

## IV 支持療法

### ▶総論

悪性腫瘍患者に対する支持療法とは、疾患による症状や化学療法に伴う合併症・副作用・後遺症などを軽減・予防するための総合的な医療支援である。具体的には、化学療法の副作用対策（悪心・嘔吐，口内炎，神経障害，臓器障害など），感染症対策，輸血療法，栄養管理，疼痛管理，生殖機能への配慮（妊孕性温存を含む），リハビリテーション，精神・心理的ケアなどが含まれる。これらの支持療法は，治療を進める上で患者の生活の質（QOL）を維持・向上させ，治療の継続性や完遂率を高める上で重要な役割を果たすが，本版ではその中でも造血器腫瘍診療において重要と考えられる感染症予防について主に記述した。その他の支持療法については本版では簡単な記述に留めたが，制吐対策については「制吐薬適正使用ガイドライン」（日本癌治療学会），腫瘍崩壊症候群対策については「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会），妊孕性温存については「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」（日本癌治療学会），抗腫瘍薬の血管外漏出対策は「がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン」（日本がん看護学会／日本臨床腫瘍学会／日本臨床腫瘍薬学会）に記載があるため必要に応じて参照していただきたい。また，発熱性好中球減少症や真菌症に対する対応についてはそれぞれ日本臨床腫瘍学会から「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン」，日本医真菌学会から「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」や「希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」が刊行されており，当ガイドラインではこれらの既存ガイドラインとの整合性を考慮して記述したが，必要に応じてこれらのガイドラインも参照されたい。

#### 1. 免疫不全の種類と注意すべき病原体およびその予防

造血器腫瘍患者では，疾患や治療による免疫不全により感染症の発症リスクが高まる。急性白血病，慢性白血病，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫などでは，疾患そのものや治療法により免疫不全の種類や程度が異なる。免疫不全は①好中球減少・機能低下，②細胞性免疫不全，③液性免疫不全，④皮膚・粘膜バリアの破綻の4つに大別され，それぞれ主に注意すべき病原体が異なる（表1）。そのため，患者ごとに免疫不全の状態を評価し，それに応じた予防および治療を行うことが肝要である。

好中球減少・機能低下時には細菌および真菌感染症のリスクが増大する。このため，高度の好中球減少が長期間（7日間以上）続くと予想される場合にはフルオロキノロンおよび抗真菌薬による感染予防を行うことが推奨される（CQ 1-2）。また，好中球回復を促進するためにリンパ系腫瘍の場合は G-CSF の投与が行われるが，AML においても重症感染症合併時やそのリスクが高い場合など，G-CSF の投与が有用と考えられる場合には G-CSF の投与を考慮する（CQ 6）。

細胞性免疫不全では，リンパ球数（特に T 細胞数）のモニターが重要であり，ニューモシスチス肺炎やその他の真菌，ウイルスや抗酸菌などの病原体による感染症に注意する必要がある。

ある。原疾患や治療薬の種類など免疫不全のリスクに応じてこれらの病原体に対する予防薬の投与を行う（CQ 1-5）。

液性免疫不全では  $\gamma$  グロブリン量のモニターが重要であり、莢膜菌を含む細菌感染症に気をつける必要がある。液性免疫不全をきたす疾患では治療中に細胞性免疫も障害されることが多いため、症例に応じて適宜ニューモシスチス肺炎予防薬や抗ウイルス薬の予防投与、免疫グロブリンの補充を併用する（CQ 1-5, 7）。

化学療法時は、薬剤による粘膜障害や血管内留置カテーテルによって皮膚、粘膜バリアの破綻が発生し、皮膚や腸管内に常在する病原体の侵入リスクが増大する。このため、このようなリスクの高い患者においては、適切なカテーテル管理や局所病変の管理を行い、皮膚や粘膜破綻部位からの病原菌の侵入を防ぐために予防的抗菌薬の投与を検討する。

表1 免疫不全の種類と注意すべき病原体

免疫不全の種類	主な評価項目	主な原因	注意すべき主な病原体
好中球減少・機能低下	好中球数	化学療法後の骨髄抑制 Bcl-2 阻害薬 MDS	細菌 真菌
細胞性免疫不全	リンパ球数 (特に T 細胞数)	リンパ系腫瘍 副腎皮質ステロイド 免疫抑制薬 プリンアナログ ペンダムスチン 二重特異性抗体 慢性 GVHD	ニューモシスチス 真菌 単純ヘルペス 带状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス EB ウイルス 結核・非結核性 抗酸菌
液性免疫不全	$\gamma$ グロブリン定量	多発性骨髄腫 慢性リンパ性白血病 抗 CD20 抗体薬 二重特異性抗体 CAR-T 療法	莢膜を有する菌（肺炎球菌・インフルエンザ菌・髄膜炎菌など）、 エンテロウイルス、 HBV（再活性化）
皮膚粘膜バリアの破綻	皮膚粘膜観察 カテーテル刺入部観察	化学療法による粘膜障害 血管内留置カテーテル	皮膚常在菌 腸内細菌 カンジダ属菌 単純ヘルペス

## 2. 造血器腫瘍治療中の環境予防策

造血器腫瘍患者に対する感染対策の基本は標準予防策である。標準予防策とは、すべての人の血液、汗以外の体液、分泌物、創傷、粘膜には感染性があるとみなし、それに即した感染予防を行うことである。患者のケアに関わるすべての医療スタッフがこれを熟知する必要

がある。標準予防策の基本は手指消毒である。速乾性アルコール製剤を、患者との接触前・接触後・清潔操作前・手袋除去後・環境接触後の5場面でワンプッシュ（十分量）使用する。肉眼的に汚染が認められる場合や、クロストリディオイデス・ディフィシレ（*Clostridioides difficile*）のような芽胞菌やノロウイルスなどの感染症患者に触れた場合は、石鹸と流水による手洗いをを行う。水で濡れた手に速乾性アルコール製剤を使用するとアルコール濃度が薄まり、殺菌効果が低下するため注意が必要である。

湿性生体物質に触れる可能性がある場合は手袋を着用し、病室など患者ケア区域から出る際には外して手指衛生を行う。また、湿性生体物質が飛散する恐れがある場合は手袋に加えて防水性ガウンを着用し、フェイスシールドの使用も検討する。

造血器腫瘍患者では、空気中のアスペルギルスなど糸状菌の胞子を吸入すると重篤な真菌感染症を発症する。急性白血病の治療中など好中球減少が長期にわたる患者では、防護環境（いわゆる無菌治療室）で治療を行うことで真菌感染症の発症リスクを減らせることが知られている<sup>1)</sup>。多発性骨髄腫や悪性リンパ腫の治療中では防護環境の有用性は明らかとなっていないが、化学療法の内容や患者の造血機能によっては重度の好中球減少が生じる場合がある。その場合は防護環境での治療も検討される（保険上、無菌治療室管理加算の対象疾患は、急性白血病、骨髄異形成症候群、等）。防護環境では流入空気が HEPA フィルターでろ過され、一方向の層流・陽圧空調・1 時間あたり 12 回以上の換気などの条件を満たすことが望ましい。本邦の無菌治療室管理加算における空気清浄度の要件は、加算 I で ISO クラス 7 以上（NASA クラス 10,000 以下）、加算 II で ISO クラス 6 以上（NASA クラス 1,000 以下）である。病院の建設・改築・解体などの工事ではアスペルギルス感染症のアウトブレイクが起こりやすいことが知られており、患者収容中は作業者に粉塵の遮断や拡散防止を徹底させる必要がある。

食事に関しては、食品衛生法により病院給食で HACCP（Hazard Analysis Critical Control Point）に沿った衛生管理が義務付けられており、入院治療中に厳格な加熱食を提供する必要はない。生野菜や果物も流水で十分に洗浄すれば摂取可能である<sup>2)</sup>。ただし、特に外来化学療法通院中は食肉類・魚介類・卵の生食および加熱不十分な摂取は病原微生物汚染のリスクがあるため禁止する（卵は黄身が流れ出るような状態であれば不可）。また、食品の衛生管理が不明な露店などでの購入した食品や殺菌していない乳酸菌飲料やチーズなどの乳製品、低温殺菌乳製品、納豆、ドライフルーツも同様に汚染リスクがあるため、好中球減少期などにはできるかぎり避ける。これらの食事制限の解除に関しては個々の免疫状態により医師の判断が原則となる。CDC、EBMT、IDSA などの合同ガイドラインでは、同種移植の場合はすべての免疫抑制薬を中止するまで、自家移植では移植後 3 ヶ月間まで食事制限の継続を推奨している<sup>3)</sup>。

入院患者における呼吸器ウイルス感染症の罹患は予後の悪化につながることから、病棟内での水平伝播を確実に防止する必要がある。呼吸器ウイルス感染と診断された患者に対しては、接触予防策および飛沫予防策を徹底して実施する。また、感冒様症状を呈する職員および面会者については、入棟を制限し、病棟内へのウイルス持ち込みを防止する。

### 3. 感染症発症時（発熱時）の対応

発熱など感染症の発症が考えられる場合には、治療方針の決定のために原因病原体の同定と感染巣の検索を行う。造血器腫瘍治療患者において最も高頻度に経験される感染症関連事象は発熱性好中球減少症（febrile neutropenia: FN）であり、発熱は抗菌薬の投与や好中球数の回復に伴って改善することが多いことから、多くの場合は感染症が原因であると考えられている。

FN では抗菌薬の投与前に2セット以上の血液培養検査を行うのが原則である。血液以外の検体培養は特定の感染巣が疑われる場合には必ず施行し、喀痰、尿、分泌物、髄液などを採取する。また、単純X線写真撮影やCT撮影も部位に応じて施行するのが有用である。

深在性真菌症は組織検体や血液培養での真菌の分離もしくは病理組織所見にて診断するが、確定診断が下されることは比較的稀であり、通常は原疾患、治療、好中球数などの患者背景と臨床症状に加えて血清学的検査や画像検査で推定診断される。カンジダ症の診断では、血液培養の他、 $\beta$ D グルカン測定が診断に有用である。アスペルギルス症はアスペルギルス抗原（ガラクトマンナン）の測定や、頭部～副鼻腔～胸部CT画像検査などを用いて臨床的に診断することが多い。その他、ウイルス感染が疑われる場合は、ウイルス特異的な抗原検査、PCR検査、抗体検査などを組み合わせて原因ウイルスの同定を行う。

一般的に感染症発症時は同定された起炎菌に対して有効な抗菌薬を投与するのが原則であるが、起炎菌の同定には一定の時間を要し、また起炎菌が同定できない場合も多い。このため、免疫不全状態にあり早期の治療導入が不可欠な造血器腫瘍患者のFNにおいては、必要な検体採取を行った後に速やかに広域抗菌薬や抗真菌薬、臨床診断に応じて抗ウイルス薬の投与を行う。なお、FNが重症化するリスク評価法として、Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system（MASCCスコア）が提唱されている（表2）<sup>4)</sup>。本スコアはシステマティックレビューを行った結果、臨床症状や血圧低下など重症化に関与する7つの項目を抽出してスコア化したものである。FNの治療は入院管理で行うのが基本であるが、医療リソースの不足など様々な事情で入院治療が困難な場合があり得る。MASCCスコアは比較的低リスクのFN症例を抽出することを目的に作成されたものであり、嚴重な外来管理とする候補患者を選択する一つのツールになることが期待されるが、実際には低リスク症例でも10%程度の重症化が報告されているため、実際の診療では本スコアに加えて、免疫不全の程度、FNの既往、好中球減少の持続期間、臓器障害や粘膜障害の程度などや、患者の病院へのアクセス、同居者の有無なども加味して、総合的に判断することが妥当と考えられる。

表2 Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system（MASCCスコア）

項目	スコア
臨床症状	
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
発熱時に外来で管理を行う	3
60歳未満である（ただし16歳未満には適用しない）	2

21点以上：低リスク

20点以下：高リスク

#### 4. 感染症以外の化学療法関連の支持療法

感染症以外の化学療法の副作用には悪心・嘔吐、口内炎、味覚障害、腫瘍崩壊症候群、貧血、血小板減少などがある。なかでも悪心・嘔吐は患者が訴える代表的な苦痛である。制吐薬（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK1受容体拮抗薬、デキサメサゾン、オランザピンなど）の併用投与により悪心・嘔吐はコントロールが可能であり、患者のQOL向上と治療継続に寄与する。また化学療法中は口腔粘膜炎や皮膚障害が生じやすいため、口腔ケアや保湿、鎮痛薬の適切な使用で症状を最小限に抑えることも重要である。さらに好中球減少期にはG-CSF投与を検討する。G-CSF投与により好中球減少期間の短縮とQOL改善が期待できることが示されており、高齢者やフレイル患者では積極的に考慮される。血小板減少や重度の貧血に対しては輸血療法が有用である。骨髄異形成症候群ではエリスロポエチン製剤やルスパテルセプトなどによる赤血球増加療法も一部の患者に一部の患者に有効である。赤血球輸血依存例には鉄過剰による臓器障害を抑えるため鉄キレート療法も検討される。さらに疼痛管理や不眠・不安に対する対症療法も補助的に行われる。また、化学療法や造血細胞移植は生殖機能に影響を及ぼす可能性があるため、妊孕性温存を含む生殖機能への配慮について患者に適切な情報提供を行い、必要に応じて生殖医療専門医と連携することも重要である。これらの対策により化学療法の副作用は軽減され、患者は身体的・精神的負担の少ない状態で治療を受けられるようになる。

#### 5. 精神心理的サポート

造血器腫瘍患者は長期にわたる身体的に負担の大きい治療を要することが多く、不安や抑うつ、社会的孤立感などの心理的負担が増大する。これらの苦痛を軽減し、患者や家族の治療意欲やQOLを支える精神心理的サポートは支持療法の重要な役割である。具体的には、医療ソーシャルワーカーや臨床心理士による積極的なカウンセリング、ピアサポートグループの活用、緩和ケアチームとの連携などが挙げられる。緩和ケアでは疼痛や倦怠感など身体症状だけでなく精神的ケアも重視し、患者の全人的支援を行う。患者や家族との十分なコミュニケーションを通じて、医師・看護師・薬剤師・管理栄養士・理学療法士・臨床心理士・ソーシャルワーカーといった多職種が協働し、患者一人ひとりの苦痛や希望に即したケアプランを作成することが望まれる。

## 参考文献

- 1) Hahn T, et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(9):525-31.
- 2) Gardner A, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5684-8.
- 3) Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.
- 4) Klastersky J, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.

## CQ1 急性骨髄性白血病の治療中に抗微生物薬の予防投与は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－1 急性骨髄性白血病の治療中に高度好中球減少が長期間続くと予想される場合はフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
推奨グレード：カテゴリ－1 急性骨髄性白血病の治療中に高度な好中球減少が長期間続くと予想される場合は抗真菌薬の予防投与が推奨される。
推奨グレード：カテゴリ－2B 急性骨髄性白血病の治療中の抗ヘルペス予防薬、抗ニューモシスチス肺炎予防薬投与は症例ごとに検討する。

### 解説

AMLの化学療法施行中は、レジメンや治療時期などによる程度の差こそあれ、高度の好中球減少をきたし、感染症発症リスクが高まる。

急性白血病の寛解導入療法など、高度好中球減少患者を対象としたRCTやメタアナリシスで、フルオロキノロンの予防投与は、発熱頻度、血流感染症頻度、感染症関連死亡、全死亡などの指標を減少させることが示されている<sup>1-3)</sup>。長期間の高度好中球減少とは、IDSA/ASCOガイドライン<sup>4)</sup>、本邦の発熱性好中球減少症診療ガイドライン<sup>5)</sup>とも、好中球数100未満が7日を超える場合と定義されている。これはAMLの標準的寛解導入療法時に相当する。一方、フルオロキノロン予防投与により、*E. coli*や*P. aeruginosa*などの耐性化が進むことが報告されており<sup>2)</sup>、ESMOでは、IDSA/ASCO<sup>4)</sup>、NCCNのガイドラインなどとは異なり、一律のフルオロキノロン予防投与を推奨していない<sup>6)</sup>。厚生労働省の感染対策サーベイランスによれば、2024年に国内で分離された*E. coli*の38.1%、*P. aeruginosa*の7.2%はレボフロキサシンに耐性であった。これら主要菌の耐性率は最近10年間で増加は見られていない<sup>7)</sup>。本邦疫学調査の結果を踏まえ、現時点では高度好中球減少が長期間続くと予想される場合には、好中球が回復するまでフルオロキノロンの予防投与は推奨される(保険適用外)。逆に好中球数が500/ $\mu$ Lを下回らないもしくは短期間の場合には予防投与を行わないことが推奨される<sup>8)</sup>。各施設とも定期的なサーベイランスを行い耐性菌の動向には注意を払う必要がある。

急性白血病の寛解導入療法中など、侵襲性真菌症の発症率の高い患者群は、抗真菌薬予防投与により、真菌症関連死亡率は低下する<sup>9-11)</sup>。豊富なエビデンスを持つのはアゾール系抗真菌薬のフルコナゾール、ポサコナゾールである。ポサコナゾールは、糸状菌にも抗真菌活性を持つ薬剤であり、その予防内服はAMLの寛解導入療法患者を対象とした試験でフルコナゾールやイトラコナゾールと比較して侵襲性真菌症の発症率で優れていたが<sup>12)</sup>、薬剤費が高いことは難点である。防護環境下で治療され、糸状菌感染リスクが低い場合はフルコナゾールの予防内服も許容される(保険適用外)。アゾール系抗真菌薬はCYP阻害作用を有するため、ベネトクラクスやFLT3阻害薬などCYPを介して代謝される薬剤の血中濃度を上昇させ

る。それら CYP 基質薬投与中は、CYP 阻害作用の強弱に合わせて添付文書等に沿って CYP 基質薬の減量を行う必要がある。適切な用量調整を行えば、有効性に大きな差はないことが示されている。また、キャンディン系抗真菌薬（移植時以外は保険適用外）を用いることも考えられる。抗真菌薬予防投与は、長期間高度好中球減少が続くと予想される場合に推奨される。

AML 治療中には単純ヘルペス(HSV)や帯状疱疹ウイルス(VZV)再活性化が起こることがある。HSV 既感染例の再活性化は、予防投与が行われない場合に 40~80%で発症するとされるが、アシクロビルの予防投与を行うことにより 5%未満に抑制される<sup>13-16)</sup>。NCCN や IDSA/ASCO など国際的ガイドラインではいずれも白血病患者にはヘルペスウイルスに対する予防投与を推奨している<sup>4)</sup>。本邦の発熱性好中球減少症診療ガイドラインでは、エビデンスの限界や保険適用上の制約から、一律の投与は推奨していないが、好中球やリンパ球減少の程度と期間などを考慮し、総合的に判断する必要があるとも述べられている<sup>5)</sup>。アシクロビルは、比較的安価で副作用が少ない薬剤であり、患者の苦痛軽減の観点からも、粘膜障害や口唇ヘルペスの既往があるような患者には、症例ごとに予防投与を検討する（保険適用外）。AML 治療中はニューモシスチス肺炎を発症する場合があるが<sup>17,18)</sup>、標準的予防薬である ST 合剤は、過敏反応や腎障害、骨髄抑制などの有害事象もあり、その投与は症例ごとに検討する（保険適用外）。

## 参考文献

- 1) Gafter-Gvili A, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD004386.(A2)
- 2) Bucaneve G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-87. (B3)
- 3) Mikulska M, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37. (B3)
- 4) Taplitz RA, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(30):3043-54. (ガイドライン)
- 5) 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症診療ガイドライン改訂第 3 版. 2024. pp68-70. 南江堂 (ガイドライン)
- 6) Klastersky J, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v111-8. (ガイドライン)
- 7) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：(全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門 <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html> [accessed 2025 October 12] (レビュー)

- 8) Cullen M, et al. Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353(10):988-98. (A3)
- 9) Kanda Y, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-25. (A2)
- 10) Bow EJ, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. A meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer.* 2002;94:3230-46. (A2)
- 11) Robenshtok E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5471-89. (A2)
- 12) Cornely OA, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 348-59.(A3)
- 13) Saral R, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99: 773-6.(A3)
- 14) Hann IM, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomized double blind trial. *Br Med J* 1983; 287: 384-8. (A3)
- 15) Bergmann OJ, et al: Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 1995; 310: 1169-72. (A3)
- 16) Yahav D, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:3131-48.(A2)
- 17) Paterno G, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with previously untreated acute myeloid leukaemia. *Mycoses.* 2022;65(2):233-8.(C3)
- 18) Chang H, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with acute myeloid leukaemia. *Intern Med J.* 2018;48(1):81-3. (C3)

## CQ2 急性リンパ性白血病の治療中に抗微生物薬の予防投与は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－1

急性リンパ性白血病の治療中に高度な好中球減少が長期間続くと予想される場合はフルオロキノロンの予防投与が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ－1

急性リンパ性白血病の治療中に高度な好中球減少が長期間続くと予想される場合は抗真菌薬の予防投与が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ－2 A

急性リンパ性白血病の治療中の抗ヘルペス予防薬、抗ニューモシスチス肺炎予防薬投与は推奨される。

### 解説

ALLの化学療法施行中は感染症発症リスクが高まる。レジメンの種類や治療時期などにより好中球減少をきたすほか、副腎皮質ステロイド投与、リンパ球に毒性の強い薬剤の投与などにより細胞性免疫も低下する。

急性白血病の寛解導入療法など、高度好中球減少患者を対象としたRCTやメタアナリシスで、フルオロキノロンの予防投与は、発熱頻度、血流感染症頻度、感染症関連死亡、全死亡などの指標を減少させることが示されており<sup>1-3)</sup>、ALLでも高度好中球減少が長期間続くと予想される場合には、好中球が回復するまでの期間、フルオロキノロンの予防投与が推奨される。

真菌症対策として、急性白血病の寛解導入療法中など、侵襲性真菌症の発症率の高い患者群は、抗真菌薬予防投与により、真菌症関連死亡率は低下する<sup>4-6)</sup>。ALLでも骨髄抑制の強い治療を施行する場合は、侵襲性真菌症発症のリスクは高く、抗真菌薬予防投与が必要となる。アゾール系抗真菌薬はCYP阻害作用を有するため、ビンクリスチン<sup>7)</sup>やシクロフォスファミド<sup>8)</sup>などCYPを介して代謝される薬剤の血中濃度を上昇させる。それらCYP基質薬による治療中に抗真菌薬投与を行う必要がある場合は、CYP阻害活性の強いアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ポサコナゾール、など）は適宜休薬するか、あるいは投与を避けて、キャンディン系（移植時以外は保険適用外）もしくはCYP阻害作用の比較的弱いアゾール系（フルコナゾール：保険適用外）を用いる。ALLでの抗真菌薬予防投与は高度好中球減少が続くと予想される場合に限り、その期間は好中球回復までが原則である。

ALLの治療中は細胞性免疫が低下するため、単純ヘルペス(HSV)、帯状疱疹ウイルス(VZV)ともに再活性化のリスクが高くなる。AMLの項にもある通り、急性白血病治療中の患者に対して、HSV感染症予防の有用性を検討したRCTやメタアナリシスは複数あり、いずれも、アシクロビルの投与によりHSVの再活性化は抑制され、有害事象の発現頻度はアシクロビル群とプラセボ群で同等であった<sup>9,10)</sup>。NCCNやIDSA/ASCOなど国際的ガイドラインではいずれも白血病患者にはヘルペスウイルスに対する予防投与を推奨している<sup>11)</sup>。ALLで

は AML 以上にヘルペスウイルスの再活性化リスクは高く、ACV の予防投与は一般的に推奨される（保険適用外）。

再発・難治 ALL に対して使用されるブリナツモマブは、患者の細胞傷害性 T 細胞により標的 B 細胞を傷害する免疫療法剤である。第 III 相試験では、ブリナツモマブ群で口唇ヘルペスが 6% に発症しており<sup>12)</sup>、ブリナツモマブ投与中の ACV 予防投与は推奨される（保険適用外）。

ALL 治療中は、CMV 再活性化がしばしば認められるが、無症候性で自然軽快する例が多く、臓器障害を発症しても CMV 治療により重篤化することは少ない<sup>13)</sup>。そのため、造血幹細胞移植の際に用いるような抗 CMV 予防は一律には推奨されない。

ALL 治療中はニューモシスチス肺炎(PJP)の合併もみられる。ALL では予防内服を行わない場合の PJP 発症率は 21%<sup>14)</sup>、ATL では 16.6%<sup>15)</sup>であり、標準的予防薬である ST 合剤の投与は推奨される（保険適用外）。

## 参考文献

- 1) Gafter-Gvili A, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD004386. (A2)
- 2) Bucaneve G, et al: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-87. (B1)
- 3) Mikulska M, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37. (C1)
- 4) Kanda Y, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-25.(A2)
- 5) Bow EJ, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. A meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer.* 2002;94:3230-46. (A2)
- 6) Robenshtok E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5471-89. (A2)
- 7) Moriyama B, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses.* 2012;55(4):290-7. (C3)
- 8) Marr KA, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood.* 2004; 103(4):1557-9. (B3)
- 9) Saral R, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99: 773-6. (B3)

- 10) Hann IM, et al: Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomized double blind trial. Br Med J 1983; 287: 384-8. (B3)
- 11) Taplitz RA, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO/IDSA guideline update. J Clin Oncol. 2018; 36(30): 3043-54. (ガイドライン)
- 12) Kantarjian, H, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2017, 376, 836–47.(A1)
- 13) Şen S, et al. Is Monitoring of Cytomegalovirus Disease Required in Nontransplant Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia? J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(7):e935-40.(C3)
- 14) Hughes WT, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1977;297(26):1419-26. (B1)
- 15) Maeda T, et al. Quantification of the effect of chemotherapy and steroids on risk of Pneumocystis jiroveci among hospitalized patients with adult T-cell leukaemia. Br J Haematol 2015; 168: 501-6.(C3)

### CQ3 悪性リンパ腫の治療中に抗微生物薬の予防投与は勧められるか

<p>推奨グレード：カテゴリ-2A</p> <p>悪性リンパ腫の治療中の抗菌薬予防投与は症例ごとに検討する。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2A</p> <p>ベンダムスチン使用時には抗ヘルペス予防薬投与が推奨される。（原則として保険審査上認められる）。</p>
<p>推奨グレード：</p> <p>カテゴリ-2A（プリンアナログ，副腎皮質ステロイド [プレドニゾン換算 20 mg/日 4 週間以上])</p> <p>カテゴリ-2B（リツキシマブ）</p> <p>これらの薬剤使用時には抗ニューモシスチス肺炎 予防薬投与が推奨される。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2B</p> <p>B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する CAR-T 細胞療法時は，抗ヘルペス予防薬投与および抗.PJP 予防薬投与が推奨される。（保険適用外）</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2B</p> <p>B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する二重特異性抗体製剤での治療時は，抗ヘルペス予防薬投与および抗 PJP 予防薬投与が推奨される。（保険適用外）</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-1</p> <p>悪性リンパ腫治療前に全例で B 型肝炎のスクリーニングを行うことが推奨される。</p>

#### 解説

好中球数  $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態が 7 日以上持続すると予測される患者では，フルオロキノロン予防投与により発熱性エピソードおよび感染症の発症率低下することが報告されている<sup>1)</sup>。また，70 歳以上の DLBCL 患者に対する R-CHOP 療法中のフルオロキノロン予防投与は感染症関連入院の減少が認められている<sup>2)</sup>。一方で，死亡率低下に関しては明確な結論は得られていない<sup>3,4)</sup>。フルオロキノロン系抗菌薬の使用に伴う副作用や耐性菌増加の懸念もあるため<sup>5)</sup>，利点と欠点を評価し，個別に適応を検討することが推奨される。（フルオロキノロン予防投与は保険適用外）

PJP に対する予防投与はリツキシマブ併用化学療法で効果が示されており<sup>6,7)</sup>，日本臨床腫瘍学会のガイドラインでは予防投与を推奨している<sup>8)</sup>。一方，米国では PJP 発症率が 3.5%を超えるレジメンでの予防投与を推奨しており<sup>9)</sup>，プリンアナログや一定量以上の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 20 mg/日を 4 週間以上）投与中などが含まれるが，リツキシマブ併用化学療法では予防を推奨していない。欧州のガイドラインでは R-CHOP14 や BEACOPP 療法への予防投与は optional としている<sup>10)</sup>。PJP 予防に用いる薬剤としては ST 合剤が推奨され，副作用などで投与困難な場合は，アトバコン内服もしくはペンタミジン吸入が代替方法となる（ST 合剤の予防投与，ペンタミジン吸入は保険適用外）。

ベンダムスチンやプリンアナログ製剤投与後はリンパ球減少が遷延することが知られており、単純ヘルペスウイルス感染症（HSV）や帯状疱疹発症（VZV）の発症が多い<sup>11,12)</sup>。CD4が200/mm<sup>3</sup>を超えるまで半年～数年を要するため、それまでの間は抗ヘルペス予防薬の投与が推奨される<sup>8)</sup>。ベンダムスチンの他、抗CD20抗体維持療法や大量ステロイド投与時もハイリスクとするガイドラインもある<sup>13)</sup>。

B細胞性リンパ腫に対するCAR-T療法に関する15研究のメタ解析では、Grade3以上の感染症の発生率は16%、感染症関連死亡は4%と報告されている<sup>14)</sup>。びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）に対するアキシカブタゲンシロルユーセルの2試験（計31例）では、多くに抗ウイルス薬（22例）およびPJP予防（13例）が実施されたが、非予防例で帯状疱疹5例、PJP1例を認めた<sup>15)</sup>。また、アキシカブタゲンシロルユーセルまたはチサゲンレクルユーセル投与60例の検討では、全例に抗ウイルス薬、55例にPJP予防が行われたものの、帯状疱疹2例と、ペンタミジン中止4か月後のPJP1例が報告された<sup>16)</sup>。このためCAR-T細胞輸注後はHSV/VZVおよびPJP予防が推奨される<sup>17)</sup>。治療開始前のCMV抗体陽性患者のみがCMVモニタリング対象とされ、特にGrade3-4のCRS、3日以上ステロイド投与、持続的なリンパ球減少(<200/mm<sup>3</sup>)、2種類以上の免疫抑制療法投与といったCMV再活性化の高リスクを有する患者ではCAR-T細胞輸注後2週から6週の期間のCMVモニタリングを推奨する意見がある<sup>18)</sup>。

B細胞性リンパ腫に対する二重特異性抗体治療はCAR-T細胞療法と同等以上の感染症リスクがあり<sup>14)</sup>、非再発死亡の7割以上を感染症が占める<sup>19)</sup>。27研究のメタ解析ではGrade3以上の感染症合併割合が20%（原因判明133例のうちHSV/VZVが9例、サイトメガロウイルス[CMV]2例、PJP1例）、致死性感染症が3%（原因判明42例中COVID-19が29例以上、CMV1例、PJP3例）と報告されている<sup>20)</sup>。実臨床上のデータは限られるもののPJPおよびHSV/VZV予防が推奨され、CD4が200/mm<sup>3</sup>を超えるまでの予防継続を推奨する意見がある<sup>21-23)</sup>。主に多発性骨髄腫の研究を引用した推奨ではあるが、治療前のCMV抗体陽性者におけるCMVモニタリングを推奨する意見もある<sup>24)</sup>。2024年10月までの29研究のメタ解析でも非ホジキンリンパ腫における二重特異性抗体治療後感染症死亡68例のうち33例をCOVID-19が占め、COVID-19予防の重要性を示す<sup>19)</sup>。

HBVに関しては、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のスクリーニングを行い、陽性例ではHBV-DNAを確認し、HBV-DNAのモニタリングや核酸アナログの予防投与を検討する<sup>8,25)</sup>。

## 参考文献

- 1) Bucaneve G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England journal of medicine* 2005; 353(10); 977-87. (B3)
- 2) Eyre TA, et al. Infection-related morbidity and mortality among older patients with DLBCL treated with full- or attenuated-dose R-CHOP. *Blood Adv* 2021; 5(8); 2229-36. (C3)
- 3) Gafter-Gvili A, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1; CD004386. (B4)
- 4) Mikulska M, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with

- neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *The Journal of infection* 2018; 76(1); 20-37. (D)
- 5) Sallah YH, et al. Antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies: a scoping review. *Lancet Oncol* 2025; 26(5); e242-e52. (レビュー)
  - 6) Jiang X, et al. Prophylaxis and Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(4); e0122171. (C1)
  - 7) Wei KC, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-uninfected, rituximab treated non-Hodgkin lymphoma patients. *Sci Rep* 2018; 8(1); 8321. (C3)
  - 8) 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン：がん薬物療法時の感染対策. 改訂第3版 ed: 南江堂; 2024. (ガイドライン)
  - 9) Taplitz RA, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(30); 3043-54. (ガイドライン)
  - 10) Maertens J, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9); 2397-404. (ガイドライン)
  - 11) Ohmachi K, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(17); 2103-9. (C1)
  - 12) Manos K, et al. Infection risk and antimicrobial prophylaxis in bendamustine-treated patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: An Australasian Lymphoma Alliance study. *Br J Haematol* 2024; 205(1); 146-57. (C3)
  - 13) Henze L, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* 2022; 101(3); 491-511. (ガイドライン)
  - 14) van Besien HJ, et al. Comparative Infection Risk in CAR T vs Bispecific Antibodies in B cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Adv* 2025. (A2)
  - 15) Strati P, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106(10); 2667-2672.(B3)
  - 16) Wudhikarn K, et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2020; 10(8); 79.(C3)
  - 17) Shahid Z, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor

- T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(10); 955-969.(ガイドライン)
- 18) Ljungman P, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(8); e451-e462. (ガイドライン)
  - 19) Tix T, et al. Non-relapse mortality with bispecific antibodies: A systematic review and meta-analysis in lymphoma and multiple myeloma. *Mol Ther* 2025; 33(7); 3163-76. (レビュー)
  - 20) Reynolds GK, et al. Infections in patients with lymphoma treated with bispecific antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2024; 8(13); 3555-9. (レビュー)
  - 21) Crombie JL, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143(16); 1565-75. (ガイドライン)
  - 22) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 1.2025. June 20, 2025 2025. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf). (ガイドライン)
  - 23) Chaganti S, et al. Clinical management of bispecific antibody therapy for lymphoma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2025; 207(4); 1227-41. (ガイドライン)
  - 24) Ljungman P, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(8); e451-e62. (ガイドライン)
  - 25) 肝炎診療ガイドライン作成委員. B 型肝炎治療ガイドライン. 2022 年 6 月 2022. [https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b.html](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html). (ガイドライン)

CQ4 慢性リンパ性白血病（CLL）の治療中に抗微生物薬の予防投与は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

プリンアナログ，ベンダムスチン治療中は，抗ヘルペス予防薬，抗ニューモシスチス肺炎（PJP）予防薬の投与を推奨する。

推奨グレード：カテゴリー2B

BTK 阻害薬投与中の抗ヘルペス予防薬，抗 PJP 予防薬は症例ごとに検討する。

### 解説

CLL での免疫不全は，病期，治療内容によって大きく異なる。抗微生物薬の予防投与に関しては，高レベルのエビデンスがなく，推奨は主に臨床試験での運用，後方視的データ，エキスパートオピニオンに基づく。

CLL による免疫不全は液性免疫不全が特徴であるが，フルダラビンなどのプリンアナログやベンダムスチン，アレムツズマブを用いた場合には細胞性免疫不全がみられ，単純ヘルペスウイルス（HSV），水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）やニューモシスチス肺炎（PJP）の発症リスクが高まる<sup>1-5)</sup>。このため，これら薬剤による治療中（FCR 療法，BR 療法，FR 療法など）は抗ヘルペス予防薬，抗 PJP 予防薬を推奨する。PJP 予防薬剤としては ST 合剤が推奨され，副作用などで投与困難な場合は，アトバコン内服もしくはペンタミジン吸入が代替方法となる（ST 合剤，ペンタミジン吸入は保険適用外）。アレムツズマブ投与中はサイトメガロウイルス再活性化のリスクも高いためモニタリングが必要である<sup>5,6)</sup>。

BTK 阻害薬投与中の感染症リスクは再発難治例と未治療例で異なる。再発難治例に対してイブルチニブを投与した RESONATE 試験<sup>7)</sup>、未治療例を対象とした RESONATE-2 試験では<sup>8)</sup>、いずれも抗微生物薬の予防投与は施設裁量で行われた。イブルチニブの投与中に帯状疱疹や口腔 HSV 感染症を数%ずつ認め，HSV/VZV 感染症を含む日和見感染は再発難治例で多くみられた<sup>9)</sup>。未治療 CLL に対するイブルチニブとリツキシマブ併用（国内未承認）と FCR 療法を比較した FLAIR 試験では，両群とも PJP 予防が推奨され，PJP の発症は両群ともに 1%未満であった<sup>10)</sup>。

CLL におけるイブルチニブの有効性，安全性を検証した国内多施設共同の実態調査（n=234）では，HSV/VZV，真菌，PJP に対する予防投与はそれぞれ 32.5%，8.9%，41.8%で行われた<sup>11)</sup>。それぞれの感染症が 2.5%，2.1%，0.8%で発症し，発症症例はいずれも予防投与を受けていなかった。

これらの結果から，BTK 阻害薬投与中の抗ヘルペス予防薬や抗 PJP 予防薬は症例ごとに検討する。特に再発難治例，ステロイドや他のリスク因子を有する場合には予防投与を推奨する。再発難治性 CLL に対するイブルチニブ投与中に発症した侵襲性アスペルギルス症をはじめとする真菌感染症のケースシリーズが報告されている<sup>12)</sup>。後方視的研究でのイブルチニブ治療時の真菌感染症発症率は 2-4%程度とされ<sup>13-15)</sup>，一律の抗真菌薬の予防等は推奨しないものの，3 ライン以上の濃厚な前治療歴，ステロイドや化学療法の併用など，他のリスク因子

を有する場合には予防投与を症例ごとに検討する。

ベネトクラクスは、日和見感染症の発症リスクとの明らかな関連を示す報告はないが<sup>16)</sup>、他のリスク因子をふまえて抗微生物薬の予防投与を検討する。

## 参考文献

- 1) Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995; 49(2): 135-42. (C3)
- 2) Fung M, Jacobsen E, Freedman A, et al. Increased Risk of Infectious Complications in Older Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Exposed to Bendamustine. *Clin Infect Dis* 2018. (C3)
- 3) Manos K, Churilov L, Grigg A, et al. Infection risk and antimicrobial prophylaxis in bendamustine-treated patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: An Australasian Lymphoma Alliance study. *Br J Haematol* 2024; 205(1): 146-57. (C3)
- 4) Shotton R, Broadbent R, Alchawaf A, et al. Safety of bendamustine for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a UK real-world experience. *Blood Adv* 2024; 8(4): 878-88. (C3)
- 5) Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, et al. Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4500-6. (B4)
- 6) O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008; 111(4): 1816-9. (B3)
- 7) Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 213-23. (B1)
- 8) Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25): 2425-37. (B1)
- 9) Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Adv* 2019; 3(12): 1799-807. (C3)
- 10) Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(5): 535-52. (B1)
- 11) Muta T, Masamoto Y, Yamamoto G, et al. Real-world effectiveness and safety of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in Japan: the Orbit study. *Int J Hematol* 2025; 121(2): 161-73. (C1)

- 12) Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018; 131(17): 1955-9. (C3)
- 13) Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis* 2018; 67(5): 687-92. (C3)
- 14) Rogers KA, Mousa L, Zhao Q, et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. *Leukemia* 2019; 33(10): 2527-30. (C3)
- 15) Frei M, Aitken SL, Jain N, et al. Incidence and characterization of fungal infections in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(10): 2488-91. (C3)
- 16) Prosty C, Katergi K, Nguyen A, et al. Risk of infectious adverse events of venetoclax therapy for hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Blood Adv* 2024; 8(4): 857-66. (B3)

パブリックコメント用

CQ5 多発性骨髄腫の治療中に抗微生物薬の予防投与は勧められるか

<p>推奨グレード：カテゴリ-1</p> <p>未治療多発性骨髄腫に対する寛解導入療法開始後3カ月間は、特に高リスク症例においてフルオロキノロンのレボフロキサシン(LVFX)予防投与を考慮する。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2A</p> <p>プロテアソーム阻害薬の投与中は、抗ヘルペス予防薬投与を推奨する。（原則として保険審査上認められる）。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2B</p> <p>抗CD38抗体薬の投与中は抗ヘルペス予防薬投与を考慮する。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2B</p> <p>副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算20mg/日4週間以上）使用時や再発難治例には抗ニューモシスチス肺炎（PJP）予防薬を推奨する。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ-2B</p> <p>二重特異性抗体製剤投与中、CAR-T細胞療法後は、抗ヘルペス予防薬、抗PJP予防薬の投与を推奨する。</p>

解説

多発性骨髄腫（MM）では疾患活動性の高い治療開始時や救済療法中に感染症リスクが高い<sup>1)</sup>。原因の80%は細菌性で、ウイルス性（15%）、真菌性（5%）が次ぐ。血清β2MG高値、PS不良、Hb低値、LDH高値、低アルブミン血症、腎不全などがリスク因子となる<sup>1-3)</sup>。移植適応の未治療MMを対象とした大規模解析では、早期感染症および死亡のリスク因子として、血小板減少、ISS stage III、PS>1、高齢が同定された<sup>4)</sup>。液性免疫低下時は、莢膜被包菌による感染症のリスクが高いことから、CQ8で推奨されるワクチン（肺炎球菌等）に加えて、インフルエンザ菌b型ワクチンも一部の専門家から推奨されている<sup>2)</sup>。疾患活動性の高い状況と比較してMGUSやくすぶり型MMではワクチンへの反応性は高い。また、治療開始前に接種できなかった場合には、MMの治療奏功が得られた状態で、特にレナリドミド投与中にワクチンへの反応性が良好であることが報告されている。なお、帯状疱疹リコンビナントワクチン接種後も、免疫抑制期間には後述する抗ヘルペス予防薬の内服は必要である。

未治療MMに対してレボフロキサシン（LVFX）予防投与の有効性を検討した無作為化試験において、治療開始から3カ月間、LVFX予防投与を行った群はプラセボ群と比較して12週時点での発熱エピソードおよびOSが改善した<sup>5)</sup>。しかし1年OSは両群で差がなく、高リスク症例に限定して予防投与を考慮する方法も妥当と考えられる。

未治療MMを対象に、レナリドミド+低用量デキサメタゾン [40mg/日 (day 1, 8, 15, 22)] と高用量デキサメタゾン [40mg/日 (day 1-4, 9-12, 17-20)] を比較した第III相試験で、低用量デキサメタゾン群は感染症や血栓症のリスク低減がみられ、早期死亡が少なく、OSも優れていた<sup>6)</sup>。目安としてプレドニゾン換算20mg/日（デキサメタゾンで約3mg/日）以上

のステロイドを4週間以上投与する場合や再発難治例などでは抗ニューモシスチス肺炎（PJP）予防薬を推奨する<sup>7)</sup>。

移植非適応の未治療MMに対して、MP療法とMPB療法を比較した第Ⅲ相試験で、帯状疱疹の発症率はMPB群13%、MP群4%であったが、MPB群で抗ヘルペス予防を受けた症例では3%に抑制された<sup>8)</sup>。プロテアソーム阻害薬（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ）投与中は抗ヘルペス予防薬を推奨する。（保険審査上認められている）

抗CD38抗体（ダラツムマブ、イサツキシマブ）は、高度のリンパ球減少をきたすとともに、免疫調整薬などとの併用時に好中球減少をきたす<sup>2)</sup>。未治療MMを対象としたDLd療法、IsaKD療法のいずれのpivotal studyにおいても、抗CD38抗体併用群ではgrade 3-4の好中球減少および肺炎などの感染症が高頻度であった<sup>9,10)</sup>。メタアナリシスでも、抗CD38抗体群では感染症、重症感染症、肺炎、上気道感染のリスクが増加した<sup>11)</sup>。帯状疱疹のリスクは増加しなかったが、抗CD38抗体の臨床試験では抗ヘルペス予防薬が投与されており、その作用機序からも抗ヘルペス予防薬の投与を考慮する。

再発難治性MMを対象としたBCMA標的の二重特異性抗体製剤（BsAb）、エルラナタマブ第Ⅱ相試験では、感染症の発症率は69.9%と高率であった<sup>12)</sup>。6例でPJPを発症し、うち5例は予防投与を行っていなかった。テクリスタマブの第Ⅰ/Ⅱ相試験でも、好中球減少、感染症を高率に認めた<sup>13)</sup>。GPRC5D標的のBsAb、タルケタマブはBCMA標的BsAbと比べて重症感染症のリスクが低い可能性が示唆されている<sup>14-16)</sup>。BsAb投与中はCMV再活性化にも注意が必要である<sup>16,17)</sup>。専門家パネルは、BsAb投与中の抗ヘルペス予防薬、抗PJP予防薬や、IgG <400 mg/dL または重度・反復感染例でのガンマグロブリン補充、grade 3以上の好中球減少時のG-CSF投与（サイトカイン放出症候群のリスクのある時期は避ける）を推奨しているが、一律の抗真菌予防は推奨していない<sup>18)</sup>。再発難治性MMを対象としたBCMAを標的とするCAR-T細胞療法であるイデカブタゲンビクルユーセル（ide-cel）と標準治療レジメンを比較した第Ⅲ相試験において、全感染症や肺炎は両群で大きな差はみられないが、重症感染症はide-cel群で多い傾向がみられた<sup>19)</sup>。CAR-T細胞療法後は抗ヘルペスウイルス予防薬、抗PJP予防薬が推奨され、さらに、好中球減少や副腎皮質ステロイドの使用など、個々のリスク因子に応じて抗菌薬、抗真菌薬の予防投与も考慮する<sup>20)</sup>。加えて、特に高リスク例ではCMV再活性化のモニタリングも推奨される<sup>17)</sup>。

MM治療中の免疫グロブリン補充療法（IgRT）は低ガンマグロブリン血症（目安としてIgG <400mg/dL）を認め、かつ重症感染症または反復性感染症を発症した症例において推奨される<sup>2)</sup>。BsAbやCAR-T細胞療法施行例においては、感染症の既往がなくても低ガンマグロブリン血症のみでIgRTが推奨される（CQ7参照）。

## 参考文献

- 1) Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA, et al. A predictive model for risk of early grade  $\geq$  3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia* 2018; 32(6): 1404-13. (B3)

- 2) Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol* 2022; 9(2): e143-e61. (ガイドライン)
- 3) Encinas C, Hernandez-Rivas JA, Oriol A, et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 68. (B3)
- 4) Mai EK, Hielscher T, Bertsch U, et al. Predictors of early morbidity and mortality in newly diagnosed multiple myeloma: data from five randomized, controlled, phase III trials in 3700 patients. *Leukemia* 2024; 38(3): 640-7. (B2)
- 5) Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1760-72. (A1)
- 6) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29-37. (B3)
- 7) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9): 2397-404. (ガイドライン)
- 8) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906-17. (A1)
- 9) Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(22): 2104-15. (B1)
- 10) Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10292): 2361-71. (B1)
- 11) Vassilopoulos S, Vassilopoulos A, Kalligeros M, Shehadeh F, Mylonakis E. Cumulative Incidence and Relative Risk of Infection in Patients With Multiple Myeloma Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibody-Based Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(11): ofac574. (B2)
- 12) Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29(9): 2259-67. (B3)
- 13) Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495-505. (B3)
- 14) Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2232-44. (B3)
- 15) Schinke C, Rodriguez-Otero P, van de Donk N, et al. Infections and parameters of humoral immunity with talquetamab in relapsed/refractory multiple myeloma in MonumentAL-1.

Blood Adv 2025. (B3)

- 16) Cani L, Scott SA, Roberts D, et al. Infection risk in 158 patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with bispecific antibodies: a single-center experience. *Haematologica* 2025 Sep 4. Epub ahead of print. (C3)
- 17) Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(8): e451-e62. (ガイドライン)
- 18) Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 116. (ガイドライン)
- 19) Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388:1002–1014. (B1)
- 20) Tabbara N, Dioverti-Prono MV, Jain T. Mitigating and managing infection risk in adults treated with CAR T-cell therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):116-125. (レビュー)

CQ6 急性骨髄性白血病（AML）の化学療法時に G-CSF の予防投与は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

強力化学療法による AML 寛解導入療法中は、一律の G-CSF 予防投与は推奨しない。重症感染症を発症した場合には G-CSF を考慮する。

推奨グレード：カテゴリ-2A

AML 地固め療法中は、一律の G-CSF 予防投与を推奨しない。感染症合併高リスクおよび重症感染症発症時は G-CSF を考慮する。

推奨グレード：カテゴリ-2B

ベネトクラクスとアザシチジンまたは低用量シタラビンとの併用療法中は、寛解（CR/CRi）到達後も血球回復が遅延している場合、G-CSF を考慮する。

#### 解説

急性骨髄性白血病（AML）化学療法における G-CSF 予防投与が再発に与える影響を検証したメタアナリシスでは、G-CSF は全体としては再発の増加と関連しなかったが、小児と二次性 AML では再発の相対リスクが高かった<sup>1)</sup>。急性前骨髄球性白血病（APL）では APL 細胞が G-CSF に反応して ATRA や亜ヒ素酸による分化が誘導され<sup>2,3)</sup>、分化症候群のリスクとなりうる。

強力化学療法を受ける de novo AML を寛解導入療法から地固め療法までフィルグラスチム投与を受ける G-CSF 群とプラセボ群に割り付けた第Ⅲ相試験で、G-CSF 群は寛解導入療法における好中球減少期間や発熱日数、静注抗菌薬投与日数を短縮し、地固め療法においても好中球減少期間、発熱日数を短縮した<sup>4)</sup>。両群で CR 率、PFS に差はなく、G-CSF が疾患転帰を悪化させないことも示された。

寛解導入療法を受ける未治療 AML を対象とした国内・海外の臨床試験で、G-CSF 予防投与は好中球数回復までの期間や発熱期間を短縮したが、CR 率、PFS、OS はプラセボ群と差を認めなかった<sup>5,6)</sup>。寛解導入療法での G-CSF 一次予防を検証したシステマティックレビューでも、G-CSF により好中球減少期間は短縮したが、感染関連死亡率に差はなく、再発に影響は及ぼさなかった<sup>7)</sup>。地固め療法中も、G-CSF 予防投与は好中球減少期間、入院期間、抗菌薬投与期間を短縮したが、感染症発症率、治療関連死亡率、2 年 DFS、OS に差を認めなかった<sup>8)</sup>。

60～75 歳の二次性 AML を対象とした第Ⅲ相試験において CPX-351 は 7+3 の寛解導入療法と比較して好中球数回復が約 1 週間遅延した<sup>9)</sup>。この試験では肺炎や敗血症などの重症感染症を併発した場合に G-CSF 投与が認められており、CPX-351 投与群の 33.3%で投与されたが、AML の治療成績に明らかな影響を与えなかった<sup>10,11)</sup>。

以上から、AML 寛解導入療法において一律の G-CSF 予防投与は推奨しないが、重症感染症を発症した場合には好中球減少期間短縮を目的に G-CSF を考慮する。地固め療法でも一律

の G-CSF 予防投与は推奨しないが、感染症合併リスクが高い患者、重症感染症を併発した場合に G-CSF を考慮する。

強力化学療法非適応 AML に対するベネトクラクスとアザシチジン (VEN/AZA)<sup>12)</sup>、あるいは低用量シタラビン併用療法 (VEN/LDAC)<sup>13)</sup> の第Ⅲ相試験における G-CSF に関する事後解析では、寛解 (CR/CRi) 達成者のうち VEN/AZA 群の 50%、VEN/LDAC 群の 46% が寛解到達後に G-CSF の投与を受けた<sup>14)</sup>。G-CSF 投与群の CR/CRi 期間は非投与群と比較して長く、OS も良好であったことから、治療サイクルの維持が OS 延長につながった可能性が考えられた。ただし、この研究は解析対象例の少ない後方視的な検討であり、有意差検定も行われていない。G-CSF 投与の基準も統一されておらず、解釈には注意を要する。VEN/AZA で治療を受けた AML を対象とした国内リアルワールドデータでも、G-CSF 投与群は非投与群よりも VEN/AZA の実施コース数が多かった<sup>15)</sup>。細胞障害性抗がん剤と G-CSF の同時投与は造血回復遅延の原因となりうるため、造血回復を目的とした G-CSF 投与は、原則としてシタラビン投与期間中は避ける<sup>16)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Bordbar M, Hosseini-Bensenjan M, Sayadi M, et al. The Impact of Prophylactic Post-Chemotherapy G-CSF on the Relapse Rates in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancer Invest* 2024; 42(6): 452-68. (A2)
- 2) Cunha De Santis G, Tamarozzi MB, Sousa RB, et al. Adhesion molecules and Differentiation Syndrome: phenotypic and functional analysis of the effect of ATRA, As2O3, phenylbutyrate, and G-CSF in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92(12): 1615-22. (D)
- 3) Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A. *Oncol Rep* 2012; 28(5): 1875-82. (D)
- 4) Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood* 1997; 90(12): 4710-8. (B1)
- 5) Usuki K, Urabe A, Masaoka T, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 103-12. (B1)
- 6) Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998; 91(10): 3607-15. (A1)
- 7) Maeda T, Najima Y, Kamiyama Y, et al. Effectiveness and safety of primary prophylaxis with

- G-CSF after induction therapy for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of the clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022 from the Japan society of clinical oncology. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(5): 535-44. (B2)
- 8) Harousseau JL, Witz B, Lioure B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 780-7. (B1)
  - 9) Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36(26): 2684-92. (A1)
  - 10) Usuki K, Miyamoto T, Yamauchi T, et al. A phase 1/2 study of NS-87/CPX-351 (cytarabine and daunorubicin liposome) in Japanese patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2024; 119(6): 647-59. (C1)
  - 11) Hosono N, Tomiyama Y, Emori N, Isogaya K, Yamauchi T. Safety of liposomal daunorubicin-cytarabine (CPX-351) in secondary AML: Japanese phase 1/2 study and global phase 3 study. *Int J Hematol* 2025. (C1)
  - 12) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383(7): 617-29. (A1)
  - 13) Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, et al. Long-term follow-up of VIALE-C in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood*. 2022;140(25):2754-2756. *Blood* 2023; 142(21): 1846-7. (B1)
  - 14) DiNardo CD, Pratz KW, Panayiotidis P, et al. The impact of post-remission granulocyte colony-stimulating factor use in the phase 3 studies of venetoclax combination treatments in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2025; 100(1): 185-8. (C1)
  - 15) Goto T, Numata H, Katsuoka Y, et al. Real-World Experience with Venetoclax Treatment for Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Japan (VENUS Study): An Interim Analysis Focusing on Neutropenia Management. *Oncol Ther* 2025; 13(2): 519-27. (C1)
  - 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hematopoietic Growth Factors Version 3. 2026. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf) (ガイドライン)

CQ7 造血器腫瘍に対する CAR-T 細胞療法または二重特異性抗体治療中の患者において、低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン製剤の補充は推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー2B

免疫グロブリン量を定期的に測定し、IgG 値が 400 mg/dL 未満に低下した場合には、免疫グロブリン製剤補充療法 (immunoglobulin replacement therapy: IgRT) が推奨される。ただし、IgG 値が 400 mg/dL 未満であっても感染症の発症を認めない場合には、臨床経過を踏まえ個別に適応を判断してよい。

## 解説

CAR-T 細胞療法および二重特異性抗体 (bispecific antibodies: BsAbs) 治療では非再発死亡の過半数を感染症が占め、特に BsAbs 治療では 70%以上を占めると報告されている<sup>1)</sup>。BsAbs 治療では CAR-T 細胞療法と比較して重篤な感染症のリスクが高く<sup>2,3)</sup>、感染症合併は治療の中断・中止の要因となる<sup>4)</sup>。2025 年 11 月時点で一次予防として IgRT の有用性を示すランダム化比較試験 (randomized control trial: RCT) 結果は存在しない。(RCT: NCT05952804, NCT06989541)

### 1. CAR-T 細胞療法

多発性骨髄腫患者に対する CAR-T 細胞療法では、IgRT により 3 カ月および 6 カ月時点の重篤な感染症が減少したとの報告がある<sup>5)</sup>。CD19 標的 CAR-T 細胞療法後においても、低ガンマグロブリン血症が重篤な感染症と関連する可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。

米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) は以下を推奨している<sup>7)</sup>。

- ・ CAR-T 細胞療法前および最初の 3 か月間の血清 IgG 値測定
- ・ 治療 3 カ月以降は IgG 値 200~400 mg/dL でも感染症がなければ、慎重なモニタリング下で IgRT 中止を検討可能
- ・ IgG 値 600 mg/dL 以上でも反復性もしくは重篤な感染症を伴う場合には IgG サブクラスなど追加の免疫学的評価を推奨
- ・ IgRT (静脈内投与 3~4 週毎に 400-500 mg/kg, 皮下注投与は投与製剤の電子添文を参照) を行い、IgG 値のトラフ > 600 mg/dL を目指す
- ・ 感染症を繰り返す場合は投与量の増加や投与頻度の短縮も検討

### 2. BsAbs 治療

多発性骨髄腫に対する BsAbs 治療は感染症合併率が高く、特に BCMA 標的薬では IgG 値が 400 mg/dL 未満に減少する症例が多く、IgRT がグレード 3 以上の感染症の 90%減少に関連する<sup>4)</sup> など、効果を示す複数の後方視的報告がある。一方、IgRT による一次予防では感染症全般やウイルス感染症は減少させなかったものの、細菌感染症を減少させ、全生存率を改善

させたとの報告もある<sup>8)</sup>。国際骨髄腫ワーキンググループは IgG 値が 400 mg/dL 未満の患者への IgRT を推奨している<sup>9)</sup>。一方、400 mg/dL というカットオフ値には明確な根拠が乏しいとし、IgG 値に依らず一次予防として IgRT を推奨する意見もある<sup>10)</sup>。

悪性リンパ腫に対する BsAbs は多発性骨髄腫の症例ほど IgG 低下が顕著ではなく、感染症における情報は乏しいためエビデンスは限定的である。医師などからなる専門家パネルの Blood 誌におけるコンセンサスでは、BsAbs (CD3×CD20) 投与後は免疫グロブリン値を定期的にモニタリングし、反復感染のある患者への IgRT の検討を推奨している<sup>11)</sup>。英国血液学会は IgG 値が400 mg/dL 未満で持続し、反復性もしくは重篤な感染症を伴う場合には IgRT の検討を推奨している<sup>12)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Tix T, et al. Non-relapse mortality with bispecific antibodies: A systematic review and meta-analysis in lymphoma and multiple myeloma. *Mol Ther* 2025; **33**(7); 3163-76. (C1)
- 2) Nath K, et al. Comparison of infectious complications with BCMA-directed therapies in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2024; **14**(1); 88. (C3)
- 3) van Besien HJ, et al. Comparative Infection Risk in CAR T vs Bispecific Antibodies in B cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Adv* 2025. (C1)
- 4) Lancman G, et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov* 2023; **4**(6); 440-51. (C1)
- 5) O'Donnell E, et al. Real-world effectiveness of immunoglobulin replacement for hypogammaglobulinemia and infections in multiple myeloma. *Blood Adv* 2025; **9**(15); 3780-9. (C3)
- 6) Sutherland NM, et al. Association of CD19(+)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2025; **155**(2); 605-15. (C3)
- 7) Shahid Z, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplant Cell Ther* 2024; **30**(10); 955-69. (ガイドライン)
- 8) Mohan M, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2025; **15**(1); 74. (C3)
- 9) Rodriguez-Otero P, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2024; **25**(5); e205-e16. (ガイドライン)
- 10) Banerjee R, et al. Immunoglobulin prophylaxis should be initiated after bispecific antibody

therapy in multiple myeloma, regardless of IgG levels. Blood Adv 2025; 9(18); 4720-6. (レビュー)

- 11) Crombie JL, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. Blood 2024; 143(16); 1565-75. (ガイドライン)
- 12) Chaganti S, et al. Clinical management of bispecific antibody therapy for lymphoma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol 2025; 207(4); 1227-41. (ガイドライン)

パブリックコメント用

## CQ8 造血器腫瘍患者に対して、ワクチン接種は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

造血器腫瘍患者に対して、ワクチン接種は勧められる。

### 解説

造血器腫瘍患者はワクチン予防可能疾患（vaccine preventable diseases：VPD）の罹患および重症化リスクが高い。2023-2024年の欧州レジストリデータでの VPD の 30 日全死亡率はインフルエンザ 8.8%（寄与死亡率 81.8%）、新型コロナウイルス 5.0%（同 63.6%）と高率であった<sup>1)</sup>。肺炎球菌感染症<sup>2)</sup>や帯状疱疹<sup>3)</sup>の重症化リスクも高い。

治療中、および治療後に免疫不全が持続する場合には、生ワクチンの接種は推奨されない。

#### 1. 接種時期

治療開始2週間以上前の接種が望ましいが、治療開始後の接種となる場合は治療終了3ヵ月以降、抗B細胞治療後は治療終了6ヵ月以降の接種が推奨される<sup>4-8)</sup>。ただし、インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチンは感染症流行期には治療中であっても接種可能である<sup>5,8)</sup>。

#### 2. 推奨されるワクチン

##### 1) 新型コロナワクチン（全年齢）

造血器腫瘍患者における初回接種への抗体反応は弱いものの、ブースター接種の反復により抗体価は上昇し、抗体価上昇は感染予防効果および重症化予防効果と相関することが示されている<sup>9,10)</sup>。造血器腫瘍患者における mRNA ワクチン以外のデータは限られている。

##### 2) 不活化インフルエンザワクチン（全年齢）

造血器腫瘍患者への感染予防効果は十分には示されていないが、全死亡率の低下が示されている<sup>11-13)</sup>。2024年末に国内承認された高用量インフルエンザワクチンは、造血器腫瘍腫瘍を含む悪性腫瘍患者において、従来のワクチンより良い抗体反応が得られる可能性が示唆されており<sup>14)</sup>、今後使用可能となった際には選択肢となり得る。

##### 3) 乾燥組み換え帯状疱疹ワクチン（19歳以上）

治療中もしくは、治療後6ヵ月以内の造血器腫瘍患者へのランダム化比較試験において、B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHBCL）と慢性リンパ性白血病（CLL）患者を除く集団の80.4%が有効抗体価を獲得し良好な免疫応答が確認された。（NHBCLとCLLの患者はほとんどが接種6ヵ月以内に抗CD20抗体投与を受けており50%未満の反応割合であった。）全ての患者を含む事後解析では帯状疱疹発生率が87.2%減少したと報告されている<sup>15)</sup>。

##### 4) 肺炎球菌ワクチン（19歳以上）

従来15価結合型ワクチン（PCV15）と23価ポリサッカライドワクチン（PPSV23）の連続接種が推奨されてきたが、2024年以降20価（PCV20）および21価（PCV21）のPCVが国内承認され、これらの単回接種が選択肢となった<sup>5,6,16,17)</sup>。現在国内ではPCV15とPPSV23

の連続接種，あるいは PCV20 もしくは PCV21 の単独接種が選択肢であるが，後者の単独接種をより推奨するエキスパートオピニオンも存在する<sup>18)</sup>。急性白血病以外の免疫抑制療法を受けた造血器腫瘍患者において，13 価の PCV 接種群では非接種群に比して肺炎もしくは敗血症による入院が減少した（オッズ比 0.454）との報告がある<sup>19)</sup>。なお保険適用を有するのは脾摘後の PPSV23 のみである。

### 3. その他の留意点

ワクチン接種後も，マスクや手洗い，流行期におけるソーシャルディスタンスの維持などの基本的な感染対策の継続が必要である。また，感染が疑われる症状が出現した場合には，速やかな医療機関受診の重要性を説明する必要がある。インフルエンザワクチンや新型コロナワクチンは患者本人だけでなく，患者家族，介護者，医療従事者の接種も推奨される<sup>4,5,20,21)</sup>。

### 参考文献

- 1) Salmanton-Garcia J, et al. Respiratory Viruses in Patients With Hematological Malignancy in Boreal Autumn/Winter 2023-2024: EPICOVIDEHA-EPIFLUEHA Report. *American journal of hematology* 2025; 100(3); 358-74. (C3)
- 2) Certan M, et al. Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; 75(6); 1046-53. (C3)
- 3) Risco Risco C, et al. Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2023; 28(8). (C3)
- 4) Mikulska M, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases* 2019; 19(6); e188-e99. (ガイドライン)
- 5) Kamboj M, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2024; 42(14); 1699-721. (ガイドライン)
- 6) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2025. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf). (ガイドライン)
- 7) 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン：がん薬物療法時の感染対策. 改訂第3版 ed: 南江堂; 2024. (ガイドライン)
- 8) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024 作成委員会. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024: 協和企画; 2024. (ガイドライン)
- 9) Body A, et al. Comprehensive humoral and cellular immune responses to COVID-19 vaccination in adults with cancer. *Vaccine* 2025; 46; 126547. (B4)

- 10) Kevlicius L, et al. Immunogenicity and clinical effectiveness of mRNA vaccine booster against SARS-CoV-2 Omicron in patients with haematological malignancies: A national prospective cohort study. *Br J Haematol* 2024; 204(2); 497-506. (B4)
- 11) Bitterman R, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 2(2); CD008983. (レビュー)
- 12) Blanchette PS, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2019; 37(30); 2795-804. (C3)
- 13) Amdisen L, et al. Influenza vaccine effectiveness in immunocompromised patients with cancer: A Danish nationwide register-based cohort study. *Cancer* 2025; 131(1); e35574. (C1)
- 14) Jamshed S, et al. Improved immunogenicity of high-dose influenza vaccine compared to standard-dose influenza vaccine in adult oncology patients younger than 65 years receiving chemotherapy: A pilot randomized clinical trial. *Vaccine* 2016; 34(5); 630-5. (B3)
- 15) Dagnew AF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *The Lancet infectious diseases* 2019; 19(9); 988-1000. (B3)
- 16) Kobayashi M, et al. Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged  $\geq 50$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2025; 74(1); 1-8. (レビュー)
- 17) /日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会 日結. 6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方 第3版. 2025.  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi\\_250409.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi_250409.pdf). (ガイドライン)
- 18) Olarte L, et al. Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines-Perspective for 2026. *JAMA Intern Med* 2025. (レビュー)
- 19) Draliuk R, et al. Association between PCV13 pneumococcal vaccination and risk of hospital admissions due to pneumonia or sepsis among patients with haematological malignancies: a single-centre retrospective cohort study in Israel. *BMJ Open* 2022; 12(4); e056986. (C3)
- 20) Cesaro S, et al. Post-pandemic recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or undergoing cellular therapy, from the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). *Leukemia* 2025; 39(9); 2061-71. (ガイドライン)
- 21) von Lilienfeld-Toal M, et al. Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *The Lancet infectious diseases* 2025. (ガイドライン)