

【総 説】

緑膿菌菌血症における予後因子と interleukin-1 の役割

堀 野 哲 也

東京慈恵会医科大学感染制御部*

(平成 22 年 7 月 31 日受付・平成 22 年 8 月 10 日受理)

菌血症の 3~7% の原因となる緑膿菌は、免疫不全宿主に重篤な感染症を引き起こすことが多い。また、緑膿菌は薬剤耐性という点からも難治性となることが多く、病院感染の原因菌として重要な細菌である。2003 年 4 月から 2007 年 12 月までに行われた東京慈恵会医科大学附属病院での調査では、緑膿菌による菌血症を発症した 89 症例のうち 91.0% は院内発症しており、白血病や慢性腎臓病などの免疫能低下を伴う基礎疾患を有する症例は 85.4% を占めた。菌血症発症 30 日以内の死亡率は 24.7% と高く、適切な抗菌薬投与による死亡率の改善はみられなかった。一方で、菌血症発症時における血小板減少、低アルブミン血症、複数菌感染が臨床的な予後不良因子であった。さらに緑膿菌菌血症における代表的な炎症性サイトカインの一つである interleukin-1 (IL-1) の役割について動物モデルを用いて検討した。cyclophosphamide を投与し腸管からの bacterial translocation を誘発する内因性敗血症モデルでは IL-1 欠損マウスの感受性が有意に上昇したが、直接後眼窩静脈叢に緑膿菌を投与する菌血症モデルでは IL-1 欠損マウスと野生型マウスとの間に有意差は認められなかった。しかし、cyclophosphamide 投与後に緑膿菌を同様に静脈内投与すると、IL-1 欠損マウスの感受性が増大したことから、緑膿菌菌血症における IL-1 の役割は免疫能低下時に増強されると考えられた。緑膿菌による菌血症の死亡率は抗菌薬治療の進歩にもかかわらず依然として高く、予後の改善のために、さらに緑膿菌の病原因子、抗菌薬の投与方法など多角的な検討が必要である。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, bacteremia, prognostic factor, interleukin-1 (IL-1)

グラム陰性菌による血流感染症は増加傾向にあり、すべての血流感染症のうち 40% 以上¹⁾を占める。さらに緑膿菌はすべての菌血症の 3~7%、グラム陰性菌による菌血症の 23~26% を占めることが報告されており²⁻⁴⁾、多くの抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬が開発された現在においても、緑膿菌による菌血症の死亡率は 18~46%^{2,4-8)}と依然として高い。ここでは、緑膿菌による菌血症を発症した症例について検討した結果と緑膿菌感染症における interleukin-1 (IL-1) の役割について、われわれのデータを交えて解説する。

I. 臨床的検討からのアプローチ

1. 緑膿菌による菌血症発症の危険因子

緑膿菌による菌血症の危険因子として、白血病などの血液疾患や慢性腎臓病、臓器移植などの免疫能低下の原因となるような疾患が挙げられている^{9,10)}。2003 年 4 月から 2007 年 12 月までの東京慈恵会医科大学附属病院での緑膿菌による菌血症を発症した 89 症例について後向きに検討したところ、89 症例中 76 症例 (85.4%) が免疫能低下の原因となるような基礎疾患を有しており、最も多いのは白血病 41 症例 (46.1%) で、次いで固形癌 22 症例 (24.7%)、慢性腎臓病 19 症例 (21.3%) であった (Table

1)。また、89 症例中 81 症例 (91.0%) が入院後の発症であり、この結果は緑膿菌菌血症が免疫能の低下した症例に多く、院内発症が多い疾患であるという他の報告に一致する。

2. 侵入門戸

菌血症の治療は感染巣への治療を同時に、そして積極的に行う必要があり、侵入門戸の同定は菌血症の治療にとって非常に重要である。緑膿菌による菌血症の主な侵入門戸として肺炎や膵胆道系感染症、尿路感染症などが挙げられ^{10,11)}、われわれの検討では、推定される初期感染巣として尿路感染症が 20 症例 (22.5%) と最も多く、次いで中心静脈カテーテル関連血流感染症が 13 症例 (14.6%)、呼吸器感染症 9 例 (10.1%) であった (Table 2)。しかし、侵入門戸が同定されなかった症例は 36 症例 (40.4%) であり、14~30% が侵入門戸不明としている報告^{2,3,12)}と比較して高値であった。これは本検討が後向きの検討であり、診療録や発症時に提出された他の培養検査などによって侵入門戸を推定したということが理由の一つとして挙げられる。

一方、腸管からの bacterial translocation は、同定が困

Table 1. The underlying disease of patients with *P. aeruginosa* bacteremia (n=89)

Underlying disease	n	%
Hematologic diseases, n (%)	41	(46.1)
Leukemia, n (%)	28	(31.5)
Malignant lymphoma, n (%)	13	(14.6)
Solid organ transplant, n (%)	22	(24.7)
Solid tumor, n (%)	19	(21.3)
Diabetic mellitus, n (%)	12	(13.5)
Chronic renal failure, n (%)	4	(4.5)
Liver cirrhosis, n (%)	4	(4.5)

Table 2. The primary site of bloodstream infection due to *P. aeruginosa*

Primary site of infection	n	%
Respiratory tract	9	(10.1)
Urinary tract	20	(22.5)
Intestinal tract	1	(1.1)
Intravascular device (catheter or graft)	18	(20.2)
Central venous catheter	13	(14.6)
Pancreaticobiliary tract	2	(2.2)
Skin and soft tissue infection	3	(3.4)
Unknown	36	(40.4)

Table 3. Clinical characteristics of patients with *P. aeruginosa* bacteremia

	Nonsurvivors n=22	Survivors n=67	P value
Age, means \pm SD	63.4 \pm 15.3	62.1 \pm 14.5	0.732
Male gender, n (%)	18 (81.8)	46 (68.7)	0.233
Underlying disease	21 (95.5)	55 (82.1)	0.124
Hematologic diseases, n (%)	14 (63.6)	27 (40.3)	0.056
Leukemia, n (%)	9 (40.9)	19 (28.4)	0.271
Malignant lymphoma, n (%)	5 (22.7)	8 (11.9)	0.295
Solid organ transplant, n (%)	2 (9.1)	2 (3.0)	0.254
Solid tumor, n (%)	5 (22.7)	17 (25.4)	1.000
Diabetic mellitus, n (%)	4 (18.2)	8 (11.9)	0.481
Chronic renal failure, n (%)	6 (27.3)	13 (19.4)	0.434
Liver cirrhosis, n (%)	1 (4.5)	3 (4.5)	1.000
Hospital length of stay, median days (range)	26 (0-173)	25 (0-1,466)	0.668
Hematological laboratory data at onset of bacteremia			
Hematocrit, means \pm SD	26.9 \pm 5.27	30.0 \pm 6.87	0.051
Neutropenia (< 500/mL), n (%)	12 (54.5)	23 (34.3)	0.115
Thrombocytopenia (< 1.0×10^5 per mm^3), n (%)	19 (86.4)	27 (40.3)	< 0.001
Serum albumin, means \pm SD	2.87 \pm 0.58	3.24 \pm 0.61	0.015
Polymicrobial infection, n (%)	10 (45.5)	9 (14.9)	0.001

SD: standard deviations

難な侵入門戸の一つとして報告されている。特に腸管への侵襲的な検査や治療の既往、炎症性腸疾患や閉塞性腸疾患などを伴わない症例では、菌血症の侵入門戸として捉えることは難しい。しかし、多くの動物モデルで、直接的な腸管への侵襲がなくても熱傷や急性膵炎¹³⁾、免疫抑制剤投与による免疫能低下などにより腸管からの bacterial translocation が誘発されることが示されている¹⁴⁻¹⁷⁾。

3. 緑膿菌菌血症の予後不良因子

緑膿菌菌血症 89 症例を対象とした検討では、菌血症発症後 30 日以内の死亡率は 24.7% (89 症例中 22 症例) であり、他報告と同様の結果であった^{4,6,8,11,18)}。ここで、死亡した群 22 症例と生存群 67 症例について患者背景などについて比較検討したところ、既報告と同様に、緑膿菌による菌血症の予後不良因子として菌血症発症時における血小板減少^{8,19)}、低アルブミン血症^{20,21)}、複数菌^{18,21-23)}による菌血症が予後不良因子であることが示され (Table 3)、多変量解析の結果でもこれら 3 つの因子が独立した予後不良因子であることが示された。

4. 適切な抗菌薬投与と予後

緑膿菌による菌血症の治療に重要なことは、やはり有効な抗菌薬を迅速に投与することである。われわれが対象とした症例のなかで緑膿菌菌血症に対して発症 24 時間以内に有効な抗菌薬を投与されている症例は 89 症例中 62 症例 (69.7%) であり、36 症例がカルバペネム系薬、15 症例がセファロsporin 系薬、4 症例がフルオロキノロン系薬、2 症例が抗緑膿菌ペニシリン系薬、5 症例が β ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬の併用投与を受け、投与された抗菌薬によっても死亡率に有意な差は認められなかった。

緑膿菌菌血症と抗菌薬との関連について検討した報告では、予後不良因子の一つとして不適切な抗菌薬投与が挙げられている^{4-6,8)}。ところが、われわれの検討では「適切な抗菌薬投与」と予後との間に関連はみられなかった (Table 4)。ただし、本検討において用いた「適切な抗菌薬投与」の定義は「分離された緑膿菌の薬剤感受性試験で、感受性を示した抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬が投与された症例」とした。この定義は緑膿菌菌血症と投与され

Table 4. Relationship the length of appropriate treatment and 30-day mortality

Time to administration of appropriate treatment	Nonsurvivors n=22		Survivors n=67		P value
	n	%	n	%	
0-12 (hrs), n (%)	13	(72.7)	45	(62.7)	0.490
0-24 (hrs), n (%)	15	(77.3)	47	(70.1)	0.862
0-48 (hrs), n (%)	16	(81.8)	52	(79.1)	0.640

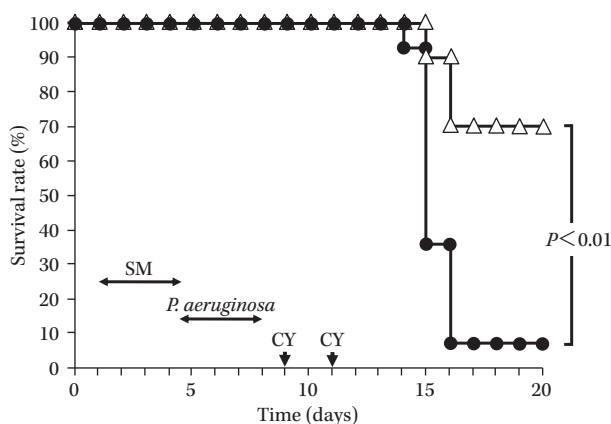


Fig. 1. Survival rate during gut-derived sepsis due to *P. aeruginosa*³³⁾.

IL-1-deficient mice ($n = 14$, closed circles) and wild-type mice ($n = 10$, open triangles) were administrated with cyclophosphamide intraperitoneally on the indicated days (arrow). There was a significant difference between the groups ($P < 0.01$).

SM, streptomycin; CY, cyclophosphamide treatment.

た抗菌薬との関連について検討した既報告と同様の定義であるが、本邦ではガイドラインや医学書によって推奨する抗菌薬の投与量が異なることが少なくない。そのため、抗菌薬の選択が「適切」であっても、投与量が「適切」ではないために、結果として有効でなかった症例も含まれることとなる。この問題については今後さらに症例数を増やし、投与量も含めた「適切な抗菌薬投与」について検討する必要がある。

II. 緑膿菌による菌血症における IL-1 の役割

炎症性サイトカインを抑制する抗 TNF- α 薬や抗 IL-6 薬を用いた抗サイトカイン療法は、関節リウマチなどの自己免疫性疾患において有効な治療法として利用されている。抗 TNF- α 薬を用いた抗炎症性サイトカイン療法は、敗血症の治療法としても試みられたが、敗血症性ショックや重症敗血症の症例に投与した臨床治験では劇的な効果はみられず²⁴⁻²⁷⁾、治療法として確立されなかった。IL-1 は TNF- α と並んで代表的な炎症性サイトカインの一つであり、IL-1 受容体拮抗薬を用いた抗 IL-1 療法も細菌感染症に対しての有効性を検討されているが^{28, 29)}、抗 TNF- α 薬と同様に治療として確立されるにいたっていない。

動物モデルにおいても IL-1 の役割について検討されているが、IL-1 受容体拮抗薬がエンドトキシンショックに有効であると報告³⁰⁾されている一方で、recombinant IL-1 が緑膿菌感染症に有効であったという報告もあり³¹⁻³³⁾、細菌感染症における IL-1 の重要性を決定するのは難しい。そこでわれわれは、緑膿菌を経口投与したマウスに cyclophosphamide を投与し免疫能を抑制することで腸管からの bacterial translocation を誘発する緑膿菌による内因性敗血症モデルを用いて、IL-1 の役割について検討した³⁴⁾。

われわれが用いた内因性敗血症モデルでは IL-1 欠損マウスの死亡率が野生型マウスと比較して有意に高く (Fig. 1)、さらに、血液、肝臓、腸管膜リンパ節における細菌数も IL-1 欠損マウスで有意に高かった (Fig. 2)。これらのことから、この内因性敗血症モデルにおいて IL-1 欠損マウスでは bacterial clearance が低下し、これによって菌血症による死亡率が上昇しているものと考えられた。

このように腸管からの bacterial translocation を誘発する内因性敗血症モデルでは、IL-1 欠損マウスの細菌感染症に対する感受性が上昇しており、IL-1 の重要性が示された。しかし一方で、Tanabe らが報告した肺炎桿菌による肺炎モデルでは、IL-1 欠損マウスでの死亡率上昇は認められていない³⁵⁾。そこでわれわれは、侵入門戸における IL-1 の役割を除外するために、後眼窩静脈叢に緑膿菌を直接静脈内投与して発症させる菌血症モデルを用いて、緑膿菌菌血症における IL-1 の役割について検討した³⁶⁾。その結果、Tanabe らの報告と同様に IL-1 欠損マウスと野生型マウスの死亡率に有意な差は認められなかった (Fig. 3)。われわれが用いた内因性敗血症モデルでは cyclophosphamide を投与することで translocation を誘発するため、日和見感染症の一つとしても捉えられる。そこで、cyclophosphamide 投与により免疫能を低下した後、緑膿菌を静脈内投与した。すると、IL-1 欠損マウスでは緑膿菌菌血症における死亡率が野生型マウスと比較して有意に上昇しており (Fig. 4)、IL-1 の役割は cyclophosphamide 投与により免疫能が低下すると増大することが示された。

cyclophosphamide は初期免疫として重要な好中球、マクロファージのどちらの機能も低下させるため、IL-1 欠損マウスにおける死亡率の有意な上昇が、どちらの機

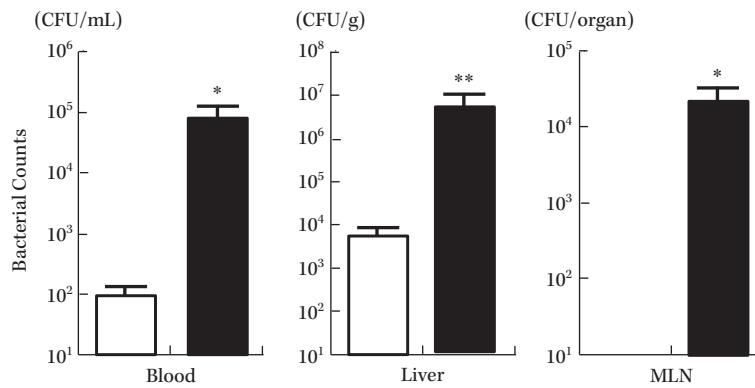


Fig. 2. Bacterial counts of *P. aeruginosa* strain D4 in blood, liver and mesenteric lymph node (MLN)³³.

There was a significant difference between IL-1-deficient mice (closed columns) and wild-type mice (open columns). Data are mean \pm SEM values of eight mice.

Symbols: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

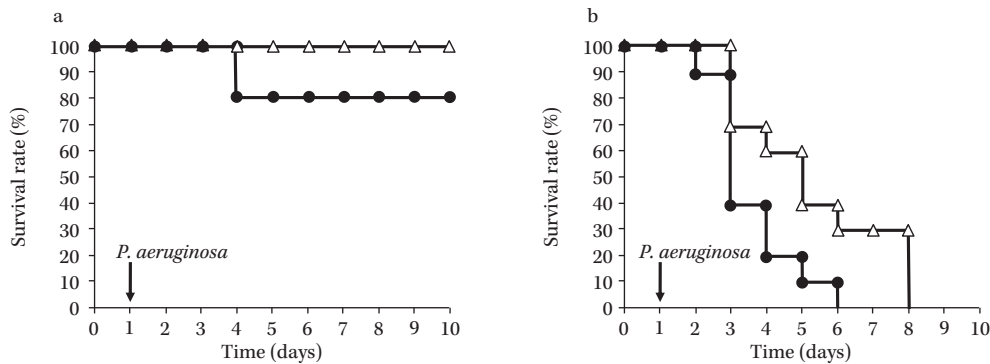


Fig. 3. Survival rate of IL-1-deficient and wild-type mice in *P. aeruginosa* bacteremia³⁵.

IL-1-deficient ($n = 10$, closed circles) and wild-type ($n = 10$, open triangles) mice were injected intravenously at the indicated time point (arrow) with (a) 3×10^5 or (b) 3×10^6 *P. aeruginosa* CFU/mouse. Ability to survive the bacteremia did not differ significantly between the two groups.

能の低下によって惹起されたのかについて検討した。最初に肝臓や腹腔内のマクロファージ数に影響を与えず好中球を選択的に減少させることが報告されている抗 gr-1 抗体を用いて³⁷, 好中球減少下における IL-1 の役割について検討した。抗 gr-1 抗体投与後, IL-1 欠損マウスと野生型マウスの緑膿菌菌血症の感受性は劇的に増大し, 緑膿菌菌血症における好中球の重要性は示されたものの, IL-1 と野生型マウスとの死亡率に有意な差は認められず, cyclophosphamide 投与によって認められた有意差を再現することはできなかった(データ未提示)。次に, マクロファージのアポトーシスを誘発する liposomes containing dichloromethylene diphosphate (L-Cl₂MDP) を投与し³⁸, マクロファージ減少状態における IL-1 の役割について検討したところ, どちらのマウスも菌血症に対する感受性が上昇したものの IL-1 欠損マウスで有意に生存率が低下し, cyclophosphamide 投与後にみられた IL-1 欠損マウスと野生型マウスの死亡率の有意差が

再現された (Fig. 5)。

さらに, マクロファージ減少下における血液, 肝臓, 脾臓における細菌数を比較したところ, 緑膿菌投与 3 時間, 6 時間後では IL-1 欠損マウスと野生型マウスとの間で有意な差が認められなかったものの, 48 時間後には野生型マウスでは細菌数が減少したにもかかわらず, IL-1 欠損マウスでは各臓器での細菌数は増加傾向にあることが認められた (Fig. 6)。これらのことから, マクロファージ減少を伴う IL-1 欠損マウスでは野生型マウスと比較して bacterial clearance の機能が低下していると考えられた。

これらの結果によって, IL-1 の役割は緑膿菌菌血症の発症時における免疫能の状態によって重要性が異なることが示され, サイトカインの役割を検討する際にはこの点について十分認識する必要があることが示唆された。最近では, 好中球やマクロファージから分泌される sphingosine kinase 1³⁹ の抑制が菌血症に有効であること

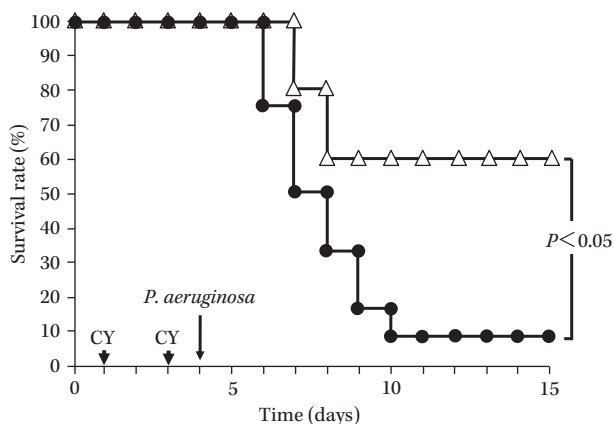


Fig. 4. Survival rate of cyclophosphamide-pretreated IL-1-deficient and wild-type mice in *P. aeruginosa* bacteremia³⁵. IL-1-deficient ($n = 12$, closed circles) and wild-type ($n = 10$, open triangles) mice were pretreated with cyclophosphamide on days 1 and 3 (arrowheads) and then inoculated intravenously with 1×10^2 *P. aeruginosa* CFU/mouse on day 4 (arrow). The IL-1-deficient mice were significantly more susceptible to *P. aeruginosa* bacteremia ($P < 0.05$). CY, cyclophosphamide.

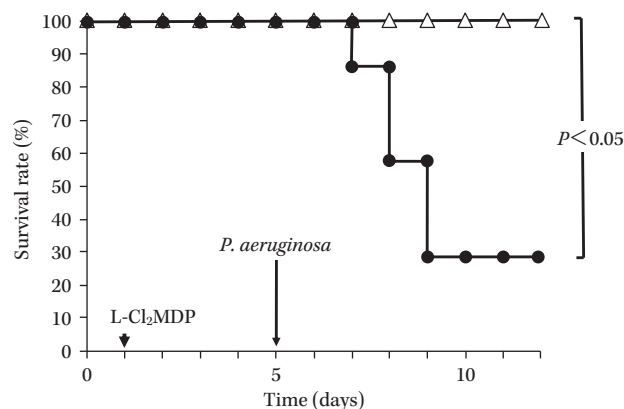


Fig. 5. Survival rate of macrophage-depleted mice in *P. aeruginosa* bacteremia³⁵. IL-1-deficient ($n = 7$, closed circles) and wild-type ($n = 6$, open triangles) mice were administered with L-Cl₂MDP at the indicated time (arrowhead) and were then inoculated intravenously with 5×10^3 *P. aeruginosa* CFU/mouse (arrow). The survival rate was significantly less in the IL-1-deficient mice ($P < 0.05$).

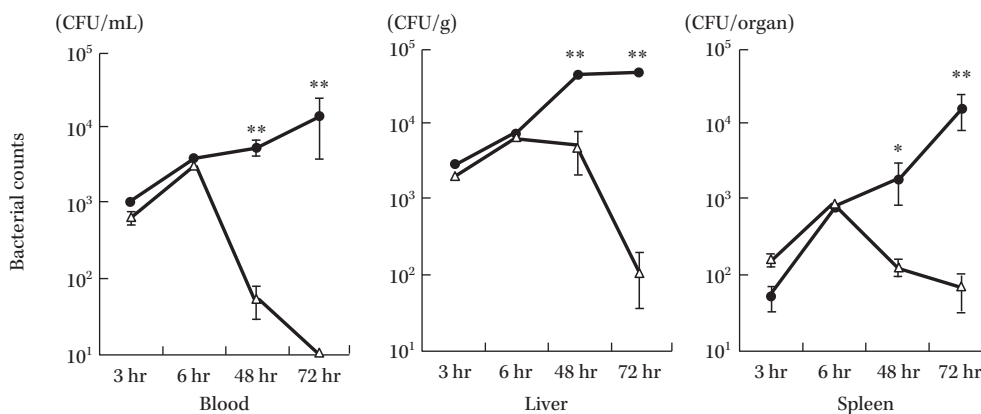


Fig. 6. Bacterial counts in various organs of macrophage-depleted mice³⁵.

Blood, livers and spleens of macrophage-depleted IL-1-deficient ($n = 5$, closed circles) and wild-type ($n = 5$, open triangles) mice which had been treated as described in the legend for Fig. 5 were analyzed at the indicated time points after inoculation to determine the numbers of viable *P. aeruginosa*. The number of bacteria in the IL-1-depleted mice was significantly greater than that in wild-type at the 48- and 72-hr time points. The data shown are mean \pm SEM values.

** , $P < 0.01$; * , $P < 0.05$.

が、動物モデルで報告されており、菌血症に対する生体反応の制御による治療の発展も期待される。

おわりに

緑膿菌による菌血症は依然として死亡率も高く、検討すべき課題も多く残されている。この総説では緑膿菌菌血症における臨床的検討と IL-1 の役割について述べたが、緑膿菌の病原性について type III secretion system⁴⁰⁾ や PAPI-1 や PAPI-2 などの pathogenicity islands の関与⁴¹⁾ も報告されている。今後、緑膿菌感染症に対して、患者背景、Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 理論に

基づいた抗菌薬の適切性、感染した緑膿菌の病原性など、さまざまな角度から検討を積み重ね、この感染症の予後改善に少しでも貢献したいと考えている。

謝辞

この総説で引用した緑膿菌感染症における IL-1 の役割についての研究は、東邦大学医学部微生物・感染症学講座山口恵三先生、東京医科大学微生物学講座松本哲哉先生のご指導のもと行った研究であり、両教授、両教室の先生方に深く感謝申し上げます。また、緑膿菌菌血症の臨床的検討において貴重なご助言を下された小野寺昭

一先生（現：富士市立中央病院長）はじめ慈恵医大感染制御部スタッフの先生方に御礼申し上げます。

本論文は、2010年6月に長崎において開催された第58回日本化学療法学会総会において受賞した、第21回「上田記念感染症・化学療法研究奨励賞」の援助により達成されたものである。

文 献

- 1) Munoz P, Cruz A F, Rodriguez-Creixems M, Bouza E: Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(Suppl 1): S10-4
- 2) Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez J A, Marco F, Casals C, et al: Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2121-6
- 3) Bisbe J, Gatell J M, Puig J, Mallolas J, Martinez J A, Jimenez de Anta M T, et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 629-35
- 4) Kang C I, Kim S H, Kim H B, Park S W, Choe Y J, Oh M D, et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-51
- 5) Cheong H S, Kang C I, Wi Y M, Ko K S, Chung D R, Lee N Y, et al: Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1219-25
- 6) Micek S T, Lloyd A E, Ritchie D J, Reichley R M, Fraser V J, Kollef M H: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306-11
- 7) Gomez J, Alcantara M, Simarro E, Martinez B, Ruiz J, Guerra B, et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical and epidemiological patterns and treatment. *Rev Esp Quimioter* 2002; 15: 360-5
- 8) Lodise T P Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno J P, Graffunder E, et al: Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3510-5
- 9) Iversen B G, Brantsaeter A B, Aavitsland P: Nationwide study of invasive *Pseudomonas aeruginosa* infection in Norway: importance of underlying disease. *J Infect* 2008; 57: 139-46
- 10) Parkins M D, Gregson D B, Pitout J D, Ross T, Laupland K B: Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection* 2010; 38: 25-32
- 11) Kang C I, Kim S H, Park W B, Lee K D, Kim H B, Kim E C, et al: Clinical features and outcome of patients with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 415-8
- 12) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J: Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-24
- 13) Wiest R, Rath H C: Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425
- 14) Berg R D: Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of mice receiving immunosuppressive chemotherapeutic agents. *Curr Microbiol* 1983; 8: 285-92
- 15) Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, Furuya N, Ohno A, Ishii Y, et al: Adverse effects of tumour necrosis factor in cyclophosphamide-treated mice subjected to gut-derived *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Cytokine* 1997; 9: 763-9
- 16) Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, Furuya N, Ohno A, Ishii Y, et al: Effect of interleukin-10 on gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2853-7
- 17) Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, Furuya N, Ohno A, Ishii Y, et al: Paradoxical synergistic effects of tumour necrosis factor and interleukin 1 in murine gut-derived sepsis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Cytokine* 1999; 11: 366-72
- 18) Aliaga L, Mediavilla J D, Llosa J, Miranda C, Rosa-Fraile M: Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 871-4
- 19) Tsay R W, Siu L K, Fung C P, Chang F Y: Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1021-7
- 20) Hung P P, Lin Y H, Lin C F, Liu M F, Shi Z Y: *Chryseobacterium meningosepticum* infection: antibiotic susceptibility and risk factors for mortality. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 137-44
- 21) Elting L S, Rubenstein E B, Rolston K V, Bodey G P: Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-59
- 22) McKenzie F E: Case mortality in polymicrobial bloodstream infections. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 760-1
- 23) Pittet D, Li N, Wenzel R P: Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 813-9
- 24) Abraham E, Laterre P F, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, et al: Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503-10
- 25) Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al: Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to hu-

- man tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351: 929-33
- 26) Panacek E A, Marshall J C, Albertson T E, Johnson D H, Johnson S, MacArthur R D, et al: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F (ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 2173-82
- 27) Rice T W, Wheeler A P, Morris P E, Paz H L, Russell J A, Edens T R, et al: Safety and efficacy of affinity-purified, anti-tumor necrosis factor- α , ovine fab for injection (CytoFab) in severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 2271-81
- 28) Opal S M, Fisher C J Jr, Dhainaut J F, Vincent J L, Brase R, Lowry S F, et al: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115-24
- 29) Fisher C J Jr, Dhainaut J F, Opal S M, Pribble J P, Balk R A, Slotman G J, et al: Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271: 1836-43
- 30) Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson R C: Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348: 550-2
- 31) Vogels M T, Hermsen C C, Huys H L, Eling W M, van der Meer J W: Roles of tumor necrosis factor alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, platelet-activating factor, and arachidonic acid metabolites in interleukin-1-induced resistance to infection in neutropenic mice. *Infect Immun* 1994; 62: 2065-70
- 32) Silver G M, Gamelli R L, O'Reilly M, Hebert J C: The effect of interleukin 1 alpha on survival in a murine model of burn wound sepsis. *Arch Surg* 1990; 125: 922-5
- 33) Campanile F, Binaglia L, Boraschi D, Tagliabue A, Fioretti M C, Puccetti P: Antibacterial resistance induced by recombinant interleukin 1 in myelosuppressed mice: effect of treatment schedule and correlation with colony-stimulating activity in the bloodstream. *Cell Immunol* 1990; 128: 250-60
- 34) Horino T, Matsumoto T, Uramatsu M, Tanabe M, Tateda K, Miyazaki S, et al: Interleukin-1-deficient mice exhibit high sensitivity to gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Cytokine* 2005; 30: 339-46
- 35) Tanabe M, Matsumoto T, Shibuya K, Tateda K, Miyazaki S, Nakane A, et al: Compensatory response of IL-1 gene knockout mice after pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Microbiol* 2005; 54: 7-13
- 36) Horino T, Matsumoto T, Ishikawa H, Kimura S, Uramatsu M, Tanabe M, et al: Interleukin-1 deficiency in combination with macrophage depletion increases susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 502-11
- 37) Tsai W C, Strieter R M, Mehrad B, Newstead M W, Zeng X, Standiford T J: CXC chemokine receptor CXCR2 is essential for protective innate host response in murine *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Infect Immun* 2000; 68: 4289-96
- 38) Van Rooijen N, Kors N, vd Ende M, Dijkstra CD: Depletion and repopulation of macrophages in spleen and liver of rat after intravenous treatment with liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphate. *Cell Tissue Res* 1990; 260: 215-22
- 39) Puneet P, Yap C T, Wong L, Lam Y, Koh D R, Mochhala S, et al: SphK1 regulates proinflammatory responses associated with endotoxin and polymicrobial sepsis. *Science* 2010; 328: 1290-4
- 40) Berthelot P, Attree I, Plesiat P, Chabert J, de Bentzmann S, Pozzetto B, et al: Genotypic and phenotypic analysis of type III secretion system in a cohort of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia isolates: evidence for a possible association between O serotypes and exo genes. *J Infect Dis* 2003; 188: 512-8
- 41) Harrison E M, Carter M E, Luck S, Ou H Y, He X, Deng Z, et al: Pathogenicity islands PAPI-1 and PAPI-2 contribute individually and synergistically to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA 14. *Infect Immun* 2010; 78: 1437-46

Prognostic factors and the role of interleukin-1 in bacteremia caused by
Pseudomonas aeruginosa

Tetsuya Horino

Department of Infectious Disease and Infection Control, Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Nishi-shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

Pseudomonas aeruginosa, which makes up 3–7% in all bacteremia, sometimes causes severe infectious diseases especially in immunocompromised host. Furthermore, *P. aeruginosa* is also one of the most important pathogens in nosocomial infections, because *P. aeruginosa* infections are sometimes persistent due to its drug-resistance. Among 89 patients with *P. aeruginosa* bacteremia at Jikei University Affiliated Hospital between April 2003 and December 2007, their nosocomial acquisition and immunosuppressive conditions, such as acute leukemia and chronic renal diseases, were accounted in 91.0% and 85.4%, respectively. The 30-day mortality rate of all patients with *P. aeruginosa* bacteremia was 24.7% without depending on administered anti-pseudomonal antimicrobials, suggesting that possible prognostic factors were thrombocytopenia, hypoalbuminemia and polymicrobial bacteremia. Interleukin-1(IL-1) is one of the typical inflammatory cytokines in *P. aeruginosa* bacteremia. In order to elucidate the role of IL-1 in *P. aeruginosa* bacteremia, the susceptibility of IL-1-deficient mice to *P. aeruginosa* was compared to that of wild-type mice. In gut-derived sepsis model, IL-1-deficient mice were more susceptible to *P. aeruginosa* than wild-type mice. On the other hand, the susceptibilities to *P. aeruginosa* of IL-1 deficient mice and wild-type mice are similar in intravenous injecting sepsis model. However, when the mice were pretreated with cyclophosphamide, the susceptibility of IL-1-deficient mice to *P. aeruginosa* was also higher than that of wild-type mice, significantly. These results suggested that the role of IL-1 during *P. aeruginosa* bacteremia was enhanced under the immunosuppressive condition. To date, the mortality rates of *P. aeruginosa* bacteremia is still high, whereas many anti-pseudomonal antimicrobials had been introduced. Therefore, we need further studies on the prognostic factors and antimicrobial therapy in *P. aeruginosa* infections.