

泌尿器科領域における癌化学療法時の感染症の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

伊藤 康久, 米田 尚生, 斉藤 昭弘, 出口 隆
坂 義人, 河田 幸道INFECTION IN GENITOURINARY CANCER PATIENTS
DURING CANCER CHEMOTHERAPYYasuhisa Ito, Hisao Komeda, Akihiro Saitoh,
Takashi Deguchi, Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada
From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

To examine the frequency and the type of infection during cancer chemotherapy in the urological field, we studied the causes of fever in 67 patients with genitourinary cancer.

Twenty-six patients had developed a fever of higher than 38°C. Although fever without proven infection was seen in 11 patients (42.3%), fever caused by pyelonephritis was the most common infection. There was a relationship between fever and the presence of hydronephrosis. Fever was observed more often in patients with a leucocyte count of less than 2,000 white blood cell/mm³.

In conclusion, we recommend the interruption of cancer chemotherapy or the use of granulocyte colony-stimulating factor for the prevention of infection, when the leukocyte count is less than 2,000 cell/mm³, especially in patients with hydronephrosis.

(Acta Urol. Jpn. 40: 221-224, 1994)

Key words; Infection, Cancer chemotherapy, Genitourinary cancer

緒 言

癌化学療法施行時は、白血球特に顆粒球の減少により、時に重篤な感染症にいたることがある。通常は発熱を契機に感染症の存在を疑い診断や治療がなされることが多いため、癌化学療法中の発熱の主たる原因を調べることは、感染症の早期診断や早期治療に有用と考えられる。そこで今回泌尿器科領域における癌化学療法時の発熱原因の検討を行い、若干の知見をえたので報告する。

対 象

1989年1月から1992年6月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科において癌化学療法を行った尿路上皮癌51例(膀胱癌42例, 腎盂尿管癌9例), 前立腺癌9例, 精巣腫瘍4例, 悪性リンパ腫3例の計67例において合併した感染症について検討した。尿路上皮癌に対しては, methotrexate, adriamycin, cisplatinumの動脈内投与による多剤併用療法(IA-MAC療法)

を28例に1~2コース, methotrexate, vinblastin, adriamycin, cisplatinum (M-VAC療法)を17例に1~2コース, IA-MAC療法+M-VAC療法各1コースを6例に施行した。前立腺癌に対してはIA-MAC療法を4例に1~6コース, MAC療法+cisplatinumを主とした他の他剤併用療法やVIP療法(vincristine, ifosfamide, peplomycin)を5例に施行した。精巣腫瘍にはcisplatinum, etoposide, peplomycin (PEP療法)を3例に3~9コース, VAC療法(vincristine, adriamycin, cyclophosphamide)を1例に施行した(Table 1)。悪性リンパ腫にはVEPA-M療法, CHOP-Bleo療法, CHOP療法を各1例ずつ施行した。尿路上皮癌に対する癌化学療法は, neo-adjuvant療法として26例に, adjuvant療法として16例に, neo-adjuvant+adjuvant療法として6例に, 再発(測定可能病変)の3例に行われた。膀胱癌の4例に腎瘻が, 8例に尿路変更術(尿管皮膚瘻6例・回腸導管2例)がなされており, 前立腺癌の4例に尿道カテーテルが留置されていた。

Table 1. Anticancer chemotherapy

Diagnosis	Regimen	Course (Mean)
Urothelial cancer	IA-MAC* (n=28)	1~2 (1.2)
	M-VAC (n=17)	1~3 (1.5)
	IA-MAC* + M-VAC (n=6)	1
Prostate cancer	IA-MAC* (n=4)	1~6
	other regimen (n=5)	
Nonseminomatous germ cell tumor	PEP** (n=3)	3~9
	VAC (n=1)	1
Malignant lymphoma	VEPAM (n=1)	6
	CHOP (n=1)	1
	CHOP-Bleo (n=1)	3

IA-MAC* : intra-arterial administration of methotrexate, adriamycin and cisplatinum

PEP** : peplomycin + etoposide + cisplatinum

VAC : vincristine + actinomycin D + cyclophosphamide

VEPAM: vincristine + cyclophosphamide + adriamycin + methotrexate + predonisone

CHOP : cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + predonisolone

CHOP-Bleo : CHOP + bleomycin

結 果

癌化学療法時に 38°C 以上の発熱がみられた症例は 26例あり、発熱原因としては腎盂腎炎が 10例 (38.5%) と最も多く、気管支炎が 2 例、上気道炎・偽膜性大腸炎・drug fever が各 1 例で、原因不明も 11例 (42.3%) みられた (Table 2)。気管支炎の 1 例は気管支拡張症に合併したものであった。腎盂腎炎と診断された 10 例のうち、尿路上皮癌は 6 例で、3 例は尿路変更術後、1 例は尿道カテーテル留置例、残りの 2 例はカテーテル非留置例であった。また、前立腺癌は

Table 2. Diagnosis of infection during anticancer chemotherapy

	No. of cases (%)
Pyelonephritis	10 (38.5)
Bronchitis	2 (7.7)
Upper RTI*	1 (3.8)
Pseudomembranous colitis	1 (3.8)
Drug fever	1 (3.8)
Uncertain	11 (42.3)
Total	26

RTI* : respiratory tract infection

Table 3. Summary of cases with fever of unknown origin

No. of cases	WBC counts	Bacterial cultures			Other findings
		Blood	Urine	Others	
1	4600	N.D.	N.D.		
2	1200	(-)	Yeast 10 ⁷		pyuria (-)
3	2100	(-)	N.D.		pyuria (-)
4	2600	N.D.	N.D.		pyuria (-)
5	2000	(-)	N.D.		DIC*
6	1400	(-)	N.D.		pyuria (-), DIC*
7	3600	N.D.	N.D.		pyuria (-)
8	6200	N.D.	(-)		pyuria (-)
9	5800	(-)	N.D.	MRSA (pharyngeal swab)	PSL**
10	9300	N.D.	N.D.		for brain metastasis
11	1100	N.D.	(-)		DIC*

N.D. : not done

DIC* : disseminated intravascular coagulation

PSL** : prednisolone

Table 4. Causative organisms from urine with urinary tract infection

	Isolates	Fever	
		(+)	(-)
Monomicrobial infection	<i>P. aeruginosa</i>	2	2
	<i>M. morganii</i>	1	
	<i>S. epidermidis</i>		1
	<i>E. faecalis</i>	1	1
Subtotal		4	4
Polymicrobial infection	MRSA + <i>E. faecalis</i>	2	
	MRSA + <i>A. calcoaceticus</i>	1	
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	
	<i>M. morganii</i> + <i>E. faecium</i>	1	
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>C. freundii</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>Staphylococcus</i> spp.		1
Subtotal		5	1
Total		9	5

Table 5. Relationship between fever and hydronephrosis

		Fever		
		(-)	(+)	
Hydronephrosis	yes	4 (27%)	11 (73%)	$p < 0.01$
	no	37 (71%)	15 (29%)	

Table 6. Comparison of WBC (nadir) count in patients with or without fever

Peripheral WBC count	Fever		
	(+) n=26	(-) n=41	
range	100~6,100	666~6,200	N.S.
mean $\pm$ SD	2,508 $\pm$ 1,534	3,098 $\pm$ 1,388	
No. of cases less than 3,000/mm ³	19 (73%)	22 (54%)	N.S.
No. of cases less than 2,000/mm ³	13 (50%)	9 (22%)	$P < 0.05$

1例で、尿道カテーテル留置例であった。起炎菌として、単数菌感染では、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* 各1株が尿から、*P. aeruginosa* と *Haemophilus influenzae* 各1株が喀痰から分離された。複数菌感染では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 3株、*E. faecalis* 2株などが尿から分離された。

発熱例の26例のうち血液培養が行われたのは8例であったが、すべて陰性であった。

Table 3 に発熱原因の不明11例の一覧を示す。症例2は尿から真菌が 10^7 CFU/ml 分離されたが、膿尿がみられなかったため発熱原因不明とした。DIC

の合併が3例にみられた。

尿路感染症分離菌を発熱の有無により比較してみると、単数菌感染例では発熱の有無にかかわらず *P. aeruginosa* や *E. faecalis* が分離された。また、複数菌感染例では、非発熱例は1例のため単純に比較はできないが、発熱例では MRSA がおもに分離され、非発熱例からは *P. aeruginosa* を含めた4菌種が分離された (Table 4)。

水腎症の有無と発熱の関係をみてみると、38°C 以上の発熱をみとめたのは、水腎症のない52例では15例 (29%) にすぎないのに対し、水腎症を有する15例では11例 (73%) にものぼり、発熱例は水腎症を有する症例に有意に多くみられた (Table 5)。

発熱の有無による白血球最低値 (nadir) を比較すると、白血球数の分布に差はみられなかったが、発熱は白血球 nadir が 2,000/mm³ 以下の症例に有意に多くみられた (Table 6)。

考 案

尿路性器癌の化学療法の発達には近年めざましいものがあり、尿路上皮癌に対する M-VAC 療法¹⁾ や精巣腫瘍に対する PEV 療法²⁾ などがあり、その有効性が報告されている。しかし、これらの多剤併用療法は種々の副作用をとまなうことが多く、発熱などの感染症状がみられた場合には、しばしば中断に追い込まれる。

今回われわれは、泌尿器科領域における癌化学療法時の発熱の原因を検討した。発熱の原因として腎盂腎炎が38.5%と最も多くみられたが、発熱の原因が不明の症例も42.3%にみられた。また、発熱をきたしやすい risk factor として水腎症の存在が重要と考えられたが、泌尿器科領域の腫瘍患者の特徴として、尿路に基礎疾患を有する患者が多く、水腎症を合併している症例では、上行性感染により腎盂腎炎を発症し発熱をきたしやすいのではないかと推察される。

発熱例からは *P. aeruginosa* が多く分離されたが、癌化学療法時に尿路感染症をともなった症例の分離菌の検討では、*P. aeruginosa* が分離されても発熱をきたさない例が3例あった。複数菌感染の発熱例では MRSA 3株などが分離されたが、一般に、尿路における MRSA の病原性は低いとする報告が多い^{3,4)} ので、今後、感染免疫能の低下症例での尿路における MRSA の病原性についてさらに検討する必要があるものと考えられた。

悪性腫瘍の化学療法に伴う好中球数と感染症の関係について、Bodey ら⁵⁾ は白血病患者においては好中球

数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上の時期は感染症のリスクは低い
が、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下に減少すると感染症の発症率が
急激に上昇すると報告している。また、本村ら²⁾は肺
癌化学療法時に白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下に低下
すると感染エピソードの頻度は増加したと報告してい
る。今回の検討でも、末梢白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以
下の症例に発熱例が多くみられたことから、末梢白血
球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下になった場合には、発熱がみ
られなくても癌化学療法を一時中止または延期して、
末梢白血球数の回復を待つか、尿路性器癌化学療法時
の好中球減少に有用とされる Granulocyte Colony-
Stimulating Factor (G-CSF)^{7,8)} を使用し末梢白血
球数を増加させるのが、感染症の予防によいと思われ
た。

結 語

泌尿器科領域における癌化学療法時の感染症の頻度
や好発する感染症の種類を知るため発熱の原因を検討
した。

1. 発熱の原因不明のものは11例(42.3%)にみられ
た。発熱原因として、腎盂腎炎が最も多くみられた
が、基礎疾患として水腎症の存在が重要と考えられた。
2. 発熱は末梢白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下の症例に
多くみられた。

以上の結果より、特に水腎症を有する患者におい
て、白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下の時には、癌化学療
法を中止するか、G-CSF の使用が感染症の予防に有
用と考えられた。

なお、本論文の要旨は第42回日本泌尿器科学会中部地方会
にて発表した。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (metho trex-ate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 2) Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R, et al.: Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis cancer. *Cancer* **56**: 2411-2415, 1985
- 3) 伊藤康久, 徳山宏基, 山田伸一郎, ほか: 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の分離例に関する検討. *日泌尿会誌* **84**: 514-520, 1993
- 4) 松本哲朗, 田中正利, 尾形信雄, ほか: 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)分離症例の検討. *西日泌尿* **52**: 1550-1554, 1990
- 5) Body GP, Buckley M, Sathe YS, et al.: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* **64**: 328-340, 1966
- 6) 木村郁郎, 大賢泰亮, 高久史麿, ほか: 肺癌化学療法後の白血球減少に対する KRN 8601第2相試験一用量設定試験一. *臨医薬* **6**: 311-326, 1990
- 7) 古武敏彦, 三木恒治, 阿曾佳郎, ほか: 尿路性器癌化学療法時の好中球減少(または白血球減少)に対する recombinant human G-CSF (rG-CSF 注)の臨床効果—rG-CSF 臨床評価研究会(尿路性器癌)多施設比較試験一. *泌尿器外科* **3**: 1017-1027, 1990
- 8) 内藤誠二, 小藤秀嗣, 松本哲朗, ほか: 尿路性器癌化学療法における白血球(好中球)減少症に対する rhG-CSF の有用性. *西日泌尿* **53**: 482-489, 1991

(Received on July 27, 1993)
(Accepted on November 8, 1993)