

小児白血病の支持療法—特に好中球 減少患児の chemoprophylaxis

赤塚 順一 広津 卓夫 星 順隆 (慈恵大小児科)
桜井 実 神谷 齊 (三重大学医学部小児科)

小児白血病の治療成績の向上は、化学療法剤の多剤併用による寛解導入率の上昇及び強力な寛解維持及び強化療法による完全寛解期間の延長によるものであるが、この際、常に問題となるのはこれら治療に起因する好中球減少と免疫能の低下による感染死である。そこで白血病の支持療法としての感染症対策は、極めて重要な意義を有する訳である。

今回、われわれは、化学療法による感染予防対策として表1に示す方法により、ALLの頻回再発例及びANLLの初回寛解導入時の感染予防効果を検討した。

対象は再発を反復しているALLの6例及びAPL 2例、AMOL 1例、対照として感染予防を講じない9例について比較した。

その結果、感染予防群では総入院日数878日、総感染日数206日、感染日数比率は23.5%であったのに対し、対照群では、それぞれ1168日、334日、28.6%で、感染日数比率では前者が有意に少かった。

両群の好中球の程度と感染日数比率の比較では、 $N \geq 1000$ では、予防群7.3%、対照群7.8%、 $1000 > N \geq 500$ では、それぞれ4.1%、40.0%、 $500 > N \geq 100$ では10.2%、45.5%、 $100 > N$ では45.3%、75.0%であった。この成績から $1000 > N \geq 100$ を示す白血病児では、表1の如き感染予防処置により有意に感染日数比率は低下せしめうる事が示唆された。

感染予防群と対照群の感染症の種類と頻度を比較すると、敗血症では、前者が78.6%に対し後者は52.4%、気道感染症はそれぞれ14.3%、23.7%で、これら再感染症の併発率では感染予防群に特に有利な成績は得られなかったが、前者では対照群でみられた肛門周囲炎、尿路感染症および皮膚感染症は明かに減少した。

一方、両群患者の入院1回当たりの感染回数は、予防群で0.9に対し、対照群では1.6であり、100 Patient dayあたりの感染回数は予防群で1.3、対照群で1.7であった。

次に表1に示した感染予防処置の中、内服薬として Polymyxin B, Fungisone 及び

Kanamycin の三者併用を施行するというのは、Polymyxin B により E. Coli, Pseudomonas, Klebsiella などの主としてグラム陰性桿菌を殺菌し、一方、Kanamycin や Amphotericin B により Proteus, グラム陽性菌, 真菌などを、さらに三者の併用により腸管内の好気性菌のみならず、嫌気性菌の滅菌効果を狙った total antimicrobial modulation (TAM) である。

しかしながら、最近では腸内細菌叢を選択的にコントロールすることにより、むしろ生体にとって有利な colonization resistance を利用する方が良いとの説に関心が払われてきている。すなわち好中球減少患者でしばしば感染の原因となる好気性菌をコントロールし、比較的無害な嫌気性菌を残すことで好気性菌の新たな colonization を防ごうという理論である。この目的のため、ここ数年、欧米の成人白血病患者について、Trimethoprim-sulfamethoxazole と Nystatin あるいは Nalidixic acid 等の使用による selective antimicrobial modulation (SAM) の有効性が報告されてきている。

確かに SAM は、TAM に比べ医療費の面からみて経済的であり、患者さんも受け入れやすいが、感染予防効果の優劣に関しては未だ結論がでていないのが現状であり、小児についてのこの面での報告はまだみとめられない。

小児白血病児の感染予防は、成人の場合と異なり長期間に亘る無菌室への隔離は、その結果起こり得る情緒障害の観点からも無理であり、小児にとってもっと tolerable で、かつ発達途上にある小児の生体機能の面からも合理的な薬剤による工夫がなされるべきである。

そこで今後の課題として、添付した方法を考案し、好中球減少患児の感染予防対策として、TAM あるいは SAM のいずれが有利かについて、感染予防効果、副作用等多角的に検討して評価すべく計画し実施中である。

1. 研究目的

小児急性白血病児の寛解導入時の感染予防対策として腸管細菌叢滅菌のため全体的あるいは選択的抗生物質療法のいずれが有利であるかについて検討する。

2. 研究施設

慈恵医大 小児科

三重大 小児科

その他協同研究に参加する希望を有するすべての施設。

3. 対象症例

- 1) ANLL の初回導入例
- 2) ALL の再発例
- 3) ALL の初回導入で好中球数が 500 以下に減少する症例

4. 腸管細菌叢減菌のための抗生物質療法

- 1) Polymyxin B 10 万単位/kg/日
Fungisone syr 200 mg/日
Kanamycin syr 30 mg/kg/日
 - 2) ST 合剤 0.1 tab/kg/日
Fungisonesyr 200 mg/日
- 1) または 2) のいずれかの方法で施行

5. その他の感染予防方法

以下の対策は、本研究の対象となるすべての患児に対して実施する。

なお、患児の寛解導入は、小児病棟あるいはそれに準ずる病棟の洗面設備のある一般個室を使用する。

(1) 個室の消毒

・まず室内を清掃後、患者用ベッド・母親用折りたたみベッド床頭台、看護処置台・テレビ・室内手洗用ベースン等、さらに入室後 1 週間位使用する薬品・検査器具・看護用品を収納する。

・ついで 24 時間、ホルマリンガスによる室内の消毒を行い、次の 18～24 時間でホルマリンガスを脱気する。それ以後ドア・窓・カーテンはなるべく閉めておき、人・物の出入は、極力制限する。

・室内の器物及び床は、毎日オロナインK液で清掃する。

(2) 患者の入室

・入室直前に 0.02% のヒピテン液 で全身清拭を行い、消毒済ガウンを着用、含嗽・ネブライザー（後述）を施行後入室させる。

・患児はなるべくベッド上で生活をするように促し、ベッドの下やクーラーの下には直接患児に触れるものや、薬品・看護用品・処置台を置かない。

・検査などのため室外に出るときは、ガウン・マスク・帽子を着用し、再入室時には上記

と同様の処置を行ってから入室させる。

(3) 患者の皮膚の清拭

・毎日の清拭は、0.02%のヒビテン液にて全身清拭を行う。その後ホルマリンガス消毒した衣服にかえる。頭髮は週に2～3回アルコール洗髪をする。

・排泄は室内で行うが、終了後便器は直ちに室外に出し、ヒビテン消毒し、使用時に室内に戻す。便・尿器は直接患児に触れないよう介助する。

・排便・排尿後は、0.5%のヒビテン液にて肛門周囲及び陰部の清拭を行う。

・耳腔・鼻腔はヒビテンクリームを塗抹する。

(4) 口腔内処置

Fungisone溶液

(5%糖液 500 mlに 50 mgを溶解)

ついで滅菌水にて毎日含嗽を行う。

(5) 気道処置

1) Kanamycin : 20 mg/日

(生食 10 mlに溶解)

2) Fungisone: 1 mg/日)

(生食 10 mlに溶解)

上記溶液をネブライザーで1日3～4回吸入させる。

(6) 食事

・アルミ箔二重包装で100℃, 30分加熱するか、電子レンジで1400W, 30秒間消毒する。

・びん詰類・缶詰類は、0.05%のヒビテン液に30分つけてから病室内へ持ち込む。これらは開缶したら24時間以内に使用する。

・果実類は、洗浄後0.05%ヒビテン液に30分つけてから病室へ入れる。

(7) 入室者

・病室前に設置した0.02%ヒビテン液にてブラッシングした後入室し、スリッパにはきかえ、ホルマリンガス消毒した帽子・マスク・ガウンを着用し、室内の洗面所で流水下せっけんで手洗いし、再び0.02%のヒビテン液でブラッシング後カーテンの内側に入る。

・母親の付添は許可するが、ガス消毒済のマスク・帽子・ガウンを着用して上記清拭を行う。なお、Emviracaire 使用時は、その前面を患者のベッドの側面に置くよう配置する。

(8) ネブライザーの容器・葉杯・乳首・スプーン・箸等はミルトン液で消毒する。

(上述の5の(1)~(8)のいずれの一つを略しても、その感染予防効果は激減する。)

6. 感染予防期間

- (1) 寛解導入1週前より予防開始し、寛解導入に成功し好中球数が1000以上に回復するまで。
- (2) 感染徴候が確認された場合中止。

7. 感染予防期間中の経過観察

観察期間は一般に予防開始後4~6週となるであろう。

観察項目

- (1) 患者の一般状態
発熱・食欲・消化器・呼吸器症状・皮膚・粘膜所見に特に注意。
- (2) 患者及び付添者の情緒の変化
- (3) 一般検査

CBC. GOT. GPT. LDH. BUN. Cr. 血漿蛋白. 分画. 検尿. 血沈. CRP

α 1-antitrypsin

- (4) 免疫能

I g G, I g A. I g M

CH 50. C 3. C 4

Skin test (PHA)

リンパ球 subpopulation
subsets

- (5) 腸内細菌叢の follow up
- (6) 副作用の check

8. 感染予防効果の評価

- (1) 予防期間中の有熱日数比率

$1000 > N \geq 500$

$500 > N \geq 100$

$100 > N$

の三群で比較

- (2) 寛解導入から感染症発症までの日数
- (3) 発症した感染症の種類と頻度
- (4) 入院1回当りの感染日数,あるいは100 patients days 当りの感染回数。
- (5) 予防対策例の感染死の頻度

9. 感染症診断基準

井上正和他,臨床血液; 24. 26~33, 1982の基準による。

10. 目標症例数

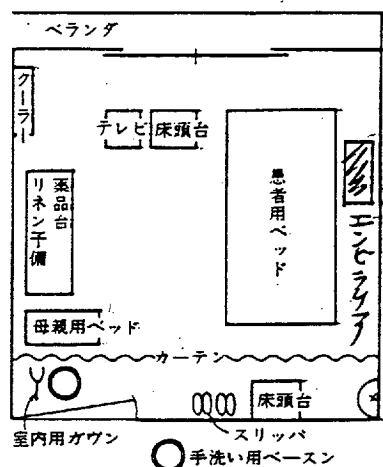
total及びselective 群それぞれ20例以上検討する。

表1 感染予防の方法

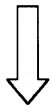
1. 病室(個室)および器具
Formalin ガス消毒(24時間)
2. 内服
 - (1) Polymyxin B: 150万 単位/分3/日
 - (2) Fungisone シロップ: 200mg/日
 - (3) Kanamycin シロップ(錠): 30mg/kg/日
3. 吸入(毎日滅菌ネブライザーを使用)
 - (1) Kanamycin: 20mg/日(5%糖液10mlに溶解)
 - (2) Fungisone: 1mg/日(同上)
4. 口腔内保清
 - (1) Fungisone 溶液(5%糖液500mlに50mg溶解)を1日で使いきる
 - (2) ヒビテントローチを含ませる
5. 皮膚の保清
ヒビテンクリームを陰部, 肛門周囲, 耳腔, 鼻腔に塗抹, ヒビテンによる全身の清拭, 患者の手指はヒビテンナプキンでよく拭く
6. 食事
100°C, 30分 加熱
7. 入室者の厳重な消毒処置

(上記のなかの一項目でも省略すると効果はなくなる)

図1 無菌室とした部屋の見取り図



- (1) 入り口で手洗いの後, 病棟のはきものから室内専用スリッパにはきかえる
- (2) 手洗いをして室内用ガウンを着用する



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



小児白血病の治療成績の向上は、化学療法剤の多剤併用による寛解導入率の上昇及び強力な寛解維持及び強化療法による完全寛解期間の延長によるものであるが、この際、常に問題となるのはこれら治療に起因する好中球減少と免疫能の低下による感染死である。そこで白血病の支持療法としての感染症対策は、極めて重要な意義を有する訳である。今回、われわれは、化学療法による感染予防対策として表 1 に示す方法により、ALL の頻回再発例及び ANLL の初回寛解導入時の感染予防効果を検討した。

対象は再発を反復している ALL の 6 例及び APL2 例、AMOL 1 例、対照として感染予防を講じない 9 例について比較した。

その結果、感染予防群では総入院日数 878 日、総感染日数 206 日、感染日数比率は 23.5%であったのに対し、対照群では、それぞれ 1168 日、334 日、28.6%で、感染日数比率では前者が有意に少かった。

両群の好中球の程度と感染日数比率の比較では、N 1000 では、予防群 7.3%、対照群 7.8%、1000>N 500 では、それぞれ 4.1%、40.0%、500>N 100 では 10.2%、45.5%、100>N では 45.3%、75.0%であった。この成績から 1000>N 100 を示す白血病児では、表 1 の如き感染予防処置により有意に感染日数比率は低下せしめうることを示唆された。