

アミノ配糖体の大量点滴静注法を中心とした3剤併用投与の有用性

—急性白血病併発感染症の治療への応用—

厚井 文一・頼 敏裕・依光 聖一・時岡 正明
北川 中行・高橋 功・喜多嶋康一・木村 郁郎
岡山大学医学部第2内科

安井 晃栄・吉沢 圭子
岡山大学医学部附属病院中央検査部

(昭和 55 年 4 月 4 日受付)

アミノ配糖体抗生物質である Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) の大量点滴静脈内投与を中心として Penicillin, Cephalosporin の3剤併用投与を28例の急性白血病患者に併発した31回の感染エピソードに対して行ない、その臨床効果ならびに安全性について検討を加え、以下の結論を得た。

- 1) 投与量は TOB 120~180mg を、AMK 300~400mg で、これを1時間の点滴静脈内投与し、8時間間隔でくり返した。
- 2) 平均投与量は TOB で 7.0mg/kg/day (6.0~8.0), AMK は 19.8mg/kg/day (15.0~26.0) であり、投与日数は中央値で TOB 8.5日 (4~19), AMK 11日 (3~27) であった。
- 3) 有効率は TOB+PC+CEPs 投与群で 68.8%, AMK+PC+CEPs 投与群で 73.3% であり、全体で 71.0% であった。
- 4) 感染症、形態別の有効率は、肺炎 72.7%, 敗血症 100%, 局所膿瘍 50.0%, 上気道炎 100%, 感染巣不明 75.0% であった。
- 5) 副作用として一過性の腎障害を示した例の他、低カリウム血症、薬疹、肝機能異常がみられたがいずれも可逆性であった。
- 6) 健康成人男子2名に TOB 120mg, AMK 400mg を筋肉内投与、点滴静脈内投与 (1時間および2時間) し、血中濃度推移を検討した結果、ピーク濃度はいずれも1時間点滴静注時に最も高く、TOB 9.7 μ g/ml, AMK 29.0 μ g/ml であり、ピーク濃度の血中半減時間は筋注時に最も長くいずれも約2時間であった。

以上から、AMG の大量点滴静注法は、臨床的に有効性が高くかつ安全な治療法であると思われる。

(1) 緒 言

すでに周知のとおり急性白血病の治療中には重症感染症を合併しやすく、死因の約70%は感染症であるとされ^{1,2)}、急性白血病の寛解率の向上、さらにまた生存期間の延長を計る上でこれら感染症への対策が極めて重要であることは言及をまたない。また、急性白血病における感染症は、起炎菌や宿主の状態から Opportunistic infection として位置づけられるものであるが、起炎菌はグラム陰性桿菌が主体であり、しかも正常好中球数が極めて減少した状態での発症という病態の特殊性³⁾ からしても、その治療に際しては bactericidal action を強く

有する薬剤の投与が必須であると思われる。このためアミノ配糖体 (以下 AMG) とβラクタム剤の2剤または3剤の併用投与が諸家によりなされており、50~80%の response rate が認められている^{4~6)}。

一方、最近合成ペニシリン剤 (以下 PC)、セファロスポリン剤 (以下 CEPs) に低感受性あるいは耐性を示すグラム陰性桿菌の増加が報告されている^{7~9)}。また我々は、急性白血病症例における分離菌の感受性の検討の結果、主要な起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して、AMG が最も広範囲にかつ優れた抗菌活性をもつことを報告しているが¹⁰⁾、これらの報告は今後 AMG を中心とした併

Table 1 Characteristics of patients and infection

	Antibiotic regimen	
	TOB CEPs+PC	AMK CEPs+PC
No. of cases	14	14
No. of infectious episodes	16	15
Sex (male/female)	11/6	9/7
Age Median	44	53
Range	16~60	23~77
Underlying disease		
Acute myelocytic leukemia	11	12
Acute lymphocytic leukemia	4	1
Acute promyelocytic leukemia	1	1
Acute monocytic leukemia	0	1
Focus of infection		
Pneumonia	4	7
Septicemia	2	3
Abscess(*) & arthritis	2	2
Tonsillitis & pharyngitis	0	2
Undetermined focus	9	3

(*) Maximal sinusitis 2, Gingival abscess 1

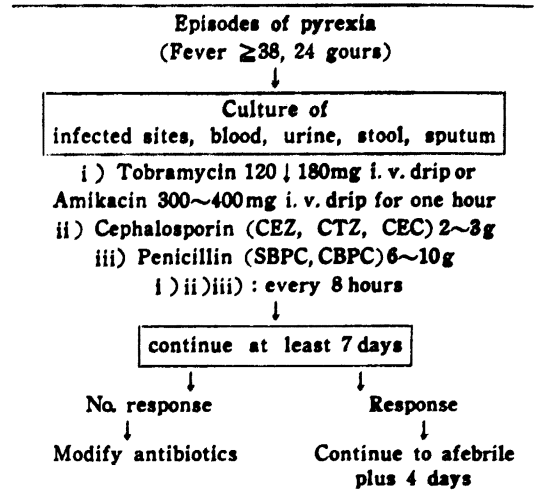
用療法が、その投与量、投与方法等を含め検討される必要性を示唆するものと思われる。今回、以上の観点にたち、PC、CEPsの併用のもとにAMG (Tobramycin: TOB, Amikacin: AMK) の大量点滴静脈内投与を行い、その臨床効果を検討し若干の知見を得たので報告するとともに、AMG 大量点滴静注時の血中動態についても健康人 volunteer で検討したので併せて報告する。

(2) 対象と方法

昭和53年7月から昭和54年5月までの10カ月間、岡山大学第2内科にて入院治療した急性白血病28症例を対象とした。TOB投与群、AMK投与群は各々14例、感染エピソードは前者16回、後者15回であり、それぞれの性別、年齢構成、白血病型はTable 1に示すとおりである。感染薬の種類は肺炎、敗血症、局所感染症等であり、TOB投与群の9例では感染病巣を明確にすることが出来なかった。感染薬から同定された菌を起炎菌としたが、肺感染症の場合には咽頭、喀痰から多量かつ持続的に同定された菌種をもって起炎菌とした。

Table 2は抗生物質の投与方法を示したものであるが、TOBは1回量120~180mg、AMKは300~400mgを単独で200ml電解質輸液に溶解し、8時間間隔で1回60分間の点滴静脈内投与を行なった。PC、CEPsはTable 2に示す量を用いた。抗生物質は少なくとも7日間は併用投与すること原則とし、下熱を認めた場合でも

Table 2 Outline of treatment for patients with acute leukemia



さらに4日間以上の投与を行った。なお一部の症例では Filtration Leukapheresis による大量顆粒球輸注を併用した。

臨床効果の判定は37℃以下まで下熱し、かつ6日間以上持続したものを有効としたが、敗血症の場合、他の感染薬を併発していても血液培養にて起炎菌が陰性化すれば有効とした。

(3) 成績

① 臨床的効果

Table 3, 4はTOBおよびAMK投与群における白血球病型、感染薬、AMGの投与内容とその臨床効果を一括したものである。

両群における有効率はTOB群68.8%、AMK群73.3%で、全体で71.0%であった(Table 5)。有効率を感染薬別に比較すると、肺炎72.7%、敗血症100%、局所膿瘍75.0%であり、とくに敗血症に対して著効が認められた。

つぎに有効例において抗生物質投与日から下熱した日までの日数を検討すると、TOB群では中央値3日(2~8日)、AMK群では中央値7日(2~12日)であった。

起炎菌として分離された23株における1濃度ディスク感受性の結果と、臨床的に菌の消失からみた抗生物質の効果との関係はTable 6に示すとおりであり、(卅)または(卅)を示すディスク感受性がAMG、PC、CEPsの3剤いずれにも存在する場合は100%、AMGと他の1剤では66.7%、AMGだけの場合では50.0%、CEPsまたはPCだけでは40.0%の効果が認められた。

Table 3 Clinical data of tobramycin administration

No.	Case Age Sex	Type of leukemia	Type of infection	Causative organism	TOB		Combined antibiotics	Response		Day of afebrile
					mg/kg/day	Total(g)		Fever	Bacterial	
1	S. K 45 ♂	AML	Pneumonia	<i>Enterobacter E. coli</i>	7.2	4.3	CEZ, CBPC	+	+	3
2	T. K 60 ♂	AML	Pneumonia	<i>Serratia sp. P. aeruginosa</i>	6.0	3.6	CEZ, CBPC	+	-	6
3	T. K 60 ♂	AML	Pneumonia Sepsis	<i>P. putrefaciens Candida</i>	6.0	4.0	CEZ, CBPC	+	+	4
4	T. K 58 ♀	ALL	Sepsis	<i>Staphylococcus aureus</i>	7.5	7.0	CEZ, CBPC	+	+	3
5	N. N 46 ♂	AML	N. D (Sepsis?)	N. D	6.0	3.3	CEZ, CBPC	+		3
6	T. I 24 ♀	AML	N. D (Sepsis?)	N. D	7.7	2.9	CEZ, CBPC, ST	-		**
7	J. G 33 ♂	AML	N. D	N. D	7.7	2.2	CTZ, CBPC	+		4
8	I. K 27 ♀	AML	N. D	N. D	7.2	2.2	CEZ, CBPC	+		3
9	I. K 27 ♀	AML	N. D	N. D	7.2	1.4	CEZ, CBPC	+		2
10	S. N 53 ♂	AML	N. D	N. D	6.6	6.9	CEZ, CBPC	+		4
11	K. T 42 ♀	APL	Maximal sinusitis	<i>Aspergillus</i>	6.9	6.5	CEZ, CBPC	-	-	*
12	A. S 60 ♂	AML	Pneumonia	N. D	7.8	5.0	CEZ, CBPC	+		8
13	Y. N 50 ♂	AML	N. D	N. D	6.2	1.8	CTZ, CBPC	+		3
14	M. Y 17 ♂	ALL	N. D	N. D	6.3	1.8	CEZ, CBPC, ST	-		**
15	A. F 21 ♀	ALL	Maximal sinusitis	N. D	8.0	1.8	CEZ, CBPC, ST	-		**
16	T. M 16 ♂	ALL	N. D	N. D	7.1	2.5	CEZ, CBPC	-		**

Table 4 Clinical data of amikacin administration

No.	Case Age Sex	Type of leukemia	Type of infection	Causative organism	AMK		Combined antibiotics	Response		
					mg/kg/day	Total (g)		Fever	Bacterial	Day of Afebrile
1	A. N 63 ♀	AML	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i>	18.0	6.3	CEZ, CBPC, ST	+	+	7
2	T. K 60 ♂	AML	Pneumonia	<i>Enterobacter aerogenes</i>	20.9	32.4	CEC, SBPC	+	-	10
3	K. T 53 ♀	AML	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	20.9	5.4	CEC, SBPC	-	-	*
4	K. T 53 ♀	AML	Sepsis	<i>E. coli</i>	20.9	5.4	CEC, SBPC	-	+	*
5	U. Y 56 ♂	AMOL	Pneumonia	<i>P. maltophilia</i> <i>E. coli</i>	18.0	12.6	CEZ, CBPC	-	+	**
6	Y. F 77 ♀	AML	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	15.8	4.2	CEZ, CBPC	-	-	*
7	A. S 59 ♂	AML	Pneumonia	N. D	18.8	18.0	CBPC	+	+	7
8	T. M 46 ♂	AML	Sepsis Tonsillitis	<i>P. aeruginosa</i>	26.5	21.6	CBPC, CEC, ST	+	+	11
9	M. T 38 ♂	APL	Pneumonia	<i>Serratia</i> sp.	18.0	6.3	CEZ, CBPC	+	+	9
10	M. F 55 ♂	AML	Arthritis Sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	18.0	18.0	CBPC	+	+	7
11	A. M 23 ♀	ALL	Gingival Abscess	<i>P. aeruginosa</i>	24.0	13.1	CEZ, CBPC	+	+	7
12	T. T 52 ♂	AML	Pharyngitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Serratia</i> sp.	16.4	17.1	CEC, SBPC	+	+	6
13	T. I 24 ♀	AML	N. D	N. D	24.5	14.4	CBPC, LCM, ST	+	+	12
14	H. M 29 ♀	AML	N. D	N. D	17.6	6.6	CEC, SBPC, ST	+	+	2
15	T. K 50 ♂	AMOL	N. D	N. D	19.1	9.1	CTZ, CBPC	+	+	6

* death

AMOL : Acute monocytic leukemia.

AML : Acute myelocytic leukemia.

APL : Acute promyelocytic leukemia.

ALL : Acute lymphocytic leukemia.

N. D : not determined

** Change of antibiotics

Table 5 Results of chemotherapy

	Antibiotic regimen		Total
	TOB PC+CEPs	AMK PC+CEPs	
(I) Episodes of infection			
Response/Total	11/16 (68.8%)	11/15 (73.3%)	22/31 (71.0%)
(II) Focus of infection			
Pneumonia	4/4	4/7	8/11 (72.7%)
Septicemia	2/2	3/3	5/5 (100%)
Abscess & Arthritis	0/2	2/2	2/4 (50.0%)
Tonsillitis & Pharyngitis	—	2/2	2/2 (100%)
Undetermined focus	6/9	3/3	9/12 (75.0%)
(III) Days required afebrile			
Mean days (Range)	3 (2~8)	7 (2~12)	6 (2~12)

Table 6 Relationship between disc sensitivity and eradication of organisms

Disc sensitivity (卅) or (卅)	No. of organisms		Response (%)
	total	eradicated	
AMG+CEPs+PC	2	2	100%
AMG+CEPs or PC	6	4	66.7%
AMG only	8	4	50.0%
CEPs or PC only	5	2	40.0%
None	2	1*	50.0%

AMG: aminoglycoside, CEPs: cephalosporins, PC: penicillin

* eradicated by combination with granulocyte transfusion.

Table 7 Dose of aminoglycoside administered and duration of treatment

	TOB CEPs+PC	AMK CEPs+PC
No. of cases administered	16	15
Median days of therapy	8.5 (4~19)	11 (3~27)
Mean total dose (g)	3.2 (1.4~7.0)	12.7 (4.2~32.4)
Mean daily dose (mg. kg. day)	7.0 (6.0~8.0)	19.8 (15.0~26.5)

② AMG の投与量および投与日数 (Table 7)

両群での投与日数は TOB が中央値で 8.5 日 (4~19 日), AMK 11 日 (3~27 日) であり, 平均投与総量は TOB 3.2g (1.4~7g), AMK 12.7g (4.2~32.4g), 体重あたり投与量は TOB 7.0mg/kg/day, AMK 19.8 mg/kg/day であった。

③ 副作用の検討 (Table 8)

薬疹は 3 例にみられ, いずれも β ラクタム剤を中止し AMG だけ投与したところ皮疹は消失した。低カリウム

Table 8 Side effects

	TOB CEPs+PC	AMK CEPs+PC	Total (%)
No. of cases	16	15	31
Drug eruption	1	2	3 (9.7%)
Hypokalemia	3	5	8 (25.8%)
Liver damage			
Transaminase elevation	2	3	5 (16.1%)
T-Bilirubin elevation	1	0	1 (3.2%)
Nephrotoxicity			
BUN elevation	1	1	2 (6.5%)
Cr. elevation	0	1	1 (3.2%)
Proteinuria	0	1	1 (3.2%)

血症を来した例は 25.8% と比較的高頻度に認められたが, いずれの症例においても低カリウムによる臨床症状は認められなかった。GOT, GPT の上昇は 5 例 (16.1%) にみられた。腎機能障害として TOB 群に BUN 上昇を 1 例, AMK 群に BUN, クレアチニン値の上昇と尿蛋白陽性を来した症例を 1 例みとめたが, いずれも抗生剤投与終了後には正常化した。一方, 平衡聴障害に関する臨床的検査は実施し得なかったが, 自覚的に異常を訴えた症例は認められなかった。

④ 健康成人 Volunteer における TOB, AMK 大量投与時の血中濃度の検討 (Fig. 1, 2)

体重 60kg の健康成人男子 2 名に対し, 1 名には TOB 120mg (2mg/kg) を, 他の 1 名には AMK 400mg (6.7mg/kg) を筋肉内投与, 点滴静脈内投与 (1 時間, 2 時間) して血中濃度の変化を比較した。この結果, TOB でも AMK でもピーク濃度は 1 時間の点滴静注時に最も高く, 筋注時と 2 時間の点滴静注時のピーク濃度がほぼ同一であった。また, ピーク濃度の半減時間は筋

Fig. 1 Serum concentration of tobramycin

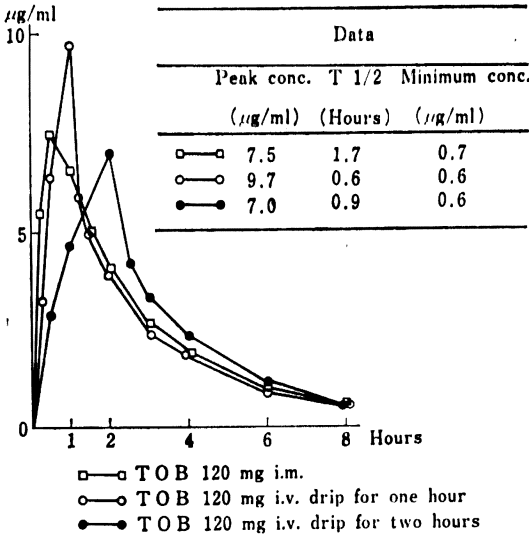
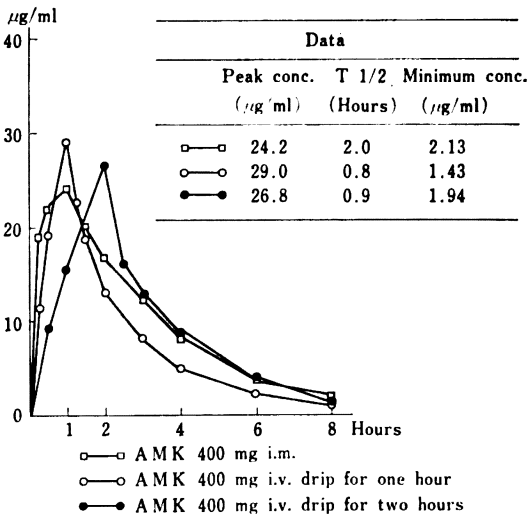


Fig. 2 Serum concentration of amikacin



肉内投与された場合に最も長くはほぼ2時間であり、他の投与方法ではいずれも1時間以下であった。

(4) 症例呈示

症例1 (Fig. 3) 46才男性。急性骨髄性白血病初回治療例。

昭和54年1月12日から Daunorubicin (DNR), Cystine Arabinoside (CA), 6-Mercaptopurine (6MP), Predonisolone (Pred) の併用による DCMP 療法で寛解導入を開始したところ、末梢血の好中球数が 70mm^3 と

Fig. 3 N.N. 46 y. o 3
Acute myelocytic leukemia

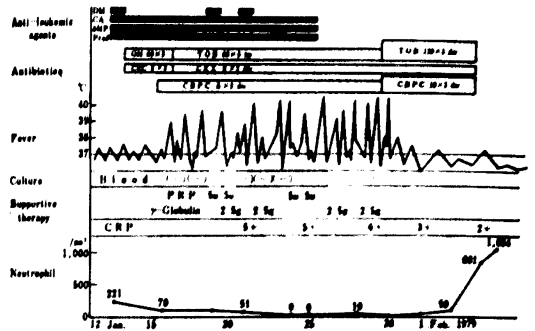
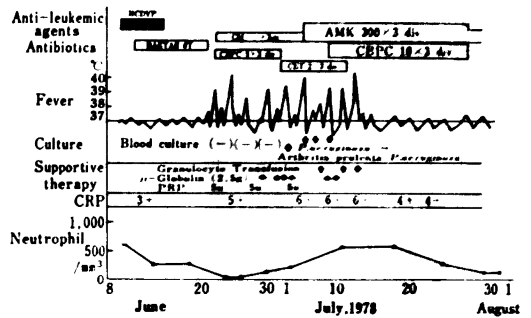


Fig. 4 M.F 55 y. o 3
Acute myelocytic leukemia

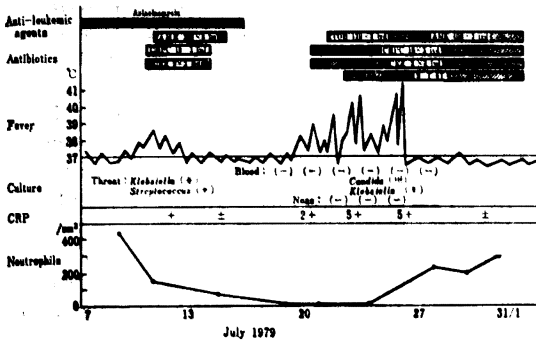


減少した時点で発熱を来たしたため直ちに GM 60mg×3, CEC 2g×3 の併用投与を行なった。さらに16日から TOB 60mg×3, CEZ 2g×3, CBPC 6g×3 の併用投与に変更したが効果なく、発熱は1日2~3回高度の悪寒を伴って出現し、Sepsis が最も疑われたが同定は出来なかった。また同20日頃から下血を来たしたため血小板輸注、新鮮血漿の大量投与を加えつつ、25日に DCMP 療法の1クールを終了した。この時点で末梢好中球数は0で、骨髓は低形成であった。下熱ないため30日から TOB を 120mg×3 とし点滴静脈内投与に変更し、CBPC を 10g×3 と併用したところ、2日後から急速に下熱傾向が出現した。下熱した時点での好中球数は0であった。

症例2 (Fig. 4) 55才男性。急性骨髄性白血病再発治療例。

昭和53年6月8日から Neocarzinostatin (NCS), Vincristin (VCR), DNR, CA, Pred の併用による NCDVP 療法にて寛解導入療法を行なったところ21日から高熱が出現したため、GM 60mg×3, CBPC 5g×3 を投与し同時にγグロブリン製剤、血小板輸注を併用投与したが下熱せず。このため7月4日から AMK 300

Fig. 5 A.F. 21 y. o ♀
Acute lymphocytic leukemia



mg×3 を点滴静注投与し、同時に CET 2g×3, CBPC 10g×3 の追加併用投与したうえで顆粒球輸注を実施した。この時点で末梢好中球数は 250/mm³ と低値であったが、7月12日頃から下熱傾向が認められた。なお連日実施した血液培養から *Pseudomonas aeruginosa* が証明され、同時に右膝関節炎の起炎菌としても *Pseudomonas aeruginosa* が分離された。下熱した時点ではいずれの培養でも陰性となった。本菌の1濃度ディスク法による感受性は GM(-), TOB(-), AMK(卅), CBPC(-), CET(-) であり、GM 耐性菌と考えられた。

症例3 (Fig. 5) 21才女性。急性リンパ性白血病初回治療例。

昭和54年6月4日から Aclasinomycin (ACM) にて寛解導入療法を行なったところ、末梢好中球数が 20/mm³ と減少するとともに21日から高熱が出現し、直ちに TOB 120mg×3 の点滴静注投与、CBPC 10g×3, CEZ 3g×3 さらに ST 合剤経口投与の併用療法を始めたが下熱傾向は全くみられず。上顎洞および上顎歯肉部の疼痛と発赤腫張があり、同部の膿瘍と考えられたが起炎菌の同定は出来なかった。7月27日から TOB を AMK 400mg×3 の点滴静脈内投与に変更したところ翌日から平熱となり、CRP も急速に改善し、局所膿瘍も治癒した。

(5) 考 察

急性白血病に併発する感染症、とくに起炎菌が未確認の症例の場合、AMG+PC+CEPs の3剤併用投与法はグラム陰性桿菌に広範囲に対処することを目的として一般になされておられ、合理的な方法と考えられている¹¹⁾。今回我々は急性白血病28症例における31回の感染エピソードを対象とし上記の3剤併用投与を、AMG の大量かつ点滴静脈内投与と変更し、その臨床効果を検討したがその結果 71.0% と良好な有効率を得た。また TOB,

AMK をそれぞれほぼ同数例に用いて両者の有効性を比較検討したが、いずれも同等の効果が得られた。すでに症例呈示にのべたとおり、症例1では AMG を増量、点滴静注投与することにより感染症を治癒させたが、これらの成績は「3剤併用投与」という現在広く行なわれている併用療法において AMG の投与量またその投与方法の再検討がさらに必要なことを示唆するものと思われる。

今回投与された量は TOB が平均 7.0mg/kg/day; AMK は 19.8mg/kg/day と常用量の約2~3倍であったが、FELDら¹²⁾は TOB 200mg/m²/day を単剤で静注投与することにより有効率 60%、SMITHら¹³⁾は AMK 24mg/kg/day を単剤で同様に投与し 77% の有効率を報告している。彼等の対象とした患者の基礎疾患は主に固形腫瘍であるので、急性白血病の場合とは同列に比較は出来ないものの、Opportunistic infection に対する AMG 単独での大量投与の有効性を示す成績と言えよう。RUBENIS は *in vitro* で *E. coli* の増殖に及ぼす影響を GM の接触時間と濃度との関係において検討しているが、その結果 GM の効果は作用時間には無関係で、むしろ濃度依存性に殺菌効果を示すと述べている¹⁴⁾。また西野、中沢は殺菌力の弱い薬剤はその濃度の高さよりも最少有効濃度を長時間持続させたほうが治療効果が良く、殺菌力の強い薬剤は有効濃度を高くすればするほどそれに対応した効果が得られるとしており¹⁵⁾、これらの実験結果からすると殺菌力の強い薬剤一すなわち AMG を間欠的に大量投与した今回の方法は、その薬剤の特性を最大限に生かした使用方法と言えるのではないかとと思われる。また、肺炎において抗生物質の血中濃度と喀痰中濃度のピーク比は、βラクタム剤が 0.5~5% であるのに比し、AMG は 30% と高いことが報告されており¹⁶⁾、この点からも急性白血病治療中頻りに合併する肺炎の治療に際しては AMG を大量投与する必要があるのではないかと考えられる。

今回 AMG は1時間の点滴静注投与を原則としたが、その理由としては急性白血病患者では血小板の極度の減少や凝固異常を伴う場合が多く、筋肉内投与は禁忌であると考えられたためである。すでに AMG の静脈内投与に関する報告はいくつかみられるが、その大量投与における検討は少ない¹⁷⁻²²⁾。今回2名の Volunteer で TOB 120mg, AMK 400mg の大量投与時における血中濃度の推移を筋肉内投与ならびに1時間、2時間の点滴静注投与と比較し、いずれの薬剤でも1時間点滴静注時のピーク濃度が最も高い結果を得、この点も今回我々の実施した投与方法の妥当性を示していると考えられる。

さて AMG の最大の limiting factor はその腎毒性、

耳毒性であり、かつこれらの毒性は AMG の血中濃度の動態で左右されると言われており、これらの因子を明らかにする必要があるものと思われる。まず腎毒性について諸家の報告をみると、最高血中濃度があるレベル以上に高くなると毒性の発現率が高くなるとする立場^{23,24)}と、最低血中濃度があるレベル以上に高い場合に発現しやすくなる^{25,26)}という2つの意見があり、この問題は AMG による腎障害の発生機序が不明であることと併せ、今後明らかにされるべき点であろう。

一方、PDR に記載されている AMG の投与方法は点滴静注する場合 TOB は 20~60 分。AMK も 30~60 分かけて点滴投与するよう指示されており、同時に TOB は 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AMK では 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高濃度が長期間続く毒性発現の危険性が高くなると警告されているが、今回報告した成績は1時間で点滴静注投与すれば、大量でも毒性域以下で安全に行なうことを示唆するものと思われる。総投与量と毒性の関係に関する臨床報告はこれまで少ないようであるが、今回 TOB は総投与量で平均 3.2g、AMK は 12.7g が投与され、その中で一過性の腎障害を認めた1例をのぞき、その他の症例では著明な副作用は認められなかった。このことは AMG の総投与量と毒性の間に有意な関連性のないことを示すものと思われるが、今後さらに多くの症例を対象とし検討すべき問題の1つであろう。

また、今回の投与対象例において、投与前に腎不全、心不全を呈していた症例は1例も含まれていなかった。これらの臓器不全が存在する場合は、腎臓での AMG 排泄機能低下があるため、AMG の投与量の減量が必須であることは論をまたない。さらに投与対象例中 70 才以上の症例は1例だけであったが、こういう高令者においても潜在的な臓器不全を伴う場合があり、AMG 大量投与に際しより必要十分な血中濃度を得るための臨床的検討が重要であると考えられる。

(本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会総会において報告した。)

文 献

- 1) LEVINE, A. S.; R. G. GRAW & R. C. YOUNG : Management of infections in patients with leukemia and lymphoma. Current concepts and experimental approaches. *Semi. Haemat.* 9 : 141~179, 1972
- 2) HERSH, E. M.; G. P. BODEY, B. A. NIES & E. J. FREIREICH : Causes of death in acute leukemia. *JAMA* 193 : 99~103, 1965
- 3) BODEY, G. P.; M. BUCKLEY, Y. S. SATHE & E. J. FREIREICH : Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Int. Med.*

64 : 328~340, 1966

- 4) 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, 上田竜三, 吉川治哉, 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併用療法。臨床血液 14(12) : 1141~1145, 1973
- 5) BLOOMFIELD, C. D. & B. J. KENNEDY : Cephalothin, carbenicillin and gentamicin combination therapy for febrile patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 34 : 431~437, 1974
- 6) TATTERSALL, M. H. N.; A. S. D. SPIERS & J. H. DARRELL : Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukemia and neutropenia. *Lancet* Jan. 22 : 162~165, 1972
- 7) 清水喜八郎 : 感染症の変貌と抗菌剤の開発。診断と治療 66 : 1~4, 1978
- 8) 中川圭一 : 抗生物質療法, セファロsporin 製剤。総合臨床 28 : 1509~1518, 1979
- 9) KONTOMICHALOU, P.; E. PAPACHRISTOU & F. ANGELATOU : Multiresistant plasmids from *P. aeruginosa* highly resistant to either or both gentamicin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 : 866~873, 1976
- 10) 厚井文一, 頼 敏裕, 依光聖一, 北川中行, 時岡正明, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 吉沢圭子, 安井晃光 : 急性白血病の感染症に対する Amikacin (AMK) 大量点滴静注を中心とした併用療法の経験。Jap. J. Antibiotics 32(6) : 649~654, 1979
- 11) 下山正徳, 湊 啓輔, 竹中武昭, 北原武志, 近田千尋, 木村禮代二 : 造血器腫瘍に合併した感染症の治療。癌の臨床 25(3) : 171~180, 1979
- 12) FELD, R.; M. VALDIVIOSO, G. P. BODEY & V. RODRIGUEZ : Comparison of amikacin and tobramycin in the treatment of infection in patients with cancer. *J. Inf. Dis.* 135 : 61~66, 1977
- 13) SMITH, C. R.; K. L. BAUGHMAN, C. Q. EDWARD, J. F. ROGERS & P. S. LIETMAN : Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *New Engl. J. Med.* 296 : 349~353, 1977
- 14) RUBENIS, M.; V. M. KOZIJ & G. G. JACKSON : Laboratory studies on gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 153~156, 1963
- 15) 西野武志, 中沢昭三 : 抗生物質の投与量, 投与間隔, 期間をめぐって。(1)基礎の立場から。Chemotherapy 26 : 48~52, 1978
- 16) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫 : 肺感染症に対する最近の抗生物質の選択とその基礎。肺と心 26 : 155~163, 1979
- 17) 八田喜弘, 中島幹治, 沢江義郎 : 造血器腫瘍に合併した感染症に対する Dibekacin の点滴静注による治療成績。薬物療法 11 : 107~111, 1978
- 18) 沢江義郎, 八田喜弘 : Amikacin 点滴静注による

- 血中濃度。第 26 回日本化学療法学会抄録集 : 99~100, 1978
- 19) 山作房之輔, 鈴木康稔, 後藤昌司, 井上俊明 : Tobramycin の 1 回筋注ならびに静脈内持続注入時の血中濃度について。第 26 回日本化学療法学会抄録集 : 100, 1978
- 20) 齋藤 玲 : Tobramycin の点滴静注時における体内動態。第 26 回日本化学療法学会抄録集 : 100, 1978
- 21) 植田高彰, 田窪孝行, 長谷川義尚, 柴田弘俊, 中村博行, 正岡 徹, 吉武淳介 : 血液疾患の感染症に対する硫酸アミカシンの静脈内投与の経験。Jap. J. Antibiotics 30 : 1021~1025, 1976
- 22) 黒川和泉, 林 直樹, 糸賀 寛, 佐藤允嗣, 森山美昭 : 白血病治療中の感染症とその対策, Gentamicin 静注法とその効果。Jap. J. Antibiotics 31 : 539~544, 1978
- 23) NOONE, P.; T. M. C. PARSONS, J. R. PATTISON, R. C. B. SLACK, D. G. DAVIES & K. HUGHES : Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. Brit. Med. J. 16 : 477~484, 1974
- 24) LABOVITZ, E.; M. E. LEVISON & D. KAYE : Single dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. Antimicrob. Agents & Chemother. 6 : 465~470, 1974
- 25) DAHLGREN, J. G.; E. T. ANDERSON & W. L. HEWITT : Gentamicin blood levels. a guide to nephrotoxicity. Antimicrob. Agents & Chemother. 8 : 58~62, 1975
- 26) GOODMAN, E. L.; J. V. GELDER, R. HOLMES, A. R. HULL & J. P. SANFORD : Prospective comparative study of variable dosage and variable frequency regimens for administration of gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 8 : 434~438, 1975
- 27) PDR : pp. 677~679, 1979
- 28) PDR : pp. 1033~1034, 1979

TREATMENT OF INFECTION IN ACUTE LEUKEMIA WITH A LARGE DOSE OF AMINOGLYCOSIDE

FUMIKAZU KOHI, MIIN YUH LAI, SEIICHI YORIMITSU, MASAOKI TOKIOKA,
NAKAYUKI KITAGAWA, ISAO TAKAHASHI, KOICHI KITAZIMA
and IKURO KIMURA

Department of Internal Medicine, Okayama University School of Medicine

MITSUE YASUI and KEIKO YOSHIZAWA
Central Laboratories, Okayama University Hospital

Thirty one episodes of infection in 28 patients with acute leukemia were treated with a large dose of aminoglycoside (Tobramycin ; TOB, Amikacin ; AMK) in combination with penicillin (PC) and cephalosporin (CEPs) (regimen A : TOB+PC+CEPs, regimen B : AMK+PC+CEPs). TOB (120~180 mg×3/day) and AMK (300~400mg/day) were administered for about one hour by i. v. drip infusion at every 8 hours.

Mean dose of TOB and AMK was 7.0mg/kg/day and 19.8mg/kg/day, respectively and duration ranged from 4 to 19 days for TOB and from 3 to 27 days for AMK, respectively. Twenty five causative organisms, which were obtained from 16 episodes of infection, were mainly composed with *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia* sp. and *Enterobacter*. The clinical effectiveness was recognized at 68.8% in regimen A and 73.3% in regimen B, respectively. The total response rate of regimen A+B was 71.1%. Only one patient, who was treated with AMK+CEPs for 14 days, showed a transient renal impairment, however, it was improved 10 days after the cessation of chemotherapy.

Studies on serum concentration of TOB and AMK, which were done in normal volunteer, showed that the highest concentration of both agents were never beyond the toxic level, when they were administered in one hour by i. v drip infusion.

In conclusion, the administration of a large dose of aminoglycoside by i. v drip infusion should be recommended for the treatment of serious infection in acute leukemia.