

## 本日のゴール

- 「がん感染症」を知る
  - 免疫低下の4つのカテゴリーをマスターする
  - 乳がんで注意すべき薬剤と感染症
- 発熱性好中球減少症
  - リスクに応じた発熱性好中球減少症の対応
- 乳房再建後の感染症
  - 治療アルゴリズム

### 4つのカテゴリーで考える

## 乳がんと感染症

### 乳房再建後の感染症

聖路加国際病院 感染症科

医長 森 信好

### 症例1 58歳女性

- 再発性乳がんに対して外来でパルボシクリブ (イブランス®) およびレトロゾール (フェマーラ®) で治療中 (C3D14)
- 昨日から38.4°Cの発熱
- 全身状態は比較的良好、経口摂取良好
- 好中球 400/μLと低下

どのように対応しますか？

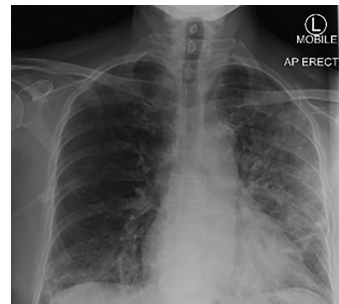
### 症例2 70歳女性

- 早期乳がん (T1cN0M0, stage 1A) に対して部分切除術およびセンチネルリンパ節生検施行 (triple negative)
- 術後dose-dense AC療法 (1サイクル14日)
  - Day 1: ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> + シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> + デキサメタゾン 16 mg + G-CSF
  - Day 2 – 3 / 4 – 5 : デキサメタゾン 8 mg / 4 mg

## 続き

- 3サイクルまでは問題なかったが4サイクル目の前日から軽度の乾性咳嗽出現
- 4サイクル終了の1週間後から咳嗽、呼吸困難、倦怠感の増悪
- BP 120/80 mmHg, PR 100/min., RR 24/min., SpO<sub>2</sub> 90% on RA, BT 36.1°C
- 好中球 2,200/μL
- リンパ球 300/μL

## 胸部単純X線写真



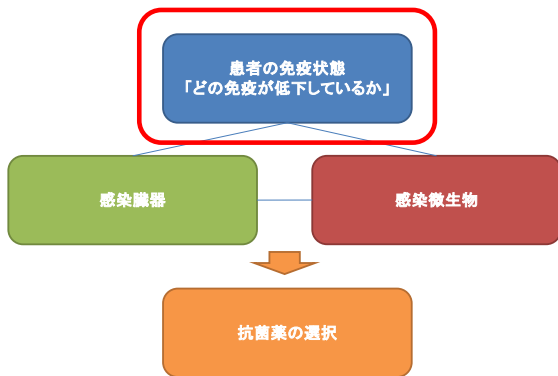
どのように対応しますか？

# がんと感染症

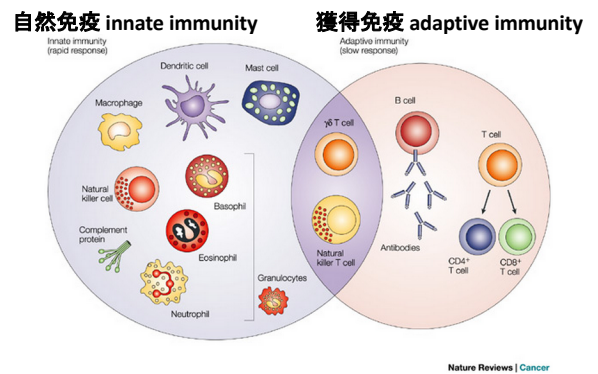
- なぜがん患者は感染症にかかりやすいの？
  - がんで免疫が下がるから？
  - 抗がん剤で免疫が下がるから？
  - Immunocompromisedだから？

## がんと感染症

### 原則



### 免疫



### 簡単に言うと

- 皮膚や粘膜の**バリア**でバイキンを遮断
- バイキンがバリアを破って侵入
- マクロファージや**好中球**がやっつける
- 殻(莢膜)を持ったバイキンは生き残る
- **液性免疫**(主にB細胞)によりやっつける
- 細胞の中に隠れて生き残る(細胞内寄生菌)
- **細胞性免疫**(主にT細胞)によりやっつける

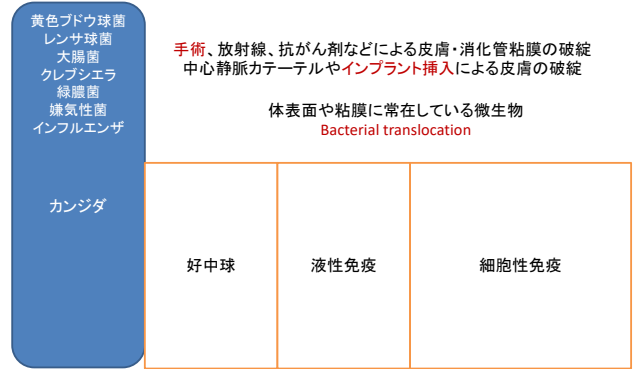
### がんと免疫

- がん患者の免疫低下とは
  - A. 自然免疫の低下
    1. バリアの破綻: 皮膚・粘膜障害
    2. 好中球減少
  - B. 獲得免疫の低下
    3. 液性免疫低下
    4. 細胞性免疫低下

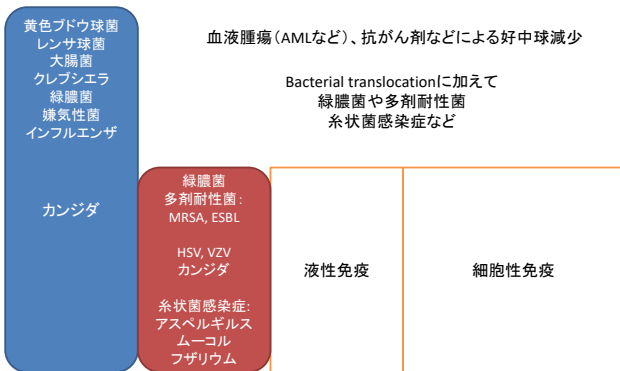
## 免疫正常者



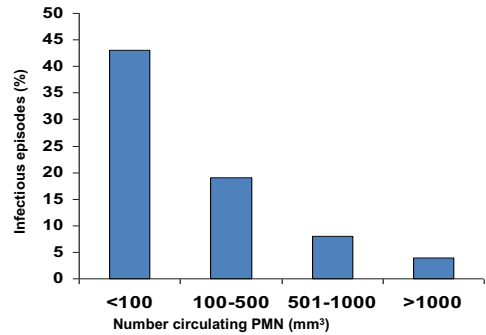
## バリアの破綻



## 好中球減少

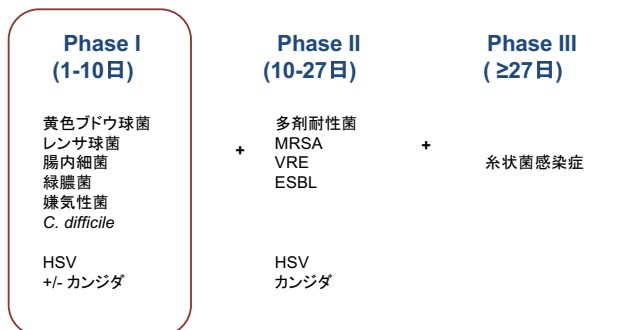


## 好中球減少と感染症



Bodey GP et al. *Ann Intern Med.* 1966 Feb;64(2):328-40

## 好中球減少の期間



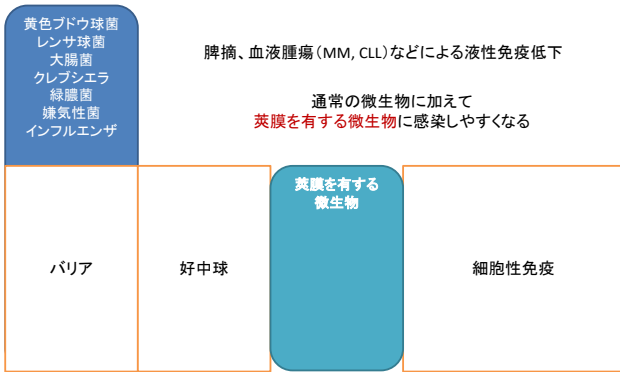
## Palbociclib (イブランス®)

- CDK 4/6阻害薬
  - 感染症へのインパクト
- 好中球減少
    - 全体の80%で好中球減少あり
    - Grade 3/4は70%
    - 約10-14日後に出現
    - ただし発熱性好中球減少症は1.5-2.0%程度と稀
  - B型肝炎再活性化
    - リスクが上昇するというデータは「まだ」ない
    - 「一般的には」スクリーニングした方が良い?

Finn, RS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-1936.  
 Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: Palbociclib. EMA/652627/2016.

Safdar A, et al. *Crit Care Clin.* 2001 Jul;17(3):531-70, vii-viii.

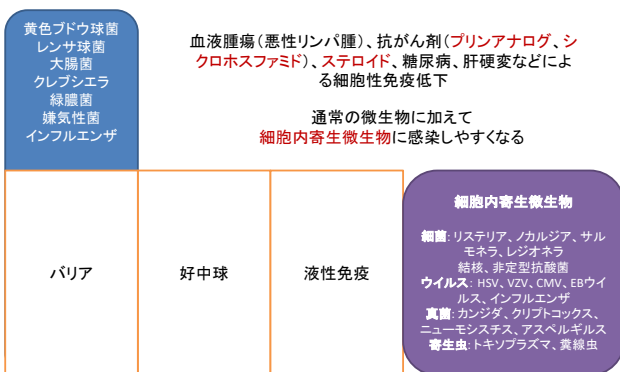
## 液性免疫低下



## 語呂合わせ

- 英膜を持つ微生物
  - *S. pneumoniae* (肺炎球菌)
  - *N. meningitidis* (髄膜炎菌)
  - *K. pneumoniae* (クレブシエラ)
  - *H. influenzae* (インフルエンザ桿菌)
  - *Salmonella* sp. (サルモネラ)
  - *Capnocytophaga* sp. (カブノサイトファーガ)
  - *P. aeruginosa* (緑膿菌)
- “Some Nasty Killers Have Some Capsule Protection”
  - ひどい殺し屋には殻の防御を持つ奴がいる

## 細胞性免疫低下



## ステロイドと感染症

- 細胞性免疫の低下
  - リンパ球減少(CD4陽性T細胞、特にTh1)
  - 高血糖
- 顆粒球の機能低下
  - 遊走能低下

積算量が感染症と密接に関わる  
プレドニン換算で700 mgを超えると  
感染症のリスクが増大

[Sci Rep.](#) 2016 Mar 14;6:23002  
[Ann Intern Med.](#) 1976 Mar;84(3):304-15.

## 症例1 58歳女性

- 再発性乳がんに対して外来でパルボシクリブ(イブランス®)およびレトロゾール(フェマール®)で治療中(C3D14)
- 昨日から38.4°Cの発熱
- 全身状態は比較的良好、経口摂取良好
- 好中球 400/μLと低下

どのように対応しますか？

## 症例1の考え方

- 診断
  - 発熱性好中球減少症
- パルボシクリブ投与中であり軽度の好中球減少のみ
  - 液性免疫、細胞性免疫低下はなさそう
- 軽症の発熱性好中球減少症に対する対応
  - 点滴 vs 経口抗菌薬

## 症例2 70歳女性

- 早期乳がん(T1cN0M0, stage 1A)に対して部分切除術およびセンチネルリンパ節生検施行(triple negative)
- 術後dose-dense AC療法
- 4サイクル前から咳嗽がありその後増悪
- 好中球減少はない

どのように対応しますか？

## 症例2の考え方

- 診断
  - 急性呼吸不全、肺炎(間質影)
- シクロホスファミドおよびデキサメタゾンによる細胞性免疫低下
  - 1回でデキサメタゾン40mg(プレドニン換算250-300mg)
  - 合計プレドニン換算 $\geq$ 700mg
- 好中球減少はない
  - 細菌では頻度の高い肺炎球菌に加えてマイコプラズマやレンジオネラなどの細胞内寄生菌を考慮
  - 真菌ではニューモシスチス肺炎を考慮

## Take Home Message 1

- 「がんと感染症」では漠然と「免疫が低下している」と考えない
- 4つのカテゴリーのうちどの免疫が低下しているかを考慮しそれに応じた起因菌を推定する

## 発熱性好中球減少症(FN)を 深掘り

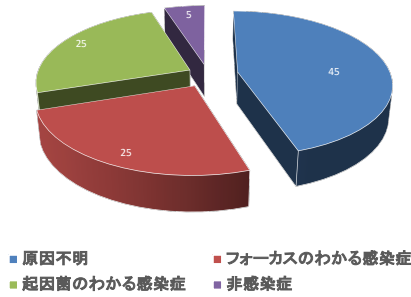
## 好中球減少者の発熱(FN)

- 発熱
  - 口腔温で $38.3^{\circ}\text{C}$ 以上が一回、または
  - 1時間以上 $38.0^{\circ}\text{C}$ 以上が続く
- 好中球減少
  - 好中球が $500/\mu\text{L}$ 未満、または
  - 好中球が48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に低下することが予想される

## 大事なこと

- FNというのはあくまで「好中球が低下している」ときの「発熱」という現象であり疾患ではない
  - 「発熱」に捉われすぎない
  - ステロイドで発熱がない
- 緻密な問診・診察や検査で「感染源」や「感染微生物」を特定する努力を怠らないこと

## FNの原因



Nesher L, Rolston KV. [Infection](#). 2014 Feb;42(1):5-13

## FNを起こす感染症

感染部位	割合
気道感染症 <sup>a</sup>	35 - 40
血流感染症 <sup>b</sup>	15 - 35
尿路感染症	5 - 15
軟部組織感染症	5 - 10
腸管感染症 <sup>c</sup>	5 - 10
その他	5 - 10

• 15-20%で複数部位の感染症がみられる

- a. 副鼻腔炎、上気道炎、肺炎、臍胸なども含む
- b. カテーテル関連血流感染症も含む
- c. 口腔内感染症、食道炎、虫垂炎、好中球減少性腸炎、胆管炎、腹膜炎なども含む

Nesher L, Rolston KV. [Infection](#). 2014 Feb;42(1):5-13

## グラム陽性球菌

起因菌	%
表皮ブドウ球菌	20-50
黄色ブドウ球菌 (58% MRSA)	10-30
腸球菌 (18% VRE)	5-15
緑色レンサ球菌	3-27
マイクロコッカス	5-8
コリネバクテリウム	2-5
溶連菌	4-6
バシラス	4-6
エアロコッカス 肺炎球菌 ストマトコッカス ラクトバシラスなど	< 3

Nesher L, Rolston KV. [Infection](#). 2014 Feb;42(1):5-13

## グラム陰性桿菌

起因菌	%
大腸菌	18-45
クレブシエラ	11-18
他の腸内細菌科	15-18
緑膿菌	18-24
ステノトロフォモナス・マルトフィリア	2-5
アシネトバクター	< 3
その他	< 3

ESBL産生菌や多剤耐性緑膿菌など耐性菌の懸念もあり  
JANISのデータでは大腸菌の20-30%がESBL産生菌

Nesher L, Rolston KV. [Infection](#). 2014 Feb;42(1):5-13  
Kim SH, et al. [Ann Hematol](#). 2013 Apr;92(4):533-41  
Demiraslan H, et al. [Int J Hematol](#). 2013 Mar;97(3):414-20

## 治療

- 基本的には緊急疾患
  - 入院治療
  - 広域抗菌薬の経静脈抗菌薬投与
- でもリスクに応じて治療法は異なる

## MASCCスコア

- Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) リスク分類
- 最大は26、低リスク群  $\geq 21$ , 高リスク群  $< 21$

内容	Score
軽症	5
重症度	3
重症	0
血圧低下がない: SBP > 90 mmHg	5
COPDがない	4
固形腫瘍、または真菌感染症の既往のない血液腫瘍	4
脱水がない	3
発症時、入院していない	3
年齢 < 60	2

Klastersky J, et al. [J Clin Oncol](#). 2000 Aug;18(16):3038-51

## リスク分類

### • 高リスク群

- 遷延する (> 7日)、高度の ( $\leq 100/\mu\text{L}$ ) 好中球減少
- バイタルが不安定
- 重度の粘膜障害
- 新規発症の腹痛、嘔気・嘔吐、下痢
- 神経学的異常所見、意識障害
- カテーテル関連血流感染症
- 肺炎、低酸素血症
- 他の内科的合併症 (肝障害、腎障害)
- MASCCスコア < 21

Freifeld AG, et al. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4):e56-93

## リスク分類

### • 低リスク群

- 好中球減少の期間  $\leq 7$  日
- 合併症がない
- MASCCスコア  $\geq 21$

Flowers CR, et al. [J Clin Oncol](#). 2013 Feb 20;31(6):794-810  
Tapijtz RA, et al. [J Clin Oncol](#). 2018 May 10;36(14):1443-1453

## 外来治療

### • 低リスク群のみ

- 病院から1時間以内、または30マイル (48 km) に居住
- 主治医が外来治療に同意
- 頻回の受診などを遵守できる
- 家族など面倒を見られる者が24時間自宅にいる
- 24時間電話に出ていつでも病院に来られる
- 今まで治療に非協力的だったことがない
- CISNEスコア  $\leq 2$

Flowers CR, et al. [J Clin Oncol](#). 2013 Feb 20;31(6):794-810  
Tapijtz RA, et al. [J Clin Oncol](#). 2018 May 10;36(14):1443-1453

## CISNEスコア

### • Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia

項目	スコア
ECOG PS 2以上	2
COPDあり	1
慢性心血管疾患あり	1
NCIグレード2以上の粘膜障害あり	1
単核球 < 200	1
ストレス性高血糖あり	2

低リスク: 0点、中間リスク: 1-2点、高リスク: 3点

Carmona-Bayonas A, et al. [J Clin Oncol](#). 2015 Feb 10;33(5):465-71

## ニューキノロン系

- 予防投与に使用したことがない患者のみ
- 殺菌性
- バイオアベイラビリティが良い
- 副作用が少ない
- **シプロフロキサシン + アモキシシリン・クラブラン酸**
  - 消化器症状が多い
- **モキシフロキサシン**
  - 緑膿菌はカバーできない

Freifeld AG, et al. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4):e56-93  
Kern WV, et al. [J Clin Oncol](#). 2013 Mar 20;31(9):1149-56  
Tapijtz RA, et al. [J Clin Oncol](#). 2018 May 10;36(14):1443-1453

## 高リスク群の経験的抗菌薬治療

- 単剤
  - セフェピム
  - ピペラシリン・タゾバクタム
  - メロペネム

Freifeld AG, et al. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4):e56-93  
Bucaneve G, et al. [J Clin Oncol](#). 2014 May 10;32(14):1463-71

## バンコマイシンを加えるか

- ルーチンに加えるべきではない
  - バイタルが不安定
  - 肺炎がある
  - 血液培養でグラム陽性球菌が陽性
  - カテーテル関連血流感染症疑い
  - 皮膚軟部組織感染症
  - 重度の粘膜障害がありキノロン系の予防投与をしていた患者
  - MRSAなどの保菌者

Beyar-Katz O, et al. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2017 Jun 3;6:CD003914  
Freifeld AG, et al. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4):e56-93

## 抗菌薬投与期間

- 低リスク群であれば以下の場合中止
  - 24時間にわたり解熱
  - 培養陰性
  - 好中球回復
- 感染源がわかっている場合は、各々の治療期間に準ずる
  - 尿路感染症 10 – 14日間
  - 肺炎 10 – 14日間
  - カテーテル関連血流感染症 14日間

Freifeld AG, et al. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4):e56-93

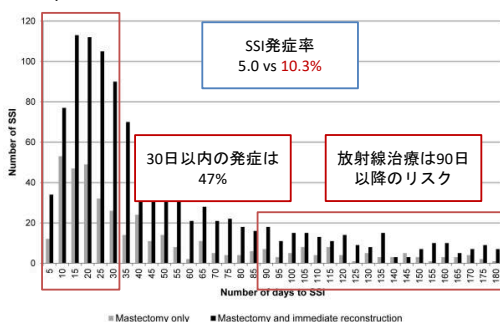
## Take Home Message 2

- FNは疾患ではなく現象
  - 発熱がないからと油断しない
- リスクに応じたFNの対応を理解する
  - MASCCスコアでリスクの分類
  - CISNEスコアで外来治療の決定
  - 外来治療ではキノロン系抗菌薬がメインプレーヤー

## 乳房再建後の感染症

## 疫学

- 米国で2004 – 11年の間に乳房切除術を施行した18,000名 (58%が乳房再建術)



## リスクファクター

- 年齢 $\geq$ 50歳
- BMI $\geq$ 25
  - BMIが1上がるとリスクは11%増加
- 乳房のサイズ
  - Cカップ以上
- 糖尿病
- 高血圧
- 喫煙
- 免疫不全
- 再建方法
  - Immediate
  - 両側の乳房再建
  - ADM (acellular dermal matrix)の使用
- 皮膚壊死のある乳房切除
- 腋窩リンパ節郭清
- 放射線治療
- 化学療法

*Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):245e–252e  
*JAMA Surg*. 2017 Sep 20;152(9):e172338.  
*Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):28–41.



## 周術期予防抗菌薬

- Systematic reviewで予防的抗菌薬投与の効果は証明

	抗菌薬なし	24時間以内	24時間以上
SSI発症率, %	14.4	5.8	5.8

- 24時間以内の予防抗菌薬投与が有効
- CDCも24時間以上の抗菌薬投与は推奨せず
- その後24時間以上で効果を示す後向き研究が相次ぐ
  - 結論付けるには良質なRCTが必要

Plast Reconstr Surg. 2013;131(1):1-13.

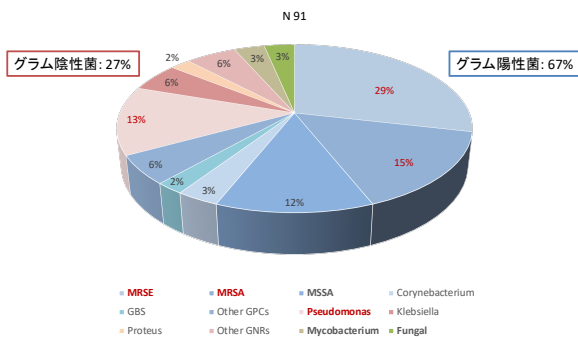
## 診断

- 臨床診断
  - 診断の閾値を下げる
  - 局所の発赤、腫脹、疼痛、熱感などがあれば速やかに疑い治療することが重要
- 超音波検査
  - 液体貯留の有無
- 穿刺培養
  - グラム染色
  - 培養(一般細菌、嫌気性菌、抗酸菌、真菌)

• 迅速発育型抗酸菌症 (rapidly growing mycobacterium, RGM)  
• 人工物に感染し長期間の治療を要する

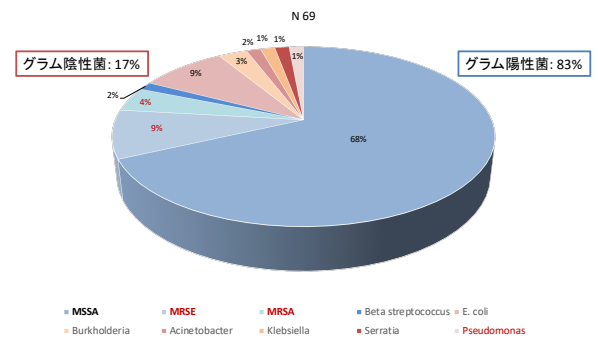
Infect Dis Clin North Am. 2012 Mar;26(1):111-25.

### MDアンダーソンがんセンター 2003 - 10年



Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Jan;35(1):75-81

### 聖路加国際病院 2010 - 15年



Courtesy by Dr. Nagura

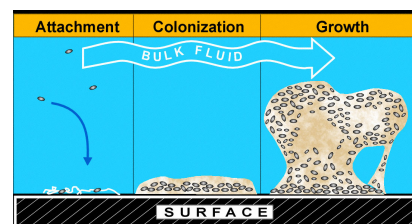
## 治療

1. 乳腺外科、形成外科、感染症科の連携
2. 各種培養採取
3. 広域でバイオフィーム透過性の良い抗菌薬を速やかに投与
4. エキスパンダー/インプラントを温存するか除去するか判断
  - 温存率は25 - 64%

Infect Dis Clin North Am. 2012 Mar;26(1):111-25.  
Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.  
Plast Reconstr Surg. 2010;125:1074-1084.  
Plast Reconstr Surg. 2013;131:1223-1230.

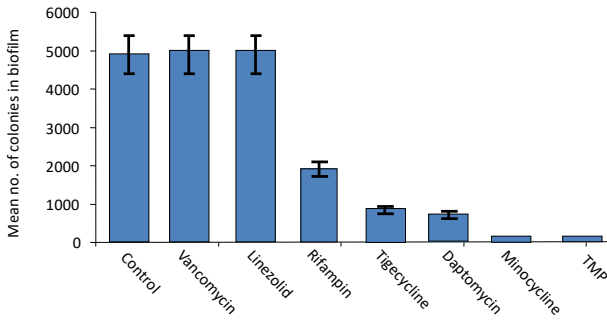
## バイオフィーム

- 人工物に付着した細菌の塊
- 血中の細菌に対する抗菌薬濃度の100 - 1,000倍の濃度が必要



Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.

## バイオフィーム透過性



Antimicrob Agents Chemother. 2007 May;51(5):1656-60

## 経験的抗菌薬

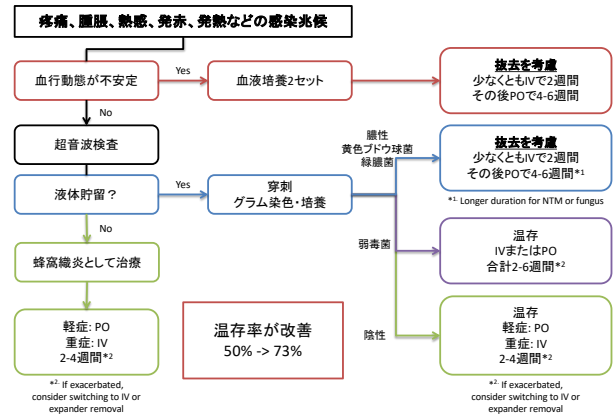
- **グラム陽性球菌**
  - MSSA, MRSA, MRSE
    - ダプトマイシン +/- リファンピシン
- **グラム陰性桿菌**
  - 腸内細菌、緑膿菌
    - セフェピム、ピペラシリン・タゾバクタム、シプロフロキサシンなど

Viola GM, et al. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.

## 標的治療

- **グラム陽性球菌**
  - IV
    - MSSA: セファゾリン + リファンピシン
    - MRSA, MRSE: ダプトマイシン +/- リファンピシン
  - PO
    - MSSA: セファクロル or モキシフロキサシン (レボフロキサシン) or ミノサイクリン + リファンピシン
    - MRSA, MRSE: ミノサイクリン or ST合剤 + リファンピシン
- **グラム陰性桿菌**
  - IV: 感受性次第
  - PO: シプロフロキサシン or レボフロキサシン

Viola GM, et al. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.



Adapted from [Infect Dis Clin North Am](#). 2012 Mar;26(1):111-25  
Adapted from the algorithm at MD Anderson Cancer Center, courtesy by Dr. George Viola  
Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.

## 再挿入

1. 一次的
  - 抜去し十分に洗浄・デブリドメン施行
  - 同日に新しい人工物を挿入
2. 二次的
  - 抜去し十分に洗浄・デブリドメン施行
  - 後日新しい人工物を挿入
3. 自家組織移植
 

放射線治療後は拘縮が強く困難

Viola GM, et al. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Jun; 4(6): e732.

## Take Home Message 3

- 乳房再建後の感染症はしばしば不幸な転帰を辿る
  1. 各科の連携を密に
  2. 適切な方法で早期診断を
  3. 広域およびバイオフィーム透過性の良い抗菌薬で速やかに治療
  4. 留置 vs 抜去をアルゴリズムで判断