

新合成ペニシリン Apalcillin (PC-904) による白血病患者難治性重症感染症の治療

中村 徹・笹田昌孝・田嶋政郎・内田三千彦

山本孝吉・沢田博義・内野治人

京都大学医学部第一内科

樋口 富彦

滋賀成人病センター内科

(昭和 53 年 11 月 27 日受付)

Apalcillin (PC-904) はグラム陰性桿菌を始めとする各種微生物、とくに緑膿菌に対し強い抗菌活性を有する新規の広範囲抗生物質であり、白血病患者(単球性白血病 2 例, 赤白血病 1 例, 急性リンパ性白血病 1 例, 慢性単球性白血病 1 例, 急性単球性白血病 1 例) 6 例における 7 回の感染エピソードに本剤を 1 日 3~10g 点滴静注により 3~18 日間投与し、その効果を観察した。

起炎菌は 6 例中 3 例から分離され、*克雷ブジェラ*および*シュードモナス*属のものであった。

総合臨床効果は著効 2, 有効 2, 無効 1, 効果不明 2 (有効率 57%) であった。副作用として投与中に下痢が 1 例と下痢・無尿を来たした者が 1 例みられたが、前者は投与中止により、後者は投与中止後人工透析により消失した以外とくに問題はなかった。

本剤は白血病患者に合併する弱毒性グラム陰性菌感染症の治療に有用であると思われる。

近年、グラム陰性菌、とくに *Pseudomonas aeruginosa* を対象とする種々の Penicillin 系薬剤が開発されつつあるが、最近、住友化学工業株式会社研究所で開発された半合成 Penicillin 製剤の Apalcillin (PC-904) は、Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した化合物で¹⁾、*Pseudomonas* をはじめとする多くのグラム陰性菌に対して、Gentamicin に匹敵する強い抗菌力を持つと共に、グラム陽性菌に対しても Carbenicillin と同程度、あるいはそれ以上の抗菌力を示すことが認められている¹⁾。本剤はその広い抗菌スペクトラムと、強い抗菌力によって各科領域の感染症に対する有用性が確立されつつある²⁾。

内科領域における感染症として重要な位置を占めるものに急性白血病がある。本症においては白血球細胞の侵襲による顆粒球の減少や顆粒球の機能異常が認められ^{3,10)}、とくに化学療法後にみられる高度の顆粒球減少時にしばしば難治性重症感染症の合併が認められ、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli* などを起炎菌とする場合が多いことが知られている^{3,4)}。

我々は、各種抗生物質の大量併用療法により、白血病患者の難治性重症感染症の治療を試みてきたが^{5,6,7)}、今回 PC-904 を 6 例の白血病患者に 7 クール使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

京大病院第一内科に昭和 52 年 6 月から 10 月の間に入院した白血病患者(赤白血病 1 例, 急性リンパ性白血病 1 例, 慢性骨髄性白血病急性転化例 1 例, 単球性白血病 2 例, 急性骨髄性白血病 1 例) 6 例に 7 クールの PC-904 投与を行った。

対象症例の詳細は Table 1 に示すとおりで、男 1 名、女 5 名、年齢は 20~55 才である。これらの患者で輸血等の誘因なく 38°C 以上の発熱が持続した際、感染を合併したと考え、機を逸することなく本剤の投与を行なった。通常本剤の投与は 3g を 200 ml の 5% 糖液に溶解

し、1~2 時間で点滴静注し、これを 1 日 1~2 回施行することとしたが、最高投与量は 1 回 5g, 1 日 10g で、総投与量は 9~108g におよんだ。なお、感染の部位と細菌の種類の検索のため一般生化学検査、胸部レ線・血液・喀痰・尿等の細菌学的検査を可能なかぎり施行した。

II. 臨床成績

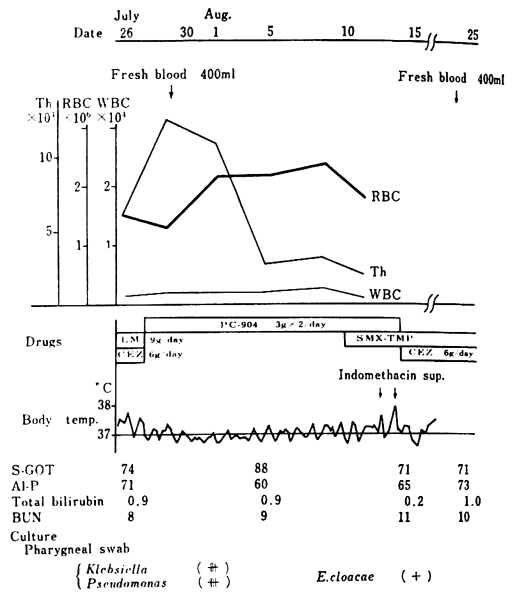
症例 1 T.M., 55 才, 女, 赤白血病 (EryL) の寛解期 (Fig. 1)

昭和 49 年頃から、顔色不良、易疲労性があり出血斑を来たしやすくなっていたが放置していた。昭和 51 年

Table 1 Clinical results of PC-904

No.	Name	Sex	Age	Infections	Original diseases	Dose of PC-904			Isolated organisms	Materials	Clinical effects	Side effects
						Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	T. M.	F	55	Septicemia ?	EryL	3×2	18	108	<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	Pharyngeal swab	Good	None
2	T. K.	M	20	Pneumonia ?	ALL	1.5×2	3	9	<i>Pseudomonas</i>	Sputum Urine	Poor	None
3	N. F.	F	52	Septicemia ?	CML	3×2 5×2	2 4	52	(-)	Pharyngeal swab Urine	Unknown	Diarrhea
4	T. I.	F	53	Septicemia ?	MoL	3×2	11	66	Not determined		Good	None
5	K. N.	F	45	Pneumonia ?	MoL	3×2	4	24	<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	Pharyngeal swab Sputum	Excellent	None
	"	"	"	Pneumonia ?	MoL	3×2 3×1	2 1	15	<i>Klebsiella</i>	Sputum	Unknown	Diarrhea Anuria
6	K. I.	F	37	Septicemia ?	AML	3×2	13	78	Not determined		Excellent	None

Fig. 1 Case 1 T. M. 55 y. F. EryL (Smouldring leukemia)



8月, 上記症状が一向に軽減しないので本院受診, 血液像において, 汎血球減少症と少数の幼若細胞の出現を指摘され白血病の疑いにて入院, 骨髓検査の結果, 有核細胞数 $3.0 \times 10^4/\text{cmm}$, 骨髓芽球 57%, 赤芽球 321% であり, くすぶり型急性白血病の診断のもとに治療を受けたが時々, 出血, 発熱があり, 輸血および各種抗生物質の投与を受けたが, 一進一退の状態を継続していた。昭和52年7月中旬再び発熱あり Lincomycin 9g/日および Cefazolin 6g/日の投与を受けたが, 発熱が持続し, 咽頭 swab に *Pseudomonas* と *Klebsiella* を認めたため2週間後に PC-904 6g/日を2回に分け朝夕点滴静注に切替えたところ, 3日目から解熱を認め有効と判定した。しかし投与継続中にもかかわらず8日目から発熱傾向を認め以後18日目まで解熱の傾向を認めず咽頭swab に *E. cloacae* を認めたので PC-904 を中止し SMX-TMP 合剤+CEZ の併用に切り替えた。

症例2 T. K., 20才, 男, 急性リンパ性白血病(ALL)の寛解導入期 (Fig. 2)

昭和52年6月, 38.5°Cの発熱あり, 約1週間持続したので某医で検血を受け, 白血球数 74,800 のため本院に紹介され入院, 検査の結果, 末梢血中および骨髓に98%以上のリンパ芽球が認められ ALL と診断された。Vincristine+Prednisolone 併用療法1クール後, 白血球数減少し発熱を来たした。Carbenicillin 20g/日を10

Fig. 2 Case 2 T. K. 20 y. M. ALL

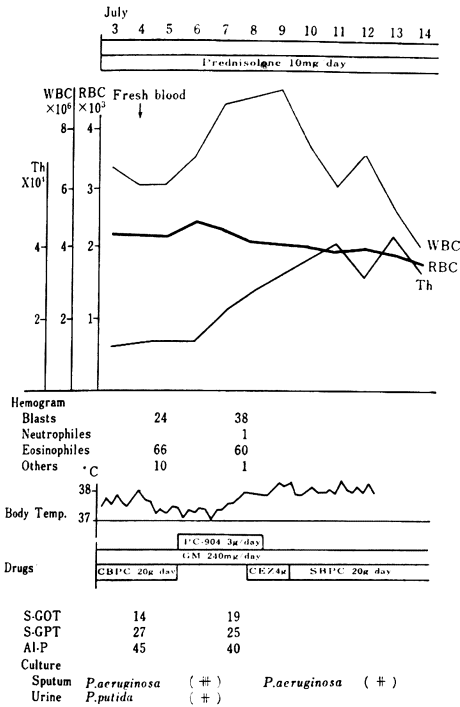
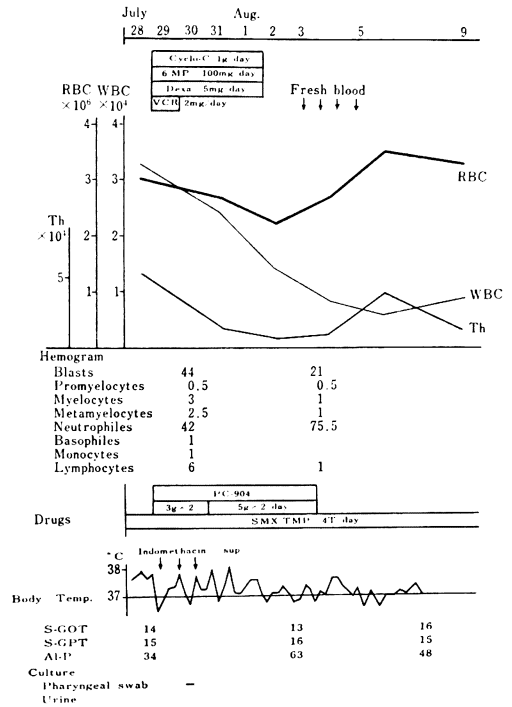


Fig. 3 Case 3 N. F. 52 y. F. CML



日間投与したが解熱せず、さらに4日間 Gentamicin 240 mg/日の併用を行ったが、なお発熱は持続し喀痰中に *Pseudomonas* を認めた。そこで Carbenicillin のかわりに PC-904 の 3g/日を2回に分け3日間点滴静注にて投与したが、発熱は次第に増強して、39°Cに達し上記 *Pseudomonas* も消失しないので無効と判定し、投与を中止した。その後、Cefazolin 4g/日、Sulbenicillin 20 g/日に変更したが解熱を認めなかった症例である。

症例3 N.F., 52才, 女, 慢性骨髄性白血病 (CML) の末期 (Fig. 3)

昭和50年5月のCML診断をうけ、Dibromomannitol の投与をうけて寛解した。その維持療法中、昭和52年7月始めから発熱、脾腫増大、貧血の増加、白血球数増加を来し、末梢血中骨髄芽球百分率 42% に達したので、急性転化の診断にて7月28日入院。Vincristine + Cycloctidine + 6-Mercaptopurine + Dexamethazone の化学療法を行い同時に PC-904 1回 3g, 1日2回の点滴静注を行ったところ、投与4日目から 39°C~40°C の発熱は、37°C~38°C に低下したが、4日目から1日数行

の下痢が始まり、全身倦怠感を訴えたので、投薬を中止した。なお、この症例では咽頭 Swab に常在菌だけで起炎菌と思われる特殊な細菌を証明し得なかった。また PC-904 の投与開始4日目から、尿量減少がみられたことは症例5の場合と併せ考えると重要な意味をもつ可能性があるが本症例においては下痢の結果としての尿量減少も考えられるので今後の検討を待ちたい。本剤の投与により発熱の軽減をみたが、併用薬剤が多いこと、下痢のため途中で中止したので、効果は不明とした。

症例4 T.I., 53才, 女, 単球性白血病 (MoL) の再発寛解導入期 (Fig. 4)

昭和52年1月、血尿を来し、2月から歯齦出血が加わり、3月11日、某院にて血液検査の結果、白血球数 13,200, 単芽球 73% の出現により白血病の診断の下に本院に転院、Daunomycin + Cycloctidine + 6-Mercaptopurine + Steroid 療法4コースを行ない、不完全寛解にて観察中であったが、再び増悪し、再寛解導入療法として Neocarzinostatin + Cytosine arabinoside + Vincristine + Steroid の治療を行った。白血球数著減時

Fig. 4 Case 4 T.I. 53 y. F. MoL

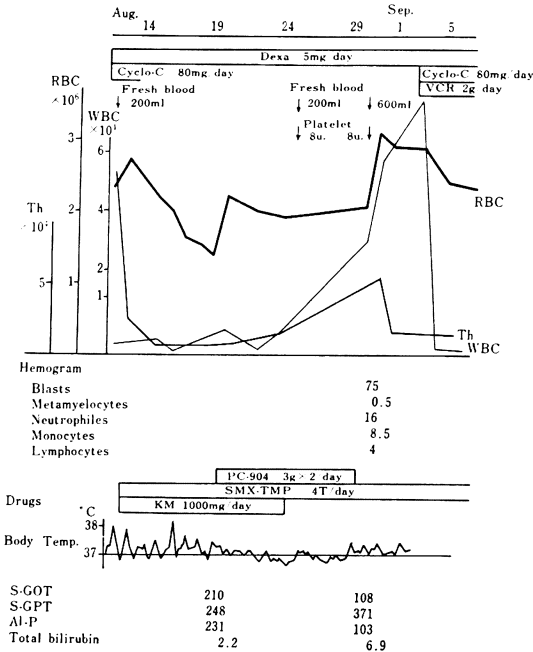
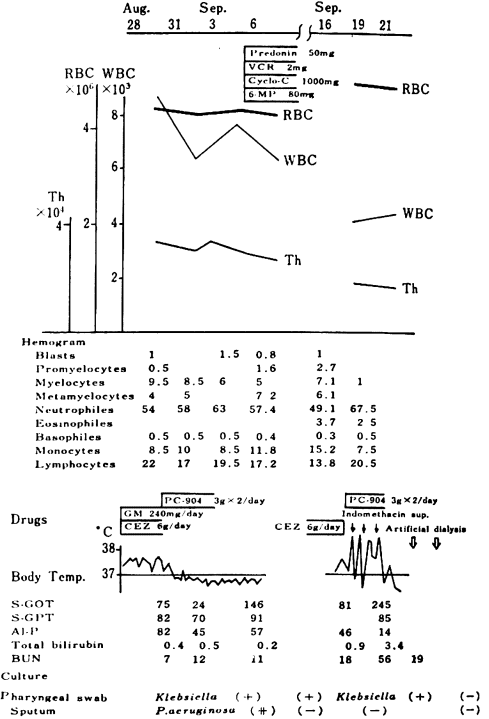


Fig. 5 Case 5 K.N. 45 y. F. MoL



期に発熱あり、Kanamycin 1g/日、Sulfamethoxazol+Trimethoprim (SMX-TMP) 4錠を6日間使用したが解熱しないため、PC-904を1回3g、1日2回朝夕点滴静注にて11日間併用した。本剤投与開始5日目から解熱、効果は有効と判定し、Kanamycinの投与を中止、以後10日目まで、平熱が継続したが、その後投与継続中に発熱したので中止した。なお、本症のPC-904投与前後に血液、尿中から起炎菌を証明し得なかった。

症例5 K.N., 45才, 女, 単球性白血病 (MoL) の再寛解導入期 (Fig. 5)

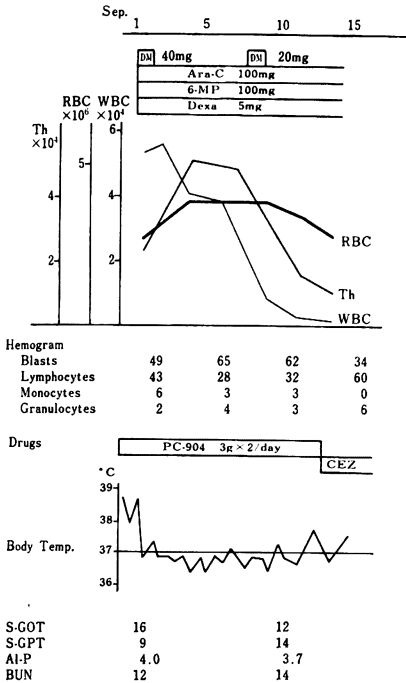
昭和51年春頃から全身倦怠感あり。6月、皮膚に出血斑を来し本院外来を受診、血液検査にて、貧血および少数の単芽球の出現を指摘され、白血病を疑われて精査のため入院。骨髄の有核細胞数 $10.1 \times 10^4/\text{cmm}$ 、単芽球が70%に認められ単球性白血病としてVincristine+Cyclophosphamide+6-Mercaptopurine+Steroid療法3コースを行い完全寛解に到達した。維持療法中に増悪あり、再びVCMP療法を行ったがその後、発熱を認め、Gentamicin 240mg/日、Cefazolin 6g/日の投薬を行ったが、解熱せず、この時点で喀痰中に *Pseudomonas*

(+)、咽頭 Swab に少量の *Klebsiella* を認めたので、PC-904 1回3g、1日2回点滴静注に切り換えたところ、投与2日目に解熱し、喀痰中の *Pseudomonas* も消失したので4日で中止、その後2週間発熱を認めず著効と判定した1例である。その後ConsolidationとしてVCMP療法を行い、1週間後に発熱を来し、Cefazolin 4g/日を投与したが解熱せず、再び喀痰中に *Pseudomonas* を認めたのでPC-904を再度1回3g、1日2回点滴静注にて投与したところ、尿量の著明な減少を認め、3日目に無尿となった。直ちに本剤の投与を中止し、人工腎透析を施行した。PC-904投与中止後解熱し透析1週間後から少量の低比重尿がみられるようになり尿量は次第に増加しBUNの低下を認めたので2週間後に透析を中止した。なお、この無尿を来す前に、Indomethacin坐薬を併用し、3日目には数行の下痢を認めた。

症例6 K.I., 37才, 女, 急性骨髄性白血病 (AML) (Fig. 6)

昭和52年8月20日軽度の発熱あり。某医の治療を受けたが軽快せず、8月30日、検血にて白血病を疑われ来院。初診時検血にて赤血球220万、白血球数59,000、

Fig. 6 Case 6 K.I. 37 y. F. AML



血液像にて49%の骨髄芽球を認め急性骨髄性白血病と診断した。Daunomycin 40 mg + Cytosine arabinoside 100 mg + 6-Mercaptopurine 100 mg + Dexamethasone 5 mgの化学療法を開始すると共にPC-904 3gを朝夕2回点滴により投与したところ、2週間持続した38~39°Cの発熱も3日目から解熱し著効と判定した。本例では特に副作用をみとめなかった。その後本投薬を継続したところ白血球数の著減期に再び発熱を来したのでCEZに切り換えた。

III. 考 案

白血病においては、白血病細胞の骨髄への浸潤ならびに強力な抗白血病剤による治療のために、末梢血中顆粒球数は極度に減少するばかりでなく、形態学的には一見正常の顆粒球にも貪食殺菌能に障害がみられ^{8,20)}するため諸種感染に対する抵抗力が著しく減弱した状態にある。従って*Pseudomonas*, *Klebsiella*などのグラム陰性弱毒菌が重篤な感染症を来すに至ることも少なくない。これらの感染症は早期から強力に治療しなければ、急激に進

行し宿主の病態を著しく悪化させ、しばしば宿主を死に追いやる危険性を有しており、実際感染症は白血病の死因の22~70%にも達している^{11,13,16)}。白血病にみられる感染症の治療には減少した顆粒球を補足するための白血球輸血や¹⁵⁾弱毒菌の感染を防ぐための無菌室^{14,17,18)}の使用も行われるが、抗菌力の強さと実際の簡便さから化学療法が感染症治療の主役を演じており、上記のような白血病感染症の特異性から罹患部位の確定や起炎菌同定や感受性試験の結果を待つことなく、広いスペクトラムを持つbactericidalな抗生物質を早期からなるべく大量に投与することが必要であると考えられる。

PC-904は、前述のようにその広いスペクトラムと強い抗菌力をもち*Pseudomonas*にも有効であることから、こういう感染症に対し効果が期待できる薬剤であり、今回の使用経験では6例の白血病の感染症に対する7クルの治療において、著効2、有効2、無効1、判定不能2例と57%の有効率を得た。なお効果判定を不明とした2例は、本剤と同時に抗腫瘍剤とSteroid剤が投与され、発熱の改善傾向は認めるものの、下痢を訴え6日間で中止した1例と、本剤投与後3日目に無尿を来たし中止した1例とであり、若干の効果が推測されたが、これらの重篤な合併症のために効果判定不能としたものである。

感染症の治療においては、細菌学的検査を施行し、起炎菌が発見されれば当然、感受性薬剤が使用されるべきである。しかし、これらの検査には若干の日時を要するため従来の経験から起炎菌として頻度の高い菌種を想定し、また発熱など臨床症状から判断し化学療法剤の変更を意図することが多い。この場合、起炎菌は当初から投与薬剤に感受性をもたなかったり、また投与中に耐性となりうるため現存の薬剤と感受性スペクトラムの異った化学療法剤が1つでも多く開発されればそれだけ白血病患者の感染症の治療が容易となる。白血病や悪性腫瘍末期に合併する感染症においては種々の化学療法剤の大量投与によって耐性を獲得した*Pseudomonas*を始めとする弱毒性グラム陰性菌が混合感染症の型をとるような場合が増加しつつある現在、PC-904は有用な感染症治療剤の1つであり、また本剤の7コース中4コースに有効という成績はいまだ少数例ながら有望な薬剤であることを示唆している。なお、いっそう多数例についての検討が必要であるとともに、無効例も認められるので、今後さらに本剤と他の抗生物質、たとえばGentamicinやDibekacinなどの併用や白血病の治療時にしばしば問題とされる腸内菌叢の効果的な抑制¹⁹⁾を併せ行うことが本剤の有効性を高める上に必要と思われる。

副作用として、本剤投与6日後に下痢を訴えたもの2

例を認めたが、投与中止により消失した。これは、本剤の強力な抗菌力による腸内細菌叢の変化が関与しているのではないかと推測される。なお、本剤投与後3日目に無尿を来たした1例を認めたが、投与を中止し、直ちに人工腎透析を行い、8日後から少量の自尿を認め2週間後に透析を必要としなくなった。本症例は、約1カ月前に1度PC-904の投与を受け、著効を認め、その後今回の感染の機会に本剤投与を受けたもので、生来ビリン疹を来たすなどアレルギー体質であったので第1回の投与の際に薬剤に感作されて第2回投与時、腎細胞の異常な反応により無尿を来たしたのではないかという可能性が推測される。塩田らによる650例の臨床例の検討でも、腎機能障害を示唆するものに認めていないこと²⁾、基礎試験においても本剤の腎毒性、腎機能障害が認められていないこと、本症例は長期にわたり抗白血病剤および各種化学療法剤およびIndomethacin坐薬などの投与をうけていることから、必ずしも本剤との因果関係が明らかであるとはいえないが極めて重篤な副作用であるだけに今後の投与に際して注意が必要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 塩田憲三: 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, PC-904, 1977
- 3) 中村徹: 急性白血病, 病態血液学, 内野治人, 刈米重夫編, 南江堂, 265~286, 1977
- 4) 中村徹: 急性白血病, 新内科学大系, 50A, 152~211, 1978 中山書店
- 5) 沢田博義, 田嶋政郎, 内田三千彦, 笹田昌孝, 中村徹, 内野治人: 白血病患者の感染症に対するTicarcillinの使用経験. *Chemotherapy* 25:2609~2613, 1977
- 6) 沢田博義, 中村徹, 佐藤道明, 小島弘, 脇坂行一: 白血病および悪性リンパ腫患者の死因: 特殊感染症の重要性. *最新医学* 25: 414, 1970
- 7) 中村徹, 笹田昌孝: SBPCの投与計画について. *日本臨床 別冊(4)*: 140, 1976
- 8) 笹田昌孝, 内田三千彦, 田嶋政郎, 沢田博義, 中村徹, 内野治人, 西山秀樹: 白血病患者好中球の貪食殺菌能. *日血会誌* 40: 712, 1977
- 9) 中村徹, 沢田博義, 樋口富彦, 笹田昌孝, 田嶋政郎, 内田三千彦, 山本孝吉: 悪性腫瘍症例に対するPsk療法. *内科宝函* (印刷中), 1978
- 10) 笹田昌孝, 中村徹, 内野治人: 白血病の顆粒球機能異常と感染症化学療法, 急性白血病の化学療法, 内野治人編, 科学評論社 (印刷中)
- 11) 脇坂行一: 内科疾患の変遷. *日内会誌* 1, 1976
- 12) 日本造血器腫瘍登録委員会: 全国造血腫瘍登録調査報告, 第1報 (昭和47年, 48年症例) p.76, 1976, 第2報 (昭和49年, 50年症例) p.75, 1977
- 13) LEVINE, A. S.; R. G. GRAW, Jr. & R. C. YOUNG: Management of infections in patients with leukemia and lymphoma: Current concepts and experimental approaches. *Semin. Hematol.* 9: 141~179, 1972
- 14) 植谷忠昭, 大野竜三, 山田一正: 無菌環境下における白血病の治療. *臨床血液* 15: 384~392, 1974
- 15) GUNZ, F. & A. G. BAIKIE: Leukocyte transfusion, *Leukemia*, p. 705~706, 1974
- 16) 川戸正文: 急性白血病の感染症の実態とその特殊性. *臨床血液* 15: 359~366, 1974
- 17) LEVINE, A. S.; S. E. SIEGEL, A. D. SCHREIBER, J. HANSER, H. PREISLER, I. M. GOLDSTEIN, F. SEIDLER, R. SIMON, S. PERRY, J. E. BENNETT & E. S. HENDERSON: Protected environment and prophylactic antibiotics: A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *New Engl. J. Med.* 288: 477~483, 1973
- 18) BODEY, G. P.; E. J. FREIREICH & E. FREI III: Studies of patients in a laminar air flow unit. *Cancer* 24: 972~980, 1969
- 19) BODEY, G. P.; J. LOFTIS & E. B. HONSTON: Protected environment for cancer patients, effect of a prophylactic antibiotic regimen on the microbial flora of patients undergoing cancer chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 122: 23~30, 1968
- 20) SASADA, M.; H. NISHIYAMA, H. SAWADA, T. NAKAMURA & H. UCHINO: Phagocytic and bactericidal capacities in neutrophils from patients with acute and chronic myelocytic leukemia. *Acta Haemat. Jap. in press*, 1978

TREATMENT OF SERIOUS INFECTIOUS DISEASES
ACCOMPANIED WITH LEUKEMIA BY A NEW SEMI-
SYNTHETIC PENICILLIN, APALCILLIN (PC-904)

TORU NAKAMURA, MASATAKA SASADA, MASAO TAJIMA,
MICHIIKO UCHIDA, TAKAKICHI YAMAMOTO, HIROYOSHI SAWADA
and HARUTO UCHINO

The First Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyoto University

TOMIHIKO HIGUCHI
Department of Internal Medicine,
The Center for Adult Diseases, Shiga

Apalcillin (PC-904) sodium, (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1,5--naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate, is a new broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked inhibitory effects on *Pseudomonas aeruginosa*.

The agent was administered for treatments of 7 episodes of infections to 6 patients with leukemia [2 cases (3 episodes) of monoblastic leukemia (MoL), each 1 case of erythroleukemia (EryL), acute lymphoblastic leukemia (ALL), chronic monoblastic leukemia (CML) and acute monoblastic leukemia (AML)] by drip infusions at the dosage of 3~10g per day for 3~18 days.

Causative bacteria obtained from the patients were gram-negative bacteria such as *Klebsiella* (1 case), *Klebsiella*+*Pseudomonas* (2 cases) and *P. aeruginosa*+*P. pusida* (1 case).

The clinical effects of the drug were considered excellent in 2 cases (each 1 case of MoL and AML), good in 2 cases (each 1 case of MoL and AryL), poor in 1 case (ALL) and unknown in 2 cases (each 1 case of MoL and CML).

The side effects observed were diarrhea in 1 case which disappeared soon after cessation of the administration and also diarrhea and anuria in 1 case which disappeared after cessation of the administration followed by artificial dialysis.

Apalcillin is a useful drug for the treatment of the infectious disease caused by the gram-negative bacteria in patients with leukemia.