

急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法

—3', 4'-Dideoxykanamycin (DKB) を中心として—

大野竜三・今井邦之・西脇 洋・吉川治哉・上田龍三
横幕省三・小林政英・竹山英夫・若山喜久子・山田一正

名古屋大学医学部第一内科

植 谷 忠 昭

愛知県職員病院内科

(昭和 50 年 4 月 3 日受付)

1. はじめに

急性白血病治療における強力な多剤併用療法は完全寛解率を向上させ、患者の生存期間の延長をもたらしている。しかし、多剤併用による強力な化学療法遂行のためには、十分な補助療法、とくに出血に対する血小板輸注、感染症に対する抗生物質投与、等が必要である。

急性白血病患者の感染症においては、白血病の病態としてだけでなく、強力な抗白血病化学療法の結果、患者の大部分は高度の正常白血球減少状態にあるため、感染症は短期間に重篤となり治療法も容易ではない。従って、これらの感染症に対し選択すべき抗生物質は、好中球減少時にも有効である bactericidal action を有するものであるべきであり、また現在すべての病原菌に感受性を有する抗生物質が存在しないことから、抗生物質の多剤併用、とくになるべく大量を感染症出現のできるだけ早期から投与することが必要と考えられる。

我々はこれまで各種抗生物質の大量併用療法により、急性白血病患者の重症感染症の治療を試みて来たが¹⁾、今回 3', 4'-Dideoxykanamycin (DKB) を他の抗生剤と併用投与し、急性白血病患者の感染症の治療を試みたので報告する。

2. 対象症例ならびに抗生物質投与方法

昭和 48 年 2 月来、名古屋大学第一内科および愛知県職員病院に入院した 10 例の急性白血病患者(急性骨髄性白血病 (AML) 7 例, 急性単球性白血病 (AMOL) 2 例, 急性リンパ性白血病 (ALL) 1 例) の治療経過中に発生した 16 回の感染症と考えられる 38°C 以上の熱発に対し DKB を中心とする抗生物質併用投与を試みた (Table 1)。

抗生物質は、Table 2 に示すとおり、DKB 1 日量 150 ~ 200 mg を Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Carbenicillin (CBPC) または Sulbenicillin (SBPC) と併用投与した。DKB は 20 ml の生食水に溶解して静注または 200 ml の電解質液中に混注して 1 時間で点滴

し、他の抗生物質はいずれも点滴投与した。患者を 24 時間の持続点滴により静脈を確保し、投与間隔は一定に保つよう試みた。小児例 2 例が含まれているが AML 11 才男子は体重 32 kg であったため DKB は 1 日量 100 mg に減量したが、AML 12 才男子は体重 48 kg あったため減量しなかった。

輸血等の誘因がなくて発生した 38°C 以上の発熱に対し、血液、喀痰または咽頭擦過物、尿の細菌・真菌培養を行ない、直ちに抗生物質併用投与を開始した。

感染症は肺炎 3 例、扁桃腺炎・咽頭炎 3 例、歯肉炎・口内炎 3 例、皮下膿瘍 1 例、腎盂炎、膀胱炎 1 例、感染部位不明 5 例であった。

起炎菌として考えられた検出菌は Table 1 に示してあるが、*Klebsiella* ならびに *Pseudomonas aeruginosa* が多かった。

なお、16 例中 5 例は Table 1 に示すとおり、他の抗生剤の併用使用にかかわらず発熱持続したため、DKB を中心とする併用投与に切りかえた症例であった。

DKB を中心とする抗生物質併用投与開始時の末梢血好中球数は、正常好中球数の全く存在しなかった 6 例を含み、10 例が 100/cmm 以下であり、1,000/cmm 以上は 3 例、中央値は 39/cmm と高度の好中球減少状態にあった (Table 3)。

DKB と併用した抗生物質は CET 7 例、CBPC 6 例、CEZ 3 例、SBPC 1 例であった。

効果判定は、抗生物質投与後に炎症症状消退し平熱状態となりこれが抗生物質投与中止後まで持続したものを有効、炎症症状が一時終息し平熱状態となりこれが最低 2 日間以上持続しても再び発熱し炎症症状の再発がみられたものを一時有効、平熱状態の持続が 2 日以内のものまたは平熱状態に到らなかったものは無効、と判定した。

3. 治療成績ならびに考按

DKB を中心とした抗生物質併用投与は 16 例中 9 例において感染症状の消退をもたらした、5 例においては、

Table 1 Cases treated with DKB

Case	Age	Sex	Type of infection	Isolated organisms	Dose (/day) (mg)	Period (day)	Combined antibiotic	No. of granulocytes /cmm	Preceding antibiotics	Effect	Abnormal labo. data
1) AMOL	47	F	stomatitis	<i>Klebsiella</i>	200	7	CET	4600	(-)	effective	(+)
2) AML	16	M	cellulitis	<i>Pseudomonas</i>	200	7	CBPC	3820	(-)	effective	(+)*
3) ALL	46	M	pneumonia	unknown	150	14	CEZ	0	SBPC+GM	effective	(+)*
4) AML	46	M	pharyngitis	<i>Citrobacter</i>	150	7	CBPC	32	CET+TOB	effective	(-)
5) AMOL	54	F	stomatitis	unknown	200	11	CET	0	(-)	effective	(-)
6) AMOL	54	F	undetermined	unknown	200	5	CET	336	(-)	effective	(-)
7) AML	12	M	undetermined	unknown	200	5	CET	90	(-)	effective	(+)
8) AML	16	M	undetermined	(<i>Pseudomonas</i>) (<i>Klebsiella</i>)	200	6	CET	1800	(-)	effective	(-)
9) AML	11	M	undetermined	(<i>Staph. aureus</i>)	100	4	CEZ	180	(-)	effective	(-)
10) AML	34	M	tonsillitis	unknown	200	10	SBPC	104	CEZ+GM	temporarily effective	(+)
11) AML	22	M	gingivitis	unknown	200	8	CEZ	0	(-)	temporarily effective	(-)
12) ALL	46	M	tonsillitis	<i>Pseudomonas</i>	150	7	CBPC	0	CET+TOB	temporarily effective	(+)
13) AML	11	M	pneumonia	<i>Klebsiella</i>	100	9	CBPC	45	(-)	temporarily effective	(-)
14) AML	16	M	undetermined	(<i>Klebsiella</i>) (<i>Pseudomonas</i>)	200	15	CET→CBPC	0	(-)	temporarily effective	(-)
15) AML	11	M	pneumonia	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i>	100	4	CET	18	CET+GM	none	(-)
16) AML	27	F	pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	200	3	CBPC	0	(-)	none	(-)

Parenthesis indicates isolated organisms from sputa or throat swab.

* Probably not related to DKB

Table 2 Administration method of DKB and combined antibiotics

Antibiotics	Dose/day	Interval	Route
DKB	150~200 mg	q8~12 hr.	i. v. shot or infusion*
CET·CEZ	6~8 g	q6~8 hr.	i. v. infusion*
CBPC·SBPC	15~20 g	q6~8 hr.	i. v. infusion*

* infused in one hour.

Table 3 Number of granulocytes at the start of DKB

No. of granulocytes (/cmm)	No. of cases
0	6
1~100	4
101~500	3
501~1000	0
1001~	3
Median number of granulocytes=39/cmm	

Table 4 Relation between clinical effect and granulocytes

Clinical effect	No. of cases	Median no. of granulocytes
Effective	9 (56%)	180/cmm
Temporarily effective	5 (31%)	0
Not effective	2 (13%)	9

いったん感染症状終息したが、無熱状態が3~7日間持続した後に再び感染症状の再燃がみられ、2例においては無効であった (Table 4)。有効例14例中10例においては投与開始後2日以内に感染症状消失したが4例においては3~6日後に平熱状態になった。

我々は感染症状出現後、培養検査施行後に直ちに抗生物質の大量併用療法を施行することを原則としているので、抗生物質が有効な時には多くは翌日には下熱をみている。ただし、38°C以上の熱発後抗生物質投与までの期間が通常は血液、喀痰、咽頭擦過物、尿等の培養検査用検体を採取するに要する短時間であるため感染巣不明

のまま感染症状が消退する症例も多いと考えられる。従って、咽頭炎や口内炎のみられた症例でも1回の血液培養では証明し得なかった敗血症等が存在していた可能性もある。16例の熱発時の末梢血好中球は0であったものの6例を含み100/cmm以下が10例、中央値は39/cmmと高度の好中球減少状態にあり、抗生物質投与時に感染巣不明であった症例でも何らかの感染症の存在は充分考慮すべき状況であったと考える。また、このような高度の好中球減少状態にある患者には抗生物質の早期大量併用療法は絶対必要と考えられる。DKBと他の抗生剤の併用投与の有効であった9例の好中球中央値は180/cmmと高度の減少状態ではあるが、一時有効例、無効例にくらべて高く、とくに好中球1,000/cmm以上であった3例はいずれも有効であったことは抗生物質による感染症療法に好中球が関与しているものとする。一時有効例の好中球は0のもの3例を含み最高が104/cmmであったが、これらも十分な好中球があればDKB併用療法が充分効果を発揮しえたのではないとも考えられる。2例の無効例も0と18/cmmで極めて低値であった。

DKBと他の抗生物質併用による急性白血病患者の重症感染症治療は現在16例と症例が少ないため他の抗生剤との比較等はできないが14例87%に有効性を示したことから、DKBが*Pseudomonas*を始めとするグラム陰性桿菌にも広い抗菌スペクトラムを有することを考えると、急性白血病患者を始めとする高度の好中球減少状態を併発する感染症に対し有用な抗生剤と考えられる。

DKBを含む抗生物質併用使用中に16症例中6症例において検査値の異常が認められた。まず腎障害の指標となるBUN値は2症例においてみとめられた。しかし、ALL 46才においては抗生物質投与前から肉眼的血尿がみられておりBUNは最高45 mg/dlまで上昇したが肉眼的血尿の消退とともにBUN値はDKB投与にかかわらず下降し、DKB 150 mg/日7日間投与終了時30 mg/dlに下降し、その1週後には18.6 mg/dlと正常値に復している。なお、この患者は約20日後再びDKB 150 mg/日14日間の投与を受けているがこの際にはBUN値上昇は認めておらず、従ってBUN値上昇はDKBによるものとは考え難い。他の1例はAML 12才(体重42 kg)でDKB 200 mg/日投与中BUN値31.1 mg/dlまでの上昇が認められた。5日間の投与終了2週後に10.5 mg/dlに正常値に復している。ただしこの症例は入院時にBUN値21.1 mg/dlを示し、若干の腎障害があった可能性もある。尿には蛋白は出現していない。しかし42 kgの体重があったとはいえ12才の小児に200

Table 5 Abnormalities of laboratory data observed during combination therapy including DKB

Elevation of BUN	2 cases
Elevation of SGPT, SGOT	1
Proteinuria	4
Positive urine casts & epithelial cells	0
Abnormality of serum electrolytes	0
Eighth nerve damage	0

mg/日のDKBは過量にすぎたともいえよう。

尿蛋白陽性例は4例、ただし内2例は上述の血尿を呈したALL 46才でありDKBとの直接作用は考え難かった。

尿中に腎上皮、各種円柱出現例は認められなかった。血清電解質値の異常低下例も認めなかった。血清トランスアミナーゼ値上昇例を1例認めたが、この例は臨床経過からみて血清肝炎が偶然DKB投与中に合併したものと考えられた。聴覚障害、神経症状は認めなかった(Table 5)。

使用したDKB量は1日量150~200 mgと比較的大量ではあったが、我々は静脈確保のための持続点滴により1日最低2,000 ml以上の尿量を得よう努めているため、腎から排泄されるDKBは、充分の尿量によって稀釈されることが、腎障害がほとんど認められなかった1つの要因と考えている。

4. ま と め

DKB 150~200 mg/日をCET, CEZ, CBPCまたはSBPCと併用し、急性白血病患者に発生した16例の感染症に使用した。9例においては感染症状消失し、5例においては感染症状はいったん終息し平熱となったが3~7日後に再燃し、2例においては全く無効であった。

抗生物質併用投与開始時の患者の末梢血好中球数は10例が100/cmm以下で中央値は39/cmmと高度の好中球減少状態にあったが、このような患者に発生した感染症に対しDKBは有効率87%と有用な抗生物質であると考えられた。

DKB投与と直接関係ある副作用としてBUN値上昇1例、尿蛋白陽性2例が認められたが聴覚障害は認めなかった。

文 献

- 1) 大野竜三, 他: 急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質大量療法. 臨床血液 12: 1141~1145, 1973
- 2) UMEZAWA, H., et al.: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485, 1971

TREATMENT OF INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE
LEUKEMIA BY 3', 4'-DIDEOXYKANAMYCIN B (DKB)

RYUZO OHNO, KUNIYUKI IMAI, HIROSHI NISHIWAKI, HARUYA YOSHIKAWA, RYUZO UEDA,
SHOZO YOKOMAKU, MASAHIDE KOBAYASHI, HIDEO TAKEYAMA, KIKUKO WAKAYAMA and
KAZUMASA YAMADA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

TADAAKI UETANI

Department of Internal Medicine, Aichi Kenshoku Hospital

Sixteen infectious episodes in patients with acute leukemia were treated with DKB (150~200 mg/day) combined with either CET, CEZ, CBPC or SBPC. Nine cases responded to the combination antibiotics therapy. Five responded temporarily. Two failed to respond.

The number of granulocytes was less than 100/cmm in 10 cases. The median number was 39/cmm. Thus, the combination antibiotics therapy including DKB was found effective in infections of patients with very low granulocytes.

Elevation of BUN was noted in one case and proteinuria in two. No eighth nerve damage was noted.