

小児悪性腫瘍の化学療法に伴う好中球減少期における carumonam による細菌感染症予防効果の検討

右田 昌宏・足立 尚登・松田 一郎

熊本大学医学部小児科*

(平成4年10月6日受付・平成5年3月2日受理)

小児悪性腫瘍患者の化学療法に伴う好中球減少期間の感染予防策として carumonam (CRMN) および G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) 投与の検討を行った。全例にアムホテリシン B・トブラマイシン吸入および ST (sulfamethoxazole/trimethoprim) 合剤とアムホテリシン B またはフルコナゾール経口投与を併用した。G-CSF・CRMN 非投与群 (A 群), G-CSF 投与・CRMN 非投与群 (B 群) では化学療法後 38°C 以上の発熱がそれぞれ 14/17 例 (82%, 平均 5.2±3.5 日間), 14/18 例 (78%, 平均 2.9±1.9 日間) であり G-CSF 単独では発熱の抑制は有意でなかったが, G-CSF・CRMN 投与群 (C 群) では 6/19 例 (32%, 1.0±1.9 日間) と有意な発熱頻度および期間の短縮が認められた。B 群で好中球数 250/μl 以下の期間が有意に短縮したが, 最低好中球数は各群間で有意差はなかった。検出された菌は A・B 群に比して C 群で明らかに少なかった。CRMN 投与に伴うと思われる副作用は軽度であり, 投薬の中断や治療を要した例はなかった。以上より CRMN 投与は好中球減少期の感染予防にきわめて有効かつ安全であると考えられた。

Key words: 小児悪性腫瘍, 感染症予防, 好中球減少, carumonam

小児悪性腫瘍に対する強力な制癌化学療法の導入に伴い, その治療成績は著しく向上してきた¹⁾。しかし, この化学療法を中止または延期せざるを得ない最大の原因は, 好中球減少期における各種の感染症であり, その予防は患者の予後にとり重要である²⁾。真菌・原虫感染症予防としてはそれぞれアムホテリシン B・ST (sulfamethoxazole/trimethoprim) 合剤などが用いられ, きわめて有効であることが認められている^{3,4)}。今回我々はグラム陰性菌に特異的に優れた抗菌作用を有する carumonam (CRMN) を用い, 小児悪性腫瘍の化学療法に伴う好中球減少期における細菌感染症予防効果の検討を行った。

I. 対 象

1991年1月より1992年6月までの間に, 熊本大学医学部附属病院小児科で治療した小児悪性腫瘍患者 54 例を対象とした。内訳を Table 1 に示した。抗腫瘍剤投与後, G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor)・CRMN 非投与群を A 群, G-CSF 投与・CRMN 非投与群を B 群, G-CSF・CRMN 投与群を C 群とした。各群間に性・年齢の差はないが, C 群で acute myeloid leukemia (AML) 4 例を含めた。抗腫瘍剤投与は acute lymphoblastic leukemia (ALL)

では東京小児白血病研究グループプロトコール (TCLSG 11-1 または TCCSG L 89-12) に, Non-Hodgkin's Lymphoma では東京小児癌研究グループプロトコール (TCCSG T-8801) に従った。AML には cytosine arabinoside, etoposide, anthracycline を中心にした投与を行った。

II. 方 法

原則として抗腫瘍剤投与後, 好中球数が 500/μl に低下した時点より ST 合剤 (sulfamethoxazole 100 mg/kg/日, 2 回/日) とアムホテリシン B シロップ (50 mg/kg/日, 3 回/日) またはフルコナゾール (3 mg/kg/日, 1 回/日) の経口投与およびトブラマイシン・アムホテリシン B それぞれ 10 mg/回, 3 回/日の吸入療法を施行した。リコンビナントヒト G-CSF は 100 μg/m² を皮下または静脈内に, 好中球数が 250/μl 以下に低下した時点より投与した。

患者家族の承諾を確認後, 好中球数が 250/μl 以下に低下した時点で, CRMN 100 mg/kg/日, 3 回/日の静脈内投与を行い再び好中球数 250/μl 以上になるまで継続した。投与開始時点で発熱が認められる患者は除外した。CRMN 投与後 38°C 以上の発熱を認めた

* 熊本市本荘 1-1-1

Table 1. Clinical data

	CRMN (-) G-CSF (-)	CRMN (-) G-CSF (+)	CRMN (+) G-CSF (+)
Number of patients	17	18	19
Sex			
Male	11	10	9
Female	6	8	10
Mean age (years)	7.4±3.7	8.2±3.4	9.2±4.7
range (years)	3-16	3-16	1-17
Underlying malignancy ^{a)}			
ALL	14	15	13
AML	0	0	4
NHL	3	3	2

^{a)} ALL-acute lymphoblastic leukemia; AML-acute myeloid leukemia
NHL-non-Hodgkin's lymphoma
CRMN, carumonam.

症例では, flomoxef (FMOX)・cefuzonam (CZON)等の広域スペクトラムβ-ラクタム系抗生物質をアミノグリコシド系抗生物質と併用し, 解熱までの期間を38°C以上の発熱期間とした。G-CSF・CRMNの効果の検定はunpaired t test (Stat Works)を用いて行い, 有意水準両側危険率2%を採用した。細菌学的検査は原則として38°C以上の発熱を認めた症例に, 血液・咽頭・尿・便の培養を行い, 血液培養陽性的場合, 明らかな局所の感染所見を示す場合, 尿中菌数 1×10^5 /ml以上の場合検出された菌を起病菌と推定した。血液培養検査にて菌が検出されないが, 重篤な全身症状, 継続する弛張熱, CRP高度陽性(6 mg/ml以上)を示す例を sepsis susp.とした。

III. 結 果

1) 38°C以上の発熱期間

抗腫瘍剤投与後38°C以上の発熱を示した症例はA群で17例中14例(平均 5.2 ± 3.5 日間), B群で18例中14例(平均 2.9 ± 1.9 日間), C群で19例中6例(1.0 ± 1.9 日間)であった(Fig. 1)。A・B群間では有意差はなかったが($p=0.021$), C群はA・B群と比べ有意に38°C以上の発熱期間の短縮が見られた($p<0.01$)。C群で38°C以上の発熱期間が7日を呈した症例は, *Pseudomonas aeruginosa*による会陰部膿瘍を形成した症例であった。

2) 末梢血好中球数 $250/\mu\text{l}$ 以下の期間

好中球数が $250/\mu\text{l}$ 以下になった期間はA群 9.3 ± 3.9 日, B群 5.7 ± 2.1 日, C群 9.7 ± 4.7 日であった。B群はA・C群と比べ有意に好中球減少期間が短

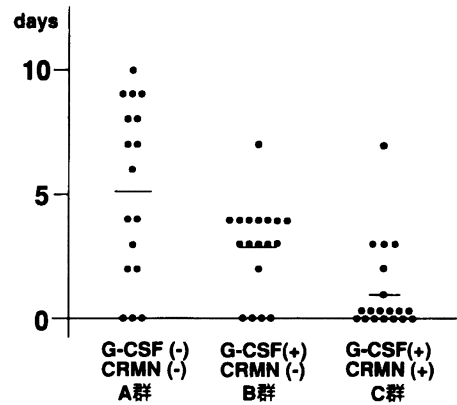


Fig. 1. Effects of carumonam and G-CSF on duration of febrile episode.

縮していたが(それぞれ $p=0.002$), A・C群間では有意差はなかった($p=0.76$) (Fig. 2)。C群はAML 4例を含みまた時期的にA・B群より新しいプロトコルの症例を多く含むため, 若干原疾患に対する化学療法がA・B群に比べ強化されている。そのためC群の好中球減少期間が延長していると考えられる。これにもかかわらず, A・B群では好中球数 $250/\mu\text{l}$ 以下の期間が5日間以上の症例は1例を除き(6日間)全例発熱が見られたが, C群では16例中10例に発熱が見られなかった。

3) 最低好中球数

最低好中球数はA群 $53 \pm 57/\mu\text{l}$, B群 $45 \pm 50/\mu\text{l}$,

C群 $39 \pm 64/\mu\text{l}$ で各群間に有意差はなかったが、C群では19例中12例で最低好中球数 $0/\mu\text{l}$ となった (Fig. 3)。

4) 感染症および検出菌

38°C 以上の発熱を示した症例で、血液・咽頭・皮膚・

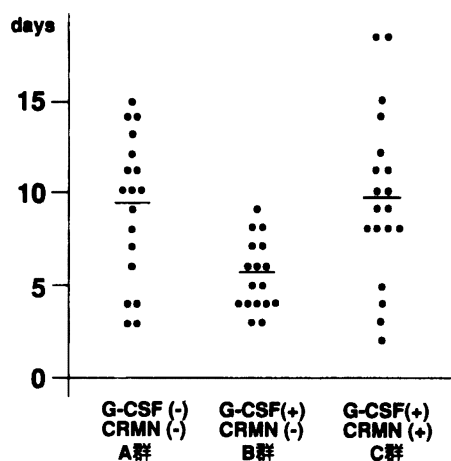


Fig. 2. Effects of carumonam and G-CSF on duration of neutropenia (neutrophil count lower than $250/\mu\text{l}$).

尿および便中より検出された菌を Table 2 に示した。A・B群ではグラム陰性菌がそれぞれ6例および7例検出されたが、C群では1例のみであった。

5) 副作用

CRMN 投与中に GOT・GPT の軽度の上昇が2例に認められたが、本剤との因果関係は不明であり、またいずれも投薬の中断や治療を要することなく自然軽

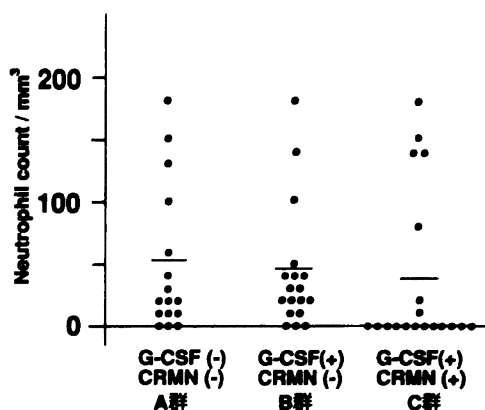


Fig. 3. Effects of carumonam and G-CSF on minimum neutrophil count.

Table 2. Site of infection and microbiologically documented organisms

	CRMN (-) G-CSF (-)	CRMN (-) G-CSF (+)	CRMN (+) G-CSF (+)
Sepsis	0	0	0
Sepsis susp.	7	7	4
Upper respiratory	2	2	1
Urinary tract	3	3	0
Skin abscess	0	0	1
Stomatogingivitis	1	1	0
Gastrointestinal	1	1	0
Organism			
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0
<i>Enterococcus cloacae</i>	1	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0
Unknown origin	7	7	5

CRMN, carumonam.

快した。

IV. 考 察

造血器腫瘍の化学療法が強力となり、その予後が大きく改善されてきた¹⁾。しかし好中球減少期間の長期化に伴い致命的感染症に罹患しやすくなるため、感染症の予防が重要な課題となってきた。

真菌感染に対してはアムホテリシンB経口投与により85~95%の真菌感染予防効果が示されており^{2,4)}、今回我々が対象とした54例でもアムホテリシンB・フルコナゾール経口予防投与により真菌によると思われる感染症は経験していない。

細菌感染症はアミノグリコシドやβ-ラクタム系抗生物質の開発によりその多くが治療可能となってきた。しかし好中球数が極度に低下している場合にはいったん感染症を起こすと無効のことが多く、感染症予防が試みられている⁵⁾。当科でも平成2年よりアムホテリシンB吸入に加え、トブラマイシン吸入を併用することにより上気道の常在菌叢の無菌化に大きな効果を得てきた。これによりグラム陽性菌による呼吸器系感染症は減少したが、Table 2で見られるように38°C以上の発熱がみられた症例のうち菌が検出された7例中6例でグラム陰性菌が検出され、好中球減少期のグラム陰性菌感染症予防が問題になってきた。G-CSFは好中球に特異的に作用し好中球減少期間を短縮することで感染予防効果が期待される⁶⁾。しかし今回の我々の検討でも見られたようにG-CSF投与は好中球数250/μl以下の期間を有意に短縮できたが、発熱の頻度および期間については有意には改善できなかった(Figs. 1, 2)。

好中球減少期の患者の感染予防法として嫌気性菌を温存する selective decontamination が提唱され、嫌気性菌に作用せず好気性グラム陰性桿菌と真菌を抑制する抗生物質が用いられてきた。ポリミキシンBは腸管内で非吸収性であり、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に特異的に作用することから好中球減少期の感染予防に用いられ、その有用性が報告されているが、予防効果は十分ではなかった⁷⁾。近年グラム陰性菌に対する抗菌力の強いニューキノロン系抗生物質の経口投与が成人の好中球減少時の感染予防に用いられ効果を上げているが⁸⁾、幼若犬を用いた動物実験で軟骨に対する副作用の可能性が指摘されており⁹⁾、投与期間の長期化が予想される予防投与では小児に対して使用しづらい。そこで今回グラム陰性菌感染症予防の目的で好中球数250/μl以下になった症例にCRMNを静脈内投与しその効果を検討した。

CRMNは1981年に発表されたモノバクタム系抗

生物質スルファゼシンの誘導体で、グラム陰性菌に選択的に抗菌活性を示し、好気性グラム陽性菌および嫌気性菌にはほとんど抗菌力を示さない^{10,11)}。このため健康成人男子を対象とした報告で腸内細菌叢を乱さないユニークな抗生物質であることが示されている¹²⁾。この特異性はCRMNがグラム陰性菌に多く発現されているPBP-3 (Penicillin-Binding Protein-3) に対し、強い親和性を持つことによると考えられている¹³⁾。またCRMNはβ-ラクタマーゼ産生能におよぼす影響がほとんどなく耐性誘導を起こしにくく腎毒性も低いなど、投与期間の長期化が考えられる抗腫瘍化学療法後のグラム陰性菌感染予防に適した抗生物質であると考えられる¹⁴⁾。さらに同系統の薬剤であるAZTと比較し、成人領域や動物を用いた毒性試験でトランスアミラーゼの上昇がAZT7~8%に対しCRMN2~3%と肝機能障害が少ないことが報告されている¹⁵⁾。

今回の我々の検討において、G-CSF・CRMN投与群(C群)はG-CSF投与群(B群)と比べ、好中球数250/μl以下の期間が有意に長いにもかかわらず38°C以上の発熱期間の短縮が認められ、好中球数250/μl以下になった19例中13例で38°C以上の発熱を認めなかった。また投与期間中に検出された菌数も減少していた。これらの結果はG-CSF投与群(B群)と比較しG-CSF・CRMN併用投与群(C群)が感染症予防に著しい効果を持つことを示した。つまり好中球減少期間の短縮のみでは感染症予防に不十分であり、この期間に腸管内に残存するグラム陰性菌を減少させることが重要であると考えられる。

CRMN予防投与の利点は、グラム陰性菌による敗血症性ショックの予防と化学療法が予定通り遂行できることであろう。一方予防投与の欠点として、菌交代症の発生、耐性菌の出現等があげられる。今回の症例およびデータには示していないが最近我々が経験した50例以上のCRMN使用例において菌交代症・耐性菌の出現は見られていないが、より多数の症例での検討が必要と思われる。G-CSF単独での感染症予防効果は見られなかったが、G-CSFとCRMNとの併用は好中球の回復を促進し、感染防御能を高めると共に、菌交代症・耐性菌の出現予防という観点からも不可欠であると考えられる。

秋山らはaztreonam (AZT)を好中球減少状態の小児に予防的に静脈内投与し、グラム陽性菌感染に対しては問題点が残るもののグラム陰性菌感染症をほぼ抑制できたことを報告している¹⁶⁾。我々は、グラム陽性菌感染対策としてグラム陰性菌のみならずグラム陽

性菌にも抗菌力を持つトブラマイシンの吸入を AZT の静脈内投与と併用することにより細菌感染予防に良好な結果を得ている^{17,18)}。今回の我々の成績も症例数は少ないものの Table 2 に示したようにグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌感染症をほとんど抑制し、CRMN の静脈内投与が小児期悪性腫瘍治療における好中球減少時の細菌感染症予防に有効かつ安全であることが示され、感染症予防の一つのモデルになると考えられる。

文 献

- 1) 月本一郎: 小児急性リンパ性白血病の治療。医学のあゆみ 152: 973~977, 1990
- 2) Barnes R A: An evaluation of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. Br. J. Haematol. 66: 137~140, 1987
- 3) 赤塚順一, 他 (21施設): 小児血液・腫瘍患児の無顆粒球状態における真菌感染症予防のための Amphotericin B 経口大量投与とプロトコールの検討。化学療法の領域 6: 135~148, 1990
- 4) 吉田彌太郎, 他 (5施設): 好中球高度低下状態にある白血病患者に対するアムホテリシン B による真菌感染症の発生防止に関する研究。臨床と新薬 28: 2237~2251, 1991
- 5) 神谷 齋, 荒井祥二郎: Compromised host と細菌感染症予防と治療。小児科診療 54: 1323~1330, 1991
- 6) Sheridan W P, Morstyn G, Wolf M: Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Lancet ii: 891~895, 1989
- 7) 巽 典之: 急性白血病治療中の感染予防を目的としたポリミキシン B 内服による腸内滅菌。Biomedical journal 2: 203~209, 1978
- 8) Karp J E, Merz W G, Hendricksen C: Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Ann. Int. Med. 106: 1~7, 1987
- 9) Gough A: Juvenile canine drug-induced arthropathy: Clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and piperidic acid. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51: 177~187, 1979
- 10) Imada A, Kitano K, Kintaka K, Muroi M, Asai M: Sulfazecin and isosulfazecin, novel β -lactam antibiotics of bacterial origin. Nature 289: 590~591, 1981
- 11) 近藤正熙, 西 武, 中尾雅文: 新規単環性 N-sulfo- β -lactam 抗生物質 Carumonam の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 35: 104~145, 1987
- 12) 山本俊夫, 足立幸彦, 藤防雅男, 長峯保郎, 榎本雅一, 井上博司, 南野達夫, 大場廣寛, 中村充人: Carumonam の臨床第一相試験。Chemotherapy 35: 216~233, 1987
- 13) 西野武志, 大槻雅子, 小泉恭子, 富永博子, 谷野輝雄: Carumonam の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。Chemotherapy 35: 79~97, 1987
- 14) 小比木研二, 久野光造: Carumonam の β -lactamase に対する安定性および β -lactamase 産生菌に対する抗菌力。Chemotherapy 35: 163~171, 1987
- 15) 藤井良知, 他 (13施設): Aztreonam の基礎的、臨床的検討に関する小児科領域総合評価。Jap. J. Antibiotics 38: 3195~3216, 1985
- 16) 秋山祐一, 他 (12施設): 小児悪性腫瘍治療に伴う好中球減少状態における aztreonam (AZT) の予防的静注効果の検討。日小血会誌 5: 20~25, 1991
- 17) Adachi N, Hashiyama M, Matsuda I: rhG-CSF and Aztreonam as prophylaxis against infection in neutropenic children. Lancet i: 1174, 1991
- 18) 足立尚登, 橋山元浩, 松田一郎: 小児血液腫瘍患者における好中球減少時の感染予防—遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) と Aztreonam の併用効果—。化学療法の領域 7: 1771~1775, 1991

Carumonam as prophylaxis against bacterial infection in neutropenic children with malignancy

Masahiro Migita, Naoto Adachi and Ichiro Matsuda

Department of Pediatrics, Kumamoto University Medical School,
1-1-1, Honjo, Kumamoto City, Kumamoto, Japan

The efficacy and safety of carumonam and G-CSF were compared with those of historical controls for prophylaxis against bacterial infection in neutropenic children with malignancy. All patients were administered antibiotics by nebuliser (amphotericin B and tobramycin) and orally (amphotericin B or fluconazole and sulfamethoxazole/trimethoprim). The incidence of febrile episodes (body temperature higher than 38°C) was significantly lower in group C patients (both carumonam- and G-CSF-treated, 32%, 1.0 ± 1.9 days) than in group A patients (neither carumonam- nor G-CSF-treated, 82%, 5.2 ± 3.5 days) and group B patients (only G-CSF-treated, 78%, 2.9 ± 1.9 days). Although the duration of neutropenia (neutrophil count lower than $250/\mu\text{l}$) was shortest in group B, there was no difference in the minimum neutrophil count in these three groups. Fewer carumonam-treated patients (group C) experienced microbiologically documented infections compared with patients treated without carumonam (groups A and B). There were no serious adverse reactions associated with carumonam that required discontinuation of the medication. These results suggest that carumonam is both safe and effective in preventing serious bacterial infection in neutropenic patients.