

急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法

—Cefmetazoleを含む併用療法を中心として—

大野 竜三・山田 博豊・小原美知則・磯部 健一
山口 博・渡辺 英二・鈴木 久三・加藤 幸男
珠 玖 洋・小寺 良尚・川島 康平・山田 一正
名古屋大学医学部第一内科

森 下 博 史・横 幕 省 三
愛知県職員病院内科

(昭和 56 年 7 月 27 日受付)

急性白血病の治療経過中に併発した重症感染症 20 例に対し、cephamycin 系抗生物質 cefmetazole (CMZ) を中心とする抗生物質を使用した。CMZ は 2g を 6～8 時間ごとに 1 時間で点滴静注し、2 例では単独で他はアミノ配糖体を中心とする抗生物質と併用しつつ、3～16 日間投与した。感染症の種類は肺炎 4 例、肛門周囲膿瘍、歯肉炎、咽頭炎、大腸炎各 1 例、血液培養は陰性であったが臨床的には敗血症が疑われたもの 11 例、感染巣不明 3 例であった。

CMZ を中心とする抗生物質療法は 10 例に有効、4 例に一時有効、6 例に無効であった。CMZ 開始時の患者末梢血の正常好中球数は全例の中央値で 340/cmm であり、75% は 1,000/cmm 以下であった。CMZ 有効例の同好中球数中央値は 580/cmm、一時有効例では 90/cmm、無効例のそれは 610/cmm であり、CMZ は好中球減少状態に発生する重症感染症に対しては有効な抗生物質であると考えられた。CMZ 投与によると思われる副作用は特に認められなかった。

急性白血病治療における強力な多剤併用療法は完全寛解率を向上させ、患者の生存期間の着実なる延長をもたらしている。しかし、多剤併用による強力な化学療法の遂行のためには、十分な補助療法、特に感染症に対する抗生物質療法ならびに出血に対する血小板輸血等の補助療法が必要である。

急性白血病患者においては、白血病の病態として、すでに正常白血球の減少状態があるのに加え、強力な抗白血病化学療法の結果、さらに高度の正常白血球減少状態が発生し、感染症は重篤であり、その治療法も容易ではない^{1,2)}。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、好中球減少時にも有効である bactericidal action を有するべきものであり、また現在すべての病原菌に感受性を有する抗生物質の存在しないことより、抗生物質の多剤併用、特になるべく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来たが^{4,5)}、今回、最近わが国で開発された cephamycin 系抗生物質、cefmetazole (CMZ) を他の抗生剤と併用投

与し、急性白血病患者における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法

昭和 54 年 9 月来、名古屋大学医学部第一内科および愛知県職員病院内科にて入院加療した 16 例の急性白血病患者〔急性骨髄性白血病 (AML) 9 例、急性リンパ性白血病 (ALL) 4 例、急性前骨髄球性白血病 (APL) 2 例、急性単球性白血病 (AMoL) 1 例、年齢 15～72 歳〕の治療経過中に発生した 20 回の感染症と考えられる 38℃以上の発熱に対し、CMZ を中心とする抗生物質併用療法を試みた (Table 1)。

CMZ は 1 回量 2g を 200 ml のソリタ T3 液に溶解し、6～8 時間ごとに約 1 時間かけて点滴静注した。熱発時好中球が充分存在していた 2 例を除く 18 例においては、他の抗生物質を併用投与した。併用抗生物質は、gentamicin (GM) 160 mg～240 mg/日、tobramycin (TOB) 180 mg～240 mg/日、amikacin (AMK) 400 mg～600 mg/日、dibekacin (DKB) 200～300 mg/日、piperacillin (PIPC) 8g/日、apalcillin (APPC) 8g/日、carbenicillin 20g/日、lincomycin (LCM) 9g/日であ

Table 1 Cases treated with CMZ

Case	Age	Sex	Type of infection	Isolated organism	Dose (g/day)	Duration (day)	Com- bined anti- biotics	No. of neutro. (/cmm)	Preceding antibiotics	Effect	Side effect
1) AML	25	M	Gingivitis Sepsis?	<i>Kleb. oxyfoca</i> (T)	6	13	GM	760	SBPC+TOB	Effective	(-)
2) AML	42	F	Pneumonia	<i>Pseudo. sp.</i> (S)	8	10	AMK+ LCM	0	APPC+TOB	Effective	(-)
3) AML	34	F	Sepsis?	none	8	5	TOB	400	CEX	Effective	(-)
4) AML	32	M	Undetermined	none	6	7	TOB	7,100	(-)	Effective	(-)
5) AML	32	M	Sepsis?	<i>Ent. cloacae</i> (T)	6	4	DKB	100	(-)	Effective	(-)
6) AML	32	M	Undetermined	none	6	8	(-)	4,400	(-)	Effective	(-)
7) ALL	17	F	Sepsis?	none	8	13	DKB	0	(-)	Effective	(-)
8) APL	48	F	Sepsis?	none	8	5	AMK	1,000	FK749-AMK	Effective	(-)
9) AML	61	F	Sepsis?	none	6	14	GM	20	CBPC+AMK	Effective	(-)
10) AML	33	M	Undetermined	none	6	5	(-)	3,600	(-)	Effective	(-)
11) ALL	15	M	Sepsis?	<i>Serratia</i> (T)	6	16	AMK	700	(-)	Temporarily effective	(-)
12) APL	18	F	Sepsis?	none	8	7	DKB	10	CBPC+AMK	Temporarily effective	(-)
13) AML	33	M	Pharyngitis	<i>E. coli</i> (T)	6	8	TOB	70	(-)	Temporarily effective	(-)
14) AML	42	F	Pneumonia	<i>Kleb. pneumo.</i> (T)	8	9	TOB	110	SBPC+CEX	Temporarily effective	(-)
15) ALL	34	F	Sepsis?	<i>Pseudo. aerug.</i> (T)	8	3	DKB	940	(-)	Not effective	(-)
16) APL	18	F	Pneumonia	<i>Staph. epider.</i> (T)	8	3	AMK	3,400	APPC+FMINO	Not effective	(-)
17) ALL	15	M	Sepsis?	<i>Serratia</i> (T) <i>Candida alb.</i> (T)	6	4	GM	200	SBPC+AMK	Not effective	(-)
18) AML	15	M	Pneumonia	none	6	15	CBPC	0	PIPIC+AMK	Not effective	(-)
19) AMoL	72	M	Colitis	none	8	5	GM	4,200	(-)	Not effective	(-)
20) AML	34	F	Sepsis? Perianal abscess	<i>Candida alb.</i> (T)	8	5	GM	20	PIPIC+AMK	Not effective	(-)

(T) : cultured from throat swab, (S) : cultured from sputum.

り、各々6～8時間ごとに点滴または筋注投与した。GM 併用例が6例、TOB 併用例6例、DKB 併用例4例、AMK 併用例3例、CBPC 併用例1例、AMK+LCM 併用例1例であった。

抗生物質投与は、輸血などの誘因なくして発生した38℃以上の発熱に対し、血液、喀痰または咽頭擦過および中間尿の細菌・真菌培養を施行後直ちに開始したが、20例中11例はすでに各種の抗生物質の併用療法が施行され、それらが無効であった症例にCMZ投与が行なわれた症例であった。

感染症の種類は肺炎4例、肛門周囲膿瘍、歯肉炎、咽頭炎、大腸炎各1例、血液培養は陰性であったが臨床的に敗血症が強く疑われたもの11例、感染巣不明3例であった。

起炎菌の同定はほとんどの症例で困難であったが、Table 1に示すように一応起炎菌を推定しうる菌を分離できた症例は10例であり、他は起炎菌の推定も不能であった。

CMZを中心とする抗生物質投与開始時の末梢血好中球数は、0であったもの3症例、1～100/cmmが5例、101～500/cmm 3例、501～1,000/cmmが4例、1,001/cmm以上5例であり、中央値は340/cmmであった。

効果判定は、抗生物質投与後体温平熱状態となり炎症症状も消退し、これが最低5日以上持続したものを有効、炎症症状が一時終息し平熱状態となりこれが最低2日間以上持続するも再び発熱し炎症症状の再燃がみられたものを一時有効、その他を無効と判定した。

II. 治療成績

CMZを中心とした抗生物質併用療法は、急性白血病に合併した感染症20例中10例に有効、4例に一時有効、6例には無効であった。CMZ単独使用の2例は、ともに好中球が4,000/cmm以上と充分あったためであろうがともに有効であった。併用した抗生物質別にみた効果では各群の症例数が充分でないためであろうが、特に一定の傾向を示していない。

有効例の熱発時末梢血好中球数の中央値は580/cmm、一時有効例のそれは390/cmm、無効例のそれは610/cmmであり大きな差異を認めていない。一方、熱発時末梢血好中球数が500/cmm以上の症例9例中5例が有効、1例が一時有効、3例が無効であったが、500/cmm以下の症例11例では5例が有効、3例が一時有効、3例が無効であり、熱発時の好中球数による効果には大きな差異を認めなかった。

症例数の少ないこともあるが、感染症の種類別あるいは分離菌種別による効果には一定の傾向を認めていない。

9症例では感染症出現後の最初の抗生物質として、CMZを中心とする併用療法が行なわれたが、5例に有効、2例に一時有効、2例が無効であった。残りの11症例は他の抗生物質療法が無効であったためCMZを中心とする抗生物質併用に変更投与されたが、5例に有効、2例に一時有効、4例が無効であった。後群有効例5例の前投与抗生物質は、SBPC、APPC、CEX、FK-749、CBPCが主として使用されていた。

抗生物質投与による副作用としては、CMZの直接作用と考えられるものは、皮膚発疹を含め一例も認められなかった。しかしながら、CMZを中心とする抗生物質併用療法の施行後に10症例において、血清SGOT・SGPT値の異常が認められた。内6例はCMZ投与前にすでに異常値を示していたが、3例ではこれが悪化、1例ではむしろ軽快、2例では不変であった。投与前正常値を示していた残りの4例では、投与中・後の異常値は3例で100 I. U.以下、1例は385 I. U.であったが、これらの患者のすべてが、大量の輸血、抗白血病剤投与を受けており、その後の臨床経過よりみても、CMZによる直接の肝障害の可能性は少ないと考えられた。また、1症例(case 20)において、2.7 mEq/lの低カリウム血症を認めたが、この患者は以前にもアミノ配糖体抗生物質投与時に同様の低カリウム血症を認めており、CMZよりむしろ同時に併用されたGMによるものと考えられた。尿所見の異常出現およびBUN値上昇例は認めなかった。

III. 考察

CMZはわが国で開発された新しいcephamycin系抗生物質であり⁵⁾、cephalosporanic acidの7位にmethoxyを有することにより、penicillinase、cephalosporinaseに対し非常に強い抵抗性を示す。したがって、グラム陽性菌群、陰性菌群に対し広い抗菌力を示すのみならず、耐性大腸菌を含むβ-lactamase産生菌やindole陽性のProteusおよびSerratiaなどにも強い抗菌力を示すと報告されている⁶⁾。臨床的には筋注、静注により高い血中濃度が得られ、生体内で代謝を受けずに活性型のまま尿中に排泄され、また腎毒性も弱いといわれる⁷⁾。

急性白血病患者における重症感染症に対し、CMZを中心とする抗生物質療法は50%に有効、20%に一時有効で、合計70%と比較的良好な成績を得た。対象例の本剤使用開始時の末梢血好中球数は1,000/cmm以下が75%を占め、中央値で340/cmmという高度の正常好中球減少状態にあったことを考えると、70%という有効率はかなり優れているものといえる。有効例14例中2例はCMZ単独使用例であったが、12例はTable 1に示

すように、主としてアミノ配糖体が併用薬剤として使用されていた。したがって、併用療法例においては、CMZが有効であったか、他の併用抗生物質が有効であったか、あるいは、これらの併用療法そのものが有効であったかの判断は容易ではないが、好中球減少時にはアミノ配糖体の効果は充分でないと報告されていることより今回の併用療法が有効であった症例の多くにおいては、CMZが主要な役割を果たした可能性は高いと考えられる。

有効症例における抗生物質開始時の末梢血好中球数は0~7,100/cmm(中央値580/cmm)、無効症例におけるそれは0~4,200/cmm(中央値610/cmm)とほとんど差を認めず、CMZを中心とする抗生物質併用療法は、好中球減少状態における感染症においても有効であることが示唆された。有効例のほとんどは2,3日以内に解熱しており、投与期間中の好中球の増減は上記の成績にそれほど大きな影響を与えていないと思われる。勿論、好中球の増加傾向を示す症例においては、より良好な効果が認められた。

臨床的には敗血症様ではあったが、頻回の培養にかかわらず起炎菌を同定しえなかった症例がほとんどであったため、菌種別の効果については解析できなかった。

9症例では感染症出現後最初からCMZを中心とする併用療法を行ない77%の有効率を得たが、前投与抗生物質のあった11例においても63%の有効率を得た。主として使用されていたのはpenicillin系剤とアミノ配糖体であったため、cephalosporin剤無効例にCMZが有効か否かは不明であった。

副作用として、CMZが直接関与していると思われるものは認めなかった。投与前後に若干のSGOT,SGPT

値の上昇を認めた例が数例あったが、逆に投与前異常値を示したものが好転した症例もあり、それらの臨床経過よりみても、CMZの肝障害というよりも大量の輸血あるいは強力な抗白血病剤の影響によるものと考えられた。

文 献

- 1) BODEY, G. P.: Infection in cancer patients. *Cancer Treatment Review* 2: 89~128, 1975
- 2) LIVING, 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
- 3) 大野竜三, 今井邦之, 西脇 洋, 吉川治哉, 上田龍三, 横島省三, 小林尚英, 竹山英夫, 若山喜久子, 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療法—3', 4'-Dideoxykanamycin (DKB)を中心として—. *Chemotherapy* 24: 481~484, 1976
- 4) 江崎幸治, 大野竜三, 加藤幸男: 急性白血病患者の感染症に対するPC-904の使用経験. *Chemotherapy* 26(S-2): 308~311, 1978
- 5) NAKAO; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin. CS-1170: 7 β -[[[(cyanomethyl) thio] acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. *J. Antibiotics* 29: 554~558, 1976
- 6) 田島政二, 三橋 進: CS-1170の抗菌作用について. *Chemotherapy* 26 (S-5): 21~26, 1978
- 7) 増田 裕, 木村邦男, 岡田忠彦, 松沼尚史, 鈴木善雄: Cefmetazole (CS-1170)の腎毒性にかんする研究—利尿剤併用時における他剤との比較. *Chemotherapy* 27: 767~777, 1979

TREATMENT OF SEVERE INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

WITH CEFMETAZOLE, MAINLY IN COMBINATION WITH OTHER ANTIBIOTICS

RYUZO OHNO, HIRONORI YAMADA, MITINORI OGURA, KENICHI ISOBE,
HIROSHI YAMAGUCHI, EIJI WATANABE, HISAMITSU SUZUKI, YUKIO KATO,
HIROSHI SHIKU, YOSHIHISA KODERA and KAZUMASA YAMADA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

HIROSHI MORISHITA and SHOZO YOKOMAKU

Department of Internal Medicine, Aichiken Shokuin Hospital

Twenty infectious episodes in patients with acute leukemia were treated with cefmetazole (CMZ), a new antibiotics in cephamycin group. Two g of CMZ was given by 1 hr infusion every 6 or 8 hr, being combined with or without other antibiotics, mainly aminoglycosides, for 3 to 16 days. Ten cases responded to the antibiotics therapy, four responded temporarily, and six failed to respond.

The median number of granulocytes at the start of CMZ was 380/cmm in total cases, and granulocytes were less than 1,000/cmm in 75% of the cases. The median number of granulocytes was 580/cmm in the cases with response to CMZ, 90/cmm in the cases with temporal response, and 610/cmm in the cases with no response. Thus, CMZ with or without other antibiotics was found effective in infections of acute leukemia with very low granulocytes. No serious side effect attributable to CMZ was noted.