癌化学療法下における感染症の臨床的研究

前沢　祥[1)]・大平　貞雄[1)]・佐久間正義[1)]
松岡　茂[1)]・入野田侑宏[1)]・横山　正和[1)]
涌井　昭[1)]・渡部　一弘[2)]・斉藤　達雄[3)]
1) 東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門
2) 杏雲堂病院内科
3) 癌研究会附属病院内科

(昭和 55 年 12 月 18 日受付)

過去 15 年間に当科に入院し種々の癌化学療法をうけた末期固形癌 683 例について術後癌化学療法施行胃癌 100 例を対照として，合併感染症の発生率，改善率等について検討した。その結果，癌化学療法施行末期癌例における感染症の発生率は，対照の 5.0% に対して，臨床例で 45.2%，剖検例では 48.1% に認められた。これら合併感染の種類は，臨床例および剖検例ともに，呼吸器系感染が最も多く，泌尿器系感染，消化器系感染の順であった。また，合併感染症に対する抗菌性抗生物質はほぼ半数に無効であるが，癌化学療法効果が有効から無効になるにつれ，抗生物質効果も有効から無効になる傾向が認められた。なお，感染症非合併群においては，癌化学療法効果の有効例がやや高率に認められた。制癌剤の種類と感染症発生率には著明な相関はなかった。しかし，癌化学療法に併用投与された Prednisolone 投与例では，非投与例との間に感染症合併率に差異は認められなかったが，感染症非合併例の 82.8% は，投与総量 1,800 mg，2 カ月までの投与例であり，感染症合併例の 64.0% は 3 カ月以上の投与例であった。そのほか，末期癌例の死亡直前 1～2 週間の末期感染症における発熱型と末梢白血球数等についても検討した。

癌化学療法に合併する感染症は，癌化学療法の成果を阻む重要な因子の 1 つである。また，癌患者における感染症の合併は，患者の予後に関連をもつ重大な問題であると考えられている。

癌患者における感染を考える場合，次の 2 つの要因が考慮されねばならない。すなわちその 1 つは，癌，特に末期癌における全身状態の低下，腫瘍による周辺圧迫，狭窄，潰瘍形成などをもたらす原発疾患の癌そのものに基因するものであり，他は，制癌剤による免疫能の低下や白血球減少等に基づく感染症発生の助長である。

今回，われわれはこのような観点から，癌化学療法施行末期癌患者に合併する感染症の現状を解析するため，過去 15 年間の当科入院癌患者を対象としてこの問題について retrospective に検討したので報告する。

I. 対象例および方法

対象症例および資料は，すべて東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門および仙台厚生病院消化器科のものである。Table 1 に示したように，対象例は，白血病など造血器系腫瘍および悪性リンパ腫を除く末期固形癌 683 例，および対照とした術後癌化学療法施行胃癌 100 例を併せた合計 783 例である。末期癌 683 例の男女別および年令分布を Table 2 に示した。また，末期癌の原発巣を Table 3 に示したが，消化器癌，ことに胃癌がその半数以上 (405/683，59.3%) を占めている。

Table 1. Cancer patients studied

Cancer patients	683 cases (364 cases had a complete postmortum examination)
Controls	100 cases (treated with cancer chemotherapy after gastrectomy as stomach cancer)
Total	783 cases
	(756 cases died at Department of Clinical Cancer Chemotherapy, Research Institute for Tbc & Cancer, Tohoku University, and at Department of gastroenterology in Sendai Kosei Hospital, from May 1963 through May 1978)

Table 2. Age and sex of cancer patients

Age	Number of patients	
	Male	Female
15～20	4	0
21～30	7	4
31～40	28	18
41～50	61	46
51～60	112	59
61～70	142	93
71～80	73	31
81～	5	0
Total	432	251

Table 3. Site of origin of primary tumors in cancer patients

Site	Number of patients	
Gastrointestinal		544
Stomach	405	
Esophagus	39	
Colon	33	
Pancreas	25	
Liver	21	
Choledochus	17	
Gallbladder	2	
Duodenum	2	
Others		141
Lung	74	
Breast	15	
Head and Neck	6	
Ovarium	6	
Melanoma	6	
Bone	6	
Uterus	5	
Seminoma	5	
Thyroid	3	
Prostata	3	
Others	6	
Unknown site	6	
Total	685*	

* Including 2 cases with double cancer

これらの症例について，剖検時感染症の有無，癌化学療法と感染症発生の時期，合併感染症に対する抗生物質効果，癌化学療法効果と合併感染症との関連性，制癌剤の種類と感染症発生率，制癌剤に併用投与されたPrednisoloneと合併感染症との関連，感染症合併と生存期間との関連性，死亡直前 1～2 週間に合併した末期感染症の種類と発熱および末梢白血球数との関連性等の各項目について検討した。

II. 成　　績

1. 剖検時感染症の頻度

剖検施行症例中，剖検時感染症の有無について明確な記載のあるもの 287 例について検討した。合併各感染症の内訳は Table 4 のようである。287 例中明らかな感染症を認めた症例は，138 例，48.1% であった。感染症の種類別では，呼吸器系の感染症が 123 件，52.6% と最も多く，次いで，泌尿器系感染症 50 件，21.4%，消化器系感染症 31 件，13.2% の順となっている。Fig. 1 は剖検時感染症有無についての年次推移を示したものである。

2. 癌化学療法と感染症発生の時期

これらの症例について，癌化学療法と感染症発生の時期を検討するため，Table 5 のように，全症例をA，B，

Table 4. Frequency of infections detected by postmortem examination in cancer patients

Type	No. of infections (%)
Respiratory Infections	123 (52.6)
Pneumonia	111
Tuberculosis	8
Others	4
Genitourinary infections	50 (21.4)
Urocystitis	42
Pyelonephritis	8
Gastrointesinal infections	31 (13.2)
Peritonitis	13
Cholecystitis	8
Colitis	5
Pancreatitis acuta	2
Appendicitis acuta	2
Liver abscess	1
Others	30
Total	234

No. of cases with infections 138/237 : 48.1%

Fig. 1 Annual distribution of infection in cancer patients by postmortem examination
* Postmortem examination were performed at A (Department of Pathology, Research Institute for Tbc & Cancer, Tohoku University) and B (Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine)

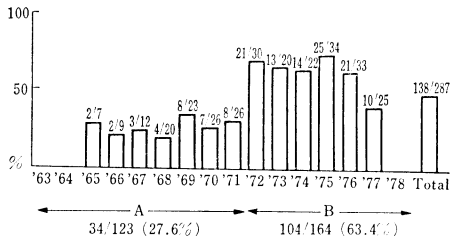
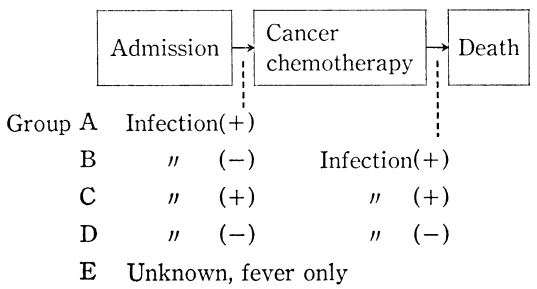


Table 5. Scheme of onset of infection in relation to cancer chemotherapy in cancer patients



C, D, Eの5群に分類した。すなわち，入院時から癌化学療法開始までの間に感染症が認められた症例または発生した症例をA群，癌化学療法を開始してから死亡までの間に感染症が起こったものをB群，癌化学療法開始前にも，また，開始後にも感染症が認められたものをC群，どの時期にも全く感染症が認められなかったものをD群，感染症の有無は明確にできなかったが，発熱だけが認められたものをE群とし，これらの5群について種々検討を加えた。

Table 6 のように，BおよびC群，すなわち，癌化学療法施行後末期癌に合併した感染症は，45.2% 認められ，男女比はほぼ同等であった。これらの感染症の内訳をみると，Table 7 のように，呼吸器系感染症が最も多く，40.5%を占め，次いで，泌尿器系感染症(25.1%)，消化器系感染症(7.6%)の順であり，発熱だけが認められ，他に白血球増多など感染症としての所見を全く認めず，いわゆる癌熱としたものは6.2%であった。また，A, B, C群 454 例中 78 例 (17.1%) に癌熱とすべきものが認められた。

また，これらの症例について，感染症発生の時期および感染症の種類の年次推移を検討したが，著変は認められなかった。さらに，B＋C群，すなわち癌化学療法に合併した感染症の年次推移を Fig. 2 に示したが，同様に著変を認め得なかった。

なお，対照とした根治手術施行胃癌 100 例の術後癌化学療法例の感染症発生率は，Table 8 のように，5例，5.0% であり，先に述べた剖検例の 48.1%，癌化学療法施行末期癌例の 45.2% に比較すると，極めて低率であった。この成績は，感染症発症の原因を必ずしも癌化学療法だけに帰することはできないことを示している。

3. 抗生物質効果

Table 9 は，癌化学療法施行末期癌例における喀痰および尿中からの検出菌の年次推移を示したものである。検出症例は少ないが，喀痰からは最近グラム陽性菌の検出率が，陰性菌に比べて多少高率であることが認められた。

また，尿中からの検出菌としては，グラム陰性菌が比較的多く見られ，最近5カ年でその増加が著明であった。

これらの感染症に対する抗菌性抗生物質の効果を Table 10 の判定基準により検討すると，Table 11 のよ

Table 6. Frequency of infections in cancer patients during cancer chemotherapy

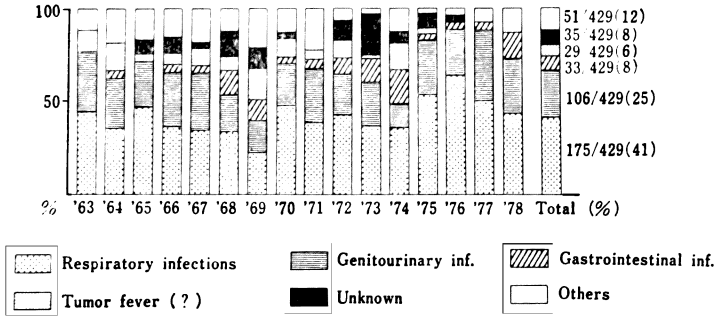
Group	Male	Female	Total(%)
A	84	61	145(21.2)
B	123 } (44.2%)	69 } (47.0%)	192(28.1) } (45.2)
C	68	49	117(17.1)
D	109	56	165(24.2)
E	48	16	64(9.4)
Total	432	251	683(100)

Table 7. Type of infections complicated in cancer patients during cancer chemotherapy

Type	Incidence of infections		
	Before treatment with cancer chemotherapy (Group A+C)	After treatment with cancer chemotherapy (Group B+C) (%)	Total
Respiratory infections	111	171 (40.5)	282
Pneumonia	94	139	233
Tuberculosis	8	6	14
Others	9	26	35
Genitourinary infections	87	106 (25.1)	193
Urocystitis	82	93	175
Pyelonephritis	5	13	18
Gastrointestinal infections	25	32 (7.6)	57
Peritonitis	6	12	18
Cholecystitis	14	8	22
Colitis	4	9	13
Appendicitis acuta	1	3	4
Others	20	38 (9.0)	58
Tumor fever (?)*	52	26 (6.2)	78
Unknown**	33	49 (11.6)	82
Total	328	422 (100)	750

* Fever without associated infections in cancer patients
**Infection site unknowm, fever or other findings of undetermined etiology

Fig. 2 Annual type of infections during cancer chemotherapy



うに，癌化学療法施行中またはその後に合併した感染症に対する抗生物質の効果は，著効 11.6%，有効 20.1%，不変 22.1%，無効 46.2% であった。

その内訳は，呼吸器系感染の 59.2%，泌尿器系感染の 58.5%，消化器系感染の 66.7% が不変または無効であり，当然ながら，癌熱と判定されたものの 87.9% が不変または無効であった。

4. 癌化学療法効果との関連性

癌化学療法効果と感染症の発生率との関係を検討した成績は，Table 12 のようである。すなわち，感染症発生の認められないD群における癌化学療法の有効率は 31.9% であり，何らかの感染症が認められたA，B，C，E各群の合計のそれは 23.2% であった。また，感染症合併の認められない群において，有効率がやや高い(P<

Table 8. Frequency of infections associated with adjuvant cancer chemotherapy after gastrectomy in 100 patients

1. Sex distribution

Male	63 cases	Total 100 cases
Female	37 cases	

2. Infections associated

Urocystitis	1 case	(group A)
〃	2 〃	〃 B)
Pneumonia	1 〃	〃 B)
Unknown	1 〃	〃 B)
Total	5 cases (5/100 : 5%)	

3. Adjuvant cancer chemotherapy

MMC	3 cases	CHS	4 cases	CQ	2 cases
NCS	4 〃	EX	2 〃	5-FU	8 〃
FT	10 〃	Aze	2 〃	SP-I	2 〃
No864	2 〃	OK	3 〃	ACNU	3 〃
ADR	2 〃	BLEO	2 〃		

5FU + CHRM	6 cases	5FU + CHRM + Ps	3 cases
MMC + CHS	2 〃	5FU + CHRM + UK	2 〃
FT + CHRM	2 〃	MMC + CHRM + Ps	2 〃
FT + CQ	2 〃	5FU + CHRM + OK	2 〃
		5FU + ADR + ACNU	2 〃

Combination therapy with 5 drugs 2 cases
Combination therapy with 6 drugs 6 〃
Others 20 cases

0.02）傾向が認められた。

また，癌化学療法の効果と抗生物質の効果との関係をみると，Table 13 のように，癌化学療法著効例中抗生物質効果が著効または有効であった例は 71.4%，同様に癌化学療法効果有効例では 66.7%，不変例では 43.8%，無効例では 24.7% であった。すなわち，癌化学療法効果が著効および有効であった 88 例中抗生物質効果が著，有効を示したものは 60 例，68.2% であったのに対し，癌化学療法効果無効例中のそれは 24.7% であった（$P<0.001$）。

5. 制癌剤の種類と感染症発生率

制癌剤の種類（抗腫瘍性抗生物質，代謝阻害物質，アルキル化物質およびその他に分類）と感染症発生率を，A，B，C，D，Eの5群で検討したが，Table 14 のように，これらの間には著明な差は認められなかった。ことに投与制癌剤の種類による感染症発生の有無，すなわちB群とD群の発生率についての検討でも，発生率に差は認められなかった。

6. Prednisolone と感染症

次に，制癌剤と併用した Prednisolone（Ps と略）と感染症発生の関係を検討した。Table 15 のように，Ps 投与 301 例中感染症が発生した症例は 185 例，61.5% であったが，このうち，Ps 投与中，または，その後に発生した感染症，すなわち，Ps が関係していると思われる感染症の発生率は 61.1%（113/185）であった。

また，Ps 非投与例中の感染症の発生率は，60.6%（200/330）であった。したがって，Ps 投与例に特に感染率が高いとはいい得ない成績が得られた。

しかし，感染症発生の時期とPs投与量および期間（月数）との関係を，Ps 投与総量 1,800 mg，2カ月間投与を中心にし，この前後で検討すると，Table 16 のように，感染症非発生例の 82.8% は Ps 1,800 mg，2カ月以下の投与例となっている。これに対し，Ps 投与中またはその後に発生した感染症の 64.0% が Ps 1,800 mg 2カ月以上の投与例であった。すなわち，Ps と感染症の関係では，Ps の投与量と投与期間が重要な因子であることが認められた。

なお，Table 17 に，Ps 投与後に発生した感染症の種類を示した。

7. 感染症合併と生存期間

末期癌例における感染症合併と生存期間との関係を癌化学療法開始から死亡までの生存期間で検討した。その成績は Table 18 のように，A群，すなわち，癌化学療法前から感染症を合併した群の生存期間は，感染症を合併しないD群のそれに比べて短縮していた。この関係は生存期間を入院時から死亡までとした場合でも，ほぼ同様であった。

8. 末期感染症

末期癌例にて死亡直前 1～2 週の間に合併していた感染症を，末期感染症とし，この期間の発熱型，白血球数との関連性について検討した。この期間のあらゆる発熱状態およびその経過を Table 19 のように分類した。発熱の程度を表のように規定すると，表左欄は，熱が横ばいの状態の組み合わせ，および，上昇傾向の組み合わせ，表右欄は下降傾向の組み合わせを示しており，それぞれの症例数は表中に示してある。Table 20 は，これを整理して，発熱型を FA から FE までに分類したものである。FA は平熱型とも称すべきもので，Ia がこれに属し，その症例数は 229 例で最も多い。FB は微熱型とも称すべきもので，Ib，IIa，IIIa が属し，FC は高熱型とも称すべきもので，Ic から Ie まで，IIh から IIj

Table 9. Annual distribution of organisms detecting from sputum and urine in cancer patients

		1963	'64	'65	'66	'67	'68	'69	'70	'71	'72	'73	'74	'75	'76	'77	'78
Sputum	Gram positive																
	Pneumococcus	1	5		1		2	4	4	7	6	3	2	2	12	13	4
	Streptococcus spp.					2	1	6	5	6	3	3	2	10	8	12	8
	Staphylococcus spp.		1			3			4	2	1	2	2	2	3	1	3
	other gram positives		1	1	1												
	Total	1	7	1	2	5	3	10	13	15	10	8	6	14	23	26	15
	Gram negative																
	Pseudomonas spp.		3				2	2			3	4		5		2	2
	Proteus spp.		1	1		1	2										6
	Klebsiella spp.				1	1	1	4	3	9		6	3	3			
	E. coli					2		1								1	
	Other gram negatives		1				1	4	8	5	6	2	11	2			
	Total		5	1	1	4	6	11	11	14	9	12	14	10		3	8
	Candida spp.			1	1	4	3	10	10	17	6	7	8	7			5
Urine	Gram positive																
	Streptococcus spp.					1				1	1	1	1	1			1
	Staphylococcus spp.			2	1	2	6	1	2	2		1	1	1			
	Other gram Positives							1									
	Total			2	1	3	6	2	2	3	1	2	2	2			1
	Gram negative																
	E. coli			1	4	1	2	8	3	1	5	6	4	5	5	10	4
	Proteus spp.				1			2			1		1	1	2		
	Pseudomonas spp.							1					1			3	
	Klebsiella spp.							2	1	3		5		1			
	Other gram negatives						1	1	1								
	Total			1	5	1	3	14	5	4	6	11	6	7	7	13	4
	Candida spp.						1	1	1		1	3		3	3		

Table 10. Criteria for clinical evaluation of antibiotic therapy for infections

Markedly effective	; Improvement of objective findings and subjective symptoms for infections after treatment with antibiotic(s) is in a week
Effective	; Above change is between one and three weeks
Unchanged	; The degree of change is stable
Ineffective	; The degree of change is aggravated

Table 11. Effect of antibiotic therapy on infections during or after cancer chemotherapy in cancer patients

Type	Antibiotic effect			
	Markedly effective	Effective	Unchanged	Ineffective
Respiratory infections	36	50	34	91
Pneumonia	30	38	25	72
Tuberculosis	0	0	2	7
Others	6	12	7	12
Genitourinary infections	12	37	29	64
Urocystitis	11	32	27	62
Pyelonephritis	1	5	2	2
Gastrointestinal infections	5	7	8	16
Peritonitis	0	1	3	10
Cholecystitis	0	5	4	3
Colitis	4	1	0	2
Appendicitis acuta	1	0	1	1
Others	2	5	5	8
Tumor fever (?)	3	4	17	34
Unknown	5	6	27	38
Total(%)	63(11.6)	109(20.1)	120(22.1)	251(46.2)

Table 12. Relation between infection and clinical effect of cancer chemotherapy

Clinical effect of cancer chemotherapy*	Infections associated				
	Group A	B	C	E	D
Markedly effective	0	31	8	4	24
Effective	16	57	25	8	59
Unchanged	65	72	42	32	84
Ineffective	96	71	63	51	93
Total	177	231	138	95	260
Response rate (%)	149/641 (23.2)				83/260 (31.9)

*Clinical effectsof these treatments were evaluated according to our criteria

Table 13. Relation between clinical effects of cancer chemotherapy and antibiotic therapy for infections in cancer patients

Antibiotic therapy	Cancer chemotherapy			
	Markedly effective	Effective	Unchanged	Ineffective
Markedly effective	11	17	17	6
Effective	9	23	29	16
Unchanged	6	12	18	18
Ineffective	2	8	41	49
Response rate for antibiotic therapy (%)	20/28 (71.4)	40/60 (66.7)	46/105 (43.8)	22/89 (24.7)

Table 14. Relation between incidence of infections to the kinds of anti-cancer drugs administered to the cancer patients

Anti-cancer drugs	Infections associated				
	Group A	B	C	D	E
Antitumor antibiotics	51	56	37	70	25
Combination with Ps	23	27	19	31	13
without Ps	28	29	18	39	12
Antimetabolite	16	29	18	27	13
with Ps	5	8	3	4	5
without Ps	11	21	15	23	8
Alkylating agent	37	45	27	29	9
with Ps	8	8	6	5	2
without Ps	29	37	21	24	7
Others (single)	17	17	11	19	7
with Ps	4	6	5	3	0
without Ps	13	11	6	16	7
Others (combination)	67	99	65	107	41
with Ps	26	51	24	49	19
without Ps	41	48	41	58	22

Ps:Prednisolone

Table 15. Incidence of infections associated with prednisolone (Ps) in cancer patients

Regimen	Infections	No of cases evaluated (%)		Infections associated, during or after treatment with Ps
Regimen with Ps	yes	185 (61.5)	301	113/186 (61.1)
	no	116		
Regimen without Ps	yes	200 (60.6)	330	
	no	130		

Table 16. Relation of total dosis of prednisolone(Ps) administered to the onset of infections associated

Infection	Total dosis of Ps, mg (month)						
	~900 (1)	~1800 (2)	~2700 (3)	~3600 (4)	~4500 (5)	~5400 (6)	5400~ (6 −)
No	60	36	12	4	1	3	
	82.8%						
Yes	47	36	41	26	15	9	11
Before administration of Ps	23	19	16	6	3	3	1
After administration of Ps	24	17	25	20	12	6	10
			64.0%				

Table 17. Type of complicated infections in cancer patients during or after administration of prednisolone

Type	No. of cases (%)
Respiratory infections	57 (35.2)
Pneumonia	52
Tuberculosis	2
Others	3
Genitourinary infections	40 (20.2)
Urocystitis	37
Pyelonephritis	3
Gastrointestinal infections	11 (6.8)
Peritonitis	7
Colitis	3
Appendicitis acuta	1
Others	5
Tumor Fever (?)	29
Unknown	20
Total	162

までと Ⅲh が属す。FD は急上昇高熱型とも称すべきもので，Ⅱb から Ⅱg までが属す。また，FE は高熱急下降型とも称すべきもので，Ⅲb から Ⅲg までが属す。FB から FE までに属する末期癌症例は，それぞれ 161 例，59 例，107 例，82 例で，末期癌の死亡直前の発熱型は以上のように，種々の経過をとることが示された。

これらの発熱型と末期感染症合併との関係は，Table 21 のように，末期感染症を合併している症例の中で，高熱が関係する FC から FE までの症例は 54.9% の多数を占め，平熱型の FA が 17.0% であるのとは対照的であった。

また，末期感染症の非合併例では，当然，平熱型である FA が最も多く，54.8% を占めたが，感染症がなくても高熱が関係する FC から FE までの症例は合計 21.4 %みられ，約 1/5 の症例では，感染症がなくても，末期に高熱状態の時期が認められた。Table 22 は末期発熱型と感染症発生の時期を示している。Table 23 は，以上の末期感染症の種類を示しているが，358 例中，呼吸器系感染症は 127 例，35.5%，泌尿器系感染症は 78 例，21.8% であり，いわゆる癌熱と称すべきものが 45 例，12.6% 含まれていた。

Table 24 は，末期癌例における死亡直前の白血球数の変動状態の経過を分類したものである。表左欄は，白血球数の横ばい状態を示し，表中央欄はその増多傾向を，また，表右欄は減少傾向を示している。白血球数の区分は表下欄に示したが，この分類を整理すると，Table 25 のようになる。すなわち，末梢白血球数は，Ⅰから Ⅷまでの型にグループ分けすることができたが，これらの型に属するグループを表のように規定した。Ⅰから Ⅲまでは白血球数の正常型ともいうべきものであり，Ⅳおよび Ⅴ型は減少型，Ⅵから Ⅷまでは増多型とみなすことができる。このような白血球数の変動と末期感染症合併との関係は，Table 26 のようである。すなわち，感染症合併群においては，当然，増多型である Ⅵから Ⅷを示すものが多く，これらの合計は，312 例中 155 例，49.7 % を占めていた。しかし，注目すべきは，末期感染症が合併していても，症例の 37.2% は正常型である Ⅰから Ⅲまでの経過をとり，さらに，13.1% に白血球の減少型である Ⅳ および Ⅴ を示す症例がみられたことである。

また，末期感染症非合併例においては，当然，正常型が最も多く，227 例中 148 例，65.2% を占めるが，やはり，この場合も，感染症がなくても，増多型である Ⅵから Ⅷまでをとる症例が 58 例，25.6% にみられた。

次に，以上述べた末期発熱型と白血球数の変動との関係をみると，Table 27 のように，Ⅰから Ⅲまでの白血球正常型においても，高熱型を示す症例は 278 例中 74 例，26.6% にみられ，さらに，白血球減少型において

Table 18. Survival period(days) of cancer patients associated with or without infections (days from start of cancer chemotherapy to death)

Days	～50	51～100	101～150	151～200	201～250	251～300	301～365	366～	Mean days
Infections									
Group A	60	33	13	14	6	3	3	1	73.1
〃 B	42	41	39	26	18	7	12	11	161.1
〃 C	19	36	19	13	12	7	4	4	140.5
〃 D	38	38	20	19	15	10	3	6	132.7

Table 19. Type of fever in cancer patients at terminal stage (1～2 weeks before death) (1)

I a	(−) → (−)	230cases	II i	(卄) ↗ (卌)	6cases
I b	(+) → (+)	67 〃	II j	(卌) ↗ (卌)	5 〃
I c	(卄) → (卄)	20 〃			
I d	(卌) → (卌)	13 〃	III a	(+) ↘ (−)	48cases
I e	(卌) → (卌)	2 〃	III b	(卄) ↘ (−)	22 〃
			III c	(卌) ↘ (−)	20 〃
II a	(−) ↗ (+)	42cases	III d	(卌) ↘ (−)	5 〃
II b	(−) ↗ (卄)	31 〃	III e	(卄) ↘ (+)	20 〃
II c	(−) ↗ (卌)	24 〃	III f	(卌) ↘ (+)	11 〃
II d	(−) ↗ (卌)	4 〃	III g	(卌) ↘ (+)	2 〃
II e	(+) ↗ (卄)	32 〃	III h	(卌) ↘ (卄)	3 〃
II f	(+) ↗ (卌)	10 〃	III i	(卌) ↘ (卄)	0 〃
II g	(+) ↗ (卌)	10 〃	III j	(卌) ↘ (卄)	1 〃
II h	(卄) ↗ (卄)	10 〃			

(−) −36.9 °C (+) 37.0～37.9 °C (卄) 38.0～38.9 °C (卌) 39.0 39.9 °C (卌) 40.0 °C～

Table 20. Type of fever in cancer patients at terminal stage (1～2 weeks before death) (2)

FA	I a	229 cases
FB	I b, II a, III a	161 〃
FC	I c, I d, I e, II h, II i, II j, III h	59 〃
FD	II b, II c, II d, II e, II f, II g	107 〃
FE	III b, III c, III d, III e, III f, III g	82 〃

Table 21. Type of fever in cancer patients associated with or without infections at terminal stage

Type of fever	Terminal infections		
	With(%)	Without(%)	Unknown
FA	55(17.0)	143(54.8)	18
FB	91(28.1)	62(23.8)	8
FC	41(12.7)	12(4.6)	6
FD	80(24.7)	26(10.0)	4
FE	57(17.5)	18(6.8)	5

は，高熱型をとる症例が 74 例中 47 例，63.5% を占めた。

このことは，先に述べた感染症の合併問題と併せ考えると，注目すべき現象である。また，白血球増多型であるVIからVIIIまでにおける熱型は種々の形をとるが，高熱型で最も多く，208 例中 90 例，43.3% を占めた。しかし，白血球数が 2 万を超えるVIIおよびVIIIにおいても，高熱型は 90 例中 41 例，45.6% であり，前者に比べてあまり差を認めなかった。また，末期に白血球数が正常域から 2 万を超える経過をとるVIII群においてさえ，高熱型をとる症例は 55 例中 20 例，36.4% だけであり，残りの 63.6% は，むしろ平熱型または微熱型をとることが注目された。

以上のように，末期癌の発熱型，白血球数の変動との間には，種々の関係がみられるが，これには，この両者の動きに密接な関係にある末期感染症の合併，さらには，癌化学療法による極端な白血球数の減少などの因子が組み合わされて，このような複雑な経過をとっているものと考えられる。

次に，末期に白血球減少をきたした症例における感染症合併との関係を検討すると，Table 28 のように，感染症の有無にかかわらず，高熱型をとる症例がそれぞれ，178 例中 38 例，21.3%，56 例中 17 例，30.4% みられ，両者間に差は認められなかった。すなわち，末期癌においては，白血球減少を示す症例の約 1/3 に，臨床的には感染に無関係と思われる発熱がみられた。また，Table 29 は，逆に，白血球増多を示した症例における感染症合併との関係を示しているが，感染症の有無にかかわらず，それぞれ，178 例中 101 例，56.7%，56 例中 35 例，62.5% に高熱型がみられた。

9. 症 例

Fig. 3 に 52 歳男性の胃癌例を，Fig. 4 に 27 歳男性の Fibrosarcoma 例を，また，Fig. 5 に 73 歳女性の肺癌

Table 22. Relation of the type of fever to the onset of infections associated in cancer patients

Type of fever	Infections associated				
	Group	A	B	C	D	E
FA		33	42	16	82	18
FB		31	40	35	29	12
FC		15	13	13	8	10
FD		14 — 34.2%	42 — 20.6%	24 — 18.3%	15 — 19.0%	4 — 43.4%
FE		18	18	21	8	9

Table 23. Type of infections in cancer patients at terminal stage (1～2 weeks before death)

Respiratory infections	127 (35.5%)
Pneumonia	116
Tuberculosis	7
Others	4
Genitourinary infections	78 (21.8%)
Urocystitis	70
Pyelonephritis	8
Gastrointestinal infections	31 (8.7%)
Peritonitis	115
Cholecystitis	8
Colitis	5
Appendicitis acuta	2
Pancreatitis acuta	1
Others	31
Tumor fever (?)	45
Unknown	46
Total	358

例を示した。これらの3例は，ともに図のような癌化学療法が施行され，合併感染症としては，胃癌例では急性大腸炎，また，Fibrosarcoma 例および肺癌例では *Klebsiella* による肺炎を合併したが，図のような各種の抗生物質および γ-globulin 製剤などの投与により，剖検時には感染症の存在が否定された最近の治験例である。

III. 考　　察

癌化学療法に合併する感染症は，前記したように，対照の 5.0% に対して，臨床例で 45.2%，剖検例では 48.1% に認められた。この感染症合併の頻度に関しては，Boggs[1] らは，127 例中 44.0% に，Bodey[2] は，固形腫瘍 816 例中 47.0%，急性白血病 366 例中 70.0%，悪性リンパ腫 206 例中 51.0% に感染死がみられたことを，また，山口ら[3] も剖検例 102 例中 52.0% に剖検時感染所見を認めたことを報告している。このように，癌患者における感染症の合併は，患者の予後に関連をもつ重大な問題である。

これらの合併感染症のうち最も多いのは，われわれも述べたように，肺炎などの呼吸器系感染で，次いで膀胱炎などの泌尿器系感染，腹膜炎などの消化器系感染などである。また，敗血症に関し，Inagaki[4] らは，剖検時に採取した血液培養から診断し，婦人科領域の癌および

Table 24. Fluctuation of leucocyte count in peripheral blood of cancer patients at terminal stage (1～2 weeks before death) (1)

I A	a → a	1 cases	II A	a → b	2 cases	III A	b → a	10 cases
I B	b → b	26 〃	II B	a → c	1 〃	III B	c → a	6 〃
I C	c → c	235 〃	II C	a → d	0 〃	III C	d → a	0 〃
I D	d → d	128 〃	II D	a → e	0 〃	III D	e → a	0 〃
I E	e → e	17 〃	II E	b → c	17 〃	III E	c → b	36 〃
			II F	b → d	2 〃	III F	d → b	8 〃
			II G	b → e	2 〃	III G	e → b	0 〃
			II H	c → d	55 〃	III H	d → c	40 〃
			II I	c → e	6 〃	III I	e → c	1 〃
			II J	d → e	14 〃	III J	e → d	9 〃

Leucocyte count　a ; ～1000　b ; 1001　3000　c ; 3001～9000　d ; 9001～20000　e ; 20001～

Table 25. Fluctuation of leucocyte count in peripheral blood of cancer patients at terminal stage (1~2 weeks before death) (2)

I	I C				235 cases
II	III H,	III I			41 〃
III	II E				17 〃
IV	I B,	II A,	III A,	III B	44 〃
V	III E,	III F			44 〃
VI	I D,	III J			131 〃
VII	I E,	II J,	II I		37 〃
VIII	II F,	II G,	II H		58 〃

Table 26. Fluctuation of leucocyte count in peripheral blood of cancer patients associated with or without terminal infections

Type of fluctuation of leucocyte count	Terminal infections associated		
	With (%)	Without (%)	Unknown
I	91	120	10
II	18 — 116/312 (37.2)	20 — 148/227 (65.2)	3
III	7	8	2
IV	12 — 41/312 (13.1)	9 — 21/227 (9.2)	21
V	29	12	3
VI	82	41	3
VII	27 — 155/312 (49.7)	9 — 58/227 (25.6)	1
VIII	46	8	3

Table 27. Relation of type of fever to the fluctuation of leucocyte count in peripheral blood of cancer patients at terminal stage

Type of fever	Fluctuation of leucocyte count							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
FA	113	15	8	6	9	34	8	18
FB	55	9	4	2	10	35	6	17
FC	10	6	3	8	9	12	2	3
FD	28	8	1	13	5	22	9	12
FE	13	3	2	6	6	15	10	5
		74/278 (26.6%)		47/74 (63.5%)			90/208 (43.3%)	

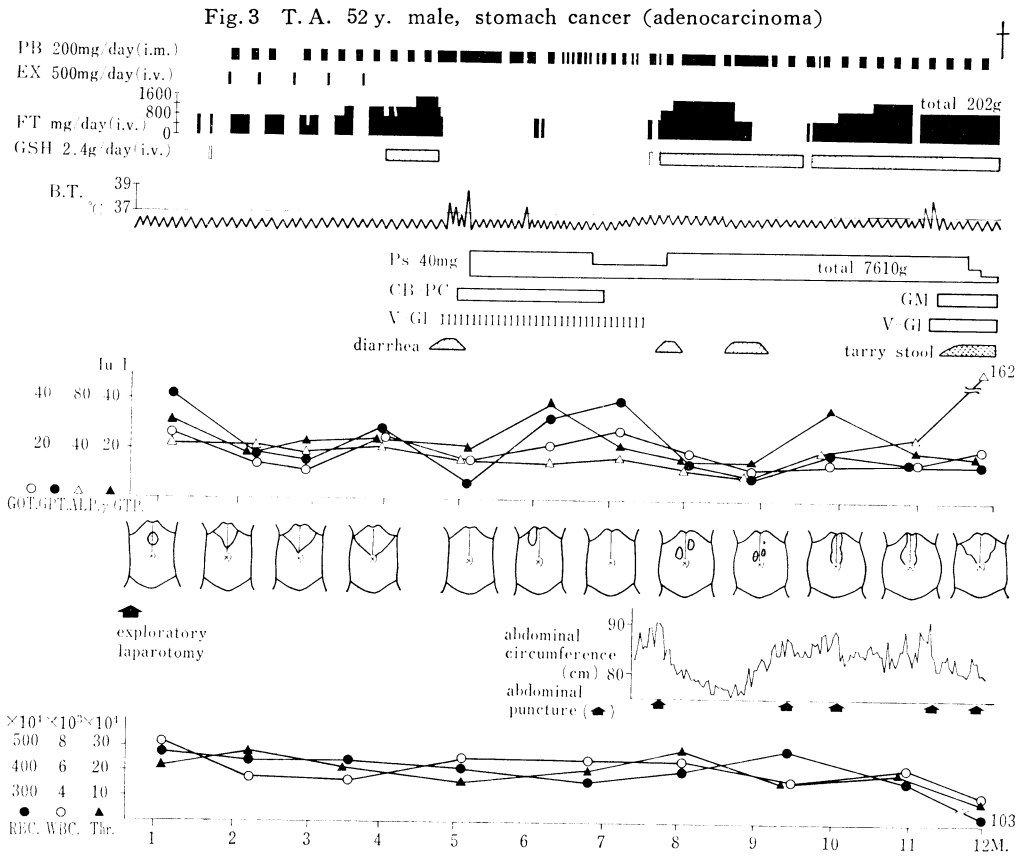
Table 28. Type of fever in cases with leucopenia (Leucocyte count < 3000 cells/mm³)

Type of fever	Terminal Infections Associated	
	With (%)	Without (%)
FA	3/55(5.5)	2/143(1.4)
FB	7/91(7.7)	2/ 62 (3.2)
FC	15/41(36.6)	8/ 12 (66.7)
FD	14/80(17.5) 38/178 (21.3)	5/ 26 (19.2)
FE	9/57(15.8)	4/ 18 (22.2)

Table 29. Type of fever in cases with leucocytosis (Leucocyte count > 10000cells/mm³)

Type of fever	Terminal infections associated	
	With (%)	Without (%)
FA	13/55(23.6)	12/143(8.4)
FB	37/91(40.7)	15/ 62(24.2)
FC	25/41(61.0)	4/ 12(33.3)
FD	44/80(55.0) 101/178 (56.7)	17/ 26(65.4) 35/56 (62.5)
FE	32/57(56.1)	14/ 18(77.8)

Fig. 3 T. A. 52 y. male, stomach cancer (adenocarcinoma)



消化器癌に合併頻度が高いことを述べている。また，原発癌を臓器別に検討した感染率をみると，固形腫瘍では，肺癌例に多く，食道癌，大腸癌，胃癌等の順であるが，白血病および悪性リンパ腫に比較すると，その感染率は低いようである[2,5,6]。

癌化学療法に合併する感染症における検出菌は種々であるが，*Klebsiella* sp., *Proteus*, *Pseudomonas aer.* および *E. coli* などのグラム陰性菌の検出率が増加の傾向にあり[2~4]，われわれの成績でも，*Klebsiella* が多い印象をうけた。また，真菌の検出率も増加の傾向にある。これらのことは，いわゆる opportunistic infection の問題を含み，螺良[7]らが，癌患者の末期には，グラム陰性桿菌や真菌が最も多い原因菌であると述べていることと，一致するものと思われる。

次に，末期癌例においては，制癌剤使用群と非使用群との間で感染症の発生率に差はないとの報告[3]があるが，われわれの成績でも，術後癌化学療法例の感染症発生率が 5.0% であるのに対し，剖検例のそれが 48.1%，

Fig. 4 A. KIKUCHI 73 y. female, pleuritis carcinomatosa (large cell carc., lung cancer)

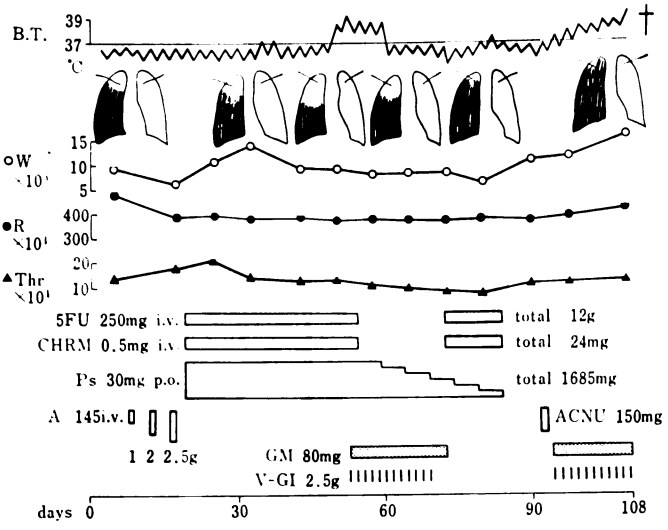
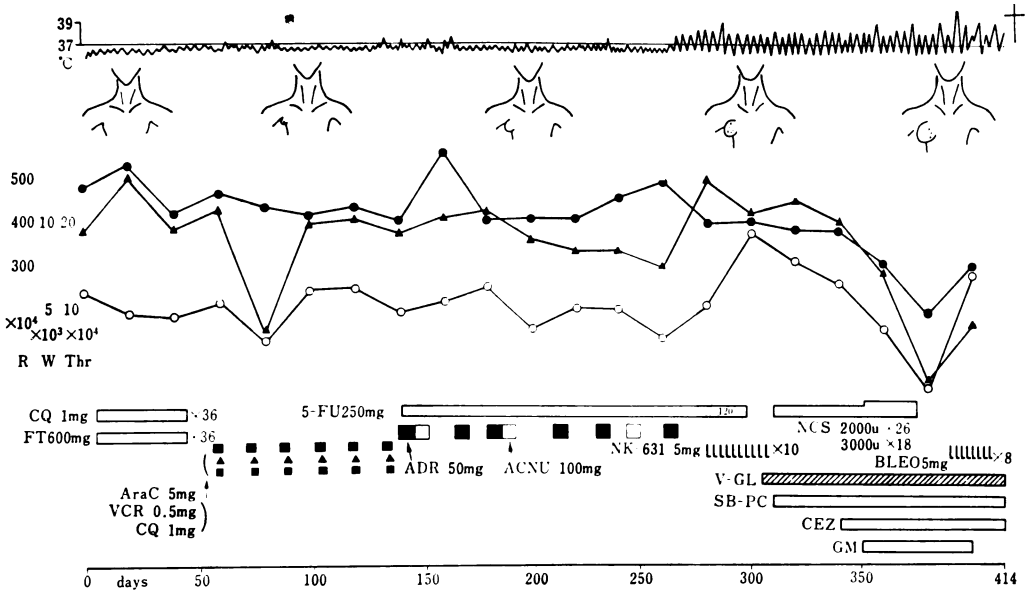


Fig. 5 T. YASHIMA, 27 y. male, fibrosarcoma



また，癌化学療法施行末期癌例では 45.2% であったので，感染症発生の原因を必ずしも癌化学療法だけに帰することはできない。また，制癌剤の種類と感染症の発生率との関係では特に著明な差は認めていない。

しかし，癌化学療法としてのPs併用投与に関しては，その長期併用投与が感染症発生を促進することが指摘され[8~9]，検討されている。特に，Ps の免疫抑制作用，線維芽細胞増殖の抑制，macrophage の抑制，生体内代謝の変化などが感染に対する宿主側の抵抗力の減弱につながるものと考えられている。

今回，Ps 併用の際の感染症発生率について検討したが，総括的にみると，Ps の投与例，非投与例においては，感染症合併率に差異を認めなかった。しかしながら，Ps の投与量または投与月数の面から検討すると，感染症を合併しない症例の 82.8% は，Ps 投与量が 1,800 mg，2カ月までの投与例であり，逆に，Ps 投与中または投与後に合併した症例の 64.0% は3カ月以上の投与例であったことはすでに述べたところである。

これらの成績から，当部門でこれまでに経験した癌の多剤併用療法中，最も高い有効率を示した5-FU, Chromomycin A_3 および Ps の3剤併用[10]において，最近は，従来かなりの長期間連日投与していた Ps を，Fig. 4 の症例のように，初めの1カ月間は1日 30 mg を連日投与し，次の1カ月間はこれを漸減して，3カ月後には原則として，併用薬剤から除く方針をとっている[18,19]。

次に，合併感染症に対する抗菌性抗生物質の投与効果に関しては，前記したように，癌化学療法施行後発生した感染症の場合，その効果はほぼ半数（46.2%）に認められたにすぎなかったが，これら感染症の治療は一般化学療法の原則に照して行なうべきであり，癌患者の特殊性はあまりなく，抗生物質投与においても，2剤または3剤の併用投与に活路を見出している現状である。

しかしながら，今回の検討でこれら抗生物質の効果と癌化学療法の効果との間には，癌化学療法が有効から無効になるにつれて，抗生物質の効果も有効から無効になる結果が得られ，また，感染症合併のない群においては，制癌効果がやや高いことが認められた。

したがって，癌化学療法施行中に発生した感染症に対する抗生物質の効果は，一方においては，癌患者のいわゆる病態生理学的悪性度[11]と密接な関係にあるものと思われる。

また，末期癌例においては，白血球減少例だけでなく増多例においても，感染症の合併がないにもかかわらず，高熱型をとる症例がみられたことは，いわゆる癌熱，さらには末期白血球増多の問題のほか，かくされた感染症の関与も否定できないと考える。しかし，臨床的にも，剖検上も，この究明は困難であり，このような症例に施行した少数例の血液培養でも菌検出は陰性であった。したがって，診断技術上の問題も含めて，さらに検討を要する問題と思う。

さて，これら感染症に対する予防およびその対策としては，いうまでもなく，より効果的な癌化学療法の施行が第一義的であろうが，前述した抗生物質投与のほかに，白血球減少時の顆粒球輸血[12]や抗生物質投与時のアジュバントとしての γ-globulin 製剤投与[13,14]などの補助療法も考慮されねばならない。さらに，LAFR(laminar air flow room）の設置は当然必要である[15,16]。

いずれにせよ，癌化学療法に合併する感染症においては，その発生率およびそれに対する治療効果が，癌化学療法効果とある程度の関連性を有しているものと考えられる。

したがって，癌患者に合併する感染症に対しては，適当な抗生物質の投与およびその他の補正療法によって，これを防止あるいは治癒させるべく対策を講ずることが，現状における癌化学療法効果を高めるためにも重要であろう。

結　　語

過去 15 年間に当科に入院し種々の癌化学療法をうけた末期固形癌 683 例について，術後癌化学療法施行胃癌 100 例を対照として，合併感染症の発生率，改善率等について retrospective に検討した。

1. 癌化学療法施行末期癌例における感染症の発生率は，対照の 5.0% に対して，臨床例で 45.2%，剖検例では 48.1% に認められた。

2. 合併感染症の種類は，臨床例および剖検例ともに，呼吸器系感染が最も多く，泌尿器系感染，消化器系感染の順であった。

3. 抗菌性抗生物質は，癌化学療法施行後発生した感染症のほぼ半数（46.2%）に無効であった。

4. 癌化学療法効果と感染症発生率との関係では，感染症合併のない群において，制癌効果がやや高率に認められた。

5. 癌化学療法効果と抗菌性抗生物質効果との関係において，癌化学療法効果が有効から無効になるにつれ，抗生物質効果も有効から無効になることが認められた。

6. 制癌剤の種類と感染症発生率との間には著明な差は認められなかった。

7. Prednisolone（Ps）投与例では，非投与例との間に感染症合併率に差異は認められなかったが，感染症非合併例の 82.8% は，投与総量 1,800 mg，2カ月までの投与例であり，感染症合併例の 64.0% は3カ月以上の投与例であった。

8. 末期癌例の死亡直前 1～2 週間の末期感染症における発熱型と末期白血球数との間には種々の関係がみられ，特に，感染症合併群でさえ，白血球数は 37.2% が正常型，13.1% が減少型を示していた。また，感染症がなくても，21.4% に高熱型が，25.6% に白血球増多型がみられた。

（本論文は第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会（昭 47），シンポジウム，癌化学療法と感染症[17]，第 23 回日本化学療法学会総会（昭 50），特殊病態下の化学療法シリーズ，2. 悪性腫瘍時の感染症と化学療法[18]，および，第 26 回日本化学療法学会総会（昭 53），シンポジウムII，癌患者に合併する感染症の意義とその対策[19]にて発表したものをまとめたものである。）

文　　献

1) BOGGS, D. R. & E. III. FREI: Clinical studies of fever and infection in cancer, Cancer, **13**, 1240～1253, 1960

2) BODEY, G. P.: Infections in cancer patients,

Cancer Treat. Reviews, **2**, 89～128, 1975
3) 山口岱三，船橋　渡，石山俊次：抗癌剤使用と感染症，小児科臨床，**26**，1135～1142，昭 48
4) INAGAKI, J. V. RODRIGUEZ, & G. P. BODEY : Causes of death in cancer patients, Cancer, **33**, 568～573, 1974
5) RODRIGUEZ, V.: Infections in cancer patients during chemotherapy, Cancer Chemotherapy III, 347～356, Grune & Stratton, New York, 1978
6) 井深田鶴子，佐々木常雄，井上勝弘，湊　啓輔，下山正徳，木村譜代二：急性白血病及び悪性淋巴腫の感染症，最新医学，**31**，1360～1369，1976
7) 螺良英郎，河野通昭，滝下佳寛，香西勝人，斎藤紀，田村正和：Opportunistic infection，治療，**57**，1955～1962，1975
8) 熊谷　朗．副腎皮質ホルモン剤使用と感染症，小児科臨床，**26**，1127～1134，昭 48
9) 藤森一平：ステロイドホルモン療法と感染症，綜合臨床，**23**，1758～1762，1974
10) SAITO, T. A. WAKUI, M. YOKOYAMA, T. HIMORI, H. TAKAHASHI, T. KUDO, & K. TAKAHASHI : Combination chemotherapy for solid tumors using 5-fluorouracil, chromomycin A_3 and prednisolone, Gann, **68**, 375～387, 1977
11) 斉藤達雄，高橋　弘：病態生理と癌化学療法効果，癌と化学療法，**3**，182～193，1976
12) FREIREICH, E. J. G. JUDSON, & R. H. LEVIN: Separation and collection of leukocytes, Cancer Res., **25**, 1516～1520, 1965
13) BODEY, G. P. B. A. NIES, N. R. MOHBERG, & E. J. FREIREICH: Use of gamma globulin in infection in acute-leukemia patients, JAMA, **190**, 1099～1102, 1964
14) SALMON, S. E. B. A. SAMAL, D. M. HAYES, H. HOSLEY, S. P. MILLER, & A. SCHILLING: Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma, New Eng. J. Med., **277**, 1336～1340, 1967
15) BODEY, G. P. E. J. FREIREICH, & E. III. FREI: Studies of patients in a laminar air flow unit, Cancer, **24**, 972～980, 1969
16) 正岡　徹，植田高彰．病院感染と Clean Room における感染防止，日本臨床，**35**，1422～1427，1977
17) 大平貞雄：癌化学療法に合併する感染症，第19回日本化学療法学会東日本支部総会，シンポジウム（1）癌化学療法と感染症，Chemotherapy，**21**，590～591，1973
18) 斉藤達雄：特別発言，第 23 回日本化学療法学会総会，シンポジウム：特殊病態下の化学療法シリーズ（2），悪性腫瘍時の感染症と化学療法，Chemotherapy，**24**，555～556，1976
19) 斉藤達雄：特別発言 1：癌化学療法と感染症，第26回日本化学療法学会総会，シンポジウムII：癌患者に合併する感染症の意義とその対策，Chemotherapy，**26**，875～876，1978

CLINICAL INVESTIGATIONS OF INFECTIONS ASSOCIATED WITH CANCER CHEMOTHERAPY

SAKAE MAEZAWA, SADAO OHIRA, MASAYOSHI SAKUMA
SHIGERU MATSUOKA, YUKIHIRO IRINODA, MASAKAZU YOKOYAMA
AKIRA WAKUI, KAZUHIRO WATANABE*, TATUO SAITO**

Department of Clinical Cancer Chemotherapy, Research Institute for Tbc. and Cancer, Tohoku University, Sendai
* Department of Internal Medicine, Kyoundo Hospital, Tokyo
** Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital, Tokyo

A retrospective study on the incidence of complications with infections and improvement rating was conducted in 683 cases of solid cancer in the terminal stage who had been admitted to this hospital in the past 15 years, using 100 cases placed on postoperative chemotherapy for cancer of the stomach as the control.

1. The incidence of infections in cases of cancer in the terminal stage which had been administered cancer chemotherapy was 45.2% in clinical cases and 48.1% in autopsied cases as against 5.0% in the control.

2. As for the kind of complications with infections, the case of infection of the respiratory organs was the most followed by infection of the urinary organs and the digestive organs in this order in both clinical and autopsied cases.

3. Antibacterial antibiotics proved ineffective in about half (46.2%) of the infections that developed after administration of canccer chemotherapy.

4. As for the relationship between the effect of cancer chemotherapy and the incidence of infections, the efficacy rating of the carcinostatic effect was slightly higher in the group without complications with infections.

5. As for the correlation in effectiveness between cancer chemotherapy and antibacterial antibiotics, the effectiveness of antibiotics tapers off according as the effectiveness of cancer chemotherapy diminishes gradually to zero.

6. There was no marked difference between the kinds of carcinostatic agents and the incidence of infections.

7. Cases administered Prednisolone (Ps) showed no difference in the incidence of complication with infections from cases administered no Ps. However, 82.8% of the cases complicated with no infection were those which received Ps up to 2 months for a total dose of 1,800 mg, while 64.0% of the cases complicated with infections were those which received Ps for three months or more.

8. There were various relations between the type of fever and the peripheral white cell count in terminal infections 1~2 weeks before death in cases of cancer in the terminal stage.

Particularly, the white cell count was normal in 37.2% and decreased in 13.1% even in the group complicated with infections. Even without infections, the high fever type was noted in 21.4% and leukocytosis in 25.6%.