

原 著

過去10年間の白血病死亡例の検討と病室における細菌および  
真菌の分布状況について

東京女子医科大学第二病院 小児科

ワダ エミコ ・ ゴトウ ケイコ ・ タムラ コ  
 和田 恵美子 ・ 後藤 佳子 ・ 田村 まり子  
 ツルタ トシヒサ ・ ウエダ ケイコ ・ ムライ ナオコ  
 鶴田 敏久 ・ 上田 桂子 ・ 村井 直子  
 ホンジョウミチエ ・ ヒラバヤシマキコ ・ クサカワ サンジ  
 本城 美智恵 ・ 平林 万紀子 ・ 草川 三治

(受付 昭和62年 6月19日)

Causes of Death in Leukemia during the Past 10 Years  
and Surveillance of Bacteria and Fungi in Hospital Wards

Emiko WADA, Keiko GOTO, Mariko TAMURA,  
 Toshihisa TSURUTA, Keiko UEDA, Naoko MURAI,  
 Michie HONJO, Makiko HIRABAYASHI and Sanji KUSAKAWA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Sanji KUSAKAWA)  
 Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

The causes of death in 29 patients with leukemia (25 with ALL and 4 cases with AML), admitted to the Department of Pediatrics of Tokyo Women's Medical College Daini Hospital during from 1977 to 1986, were analyzed. The most frequent cause of death was infection, and especially fungal infection, including *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* has been increasing recently.

To prevent infection, bacteria and fungi that were present in hospital rooms were examined. *Aspergillus*, *Mucor* and *Cladosporium* were detected. Sterilization of the therapeutic environment, preventive administration of antifungal agents, use of a neblizer, and disinfection of the drip infusion seemed to be important.

## はじめに

最近10年間の小児白血病一特に急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績は著しく向上した。当小児科でも現在治療中の17名の中、8例は5年以上、うち4例は10年以上生存中である。これらの成績は新しい抗癌剤の開発、薬理動態の研究、多施設による治療プロトコルの試み、無菌室や成分輸注、抗生物質や抗ウイルス剤等の支持療法によるところが大きいと思われる。当小児科でも昭和60年4月から簡易無菌室ができ、また同12月からは血球分離装置(CS-3000)の設置によりかなり思い

切った導入療法ができるようになった。しかし、一方では再発するたびに強力な化学療法が行われ、骨髄は低形成となり、免疫能の著しい低下と相まって感染の頻度が高くなる。特に最近の死亡例に深在性真菌症の合併がつつぎ、予防処置の徹底、早期診断および早期治療が延命のポイントとなってきた。そこで改めて死亡例を検討した。また、感染に対する予防処置をより適切にするために治療環境となる病室、患児および持ち物、付き添いの母親についても定期的に培養を行っているので報告する。

## 対象および方法

1977 (昭和52) ~ 1986 (昭和61) までの10年間に当小児科に入院した白血病症例46例のうち死亡した29例である。15例については剖検所見を検討した。白血病発症時の年齢は6カ月から14歳までで男児14例, 女児15例であった。病型はALLは25例 (high risk groupには年齢(Y)は7歳以上, または2歳以下, 白血球数(W)は10万以上, 芽球表面マーカーがBまたはT-マーカーをもっているものまたは臨床上に腫瘍形成性のもの(T)のいずれかとし, その他をstandard risk groupとした。AMLは4例であった。また, 年度別死亡例と生存期間を検討した。つぎに感染予防の目的で

行なっている病室の落下細菌および真菌培養は, 通常治療時に使用される一般個室, 簡易無菌室 (L1-30 東洋熱工業), 2人部屋, 血液疾患専用病室の3人部屋で定期的におこなっており, 今回は無菌室, 血液疾患専用病室について述べる。細菌培養は落下法とふきとり法により, 真菌は落下法と吸引法によった。

## 結 果

## 直接死因について

死亡例29例の直接死因, 白血病細胞浸潤の有無について表1に示した。ALL-high risk groupについてはその理由を( )内にいれ, 生存期間も記した。直接死因が不明で, 末血または骨髄で白

表1 白血病死亡例と直接死因

Case	Age	Sex	Type-Risk	Survival	Autopsy	Cause of Death	Leukemic cell (Bone Marrow(B) Peripheral(P))
1	2 y	M	ALL-S	6 y	+	Pneumocystis Carinii Pneumonia Aspergillus infection	P(-) B(-)
2	3 y	F	ALL-S	3 y	-		P(+)
3	3 y 7 m	F	ALL-S	7 y 8 m	+		P(+), B(+)
4	9 y	F	ALL-H(Y)	5 m	-		P(+)
5	4 y 1 m	M	ALL-H(T)	3 y	+		P(+), B(+)
6	8 y 7 m	F	ALL-H(Y & T)	4 m	-		P(+), B(+)
7	5 y 3 m	M	ALL-S	1 y 2 m	+	Sepsis (due to Pseudomonas Aeruginosa)	P(+), B(+)
8	1 y 2 m	M	ALL-S	1 y	-		P(+)
9	3 y 8 m	M	ALL-S	5 y 8 m	-		P(+)
10	12 y 8 m	M	ALL-H(Y)	3 y	+	Sepsis (due to Pseudomonas Aeruginosa)	P(+), B(+)
11	11 y 8 m	F	ALL-H(Y)	3 y	-		P(+)
12	7 y 10 m	F	ALL-H(Y)	3 y 8 m	+	Massive Bleeding from upper GI tract Esophagitis & Ulcer (due to Candida)	P(-), B(+)
13	11 y 6 m	F	ALL-H(Y)	8 m	-		P(+)
14	7 y 1 m	M	ALL-H(Y & T)	4 m	-		P(+)
15	4 y 2 m	F	ALL-S	7 d	-	Acute Renal Failure	P(+)
16	6 y	F	ALL-S	4 y	+	Systemic Candidiasis, Cryptococcosis	P(+), B(+)
17	13 y	M	AML	6 m	+	Systemic Aspergillosis, Pulmonary Embolism	P(+), B(+)
18	2 y 8 m	F	ALL-H(T)	3 y 10 m	-		P(+)
19	11 y 3 m	F	ALL-H(Y)	1 y	-		P(+)
20	7 y 2 m	F	ALL-H	1 y	-	Sudden death Systemic Aspergillosis	P(-)
21	5 y 4 m	F	AML	2 y 10 m	+	Pulmonary Embolism & Lung Bleeding	P(+), B(+)
22	1 y 4 m	F	ALL-H(Y)	1 d	+	Acute Subdural Bleeding	P(+), B(+)
23	7 y 7 m	F	ALL-H	6 d	-	Leucoencephalopathy	P(-)
24	7 y 1 m	M	ALL-H	2 y 1 m	+	Systemic Aspergillosis	P(+), B(+)
25	9 y 3 m	M	AML	7 m	+	Systemic Candidiasis	P(+), B(+)
26	5 y 4 m	M	ALL-S	5 m	+	Systemic Fungal Infection Sepsis (due to $\alpha$ -Streptococcus Sanguis)	P(-), B(-)
27	7 y 4 m	M	AML	2 y 3 m	+	Sepsis (due to Pseudomonas Aeruginosa)	P(-), B(-)
28	14 y 9 m	M	ALL-H(Y & W)	2 y 2 m	+	Sepsis (due to Candida Albicans B)	P(+), B(+)
29	6 m	M	ALL-H(Y)	5 M	-	HMR (Histiocytic Medullary Reticulosis)	P(+)

\*1 ALL-High Risk Group (H: 7 years  $\uparrow$  or 2 years  $\downarrow$ , T: T or B-marker positive or tumor formation)  
W: WBC  $10 \times 10^4 / \text{mm}^3 \uparrow$

血病細胞の浸潤が認められた症例については、いわゆる腫瘍死と考え、死因欄を空欄にした。次に個々の症例について検討した。29例のうち、直接死因が感染と腫瘍死を除いた、その他の原因による症例は5例で、そのうち1週間以内に死亡した3例(case 15, 22, 23)はそれぞれ急性腎不全、心房中隔欠損症で外来通院中に発症し入院当日死亡し頭蓋内出血が確認された症例、case 23は他院より意識不明で転送され、意識回復せず6日目に死亡した白質脳症の症例である。case 20は完全寛解中に感冒のため近医を受診し、翌日に突然死亡している。ウイルスによる心筋炎の可能性もあるが不明である。case 29は再導入中、末血に芽球が6%になったところからHMR (histiocytic medullary reticulosis)へ移行し死亡した症例である。

次に感染が直接死因と考えられた症例は、すべて剖検所見で確認されたものである。敗血症の5例(case 7, 10, 26, 27, 28)は血液培養で菌の培養ができ治療中であった。case 26は真菌感染を合併し、case 28は *Candida* が培養された。case 7

は *pseudomonas aeruginosa* によるもので、外泊時に銭湯に行き、風呂場ですべり、できた擦過傷より感染したものと考えられた。case 26は真菌感染症と  $\alpha$ -*streptococcus* による敗血症との合併例である。重症下痢が持続し、いかなる治療にも効を奏しなかった。case 27は無菌室で強化中にもかかわらず、無菌食を拒否し、家族が内緒で差入れたサシミが唯一の感染ルートと考えられた。

真菌感染は9例で、うち2例は混合感染例である。原因となった真菌の種類と程度を臓器別にみたのが表2である。*Aspergillus* は肺に強く皮膚、肝、脾、消化管に、*Candida* は食道、胃、腸管に感染が強かったが、肝、脾、腎、膵、肺、甲状腺にも所見がみられた。個々の症例についてみると、case 1は *pneumocystis carinii* に一部 *Aspergillus* の混合感染がみられたが *carinii* 肺炎が直接死因と考えられた。case 12は死亡前に咽頭痛と上腹部の激痛を訴え、約300ml吐血がみられたが、剖検所見にて食道炎および潰瘍性びらんが著明で、胃粘膜にも多発性びらんが認められた。case 16は、全身の *Candida* 感染症があり、多臓器にわたり変化

表2 真菌感染症例と臓器別感染巣

	Case 1		Case 12	Case 16		Case 17	Case 21	Case 24	Case 25	Case 26		Case 28
	Pneumocystis Carinii	Aspergillus	Candida	Cryptococcus	Candida	Aspergillus	Aspergillus	Aspergillus	Candida	Fungus Susp. Candida	Sepsis $\alpha$ -streptococcus	Candida
Lung	+	+		+	+	⊕	⊕	+	+	+		+
Pleura						⊕	⊕					⊕
Heart				+	+				+	+		⊕
Pericardium										+		
Tonsils			+									
Esophagus			⊕						+			
Stomach			⊕		+							
Intestine					+		+	+		+	+	
Colon							+			⊕	+	
Lymph node							+			⊕		
Liver					+		+	⊕	+	⊕		
Spleen					+		⊕	⊕	+	⊕		+
Kidney					⊕		+	+	+	⊕		
Gall bladder									+			
Pancreas					+				+			+
Peritoneum												
Brain							+		+			
Thyroid gland					+				⊕			
Bone marrow										+		
Skin						+	+	+				
Urinary bladder					+							
Meninges												
Adrenal gland										+		

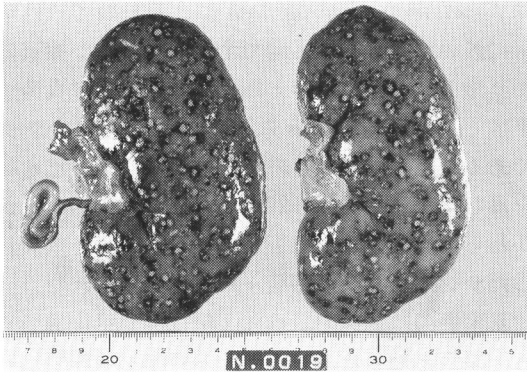


写真1 腎にみられた *Candida* 膿瘍 (case 16)

がみられたが、特に腎における *Candida* 膿瘍は著明で写真1のように帽針頭大から米粒大の *Candida* 膿瘍が無数認められた。また、やや古くなった *Cryptococcus* が肺および心筋内にみとめられた。Case 17は *Aspergillus* 症で右手背に潰瘍があり、さらに剖検所見では肺の変化は著明で、右肺動脈幹の血栓、右上葉の梗塞性の壊死、右下葉の多発性膿瘍が認められた。右手背の潰瘍は点滴部位が発赤潰瘍化したもので、生前組織学的に *Aspergillus* が確認され治療中であった。Case 21は強化療法後、腰痛と共に下半身麻痺をきたした症例で、出血でできた凝血塊による硬膜外からの圧迫によるものであった。本例は胸部レ線にて右肺野に梗塞像がみられており肺出血にて死亡したが、剖検にて同部位に写真2のような肺動脈の血栓性閉塞と梗塞像および出血がみられ、きわめて高度な *Aspergillus* 感染が確認された。また、下半身麻痺については、第III胸椎から第XII胸椎の高さまでヘモジデリン細胞を多く含む肉芽がみとめられ、出血後の変化と考えられた。真菌の存在はなく、白血球細胞のわずかな浸潤がみられたのみであった。Case 24は治療経過中に *Bacillus cereus* による肝膿瘍をつくり穿刺排膿して治癒せしめたが、白血病が再発し導入中に真菌感染症をおこしたものである。剖検では *Aspergillus* 膿瘍が肝、脾に著明であった。また、胃体部後壁の穿通性潰瘍がみとめられた。Case 25はAMLの症例で剖検により全身諸臓器の *Candida* 膿瘍がみとめられた。Case 26は小児症に小眼球、瞳孔欠損など小奇形を

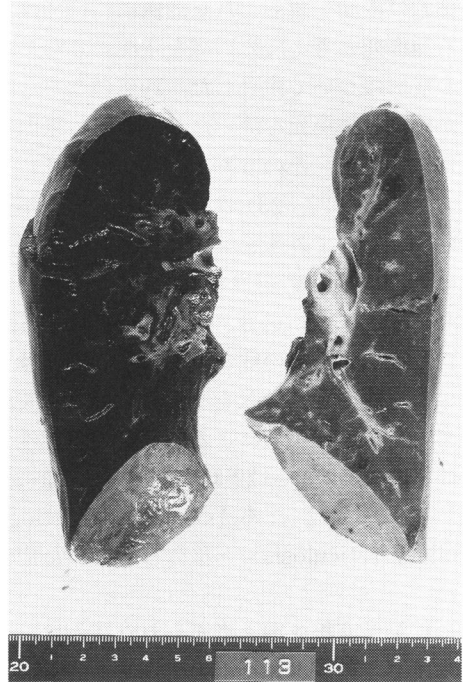


写真2 右肺動脈血栓性閉塞と肺出血 (case 21)

合併していたが成長ホルモンにて小児症の治療中にALLを発症した症例で寛解導入中に *α-streptococcus* による敗血症をおこし治療中であったが、剖検により全身の真菌感染症が認められた。特に、消化管のほぼ全長にわたり潰瘍が形成され、虫垂部の真菌性潰瘍の腹壁への穿通がみとめられた。末期にみられた重症の難治性下痢と腹痛は、消化管全体にわたる真菌感染による潰瘍性変化によるものであった。Case 28は発症年齢も高く、白血球増加を伴っていた high risk group の症例で導入中に steroid 糖尿病をおこし、一時インスリンを必要としたが、その後 *Candida albicans* Bによる敗血症をおこして死亡した症例である。

真菌感染9名のうち2名は導入中または、再導入中に感染をおこしており、白血球細胞浸潤は認められてはいない。他の7例は白血球細胞の浸潤が認められ寛解導入不能例であった。図1は年度別死亡症例と生存期間について示したものである。3年以内の症例が多いが5年以上の症例もある。昭和59, 60, 61年の症例に早期の死亡例があ

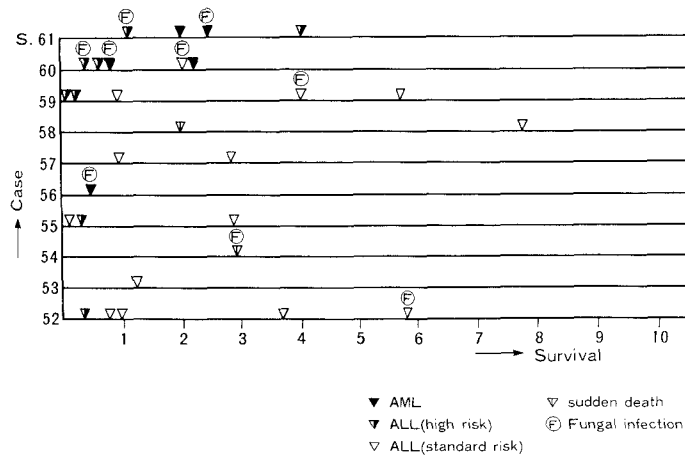


図1 年度別死亡症例と生存期間

るが、AMLの症例やhigh riskのALLが多かったためと思われるがもう少し工夫が必要と思われる。

病室における落下細菌および真菌の分布

簡易無菌室における細菌および真菌分布を図2に示した。患児の入室にさいしては、無菌室運営要項に従い入室3日前より腸内殺菌を行いヒビテン浴後入室させ、付き添いおよび医療従事者も手洗いを始め、ガウンテクニック等を行い、病室はヒビテン液にて毎日掃除を行っている。bed isolator内は細菌、真菌とも使用開始時より一度も検出されず、100%の清浄度がたもたれていることがわかる。付添い用イスのある場所は、準清潔域としている所で、*Bacillus subtilis*が数コロニー検出された。また不潔域としているドアの入口付近と流し台に僅かに落下細菌が認められた。真菌分布については無作為的に6月、7月、8月に検査したものを○、△、□で区別した。準清潔域に *Penicillium*、湿った所見に酵母、不潔域としているところに *Penicillium* が検出され、トイレに *Aspergillus* と *Mucor* が検出された。換気孔の付近に以前に *Aspergillus* が検出されたことがあり、転室毎に掃除とさらに細かいメッシュとを挿入した。

次に血液疾患専用3人部屋の細菌および真菌分布について図3に示した。入室に際してはイソジン液でよく手を洗い面会も禁じているが、同室に

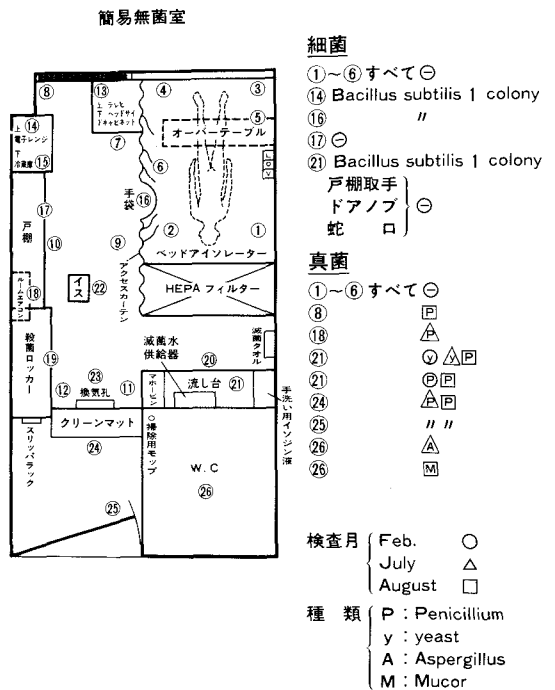


図2 簡易無菌室における細菌および真菌分布

はトイレがなくそのつどマスクをして室外にでる必要がある。落下細菌は、朝、昼、夜を通して多く、夜より人の出入りの激しい午前中がさらに多いことがわかる。種類はほとんどが *Bacillus subtilis* と *Sta. epidermidis* であった。真菌については換気孔の入口はことの他多く、*Aspergillus*、*Cladosporium*、*Yeast* が検出された。そこで、フィ

血液疾患専用3人部屋

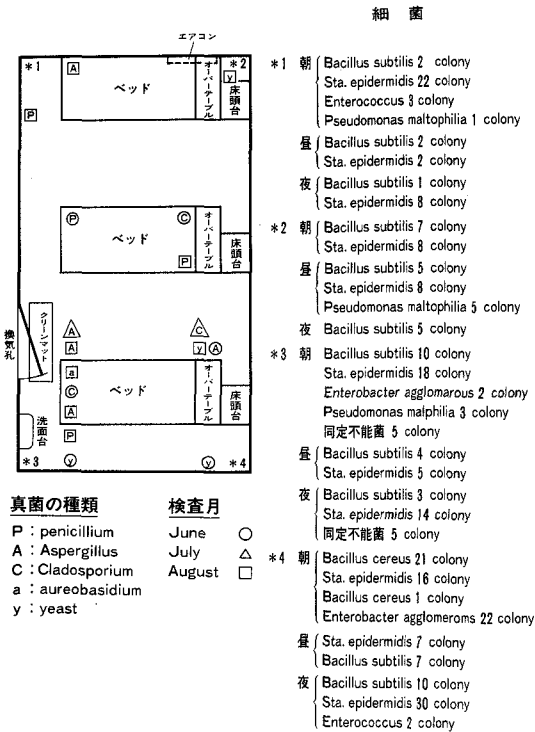


図3 血液疾患専用3人部屋における細菌および真菌分布

ルターを細かくシクリンマットをした。これらのデータをみると個室が、できれば無菌室が望ましいことはいうまでもない。また打ちで、患児の手や付添いの手洗いの前後、医療従事者の培養を行ない清潔度の目安にしている。

考 察

白血病の多剤併用療法は、抗腫瘍剤の薬理動態が研究されるにつれ、その組み合わせの研究もすすみ、薬剤の種類も量も益々増加の傾向にある。それにつれて、今まで白血病の末期にしか報告のなかった深在性真菌症も白血病の導入初期に、すでにおこってくる例も報告されている<sup>1)</sup>。ここ10年間の深在性真菌症の増加は約1.5~2倍との報告もある。今回の検討では *Aspergillus*, *Candida* がほとんどであったが、福嶋ら<sup>2)</sup>の深在性真菌症1985例のアンケート調査でも、*Aspergillus* が最も多く、*Candida*, *Cryptococcus* 症の順に多く次いで放線菌症、*Mucor* 症の順となっている。病室にお

ける真菌分布でもみたとおり、空中真菌として存在する *Aspergillus* は、たやすく吸入されて肺炎の原因となり得、また点滴部位や採血部位のようなきわめて些細な傷からでも感染をおこすことが考えられる。*Candida* も消化管の常在菌であって、白血球が減少し、リンパ球、好中球の質的にも量的にも低下している状態では、抗腫瘍剤、ステロイド剤、抗生物質の使用が加われば、たとえ僅少であっても消化管の脆弱部位で増殖をきたし、穿孔性病変や潰瘍性病変をおこしてくるものと考えられる。そのために、抗真菌剤の噴霧や、AMPH-B(syr)の予防投与、点滴部位の消毒などが重要である。これに対して昭和58年からはAMPH-B (syr) 50mg/kg 経口予防投与をおこなっていたが、深在性真菌症は予防できなかった。そこで、昭和59年からはAMPH-Bの噴霧に加え、AMPH-B(syr)100mg/kgの予防投与を行っている。白血病の治療中には、病初期あるいは末期を問わず発熱の原因を見つけることはむずかしい。Michaelら<sup>3)</sup>も全身性の真菌症の診断が生前についたものは、32例中9例しかなく、その内生存中のものは4例しかなかったとのべている。臨床面からみれば、皮疹があれば皮疹の生検診断<sup>4)</sup>または、水疱からの真菌培養、胸部レ線での菌球の出現、画像診断、血液培養、抗原、抗体の測定などである。抗体測定ではもはや治療は遅く、現在のところ抗原検索が可能なのは *Candida* のみである。また、敗血症が臨床的に疑われても起炎菌の確定がむずかしいことがある。そのため採血条件や投薬時間との関連で工夫がなされているが、当科では抗生物質除去装置 antimicrobial removal device (ARD)<sup>5)</sup>を使用し培養を行なっており、良い成績をあげている。敗血症の起炎菌について吉田ら<sup>6)</sup>は、血液培養陽性検体287のうちで、グラム陰性桿菌が58.8%で、特に緑膿菌、大腸菌、エンテロバクター、クレブシエラの検出頻度が高かったと述べている。グラム陽性菌は29.4%、真菌は8.4%で *Candida* が多かったという。死因のもうひとつの大きな原因に出血がある。我々の症例では硬膜下出血と食道からの出血の2例のみであったが、沢田らの報告<sup>7)</sup>ではANLL, ALLとも消化

管出血が死因のなかで一番多かったという。一方、河野らの報告<sup>8)</sup>では感染症と出血がほぼ同頻度で両者をあわせて70%程度となっている。いずれにしても、白血病の治療は条件を整えてから治療すること、できるだけ早く完全寛解にもちこむこと、再発をおこさせないことにつぎると思われる。

### 結 語

白血病死亡例29例について直接死因を検討し次のことがわかった。

- 1) 感染は12例でそのうち真菌感染が9例であった。*Aspergillus* と *Candida* が多かった。
- 2) いわゆる腫瘍死は12例であったが古い症例に多かった。
- 3) その他の原因によるものが5例あった。その中に治療前の症例が2例あり今後考慮が必要である。

### 文 献

- 1) 三浦偉久男, 木村康徳, 三浦 亮ほか: 急性前骨

- 髄球性白血病初回寛解導入中にみられた肝カンジダ症の2例. 臨床血液 26:234-240, 1985
- 2) 福嶋孝吉, 伊藤 章: 真菌感染症. 日本臨床 41: 85-97, 1983
  - 3) Degregorio MW, Lee WMF et al: Fungal infection in patients with acute leukemia. Am J Med 73: 543-548, 1982
  - 4) 小嶋哲人, 松崎美和子, 佐野雅之ほか: 急性リンパ性白血病の経過中, 完全寛解直後に全身性クリプトコッカス症を併発し, アムホテリシンBが著効を奏した1例. 臨床血液 26:217-222, 1985
  - 5) Appleman MD, Swinney RS, Heseltine PNR: Evaluation of the antibiotic removal device. J Clin Microbiol 15: 278-281, 1982
  - 6) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定: 血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討. 臨床血液 28: 65-69, 1987
  - 7) 沢田博義, 錦織 優, 望月敏弘ほか: 造血器腫瘍患者の死因. 臨床血液 24: 119-125, 1983
  - 8) 河野文夫, 石井正夫, 麻生範雄ほか: 血液剖検症例(125例)の解析. 臨床血液 25: 1025-1072, 1984