

癌化学療法による白血球減少時発熱に対する予防治療

山崎 清仁・熊本 悦明・塚本 泰司・広瀬 崇興

(主任：熊本悦明)

札幌医科大学泌尿器科教室*

(昭和 63 年 12 月 15 日受付)

固形癌化学療法中の白血球減少時における発熱に関して臨床的に検討する目的で、泌尿器科領域において代表的な化学療法である睾丸腫瘍の PVB 療法と尿路上皮腫瘍の M-VAC 療法を施行した患者を対象に、発熱の頻度と感染症の予防という点につき検討した。その結果は以下の通りであった。

1. PVB 110 コース、M-VAC 13 コースにおける白血球減少の起こる頻度は、PVB 群では $2,000/\text{mm}^3$ 以下 58.2%、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下 21.8% であり、M-VAC 群では $2,000/\text{mm}^3$ 以下 30.8%、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下 15.4% であった。

また顆粒球減少の起こる頻度は、PVB 91 コース、および M-VAC 11 コースにおいて、PVB 群では $500/\text{mm}^3$ 以下 62.6%、 $100/\text{mm}^3$ 以下 28.6% であり、VAC 群では $500/\text{mm}^3$ 以下 45.5%、 $100/\text{mm}^3$ 以下 0% であった。

2. 白血球減少の持続期間について、PVB 群では $4,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は平均 13.4 日間、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 6.2 日間、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 3.7 日間であった。これに対し M-VAC 群では各々 7 日、4.3 日、2.5 日間と、PVB 群よりも短くなっていった。

また、最低白血球数、顆粒球数と年齢との関係については明らかな差を認めなかった。

3. 発熱の解熱過程において、白血球数の増加に伴い体温が下降する現象が認められた。

4. 38°C 以上の発熱の頻度は、PVB 群で 110 コース中 17 コース (15.4%)、M-VAC 群で 13 コース中 2 コース (15.4%) であった。

5. 38°C 以上の発熱のみられた各コースにおける最低白血球数、顆粒球数は、ともに非発熱時に比較し有意に低下していた。

6. 発熱時の細菌学的検査により、敗血症は PVB 群で 11 コース中 1 コース 9.1% のみ、また尿路感染症は M-VAC 群で 2 コース中 1 コース 50% に認められ、PVB 群での尿路感染症は 14 コース中 1 コースも認められなかった。また口腔粘膜内のサイトメガロウィルスの検出も 5 例に試み、陽性例は認められなかった。

7. 各治療コースの最低白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 、最低顆粒球数 $100/\text{mm}^3$ 以下の場合、抗菌剤の投与、特に腸内常在菌抑制のための非吸収性抗菌剤投与が発熱を抑えるのに有効である傾向が認められ、白血球減少時の発熱に際しては腸管からの内因性感染症の存在がうかがわれた。

8. 癌化学療法中の白血球減少時における発熱は、年齢や輸血の影響といった要因とは無関係であった。

Key words: 抗菌剤による腸内細菌叢抑制、白血球減少、固形癌、発熱

癌化学療法の副作用の 1 つに骨髄抑制があげられる。その結果生ずる末梢血白血球数の減少時に、発熱が伴うことは臨床上よく経験されることである。その発熱原因に対する正確な検査は必ずしも容易ではないが、防御機構低下による内因性感染症による可能性が高い。

このような癌化学療法中に感染症が起こる頻度やその対策に関するこれまでの報告は、主に白血病についてのものであり、固形癌における癌化学療法の場合についての報告はほとんど見られない。

そこで、我々は泌尿器科領域において最近頻用される

* 札幌市中央区南一条西十六丁目

Table 1. Anticancer chemotherapy regimen and number of patients

	PVB (Pe) combination	M-VAC combination
Regimen	1. CDDP 20mg/m ² i.v. days 1-5 2. VBL 0.2mg/kg i.v. days 1,2 3. PEP 15mg i.v. days 1,8,15 every 3~4 weeks	1. MTX 30mg/m ² i.v. day 1 2. VBL 3mg/m ² i.v. day 2 3. ADM 30mg/m ² i.v. day 2 4. CDDP 70mg/m ² i.v. day 2 every month
Disease	Testicular cancer	Urothelial cancer
No. of patients	30	7
No. of courses	110	13

ようになった PVB 療法(cis-diaminedichloroplatinum, vinblastine, bleomycin)と M-VAC 療法(methotrexate, vinblastine, adriamycin, cis-diaminedichloroplatinum)を対象に、各々の治療経過における骨髓抑制による白血球減少の頻度と発熱の関係につき検討を行なった。そしてその発熱を一応感染性発熱、ことに腸内細菌による内因性感染の結果との想定の下、経口的非吸収性抗菌剤の予防投与による発熱への効果を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1) 対象

札幌医科大学泌尿器科教室において施行した辜丸腫瘍 30 例に対する PVB 療法 110 コース、および尿路上皮癌 7 例に対する M-VAC 療法 13 コース、すなわち計 37 例、123 コースについて検討した (Table 1)。

2) 臨床検査

この対象の各治療コース中の白血球数、顆粒球数の推移を週 2~3 回程度の頻度で測定した。

3) 細菌学的検討

38°C 以上の発熱時において、敗血症の存在する可能性を検討するために血液培養を施行した。その際には、原則として一度に 3~4 サンプルを部位にかえて採血し、発熱が続く場合には時間をおいて行なった。また尿培養も同時に行なった。

なお、わずかではあるがウィルス感染による発熱も想定し、口腔粘膜内のサイトメガロウィルスの検出を PVB 療法施行例において試みた。

4) 抗菌剤予防投与

白血球減少時の発熱を一応感染性と考え、おおむね白血球数が 2,000/mm³ 以下の期間に全身的な抗菌剤の投与を行なった。その種類は場合によって異なり統一されてはいないが、β-lactam 系、new quinolone 系抗菌剤が中心である。

5) 有意差検定

Table 6 および Figs. 5, 6 のデータについては χ^2 検

Table 2. Incidence and duration of leukocytopenia (or granulocytopenia) induced by anticancer chemotherapy

	PVB	M-VAC
Incidence (%)		
WBC		
≤2,000/mm ³	58.2 (64/110)	30.8 (4/13)
≤1,000/mm ³	21.8 (24/110)	15.4 (2/13)
Granulocyte		
≤500/mm ³	62.6 (57/91)	45.5 (5/11)
≤100/mm ³	28.6 (26/91)	0 (0/11)
Duration (mean±SE days)		
WBC		
≤4,000/mm ³	13.4±0.8	7 ±1.2
≤2,000/mm ³	6.2±0.6	4.3±0.8
≤1,000/mm ³	3.7±0.4	2.5±0.5

定, Table 7, Figs. 1~4 のデータについては t 検定を行なった。

II. 結果

1) 白血球数、顆粒球数の低下度 (Table 2)

白血球数の低下度は PVB 110 コース、M-VAC 13 コースのすべてにおいて検討した。PVB 群では 2,000/mm³ 以下の減少は 58.2% に認められ、1,000/mm³ 以下の減少は 21.8% に認められた。これに対し、M-VAC 群では 2,000/mm³ 以下の減少は 30.8% に、1,000/mm³ 以下の減少は 15.4% に認められた。

一方、顆粒球数の低下度は PVB 91 コース、M-VAC 11 コースにおいて検討し得た。PVB 群では 500/mm³ 以下の減少は 62.6% に、100/mm³ 以下と特に程度の強い減少は 28.6% に認められた。これに対し M-VAC 群では、500/mm³ 以下の減少は 45.5% で、100/mm³ 以下の減少は 1 コースも認められなかった。

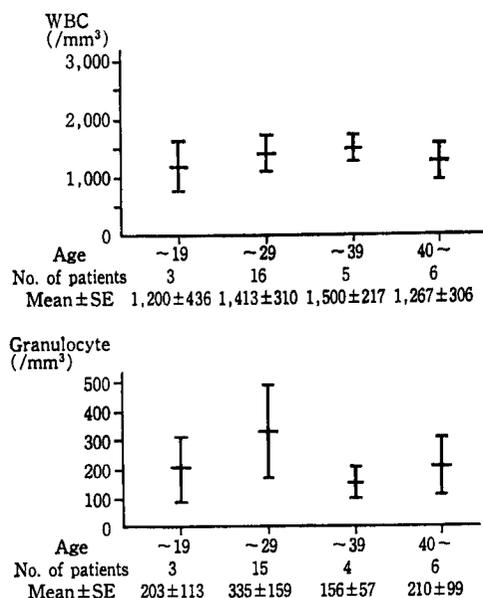


Fig. 1. Relationship between age and WBC or granulocyte counts (at nadir) during PVB therapy

白血球減少の持続期間については、PVB 群では $4,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 13.4 ± 0.8 (mean \pm SE 以下同様) 日間、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 6.2 ± 0.6 日間、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 3.7 ± 0.4 日間であった。これに対し M-VAC 群では各々 7 ± 1.2 , 4.3 ± 0.8 , 2.5 ± 0.5 日間と、PVB 群よりも短くなっていた。

したがって、PVB 療法の方が M-VAC 療法よりも骨髓抑制が強度にみられていた。

2) 年齢別最低白血球数、顆粒球数 (Fig. 1)

最低白血球数、顆粒球数と年齢との関係について PVB 施行症例において検討したところ、10 歳台、20 歳台、30 歳台、40 歳以上の 4 群間に明らかな差は認められなかった。

3) 発熱とその頻度 (Table 3)

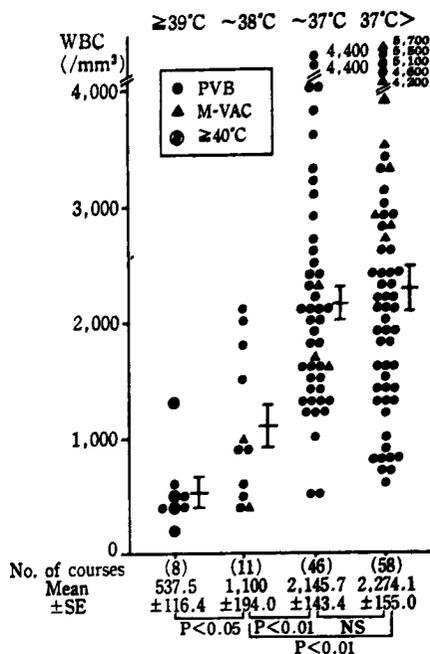


Fig. 2. WBC counts (at nadir) and fever

PVB 群では 110 コースのうち 39°C 以上の発熱は 8 コース (7.2%) にみられ、 38°C 台は 9 コース (8.2%) にみられた。

M-VAC 群では 39°C 以上の発熱はみられず、 38°C 台の発熱は 2 コース (15.4%) に認められており、両治療群の結果をまとめてみると、 38°C 以上の発熱は全体で 19 コース、15.4% に認められた。

4) 白血球数および顆粒球数と発熱との関係 (Figs. 2, 3)

発熱状態と白血球数、顆粒球数との関係につき検討した。各治療コース毎のそれらの最低値を同時期の最高体温値別にまとめたのが Figs. 2, 3 である。

39°C 以上の発熱を認めた治療コースの最低白血球数は $537.5 \pm 116.4/\text{mm}^3$ (mean \pm SE 以下同様)、 38°C 台では平均 $1,100 \pm 194.0/\text{mm}^3$ であり、いずれも 37°C

Table 3. Incidence of fever during anticancer chemotherapy

	$\geq 39^\circ\text{C}$	$\sim 38^\circ\text{C}$	$\sim 37^\circ\text{C}$	$37^\circ\text{C} >$	Total
PVB	8 (7.2%)	9 (8.2%)	43 (39.1%)	50 (45.5%)	110 courses
M-VAC	0 (0%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	8 (61.5%)	13 courses
Total	8 (6.5%)	11 (8.9%)	46 (37.4%)	58 (47.2%)	123 courses

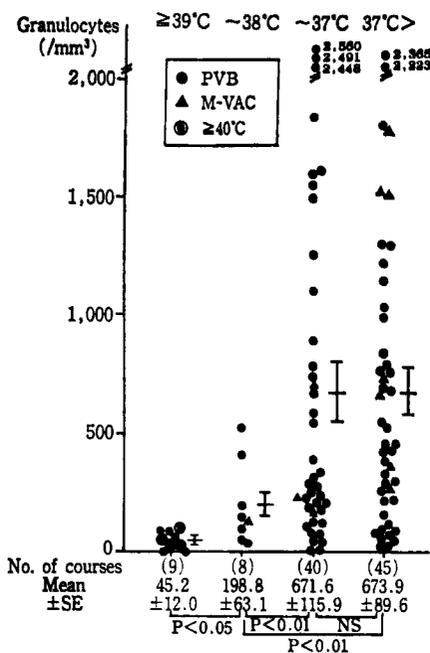


Fig. 3. Granulocyte counts (at nadir) and fever

台, 37°C 未満の時のそれと比較して有意 (P<0.01) に低下していた (Fig. 2)。

また, 最低顆粒球数においても 39°C 以上の時のそれは 45.2±12.0/mm³, 38°C 台の時には 198.8±63.1/mm³ であり, いずれも 37°C 台, 37°C 未満の時と比較して有意 (P<0.01) に低下していた (Fig. 3)。

以上のことから, 38°C 以上の発熱が認められた各治療コース中の最低白血球数および最低顆粒球数はともに 37°C 台, 37°C 未満のそれらと比較し, 有意に低下していることが判明した。

5) 発熱の回復過程における白血球数の変動 (Fig. 4) 発熱時と, そこから解熱して行く過程における白血球数について検討した。

40°C 以上の発熱時の白血球数は 950±450/mm³ (mean±SE 以下同様), 39°C 台の発熱時では 667±167/mm³ であり両群間に有意差は認めなかった。しかし, 38°C 台の発熱時では 1,682±988/mm³, 37°C 台の発熱時では 2,033±314/mm³, 37°C 未満の非発熱時では 3,867±488/mm³ であり, 39°C 台の発熱時のそれと比較し各々有意差 (P<0.05, 0.01, 0.01) を認めた。つまり発熱からの解熱過程において, 白血球数の増加に伴い体温が下降していた。

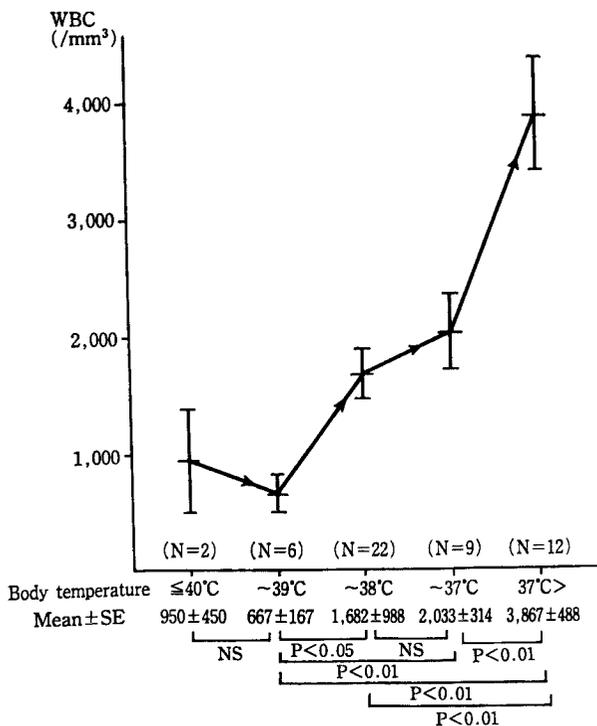


Fig. 4. Recovery pattern of leukocytopenia and fever, and their correlation

Table 4. Bacterial and viral findings at the time of fever

	PVB group	M-VAC group
Sepsis	1/11 (9.1%)	0/1
Urinary tract infection	0/14	1/2 (50%)
Cytomegalovirus infection (in oral mucosa)	0/5* (*3 without fever)	not done

6) 発熱時の細菌学的検査 (Table 4)

38°C 以上の発熱を認めた場合の原因検索のために細菌学的検査を施行した。

血液培養は 19 コース 中 12 コース (PVB 群 11 コース, M-VAC 群 1 コース) で施行したが、細菌の検出されたものは PVB 群の 1 コース (9.1%) であり、M-VAC 群では認められなかった。

なお、発熱の際に尿路感染症を伴っていたものは PVB 群では 14 コース 中 1 コースも認められず、M-VAC 群では症例数は少ないが 2 コース 中 1 コース (50%) に認められた。

さらに、口腔粘膜内のサイトメガロウィルスの検出もわずか 5 例ではあるが試みた。しかし陽性例は認められなかった。

7) 感染予防的抗菌剤投与と発熱の関係 (Table 5, Figs. 5, 6)

発熱例において、明確な感染症の存在は確認され得なかったが一応感染性発熱と想定し、白血球減少時に感染予防対策として抗菌剤を投与した。投与された抗菌剤は

その種類と目的により、1. 外因性感染予防のための全体的抗菌剤投与群と、2. 内因性感染予防 (腸管内常在菌叢の抑制) のための非吸収性抗菌剤投与群の二群に大別される (Table 5)。

そこで、全体的抗菌剤または腸管内常在菌叢の抑制のための非吸収性抗菌剤のいずれも投与しなかったものを a) 抗菌剤非投与群とし、b) 全体的予防投与のみを行なった群、c) 腸管内常在菌叢の抑制のための非吸収性抗菌剤の投与を中心に行なった群の三群において、さらに各治療コース毎の白血球数と顆粒球数の最低値で二分し、発熱頻度を比較検討した。

最低白血球数が 1,000/mm³ 以下とならなかった場合の 38°C 以上の発熱は、a) 群の抗菌剤非投与群で 5.1%、b) 群の全体的予防群で 6.7% に認められたのみであり、c) 群の腸管内常在菌叢の抑制を行なった群では 8 コース 中 1 コースも認められなかった。

ところが最低白血球数が 1,000/mm³ 以下となった場合には、38°C 以上の発熱の頻度は a) 群の抗菌剤非投与群で 83.3% と高率であり、b) 群の全体的予防を行なった群では 58.3% とやや低下し、腸管内常在菌叢の抑制を行なった c) 群では 25% とさらに発熱は抑制される傾向 (P=0.051, 0.16) が認められた (Fig. 5)。

また顆粒球数で分類すると、最低顆粒球数が 100/mm³ 以下とならなかった場合には、38°C 以上の発熱は各群とも 10% 前後に認められるのみであったが、最低顆粒球数が 100/mm³ 以下となった場合には a) 群の抗菌剤非投与群では 77.8% とやはり高率に発熱が認められたのに対し、b) 群の全体的予防群では 33.3%、腸管内常在菌叢の抑制を行なった c) 群では 5 コース 中 1 コースのみ、20% とさらに発熱の頻度は低下する傾向

Table 5. Antimicrobial regimen for prophylaxis against infection during anticancer chemotherapy

1. Systemic prophylactic antimicrobial chemotherapy	
: prevention of exogenous infection	
$\left\{ \begin{array}{l} \beta\text{-lactams (1-2 g/day)} \\ \text{or} \\ \text{New quinolones (400-600 mg/day)} \end{array} \right.$	
during WBC count $\leq 2,000/\text{mm}^3$	
2. Gastrointestinal decontamination	
: prevention of endogenous infection	
A. regimen (3 courses)	B. regimen (13 courses)
$\left\{ \begin{array}{l} \text{vancomycin 1.5 g/day} \\ \text{tobramycin 720 mg/day} \\ \text{nystatin } 150 \times 10^4 \text{ U/day} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{polymyxin B } 300 \times 10^4 \text{ U/day} \\ \text{kanamycin 1.5 g/day} \\ \text{nystatin } 150 \times 10^4 \text{ U/day} \end{array} \right.$
during WBC count $\leq 2,000/\text{mm}^3$	

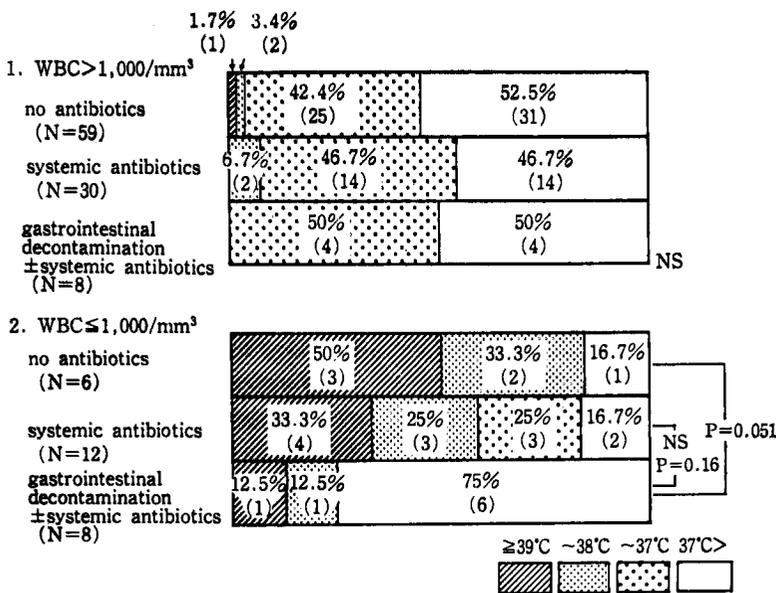


Fig. 5. Effect of prophylactic administration of antimicrobial agents on the incidence of fever during anticancer chemotherapy according to WBC count

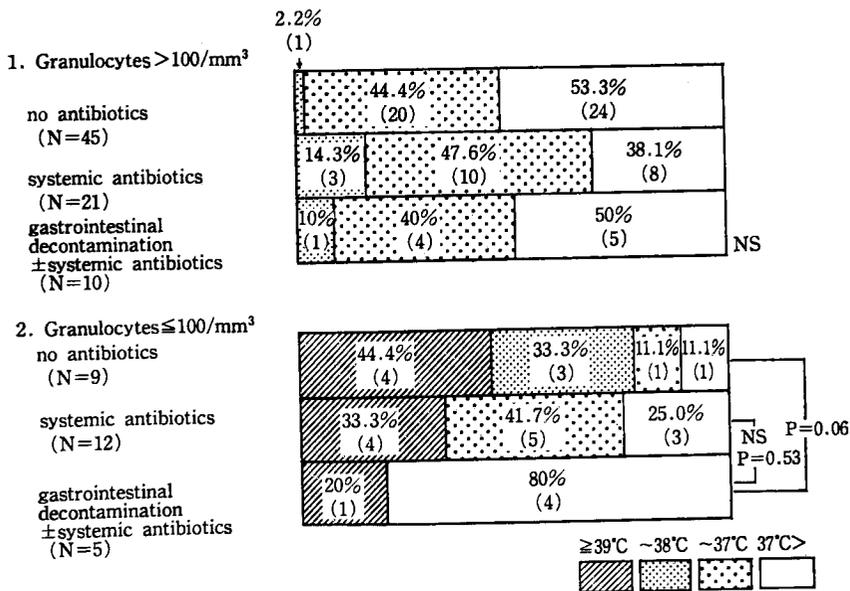


Fig. 6. Effect of prophylactic administration of antimicrobial agents on the incidence of fever during anticancer chemotherapy according to granulocyte count

(P=0.06, 0.53) が認められた (Fig. 6)。

以上のことより、白血球減少時における発熱に対しては抗菌剤の予防的投与、特に腸内菌叢抑制のための非吸収性抗菌剤投与が有効であると考えられた。

8) 直前輸血の影響と年齢差 (Tables 6, 7)

このような癌化学療法施行時にみられる発熱の原因として、白血球減少以外に考えられる因子についても検討した。

Table 6. Influence of transfusion on the incidence of fever

	Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)		Total	
	+	-		
Transfusion +	5 (26.3%)	14 (73.7%)	19	NS
-	14 (13.5%)	90 (86.5%)	104	

Table 7. Incidence of fever according to age

	Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)		
	+	-	
1. PVB group			NS
No. of patients	12	18	
Age (mean \pm SE)	30.8 \pm 3.4	30.5 \pm 3.0	
2. PVB+M-VAC group			NS
No. of patients	14	23	
Age (mean \pm SE)	35.8 \pm 4.5	37.7 \pm 3.8	

a. 輸血

白血球減少に対する治療として新鮮血、または白血球クリームの輸血が時として行なわれており、その影響について検討した。輸血直後に 38°C 以上の発熱を認めたものは 19 例中 5 例 26.3%，一方輸血をせずに発熱したものは 104 例中 14 例 13.5% であり、両群間に差は認められなかった (Table 6)。

b. 年齢

あまり影響はないと考えられるが、高齢者において発熱するなどの傾向があるか否か、年齢という因子についても検討した。その結果、年齢の平均値は PVB 群では発熱例 30.8 歳、非発熱例 30.5 歳とまったく差はなく、また M-VAC 群を加えた全体でも発熱例 35.8 歳、非発熱例 37.7 歳と有意差はなく、年齢と発熱とは無関係であると考えられた (Table 7)。

III. 考 察

癌化学療法中に起こる骨髄抑制は使用薬剤によりよくみられる副作用である。特に泌尿器科領域においては近年行なわれている睾丸腫瘍に対する PVB 療法と、尿路上皮癌に対する M-VAC 療法がこのような副作用の問題となる代表的な化学療法である。この場合、両者に共通して使用されている cisplatin と vinblastine が主に骨髄抑制に関与している。その頻度はおおむね PVB 療法で 25% 前後¹⁻³⁾、M-VAC 療法でも 24%⁴⁾ (いずれも白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下) と報告されており、我々の結果とはほぼ一致している。しかし、投与される vinblastine の量によっては 60% を超えるとの報告もある⁵⁾。

一般に癌患者においては、1) 担癌状態ですでに免疫能が低下しており、そこへ 2) 癌化学療法を受けて白血球数が減少することにより、また 3) 癌化学療法剤の作用による好中球の貪食殺菌能等が低下することにより、感染症に対する抵抗力がさらに低下した状態となっており考えられる。中でも、侵入微生物を直接貪食し殺菌する顆粒球数の減少が最も大きな要因となっており、BODEY ら⁶⁾ は白血病患者において顆粒球数が $1,000/\text{mm}^3$ を切ると感染症の発生頻度が急激に増し、 $500/\text{mm}^3$ を切ると重篤な感染症となる率が高く、感染症の危険性の指標は顆粒球数の最低値にあると報告している。

このような、いわゆる *compromized host* における *opportunistic infection* に関する検討では、白血病患者を対象とした報告が多く見られる。しかしその場合には慢性的な生体感染防御機能の低下状態にあり、固形癌に対する化学療法による一時的な白血球減少の場合と比較すると趣が異なる。したがって感染症の予防等の点については同等に考えるわけにはいかないと思われる。たとえば、武尾ら⁷⁾ は白血病の治療中に顆粒球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下となった症例で抗菌剤非投与群の有熱日数は約 40% を占めていたとし、UEDA ら⁸⁾ は白血病患者の治療中にクリーンルームで無菌操作をした場合でも、感染症は 29.2% の症例に認められ、その内訳は菌血症が 45% と最も多く、次いで直腸周囲炎 26%、尿路感染症 19% であったと報告している。さらに舟田⁹⁾ は急性白血病で起きた敗血症の 79% は顆粒球数 $500/\text{mm}^3$ 以下で発症し、顆粒球数 $100/\text{mm}^3$ 以下では敗血症は 28% に発症したと報告し、また KRAMER ら¹⁰⁾ は固形癌と白血病をあわせた検討で、29 回の白血球減少時のうち 17 回 (59%) に発熱を認め、その発熱のうち 11 回 (65%) が感染症 (敗血症と診断されたものは 3 回) を伴っていたとしている。

一方、固形癌では滝下ら¹¹⁾ が、感染症を起こした時の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下であったのは 33 回中 1 回 (3%) のみであったとし、白血球減少時の感染症を伴う頻度の低いことを報告している。我々の検討では抗生剤非投与群では 65 回中 8 回 (12.4%) に 38°C 以上の発熱がみられ、また発熱時の血液培養で敗血症と確定診断

されたものは PVB 群の 11 コース中 1 コース 9.1% であり、やはり白血病の場合に比べると低頻度であった。さらに、SINGER ら¹³⁾ は敗血症を起こした場合の死亡率が、固形癌では 27.8% であったのに対し血液癌では 40.5% と高率であったと報告しており、血液癌での感染症の重篤さを強調している。

さて、このような白血球減少時における敗血症等の感染予防として、種々の抗菌剤の予防的投与が行なわれているが、その目的には 2通り考えられている。すなわち、外因性細菌の感染に対する予防と、内因性細菌の感染に対する予防である。我々はおおむね白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下の期間に抗菌剤の投与を行なっており、その内容は Table 5 に示したごとく、前者に対しては β -lactam 系、または new quinolone 系を中心に経口もしくは経静脈的に投与している。これについては異論の無いところと考えるが、後者に対しては著者により若干の考え方の相異があるようである。以下、内因性感染の予防という点につき検討を加えた。

内因性感染の起こる機序としては、抗癌剤の直接作用や necrotizing enterocolitis などにより腸管粘膜に傷害が起こり¹⁴⁾、そこから腸内常在菌が血液中に侵入し、門脈を介して敗血症に至ることも考えられるが、このような compromised host においては白血球減少による生体防御能の低下によるところが大であろう。

その内因性感染を予防する意味で用いる抗菌剤の基本的条件は、顆粒球減少時の感染症の原因菌で最も多いものが好気性菌（とりわけグラム陰性菌）である^{14,15)} ことなどから、1) 真菌、グラム陰性菌に有効であること、2) 非吸収性で副作用の少ないもの、3) もし感染が生じても有効な交差耐性をもたない薬剤を温存できることである¹⁶⁾。この考えに基づいた薬剤の組合せは polymyxin B と nystatin を中心としたものである¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし正常腸内菌叢では嫌気性菌が主であること¹⁹⁾や、好中球が $100/\text{mm}^3$ 以下の時には polymyxin B と nystatin だけの群よりもこれに vancomycin を加えた群の方が発熱の頻度は少なかったとの報告²⁰⁾もあり、内因性感染には嫌気性菌の関与も無視できないとの考えもある。この立場に立った薬剤の組合せは vancomycin と nystatin を中心としたものである^{7,21-23)}。

以上の考え方を基にして、我々は内因性感染の予防には A. vancomycin, tobramycin, nystatin の組合せ、または B. polymyxin B, kanamycin, nystatin の組合せという二種類の三剤併用の内、そのいずれかの群を経口投与して腸内の常在菌抑制を試みている。実際には A 群は 3 コースに、B 群は 13 コースにおいて投与しており、全 16 コース中 2 コースに発熱を認めている。そのうち

A 群の 3 例においては発熱を認めておらず、このことより症例数も少なく明確ではないが、これらの発熱に嫌気性菌が関与していた可能性も否定できない。

ところで、顆粒球減少時の際に認められる発熱の原因の中で、感染症と確定診断されないいわゆる不明熱の頻度は高く、35~55% と報告されている^{10,14,17,24)}。しかもその約半数¹⁴⁾ないしは 80%¹⁷⁾ が抗生剤で解熱すること、また不明熱症例の剖検にて 65.2% に感染症の存在が認められたとする報告²⁴⁾などから、血液培養の信頼性を考慮するとやはりなんらかの敗血症が存在する場合が多いと思われる。

そこで従来的一般細菌培養や臨床検査以外に、近年血液培養を補佐する目的で血中のエンドトキシンを測定する試みもなされてきている。HARRIS ら²⁵⁾ は血液癌症例の発熱時において、感染症で 52% に、不明熱で 27% にエンドトキシンを証明し得たと報告している。さらにこのエンドトキシンに対して、COOPERSTOCK²⁶⁾ は limulus gelation assay を用いた検討で、polymyxin B がエンドトキシンを最も強く不活化し、しかもその作用は菌に対する感受性とは必ずしも一致しなかったとしており、polymyxin B の経口投与の別の意味での有効性も考えられ、今後の更なる検討が待たれる。

以上の検討により、固形癌に対する化学療法による一時的な白血球減少の際の感染症は、腸内常在菌からの内因性感染によるものが多いことが示唆され、またその予防対策として、非吸収性抗生剤投与による腸内常在菌抑制が有効であると考えられた。しかし、その場合に嫌気性菌も抑制すべきか否かという点については、症例数も少なくいまだ不明であり、今後さらに症例数を重ねて検討する必要がある。

IV. 結 語

1. 癌化学療法施行時における白血球減少の起こる頻度は、PVB 群では $2,000/\text{mm}^3$ 以下 58.2%、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下 21.8% であり、M-VAC 群では $2,000/\text{mm}^3$ 以下 30.8%、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下 15.4% であった。

また顆粒球減少の起こる頻度は、PVB 群では $500/\text{mm}^3$ 以下 62.6%、 $100/\text{mm}^3$ 以下 28.6% であり、M-VAC 群では $500/\text{mm}^3$ 以下 45.5%、 $100/\text{mm}^3$ 以下 0% であった。

2. 白血球減少の持続期間について、PVB 群では $4,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は平均 13.4 日間、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 6.2 日間、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の期間は 3.7 日間であった。これに対し M-VAC 群では各々 7 日、4.3 日、2.5 日間と、PVB 群よりも短くなっていた。

また、最低白血球数、顆粒球数と年齢との関係については明らかな差は認められなかった。

3. 発熱からの解熱過程において、白血球数が増加するに伴い体温が下降する現象が認められた。

4. 治療経過中の発熱は、PVB 群では 39°C 以上の発熱は 110 コース中 8 コース (7.2%) に、38°C 台は 9 コース (8.2%) にみられた。

M-VAC 群では 39°C 以上の発熱は認めず、38°C 台は 13 コース中 2 コース (15.4%) にみられた。

5. 38°C 以上の発熱のみられた治療コースにおける最低白血球数、最低顆粒球数はともに有意に低下していた。

6. 発熱時の細菌学的検査により、敗血症は PVB 群で 11 コース中 1 コース 9.1% にのみ、また尿路感染症は M-VAC 群で 2 コース中 1 コース 50% に認められた。また口腔粘膜内のサイトメガロウィルスの検出も 5 例に試みたが、陽性例は認められなかった。

7. 各治療コースの最低白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 、最低顆粒球数 $100/\text{mm}^3$ 以下の場合には、抗菌剤の投与、特に腸内常在菌抑制のための非吸収性抗菌剤投与が発熱を抑えるのに有効であるという傾向が認められた。このことより、癌化学療法中の白血球減少時における発熱に際しては、腸管からの内因性感染症の存在がうかがわれた。

8. 癌化学療法中の白血球減少時における発熱は、年齢や輸血の影響といった要因とは無関係であった。

文 献

- 1) PIZZOCARO G, SALVIONI R, ZANONI F, MILANI A, PIVA L: Successful treatment of good-risk disseminated testicular cancer with cisplatin, bleomycin, and reduced-dose vinblastine. *Cancer* 57: 2114~2118, 1986
- 2) WEISS R B, et al.: Toxicity comparisons between two chemotherapy regimens as adjuvant or salvage treatment in nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 62: 18~23, 1988
- 3) 赤坂雄一郎, 他: 尿路性器悪性腫瘍に対する CDDP の治療成績。泌尿紀要 27: 577~587, 1981
- 4) STERNBERG C N, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403~407, 1985
- 5) PIZZOCARO G, SALVIONI R, PASI M, ZANONI F, MILANI A, PILOTTI S, MONFARDINI S: Early resection of residual tumor during cisplatin, vinblastine, bleomycin combination chemotherapy in stage III and bulky stage II nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 56: 249~255, 1985
- 6) BODEY G P, BUCKLEY M, SATHE Y S,

FREIREICH E J: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328~340, 1966

- 7) 武尾 宏, 桜井 健, 天木一太: 白血病に合併した感染症。治療 67: 895~899, 1985
- 8) UEDA T, et al.: Efficacy of laminar air flow room with or without clean nursing for preventing infection in patients with acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 13: 151~157, 1983
- 9) 船田 久: 日和見感染。臨床検査 27: 1338~1347, 1983
- 10) KRAMER B S, CARR D J, RAND K H, PIZZO P A, JOHNSON A, ROBICHAUD K J, YUCHA J B: Prophylaxis of fever and infection in adult cancer patients; A placebo-controlled trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole plus erythromycin. *Cancer* 53: 329~335, 1984
- 11) 滝下佳寛: 宿主抵抗力低下時にみられる感染症での背景因子の検討。四国医誌 38: 228~240, 1982
- 12) SINGER C, KAPLAN M H, ARMSTRONG D: Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease; A study of 364 cases. *Am J Med* 62: 731~742, 1977
- 13) 澤田博義, 錦織 優, 望月敏弘, 石倉浩人, 和泉洋一郎, 白井忠男, 小西 博, 内野治人: 造血器腫瘍患者の死因。一消化管出血の増加—臨床血液 24: 119~125, 1983
- 14) WALSH T J: The febrile granulocytopenic patient in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 4: 259~280, 1988
- 15) 船田 久, 服部絢一: 血液疾患における感染症—宿主側の発症要因。一急性白血病に併発する敗血症の場合—最新医学 31: 1315~1321, 1976
- 16) 正岡 徹: 制癌剤投与中の感染症。臨床と細菌 6: 172~176, 1979
- 17) 柴田弘俊: 白血病の治療と感染症。臨床検査 30: 1105~1111, 1986
- 18) 澤田博義, 内野治人: 血液。化学療法の領域 3: 360~374, 1987
- 19) 光岡知足: 正常腸内細菌叢。最新医学 38: 2349~2357, 1983
- 20) OZAWA A, NAGAO T, SAWAMURA S, IKIGAI H: The clinical significance of gastrointestinal decontamination in the occurrence of endogenous infections. *Jpn J Clin Oncol* 14: 465~478, 1984
- 21) FUNADA H, TESHIMA H, HATTORI K: Total intestinal decontamination for prevention of infection in bone marrow transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 13: 111~126, 1983
- 22) 清水正樹, 他: 無菌室治療中における白血病患者の常在細菌に及ぼす vancomycin の影響。最新

- 医学 37 : 1987~1990, 1982
- 23) 芦田隆司, 長谷川廣文, 椿 和央, 岩永隆行, 入交清博, 堀内 篤: 易感染状態にある血液疾患患者に対する非吸収性抗生物質の予防投与。感染症誌 59 : 1198~1203, 1985
- 24) 金倉 謙, 他: 急性白血病における発熱原因の検討。日本血液学会雑誌 48 : 1514~1521, 1985
- 25) HARRIS R I, STONE P C W, EVANS G R, STUART J: Endotoxaemia as a cause of fever in immunosuppressed patients. J Clin Pathol 37 : 467~470, 1984
- 26) COOPERSTOCK M S: Inactivation of endotoxin by polymyxin B. Antimicrob Ag Chemother 6 : 422~425, 1974

PROPHYLAXIS OF FEVER DURING LEUKOCYTOPENIA BY ANTICANCER CHEMOTHERAPY

KIYOHITO YAMAZAKI, YOSHIKI KUMAMOTO, TAJI TSUKAMOTO
and TAKAOKI HIROSE

Department of Urology, (Chief: YOSHIKI KUMAMOTO), Sapporo Medical College

In order to clarify the relationship between fever and leukocytopenia during anticancer chemotherapy, we investigated the incidence of fever and prevention of infection with various treatments in patients with testicular cancer or urothelial cancer. Patients with testicular cancer received PVB chemotherapy which consisted of cis-platinum, vinblastine and bleomycin, and those with urothelial cancer received M-VAC chemotherapy consisting of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cis-platinum.

Results were as follows :

1) Leukocytopenia of WBC counts equal to or less than $2,000/\text{mm}^3$ occurred at a rate of 58.2% in a total of 110 courses of PVB chemotherapy and 30.8% in a total of 13 courses of M-VAC chemotherapy, and that of WBC counts equal to or less than $1,000/\text{mm}^3$ occurred at a rate of 21.8% in 110 courses of PVB chemotherapy and 15.4% in 13 courses of M-VAC chemotherapy.

Granulocytopenia of granulocyte counts equal to or less than $500/\text{mm}^3$ occurred at a rate of 62.6% in 91 courses of PVB chemotherapy and 45.5% in 11 courses of M-VAC chemotherapy, and that of granulocyte counts equal to or less than $100/\text{mm}^3$ occurred at a rate of 28.6% in 91 courses of PVB chemotherapy and not in any of the 11 courses of M-VAC chemotherapy.

2) The duration of periods with WBC counts equal to or less than $4,000/\text{mm}^3$, $2,000/\text{mm}^3$ and $1,000/\text{mm}^3$ was 13.4, 6.2 and 3.7 days, respectively, in the PVB chemotherapy group. However, in the M-VAC chemotherapy group the duration was 7, 4.3 and 2.5 days respectively.

There was no correlation between the nadir of the WBC or granulocyte counts and the patient's age.

3) Fever gradually fell corresponding with the increase in the WBC count.

4) The incidence of fever (body temperature elevated to equal to or more than 38°C) was 15.4% in a total of 110 courses of PVB chemotherapy, and 15.4% in a total of 13 courses of M-VAC chemotherapy.

5) The nadir of the WBC or granulocyte counts was observed in courses of chemotherapy where the body temperature was equal to or more than 38°C , rather than in those where it was less than 38°C .

6) Bacteriological examination at the time of fever revealed that sepsis occurred at a rate of 9.1% in a total of eleven courses of PVB chemotherapy. Urinary tract infections occurred in one out of two courses of M-VAC chemotherapy, although no cases were observed in the 14 courses of PVB chemotherapy.

We attempted to identify cytomegalovirus in five patients who received anticancer chemotherapy and experienced fever at the time of leukocytopenia, but no positive patients were found.

7) Antimicrobial agents, in particular, nonabsorbable antimicrobial agents for gastrointestinal decontamination, tended to be effective in preventing fever when the anticancer chemotherapy produced WBC counts equal to or less than $1,000/\text{mm}^3$ or a granulocyte count equal to or less than $100/\text{mm}^3$.

These results suggest that endogenous infection may be a cause of fever during leukocytopenia.

8) Several clinical factors, such as the patient's age and transfusion had no influence on the incidence of fever in patients with leukocytopenia during anticancer chemotherapy.