

急性白血病患者の感染症に対する PC-904 の使用経験

江崎幸治・大野竜三・加藤幸男・山田一正
名古屋大学医学部第1内科

感染症は急性白血病患者の合併症の中でも最も頻度が高く、白血病の死因の第1位を占めている。抗白血病化学療法の進歩により完全寛解率の上昇ならびに生存期間の延長が認められるようになった今日、この感染症の対策は白血病治療の補助療法の中でも最も大切なものである。感染症の中でもとくにグラム陰性桿菌による細菌感染症が圧倒的多数を占めており、¹⁾²⁾このグラム陰性桿菌の多くに抗菌作用を示す抗生物質の開発は、感染症対策、さらには、白血病治療の上で重要な意味をもつものと思われる。

最近、半合成 Penicillin である PC-904 が開発され、グラム陰性桿菌に広く抗菌力をもつので注目されている。in vitro の感受性では、*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC が従来の Carbenicillin, Sulbencillin に比較して非常に低いのが特徴で、同様に *Proteus* に対しても低い MIC をもつといわれる。その他に、*Klebsiella*, *E. coli* に対しても Carbenicillin 以上の有効性を示すといわれ、全体的に Penicillin の中でも最も広い抗菌力をもつと考えられる³⁾。今回、われわれは PC-904 を急性白血病治療中に併用した感染症に用いる機会を得たので報告する。

I. 対象症例ならびに抗生物質投与方法

昭和 51 年 5 月末、名大第 1 内科、愛知県職員病院に入院した 21 症例の急性白血病患者（急性骨髄性白血病 15、急性リンパ性白血病 2、急性単球性白血病、赤白血病、慢性骨髄性白血病急性転化、慢性リンパ性白血病急性転化各 1、年齢 13~70 歳）の治療経過中に発生した 30 例の感染症と考えられる発熱に対し、PC-904 を中心とする抗生物質併用投与を試みた。30 例のうち 18 例は他の抗生物質の使用にもかかわらず、発熱が持続したため、PC-904 を中心とする併用投与に切りかえた症例で、残りの 12 例は発熱後最初の抗生物質投与に、PC-904 を中心とする併用投与を施行した症例である。

PC-904 の 1 日量は 2~8g (23 例に 8g 投与) で、併用薬剤は、Dibekacin 200~400 mg/day (20 例)、Amikacin 600~1,200 mg/day (5 例)、Gentamicin 160~240 mg/day (4 例)、Cephalothin 6g/day (1 例) であった。PC-904 はソリタ T 3 液 200 ml に溶解して、約 2 時間かけ、6 時間ごとに点滴静注した。

輸血など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）、中間尿の細菌および真菌培養を行ない、直ちに抗生物質投与を開始した。なお、PC-904 投与中、白血球輸血およびγ-グロブリンの投与は全例において施行されなかった。

効果判定は、

著効 (Excellent) : 抗生物質投与後数日以内に平熱状態となり、これが 7 日以上続いたもの。

有効 (Good) : 投与後発熱が 38°C 以下に下降したが、微熱が数日間続いてから平熱になったもの、または一旦平熱になったが、その後 48 時間以降に再燃したもの。

無効 (Poor) : 平熱状態に至らなかったもの、または平熱状態の持続が 48 時間以内のもの。

II. 治療成績

PC-904 を中心とする抗生物質併用投与は Table 1 に示すように、30 例のうち、著効 6、有効 8、無効 16 で、著効、有効あわせて 14 例 (46.7%) の結果を得た。このうち発熱後、初回の抗生物質投与に PC-904 を加えた 12 例では、著効 3、有効 4、無効 5 で、一方、発熱後他の抗生物質が無効で、PC-904 を含む併用療法に切りかえた 18 例では、著効 3、有効 4、無効 11 と両群の間には著明な差異は認められなかった。PC-904 の併用薬剤として Dibekacin を用いる症例が圧倒的に多かったため、併用薬剤による治療効果の違いの厳密な検討は難しいが、明らかな差異を見出すことはできなかった。

感染症の種類、分離菌種と治療効果との関係は Table 2 に示すとおりで、敗血症では 5 例中、著効 1、有効 2 の結果を得、3 例の肺炎は全例とも無効であった。

分離菌種別の検討をすると、敗血症で著効、有効を示した 3 例はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* によるもので、無効であった 2 例はともに *E. coli* によるもの

Table 1 Clinical trials with PC-904

Clinical trials	No. of episodes	Response		
		Excellent	Good	Poor
Initial trials	12	3	4	5
Second or third trials	18	3	4	11
Total	30	6 + 8 14 (46.7%)		16

Table 2 Response to PC-904 therapy by type of infection and infecting organism

Type of infection	Response		
	Excellent	Good	Poor
Sepsis	1 (<i>Pseudomonas</i> 1)	2 (<i>Pseudomonas</i> 2)	2 (<i>E. coli</i> 2)
Pneumonia	0	0	3 (<i>Pseudomonas</i> 1) (<i>Serratia</i> 1) N. D. 1)
Pharyngitis & Tonsillitis	2 (<i>Serratia</i> 1) (N. D. 1)	2 (<i>Pseudomonas</i> 1) (<i>Serratia</i> + <i>Klebsiella</i> 1)	4 (<i>Klebsiella</i> 2) (<i>Enterobacter</i> 1) (<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> 1)
Urinary tract infection	0	0	1 (<i>Klebsiella</i> 1)
Perianal abscess	0	0	1 (<i>E. coli</i> 1)
Unknown	3	4	5

N. D. : not determined

Table 3 Response to PC-904 therapy related to neutrophil counts

Neutrophil counts	Response			Total
	Excellent	Good	Poor	
0 /cmm	3	0	1	4
1~ 100	0	1	5	6
101~ 500	2	3	5	10
501~1,000	0	2	2	4
1,001~	1	2	3	6
Total	6	8	16	30
Median neutrophil counts	192		169	192

であった。著効を示した *Pseudomonas* 敗血症は、PC-904 投与前に Carbenicillin および Sulbenicillin の両者に無効であった症例で、また有効を示した2例のうち1例は Sulbenicillin に反応を示さなかった症例である。全体の分離菌種に対する PC-904 の治療効果を検討してみると、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、著効1, 有効3, 無効1と良好な反応を示したが、*Klebsiella* に対しては、著効0, 有効1 (混合感染), 無効4 (うち混合感染1)と効果少なく、さらに *E. coli* に対しては、4例 (うち混合感染1) すべてに無効と全く効果が認められなかった。

Table 3 は PC-904 投与開始時の末梢顆粒白血球数と治療効果との関係を示したもので、30例中20例が顆粒白血球 500/cmm 以下を示し、中央値は 192/cmm とかなり高度の顆粒白血球減少状態にあった。著効, 有効群の中央値 192/cmm に対し、無効群 169/cmm と、顆粒白血球数と治療効果にはとくに相関はみられず、顆粒白血球数低値の症例にも効果が認められた。とくに顆粒白

血球の全く認められなかった4例中3例まで著効を示したことは興味深い。この3例中1例は PC-904 投与期間中に顆粒白血球数が 700/cmm にまで上昇を示したが、他の2例では常に 200/cmm 以下であった。

治療期間中、PC-904 によると思われる副作用はとくに認められなかった。

III. 考 察

急性白血病の治療に際し、近年強力な化学療法剤の導入により、完全寛解率の上昇、および生存期間の延長が認められている。これらの強力な化学療法剤による影響、あるいは急性白血病の病態そのものにより、正常造血能の低下がみられ、顆粒白血球減少、血小板減少に伴う感染症、出血が白血病の死因の中心を占めてきた⁴⁾。しかし近年、血小板輸血の技術的進歩とその臨床応用により出血による死亡の頻度は減少している。急性白血病の直接死因を年代別に検討したわれわれの成績でも⁵⁾、出血死は 1961~1964 年における 40.5% から、1969~1972 年の 27.1% に減少している。これに対し、感染症による死亡は年ごとに増加してきており、前記のわれわれの成績でも 41.9% から 62.9% へと上昇を示している。感染症のうちでは近年、真菌感染症が増加傾向にあるものの⁶⁾、やはり細菌感染症が最も多く、70~80%を占めるといわれ⁷⁾⁸⁾、なかでもグラム陰性桿菌による感染症が大部分を占めている。とくに *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* によるものが圧倒的多く、このように、急性白血病の感染症の際には、グラム陰性桿菌による感染症をまず予想し、それらに有効で、かつ bactericidal action を有する抗生物質の大量投与が必要とされる⁷⁾。

現在グラム陰性桿菌に有効で、広く臨床に用いられている抗生物質は、半合成 Penicillin (Carbenicillin,

Sulbenicillin), Cephalosporin (Cephalothin, Cefazolin) および Aminoglycoside (Gentamicin, Dibekacin, Amikacin) である。しかし、いずれの抗生物質も単独ですべての菌種に有効といわれるものはなく、従って種々の併用療法が行なわれている。このように、抗生物質の併用投与が通常行なわれるので、単独の薬剤の効果を判定することは難しいことが多い。今回も、PC-904 とともに主に Aminoglycoside を併用したため、併用薬剤による効果も考慮に入れなければならないが、今回の治験から、PC-904 の特徴のある程度は推定することが可能と思われる。しかし厳密な意味では、併用薬剤を一定にして他の治療薬剤との比較検討が必要である。

急性白血病 21 症例、30 回の投与にて、著効 6、有効 8、無効 16、有効率 46.7% の結果が得られたが、これは他の種々の併用療法の報告と比較するとほぼ同程度の有効率と考えられる¹⁾。原因菌別には、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対して有効であったものが多く、これは PC-904 が *in vitro* の感受性試験で *Pseudomonas aeruginosa* に低い MIC をもつことから予想されることである。効果が認められた 3 例の *Pseudomonas* 敗血症のうち 2 例は、PC-904 投与前に Sulbenicillin と Carbenicillin の両者を、あるいは Sulbenicillin を使用し、ともに無効であった症例であることは興味深く、この抗生物質が、*Pseudomonas* 感染症に対して、Carbenicillin, Sulbenicillin 以上に有効な薬剤と考えてよいと思われる。*Klebsiella*, *E. coli* に対しては、*in vitro* では Carbenicillin 以上の抗菌作用を示すという報告がなされているが、今回のわれわれの成績からみる限り、これら両菌種に対する効果は、とくに *E. coli* に対して非常に低く、有効性はあまり期待できないのではないと思われる。

臨床効果と末梢顆粒白血球数との関連で著効を示した 6 例中 3 例までが、顆粒白血球数が全く認められない症例であったことは注目される。BODEY⁸⁾ の Carbenicillin での報告にみられると同様、PC-904 も顆粒白血球数に関係なく効果発現の認められる抗生物質であると思われる。この点でも顆粒白血球減少が著明に出現する

急性白血病の重症感染症に効果を期待し得る抗生物質と考えられる。

IV. 結 語

急性白血病 21 症例の治療経過中に発生した 30 例の感染症に対し、PC-904 を中心とした抗生物質の併用療法を試み、著効 6、有効 8、無効 16、有効率 46.7% の結果を得た。PC-904 は、とくに *Pseudomonas* 感染症に対し効果が認められた。効果は顆粒白血球数に関係なく認められるため、顆粒白血球減少を伴う重症感染症に有用であると思われる。

文 献

- 1) BODEY, G. P. : Infections in cancer patients. *Cancer Treatment Review* 2 : 89~128, 1975.
- 2) 大野竜三, 吉川治哉, 上田龍三, 小林政英, 竹山英夫, 若山喜久子, 山田一正, 榎谷忠昭 : 急性白血病に合併した敗血症とその治療。日本臨床 (別冊) 120~124, 1976
- 3) NOGUCHI, H. ; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU : PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity : Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9 : 262~273, 1976
- 4) CHANG, H. Y. ; V. RODRIGUEZ, G. NARBONI, G. P. BODEY, M. A. LUNA & E. J. FREIREICH : Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine* 55 : 259~268, 1976
- 5) 山田一正 : 白血病と感染。 *Medicina* 12 : 1185~1187, 1975
- 6) LEVINE, A. S. ; S. C. SCHIMPF, R. G. GRAW & R. C. YOUNG : Hematologic malignancies and other marrow failure status : Progress in the management of complicating infections. *Seminars in Hematology* 11 : 141~202, 1974
- 7) 大野竜三, 榎谷忠昭, 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, 吉川治哉, 永田敏一郎, 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併用療法。 *臨床血液* 14 : 1141~1145, 1973
- 8) BODEY, G. P. ; V. RODRIGUEZ & D. STEWART : Clinical pharmacological studies of carbenicillin. *Am. J. Med. Sci.* 257 : 185~190, 1969

TREATMENT OF THE INFECTION IN THE PATIENTS OF ACUTE LEUKEMIA WITH PC-904

KOJI EZAKI, RYUZO OHNO, YUKIO KATO
and KAZUMASA YAMADA

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

PC-904, a new semisynthetic penicillin, was administered to 30 episodes of the infections in 21 patients of acute leukemia. Fourteen episodes (46.7%) responded to this antibiotic and response rate was not dependent on the number of circulating polymorphonuclear neutrophils. PC-904 was most effective against *Pseudomonas* infections, including 2 cases of *Pseudomonas* septicemia with dramatic response after having failed to respond to either Carbenicillin or Sulbenicillin, or both. No significant side effect was observed with PC-904.