

## 就任講演

# 顆粒球減少患者の感染症とその対策

舟 田 久

富山医科薬科大学医学部医学科感染予防医学教室

### はじめに

顆粒球は感染防御の一端を担うので、この減少は感染助長に作用する。顆粒球減少は急性白血病や再生不良性貧血といった難治性血液疾患の病態であるだけでなく、癌化学療法や骨髄移植などの骨髄抑制を伴う治療にほぼ必発する。こうした治療は顆粒球減少に加えて皮膚粘膜バリアの破綻をもたらすので、易感染性が一層助長され、敗血症の頻度が高い。ここでは、顆粒球減少患者にとりわけ高頻度にみられる緑膿菌敗血症について、その現状と対策を述べる。

### 基礎疾患別にみた敗血症の頻度

血液内科で1972年から1986年までの15年間に経験した敗血症（総入院患者数1901名、総入院回数2388回、敗血症患者数211名、敗血症回数293回）の合併頻度は急性白血病で最も高く、入院1000回あたり478回であった。これは第2位を占めた悪性リンパ腫での頻度（208回）の2倍強であった。他方、こうした難治性血液疾患を除く一般内科疾患での頻度は入院1000回あたり11回であった。つまり、急性白血病では、一般内科疾患と比較して、敗血症の合併頻度が約45倍も高かった。

### 急性白血病に合併した敗血症の原因菌

第二・第三代セフェムとウレイドペニシリンが使用され始めた1982年を境に、前後の各10年間の比較で好気性グラム陰性桿菌が全体の81%（敗血症90回、106株中86株）から50%（敗血症196回、230株中114株）に減少し、顆粒球コロニー刺激因子（G-

CSF）の予防投与とカルバペネムの使用が増えた最近の3年間（1992年～1994年）は36%（敗血症43回、45株中16株）まで減少した。従来、3大原因菌の一角を占めた大腸菌とクレブシエラの頻度はそれぞれ1/3と1/4に減少した。しかし、緑膿菌は各時期の原因菌の首位ないし第2位を占め、その頻度（13%～17%）にはほとんど変化がなかった。一方、好気性グラム陽性球菌は過去20年間に9%（10株）から35%（80株）へ、さらに最近3年間は49%（22株）と上昇した。表皮ブドウ球菌と腸球菌は、それぞれ中心静脈カテーテルとセフェムの汎用と関連して著しい増加をみた。同様に、黄色ブドウ球菌も多少の増加を示したが、その主体はメチシリン感性株であった。

### 緑膿菌敗血症の現況と対策

#### 1) 基礎疾患

1991年までの過去20年間に、血液疾患患者84名に87回の緑膿菌敗血症が合併した。基礎疾患は造血器腫瘍にはほぼ限られ、症例の2/3が急性白血病であった。症例の80%は $100/\mu$ 1以下の高度の顆粒球減少を背景に発症した。

#### 2) 原発巣

緑膿菌敗血症の75%は消化管と呼吸器を侵入門戸として発症した。菌性感染症、肛門直腸感染症と肺炎が3大原発巣であった。

#### 3) 監視培養

症例の78%（68例）では、血液分離菌と同一の緑膿菌が敗血症の発症時、あるいは発症に先駆けて咽頭や便の監視培養から見出された。一方、入院時の監視培養では、7例（8%）に緑膿菌が検出されて

ただけであった。監視培養で緑膿菌が出現すると（入院時からの持続ないし入院後の獲得），発熱時に血液から分離される可能性がどの菌よりも高かった。

#### 4) 血液分離緑膿菌の血清群別

緑膿菌分離株（88株）は9つの血清群に分布したが，血清群A, B, E, Gの4つだけで全体の75%を占めた。5年毎の4期に分けて分離株の血清群を調べると，優勢な血清群は第一期の血清群Iから，血清群に特徴のない第二期を経て，第三期に血清群EとBが顕著となり，第四期には血清群GとAへ推移した。こうした成績は先の監視培養の成績と併せ，交差感染を示唆したが，各時期の血清群が広範な分布を示したことから，内因性感染の存在も無視しえなかった。

#### 5) “breakthrough” bacteremia

緑膿菌敗血症の90%は抗菌薬投与中に発症したが，抗緑膿菌活性の強いペニシリン（最大常用量の少なくとも2倍）とアミノ配糖体（少なくとも最大常用量）を十分量で併用した適正と考えられる治療にもかかわらず両者に感性の菌による敗血症が10例にみられた。これらは抗菌薬治療の限界を超えて発症した敗血症（“breakthrough” bacteremia, 前線突破型敗血症）の症例といえる。

#### 6) 予後

症例の予後は，発症後の生存期間から1週間以内の早期死亡例（47回，54%）と1週間以上の生存例（40回，46%）の2群に明確に分けることができる。死亡例の多くが発症後3日以内の死亡であることから，敗血症性ショック対策の重要性が示唆された。

#### 7) 抗菌薬治療の成績

単菌性敗血症66例について，その治療成績を検討すると，1週生存率は53%であった。しかし，原因菌に有効と判定された2～3薬が併用された場合，つまりβラクタム薬（ピペラシリン，セフトジジム，イミペネムなど）の1～2薬とアミノ配糖体薬（ゲンタマイシン，アミカシンなど）の併用の場合，1週生存が75%（36例中27例）にみられ，そうでない場合（有効な1薬のみ）の27%（30例中8例）と比

べて有意に高い成績であった。また，2薬併用の70%よりも3薬併用が82%と多少優れた治療成績を示した。それで，2薬をそれぞれの最大許容量で併用したにもかかわらず“breakthrough” bacteremiaを呈する症例には3薬併用も止むをえないかもしれない。

なお，有効薬の投与がなかったにもかかわらず，3例で1週生存がみられたが，ともに発症時の顆粒球数が $100/\mu\text{l}$ 以上で，このうちの1例では発症後に顆粒球数の増加もみられた。

#### 8) G-C S F 併用の治療効果

G-C S Fには，骨髓機能の回復を促進し，顆粒球減少期間を短縮する効果が知られている。それで，G-C S Fの併用効果が期待される。しかし，3年間に経験した24例の緑膿菌敗血症の治療成績をみると，G-C S F投与による1週生存の改善はなく（生存群13例中9例；死亡群11例中5例， $0.4 < p < 0.5$ ），敗血症性ショック（生存群13例中0例；死亡群11例中9例， $p < 0.001$ ）と適正抗菌薬治療（発症後36時間以内の有効薬による併用治療の開始：生存群13例中12例；死亡群11例中3例， $p < 0.01$ ）が予後を左右した要因であった。ショックは適正治療によって減少したが（ショック群9例中1例；非ショック群15例中14例， $p < 0.001$ ），G-C S F投与による減少はなかった（ショック群9例中4例；非ショック群15例中10例， $0.4 < p < 0.5$ ）。こうしたG-C S F治療成績は，敗血症症例の多くが寛解導入療法の終了直後の骨髓無形成期に発症したことから，G-C S Fによる顆粒球数の迅速な回復を期待できなかったことによると考えられた。

このように，顆粒球減少患者の緑膿菌敗血症では，監視培養を参考にした経験的抗菌薬治療の早期開始がショックを予防し，ひいては予後の改善をもたらすことになるといえる。

#### 9) 感染予防対策

##### (1) 病室内の保菌者分布からみた予防策

緑膿菌の血液分離株の血清群の推移が病棟内交差感染を示唆したことから，病棟の医師や看護婦の協力をえて，不意打ち的に手指培養を施行したが（20名に3回実施），緑膿菌を含むグラム陰性桿菌の検出はなかった。それで，各6床病室のベッ

ド配置からみた緑膿菌保菌者の分布状況を80日間にわたって調査した(40床病棟)。その結果、同一血清群の緑膿菌が、向かい合うベッドよりも隣合うベッドの患者で保菌されている傾向にあった(隣合うベッド間での同一血清群の保菌:5組, 向かい合うベッド間での同一血清群の保菌:1組)。

6床病室(625cm×610cm)のベッド間隔を調べてみると、隣合うベッド間距離は30cmと75cmであった。一方、向かい合うベッド間距離は2mであった。このことは、患者間の菌伝播の防止に必要な技術的隔離のためにベッド間距離を少なくとも2mに保つ必要があることを意味する。まん中のベッド(ベッド幅1m)を除くと、隣合うベッド間距離は205cmとなるので、感染予防からは従来の6床病室は4床病室に変更すべきことになる。

### (2) 病棟内の菌分布からみた予防策

血液分離株に優勢な血清群をみたことは汚染源の存在を示唆する。緑膿菌はヒトの常在菌というよりも湿潤な環境の菌であり、抗菌薬投与を契機に菌叢内に獲得される。調査の結果、病棟洗面所の流しの排水口とシャワーヘッドから血液分離株と同じ血清群に属する緑膿菌を多数分離した。最近、手洗いはねかしやエアゾルを介した菌獲得の経路の重要性が明らかにされた。それで、エアゾルとはねかしの発生の防止にそれぞれ排水管の太い管への交換と流し台の手前高位の傾斜に改造しただけでなく、sink trapの溜り水での菌増殖を防止するために流し台の上流側から夜間も水道水を緩徐に流し続けることにした。また、乾燥によるグラム陰性桿菌の減菌効果を期待して、2個

のシャワーヘッドを2週間毎に交換した。その後1年間にわたる追跡調査で流しの排水口の培養から緑膿菌はほとんど検出されず、シャワーヘッドからは、持続的とはいえ、数集落だけの分離になった。これとともに、洗面所由来の緑膿菌による敗血症はみられなくなった。

### おわりに

難治性血液疾患、特に急性白血病の患者を中心に、顆粒球減少例の緑膿菌感染症の現状と対策について述べた。現在、顆粒球減少例の感染予防は、対費用効果から抗菌薬の予防投与が主流となっている。しかし、その予防効果は耐性菌の選択によりいつまでも持続するとは限らない。顆粒球減少患者の感染予防は顆粒球減少の軽減と短縮、究極的には基礎疾患の寛解である。現在、G-CSFが主役を演じているが、今後は効果の増強を期待して他のサイトカインとの併用も検討する必要がある。癌化学療法後の造血幹細胞移植や造血幹細胞への薬物耐性遺伝子の挿入も試みる価値がある。また、持続的顆粒球減少患者の重症感染症の治療には、G-CSF投与したドナーからの顆粒球輸血の試みも考慮する必要がある。他方、早期診断と治療が現在も感染症対策の基本である。この意味で、監視培養を参考にした分子生物学的技術による迅速診断法の開発も急がねばならない。

なお、講演では、深在性真菌症、骨髄移植のための無菌室治療にも言及したが、本稿では割愛した。