

がん患者におけるカルバペネム耐性菌感染症の臨床的特徴と予後を評価する多施設共同研究

愛知県がんセンター 感染症内科部

医長 伊東直哉

愛知県がんセンター 感染症内科部

医員 赤澤奈々

1. 背景

がん患者におけるカルバペネム耐性菌感染症は、感染リスクおよび死亡率が高い[1, 2]。耐性菌の疫学は世界中で大きく異なっており、日本におけるがん患者におけるカルバペネム耐性菌感染症の特徴および予後は、現在のところ不明である。そこで我々は、日本のがん患者におけるカルバペネム耐性菌感染症（CRBI）の特徴と予後について調査した。

2. 研究の対象ならびに方法

2019年4月1日から2022年3月31日まで、多剤耐性菌臨床研究ネットワーク（MDRnet）の一環として、がんまたは非がんのCRBI患者を8施設で前向きに登録した。主要評価項目は、がんを有する患者と有さない患者の30日全死因死亡率とした。また、副次的評価項目として、1) 死亡率、培養採取後の臨床経過の悪化、ICU滞在、挿管、培養採取日から抗菌薬治療終了日までの新規透析、および退院後90日以内の再入院を含む複合転帰、および2) 死亡症例を除くCRBI後の入院期間、を評価した。

3. 研究結果

合計167例の患者を対象とし、がん患者群66例(39.5%)、非がん患者群101例(60.5%)であった。がん患者群では、35人(53.0%)が転移のない固形がん、20人(30.3%)が転移のある固形がん、9人(13.6%)が白血病、6人(9.1%)がリンパ腫であった。両群とも呼吸器感染症が最も多く($p=0.866$)、次いで血流感染症($p=0.593$)が多かった。カルバペネム耐性菌として最も多く分離されたのは緑膿菌であったが、有意差は認められなかった($p=0.87$)。*Stenotrophomonas maltophilia* はがん患者群で有意に多かった($p=0.003$)。カルバペネマーゼ産生率は両群間で有意差($p=0.003$)を認めた。カルバペネマーゼは、両群でblaIMP-1が最も多く分離された(がん患者群、1/1 [100%]; 非がん患者群、n=13/15 [86.7%]; $p=0.009$)。カルバペネマーゼ産生は *Enterobacter* spp. でのみ観察された。Pitt

菌血症スコアは、非がん患者群でがん患者群より有意に高かった ($p=0.03$)。

がん患者群および非がん患者群における30日死亡率はそれぞれ18.2% (12/66) および14.0% (14/101) であり ($p=0.45$)、がん患者群および非がん患者群における複合転帰はそれぞれ56.1% (37/66) および43.6% (44/101) であった ($p=0.12$)。平均入院期間は両群間に有意差はなかった (がん患者群44.6日、非がん患者群51.0日、 $p=0.55$)。傾向スコアを用いた逆数重み法でも、30日死亡率と平均入院期間に有意差は認められなかった ($p=0.22, 0.98$) ; しかしながら、複合転帰はがん患者群で非がん患者の対照群よりも有意に高かった (オッズ比、2.41 ; 95%信頼区間、1.11-5.21 ; $p=0.03$)。

	Cancer group (n = 66)	Non-cancer group (n = 101)	p value
Age, mean (SD)	68.7 (14.9)	65.5 (20.8)	0.66
Sex, female	21 (31.8%)	42 (41.6%)	0.03
Length of hospital stay until the bacteria were isolated, mean (SD)	28.7 (41.2)	59.8 (285.8)	0.48
Residence prior to hospitalization			
Home	56 (84.8%)	84 (83.2%)	0.83
Transfer from other hospitals	9 (13.6%)	11 (10.9%)	0.63
Long-term care facility/nursing home	1 (1.5%)	6 (5.9%)	0.25
Comorbidities			
Myocardial infarction	0 (0.0%)	9 (8.9%)	0.012
Congestive heart failure	2 (3.0%)	16 (15.8%)	0.01
Peripheral vascular disease	0 (0.0%)	5 (5.0%)	0.158
Cerebrovascular disease	9 (13.6%)	14 (13.9%)	1
Dementia	1 (1.5%)	10 (9.9%)	0.051
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (7.6%)	1 (1.0%)	0.036
Collagen disease	4 (6.1%)	9 (8.9%)	0.569
Ulcerative disease	0 (0.0)	1 (1.0%)	1
Liver disease without portal hypertension	1 (1.5%)	7 (6.9%)	0.149
Liver disease with portal hypertension	1 (1.5%)	4 (4.0%)	0.649
Diabetes without organ damage	10 (15.2%)	13 (12.9%)	0.819
Diabetes with organ damage	5 (7.6%)	13 (12.9%)	0.319
Hemiplegia	2 (3.0%)	3 (3.0%)	1
Renal disease	3 (4.5%)	11 (10.9%)	0.168
AIDS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA
History of dialysis prior to admission	4 (6.1%)	7 (6.9%)	1
Antimicrobial allergy	7 (10.6%)	14 (13.9%)	0.637
Hospitalization history within 30 days of admission	32 (48.5%)	23 (22.8%)	<0.01
Travel history within 90 days of admission	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA
ICU admission within 30 days of culture collection	17 (25.8%)	23 (22.8%)	0.712
Intravenous therapy within 30 days of culture collection	56 (84.8%)	79 (78.2%)	0.321
Endoscopy within 30 days of culture collection	13 (19.7%)	12 (11.9%)	0.187
Surgery within 30 days of culture collection	15 (22.7%)	28 (27.7%)	0.588
Antimicrobial use within 14 days of culture collection	50 (75.8%)	77 (76.2%)	1
Immunosuppressive status	36 (54.5%)	29 (28.7%)	0.001
Steroid use	23 (34.8%)	27 (26.7%)	0.301
Chemotherapy	21 (31.8%)	0 (0.0%)	<0.001
Biologic agents	1 (1.5%)	3 (3.0%)	1
Immunosuppressant agents	3 (4.5%)	16 (15.8%)	0.026
Solid organ transplant	0 (0.0%)	8 (7.9%)	0.023
Hematopoietic stem cell transplant	5 (7.6%)	1 (1.0%)	0.036
Source of carbapenem-resistant bacterial infection			
Blood stream infection	19 (28.8%)	25 (24.8%)	0.593
Respiratory infection	20 (30.3%)	32 (31.7%)	0.866
Urinary tract infection	9 (13.6%)	16 (15.8%)	0.825
Surgical site infection	8 (12.1%)	10 (9.9%)	0.799
Others	15 (22.7%)	26 (25.7%)	0.716
Causative organisms			
<i>Aeromonas</i> spp.	4 (6.1%)	9 (8.9%)	0.57
<i>Citrobacter</i> spp.	0 (0.0%)	3 (3.0%)	0.28
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (3.0%)	11 (10.9%)	0.08
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (4.5%)	6 (5.9%)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (54.5%)	59 (58.4%)	0.87
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17 (25.8%)	8 (7.9%)	0.003
Others	4 (6.1%)	7 (6.9%)	1
Carbapenemase production	1 (1.5%)	15 (14.9%)	0.003
blaIMP-1	1 (1.5%)	13 (12.9%)	0.009
blaIMP-11	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1
blaIMP-60	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1
blaNDM-5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA
Pitt bacteremia score, mean (SD)	1.47 (2.32)	2.08 (2.57)	0.03

表 1. がん患者と非がん患者群におけるカルバペネム耐性菌感染症の臨床的特徴

Characteristics	Univariate analysis			Propensity score analysis (IPTW)		
	OR/ Coefficient	95% CI	p value	OR/ Coefficient	95% CI	p value
30-day mortality	1.38	0.59–3.21	0.45	1.92	0.67–5.50	0.22
Composite outcome	1.65	0.89–3.11	0.12	2.41	1.11–5.21	0.03
Worsening of clinical course after culture collection	0.93	0.29–2.76	0.90	1.46	0.34–6.30	0.61
ICU stay from the date of culture collection to the end of antimicrobial therapy	1.30	0.55–2.97	0.55	1.49	0.53–4.20	0.45
Intubation from the last day of culture to the end of antimicrobial therapy	0.83	0.27–2.30	0.72	0.86	0.24–3.15	0.82
New dialysis from the last day of culture to the end of antimicrobial therapy	1.03	0.13–6.40	0.97	1.37	0.11–17.03	0.81
Readmission within 90 days of discharge	1.22	0.56–2.64	0.60	1.28	0.48–3.44	0.62
Average length of hospital stay after isolation of carbapenem-resistant organisms, excluding death	-6.39	-27.5–14.7	0.55	0.31	-20.3–21.0	0.98

表 2. 臨床評価項目

4. 考察

がん患者における CRBI の死亡率は、非がん患者における CRBI による死亡率よりも高い傾向があった。さらに、CRBI の複合転帰の発生率はがん群で有意に高かったことから、CRBI はがん患者にとって脅威であることが示唆された。

カルバペネム耐性菌感染症の疾病負荷は、ほとんどの地域で類似しており、緑膿菌や *Acinetobacter baumannii* などの非発酵性グラム陰性菌が最も多く、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌は比較的少ない [3, 4]。我々の研究では、緑膿菌が最もよく分離されるカルバペネム耐性菌であり、以前に報告された日本の疫学データと一致していた [5]。本研究では、*A. baumannii* による感染はまれであり、日本と諸外国との CRBI の疫学の違いを示している。

我々のコホートではカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌の感染症例が少なく、主に IMP 型腸内細菌目細菌による感染症が含まれていた。そのため死亡率は、がんの有無にかかわらず、過去の CRBI 研究 [6–8] よりも低かった。

結論

がん患者群と非がん患者群との間で 30 日死亡率に差はなかったが、複合転帰には有意差が認められた。CRBI のがん患者は、非がん患者よりも臨床経過が不良であった。

5. 文献

1. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence*.

- 19;8(4):391-402, 2017.
2. Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, Gedrimaite Z, Soave R, Askin G, Chen L, Kreiswirth BN, Walsh TJ, Seo SK. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *J Infect.* 73(4):336-45, 2016.
 3. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 69(Suppl 7):S521-S528, 2019.
 4. Xu A, Zheng B, Xu YC, Huang ZG, Zhong NS, Zhuo C. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013. *Clin Microbiol Infect.* 22 Suppl 1:S1-8, 2016.
 5. Japan nosocomial infections surveillance. Annual open report; 2021.
 6. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, Sawada T, Nagata TD. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis.* 16;4(3):ofx176, 2017.
 7. Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, Ofra Y, Fraser D, Paul M. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 70(11):3146-53, 2015.
 8. Ohno Y, Nakamura A, Hashimoto E, Matsutani H, Abe N, Fukuda S, Hisashi K, Komatsu M, Nakamura F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a primary care hospital in Japan, 2010-2013. *J Infect Chemother.* 23(4):224-229, 2017.

6. 学会発表

IDWEEK2023 (ボストン) で本研究の一部データを発表した。今後、論文執筆予定である。

Naoya Itoh, Takanori Kawabata, Nana Akazawa, Kayoko Hayakawa, Masahiro Suzuki,

Aki

Sakurai, Kohei Uemura, Yasufumi Matsumara, Ryota Hase, Hideaki Kato, Takehiro

Hashimoto, Takashi Matono, David van Duin, Norio Ohmagari, Yohei Doi, Sho Saito,
371.

Clinical Characteristics and Prognoses for Carbapenem-Resistant Bacterial
Infections in Patients with Cancer in Japan: A Multicenter Study from the Multi-
Drug

Resistant Organisms Clinical Research Network (MDRnet), Open Forum Infectious
Diseases, Volume 10, Issue Supplement_2, December 2023, ofad500.441,

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.441>