

博士論文（要約）

Risk factor analysis of bloodstream infection in  
pediatric patients  
after hematopoietic stem cell transplantation

更科 岳大

（吉田真 井口晶裕 大久保仁史 鳥海尚久  
鈴木大介 佐野弘純 小林良二 ）

## 背景と目的

造血細胞移植により、血液悪性疾患、固形腫瘍、免疫不全などの児の予後が改善されるようになった。血流感染は、移植時によく経験する重篤な合併症の一つだが、小児においてはまだ十分に研究されていない。

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、道内の3つの施設での臨床的特徴やリスク因子について解析した。

## 材料・方法

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277名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。平均年齢は8歳で、男児が多かった。8割以上が同種移植であった。移植時の感染予防の支持療法は、次の通りで、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の予防投与や免疫グロブリン投与をそれぞれ生着が確認できるまで行った。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。

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、腋体温測定で37.5℃以上を1時間以上の間隔で2回認めたとき、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。

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 $\chi^2$ 乗検定で解析した。全生存率は Kaplan-Meier 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。

## 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。我々の解析では、血流感染発症率が以前の報告<sup>1,2</sup>に比べて低い値となった。その理由として、日本では移植患者は、移植前の治療期間においても入院管理がされており、更に移植後、清潔環境での入院管理が他の国に比べて長いことが想像される。このため、感染症リスクが低減された可能性がある。

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。

血流感染の検出菌種を示す。グラム陽性球菌が全体の70%程度を占めており、表皮ブドウ球菌と $\alpha$ ストレプトコッカス、黄色ブドウ球菌が多くみられた。腸内細菌であるグラム陰性桿菌は少なく、これはこれまでの報告と同様の傾向であった。1例のみアスペルギルスが検出されていた。

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。これらの結果について考察すると、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。抗胸腺サイモグロブリンは、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と推察された。

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) 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. Poutsiaka 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.