

急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法 —KW-1062 を中心として—

大野 竜三・加藤 幸男・山田 一正

名古屋大学医学部第一内科

急性白血病における感染症は、白血病の病態としてすでに存在する正常白血球減少状態が、強力な抗白血病化学療法の結果さらに高度となった状態において発症する場合がほとんどであり、感染症は短期間に重篤となりやすく治療も容易ではない。したがって、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対し有効である抗生物質が存在しないことから、抗生物質の多剤併用、とくに可及的大量を感染症出現のできるだけ早期より投与することが必要と考えられる。

われわれ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きたが¹⁾、今回新たに開発された Aminoglycoside 系抗生物質である KW-1062^{2,3)}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。

I. 対象症例ならびに抗生物質投与方法

昭和 51 年 3 月末、名古屋大学第一内科に入院中の 6 例の急性白血病患者（急性骨髄性白血病 (AML) 5 例、急性リンパ性白血病 (ALL) 1 例）の治療経過中に発症せる感染症に対し KW-1062 を中心とする抗生物質併用投与を試みた。

Table 2 に示すとおり、KW-1062 を 1 日量 240～360 mg を 8～12 時間間隔で、Cefazolin (CEZ) または Sulbenicillin (SBPC) は 6 時間間隔として併用投与した。すべての患者が高度の血小板減少状態にあり、それ

に起因する出血傾向のため筋肉注射は禁忌と判断し、KW-1062 は 200 ml のソリタ T₃ 液中に溶解して 1 時間で点滴静注し、他の抗生物質も同様に点滴投与した。24 時間の持続点滴により静脈を確保し、抗生物質の投与間隔は一定にした。

輸血などの誘因がなくて発生した 38℃ 以上の発熱に対し、血液、喀痰または咽頭擦過物、および尿の細菌、真菌培養を行ない、ただちに抗生物質併用投与を開始した。

対象は Table 1 に示すように他の抗生物質の併用療法によっていずれも無効であった 6 症例で、KW-1062 と他の抗生物質との併用療法を実施した。

対象例は敗血症 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、扁桃炎 1 例、感染部位不詳 2 例であり、起炎菌として考えられた検出菌は Table 1 に示すようにすべてグラム陰性菌であった。

効果判定は、抗生物質投与後に感染症症状消退し、体温平熱となり、抗生物質投与中止後も持続し再発のみとめられなかったものを有効とした。

Table 2 Administration method of KW-1062 and combined antibiotics

Antibiotics	Dose/day	Interval	Route
KW-1062	240 ～360mg	q 8～q 12	i. v. infusion (1 hour)
CEZ	8～12 g	q 6	i. v. infusion (1 hour)
SBPC	20 g	q 6	i. v. infusion (1 hour)

Table 1 Cases treated with KW-1062

Case	Age	Sex	Diag.	Type of infection	Isolated organism	Dose (mg/day)	Period (day)	Combined antibiotic	No. of neutrocyte (cmm)	Preceding antibiotics	Effect	Side effect
1) K. Y.	15	F	ALL	Perianal abscess	<i>E. coli</i>	240	12	CEZ	370	CET+DKB	effective	(—)
2) K. M.	32	M	AML	Unknown	(<i>Ent. cloacae</i>)	240	8	CEZ	800	CBPC+GM	effective	(—)
3) K. Y.	39	M	AML	Sepsis	<i>Pseudo. aerug.</i>	240	2	CEZ	35	SBPC+GM	none	(—)
4) K. S.	23	M	AML	Sepsis	<i>E. coli</i>	320	3	CEZ	120	CBPC+GM	none	(—)
5) G. F.	54	M	AML	Tosilitis	(<i>Serratia</i>)	360	5	CEZ	1,400	CBPC+DKB	none	(—)
6) D. A.	46	M	AML	Unknown	Unknown	240	3	SBPC	800	CEZ+GM	none	(—)

Parenthesis indicates organisms isolated from throat swab

Table 3 Laboratory findings before and after KW-1062 treatment

Cases			No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6
Item								
Blood	Ht (%)	Pre. Post	23.5 50.7	23.4 38.2	25.5 31.3	26.6 N. D.	20 25.9	28.4 29.1
	Hb (g/dl)	Pre. Post	7.4 16.8	8.1 12.7	8.5 10.6	8.7 N. D.	6.4 8.3	9.5 10.2
	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Pre. Post	287 562	267 419	282 349	278 N. D.	214 278	290 338
	WBC (/mm ³)	Pre. Post	700 3,500	500 1,500	1,600 2,500	400 N. D.	1,100 5,900	2,300 1,300
Renal function	BUN (mg/dl)	Pre. Post	13.3 10.4	12.8 13.0	18.4 17.3	11.1 N. D.	13.5 8.9	N. D. 10.1
	S-Creatinine (mg/dl)	Pre. Post	0.6 0.8	0.9 0.9	0.4 0.7	0.6 N. D.	N. D.	N. D. 0.7
Liver function	S-GOT (K. A.)	Pre. Post	140 138	16 14	51 50	29 N. D.	18 23	N. D. 26
	S-GPT (K. A.)	Pre. Post	315 372	24 24	141 93	84 N. D.	23 31	N. D. 38
	AL-P (K. A.)	Pre. Post	3.9 4.0	4.5 6.2	6.3 9.7	3.4 N. D.	6.1 5.4	N. D. 4.8
Urinalysis	Protein	Pre. Post	— —	± ±	± —	30 mg 30 mg	+++ +	+ ±
	Sugar	Pre. Post	+ —	N. D.	N. D.	+ —	— —	++ —
	Sediment	RBC	— —	0~1 0~1	4~6 1	— —	N. D.	— —
		WBC	— —	1~2 0~1	2~4 1	— —	— —	— —

N. D.: Not done

II. 治療成績ならびに考按

KW-1062 を中心とした抗生物質併用療法は、6 例中 2 例に感染症状の消退をもたらしたが、4 例においては無効であった。有効例 2 例中 1 例は *E. coli* による肛門周囲膿瘍で、その範囲もかなり広く CET 12g/日+DKB 200 mg/日が無効であり、末梢血好中球数も 370/cmm と減少していたが、KW-1062 240 mg/日+CEZ 8g/日の併用投与に変更したところ、2 日後に下熱し、以後 10 日間の投与により肛門周囲膿瘍は完治した。検出した *E. coli* は栄研トリデスクでは CER(—), CEZ, CET は共に施行していないが、臨床的に CET 大量も無効であり、CEZ よりも KW-1062 が有効であったのではないかを強く示唆する症例であった。他の有効例は感染巣不明であったが、末梢血好中球 50/cmm と減少した時点で発熱し、CET 8g/日+DKB 200 mg/日の併用投与を試みるも無効であり、次いで CBPC 20g/日+GM 160 mg/日も無効であったため KW-1062 240 mg/日+CEZ 8g/日の併用投与に変更したところ、翌日より下熱傾向をみせ 4 日後には平熱となった。血液・中間尿培養は陰性であったが、咽頭よりは *Ent. cloacae* が検出されてい

た。最初使用した CET+DKB が無効であったことより、CEZ より KW-1062 が有効であったと思われた。*Ent. cloacae* はトリデスク法で CER(+), また KW-1062 +CEZ が有効であった期間の末梢血好中球は 800/cmm 以上の上昇は認めていなかった。無効例 4 例中 2 例は敗血症であり、1 例は好中球 35/cmm という高度減少時に発症したものであり、SBPC 20g/日+GM 160 mg/日が無効であったあと KW-1062 240 mg/日が投与されたが効果なく、またその後投与された CBPC 30g/日+DKB 300 mg/日も無効であった重症な敗血症であった。他の *E. coli* による敗血症は肛門周囲膿瘍を合併した末期患者に発症したものであり、好中球数も 120/cmm と減少し、CBPC 25g/日+GM 160 mg/日が無効であったあと KW-1062 320 mg/日+CEZ 12g/日も無効、その後 SB-PC 25g/日+AKM 800 mg/日投与も無効で、*E. coli* 敗血症にて死亡した症例であった。

KW-1062 と他の抗生物質併用投与による急性白血病患者の重症感染症治療は、症例数も少なく、かつ全例が既存の抗生物質の大量併用療法が無効であった症例であったことより、6 例中 2 例に有効例をみたにすぎなかった

が、2例とも、分離菌の感受性および臨床症状ならびに他種の抗生物質の投与状況より KW-1062 が有効であったことが示唆された症例であった。したがって、KW-1062 がグラム陰性桿菌を中心に広い抗菌スペクトルを有することを考えると、急性白血病患者に発症せる高度の好中球減少を併う感染症に対し有用な抗生物質であると考えられる。

KW-1062 は点滴静注にて1日 240~360 mg の範囲で2~12日間投与されたが、血液生化学諸検査値、尿所見などの異常、聴力障害、皮膚発疹等は全く認めなかった。なお、Case 1 の GOT, GPT の上昇は ALL に対する化学療法によるものと思われる (Table 3)。

III. ま と め

急性白血病患者に発生した感染症で、既存の抗生物質大量併用療法が無効であった6例に対し、KW-1062 240~360 mg/日を CEZ または SBPC と併用投与したところ、2例に有効、4例に無効であった。有効例はともに

分離菌の感受性試験ならびに他種の抗生物質の投与状況より KW-1062 が有効であったことが示唆された。KW-1062 によると思われる副作用は認めなかった。

文 献

- 1) 大野竜三, 植谷忠昭, 今井邦之, 鯉江捷夫, 神谷忠, 西脇 洋, 石黒順造, 江崎幸治, 上田龍三, 古川治哉, 永田紘一郎, 山田一正: 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) OKACHI, R.; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA: A new antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. *ibid.* 27(10): 793~800, 1974
- 3) EGAN, R. S.; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK: A new antibiotic XK-62-2. III. The structure of XK-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. *ibid.* 28(1): 29~34, 1975

TREATMENT OF INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA BY KW-1062

RYUZO OHNO, YUKIO KATO and KAZUMASA YAMADA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

Six infectious episodes in patients with acute leukemia, which had been resistant to either CET, CEZ, CBPC or SBPC combined with GM or DKB, were treated with KW-1062 (240~360 mg/day) combined with CEZ or CBPC. Two cases responded to the combination antibiotics therapy and the other 4 failed to respond. No side effect attributable to KW-1062 administration was noted.