

## 小児悪性腫瘍に合併した感染症に対する Cefotaxime の使用経験

小 西 省三郎・藤 波 彰・迫 正 広

田 窪 良 行・辻 野 儀 一

大阪市立小児保健センター第二内科

急性リンパ性白血病5例および malignant reticulosis 1例の基礎疾患をもつ小児に合併した感染症に対する Cefotaxime の効果について検討した。患児は6～8歳で男児4例、女児2例であった。感染が起こった時の好中球数は4例で200/mm<sup>3</sup>以下であった。感染症は上気道炎・外耳炎・尿路感染・肺炎が各1例で、他の2例は不明熱であった。Cefotaxime は100～210 mg/kg の比較的大量を1日量とし、分3または分4で、1回約1時間の点滴静注によって投与した。その結果は著効1、有効2、やや有効（菌消失）1、無効2であった。無効の2例は他の抗生剤の大量併用療法にも反応しなかった。副作用としては1例で one shot 静注した直後に嘔吐が認められたが、ひきつづき同一患児で点滴静注を行ったときにはこのような反応を起こしていないので、高濃度による刺激症状であったものと考えている。これ以外には臨床で、検査所見上何らの副作用は認められなかった。

これらの結果から Cefotaxime はこれら合併感染症の治療にも有効であるという印象が得られた。しかしながらさらに確実な効果を期待するためには、他の抗生剤や白血球輸注および  $\gamma$ -globulin 製剤などの効果的な併用療法を検討していく必要があるものと考えられる。

小児期悪性腫瘍の治療成績が進歩し、治癒を期待する事も可能となった現在においては、その経過中に頻発しまたしばしば重症化しやすい感染症の治療は、以前にも増して重要な課題となっている。これに対して抗生剤の多剤大量併用療法に加えて白血球輸注や  $\gamma$ -globulin 製剤も用いられ、その治療成績は向上しているがさらに強力な抗生剤の開発が待たれていた。

今回われわれはこれらの基礎疾患を有する患者に、新しい cephalosporin 剤である Cefotaxime (HR 756, CTX)<sup>1)</sup> を使用する機会を得たのでその成績について報告する。

## I. 対象および方法

Cefotaxime の投与を行った患児は6例である (Table 1)。全例が悪性疾患を基礎に感染症を合併したものであり、うち5例は急性リンパ性白血病(以下 ALL)で、このうち初回導入中のものが1例、再発例が4例であった。残りの1例は malignant reticulosis の症例であった。

年齢は6～8歳で男児4例、女児が2例であった。

感染症は、上気道炎、外耳炎、尿路感染症、肺炎各1例のほか不明熱が2例であった。われわれのこれまでの経験では、これらの合併感染症では起炎菌の不明なことが多い<sup>2)</sup>が、今回の症例でも、起炎菌が明らかになったのは上気道炎の咽頭から *S. viridans* が検出された症例と、尿路感染症で *P. morganii* が検出された症例のみであった。

感染を起こした時期の好中球数は 84, 42, 198, 0/

mm<sup>3</sup> ときわめて低下しているものが多くみられた。

Cefotaxime は100～210 mg/kg 体重を1日量として、3～4回に分割して、1回約1時間かけて点滴静注を行った。なおこの投与量は比較的大量と考えられる。本療法中は他の抗生剤の併用を行わなかった。

効果は発熱を中心とし、その他の身体症状および検査所見を加えて判定した。なお血中ならびに尿中 Cefotaxime 濃度は *M. luteus* ATCC 9341 を用いる bioassay 法によった。

## II. 成 績

治療成績を Table 1 に示した。著効と判定したもの1例、有効と思われるもの2例で、他の1例では解熱は著明ではなかったが、尿中の *P. morganii* が10<sup>5</sup>/ml から消失したため、やや有効と考えた。無効の2例はともに本療法終了後各種抗生剤の大量併用療法を行ったがいずれも無効であった。

副作用については、他覚的および自覚的症状 GOT, GPT, BUN その他の検査所見から検討を加えたが、原疾患やその治療によると思われる異常を除き、Cefotaxime の投与に関連した異常所見は、後に述べる症例2を除き認められなかった (Table 2)。

次に効果のあった2症例を呈示する。

症例1 (Fig. 1) Y. Y. ALL, 8歳女児、初発から6年を経過した再発、不応例である。導入療法後の好中球42/mm<sup>3</sup> ときわめて減少した時期に発熱と倦怠感が起こり、咽頭痛が強かったため、上気道炎として Cefotaxime 200 mg/kg を分3で投与した。赤沈は1時間値78

Table 1 Cases treated by cefotaxime

| No. | Name  | Age (y) | Sex | Infection   | Underlying disease | Neutrophil (/mm <sup>3</sup> ) | CTX               |             |                 |       | Efficacy  |
|-----|-------|---------|-----|-------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|-----------------|-------|-----------|
|     |       |         |     |             |                    |                                | Daily dose(mg/kg) | Daily times | Duration (days) | Total |           |
| 1   | Y. Y. | 8       | F   | URI         | ALL                | 42                             | 200 d. i.         | 3           | 7               | 42    | Excellent |
| 2   | A. M. | 8       | F   | FUO         | ALL                | 84                             | 100 i.v., d. i.   | 4           | 6               | 11.5  | Good      |
| 3   | K. Y. | 7       | M   | Otitis ext. | ALL                | 5,700                          | 120 d. i.         | 3           | 5               | 13    | Good      |
| 4   | S. Y. | 6       | M   | UTI         | Reticulosis        | 7,100                          | 160 d. i.         | 3           | 6               | 17    | Fair      |
| 5   | S. F. | 6       | M   | FUO         | ALL                | 198                            | 160 d. i.         | 4           | 5               | 20    | Poor      |
| 6   | S. F. | 7       | M   | Pneumonia   | ALL                | 0                              | 210 d. i.         | 3           | 5               | 28    | Poor      |

と亢進しており、CRP も、5 (+) と高値であったが、投与の翌日には解熱、さらに次の日には他の症状も改善し著効と判定した。咽頭からは、*S. viridans* が検出されているが、これが真の起炎菌であったか否かは判断の難しいところである。

症例 2 (Fig. 2) A. M. 8 歳女児、ALL の再発例である。38.7℃ の発熱があり、好中球数も 84/mm<sup>3</sup> と減少していたため、Cefotaxime 100 mg/kg 分 4 で投与した。翌日には解熱傾向が認められ、次の日にはほぼ軽快している。有効と判定したが、病巣ならびに起炎菌は不明であった。

この例では第 1 回投与時のみ 500 mg を約 5 ml の生理食塩液に溶解し one shot で静注した。この直後に嘔吐がみられたが、発熱、発疹などのアレルギー症状および血圧低下などの shock 症状は認められなかった。第 2 回目の投与からはすべて約 1 時間の点滴静注を行っており、このときにはそのような反応は認められなかった。それゆえに濃度が高いための刺激症状であったものと考えている。全 6 例中で何らかの副反応の認められたものはこの例のみであった。

なお症例 6 において、Cefotaxime 大量投与時の pharmacokinetics について若干の検討を行った (Fig. 3)。これは 7 歳の ALL 男児例で肺炎を起こしていた症例である。210 mg/kg/day 分 3 で、すなわち 1 回量 70 mg/kg (2 g) を 1 時間の点滴静注で投与した。投与終

了時の血中濃度は 118 μg/ml にまで上昇しており、その後は約 26 分の半減期で血中から消失している。尿中への recovery は 42.4% であり、この大部分は投与開始 3 時間以内に尿中へ排泄されていた。

Fig. 2 A. M. 8 y F ALL+FUO

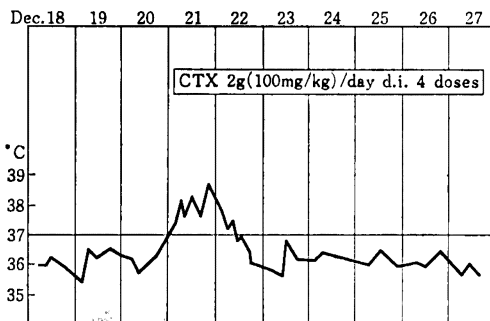


Fig. 3 S. F. 7 y M

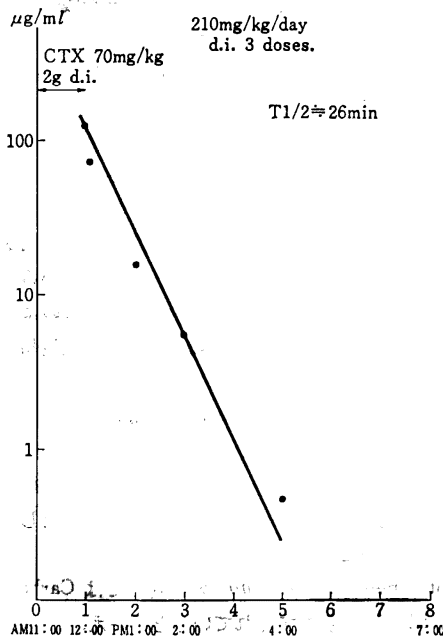


Fig. 1 Y. Y. 8 y F ALL+URI

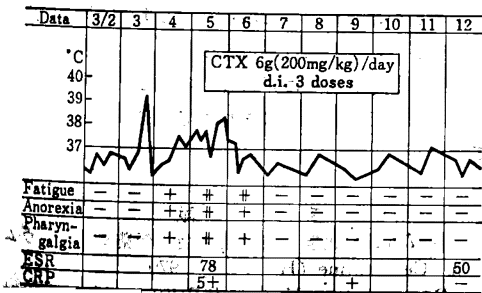


Table 2 Laboratory findings before and after treatment of cefotaxime

| No. | Age<br>Sex<br>B.W<br>kg | Infection<br>(Underlying<br>disease) | RBC<br>( $\times 10^4$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%)    | Pt<br>( $\times 10^4$ ) | WBC<br>( $\times 10^3$ ) | Neutro<br>(%) | GOT<br>(U.) | GPT<br>(U.) | Al-P<br>(KKU) | BUN<br>(mg/dl) | S-Cr<br>(mg/dl) |
|-----|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------------------|---------------|-------------|-------------|---------------|----------------|-----------------|
|     |                         |                                      | b a                      | b a          | b a          | b a                     | b a                      | b a           | b a         | b a         | b a           | b a            | b a             |
| 1   | 8<br>F<br>30            | URI<br>(ALL)                         | 359<br>314               | 10.7<br>9.6  | 29.7<br>26.6 | 12.2<br>21.8            | 2.1<br>4.5               | 2 88          | 53 35       | 70 53       | 11.9<br>—     | 9 —            | 1.4 —           |
| 2   | 8<br>F<br>21            | FUO<br>(ALL)                         | 365<br>340               | 10.0<br>9.6  | 31 31        | 13.2<br>30.0            | 1.2<br>6.9               | 12 81         | 33 35       | 36 30       | 16.2<br>8.4   | 17 10          | 0.5 —           |
| 3   | 7<br>M<br>22.5          | Otitis ext.<br>(ALL)                 | 432<br>378               | 13.9<br>12.3 | 42.0<br>35.2 | 21.5<br>21.2            | 9.3<br>3.6               | 85 65         | 15 19       | 10 15       | 9.9<br>6.4    | 12 10          | — 0.4           |
| 4   | 6<br>M<br>19.2          | UTI<br>(Reticulosis)                 | 320<br>304               | 9.0<br>8.9   | 25.8<br>25   | 2.9<br>—                | 8.4<br>3.2               | 85 62         | 24 22       | 21 23       | 4.4<br>6.6    | 14 8           | 0.4 0.3         |
| 5   | 6<br>M<br>25            | FUO<br>(ALL)                         | 349<br>272               | 9.7<br>7.6   | 28.2<br>22.2 | 8.9<br>6.6              | 1.8<br>1.6               | 11 5          | 76 142      | 126<br>119  | 11.1<br>7.1   | 7 7            | 0.5 0.5         |
| 6   | 7<br>M<br>28            | Pneumoria<br>(ALL)                   | 308<br>399               | 9.3<br>12.0  | 26.0<br>34.7 | 3.5<br>4.5              | 1.3<br>1.6               | 0 8           | 97 68       | 38 40       | 9.9<br>6.5    | 14 8           | 0.5 0.5         |

### Ⅲ. 考 察

急性白血病等の悪性腫瘍の治療中には、原疾患のため、または治療の副作用として、(1)白血球(好中球数)減少、(2)好中球機能の低下、(3)免疫能の低下、そして(4)組織の障害などがおこり、これらの要因が重なり合って感染症に罹患しやすく、またしばしば重症化しやすいということはこれまでによく知られているところである<sup>3),4)</sup>。

一方では輸血療法などの進歩によりこれらの疾患の死亡原因の多数を占めていた出血死が減少し、また原疾患の治療法そのものがめざましく向上し、とくに ALL では治療を期待することも可能となってきた現在においては、これら合併感染症の治療は以前にもまして重要な問題となっている<sup>5)</sup>。

元来、急性白血病においては、上記諸要因の中でも、好中球減少の程度と細菌感染症の頻度に密接な関係が指摘されており、ことにグラム陰性桿菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などの日和見感染の多発傾向がみられる<sup>3)</sup>。さらに最近では、*Serratia* 感染症が新たな問題細菌として浮び上がってきてつつある<sup>3)</sup>。このような時点における Cefotaxime の登場は、従来の抗生物質に比べ、グラム陰性桿菌にとくに強い感受性を有し、中でも *E. coli*, *Klebsiella* や *Serratia* などに対しては、格段の感受性を有するとすれば<sup>1),6),7)</sup>、白血病治療研究に携わる者としては心強い限りである。今回の治療経験は白血病に随伴する合併感染症の単剤治療成績としては期待にそう成績と考える。

Cefotaxime は *Pseudomonas* に対しては Carbenicillin (CBPC) よりもすぐれているとはいえ、抗菌力は未だ十分とはいえず、また、*S. aureus* に対し、感受性

の十分でない場合があるようである。このような点もふまえて適切な抗生剤との併用療法の研究が重要と考える。事実、*Pseudomonas* に対して Gentamicin (GM) との併用による相乗効果が認められるとの報告もある<sup>1)</sup>。

従来、急性白血病合併感染症治療の基本とされてきた GM+Cephalothin (CET) 療法 [さらに、CBPC, Lincomycin (LCM) などの 3~5 剤併用も頻用される<sup>8)</sup>] も、最近、腎毒性に関する相乗作用が問題となってきており、5~7 日以上長期投与に対する危険性が指摘されている<sup>9),10)</sup>。このような点を含めて、大規模な group study も進行している。

Cefotaxime は、従来の cephalosporin に比べ副作用、腎毒性も少ないとされており<sup>1)</sup>、GM などとのより安全な抗生剤併用療法の確立へ向けて検討を重ねる必要があると思われる。

副作用に関しては、大量 one shot 静注時に一過性の嘔吐がみられたが、1 時間点滴静注への変更により、消失しており、投与方法について考慮すれば、問題はないものと考えられる。pharmacokinetics において、血漿消失速度がきわめて早いことからみても 1 時間程度の点滴静注が望ましいと考える。他には、臨床的にも、検査上からも明らかな副作用は認められなかった。今回の小児 group study でも副作用のきわめて少ないことが確認されている。

### 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III Cefotaxime (HR 756). 1979
- 2) RODRIGUES, V. & G.P. BODEY: Management of fever of unknown origin in patients with neo-

- plasma and neutropenia. *Cancer*. 32: 1007, 1973
- 3) BODEY, G. P.: Infections complications in the cancer patient. *Current Problems in Cancer*, 1977
  - 4) 小西省三郎, 藤波彰, 迫正広, 田窪良行, 辻野儀一: 白血病等に合併した小児重症感染症に対する Venoglobulin-I の治療効果. *新薬と臨床* 28: 219, 1979
  - 5) 辻野儀一: 白血病一治療と予後. *新臨床小児医学* 全書 10 巻金原出版 1979
  - 6) WISE, R; T. ROLLASON, M. LOGAN. J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: HR 756, a highly active cephalosporin: a comparison with cefazolin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents. & Chemoth.* 14: 807~811, 1978
  - 7) NEU. H. C; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents. & Chemoth.* 15: 273~281, 1979
  - 8) 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*. 1: 162~165, 1972
  - 9) NOONE, P; J. R. PATTISON & M. S. SHAFI: Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalothin. *Lancet*. 1: 1387, 1973
  - 10) WADE, C. W. *et al.* Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside, *Lancet* 2: 604~606, 1978

## CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOTAXIME AGAINST INFECTIONS COMPLICATING PEDIATRIC MALIGNANT TUMORS

SHOZABURO KONISHI, AKIRA FUJINAMI

MASAHIRO SAKO, YOSHIYUKI TAKUBO and GIICHI TSUJINO

The Second Department of Pediatrics,  
Children's Medical Center of Osaka City

The effects of cefotaxime (CTX) on infections complicating primary acute lymphatic leukemia and malignant reticulosis were investigated in 4 male and 2 female children ranging from 6 to 8 years in age. In 4 cases the patients' neutrophil counts at the time of infection were  $200/\text{mm}^3$  or less. The infections consisted of 1 case each of upper respiratory tract infection, otitis externa, urinary tract infection, and pneumonia, in addition to 2 cases of fever of unknown origin.

The daily dose of CTX, which varied from 100 to 210 mg/kg, was comparatively large and was administered in either three or four divided doses, using intravenous drip infusion of approximately one hour duration per divided dose. The results of CTX therapy were excellent in 1 case, good in 2 cases, fair in 1 case (bacteria-eradicated), and ineffective in 2 cases. There was also no response to concurrent administration of large doses of other antibiotics in the 2 cases where CTX was ineffective.

Vomiting was observed in 1 case as an adverse reaction immediately after intravenous bolus injection was given, and was thought to be a symptom of irritation due to high CTX concentration, since this reaction was not produced in the same patient when continuous intravenous drip infusion was performed. There were no other adverse reactions observed at all either clinically or in the findings of laboratory tests.

On the basis of these results, the authors feel that CTX is effective in the treatment of the above complicating infections. However, further investigation of the efficacy of concurrent administration of other antibiotics, leukocyte transfusions, and  $\gamma$ -globulin preparations is considered necessary before more reliable efficacy may be expected.