

主論文の要約

**Detection of bacteria in blood circulation in
patients receiving cancer chemotherapy**

〔 がん化学療法中の患者における血液中の細菌検出 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
臨床医薬学講座 化学療法学分野

(指導：安藤 雄一 教授)

大田 亜希子

【緒言】

発熱性好中球減少症(FN)はがん化学療法における重篤な副作用の一つであり、細菌感染に関連すると考えられる。70-80%は起因菌が不明であるが、抗がん薬による腸粘膜障害や腸管壁の免疫反応を背景に、腸内細菌が腸粘膜を通過し腸管外組織に移行するバクテリアル・トランスロケーションによって菌血症を来たす可能性が考えられている。

例えば高齢であるなど FN 発症のリスクが高いとされる患者では、化学療法の開始前から無症候性の菌血症を来たしていたり、もしくは化学療法後に菌血症を来たしていたりする可能性がある。

しかし従来の血液培養では菌検出感度が低く、化学療法前後における無症候性の菌血症を検証した研究はない。本研究では高感度に細菌を検出することのできる細菌リボソーム RNA を標的とした定量的逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応法(rRNA RT-PCR 法)を用いて、化学療法前後における無症候性の菌血症の検証を目的に、がん患者の化学療法前後における血中の細菌検出率を探索的に調べた。

【対象および方法】

名古屋大学医学部附属病院で初回のがん化学療法を受ける 20 歳以上の患者を対象とした。全身治療を要する感染症を有する患者、コントロール不良(HbA1c(NGSP 値)7.4%以上)の糖尿病を有する患者、ヨードアレルギーの患者は除外した。化学療法開始前(開始前日または当日)および化学療法中(開始後 8 日目から 22 日目の間)の計 2 回で血液検体(各 1.0ml)を採取した。皮膚常在菌の混入を防ぐため、周囲をポピドンヨードで消毒し、滅菌手袋を着用して血液採取を行った。採取した血液は検体安定剤の入ったスピッツに入れ-80℃にて保管し、3 週間以内にヤクルト中央研究所に冷凍便で輸送し rRNA RT-PCR 法を用いて細菌を検出した。

主要評価項目はがん化学療法前後の血液検体からの細菌検出率、副次評価項目は発熱性好中球減少症、発熱、感染症(有害事象共通用語基準 第 4 版)、同定菌種とした。

【結果】

2016 年 7 月から 2017 年 12 月に 50 例から同意を取得した。ある一定の時期にヤクルト中央研究所に輸送した検体の一部から *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたが、これは水中にも存在する環境菌で血液から検出されることは非常に稀であり、また同時期に検出が集中したことから輸送までの間にコンタミネーションが起こった可能性が考えられた。そのため、同時期に輸送した 10 例の検体はすべて解析から除外した。また、1 例は血小板減少によりがん化学療法が中止になったため解析から除外した。

解析した 39 例の背景は乳癌 dose dense EC 療法が 14 例、膵癌 FOLFIRINOX 療法が 7 例、悪性リンパ腫 R-C(H)OP 療法が 6 例、子宮体癌 TC/DC 療法が 8 例、卵巣癌 TC 療法が 3 例、ジャーミノーマ ICE 療法が 1 例であった。男性は 7 例、女性は 32 例、年齢中央値は 58(範囲 23-80)歳であった(Table 1)。細菌の検出は化学療法開始前に

10 例(25.6%)、開始後に 11 例(28.2%)で認められた。同定菌種の多くは *Enterobacter* 属、*Escherichia* 属、*Clostridium* 属、*Collinsella* 属などの腸内細菌であり、また口腔内の常在菌である *Streptococcus* 属も検出された。原発臓器、レジメンによる細菌検出率の差は認められなかった(Table 2、Table 3)。

FN を発症した 5 例(ジャーミノーマ、膵癌、悪性リンパ腫、子宮体癌、乳癌それぞれ 1 例)のうち 3 例(60%)で化学療法の開始後に細菌が検出され、検出菌種は *Escherichia* 属、*Collinsella* 属、*Streptococcus* 属であった(Table 3)。

65 歳以上の 13 例のうち 6 例(46.1%)で細菌を検出した。化学療法前に 3 例(23.1%)、化学療法中に 5 例(38.5%)で細菌を検出した。65 歳未満の 12 例(46.1%)と比較し細菌検出率に有意差は認めなかった。

【考察】

化学療法前と化学療法中の細菌検出率はそれぞれ 25.6%、28.2%であり、化学療法開始後に細菌検出率の有意な変化は認めなかった。がん化学療法を受けているかどうかに関わらず、腸内や口腔内の細菌が絶えず担がん患者の血液循環に出入りするバクテリアル・トランスロケーションが起こっていると考えられた。がん患者だけでなく、免疫不全状態の患者や健常者においても同様の現象は起こると考えられ、本研究と同じ高感度アッセイを使用した以前の研究では、2 型糖尿病患者 50 例のうち 14 例(28%)、および食道がん患者 21 例のうち 5 例(23.8%)で血液中に細菌が検出されていた。一方、健常者 50 例のうち細菌が検出されたのは 2 例(4%)のみであった。

FN を発症した 5 例のうち 3 例(60%)で細菌が検出されたが、これは本研究と同じ高感度アッセイを使用した研究における小児がんの FN 患者での細菌検出率(69.6%)と同等であった。化学療法前と化学療法中の両方において細菌が検出された 3 例のうち 2 例(66.7%)が FN を発症していることから、そのような患者の体内ではバクテリアル・トランスロケーションが日常的に起こっていることが示唆された。一方で 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満での比較では、細菌検出率に有意差を認めなかった。

本研究によって、化学療法中のがん患者においてバクテリアル・トランスロケーションが起こることを確認し、それが FN および治療関連感染症につながる可能性が示唆された。本研究では糞便検体中の細菌を調べなかったが、もし化学療法前後での腸内細菌叢の変化が解明できれば、FN 発症リスクとの関連についてさらなる情報が得られると考えられる。

【結語】

がん患者における化学療法前後の無熱性および無症候性の菌血症の存在が細菌学的に確認された。本研究の成果は将来の FN 発症リスクの評価や治療関連感染症の抗菌薬選択に役立つ可能性がある。