

## 7. 小児白血病児の Chemoprophylaxis の プロトコールの検討

赤塚順一\*<sup>1</sup>, 広津卓夫\*<sup>1</sup>, 星 順隆\*<sup>1</sup>,  
藤沢康司\*<sup>1</sup>, 有泉隆裕\*<sup>1</sup>, 石戸谷尚子\*<sup>1</sup>,  
櫻井 実\*<sup>2</sup>, 神谷 斉\*<sup>2</sup>, 山本正生\*<sup>3</sup>,  
太田耕造\*<sup>3</sup>, 植田 穰\*<sup>3</sup>

### I. はじめに

最近の小児白血病児の最大の死因は感染症である。その理由は、白血病細胞の侵襲による生体防御能の低下もさることながら、緩解導入のための抗癌剤の多剤併用による好中球減少状態の持続が、致死性感染症を惹起するためと考えられる。したがって、上記感染症の発症を未然に予防することが可能となれば、強力な緩解導入療法の施行も可能となり、難治性白血病の緩解導入率の向上、ひいては白血病児の生存期間の延長にも、大きく貢献することが期待される。

白血病児の緩解導入時の感染症は種々あるが、特に患者の正常細菌叢であるグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、さらに真菌類が特に重要な役割を演じていることが知られている<sup>1),2)</sup>。最近、これらの微生物に感受性のある抗生剤や、抗真菌剤の併用による予防投与が、感染症のコントロールに有効なことが報告されてきた。

特に、腸内菌叢をコントロールするに当たって、これを全面的に抑制するのがよいか (total antimicrobial modulation, TAM), あるいは一部の細菌叢を保存して colonization resistance を利用する部分的抑制 (selective antimicrobial modulation, SAM) が生体にとって有利

かが、議論の焦点となっている<sup>3)</sup>。

今回、小児白血病児の緩解導入時の感染予防対策として、TAMあるいはSAMのいずれが有利かを検討するため、共同研究の中間成績を報告する。

あわせて、これら予防的抗生剤の投与が、小児の生体機能に如何に影響するかについても検討した。

### II. 研究方法および対象

感染予防のプロトコールとして、TAMには表

表1 感染予防のプロトコール

1. 病室 (個室) および室内器具 Formalin ガス消毒 (24時間)
2. Chemoprophylaxis (1) プロトコールA Polymyxin(B) : 10万IU/Kg/日 Fungison syr. 200mg/日 Kanamycin syr. 30mg/Kg/日 (2) プロトコールB ST合剤 (SMX40mg + TMP8mg) 0.1mg tab/kg/日 Fungison syr. 200mg/日
3. 吸入 (1) Kanamycin : 20mg/日 (5%懸液10mlに溶解) (2) Fungisone : 1mg/日 (同上)
4. 含嗽 (1) Fungisone溶液 (5%懸液 500mlに50mg溶解) (2) ヒビテントローチ
5. 保 菌 (ヒビテントローチを皮膚、口、鼻腔、陰部に塗抹)
6. 食 事 : 電子レンジ (1400W) で30秒消毒
7. 入室者の消毒

\* 1 東京慈恵会医科大学小児科学教室

\* 2 三重大学医学部小児科学教室

\* 3 日本医科大学小児科学教室

1に示すプロトコルAを、SAMとしては、プロトコルBを適用した。

プロトコルA群には7例(ALL 4例, ANLL 3例), プロトコルB群には6例(ALL 6例)を含む。これらの患者の病期は、前者では初発緩解導入5例, 再発緩解導入2例であり、後者ではそれぞれ4例と2例であった。感染予防のプロトコルは、chemoprophylaxisの他に、表1に示すような感染予防操作も同時に施行した。

感染の定義は、38℃以上の発熱が48時間以上持続したり、無熱であっても明かに感染を示唆する検査所見、症状が得られた場合とした。基礎疾患ないしは輸血によると考えられるものは除外した<sup>4)</sup>。

感染日数比率は、入院期間中のchemoprophylaxis施行中の発熱日数の比率をもってした。

### III. 結 果

#### 1) プロトコル別感染日数(表2)

A群7例に対し感染予防を11クール施行した。その総予防日数は434日中、総感染日数は7日であった。一方、B群6例に対し9クールの感染予防では、それぞれ392日に対し37日であった。

また、ALL初発例では、感染日数比率はA群2/80, B群12/318, 一方、再発例ではそれぞれ2/103, 8/64であった。

#### 2) 好中球減少程度と感染日数比率

表3に示すごとく、 $500 > N \geq 100$ の期間では、感染日数比率はA群0%, B群1.2%,  $100 > N$ の期間ではA群5.1%, B群20.2%であった。

表2 プロトコル別感染予防群の感染日数の比較

プロトコル		A	B
症例数		7	6
白血病病型	L1	2	3
	L2	1	3
	L3	1	0
	M2	2	0
	M5	1	0
白血病病期	初発	5	4
	再発	2	2
感染予防クール回数		11	9
感染予防日数		434	392
総感染日数		7	37
ALL初発例		2/80 (2.5%)	12/318 (3.8%)
ALL再発例		2/103 (1.9%)	8/64 (12.5%)

表3 好中球減少の程度と感染日数比率

好中球減少の程度	感染状況	プロトコルA	プロトコルB
$N \geq 1000$	観察日数 感染期間 感染日数比率	97日 0日 0%	152日 0日 0%
$1000 > N \geq 500$	観察日数 感染期間 感染日数比率	116日 0日 0%	70日 1日 1.4%
$500 > N \geq 100$	予防日数 感染期間 感染日数比率	83日 0日 0%	81日 1日 1.2%
$100 > N$	予防日数 感染日数 感染日数比率	138日 7日 5.1%	89日 18日 20.2%

表4 緩解導入方式と感染症併発率

緩解導入方式	プロトコルA	プロトコルB	
DCVP	1/5	1/3	
BHAC	1/2	-	
ACEP	0/1	0/1	
VAMP	0/1	-	
TCLSG	S-2	1/1	0/1
	H-1	-	0/1
	H-2	0/1	1/2
AraC 大量	-	2/2	
AraC 少量持続	0/1	-	

#### 3) 緩解方式と感染症併発率

感染予防下における各種緩解導入方式と感染症併発状況との関係を表4に示した。

#### 4) プロトコル別よりみた感染症併発状況

A群では11クール中2回(18.2%), 肛門周囲炎11回中1回(9.1%)で起こった。入院1回当

たりの感染日数は0.5であった。

B群では、敗血症は9クール中2回(22.2%)、肺炎は9クール中2回(22.2%)、その他原因不明の感染症を9クール中1回(11.1%)にみとめ、入院1回当たりの感染日数は0.7であった。

#### 5) 感染予防プロトコールによる副作用

感染予防のプロトコールを中断しなければならぬような副作用はみとめなかった。

予防期間中の凝固系の検査では、A群ではTCLSG11次案で治療中のALLの1例にPTの延長、AML再発例でDCVP治療中にAPTTの延長1例をみとめた。

B群では、TCLSGのハイリスク治療中の2例で、PTおよびAPTTの延長、DCVPおよびAraCの大量療法施行中のALLのそれぞれ1例でPTの延長をみとめた。

## IV. 考 察

白血病児の感染対策として腸管内滅菌は重要で、これまで非吸収性の抗生物質として、gentamycin, Kanamycin, vancomycinなどや抗真菌剤などを、経口的に多剤併用の方式で使用されてきた。

TAMとしては、gentamycin, vancomycinお

よびnystatinの組合せが最も広く使用され、環境の清浄化を組合せることにより、感染症の頻度を減少させる可能性が示されてきたが、必ずしも完全な一致をみていない。また上記プロトコールによる白血病の緩解率に及ぼす効果についても、結論がでていないのが現状である<sup>3)</sup>。

一方、TAMを使用する上記プロトコールには、短所もある。その一つは、上記操作には多額な医療費を要する点と、胃腸障害のため長期抗生物質を服用できない患者がいること、さらに顆粒球減少時にTAMを中止した時に、アミノグリコシッドに抵抗性の細菌による致死的感染症の発症が危惧されていることなどである<sup>3)</sup>。

一方、SAMはvan der Waaijら<sup>5)</sup>の“嫌気性細菌叢のコントロールは、好気性菌の新たなcolonizationを防ぐ”という、いわゆるcolonization resistance理論を顆粒球減少時の感染予防に応用したselective antimicrobial modulationである。このような選択的作用を持つ薬剤として、ST合剤やnalidixic acidが知られている<sup>6)</sup>。特に経口的にST合剤を使用する予防対策は、TAMに比し、医療費は遥かに低額である上、ST合剤はまたPneumocystis cariniの予防にも有効であるので、関心を集めている。そのプロトコールとしては、ST合剤単独、ST合剤+エクソマイシン、ST合剤+ナイスタチン、ST合剤+アンホテリシン、ST合剤+nalidixic acidなどがある。しかし、SAMの感染予防における有効性についても、目下賛否両論がある<sup>3)</sup>。またSAMもTAM同様にST合剤耐性菌出現の可能性もある。

小島ら<sup>7)</sup>は、Polymyxin BにもSAMとしての選択作用があるとの見解<sup>8)</sup>から、小児悪性腫瘍患児に対し、ST合剤単独群と、ST合剤+Polymyxin B併用群を比較したところ、後者の組合せで発熱日数の減少が有意であったと報告している。

今回の中間報告では、少数例のためA、Bプロトコール間の優劣の比較はできないが、プロトコールB群に凝固系の異常がやや多いので、これがchemoprophylaxisによるか、あるいは当時の抗

表5 感染予防プロトコール別よりみた感染症併発状況

感染症の種類	感染症発症日数	
	A	B
敗血症	2/11 (18.2%)	2/9 (22.2%)
肺炎	0	2/9 (22.2%)
肛門周囲炎	1/11 (9.1%)	0
口腔内感染症	0	0
尿路感染症	0	0
中耳炎	0	0
その他	0	1/9 (11.1%)
総感染回数/入院回数	3/6	5/7
入院1回当たりの感染回数	0.5	0.7

癌製剤の影響かについて今後詳細な検討を加えたい。

なお、最近、CCSGのWolffら<sup>9)</sup>は、抗癌剤治療を受けて好中球数が2週以上にわたり $100/\mu\text{l}$ 以下の小児に対しては、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上になるまで予防的抗生剤を使用することを勧告している。そうして現段階では、細菌感染の減少にST合剤より優れていると思われる薬剤もないのと、これらの患者での真菌感染の危険性も考え、ST合剤(4mg,  $20\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )とnystatin 600万IU/日、またはアンホラリンB  $800\text{mg}/\text{日}$ の併用を推奨している。

## V. ま と め

1) プロトコールAおよびBは、historical control<sup>10)</sup>と比べ、感染予防効果をもとめた。

2) プロトコールA、B間の予防効果の比較は、少数例のため結論を控える。さらに症例を増加して検討したい。

3) プロトコールB群に、PTおよびAPTT延長などの凝固異常をもとめた。これがchemoprophylaxisの影響か、原疾患あるいは緩解導入療法に関連するかについても検討する。

## § 文 献

1) 石山徳子：小児急性白血病患児の感染症に関する臨床的研究；第1編，感染症の実態と抗生物質療法。日児誌，83：1700，1979。

2) De Clerk, Y.A.: Comparison of infectious complications during the treatment of childhood leukemia and solid tumors. The Amer. J. Pediat. Hemat./Oncology, 2: 291, 1980.

3) Henry, S.A.: Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic patients. The Amer. J. Med., 76: 645, 1984.

4) 井上正和，若井祥二郎，神谷 斎，桜井 実，井沢 道，山川 毅，神谷賢二，西村 豊，加藤友義，平谷良樹，赤塚順一，広津卓夫：小児白血病患者の感染予防に対するsulbamethoxazole-trimethoprim合剤の効果について。臨床血液，24：26，1982。

5) van der Waij, Berghvis, J.M., Lekkerkerk, -van der Wees, J.E.C.: Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. J. Hygiene, 70: 605, 1972.

6) Wade, J.C., de Jongh, C.A., Newman, K.A., Crowley, J., Wiernik, P.H., & Schimpff, S.C.: Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs. Nalidixic acid. J. Infectious disease. 147: 624, 1983.

7) 小島勢二，殿内 力，三間屋純一，西川伸一，蘭田明広，福田文男：小児悪性腫瘍患児の寛解導入時における感染予防-TMP/SMX投与群とTMP/SMX+Polymyxin B(PL-B)投与群の比較-。日児誌，88：906，1984。

8) Guiot, H.F.L., van den Broek, P.J., van der Meer, J.W.M. & van Furth, R.: Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: A doubleblind, Placebo-controlled study. J. Infectious disease, 147: 615, 1983.

9) Wolff, L.J.: Use of prophylactic antibiotics. The Amer. J. Pediat. Hematology/Oncology, 6: 267, 1984.

10) 赤塚順一，栗山 達，田丸 操，有泉隆裕，広津卓夫，星 順隆，藤沢康司，金子 隆，吉野則子，黒沢恭子：Polymyxin Bを主とした抗生剤多剤併用投与による小児急性白血病患児の寛解導入時における感染予防対策。医学と薬学，6：781，1981。



## 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



### 1.はじめに

最近の小児白血病児の最大の死因は感染症である。その理由は、白血病細胞の侵襲による生体防御能の低下もさることながら、緩解導入のための抗癌剤の多剤併用による好中球減少状態の持続が、致死性感染症を惹起するためと考えられる。したがって、上記感染症の発症を未然に予防することが可能となれば、強力な緩解導入療法の施行も可能となり、難治性白血病の緩解導入率の向上、ひいては白血病児の生存期間の延長にも、大きく貢献することが期待される。

白血病児の緩解導入時の感染症は種々あるが、特に患者の正常細菌叢であるグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、さらに真菌類が特に重要な役割を演じていることが知られている(1),2)。最近、これらの微生物に感受性のある抗生剤や、抗真菌剤の併用による予防投与が、感染症のコントロールに有効なことが報告されてきた。

特に、腸内菌叢をコントロールするに当たって、これを全面的に抑制するのがよいか(total anti-microbial modulation TAM)、あるいは一部の細菌叢を保存して colonization resistance を利用する部分的抑制(selective antimicrobial modulation, SAM)が生体にとって有利かが、議論の焦点となっている(3)。

今回、小児白血病児の緩解導入時の感染予防対策として、TAM あるいは SAM のいずれが有利かを検討するため、共同研究の中間成績を報告する。

あわせて、これら予防的抗生剤の投与が、小児の生体機能に如何に影響するかについても検討した。