

## 同種造血幹細胞移植患者におけるニューキノロン系抗菌薬による内因性感染の予防効果 —骨髓移植, 末梢血幹細胞移植, 臍帯血移植の比較—

河添 仁,<sup>\*,a,c</sup> 滝口祥令,<sup>c</sup> 田中裕章,<sup>a</sup> 二宮昌樹,<sup>a</sup>  
福岡憲泰,<sup>a</sup> 大西宏明,<sup>b</sup> 石田俊彦,<sup>b</sup> 芳地 一<sup>a</sup>

### Preventive Effects of Newquinolones for Endogenous Infection in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation —Comparison between Bone Marrow Transplantation, Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, and Cord Blood Transplantation—

Hitoshi KAWAZOE,<sup>\*,a,c</sup> Yoshiharu TAKIGUCHI,<sup>c</sup> Hiroaki TANAKA,<sup>a</sup> Masaki NINOMIYA,<sup>a</sup>  
Noriyasu FUKUOKA,<sup>a</sup> Hiroaki OHNISHI,<sup>b</sup> Toshihiko ISHIDA,<sup>b</sup> and Hitoshi HOUCHI<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital, <sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Division of  
Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Faculty of  
Medicine, Kagawa University, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan,  
and <sup>c</sup>Department of Clinical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
The University of Tokushima, 1-78-1 Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan

(Received April 17, 2007; Accepted May 16, 2007; Published online May, 17, 2007)

We performed a retrospective study to examine the preventive effects of newquinolones for endogenous infection in patients receiving various allogeneic hematopoietic stem cell transplantation including bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT), and cord blood transplantation (CBT). Forty-nine patients were enrolled. Ciprofloxacin or norfloxacin was orally administered for intestinal sterilization from day -14 until engraftment. As a result, the period from transplantation until engraftment was significantly longer in CBT group than in BMT group. The febrile index (the ratio of the febrile ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) period during neutropenia ( $\leq 500$  cells/ $\text{mm}^3$ ) and C-reactive protein (CRP)-positive index (the ratio of CRP-positive ( $\geq 2.0$  mg/dl) period during neutropenia) were comparable among the three groups. In addition, no gram-negative bacteria in stool was isolated in the three groups; that is, an endogenous infection of gram-negative bacteria, a potential pathogen, was well controlled by newquinolones. We should be careful when interpreting the results of this small study; however, newquinolones are clinically effective for endogenous infection of gram-negative bacteria in patients receiving not only BMT, but also PBSCT and CBT.

**Key words**—newquinolone; transplantation; prophylaxis; infection; intestinal sterilization

## 緒 言

ニューキノロン系抗菌薬, 抗真菌薬, 及び抗ウイルス薬は造血幹細胞移植における種々の感染症予防として一般的に投与されている.<sup>1-5)</sup> 造血幹細胞移植に伴う好中球減少期には, 移植前処置の結果, 粘膜傷害を受けた消化管を介する内因性感染症が問題であり, 特に *Pseudomonas aeruginosa* に代表されるグラム陰性菌による敗血症は致死的である.<sup>5)</sup> 予

防投与の是非は分かれるところではあるが, ニューキノロン系抗菌薬によるグラム陰性菌の腸内殺菌目的の投与は, 日本の多施設で実施されている現状がある.<sup>3,4)</sup> 日本造血細胞移植学会のガイドラインは, 現時点ではその有効性を肯定, あるいは否定するデータが不十分であり, 予防投与による耐性菌の危険性を十分考慮し, 各施設, 個々の患者で慎重に決定するように示している.<sup>1)</sup> 抗菌薬の予防投与の結果, 菌の耐性化を危惧する報告<sup>6-8)</sup>は少なくない上, これまでの臨床試験では抗菌薬の予防投与は細菌感染症の減少に繋がるが, 生存への寄与は否定されていた.<sup>8,9)</sup> しかしながら, これらの臨床試験が蓄積され, 近年の meta-analysis, systematic review は

<sup>a</sup>香川大学医学部附属病院薬剤部, <sup>b</sup>香川大学医学部内  
分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科, <sup>c</sup>徳島大学大学院  
薬科学教育部臨床薬理学講座

\*e-mail: k-hitoshi@umin.net

上記とは逆の結論で、抗菌薬の予防投与は感染関連死を減少させ、生存率を有意に向上させることを示し議論を呼んでいる。<sup>10,11)</sup>

わが国の同種造血幹細胞移植は、約 30 年前に本格的な臨床応用が開始された骨髄移植 (bone marrow transplantation: BMT) から、移植される幹細胞ソースの違いによって、近年では末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT) 及び臍帯血移植 (cord blood transplantation: CBT) と多様化している。<sup>12)</sup> また、移植前処置においても従来行われていた骨髄破壊的な移植 (conventional stem cell transplantation: CST) ではなく、骨髄非破壊的にしたミニ移植 (reduced intensity stem cell transplantation: RIST) が開発され、従来、臓器障害や治療関連毒性の強さから、移植対象とならなかった高齢者にまで適応拡大され、急速に普及している。中でもここ数年、移植件数の増加が注目される CBT は BMT 及び PBSCT と比較し、幹細胞数が限定されていることから生着遅延という大きな欠点を有している。<sup>13,14)</sup> この生着遅延は重篤な好中球減少の持続を意味し、CBT においては特に感染症管理が重要となる。ニューキノロン系抗菌薬の予防投与は当時主流の BMT で有用性が報告されてから、<sup>15-18)</sup> その他の同種造血幹細胞移植においても慣例的に行われている現状がある。しかしながら、BMT 以来、多様化している同種造血幹細胞移植におけるニューキノロン系抗菌薬の予防投与の意義は明らかではない。

そこで、われわれは多様化する同種造血幹細胞移植におけるニューキノロン系抗菌薬の感染予防効果について従来の BMT と比較検討を行ったので報告する。

## 方 法

**1. 試験デザイン** 本研究は自主臨床研究として、香川大学医学部附属病院 (以下、当院) の医薬品等臨床研究審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) に申請し、承認を得て、後方視的に実施した。

**2. 対象** 2003 年 4 月から 2006 年 1 月に、当院血液内科病棟において同種造血幹細胞移植を施行された 49 名の入院患者を対象とした。同種造血幹細胞移植の内訳は、BMT, PBSCT, CBT それぞれ

22, 15, 12 名であり、患者背景を Table 1 に示す。

以下の項目に該当する症例は研究対象から除外した。1) 生着前に白血病が再発した患者 2 名、2) 生着前に治療関連毒性で死亡した患者 1 名。なお、全身状態の悪い患者 (performance status: 2 以上) は移植対象とならなかった。

**3. 移植レジメン** 当院の同種造血幹細胞移植におけるミニ移植レジメンを Fig. 1 に示す。移植前処置は通常の移植とミニ移植で異なるものの、支持療法、予防投与等は両者共通である。ニューキノロン系抗菌薬はシプロフロキサシン (シプロキサ<sup>®</sup>) 600 mg/day, あるいはノルフロキサシン (バクシダール<sup>®</sup>) 300 mg/day が移植 14 日前から予防投与される。原則として、それぞれの予防投与薬は生着日まで継続されるが、移植前処置の治療関連毒性から重篤な悪心・嘔吐が生じて内服困難になった場合、抗真菌薬は経口薬から注射薬への切り替えが行われ、ニューキノロン系抗菌薬及び抗ウイルス薬は内服可能となるまで一時中止される。抗菌薬の予防投与にも係わらず発熱がみられた場合、エンピリックセラピー<sup>19)</sup>として第四世代セフェム系、カルバペネム系、グリコペプチド系抗菌薬への変更が行われる。

**4. 評価** 移植日から生着日までを調査期間として、ニューキノロン系抗菌薬の感染予防効果について BMT と PBSCT 及び CBT の 2 群間で比較した。なお、「生着日」は移植日以降、末梢血の好中球数が 3 ポイント連続して 500 cells/mm<sup>3</sup> 以上を確認できた最初の日とした。<sup>20)</sup> 感染予防効果の評価項目は、客観的な発熱のし易さを示す発熱指数<sup>21,22)</sup> (好中球減少期間 ( $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup>) に占める 38.0 °C 以上の発熱期間の比)、C-reactive protein (CRP) 陽性指数 (好中球減少期間に占める 2.0 mg/dl 以上<sup>23)</sup> の CRP 陽性期間の比)、細菌及び真菌培養結果 (調査期間において、血液、便、尿、及び口腔内から検出された菌種) とした。同種造血幹細胞移植では細菌感染症以外に真菌感染症も高頻度で生じるため、<sup>24)</sup> 真菌感染のスクリーニングとして  $\beta$ -D-グルカン ( $\beta$ -グルカントテストワコー<sup>®</sup>) も調査した。

**5. 統計** 数値は mean  $\pm$  standard error (S.E.) として示す。患者背景の比較には、Student の *t* 検定、 $\chi^2$  独立性の検定、Fisher の直接確率法をデータの性質に応じて用いた。生着までの期間、好中球

Table 1. Patient Characteristics

	BMT group	PBSCT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>	CBT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>
Number of patients	22	15		12	
Age (years)					
Median (range)	47 (17-69)	46 (18-71)	N.S.	52 (19-70)	N.S.
Sex					
Male	17	9	N.S.	2	<0.01
Female	5	6		10	
Diagnosis					
ALL	3	3		3	
AML	5	4	N.S.	3	N.S.
NHL	8	5		1	
Others (CML, MDS, and MM <i>etc.</i> )	6	3		5	
Disease status					
CR1-2 or CP	8	8		2	
NCR or BC	13	7	N.S.	10	N.S.
Others	1	0		0	
Conditioning regimen					
CST	6	6	N.S.	0	N.S.
RIST	16	9		12	

BMT: bone marrow transplantation, PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation, CBT: cord blood transplantation, ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloid leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, CML: chronic myeloid leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, MM: multiple myeloma, CR: complete remission, CP: chronic phase, NCR: non-complete remission, BC: blastic crisis, CST: conventional stem cell transplantation, RIST: reduced intensity stem cell transplantation, N.S.: not significant. *a)* Statistical significance vs. BMT group by Chi-square tests, Fisher's exact test, and Student's *t*-test, as appropriate, respectively.

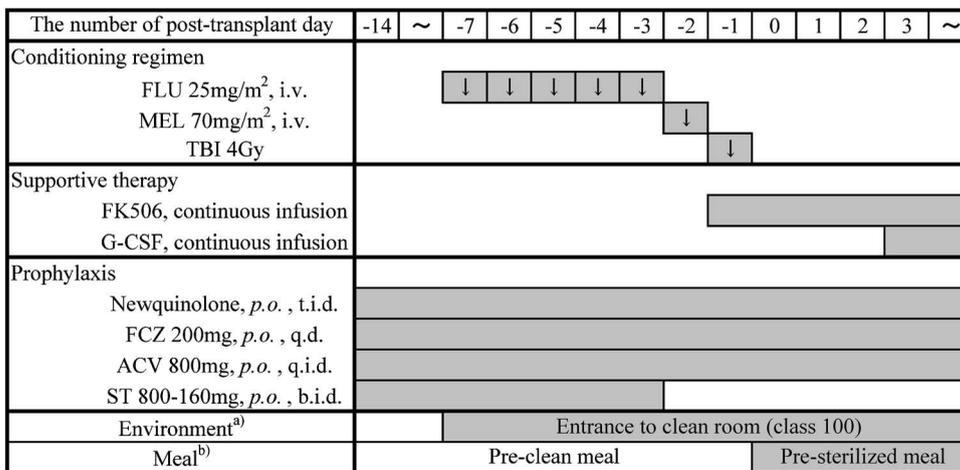


Fig. 1. Regimen of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

FLU: fludarabine, MEL: melphalan, TBI: total body irradiation, FK506: tacrolimus, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, FCZ: fluconazole, ACV: aciclovir, ST: sulfamethoxazole-trimetoprim, *i.v.*: intravenous administration, *p.o.*: per os administration, *q.d.*: once a day, *b.i.d.*: twice a day, *t.i.d.*: three times a day, *q.i.d.*: four times a day. *a)* A clean room is defined as an isolated room equipped with a high efficiency particulate air filter and laminar air flow toward the exit of the room with sealed windows. *b)* The meal is based on infection management in the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Monograph Vol. 3 guidelines.<sup>1)</sup>

減少期間，発熱指数，CRP 陽性指数，細菌及び真菌培養結果の比較は，Student の *t* 検定，Welch の *t* 検定， $\chi^2$  独立性の検定をデータの性質に応じて用いた。 *p* 値は両側検定  $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## 結 果

各同種造血幹細胞移植群における生着までの期間，好中球減少期間，及びニューキノロン系抗菌薬による感染予防効果の比較を Table 2 に示す。生着

Table 2. Comparison of the Period from Transplantation until Engraftment, Neutropenia, and Preventive Effects of Infection

	BMT group	PBSCT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>	CBT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>
Period from transplant day until engraftment	15.7±0.9	14.8±0.6	N.S.	25.4±2.9	<0.01
Period of severe neutropenia (≤ 100 cells/mm <sup>3</sup> )	11.6±1.3	10.9±0.7	N.S.	21.3±2.9	<0.001
Period of neutropenia (≤ 500 cells/mm <sup>3</sup> )	14.1±1.0	11.7±0.8	N.S.	23.4±3.0	<0.01
Febrile index <sup>b)</sup>	0.16±0.04	0.19±0.06	N.S.	0.29±0.05	N.S.
CRP-positive index <sup>c)</sup>	0.24±0.07	0.39±0.09	N.S.	0.48±0.07	N.S.

CRP: C-reactive protein. *a)* Statistical significance vs. BMT group by Student's *t*-test and Welch's *t*-test, as appropriate. *b)* Indicates the ratio of febrile (≥ 38.0°C) period during neutropenia. *c)* Indicates the ratio of CRP-positive (≥ 2.0 mg/dl) period during neutropenia.

までの期間は基準とした BMT 群に比べて、PBSCT 群では同等であったが、CBT 群では有意に延長していた ( $p < 0.01$ )。好中球減少期間も同様な結果であり、感染リスクの最も高い重度の好中球減少期間 (≤ 100 cells/mm<sup>3</sup>) の平均値は BMT 群、PBSCT 群、CBT 群でそれぞれ 11.6±1.3, 10.9±0.7, 21.3±2.9 日であった。

感染予防効果の評価項目とした発熱指数の平均値は BMT 群、PBSCT 群、CBT 群でそれぞれ 0.16±0.04, 0.19±0.06, 0.29±0.05 で、PBSCT 及び CBT とともに BMT と比べ有意な差はなかった (Table 2)。また、CRP 陽性指数の平均値は BMT 群、PBSCT 群、CBT 群でそれぞれ 0.24±0.07, 0.39±0.09, 0.48±0.07 で、BMT と比べ PBSCT, CBT とともに有意差はなかった (Table 2)。なお、真菌感染症の指標である  $\beta$ -D-グルカンが陽性 (> 6.0 pg/ml) となった患者は、CBT 群において 3 名みられたが、BMT 群に対して有意差はなかった。

各群における細菌及び真菌培養結果について Table 3 に示す。血液、便、尿、口腔内の検出菌種には、PBSCT 及び CBT とともに BMT と比べ有意な違いはなかった。すべての移植群の特徴として、グラム陰性菌の検出は少なく、グラム陽性菌が優位に検出された。特に、便からグラム陰性菌が全く検出されなかったことは特記すべき点であった。

なお、ニューキノロン系抗菌薬の予防投与はシプロフロキサシンとノルフロキサシンそれぞれ 15 名、34 名であった。感染予防効果について上記 2 群で有意差はなく (data not shown)、検出菌種に特徴的な違いはなかった (Table 3)。

## 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は経口薬としてグラム陰

性菌を含む広い抗菌スペクトルを有し、癌化学療法に伴う好中球減少症患者のみならず、造血幹細胞移植患者に対する感染予防のキードラッグである。しかしながら、近年、多様化する同種造血幹細胞移植において、その予防投与の有用性は明らかにされていない。本報はニューキノロン系抗菌薬の予防投与がグラム陰性菌をターゲットにした腸内殺菌に有効であり、従来の BMT と比較して PBSCT 及び CBT においても、同等の感染予防効果があることを明らかにした。

同種造血幹細胞移植において、非血縁ドナーとの移植日程調整が不要である CBT は、再発、あるいは非寛解のハイリスクレシピエントにとって有望な選択肢となっている。緒言で述べたように、本研究の CBT も、生着遅延及びそれに伴う長期の好中球減少を示し (Table 2)、同種造血幹細胞移植の中で感染リスクが一番高いと考えられた。本研究は感染リスクの背景にある好中球減少期間 (≤ 500 cells/mm<sup>3</sup>) の違いを補正して、客観的な感染予防効果を比較するために、発熱指数<sup>21,22)</sup>及び CRP 陽性指数を評価に用いた。その結果、両方の評価項目において、PBSCT 及び CBT とともに BMT と比べ有意な差はなく (Table 2)、BMT と同等の感染予防効果が示された。よって、ニューキノロン系抗菌薬の予防投与は、BMT と比較して生着遅延という欠点を持ち、感染リスクが一番高いと考えられ CBT においても有用であることが示された。

細菌培養結果において、便からグラム陰性菌が全く検出されなかったことから (Table 3)、ニューキノロン系抗菌薬の予防投与がグラム陰性菌をターゲットにした腸内殺菌に有効であると考えられる。しかしながら、ニューキノロン系抗菌薬はグラム陰性菌に対して優れた抗菌力はあるものの、グラム陽性

Table 3. Isolated Pathogens during the Period from Transplantation until Engraftment and their Case Number

	BMT group	PBSCT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>	CBT group	<i>p</i> -value <sup>a)</sup>
<b>Blood</b>			N.S.		N.S.
G(+)	<b>3</b>	<b>1</b>		<b>5</b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>				1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)				1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)		1			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1			(1)	
<i>Staphylococcus hominis</i>	(1)				
<i>Streptococcus gordonii</i>				1	
<i>Streptococcus oralis</i>				1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1				
G(-)	<b>0</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				(1)	
Fungi	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
<b>Stool</b>			N.S.		N.S.
G(+)	<b>2</b>	<b>2</b>		<b>2</b>	
<i>Clostridium difficile</i>	2	2		(1)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)				1	
G(-)	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
Fungi	<b>1</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	
<i>Candida glabrata</i>				1	
<i>Candida</i> species	(1)				
<b>Urine</b>			N.S.		N.S.
G(+)	<b>4</b>	<b>5</b>		<b>4</b>	
<i>Corynebacterium spp</i>		1			
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(1)	2		2(1)	
<i>Enterococcus faecium</i>		2		(1)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1				
G(-)	<b>0</b>	<b>2</b>		<b>3</b>	
<i>Escherichia coli</i>		1(1)		1(2)	
Fungi	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
<b>Oral cavity</b>			N.S.		N.S.
G(+)	<b>19</b>	<b>12</b>		<b>11</b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2(1)	1		2(2)	
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)				1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1	2			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9(2)	7(1)		2(4)	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1				
<i>Streptococcus constellatus</i>	1(1)				
G(-)	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>4</b>	
<i>Capnocytophaga</i> species				(1)	
<i>Enterococcus cloacae</i>				1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1(1)	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1				
Fungi	<b>0</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	
<i>Candida glabrata</i>				1	
<i>Candida</i> species		1			

When two kinds of bacteria were detected from a subject at simultaneous or different time, it was considered two cases. When a homogeneous bacterium was detected from a subject at different time, it was considered one case. Values in parentheses are the case numbers in patients treated with ciprofloxacin. The others are those treated with norfloxacin. G(+): gram-positive bacterium, G(-): gram-negative bacterium. a) Statistical significance vs. BMT group by Chi-square tests, respectively.

菌に対してやや劣っている。そのため、ニューキノロン系抗菌薬の予防投与が腸内細菌叢に与える影響として、菌交代現象が起き、相対的にグラム陽性菌による感染症が増えることは一般的となっている。<sup>9,11,18,25)</sup> 本研究においても、細菌培養結果はその傾向を示し、血液からグラム陽性菌が検出された菌血症が全 49 症例中 9 件確認された (Table 3)。ニューキノロン系抗菌薬の予防投与にも係わらず、結果的に細菌感染症が生じる原因はこのグラム陽性菌の可能性が考えられる。しかしながら、グラム陰性菌とグラム陽性菌のリスクを比較した場合、グラム陰性菌による感染症は毒性が強く致死的事であることから、临床上、グラム陰性菌による感染症を予防する意義は大きいであろう。事実、本研究の全症例において、好中球減少期間に発症した細菌感染症がその後、重篤化した死亡例は存在しなかった。

同種造血幹細胞移植患者に対する抗菌薬の予防投与の妥当性については、予防投与による耐性菌の出現は切り離せられない問題であるが、予防投与がもたらす利益を必要とする患者も存在する。抗菌薬の予防投与の対象基準として、National Comprehensive Cancer Network のガイドラインに記載してある「好中球数が 100 cells/mm<sup>3</sup> 以下の期間が 7 日間以上持続することが予想される場合」<sup>26)</sup> は本報の同種造血幹細胞移植全群において満たしていた (Table 2)。同種造血幹細胞移植においては重度の好中球減少期間 ( $\leq 100$  cells/mm<sup>3</sup>) が 7 日以上は必発であろう。<sup>13,14)</sup> さらに、同種造血幹細胞移植では移植片対宿主病予防に免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤及びステロイド剤が併用される (Fig. 1)。<sup>24)</sup> これは単純に、癌化学療法に伴う好中球減少症患者と比べて、感染リスクはより高いであろう。生着遅延が問題となる CBT において、Sanz は CBT の治療成績向上には造血回復の促進及び感染症による死亡を低下させることが重要であると結論づけている。<sup>27)</sup> 加えて、近年の meta-analysis, systematic review は抗菌薬の予防投与が生存に寄与することを支持している。<sup>10,11)</sup> よって、同種造血幹細胞移植では、治療関連死の 1 つにあげられる細菌感染症死を減少させることが可能であり、ニューキノロン系抗菌薬の予防投与は考慮されるべきではないだろうか。

本研究の限界は、単一施設における少数例の結果

に過ぎないが、多様化する同種造血幹細胞移植におけるニューキノロン系抗菌薬の予防投与の有用性について、特に、生着遅延を伴い感染リスクの一番高い CBT においても、従来から有用性<sup>15-18)</sup> が報告されている BMT と同等の感染予防効果を示した点 (Table 2) は評価できる結果が得られたと考える。近い将来、同種造血幹細胞移植におけるニューキノロン系抗菌薬の予防投与の有用性について、前方視的な臨床試験が数多く実施され、ガイドライン上、明確に記載されることを切に願う。われわれは難治性の白血病を含む造血器腫瘍が治癒しうる可能性へかけ、危険な同種造血幹細胞移植を選択した患者が少しでも安心して治療を遂行できるなら、感染症に対する抗菌薬の予防投与は寛容なことではないだろうかと考える。

## REFERENCES

- 1) JSHCT Monograph Vol. 3: (<http://www.jshct.com/>), The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Web, 14 May, 2007.
- 2) Imataki O., Kami M., Kim S. W., Gotoh M., Komaba S., Kasai M., Hashino S., Naito K., Masuda M., Anan K., Teshima H., Togitani K., Inoue T., Nishimura M., Adachi Y., Fukuhara T., Yamashita T., Uike N., Kobayashi Y., Hamaguchi M., Higuchi M., Kawakami K., Takaue Y., *Bone Marrow Transplant.*, **33**, 1173-1179 (2004).
- 3) Yoshida M., Ohno R., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, S11-S14 (2004).
- 4) Yoshida M., Akiyama N., Takahashi M., Taguchi H., Takeuchi J., Naito K., Hodohara Y., Matsushima T., Matsuda M., *Jpn. J. Chemo.*, **51**, 703-710 (2003).
- 5) Yoshida M., Tsubaki K., Kobayashi T., Tanimoto M., Kuriyama K., Murakami H., Minami S., Hiraoka A., Takahashi I., Naoe T., Asou N., Kageyama S., Tomonaga M., Saito H., Ohno R., *Int. J. Hematol.*, **70**, 261-267 (1999).
- 6) Bonadio M., Morelli G., Mori S., Riccioni R., Papineschi F., Petrini M., *Biomed. Pharmacother.*, **59**, 511-516 (2005).
- 7) Prabhu R. M., Piper K. E., Litzow M. R., Steckelberg J. M., Patel R., *Eur. J. Clin.*

- Microbiol. Infect. Dis.*, **24**, 832–838 (2005).
- 8) Sepkowitz K. A., *Bone Marrow Transplant.*, **29**, 367–371 (2002).
  - 9) Engels E. A., Lau J., Barza M., *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1179–1187 (1998).
  - 10) Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Leibovici L., *Ann. Intern. Med.*, **142**, 979–995 (2005).
  - 11) van de Wetering M. D., de Witte M. A., Kremer L. C., Offringa M., Scholten R. J., Caron H. N., *Eur. J. Cancer*, **41**, 1372–1382 (2005).
  - 12) Harada M., “Key Trial No.5 Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2005,” Sentan Igakusya Publishing, Tokyo, 2005, pp. 3–24.
  - 13) Laughlin M. J., Eapen M., Rubinstein P., Wagner J. E., Zhang M. J., Champlin R. E., Stevens C., Barker J. N., Gale R. P., Lazarus H. M., Marks D. I., Rood J. J., Scaradavou A., Horowitz M. M., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2265–2275 (2004).
  - 14) Rocha V., Labopin M., Sanz G., Arcese W., Schwerdtfeger R., Bosi A., Jacobsen N., Ruutu T., Lima M. D., Finke J., Frassoni F., Gluckman E., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2276–2285 (2004).
  - 15) Lew M. A., Kehoe K., Ritz J., Antman K. H., Nadler L., Takvorian T., Mayer R., Kalish L., Finberg R., *Transplantation*, **51**, 630–636 (1991).
  - 16) Lew M. A., Kehoe K., Ritz J., Antman K. H., Nadler L., Kalish L. A., Finberg R., *J. Clin. Oncol.*, **13**, 239–250 (1995).
  - 17) Ford C. D., Reilly W., Wood J., Classen D. C., Burke J. P., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 1402–1405 (1998).
  - 18) Mitchell A. E., Derrington P., Turner P., Hunt L. P., Oakhill A., Marks D. I., *Bone Marrow Transplant.*, **33**, 303–310 (2004).
  - 19) Masaoka T., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, S49–S52 (2004).
  - 20) Kokuritsu Gann Centa-Naika Rejidento, “Gann Shinryou Rejidento Manyual, ” 3rd ed., Igaku Shoin, Tokyo, 2004, p. 201.
  - 21) Morishima Y., Yanada M., Kamiya Y., Shimokawa T., Kitaori K., Sakai K., Banno A., Sao H., *Jpn. J. Clin. Hematol.*, **38**, 108–116 (1997).
  - 22) Matsubara H., Makimoto A., Ohira M., Kanda Y., Kami M., Tanosaki R., Mineishi S., Takaue Y., *Jpn. J. Clin. Hematol.*, **43**, 520–526 (2002).
  - 23) Horiike S., Ueda Y., Kaneko H., Nakao M., Hirakawa K., Ariyama Y., Yokota S., Taniwaki M., Misawa S., Kashima K., *Jpn. J. Chemo.*, **43**, 207–212 (1995).
  - 24) Kawazoe H., Takiguchi Y., Tanaka H., Fukuoka N., Ohnishi H., Ishida T., Houchi H., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 2528–2531 (2006).
  - 25) Kanamaru A., Tatsumi Y., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, S7–S10 (2004).
  - 26) Fever and Neutropenia V. I. 2006: (<http://www.nccn.org>), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Web, 30 May, 2007.
  - 27) Sanz M. A., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2328–2330 (2004).