

京都大学	博士 (医学)	氏名	杉浦至郎
------	---------	----	------

論文題目	Asymptomatic C-reactive protein elevation in neutropenic children (好中球減少中の小児における無症候性 CRP 上昇)
------	---

(論文内容の要旨)

【背景】
化学療法による好中球減少症の小児では、無症候性の血清中 CRP (C-Reactive Protein) 上昇が認められた後に発熱性好中球減少症 (FN: febrile neutropenia) を発症することがしばしば認められ、このような無症候性の CRP 上昇が認められた時に広域抗生剤を投与すると、その後 FN 発症が少ないことを日常診療で経験している。本研究の目的は無症候性の CRP 値の上昇がその後の FN 発症と関連していることを示し、無症候性の CRP 値上昇が認められた状況における広域抗生剤の FN 発症予防効果を検討することである。

【方法】
2006 年 9 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の 5 年間に豊橋市民病院小児科に入院し小児白血病研究会の提唱する標準的な治療を行った急性白血病の小児 22 名 (急性リンパ性白血病 20 名, 急性骨髄性白血病 2 名) を対象とし、診療録を後方視的に調査した。
週 2 回以上測定されている高感度 CRP 測定において、発熱等の感染症状を認めず CRP 値が前回の採血と比べ 0.05mg/dL 以上上昇したエピソードを CEAN (CRP Elevation Afebrile patient with Neutropenia) とし、FN 発症前に CEAN が認められる割合を評価した。また CEAN が認められた時に広域抗生剤を予防的に使用した場合 (prophylactic episode) と、使用しなかった場合 (non-prophylactic episode) で CEAN 検出から 48 時間以内の FN 発症割合を比較した。また FN 発症には好中球数や粘膜症状等の測定されている因子、児の健康状態等の測定されていない因子が影響していると考えられる為、個人を 1 つのクラスターとした Multilevel Regression Model を用いた多変量解析を行い広域抗生剤投与と FN 発症との関連を評価した。
広域抗生剤予防投与による有害事象を評価する為に Prophylactic episodes と FN 発症後に広域抗生剤による標準的治療を行ったエピソードに関して抗生剤投与期間等を比較した。
本研究は京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認後に実施された。

【結果】
対象に認められた 36 回中 20 回 (55.6%) の FN で発症前に CEAN が認められていた。採血が FN 発症前 24 時間以内に行われた症例に限定すると 16/23 (69.6%) で CEAN が認められていた。
対象期間内に合計で 95 の CEAN エピソードが認められ、その内 30 エピソードは prophylactic episode、65 エピソードは non-prophylactic episode であった。non-prophylactic episode では prophylactic episode と比較して CRP の上昇幅が大きく、好中球数が少なかった (いずれも $p < 0.001$)。2/30 (6.7%) の prophylactic episode、20/65 (30.8%) の non-prophylactic episode で 48 時間以内に FN 発症が認められた ($p = 0.01$)。3/65 (4.6%) の non-prophylactic episodes で 48 時間以内に菌血症が認められたが prophylactic episode では認められなかった ($p = 0.24$)。Multilevel Regression Model を用いた多変量解析では「広域抗生剤投与」は独立して FN 発症が少ないことと関連していた ($P = 0.002$)。
抗生剤の総投与期間、抗生剤治療失敗を示唆する抗生剤変更の回数は prophylactic episode と FN 発症後の抗生剤使用でほぼ同等であった。耐性菌による菌血症は Prophylactic episodes で 1 回認められたが FN 発症後の抗生剤使用では認められなかった。

【結論】
好中球減少時、その後の FN 発症リスクは無症候性 CRP 上昇例で高く、無症候性 CRP 上昇時、広域抗生剤投与例では低い傾向がみられた。このことから広域抗生剤投与は FN の発症を予防できる可能性があると考えられる。好中球減少状態の小児に無症候性の CRP 上昇が認

められた場合、FN 発症の可能性が高いことを認識し、症例に応じて広域抗生剤の投与について検討するべきかもしれない。

(論文審査の結果の要旨)

【目的】 小児血液腫瘍疾患治療に関連する好中球減少症時の無症候性 CRP (C-reactive protein) 上昇とその後の発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN) 発症との関連、及び無症候性 CRP 上昇検出時の広域抗生剤による FN 発症予防効果を評価する。
【方法】 2006 年 9 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日に豊橋市民病院小児科に入院し治療を行った急性白血病患児 (リンパ性 20 名, 骨髄性 2 名) を対象とし、診療録を後方視的に調査した。発熱を認めず CRP が前回採血と比べ 0.05mg/dL 以上上昇したエピソードを CEAN (CRP elevation in afebrile patients with neutropenia) とし、FN 発症前の CEAN 検出割合を評価した。CEAN 検出時に広域抗生剤を使用した場合 [予防投与群] と、使用しなかった場合 [非予防投与群] で CEAN 検出 48 時間以内の FN 発症割合を比較した。また、広域抗生剤投与と FN 発症との関連を Multilevel Regression Model を用いて評価した。
【結果】 全 FN の 55.6% (20/36)、採血が発症前 24 時間以内に行われた FN の 69.6% (16/23) で FN 発症前に CEAN が認められた。全 95 回の CEAN エピソードの内、30 エピソードは予防投与群、65 エピソードは非予防投与群であった。予防投与群の 6.7% (2/30)、非予防投与群の 30.8% (20/65) で FN 発症が認められた ($p = 0.010$)。Multilevel Regression Model を用いた多変量解析では「広域抗生剤投与」は独立して FN 発症が少ないことと関連していた ($P = 0.002$)。
【結論】 小児血液腫瘍疾患治療に関連する好中球減少症時に無症候性の CRP 上昇が認められた場合、FN 発症の可能性が高いことを認識し、広域抗生剤投与について検討するべきかもしれない。
以上の研究は FN の病態解明に貢献し、FN の予防に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 3 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。