

特集

炎症・免疫研究の進歩と血液疾患

化学療法による 自然免疫低下と易感染性*

須永真司**

Key Words : cytotoxic agent, adverse effect, innate immunity, infection

化学療法による易感染性

造血器腫瘍の治療は、抗がん薬による化学療法を中心として行われる。抗がん薬は細胞傷害性抗がん薬と分子標的治療薬に大別されるが、細胞傷害性抗がん薬の作用は、DNAの合成や複製を阻害するなどの機序で細胞の分裂・増殖を阻止することによって発揮される¹⁾。抗がん薬が腫瘍細胞に働いて細胞分裂を阻止し、その結果、体内の腫瘍細胞を減少させることができた場合、それを抗腫瘍効果と呼ぶ。一方、抗がん薬が正常細胞に働いて細胞分裂を阻止し、その結果、人体の正常な機能を阻害した場合、それを有害反応(副作用)と呼んでいる。抗がん薬を全身投与すると、抗がん薬は腫瘍細胞にも正常細胞にも作用するので、抗腫瘍効果が発揮されると同時に有害反応も必ず現れる。一般的に腫瘍細胞は、正常細胞に比べて増殖力が強い、すなわち、細胞分裂の頻度が高いため、腫瘍細胞は正常細胞に比べて抗がん薬の作用を受けやすい。これは換言すると、抗腫瘍効果が有害反応を上回る、ということの意味し、抗がん薬による化学療法が治療として成立する理論的根拠になっている。

抗がん薬の有害反応には、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、脱毛、手足のしびれなど種々のものが

あるが、臨床上で最も問題となるのが易感染性である。化学療法後に易感染性を生じるのは、骨髄抑制により好中球が減少することが主要な原因だが、それ以外にも抗がん薬によって皮膚の上皮や消化管の粘膜が障害を受け、バリアとしての機能が低下するために微生物が侵入しやすくなる、という要因も考えられる。

本稿では、化学療法による好中球減少症とそれによる易感染性を中心に解説し、好中球とともに自然免疫における effector cell である NK 細胞やマクロファージが、化学療法によって受ける影響についても概説する。

化学療法による好中球減少

上記したように、抗がん薬を経口的または経静脈的に全身投与すると、抗がん薬は腫瘍細胞だけでなく、正常細胞にも作用する。造血細胞は他臓器の細胞と比べて新陳代謝が活発な(血球寿命が短い)ために、正常細胞の中では抗がん薬の作用を受けやすく、有害反応としての骨髄抑制が起きやすい。白血球の中でも好中球は細菌感染を防御する上で中心的な役割を果たしており、好中球が減少すると細菌感染症に罹患する危険性が増える。しかし好中球減少の程度と感染症の罹患頻度を定量的に分析した報告は少ない。代表的なものが、1966年に Bodey らが報告した論文である²⁾。図1に示すように、好中球数が1,000/ μ l以下に減少すると感染症を起こすことが多く

* Increased susceptibility to infection due to impaired innate immunity caused by cytotoxic agents.

** Shinji SUNAGA, M.D., Ph.D.: 調布東山病院内科〔〒182-0026 東京都調布市小島町 2-32-17〕; Department of Internal Medicine, Chofu Touzan Hospital, Chofu, Tokyo 182-0026, JAPAN

なり、500/ μ l以下、100/ μ l以下と減るに従い、感染症を起こす頻度は飛躍的に増加する。図1を見てもわかるように、好中球数500/ μ lが明確な閾値というわけではないが、臨床的には好中球数500/ μ l以下の状態を「無顆粒球症 agranulocytosis」と呼んでいる³⁾。無顆粒球症は易感染性が非常に高く、緊急事態としての対応が必要な状態と考えられている。

発熱性好中球減少症

好中球減少症の患者は発熱しやすい。発熱の原因のすべてが感染症というわけではないし、感染症であっても細菌感染症とは限らずウイルス感染症や真菌感染症の場合もありうる。しかし経験的には、好中球が減少した時に発熱した場合、その原因検索を進めながらその結果を待つことなく、細菌感染症を想定してただちに抗菌薬を投与することが推奨されてきた。1980年代から、好中球減少時の発熱にどのような抗菌薬が適切かを調べる比較試験が盛んに行われるようになり、この流れの中で、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia という概念が「抗菌薬の経験的投与が必要な状態」として確立してきた⁴⁾。

現在、「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」上では、「好中球減少症」は、「好中球500/ μ l未満、あるいは、好中球1,000/ μ l未満で

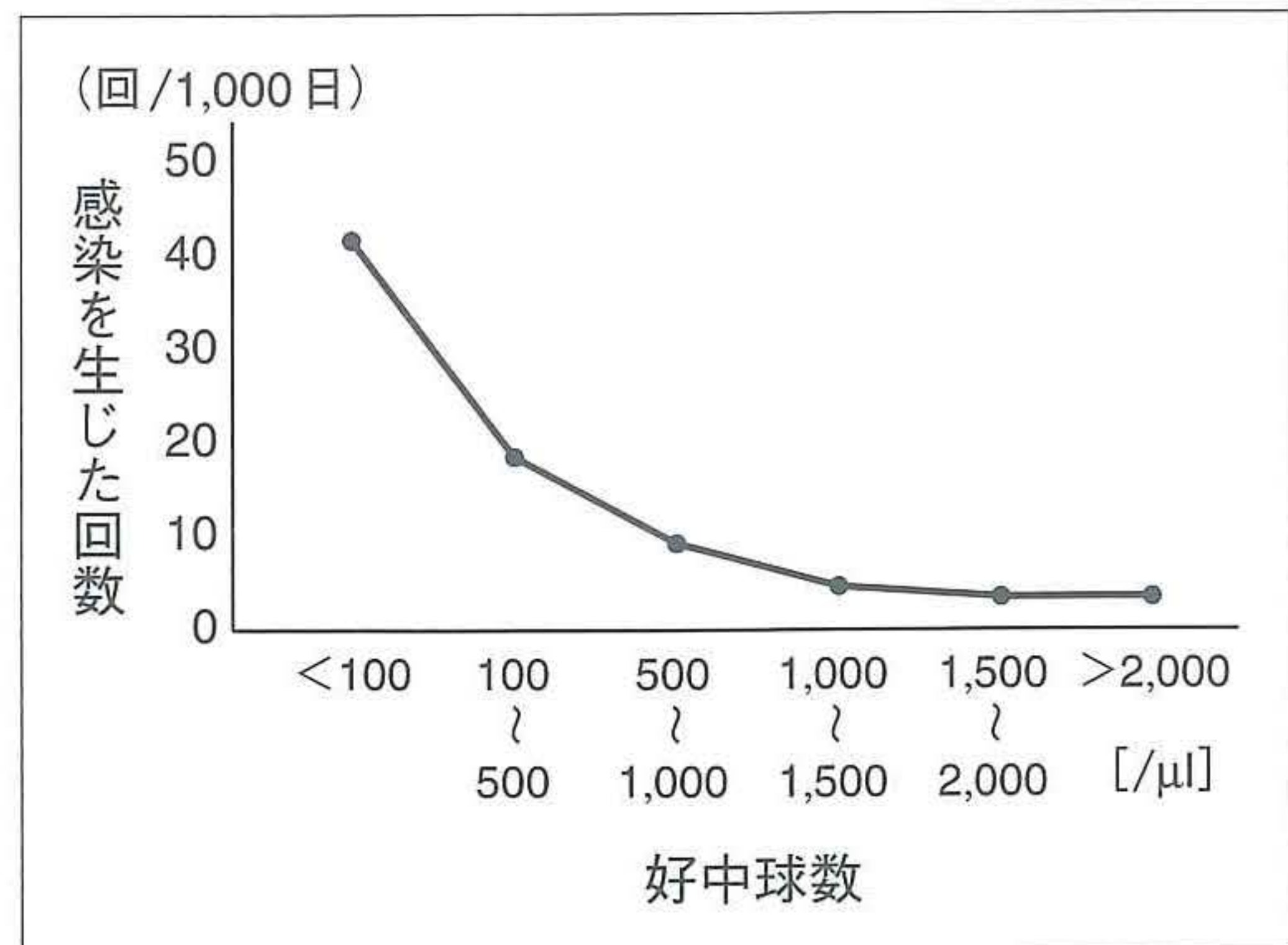


図1 好中球数と感染頻度(文献²⁾より引用改変)

48時間以内に500/ μ l未満に減少すると予想される状態」と定義されている⁵⁾。化学療法後に好中球減少症を生じた患者が発熱(ガイドラインにおける発熱の定義は、腋窩温37.5℃以上)した場合、ただちに身体診察、血液培養などの検査を行い、リスクを評価した上で、広域抗菌薬の投与を開始することが推奨されている。

好中球減少時の発熱が、すべて細菌感染症を意味するわけではないことは、上記したとおりである。発熱性好中球減少症の中には、肺炎や腎盂腎炎、菌血症などの細菌感染症やウイルス感染症、薬剤熱など種々の病態が含まれる(図2)。これらの中には抗菌薬が無効な病態も含まれているが、細菌感染症が占める割合が高いため、「発

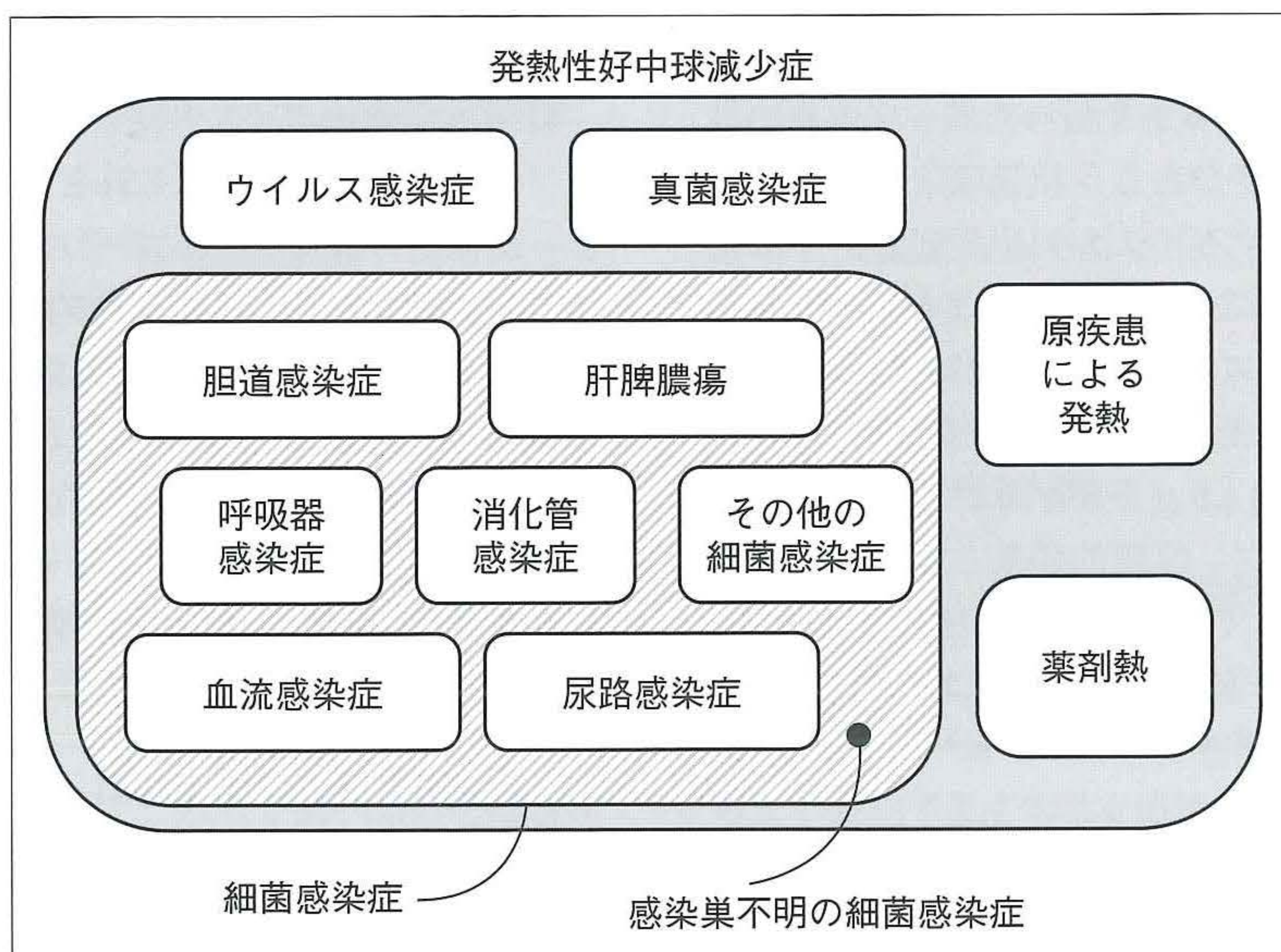


図2 発熱性好中球減少症を構成する疾患

熱性好中球減少症」と定義される状態全体に対して抗菌薬を投与することが、有意な解熱効果や生命予後の改善をもたらすものと考えられる。

臨床の間では、肺炎などの臓器感染症が証明できず、血液培養も陰性であるが、抗菌薬によって解熱する「感染巣不明の細菌感染症」にしばしば遭遇する。これらの中には、実際には肺炎に罹患しているが、好中球が減少しているために「膿」を作ることができず、このために胸部単純X線検査やCT検査などの画像検査では「陰影」ができないので、肺炎として認識することができない、というような例も含まれている可能性がある。化学療法後でも感染を起こせばIL-1, IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインは産生され、その結果、発熱するしCRPも上昇する。しかし、好中球が減少しているために典型的な症状(肺炎における喀痰など)や画像所見が得られず、細菌感染症としての診断が遅れる傾向にある。好中球減少時の細菌感染症が急速に悪化するのには、感染初期の防御機構としての好中球が機能しないことが最大の原因であるが、診断の遅れも一因となっている可能性がある。この点で、発熱性好中球減少症という概念が確立され、発熱後ただちに広域抗菌薬を投与することが健康保険上でも認められるようになったことは、非常に意義深い。

化学療法後の好中球減少症への対応

発熱性好中球減少症を発症したときには、速やかに適切な診察、検査を行った後、抗菌薬の投与を開始する必要がある。抗菌薬としては、抗緑膿菌作用を有する β ラクタム系抗菌薬を単剤で経静脈投与することが推奨されている⁵⁾。具体的には、セフェピム(1回2 gを12時間ごと)、メロペネム(1回1 gを8時間ごと)、タゾバクタム・ピペラシリン(1回4.5 gを6時間ごと)などがあるが、これらにおいて、臨床的効果と安全性の点において有意に優れている薬剤は存在しない⁶⁾。したがって抗菌薬の選択に当たっては、各施設での臨床分離菌の薬剤感受性(アンチバイオグラム)を参考に判断するのが現実的である⁵⁾。

発熱性好中球減少症を予防する(好中球減少時に発熱させないようにする、または、そもそも好中球減少を起こさないようにする)方法として

は、①予防的に抗菌薬を投与する、②好中球を増加させる工夫をする、の2点が考えられる。予防的抗菌薬については、全身的な抗菌薬の投与は耐性菌を誘導する恐れがあることや、化学療法後の細菌の侵入門戸として消化管が重要と考えられたことから、ポリミキシンなどの非吸収性抗菌薬による選択的消化管除菌が検討された。しかし、比較試験でその有用性は認められなかったため⁷⁾、現在では好中球減少時に選択的消化管除菌を行うことは推奨されていない⁸⁾。高度の好中球減少患者に対するフルオロキノロン(レボフロキサシンなど)の予防投与は、多くの比較試験で発熱頻度や生命予後を改善させることが示されており⁹⁾¹⁰⁾、ガイドライン上でも高リスク患者(好中球 $\leq 100/\mu\text{l}$ が7日間以上続くと予想される患者)への予防投与が推奨されている⁵⁾¹¹⁾。

化学療法後の好中球を増加させる方策としては、顆粒球コロニー刺激因子granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)が日常臨床で使用されている。G-CSFの予防投与の有用性については無作為比較試験が多数行われ、そのメタ解析によると、G-CSFの予防的投与は発熱性好中球減少の発症頻度を減少させ、感染症関連の死亡を含む早期死亡率を低下させることが明らかにされている¹²⁾。ガイドライン上では、発熱性好中球減少症の発症率が20%を超える化学療法を行う場合などで、G-CSFの予防投与を行うことが推奨されている⁵⁾(表1)。

好中球を増加させる方法としては、顆粒球輸血も一つの方法として考えられる。技術的には、ドナーから顆粒球をアフエレーシスで採取することは特に困難なことではなく、実際に日本でも、他の治療では制御不能な細菌感染症を呈する好中球減少症の患者を対象に顆粒球輸血が行われていた¹³⁾。個々にみると有用性が示唆される症例はあるものの、比較試験ではその有用性は明らかにされず¹⁴⁾、ドナーへの負担、費用などの点から、日常臨床で施行される治療にはなっていない。

化学療法がNK細胞に及ぼす影響

NK細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞を傷害する働きをしている。化学療法によりNK細胞が減少すれば、ウイルス感染を起こしやすくなる

表1 好中球減少症に対するG-CSFの予防投与の推奨度

化学療法の強度と患者の状態	推奨グレード
(1) FNの発症率が20%以上の化学療法を施行する場合	A
(2) FNの発症率が10~20%の化学療法を施行し、患者が以下のいずれかに当てはまる場合 ・65歳以上 ・病期分類で進行期 ・抗菌薬の予防投与を受けていない ・発熱性好中球減少症の既往がある	B
(3) FNの発症率が10%未満の化学療法を施行し、FNによって重篤な経過をとることが予測される場合	C-1

FN, 発熱性好中球減少症

【推奨グレード】A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる。C-1: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。(文献⁵⁾より引用改変)

可能性があるが、化学療法後のNK細胞数の推移を調べた報告は、意外に少ない。Mackallらは、シクロホスファミドなどを含む強力化学療法後の末梢血リンパ球を経時的に解析し、B細胞、T細胞は化学療法後に減少するが、NK細胞は化学療法前後で有意な減少は認められなかったと報告した¹⁵⁾。この論文では解析症例数が少ない(n=10)ので確定的なことはいえないが、化学療法がNK細胞に及ぼす影響は少ないのかもしれない。

肺胞マクロファージと感染症

肺は外気と直接接触する器官であり、微生物が体内に侵入する門戸の一つになっている。肺胞は毛細血管との間でガス交換をする役割を担っており、ガス交換を効率的に行うために、肺胞壁の物理的バリアは非常に少ない構造になっている。一方で、物理的バリアが少ないことは、感染防御の観点からは不利に働く。肺胞腔内で、吸い込まれた異物や微生物を排除する働きをしているのが、肺胞マクロファージ alveolar macrophage である。動物実験レベルの話ではあるが、肺胞マクロファージの機能が低下したGM-CSFノックアウトマウスや、実験的に肺胞マクロファージを減少させたマウスでは、好中球数は維持されているにもかかわらず、易感染性を生じることが示されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

抗がん薬を投与した後に、肺胞マクロファージが減少するかどうかを、ヒトで調べることは現実的には難しいため、この点に関して動物モデルでの研究が行われている。Santosuossoらは、シクロホスファミドをマウスに投与すると好中球が

減少するとともに、肺胞マクロファージも減少することを示した¹⁸⁾。このことは、ヒトにおいても化学療法後に肺胞マクロファージが一時的に減少し、それが好中球減少による易感染性を助長している可能性があることを示唆している。

肺に常在するマクロファージには、上記の肺胞マクロファージと、肺間質(肺胞と肺胞の間)に存在する間質マクロファージ interstitial macrophage があることが知られているが¹⁹⁾、最近Kameiらはこれらとは異なる性質を持つマクロファージが肺に存在することを報告した²⁰⁾。その報告によると、マウスに緑膿菌ワクチンを接種すると、あるマクロファージの一群が肺の中で増殖するが、このマクロファージは肺胞マクロファージとは違って、化学療法後も減少しない。好中球減少時に実験的に緑膿菌感染症を起こすとマウスは致命的経過をとるが、ワクチン接種はこの死亡を回避させることができ、かつ、このワクチン効果の発現にはこのマクロファージの存在が必須であるという²⁰⁾。このことは、好中球減少時の細菌感染症が、ある種のマクロファージの働きによって予防できる可能性を示唆しており、今後の研究の進展が期待される。

今後への期待

これまで述べてきたように、化学療法後の好中球減少と、それによる易感染性については従来からよく研究されてきた。しかし、その対策についてはいまだ十分とはいえず、好中球減少が化学療法の用量規制因子 dose-limiting factor となることが多い。一方で、NK細胞やマクロファージの化

学療法後の動態や、化学療法後の感染防御における役割については不明な点が多い。今後、これらの分野の研究が進み、化学療法後の易感染性を軽減させる対策が進歩することに期待したい。

文 献

- 1) 間野博行. 抗癌薬. 矢崎義雄・編. 内科学第11版. 東京: 朝倉書店; 2017. pp. 151-5.
- 2) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 ; 64 : 328.
- 3) 南谷泰仁. 顆粒球減少症. 日本血液学会・編. 血液専門医テキスト改定第2版. 東京: 南江堂; 2015. pp. 351-3.
- 4) Klastersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993 ; 5 : 625.
- 5) 日本臨床腫瘍学会・編. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012.
- 6) Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007 ; 21 : 1055.
- 7) 森内幸美, 上平憲, 山村政臣, ほか. 急性白血病治療中の好中球減少期の感染予防薬としてのCiprofloxacinとPolymyxin Bとの比較検討. *臨床血液* 1990 ; 31 : 1664.
- 8) 日本造血細胞移植学会・編. 移植後早期の感染管理(第3版). 2014. p. 30. URL : https://www.jshct.com/guideline/pdf/01n_kansentanri.pdf.
- 9) Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 977.
- 10) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis : antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 979.
- 11) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 427.
- 12) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy : a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3158.
- 13) 大坂顯通, 大戸齊, 菊田敦, ほか. 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. *日本輸血学会雑誌* 2004 ; 50 : 739.
- 14) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 4 : CD005339.
- 15) Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994 ; 84 : 2221.
- 16) Le Vine AM, Reed JA, Kurak KE, et al. GM-CSF-deficient mice are susceptible to pulmonary group B streptococcal infection. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 563.
- 17) Broug-Holub E, Toews GB, van Iwaarden JF, et al. Alveolar macrophages are required for protective pulmonary defenses in murine *Klebsiella pneumoniae* : elimination of alveolar macrophages increases neutrophil recruitment but decreases bacterial clearance and survival. *Infect Immun* 1997 ; 65 : 1139.
- 18) Santosuosso M, Divangahi M, Zganiacz A, et al. Reduced tissue macrophage population in the lung by anticancer agent cyclophosphamide : restoration by local granulocyte macrophage-colony-stimulating factor gene transfer. *Blood* 2002 ; 99 : 1246.
- 19) Baharom F, Rankin G, Blomberg A, et al. Human lung mononuclear phagocytes in health and disease. *Front Immunol* 2017 ; 8 : 499.
- 20) Kamei A, Gao G, Neale G, et al. Exogenous remodeling of lung resident macrophages protects against infectious consequences of bone marrow-suppressive chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : E6153.