

発熱性好中球減少症における血液培養2セット採取の意義 —フルオロキノロン予防内服中の同種造血幹細胞移植患者における 検討—

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科, ²⁾ 同 血液内科

阿部 雅広¹⁾ 荒岡 秀樹¹⁾ 木村 宗芳¹⁾
谷口 修一²⁾ 米山 彰子¹⁾

(平成31年3月14日受付)

(令和元年11月1日受理)

Key words: blood culture, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, fluoroquinolone, febrile neutropenia

要 旨

発熱性好中球減少症は早期の適切な抗菌薬治療が必須な病態であり, 原因微生物の特定のためには, 抗菌薬開始前の血液培養2セット採取が推奨されている. 好中球減少が長期間持続する白血病や造血幹細胞移植患者においては, 好中球減少期にフルオロキノロン系抗菌薬(以下FQ)を予防内服することにより血流感染症の頻度が減少することが示されている. しかしながら, FQ予防内服下の血液培養採取の意義に関する報告は寡少である. 本研究の目的は, FQ予防内服中の同種造血幹細胞移植患者における, 初回の発熱性好中球減少症発症時の血液培養2セット採取の意義を明らかにすることである.

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院本院において, 2007年1月~2012年2月の期間に同種造血幹細胞移植を施行された患者のうち, FQを予防内服したものを対象とし, I期(2007年1月~2009年12月, トスフロキサシン450mg/日), II期(2010年1月~2012年2月, レボフロキサシン500mg/日)に分け, FQ予防内服下に発熱性好中球減少症を生じ, 血液培養を採取された症例を, 後方視的に解析した.

対象期間中, 経験的な抗菌薬変更前に血液培養を採取された症例はI期109例, II期147例であった. II期では, 血液培養2セット採取を推進した結果, 2セット採取率はI期4例(3.7%)に対し, II期は75例(51.0%)と著増を認めた($p < .0001$). また, 血液培養陽性例のうち, 真の血流感染症と判断された症例はI期29例(26.6%)に対し, II期59例(40.1%)であり, 両群間に有意差を認めた($p = .03$). II期では血流感染症検出率の上昇に加え, コアグラゼ陰性ブドウ球菌や皮膚常在菌であるグラム陽性桿菌を真の血流感染症と判断できる割合が増加した. 本研究結果より, FQ予防内服下であっても, 血液培養2セット採取の臨床的意義は高く, 血流感染症診断率の向上に加え, 真の血流感染症と判断にも有用であり, 適切な抗菌薬選択につながる可能性が示唆された.

[感染症誌 94: 109~113, 2020]

序 文

発熱性好中球減少症は, 血液疾患や悪性腫瘍に対する化学療法等による好中球減少に伴って生じる内科的緊急疾患であり, 治療の遅れや不適切な治療により重篤な感染症に繋がることもある病態である^{1)~3)}. 特に,

白血病の寛解導入療法や同種造血幹細胞移植などを受けた患者では, 好中球減少が長期間持続することが多く, これらの患者は発熱性好中球減少症の高リスク群と考えられている⁴⁾⁵⁾. 近年, 好中球減少期にフルオロキノロン系抗菌薬(以下FQ)を予防内服することにより, 血流感染症の頻度が減少することが報告されており, 特に同種造血幹細胞移植領域においては, FQ予防内服が広く行なわれている⁶⁾⁷⁾. しかし, 同種造血

別刷請求先: (〒105-8470) 東京都港区虎ノ門2-2-2

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科
荒岡 秀樹

令和2年1月20日

幹細胞移植患者における、FQ 予防内服中の血液培養採取の有用性に関する報告は寡少である。本邦からのデータでは、1998 年～2002 年の期間、プレドニゾロン・シプロフロキサシン内服中の同種造血幹細胞移植患者において、週 1 回のサーベイランス血液培養の有用性を評価したものがあり、”隠れた (occult)” 血流感染症の検出には有用とされている⁸⁾。しかしながら、本邦からの報告はサーベイランス血液培養での評価であり、一部の血液培養はカテーテルから採取されていることもあることから、正確な意味での、同種造血幹細胞移植患者における血液培養採取の有用性に関するデータは未だ存在せず、この領域の研究は重要と考えられる。本研究の目的は、トスフロキサシンまたはレボフロキサシン予防内服中の同種造血幹細胞移植患者における、初回の発熱性好中球減少症発症時の、血液培養 2 セットの採取率及び血液培養 2 セット採取による、起因菌検出率・同定された起因菌等の臨床的意義の高いデータに関して明らかにすることである。

対象と方法

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院本院において、2007 年 1 月～2012 年 2 月の期間に同種造血幹細胞移植を施行された患者のうち、FQ を予防内服したものを対象とした。FQ の種類に応じて、対象期間を (1) I 期 (2007 年 1 月～2009 年 12 月) : トスフロキサシン 450mg/日 (1 回 150mg 1 日 3 回) の予防内服、(2) II 期 (2010 年 1 月～2012 年 2 月) : レボフロキサシン 500mg/日 (1 回 500mg 1 日 1 回) の予防内服、の 2 期に分け、各期間中、FQ 予防内服下に発熱性好中球減少症を生じ、経験的に抗菌薬が変更される前に血液培養を採取された症例を、後方視的に解析した。発熱性好中球減少症の定義は (1) 発熱 : 腋窩温で 37.5℃ 以上、(2) 好中球減少症 : 好中球数 500/μL 未満または 48 時間以内に 500/μL 未満となったもの、の 2 点を満たすものとした。また、血液培養結果の解釈は、過去の文献を参考とし、(1) 黄色ブドウ球菌、連鎖球菌属、腸球菌、グラム陰性桿菌、真菌は 1 セット以上が陽性となった場合に真の血流感染症と判断、(2) コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、皮膚常在菌と考えられるグラム陽性桿菌 (コリネバクテリウム属、バチルス属等) は 2 セット以上陽性となった場合に真の血流感染症、2 セット以上血液培養が採取され、1 セットのみ陽性となった場合は汚染と判断した⁹⁾。血液培養が 1 セットしか採取されず、その 1 セットのみが陽性であった場合は判定保留とし、経験的抗菌薬変更前かつ 24 時間以内に再検され陽性となった場合は真の血流感染症、再検血液培養が陰性の場合は汚染、その他の場合は判定保留と判断した。

統計学的解析には統計解析ソフト EZR (オープン

ソース” R” 上で動作する graphical user interface, 自治医科大学附属さいたま医療センター : R version 3.1.2, 稼働 OS macOS Mojave ver 10.14.5) を用い、Fisher の正確検定にて名義変数の解析を行い、 p 値が 0.05 未満の場合に統計学的有意差ありと判定した¹⁰⁾。

成 績

対象期間中、同種造血幹細胞移植を施行された患者のうち、FQ 予防内服が実施された症例の内訳は、I 期が 170 例、II 期が 174 例であった。これらの症例のうち、発熱性好中球減少症を生じ、経験的な抗菌薬変更前に血液培養を採取された症例は I 期 109 例 (64.1%)、II 期 147 例 (84.5%) であった。その他の症例は、(1) 発熱性好中球減少症発症時に血液培養を採取されていない、(2) 化学療法の有害事象等に伴う内服困難、抗菌薬に対するアレルギー等の理由により、発熱前に経験的に静注抗菌薬に変更された症例であり、研究対象から除外した。I 期、II 期の基礎疾患・同種造血幹細胞移植のソース・血液培養 2 セット採取率・血液培養陽性率・真の血流感染症検出率を Table 1 に示した。発熱性好中球減少症を発症した際の好中球数の中間値は、I 期 0.6/μL、II 期 0.4/μL であり、いずれも 10/μL 未満の著明低値であった。II 期では、発熱性好中球減少症発症時の血液培養 2 セット採取を推進した結果、血液培養 2 セット採取例は I 期 4 例 (3.7%) と低値であったのに対し、II 期は 75 例 (51.0%) と著増を認めた ($p < .0001$)。また、血液培養陽性例のうち、真の血流感染症と判断された症例は I 期で 29 例 (26.6%) のみであったのに対し、II 期では 59 例 (40.1%, 9 例では複数菌が陽性) であり、両群間に有意差を認めた ($p = .03$)。各期間に血液培養から分離された菌の分類、菌種を Table 2 に示す。いずれの期間も、血液培養から分離された菌の半数以上はグラム陽性菌であったが、II 期では血液培養 2 セット採取により血流感染症の検出率が向上したことに加え、血液培養陽性例のうち、1 セット採取では真の血流感染症か汚染菌かの判断が困難であった、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌や皮膚常在菌であるグラム陽性桿菌を真の血流感染症と判断できた割合の増加を認めた。

考 察

本研究結果より、同種造血幹細胞移植患者で FQ を予防内服している場合においても、発熱性好中球減少症発症時の血液培養採取により、真の血流感染症を検出できる可能性が高まることが明らかとなった。過去には、初回の発熱性好中球減少症発症時に血液培養を採取した際の陽性率は 11% と低値であることが報告されている¹¹⁾が、この報告は、経静脈的抗菌薬治療開始後の血液培養採取の研究であり、抗菌薬による血液培養結果の修飾が生じている可能性も十分考えられ、

Table 1 Comparison of underlying diseases, the rate of two sets of blood culture, the rate of positive blood culture, and the rate of true blood stream infection between phase I (Tosufloxacin group) and phase II (Levofloxacin group)

	Phase I (Tosufloxacin group) N = 109	Phase II (Levofloxacin group) N = 147
Underlying diseases		
Acute myeloid leukemia	45	65
Acute lymphocytic leukemia	14	20
Non-Hodgkin's lymphoma	13	19
Myelodysplastic syndromes	10	8
Others	27	35
Stem cell source		
Cord blood	63	99
Bone marrow	30	32
Peripheral blood	16	16
Two sets of blood culture	4 (3.7%)	75 (51.0%)
Positive blood culture	40 (36.7%)	65 (44.2%)
True blood stream infection	29 (26.6%)	59 (40.1%)

Table 2 Causative pathogens isolated from blood cultures in febrile neutropenia patients

Phase I (Tosufloxacin group): 29 cases	
Gram-positive cocci	19 (66%)
Viridans streptococci	12
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	5
<i>Enterococcus</i> species	2
Gram-negative rods	10 (34%)
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Fusobacterium</i> species	1
Gram-negative spiral rods	1
Phase II (Levofloxacin group): 68 cases	
Gram-positive cocci	48 (71%)
Viridans streptococci	24
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	19
<i>Enterococcus</i> species	4
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1
Gram-negative rods	14 (21%)
<i>Escherichia coli</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Gram-negative spiral rods	2
Nonfermenting gram-negative rods	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1
Gram-positive rods	5 (7%)
<i>Corynebacterium</i> species	4
Gram-positive rods (unidentified)	1
Fungi	1 (1%)
<i>Trichosporon asahii</i>	1

抗菌薬開始前に採取された血液培養の場合は、さらに血液培養陽性率が高いと推察される。本研究では、I期の真の血流感染症検出率は26.6%であったものの、II期には40.1%と有意に高い陽性率を認め、FQ予防

内服下であっても、好中球減少期の37.5℃以上の発熱を生じた際（発熱性好中球減少症の定義を満たした際）に血液培養2セットを採取することにより、診断感度向上につながることが示唆された。

本研究のI期では血液培養2セット採取率が低い結果であったが、I期までは当院に臨床感染症科が存在せず、血液培養採取の重要性が十分理解されておらず、この領域への介入がなされていなかった点が原因の一つに挙げられる。また、FQ予防内服中であり、特にグラム陰性桿菌による血流感染症は抑えられている可能性が高く、加えて、血液培養1セットの採取でも血流感染症をある程度は検出できるという判断で診断・治療がなされていた症例もあったことから、血液培養2セットの採取率は低かった。その後、II期に入り、臨床感染症科の立ち上げに伴い、血液培養2セット採取に対する積極的な介入を開始した。具体的には、広域抗菌薬使用患者に対する定期的な抗菌薬ラウンドおよび培養採取の重要性に関するフィードバック、血液内科医師との積極的な連携・ディスカッション、血液内科ローテート中の研修医等を対象にした、血液培養採取の意義・抗菌薬に関する感染症レクチャー等を定期的に実施することにより、徐々にではあるが血液培養2セット採取率が高まり、結果として起因菌検出率の向上につながったと推察される。

同種造血幹細胞移植患者では、長期間持続する好中球減少に加え、長期中心静脈カテーテル留置に伴うカテーテル関連血流感染症や、化学療法に続発した皮膚・粘膜障害に伴い、これらの皮膚・粘膜の常在菌であるグラム陽性桿菌やコアグラゼ陰性ブドウ球菌が血流感染症の起因菌の頻度として高くなる。血液培養1セット採取のみでは、真の血流感染症かどうかの判

断が困難となるこれらの菌に対しても、血液培養複数セットを採取することにより、検出感度を高めるとともに、検出された菌が汚染菌か真の起原因菌であるかの判断が可能となり、カテーテル抜去等の適切な処置、抗菌薬の導入または不必要な抗菌薬削減につなげられる可能性がある。また、割合は少ないながらもグラム陰性桿菌も検出されており、適切な時期に血液培養を採取することにより、耐性菌の早期検出・適切な抗菌薬への速やかな変更が可能となると考えられる。臨床医にとっては、治療すべき対象となる起原因菌が明らかとなることにより、抗菌薬の選択に根拠を得ることができ、また、不必要な広域抗菌薬使用を避けることにもつながりうるという観点から、発熱性好中球減少症発症時の血液培養2セット採取は有意義なものであると考えられる。

本研究の限界として、第一に研究期間の血液培養2セット採取率は、II期であっても51.0%と半数強と未だ低値であり、また、造血幹細胞移植領域における血液培養複数セット採取率のデータではないが、本邦からの血液培養採取状況及び陽性率の実態調査に関する報告では、2007年度の血液培養複数セット採取率の中央値は37.8%、2008年度は54.3%、2009年度は67.2%であると示されており、本研究のII期の血液培養複数セット採取率は、この実態調査に関する報告の複数セット採取率と比較して低く、本研究結果以上に真の血流感染症を見逃している可能性が考えられる¹²⁾。しかしながら、血液培養複数セット採取に対する積極的な介入により、I期からII期の間で複数セット採取率が飛躍的に増加したことを考慮すると、さらなる向上が見込まれる結果と考えられる。

第二に、後方視的研究であるため、個々の症例に関して十分な把握ができておらず、年齢や合併症の頻度の差異や、血液培養2セット採取により検出された菌を基に、適切な抗菌薬への変更や不要な抗菌薬使用が削減できているかどうかに関しては解析が困難であった。原疾患の重症度やその他の要因により、血液培養から得られた結果以上に広域抗菌薬が使用されている症例も存在し、本後方視的研究からは、血液培養2セット採取と抗菌薬適正使用の関連性に関する判断は困難である。これらの関連性に関しては、血液培養採取率が高い現状を基にした前向き研究等のさらなる解析が必要と考えられた。

第三に、本研究で予防的に使用されていた抗菌薬がI期ではトスフロキサシン、II期ではレボフロキサシンと異なっていたことが血液培養陽性率に影響を与えていた可能性も考えられる。I期とII期の間での変更については、II期では臨床感染症科の立ち上げに伴い、抗菌薬を世界標準で使用されているレボフロキサシン

へ変更することを推奨したことが理由である。いずれの抗菌薬もFQに分類されるものであり、本邦からの報告で、経直腸的前立腺生検実施時の予防的抗菌薬としてトスフロキサシンを使用した場合と、レボフロキサシンを使用した場合で、手技後の合併症（感染症合併）に差は認めなかったとする報告¹³⁾はあるが、同種造血幹細胞移植患者における予防内服に使用される場合において、両者の予防効果の差異に関する報告は、検索した限りでは存在しない。I期とII期で予防的FQの種類が異なることが、血液培養陽性率などの結果に影響した可能性も考えられるが、少なくとも、1セット採取では真の起原因菌か判定が困難となるコアグラゼ陽性ブドウ球菌やグラム陽性桿菌を真の血流感染症と判断できる割合は増加しており、この点において血液培養2セット採取の意義は高いものと推察される。

本研究結果から、FQ予防内服中の同種造血幹細胞移植患者であっても、適切な時期の血液培養複数セット採取は、真の血流感染症の検出及び汚染菌の判定上、非常に有用であることが示唆された。真の血流感染症の判定は適切な抗菌薬早期導入、汚染菌の判定は不適切な抗菌薬の削除につなげられる可能性があり、耐性菌の減少などの長期的なアウトカム解析を含め、今後のさらなる解析が重要な領域と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

本研究は国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 倫理委員会の承認を得て実施した。また、本研究結果は第61回日本感染症学会東日本地方学術集会にて口演で報告した。

文 献

- 1) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler E, Lyman GH : Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006 ; 106 : 2258—66.
- 2) Crawford J, Dale DC, Lyman GH : Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004 ; 100 : 228—37.
- 3) Klastersky J, Paemans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, *et al.* : The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3038—51.
- 4) Keng MK, Sekeres MA : Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013 ; 8 : 370—8.
- 5) Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S : Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with

- high-risk febrile neutropenia. PLoS One 2015 ; 10 : e0140930.
- 6) Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, *et al.* : Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005 ; 353 : 977—87.
 - 7) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L : Meta-analysis : antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 979—95.
 - 8) Chizuka A, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Hamaki T, *et al.* : Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005 ; 35 : 577—82.
 - 9) Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, *et al.* : The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med 2010 ; 123 : 819—28.
 - 10) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 452—8.
 - 11) Serody JS, Berrey MM, Albritton K, O'Brien SM, Capel EP, Bigelow SH, *et al.* : Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000 ; 26 : 533—8.
 - 12) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 杉山知代, 竹下 望, 高橋真菜美, 他 : 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査 —パイロットスタディー. 日本臨床微生物学雑誌 2012 ; 22 (1) : 13—9.
 - 13) Yamamoto S, Ishitoya S, Segawa T, Kamoto T, Okumura K, Ogawa O : Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy : a prospective randomized study of tosufloxacin versus levofloxacin. Int J Urol 2008 ; 15 : 604—6.

The Clinical Significance of Running Two Sets of Blood Cultures in the Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Under Fluoroquinolone Prophylaxis

Masahiro ABE¹⁾, Hideki ARAOKA¹⁾, Muneyoshi KIMURA¹⁾, Shuichi TANIGUCHI²⁾ & Akiko YONEYAMA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Department of Hematology, Toranomon Hospital

Febrile neutropenia is a serious complication during the neutropenic phase, especially in patients with leukemia or receiving hematopoietic stem cell transplantation. Although it has been reported that prophylactic fluoroquinolone could reduce the frequencies of bloodstream infections in these patients, the significance of obtaining two sets of blood cultures in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains unknown. The aim of this study was to clarify the significance of obtaining two sets of blood cultures in these patients.

We retrospectively reviewed medical records of allo-HSCT patients with febrile neutropenia under fluoroquinolone prophylaxis during the period from January 2007 till February 2012. We divided this study period into two groups : phase I (January 2007 to December 2009 ; tosufloxacin 450mg/day) and phase II (January 2010 to February 2012 ; levofloxacin 500mg/day).

In 109 patients (phase I) and 147 patients (phase II), blood cultures were obtained at the proper timing in cases of febrile neutropenia. Obtaining two sets of blood cultures were recommended in phase II, leading to the increased rates of two sets of blood cultures in phase II (75 cases ; 51.0%) compared with those in phase I (4 cases ; 3.7%) There were significant differences between these rates ($p < .0001$). Moreover, 29 cases (26.6%) in phase I and 59 cases (40.1%) in phase II were diagnosed as true bloodstream infections, which also showed significant differences ($p = .03$).

Our results showed the clinical significance of running two sets of blood cultures under fluoroquinolone prophylaxis. This practice is useful to determine whether the results of blood cultures are true or not, which might lead to setting the appropriate antimicrobial usage.