

がん×感染症

がん患者を取り巻く免疫不全を理解しよう

石巻赤十字病院
抗菌化学療法認定薬剤師

小澤 美芙由

本日も話する内容

免疫不全の4つのカテゴリについて

- ①皮膚・粘膜バリア障害
- ②好中球減少
- ③細胞性免疫
- ④液性免疫

それぞれに対し以下の内容を解説していきます

- 免疫の特徴、免疫低下の原因
- 感染症を起こす微生物
- 症例

感染症に対するアプローチ

患者背景から感染臓器、感染微生物を想起した上で
抗菌薬投与を行い、適切な経過観察を行う

患者背景と感染症の関連とは？

- 年齢
 - 基礎疾患
 - 内服薬
 - 喫煙/飲酒
- …etc



患者背景	情報を得る意義
年齢	• 感染症により好発年齢がある • 年齢で微生物が異なる（肺炎、髄膜炎）
基礎疾患	• 糖尿病 = 蜂窩織炎 尿路感染症の増加 • 脳血管障害 = 誤嚥性肺炎 褥瘡の増加
内服薬	• SGLT阻害薬 = 尿路感染症 • 向精神薬 = 誤嚥性肺炎
喫煙/飲酒	• 喫煙者は肺の既存構造が壊れ、インフルエンザ菌や抗酸菌、アスペルギルスの感染リスク↑ • 慢性的な飲酒歴は肝不全に伴う感染症/微生物のリスク、誤嚥性肺炎につながる
趣味	• 微生物を獲得する機会が増える （ガーデニング = 非結核性抗酸菌症 ハイキング = マダニ媒介感染症）
周囲の流行状況	• 微生物を獲得する機会が増える （COVID-19 インフルエンザ 風疹 手足口病 など）
渡航歴	• 特殊な微生物を獲得する機会が増える （マラリア エボラ など）

免疫不全のカテゴリ

皮膚・粘膜のバリア障害

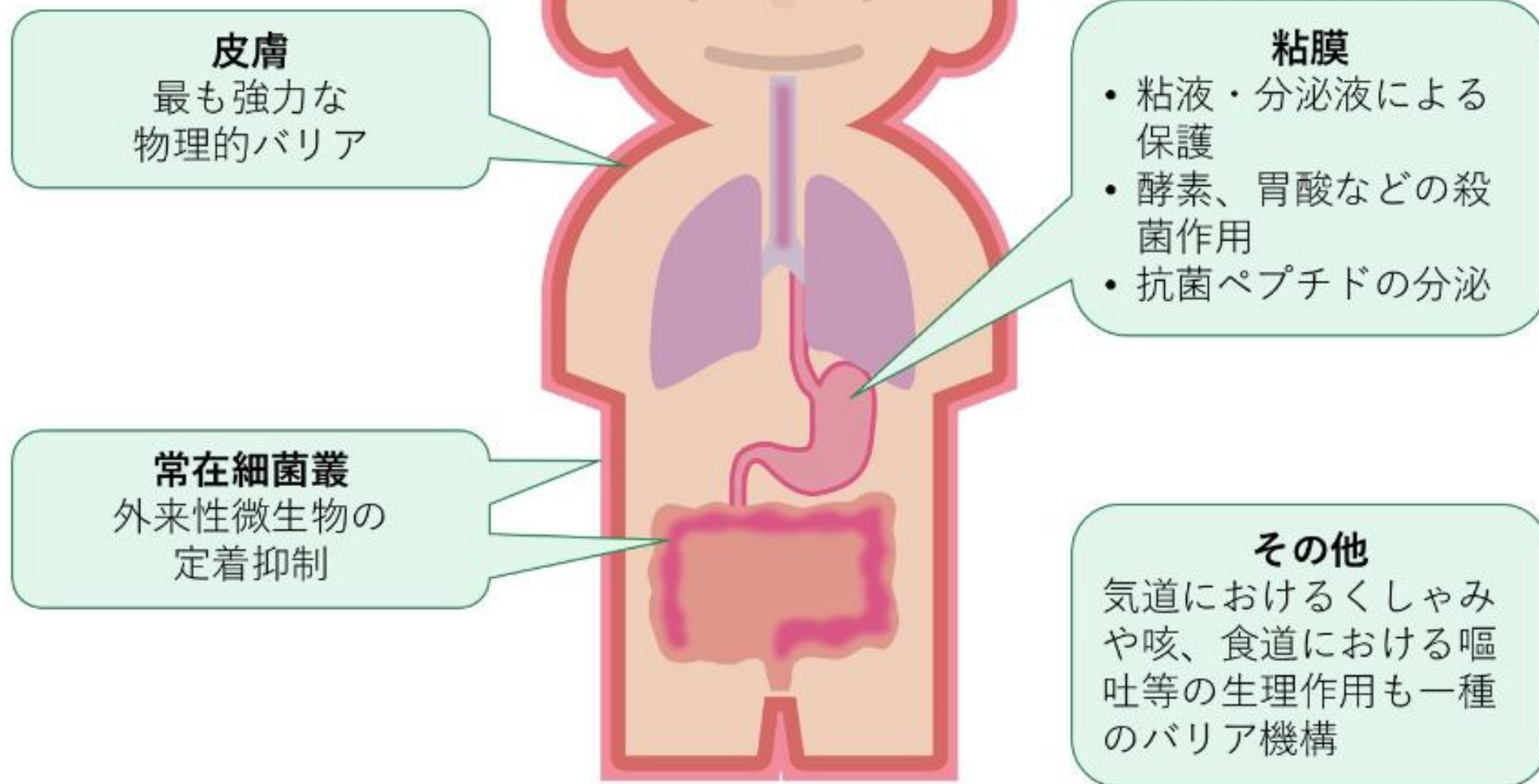
好中球減少

細胞性免疫の低下

液性免疫の低下

皮膚・粘膜のバリア障害

生体バリア



バリア障害の原因

皮膚バリア障害の原因

- 手術 外傷 熱傷 褥瘡
- 放射線療法 末梢/中心静脈ラインの挿入 化学療法

粘膜バリア障害の原因

- 化学療法 → 口腔粘膜障害
- 放射線療法 → 口腔粘膜/気道粘膜障害
- 挿入された医療器具による障害
(胃管チューブ 気管内チューブ 尿道カテーテルなど)

感染症の原因となる微生物

【皮膚】

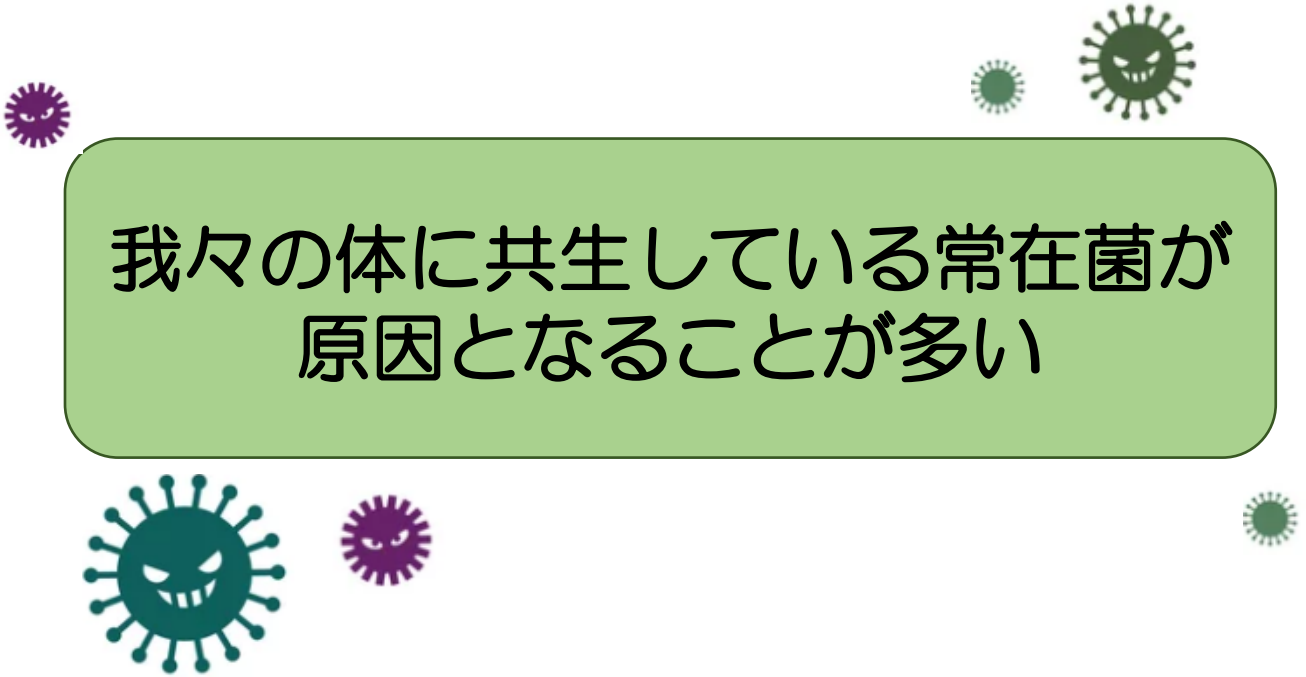
- 表皮ブドウ球菌
- 黄色ブドウ球菌

【口腔】

- α 溶血性連鎖球菌
- 嫌気性菌

【消化管】

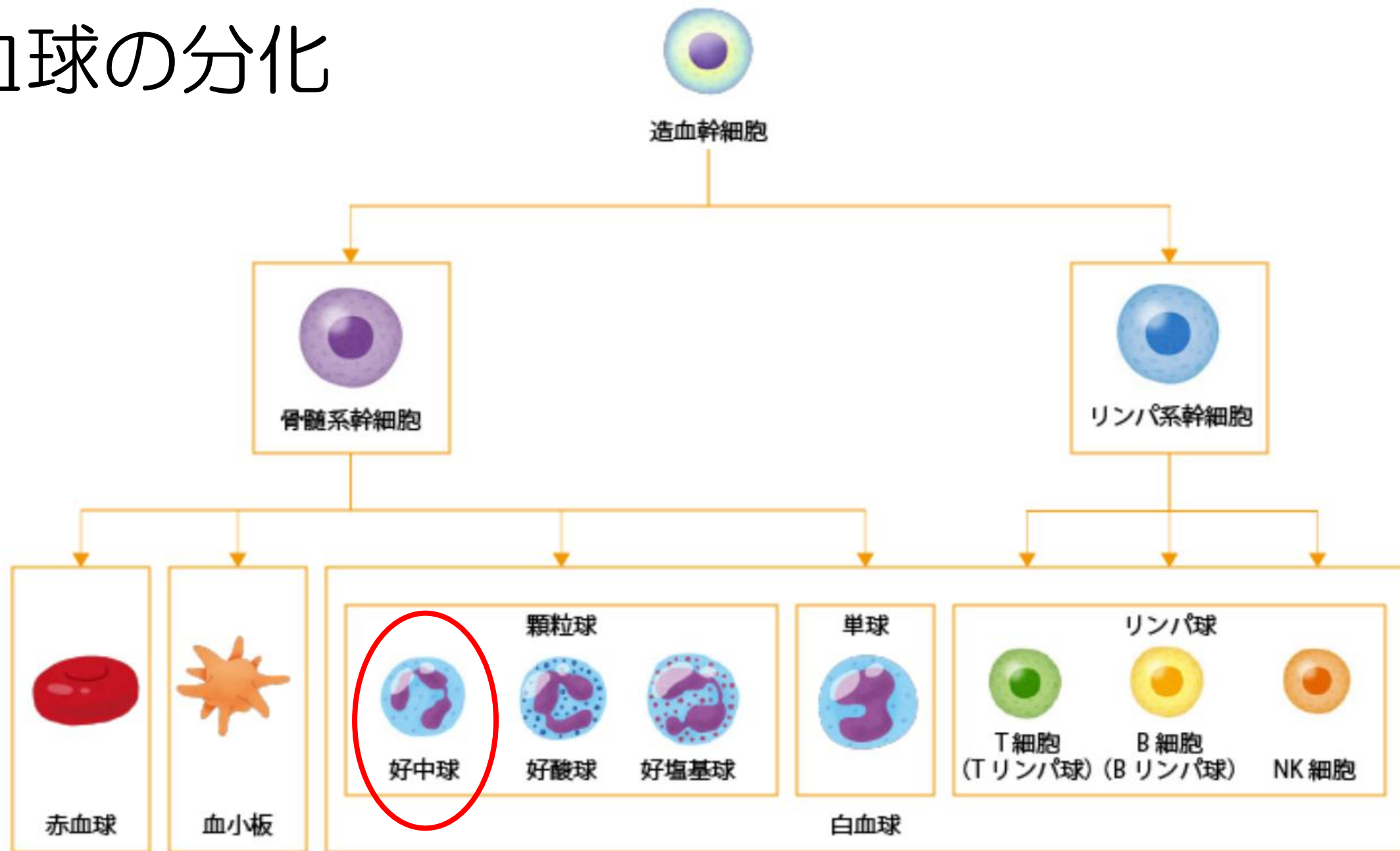
- 腸内細菌科細菌
- 腸球菌（Enterococcus属）
- カンジダ属



我々の体に共生している常在菌が
原因となることが多い

好中球減少

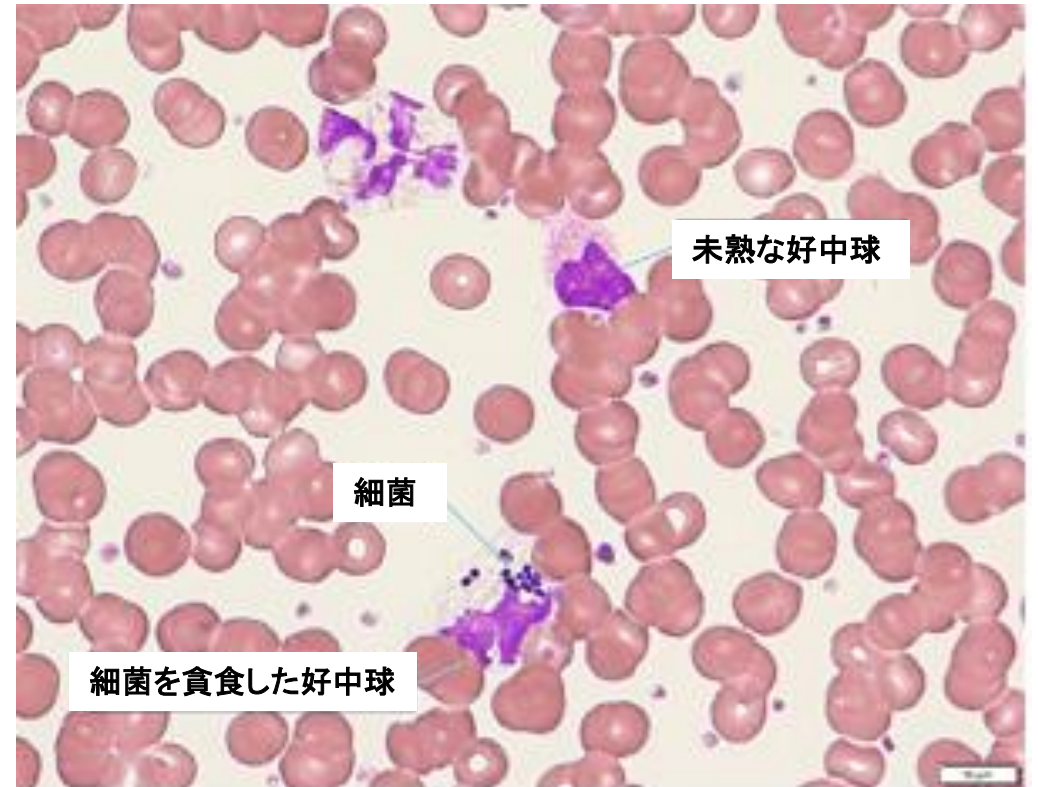
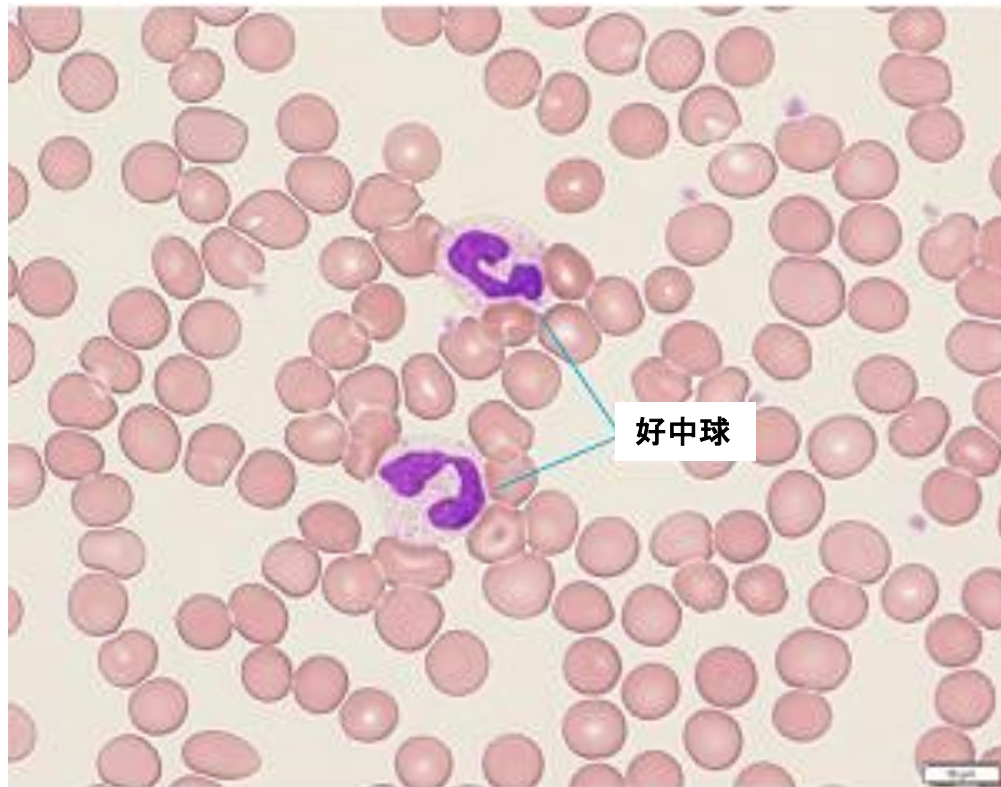
血球の分化



好中球の役割



- 白血球の1種 白血球のうち50%以上を占める
- 体内に侵入した微生物を貪食することで排除する役割



発熱性好中球減少症 FN(febrile neutropenia)

●末梢血好中球数

500/ μ L未満

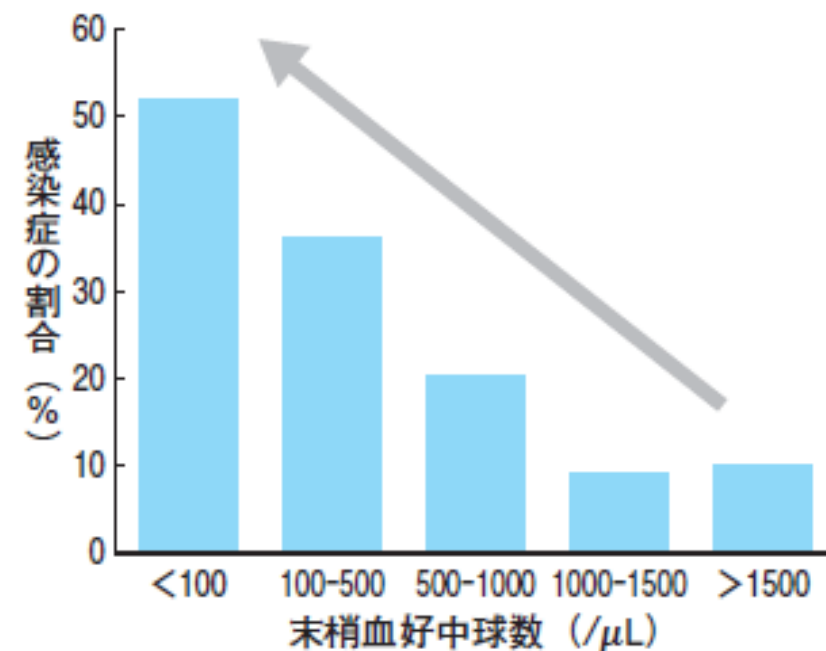
あるいは48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予想

●発熱

腋下温37.5℃以上（口腔内温38℃以上）

あくまでも感染症ではなく「状態」

好中球減少を考えるとときはリスク分類が重要



FNのリスク分類(NCCN)

- 低リスク群

好中球減少($500/\mu\text{L}$)が7日未満

がん種：固形がん

- 中間リスク群

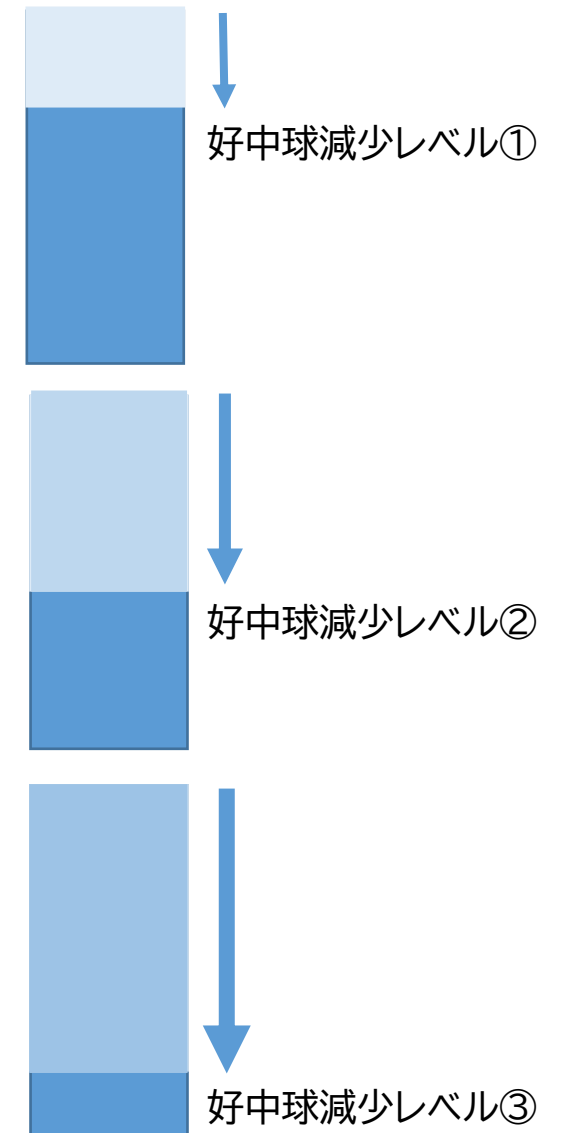
好中球減少($500/\mu\text{L}$)が7～10日程度

がん種：悪性リンパ種、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫
(自家造血幹細胞移植)

- 高リスク群

好中球減少($100/\mu\text{L}$ 以下)が遷延(7～14日以上)する場合

がん種：急性白血病、骨髄異型性症候群
(同種造血幹細胞移植)



リスクによって注意する微生物は異なる

！前提として細菌全般には注意が必要！

- 低リスク群

細菌：緑膿菌 黄色ブドウ球菌

- 中間リスク群

細菌：緑膿菌 黄色ブドウ球菌

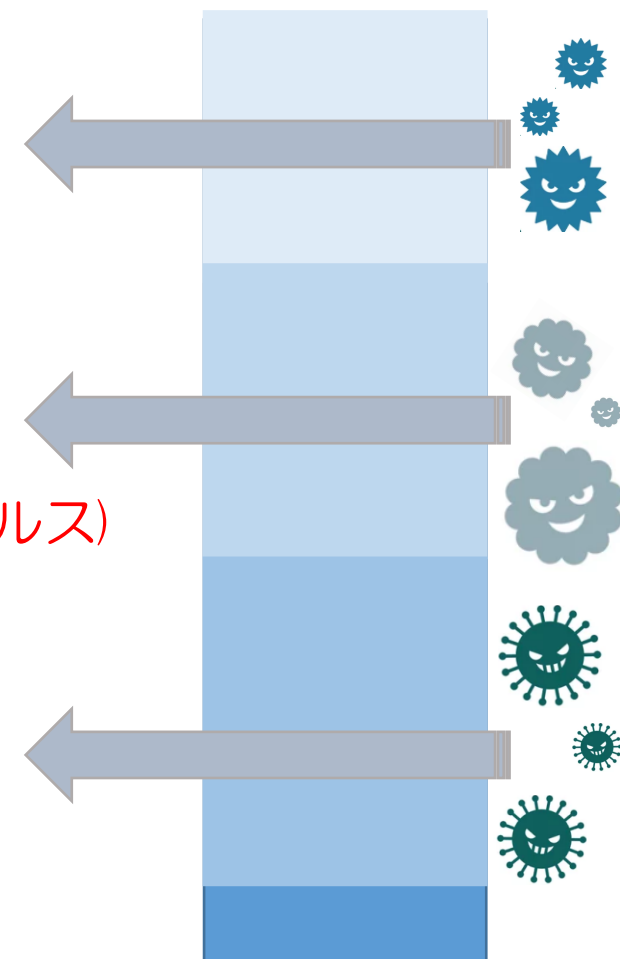
ウイルス：HSV(単純ヘルペスウイルス) VZV(水痘・帯状疱疹ウイルス)

- 高リスク群

細菌：緑膿菌 黄色ブドウ球菌

ウイルス：HSV VZV

真菌：カンジダ アスペルギルス



感染症の原因となる微生物

【細菌】

- 緑膿菌
- 黄色ブドウ球菌

【真菌】

- カンジダ属
- アスペルギルス属

重症度が高い/肺炎を合併しやすい



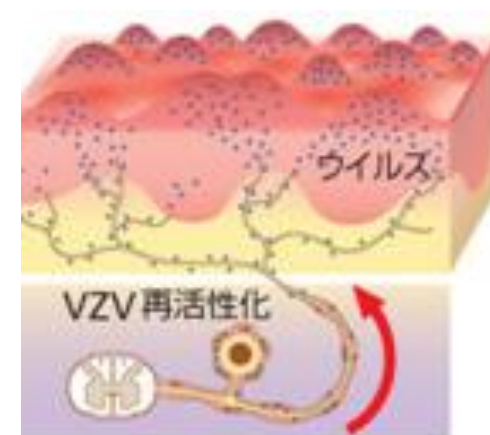
致死率が高い



【ウイルス】

- HSV
- VZV

初回感染から宿主細胞に寄生し
好中球の減少に伴い再活性化する



FNの予防投与

- 高度な好中球減少が長期間(好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未滿が7日を超えて)続くと予想される患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨
- フルオロキノロンはプラセボと比較しグラム陰性菌感染の頻度を約80%減少
すべての感染症の発症率を減らすことが明らかになっている
- 大腸菌や緑膿菌のフルオロキノロンの耐性化
→大腸菌の39.6%、緑膿菌の13.7%がレボフロキサシンに非感性
(2022年厚生労働省の院内感染対策サーベイランス情報)
- 副作用や耐性菌増加リスクを踏まえ一律には抗菌薬の予防投与は推奨されない

フルオロキノロン系抗菌薬のスペクトル

グラム染色	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
菌種	腸球菌	黄色 ブドウ球菌	レンサ球菌	腸内細菌	緑膿菌	耐性 腸内細菌	嫌気性菌	
シプロフロキサシン (CPFX)								
レボフロキサシン (LVFX)								
モキシフロキサシン (MFLX)								
シタフロキサシン (STFX)								

この処方はどう指導していますか？

血液内科

レボフロキサシン錠500mg 1錠 1日1回 朝食後 5日間
37.5℃超える発熱あったとき内服開始

飲むタイミングはわかったけど、これって
いつまで飲み続けるのかしら？

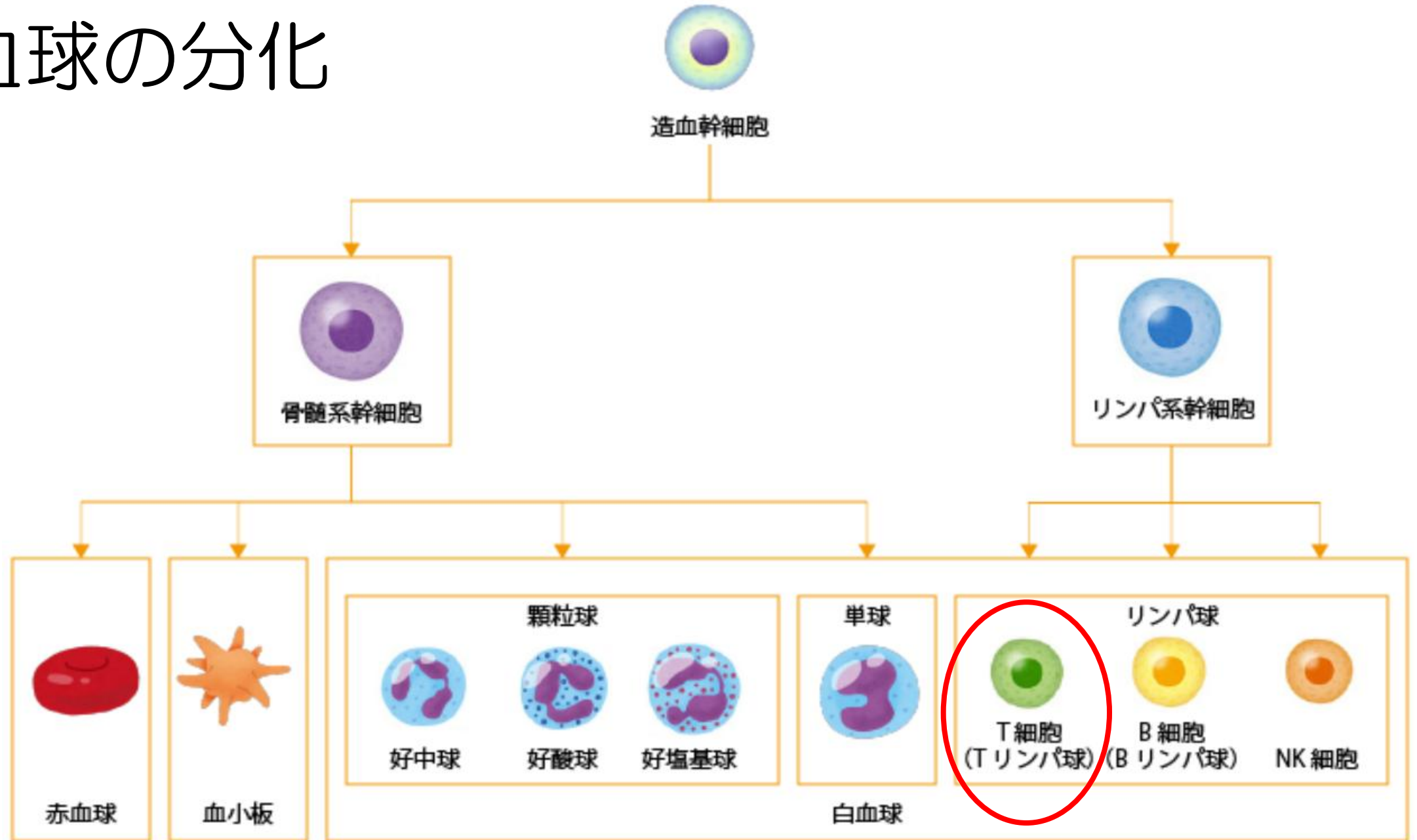
もし熱が下がらなかったら？

いつもの薬と一緒にいいのかしら？



細胞性免疫の低下

血球の分化



細胞性免疫

T細胞が主体となって働く免疫、細胞自体が異物を攻撃

T細胞はリンパ球のうち60～80%を占める細胞

ヘルパーT細胞

B細胞とともに異物が危険なものか判断し、攻撃の戦略を練る司令塔のような存在



キラーT細胞

ヘルパーT細胞の指示を受け、ウイルスに感染した細胞を破壊する



制御性T細胞

各細胞の暴走をおさえ、免疫異常を起こさないように調整する



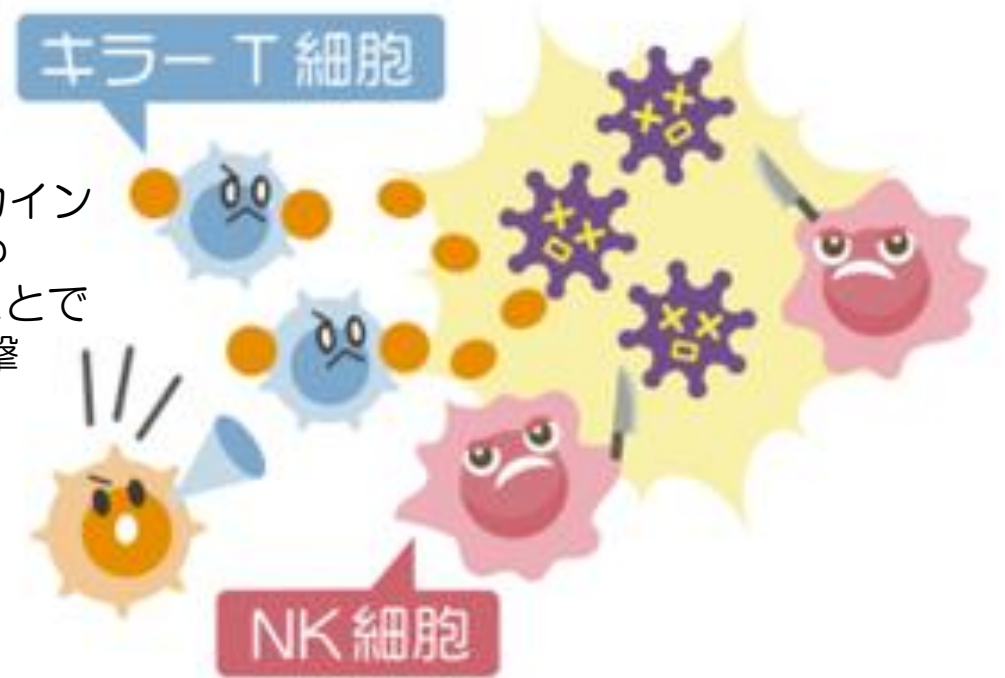


マクロファージは体内に
侵入した細菌やウイルスを
貪食して分解、排除する
免疫細胞
腫瘍細胞や死細胞も貪食する



マクロファージは異物を貪食した
後に異物の断片を自分の細胞表面
にくっつけ、他の細胞に異物の
侵入を知らせる(=抗原提示)

ヘルパーT細胞がサイトカイン
を産生し、キラーT細胞や
NK細胞を活性化させることで
感染細胞やがん細胞を攻撃



細胞性免疫低下の原因

疾患

- リンパ性白血病
- 悪性リンパ腫
- HIV

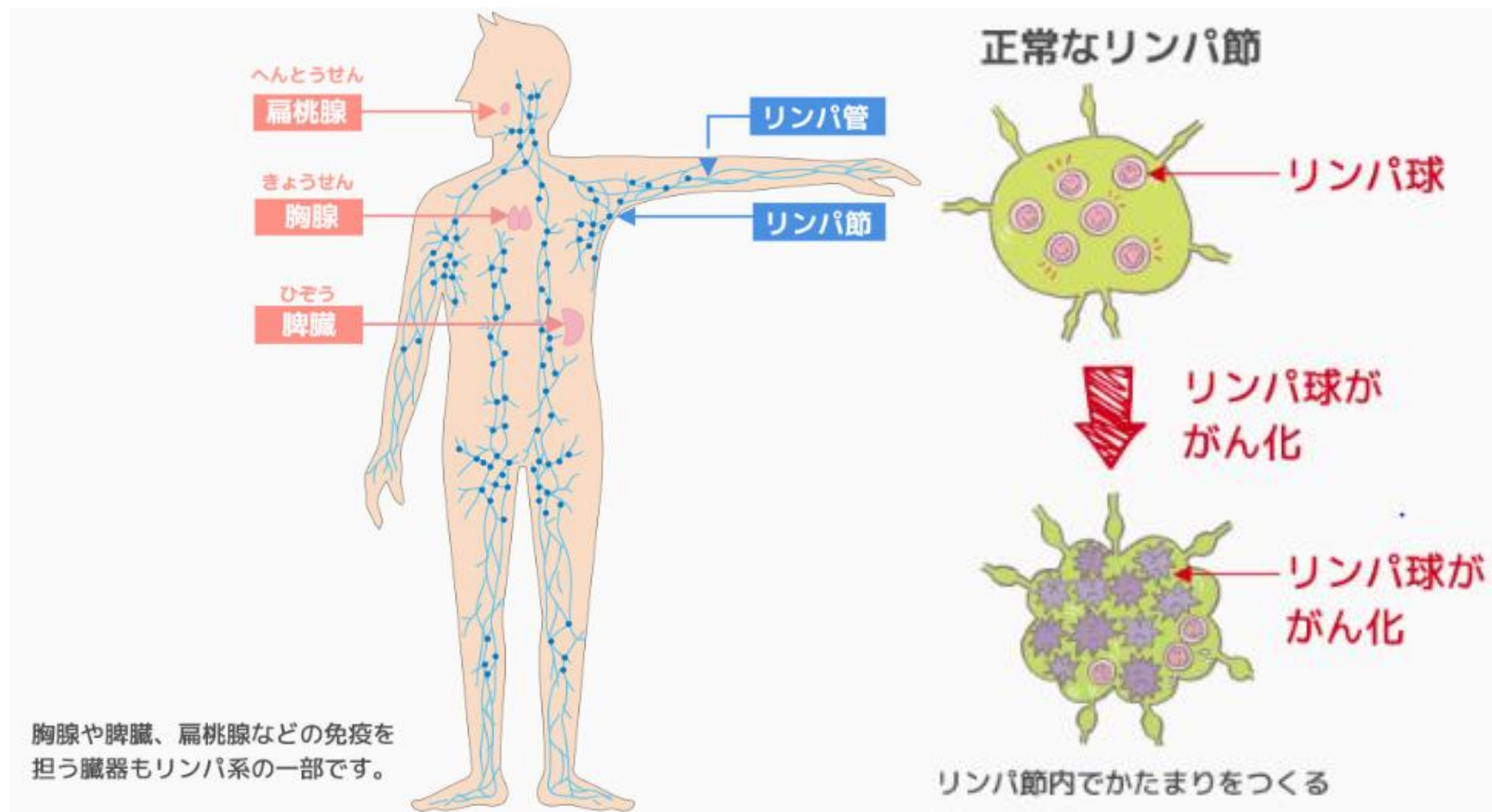


医療行為

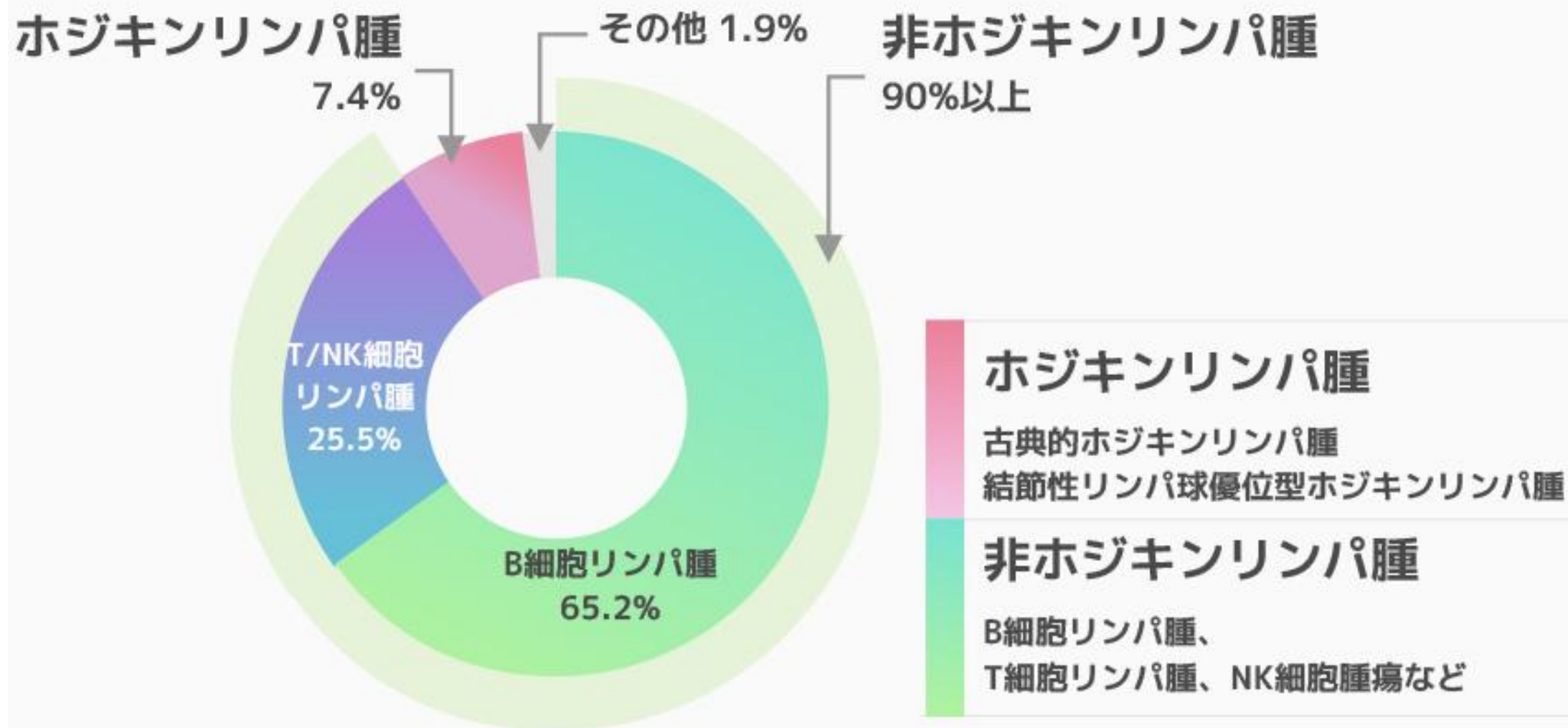
- 造血幹細胞移植後
- 長期のステロイド投与
- 免疫抑制薬の投与



悪性リンパ腫



悪性リンパ腫



悪性リンパ腫

疾患自体でも細胞性免疫が低下するが
治療(化学療法)によって他の免疫もダメージを受ける



治療に使用するレジメン

- R-CHOP

(リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン)

→殺細胞性抗癌剤：バリアの破綻+好中球減少

- R-Bend

(リツキシマブ+ベンダムスチン)

→ベンダムスチン(トレアキシン®)は高度の細胞性免疫を低下

初回投与からヘルパーT細胞を低下 治療終了しても7~9カ月はT細胞減少

ステロイド

- 血液がんのレジメンに含まれるほか、制吐療法やirAE治療などでも使用
- ステロイド受容体と結合することでサイトカインの合成を阻害
→マクロファージの活性を抑制＋ヘルパーT細胞の分化を抑制（細胞性免疫の低下）
- プレドニゾン換算で10mg/日以上、あるいは総投与量700mg以上で感染の合併率が増加
- 5mg/日のプレドニゾンを3年間服用した場合と30mg/日のプレドニゾンを1ヶ月服用した場合の感染症のリスクは同等
- ニューモシスチス肺炎：細胞性免疫不全で起こる感染症の代表
NCCNガイドラインではプレドニゾン換算で20mg/日、4週間以上継続した場合はST合剤の予防投与を推奨している

感染症の原因となる微生物

【細胞内寄生菌】

- リステリア属

土壌や水、動物の腸管など自然環境に広く分布
スモークサーモンやチーズでの食中毒が有名

- ノカルジア属

環境に日常的に存在 吸入や外傷によって体内に侵入して感染を起こす

- サルモネラ属

主に動物の腸管に生息 卵や生の鶏肉での食中毒の原因菌

- 非定型菌（マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ等）

非定型肺炎の原因

細胞壁をもたないためβ-ラクタム系抗菌薬が効かない

マクロファージに
取り込まれても
殺菌されずに
寄生しながら増殖



殺菌にはT細胞の活性化が
必要

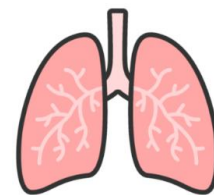


感染症の原因となる微生物

【真菌】

- ニューモシスチス
- アスペルギルス属
- クリプトコッカス属

真菌なのに抗真菌薬が効かない！
治療の第一選択は**ST合剤**



肺炎に注意

その他

- 結核
- 非結核性抗酸菌
- トキソプラズマ
- ウイルス全般

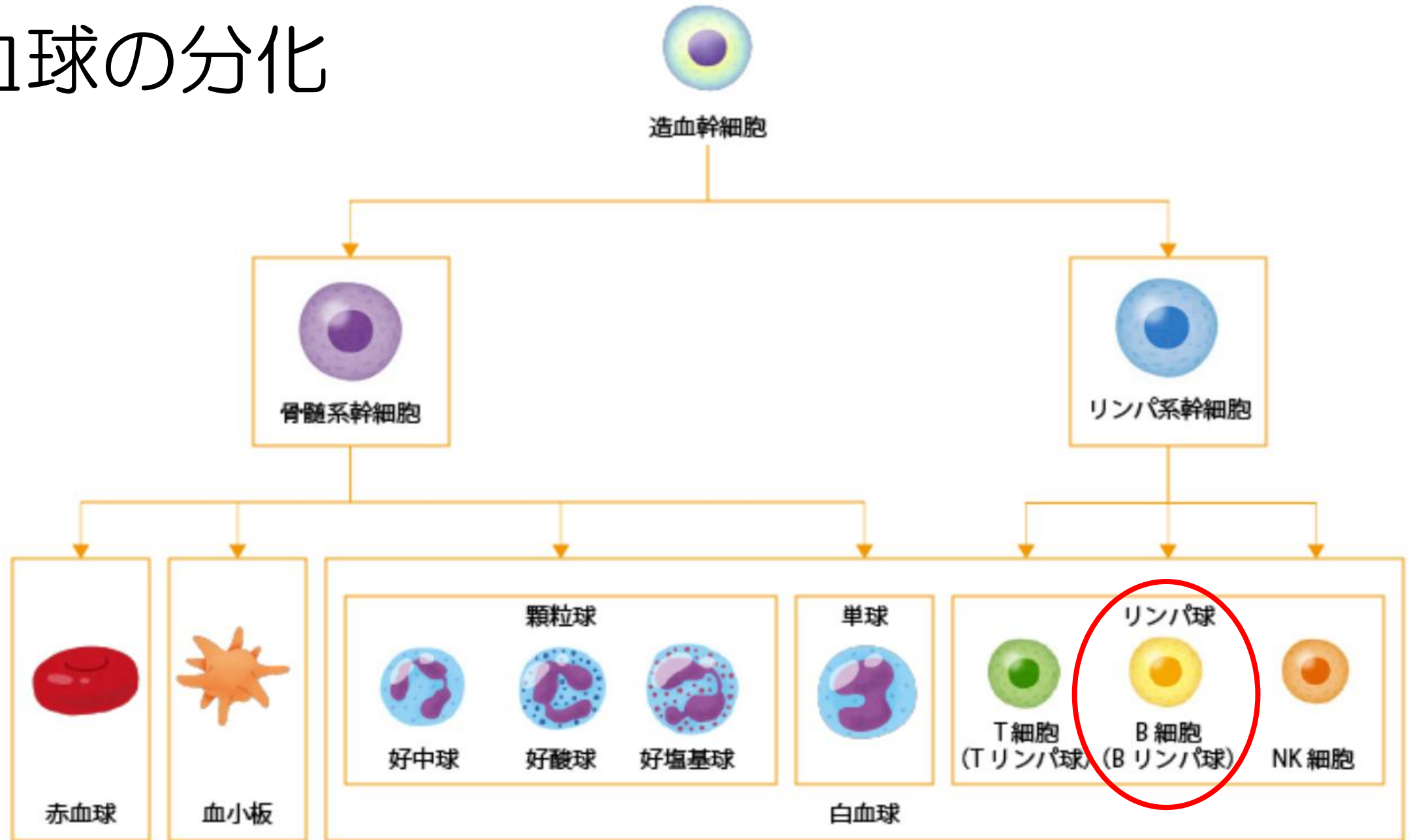
再活性化に注意

通常状態では感染が抑制されている(潜伏感染)が
細胞性免疫が低下することで再度感染を引き起こす



液性免疫の低下

血球の分化



液性免疫

B細胞が主体となり抗体を作ることで異物に対抗する免疫

B細胞はリンパ球のうち20～40%を占める細胞

B細胞

侵入した異物が危険なものかどうか
判断する



形質細胞

B細胞が成熟したもの
抗体をつくって自然免疫の働きを
助ける



メモリーB細胞

一度侵入した病原体の情報を記憶し、
病気にかかりにくい状態をつくる





活性化されたB細胞の一部が抗原の情報を記憶することでメモリーB細胞となり次に同じ抗原が侵入した際に素早く抗体を産生することができる

B細胞は抗体を産生する形質細胞へ変化抗体によって異物を排除したり貪食細胞を活性化する



ヘルパーT細胞がB細胞を活性化

液性免疫低下の原因

疾患

- 多発性骨髄腫
- ネフローゼ症候群

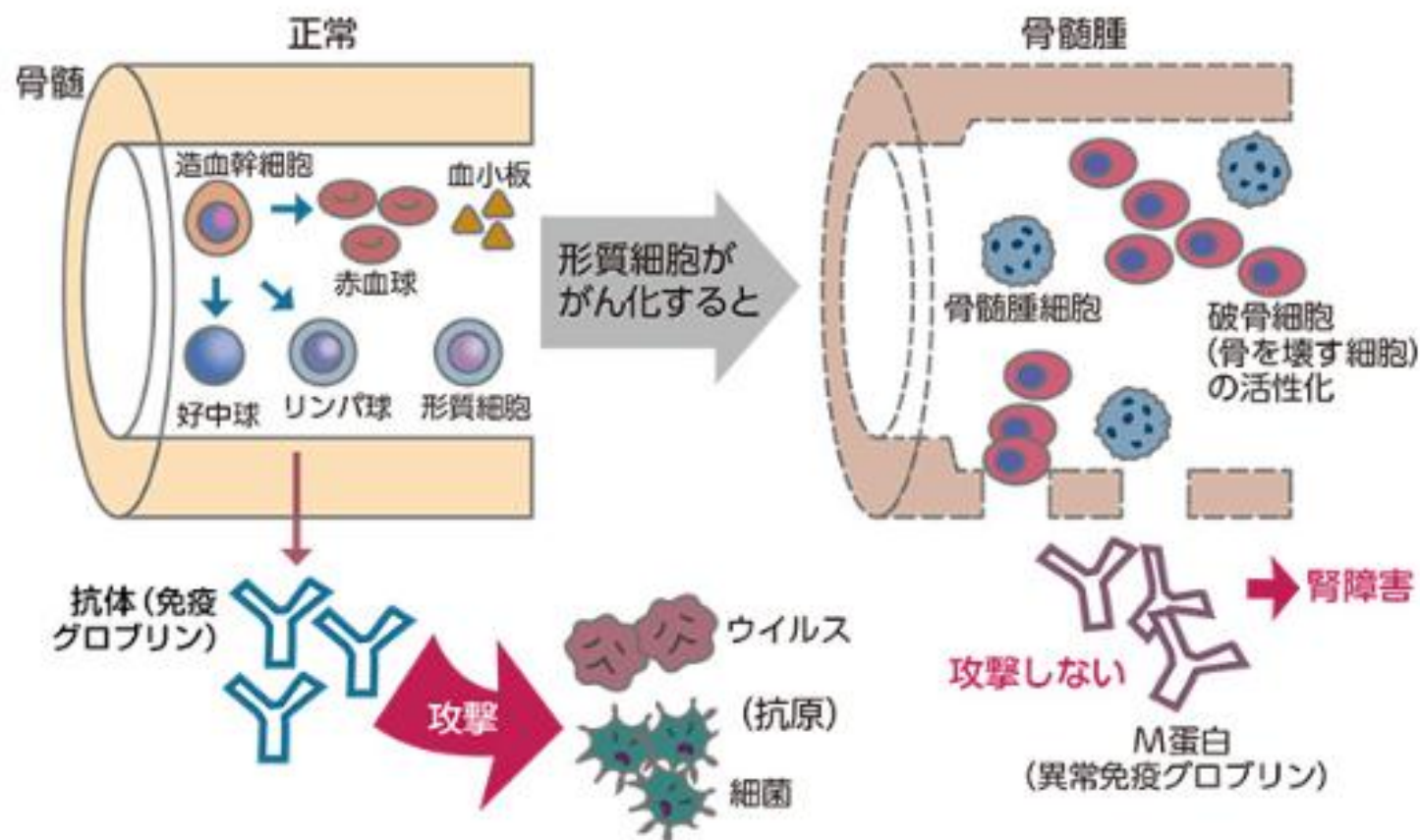


医療行為

- 脾臓摘出
- 造血幹細胞移植後
- リツキシマブ投与



多発性骨髄腫



Mタンパクによる症状

- 腎機能の低下
→ むくみ、吐き気

骨髄腫細胞による症状

- 骨の溶解
→ 背中などの痛み、骨折
- 血中に含まれるカルシウムの増加
→ だるさ、吐き気
- 正常な血球の不足
→ 貧血、感染症

など

多発性骨髄腫

疾患自体でも液性免疫が低下するが
治療(化学療法)によって他の免疫もダメージを受ける



治療に使用するレジメン

- VRd (ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン)

ボルテゾミブ(ベルケイド®)：プロテアソーム阻害薬

→**帯状疱疹**に特異的な細胞性免疫が低下 アシクロビルの予防投与が推奨

レナリドミド(レブラミド®)：免疫調整薬 腫瘍細胞のアポトーシス誘導やT細胞産生を亢進

→デキサメタゾンと併用で**Grade3~4の好中球減少**が起きる

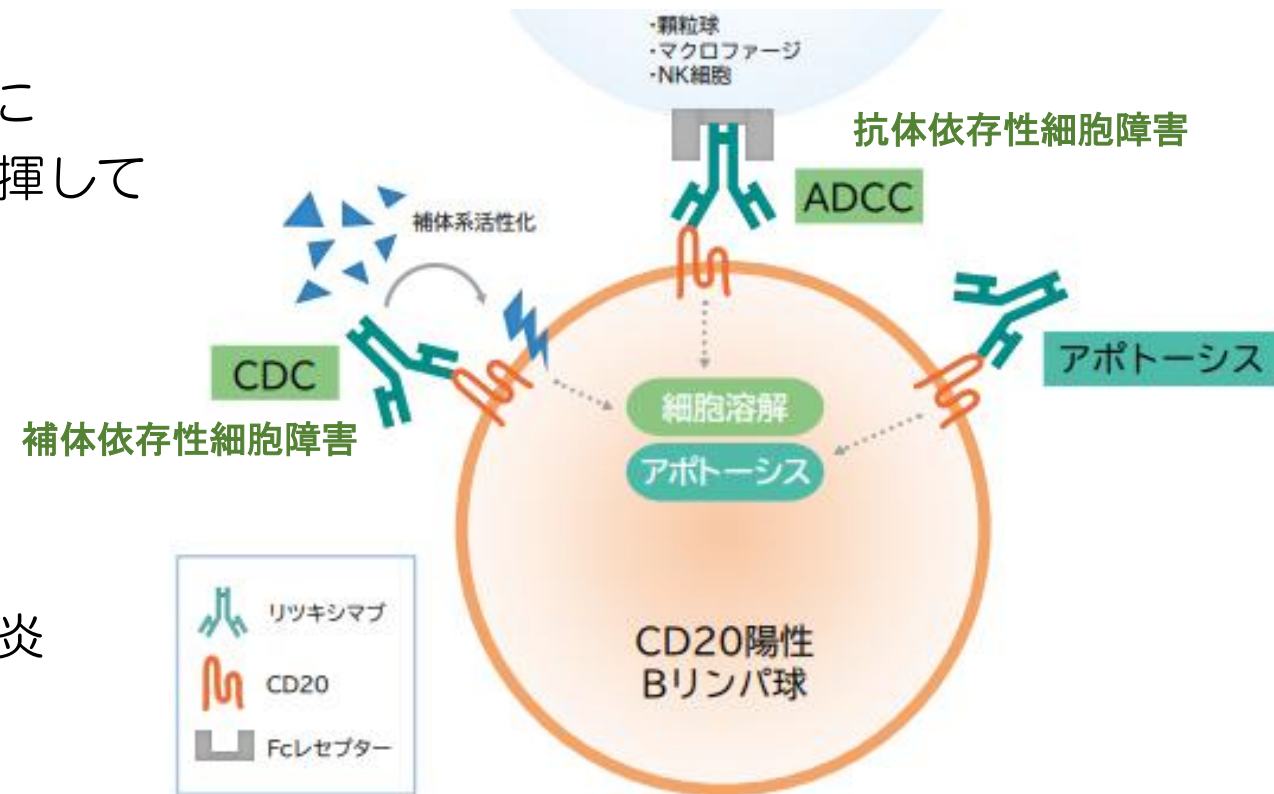
リツキシマブ(RTX)

- 抗CD20モノクローナル抗体
Bリンパ球の表面に発現しているCD20抗原に特異的に結合し、免疫エフェクター機能を発揮してB細胞枯渇を引き起こす

- 適応(一部)
CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫
難治性ネフローゼ症候群
多発血管炎症性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

★オビヌツズマブ(ガザイバ®)

作用はRTXと同様CD20抗原に結合するモノクローナル抗体
RTXよりも腫瘍細胞排除の効果が高い(有害事象も高い)



リツキシマブ(RTX)

- 投与24～48時間後からB細胞を低下させる
→投与終了しても回復するまでに**9カ月程度**を要する
- 低 γ グロブリン血症も併発する可能性があり、**5～11カ月にわたり持続する**
RTXを投与した非ホジキンリンパ腫患者症例の39%が低 γ グロブリン血症を発症(米国の報告)

★RTXの投与歴を把握しておくことが重要★

Point

- ワクチン接種 : RTX投与してから最低限6カ月以降の接種が推奨
- B型肝炎ウイルス(HBV) : RTX投与患者ではHBV再活性化の高リスク群に該当
(B細胞が産生する抗体でHBVの増殖が抑制されているため)

感染症の原因となる微生物

★**莢膜**を保有する細菌

→オプソニン効果（抗原が貪食細胞に捕えやすくなる現象）を受けにくい

◎肺炎球菌

90種類以上の血清型が存在 小児、65歳以上の高齢者にワクチン推奨

・クレブシエラ属

環境や人の鼻咽頭、腸管にも定着

◎ヘモフィルス・インフルエンザ

小児の髄膜炎や肺炎の原因菌（インフルエンザウイルスとは異なる）

◎髄膜炎菌

脾臓摘出やC5モノクローナル抗体投与患者ではワクチン投与推奨

・カプノサイトファーガ属

犬や猫の口腔内に常在しており咬傷、引っ搔かれることで感染



まとめ

がん種や治療内容で免疫低下の種類、程度は異なる
患者の背景を把握し、免疫低下の状態を正しく理解することが重要

薬局薬剤師さんをお願いしたいこと

＜＜感染症予防が必要な患者への定期的な教育＞＞

感染対策

抗菌薬内服の意義

ワクチン接種の推奨 など



参考図書

- がん感染症診療マニュアル
- グラトレ グラム染色アプローチで最適な抗菌薬を選択できる！
- 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第3版
- 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第3版

