

### Ⅲ章 治療的アプローチ

#### ① 薬物治療

#### 2. 各論

### 2) イホスファミド

#### ① 適応疾患

イホスファミド(イホマイド®)は、種々の肉腫や胚細胞性腫瘍などの固形腫瘍に対する多剤併用化学療法に用いられる。

#### ② 作用機序

シクロホスファミドと類似構造を持ち、生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用を発揮する。

#### ③ 代謝と排泄

主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される。

大部分が不活性代謝物カルボキシイホスファミド、4-ケトイホスファミドとして尿中に排泄される。

#### ④ 主な副作用

- 投与後1～2日以内：悪心、嘔吐、SIADH(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)、神経毒性(意識障害、痙攣など)。
- 投与後2～3週以内：骨髄抑制、脱毛、心毒性、出血性膀胱炎。
- 晩期：肺毒性、性腺毒性、代謝性アシドーシス、腎毒性、二次がん。

## ◇5 投与方法

点滴静注により投与する。

注射用水で 50 mg/mL に溶解する。溶解後の安定性は、室温では 7 日間、冷蔵保存では 6 週とされるが、汚染を防ぐため、冷蔵保存し 24 時間以内に投与することが望ましい。

## ◇6 投与上の注意点

- ・投与終了翌日まで十分な尿量を確保するよう大量輸液 (3,000 mL/m<sup>2</sup>/day) と、炭酸水素ナトリウムの投与による尿のアルカリ化を行う。
- ・出血性膀胱炎は、イホスファミドの代謝産物であるアクロレインなどが尿中に排泄される際に尿路粘膜を障害して発現する。予防方法として、メスナ(ウロミテキサン®) をイホスファミド投与前、4 時間後、8 時間後の 3 回、それぞれイホスファミド 1 日投与量の 20% を静注する。メスナの 1 日量はイホスファミド 1 日量の 100% 相当まで増量可。
- ・ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブは、ひび割れが発生し、血液や薬液が漏れたり、空気混入の可能性があるので使用しないこと。
- ・併用注意薬：アロプリノール (骨髄抑制などの増強)、フェノバルビタール (薬剤作用増強)、インスリン・スルホニル尿素系薬剤 (血糖降下作用増強)、メスナ (脳症)。

## ◇7 副作用対策

### 1. 悪心・嘔吐

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 悪心・嘔吐対策ガイドライン<sup>1)</sup>では、中等度の嘔吐リスクとして対応するよう推奨している。

### 2. 出血性膀胱炎

「1) シクロホスファミド」の項を参照。

### 3. 脳 症

イホスファミドによる中枢神経障害は、高投与量(5 g/m<sup>2</sup>以上)で出現することが多い。腎障害、シスプラチンの投与歴、低アルブミン血症、中枢神経への放射線照射歴、全身状態不良時などが脳症発症のリスク因子とされている。

臨床症状：傾眠、嗜眠等意識レベル低下、失見当識、痙攣発作などである。これらの症状は薬剤投与終了後数時間を経過して起こり、意識障害の場合、1～5日の経過で常態に復すとされている。

予防・治療：メチレンブルー<sup>2)</sup>やチアミン<sup>3)</sup>の投与が有効であるとする報告もみられるが、否定的な意見もあり、結論は出ていない。

### 4. SIADH

「1) シクロホスファミド」の項を参照。

(前田 尚子・堀部 敬三)

### 文 献

---

- 1) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). <http://www.nccn.org/index.asp>
- 2) Patel PN : Methylene blue for management of Ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Pharmacother* 40 (2) : 299-303, 2006.
- 3) Hamadani M, Awan F : Role of thiamine in managing ifosfamide-induced encephalopathy. *J Oncol Pharm Pract* 12 (4) : 237-239, 2006.

### Ⅲ章 治療的アプローチ

#### ① 薬物治療

#### 2. 各論

#### 3) ブスルファン

##### ① 適応疾患

ブスルファン(ブスルフェクス®)は、造血器腫瘍、固形腫瘍における造血幹細胞移植の際の前処置薬剤として使用される。

##### ② 作用機序

アルキル化薬。核酸およびタンパクのチオール基と結合し、2個の求核部位をアルキル化する。

##### ③ 代謝と排泄, 排泄経路

主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、腎より排泄される。

##### ④ 主な副作用

- 投与後1～2日以内：悪心、嘔吐、神経毒性(痙攣、意識障害、めまいなど)。
- 投与後2～3週以内：骨髄抑制、脱毛、肝障害 (hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome [肝中心静脈閉塞症 / 類洞閉塞症候群])、副腎不全、粘膜炎、皮膚障害(皮疹や爪の変化など)。
- 晩期：肺毒性(肺線維症)、性腺毒性、二次がん。

## 5 投与方法

点滴静注により投与する。

点滴静注の場合、薬剤を生理食塩水または5%ブドウ糖液に混和し、6時間毎に1日4回、1回2時間かけて投与する。

## 6 投与上の注意点

1) 静注用ブスルファンの添付文書記載の用量は、表1の通りである。しかし、特に乳児例では血中濃度の個体差が大きく重篤な合併症に繋がる可能性があるため、慎重な投与量の決定が望まれる。

2) ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合、10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある。投与前日から、投与最終日翌日まで、抗痙攣薬(クロナゼパム0.1 mg/kg/day 分2, フェニトイン, バルプロ酸など)を内服し、痙攣の予防を行う。

3) 本剤は室温で用時調製し、希釈後は安定性が低下するため、希釈調整から8時間以内に投与を終了する。

4) 薬液の血管外漏出により組織障害を起こす可能性があるため、中心静脈より投与する。

表1 ブスルフェクス®用量

実体重	薬剤投与量 (mg/kg/回)
9 kg 未満	1.0
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1
23 kg 超 34 kg 以下	0.95
34 kg 超	0.8
成人	0.8

(添付文書より引用)

5) 調整時にポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターには使用しないこと。しかし投与時にインラインフィルターを用いるか、点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターのものを使用すること。

### ◇ 7 副作用対策

悪心・嘔吐：National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 悪心・嘔吐対策ガイドライン<sup>1)</sup>では、中等度の嘔吐リスクとして対応するよう推奨している。

(前田 尚子・堀部 敬三)

### 文 献

---

- 1) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). <http://www.nccn.org/index.asp>

### Ⅲ章 治療的アプローチ

#### ① 薬物治療

## 2. 各論

### 10) イリノテカン

#### ① 適応疾患

イリノテカン（カンプト<sup>®</sup>、トポテシン<sup>®</sup>）は神経芽腫や横紋筋肉腫、骨腫瘍などの固形腫瘍に対する多剤併用化学療法に用いられる。

#### ② 作用機序

I型トポイソメラーゼ阻害薬であり、トポイソメラーゼによる一本鎖DNA切断後の再結合を阻害する。

#### ③ 代謝と排泄

肝および各組織において、カルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される。一部はCYP3A4により無毒化されるが、一部はさらにカルボキシエステラーゼによりSN-38に変換される。SN-38は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT1A1)によりグルクロン酸包合され、SN-38のグルクロン酸包合体(SN-38-Glu)となり、主に胆汁中に排泄される(図1)。

#### ④ 主な副作用

- ・投与後1～2日以内：悪心，嘔吐，早発性下痢。
- ・投与後1～3週以内：骨髄抑制，晩発性下痢。

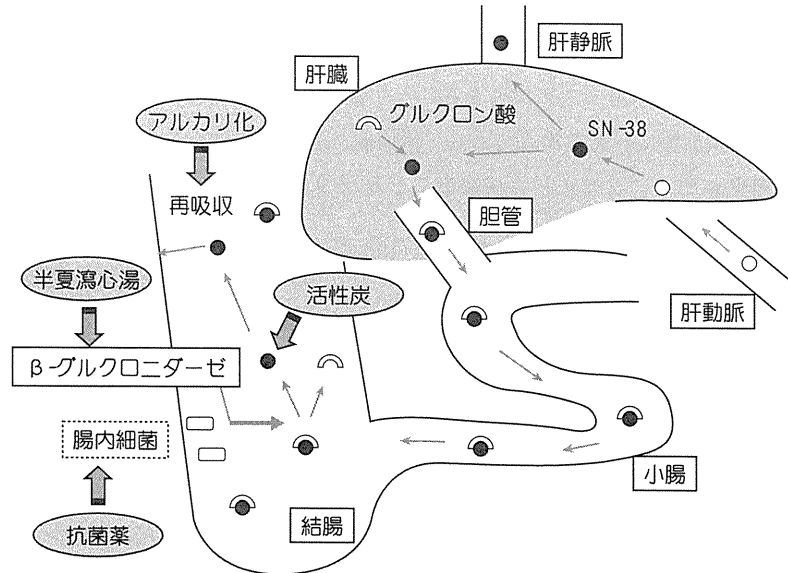


図1 イリノテカンの代謝経路と下痢の予防法

肝臓でグルクロン酸包合されたSN-38が、腸管内で腸内細菌により脱包合されることが晩発性の下痢を引き起こす。  
(筆者作成)

### 5 投与方法

点滴静注により投与する。

ブドウ糖液または生理食塩水に溶解する。100 mg/m<sup>2</sup>以上では500 mL、40 mg/m<sup>2</sup>で投与時は250 mL以上に溶解する。溶解後できるだけ速やかに投与する。光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与する。

### 6 投与上の注意点

- ・イリノテカンの副作用についてはUGT1A1遺伝子多型との関連が知られている<sup>1)</sup>。UDP グルクロン酸転移酵素(UGT: uridine diphosphate [ウリジン二リン酸]glucuronosyltransferase)のひとつであるUGT1A1には遺伝子多



型が存在する。UGT1A1 遺伝子多型 (UGT1A1\*28 と UGT1A1\*6) は、イリノテカンの代謝に関係しており、その遺伝子多型を持つ患者では好中球減少などの重篤な副作用リスクが高まることが報告されている。UGT1A1 遺伝子多型は保険診療で行える検査であり、治療前に測定しておくことが推奨される。

- 併用禁忌薬：アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ®；骨髄抑制，下痢が増強する）。
- 併用注意薬：末梢性筋弛緩薬（筋弛緩作用が減弱），アゾール系抗真菌薬（骨髄抑制，下痢が増強する），マクロライド系抗菌薬（骨髄抑制，下痢が増強する），フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，フェノバルビタールなどの抗痙攣薬（イリノテカンの作用が減弱），グレープフルーツジュース（骨髄抑制，下痢が増強する）。

## ◇ 7 副作用対策

### 1. 悪心・嘔吐

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 悪心・嘔吐対策ガイドライン<sup>2)</sup>では、中等度の嘔吐リスクとして対応するよう推奨している。

### 2. 下痢

#### (1) 早発性下痢 (24 時間以内)

イリノテカンのコリン様作用による。

- 治療：抗コリン薬であるブチルスコポラミン（ブスコパン®）を投与する。

#### (2) 晩発性の下痢 (24 時間以降)

イリノテカンの代謝活性産物である SN-38 の腸管粘膜障害による。SN-38 は肝臓でグルクロン酸転移酵素 (UGT) によってグルクロン酸抱合された後 (SN-38-Glu)，胆汁によって腸管へ排出される。SN-38-Glu が腸内細菌により腸管内で SN-38 に脱抱合されることが晩発性の下痢の原因となる。

#### ① 予防 (図 1)

1) 腸管内のアルカリ化：胆汁と腸管内腔をアルカリ性に傾けることで，細胞傷害性の強い SN-38 の腸管上皮による再吸収を抑え，上皮障害が軽減される

とされている<sup>3)</sup>。

2) 半夏瀉心湯： $\beta$ -グルクロニダーゼを阻害するバイカリンを含有している<sup>4)</sup>。

3) 抗菌薬：腸管滅菌をすることで、大腸細菌由来の $\beta$ -グルクロニダーゼが非活性型の SN-38-Glu を活性化型の SN-38 に再変換することを防ぐ<sup>5)</sup>。

4) 活性炭：SN-38 を活性炭で直接吸着する<sup>6)</sup>。

## ② 治療

塩酸ロペラミド(ロペミン<sup>®</sup>)の内服を行う。欧米の添付文書には高用量ロペラミド療法の記載があるが、わが国では適応外である。また、ロペラミドは蠕動抑制薬であるため、結果として腸管上皮がSN-38にさらされる時間が長引く可能性があるため、その投与時期や期間には十分注意し、漫然と投与することは避けたい。

(関水 匡大・堀部 敬三)

## 文 献

- 1) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al : Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 22 : 1382-1388, 2004.
- 2) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). <http://www.nccn.org/index.asp>
- 3) Ikegami T, Ha L, Arimori K, et al : Intestinal alkalization as a possible preventive mechanism in irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea. *Cancer Res* 62 : 179-187, 2002.
- 4) Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, et al : Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 51 : 403-406, 2003.
- 5) Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij J, et al : Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients. *Clin Cancer Res* 7 : 1136-1141, 2001.
- 6) Michael M, Brittain MA, Nagai J, et al : Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22 : 4410-4417, 2004.

### Ⅲ章 治療的アプローチ

#### ① 薬物治療

#### 2. 各論

#### 11) シスプラチン

##### ① 適応疾患

シスプラチン(プリプラチン<sup>®</sup>, ランダ<sup>®</sup>, プラトシン<sup>®</sup>, シスプラチン<sup>®</sup>)は、小児科領域では主に神経芽腫, 横紋筋肉腫, 肝芽腫, 骨肉腫, 胚細胞腫瘍などの固形腫瘍の治療に用いられる。

##### ② 作用機序

DNAの構成塩基であるグアニン, アデニンのN-7位に結合する。2つの塩素原子部位でDNAと結合し, DNA鎖内に架橋を形成することにより, 強力にDNAの合成を阻害する。細胞周期によらない細胞周期非特異性の作用機序である。

##### ③ 代謝と排泄

薬剤の90%はアルブミンを主とする血漿タンパクと結合している。中枢神経への移行はよくない。未変化体(30%)および代謝産物は尿に排泄され, 胆汁中の排泄は10%以下である。

##### ④ 主な副作用

- 投与後1～2日以内：悪心, 嘔吐, 腎障害, 電解質異常。
- 投与後2～3週以内：骨髄抑制, 脱毛, 末梢神経障害。
- 晩期：聴器障害。

## ◇ 5 投与方法

点滴静注により投与する。

0.9%以上の塩化ナトリウム溶液では安定であるが、それ以下では不安定となるため生理食塩水に溶解する。

## ◇ 6 投与上の注意点

- 輸液：① 本剤投与前，300～900 mL/m<sup>2</sup>（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。② 本剤投与时，投与量に応じて300～900 mL/m<sup>2</sup>（体表面積）の生理食塩液またはブドウ糖液に混和し，2時間以上かけて点滴静注する。なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与する。③ 本剤投与終了後，600 mL/m<sup>2</sup>（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。④ 本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与する。
- 併用注意薬：パクリタキセル（タキソール<sup>®</sup>；パクリタキセルの効果減弱，末梢神経障害の増強），アミノグリコシド系抗菌薬（腎障害，聴器障害の増強），バンコマイシン（腎障害，聴器障害の増強），フロセミド（ラシックス<sup>®</sup>；腎障害，聴器障害の増強），フェニトイン（フェニトインの血中濃度低下）。

## ◇ 7 副作用対策

### 1. 悪心・嘔吐

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 悪心・嘔吐対策ガイドライン<sup>1)</sup>では，高度の嘔吐リスクとして対応するよう推奨している。シスプラチンの1回投与量が50 mg/m<sup>2</sup>を超えると90%以上に悪心，嘔吐を引き起こす。シスプラチンによる悪心，嘔吐には薬剤投与開始1～2時間から24時間以内に出現する急性のもの，薬剤投与後24～48時間頃より始まり5日ほど続く遅発性のあるものがある。

米国臨床腫瘍学会のガイドラインによれば，急性の悪心，嘔吐の予防には，

投与前に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(グラニセトロン, オンダンセトロンなど)およびデキサメタゾンを静脈内投与することが推奨されている。また, 遅発性の悪心, 嘔吐の予防としてはシスプラチン投与翌日よりデキサメタゾンを3~4日投与, およびメトクロプラミドを2~4日間投与を行うことが推奨されている。

## 2. 腎障害

シスプラチンは主に近位尿細管を傷害する。腎障害を軽減するためには大量補液と強制利尿を行う。腎機能障害の発生を予防するために投与前より補液を開始し, 投与中はマンニトールなどの利尿薬を併用する。また投与後も24時間にわたって補液を継続する必要がある。腎不全の発生率は適切に補液がなされた場合には約5%であるのに対し, 行われない場合には約25~45%にも達する。

尿細管の障害により, 尿素窒素とクレアチニン上昇が認められるが, 投与後10~20日でピークとなる。通常は可逆的である<sup>2)</sup>。腎毒性はアミノグリコシド系抗生物質, メトトレキサート, アムホテリシンBなどの腎毒性のある薬剤との同時併用で増強される。利尿を図る際にフロセミドを併用すると腎障害と聴力障害が増強されることがあるため注意が必要である。

## 3. 聴力障害

シスプラチンによる聴力障害は蝸牛の外側有毛細胞の障害と考えられ, いったん発生するとその30~50%は非可逆的であり, 根本的な治療法は見つかっていない<sup>3~5)</sup>。障害が軽度な場合は投与中止で改善する可能性もあるので, 定期的な聴力検査(オーディオグラム)を行い, 障害の徴候が現われたら, 投与継続の是非を考慮する必要がある。

## 4. 電解質異常

特に低マグネシウム血症は高頻度で発生する。また, 低マグネシウム血症は腎障害を助長すると考えられているため, シスプラチン投与時には血中マグネシウム値を調べ, 必要なら補充を行う。

(関水 匡大・堀部 敬三)

文 献

---

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <http://www.nccn.org/index.asp>
- 2) Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Lüthy A, et al : Persisting renotubular sequelae after cisplatin in children and adolescents. *Am J Nephrol* 11 : 127-130, 1991.
- 3) Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al : Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 7 : 754-760, 1989.
- 4) Li Y, Womer RB, Silber JH : Predicting cisplatin ototoxicity in children : the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 40 : 2445-2451, 2004.
- 5) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al : Late complications of therapy in 213 children with localized, non-orbital soft tissue sarcoma of the head and neck ; a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 33 : 362-371, 1999.

# 小児呼吸器感染症 診療ガイドライン 2011

Guidelines for the Management of Respiratory  
Infectious Diseases in Children in Japan 2011

〔監修〕

尾内一信／黒崎知道／岡田賢司

〔作成〕

小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会

協和企画

## 基礎疾患のある肺炎

### 1. 血液疾患

血液疾患では、原疾患自体あるいはそれに対する治療の影響でさまざまな程度の免疫不全状態が見られる。すなわち、血液疾患で見られる肺炎は免疫不全症において見られる肺炎といえることができる。免疫不全症は、その障害される免疫機構により、好中球減少（機能不全）、液性免疫不全、細胞性免疫不全があるが、血液疾患症例においてはこれらの要素が同時に存在して病態を形成していることに留意する。

#### 1) 血液疾患に合併する肺炎の特徴

(1) 好中球減少時：発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）とは、悪性疾患に対する化学療法後の好中球減少時に見られる発熱性疾患の総称である。その原因は多くの場合感染症であるが、好中球減少時には炎症所見が乏しくなるため、肺炎であっても発熱のみが先行して咳嗽や膿性痰などの肺炎症状や胸部X線写真での浸潤像が現れにくい。

末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）が $500/\mu\text{L}$ 未満または今後48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満になることが予測される場合を好中球減少と定義する。このうちANCが $100/\mu\text{L}$ 以下で、かつ、その期間が7日間を超えると予測される場合はよりリスクが高いが、肺炎など随伴病変がある場合はそれのみでよりリスクが高いと考えられる。

FNの初期評価として以下の項目が推奨される。

身体所見、全血算（分画を含む）、各種培養、肝・腎機能検査、胸部X線写真

好中球減少時の肺炎では原因微生物として以下を注意すべきである。

- ①細菌 グラム陽性球菌：黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、表皮ブドウ球菌など  
グラム陰性桿菌：緑膿菌、クレブシエラ、大腸菌など
- ②真菌 アスペルギルス、カンジダ、ムーコルなど



③ウイルス 単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルスなど

(2) 造血幹細胞移植後：同種造血幹細胞移植後では、移植後早期の好中球減少に加え、免疫抑制剤投与による液性・細胞性免疫不全に伴った易感染性が長期に持続する。また、急性・慢性GVHDの合併は肺炎発症のリスクファクターとなる。さらに、前処置の薬剤・放射線による非感染性の肺障害も起こり得るため、感染症との鑑別が重要である(図10-1)<sup>2)</sup>。

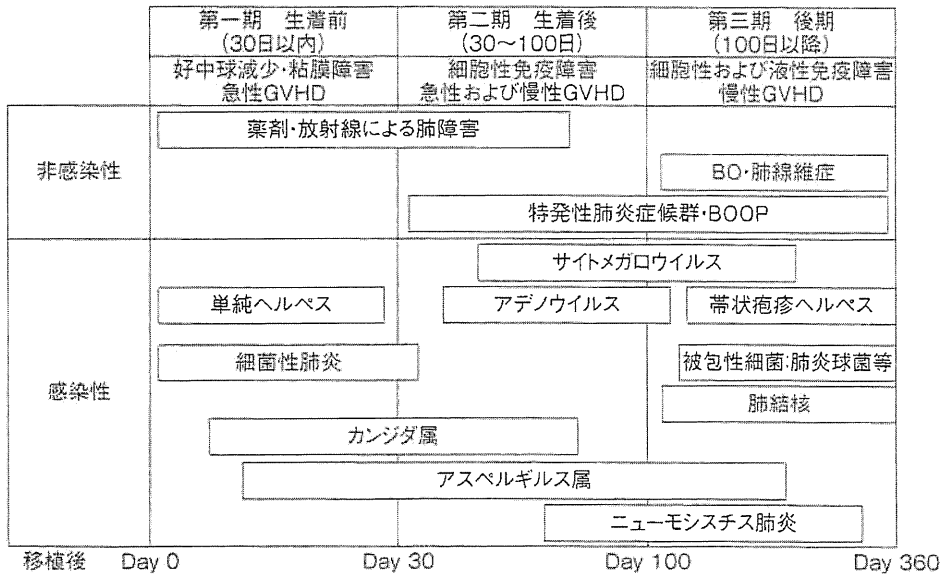


図10-1 同種造血幹細胞移植後の肺合併症  
 GVHD：graft versus host disease (移植片対宿主病)、BO：bronchiolitis obliterans (閉塞性細気管支炎)、BOOP：bronchiolitis obliterans organizing pneumonia  
 (三澤真人：血液疾患治療中の支持療法より引用改変)

## 2) 血液疾患に合併する肺炎の診断・予防・治療

血液疾患に合併する肺炎の診断・予防・治療に関しては要点を表10-1、表10-2にまとめた。

(1) 画像診断：好中球減少時や造血幹細胞移植後には、肺炎であっても典型的な症状や胸部X線像を示さず、発熱のみが先行することが多い。FNの初期評

表10-1 血液疾患に合併する肺炎の診断

病原体	喀痰塗抹培養	血液培養	抗原検査	画像診断
細菌	疑陽性に注意 レジオネラ・結核では 診断的意義が高い	敗血症の合併が多く 治療前に必ず提出	尿中レジオネラ抗原は 感度・特異度とも高い	胸部X線で浸潤影 気管支透亮像を伴う気管支肺 炎像 スリガラス影を認めるが非特 異的
真菌	塗抹標本において 糸状菌が認められれば 有意な所見となる 酵母は有意でない	培養陽性であれば 全身への播種を 考慮する	β-Dグルカン アスペルギルス抗原 クリプトコックス抗原 カンジダ抗原	胸部CTが必須である アスペルギルス halo sign カンジダ びまん性陰影 ニューモシスチス スリガラス影
ウイルス	分離に長時間を要し 有用性は低い		サイトメガロウイルス 抗原血症検査は発症前 の感染検出に有用	胸部X線でスリガラス影 肺小葉に沿うモザイクパター ンを認めるが非特異的

表10-2 血液疾患に合併する肺炎の予防・治療

病原体	予 防	治 療
細菌	ポリミキシンBなどによる腸管滅菌 小児においてはニューキノロンによる 予防の有用性のエビデンスはない	FNとして発症することが多く FNのガイドラインに沿って経験的治療を開始 第3、4世代セフェム、カルバペネムなどの広域抗菌薬で開始 原因微生物が判明すればその感受性に合わせて抗菌薬変更
真菌	重症好中球減少時(100/μL以下)では フルコナゾールの予防投与を行う HEPA フィルターの使用 ニューモシスチス肺炎に対しST合剤	FNの際の抗菌薬不応性発熱に対して抗真菌薬を考慮 抗原検査・画像診断から菌種が特定されればそれに合わせる 予防薬の有無で薬剤選択を変更する アスペルギルス: ポリコナゾール、リボ化アムホテリシンB カンジダ: フルコナゾール、ミカファンギン
ウイルス	標準予防策の遵守 血清IgG 400mg/dL以下を指標にして ガンマグロブリン製剤の投与を考慮する	サイトメガロウイルス: ガンシクロビル (抗原血症で再活性化を認めた時点で投与開始) 単純ヘルペス、水痘: アシクロビル、バラシクロビル

FN: febrile neutropenia

価として胸部X線撮影は必須の項目であるが、胸部CTは胸部X線に肺炎像が認められない時点から肺炎兆候を検出することが可能であるので、発熱が持続する場合や他の症状から呼吸器感染症が疑われる場合には早期より胸部CTを施行すべきである。検査手順の一例として日本呼吸器学会の「成人院内肺炎診療ガイドライン」<sup>3)</sup>の免疫不全患者に対するフローシートを参照されたい。小児免疫不全患者に対する肺炎の診断と治療の進め方は、別項(第10章2.免疫不全)を参照されたい。

(2) 真菌感染症：真菌による呼吸器感染症の培養検査に際しては、無菌的検体

と非無菌的検体の区別が重要であり、糸状菌はどちらから検出されても診断的価値は高いが、酵母が非無菌的検体から検出された場合には colonization の可能性が高い。また、真菌感染症の予防には真菌の生息する鉢植えや生花を病室内に持ち込まないことや浮遊胞子が飛散しやすい工事現場などに近づかないことが重要である。また、真菌感染症に対する抗真菌薬投与に際しては予防投与、経験的治療、標的治療の考え方を遵守する<sup>4)</sup>。

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は血液疾患治療中に罹患する可能性のある重要な疾患である。PCPは予防が重要であり、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤はPCPの予防に対して高い有効性を示す<sup>5)</sup>。

(3) サイトメガロウイルス：サイトメガロウイルスは同種造血幹細胞移植の際に重要なウイルスである。同種造血幹細胞移植の患者では、造血回復後に定期的にサイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) 抗原陽性多形核白血球の検出を行って再活性化をモニタリングする。陽性化すれば臨床症状を確認し、症状を認めればCMV感染症と診断して早急にガンシクロビルの投与を開始する治療的投与が、また、臨床所見を認めなくてもCMV抗原が一定基準以上になればガンシクロビルを投与する preemptive therapy (早期治療) が行われる<sup>6)</sup>。化学療法中のCMV抗原血症のモニタリングは推奨されない<sup>7)</sup>。

#### 文献

- 1) Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011 ; 52 (4) : e56-e93.
- 2) 三澤真人. 血液疾患治療中の支持療法 (正岡徹編). 医療ジャーナル社、大阪. 2006 : p. 147-157.
- 3) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン  
日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会」編 2008.
- 4) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 協和企画 2007.
- 5) Hughes WT, et al. N Engl J Med. 1987 ; 316 : 1627-1632.
- 6) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植学会ガイドライン サイトメガロウイルス感染症, <http://www.jshct.com/guideline/pdf/1999cmv.pdf>
- 7) Ljungman P, et al. Bone Marrow Transplant. 2008 ; 42 : 227-240.



3

## 小児 AML の寛解後の標準的治療は何か

## 推奨

寛解導入後化学療法として大量シタラビン療法を含む複数回の多剤併用強化療法を行う。

- エビデンスレベル：Ⅲ
- 推奨グレード：A

## 解説

寛解導入治療は1~2回、強化療法は2~4回（あわせて4回以上）繰り返す<sup>21-24</sup>。使用抗がん剤はシタラビンとアントラサイクリンが中心である。

成人 AML においては、米国の CALGB が大量シタラビン投与群では通常量投与群に比して寛解持続期間が有意に延長し<sup>25</sup>、特に t(8;21)陽性例では、大量シタラビン療法を3~4コースと繰り返したほうが、1コースしか含まれていない治療群に比して有意に生存率が高かった<sup>26</sup>と報告している。小児 AML では、多くの研究グループにおいて大量シタラビン療法を用いている<sup>21-23</sup>。本邦の AML99 研究、CCLSG-9805 研究をはじめとして、無イベント生存（EFS）は50~60%、全生存率は60~70%に達している<sup>8,27,28</sup>。フランスの LAME89/91 研究において強化療法後の維持療法の有無によるランダム化比較試験を行った結果、無病生存率で両者間に有意差を認めず、全生存率は維持療法無し群が有意に成績良好であった<sup>29,30</sup>。現在、ドイツを中心とした BFM グループのみが小児 AML で維持療法を行っている<sup>31</sup>。