

造血器腫瘍における敗血症の実態

—監視培養の有用性と危険因子解析—

長 部 誠 志

久留米大学医学部内科学第一講座*

造血器腫瘍の敗血症に対する支持療法としては、適切な抗菌薬療法と宿主側要因の改善が重要である。本研究において、敗血症起因菌の動向、監視培養の有用性および敗血症死の危険因子を検討した。対象症例は1986年から1992年まで抗癌剤化学療法を行った造血器腫瘍348例であり、年齢は15歳から90歳（中央値55.5歳）であった。それらに合併した敗血症または敗血症疑いの660感染エピソードを検討した。また、危険因子の検討は、348例中初回化学療法後に敗血症を認めた187例を対象に多変量解析法で行った。菌検出率は全体で41.5%であり、極度の好中球減少例、基礎疾患治療効果不良例、中心静脈カテーテル挿入例、低アルブミン血症例、ショックおよびDIC合併例において菌検出率が高い傾向にあった。敗血症起因菌は、好気性グラム陽性菌43.7%、好気性グラム陰性桿菌38.7%、嫌気性菌9.9%、真菌7.6%であった。監視培養陽性率は83.8%で、検体別には咽頭粘液60.3%、便56.0%、尿21.9%であった。特に、*Pseudomonas aeruginosa*でその陽性率は55/57(96.5%)ともっとも高く、次いでmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*が11/12(91.7%)、*Enterococcus faecalis*が28/31(90.3%)、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*および*Enterobacter cloacae*がそれぞれ13/15(86.7%)であった。また、敗血症死の危険因子として敗血症性ショック合併、基礎疾患治療効果不良、低アルブミン血症、中心静脈カテーテル挿入、真菌血症、DIC合併の6因子に有意差を認めた($P<0.05$)。すなわち、好中球減少時の感染対策は、敗血症起因菌の動向と監視培養分離菌を参考にした早期経験主義的抗菌薬療法と、危険因子の早期発見、除去が重要であると考えられた。

Key words: hematological malignancies, septicemia, surveillance culture, prognostic factors, multivariate statistical analysis

近年、抗癌剤化学療法および支持療法の進歩により造血器腫瘍の治療成績は向上している。

しかし、抗癌剤化学療法の進歩にともない骨髄抑制はより高度となり、敗血症で代表される重症感染症を合併しやすくなる¹⁻³⁾。

一般に造血器腫瘍に合併した重症感染症に対しては、早期経験主義的抗菌薬療法が行われているが^{4,5)}、“敗血症疑い”が大半を占め、血中より菌を証明できる頻度は低い^{5,6)}。血中より菌が証明できれば、適切な抗菌薬選択が可能となるが、“敗血症疑い”に対しては、敗血症起因菌を推定し、経験的に抗菌薬を選択しているのが現状である。

本研究においては、敗血症をきたしやすい宿主の条件と敗血症起因菌の動向、およびその起因菌を正確に予測するための監視培養の有用性を検討した。

また、敗血症対策として宿主側要因の改善は重要であり、敗血症死の危険因子を多変量解析法を用いて検討した。

I. 材料と方法

対象症例は、1986年10月から1992年9月までに抗癌剤化学療法を行った造血器腫瘍348例であり、年齢は15歳から90歳（中央値55.5歳）である。疾患のうちわけは、非ホジキンリンパ腫(NHL)123例、急性非リ

ンパ性白血病(ANLL)60例、急性リンパ性白血病(ALL)40例、骨髄異形成症候群(MDS)36例、成人T細胞白血病(ATL)31例、多発性骨髄腫(MM)27例、慢性骨髄性白血病急性転化(CML crisis)14例、慢性骨髄性白血病(CML)9例、悪性組織球症(MH)5例、慢性リンパ性白血病(CLL)3例である。以上の348例に対して、のべ720回の抗癌剤化学療法を施行した。その際の好中球減少時に発現した敗血症274エピソード、敗血症疑い386エピソードの計660エピソードを検討対象とした(Table 1)。

なお、38.0°C以上の発熱をきたした場合を感染エピソードとした。その際、重篤な臨床像が存在し静脈血培養にて菌を検出し得たものを臨床的・細菌学的に敗血症とし、発熱が続くにもかかわらず起因菌不明で感染巣を確認できないものを敗血症疑いとした。輸血ならびに薬剤による発熱および腫瘍熱は除外した。

血液培養は、悪寒・戦慄期または38.0°C以上の発熱期とし、採血部位をアルコール綿花にて脱脂後、ポピドンヨードで消毒、末梢静脈より採取した。培養には、ヘモリンパフォーマンス培地およびカルチャーボトル2号“栄研”培地を用いた。培養は7日間行い、菌の発育が

* 福岡県久留米市旭町67

Table 1. Patients and febrile episodes

Underlying disease	No. of patients	Episodes associated with septicemia	Episodes associated with suspected septicemia	No. of patients enrolled in analysis of prognostic factors
NHL	123	70	126	55
ANLL	60	93	78	45
ALL	40	45	41	36
MDS	36	27	39	19
ATL	31	23	39	17
MM	27	6	33	5
CML crisis	14	3	16	3
CML	9	3	9	3
MH	5	4	2	4
CLL	3	0	3	0
Total	348	274	386	187

見られなかった場合はさらにカルチャーボトル2号培養液を血液寒天培地とGAM (gifu anaerobic medium) 培地に接種し、さらに2日間培養し菌成育の有無を観察した。

一方、監視培養は抗癌剤治療前より週に1回以上、咽頭粘液、尿、便を検体として行った。培養には、それぞれDHL寒天培地およびヒツジ血液寒天平板培地を用い、さらに咽頭粘液はチョコレート寒天培地を、便はTGCプロス培地を併用し定量的に菌種を同定した。

また、血中分離菌と監視培養分離菌の同一性は、感受性パターンおよび生物学的特性を参考に推測した。

次に敗血症の危険因子解析は、初回化学療法後に敗血症をきたした187例を対象とした。年齢は15歳から87歳(中央値51.2歳)であり、疾患のうちわけは、NHL 55例、ANLL 45例、ALL 36例、MDS 19例、ATL 17例、MM 5例、MH 4例、CML 3例、CML crisis 3例であった(Table 1)。

また、危険因子解析は、Table 4に示すごとく、従来より危険因子として重要視されている敗血症性ショック、基礎疾患治療効果、アルブミン値など10因子について、それらを26カテゴリーに分類して行った。

統計解析はSASソフトウェアを用い、解析にあたって連続変数は、適当なCut-off値を用いて順序カテゴリカル変数または分類変数に変換した。はじめに、単変量解析として χ^2 検定、Wilcoxon²標本検定を実施し、また変数間の関連性を調べるためにSpearmanの順位相関係数を算出した。つぎに、多変量解析として、転帰を応答変数、また10因子を説明変数とするロジスティック回帰分析を用い、説明変数の影響の差異を調整した。リスク因子を決定するために変数増減法を適用し、5%水準で有意となった説明変数をリスク因子とした。

なお病型は、McCabe and Jackson's classification⁷⁾によりrapidly fatal (RF)とultimately fatal (UF)に大別した。

Table 2. Relationship between blood culture-positive febrile episodes and patients' characteristics

Characteristic	Variable	No. of febrile episodes	No. of blood culture-positive episodes (positive rate, %)
Age	≤30	85	35 (41.2)
	31~50	207	91 (44.0)
	51~70	260	115 (44.2)
	71≤	108	33 (30.6)
Underlying disease	NHL	196	70 (35.7)
	ANLL	171	93 (54.4)
	ALL	86	45 (52.3)
	MDS	66	27 (40.9)
	ATL	62	23 (37.1)
	MM	39	6 (15.4)
	CML crisis	19	3 (15.8)
No. of circulating granulocytes (/μl)	0~99	330	185 (56.1)
	100~499	215	71 (33.0)
	500~999	87	16 (18.4)
	1,000~	28	2 (7.1)
Response to anti-tumor therapy	good	333	102 (30.6)
	poor	327	172 (52.6)
Central venous catheter	yes	392	206 (52.6)
	no	268	68 (25.4)
Serum albumin level (g/dl)	<3.0	381	202 (53.0)
	3.0≤	279	72 (25.8)
Shock	yes	189	122 (64.6)
	no	471	152 (32.3)
DIC	yes	116	74 (63.8)
	no	544	200 (36.8)

II. 結 果

1. 各因子と菌検出率 (Table 2)

菌検出例を敗血症例と定めたので、660の感染エピソードにおける各因子別の菌検出率を検討し、その結果をTable 2に示した。

年齢別に見た場合、菌検出率に大きな差は認められなかった。

基礎疾患別に見た場合、高い順にMH (66.7%)、ANLL (54.4%)、ALL (52.3%)、MDS (40.9%)、ATL (37.1%)、NHL (35.7%)、CML (25.0%)、CML crisis (15.8%)、MM (15.4%)、CLL (0%)のごとくであり、MH、ANLLおよびALLで50%以上の菌検出率を示した。

末梢血中好中球数が、0~99/μl、100~499/μl、500~999/μl、1,000/μl以上の4群に分けて菌検出率を検討した。好中球数0~99/μl群56.1%、100~499/μl群33.0%、500~999/μl群18.4%、1,000/μl以上群7.1%と好中球数減少の著明な群ほど菌検出率が高い傾向を認めた。

また、基礎疾患治療効果の良、不良の比較では、不良群の方が菌検出率52.6%と良群30.6%に比べ高頻度であった。

IVH カテーテル挿入群の菌検出率は 52.6%であり、非挿入群の 25.4%に比べ高頻度であった。

また、低アルブミン血症 (<3.0 g/dl) 群の菌検出率は 53.0%と正常群の 2 倍以上高く、栄養状態の不良例が敗血症を合併しやすいことが強く示唆された。

ショック合併の有無に関しては、合併群の菌検出率は 64.6%と非合併群での 32.3%に比べて有意に高く、DIC 合併に関しても同様の結果を得た。この事実は菌検出例、すなわち明らかな敗血症例では、ショックあるいは DIC を併発する危険性が大きいことを示す。

2. 血中分離菌と監視培養分離菌との関連 (Table 3)

660 感染エピソード中、274 エピソードにおいて血中より菌を分離できた (菌検出率 41.5%)。なお、そのうち 22 エピソードは複数菌による敗血症であり、計 302 株の菌を分離した。

菌種別では、*Pseudomonas aeruginosa* が 57 例 (18.9%) でもっとも多く、次いで *Staphylococcus epidermidis* 47 株 (15.6%)、*Enterococcus faecalis* 31 株 (10.3%)、*Candida albicans* 23 株 (7.6%) であり、全体としては、好気性グラム陽性菌 43.7%、好気性グラム陰性桿菌

38.7%、嫌気性菌 9.9%、真菌 7.6%であった。

次に、監視培養で血中分離菌と同一と推測される菌種が分離された場合を監視培養陽性とし、静脈血より分離された菌種との関連性を検討した。

血中と同一菌を検出できた検体での一致率は、咽頭粘液で 60.3%、便で 56.0%、尿で 21.9%であり、重複件数として見ると敗血症 274 エピソード中 253 エピソード (83.8%) で血中分離菌と監視培養分離菌との一致をみた。すなわち、敗血症例の 84%では、敗血症をきたす以前に血中分離菌と同一菌種が咽頭粘液、便、尿のいずれかすでに存在していたと推測された。

3. 敗血症死の危険因子解析 (Table 4)

初回抗癌剤化学療法施行中に敗血症を併発した症例は 187 例であり、そのうち敗血症が直接死因と考えられた症例は 63 例であった。

その 187 例について敗血症死の予後に影響する因子 (10 因子 26 カテゴリー) を検討した。

初めに、単変量解析にて危険因子を検討した。

その結果、敗血症性ショック合併群 ($P < 0.001$)、基礎疾患治療効果不良群 ($P < 0.001$)、低アルブミン血症

Table 3. Rate of matching of species of microorganisms isolated by blood culture with those by surveillance culture

species	Blood culture no. of positive cases (%)	Surveillance culture no. of positive cases (%)			
		specimen			sum of cases singly or multiply matched to blood culture
		throat swab	stool	urine	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	47 (15.6)	30 (63.8)	13 (27.7)	16 (34.0)	39 (83.0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	31 (10.3)	9 (29.0)	27 (87.1)	4 (12.9)	28 (90.3)
<i>α-Streptococcus</i>	20 (6.6)	19 (95.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	17 (85.0)
MRSA	15 (5.0)	13 (86.7)	12 (80.0)	6 (40.0)	13 (86.7)
MSSA	12 (4.0)	8 (66.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	11 (91.7)
<i>Bacillus</i> species	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (100)	0 (0.0)	2 (100)
<i>Corynebacterium</i> species	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subtotal	132 (43.7)				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57 (18.9)	51 (89.5)	29 (50.9)	13 (22.8)	55 (96.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15 (5.0)	9 (60.0)	8 (53.3)	5 (33.3)	13 (86.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (3.0)	6 (66.7)	7 (77.8)	0 (0.0)	7 (77.8)
<i>E. coli</i>	9 (3.0)	2 (22.2)	7 (77.8)	2 (22.2)	7 (77.8)
<i>Serratia marcescens</i>	8 (2.6)	3 (37.5)	7 (87.5)	4 (50.0)	8 (100)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	7 (2.3)	5 (71.4)	4 (57.1)	2 (28.6)	5 (71.4)
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	3 (1.0)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)
<i>Proteus vulgaris</i>	2 (0.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (0.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2 (0.7)	1 (50.0)	2 (100)	0 (0.0)	1 (50.0)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.3)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>Aeromonas</i>	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Flavobacterium</i> species	1 (0.3)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0.0)
Subtotal	117 (38.7)				
<i>Bacteroides</i> species	17 (5.6)	5 (29.4)	10 (58.8)	0 (0.0)	13 (76.5)
<i>Propionibacterium</i>	13 (4.3)	3 (23.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	6 (46.2)
Subtotal	30 (9.9)				
<i>Candida albicans</i>	23 (7.6)	13 (56.5)	18 (78.3)	4 (17.4)	20 (87.0)
Total	302	182 (60.3)	169 (56.0)	66 (21.9)	253 (83.8)

Table 4. Risk factors for fatal septic complication in patients with hematological malignancies

Characteristic	Variable	no. of patients	Mortality rate (%)	Statistical significance (P)
Septic shock	yes	69	82.6	<0.001*
	no	118	5.1	
Response to anti-tumor therapy	good	89	9.0	<0.001*
	poor	98	56.1	
Serum albumin level (g/dl)	<3.0	124	49.2	<0.001*
	3.0 \leq	63	3.2	
Central venous catheter	yes	12	46.4	<0.001*
	no	62	8.1	
Pathogen	gram-positive cocci	81	24.7	<0.001*
	gram-negative rods	73	38.4	
	anaerobes	18	11.1	
	fungi	15	86.7	
DIC	yes	41	90.2	<0.001*
	no	146	17.8	
No. of circulating granulocytes (/ μ l)	0~99	117	44.4	<0.001**
	100~499	54	16.7	
	500~999	14	14.3	
	1,000~	2	0.0	
Polymicrobial bacteremia	yes	11	72.7	0.005*
	no	176	31.3	
Age	<30	23	34.8	NS**
	31~50	64	31.3	
	51~70	73	38.4	
	71~	27	25.9	
Gravity of underlying disease	rapidly fatal (RF)	84	35.7	NS*
	ultimately fatal (UF)	103	32.0	

Methods of analysis: * χ^2 test, ** Wilcoxon² test

Table 5. Summary of multiple logistic regression analysis of patients' characteristics in relation to prognostic factors

Characteristic (x)	Regression coefficient*	Statistical significance (P)
(Constant)	-3.436	0.0707
Septic shock (x_1)	4.469	0.0001
Response to anti-tumor therapy (x_2)	2.615	0.0091
Serum albumin level (x_3)	-3.187	0.0133
Central venous catheter (x_4)	2.488	0.0218
Fungemia (x_5)	4.838	0.0280
DIC (x_6)	2.240	0.0417

* Logistic regression equation = $-3.436 + 4.469(x_1) + 2.615(x_2) - 3.187(x_3) + 2.488(x_4) + 4.838(x_5) + 2.240(x_6)$

群 ($P < 0.001$), IVH カテーテル挿入群 ($P < 0.001$), 真菌血症群 ($P < 0.001$), DIC 合併群 ($P < 0.001$), 好中球数 0~99/ μ l 群 ($P < 0.001$), および複数菌敗血症群 ($P = 0.005$) で有意に死亡率が高かった。

しかし、年齢別および病型別群間には有意差を認めなかった。

次に、全変数を含め、変数増減法による多変量解析を行い、敗血症死の危険因子を検定した (Table 5)。

その結果、敗血症性ショック合併、基礎疾患治療効

果、アルブミン値、IVH カテーテル挿入、真菌血症、DIC 合併の 6 因子が有意の危険因子として選択された。

III. 考 察

造血器腫瘍に合併する敗血症は、急性白血病の寛解導入期など好中球減少例に高頻度に発症することが指摘されている^{9,9)}。本研究においても、疾患別にみた場合 total cell kill を理念とした抗癌剤化学療法が施行される ANLL および ALL において、菌検出率はきわめて高率であった。一方、化学療法後の好中球減少が中等度に止まる NHL, ATL では低率であった。

しかし、MDS では好中球機能異常による貪食能が低下し^{10,11)}、さらに low dose Ara-C などによる化学療法が積極的に試みられているため、急性白血病と同程度の骨髓無形成期をきたし得ることが要因となり、菌検出率の高いことが注目された。

一方、菌検出率が高いと予想された MM では 15.4% と低く、インターフェロンを含む多剤併用療法による治療効果の向上が関与していると考えられた。

次に、以下の宿主条件下で敗血症頻度が高いことが判明した。

すなわち、基礎疾患の治療が不良な場合、原疾患による免疫不全に加え、抗癌剤化学療法の骨髓抑制などが敗血症の発症を助長しているものと考えられた。

IVH カテーテル挿入例は、全身状態不良の上にカテーテル挿入による感染門戸 (トンネル感染) が加わったことが考えられた。

また、低アルブミン血症で代表される低栄養状態では、液性および細胞性免疫能の低下、好中球貪食・殺菌能の低下、補体の活性低下による易感染性の助長が知られており¹²⁾、本研究でも同様の結果を得た。

その他ショック例や DIC 合併例でも敗血症頻度が高かった。特に後者では、抗癌剤化学療法による消化管粘膜障害を DIC の循環障害が憎悪し、消化管内細菌の血中侵入を容易にするためと考えられた。

次に、敗血症起因菌の動向は、各種抗生剤の臨床応用と関係している。

第 3 世代セフェム系抗生物質が登場した 1982 年頃までは、好気性グラム陰性桿菌が敗血症起因菌 60~70% を占めていた^{13,14)}。しかし、登場以降、非発酵菌が不変ないし増加し、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属および真菌は増加した^{15~17)}。第 3 世代セフェム系抗生物質はグラム陽性球菌、特に *Staphylococcus* 属に対する抗菌力が第 1・2 世代のものよりも低下している。したがって *Staphylococcus* 属の血中分離例の増加時期は第 3 世代セフェム系抗生物質汎用時期とほぼ一致している¹⁸⁾。

最近注目されている MRSA 敗血症は 1961 年の Jevons¹⁹⁾ 以降多くの報告^{20,21)} があり、我が国でも *Staphylococcus aureus* 敗血症の 60~90% が MRSA であったと報告^{22,23)}

されており、本研究においても、*Staphylococcus* 敗血症の55.6%はMRSAによるものであった。

一般的に *Staphylococcus* 敗血症の死亡率は20~40%であるが²⁴⁾、造血器腫瘍併発例ではさらに高く、特にMRSAによるものでは高い^{22,25)}。

さらに高度の好中球減少持続例では、真菌特に *Candida* や *Aspergillus* の感染頻度も上昇する^{26,27)}。本研究の血中分離菌の分布はこれを反映していた。

しかし、現在の検出法の検出限界以下である微量の細菌が“敗血症疑い”の重要な部分を占めている可能性があり、今後、血中起因菌の検出感度が向上すれば敗血症起因菌の分布が変化し、嫌気性菌を中心とした混合菌敗血症が増加すると考えられる。

ところで、一般的に造血器腫瘍患者における敗血症は、好中球減少のため原発巣局所の炎症反応は乏しく、いわゆる minor appearing infection のことが多い。

一方、無菌環境下管理とそうでない場合を比較しても敗血症の併発率に差がないという事実²⁸⁾より、従来、原因菌の多くは患者の皮膚、粘膜、咽頭、腸管の菌叢、あるいは環境由来ないし環境常在の菌と考えられている²⁹⁾。特に口腔内、腸管は強力な抗癌剤化学療法により粘膜バリアーの破綻をきたしやすい部位であり、原因菌の侵入門戸となる^{9,30,31)}。このことから想定されるように敗血症起因菌と同一菌が発症直前および発症時の咽頭、便や尿の監視培養から分離される率は60%前後である³²⁾。本研究での分離率は83.8%と高率であり、特に咽頭粘液および便では50%以上であった。

このことは、生体内の優位細菌が敗血症発症に重要な役割を果たしており、one point のみではなく、細菌叢の経時的観察の重要性を示す。経時的観察により“敗血症疑い”に対して、高率にその起因菌を推測でき、適切な抗菌薬選択が可能となる。本研究での血中および監視培養分離菌の高い一致率は、後者の重要性を示すものであった。

近年、抗菌薬化学療法の進歩により、造血器腫瘍における敗血症治療は比較的容易となったが、重篤な臨床症状を呈し菌が血中より検出されるような敗血症での死亡率は依然として高率である³³⁾。

そこで、敗血症死の危険因子を検討した。

一般に敗血症の予後不良因子として敗血症性ショックの合併、低アルブミン血症、DICの合併、好中球減少、高齢、不十分な抗菌薬投与などが指摘されている^{9,15,34,35)}。

一方、敗血症性ショックの発生率は、諸家の報告^{14,32)}によると23%~54%であり、DICと同様に真菌およびグラム陰性菌のエンドトキシンが関与している³⁶⁾。またグラム陽性菌によるもの予後は比較的良好であるのに対し、グラム陰性菌によるものでは、致死率が40~80%にも達することが知られており³⁷⁾、造血器腫瘍での敗血症性ショック合併率や致死率は改善していない。そ

の理由として、昨今の抗癌剤化学療法が強力になり延命が可能となったため、好中球減少の程度がさらに高度になったこと、より大量の抗癌剤により宿主の生態環境が破壊されていること、などがあげられる。本研究での敗血症性ショック合併例の死亡率は82.6%であり、もっとも重要な予後不良因子と考えられた。

次に、基礎疾患治療効果不良も敗血症死の重要な危険因子であることが示された。コントロール不良の場合、抗癌・抗菌薬化学療法が反復されることが多く、臓器障害の合併率も高率である。したがって、敗血症死頻度の減少には、基礎疾患の治療のさらなる進歩も一つの条件であろう。

低栄養状態では、液性および細胞性免疫能が低下する。このことを考えれば、血清アルブミン値は、敗血症の予後予測の上でもっとも簡便かつ重要な指標となる。言い換えれば、敗血症の予後の改善には、低栄養状態の改善のため高カロリー輸液、アルブミン製剤の使用などを積極的に考慮する必要がある。

しかし、本研究においては、IVHカテーテル挿入が敗血症死の重要な危険因子とされた。IVHカテーテル挿入は、骨髄抑制時の支持療法としてばかりでなく、採血、薬剤投与、輸血や循環動態の管理など多目的に行われている。一方、IVHカテーテル挿入は死亡率の高い真菌や *Staphylococcus* による敗血症の誘因となりやすいことが知られている^{17,25,38,39)}。特に高張ブドウ糖液中でも *Candida* はこれに耐えて増殖する⁴⁰⁾。以上よりIVHの使用時には、回路の閉鎖化、製剤時の無菌的管理が望まれる。また、挿入箇所が敗血症起因菌の侵入門戸であるため、挿入部の観察と消毒管理は重要である。

次に菌種別検討では、真菌が敗血症死の危険因子としてもっとも重要であることが知られた。一般的に高度の好中球減少持続例では、真菌の感染頻度が高くなる^{26,27)}。真菌血症の要因として、ステロイド剤、IVHカテーテル、先行抗生剤療法、好中球減少、基礎疾患のコントロール不良が報告^{38~40)}されている。本研究においては、真菌検出率は7.6%と低かったが、持続する好中球減少のもとで死亡する患者の約30%が全身性真菌症特にカンジダ症を合併していたとの報告⁴⁾や、生前不明熱で死亡した患者の約40%は、真菌感染症が関与していたという報告⁴¹⁾もある。しかし、真菌症の確定診断は困難な場合が多く⁴⁾、真菌感染症が疑われる症例、すなわち、IVHカテーテル挿入例、基礎疾患治療効果不良例で、発熱に対する抗生剤の有効性が低い場合など、深在性真菌症を疑い早期から抗真菌剤を使用すべきであるとの結論が得られた。

敗血症へのDIC合併、ショック併発はよく経験される。本研究でもDIC合併は敗血症死の危険因子として重要であることが示された。DICには、エンドトキシンが重要な役割を演じている⁴²⁾。したがって、グラム陰

細菌および真菌による敗血症ではDIC発症の危険性が大である。一方、DICの発症には好中球の存在は必須であり、好中球数が低下する骨髄抑制時期には、敗血症を併発しても典型的なDICの併発は少ないとする報告⁴³⁾もある。事実、敗血症をきたした時点でDICの所見が認められなくても、その後の好中球回復期にDIC所見が現われることは臨床によく経験される。したがって、このような症例では頻回の凝固系検査と早期の対処が必要と考えられる。

好中球減少時の敗血症は、適切な抗菌薬療法がなされていれば、好中球の回復とともに治癒するのが一般的である。一方、一般的に好中球実数、すなわち減少の程度よりもむしろその低下の持続期間と推移、すなわち好中球数の回復が遅延すれば敗血症死の危険因子となることが知られている^{9,34,35)}。すなわち、好中球数が減少すれば敗血症の合併率は高くなるが、必ずしも敗血症死の危険因子になっているとは考えられない。本研究では好中球減少期間ではなく好中球数で検討した。その結果、単変量解析では敗血症死の危険因子であることが示されたが、多変量解析を行った場合には、危険因子として有意ではなかった。

複数菌敗血症は高度かつ持続的な好中球減少例に合併しやすく、5%~25%の頻度とされている^{13,15,44)}。また、全身状態不良な場合に多く、きわめて予後不良と報告^{13,15,45)}されている。本研究において、複数菌敗血症は単変量解析では敗血症死の危険因子として有意であったが、多変量解析では有意ではなかった。これは、複数菌敗血症例数が単独菌例数にくらべ極端に少なかったためと考えられる。なお、複数菌敗血症の起原菌は、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属、真菌および *Corynebacterium* 属のいずれかが構成菌の一つとなる傾向が高いことが指摘されており³²⁾、これらの菌種が血中より検出された場合、複数菌敗血症の可能性を考慮し適切な抗菌薬選択が要求される。

高齢者に対しても積極的に抗癌剤化学療法が行われるようになり、敗血症例は増加の傾向がみられ、死亡率も50%前後と高い³⁴⁾。しかし、本研究においては、年齢別の敗血症死亡率に有意差は認められなかった。これは、高齢者は積極的に化学療法が行われる反面、quality of lifeを重視し、成熟好中球をなるべく温存するよう強力な抗癌剤化学療法を控える方針によるものと考えられた。

また、基礎疾患の重症度による死亡率には有意差は認められなかった。諸家の報告^{7,46)}によると、1960年代まではRFとUFの間の死亡率に有意差を認めていたが、その後の治療方法の進歩とともに1980年代からは両者間に有意差は認められなくなっている。本研究においても同様の結果が得られた。

以上、敗血症の予後に影響を与える危険因子を多変量

解析法を用いて検討した結果、従来より重要視されていた敗血症性ショック合併、基礎疾患治療効果、アルブミン値、DIC合併以外に、IVHカテーテル挿入および真菌血症も新たに危険因子であることが判明した。多変量解析法は、敗血症死の多くの危険因子を同時に検討する場合に有用であり、広く用いられるべき解析法の一つと考えられる。

造血器腫瘍患者の好中球減少時における感染対策は、適切な抗菌薬の早期投与と宿主側要因の改善、すなわち危険因子の除去と言っても過言ではない。すなわち、感染症発症と同時に、監視培養成績を詳細に検討するとともに当該施設における敗血症起原菌の動向を勘案し、早期経験主義的抗菌薬療法を開始しなければならない。また、基礎疾患別、極度の末梢血好中球数減少、基礎疾患治療効果不良、IVHカテーテル挿入、低アルブミン血症、ショックおよびDIC合併など血中より菌の分離されやすい状態を把握し、頻回の血液培養により菌の検出に努めなければならない。同時に敗血症死の危険因子を早期に発見し、その除去に努めることが感染症の克服、ひいては造血器腫瘍患者の治療成績の向上へとつながると結論される。

文 献

- 1) 酒井 力, 高木敏之, 小黒昌夫, 川上 浩: 悪性腫瘍に合併した敗血症の臨床的・細菌学的検討—造血器腫瘍と固形腫瘍の比較—。内科 61: 537~541, 1988
- 2) 舟田 久: 血液疾患。日臨 48: 152~158, 1990
- 3) 但馬史人, 川谷俊夫, 川崎寛中, 大居慎治, 吾郷浩厚: 急性白血病の寛解導入療法時に発生した敗血症の検討。化学療法の領域 9: 109~114, 1993
- 4) Klastersky J: Empiric treatment of infection in neutropenic patients with cancer. Rev Infect Dis 5: 21~31, 1983
- 5) 外山圭助: 白血病・悪性リンパ腫における感染症とその対策。医のあゆみ 152: 988~992, 1990
- 6) 堀内 篤, 他 (10施設および関連施設): 造血器疾患に伴う細菌感染症の実態—10年間の推移—。感染症誌 64: 299~309, 1990
- 7) McCabe W, Jackson G G: Gram-negative bacteremia. Arch Intern Med 110: 847~855, 1962
- 8) Funada H, Machi T, Matsuda T: Bacteremia complicating acute leukemia with special reference to its incidence and changing etiological patterns. Jpn J Clin Oncol 18: 239~248, 1988
- 9) 三浦 亮, 工藤和治: 急性白血病に合併した敗血症の臨床的・細菌学的検討。化学療法の領域 5: 37~42, 1989
- 10) Mufti G J, Figes A, Hamblin T J, Oscier D G, Copplestone J A: Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 63: 143~147, 1986
- 11) Ruutu P: Granulocyte function in myelodysplastic syndromes. Scand J Haematol 45: 66~70, 1986
- 12) Corman L C: The relationship between nutrition, infection and immunity. Med Clin North Am 69: 519~531, 1985
- 13) Bodey G P, Rodriguez V, Chang H, Narboni

- G: Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 Consecutive patients. *Cancer* 41: 1610~1622, 1978
- 14) 舟田 久, 手島博文, 服部絢一: 白血病の感染症。臨病理 32: 959~966, 1984
- 15) Whimbey E, Kiehn T E, Brannon P, Blevins A, Armstrong D: Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 82: 723~730, 1987
- 16) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定: 血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討。臨血 28: 65~69, 1987
- 17) 大嶋寛子, 石川信泰, 鈴木 宏, 佐藤武幸, 中村 明, 新美仁男: 血液疾患に合併したカンジダ血症の臨床的検討。日誌 96: 316~322, 1992
- 18) 舟田 久: 原因菌の動向。敗血症とその周辺疾患, p. 19~25, 新興医学出版社, 東京, 1986
- 19) Jevons M P: "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. *Brit Med J* 14: 124~126, 1961
- 20) Klimek J J, Marsik F J, Bartlett R C, Weir B, Shea P, Quintiliani R: Clinical, epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large community hospital. *Am J Med* 61: 340~345, 1976
- 21) Myers J P, Linnemann C C: Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 145: 532~536, 1982
- 22) 伊藤真美, 他: 血液悪性疾患に合併した黄色ブドウ球菌敗血症の臨床的検討—特にMRSA敗血症の増加について—。臨血 32: 115~120, 1990
- 23) 河合泰一, 上田孝典, 今村 信, 浦崎芳正, 岩崎博道, 津谷 寛, 中村 徹: 造血器腫瘍患者における methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 検出例の検討。Chemotherapy 41: 1098~1103, 1993
- 24) Mylotte J M, McDermott C, Spooner J A: Prospective study of 114 Consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 9: 891~907, 1987
- 25) Espersen F, Moller N F, Rosdahl V T, Jessen O, Faber V, Rosendal K: *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with hematological malignancies and/or agranulocytosis. *Acta Med Scand* 222: 465~470, 1987
- 26) Meunier-Carpentier F, Kiehn T E, Armstrong D: Fungemia in the immunocompromised host. *Am J Med* 71: 363~370, 1981
- 27) Gerson S L, Talbot, G H, Hurwitz S, Strom B L, Lusk E J, Cassileth P A: Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary Aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 100: 345~351, 1984
- 28) 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: 151~158, 1983
- 29) Young L S: Nosocomial infections in the immunocompromised adult. *Am J Med* 70: 398~404, 1981
- 30) Schimpff S C: Diagnosis of infection in patients with cancer. *Europ J Cancer* 11: 29~38, 1975
- 31) 吉岡 一, 藤田晃三, 坂田 宏, 岡 敏明, 俣山雅人: 免疫機能低下疾患児の敗血症と腸内菌叢—Colonisation resistanceの臨床的意義—。小児科 30: 811~816, 1989
- 32) 手島博文, 柴田弘俊, 正岡 徹, 吉永哲男: 白血病に合併する敗血症の原因菌と発症因子について。化学療法 5: 2091~2096, 1989
- 33) 佐々木安津子, 塚口真知子: 造血器疾患患者の死因について—特に敗血症と真菌感染について。現代医療 25: 3007~3011, 1993
- 34) Cortelezzi A, Radaelli F, Mozzana R, Cesana B M, Baldini L, Polli E E: Septicemia in hematologic malignancies: Statistical analysis of prognostic factors. *Haematologica* 70: 510~516, 1985
- 35) 金森平和, 他 (2施設および関連施設): 血液疾患に合併した敗血症の検討。臨血 30: 158~163, 1989
- 36) 舟田 久: 敗血症ショック。敗血症とその周辺疾患, p. 103~135, 新興医学出版社, 東京, 1986
- 37) Kreger B E, Craven D E, Carling P C, McCabe W R: Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 68: 344~355, 1980
- 38) Horn R, Wong B, Kiehn T E, Armstrong D: Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 7: 646~655, 1985
- 39) Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andrement A: Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 26: 429~432, 1988
- 40) Dato V M, Dajani A S: Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J* 9: 309~314, 1990
- 41) 平岡 諒, 正岡 徹: 真菌症の治療法/その2。臨科学 24: 541~544, 1988
- 42) 北原光男: 敗血症をDIC。Medicine 30: 50~52, 1993
- 43) 斎藤正典, 朝倉英策, 魚谷知佳, 定規裕司, 熊走一郎, 松田 保: 化学療法後の白血球数回復期におこる凝固亢進状態。臨血 29: 2068~2072, 1988
- 44) Miser J, Miser A W, Bleyer W A, Chard Jr R L: Septicemia in childhood malignancy. *Clin Pediatr* 20: 320~323, 1981
- 45) Dyess D L, Garrison R N, Fry D E: Candida sepsis. *Arch Surg* 120: 345~348, 1985
- 46) Bryan C S, Reynolds K L, Brenner E R: Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospital: the effects of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 5: 629~638, 1983

Sepsis in patients with hematological malignancies

—With special reference to the significance of surveillance culture and factors indicative of prognosis and risk for fatal sepsis—

Seishi Osabe

First Department of Internal Medicine, Kurume University School
of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka, 830, Japan

Both prompt initiation of chemotherapy with appropriate antimicrobial agents and augmentation of immunological host defense, in addition to nutritional improvement, have been accepted as favorable supportive countermeasures in managing septic patients with hematological malignancies. In the present study, we examined recent trends in the species of microorganism isolated and evaluated the usefulness of surveillance culture in the management of septic patients with hematological neoplasia. We also examined prognostic factors and risk factors for fatal sepsis. The study enrolled a total of 348 patients (15 to 90 years of age, median 55.5) who received anti-neoplastic agents from 1986 through 1992 in our institute, and a total of 660 of febrile episodes, which were considered to be definitely or highly suggestive of sepsis, were analyzed. The risk factors for fatal septic complication were determined by multivariate statistical analysis employing 187 patients who developed sepsis during or after anti-neoplastic chemotherapy. The rates of positive blood culture were high in the following six patient groups: patients with severe granulocytopenia and/or those who responded poorly to antineoplastic chemotherapy, those with indwelling central venous catheter and those with hypoalbuminemia, shock and DIC. The species of microorganisms isolated from the blood of septic patients consisted of aerobic gram-positive cocci (43.7%), gram-negative bacilli (38.7%), anaerobes (9.9%) and fungi (7.6%). The species of microorganism cultured from blood were in accordance with those detected by surveillance cultures; with the rates of agreement, 60.3% in throat swab culture, 56.0% in stool culture and 21.9% in urine culture. The number of cases in which the species of microorganism detected by blood culture agreed with those isolated from either of the three specimens used for surveillance culture was 253 among a total of 302 (83.8%). Among the cases with positive blood culture for *Pseudomonas aeruginosa*, the sum of rates of agreement with the results of surveillance cultures was highest, 55/57 (96.5%), followed by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 11/12 (91.7%), *Enterococcus faecalis* 28/31 (90.3%), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 13/15 (86.7%) and *Enterobacter cloacae* 13/15 (86.7%). Statistical analysis demonstrated clearly that six clinical conditions, i. e., septic shock, poor responsiveness to anti-neoplastic chemotherapy, hypoalbuminemia, indwelling central venous catheter, fungemia and DIC, were statistically significant as factors indicating high risk for fatal septic complication in patients with hematological malignancies ($P < 0.05$).