

12. 小児白血病治療における感染予防

—細菌および真菌感染症について—

赤塚順一*¹, 広津卓夫*¹, 星 順隆*¹,
金子 隆*¹, 藤沢康司*¹, 有泉隆祐*¹,
石戸谷尚子*¹, 内山浩志*¹,
桜井 実*², 神谷 齊*², 庵原俊昭*²,
植田 穰*³, 山本正生*³, 太田耕造*³,
月本一郎*⁴

I. 目 的

小児急性白血病の治療を目標とする方針としては、total cell kill の概念に基づき、強力な多剤併用化学療法を実施して、遺残白血病細胞を可及的減少させることが現在必須と考えられており、事実、それによって本症の治療成績の飛躍的な向上がみられる¹⁾。

この際、本療法の合併症として多発する感染症²⁾を予防することは、治療成績を一層向上させる第一条件である。

最近、①治療環境の清浄化、②厳重な清潔看護、③抗生物質による予防が、上記感染症の併発を減少させる報告がなされてきた。

しかし、この予防対策は一般に、高額な医療費と煩雑な手技を要するが、緩解導入の時のすべてで必要とは思われない。

さらに最近では、腸内細菌叢を全面的に抑制する total antimicrobial modulation (TAM) と一部の細菌叢を保存して colonization resistance を利用する選択的抑制 selective antimicrobial modulation (SAM) の予防法としての優劣に対する議論もある³⁾⁻⁵⁾。

今回、われわれは小児急性白血病児の緩解導入

時の予防方法の検討成績について報告する。

II. 研究対象および方法

1) 対 象

昭和57年1月より、各研究施設(慈恵医大小児科、三重大小児科、日本医大小児科、東邦大小児科)において、緩解導入あるいは強化療法の目的で入院した ALL 31例、ANLL 7例を対象とした。

対照群は、昭和51年より慈恵医大小児科に入院し、感染予防群と同様な治療的背景を有し、かつ個室で治療を行ったが、今回の感染予防対策を施行しなかった ALL 7例、ANLL 3例であった。

上述の両群患児は、いずれも緩解導入の事前には感染徴候の認めていないものである。

2) 感染予防方法

表1の1~6に示した消毒処置を行うことを条件とした。

感染予防の経口的抗生物質の使用プロトコールとしては、表1の7に示すプロトコールAをTAM、プロトコールBをSAMとして適用した。

III. 結 果

1) 対象患者の内訳

プロトコールA群(以下A群)は21例(ALL 12例、ANLL 9例)で、その平均年齢は7歳5カ月、男女比は、17:4であった。プロトコール

*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

*4 東邦大学医学部小児科学教室

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. 吸入 | |
| (1) Kanamycin | 20mg / 日 (5%糖液 10ml に溶解) |
| (2) Fungison | 1mg / 日 (同上) |
| 3. うがい | |
| (1) Fungison 溶液 (5%溶液500ml に 50mg を溶解) | |
| (2) ヒビテントローチ | |
| 4. 保清 (ヒビテッククリームを皮膚、耳、鼻腔、陰部に塗抹) | |
| 5. 食事: 電子レンジ (1,400 W) で30秒消毒 | |
| 6. 入室者の消毒 | |
| 7. Chemoprophylaxis | |
| (1) プロトコールA | |
| Polyixin B | 10万単位 / Kg / 日 |
| Fungison syr. | 200mg / 日 |
| Kanamycin syr. | 30mg / Kg / 日 |
| (2) プロトコールB | |
| ST合剤 (SMX40mg+TMP8mg) 0.1 tab / Kg / 日 | |
| Fungison syr. | 200mg / 日 |

B群 (以下B群) は19例で、すべて ALL であり、平均年齢7歳5カ月、男女比は12:8であった。

一方、対照群の内訳は ALL 7例、ANLL は3例の計10例で、その平均年齢は6歳5カ月、男女比は、8:2であった。

患児の病期は、A群で初発緩解導入12回、再発緩解導入14回、強化療法2回、B群は、それぞれ11回、9回、2回、一方、対照群のそれは、それぞれ5回、9回、1回であった (表2)。

2) プロトコール別感染日数

表2に示すように、A群21例に対し感染予防27クールを施行した。その総入院日数1,893日中、総感染日数は132日で、感染日数比率は6.9%であった。

一方、B群は19例に対し24クール施行したが、総入院日数1,549日に対し、総感染日数は58日で、感染日数比率は3.7%であった。

また対照群は、総入院日数1,223日中、総感染日数は336日であり、感染日数比率は27.4%であ

表2 プロトコール別感染予防群と対照群の感染日数比率の比較

| プロトコール | A | B | 対照群 | |
|--------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|
| 症例数 | 21 | 19 | 10 | |
| 年齢 (平均) | 1y-15y4m (7y5m) | 2y6m-16y2m (7y5m) | 2m-12y10m (6y5m) | |
| 男女比 | 17:4 | 12:8 | 8:2 | |
| 白血病病型 | ALL | 12 | 7 | |
| | ANLL | 9 | 3 | |
| 白血病の寛解 導入療法施行 時の病期 | 初発 | 12 | 5 (2)* | |
| | 再発 | 14 (1)* | 9 (4)* | |
| | 強化 | 2 | 1 | |
| 総入院日数 | 1893 | 1549 | 1223 | |
| 総感染日数 | 132 | 58 | 336 | |
| 感染日数比率 | 6.9% | 3.7% | 27.4% | |
| ALL | 初発例 | 17/484 3.5% | 21/1006 2.5% | 53/232 22.8% |
| | 再発例 | 53/524 10.1% | 37/478 7.7% | 189/760 24.8% |
| | 強化例 | 6/52 1.2% | 0/65 0% | — |
| | ANLL | 初発例 | 30/377 7.9% | — |
| | 再発例 | 26/408 6.4% | — | 53/132 40.1% |
| | 強化例 | 0/48 0% | — | 18/34 52.9% |

* 末期感染

った。

ALL 初発例では、入院日数と感染日数の比率は、A群 3.5%、B群 2.0%、対照群22.8%であり、再発例では、それぞれ 10.1%、7.7%、24.8%であった。

ANLL 初発群での感染日数比率は、A群 7.9%、対照群35.3%、再発例でのそれは6.4%、40.1%であった。

一方、強化例の感染日数比率は症例数が少ないため十分検討できないが、ALL、ANLLとも予防群と対照群では明らかな差がみられた。

3) 好中球減少程度と感染日数比率

表3に示すごとく、N>1,000の期間での感染日数比率は対照群 7.4%に対し、A群 1.0%、B群 1.0%であった。

999>N≥500の期間では、対照群40.0%、A群

表3 Neutropeniaの程度と感染日数比率

| Neutropeniaの程度 | 感染状況 | A | B | 対照群 |
|----------------|-----------|------|------|------|
| N>1,000 | 入院日数(日) | 565 | 895 | 668 |
| | 感染期間(日) | 6 | 8 | 50 |
| | 感染日数比率(%) | 1.0 | 0.8 | 7.4 |
| 999>N≥500 | 入院日数(日) | 343 | 221 | 174 |
| | 感染期間(日) | 2 | 11 | 40 |
| | 感染日数比率(%) | 0.5 | 4.9 | 40.0 |
| 499>N≥100 | 入院日数(日) | 392 | 243 | 173 |
| | 感染期間(日) | 24 | 13 | 76 |
| | 感染日数比率(%) | 6.1 | 5.3 | 45.0 |
| 100>N≥0 | 入院日数(日) | 621 | 200 | 248 |
| | 感染期間(日) | 100 | 26 | 168 |
| | 感染日数比率(%) | 16.1 | 13.0 | 67.7 |

0.5%, B群 4.9%であり, 499>N≥100の期間では, それぞれ45.0%, 6.1%, 5.3%であった。

100>N≥0では, 対照群67.7%, A群16.1%, B群13.1%であった。

4) 緩解導入方式と感染症併発率

感染予防下における各種緩解導入の方式と, 感染症併発との関係を表4に示した。

VAMP, VEMP, TCLSG-10, 11プロトコル等の prednisolone と vincristin を主剤としたプロトコルでは, A群41.7%, B群35.7%, 対照群80.0%であった。

ACEP, DCVP, COAP, THP+ADR, AraC+L-Asparaginase, AraC+ACR, AraC+VP 26等の cytosine arabinoside (AraC) や, daunomycin 系抗癌剤を含むプロトコルでは, A群66.6%, B群55.5%, 対照群92.3%であった。

BHAC を含むプロトコルによる緩解導入を, A群9例 (ANLL 7例, ALL 2例) に対し13ク

表4 緩解導入方式と感染症併発率

| 導入方式 | A | B | 対照群 |
|--------------|--------------|--------------|-------|
| PR+VCR | | | |
| PR+VCR+L-Asp | 5/12 | 5/14 | 4/5 |
| VAMP | 41.7% | 35.7% | 80.0% |
| VEMP | | | |
| ACEP | | | |
| DCVP | 10/15 | 5/9 | 12/13 |
| COAP | 66.6% | 55.5% | 92.3% |
| Ara C +L-Asp | | | |
| Ara C +VP26 | | | |
| BHAC | 7/13 | 1/1 | — |
| BHAC+ACR | 64.1% | | |
| BHAC+AMP | | | |
| Ara C 大量 | 2/3 66.7% | 2/3 66.7% | |
| Ara C 少量持続 | 0/1 | | |

ール, B群1例 (ALL) に対し1クール, AraC 大量療法をA群3例 (ALL 2例, ANLL 1例), B群で2例 (いずれも難治型 ALL) に対し3クール行ったが, それぞれ64.1%, 100%, 66.7%, 66.7%に感染症の併発をみとめた。

5) 感染予防プロトコル別の感染症併発率

A群では敗血症は感染予防26クール中12回 (46.1%), 肺炎, 肛門周囲炎をそれぞれ1回 (3.8%), その他原因不明の感染症を10回 (38.4%) にみとめ, 入院1回当たりの感染回数は0.9回であった。

B群では敗血症は23クール中8回 (34.7%), 肺炎2回 (8.6%), 原因不明の感染症を4回 (17.3%) にみとめ, 入院1回当たりの感染回数は0.6回であった。

一方, 対照群では, 敗血症, 肺炎がそれぞれ78.5%, 35.7%と高率にみられたが, 肛門周囲炎,

表5 感染予防プロトコル群, 対照群の
感染症の種類と頻度

| 感染症の種類 | 感染症発症回数 | | |
|--------------|------------------|-----------------|------------------|
| | A | B | 対照群 |
| 敗血症 | 12/26 (46.1%) | 8/23 (34.7%) | 11/14 (78.5%) |
| 肺炎 | | 2/23 (8.6%) | 5/14 (35.7%) |
| 肛門周囲炎 | 1/26 (3.8%) | 0 | 1/14 (7.1%) |
| 口腔内感染症 | 0 | 0 | 1/14 (7.1%) |
| 尿路感染症 | 0 | 0 | 1/14 (7.1%) |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 1/14 (7.1%) |
| その他 | 10/26 (38.4%) | 4/23 (17.3%) | 2/14 (14.2%) |
| 総感染回数/入院回数 | 24/26 | 14/23 | 22/14 |
| 入院1回当たりの感染回数 | 0.9 | 0.6 | 1.6 |

口腔内感染症, 尿路感染症, 中耳炎等も各1回みられ, 原因不明の感染症も14.2%みとめた。入院1回当たりの感染回数は1.6回であった(表5)。

6) プロトコル別にみた感染症起炎菌の状況
(表6)

対照群ではグラム陰性桿菌を4回, α -Streptococcus 1回を検出した。

一方, A群でもグラム陰性桿菌3回みとめ, 黄色ブドウ球菌3回, Candida2回を検出した。B群ではグラム陰性桿菌は証明されなかったが, α -streptococcus, Bacillus Species, Candida がそれぞれ1回ずつ検出された。

いずれの群でも, 同定不能起炎菌が高率にみとめられた。

これらの感染症はほとんどが一過性であったが, 感染による死亡率がA群では21例中1例(Candidaによる敗血症), B群でも19例中1例(不明菌による敗血症)をみとめた。

一方, 対照群では10例中6例に感染死をみとめた。

7) 感染予防プロトコルの副作用

A群では予防を中断しなければならないような副作用はみとめられなかった。B群は1例にFungisoneによる吐気を認め, 食思不振を2例にみとめた。

L-Asparaginaseを含むプロトコル群で一過性のPTの延長(A群2例, B群3例), 一過性のAPTTの延長(A群1例, B群2例)をみ

表6 感染予防プロトコル別感染症の起炎菌

| 起炎菌の種類 | 頻度 | | |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| | A | B | 対照群 |
| グラム陰性桿菌 | 3/24 (12.5%) | 0 | 4/22 (18.1%) |
| 黄色ブドウ球菌 | 3/24 (12.0%) | 0 | 0 |
| α -strepto | 0 | 1/14 (7.1%) | 1/22 (4.5%) |
| Bacillus species | 0 | 1/14 (7.1%) | 0 |
| カンジダ | 2/24 (8.3%) | 1/14 (7.1%) | 0 |
| 不明 | 16/24 (66.6%) | 11/14 (78.5%) | 17/22 (77.2%) |

とめた。

一方、L-Asparaginase を含まないプロトコールでも、一過性のPTの延長を、A群3例、B群1例にみとめた。

8) 感染予防と便性状および腸内細菌叢の定性的検討

便性ではA群では8例、B群では2例に軟便から下痢便をみとめた。

腸内細菌叢の変動では、A群では予防前にみられた好気性菌は投与開始後1～2週間で殆ど検出されなくなり、E. coliはこの状態が長期間つづくが、St. Fecalis や Klebsiella は3週間より増殖する傾向がみられ、Candida, Proteus, St. aureus も少数出現してきた。B群では殆ど菌の定性では変化なく、明らかな菌交代現象はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

以上の結果は、小児急性白血病児の緩解導入時の感染予防対策としてのA群およびB群ともに、historical control に比べ、明らかに予防効果があることを示唆する。

この事は、AraC や daunomycin, さらに BHAC や AraC の超大量療法時の強力な骨髄抑制時でも、感染日数比率は、対照群と比較して、好中球数 $999 \geq N > 500$, $499 > N \geq 100$, $100 > N$ の順に著明な低下が感染予防群でみられ、また入院1回当たりの感染日数も、対照1.6に対し、A群で0.9、B群で0.6と明らかな差がみとめられた。

緩解導入期にみられた感染症の多くは、敗血症や肺炎を含む上気道感染症で、起炎菌としてはE. coli, PS. aeruginosa, Klebsiella, Staphylococcus, Candida 等が多いことは衆知の事実²⁾であるが、今回の成績でも敗血症、上気道感染は高頻度にみられるのであるが、感染予防群では対照群に比し、特に呼吸器感染症の併発が比較的少なかったことは興味深い。この事は必ずしも厳重な無菌室を使用しなくとも、今回の感染予防(抗生物質の使用と環境の整備)により呼吸器感染症、一般的消毒処置および看護上の配慮により、皮膚

感染症や口腔内感染症の減少効果が得られることを示した点で、白血病患児のケアの上で重要な示唆と思われる。

腸管内減菌対策としてのA、B群間の比較は、今回、腸内細菌、特に嫌気性菌の動態を定量的に検討していないので、その意味づけはできない⁶⁾しかしいずれにしろ、A、B群ともに、対照群と比較すれば、予防効果はあると判断された。しかし、A、B群の予防効果の比較は、今回の成績では明らかにはし得なかった。

ただ、投与が簡単、比較的安価、腸内細菌の変動が少ない、しかも腸管内細菌叢の抑制が少ないと考えられるB群にも有意な感染予防効果があった点、さらに、薬剤が小児にとって服用しやすい点等を配慮すると、感染予防法としてのプロトコールBの実用性は高いと考えられる。

Ⅳ. 結 語

小児急性白血病児の緩解導入時の感染予防対策として、TAM (プロトコールA) と、SAM (プロトコールB) のいずれも、感染予防をしない historical control と比べ明らかな有効性がみとめられた。

しかし、今回の研究では、TAM と SAM 間の予防効果の優劣を判定する処までには至らなかった。

しかし、cost benefit, 服用の受容性からいって、SAM (プロトコールB) の実用性の高いことが評価された。

§ 文 献

- 1) 広津卓夫：小児白血病の治療と成績—昭和43年から昭和58年9月(1968～1983)までに教室で経験した小児急性白血病の治療について—。小児内科，16：224, 1984。
- 2) 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。日誌，83：1700, 1979。
- 3) 赤坂順一，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。

4) 井上正和, 若井祥二郎, 神谷 齊, 西村 豊, 加藤友義, 平谷良樹, 赤坂順一, 広津卓夫: 小児白血病患者の感染予防に対する sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の効果について. 臨床血液, **24**: 26, 1982.

5) 月本一郎, 小原 明, 土田昌宏, 沢 文博, 埜嘉之, 中山健太郎: 小児急性白血病強化療法時の感染

予防に対する TMP-SMX, Polymyxin B, Nystatin 併用療法の効果について. 小児科診療, **46**: 1384, 1983.

6) 巽 典之, 植田高彰, 正岡 徹, 任 太性: 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 内服による腸内減菌. Biomedical J., **2**: 203, 1978.



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. 目的

小児急性白血病の治癒を目標とする方針としては、total cell kill の概念に基づき、強力な多剤併用化学療法を実施して、遺残白血病細胞を可及的減少させることが現在必須と考えられており、事実、それによって本症の治療成績の飛躍的な向上がみられる 1)。

この際、本療法の合併症として多発する感染症 2) を予防することは、治療成績を一層向上させる第一条件である。

最近、治療環境の清浄化、厳重な清潔看護、抗生物質による予防が、上記感染症の併発を減少させる報告がなされてきた。

しかし、この予防対策は一般に、高額な医療費と煩雑な手技を要するが、緩解導入の時のすべてで必要とは思われない。

さらに最近、腸内細菌叢を全面的に抑制する total antimicrobial modulation(TAM)と一部の細菌叢を保存して colonization resistance を利用する選択的抑制 selective antimicrobial modulation(SAM)の予防法としての優劣に対する議論もある 3) ~ 5)。

今回、われわれは小児急性白血病児の緩解導入時の予防方法の検討成績について報告する。