

## 血液疾患における原因不明の発熱について

浦部 晶夫

関東通信病院血液内科\*

(平成3年9月26日受付・平成3年12月10日受理)

血液疾患の入院患者において38°C以上の発熱が見られる頻度とその原因について調査した。1988年4月からの1年間に79人の患者が延べ130回入院し、全入院期間の9.8%に38°C以上の発熱が見られた。発熱のエピソードは103例あり、その94.2%が感染症が疑われたものであった。約半数の症例では発熱時の好中球数は500/ $\mu$ l以下であった。菌の検出率は41.2%であった。菌の種類は、グラム陽性菌が61.1%、グラム陰性菌が25.9%、真菌が13.0%であった。16人の患者が期間内に死亡し、死因の81.3%は感染症によるものであった。

**Key words:** 血液疾患, 白血病, 発熱, 感染症

血液疾患, 特に造血器系の悪性腫瘍性疾患においては, 経過中に発熱のエピソードを伴う場合がきわめて多い。血液疾患に伴う顆粒球減少症や免疫不全があることに加えて, 抗腫瘍剤の投与によってもたらされる顆粒球減少症の発現頻度が高いことなど, 発熱をひき起こす要因が多いためと考えられる。血液疾患の経過中に出現する発熱の多くは, 顆粒球減少症に伴う感染症であると考えられるが, 感染部位や起炎菌が必ずしも明らかにならない場合が多い。ここでは, 血液疾患の経過中に出現する発熱の頻度や原因について検討を加えた。

## I. 対象と方法

血液疾患を対象とする病棟において, 入院患者に発熱がみられる頻度を知る目的で, 関東通信病院血液内科において1988年4月1日から1989年3月31日までの1年間に入院した患者に38°C以上の発熱が見られた頻度について調査した。また, 発熱患者における好中球数, 臨床経過, 細菌学的検査の検索結果等についても調査した。

## II. 結果

### (1) 対象患者数と基礎疾患

79人の患者が1年の間に延べ130回入院した。患者の基礎疾患をTable 1に示す。

### (2) 発熱の頻度

入院日数の総計は6,711日であり, 1回の入院の平均在院日数は51.6日であった。計6,711日のうち38°C以上の発熱が見られた日数は657日であった。したがって, 全入院期間の9.8%に38°C以上の発熱が見られたことになる。なお, 発熱のエピソードは103

回見られている。経過中, 1回も発熱しなかった患者は35人(44.3%)であり, 55.7%の患者は経過中に平均して2回以上発熱していたことになる。

### (3) 起炎菌の検出率

延べ103例の発熱のエピソードのうち, インターフェロン投与によるものが2例, 自然に解熱したものが2例, 明らかな腫瘍熱が2例で, 残りの97例(94.2%)が感染症が疑われたものであった。97例の感染症が疑われた発熱のうちで, 細菌学的検索によって菌が検出されたものが40例(41.2%)で, 菌が検出されなかったものが57例(58.8%)であった。

97例の感染症が疑われた発熱のうち, 81例(83.5%)は抗生物質の投与によって解熱している。菌の検出された40例のうち28例(70.0%)は抗生物質の投与によって解熱し, 菌の検出されなかった57例でも53例(93.0%)が抗生物質の投与によって解熱した。

### (4) 発熱時の好中球数

延べ103例の発熱のうち, インターフェロンによる発熱を除く101例の発熱時の好中球数を調べた結果をTable 2に示す。好中球が100/ $\mu$ l以下だった場合は29例(28.7%)であった。好中球数が500/ $\mu$ l以下だった場合は全体の45.5%であり, 1,000/ $\mu$ l以下だった場合は全体の57.4%であった。したがって, 発熱例の半数近くは好中球数が500/ $\mu$ l以下であったことになる。

### (5) 発熱の持続期間

発熱(38°C以上)のエピソードがそれぞれ何日間続

Table 1. Underlying diseases

Diseases	Number of patients
Acute nonlymphocytic leukemia	8
Acute lymphocytic leukemia	4
Adult T-cell leukemia	1
Chronic myelogenous leukemia	6
Chronic myelomonocytic leukemia	2
Chronic lymphocytic leukemia	1
Myelodysplastic syndromes	5
Malignant lymphoma	15
Multiple myeloma	8
Aplastic anemia	5
Idiopathic thrombocytopenic purpura	5
Macroglobulinemia	1
Megaloblastic anemia	3
Iron deficiency anemia	5
Autoimmune hemolytic anemia	1
Polycythemia vera	1
Infectious mononucleosis	4
Agranulocytosis	2
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1
Malignant histiocytosis	1
Total	79

Table 2. Neutrophil count at onset of febrile episodes

Neutrophil count	Number of cases	%	Cumulative (%)
$\leq 100/\mu\text{l}$	29	28.7	28.7
101 ~ 500/ $\mu\text{l}$	17	16.8	45.5
501 ~ 1,000/ $\mu\text{l}$	12	11.9	57.4
1,001 ~ 2,000/ $\mu\text{l}$	14	13.9	71.3
2,001 ~ 5,000/ $\mu\text{l}$	15	14.9	86.2
5,001 ~ 10,000/ $\mu\text{l}$	6	5.9	92.1
$\geq 10,001/\mu\text{l}$	8	7.9	100.0
Total	101	100.0	100.0

Table 3. Duration of fever exceeding 38°C

Days	Number of cases	%	Cumulative (%)
1	12	11.9	11.9
2	16	15.8	27.7
3	14	13.9	41.6
4	11	10.9	52.5
5	10	9.9	62.4
6	7	6.9	69.3
7	5	4.9	74.2
8~10	14	13.9	88.1
≥11	12	11.9	100.0
Total	101	100.0	100.0

Table 4. Detected organisms

Organisms	Number of cases	Origin
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	sputum 7, pharynx 4, blood 1, urine 1, ascites 1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	sputum 6, pharynx 2, urine 1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	sputum 3, blood 2, urine 1, pharynx 1
<i>Micrococcus</i> sp.	1	blood
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	sputum
<i>Streptococcus</i> ( $\beta$ -hemolytic)	1	pharynx
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	sputum 3, blood 1, pharynx 1
<i>Escherichia coli</i>	3	blood 2, urine 1
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	sputum 2
<i>Enterobacter</i> sp.	1	sputum
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1	sputum
<i>Pseudomonas vesicularis</i>	1	blood
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	sputum
<i>Candida albicans</i>	4	sputum 3, pharynx 1
<i>Trichosporon beigelii</i>	2	blood 1, urine 1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	sputum

Table 5. Causes of death

Cause	Number of patients	Pathogens
Pneumonia	6	<i>P. aeruginosa</i> 2 <i>Enterobacter</i> 1 <i>Enterococcus faecalis</i> 1 n.d.* 2
Deep mycosis	5	<i>Aspergillus</i> 2 <i>Tricosporon beigelii</i> 1 <i>Candida</i> 2
Septic shock	1	n.d.*
Purulent peritonitis	1	<i>Enterococcus faecalis</i>
Pulmonary bleeding	1	
Subdural hematoma	1	
Renal failure	1	
Total	16	

\* not detected

いたかについて Table 3 に示す。2 日間が最も多く 16 例 (15.8%)、次いで 3 日間の 14 例 (13.9%) であった。発熱日数が 5 日間以下の場合が全体の 62.4%、7 日間以下の場合が全体の 74.2% を占めていた。

#### (6) 起炎菌の種類

延べ 40 例の発熱で検出された菌の種類と件数を Table 4 に示す。

グラム陽性菌検出件数は 33 件であり、*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* が多かった。グラム陰性菌の検出件数は 14 件であり、*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* が多かった。真菌の検出件数は 7 件であった。

#### (7) 死亡例の頻度と死因

全 79 症例 (実人数) のうち 16 例 (20.3%) が調査期間内に死亡している。その死因を Table 5 に示す。16 例中 13 例 (81.3%) が感染症による死亡であり、出血による死亡は 2 例 (12.5%) のみであった。

### III. 考 察

血液疾患患者は、経過中に顆粒球減少症に陥ることが多く、感染症に罹患する頻度が高いことはよく知られている<sup>1-3)</sup>。今回の調査では、血液疾患患者の全入院期間の約 10% にわたって 38°C 以上の発熱が見られている。38°C 以上の発熱の 94.2% は感染症が疑われたものであり、実際に、その 83.5% は抗生物質の投与によって解熱している。約半数の症例では、発熱時の好中球数は 500/μl 以下であった。このことは、血

液疾患における感染症発症の誘因として好中球減少症の重要性を示すものである。

感染症が疑われた症例での菌の検出率は 41.2% であった。血液疾患に併発する感染症における起炎菌の検出率の低いことを示すものである。われわれは血液疾患に併発する感染症では敗血症の疑いが多いと報告してきたが<sup>4,5)</sup>、今回の調査では、血液から実際に菌が検出されたのは 9 件のみであった。検出された菌の種類では、61.1% をグラム陽性菌が占め、グラム陰性菌が 25.9%、真菌が 13.0% を占めていた。検出される菌種のうちグラム陽性菌と真菌が増加していることを示すものと考えられる。

血液疾患患者の死因の 81.3% が感染症であったということは、白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患の臨床における感染症の重要性を示すものであり、感染症治療の成否が血液疾患患者の予後に大きな影響を与えることを裏づけるものである。

発熱の原因が不明である時に、これを不明熱と呼ぶことがある。一般には、通常の検査では原因が不明で、かつ一定期間以上持続する発熱のことを“不明熱” (fever of unknown origin, FUO) と呼んでいる。不明熱の定義としては、Petersdorf と Beeson が 1961 年に発表したものが用いられることが多く、それは、(1) 少なくとも 3 週間以上発熱が続いている、(2) 38.3°C (101°F) 以上の発熱が何回か出ている、(3) 1 週間入院して検査しても原因がわからない、というも

のである<sup>6)</sup>。したがって、血液疾患の経過中にしばしば出現する原因不明の発熱は、厳密な意味では“不明熱”と呼ぶのは適当ではない。さしあたり“原因不明の発熱”とそのまま呼んでおくのがよいと思われる。

今回の調査では、感染症が疑われた症例の58.8%は最後まで起炎菌が不明であった。血液疾患において、起炎菌の判明しない原因不明の発熱が多いことを示すものと考えられる。起炎菌不明の感染症が多いということは、起炎菌検出のための努力あるいは工夫がさらに必要であることを意味している。また、臨床的には、血液疾患に伴う感染症における empiric therapy の重要性を示すものと考えられる<sup>7,8)</sup>。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Bodey G P, Rodriguez V, Chang H-Y, Narboni G: Fever and infection in leukemic patients. *Cancer* 41: 1610~1622, 1978

- 3) Pizzo P A: Granulocytopenia and cancer therapy. *Cancer* 54: 2649~2611, 1984
- 4) 浦部晶夫: 敗血症—白血病患者の感染症を中心に—。難治性感染症治療の現況 (上田 泰・編), ライフ・サイエンス, 東京, p 34~41, 1990
- 5) Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H: Imipenem-cilastatin monotherapy in severe infections accompanying hematological malignancies. *Jpn. J. Med.* 30: 420~423, 1991
- 6) Petersdorf R G, Beeson P B: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 40: 1~30, 1961
- 7) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72: 101~111, 1982
- 8) 上田 泰, 谷本普一, 浦部晶夫, 熊本悦明, 谷村弘: empiric therapy. *診断と治療* 76: 2307~2321, 1988

## FEVER OF UNDETERMINED ETIOLOGY IN HEMATOLOGICAL DISEASES

Akio Urabe

Division of Hematology, Kanto Teishin Hospital,

5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

The incidence and nature of fever in hematological diseases were examined in inpatients of our hospital from April 1988 to March 1989. Seventy-nine patients with hematological diseases were hospitalized 130 times. Fever exceeding 38°C was noted in 9.8% of the total days and noted in 103 episodes, and infection was suspected in 94.2%. The neutrophil count was less than 500/ $\mu$ l in half of the patients when they became febrile. Infectious organisms were detected in 41.2% of the febrile episodes: Gram-positive bacteria in 61.1%, Gram-negative bacteria in 25.9% and fungi in 13.0%. Sixteen patients died during this period, and the cause of death was infection in 81.3%.