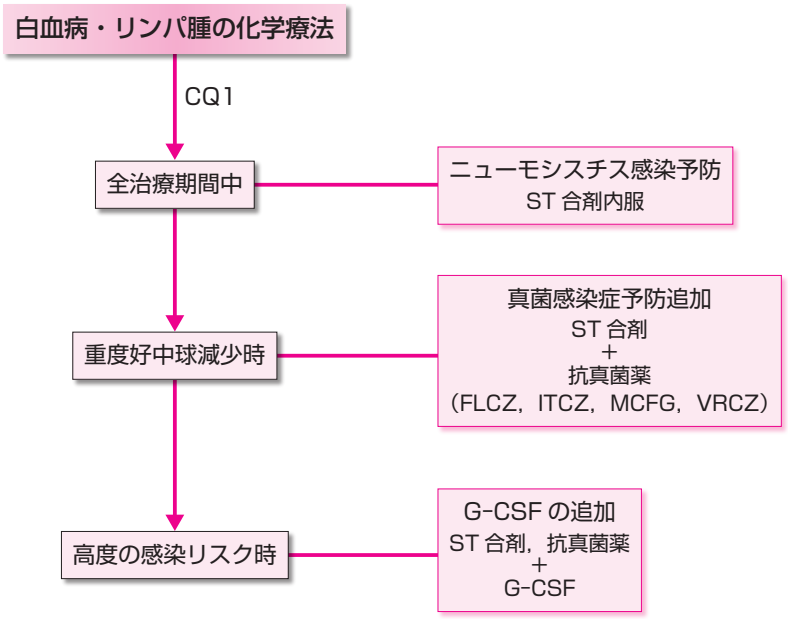
7章
支持療法

クリニカルクエスチョン一覧

▶ CQ 1　標準的な感染予防は何か
▶ CQ 2　発熱性好中球減少症の標準的治療は何か
▶ CQ 3　深在性真菌症の診断法は何か
▶ CQ 4　深在性真菌症の標準的治療は何か
▶ CQ 5　ウイルス感染症の標準的治療は何か
▶ CQ 6　赤血球輸血の適応と輸血量の目安は何か
▶ CQ 7　血小板輸血の適応と輸血量の目安は何か
▶ CQ 8　L-アスパラギナーゼ投与時の凝固線溶系異常に対する標準的治療は何か
▶ CQ 9　腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か
▶ CQ10　小児がん治療における苦痛緩和対策は何か
▶ CQ11　小児がん患児が経験する疼痛に対する標準的評価は何か
▶ CQ12　検査・処置に対する標準的疼痛管理は何か
▶ CQ13　小児がん（疾患）に対する標準的疼痛管理は何か

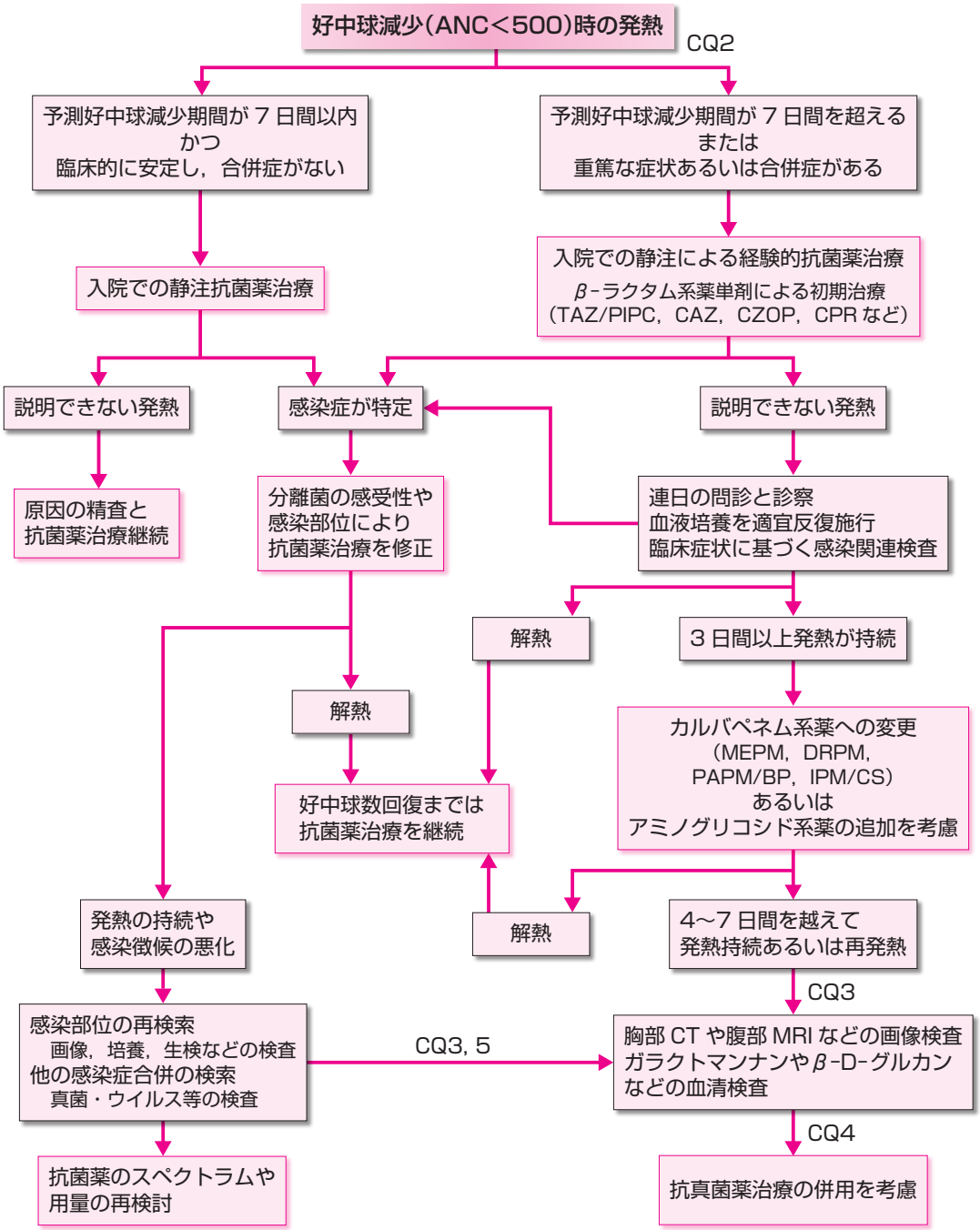
Ⅰ アルゴリズム

標準的感染予防



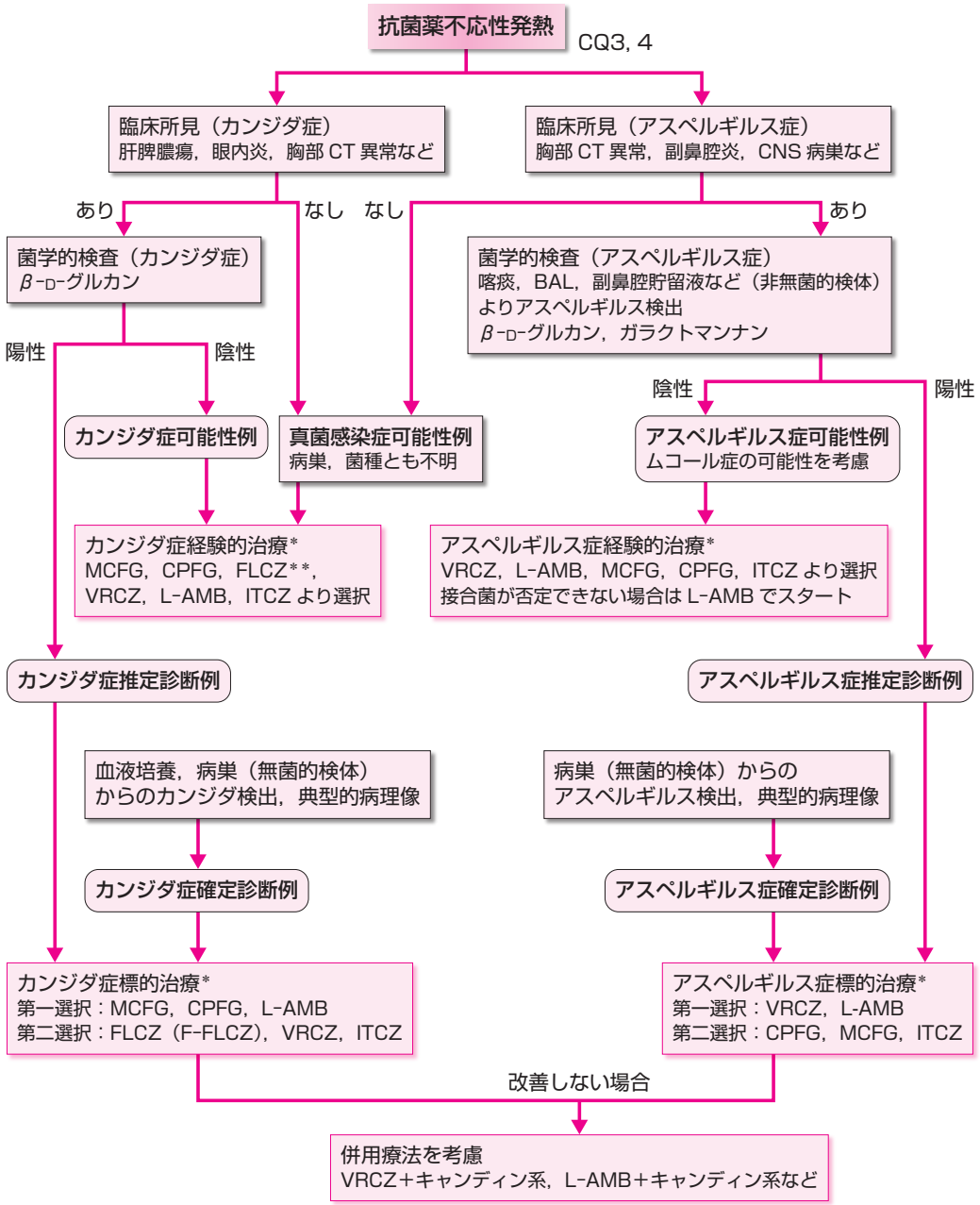
CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

発熱性好中球減少症（FN）



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

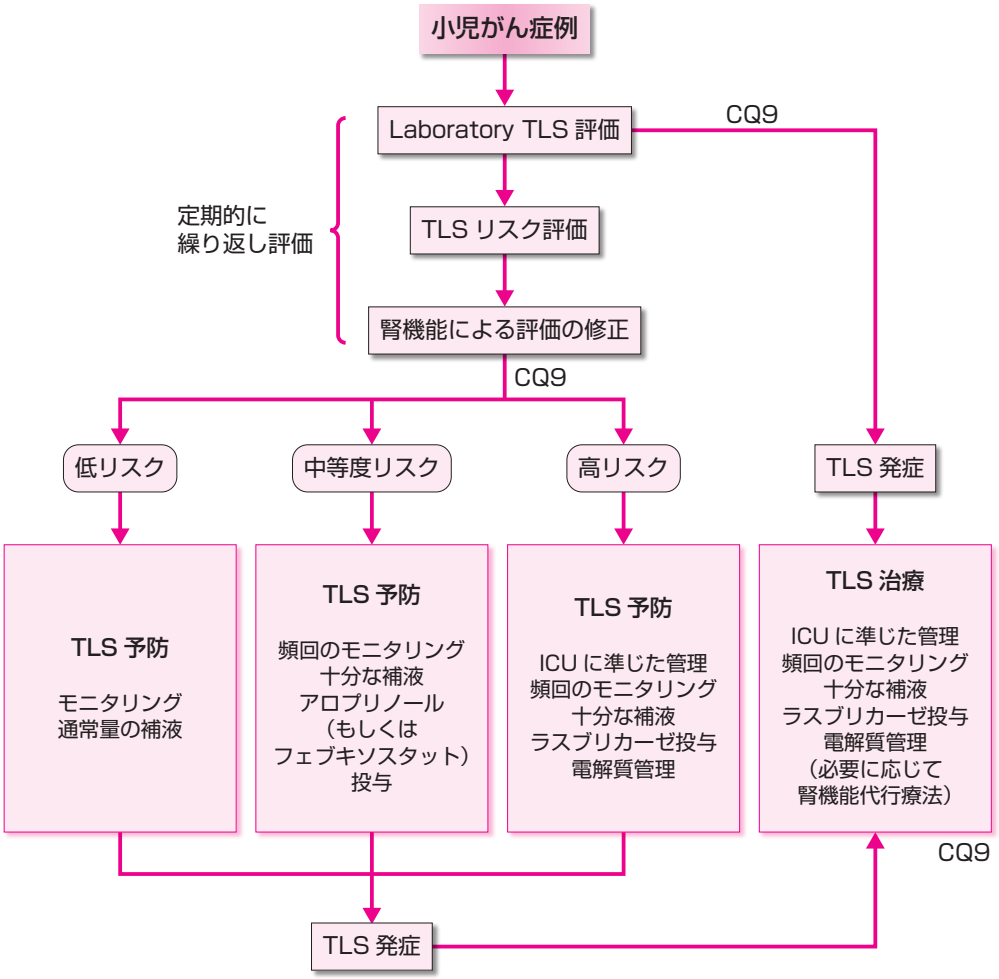
真菌感染症



＊：いずれの場合も抗真菌薬使用中であれば，作用機序の異なる薬剤への変更を原則とする。
＊＊：FLCZ の選択はアスペルギルス症の可能性が極めて低い場合に限られる。

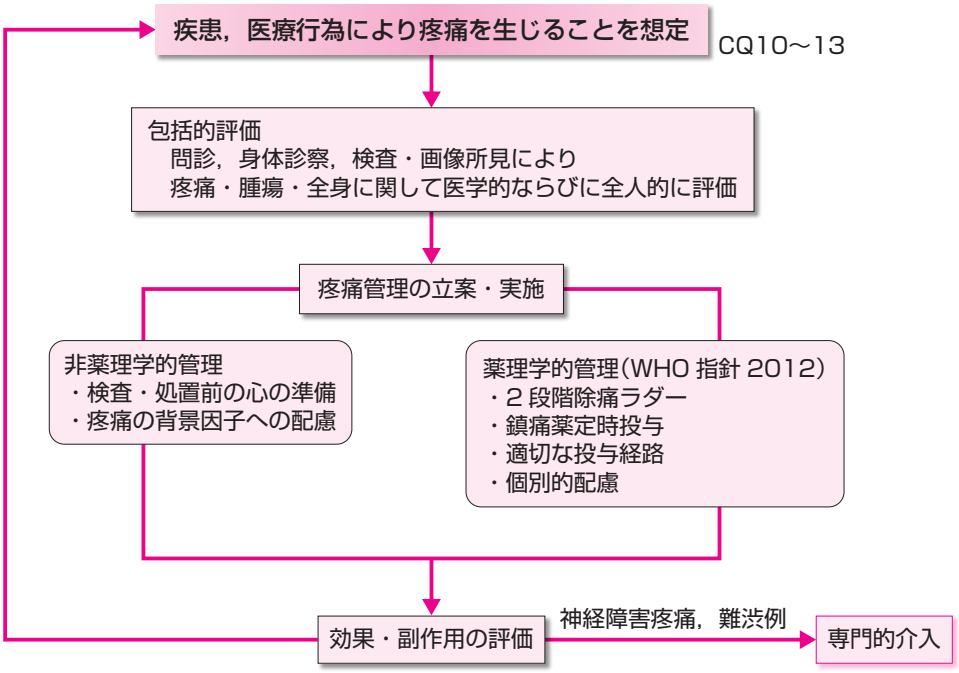
CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

腫瘍崩壊症候群（TLS）



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

疼痛管理



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

Ⅱ はじめに

今日の小児がん治療成績の向上に，支持療法の進歩が大きく貢献していることは論を待たない。

支持療法には，疾患あるいは罹患部位，治療の種類（手術治療，放射線治療，化学療法，造血細胞移植など）によりそれぞれ特異的あるいは別途考慮していかなければならないものと，比較的どのがん治療においても共通に考えていけるものとがある。本ガイドラインにおいては，前版より支持療法の章が作成されており，主に後者（共通に考えていけるもの）に関する記載が行われている。

今回の改訂においては，感染症に関する項目（CQ1〜5 参照），輸血あるいは血液製剤に関する項目（CQ6〜8 参照），腫瘍崩壊症候群への対処（CQ9 参照）について，前版の内容をブラッシュアップするとともに，新たに緩和医療・疼痛コントロール（CQ10〜13 参照）に関する項目を加えることで，治療中における生活の質（quality of life：QOL）の向上にも寄与できることを目指した。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1 標準的な感染予防は何か

背　景

がん薬物療法中は好中球数の多寡にかかわらず免疫抑制状態にあるため，感染の頻度と重篤化に応じたリスク別感染予防が必要である。リスク因子は好中球数，粘膜および皮膚の創傷，留置カテーテルの有無，治療強度，原疾患の進行度，移植の有無などの他に，個人的要因（服薬コンプライアンス），衛生習慣，環境も考慮しなければならない。

細菌感染の多くは消化管内の病原菌に由来するため，過去には消化管から吸収されない非吸収性抗菌薬（アミノグリコシド，ポリミキシン，バンコマイシンなど）の組み合わせが使用された。しかしながら，比較試験では一貫してスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）や高リスク群に対するキノロン薬などの経口抗菌薬の有用性が報告されている。

真菌感染症は診断，治療とも困難で，予防投与が適切であるが，アスペルギルス感染は施設環境により発症頻度が異なることが多いため施設に応じた対応が必要である。

また，顆粒球コロニー刺激因子製剤（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）を好中球減少時*の患者にルーチンに使用することは推奨されないが，高リスクの患者に対する予防投与は適切である。

本項では感染予防の薬物療法についてすでに公表されているガイドライン等に即して述べる。

*__好中球減少の定義__：末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）が 500/μL 未満の場合，または ANC が 1,000/μL 未満で今後 48 時間以内に 500/μL 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。重度好中球減少は，このうち ANC が 100/μL 以下の場合か，または好中球減少期間が 7 日間を超えるような場合であり，より感染リスクが高いと考えられる。

推奨 1

がん薬物療法中は全期間を通じてニューモシスチス感染の予防を主目的として ST 合剤の投与を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

ST 合剤はがん薬物療法中の好中球減少患者および好中球数が正常の患者に対しても，ニューモシスチス感染の予防に対して高い有効性を示す[1)]。好中球減少の有無に関

わらずリスクが高い疾患・病態は，白血病，リンパ腫，組織球症，造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）後である[1)]。がん薬物療法後の好中球減少期間が2週間以上の場合には，ST合剤の予防投与群ではプラセボ対照群に比較して，感染症発症頻度が有意に減少する。ST合剤は週3日以上，全治療期間を通じて継続することが望ましい[1, 2)]。一方，ST合剤の副作用はスルファメトキサゾールによる骨髄抑制（症例による），耐性菌の出現，口腔カンジダ症の出現である。また，ST合剤の抗菌スペクトラムは緑膿菌をカバーしていない。ST合剤による副作用出現時にはペンタミジンエアロゾル（1回/月）吸入で代用できる[3)]。治療目的の場合はST合剤の治療量を内服または静脈内投与，あるいはペンタミジンの治療量を静脈内投与または吸入する。

推奨2

小児においても高リスク群に対して経口キノロン薬の予防投与を行うことを提案する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

成人を中心に経口キノロン薬の予防投与が行われているが[4, 5)]，小児においても急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）および急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）の寛解導入療法時およびSCT時など血流感染および感染死のリスクが高い場合には，経口キノロン薬（シプロフロキサシン）を予防投与することにより，グラム陽性菌およびグラム陰性菌の血流感染の頻度と感染死亡の頻度を減少させる[6)]。しかし，本邦では予防投与の保険適用はなく，幼小児における長期的な副作用については不明である。

推奨3

重度好中球減少時（前頁参照）にはST合剤に加えて抗真菌薬の予防投与を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

近年，真菌感染症の頻度は増加しており，フルコナゾール（FLCZ），イトラコナゾール（ITCZ），ミカファンギン（MCFG），ボリコナゾール（VRCZ，予防の適応なし），カスポファンギン（CPFG，予防の適応なし）の予防投与が勧められている。好中球減少を伴う成人がん患者におけるランダム化比較試験では，FLCZの予防投与は表在性および深在性真菌症の頻度と死亡率を減少させる[7–9)]。しかし，FLCZは*C.krusei*, *C.glabrata*および糸状菌に対して抗菌作用を示さないので，その効果は限られている。

また，ITCZ内用液の予防投与はカンジダの全身感染症と感染による死亡率を減少さ

せ[10]，MCFG は SCT 時の深在性真菌症の予防に有効である[11]。

同種 SCT などの高リスク群に対する侵襲性カンジダ症の予防には VRCZ，MCFG，CPFG が優れているが，コストの問題がある。また，侵襲性アスペルギルス症の予防には ITCZ，VRCZ が優れている。移植時の予防投与期間は免疫抑制剤の中止までとする意見もあるが検証はされておらず，合併症の有無など症例により異なる。

推奨 4

G-CSF の予防投与（好中球減少を来す前からの投与）は予測される発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）の頻度が 20%以上のがん薬物療法に対して行うことを提案する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解　説

G-CSF の予防投与は FN の発症頻度が 20％以上に認められる強力ながん薬物療法においては適応があるとされている。FN の頻度が低い場合であっても個々の要因により感染症発症のリスクが高い場合（performans status：PS の低下，FN の既往，放射線治療との併用，開放性創傷や活動性感染症の存在など）には G-CSF を予防的に使用することは推奨される。無熱性好中球減少症に対するルーチンの使用は推奨されない。

また，前回のがん薬物療法後に G-CSF を使用していない状況で，好中球減少に伴う合併症を発症した患者など，がん薬物療法の減量や期間の延長が好ましくない患者に限り予防投与が考慮される。G-CSF はがん薬物療法終了後 24～72 時間以内に開始し，好中球数が 2,000～3,000/μL 以上に回復するまで継続する。

小児におけるメタアナリシスでは G-CSF の予防投与は FN および感染症の発症頻度，アムホテリシン B の使用率を有意に低下させ，入院期間を短縮したが，感染症に起因する死亡率の改善は認められなかった[12]。

G-CSF に関する有害事象にはいくつかの報告がある。特に小児 ALL 患者では治療関連性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）の発症リスクが増加することが報告されており，放射線照射，トポイソメラーゼⅡ阻害薬，アルキル化薬との併用に対して注意を喚起している[13]。

また，G-CSF は小児および若年成人標準リスク AML の一部のサブグループにおいて再発リスクを高める[14]。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行った。
推奨 1
1. “pneumocystis pneumonia” 10,164 件
2. 1. × “immunocompromised host” 583 件
3. 2. × “prophylaxis” 111 件

そのうち，重要と思われる 3 件を引用した。

推奨 2〜4

1. “prophylaxis of infection” 176,576 件
2. 1. × “neutropenia” 226 件
3. 2. × “pediatric cancer” 106 件

そのうち，重要と思われる 9 件を引用した。

これに加えて，G-CSF に関する有害事象に関しては重要文献をハンドサーチで検索した。さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

① Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in Pediatric Cancer Patients. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p1269, 2010.

② Chen SF. Chapter 276, Principles of Antiparasitic Therapy. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, p1448, 2007.

③ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : e56–93.

④ Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 551–73.

⑤ Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3187–205.

⑥日本造血細胞移植学会，日本輸血・細胞治療学会．造血細胞移植　同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン改訂 4 版，2010.

⑦ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) : guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol 2014 ; 15 : e327–40.

文献

1) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1627–32.

2) Green H, Paul M, Vial L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis Pneumonia* in Immunocompromised Non-HIV-Infection Patients : systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007 ; 82 : 1052–9.

3) Principi N, Marchisio P, Onarato J, et al. Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The Italian Pediatric Collaborative Study Group on Pentamidine. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996 ; 12 : 158–63.

4) Kern W, Kurrle E. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Infection 1991 ; 19 : 73–80.

5) Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients : a meta-analysis. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1179–87.

6) Yeh TC, Liu HC, Hou JY, et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. Cancer 2014 ; 120 : 1255–62.

7) Rotstein C, Bow EG, Laverdiere M, et al. Randomized placebo - controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients : benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 331–40.

8) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield A, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992 ; 326 : 845–51.

9) Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients : evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000 ; 181 : 309–16.

10) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation : systematic review and meta-analysis.

J Clin Oncol 2007 ; 25 : 5471–89.
11) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group : Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1407–16.
12) Sung L, Nathan PC, Lange B, et al. Prophylactic granulocyte colony–stimulating factor and granulocyte–macrophage colony–stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer : a meta–analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3350–6.
13) Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony–stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. Blood 2003 ; 101 : 3862–7.
14) Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony–stimulating factor (G–CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation–defective G–CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 2591–7.

CQ2 発熱性好中球減少症の標準的治療は何か

背　景

白血病をはじめとした悪性疾患に対する化学療法あるいは造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）における好中球減少時に発症する感染症は，しばしば急速に重症化し，死に至る危険性も高い。しかし，感染部位や原因微生物を同定できることは少なく，従来は敗血症疑いや不明熱として扱われてきた。一方，発熱後直ちに広域抗菌薬を投与すると症状が改善し，死亡率が低下することが経験的に知られている。そのことから，このような好中球減少時の発熱性疾患を「発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）」とする概念が提唱された。FN の診療における重要な点は，oncologic emergency であるとの認識のもと，直ちに患児の状態の把握と発熱の原因検索を行うとともに，経験的な感染症治療を開始することである。本 CQ では，FN の初期対応および細菌感染症を想定した抗菌薬治療について述べる。深在性真菌症やウイルス感染症に関しては，CQ3〜5 を参照されたい。

◆小児における発熱性好中球減少症（FN）とは

本ガイドラインでは，末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）が 500/μL 未満または今後 48 時間以内に 500/μL 未満に減少することが予想される状態で，かつ腋窩温測定値で 38.0℃以上に発熱した状態と定義する。

発熱の定義：米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）の FN ガイドライン 2010 では，「1 回の口腔温測定値が 38.3℃（101°F）以上，あるいは 38.0℃（100.4°F）以上の体温が 1 時間持続する状態」を発熱と定義している。直腸温の測定は好中球減少時には避けるべきであり，腋窩温は深部体温を正確に反映しない可能性があるため推奨されないとしている。また，欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology：ESMO）の FN ガイドラインでは，「1 回の口腔温測定値が 38.5℃以上，あるいは 38.0℃以上の体温が 2 時間持続する状態」を発熱と定義している。しかし，腋窩温の測定が主流を占める本邦の実地臨床にそぐわないため，本ガイドラインでは腋窩温を用いた。一方，本邦の成人領域では，日本臨床腫瘍学会（Japanese Society of Medical Oncology：JSMO）の FN ガイドラインにおいて「1 回の腋窩温測定で 37.5℃以上」を発熱と定義している。しかし，乳幼児を含む小児では成人と比べ生理的に体温がやや高いため，1 回の腋窩温測定で 37.5℃では病的な体温ではないことがあり得る。腋窩温は口腔温に比べ 0.3〜0.5℃低いことを考慮して，本邦小児を対象とした本ガイドラインでは，欧米の口腔温測定値での定義より 0.3〜0.5℃低い「38.0℃以上」の腋窩温をもって発熱を定義した。

好中球減少の定義：CQ1 を参照

患者背景によるリスク群分類：重度の好中球減少（ANC が 100/μL 未満）が 7 日間を超えると予測される場合は，FN の経過中に重篤な合併症を発症するリスクが高い。また，次に示すような全身状態に重大な変化を伴う場合も高リスク群として取り扱うべきである。低血圧，呼吸障害，神経学的変化，重度な口腔粘膜障害，重度な下痢，強い腹痛などが併存あるいは新たに現れてきた場合が挙げられるが，これらに限定はされない。一方，好中球減少期間が 7 日間以内と予測され，重い併存病態がない場合を低リスク群として取り扱う。

なお，本ガイドラインにおける FN の定義は，小児血液疾患患児が発熱した場合に経験的治療を開始すべきかを選別するための一般的基準である。したがって，絶対的に厳守すべき規則ではない。定義を満たしていなくても，個々の患児の状態や背景を考慮して経験的抗菌薬治療を行うことは許容される。

推奨 1

FN を発症した場合には，まず初期評価を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

FN の初期評価項目として，下記の項目を推奨する。

- 身体所見
- 血小板数を含む全血球計算および白血球分画
- 凝固・線溶検査
- 腎機能検査，肝機能検査，電解質を含む血液生化学検査
- 抗菌薬開始前の血液培養検査（できる限り異なる部位から 2 セット採取）：中心静脈カテーテルが留置されている場合には，カテーテルの各内腔と末梢静脈穿刺からそれぞれ検体を同時に採取する
- 感染が疑われる症状・徴候を示す身体部位からの培養検査（尿，便，喀痰，髄液など）
- 呼吸器症状や徴候を伴い感染が疑われる場合には胸部単純 X 線撮影（好中球減少患者では，X 線撮影で浸潤影を呈さないことがあることに注意を要する）。必要に応じて CT 検査を追加すべきである。

炎症マーカーである CRP やプロカルシトニン（procalcitonin：PCT）は細菌や真菌感染症の代替的指標として有用である[1)]。しかし，感染症例でも発熱初期には CRP や PCT が陽性とならないことがあり[2)]，PCT は菌種によって差がみられ，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の菌血症などでは上昇しないこともある[1)]ので注意すべきである。CRP あるいは PCT が陰性でも抗菌薬治療が不要であるとする判断根拠とはしない。

推奨 2

FN の経験的治療では，広域抗菌スペクトラムを有するβ-ラクタム系薬単剤による経静脈的投与から開始することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

小児 FN の経験的治療としては，原則として入院にて経静脈的に抗菌薬の投与を行う。可能性のある感染症を抗菌薬で広くカバーすることが重要であるが，広範囲の細菌をすべてカバーすることはできない。むしろ，FN の経験的抗菌薬治療の目標としては，最も可能性が高く，重篤な合併症や生命を脅かす感染症を引き起こしやすい病原体をカバーすることである。FN 患者の血液培養分離菌としては，従来は緑膿菌を代表とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群およびエンテロバクター属や大腸菌などの腸内細菌科のグラム陰性桿菌の頻度が高かった。1980 年代以降はグラム陽性球菌の頻度がより高くなってきている[3, 4]。グラム陽性球菌では，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，黄色ブドウ球菌，ビリダンス群レンサ球菌，腸球菌が分離菌の上位を占める[4]。しかし，死亡率の高さは緑膿菌などのグラム陰性桿菌による菌血症の方がはるかに高い[5] ため，現在でも FN では緑膿菌に対する抗菌活性が高い抗菌薬を選択することが初期の経験的抗菌薬治療において重要であることに変わりはない。

従来，FN の経験的治療としてβ-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬との併用[5] が広く行われてきた。近年の広域抗菌スペクトラムを有するβ-ラクタム系薬は単剤でも併用療法と同等の効果を有し[6, 7]，併用ではアミノグリコシド系薬による腎毒性が問題となることから，β-ラクタム系薬単剤が推奨される。また，経験的治療として抗 MRSA 薬を初期から併用する根拠は乏しく[8]，推奨されない。初期治療に用いられる抗菌薬はタゾバクタム・ピペラシリン（TAZ/PIPC）[9, 10]，セフタジジム（CAZ），セフォゾプラン（CZOP）[10, 11]，セフピロム（CPR）などである。なお，セフェピム（CFPM）は成人ではエビデンスがあり推奨されているが，本邦では小児への使用は未承認である。重症な臨床症状を伴う場合には，カルバペネム系薬のメロペネム（MEPM）[12]，ドリペネム（DRPM），パニペネム・ベタミプロン（PAPM/BP），イミペネム・シラスタチン（IPM/CS）を考慮してもよい。また，各種抗菌薬の感受性には施設間格差があるので，当該施設での臨床分離菌の感受性（antibiogram，抗菌薬感性率一覧表）も参考にするとよい。

感染巣を伴う場合は，感染部位に好発する微生物を考慮して抗菌薬を選択する。たとえば，カテーテル関連感染症や皮膚・軟部組織感染症などで多剤耐性グラム陽性球菌感染が強く疑われる状況であれば，バンコマイシン（VCM），テイコプラニン（TEIC）またはリネゾリド（LZD）の併用を考慮する。

経験的抗菌薬治療を開始後 2〜4 日間経過

臨床的あるいは微生物学的に感染症が特定された場合は，その感染部位と分離された細菌の感受性に応じた適切な抗菌薬を用いて治療を行うべきである。治療期間は，特定された感染症に応じて決定するが，好中球減少から回復（ANC が 500/μL 以上）するまでは適切な抗菌薬を継続することが好ましい。

明確な原因が特定されずに，経験的抗菌薬治療にもかかわらず 3 日以上発熱が持続する場合には，新たな血液培養および臨床症状に基づく検査を含め，感染症の原因探索を行う。好中球数が回復するまでは抗菌薬治療を継続する。高リスク群においては，薬剤耐性菌や嫌気性菌をカバーできるように抗菌活性の範囲を拡大すべきである。すなわち，初期に用いた抗菌薬からカルバペネム系薬への変更あるいはアミノグリコシド系薬の併用[13]などを考慮する。

推奨 3

経験的抗菌薬治療を開始後 4 日間以上発熱が持続する高リスク群では，感染部位と病原体の特定に努めるとともに経験的抗真菌薬治療を開始することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

連日，問診や診察を行い，血液培養を適宜反復施行し，感染が疑われる部位の培養を行う。広域抗菌薬を 4〜7 日間投与しても発熱が持続あるいは再発熱し，好中球数に回復傾向がみられない場合には，深在性真菌症の可能性も考慮すべきである[14]。アスペルギルス症の鑑別として肺や副鼻腔の単純 CT[15]を行う。好中球減少時には，胸部単純 X 線撮影では浸潤影を呈さないことがあることに注意すべきである。また，カンジダ属などによる肝脾膿瘍の鑑別として腹部の MRI か造影 CT あるいは超音波検査[16]を考慮する。さらに，(1→3)-β-D-グルカンやガラクトマンナン抗原などの真菌感染症の血清マーカー検査も施行する。高リスク群であれば，経験的抗真菌薬治療も開始することを推奨する。一方，好中球減少期間が 7 日間以内と予測される低リスク群では，経験的抗真菌薬治療を推奨しない。なお，抗真菌薬治療の詳細は CQ4 を参照。

病原体が確定している場合には，それに合わせて治療を変更する。ただし，感染徴候の悪化がみられる場合には，再度原因検索を行い，抗菌薬のスペクトラムおよび用量の再検討，経験的な抗真菌薬の追加などを考慮する。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献について以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

推奨 1

“febrile neutropenia” AND “marker”：252 件

このうち重要と思われる 2 件を引用した。

推奨 2

#1 “febrile neutropenia” AND（“empiric” OR “empirical”） 789 件
このうち重要と思われる 11 件を引用した。
#1 AND（“child” OR “childhood” OR “pediatric”） 197 件
このうち重要と思われる 3 件を引用した。
さらには以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

① Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : e56–93.
② de Naurois J, Novitzky–Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; 21（Suppl 5）: v252–6.
③日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン．南江堂，東京，2012.
④福島啓太郎，小林良二，森雅亮，他．小児領域．深在性真菌症のガイドライン作成委員会編．深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014，pp182–97，協和企画，東京，2014.

文献

1）Giamarellou H, Giamarellos–Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : experience from a multicentre study. Clin Microbiol Infect 2004 ; 10 : 628–33.
2）Ortega M, Rovira M, Filella X, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2004 ; 126 : 372–6.
3）Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003 ; 36 : 1103–10.
4）Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, et al. Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol 2011 ; 93 : 66–73.
5）Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986 ; 80 : 13–20.
6）Marcus R, Paul M, Elphick H, et al. Clinical implications of β–lactam–aminoglycoside synergism : systematic review of randomised trials. Int J Antimicrob Agents 2011 ; 37 : 491–503.
7）Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta–lactam versus beta–lactam–aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 6 : CD003038.
8）Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients : a meta–analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2005 ; 5 : 431–9.
9）Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients : a randomized comparison. Pediatr Hematol Oncol 2006 ; 23 : 177–86.
10）Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefozopran for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. Pediatr Blood Cancer 2011 ; 57 : 1159–62.
11）Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al. A prospective, randomized study comparing cefozopran with piperacillin–tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. Pediatr Blood Cancer 2008 ; 51 : 774–7.
12）Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, et al. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. Pediatr Hematol Oncol 2006 ; 23 : 245–53.
13）Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock（CATSS）Database Research Group : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity–matched analysis. Crit Care Med 2010 ; 38 : 1773–85.
14）Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982 ; 72 : 101–11.
15）Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis : a multicenter retrospec-

tive analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics 2008 ; 121 : e1286–94.
16) Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients : the evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med 1988 ; 108 : 88–100.

CQ3 深在性真菌症の診断法は何か

背　景

がん薬物療法中など好中球減少状態では，通常細菌感染症が先行するので，発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）の際には抗菌薬が先行して使用されるのが一般的である。したがって，多くの場合，抗菌薬不応性発熱という状況をもって，深在性真菌症の診断がスタートすることになる。

深在性真菌症の原因の多くは，内在性真菌であるカンジダ属と外来性真菌であるアスペルギルス属とで占められており，この2大原因真菌を想定して診断を進めていくことになる。菌種の特定まで行うことは難しい場合も多いが，カンジダ症ではフルコナゾール耐性率の高い non-albicans Candida の比率が高まっていること，アスペルギルス症でも *A.terreus* では *A.fumigatus* のほとんどに有効なアムホテリシン耐性率が高いこと，画像所見などからはアスペルギルス症との鑑別が困難なムーコル症にはボリコナゾールが無効であることなどを踏まえ，細菌感染症などと同様，真菌の分離・同定・感受性確認を目指すべきであることは言うまでもない[1-3]。

なお，近年ニューモシスチスも真菌に分類されることになったが，診断・治療とも全く異なるものであり，本 CQ の対象とはしない。治療の概略は CQ1 参照。

推奨

リスクファクターを有する抗菌薬不応性発熱の際には，真菌感染症の可能性を考慮し，診断を進めることを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

主なリスクファクターを表1に示す。

小児においても成人と同様に EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）の診断基準にしたがって診断を進めていくことになる。リスクファクターを一つ以上有する患者において，広域抗菌薬を使用しても発熱が 4〜7 日以上持続あるいは再燃し，他に発熱の原因が特定できない場合を真菌感染症可能性例（possible）と称する。カンジダ症あるいはアスペルギルス症を疑わせる画像所見・臨床所見があればそれぞれの，なければ原因真菌不明の可能性例となる。さらに後述の菌学的所見が加わればそれぞれの推定診断例（probable），病変部位の典型的な病理像あるいは無菌的部位からの真菌の検出があり，コンタミネーションが否定されれば確定診断例（proven）ということになる（表2）。

実際には抗菌薬不応性発熱の際には血液培養の再提出とともに，発熱以外の身体所見

表 1　深在性真菌症の主なリスクファクター

真菌感染症共通 ・遷延性好中球減少（＜500/μL が 10 日以上） ・同種造血細胞移植 ・ステロイド（プレドニゾロン換算 0.3 mg/kg 以上）3 週間以上使用 ・過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬の使用	
カンジダ症 ・中心静脈カテーテル留置 ・消化管粘膜障害 ・カンジダのコロナイゼーション	アスペルギルス症 ・侵襲性アスペルギルス症の既往 ・ヘパフィルターのない状況下での好中球減少 ・同一施設内での検出事例集積・建設工事

表 2　深在性真菌症の診断確度をあげる所見（臨床所見・菌学的所見など）

真菌感染症共通（コンタミネーションが否定されれば確定診断） ・病変部位の典型的病理所見（および培養陽性） ・血液，髄液，関節液など無菌的検体からの検出	
カンジダ症の臨床所見 ・肝脾膿瘍 ・肺播種性病変 ・眼内炎	アスペルギルス症の臨床所見 ・肺結節性病変± halo sign/air crescent sign ・副鼻腔炎 ・脳病変（膿瘍・梗塞など）
カンジダ症の菌学的所見 ・β-D グルカン	アスペルギルス症の菌学的所見 ・β-D グルカン ・ガラクトマンナン ・非無菌的検体からのアスペルギルス検出

のチェックを行う。疑うべき真菌属・種を想定した菌学的検査，無症状部位も含めた画像検査を進めながら，局所症状（中枢神経系症状，疼痛・腫脹，呼吸器症状など）および画像診断の陽性所見があれば，当該部位の培養・生検などを考慮する。カンジダ症の可能性がある場合は，眼症状の有無にかかわらず眼科による診察が行なわれるべきである。

EORTC 診断基準において possible を probable に上げるのに採用されている菌学的検査は，β-D グルカン（β-DG）とアスペルギルス症における非無菌的検体からの検出およびガラクトマンナン抗原（Galactomannan：GM）のみである。内在性真菌であるカンジダの非無菌的検体からの検出はコロナイゼーションとの区別が困難であり，診断的意義は低い。一方，明らかな侵襲性アスペルギルス症においてもアスペルギルスが血液培養で証明されることはまれであり，陽性の場合はむしろコンタミネーションと考えるべきであるとする報告もある[4]。PCR 法などを用いた遺伝子検査は感度の点でβ-DG や GM に劣り，検出された真菌の同定に用いられているというのが現状である。

局所の生検など侵襲を伴う検査は，患児に負担を強いるものであり，血小板減少など出血のリスクが高い時期であることも想定され，不利益を生ずる可能性がある。その侵襲の強さ，得られる結果の有用性，患児の全身状態などを検討した上で行うかどうか判断する必要がある。β-DG や GM は検査の侵襲性は低いが，β-DG では血液製剤，透

析膜やガーゼの使用，β-DG を含む薬品・食品の摂取など，GM ではビフィドバクテリウムの腸管内定着などで偽陽性を示す可能性があり，注意を要する[5, 6]。またこれらの物質は真菌細胞の構成要素であるため，その発育が抑えられる状況（抗真菌薬使用中など）では，本来陽性となるべき真菌の存在下でも偽陰性を示す可能性があることを念頭に置く必要がある。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる 6 件を引用した。

1. invasive AND（fungal OR mycosis） 23,931 件
2. 1. ×（child OR pediatric） 3,909 件
3. 2. × neutropenia 297 件

さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

① De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group（EORTC/MSG）Consensus Group : Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group（EORTC/MSG）Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 1813-21.

②日本医真菌学会，侵襲性カンジダ症の診療ガイドライン作成委員会編．侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013．日本医真菌学会，2013.

③深在性真菌症のガイドライン作成委員会編．深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014．協和企画，2014.

④ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of America : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; 48 : 503-35.

⑤ Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Infectious Diseases Society of America : Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 327-60.

⑥ Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients : Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. Eur J Cancer 2009 ; 45 : 2462-72.

⑦ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : e56-93.

⑧ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation（EBMT-IDWP）; Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC-IDG）; International Immunocompromised Host Society（ICHS）; European Leukaemia Net（ELN）: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia（ECIL-4）: guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Cancer Oncol 2014 ; 15 : e327-40.

文献

1）Arendrup MC. Update on antifungal resistance in Aspergillus and Candida. Clin Microbiol Infect 2014 ; 20（Suppl 6）: 42-8.

2）Al-Saigh R, Siopi M, Siafakas N, et al. Single-dose pharmacodynamics of amphotericin B against Aspergillus species in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2013 ; 57 : 3713-8.

3）Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, et al. The diagnostic value of halo and reversed halo

signs for invasive mold infections in compromised hosts. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : 1144–55.
4) Simoneau E, Kelly M, Labbe AC, et al. What is the clinical significance of positive blood cultures with Aspergillus sp in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 year experience. Bone Marrow Transplant 2005 ; 35 : 303–6.
5) Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3) : β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies : a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis 2012 ; 54 : 633–43.
6) Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Klont RR, et al. Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive platelia Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 3925–31.

CQ4 深在性真菌症の標準的治療は何か

背　景

EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）の診断基準における確定診断例（proven），推定診断例（probable），可能性例（possible）のいずれに該当するのかを判断し，治療薬の選択を行う。

なお，本邦で小児深在性真菌症に対して使用される主な抗真菌薬として，キャンディン系であるミカファンギン（MCFG），カスポファンギン（CPFG），ポリエンマクロライド系のアムホテリシンB-リポソーム製剤（L-AMB），トリアゾール系のボリコナゾール（VRCZ），イトラコナゾール（ITCZ），フルコナゾール（FLCZ）およびそのプロドラッグであるホス・フルコナゾール（本CQにおいてはFLCZの略号に本剤も含める）が挙げられる。用法・用量については二次資料③を参照いただきたい。

推奨1

真菌感染症可能性例（possible）に対しては経験的治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

抗菌薬不応性発熱で好中球減少が数日以内に回復する状況でない場合は，真菌感染症の可能性例と判断される。この場合の治療は，原因真菌未確定，状況によっては真菌感染症かどうかも不明なまま開始，あるいは予防投薬からの薬剤変更が行われるため，経験的治療と呼ばれる[1]。宿主因子，臨床症状，先行抗真菌薬使用状況を参考に，菌学的検査，画像診断に陽性所見があればそれも考慮して治療薬を選択する。

カンジダ症の可能性が高いと考えられる場合はMCFG，CPFG，FLCZ，VRCZ，L-AMB，ITCZより選択する。アスペルギルス症の可能性が高い場合はL-AMB，VRCZ，MCFG，CPFG，ITCZが使用される。アスペルギルス症様の画像所見陽性でβ-DG，GMともに陰性の場合など，ムーコル症の可能性が否定できない場合にはL-AMBでスタートすべきであろう。抗菌薬不応性発熱のみの場合は，カンジダ症可能性例に準ずるが，FLCZの選択はアスペルギルス症の可能性が考えにくく，かつトリアゾール系の投薬が行われていない場合に限られる。

すでに使用されている抗真菌薬を変更する場合には系統（すなわち作用機序）の異なる薬剤を選択すべきである。合併している好中球減少に対して顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）の使用も考慮される。なお，VRCZの薬物代謝には年齢や遺伝子多型による個人差がみられるため，血中濃度のモニタリングが重要である[2,3]。

経験的治療を行う場合の不利益として，各抗真菌薬の副作用の他，無効菌種や無効部位における感染症（いわゆるブレークスルー感染症）誘発の可能性が挙げられる[4-6]。また耐性細菌，ウイルス感染，腫瘍熱など，真菌感染症以外の原因にも考慮が必要であり，経験的治療において実際に抗真菌薬の恩恵を受ける割合は10%未満であるとする報告もある[7]。抗菌薬不応性発熱をもって抗真菌薬治療を開始する経験的治療に対し，菌学的検査や画像所見に重点をおいて抗真菌薬治療開始を決定する先制攻撃的治療という考え方があり，そのほうが過剰（不要）な抗真菌薬投与を削減できる可能性がある[8]。しかし，特に小児においてその評価は定まっておらず，今後の検討が待たれる。

推奨2

真菌感染症推定診断例（probable）あるいは確定診断例（proven）に対しては標的治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

侵襲性カンジダ症には第一選択としてMCFG，CPFG，L-AMBが推奨される[9]。最近使用されていない場合にはFLCZ，VRCZ，ITCZなどのトリアゾール系の使用も考慮される。最近はnon-albicans Candidaの比率が高まっており，特に*C.krusei*，*C.glabrata*はFLCZ，ITCZに抵抗性を示す場合が多いこと，*C.parapsilosis*ではキャンディン系に対するMICが高い傾向があることを念頭に置く必要がある[10, 11]。

侵襲性アスペルギルス症に対してはVRCZ，L-AMBが第一選択として推奨され，代替薬としてCPFG，MCFG，ITCZが挙げられている[12-14]。病変が限局しており，全身状態などが可能な状況であれば手術による摘出も考慮される[14]。

抗真菌薬併用療法の有用性を示すエビデンスの高い報告はまだ存在しない。単剤治療で改善しない場合には，真菌感染症以外の可能性を踏まえつつ，作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法（VRCZ＋キャンディン系，L-AMB＋キャンディン系など）が考慮される[15, 16]。

標的治療を行う場合の不利益として，診断確度を上げるための諸検査に侵襲を伴う可能性があることの他，経験的治療と同様，各抗真菌薬の副作用，無効菌種や無効部位における感染症（いわゆるブレークスルー感染症）誘発の可能性が挙げられる[4-6]。

検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる16件を引用した。

1. invasive AND（fungal OR mycosis）　23,931件
2. 1. ×（child OR pediatric）　3,909件
3. 2. × neutropenia　297件

さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

① De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group : Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 1813–21.

②日本医真菌学会，侵襲性カンジダ症の診療ガイドライン作成委員会編．侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013．日本医真菌学会，2013.

③深在性真菌症のガイドライン作成委員会編．深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014．協和企画，2014.

④ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of America : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; 48 : 503–35.

⑤ Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Infectious Diseases Society of America : Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 327–60.

⑥ Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients : Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. Eur J Cancer 2009 ; 45 : 2462–72.

⑦ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : e56–93.

⑧ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT–IDWP) ; Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC–IDG) ; International Immunocompromised Host Society (ICHS) ; European Leukaemia Net (ELN) : Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL–4) : guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem–cell transplantation. Cancer Oncol 2014 ; 15 : e327–40.

文献

1) Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med 1989 ; 86 : 668–72.

2) Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single– or multiple–dose administration. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48 : 2166–72.

3) Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother 2006 ; 50 : 1570–2.

4) Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. Bone Marrow Transplant 2007 ; 40 : 451–6.

5) Demitrovicova A, Liskova A, Valach M, et al. Fungal neuroinfections and fungaemia : unexpected increase of mortality from invasive fungal infections in 2005–2011 in comparison to 1989–1998 : analysis of 210 cases. Neuro Endocrinol Lett 2013 ; 34 (Suppl 1) : 32–5.

6) Chan TS, Gill H, Hwang YY, et al. Breakthrough invasive fungal diseases during echinocandin treatment in high–risk hospitalized hematologic patients. Ann Hematol 2014 ; 93 : 493–8.

7) Leather HL, Wingard JR. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. Blood Rev 2006 ; 20 : 267–87.

8) Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment : an appraisal of treatment strategies in haematological patients. Mycoses 2008 ; 51 (Suppl 1) : 31–4.

9) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients : data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009 ; 48 : 1695–703.

10) Arendrup MC : Update on antifungal resistance in Aspergillus and Candida. Clin Microbiol Infect 2014 ; 20 (Suppl 6) : 42–8.

11) Eschenauer GA, Nguyen MH, Shoham S, et al. Real–world experience with echinocandin MICs against Candida species in a multicenter study of hospitals that routinely perform susceptibility

testing of bloodstream isolates. Antimicrob Agents Chemother 2014 ; 58 : 1897–906.
12) Erjavec Z, Kluin-Nelemans H, Verweij PE. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2009 ; 15 : 625–33.
13) Singh N. Evidence-based approach to challenging issues in the management of invasive aspergillosis. Med Mycol 2009 ; 47 (Suppl 1) : S338–42.
14) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis : a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics 2008 ; 121 : e1286–94.
15) Hatipoglu N, Hatipoglu H. Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. Expert Rev Anti Infect Ther 2013 ; 11 : 523–35.
16) Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. SEIFEM GROUP (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) : Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients : the SEIFEM real-life combo study. Mycoses 2014 ; 57 : 342–50.

CQ5 ウイルス感染症の標準的治療は何か

背　景

小児悪性腫瘍患者は，基礎疾患および集中的な化学療法によって二次性免疫不全の状態であり，ウイルス感染に対する細胞性免疫能，液性免疫能の反応の低下を来している。化学療法中のウイルス感染症は，多くがこのような二次性免疫不全を背景にした潜在するウイルスの再活性化であるが，一部では医療関係者や面会者からのウイルスの伝播による院内感染もみられる。通常，健康人であれば，軽症あるいは無症状で経過するウイルス感染が，非定形な経過をとる場合や重症化することも少なくなく，それが適切な診断・治療の遅れにつながることもある。

化学療法中に問題となるウイルス感染として，単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）感染症，水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：VZV）感染症，サイトメガロウイルス（cytomegalovirus：CMV）感染症，さらに気道ウイルス感染症が挙げられる。

推奨 1

HSV 感染症の粘膜病変や臓器病変には，アシクロビルの静注療法を強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

悪性腫瘍治療中の HSV 感染症は，一部には初感染のケースもあるが，多くは化学療法中の二次性免疫不全状態に伴う再活性化で発症する。造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）後の患者では重症の歯肉口内炎，さらに肺炎，肝炎，脳炎などの合併症を来すことが知られているが，急性白血病の寛解導入療法などの際にも HSV の再活性化はしばしば経験される[1)]。大部分は口腔内の粘膜病変であるが，まれに HSV による重篤な臓器障害を来した報告もある[2)]。

治療としてのアシクロビルの静注（5 mg/kg または 250 mg/m^2 を 8 時間毎に 1 日 3 回，7 日から 10 日間投与）の有効性は確立しており[3)]，さらに肺炎，髄膜脳炎などの臓器障害を合併している時はアシクロビルの倍量投与（10 mg/kg または 500 mg/m^2 を 8 時間毎 14 日から 21 日間投与）が推奨される。口腔粘膜病変が軽度の場合には，成人ではアシクロビル（200 mg～400 mg を 1 日 5 回 10 日間）またはバラシクロビル（500 mg を 1 日 2 回 10 日間）の経口投与も考慮される。

推奨 2

白血病などの化学療法中の患者に水痘様発疹が出現した時には，直ちにアシクロビルの静注を開始することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

化学療法中の水痘未罹患の患者が VZV に曝露された時は，アシクロビルの予防投与を強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

患者が水痘を発症した時には，空気感染予防のために陰圧室で管理することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

水痘に未罹患の患者が，化学療法中に VZV に曝露された時は，高率に重症化し，致命的になることが報告されている[4]。また，免疫不全状態では非定形な経過（水痘疹の出現が少数またはない状態で，強い腹痛や背部痛で発症）をとる場合があることも報告され，診断・治療開始の遅れにつながっている。急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）の治療中に水痘を発症した症例を検討した報告では，寛解導入療法中以外でも，全身のステロイドの投与中または投与後 3 週以内では重症化率が高かったことが述べられている[4]。

一方，血清学的に VZV 抗体陽性の患者も，化学療法で細胞性免疫が低下した時には，VZV の再活性化，すなわち帯状疱疹をしばしば合併する。この場合も，強い免疫抑制状態下では，水疱が帯状疱疹の病変部だけでなく，全身に広がる播種性帯状疱疹を発症することがある[5]。

VZV の初感染（水痘），帯状疱疹いずれの場合でも，初期治療としてアシクロビル（10 mg/kg または 500 mg/m^2 の 8 時間毎 1 日 3 回投与）が推奨され，投与期間は 7 日以上で，かつすべての発疹が痂皮化した後 2 日まで行う[6, 7]。限局した帯状疱疹症例に対する経口のアシクロビルまたはバラシクロビルの投与については，成人では検討されているが，小児での報告は少ない。

水痘曝露後の予防法としては，欧米では水痘・帯状疱疹免疫グロブリン（varicella-zoster immune globulin：VZIG）が推奨され，その有効性は確立しているが，本邦では入手は不可能であり，使用できない。

保険診療では認められていないが，VZV に曝露した後 7 日目からアシクロビル 40～80 mg/kg/ 日の投与を 7 日間以上行うことは，発症率の低下，重症化予防に有効であると言われている[8, 9]。

水痘は，結核，麻疹と同様に空気感染で伝播する感染症であり，化学療法中の患者が水痘や播種性帯状疱疹を発症した時には慎重な対応が求められる。通常の個室管理で

は，ドアからあるいは同じ中央配管の空調を伝って感染が伝播する可能性がある。さらに，好中球減少患者やSCT後の患者は，アスペルギルスなどの感染予防のためにHEPAフィルターを装着して室内を陽圧に維持するが，患者自身が水痘などを発症した時には，この病室環境では，水痘で汚染された空気がさらに病棟内に広がる恐れがある。このため，化学療法中の患者で水痘，播種性帯状疱疹が発生した時には，各施設の感染対策チーム（infection control team：ICT）と緊密な連絡を取り，感染の拡大を阻止する必要がある。

CDCガイドラインでは，空気感染の予防としては，室内を陰圧にした空気感染隔離病室で管理することが推奨されている。このガイドラインでは，患者が免疫不全状態で，室内にHEPAフィルターを設置する必要がある場合には，患者個室に前室を設置し，空気の供給口を設けて前室を廊下側にも病室側にも陽圧にするか，逆に前室に排気口を設けて前室を廊下側にも病室側にも陰圧にして病室の空気が廊下に漏れないようにすることが推奨されている。

このような病室の設置が困難な場合には，ICTと連絡の上，免疫不全者など感染の高リスク患者から離れて空調の異なる区域の個室にHEPAフィルターを設置するなどの対応をして，患者の治療にあたる。

推奨3

CMV抗原の定期的なモニタリングはSCTの際には推奨されるが，小児の悪性腫瘍患者の化学療法においては合併症の発症頻度は低く，推奨されない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：推奨なし C

化学療法中にCMV感染症を発症した時の第一選択剤として，ガンシクロビルの静注を強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

同種SCTの患者では，造血回復後に定期的にCMV抗原陽性多形核白血球の検出（CMV抗原血症法）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。

小児造血器腫瘍の化学療法でもT-リンパ球の抑制によってCMVの再活性化が起こり[10]，腸炎や網膜炎，間質性肺炎を合併することはあるが，合併症発症の頻度は低く，定期的なウイルス抗原のモニタリングは推奨されない。

CMV感染症を発症した時には，ガンシクロビルの静注の導入（5 mg/kgを12時間毎に点滴静注）が推奨される[11, 12]。導入量の投与期間について検討した報告は少ない

が，通常 3〜4 週間投与され，その後 4 週間の維持療法（5 mg/kg を 1 日 1 回）を行うことが多い。間質性肺炎では，抗ウイルス薬治療に免疫グロブリンを併用することがしばしば行われるが，免疫グロブリンの有効性について明確なエビデンスは少ない。

推奨 4

化学療法中の患者がインフルエンザ様症状を発症した時には，早期の（48 時間以内の）ノイラミニダーゼ阻害薬の投与を強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

化学療法中の患者がインフルエンザウイルスに曝露された時には，オセルタミビルまたはザナミビルの 10 日間の予防投与を提案する。また，10 歳以上であれば，ラニナミビル 2 日間の予防吸入も可能である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

季節性インフルエンザワクチンを化学療法中の患者に接種することを強く推奨するとともに，同時にその家族，患者に接触する医療従事者にも接種することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

化学療法中の悪性腫瘍患者や SCT 患者は，インフルエンザに罹患すると下気道感染の合併率が高く，人工呼吸管理を要することも多い[13]。重症化のリスクファクターとしては，末梢血リンパ球減少（300/μL 未満），化学療法中または終了後早期の患者，ステロイドの長期使用，インフルエンザ罹患後すぐに抗ウイルス薬が投与されていないことなどが挙げられる。多くの悪性腫瘍患者は上記のリスクを保有しているため，化学療法中の患者がインフルエンザ様症状を発症した場合には，確定例，疑い例に関わらず，ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビルまたはザナミビル，ラニナミビル，ペラミビルのいずれか）の投与を開始する。また，ウイルスに曝露した直後でインフルエンザをまだ発症していない時にも，オセルタミビル，ザナミビル，ラニナミビルについては予防投与が可能である。

悪性腫瘍患者に対する季節性の不活化インフルエンザワクチンの有効性については，健常人には劣るものの血清学的な有効性が示されている[14]。望ましい接種時期としては，直近の化学療法終了から 1 週間以上経過し，次の治療開始から 2 週間以上前の時期，末梢血好中球およびリンパ球数が 500/μL 以上の時である。さらに，悪性腫瘍患者では，ワクチンの有効性が健常人よりも劣るため，患者だけでなく，その家族，医療従事者もインフルエンザワクチンを接種すべきである。

推奨 5

生後 24 カ月齢以下で RS ウイルス（respiratory syncytial virus）感染症流行シーズンを迎える場合には，パリビズマブによる重症化予防を提案する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

抗がん剤投与中の悪性腫瘍患者，SCT 患者が RS ウイルスに罹患すると，下気道感染症のリスクが増加し，死亡率の上昇することが知られている。特に，死亡のリスクファクターとしては，$0.2\times10^3/\mu l$ 以下のリンパ球減少，SCT の生着前または同種 SCT 後 1 カ月以内の罹患などである[15]。RS ウイルスに対する治療としては，ヨーロッパのガイドラインではリバビリンの吸入が推奨されているが，日本ではこの治療は認められていないため，一般の医療機関では不可能である。一方，化学療法中の悪性腫瘍患者，SCT 患者を含む免疫機能の低下した患者に対するパリビズマブの予防投与は，重症化予防の点で効果が認められている[16]。2 歳以下で，RS ウイルスの流行シーズンでのパリビズマブの月 1 回の筋注は保険適用となっており，考慮してよい予防方法である。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

推奨 1
1. herpes simplex virus AND（cancer OR leukemia OR marrow transplant）　6,676 件
2. 1. AND acyclovir　1,452 件

推奨 2
1. varicella zoster AND（leukemia OR cancer OR immunocompromised）　1,597 件
2. 1. AND prophylaxis　375 件

推奨 3
1. cytomegalovirus AND（cancer OR hematological malignancy）　6,208 件
2. 1. AND ganciclovir　512 件

推奨 4
1. influenza AND（cancer OR hematological malignancy OR transplant）　3,630 件
2. 1. AND vaccination　913 件

推奨 5
1. respiratory syncytial virus AND（cancer OR hematological malignancy OR transplant）　575 件
2. 1. AND palivizumab　33 件

参考にした二次資料

① Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT : guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant 2009 ; 43 : 757-70.

② Sehulster L, Chinn RY. CDC, HICPAC : Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee（HICPAC）. MMWR Recomm Rep 2003 ; 52（RR-10）: 1-42.

③ Ljungman P, de la Camera R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus（HHV-8）infections in patients with hematological malignancies and af-

ter SCT. Bone Marrow Transplant 2008 ; 42 : 227–40
④日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会，サイトメガロウイルス感染症ガイドライン作業部会編．造血細胞移植ガイドライン　サイトメガロウイルス感染症　第 2 版．日本造血細胞移植学会，2011．www.jshct.com/guideline/pdf/guideline_CMV_2.pdf
⑤ Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients : summary of ECIL–4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. Transpl Infect Dis 2013 ; 15 : 219–32.
⑥ Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL–4) : guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis 2013 ; 56 : 258–66.

文献

1) Bustamante CI, Wade JC. Herpes simplex virus infection in the immunocompromised cancer patient. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1903–15.
2) Ferrari A, Luppi M, Potenza L, et al. Herpes simplex virus pneumonia during standard induction chemotherapy for acute leukemia : case report and review of literature. Leukemia 2005 ; 19 : 2019–21.
3) Wade JC, Newton B, McLaren C, et al. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation : a double–blind trial. Ann Intern Med 1982 ; 96 : 265–9.
4) Hill G, Chauvent AR, Lovato J, et al. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatrics 2005 ; 116 : e525–9.
5) Takayama N, Yamada H, Kaku H, et al. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. Pediatr Int 2000 ; 42 : 275–9.
6) Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. N Engl J Med 1983 ; 308 : 1448–53
7) Meyer JD, Wade JC, Shepp DH, et al. Acyclovir treatment of varicella–zoster virus infection in the compromised host. Transplantation 1984 ; 37 : 571–4.
8) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics 1993 ; 92 : 219–22.
9) Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007 : safe and effective post–exposure prophylaxis with oral aciclovir. J Hosp Infect 2009 ; 72 : 163–8.
10) Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 1126–32.
11) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Ann Intern Med 1988 ; 109 : 783–8.
12) Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, et al. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. A randomized, placebo–controlled trial. Ann Intern Med 1990 ; 112 : 505–10.
13) Ljungman P, de la Camara R, Perez–Bercoff L, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Haematologica 2011 ; 96 : 1231–5.
14) de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. Haematologica 2011 ; 96 : 307–14.
15) Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases : single–center study and review of the literature. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 402–12.
16) Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit : the role of palivizumab. Biol Blood Marrow Transplant 2010 ; 16 : 1265–71.

CQ6 赤血球輸血の適応と輸血量の目安は何か

背　景

赤血球輸血の目的は，末梢循環系へ十分な酸素を供給し，貧血による症状が出ない程度にヘモグロビン（Hb）値を維持することである。この目的を達成するために輸血に踏み切る Hb 値（輸血トリガー値）や，維持すべき Hb 値は患者の状態，医療の内容により異なり，必ずしも定まっていない。さらに小児期は年齢に応じた生理的変化を考慮し，安全かつ適正な輸血を行う必要がある。なお，日本では輸血用血液製剤の保存前白血球除去が行われているが，輸血後の移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）防止のための放射線照射は必ず行う。

推奨 1

貧血の症状や心肺所見に十分注意をしながら Hb 7 g/dL を輸血実施の目安にすることを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

2005 年に改定された血液製剤の使用指針（2012 年 3 月一部改訂）では，Hb 7 g/dL が輸血を行うことのひとつの目安としている。赤血球輸血に対して同指針では未熟児の早期貧血に対する輸血の指針は示しているが，小児一般に対する指針は示していない。日本の小児輸血療法研究会はこの指針を支持している[1]。また同指針は造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）後であっても輸血を行う Hb 値の目安としてやはり Hb 7 g/dL を維持するようにとしている。生後 4 カ月以上の小児に対する赤血球輸血の米国血液銀行協会（Transfusion-Associated Circulatory Overload：AABB）ガイドラインでは，貧血症状があり Hb 7 g/dL 未満の時に輸血を実施するとしている。BCSH（British Committee for Standards in Haematology）の小児輸血ガイドラインでも，再生不良性貧血，悪性腫瘍，SCT 患者について同様の基準を示している。

化学療法時の赤血球輸血量についてのランダム化比較試験は見当たらないが，ヨーロッパ各国における小児がん患者に対する貧血の治療を比較したデータでは，輸血トリガーの Hb 値はイギリスでは 8 g/dL，スペインとフランスでは 7 g/dL，ドイツでは 6 g/dL，オランダ，イタリア，ベルギーでは施設により 5.5〜8 g/dL であった[2]。外傷，急性上部消化管出血，心臓手術など様々な疾患を対象とした（悪性疾患は含まない）赤血球輸血トリガー値に対するランダム化比較試験のメタアナリシスでは，厳しい基準と緩徐な基準を比較しても短期における死亡率に差はみられなかったとの報告がある[3]。

輸血を行う基準は Hb 値だけでなく，全身状態，症状の有無，貧血の進行度，疾患や病態，活動状況，合併症の有無などにより異なり，数値だけで一律に決めることは困難である。貧血による症状，心肺疾患などがある場合はトリガー値を上げる必要がある。悪性腫瘍治療の赤血球輸血必要性に，小児と成人で差異があるというエビデンスはないが，血液製剤の使用指針[1]と同じく貧血の症状や心肺所見に十分注意をしながら Hb 7 g/dL を輸血実施の目安にすることを推奨する。

推奨 2

1 回 10 mL/kg の赤血球液を 2〜6 時間かけて輸血することを強く推奨する。
■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

慢性貧血で輸血後の Hb 値を 10 g/dL 以上にする必要はない。輸血量は循環血液量と輸血ヘモグロビン量（2 単位製剤の Hb 量は約 56 g）から計算する。10 mL/kg の赤血球濃厚液を 2〜6 時間かけて輸血すると，Hb 3 g/dL の上昇が予想される。高度の貧血の場合は，循環血漿量の増加や心負担を考慮して，利尿剤の併用や 1 回輸血量を減量し，数日かけて補正をはかる。一度に大量の輸血をすることは危険である（輸血関連循環過剰負荷，transfusion-associated circulatory overload：TACO）。赤血球液は開封後 6 時間以内に投与終了する。6 時間以上かけて輸血する場合は，無菌的に輸血バックに分割を行い，1 バッグは 6 時間以内に投与終了する。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

1. red cell transfusion　13,069 件
2. 1. × guideline　273 件

さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

①厚生労働省医薬食品局血液対策課．血液製剤の使用指針（改定版，平成 24 年 3 月一部改正）http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf
② Roseff SD. Blood components. Pediatric transfusion : A Physician's Handbook, 3rd ed, American Association of Blood Banks, 2009.
③ Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. British Commitee for Standards in Haematology Transfusion Task Force : Writing group : Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004 ; 124 : 433-53.

文献

1）堀越泰雄，白幡 聡，長田広司，他．小児血液腫瘍性疾患に対する輸血療法．日小血会誌 2008 ; 22 : 104-18.
2）Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe : results of a large, international survey. Med Pediatr Oncol 2002 ; 39 : 448-50.
3）Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers : a systematic review of the literature. Transfus Med Rev 2002 ; 16 : 187-99.

CQ7 血小板輸血の適応と輸血量の目安は何か

背　景

血小板輸血は，血小板成分を補充することにより止血をはかり，あるいは出血を防止することが目的である。血小板輸血にあたっては，血小板数は目安ではあるが，すべての症例に合致するものではなく，状況に応じた対応が必要である。なお，日本では輸血用血液製剤の保存前白血球除去が行われているが，輸血後の移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）防止のための放射線照射は必ず行う。

推奨 1

急性白血病やその他の悪性腫瘍の骨髄浸潤による血小板減少，抗腫瘍薬による骨髄抑制に際しては，血小板数 1 ～ 2 万 /μL 以上を維持するように計画的に輸血を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

急性白血病・悪性リンパ腫などの寛解導入療法においては，急速に血小板数が低下してくるので，定期的に血小板数を測定し，血小板数が 1～2 万/μL 未満に低下してきた場合に，血小板数 1～2 万/μL を維持するよう計画的に輸血を行う。全身状態が安定していれば，血小板数 5,000/μL 以下になっても出血はしないとされている。急性白血病の寛解導入療法時や，白血病以外の悪性腫瘍の治療時には様々な合併症により血小板減少が急激に現れることがある。したがって現在は，治療中の血小板輸血は通常予防的投与が行われている。

1990 年代の後半に主に成人を対象として行われたトリガー値を 1 万 /μL にするか 2 万 /μL にするかという前方視的ランダム化比較試験では，発熱や出血がなければ，WHO 分類の grade 3 以上の出血の頻度に差がないことや，1 万 /μL の方が血小板輸血の回数が少なく，輸血単位数が少ないことが示された[1-3]。他にも発熱や出血がなければ，トリガー値は 5,000/μL でよいという報告もある[4]。本邦では，1999 年に発表された血液製剤の使用指針において急性白血病の寛解導入に関わる予防的血小板輸血の血小板輸血トリガー値は 2 万 /μL とされたが，2005 年の改定では血小板数 1～2 万 /μL 以上に維持するようにとされている。急性白血病の寛解導入時の血小板輸血のトリガー値に関しては，最近本邦からは 1994～1999 年までの入院患者と 2000～2006 年までの入院患者の比較検討の結果より，血小板数 1～2 万 /μL を支持する報告も出されている[5]。小児輸血療法研究会では，急性白血病，固形腫瘍，造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）時の血小板減少に対する血小板の輸血トリガーは全身状態良好

な場合は1万/μLを推奨している[6]。しかし，小児，とくに5歳以下では，成人や年長児に比べ出血の頻度が高いことが報告されており[7]，この点も考慮する必要がある。

髄液検査時の血小板減少状態は危険である。BCSH（British Committee for Standards in Haematology）は血小板数5万/μL以上，米国臨床腫瘍学会（American society of Clinical Oncology：ASCO）は2万/μL以上を推奨している。小児の場合，原則として5万/μL以上が望ましい。一方，骨髄検査では局所の圧迫が大切で血小板数は少なくても施行可能とされている。中心静脈カテーテルの挿入時には血小板数5万/μL以上とすることが望ましい[8]。

推奨2

以下の計算式をもって，血小板輸血を行うことを強く推奨する。
血小板輸血直後の予測血小板増加数＝輸血血小板総数／循環血液量（ml）×10^3×2/3
■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

計算式の係数2/3は，脾機能，感染症，同種抗体などにより変化する。患者の状態により輸血量を加減する。輸血後の血小板増加が予想を大きく下回る際は，輸血直後の血小板数を検査してCCI（corrected count increments）を計算し，同種抗血小板抗体の関与について評価する。

CCI（/μL）＝輸血血小板増加数（/μL）×体表面積（m^3）／輸血血小板数（×10^{11}）

合併症のない場合には，血小板輸血約1時間後のCCIは，少なくとも7,500/μL以上である。また，24時間後のCCIは通常≧4,500/μLである。

通常，10単位の血小板濃厚液は2×10^{11}個以上の血小板を含有する。小児の循環血液量は80 mL/kgとして計算する。1回投与量は，原則として上記計算式によるが，おおよそ0.3単位/kg，あるいは体表面積1 m^2あたり10単位と考えてよい。製剤の入手しやすさの関係もあり，通常は5単位または10単位製剤が使用される。体重25 kg以下の小児に10単位製剤を輸血する場合には用量負荷，低カルシウム血症に考慮し投与量，投与スピードを適正化する。

検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

1. platelet transfusion　11,647件
2. 1. × guideline　227件

さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

①厚生労働省医薬食品局血液対策課．血液製剤の使用指針（改定版，平成24年3月一部改正）http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf

② British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003 ; 122 : 10–23.
③ Shiffer CA, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1519–38.

文献

1) Heckman KD, Weiner GL, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia : 10,000/microL versus 20,000/microL. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 1143–9.
2) Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger : a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 1998 ; 91 : 3601–6.
3) Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1870–5.
4) Gmür J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991 ; 338 : 1223–6.
5) 岡 智子, 松山智洋, 森 正樹, 他. 急性白血病の寛解導入における血小板輸血トリガー値の検討. 日輸血細胞治療会誌 2009 ; 55 : 589–95.
6) 堀越泰雄, 白幡 聰, 長田広司, 他. 小児血液腫瘍性疾患に対する輸血療法 . 日小血会誌 2008 ; 22 : 104–18.
7) Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. Blood 2012 ; 120 : 748–60.
8) Bercovitz RS, Josephson CD. Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012 : 499–505.

CQ8 L-アスパラギナーゼ投与時の凝固線溶系異常に対する標準的治療は何か

背　景

L-アスパラギナーゼ（L-Asp）はアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解する酵素である。L-Asp 投与により細胞外のアスパラギンが枯渇すると，アスパラギン合成酵素を持たない腫瘍細胞では，細胞周期が停止しアポトーシスに至る。正常細胞はアスパラギン合成酵素を有するため障害を受けない。しかし，L-Asp は凝固線溶系のタンパク減少を引き起こし，血栓症や出血が副作用として認められる[1]。

L-Asp によって，フィブリノゲン・プラスミノゲン・アンチトロンビン（AT）・プロテイン C・プロテイン S・凝固第Ⅴ，Ⅶ，Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ，Ⅺ因子などが減少することが知られている[2]。その減少の程度はアスパラギン枯渇の程度に比例し[3]，肝でのタンパク合成阻害がその原因である[4]。L-Asp の投薬が終了したあと，フィブリノゲンや第Ⅷ因子などの凝固因子の回復が，AT などの抗凝固因子よりも早く起こるために，血栓症の方が出血よりも多く発生するとされる[5]。

小児の急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）での血栓症の発生頻度については，2006 年に Caruso らが 17 の臨床研究の 1,752 例についてのメタアナリシスを報告した[6]。血栓症の発生頻度は 5.2％（中枢神経系が 2.9％，その他が 2.3％）であった。動脈血栓症の報告はなく，中枢神経系以外はほとんどが中心静脈カテーテル留置側の上肢の血栓であった。出血については，一部の研究でしか報告されていないものの，2％程度であった。画像診断で前方視的に血栓形成を検討した研究では 36.7％で血栓形成が認められたが，症候性のものは 5％であった[7, 8]。L-Asp 投与量の多い DFCI（Dana-Farber Cancer Institute）のプロトコールでは，11％に症候性の血栓を認めている[9]。前述のメタアナリシスでは，寛解導入療法，少量の L-Asp の長期間投与，中心静脈カテーテルの留置，先天性血栓性素因が，血栓症のリスクファクターであった[6]。中心静脈カテーテルは左側留置，経皮的挿入でリスクが高い[8, 9]。先天性血栓性素因については他の報告でもリスクとされ[10]，また併用するステロイドがデキサメタゾンよりもプレドニゾロンでリスクが高い[11]ことが報告されている。

推奨

L-Asp の長期反復投与時には，AT の補充を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解　説

小児 ALL での AT の補充については，その意義をランダム化比較試験で証明しよう

としたPARKAA study がある。この研究では，全症例で画像診断を行い，無症候性の血栓が多く見出されている。血栓の発生率はAT投与群28%，非投与群37%であり，安全性と効果が示唆されたが有意差はなかった[12]。寛解導入療法時にAT単独補充とATと低分子ヘパリンの併用を比較した研究では，併用群で有意に血栓症が減少したと報告されている[13]。AT補充は測定値に関わらず行う，50〜60%をトリガー値として行うなどの方法がある。血栓症予防としてのAT補充の対象群として定まったものはないが，L-Aspが長期反復投与される寛解導入療法などでは，血栓症の頻度が高いので考慮する必要がある。L-Asp投与に伴う凝固線溶系異常の補正に新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma：FFP）を用いる試みは以前から行われ，「血液製剤の使用指針」でもFFPの使用目的のひとつに挙げられている。しかし，FFP投与後にフィブリノゲンやATを測定した研究では十分な増加効果がみられていない[14]。同一のALL治療に際し，フィブリノゲンとATの測定値に基づきFFPまたはクリオプレシピテートの投与を行った群と行わない群の比較では，非投与群で中枢神経系の血栓症を1.5%で認めたのに対し，投与群では0%であったが有意差はなく，両群とも出血例はなかった[15]。フィブリノゲン低下による出血の予防を目的としたFFP補充には意義がないと考えられる。がん患者の静脈血栓症の治療と予防に関する国際臨床実践ガイドラインでは，L-Aspを治療に用いる小児ALL患者では，施設の方針および患者の検査結果に基づき，血栓予防を考慮することを推奨している。

検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

1. asparaginase　2,925件
2. 1. × thrombosis　233件

さらに以下の二次資料を参考にした。

参考にした二次資料

①厚生労働省医薬食品局血液対策課．血液製剤の使用指針（改定版，平成24年3月一部改正）http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf

② Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Tromb Haemost 2013 ; 11 : 56-70.

文献

1) Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia : effects of the disease and therapy. Thromb Res 2003 ; 111 : 199-212.
2) Mitchell L, Hoogendoom H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia : risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood 1994 ; 83 : 386-91.
3) Nowak-Göttl U, Weber G, Ziemann D, et al. Influence of two different Escherichia coli asparaginase preparations on fibrinolytic proteins in childhood ALL. Hematologica 1996 ; 81 : 127-31.
4) Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, et al. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2000 ; 24 : 559-65.
5) Zakarija A, Kwaan HC. Adverse effects on hemostatic function of drugs used in hematologic ma-

lignancies. Semin Thromb Hemost 2007 ; 33 : 355–64.
6) Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006 ; 108 : 2216–22.
7) Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2007 ; 138 : 430–45.
8) Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA) : A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase : results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. Cancer 2003 ; 97 : 508–16.
9) Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, et al. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols : effect of age and risk stratification of disease. Br J Haematol 2005 ; 129 : 803–10.
10) Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. Blood 1999 ; 93 : 1595–9.
11) Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols) : prednisone versus dexamethasone administration. Blood 2003 ; 101 : 2529–33.
12) Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. Thromb Haemost 2003 ; 90 : 235–44.
13) Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008 ; 50 : 298–303.
14) Nowak-Göttl U, Rath B, Binder M, et al. Inefficacy of fresh frozen plasma in the treatment of L-asparaginase-induced coagulation factor deficiencies during ALL induction therapy. Haematologica 1995 ; 80 : 451–3.
15) Abott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood 2009 ; 114 : 5146–51.

CQ9 腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か

背　景

腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）とは，腫瘍細胞が急速かつ大量に崩壊することにより発症する代謝性異常である。急速に放出される核酸，細胞内蛋白質，リン酸，カリウムなどにより，高尿酸血症，低カルシウム血症を併発した高リン血症，高カリウム血症を来し，その結果，腎不全，不整脈，けいれん，さらには突然死など致命的な状況を来す可能性のある oncologic emergency のひとつである。TLS の症状は原疾患発症時，または治療開始 12〜72 時間以内に発症し，適切かつ積極的な管理を必要とする[1]。小児がんの場合，腫瘍の細胞増殖能および化学療法に対する感受性が高く，TLS を発症する危険性が高いがん腫が多い。

TLS は現在，laboratory TLS，clinical TLS の 2 つに分けて定義されている。laboratory TLS は高尿酸血症，高カリウム血症，高リン血症の 3 項目のうち 2 つ以上で該当する場合を，また clinical TLS は laboratory TLS に加え，腎機能低下（血清クレアチニン上昇），不整脈または突然死，けいれんのうち，いずれか 1 つ以上を認めた場合とされている（表 1）[2]。

本 CQ は Cairo 等が 2010 年に発表した論文[1] と Coiffier 等が 2008 年に発表したガイドライン[2] に基づいている。

表 1　TLS 診断規準（2010，expert TLS consensus panel）

laboratory TLS：
以下の臨床検査値異常のうち 2 個以上が化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに認められる 　高尿酸血症　　：正常上限を超える 　高カリウム血症：正常上限を超える 　高リン血症　　：正常上限を超える
clinical TLS：
laboratory TLS に加えて以下のいずれかの臨床症状を伴う 　腎機能障害：血清クレアチニン＞ 1.5 ×正常上限 　不整脈，突然死 　痙攣

推奨 1

疾患ごとに疾患の進行度，腎機能障害の程度をもとに TLS 発症のリスクを評価し，定期的に laboratory TLS を含む TLS 発症の有無，TLS 発症リスクの再評価を行い，それに基づいた TLS 治療および予防を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

2010 年，Cairo 等はがん腫ごとに TLS 発症リスクを定め，TLS 発症リスクに基づいた TLS 管理を提唱している[1)]。TLS は一度発症すると，致死率の高い合併症であるため，症例ごとの TLS 発症リスクに基づいた予防が重要であり，また発症時には速やかな治療介入が必要である。

がん腫ごとの TLS 発症リスクについて表 2 に記す[1)]。低リスク疾患（low risk disease：LRD）とはこれまでの報告[2-9)]で TLS 発生危険率が 1％未満の疾患，中等度リスク疾患（intermediate risk disease：IRD）は TLS 発生危険率が 1～5％，高リスク疾患は（high risk disease：HRD）は TLS 発生危険率が 5％以上と定義している。がん腫により TLS リスクを決定した後，LRD に分類された白血病，リンパ腫，すべての IRD に関しては腎機能によるリスクの再評価を行い，最終的なリスクを決定する（表 3）[1)]。そのため，LRD，IRD に分類された場合には定期的にリスクの再評価を行う必要がある。また TLS 発症リスクの評価時には，同時に laboratory TLS の基準を満たしていないかについても評価する。

表２　小児がん腫別 TLS 発症リスク

がん腫		病期	変数	リスク
白血病	急性リンパ性白血病	WBC ≧ 100,000/μL		HRD
		WBC＜100,000/μL	LDH ≧正常上限の２倍	HRD
			LDH ＜正常上限の２倍	IRD
	バーキット白血病			HRD
	急性骨髄性白血病	WBC≧100,000/μL		HRD
		WBC≧25,000/μL かつ＜100,000/μL		IRD
		WBC＜25,000/μL	LDH ≧正常上限の２倍	IRD
			LDH ＜正常上限の２倍	LRD
	慢性骨髄性白血病（慢性期）			LRD
リンパ腫	バーキットリンパ腫/白血病 リンパ芽球型リンパ腫	進行期		HRD
		限局型	LDH ≧正常上限の２倍	HRD
			LDH ＜正常上限の２倍	IRD
	成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL） びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL） 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL） Transformed マントル細胞リンパ腫芽球様バリアント（MCL, blastoid variants）	stage Ⅲ/Ⅳ	LDH ≧正常上限の２倍	HRD
			LDH ＜正常上限の２倍	IRD
		stage Ⅰ/Ⅱ		LRD
	未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）	stage Ⅲ/Ⅳ		IRD
		stage Ⅰ/Ⅱ		LRD
	ホジキン病 小リンパ球性リンパ腫（SLL） 濾胞性リンパ腫（FL） 濾胞辺縁帯リンパ腫（marginal zone B cell lymphoma） MALT リンパ腫（mucosa-associated lymphoid tissue） マントル細胞リンパ腫（MCL,non-blastoid variants） 皮膚 T 細胞リンパ腫（cutaneous T-cell lymphoma）			LRD
固形腫瘍	神経芽腫 胚細胞性腫瘍			IRD
	上記以外			LRD

表３　腎機能による修正リスク

	腎因子	変数	修正リスク
白血病 / リンパ腫かつ LRD	腎機能障害 腎浸潤		IR
	腎機能正常		LR
すべての IRD	腎機能障害 腎浸潤		HR
	腎機能正常	尿酸，血清リン， 血清カリウム≧正常上限	HR
		尿酸，血清リン， 血清カリウム＜正常上限	IR

推奨２

TLS 発症時には，頻回のモニタリング，大量補液，ラスブリカーゼ製剤投与，電解質管理を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

TLS の治療，予防として尿のアルカリ化は不要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

TLS 発症時には頻回（4〜6 時間毎）のモニタリング（体重，水分 in/out，心電図，電解質など生化学的検査）が必要である。そのため，ICU もしくはそれに準じた環境での管理が望ましい。またカリウム，リン酸，カルシウムを含まない大量補液（2500〜3000 mL/m^2/日，体重≦10 kg の場合には 200 mL/kg/日）を行い，糸球体濾過量を増やし，尿量，尿中への尿酸，カリウム，リンなどの排泄増加を促す。目標尿量は 2 mL/kg/時以上を目指し，適宜ループ利尿薬も使用する。一方，尿のアルカリ化とそのために投与される重炭酸ナトリウムは推奨されなくなった。尿をアルカリ化することにより，リン酸カルシウム結石の生成が促進されるためである[10, 11]。重炭酸ナトリウム投与は，代謝性アシドーシスが顕著な場合，高カリウム血症の治療としての場合，ラスブリカーゼ投与が禁忌の患者のみに限られる。しかし，尿酸の pKa は 5.4 であり，尿酸の溶解量は尿 pH 5.0 では 15 mg/dl，尿 pH 7.0 では 200 mg/dl となり，ラスブリカーゼ投与禁忌の患者においても尿 pH を 7.0 以上に保つ必要はない[12]。

ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼであり，尿酸をアラントイン，二酸化炭素，水酸化ペルオキシダーゼに代謝することにより，血中尿酸濃度を急速に低下させ，4 時間後には低下することが確認されている[13]。いくつかのランダム化比較試験が報告され，対象群であるアロプリノール群に比較し，血清中の尿酸低下効果は有意に早く，高率であるが，TLS 発症予防効果や，死亡率改善効果に関して，一定の結果

は出ていない[14]。酵素製剤であり，過敏反応，抗体産生が報告されており，再投与は原則禁忌となっている。また水酸化ペルオキシダーゼを産生することから，G6PD 欠損症患者への使用も禁忌となっている。投与量と投与期間は 0.15～0.2 mg/kg/日，5 日間までが一般的であるが，医療経済的な側面から 0.05～0.2 mg/kg/日の単回投与に関する報告も増えてきている。近年報告されたメタアナリシスでは 5 日間連日投与と比較して単回投与の尿酸低下率は非劣勢を示し，さらに経費節減効果もある。またラスブリカーゼ単回投与はアロプリノール投与に比較して有意に尿酸を低下させる[15]。

G6PD 欠損症患者などラスブリカーゼ投与禁忌患者に対しては，アロプリノール（10 mg/kg/日）もしくはフェブキソスタット（10 mg/日から開始し，最大 60 mg/日まで増量）投与を行う。しかし，フェブキソスタットに関しては痛風に対する使用のみが保険適用となっており，TLS 予防のための使用は現在成人において臨床試験中であるが，腎機能保護，アロプリノール不耐容患者への使用が期待されている[12]。

高カリウム血症，高リン血症に対する治療は各施設のプロトコールに則り行う。一般的な管理に関して表 4 に示す[2]。

腎機能代行療法は持続する高カリウム血症，重症代謝性アシドーシス，利尿剤に反応しない容量負荷，心外膜炎や脳症など尿毒症症状出現時に行う。また「予防的」な腎機能代行療法導入基準として，重篤かつ進行性の高リン酸血症（>6 mg/dL），重篤な症候性低カルシウム血症が挙げられている。腎機能代行療法はためらうべきではないと考

表 4　電解質異常に対する治療

高カリウム血症管理
中等度（≧6.0 mmol/L）かつ無症候性の場合
カリウム投与中止（静注，経口ともに）
心電図モニタリング
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
高度（≧7.0 mmol/L）または症候性の場合
上記＋
致死的不整脈に対し，グルコン酸カルシウム 100～200 mg/kg を緩徐に静注
GI 療法（レギュラーインスリン（0.1 U/kg）＋25%ブドウ糖（2 mL/kg）静注）
重炭酸ナトリウム（1～2 mEq/kg 静注）
腎機能代行療法導入
高リン血症管理
中等度（≧2.1 mmol/L）
リン酸静注を中止
リン酸結合剤（水酸化アルミニウム，炭酸カルシウム等）投与
高度
腎機能代行療法導入
低カルシウム血症管理
≦1.75 mmol/L かつ無症候性
無治療
≦1.75 mmol/L かつ症候性
グルコン酸カルシウム 50～100 mg/kg を緩徐に静注（不整脈に注意）

えられている[16]。

化学療法はラスブリカーゼ投与後 4〜24 時間経過し，尿酸値が下がった段階から開始し，緩やかな腫瘍量減量のために化学療法の強度軽減も考慮すべきである。

推奨 3

TLS 高リスク症例に対しては TLS の治療に準じて，頻回のモニタリング，大量補液，ラスブリカーゼ製剤投与，電解質管理を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

TLS 高リスク症例では，頻回のモニタリング（体重，水分 in/out，心電図，電解質など生化学的検査）を行い TLS 発症の早期診断を行う必要がある。そのためには施設の状況に合わせて ICU もしくはそれに準じた環境での管理を行う。その期間は最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 4〜6 時間毎に行うことが推奨されている。治療開始後 2 日間で TLS が発症しない場合，TLS はほぼ回避できていると考えられている。また，TLS に対する治療の項目に記したように十分な補液で利尿を図り，ラスブリカーゼ投与を行う。

化学療法はラスブリカーゼ投与後 4〜24 時間経過し，尿酸値が下がった段階から開始し，緩やかな腫瘍量減量のために化学療法の強度軽減も考慮すべきである。

推奨 4

TLS 中等度リスク症例に対してはモニタリング，大量補液，アロプリノール投与を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

TLS 中等度リスク症例に対しては水分 in/out，電解質など生化学的検査等モニタリングを最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 8〜12 時間毎に行い，TLS リスクの再評価を繰り返し行う必要がある。

また十分な補液で利尿を図り，高尿酸血症に対してはアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する。これらによっても尿酸値が上昇する場合，高尿酸血症を診断時すでに認める場合には，ラスブリカーゼ投与を推奨する。

推奨 5

TLS 低リスク症例に対してはモニタリング，通常量の補液を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

TLS 低リスク症例に対しては水分 in/out，電解質など生化学的検査等モニタリングを最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 1 日 1 回に行い，TLS リスクの再評価を繰り返し行う必要がある。

大量補液は必ずしも必要ではない。また高尿酸血症に対しても特に予防は必要ないが，尿酸値が上昇する場合にはアロプリノール，フェブキソスタット投与を推奨する。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

1. tumo(u)r lysis syndrome　1,100 件
2. 1. × Filters : Ages : Child : birth-18 years　253 件

参考にした二次資料

① Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010 ; 149 : 578-86.

②日本臨床腫瘍学会編．腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス，金原出版，2013.

文献

1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010 ; 149 : 578-86.
2) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2767-78.
3) Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 2003 ; 44 : 77-83.
4) Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. Ann Hematol 2003 ; 82 : 160-5.
5) Akoz AG, Yildirim N, Engin H, et al. An unusual case of spontaneous acute tumor lysis syndrome associated with acute lymphoblastic leukemia : a case report and review of the literature. Acta Oncol 2007 ; 46 : 1190-2.
6) Konuma T, Ooi J, Takahashi S, et al. Fatal acute tumor lysis syndrome following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia with meningeal involvement. Intern Med 2008 ; 47 : 1987-8.
7) Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia : identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica 2008 ; 93 : 67-74.
8) Chen RL, Chuang SS. Transient spontaneous remission after tumor lysis syndrome triggered by a severe pulmonary infection in an adolescent boy with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2009 ; 31 : 76-9.
9) Choi KA, Lee JE, Kim YG, et al. Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. Ann Hematol 2009 ; 88 : 639-45.

10）Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute Complications. In ; Pui CH, editors. Childhood Leukemias, Cambridge University Press, 2006.
11）Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1844–54.
12）Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome : new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis 2014 ; 21 : 18–26.
13）Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001 ; 97 : 2998–3003.
14）Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, et al. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010 : CD006945.
15）Feng X, Dong K, Pham D, et al. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome : a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2013 ; 38 : 301–8.
16）Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica 2008 ; 93 : 1877–85.

CQ10 小児がん治療における苦痛緩和対策は何か

背　景

小児緩和ケアとは，「身体，精神，スピリット（霊性）への積極的かつ全人的なケアであり，家族へのケアの提供も含まれる。小児緩和ケアは，疾患が診断されたときに始まり，根治的な治療の有無に関わらず，継続的に提供される。医療従事者は子どもの身体的，心理的，社会的な苦痛を適切に評価し，緩和しなければならない。効果的な緩和ケアとは，家族も含めた幅広い多職種的な対応と地域における社会資源の有効な活用を必要とする。必ずしも人材や社会資源が十分でなくても満足のいく緩和ケアを実践することは不可能なことではない。緩和ケアは，三次医療機関でも，地域の診療所でも，そして子どもの自宅でも提供しうるものである」（WHO）と定義されている。

小児緩和ケアを提供するにあたり，成人とは異なる小児の特性，①生物学的特徴（小児は常に身体的発育ならびに認知・知能・思考・情緒など心理社会的発達途上にある），②社会的背景の相違（小児の絶対数が少ない，小児の闘病，療養，死への心情的衝撃が大きい，小児は生物学的，経済的，社会的，法律的に家族に依存している），③小児がんの疾患特性（希少かつ多様である，約 80％が長期生存可能である一方小児の主要な死因である，成人に比し進行期でも抗がん剤感受性が比較的保たれていることが多い）など，を理解する必要がある。

推奨

小児がん患児が経験する苦痛を全人的に捉え軽減するための緩和ケアを，患児・家族の希望を考慮した場所で，必要に応じ抗がん治療や生命維持治療と並行しながら，全経過を通じて提供することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

小児緩和ケアは，診断当初（診断のための検査・処置ならびに腫瘍による疼痛管理，がんと診断されたことへの不安への対応，教育や医療費，同胞や家族の問題など）から患児の死後まで，全経過を通して，必要に応じ抗がん治療や生命維持治療と並行し，途切れることなく継続して提供すべき医療である。決して終末期のみではない。提供すべき内容として，以下が挙げられる[1-7]。

(1) 症状管理：身体的，精神心理的，社会的，スピリチュアルな苦痛を相互に関連しあう全人的苦痛としてとらえ，薬理学的・非薬理学的管理により軽減する。

(2) 家族支援：親への支援（患児の治療方針決定への支援，同胞の育児への支援，家庭の機能維持など），同胞への支援（年齢や発達に応じた説明など）

(3) 在宅医療／レスパイトケア（介護者休養のためのケア）：社会資源の活用，地域との連携
(4) エンドオブライフ（end-of-life：EOL）ケア／看取り：臨死期における特別な配慮
(5) グリーフケア／遺族ケア：患児の死による悲嘆に対しての，生前から患児の死後に至るまでの対応
(6) 患者・家族・スタッフ内の良好なコミュニケーション
(7) 意思決定における倫理的・法律的配慮：「子どもにとっての最善」に基づき，患児の意思決定能力を評価し，患児の希望も考慮した上で，自律性への配慮として意思決定過程への参加を検討するなど
(8) 多職種相互連携チーム（interdisciplinary team）による医療
(9) 緩和ケアに関わるスタッフのケア

検索式

PubMed で 2014 年 4 月 30 日の文献に関して，以下のとおり検索を行い，そのうち重要と思われる文献を採用した。

PubMed 検索
（“pediatric cancer” OR “children with cancer” OR “cancer children” OR “childhood cancer”）AND（“suffering” OR “palliative care in children” OR “pediatric palliative care”）を “Title/abstract” に含む（“systematic reviews” OR “meta-analysis” OR “guidelines” OR “multicenter study” OR “randomized controlled trial” OR “clinical trial”） 214 件

検索エンジンを用いた国内並びに海外の主たる学会のガイドラインの検索
（“Pediatric palliative care guidelines” OR ” 小児緩和ケアガイドライン”） 123 件

検索エンジンを用いた小児緩和医療の教科書の検索
“Textbook of pediatric palliative care”

参考にした二次資料

① WHO Definition of Palliative Care for Children.
http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/
②財団法人がんの子供を守る会．この子のためにできること　緩和ケアのガイドライン．公益財団法人がんの子どもを守る会，2010.
③日本緩和医療学会，緩和医療ガイドライン委員会編．がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版．金原出版，2014.
④ World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children, 1998.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42001/1/9241545127.pdf
（和訳　世界保健機関編，片田範子監訳．がんをもつ子どもの痛みからの解放とパリアティブ・ケア，日本看護協会出版会，東京，2000）
⑤ World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses, 2012.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf
（翻訳版　世界保健機構編，武田文和監訳．WHO ガイドライン　病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療，金原出版，東京，2013）
⑥ The National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 3rd edition. 2013.
http://www.nationalconsensusproject.org/NCP_Clinical_Practice_Guidelines_3rd_Edition.pdf
⑦ National Hospice and Palliative Care Organization. Standards of practice for pediatric palliative care and hospice. 2009.
http://www.nhpco.org/sites/default/files/public/quality/Ped_Pall_Care% 20_Standard.pdf.pdf
⑧ Wolfe J, Hinds P, Sourkes BM, editors. Textbook of Interdisciplinary Pediatric Palliative Care. Else-

vier Saunders, Philadelphia, 2011
⑨ Goldman A, Hain R, Liben S, editors. Oxford Textbook of Palliative care for children, second edition. Oxford University Press. New York, U.K., 2012.
⑩ The Association for Paediatric Palliative Medicine. Basic symptom control in paediatric palliative care, The Rainbows Children's Hospice Guidelines 9th edition. 2013.
http://www.togetherforshortlives.org.uk/assets/0000/5325/TfSL_Basic_Symptom_Control_In_Paediatric_Palliative_Care_-_Ninth_Edition_-_PDF.pdf

文献

1) The Steering Committee of the EAPC task force on palliative care for children and adolescents : IMPaCCT : standards for paediatric palliative care in Europe. European Journal of Palliative Care 2007 ; 14 : 2–7.
2) American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. Pediatrics 2000 ; 106 : 351–7.
3) American Academy of Pediatrics. Section on hospice and palliative medicine and committee on hospital care. Pediatric Palliative Care and Hospice Care Commitments, Guidelines, and Recommendations. Pediatrics 2013 ; 132 : 966–72.
4) Masera G, Spinetta JJ, Jankovic M, et al. Guidelines for assistance to terminally ill children with cancer : a report of SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Med Pediatr Oncol 1999 ; 32 : 44–8.
5) Spinetta JJ, Jankovic M, Eden T, et al. Guidelines for assistance to siblings of children with cancer : report of the SIOP working committee on psychological issues in pediatric oncology. Med Pediatr Oncol 1999 ; 33 : 395–8.
6) Spinetta JJ, Jankovic M, Ben Arush MW, et al. Guidelines for the recognition, prevention, and remediation of burnout in health care professionals participating in the care of children with cancer : report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol 2000 ; 35 : 122–5.
7) Spinetta JJ, Jankovic M, Masera G, et al. Optimal care for the child with cancer : a summary statement from the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 52 : 904–7.

CQ11 小児がん患児が経験する疼痛に対する標準的評価は何か

背　景

疼痛は感覚的，身体的，認知的，感情的，行動的，スピリチュアルな構成要素からなる多面的かつ主観的な事象である。小児がん患児が経験する疼痛の原因には，腫瘍自体，検査や処置・治療，その他（合併症や随伴疾患），が挙げられる。したがって患児は，診断当初から臨床経過全体を通じ繰り返し疼痛を経験し，進行期に疼痛を経験する患児の割合は89％に上る[1)]。医療従事者は，疼痛を，問診，身体的診察，検査・画像所見を通し，原因となる病態生理を含め，医学的・臨床的に評価する必要がある。その際には，疼痛が存在する局所のみならず，腫瘍そのもの，合併症，随伴する病態を含め，疼痛を全身的に評価する。さらには，“全人的苦痛”の視点から，背景にある心理社会的要因なども考慮し，包括的に評価する必要がある。

なお，小児の疼痛を評価する際には，成人と異なる小児の特性を理解し，小児専門職種を含む多職種チームで評価する必要がある。例えば，小児は自ら訴えない，人見知りのため相手により反応が異なる，痛みがあると訴えれば処置をされると思い痛みの存在を否定する場合がある点に注意する。小児が自ら訴えない場合でも疼痛があることを想定し，年齢や発達に応じたツールを用いてその程度を評価する。

推奨

小児の疼痛を評価する際には，小児の特性を理解し，疼痛を医学的，臨床的，全身的に評価し，さらに疼痛の背景にある心理社会的要因も考慮し，全人的，包括に評価を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

疼痛を正しく評価することは，適切な疼痛管理のための立案・実施のために不可欠である。痛みに関する詳細を評価することにより，原因となる病態が判明し，適切な治療に繋がる。疼痛は病態により，侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され，前者は体性痛と内臓痛，後者は末梢神経障害性疼痛と中枢神経障害性疼痛に分類される（表1）。神経障害性疼痛は難治性で，オピオイド鎮痛薬（以下オピオイド）が効きにくく，鎮痛補助薬を併用する必要がある。オピオイドの増量のみでは，疼痛は軽減せず，オピオイドによる副作用の増悪を招くので，注意が必要である。また，脊髄圧迫症候群は緊急対応を要するので，痛みの部位，性質，知覚障害の有無，放散痛の有無などから臨床的に診断することは重要である。

表 1　病態による疼痛の分類

名称	侵害受容性疼痛			神経障害性疼痛	
機序	侵害受容器の活性化による痛み			末梢神経系や中枢神経系の組織障害や神経細胞の機能障害による痛み	
分類	体性痛		内臓痛	中枢性	末梢性
部位	身体表在部	身体深部	肝臓，胸膜など	中枢神経	末梢神経
	皮膚・口腔など	骨，関節，筋肉など			
痛みの部位	局在	触診により局在する圧痛	局在性に乏しい	びまん性（境界不明瞭）	
痛みの性質	鋭い	鈍い	あいまい，にぶい	針を刺すような	
	キリキリうずくような	うずく，ズキンズキン	時に嘔気，発汗などを伴う	ビーンと走るような	
知覚障害	なし			あり	
放散	なし	あり得る（表層の皮膚）	同じ知覚神経の分布部位	障害を受けた神経分布領域に一致	
例	外科手術後切開部痛	骨転移	肝転移	腫瘍による脊髄障害	腫瘍による神経浸潤，VCR など抗がん剤治療，幻肢痛
治療上の留意点	NSAIDs	体動時のレスキュー	オピオイドが効きやすい	難治性，鎮痛補助薬の併用	

NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs，非ステロイド抗炎症薬

検索式

CQ10 の検索結果に加え，PubMed で以下のとおり検索を行った。

（“pediatric cancer” OR “children with cancer” OR “cancer children” OR “childhood cancer”）AND（“cancer pain management” OR “cancer pain relief” OR “cancer pain treatment”）を検索し，重要と思われる文献を採用した。

（“pediatric cancer” OR “children with cancer” OR “cancer children” OR “childhood cancer”）AND（“cancer pain management” OR “cancer pain relief” OR “cancer pain treatment”）を “Title/abstract” に含む “systematic reviews” or “meta-analysis” or “guidelines” or “multicenter study” or “randomized controlled trial”　105 件

参考にした二次資料

①国際疼痛学会 International Association for the study of Pain.
http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576
②WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness. 2012.
http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116en/s19116en.pdf
和訳：WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療．金原出版，東京，2013.
③日本緩和医療学会．がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版．金原出版，東京，2014.
④Wolfe J, Hinds PS, Sourkes BM, ed. Textbook of interdisciplinary pediatric palliative care. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2011.
⑤Goldman A, Hain R, Liben S, ed. Oxford Textbook of Palliative care for children second edition. Oxford University Press. New York, 2012.
⑥日本小児血液・がん学会．小児緩和ケア教育プログラム　小児がん医療に携わる医師に対する緩和ケ

ア研修会配布資料. 2014.
⑦Ulrich C, Sourkes B, Wolfe J. Palliative care for the child with cancer. Principle and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp1404–27, 2010.

文献

1）Mercadante S, Giarratano A. Pharmacological management of cancer pain in children. Crit Rev Oncol Hematol 2014 ; 91 : 93–7.

CQ12 検査・処置に対する標準的疼痛管理は何か

背　景

骨髄検査は「中等度ないし非常に強い痛みを伴う処置」とされ適切な疼痛管理が求められている。検査・処置は，診断，治療のために必要で繰り返し行われる。しかしながら小児は検査の必要性を理解できないことが多く，患児・家族にとり療養生活上，心理的にも大きな負担となる，不十分な疼痛管理は，短期的・長期的な影響も大きい。さらに薬理学的疼痛管理として行われる鎮静・鎮痛には，常に気道閉塞，呼吸停止，心停止を含む重大な有害事象が発生し得るリスクを伴う。鎮静・鎮痛の際には，危険性を認識し，事前に患者を評価し，対応を検討する必要がある。本邦にて 2013 年に「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」が出された。MRI 検査に特徴的な面がある一方，骨髄検査にも共通する部分が多く含まれること，海外では対象は MRI に限定されることなく「診断や治療処置に伴う鎮静」のためのガイドラインとして出されていること[1-3] より，共同提言に準じた管理が望まれる。なお，現時点では骨髄検査・髄注等小児がん診療に特化した提言や鎮静・鎮痛のために特定の薬剤の推奨には至っておらず，今後の検討を要する。詳細は共同提言を参照されたい。

推奨

苦痛を伴う検査・処置に際しては，①心の準備（preparation）などの非薬理学的疼痛管理，ならびに②患児の鎮静前評価，医療側の鎮静前準備ならびに鎮静中の管理，管理終了の目安など，安全面にも配慮した薬理学的疼痛管理（鎮静・鎮痛）を併用し，安全かつ充分な疼痛管理を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

患児の年齢や発達段階，理解力に応じ，事前に心の準備（preparation）を実施するなど非薬理学的疼痛管理も必要である。チャイルドライフスペシャリスト（child life specialist：CLS）など専門職種により提供されることが理想である。

薬理学的疼痛管理として行う鎮静・鎮痛は，常に重大な有害事象発生が発生し得るという危険性を認識し，事前に患者を評価し，対応を検討する必要がある。即ち，有害事象発生に備え，常に救急カートに必要機器ならびにエピネフリン，硫酸アトロピン，ステロイド（ソル・メドロールなど），抗ヒスタミン薬などの薬剤を準備し，いつでも使用できるように準備する。鎮静開始時から，意識やバイタルサインが鎮静前の状態に回復するまで，患者の管理に専念できる医師または看護師を確保し，監視を怠らない。緊急時支援体制も確立する必要がある[1-3]。なお，Down 症候群などの基礎疾患，合併症

（全身ならびに局所，特に気道，循環系）[1-5]，縦隔腫瘍[6]は重篤な有害事象の危険因子のひとつである。

検索式

CQ11の検索結果に加え，PubMedで以下の通り検索を行った。

“all fields”で“procedural pain management in children”or“pediatric procedural sedation”を“title/abstract”に含むものを検索した（88件）。

さらに，国際的な小児がんの教科書，日本小児科学会におけるガイドライン，日本における鎮静の書籍を加えた。

参考にした二次資料

①日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会．MRI検査時の鎮静に関する共同宣言 2013年5月（2015年1月修正）
http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id = 33

② Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Safe sedation of children undergoing diagnostic therapeutic procedures. A national clinical guideline. 2004.

③堀本洋ほか編．こどもの検査と処置の鎮静・鎮痛．中外医学社，東京，2013.

④ The Association for Paediatric Palliative Medicine. Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care. The Rainbows Children's Hospice Guidelines. 9th edition, 2013.

⑤日本小児血液・がん学会主催小児緩和ケア教育プログラム．小児がん医療に携わる医師に対する緩和ケア研修プログラム配布資料．2014.

⑥ Ulrich C, Sourkes B, Wolfe J. Palliative care for the child with cancer. Principle and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp1404-27, 2010.

文献

1）Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006 ; 367 : 766-80.

2）American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry, et al. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures : an update. Pediatrics 2006 ; 118 : 2587-602.

3）Guideline statement : management of procedure-related pain in children and adolescents. J Paediatr Child Health 2006 ; 42（Suppl 1）: S1-29.

4）Po' C, Benini F, Sainati L, et al. The management of procedural pain at the Italian Centers of Pediatric Hematology-Oncology : state-of-the-art and future directions. Support Care Cancer 2012 ; 20 : 2407-14.

5）Kato Y, Maeda M, Aoki Y, et al. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. Pediatr Int 2014 ; 56 : 354-9.

6）Garey CL Laituri CA, Valusek PA, et al. Management of anterior mediastinal masses in children. Eur J Pediatr Surg 2011 ; 21 : 310-3.

CQ13 小児がん（疾患）に対する標準的疼痛管理は何か

背　景

2012 年に WHO から，0〜10 歳（18 歳まで適応可能）の小児を対象に，小児がんも含んだ持続性の痛みの薬理学的治療に関するガイドラインが発表された。

推奨

原疾患に伴う薬理学的疼痛管理に関しては，日本の実状に配慮した上で，WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness. 2012（以下 WHO 指針 2012）に基づく管理を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

1. WHO 指針 2012 の基本方針

WHO 指針 2012 は，「WHO 指針 1998 に置き換えるもの」と明記され，「2 段階除痛ラダー」が推奨されている。同指針発表後，諸外国ならびに本邦でも推奨されている[1]ことより，本ガイドラインにおいても同指針を推奨する。なお，日本の現状を考慮する必要があること，同指針内で課題ならびに今後の研究の方向性も述べられており，研究の結果により見直しもあり得る点に注意する。基本方針は以下の通りである。

1）2 段階除痛ラダーに基づき鎮痛薬を処方する。即ち，第一段階として，軽度の疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬（アセトアミノフェン，イブプロフェン）を用いる。第二段階として，中等度から高度の疼痛に対し強オピオイドを少量から用いる。モルヒネが第一選択であり，即効性経口モルヒネ製剤の使用が強く推奨される。モルヒネの代替え薬として他のオピオイドを選択する際には，各オピオイドの特徴を理解し，各患児の状況因子への適合性とともに，薬の安全性，供給体制，薬価に配慮して決める（表 1）。

2）時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を定時に投与する。間欠的疼痛や突出痛には臨時追加量を投与する。

3）適切な投与経路（一般的には経口投与）を用いる。日本では小児がん患児の多くは中心静脈カテーテルを留置されており，静脈内投与も選択肢のひとつと考える。

4）患児ごとに個別に充分な鎮痛が得られ，かつ副作用が許容できる至適用量を設定する。なお，本邦では WHO 指針 2012 の用量より少量からの開始を推奨している記載[2]もある。

表 1　2 段階除痛ラダー

段階	疼痛の程度	鎮痛薬の種類	薬品名	特徴	
第一段階	軽度の痛み	非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン	・抗炎症作用に乏しい ・安全性が高く，副作用が少ない ・腎不全患者では投与間隔をあける ・肝機能障害例では注意を要する	両薬剤は等しい位置づけ。 天井効果（有効限界）あり
			NSAIDs イブプロフェンのみが推奨	・抗炎症作用あり ・胃腸障害，腎障害，血小板機能抑制作用 ・外科手術後術創痛，骨痛に用いられる	
第二段階	中等度～高度の痛み	強オピオイド鎮痛薬	モルヒネ	・小児における第一選択薬 ・剤形，投与経路が豊富 ・換算比が確立 ・腎機能障害時は使用を避ける（代謝産物蓄積） ・呼吸困難に有効	天井効果（有効限界）なし。身体的依存が生じる。離脱症状を回避するため漸減する。
			フェンタニル	・貼付剤あり（調節性に難あり） ・腎機能の影響を受けにくい ・便秘や腸蠕動低下を避ける時に使用	
			オキシコドン	・腎機能の影響を受けにくい ・低用量から開始しやすい	

日本の現状
・モルヒネ 24 時間徐放製剤，オキシコドン注射用製剤，フェンタニル 24 時間貼付剤が日本で販売されているが，WHO 指針 2012 には記載はない。国内において小児への有効性，安全性の評価がなされていない。
・フェンタニル口腔粘膜吸収製剤が販売されているが，小児への有効性，安全性の評価がなされていない。
・WHO 指針 2012 でメサドンが挙げられており，国内において有資格者による処方が可能であるが，小児への有効性，安全性の評価がなされていない。

2. オピオイドを用いる際の注意点

1）オピオイドは，麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。天井効果（有効限界）がなく，投与量に上限が定められていない。身体的依存は生じるので，オピオイドを減量，中止する際には漸減する。成人がん患者の痛みに対してオピオイドを長期間使用しても精神依存は稀であり，小児も同様に考えられている[3]。痛みの存在がオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており，がん疼痛の管理目的でオピオイドを適切に使用する限り呼吸抑制は稀である。実際に 3 カ月以上の小児では呼吸抑制のリスクは成人に比し高くないと報告されている[4]。強オピオイドは疼痛管理に必要不可欠な薬である。ただし，急速静注や腎機能障害により血中濃度が急速に上昇した場合などには過量投与となり，呼吸抑制，縮瞳を呈し昏睡に至る。拮抗薬としてナロキサンがある。

2）オピオイド導入時には，患児ならびに家族の誤解や懸念を確認し，内容に応じ充

分な説明を行い，誤解や懸念を払拭する。

3）オピオイドによる副作用を予期し，積極的に対応する。便秘は必発であり，大腸刺激性の緩下薬および軟便薬を組み合わせ，予防的に投与すべきである。使用開始後 72 時間以内に起こり 1 週以内に耐性を獲得するものとして，鎮静・傾眠，掻痒，嘔気，嘔吐が挙げられる。オピオイド開始後副作用が発現した場合でも，合併する病態，併用する薬剤も考慮し，全身的，包括的に病態を評価する。増量を制限する副作用の出現，不十分な鎮痛効果の解決策としてオピオイド・スイッチング（オピオイドの切り替え）が挙げられる。オピオイド等価換算表に基づき計算するが，過量投与に注意する。医療安全の視点（薬用量の計算誤りやモルヒネ急速静注，患児による悪戯など）も必要である。

3. その他特記事項

ブプレノルフィンやペンタゾシンは非麻薬性オピオイドであり，μ受容体に対する部分的拮抗薬で麻薬拮抗性鎮痛薬に分類される。オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが，オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬である。小児の疼痛管理において国際的には推奨されていない。

4. 鎮痛補助薬とは

鎮痛補助薬とは，痛み以外が主な適応であるが，特定の痛みに対しては鎮痛作用を発揮する薬剤である。鎮痛薬との併用で痛みの緩和を増強する。持続性疼痛，神経障害性疼痛，骨痛，筋の攣縮に有効である可能性がある。WHO 指針 2012 では，エビデンスに基づき特定の薬剤を推奨するに至っていない。しかしながら，疼痛管理の必要性の観点から，神経障害性疼痛管理に対して，三環系抗うつ薬（アミトリプチリン，ノルトリプチリン），セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors：SNRI），カルシウムチャンネル$\alpha_2\delta$ブロッカー（プレガバリン，ガバペンチン）が経験的に用いられている[5, 6]。保険適用がない薬剤が多い点にも配慮する。

5. 専門家（緩和ケアチーム）へのコンサルテーション

疼痛評価に難渋する場合，初めてオピオイドを処方する際，オピオイドの副作用の対応に難渋する場合，オピオイド増量時，オピオイドの種類や投与経路を変更するとき，基礎疾患（腎障害，肝機能障害など）合併時や全身状態不良時，神経障害性疼痛，鎮痛補助薬の使用を考慮する際，骨転移による骨痛，せん妄・呼吸抑制出現時などに対しては専門家にコンサルテーションする。専門的アプローチとして骨転移に対する放射線照射（放射線治療との連携）や難治性疼痛に対して疼痛の原因と部位によっては神経ブロック（麻酔科との連携）が適応となることがある。

検索式

CQ10 の検索結果に加え，PubMed で以下の通り検索を行った。

（“pediatric cancer” OR “children with cancer” OR “cancer children” OR “childhood cancer”）AND（“cancer pain management” OR “cancer pain relief” OR “cancer pain treatment”）を検索し，重要と思われる文献を採用した。

（“pediatric cancer” OR “children with cancer” OR “cancer children” OR “childhood cancer”）AND（“cancer pain management” OR “cancer pain relief” OR “cancer pain treatment”） を “Title/abstract” に含む “systematic reviews” or “meta-analysis” or “guidelines” or “multicenter study” or “randomized controlled trial” 105 件

さらに，国際的な小児がんの教科書を加えた。

参考にした二次資料

① WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness. 2012.
http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116en/s19116en.pdf
和訳：WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療．金原出版，東京，2013.

② Mercadante S, Giarratano A. Pharmacological management of cancer pain in children. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 91: 93-7.

③日本緩和医療学会．がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版．金原出版，東京，2014.

④ Wolfe J, Hinds PS, Sourkes BM, ed. Textbook of interdisciplinary pediatric palliative care. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2011.

⑤ Goldman A, Hain R, Liben S, ed. Oxford Textbook of Palliative care for children second edition. Oxford University Press. New York, 2012.

⑥ The Association for Paediatric Palliative Medicine. Basic symptom control in paediatric palliative care. The Rainbows Children’s Hospice Guidelines 9th ed. U.K., 2013.

⑦日本小児血液・がん学会主催小児緩和ケア教育プログラム．小児がん医療に携わる医師に対する緩和ケア研修プログラム配布資料．2014.

⑧ Ulrich C, Sourkes B, Wolfe J. Palliative care for the child with cancer. Principle and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp1404-27, 2010.

文献

1）多田羅竜平，他．5．緩和医療の拡大 5-1 小児．日本緩和医療学会編，専門家をめざす人のための緩和医療学．南江堂，東京，2014.

2）多田羅竜平．身体症状の管理―疼痛．小児科診療 2012 ; 75 : 1125-33.

3）Hain DW, et al. Pharmacological approaches to pain. 1 : “by the ladder” - the WHO approach to management of pain in palliative care. In; Goldman A, Hain R, Liben S, editors. Oxford Textbook of Palliative Care for Children, second edition. pp218-33, Oxford University Press, U.K., 2012.

4）Gill AM, Cousins A, Nunn AJ, et al. Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 125-9.

5）Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer. Curr Opin Support Palliat Care 2013 ; 7 : 131-8.

6）Friedrichsdorf SJ, Postier A. Management of breakthrough pain in children with cancer. J Pain Research 2014 ; 7 : 117-23.