

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	更科岳大
<p>学位論文題目</p> <p>Risk factor analysis of bloodstream infection in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation (小児造血細胞移植患者における血流感染症のリスク因子解析に関する研究)</p> <p>共著者名</p> <p>吉田真 井口晶裕 鳥海尚久 大久保仁史 鈴木大介 佐野弘純 小林良二</p> <p>Journal of Pediatric Hematology/Oncology Volume 35, Number 1, p.76-80, 2013</p> <p>研究目的</p> <p>造血細胞移植時の小児患者における血流感染発症のリスク因子と死亡率について明らかにするために、日本の複数の施設での臨床的特徴やリスク因子について解析した。</p> <p>材料・方法</p> <p>1989年から2007年までに旭川医科大学小児科、北海道大学小児科、札幌北楡病院小児科で施行された造血細胞移植患者について後方視的に検討した。解析対象の277名の疾患の内訳は、血液悪性腫瘍が169名(61%)、固形腫瘍が50名(18%)、非悪性疾患が58名(21%)であった。移植時の感染予防の支持療法は共通の方法で行った。また、移植時には全例に中心静脈カテーテルを留置し、生着後に抜去した。</p> <p>血流感染は血液培養で陽性となったものと定義した。ただし、皮膚常在菌については、少なくとも2回続けて陽性であった場合に陽性と判定した。血液培養は、発熱に加え悪寒や低血圧、頻脈、呼吸状態の悪化などの感染症状出現時に採取した。発熱は、腋下体温測定で37.5℃以上を1時間以上の間隔で2回認めるとき、もしくは、一度でも38℃以上を認めた場合と定義した。前処置開始から移植後100日までの血流感染について解析した。生着は好中球<math>&gt;500/\mu\text{l}</math>が3日連続で認められた場合とした。</p> <p>血流感染を認めた患者と認めなかった患者について、Mann-Whitney U testや<math>\chi^2</math>乗検定で解析した。全生存率はカプランマイヤー生存曲線で表し、log rank testで解析した。単変量解析で差が出た場合、ステップワイズ法で多変量解析を行った。</p>			

## 成 績

解析期間において277例の造血細胞移植のうち24例(8.7%)に血流感染を認めた。以下、発症群の患者については、発症日の中央値は移植後20日で、14例が悪性疾患、8例が再生不良性貧血(AA)、2例がWiskott-Aldrich syndrome(WAS)の患者であった。移植ソースの内訳は、血縁ドナーが12例、非血縁ドナーが8例、自家移植が4例であった。血流感染の24例中、血流感染関連死亡が4例で、他の合併症での死亡が4例であった。16例は生着前に発症したが、8例は生着後に発症していた。全生存率は血流感染発症群58.3%、血流感染非発症群59.2%で有意差を認めなかった。(P=0.471)

単変量解析では、血流感染発症のリスクは非悪性疾患に対する移植で有意に高かった(P=0.016)。また、ATGを用いた前処置(P=0.035)やエトポシド未使用の前処置(P=0.032)では発症リスクが有意に高かった。患者の性別や年齢、移植ソース、移植を施行された年代、ドナーや移植片対宿主病(GVHD)予防、グレードII以上の急性GVHD等と血流感染発症とに関連を認めなかった。

多変量解析においても、血流感染発症のリスクは非悪性疾患に対する移植で有意差を認めた(P=0.012)が、前処置関連のリスク因子は認められなかった。

## 考 案

我々の解析では、血流感染発症率が以前の報告<sup>1,2</sup>に比べて低かった。その理由として、移植患者は、移植前の治療期間においても入院管理がされており、そのため感染症リスクが低減された可能性がある。

多変量解析で非悪性疾患(AA+WAS)が、単変量解析で抗胸腺細胞グロブリン(ATG)の使用とエトポシド未使用の前処置が新たなリスク因子として認められた。AAは、造血不全を特徴とする疾患で、好中球減少を伴う重症・最重症の患者が移植適応となるため、感染リスクが高いと考えられる。また、WASは湿疹、血小板減少、免疫不全を三主徴とするX連鎖性劣性遺伝疾患で、多岐にわたる免疫機構の異常により、同様に感染症の発症リスクが高いと考えられる。そのため、造血細胞移植時に血流感染を発症したと推察される。ATGは、非悪性疾患の前処置に用いられることが多く、エトポシドは非悪性疾患では用いられない傾向にあるために単変量解析でのみ有意差を認めた可能性がある。

全生存率においては、血流感染の有無で有意差は見られなかった。これまでの報告<sup>3</sup>では、移植後の血流感染の発症は死亡率の増加と有意に関連があるとされている。この違いが生じた理由は、疾患背景が異なる点があげられる。我々の解析では、血流感染なし群では悪性疾患の占める割合(なし群 81% vs あり群 58%)が多いため、感染非関連の原疾患による死亡が多くなるためと思われた。

## 結 論

多施設における小児造血細胞移植患者の血流感染のリスク因子として、免疫不全を合併する非悪性疾患、ATGを用いた前処置、エトポシド未使用の前処置を新たに同定した。これらの因子をもつ小児移植患者においては、移植時の感染予防対策についてさらなる検討を加える必要がある。




#### 引 用 文 献

1. Romano V, Castagnola E, Dallorso S, et al. BSIs can develop late(after day100)and/or in the absence of neutropenia in children receiving allogeneic bone marrow transplantation.  
*Bone Marrow Transplant.* 1999;23:271-275
2. Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, et al. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis.  
*Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:162-169.
3. Poutsiaika DD, Price LL, Ucuzian A, et al. BSI after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality.  
*Bone Marrow Transplant.* 2007;40:63-70.

#### 参 考 論 文

1. 題目 当院の小児がん経験者における造血幹細胞移植後の晩期合併症についての検討  
共著者 鳥海尚久ほか7名と共著  
平成23年度北海道小児保健研究会会誌 p38-42, 2011
2. Toriumi N, Kobayashi R, Sarashina T, et al. Risk factors for Human Herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients.  
*J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Aug 7. [Epub ahead of print]

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	更科 岳大
<p>審査委員長 千石 一雄 </p> <p>審査委員 大崎 能伸 </p> <p>審査委員 東 寛 </p>			
学 位 論 文 題 目			
<p>Risk factor analysis of bloodstream infection in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation (小児造血細胞移植患者における血流感染症のリスク因子解析に関する研究)</p>			
<p>造血細胞移植は血液疾患、悪性疾患、免疫不全患者に対する有効な治療法ではあるが、移植後の血流感染の発症が予後を大きく左右する因子となる。これまで成人における血流感染症の発症頻度やリスク因子に関する報告は認められるが、本邦における小児患者の発症頻度やリスク因子に関しては明らかにされていない。</p>			

本研究は日本の複数の施設を対象として造血細胞移植時の小児患者における血流感染発症頻度、臨床的特徴、リスク因子、予後を明らかにすることを目的として解析したものである。

旭川医科大学、北海道大学、札幌北楡病院小児科で施行された造血細胞移植患者277名を対象に移植後血液培養で陽性を示したものを血流感染と定義し解析した。277例中悪性疾患14例(6.3%:14/219)、非悪性疾患10例(17.2%:10/58)、全体では24例(8.7%)に血流感染が認められた。血流感染発症24例中血流感染関連死亡は4例、他の合併症での死亡が4例であり、全生存率は血流感染発症群(58.3%)、非発症群(59.2%)で差は認められなかった。

血流感染発症リスク因子に関しては単変量解析で非悪性疾患に対する移植、ATG前処置、エトポシド未使用の前処置が発症リスクを高める因子として抽出されたが、多変量解析では非悪性疾患に対する移植のみ有意差を示す結果が得られた。

本研究は、本邦小児患者における造血細胞移植後の血流感染発症頻度、予後、ならびに血流感染発症リスク因子を多数例での解析から同定したもので、今後小児患者における造血細胞移植時の感染予防対策に重要な示唆を与える知見であり、臨床的価値は極めて高いと判断される。

また、諮問審査においても適切かつ論理的な回答が得られ、提出者は十分な学問的知識を有することが示された。

以上の審査結果から、本審査委員会は、本論文が学位論文としてふさわしい内容であると判断する。