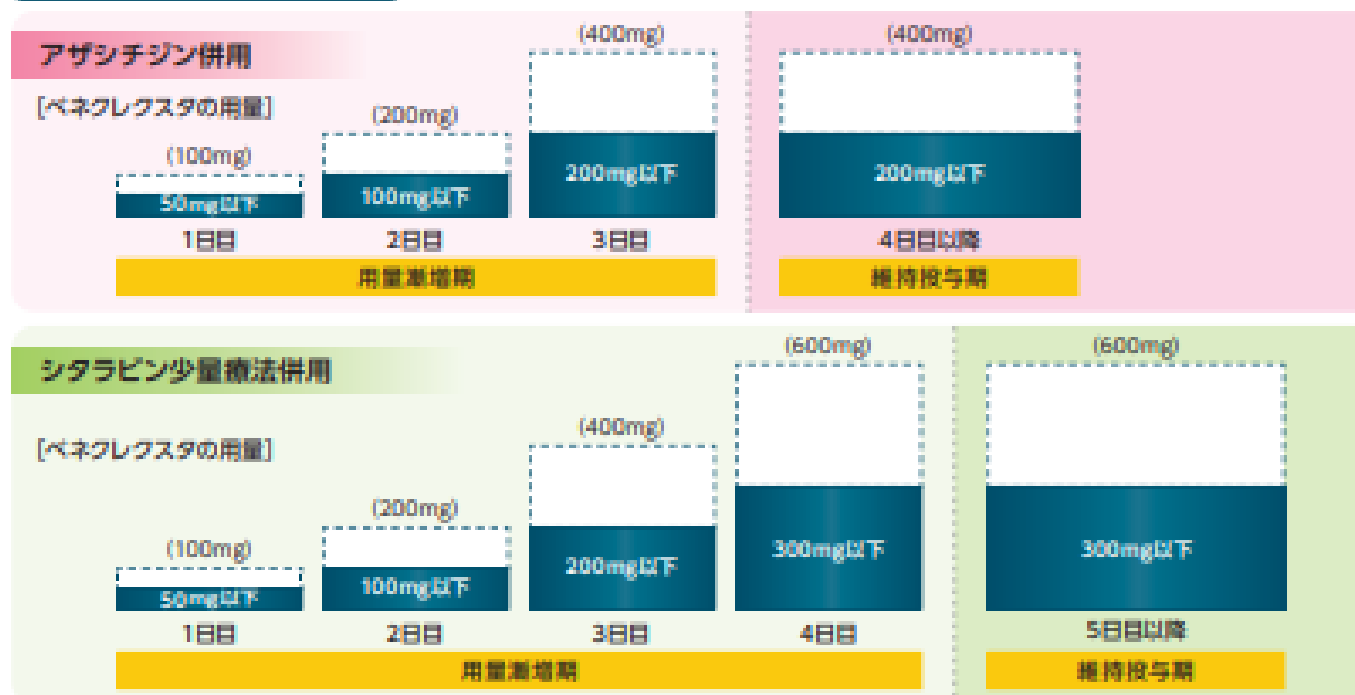
- CYP3A4阻害強度
(中程度)

1 CYP3A阻害剤併用時の用量調節

- 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A阻害剤の強度にあわせて本剤の用量を以下の通り調節してください。

〈CYP3A阻害剤併用時の用量調節基準〉

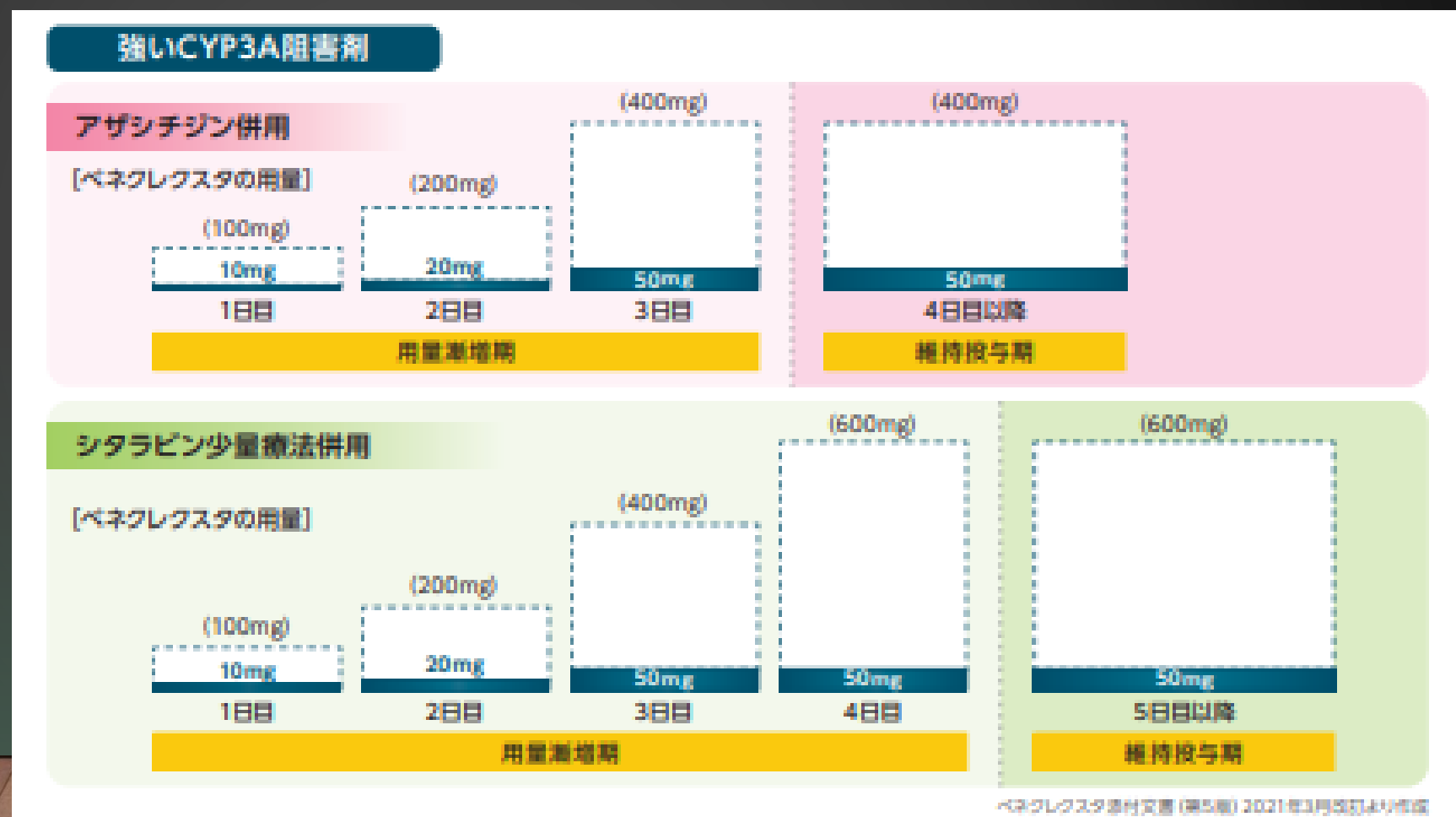
中程度のCYP3A阻害剤*



*: 中程度のCYP3A阻害剤併用時、本剤は半量以下に減量してください。

急性骨髄性白血病治療の治療薬

- CYP3A4阻害強度
(強い)



急性骨髄性白血病患者の治療薬

- 腫瘍崩壊症候群（TLS）
の予防と管理

〈TLSの予防、検査のスケジュール〉

		投与開始			
			用量漸増期	用量漸増期最終日	維持投与期
ベネクレクスタの 投与方法		アザシチジン併用	1～2日目	3日目	4日目以降
		シタラビン少量療法併用	1～3日目	4日目	5日目以降
リスク 評価	血液検査 ・カリウム ・カルシウム ・リン ・クレアチニン ・尿酸	・投与開始前	・投与前 ・投与6～8時間後	・投与前 ・投与6～8時間後 ・投与24時間後	・定期的に 血液検査を行う
予 防	水分補給	投与開始前から1.5～	2L/日を摂取（経口摂取困難な場合は、補液投与を行う）		
	高尿酸血症治療剤	投与開始前から高尿酸	血症治療剤を投与		

急性骨髄性白血病患者の治療薬

ビダーザ+ベネクレクタの治療をお受けになる方へ（7日間）

★治療スケジュール

お薬の名前	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目以降
グラニセロン点滴静注液3mg バッグ50mL	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
ビダーザ注射用100mg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
生食50mL	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
ベネクレクタ錠	→							

※合計4週間を1回の治療とする

★主な副作用 <これらの副作用が、すべての方に起こるわけではありません>

● 便秘

便秘とは、便を十分にかつ快適に出し切れない状態です。便秘が続くとおなかが張って苦しくなったり、吐き気や食欲低下につながったりすることもあるため、早めに対処することが大切です。治療を開始して、いつもと違う便秘が続く場合は、医療スタッフにご相談ください。

日常生活のポイント

- ・できる範囲で体を動かしましょう。
- ・水分を多くとるように心がけましょう。
- ・食物繊維の多い野菜や海藻を食事にとりいれるように意識しましょう。
- ・落ち着いて排便できる環境や生活リズムを整えましょう。



● 感染症、発熱（白血球減少）

白血球の数が減少すると抵抗力が弱くなり感染症にかかりやすくなったり、感染症が重症化したりします。

主な症状：発熱、悪寒、震え、咳、のどの痛み、下痢・腹痛、排尿時の痛み

日常生活のポイント

- ・普段から体温をチェックしておきましょう。
- ・人ごみを避け、外出時はマスクを着用しましょう。
- ・外出から戻ったときやトイレや食事の前後には、手洗いをしっかり行いましょう。
- ・こまめにうがいをし、口の中を清潔に保ちましょう。
- ・入浴やシャワーで体を清潔に保ちましょう。
- ・すり傷や切り傷などケガをしないように気をつけましょう。
- ・水分の補給を心がけましょう。
- ・感染症予防のため肛門周辺を清潔に保ちましょう

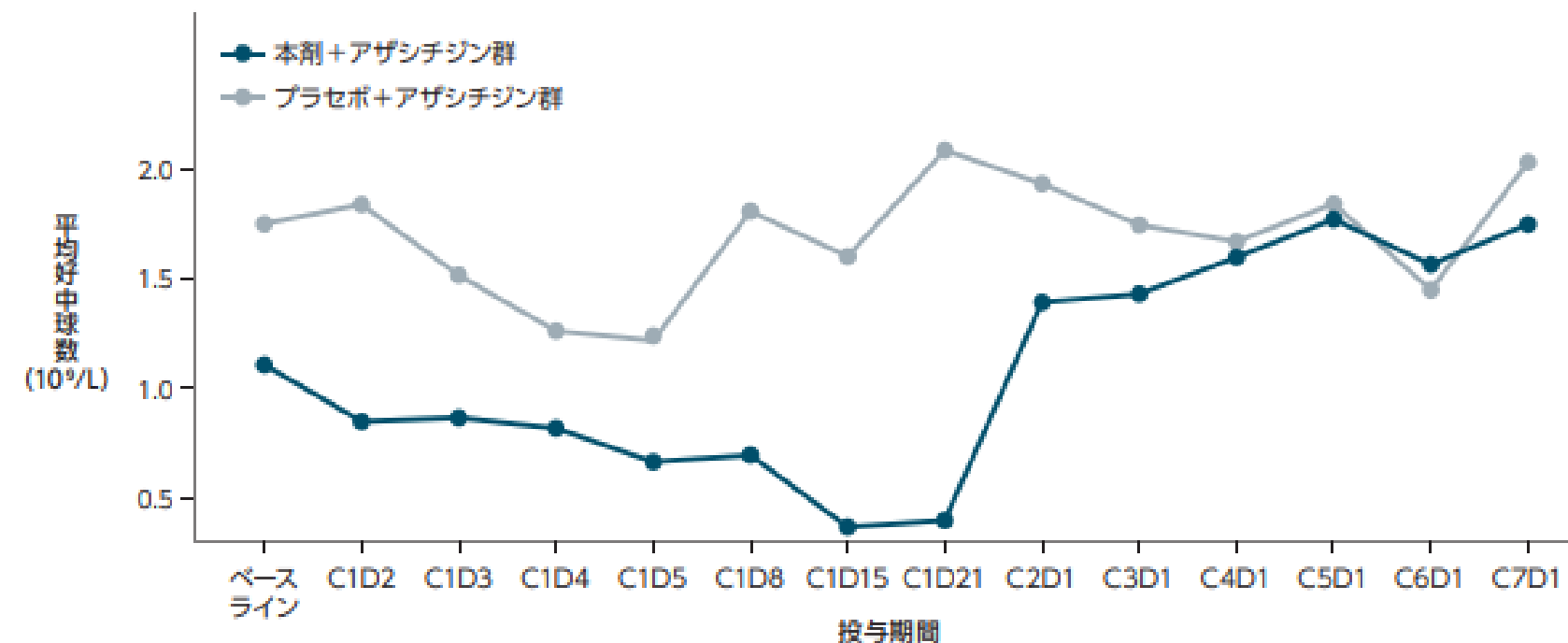


有害事象

- 白血球減少

■ M15-656試験 アザシチジン併用

〈平均好中球数〉



N.OBS.

本剤+ アザシチジン群	282	260	249	222	221	265	248	236	233	202	189	174	162	141
プラセボ+ アザシチジン群	143	132	132	125	110	134	125	121	110	93	81	71	60	51

C: Cycle, D: Day, N.OBS: Number of Observations at Time Point in Treatment Group

有害事象

・無菌室入院

無菌室に入院される方へ



新館 3 階

(無菌室 個室 353, 個室 355, 個室 356, 個室 357, 個室 358

2 人部屋 367 3 人部屋 360.361.362.363)

白血球減少した無菌室入院の患者様へ（食事）

食べてよい食品	理由・注意事項
・レトルト食品・缶詰 ・カップスープ ・カップラーメン ・フリーズドライ食品（‘味噌汁’） ・無菌充填のジュース・コーヒー・牛乳 ・個包装の調味料（マヨネーズ・梅びしおなど） ・スナック菓子 ・パン（具のないパン・メロンパン・マドレーヌ等） ・個包装のチョコ・飴・ガム・クッキー・カステラ（ナッツ類の入っていない物） ・ペットボトル飲料・缶ジュース・缶コーヒー ・国内産のミネラルウォーター ・プロセスチーズ ・ヨーグルト・プリン・ゼリー ・冷凍食品	※2 時間以内に食べられなかった物は、残さず捨てましょう。 ※ペットボトルはコップで飲み、残った場合は冷蔵庫で保管しましょう。 エンシュア・ジュース：2 時間以内 お茶・水：24 時間以内 ⇒自然解凍はせず、レンジで加熱
食べてはいけない食品	理由・注意事項
・全ての生の果物 ・寿司・刺身・生野菜・生肉・豆腐などの加熱されていないもの ・ドライフルーツ ・納豆・生味噌・梅干し・漬け物などの発酵食品 ・ケーキ ・味付けのり ・アイスクリーム ・パン（あんこ・ジャム・クリーム・総菜パン・サンドイッチ等） ・まんじゅう ・プロセスチーズ以外のチーズ（ナチュラルチーズ・クリームチーズなど） ・はちみつ ・おせち ・水道水 ・お弁当	⇒皮から雑菌が侵入しやすいため ⇒非加熱 ⇒保存食のため、雑菌が付着している ⇒味噌汁は良い（沸騰させる事） ⇒非加熱 ⇒天日干しのため ⇒非加熱（ハーゲンダッツのパニラのみ可） ⇒中身が非加熱 ⇒ボツリヌス菌がいるため ⇒塩素は入っているが雑菌混入

症例②

- 90代 男性

経過：かかりつけ医より、白血球6000、芽球32%で紹介あり

検査値：

末梢血	白血球	好中球	リンパ球	単球	芽球
dayX	7600	6%	13%	2%	75%
末梢血	クレアチニン	ビリルビン	AST	ALT	CRP
dayX	0.81	0.6	39	15	3.56

S p O 2 96%

診断：AML

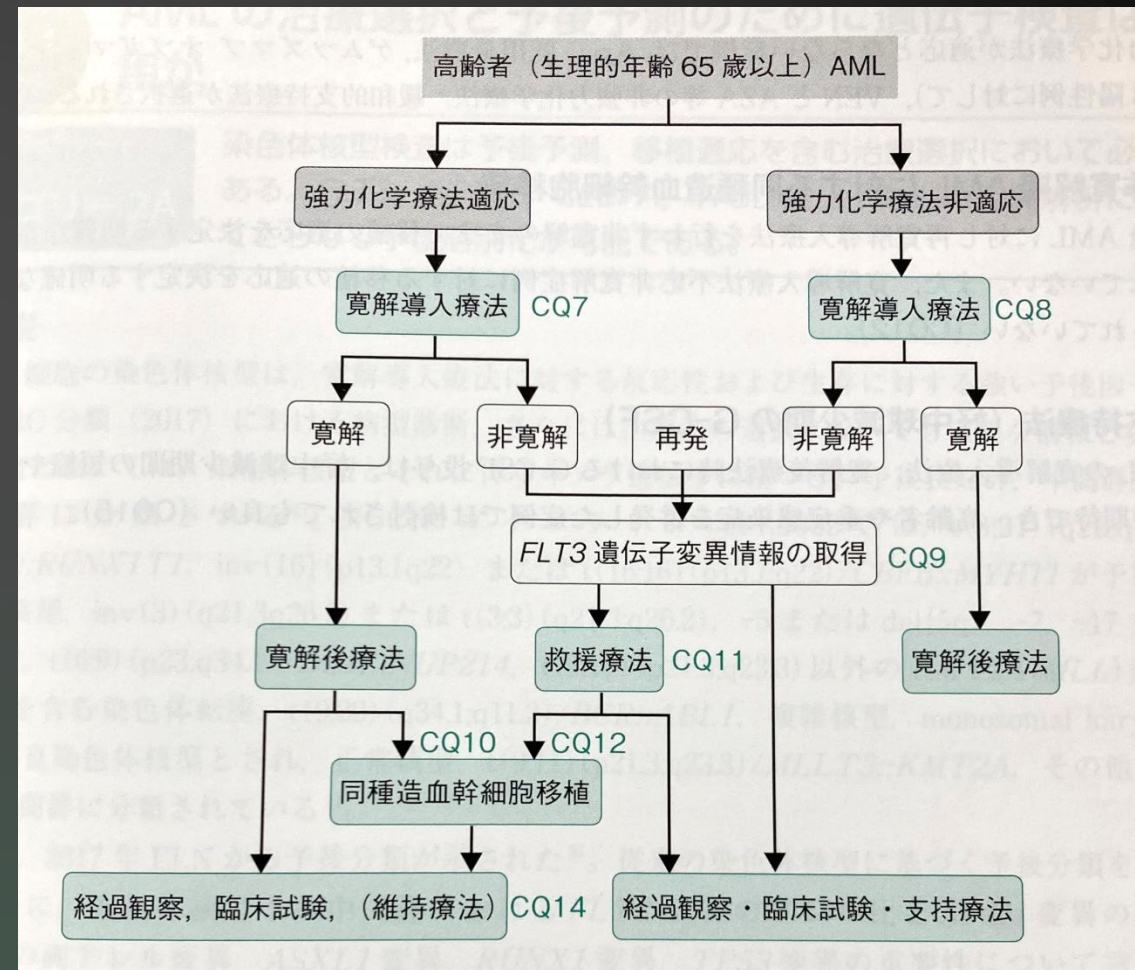
症例②

CQ8: 強力化学療法が適応とならない高齢者AML
に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード1 : ベネトクラクス+アザシチジン
または
ベネトクラクス+低用量シタラビン
または
Best supportive care

表1 強力化学療法適応規準^{1, 2)}

項目	基準
年齢	65歳未満
心機能	左室駆出率 (LVEF) 50%以上
肺機能	PaO ₂ 60Torr以上または SpO ₂ 90%以上 (room air)
肝機能	血清ビリルビン2.0 mg/dL以下
腎機能	血清クレアチニン施設基準値の上限の1.5倍以下
感染症	制御不能の感染症の合併なし



症例②

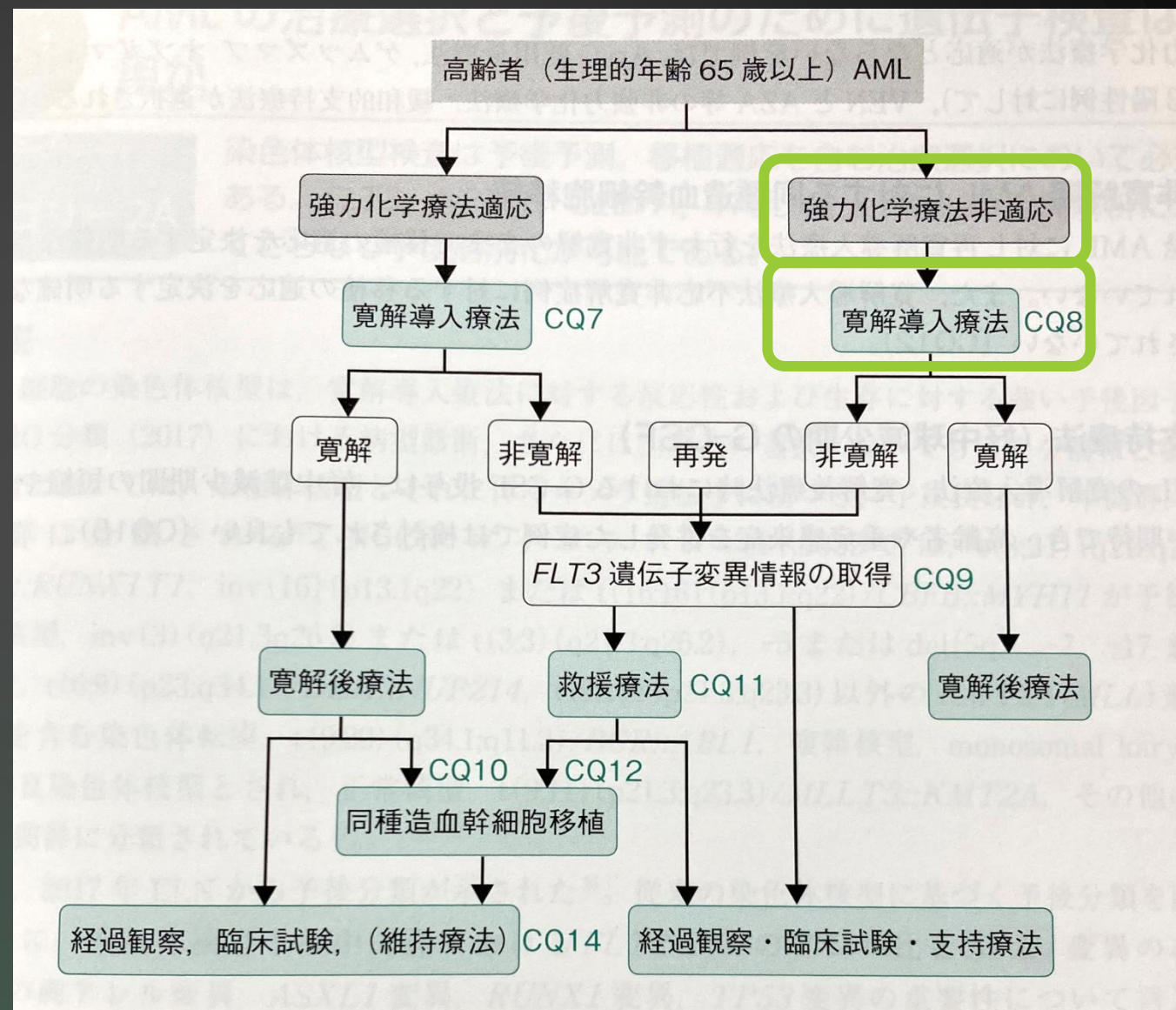
- 治療選択：

ベネトクラクス+アザシチジン

TLS予防投与：

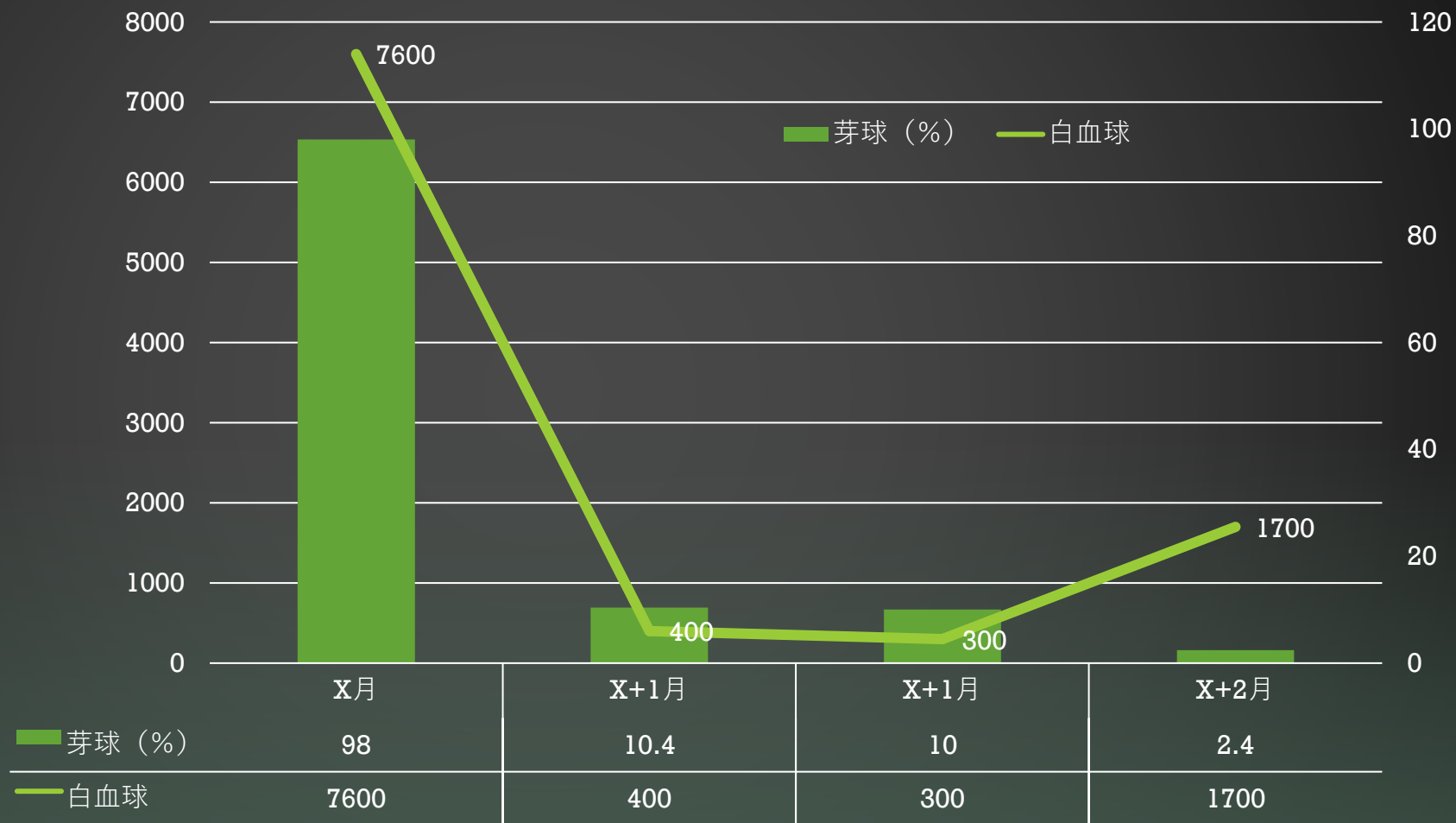
ラスブリカーゼ静注用

(水分補給)



症例②

- 経過
(3コース経過)



今日のレジュメ

- 血液内科での治療について（新薬をふまえて）

慢性骨髄性白血病：CML（アシミニブ 2022年5月25日発売）

急性骨髄性白血病：AML（ベネトクラクス 2021年3月23日

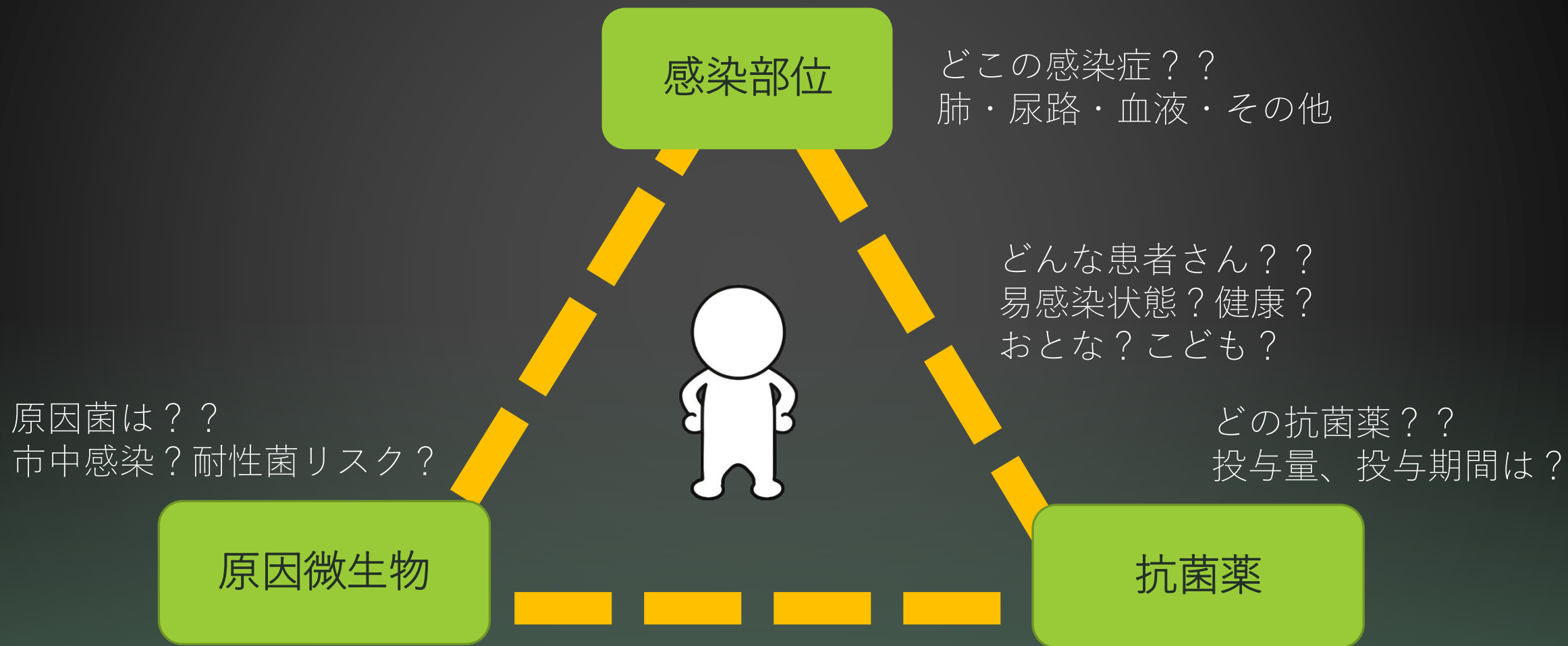
適応追加承認）

MDS

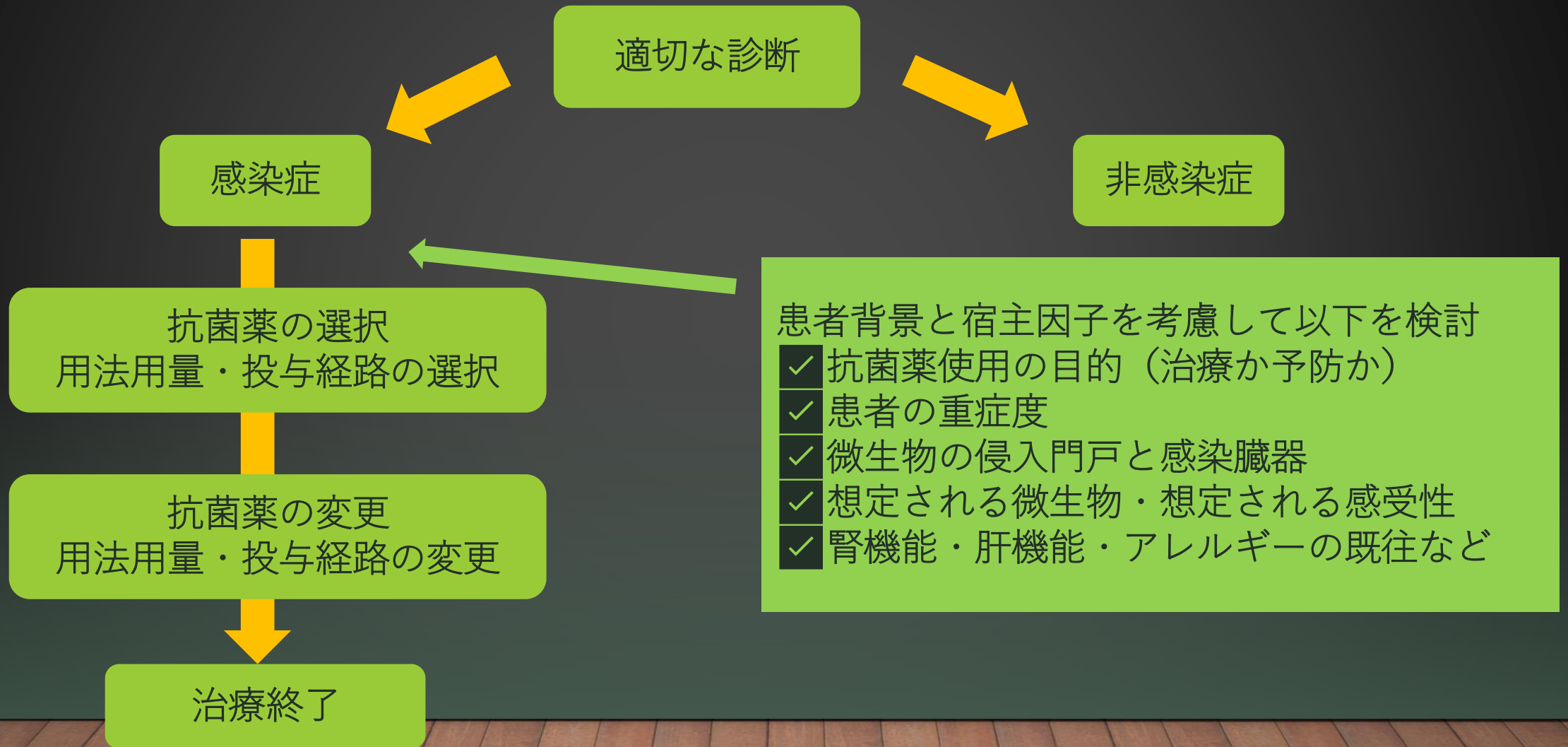
- 血液内科で起こる感染症、予防について

（イサブコナゾニウム 2023年4月6日発売）

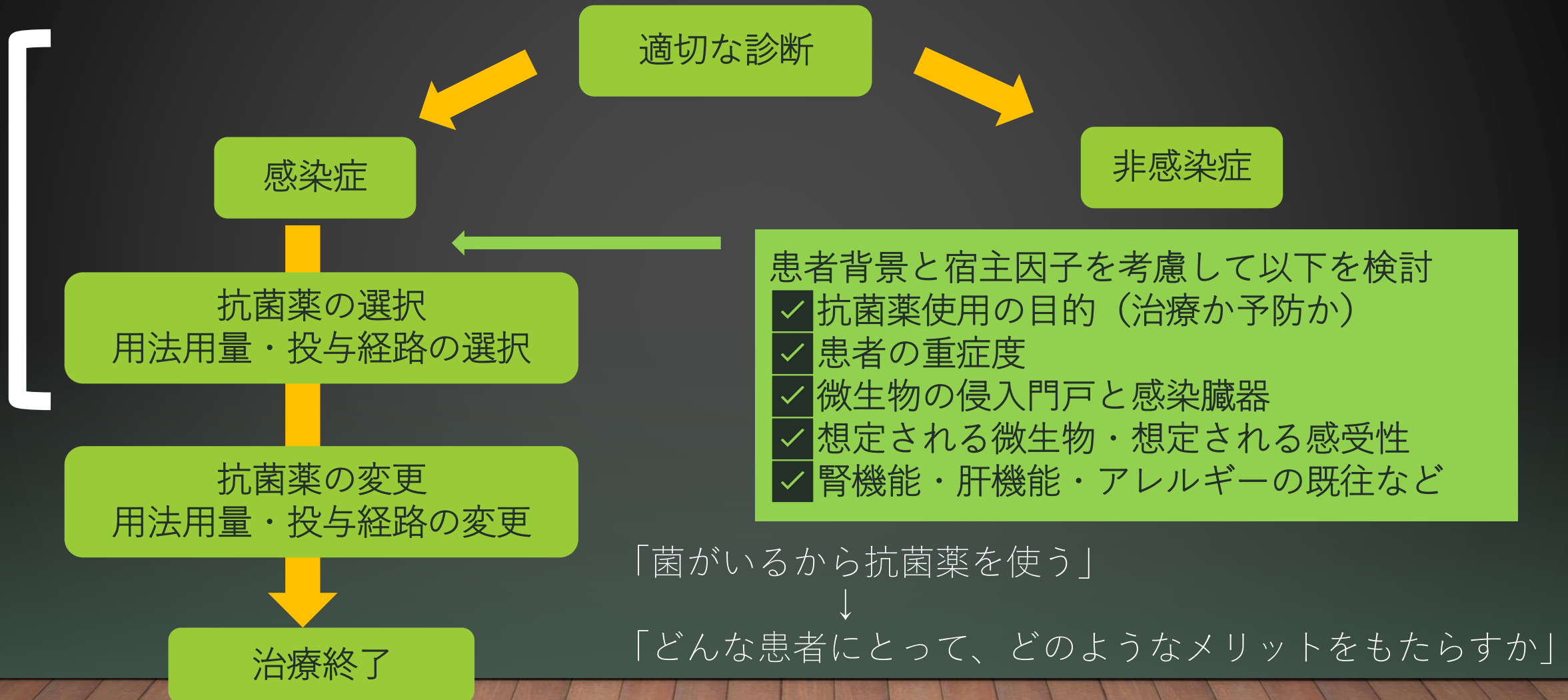
抗菌化学療法的基本的考え方



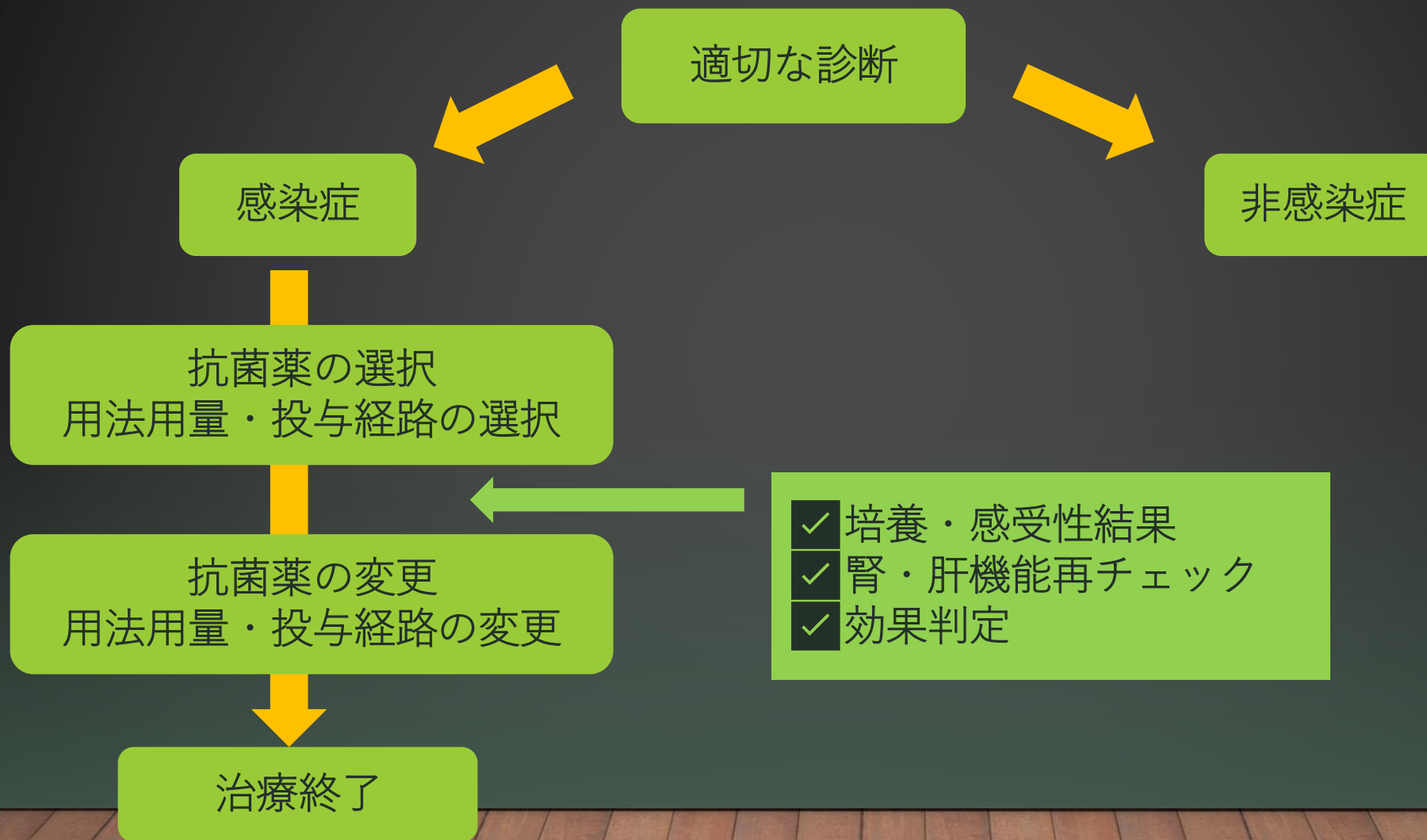
抗菌化学療法的基本的考え方



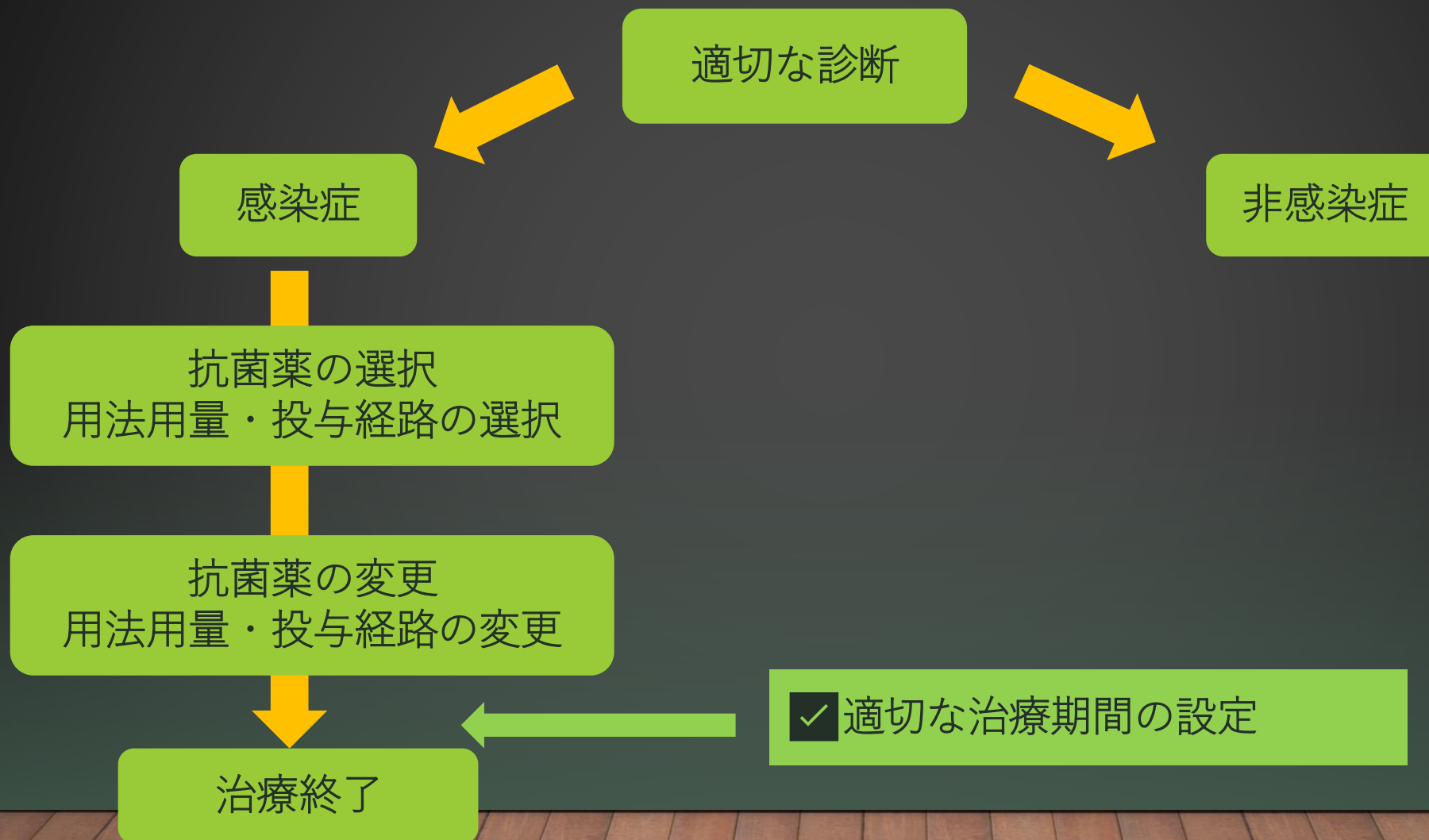
抗菌化学療法的基本的考え方



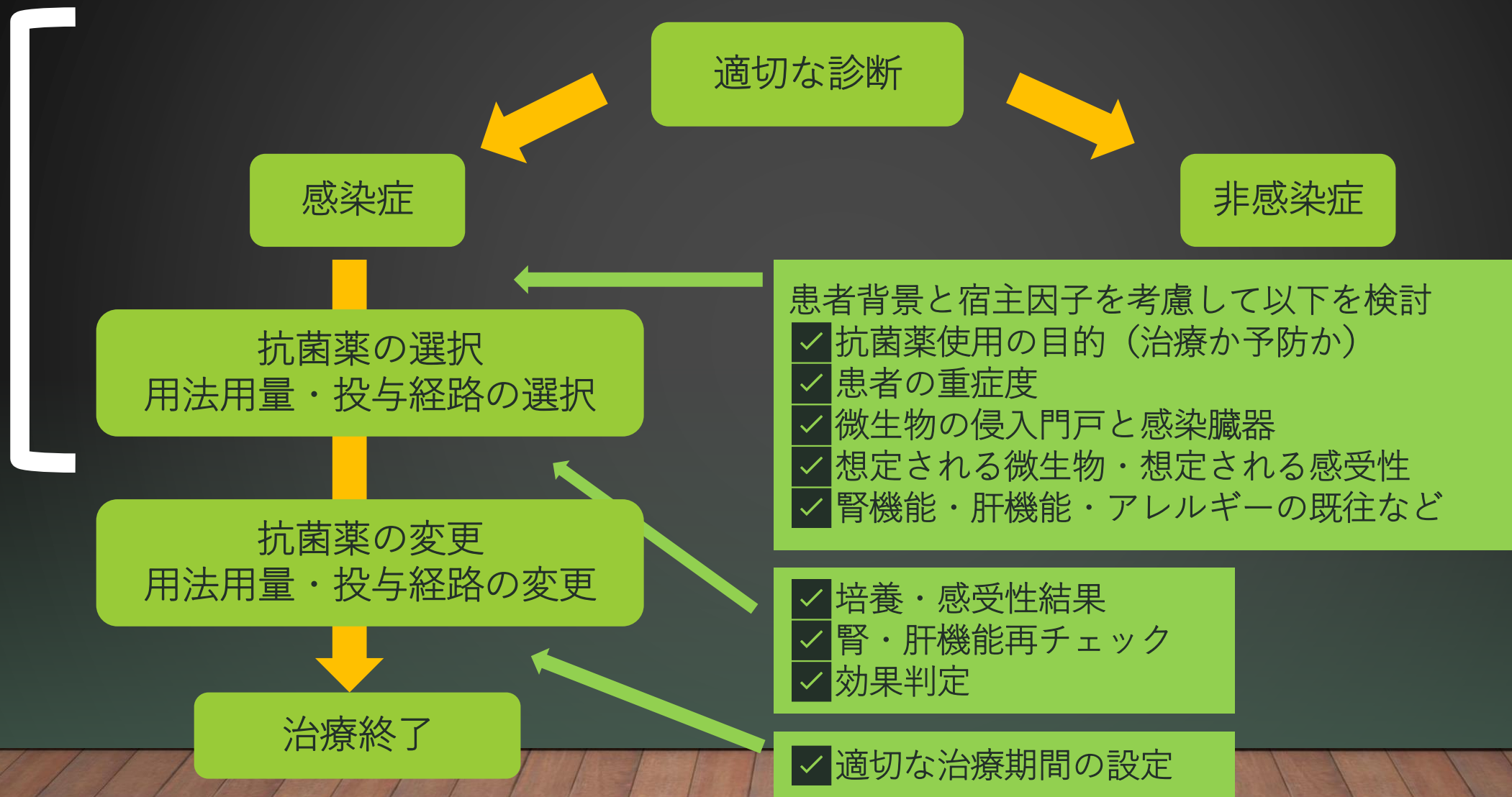
抗菌化学療法的基本的考え方



抗菌化学療法的基本的考え方



抗菌化学療法的基本的考え方



抗菌化学療法的基本的考え方

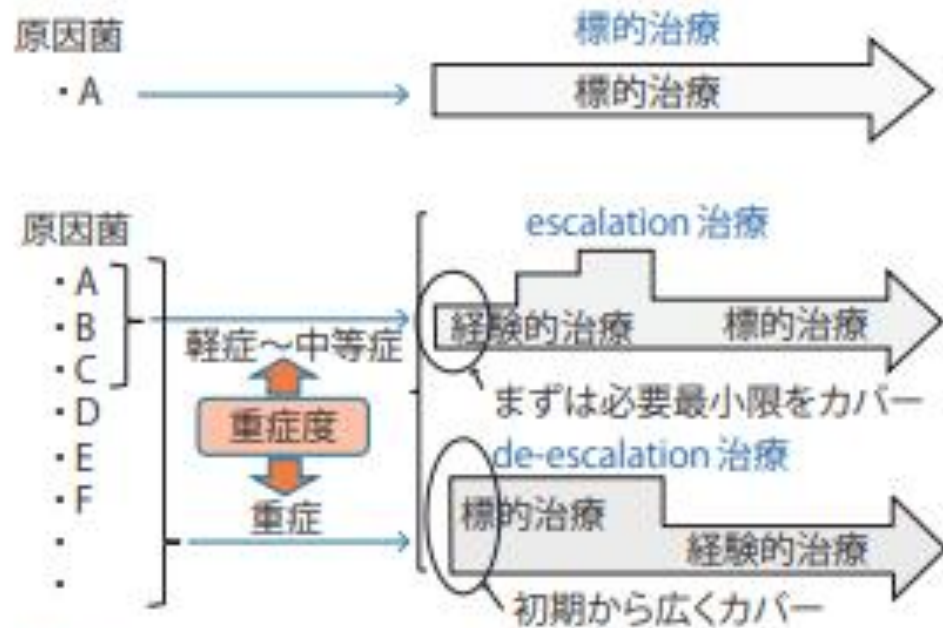
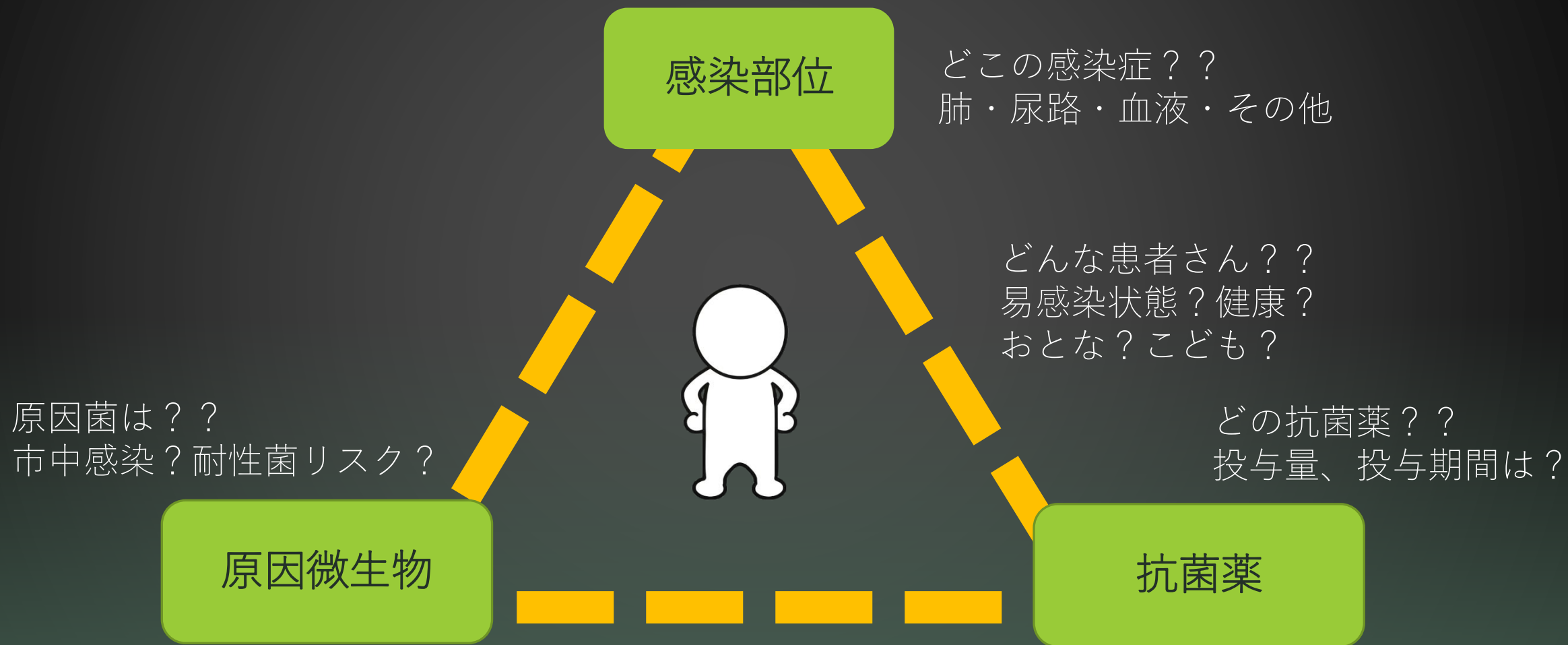


図3 抗菌薬治療の基本的な考え方

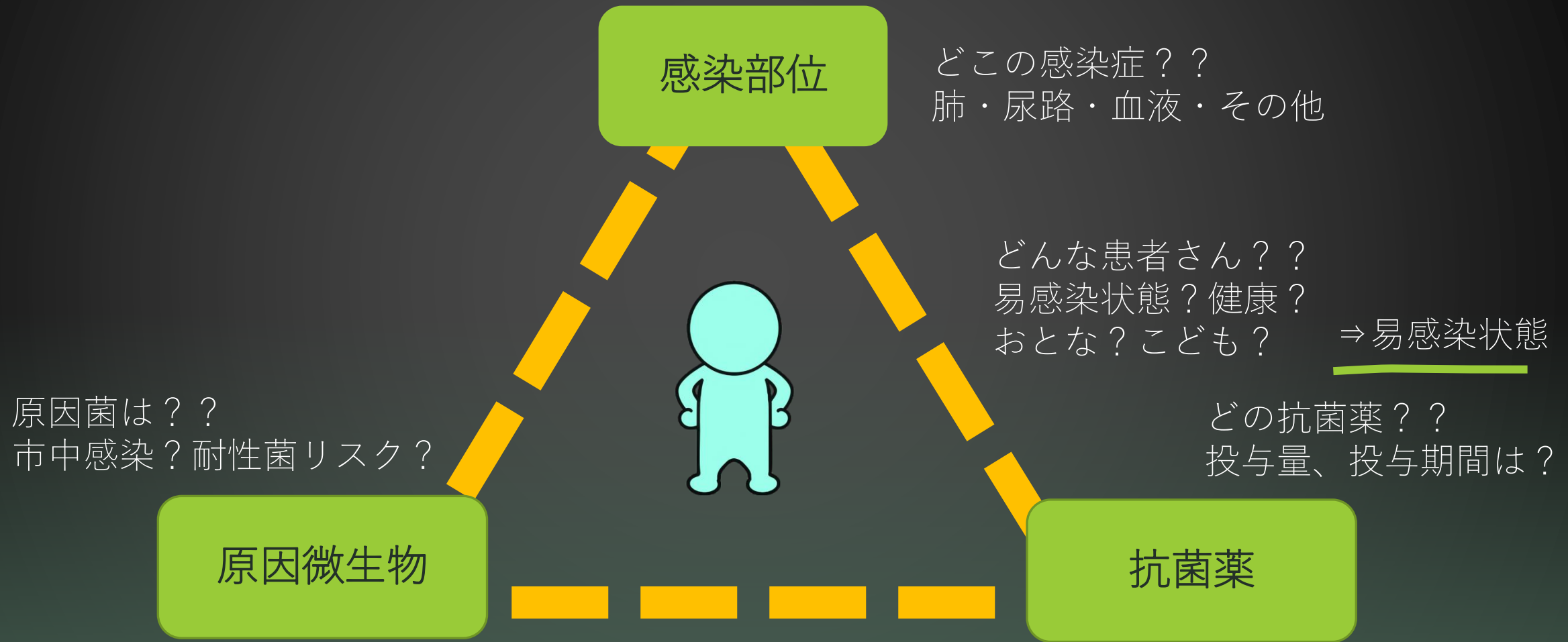
初期治療においては、原因菌の確定はできないことが多い。その場合には可能性のある原因菌をカバーする抗菌薬を投与する経験的治療を行うことになる。その際にescalation戦略をとるか、de-escalation戦略をとるかは、患者重症度（と耐性菌リスク）による判断となる。

重症感染症に対して適切な治療が遅れると、予後が悪化する
例えば、重症市中肺炎では救急外来到着後4-6時間以内に適切な抗菌薬が開始されないと死亡率が上昇する

抗菌化学療法的基本的考え方



AMLでの感染症予防



- 好中球減少・機能不全
- 細胞性免疫不全
- 液性免疫不全
- 解剖学的バリアの破綻

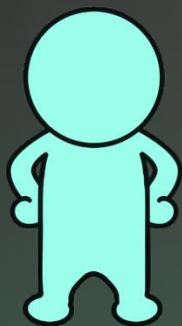


表 1. 各種免疫不全の原因と問題となる微生物

免疫不全の種類	原因	感染症
好中球減少・機能不全	・薬剤（抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗菌薬などの副作用） ・放射線、尿毒症、重症感染症、自己免疫疾患など ・ステロイドも好中球機能低下	・グラム陽性球菌：S. aureus, Coagulase-negative staphylococci (CNS), Viridans group streptococci, Enterococci ・グラム陰性桿菌：E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, Enterobacter and Citrobacter spp.
細胞性免疫不全	・HIV、臓器移植後 ・ステロイド、タクロリムスなど ・リンパ腫、慢性リンパ性白血病（液性免疫不全も伴うことが多い）	・ウイルス：ヘルペスウイルス属（HSV, VZV, CMV, EBV）、呼吸器ウイルス（RSウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなど） ・細菌：L. monocytogenes, Nocardia spp., Legionella spp., Salmonella spp. ・抗酸菌：結核菌、非結核性抗酸菌 ・真菌：Pneumocystis jirovecii, Aspergillus spp., Cryptococcus spp., その他（Histoplasma capsulatum, Coccidioides spp., Penicillium, など） ・原虫：Toxoplasma gondii, Strongyloides（糞線虫）、Cryptosporidium, Isospora など
液性免疫不全	・脾臓摘出 ・多発性骨髄腫	・細菌：S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis
解剖学的バリアの破綻	・皮膚（カテーテルや手術） ・口腔粘膜 ・消化管粘膜障害 ・好中球減少性腸炎	・CNS, S. aureus, Corynebacterium spp., S. maltophilia, P. aeruginosa, Acinetobacter spp., Candida spp. ・Viridans group streptococci, Capnocytophaga spp., Fusobacterium spp., Candida spp. ・E. coli, P. aeruginosa, CNS, Enterococci, Candida spp. ・Clostridium spp., S. aureus, P. aeruginosa

AMLでは？

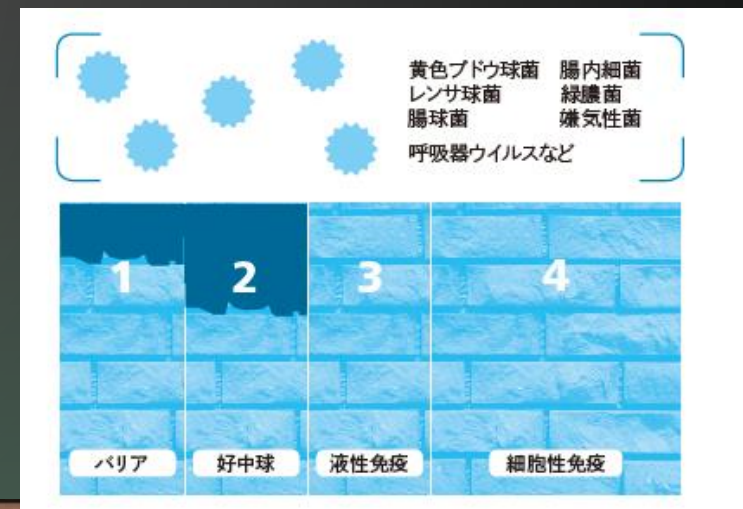
- AMLでは

好中球の貪食能や遊走能などが機能異常をきたしている。

「好中球減少時」と同様の対応が必要。「バリアの破綻」も見られる。

- AMLの治療では

同様に「好中球減少」「バリアの破綻」が考えられる。



AMLでは？

- AMLでは

抗菌薬の予防投与が行われる。

⇒ 什么时候に??

什么样的抗菌薬を??



AMLでの予防投与



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS BASED ON OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER

Overall Infection Risk in Patients with Cancer ^a	Disease/Therapy Examples	Antimicrobial Prophylaxis ^d
Low	- Standard chemotherapy regimens for most solid tumors - Anticipated neutropenia less than 7 days	- Bacterial - None - Fungal - None - Viral - None unless prior HSV episode
Intermediate ^c	- Autologous HCT - Lymphoma - Multiple myeloma - CLL - Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine) - Anticipated neutropenia 7–10 days - CAR T-cell therapy^{c,d}	- Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia^e - Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (INF-2); consider PJP prophylaxis (NF-6) - Viral - During neutropenia and longer depending on risk (INF-3, INF-4, INF-5) - CAR T-cell therapy (INF-A 11 of 13)
High ^b	- Allogeneic HCT including cord blood - Acute leukemia - Induction - Consolidation/maintenance^c - Alemtuzumab therapy - Moderate to severe GVHD - Anticipated neutropenia greater than 10 days	- Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia^e - Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia (INF-2); consider PJP prophylaxis (INF-6) - Viral - During neutropenia and longer depending on risk (INF-3, INF-4, INF-5)

AMLでの予防投与

NCCN®

腫瘍学実践ガイドライン
—2008 年第 1 版

がん関連感染症の予防と治療

[Guidelines Index](#)
[Prevention/Treatment Infection TOC](#)
[MS, References](#)

がん患者の総合的感 リスク ^a	疾患/治療法の例	発熱・好中球減少症のリスクカテ ゴリー (FEV-3 を参照)	予防的抗菌薬 ^{b,c,d,e}
低	● 大部分の充実性腫瘍に対する標準的 化学療法 ● 予想される好中球減少症が 7 日未満	低	● 細菌—なし ● 真菌—なし ● ウイルス—HSV の既往がない限りなし
中	● 自家 HSCT ● リンパ腫 ● 多発性骨髄腫 ● CLL ● プリン類似薬治療 (フルダラビン、 2-CdA) ● 予想される好中球減少症が 7~10 日	通常は「高」であるが、患者の状態 に応じて修正することを勧める専 門家もいる	● 細菌—予防的フルオロキノロンを考慮 ● 真菌—好中球減少症の間、および粘膜炎が予想される 場合はフルコナゾールを考慮 ● ウイルス—好中球減少症の間、および HSCT 後 30 日 以上
高	● 同種 HSCT ● 急性白血病 ➢ 寛解導入 ➢ 強化 ● アレムツズマブ治療 ● 高用量ステロイドで治療した GVHD ● 予想される好中球減少症が 10 日超	通常は「高」であるが、好中球減少 症の持続期間、免疫抑制薬および基 礎的悪性疾患の状態によって大き なばらつきがある	● 細菌—予防的フルオロキノロンを考慮 ● 真菌—INF-3 を参照 ● ウイルス—好中球減少症の間、および HSCT 後 30 日 以上

略語：2-CdA=クロロデオキシアデノシン (クラドリビン)、CLL=慢性リンパ性白血病、CMV=サイトメガロウイルス、GVHD=移植片対宿主病、
HSCT=造血幹細胞移植、HSV=単純ヘルペスウイルス、VZV=水痘帯状疱疹ウイルス。

AMLでの予防投与

NCCN®

腫瘍学実践ガイドライン
—2008 年第 1 版

がん関連感染症の予防と治療

[Guidelines Index](#)
[Prevention/Treatment Infection TOC](#)
[MS, References](#)

がん患者の総合的感 リスク ^a	疾患/治療法の例	発熱・好中球減少症のリスクカテ ゴリー (FEV-3 を参照)	予防的抗菌薬 ^{b,c,d,e}
低	● 大部分の充実性腫瘍に対する標準的 化学療法 ● 予想される好中球減少症が 7 日未満	低	● 細菌—なし ● 真菌—なし ● ウイルス—
中	● 自家 HSCT ● リンパ腫 ● 多発性骨髄腫 ● CLL ● プリン類似薬治療 (フルダラビン、 2-CdA)	通常は「高」であるが、患者の状態 に応じて修正することを勧める専 門家もいる	● 細菌—予防 ● 真菌—好中球減少症の 場合はフルオロキノロンを考慮 ● ウイルス— 以上
高	● 同種 HSCT ● 急性白血病 ➢ 寛解導入 ➢ 強化 ● アレムツズマブ治療 ● 高用量ステロイドで治療した GVHD ● 予想される好中球減少症が 10 日超	通常は「高」であるが、好中球減少 症の持続期間、免疫抑制薬および基 礎的悪性疾患の状態によって大き なばらつきがある	● 細菌—予防的フルオロキノロンを考慮 ● 真菌—INF-3 を参照 ● ウイルス—好中球減少症の間、および HSCT 後 30 日 以上

• Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia^e
• Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia ([INF-2](#)); consider PJP prophylaxis ([INF-6](#))
• Viral - During neutropenia and longer depending on risk ([INF-3](#), [INF-4](#), [INF-5](#))

略語：2-CdA=クロロデオキシアデノシン (クラドリビン)、CLL=慢性リンパ性白血病、CMV=サイトメガロウイルス、GVHD=移植片対宿主病、HSCT=造血幹細胞移植、HSV=単純ヘルペスウイルス、VZV=水痘帯状疱疹ウイルス。

AMLでの予防投与

①細菌

遷延する高度の好中球減少があるので、基本的には緑膿菌をターゲットとする抗菌薬の予防投与が必要。2005年に発表された95のランダム化比較試験（RCT）に対するメタ解析⁶⁾ではフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により全死亡率や感染症関連死亡率などを有意に引き下げることが示された。

好中球減少が続く間は

レボフロキサシンの予防投与が推奨。

表 急性骨髄性白血病(AML)における予防投与(文献7より一部改変)

予防投与	薬剤	ターゲット	投与期間
抗菌薬	レボフロキサシン	緑膿菌を含む細菌	好中球回復まで
抗真菌薬	アゾール系 Posaconazole (POSA) ボリコナゾール イトラコナゾール フルコナゾール エキノキャンディン系 ミカファンギン	カンジダ、アスペルギルス(フルコナゾールは活性なし)	好中球回復まで
抗ウイルス薬	アシクロビル バラシクロビル	単純ヘルペスウイルス	好中球回復まで

6) Cochrane Database Syst Rev. 2012 [PMID : 22258955]

7) NCCN Guidelines ver1. 2018 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

AMLでの予防投与（真菌）



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS

See [Antifungal Agents \(FEV-B\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions

Overall Infection Risk in Patients with Cancer ^a	Disease/Therapy Examples	Consider Antifungal Prophylaxis Based on Patient- and Center-Specific Risk Factors See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Duration
Intermediate to High	ALL	• Fluconazole^g or an echinocandin^h • Amphotericin B productsⁱ (category 2B)	Typically until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic)	• Posaconazole^g (category 1) • Voriconazole,^gisavuconazole,^g an echinocandin,^h amphotericin B productsⁱ, or fluconazole (if mold activity not needed)^g (all category 2B)	
	AML (neutropenic)		
	Autologous HCT with mucositis ^f	• Fluconazole^g or an echinocandin^h (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	No prophylaxis (category 2B)	N/A
	Allogeneic HCT (neutropenic) ^a	• Fluconazole^g or an echinocandin^h (both category 1) • Voriconazole,^g posaconazole,^g isavuconazole,^g or amphotericin B productsⁱ (all category 2B)	Continue during neutropenia ^j
	Significant acute GVHD (especially grade 3/4) receiving IST	• Posaconazole^g (category 1) • Voriconazole,^g echinocandin,^h amphotericin B products,ⁱ or isavuconazole,^g (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

KEY: ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant, IST = immunosuppressive therapy, MDS = myelodysplastic syndromes

AMLでの予防投与

②真菌

ターゲットとする真菌はカンジダとアスペルギルス。カンジダは皮膚や腸管に常在する真菌なので、中心静脈カテーテルなどによる皮膚バリアの破綻や化学療法による腸管粘膜バリアの破綻が感染成立の主なリスクとなる。そのため抗真菌薬による予防が重要。

一方、アスペルギルスは環境中に存在しており好中球減少が主なリスク。そのため抗真菌薬に加え、防護環境という観点がより重要。具体的には個室管理の上、HEPAフィルターなどを設置すること。

MDACCでは大部分の症例にposaconazole（POSA）というアゾール系抗真菌薬を使用していた。POSAはボリコナゾールの次の世代のアゾールで、アスペルギルスに加えてムーコルにも活性があります。2007年にAMLと骨髄異形成症候群（MDS）においてPOSAとフルコナゾールあるいはイトラコナゾールの予防投与を比較したRCTが発表されたが⁸⁾、POSA群で有意に侵襲性真菌症が減少し全死亡率も改善した。

表 急性骨髄性白血病(AML)における予防投与(文献7より一部改変)

予防投与	薬剤	ターゲット	投与期間
抗真菌薬	レボフロキサシン	緑膿菌を含む細菌	好中球回復まで
抗真菌薬	アゾール系 Posaconazole (POSA) ボリコナゾール イトラコナゾール フルコナゾール エキゾカンディン系 ミカファンギン	カンジダ、アスペルギルス(フルコナゾールは活性なし)	好中球回復まで
抗ウイルス薬	アシクロビル バラシクロビル	単純ヘルペスウイルス	好中球回復まで

7) NCCN Guidelines ver1. 2018 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

8) N Engl J Med. 2007 [PMID : 17251531]

医学書院 血液腫瘍と感染症① 急性骨髄性白血病と感染症（森信好）より

AMLでの予防投与（ウイルス）

NCCN®

腫瘍学実践ガイドライン
—2008 年第 1 版

がん関連感染症の予防と治療

[Guidelines Index](#)
[Prevention/Treatment Infection TOC](#)
[MS, References](#)

がん患者の総合的感染リスク ^a	疾患/治療法の例	ウイルス	予防的抗ウイルス薬	予防的抗ウイルス薬の投与期間 ^b
低	● 大部分の充実性腫瘍に対する標準的化学療法	HSV	HSV の既往がない限りなし	好中球減少症の間
中	● 自家 HSCT ● リンパ腫 ● 多発性骨髄腫 ● CLL ● プリン類似薬治療（フルダラビン、2-CdA）	HSV VZV	アシクロビル ファムシクロビル バラシクロビル	好中球減少症の間および HSCT 後 30 日以上
高	● 急性白血病 ➢ 寛解導入 ➢ 強化	HSV	アシクロビル ファムシクロビル バラシクロビル	好中球減少症の間
	● アレムツズマブ治療 ● 同種 HSCT	HSV VZV CMV	アシクロビル ファムシクロビル ^k または CMV に対する HSV 予防 ⁱ （ INF-6 を参照 ）としてのバラシクロビル	HSV 予防 ⁱ ● アレムツズマブ治療後 2 か月以上かつ CD4$\geq$200/mcL となるまで ● 好中球減少症の間および HSCT 後 30 日以上 CMV に対する先制的治療（INF-6 を参照）

略語：2-CdA＝クロロデオキシアデノシン（クラドリビン）、CLL＝慢性リンパ性白血病、CMV＝サイトメガロウイルス、GVHD＝移植片対宿主病、HSCT＝造血幹細胞移植、HSV＝単純ヘルペスウイルス、VZV＝水痘帯状疱疹ウイルス。

AMLでの予防投与

③ウイルス

AMLにおいて考慮すべきウイルスは単純ヘルペスウイルス（HSV）がメイン。特に寛解導入療法前にHSV抗体が陽性の場合には再活性化が起こり得るが、アシクロビルの予防投与が有効であることが過去のRCTで示されている^{9~11}。

表 急性骨髄性白血病(AML)における予防投与(文献7より一部改変)

予防投与	薬剤	ターゲット	投与期間
抗菌薬	レボフロキサシン	緑膿菌を含む細菌	好中球回復まで
抗真菌薬	アゾール系 Posaconazole (POSA) ボリコナゾール イトラコナゾール フルコナゾール エキノキャンディン系 ミカファンギン	カンジダ, アスペルギルス (フルコナゾールは活性なし)	好中球回復まで
抗ウイルス薬	アシクロビル バラシクロビル	単純ヘルペスウイルス	好中球回復まで

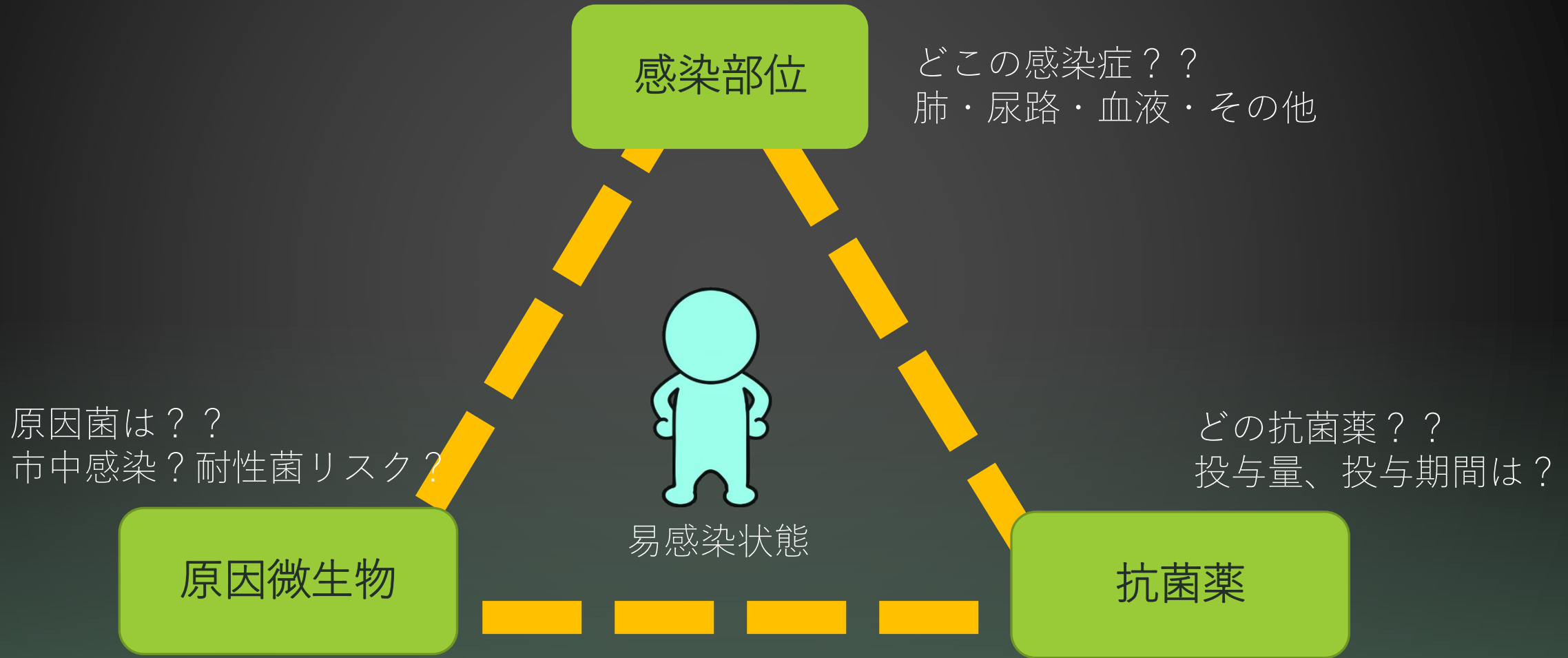
7) NCCN Guidelines ver1. 2018 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

9) Ann Intern Med. 1983 [PMID : 6359995]

10) J Clin Oncol. 1997 [PMID : 9196140]

11) BMJ. 1995 [PMID : 7767151]

AMLでの感染症治療



AMLでの感染症治療

FNの定義

- 「好中球減少」とは、末梢血の好中球数が $500 / \mu\text{L}$ 未満、もしくは、48時間以内に $500 / \mu\text{L}$ 未満になると予想される場合、と定義される。
- 発熱は、米国感染症学会は口腔温 38.3°C 、日本臨床腫瘍学会は腋窩温 37.5°C と定義している。実際には、腋窩温 38.0°C を「目安」とすればよい。
- 好中球減少中に発熱来した状態がFNであり、これは診断名ではなく状態の名前である。
- あくまで早期抗菌薬治療を開始するための「目安」であるので、定義を満たさない場合でも、FNに準じて治療することもある。
- 頻度：固形癌の化学療法で10-50%、血液悪性腫瘍の化学療法で80%以上。

AMLでの感染症治療

FNのリスク

表 1 FN 発症頻度 20%以上の治療レジメン

がん種	対象	治療レジメン	FN 発症頻度 (%)	出典
急性骨髄性白血病	初回寛解導入療法	IDR + AraC	78.2	Blood 2011; 117: 2358-2365
		DNR + AraC	77.4	
	初回寛解後療法	大量 AraC 療法	66.5	Blood 2011; 117: 2366-2372
		多剤併用療法 (MIT + AraC, DNR + AraC, ACR + AraC, AraC + ETP + VCR + VDS)	66.4	

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)
performance status 不良または栄養状態不良	performance status 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	
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	
		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

AMLでの感染症治療

FNの原因菌

- 多くの場合、原因となる感染症（感染臓器や原因微生物）は不明。判明するのは20-30%。
- 検出される菌は、グラム陽性菌では、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（coagulase-negative staphylococci：CNS）、黄色ブドウ球菌、Viridans連鎖球菌などが多く、グラム陰性菌では、大腸菌などの腸内細菌科細菌や、緑膿菌など。真菌が発熱初期の原因なることは稀であり、好中球減少が遷延し、経験的抗菌薬を1週間以上使用した後に出現することが多い。
- 血液培養は、10-25%で陽性となる。血液培養陽性例では、CNSが最多。
- 感染の好発部位は、腸管、肺、皮膚。その他、カテーテル、口腔内、副鼻腔、肛門など。

AMLでの感染症治療

FNの診断、治療

- 最適な経験的治療を決めるにあたって、感染臓器と原因微生物の推定が重要である。疫学情報、病歴、身体所見、検査所見（血液検査・画像検査・微生物検査）から推定する。
- 炎症を起こす好中球がほぼ存在しないため、炎症を示す症状や徴候が弱い、またはないことが多いため、丁寧に診察する必要がある。経過中にfocusがはっきりしてくることがあるので、毎日、丁寧に身体所見をとる。
- 身体所見を取る際、皮膚、カテーテル刺入部、中咽頭（歯周組織などの口腔内を含む）、消化管、肺・副鼻腔、陰部・肛門周囲を丁寧に診察する。腸管内の細菌による感染の懸念があるため、直腸診行ってはいけない（肛門周囲の診察は、視診と圧痛の確認を行う）。
- 検査：末梢血・生化学、血液培養2セット（最重要）。尿検査・尿培養（尿路感染の可能性）。胸部レントゲン・喀痰培養（呼吸器症状や低酸素血症）。CDトキシン検査（下痢）。腹部造影CT（好中球減少性腸炎などの疑い）。

AMLでの感染症治療

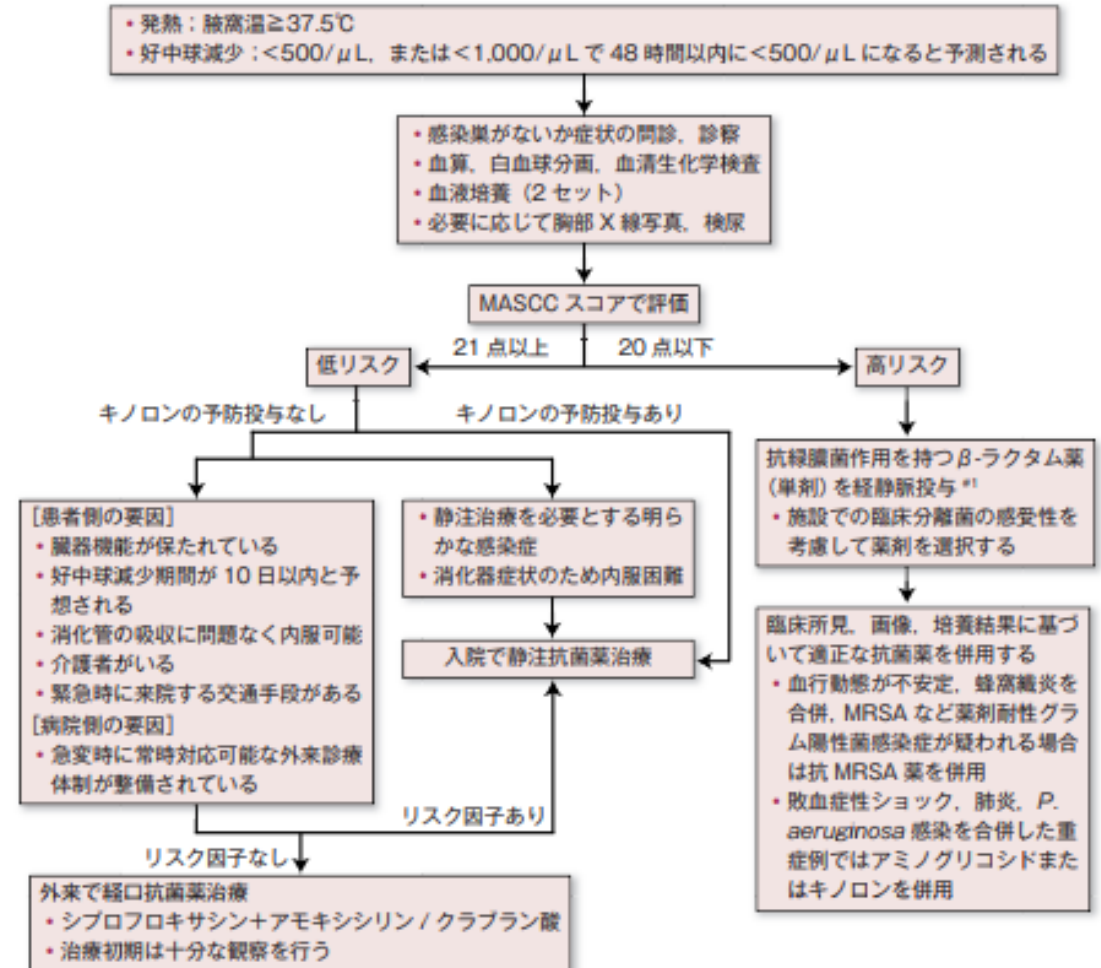
FNの初期治療

表 1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCC スコア)

項目	スコア
●臨床症状（下記の 1 項目を選択）	
・無症状	5
・軽度の症状	5
・中等度の症状	3
●血圧低下なし	5
●慢性閉塞性肺疾患なし	4
●固形腫瘍である、または造血器腫瘍で真菌感染症がない	4
●脱水症状なし	3
●発熱時に外来管理	3
●60 歳未満（16 歳未満には適用しない）	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク群、20 点以下を高リスク群とする。

FN 患者に対する初期治療（経験的治療）



AMLでの感染症治療

FNの初期治療



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

INITIAL INPATIENT EMPIRIC THERAPY FOR UNCOMPLICATED FEVER AND NEUTROPENIA^g

Initial antibiotic therapy should be based on:

- Infection risk assessment ([FEV-2](#))
- Broad-spectrum coverage including antipseudomonal activity
- Colonization with or prior infection with multidrug-resistant organisms (MDROs)^h
- Site of infection
- Local antibiotic susceptibility patterns
- Organ dysfunction/drug allergy
- Previous antibiotic therapy

IV antibiotic therapyⁱ

- Typically monotherapy
 - ▶ Cefepime (category 1)
 - ▶ Imipenem/cilastatin (category 1)
 - ▶ Meropenem (category 1)
 - ▶ Piperacillin/tazobactam (category 1)
 - ▶ Ceftazidime^j (category 2B)
- IV combination therapy could be considered where antimicrobial resistance is suspected
- Patients with high risk of anaphylaxis, consider ID/allergy consultation^k

- Consider oral antibiotic therapy for select patients at low risk:
 - Ciprofloxacin + amoxicillin/clavulanate (category 1)^e
 - Moxifloxacin^f (category 1)
 - Levofloxacin
- Oral antibiotic regimen not recommended if patient received prior quinolone prophylaxis

Site-specific evaluation and therapy:
Mouth, esophagus, and sinus/nasal ([FEV-6](#))

Abdominal pain, perirectal pain, diarrhea, and urinary tract symptoms ([FEV-7](#))

Lung infiltrates ([FEV-9](#))

Cellulitis, vascular access devices (VADs), vesicular lesions, disseminated papules or other lesions, and central nervous system [CNS] symptoms ([FEV-10](#))

OR

Follow-up ([FEV-11](#))

Follow-up ([FEV-4](#))

AMLでの感染症治療

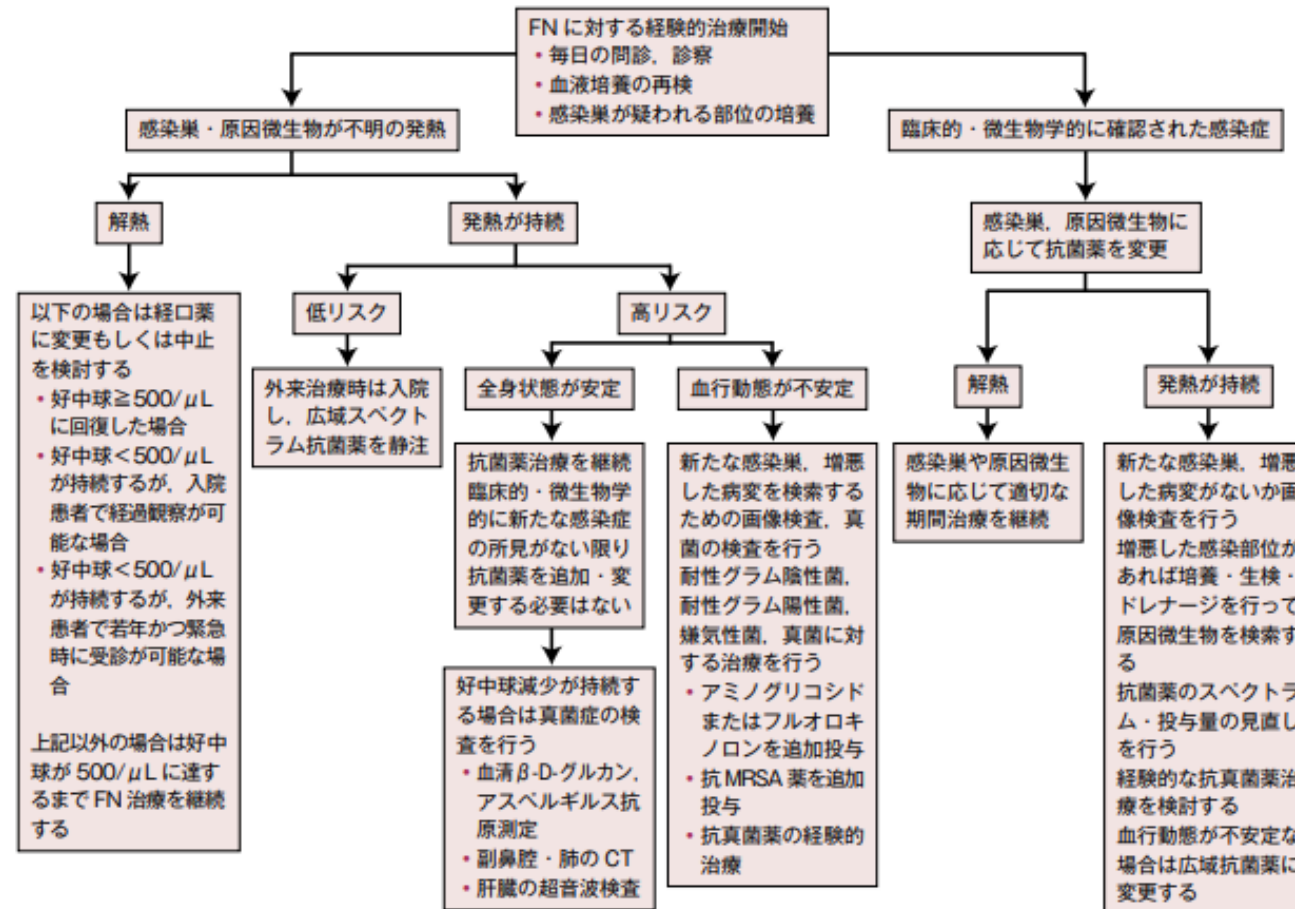
FNの初期治療

- FNは内科的緊急症であるので、focusの特定ができなくても、各種培養検査を行ってから、抗緑膿菌活性のある抗菌薬を来院後2時間以内に開始する。緑膿菌感染による死亡率が非常に高いため、抗緑膿菌活性のある抗菌薬が推奨される。
- 抗菌薬の選択：基本は、セフェピム（CFPM）またはピペラシリン/タゾバクタム（PIPC/TAZ）で単剤治療。過去に耐性菌が検出されているようであれば、感受性のある薬剤の中から選択する（例：ESBL産生菌の場合は、メロペネム）。肛門周囲膿瘍や好中球減少性腸炎が疑われる場合は、嫌気性菌カバーが必要（PIPC/TAZ、MEPM、CFPMとメトロニダゾール併用）。
- アミノグリコシドまたはキノロンとの併用治療を考慮する状況：shock、緑膿菌感染症が疑われる場合、多剤耐性菌が疑われる場合。
- 通常、初期治療で抗MRSA薬（原則バンコマイシン）は不要であるが、以下の場合は併用が必要。特定の感染臓器の感染症（皮膚軟部組織感染症、カテーテル関連血流感染症、肺炎）が疑われる場合、血行動態が不安定な場合、グラム陽性球菌が血液培養から検出されている場合、MRSA保菌者、などが該当する。

AMLでの感染症治療

FNの再評価

FN 患者に対する経験的治療開始 3~4 日後の再評価



AMLでの感染症治療

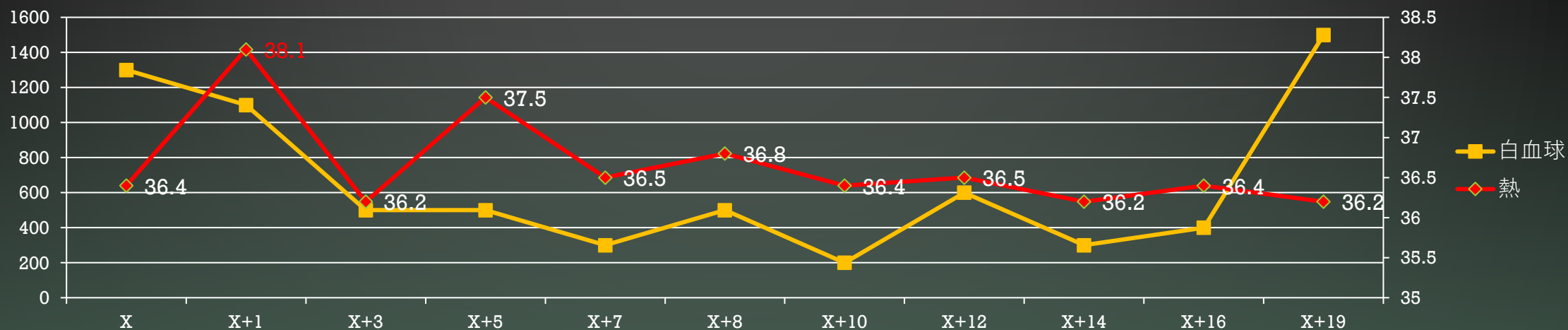
FNの3-4日後の再評価

- 正しい抗菌薬を使用しているにもかかわらず、解熱まで固形癌の化学療法で2日、血液悪性腫瘍の化学療法で5日程度かかるとされる。患者の全身状態やバイタルサインが安定していれば、抗菌薬は変更せずに注意深く経過観察を行う。発熱が続くようであれば、血液培養を繰り返し採取する。
- 血液培養で酵母様真菌を検出した場合には、ミカファンギンで治療を開始する。Candida血症が判明した場合には、診断時と好中球回復後に必ず眼内炎の検索（眼科コンサルト）を行う。
- 治療開始して4-7日以上発熱が続く場合は、血液培養、 β -Dグルカン、ガラクトマンナン検査、胸部CTを施行する。侵襲性肺アスペルギルス症などの侵襲性真菌感染症を疑う場合には、ポリコナゾール（またはアムホテシリンB脂質製剤）で治療を開始し、可能であれば、気管支鏡で、組織学的/微生物学的に診断を行う。気管支鏡が行えない場合は、喀痰培養（細菌・真菌）を行う（感度は低い）。

症例③

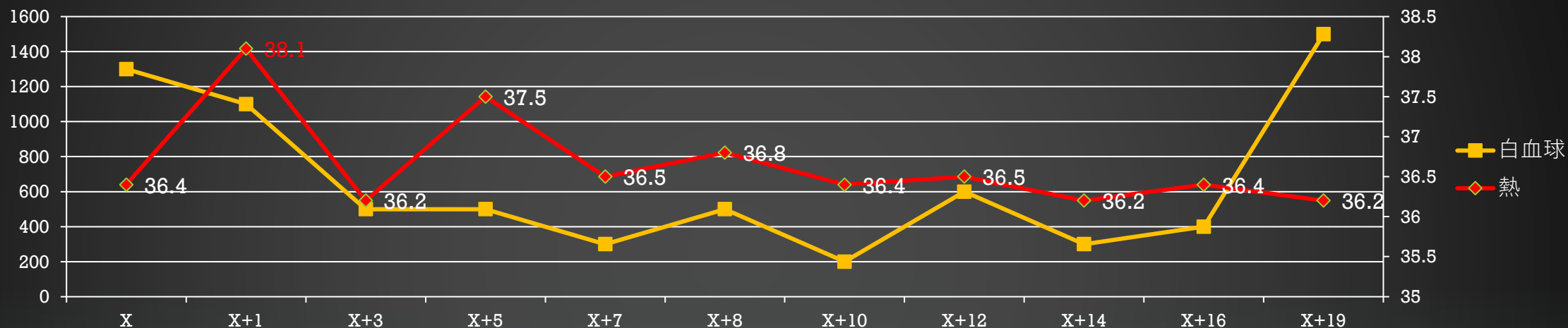
70代 男性 MDS/AML

	X (日)	X+1	X+3	X+5	X+7	X+8	X+10	X+12	X+14	X+16	X+19
白血球	1300	1100	500	500	300	500	200	600	300	400	1500
白血球分類											
好中球	60.5%	58.6%	52.1%	44.0%	58.0%	57.2%	47.9%	72.7%	52.9%	40.9%	57.8%
リンパ球	9.3%	9.9%	14.6%	24.0%	19.4%	20.4%	30.4%	16.5%	26.5%	20.5%	14.3%
単球	30.2%	31.5%	33.3%	32.0%	22.6%	22.4%	21.7%	10.9%	20.6%	38.6%	27.9%



症例③

70代 男性 MDS/AML



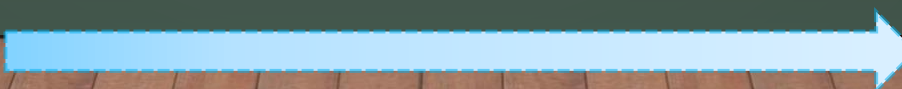
経口抗菌薬
STFX+VRCZ



静注抗菌薬
CEZ



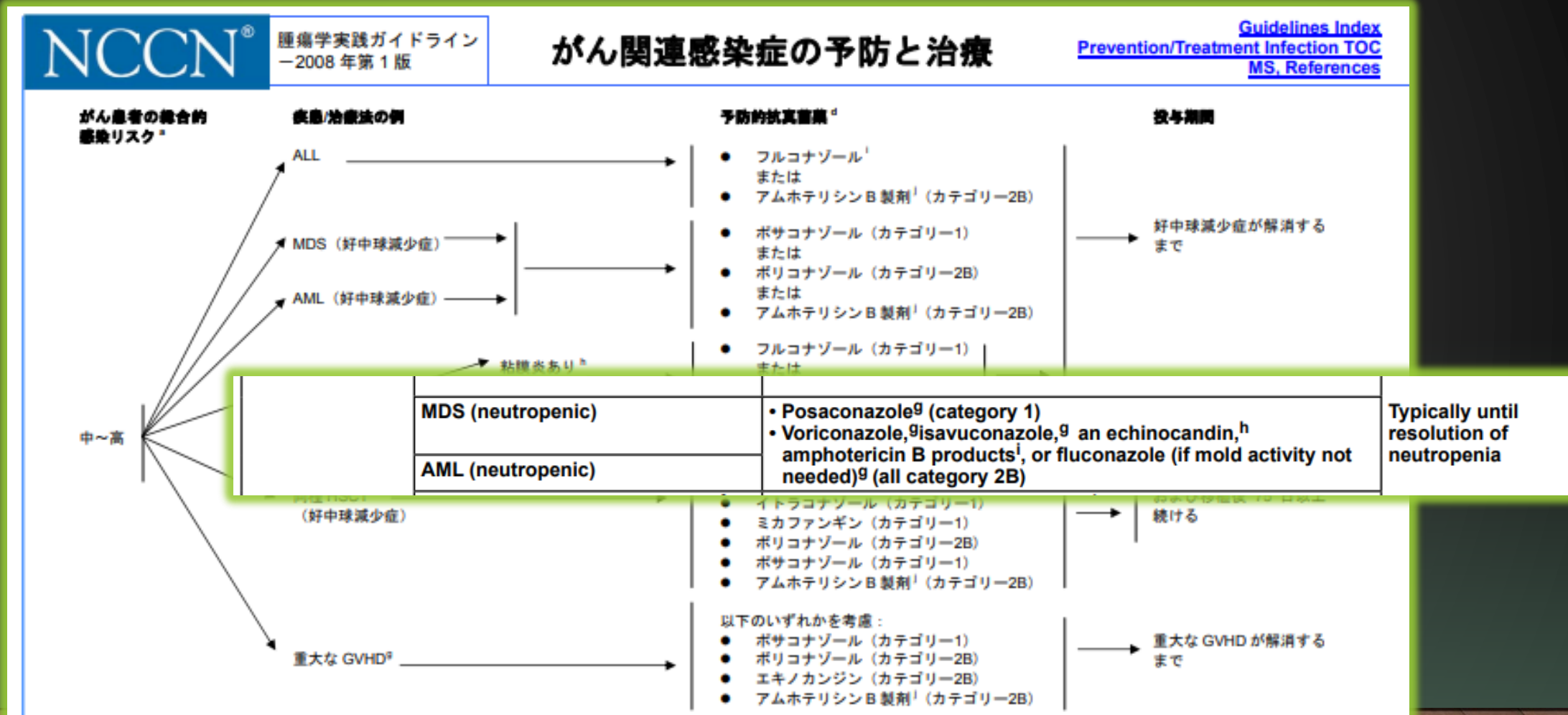
静注抗菌薬
MEPM+AMK (+VCM)
(+MCFG)



AMLでの感染症治療（真菌）

- 深在性真菌の診療・治療ガイドライン 2014
- NCCNガイドライン
- 日本医真菌学会雑誌 とかとか

AMLでの予防投与（真菌）



AMLでの予防投与（真菌）

I. リスクファクターの評価：疾患、治療内容などによって深在性真菌症の発症リスクを評価

高リスク

- 抗真菌薬予防投与が推奨される
⇒チャートⅢ「予防適応の検討」
- 急性白血病（AML、ALL）/MDSに対する寛解導入療法
 - 同種HSCT
 - グレードⅡ-Ⅳ急性GVHD、慢性GVHDの合併（+ステロイド治療）
 - 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が10日以上

中間リスク

- 抗真菌薬予防投与を検討する
⇒チャートⅢ「予防適応の検討」
- 急性白血病に対する地固め療法
 - 自家HSCT（特に粘膜障害を伴う場合）
 - ステロイド投与歴（プレドニゾン換算 0.3 mg/kg/日 で3週間以上、骨髄腫などに対するデキサメタゾン大量投与）
 - 90日以内の細胞性免疫抑制薬投与歴（カルシニューリン阻害薬、プリンアナログなど）
 - 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が7～10日

低リスク

- 抗真菌薬予防投与は推奨されない
- 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が7日未満
 - 高・中間リスクファクターなし

上記以外の原因真菌別リスクファクター

カンジダ

- 中心静脈カテーテルの留置、高カロリー輸液
- 消化管粘膜障害を伴う治療
- カンジダのコロニゼーション
- 広域抗真菌薬の投与

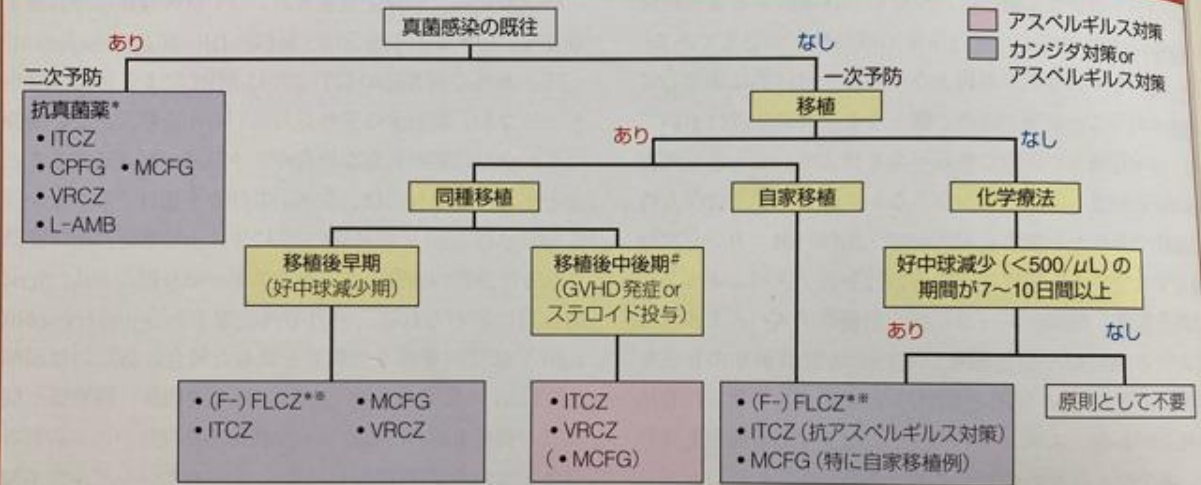
アスペルギルス

- 侵襲性アスペルギルス症の既往
- HEPA フィルターなしでの好中球減少を伴う化学療法
- 同一施設内での検出事例の集積、建設工事などの環境要因
- HLA 不適合移植、T細胞除去移植
- CMV感染症（同種HSCT後）
- アスペルギルスのコロニゼーション

ムーコル

- 同一施設内での検出事例の集積
- 副鼻腔炎
- コントロール不良の糖尿病
- 代謝性アシドーシス
- 鉄過剰、デフェロキサミンでの治療
- VRCZ 投与中のブレイクスルー感染症
- トリコスポロン
- キャンディン系長期投与中のブレイクスルー感染症

Ⅲ. 予防適応の検討 / HEPA フィルター管理[§]の適用



*真菌の種類により決定：投与量は治療量に準ずる。
*C. albicans*や*C. parapsilosis*による真菌症の既往に対してはFLCZも選択可。
#各施設毎のアスペルギルス症の発症頻度を考慮
※カンジダ対策のみ

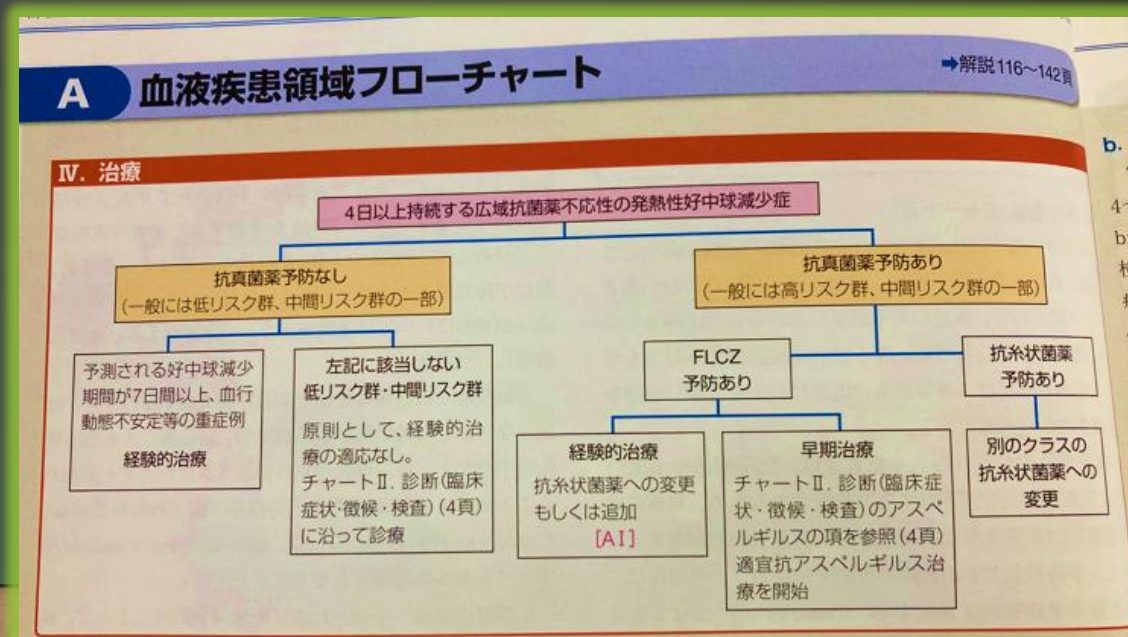
§HEPA フィルター管理

1. 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が7～10日間未満の化学療法では不要。
2. 高リスクの自家移植後、および同種移植後早期は適用あり。
3. 同種移植後後中期のGVHD発症例、ステロイド投与例はアスペルギルス症の高リスクで適用があるが、実施できない場合が多い。
4. 二次予防の場合も上記1～3に準ずる。

AMLでの感染症治療（真菌）

FNの治療（再評価にて）

- 治療開始して4-7日以上発熱が続く場合は、血液培養、 β -Dグルカン、ガラクトマンナン検査、胸部CT を施行する。侵襲性肺アスペルギルス症などの侵襲性真菌感染症を疑う場合には、ポリコナゾール（またはアムホテシリンB脂質製剤）で治療を開始し、可能であれば、気管支鏡で、組織学的/微生物学的に診断を行う。気管支鏡が行えない場合は、喀痰培養（細菌・真菌）を行う（感度は低い）。



AMLでの感染症治療（真菌）

FNの治療

表6 経験的/早期治療に推奨される抗真菌薬：予防薬投薬とは異なる薬剤を用いる

キャンディン系 (CPFG[AI]、MCFG[AI])

- CPFG 50 mg/日 (初日のみ 70 mg/日)
- MCFG 100～150 mg/日

L-AMB[AI]

- 2.5 mg/kg/日

ITCZ*[BI]

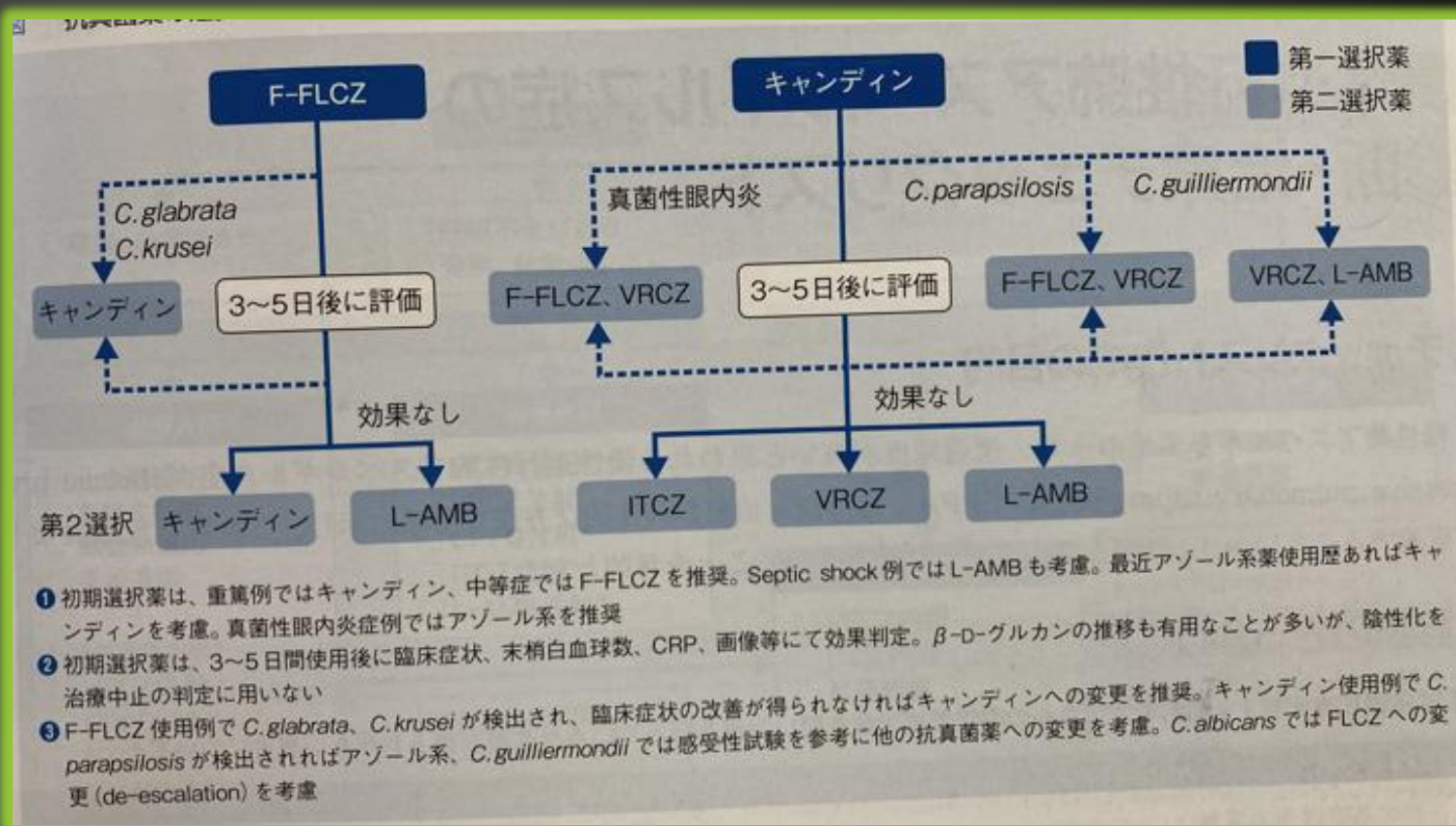
- 200 mg/日 (2日間は 400 mg/日)

VRCZ*[BI]

- 8 mg/kg/日 (初日のみ 12 mg/kg/日)

* VRCZ、ITCZ の点滴静注は Ccr<30 mL/分の腎機能障害時には推奨できない

L-AMB も腎機能障害者での使用には注意が必要である



AMLでの感染症治療（真菌）

Table 2. 抗真菌薬の選択

治療戦略	抗真菌薬の選択	
● 予防投与（一次予防） ^{* 7, 8)}		
・化学療法時	FLCZ, ITCZ-OS, PSCZ	
・造血細胞移植 好中球減少期	FLCZ, ITCZ-OS, VRCZ, MCFG, PSCZ	
・同種移植 GVHD 期	VRCZ, ITCZ-OS, PSCZ	
● 経験的治療・早期治療 ^{9) 7)}	エキノキャンディン（CPFG, MCFG）, L-AMB, VRCZ, ITCZ	
● 標的治療		
	第一選択薬	第二選択薬
・侵襲性カンジダ症 ^{19, 20)}	エキノキャンディン（CPFG, MCFG） 代替薬 L-AMB	VRCZ, (F-)FLCZ
・侵襲性アスペルギルス症 ²³⁾	VRCZ, PSCZ, (IVCZ [§]) 代替薬 L-AMB	エキノキャンディン（CPFG, MCFG） ITCZ
・ムーコル症 ^{23, 24)}	高用量 L-AMB（5-10 mg/kg）PSCZ, (IVCZ [§])	

FLCZ：フルコナゾール、ITCZ-OS：イトラコナゾール内用液、PSCZ：ボサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、MCFG：ミカファンギン、CPFG：カスポファンギン、GVHD：移植片対宿主病、L-AMB：リボソーマルアムホテリシン B、ITCZ：イトラコナゾール、F-FLCZ：ホスフルコナゾール、IVCZ：イサブコナゾール

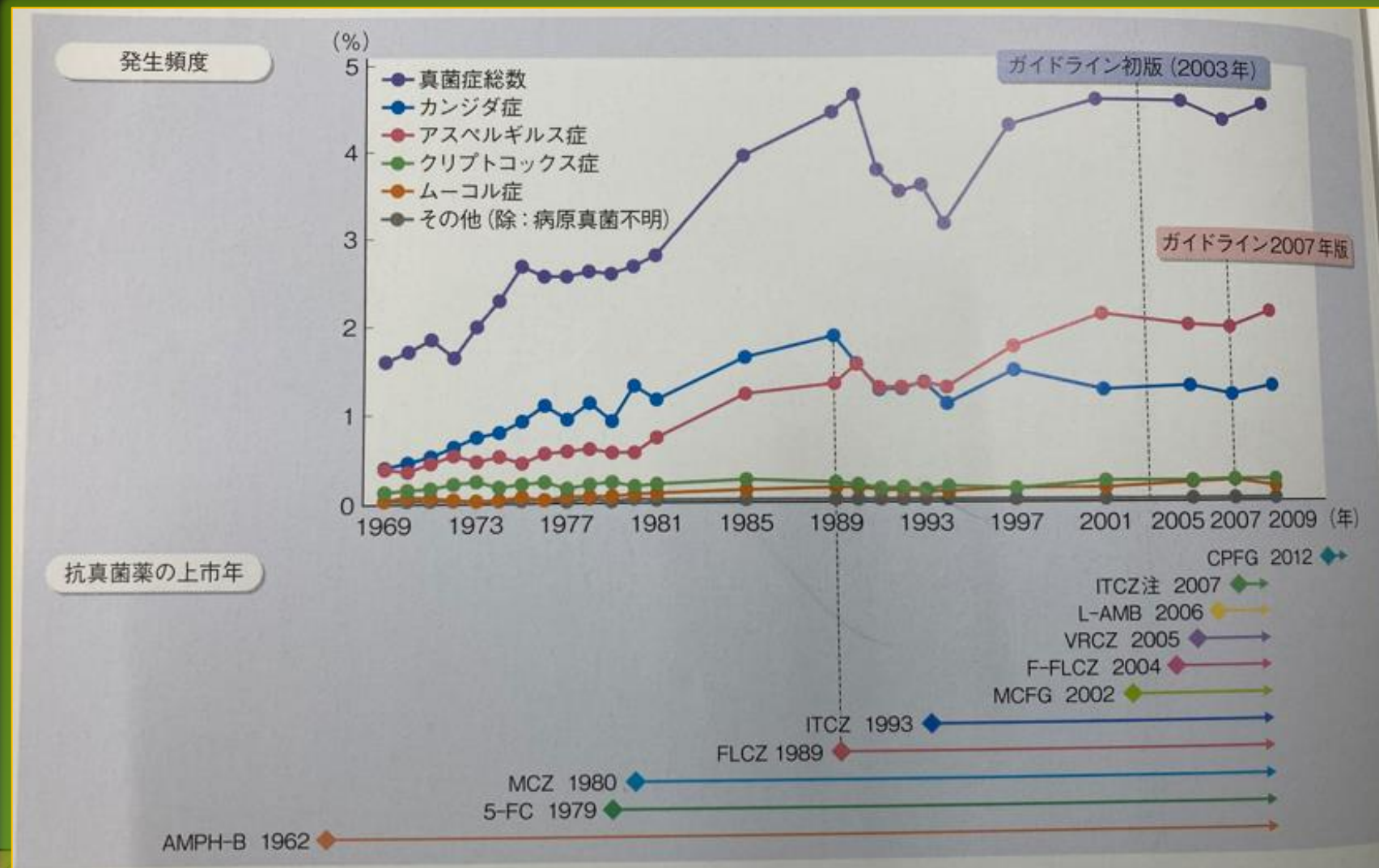
* 予防投与としての保険適用が認可されているのは ITCZ-OS, PSCZ, 造血細胞移植時の FLCZ, VRCZ, MCFG のみ（2022 年 3 月時点）。経口投与が難しい場合、腸管からの吸収が低下している場合などには点滴静注での投与を検討する。

⁹⁾ 経験的治療として保険適用が認可されているのは、CPFG, L-AMB, ITCZ のみ（2022 年 3 月時点）。VRCZ は L-AMB に対する非劣性を証明できなかったが、侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬として位置づけられる薬剤であり、経験的治療においても VRCZ も同等に扱う専門家も多い。MCFG は比較試験がなくエビデンスレベルが他の薬剤とくらべると低い、国内では広く用いられている。

[§] イサブコナゾールは国内未承認（2022 年 3 月時点）

（引用文献を参考に、国内の状況を考慮に入れて、筆者が作成）

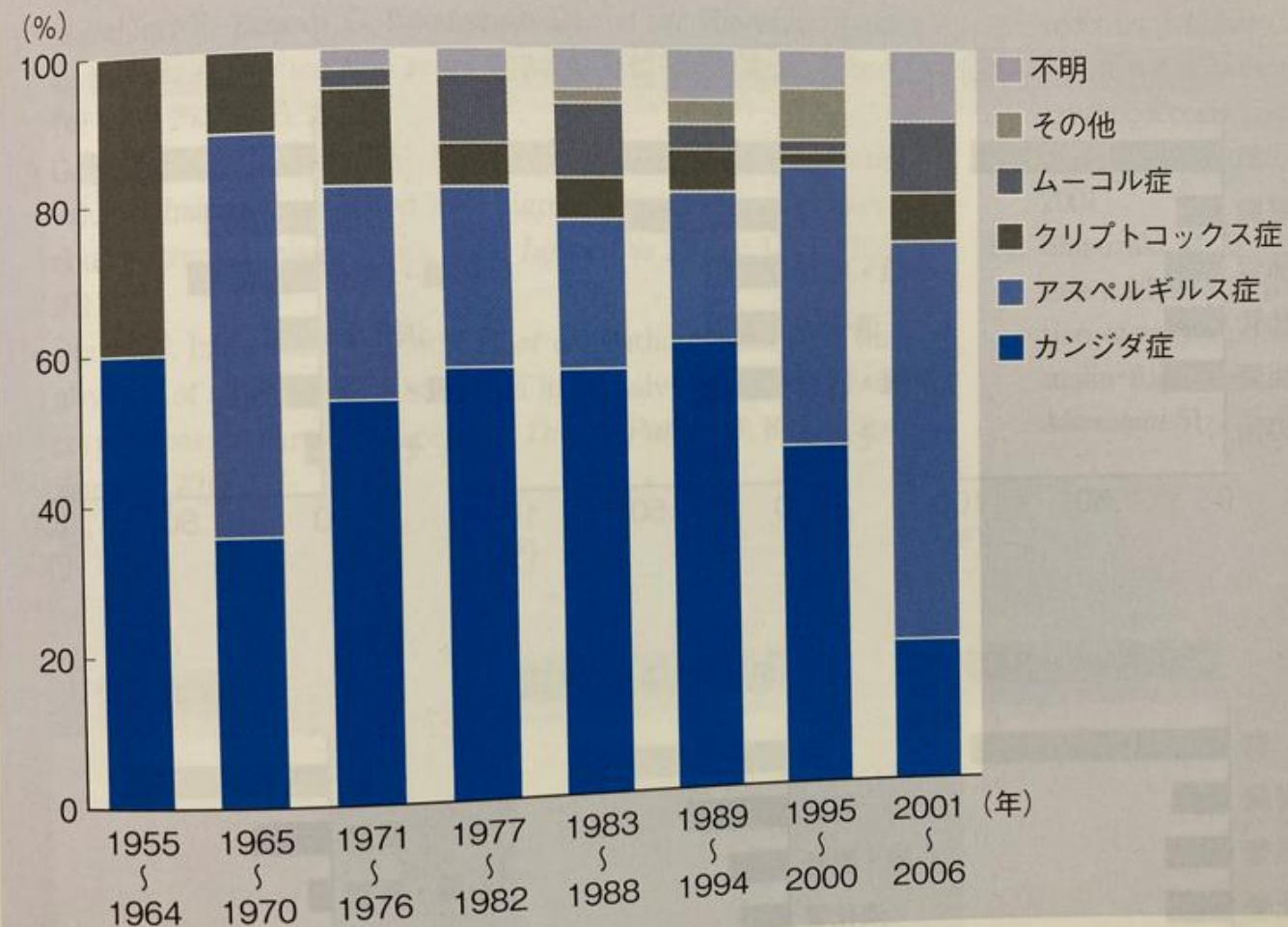
新しい真菌薬



真菌感染症

ムーコルを考慮した治療

- ・ 高用量のアムホテリシンB
- ・ ポサコナゾール
- ・ イサブコナゾール



新しい真菌薬



ポサコナゾール（ノクサフィル^R）とイサブコナゾール（クレセンバ^R）

Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al: Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet **397**: 499-509, 2021.

【ポサコナゾールとボリコナゾールの比較】

ポサコナゾールの非劣性が示された。
ポサコナゾールは忍容性が高く、ボリコナゾールよりも有害事象が少なかった

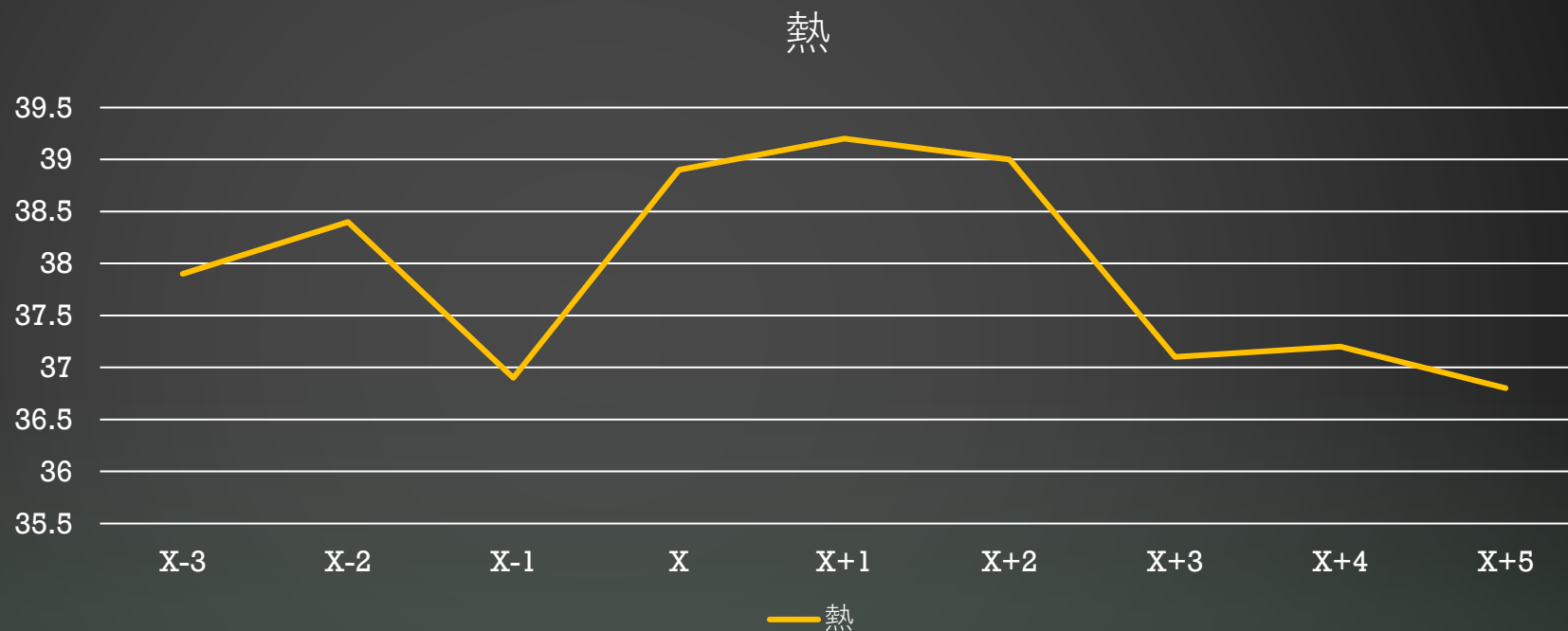
Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet **387**: 760-769, 2016.

【イサブコナゾールとボリコナゾールの比較】

イサブコナゾールの非劣性が示された。
イサブコナゾール治療の人では肝胆道疾患の頻度が低く、眼疾患も低かった

症例④

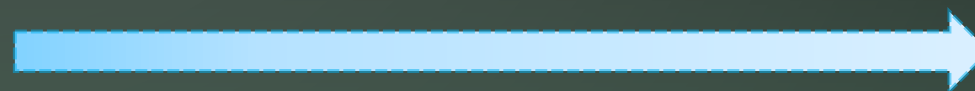
- 70代 男性 MDS/AML



MCFG



イサブコナソール



症例④

- 用法用量、相互作用について

6. 用法・用量

通常、成人にはイサブコナゾールとして1回200mgを約8時間おきに6回経口投与する。6回目投与の12～24時間経過後、イサブコナゾールとして1回200mgを1日1回経口投与する。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル(ノービア) コピシスタット含有製剤(スタリビルド、 ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス) イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) [2.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強する おそれがある。	これらの薬剤はCYP3Aを強く阻害する。
リファンピシン(リファジン) リファブチン(ミコブチン) カルバマゼピン(テグレートール) フェノバルビタール(フェノバル) セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、 セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 フェニトイン(アレビアチン、ヒダントール) ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン) [2.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱する おそれがある。	これらの薬剤等はCYP3Aを強く誘導する。
* ロミタビドメシル酸塩(ジャクスタビッド) [2.1参照]	ロミタビドの血中濃度が上昇する可能性が ある。	本剤はロミタビドの代謝酵素(CYP3A)を 阻害する。



連携充実加算について

令和2年度診療報酬改定の概要
(個別的事項)
厚生労働省保険局医療課より

令和2年度診療報酬改定 II-7-1 緩和ケアを含む質の高いがん医療の評価 -④

質の高い外来がん化学療法の評価

- ▶ 患者にレジメン(治療内容)を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備している場合の評価を新設する

外来化学療法加算1(抗悪性腫瘍剤を注射した場合)

(新) 連携充実加算 150点(月1回)



[算定要件]

- (1) 化学療法の経験を有する医師又は化学療法に係る調剤の経験を有する薬剤師が、**抗悪性腫瘍剤等の副作用の発現状況**を評価するとともに、**副作用の発現状況を記載した治療計画等の文書を患者に交付**すること。

※ 患者に交付する文書には、①実施しているレジメン、②レジメンの実施状況、③抗悪性腫瘍剤等の投与量、④主な副作用の発現状況、⑤その他医学・薬学的管理上必要な事項が記載されていること。

- (2) 療養のため必要な栄養の指導を実施する場合には、**管理栄養士と連携を図**ること。

[施設基準]

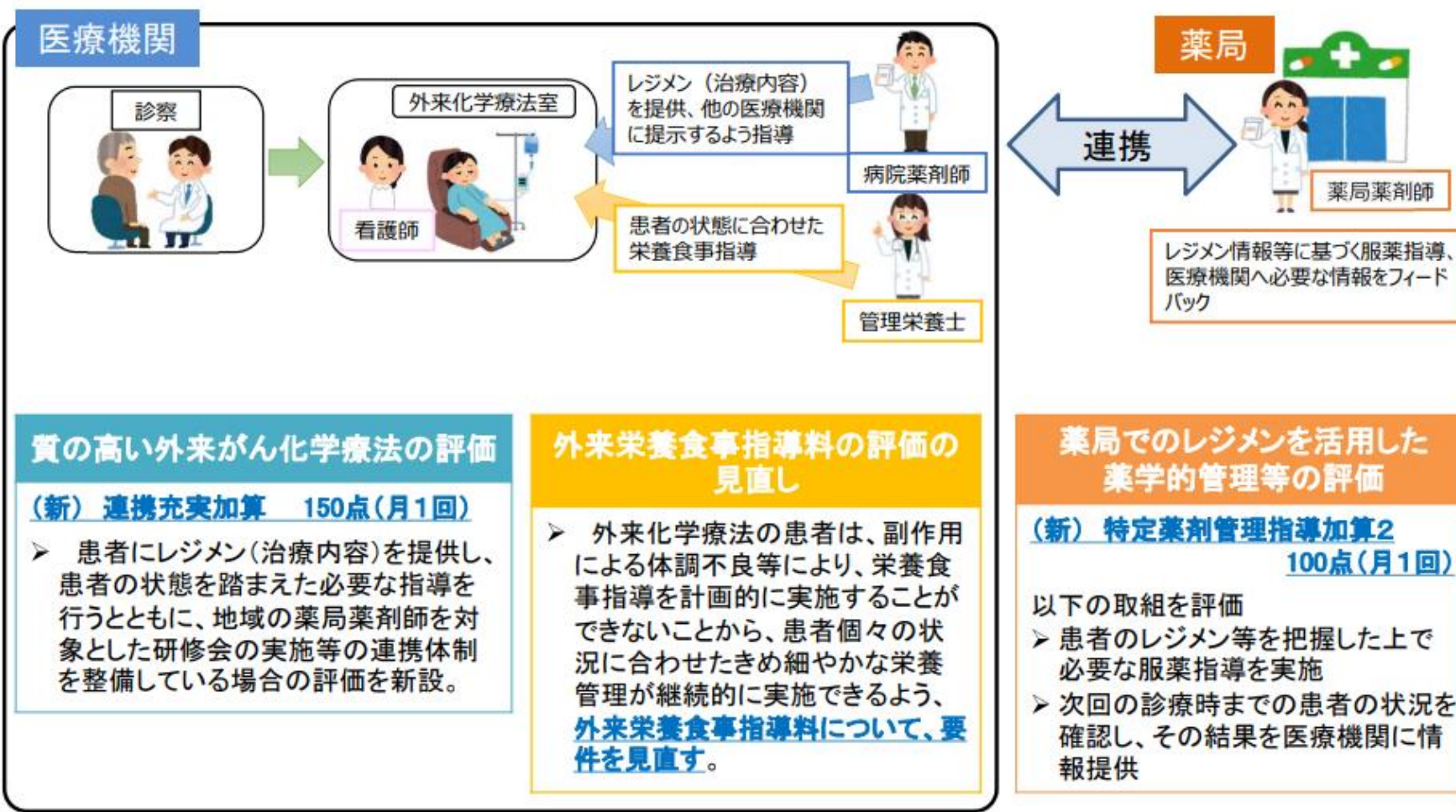
- (1) 外来化学療法加算1に規定するレジメンに係る委員会に管理栄養士が参加していること。
- (2) 地域の保険薬局等との連携体制として、次に掲げる体制が整備されていること。
 - ア 当該**保険医療機関で実施される化学療法のレジメンをホームページ等で閲覧できるようにしておく**こと。
 - イ 当該保険医療機関において**地域の薬局薬剤師等を対象とした研修会等を年1回以上実施**すること。
 - ウ 保険薬局等からの**レジメンに関する照会等に応じる体制を整備**すること。また、当該体制について、ホームページや研修会等で周知すること。
- (3) 外来化学療法を実施している医療機関に5年以上勤務し、栄養管理(悪性腫瘍患者に対するものを含む。)に係る3年以上の経験を有する**専任の常勤管理栄養士が勤務**していること。

連携充実加算について

令和2年度診療報酬改定の概要
(個別的事項)
厚生労働省保険局医療課より

令和2年度診療報酬改定 II-7-1 緩和ケアを含む質の高いがん医療の評価 -④～⑥

外来がん化学療法の質向上のための総合的な取組



五日市記念病院HPについて



社会医療法人 清風会

五日市記念病院

TEL 082-924-2211 FAX 082-924-8111

[● 清風会](#) [● 五日市記念病院](#) [● 廿日市記念病院](#) [● 清風会看護部](#)

文字サイズ [標準](#) [拡大](#) [● サイトマップ](#) [Google 提供](#) [Q 検索](#)

[病院紹介](#) [外来受診のご案内](#) [入院のご案内](#) [お見舞いの方](#) [部署・診療科](#) [採用情報](#)



**脳神経外科を
中心とした
急性期救急医療**

**諦めない治療
血液内科**

082-924-2211
FAX 082-924-8111

[📍 アクセス](#)
[✉ お問い合わせ](#)

五日市記念病院HPについて

- 診療科選ぶ



五日市記念病院HPについて

- 血液内科のHP

血液内科

血液内科では、主に白血病、骨髄異形成症候群の他、悪性リンパ腫、骨髄腫、貧血(鉄欠、VB12欠乏、溶血性など)、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの診療を行っています。

急性白血病の完全寛解率90%以上、骨髄異形成症候群はピダーザによる化学療法でQOLの高い長期生存が達成されています。

慢性骨髄性白血病は分子標的薬の適切な投与で50%の症例が治癒に近い状況に到達しています。

血液疾患に関する事はいつでも何でもお気軽にご相談頂ければ幸いです。



五日市記念病院HPについて

- レジメンについて

No.001～050（血液内科）

レジメン

当院で行っている化学療法のレジメン（治療内容）は次の通りです。

No.	レジメン
001	IBMP療法
002	IBMP療法(70歳以上)
003	HighdoseAraC+MIT療法
004	HighdoseAraC+MIT療法(60歳以上)
005	ACR+PSL療法
006	IBMP+VCR療法
007	BAMP療法
008	5drugs療法
009	mini IBMP+VCR
010	IBMP療法(M3)

五日市記念病院HPについて

- レジメン内容

IBMP 療法

血液内科

急性骨髄球性白血病(M3 除く)、骨髄異形成症候群

ID	
患者名	
身長	cm
体重	kg
体表面積	m ²
初回 ・ 継続 (前回 /)	

印	印
---	---

★投与量

計算値

イダマイシン	12mg/m ²	mg	点滴静注	20 分	Day1, 3, 5, 8
サンラビン	350mg/m ²	mg	点滴静注	120 分	Day1~10
ロイケリン散	70 mg/m ²	mg	経口投与	分 1 食後	Day1~10
プレドニン注	20mg/body	mg	点滴静注	120 分	Day1~6
プレドニン注	20mg/body	mg	点滴静注	120 分	Day16~19
ペプシド注	100 mg/m ²	mg	点滴静注	120 分	Day16~19

BL-001-01
エトポシド追加療法

★ 点滴スケジュール

Day1~6

※5HT₃拮抗剤=制吐剤(薬剤名は表紙参照)

生食 50mL+	ソルデム 3A 500mL+	(day1, 3, 5 のみ)	生食 50mL+
5HT ₃ 拮抗剤 1A	サンラビン+注射用水(溶解用)	生食 100mL+	5HT ₃ 拮抗剤 1A
	プレドニン	イダマイシン+生食(溶解用)	
10 分	120 分	20 分	10 分

Day7~10

生食 50mL+	ソルデム 3A 500mL+	(day8 のみ)	生食 50mL+
5HT ₃ 拮抗剤 1A	サンラビン+注射用水(溶解用)	生食 100mL+	5HT ₃ 拮抗剤 1A

五日市記念病院HPについて

- レジメン内容

★ 注意事項

- 70歳未満対象。寛解導入療法
- 通常のクール数 1 回
- 原則として末梢から投与
- Day7か8、Day10か11に骨髓穿刺して、治療の継続・中止決定
- Day15か16に骨髓穿刺して治療抵抗性の場合は、Day16以降にエトポシド追加療法の施行を決定する
- 無菌室管理とする
- Day11よりロイコブロール(M-CSF)を10日間投与。その後、フィルグラスチム(G-CSF)を投与して好中球の回復をはかる
- 播種性血管内凝固症候(DIC)の早期発見・治療に努める
- 白血球数の多い場合は、尿のアルカリ化、利尿をはかる
- 口内炎に対して疼痛コントロールをはかる

〔イダマイシン〕(壊死性)

- 血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射速度をできるだけ遅くすること
- 尿が赤色になることがある
- 《禁忌》他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量(ダウノマイシンでは総投与量が体重あたり 25mg/kg、ドキシソルピシンでは総投与量が体表面積あたり 500mg/m²、塩酸エピルピシンでは総投与量が体表面積あたり900mg/m²等)に達している患者

〔サンラビン〕(非炎症性)

- 可塑剤として DEHP を含むポリ塩化ビニル(PVC)製の点滴のセット、カテーテルなどの使用を避けること(DEHP が溶出するため)
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの発見が報告されているので、アレルギー既往歴、薬

- ご清聴ありがとうございました。

- 何かあればいつでもお気軽にご相談ください。

五日市記念病院 臨床薬剤科