<原 著>

高齢者白血病における併発感染症の検討

金子 晴生 志越 顕 新井 望
阿部 良和 山内 幹雄 白井 達男

<要 約> 白血病における重篤な合併症である感染症を高齢者白血病について調べた。高齢者白血病は病態を定型と非定型に分けて検討を行なった。

対象は昭和51年から昭和62年6月までの過去12年半の60歳以上の高齢者白血病45症例である。病型分類は診断時の骨髓所見から定型22例、非定型23例(hypoplastic 10例、low percentage 13例)である。

45症例の経過中における感染症は延102回であった。このうち定型例が48回、hypoplastic 31回、low percentage 23回であった。感染症の種類は病型とは関係なく呼吸器感染症が多く認められた。抗菌薬投与前に調べた分離菌の種類は、クレブシェラ、緑膿菌、大腸菌、ブドウ球菌、真菌の順でグラム陰性菌が多くを占めた。複数菌による感染は30回あり定型例が14回、hypoplastic 10回、low percentage 6回で、菌の組み合わせはグラム陰性菌同士が40%、グラム陰性菌とグラム陽性菌30%、グラム陰性菌と真菌が20%の順であった。

死亡37例中の死因は出血15例、感染13例であった。感染死は定型例が8例と多く認められた。

高齢者白血病の感染症に対する治療は宿主の要因から抗菌薬や抗真菌薬の十分な支持療法が行なわれにくく、加齢による免疫能低下があり治療効果は悪く重症化した。特に抗白血病剤多剤併用療法の際にその傾向がみられた。高齢者白血病の併発感染症に対する治療が予防に対する対応の検討がさらに望まれる。

Key words : 高齢者白血病, 定型および非定型白血病, 感染症

結 言

近年高齢者白血病の増加がみられている。高齢者白血病は定型的な病態をとらない非定型例が多く、また加齢による要因が加わり多様であり、その予後は不良である。この事をふまえ高齢者白血病を定型と非定型に分けて、白血病の重篤な合併症である感染症について検討した。

対象症例

対象は昭和51年より昭和63年6月までの12年半における当教室に入院した60歳以上の高齢者白血病45症例である。この高齢者白血病の割合は全急性白血病213例中の21.1%であった。

われわれは今回急性白血病の病態分類を診断時の骨髓所見から判定した。分類方法は骨髓のblastが25%

以上で骨髓低形成である症例をhypoplastic型(以下HPと略す)、blastが5%以上25%未満で骨髓が低いし正形成であるものをlow percentage型(以下LPと略す)の非定型例とし、それ以外をtypical型(以下Typ.と略す)と定義し分類した。この結果Typ. 22例、HP 10例、LP 13例となり、HPとLPを合わせた非定型例が過半数を占めた。年齢別では60歳代26例、70歳代15例、80歳代4例であった。最高年齢は87歳で平均69.4歳である(表1)。男女別では男性30例女性15例で男性が多かった。

これら症型別における治療は、Typ. 23例中副腎皮質ステロイド単独1例、Ara C少量療法1例で他21例は抗白血病剤3剤以上の多剤併用であった。HP例は、副腎皮質ステロイド単独2例、OK-432による免疫療法1例、多剤併用療法7例である。LPの13例は、副腎皮質ステロイド治療3例、Ara C少量療法1例、多剤併用療法1例、輸血による対症療法8例である。以上の病型別における併発感染症について検討した。

併発感染症の定義としては、38℃以上の発熱が24時間以上持続した症例で、臨床症状、胸部X線、尿検査、

H. Kaneko, K. Shikoshi, N. Arai, Y. Abe, M. Yamauchi, T. Shirai : 東邦大学医学部第一内科学教室

受付日, 1989. 1. 19 : 採用日, 1989. 4. 5.

表1 対象症例
—病型と年齢分布—

年齢 \ 病型	typical	hypoplastic*	low percentage**	計
60歳代	13	7	6	26
70歳代	6	3	6	15
80歳代	3	0	1	4
計	22	10	13	45

*骨髓 Blast ≥25%骨髓低形成
**骨髓 Blast 5 % ≤ ~ <25%骨髓低～正形成

CRP，赤沈，動静脈・喀痰・咽頭・尿・化膿巣の細菌学的検索等から，発熱の原因が明らかに原疾患に起因するものと異なる場合とした。敗血症疑いとしたものは炎症反応が強陽性で，弛張熱が持続しているが菌の検出がみられない場合である。

成 績

1. 感染症の種類と回数
病型別における感染症の種類と回数を調べた。重複した感染症も一緒にしてあるが，延感染回数は102回で

あった。呼吸器感染症は大部分が肺炎である。Typ. 例では48回の感染が認められた。このうち呼吸器感染が29回と多数を占めた。LP 例は31回の感染で，呼吸器感染13回，尿路感染10回であり，尿路感染症が多くみられた。HP 例は23回の感染症中呼吸器感染と敗血症が各10回ずつで敗血症の割合が高かった。その他の感染症は病型別合計は9回で，このうち肛門周囲膿瘍4回，蜂窩織炎2回，胆のう炎，為膜性腸炎，带状疱疹各1

図1 感染症の種類

表2 分離材料と分離菌

分離材料		喀痰	咽頭	尿	動静脈	化膿巣	計
グラム 陰性菌	Klebsiella spp.	18	3	7		1	29
	P. aeruginosa	12	4	1			17
	E. coli	2	1	11	2		16
	Enterobacter spp.	5	2	1	1		9
	Citrobacter spp.	3		1			4
	Serratia spp.	2				1	3
	M. morganii	1		1		1	3
	Acinetobacter spp.	1					1
	G (-) bacilli	4					4
小 計		48	10	22	3	3	86 (68.3%)
グラム 陽性菌	S. aureus	6	5	1	1	2	15
	E. faecalis	2	2	2		2	8
	Enterococcus spp.	2	2				4
	Streptococcus spp.	1					1
小 計		11	9	3	1	4	28 (22.2%)
Fungi	Candida spp.	8	1	2			11
	Asperugillus spp.	1					1
小 計		9	1	2			12 (9.5%)
合 計		68	20	26	4	7	126

(複数菌感染をを含む)

図2 複数菌感染の病型頻度と分離菌

回であった(図1)。

2. 分離菌

分離材料と分離菌を表2にまとめた。喀痰、咽頭、化膿巣の分離菌は1標準白金環当たりの培養でコロニー数が200以上の場合を陽性とし常在菌は除いた。便培養は下痢が続いた1例で clostridium difficile が分離された以外は特に問題がなかったため除いた。

喀痰では Klebsiella spp., P. aeruginosa spp. が大部分を占めたが、次いで S. aureus が認められた。また Candida spp., Aspergillus spp. の真菌も9回あった。動静脈からの分離菌は E. coli 2回, Enterobacter spp. 1回, S. aureus 1回の計4回であった。分離菌の特徴はグラム陰性桿菌が68.3%で大多数を占め、次いでグラム陽性球菌22.2%, 真菌9.5%であった。

3. 複数菌感染

分離材料から2種類以上の複数菌による感染30例について調べた(図2)。病型別による割合は Typ. 例が14回(46.7%)と最も多く、次いで HP 例10回, LP 例6回であった。複数菌の分離材料は喀痰18回, 尿5回, 咽頭5回, 化膿巣2回であった。菌の組み合わせはグラム陰性菌同士が40%, グラム陰性菌とグラム陽性菌30%, グラム陰性菌と真菌が20%, グラム陽性菌同士6.7%, グラム陽性菌と真菌の組み合わせが3.2%であった。

4. 顆粒球数と感染症

末梢顆粒球数と感染症の関係について、顆粒球数500/cmm以下, 500~1,000/cmm, 1,000/cmm以上の3つに分けて感染症の種類を調べた。500/cmm以下の感染症は43回(42.2%)で、このうち敗血症が16回と多くみられた。これに対し1,000/cmm以上では感染症25回(24.5%)あり、うち尿路感染症が11回認めたが、

図3 末梢顆粒球数と感染症の種類

図4 感染治療

敗血症はみられなかった。呼吸器感染症は顆粒球数にかかわらず、500/cmm以下で43回の感染症中22回、500~1,000/cmm 34回中17回、1,000/cmm以上25回中13回と高い頻度でみられた(図3)。

5. 感染症治療

高齢者白血病の感染症に対する抗菌薬治療ならびに

図5 高齢者白血病死因

抗菌薬と γ -globulin 製剤および顆粒球輸血の併用状況について調べた(図4)。抗菌薬の使用は Typ. 例では128回中2剤併用が59回(46.1%)、3剤併用26回(20.3%)であった。HP 例では58回中2剤併用が37回(63.8%)で最も多く、3剤併用は8回(13.8%)であった。LP 例は40回中抗菌薬単独使用が40回中22回(55.0%)と多くみられた。抗菌薬と γ -globulin 製剤および顆粒球輸血の併用の割合は、定型と非定型白血病で明らかな差はなかった。 γ -globulin 製剤併用は合計で19.0%、顆粒球輸血併用5.5%の割合で行なわれた。

6. 死因

死亡37症例の主な死因について検討した(図5)。出血死は Typ. 7例、HP 4例、LP 4例の計15例(40.5%)であった。これに対し感染死は Typ. 8例、HP 3例、LP 2例の計13例(35.1%)であった。感染死は Typ. 例に多くみられた。感染死13例中12例は肺炎で1例は敗血症であった。ここの13例中 disseminated intravascular coagulation (DIC) 併発は4例(30.8%)であった。

考 案

高齢者白血病はかならずしも定型的な病態をとまわらない非定型的な症例が多い¹⁾。非定型的な白血病の概念はさまざまに変遷があるが、大きく臨床経過と血液所見からの2つの面から論じられている。一つは急性白血病の細胞所見は有するが経過が緩慢な smoldering leukemia²⁾と血液所見から Dameshek ら³⁾が提唱した骨髄が hypoplastic な HP と骨髄の cellularity は問わないが骨髄の blast が 5~10%の LP である。HP を高橋ら⁴⁾は骨髄低形成のほか骨髄で骨髄芽球 20%以上、または骨髄芽球+前骨髄球が40%以上、Auer 小体陽性のうちいずれかあるいは1つを満足す

るものと定義している。最近 French-American-British (FAB) グループの分類で、定型的急性白血病に対し myeloplastic syndrome (MDS) の概念が導入されている⁵⁾。MDS は骨髄が正ないし過形成で全骨髄有核細胞数のうち赤芽球が50%以下で blast が30%未満の場合と赤芽球が50%以上で blast が赤芽球を除いた骨髄細胞の30%未満である場合に診断される。

急性白血病の治療を行なう上では、骨髄の cellularity と blast の割合が問題となる。われわれの45症例で blast が25%以上の症例は32例で、このうち27例が抗白血病剤多剤併用療法が行なわれ、blast 25%未満の13例では1例しか多剤併用療法がなされていない。このため今回われわれは blast の割合を25%で区切り、骨髄の cellularity を考慮し HP と LP に分けて非定型とし、これ以外を Typ. 例とした。以上今回の基準に基づいて、Typ., HP, LP に分類し、それぞれの併発感染症について比較検討を行なった。

45症例の感染症の回数は延102回であり、病型別平均回数は HP が3.10回、Typ. 2.18回、LP 1.75回と HP 例で感染頻度が高い事が認められた。感染症の種類では呼吸器感染症が病型と関係なくみられた。呼吸器感染症が多い事は、顆粒球数と感染症との関係を調べた場合でも顆粒球数とは関係なく多く、高齢者白血病では加齢による肺機能および肺における免疫能の低下が関与している可能性が考えられた。

分離菌は急性白血病ではグラム陰性菌が多い事はすでに多く報告⁶⁾されている。われわれの高齢者白血病でも同様の結果であったが、最近ではブドウ球菌、真菌の増加がみられ対応の必要性が考えられた。森内ら⁷⁾も剖検での検索で、工藤ら⁸⁾は臨床的な細菌学的検討からブドウ球菌と真菌の増加は注目すべきと指摘している。

複数菌による感染は102回の感染中30回(29.4%)で高率に認められた。複数菌感染は抗白血病剤多剤併用療法を行なっている Typ. 例に多く、菌の組合わせではグラム陰性菌同士、次いでグラム陰性菌と陽性菌、グラム陰性菌と真菌の順であった。山本ら⁹⁾は高齢者白血病では31%の複数菌感染があったと報告し、グラム陰性菌と陽性菌の組合わせが多かったとしている。

死亡37例中感染死は13例(37.8%)であり、このうち Typ. が8例を占めた。病型別死因は Typ. 例では感染死44.4%、出血死38.9%であった。HP 例では感染30%、出血40%が死因で、LP 例では感染22.2%、出血44.4%であった。非定型例は出血死が多い事が認めら

れた。勝沼ら¹⁰⁾も高齢者白血病の予後について定型例で感染死が多いのに対し、非定型例で出血性素因が強い事を述べている。中山ら¹¹⁾は感染死の割合は若年者に比し少なく、これは多剤併用寛解導入療法が行なわれにくいためであるとしている。非定型での検討は高岡ら¹²⁾は HP において出血30%、感染30%とはほぼ同じ割合であったとしている。

感染と出血について山本ら⁹⁾は高齢者白血病の感染症による DIC は21回中17回あり、DIC の出現率が高いと言っている。われわれの37例中 DIC は14例あり、このうち感染症と関係した症例は4例で、いずれも Typ. 例であった。

高齢者白血病では加齢による要因、すなわち骨髄機能の低下¹³⁾、リンパ球¹⁴⁾、白血球機能¹⁴⁾¹⁵⁾の低下などがあり、さらに感染症治療¹⁶⁾に際しては肝や腎の機能の低下があることから、アミノ配糖体抗菌薬や抗真菌薬の使用方法がむずかしく、また心肺機能から十分な補液や輸血などが行なわれにくい。これらをふまえて高齢者白血病での併発感染症に対する治療については今後多施設での検討をふまえて評価する必要があると考えられた。

結 語

- 1) 感染症併発は Typ. 例、HP 例に多くみられた。
 - 2) 感染症の種類は病型、顆粒球数にかかわらず呼吸器感染症が多かった。
 - 3) 分離菌はグラム陰性菌が大部分であったが、ブドウ球菌、真菌の増加がみられた。
 - 4) 複数菌感染は延102回の感染中30回 (29.4%) にみられた。複数菌感染は Typ. 例に多かった。
 - 5) 死亡37例中感染死は13例 (35.1%) であった。感染死13例中 DIC は4例 (30.8%) に認められた。
- 本論文要旨は第30回日本老年医学会総会で発表した。

文 献

- 1) 勝沼英字, 仙場敬三, 宮本任則, 桜井博文, 新 弘一, 田村彰彦, 清水伸哉: 高齢者白血病の病態と治療. 医学のあゆみ 128 : 1101—1106, 1984.
- 2) Rheingold JJ, Kaufman R, Anderson E: Smouldering acute leukemia. New Engl J Med 268 : 813—815, 1963.
- 3) Dameshek W, Gunz F: Leukemia 2nd Ed, New York, Grune and Satton, 1964.
- 4) 高橋 功, 厚井文一: 非定型的白血病, 概念とその臨床像の特異性. 臨床血液 22 : 757—765, 1981.
- 5) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. Br J Haemat 51 : 189—199, 1982.
- 6) 川戸正文: 急性白血病の感染症の実態とその特殊性. 臨床血液 15 : 359—366, 1974.
- 7) 森内幸美, 上平 憲, 山口恵三, 笠川一平, 中村秀男, 重橋 享, 野中博章, 縦田三郎, 陣内逸郎, 西野住二, 雨森龍彦, 草野みゆき, 栗山一孝, 親川幸信, 田川真須子, 池田修一, 朝長 優, 貞森直樹, 朝長万佐男, 木下研一郎, 市丸道人: 剖検時細菌検査からみた造血器腫瘍における感染症の起炎菌の推移—特に真菌とグラム陽性菌の増加傾向について—. 臨床血液 27 : 2085—2093, 1986.
- 8) 工藤和治, 吉田廣作, 三浦 亮: 最近10年間にける急性白血病に合併した感染症の細菌学的, 臨床的検討. 臨床血液 29 : 507—512, 1988.
- 9) 山本律子, 倉田寛一, 池淵研二, 三輪哲義, 村井善郎, 森 真由美: 高齢者白血病における感染症の解析. 臨床血液 27 : 321—326, 1986.
- 10) 勝沼英字, 海老原隆郎, 今井敏治, 小山 徹, 清川道夫, 石垣吉春: 高齢者白血病(急性骨髓性)の治療と予後について. 臨床血液 19 : 467—477, 1978.
- 11) 中山 仁, 日野理彦, 福井谷祐一, 川戸正文, 与那原良夫, 伊藤宗元: 高齢者急性白血病の検討. 臨床血液 20 : 33, 1979.
- 12) 高岡和子, 足立富郎, 内田耕三郎, 原 雅道, 藤原寛太, 渡辺清一郎, 重歳 誠, 頼 敏裕, 厚井文一, 中西紀男, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田浩: 老年者白血病に関する研究. 第1報. Hypoplastic leukemia の臨床的検討. 日老医誌 19 : 8—14, 1982.
- 13) 平木 潔: 老年者の骨髄造血機能の特長について. 日老医誌 8 : 47—52, 1971.
- 14) 松本慶蔵, 坂本 翊, 鈴木 寛, 永武 毅, 広瀬英彦, 貝田繁雄: 高齢者における免疫不全. 化学療法の領域 14 : 264—268, 1988.
- 15) 加藤雅子, 白井達男, 高橋信夫, 山内幹雄, 山口了三, 木谷信行: 高齢者における好中球機能. 臨床血液 24 : 1473—1478, 1983.
- 16) 天木一太, 澤田海彦, 武尾 宏: 白血病・リンパ腫と感染症. Geriat Med 21 : 1979—1985, 1983.

Abstract

Study of Infective Complications in Elderly Patients with Leukemia

Haruo Kaneko, Ken Shikoshi, Nozomi Arai, Yoshikazu Abe,
Mikio Yamauchi and Tatsuo Shirai

Elderly patients (more than 60 years old, n=45) with leukemia who presented from 1976 to June 1987 were studied. Twenty-two were classified as the typical type and 23 were the atypical type (hypoplastic n=10, low percentage n=13) from the bone marrow findings at the time of diagnosis. among these 45 patients 102 infections, 48 of which occurred in patients with typical type leukemia, 31 infections occurred in hypoplastic leukemia and 23 in low percentage leukemia. Respiratory infections were the most common, regardless of the type of

leukemia. The following pathogens, the majority of them were gram negative bacteria, were isolated before the administration of antimicrobial agents. Thirty infections were caused by multiple pathogens (typical 14, hypoplastic 10, low percentage 6). Of those 40% were caused by gram negative pathogens, 30% were due to both gram negative and positive pathogens. The causes of death in 37 patients included bleeding (n=15) and infections (n=13). Typical leukemia (n=8) was the most common among patients who died of infection.

key words: *leukemia in aged patients, typical and atypical leukemia, infection*
(Jpn J Geriat 26: 469—474, 1989)

First Department of Internal Medicine, Toho University,
School of Medicine