

低嗜中性球病人合併發燒 (Febrile Neutropenia)

譯者：白禮源

一、定義

發燒的定義為 j 口溫大於或等於 38.3°C (101 °F), 或 k 口溫大於或等於 38.0°C (100.4°F) 且持續至少 1 小時

低嗜中性球 (Neutropenia) 定義為 j 嗜中性球 $< 500/\text{mm}^3$ 或 k 嗜中性球 $< 1000/\text{mm}^3$ 且預期會少於 $500/\text{mm}^3$ 。

二、概論

Neutropenia 的病人得到感染時，症狀通常不明顯，但是發燒仍為一個早期的徵候。大約 48% ~ 60% 的 febrile neutropenia 可以找到感染的證據。而在中性球小於 $100/\text{mm}^3$ 的 febrile neutropenia，約 10 – 20% 的人有菌血症。感染部位最常見為消化道（口腔、咽部、食道、腸道）、鼻竇、肺部和皮膚。

三、致病原

最初感染 (primary infection) 以細菌和病毒為主，次發性感染 (secondary infection) 則常見到具有抗藥性的細菌、酵母菌、黴菌和病毒。

四、病史

旅遊史、寵物、其他疾病、最近用藥史、家人是否具有相同症狀。

五、身體檢查

消化道（口腔、喉部、肛門）、腹股溝、會陰部、耳朵、皮膚、血管內裝置 (vascular device)。

六、實驗檢查

CBC/DC, BUN, Cr, ALT, AST, Total Bilirubin, electrolytes, CXR, 尿液常規、血氧分析。(B-III)

七、危險分級

1、低危險群

- (1)、醫院外感染
- (2)、未合併其他急性疾病
- (3)、ECOG performance status 0-1
- (4)、Cr $< 2.0 \text{ mg/dL}$ ；肝功能 ≤ 3 倍正常值
- (5)、非移植接受者、腫瘤及淋巴瘤病人

(6)、MASCC Risk Index 至少 21 分 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

2、高危險群 (任何下列一項以上)

- (1)、住院期間感染
- (2)、合併其他急性疾病
- (3)、無法控制的惡性腫瘤
- (4)、肺炎
- (5)、幹細胞移植接受者
- (6)、Cr > 2.0 mg/dL ; 肝功能 > 3 倍正常值
- (7)、嗜中性球 $\leq 100/\mu\text{L}$ 且 ≥ 7 天
- (8)、MASCC Risk index 低於 21 分

3、MASCC 危險指數

表現	分數
疾病嚴重度	
無症狀	5
輕微症狀	5
中度症狀	3
無低血壓現象	5
無慢性阻塞性肺疾病	4
實體腫瘤或無黴菌感染	4
無脫水現象	3
院外發燒	3
< 60 歲	2

* 總分 ≥ 21 表示低危險群 (low risk)

* 此表不適用於 ≤ 16 歲。最初 monocyte $\geq 100/\text{mm}^3$, 無其他疾病和正常的 CXR, 表示小孩處於低危險狀況。

八、治療

- 1、圖一
- 2、圖二
- 3、圖三
- 4、圖四

九、抗病毒藥物的使用

1. 如果沒有病毒感染的證據, 是不必使用抗病毒藥物的。
2. 若有 HSV 或 VZV 的感染, 使用 acyclovir 可以加速病灶癒合。

3. 口服的 valacyclovir 和 famciclovir 比 acyclovir 吸收好
4. 除了在幹細胞移植的病人，CMV 的感染並不常見。感染 CMV 時可用 ganciclovir 或 foscarnet。
5. 若證實受到某些呼吸道病毒感染，應儘速使用合適藥物(如 ribavirin 對 RSV (呼吸道融合病毒)，Zanamivir, Oseltamivir, rimantadine 或 amantadine 對 influenza virus)

十、顆粒球輸注

1. 顆粒球輸注並不常使用，但是有些研究者認為是有益處的。(C-II)
2. 對象為嚴重中性球低下，且已獲證實的細菌或黴菌感染無法控制時。
3. 捐贈者先接受 G-CSF，有時亦同時使用 Dexamethasone。
4. 副作用為：CMV 感染，外來抗原免疫反應 (alloimmunization)，Graft-versus-host 反應，血小板抗性(platelet refractoriness)，和 Amphotericin B 同時使用時發生的呼吸困難 (respiratory insufficiency) 等。

十一、生長激素的使用

1. G-CSF 或 GM-CSF 可以縮短 neutropenia 的時間，但是無法減少發燒時間、抗生素使用、花費和死亡率。因此對於沒有併發症的 febrile neutropenia，2001 年的 ASCO guidelines 並不建議常規使用血液生長激素。(D-II)
2. 在些預期病情會惡化的情形下，是可以使用血液生長激素的，例如肺炎、低血壓、嚴重蜂窩性組織炎或鼻竇炎、全身性黴菌感染、多重器官功能失調、或是已被證實的感染但是對抗生素反應不佳時。

十二、中性球低下者預防性使用抗生素

1. TMP-SMZ (Trimethoprim-sulfamethoxazole)

TMP-SMZ 可以有效降低感染率，尤其是中性球低下時間超過 2 週的人。最顯著的效果為預防 *Pneumocystis carinii* 感染。(A-I)

2. Quinolones

口服的 quinolones 常常被使用於 neutropenia 的病人，做為預防感染使用。研究證實 quinolones 的預防感染效果不亞於 TMP-SMZ。它對格蘭氏陰性細菌的預防效果比較好，而對格蘭氏陽性或黴菌感染預防效果不佳。因此有人建議加上 penicillin 或 rifampin。預防性使用 quinolone 的最大問題仍是抗藥性菌株的出現。

3. Vancomycin

曾經有人拿來預防 catheter-related 或 quinolone-related 的格蘭氏陽性細菌感染，但是因為可能會出現 vancomycin 抗菌株，因此不可預防性使用。

4. 抗黴菌藥物

預防性使用抗黴菌藥物可以減少表淺性黴菌感染、侵襲性黴菌感染以及黴菌相關死亡率（Blood 1999）。在 neutropenia 時常規使用 fluconazole 或 itraconazole 並不被推薦(D-II)。2000 年 CDC 的使用準則建議使用 fluconazole 400mg/day，從血液幹細胞移植日起至 engraftment 為止。Fluconazole 的缺點是它無法對抗 *Candida krusei*，一些 *Candida glabrata* 和 molds。

IDSA（Infectious Diseases Society of America）建議：雖然預防性抗生素可以有效減少感染發生，但是抗藥菌株的出現，以及許多研究未能一致性的顯現死亡率降低，所以除了對 *P.carinii* pneumonitis 危險者使用 TMP-SMZ 外，並不建議常規使用預防性抗生素。

十三、參考資料

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID 2002; 34: 730-751.
2. Haskell. Cancer treatment, 5th edition.
3. National Comprehensive Cancer network, V1.2002