



2021年10月18日放送

「がんと感染症診療」

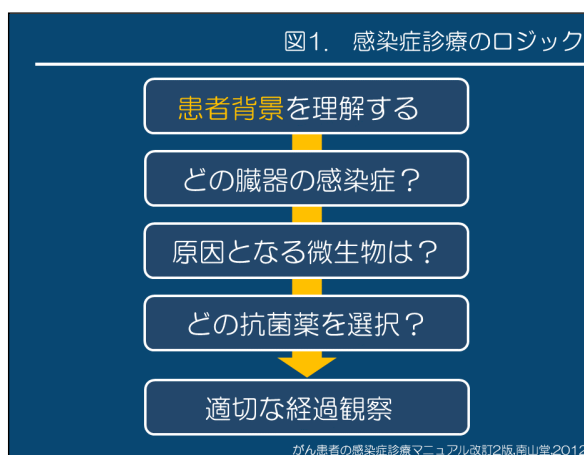
愛知県がんセンター病院感染症内科部医長 伊東 直哉

はじめに

愛知県がんセンター病院感染症内科の伊東と申します。当院ではがんに対する化学療法、放射線治療、そして侵襲性の高い外科手術が多く行われており、私は現在こういった患者さんの診療や感染対策に関わっています。本日は、一見難しいと思われがちながん患者さんの感染症のポイントを解説していきたいと思います。

がん患者における感染症

国民の2人に1人は生涯のうちにがんに罹患するとされ、現在では施設を問わず医師にとって日常診療の中でがん患者の感染症診療は避けては通れないものとなっています。しかし、がん患者の背景は原疾患や治療の影響、そして加齢や併存する非腫瘍性疾患の影響もあって複雑です。そして、結果として発生する感染症も一般感染症とはやや異なる様相を呈することが多く、診断と治療にしばしば難渋します。がん患者の感染症を解決するにあたり、患者の背景を適切に把握して感染症の発生する理由を丹念に読み解きつつ、がん患者の特殊性をよく把握して診療を進める必要があります。とはいえ、がん患者の感染症診療における基本的な考え方、すなわちロジックは一般的な感染症診療のそれと変わりません(図1)。



残念ながら、「がん患者なので広域抗菌薬を選択する」という声をしばしば耳にしますが、これは多くが易感染、すなわち免疫不全が正しく理解されていないことに加え、病態への理解が乏しい事が原因と考えられます。がん患者は、健常人よりも感染症リス

クが高く易感染状態であることが多いのは事実ですが、がん＝(イコール)免疫不全と、大雑把に捉えるのは正しくありません。このような理解では、漠然とした不安感により“念の為”と必要以上に過剰な対応がなされたり、最悪患者を失うことにつながりかねない可能性もあります。

4つの免疫不全

健康人は微生物に対して皮膚や粘膜などの物理的バリアと、自然免疫および獲得免疫という強力な防御システムを持っています(図2) [1]。宿主のこういった防御システムのいずれかが障害・破綻することで、感染症のリスクが高まります。免疫不全の理解は、がん患者の感染症を考える上で特に重要なポイントです。これらの防御システムの障害、すなわち免疫不全は大まかに①好中球減少、②液性免疫不全、③細胞性免疫不全、④バリア障害の4つに分けて考えることができます。4つに分類する理由は、それぞれの免疫不全ごとに関与しやすい病原体が知られているためです(図3) [2]。

①好中球減少

好中球は、細菌や真菌などの異物の侵入に対して遊走して炎症を起こし、生体防御に働きます。末梢血の好中球数と感染リスクには負の相関があり、白血病患者の観察研究では好中球数が $500/\mu\text{L}$ を下回ると全身感染症の合併率が上昇します[3]。

好中球減少時の発熱は、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia:FN) と呼ばれており、その定義はガイドラインによって多少異なりますが、米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America: IDSA) では、「好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満あるいは48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満になることが予測されるなかで、口腔温 38.3°C 以上もしくは 38°C 以上が1時間以上続く状態」としています[4]。なお、日本では[5]、腋窩温が 37.5°C

図2. 免疫系の構成要素

自然免疫	
物理的な防御メカニズム	皮膚、粘膜 (例: 口腔粘膜、咽粘膜、胃粘膜、腸粘膜、気管支粘膜、泌尿生殖器粘膜) 涙液、粘液、線毛気道上皮、尿
自然の可溶性・細胞性防御メカニズム	胃酸、胆汁、食細胞 (例: 好中球、マクロファージ、樹状細胞) マンノース結合レクチン、トル様受容体とNOD様受容体 サイトカイン (例: IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-CSF, TNF- α , IFN- γ)、抗菌生物物質 (デフェンシン、ラクトフェリン、リゾリム、活性酸素)
獲得免疫	
細胞性免疫	Tリンパ球 ・ CD8+ (細胞傷害性T細胞) ・ CD4+ (ヘルパーT細胞) ・ $\gamma\delta$ 型T細胞
液性免疫	Bリンパ球 ・ 免疫グロブリン(IgM, IgG, IgA, IgE, IgD抗体)
免疫機能のエフェクター	
エフェクター	常在細菌叢、臓器機能、年齢、ストレス、栄養、代謝恒常性

G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; IFN- γ = interferon- γ ; IL = interleukin; TNF- α = tumor necrosis factor- α

Kieren Marr. Approach to Fever and Suspected Infection in the Compromised Host. Goldman's Cecil Medicine 24th Edition. Table 265-1を改変

図3. 免疫不全と関連する微生物

免疫不全	関連する微生物
好中球減少	<ul style="list-style-type: none"> フィラリリア症 Staphylococcus aureus Capsule-negative staphylococci (S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis) Vitrealis group streptococci (S. mitis, S. oralis) Gram-negative, filamentous spp. (深部真菌類/リンパ球) 腸球菌 (E. faecalis, E. faecium) フィラリリア症 Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Aspergillus fumigatus Enterobacter, Citrobacter spp.
リンパ球減少	<ul style="list-style-type: none"> Coagulase-negative staphylococci (S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis) Staphylococcus aureus Stenotrophomonas maltophilia Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp. Corynebacterium Candida spp. (C. albicans, C. parapsilosis) Rhizopus spp.
巨噬細胞減少	<ul style="list-style-type: none"> Vitrealis group streptococci (S. mitis, S. oralis) Abstruptus, Gram-negative spp. (深部真菌類/リンパ球) Cryptococcus spp. Fusobacterium spp. Aspergillus fumigatus Candida spp. (C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata) Trichosporon asahii
樹状細胞/リンパ球減少	<ul style="list-style-type: none"> Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Capsule-negative staphylococci 腸球菌 (E. faecalis, E. faecium) Candida spp. Aspergillus spp. Clasidium spp. (C. immitis, C. tertium) Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa
好中球減少/リンパ球減少	<ul style="list-style-type: none"> Aspergillus fumigatus Neisseria meningitidis Respiratory viruses Coccidioides immitis Mycobacterium tuberculosis Non-tuberculous mycobacteria Pneumocystis jirovecii Aspergillus spp. Cryptococcus spp. Histoplasma capsulatum Coccidioides spp. Zygomycetes spp. Human parvovirus Human papillomavirus Polymerase (BK, JC, CMV)
液性免疫不全	<ul style="list-style-type: none"> Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Neisseria meningitidis Neisseria meningitidis Poliovirus (PC) Herpes B virus Campylobacter/Helicobacter

Nicole M. Blijlevens A, van der Velden W J F M: Infections in the immunocompromised host: general principles. In Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa. 2020; 3618を一部改変

以上、もしくは口腔温が 38.0℃以上という定義を採用しています。FN は 1 回以上の化学療法治療中に、固形腫瘍患者の 10～50%、血液悪性腫瘍患者の 80%以上で発症する頻度の高い合併症です [6]。好中球減少患者では、十分な炎症反応が起きないことと病原性が低い病原体にも感染しやすくなるために、典型的な症状及び所見を呈しづらくなります(図 4) [6]。そのため、FN と診断した場合は、普段以上に丁寧な問診と診察を行い、熱源を検索する努力を怠らないことが大切です。FN の原因の約半数は原因不明ですが、一方でその約半数は何らかの感染症の証拠を有しています [8]。口腔内感染症や肛門周囲膿瘍、好中球減少性腸炎など普段見られないような部位にも感染を引き起こすため(図 5) [7]、肛門や副鼻腔、口腔内なども丁寧に診察する必要があります。なお菌血症を誘発するリスクがあるため、好中球減少時には直腸診は避けたほうが良いでしょう。

②液性免疫不全

免疫グロブリンや補体を中心とした免疫系のことを液性免疫と呼び、免疫グロブリンや補体の量や質の異常および脾機能の低下・脾臓摘出などで液性免疫不全をきたします。液性免疫不全の原因としては、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、造血幹細胞移植、脾摘などがあります。莢膜を持つ菌は好中球の貪食に抵抗性を示すため、「オプソニン化」(微生物の抗原に抗体や補体が結合し食細胞に取り込まれやすくなる現象)がこれらの菌に対抗する手段として重要ですが、液性免疫不全ではこのオプソニン化が阻害されてしまうため、重篤な感染症を引き起こすリスクがあります。莢膜を持つ代表的な細菌には、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌があります。これら 3 つの莢膜を持つ細菌以外にも、犬咬傷で感染する *Capnocytophaga* [8, 9]、免疫不全者に百日咳様症状を引き起こす *Bordetella holmesii* [10-13]、*Klebsiella pneumoniae* [14] も液性免疫不全患者では問題になることがあります。

③細胞性免疫不全

食細胞、細胞傷害性 T 細胞、ナチュラルキラー細胞が体内の異物排除を担当する免疫系のことを細胞性免疫と呼びます。細胞性免疫不全では、細胞内寄生菌による感染症を

図4. 好中球減少患者の特徴

- ① 症状・所見を欠く
- ② 進行が早い
- ③ 通常みられない部位に感染症が起こる
- ④ まれな微生物による感染症が起こる

Int J Antimicrob Agents. 2000 Oct;16(2):93-5.

図5. FN患者の感染源

感染部位	頻度
呼吸器感染症	35-40%
血流感染症	15-35%
尿路感染症	5-15%
皮膚軟部組織感染症	5-10%
消化管感染症	5-10%
その他	5-10%

Infection. 2014 Feb;42(1):5-13.

生じやすい傾向にあります。好中球減少や液性免疫不全における感染症では、進行スピードが早く、臨床医に迅速な対応が求められますが、細胞性免疫不全はスピード感はないものの、原因微生物が多岐にわたるため、より丁寧な鑑別診断を要します。臨床現場では長期・大量ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤などの薬剤性のほか、移植（血液幹細胞・固形臓器）で問題になることが多い免疫不全です。例えば、ステロイドではプレドニゾン(PSL)換算にして20mg/日で1ヶ月以上投与する場合[15]や、10mg/日以上で総投与量が700mgを超える場合にはニューモシスチス肺炎(PJP)発症のリスクが上昇するため[16]、ST合剤の予防内服を考慮することが推奨されています。

④バリア障害

皮膚や粘膜は外部からの微生物の侵入を防ぐバリアの役割をしています。バリアが破綻することで、体内に微生物の侵入を許してしまいます。例えば中心静脈カテーテルを留置中の患者では、カテーテル接続部や輸液への菌混入に加えて、刺入部の皮膚からCNS（コアグラゼ陰性ブドウ球菌）や黄色ブドウ球菌などが入り込むことによるカテーテル関連血流感染症のリスクがあります。Safdarらは中心静脈カテーテル関連血流感染症の診断において、中心静脈カテーテル留置患者における何らかの局所炎症所見の感度は0-3%、特異度は94-98%と報告しています[17]。このことから、局所に異常所見がなくとも感染が成立しており、カテーテル留置がバリア破綻を来していることを意識するべきです。

新規がん薬物療法と感染症

従来の殺細胞性抗がん薬に加えて、新たに分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新規がん薬物療法が次々に登場しています(図6-9) [18]。免疫チェックポイント阻害薬による副作用は従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは大きく異なり、皮膚を始め消化器、呼吸器、甲状腺、下垂体などさまざまな臓器に及びます。これらは過剰な自己免疫反応による副作用と考えられており、このような有害事象の総称を免疫関連有害事象

図6. 分子標的治療薬

薬剤名	薬剤	作用機序	副作用	感染予防対策
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミド (カボタール®) カルシゾミド (カブプロリス®)	多発性骨髄腫 リンパ腫 多発性骨髄腫	肺炎、インフルエンザ、VZV	・ACVによる予防 ・VZV既往のスクリーニングとワクチン接種 ・細菌性肺炎予防薬(ニューモバックス®)投与
TK阻害薬	イマ替尼ブ (ニモトール®) アキサチニブ (オプディオ®) エラシニブ (イムレカ®)	リンパ腫 CLL リンパ腫 GVHD	真菌感染症、PCP、PML	・PCP、VZVの予防を考慮 ・トリファンルやフルオロキゾロン の血中濃度が上昇する ・真菌感染症のモニタリング
BCR/ABLチロシンキナーゼ阻害薬	ボスチニブ (ボシゾラ®) ダサチニブ (スプリセル®) イマ替尼ブ (イマテック®) ニロ替尼ブ (タスクナ®) ボチニブ (イブリン®)	CML ALL	真菌、好中球減少、CMV、VZV、 HBV	・感染症予防薬の投与は明確ではない ・慢性HBVはスクリーニングと治療を行う ・トリファンルやフルオロキゾロン を投与する場合はVZVをモニタリングする
PI3K阻害薬	コナクリシブ イダルシシブ	リンパ腫 CLL リンパ腫	真菌、PCP、CMV、PML	・PCP予防を考慮 ・CMV既往のモニタリングを考慮 ・薬剤誘発性の肺炎、肺炎、皮膚症、 肺炎に注意
mTOR阻害薬	エベロリムス (アフィニートル®) シロリムス (オクタネ®) ベムタニブ (コルパソ®) テモシロリムス (ヒューマナ®)	乳がん 膵がん 神経内分泌 GVHD予防 腎臓がん	VZV、HBV、HCV、PCP PML、結核	・HBVと潜在性結核のスクリーニング ・薬剤性肺炎 ・トリファンル の血中濃度上昇 ・PCP予防を考慮 ・創傷治癒遅延
JAK阻害薬	ルキクラチニブ (ジャカビ®)	真性赤血球増加症 骨髄腫	HBV、PCP、VZV、CMV、 EBV、結核、PML、好中球減少	・ACVによる予防 ・HBVと潜在性結核のスクリーニング ・造血のリスク因子によってPCP予防 ・トリファンルはルキクラチニブの 血中濃度を上昇させる ・他疾患の症状のモニタリング ・フルオロキゾロンやトリファンル の使用でVZVが増長しうる ・トリファンル の血中濃度が上昇する かもしれない ・薬剤性副作用を疑うかもしれない ・トリファンル の血中濃度上昇
IDH1阻害薬	エナズナブ (イビダ®) イボシニブ (イボシ®)	AML	はっきりしたリスク増加疾患不明	・トリファンル の血中濃度上昇 ・薬剤性副作用を疑うかもしれない ・トリファンル の血中濃度上昇
RAFキナーゼ阻害薬	ダブラフェニブ (タスクラ®) ベムタニブ (コルパソ®) コシメチニブ (コシメ®) トラメチニブ (タメク®)	メラノーマ、膵がん、甲状腺がん	はっきりしたリスク増加疾患不明	・トリファンル の血中濃度上昇 ・薬剤性副作用を疑うかもしれない ・トリファンル の血中濃度上昇
MEKキナーゼ阻害薬	コシメチニブ (コシメ®) トラメチニブ (タメク®)	メラノーマ、膵がん、甲状腺がん	はっきりしたリスク増加疾患不明	・トリファンル の血中濃度上昇 ・薬剤性副作用を疑うかもしれない ・トリファンル の血中濃度上昇

NCCN Guidelines ver.2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsより一部改変

(immune-related adverse events: irAE) と呼びます[19]。免疫チェックポイント阻害薬自体による感染症リスクはほとんどありませんが、irAEを発症した場合にはそれを抑え込むための治療としてステロイド、またステロイドの効果が十分でない場合にはインフリキシマブといった免疫抑制剤が使用されます[19]。当然、免疫抑制に関連した副作用、特にアスペルギルス感染症[20]、サイトメガロウイルス感染症[21]、ニューモシスチス肺炎[22]といった日和見感染症が起きる可能性があり、注意が必要です。このように日々進化するがん治療に伴った副作用としての感染症の評価や管理が複雑化しているのが現状であり、感染症内科医にとってはこれらの薬剤に対する理解が必要です。

がん患者の感染症アプローチ

がん患者が感染症にかかりやすい要因としては、大まかにがんによるものと、治療関連の2つがあります。そのため、がん患者の感染症にアプローチするためには、これらの詳細な情報が必要となります。

固形腫瘍が主に“治療によって”免疫不全をきたすのに対して、血液悪性腫瘍では、“疾患そのもの”でも“治療によって”も免疫不全をきたします。一方、固形腫瘍はがんの進行と転移によって解剖学的異常をきたすのが特徴的です(図10)[23]。これら

図7. モノクローナル抗体と融合タンパク

メカニズム	薬剤	FDAの承認	感染症	推奨・注意事項
CD19	ブリナゾマブ (ヒーリンサイト®)	ALL	CMV、PCP、PML、真菌、好中球減少	・PCP予防とACVによる予防を考慮 ・HBVスクリーニングと治療 ・サイトカイン放出症候群に注意
CD20	オファツムマブ (アーゼラ®) リツキシマブ (リツキサン®)	CLL リンパ腫	HBV、HCV、VZV、PML、好中球減少、IgG低値	・ACVによる予防 ・HBVスクリーニングと治療 ・PCPリスクが高い場合は予防 (ブレドニソロン 20mg/日以上を併用しなさい)
CD30	リツキシマブ (アドセトリス®)	リンパ腫	HBV、PML、CMV、好中球減少	・CMV高活性化のモニタリングを考慮 ・HBVスクリーニングと治療
CD38	ダツママブ (ダツマレックス®)	多発性骨髄腫	VZV、PCP	・ACVによる予防 ・PCP予防を考慮
CD52	アレムツズマブ (マブキサンパス®)	CLL	HSV、VZV、CMV、リステリア、BK、PML、真菌、結核	・PCP予防(DD4<200の場合) ・ACVによる予防 ・CMV高活性化のモニタリングを考慮 ・HBV、潜在性結核のスクリーニングと治療
(抗体)C5阻害剤	エクリスマブ (シリス®) ラフスマブ (コルトミリス®)	発作性夜間へモグロビン尿症、非典型型溶血性尿毒症候群 発作性夜間へモグロビン尿症	結膜炎	・結膜炎(ワクチンは臨床状況に応じて接種) ・可能ならば薬剤投与の2週間前までにワクチン接種し、完了後4週間まで予防 ・リスクの高い患者では結核のスクリーニング
VEGF阻害剤	ベニズマブ (アブリヴェン®) アフリマレルセプト (アムトラン®) ラムシマブ (サイラムゾ®)	子宮頸がん、結腸がん、脳腫瘍、膵がん、卵巣がん、腎臓がん 結腸がん	好中球減少、腫瘍穿孔のリスク上昇、創傷治癒遅延	・感染症予防薬の処方ははっきりしない
VEGF受容体阻害剤	ラムシマブ (サイラムゾ®)	結腸・直腸がん、胃がん、膵がん、肝臓がん		
EGFR/HER1阻害剤	セツキシマブ (アーピタックス®) パニツマブ (ペクアピビックス®)	結腸がん、頭頸部がん 結腸がん	好中球減少、重症皮疹	・太陽光を避け、日焼け止めを使用する。必要に応じて抗菌薬を使用 ・重症の皮疹では皮膚科に相談する

NCCN Guidelines ver2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsより一部改変

図8. 免疫チェックポイント阻害剤

メカニズム	薬剤	FDAの承認	感染症	推奨・注意事項
CTLA-4阻害剤	イピリムマブ (ヤーボイ®)	結腸がん、腎がん、メラノーマ	薬剤による感染症のリスクは明確なものなし(ただし、これらの薬剤はステロイドを要する免疫系異常を惹起する)	・免疫関連副作用をきたす(肺炎、肝炎、肺臓炎、皮疹) ・ステロイドの使用は潜在性感染症を惹起するかもしれない(HBVと潜在性結核はスクリーニングを推奨)
PD-1阻害剤	ニボルマブ (オプジーボ®)	結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、腎がん、膀胱がん、メラノーマ、リンパ腫		・高用量のステロイド (ブレドニソロン ≧ 20mg/日、4週)はPCP予防 ・ワクチン接種の有害事象増加もしくは有効性の低下の可能性にはさらなる研究が望まれる
	ペムブロリズマブ (キートルーダ®)	子宮頸がん、胃がん、頭頸部がん、肺がん、膀胱がん、リンパ腫、メラノーマ		
PD-L1阻害剤	アテゾリズマブ (テセントリク®)	肺、膀胱がん		
	デュリルマブ (イミフィンジ®)			

NCCN Guidelines ver2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsより一部改変

図9. CAR-T細胞療法

メカニズム	薬剤	FDAの承認	感染症	推奨・注意事項
CD19標的薬	アキシカブタゲン シロイセル (キムリア®)	リンパ腫 (Large B-cell lymphoma) B細胞性急性白血病	【30日以内】 ・好中球減少 ・真菌感染 【30日以降】 ・B細胞不全 IgG低値	・サイトカイン放出症候群(敗血症に似る)に注意 ・ACVによる予防 ・HBVスクリーニングと治療 ・B細胞性リンパ腫ではPCP予防 ・PCPのリスクのあるリンパ腫ではPCP予防 ・レボプロキササンとフルコナゾールの予防を考慮 ・高用量のステロイドが臨床長期間必要な場合は、その間糸状菌の予防を考慮

NCCN Guidelines ver2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsより一部改変

には、腫瘍圧排による気道や腸管、胆道、尿路の「管腔閉塞」、食道がんによる食道-気管支瘻や大腸がんによる腸管-腔瘻といったような「瘻孔形成」が含まれます。



参考文献：

1. Kieren Marr. Approach to Fever and Suspected Infection in the Compromised Host. Goldman's Cecil Medicine 24th Edition.
2. Nicole M, Blijlevens A, van der Velden W J F M: Infections in the immunocompromised host: general principles. In Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa. 2020; 3618.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966 Feb;64(2):328-40.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. 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 Feb 15;52(4):427-31.
5. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 東京：南江堂；2012.
6. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. Int J Antimicrob Agents. 2000 ; 16 : 93-5.
7. Neshler L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection. 2014 Feb;42(1):5-13. doi: 10.1007/s15010-013-0525-9. Epub 2013 Aug 23.
8. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 349-56.
9. Rossi P, Oger A, Bagneres D, et al. Capnocytophaga canimorsus septicemia in an asplenic patient with systemic lupus erythematosus. BMJ Case Rep. 2009 ; pii : 1840.
10. Tartof SY, Gounder P, Weiss D, et al. Bordetella holmesii bacteremia cases in the United States, April 2010-January 2011. Clin Infect Dis 2014; 58:e39.

11. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
12. Mir-Cros A, Codina G, Martín-Gómez MT, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:1856.
13. Fong W, Timms V, Holmes N, Sintchenko V. Detection and incidence of *Bordetella holmesii* in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia. *Pathology* 2018; 50:322.
14. Zahid MF, Bains APS. Rapidly fatal *Klebsiella pneumoniae* sepsis in a patient with pyruvate kinase deficiency and asplenia. *Blood* 2017; 130:2906.
15. Worth LJ, et al. An analysis of the utilisation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with malignancy receiving corticosteroid therapy at a cancer hospital. *Br J Cancer*. 2005 Mar 14;92(5):867-72.
16. Stuck AE, et al. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989 Nov-Dec;11(6):954-63.
17. Safdar N, et al. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med*. 2002 Dec;30(12):2632-5.
18. NCCN Guidelines ver2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168.
20. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, Chapman PB, Postow MA. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:19. Published 2014 Jun 18. doi:10.1186/2051-1426-2-19
21. Uslu U, Agaimy A, Hundorfean G, Harrer T, Schuler G, Heinzerling L. Autoimmune Colitis and Subsequent CMV-induced Hepatitis After Treatment With Ipilimumab. *J Immunother*. 2015;38(5):212-215.
22. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, Smart J, Foria V, Ottensmeier C. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumocystis pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology*. 2015;4(10):e1040218.
23. Rolston KV. Infections in cancer patients with solid tumors : a review. *Infect Dis Ther*. 2017 ; 6 : 69-83.