

血液疾患に合併した感染症に対する T-1220 の使用経験

武尾 宏・大島年照・天木一太

日本大学医学部第一内科

急性白血病や再生不良性貧血などでは、治療経過中に感染症の併発が頻繁にみられる。最近の血小板輸注の進歩により、出血死が減少傾向にあるのに比べて、感染症による死亡は年々増加しており、死因の 70% 以上を占めている。しかも起炎菌の種類も変化してきており、私たちの教室での最近 4 年間の総計では、造血器腫瘍に合併した感染症の起炎菌は 70% がグラム陰性桿菌であり、その半数以上は緑膿菌が占めている。

今回、急性白血病および再生不良性貧血に合併した感染症に対して T-1220 の投与を行なったので、その結果を報告する。

I. 研究方法

対象：症例は急性骨髄性白血病 3 例、赤白血病 3 例、慢性骨髄性白血病の急性転化 2 例、再生不良性貧血 2 例の計 10 例である。これらの症例の治療経過中に出現した感染症の種類は敗血症 6 例、肺炎 2 例、急性化膿性歯髄炎 1 例、虫垂炎 1 例であった。

菌の検索方法：38°C 以上の発熱がみられた場合、抗生

物質を投与する前に静脈血(または動脈血)、喀痰、咽頭擦過物および中間尿の培養を行ない、さらに膿瘍を形成している例では膿を培養した。また同時に胸部レントゲン撮影も行なった。同一菌種が多量に、あるいは 2 回以上検出されれば、これを起炎菌と判定し、2 種類の菌種が同時に検出されたときにもこれらを起炎菌とした。

治療方法：T-1220 は単独投与ないし他剤との併用投与で、1 日 3~12 g が静脈内に点滴投与された。1 日の投与回数は 8 時間ごとに 3 回で、1 回の投与時間は 1~2 時間であった。併用薬剤は Gentamicin (GM) 120~160 mg/日、Dibekacin (DKB) 150 mg/日、Kanamycin (KM) 1 g/日、Lincomycin (LCM) 9 g/日および Clindamycin (CLDM) 1,200 mg/日のいずれかであった。

効果判定：T-1220 投与後、7 日以内に解熱し、自他覚所見が改善したものを著効とし、14 日以内に解熱し、自他覚所見が改善したものを有効、それ以外のものを無効とした。また、投与期間が短く、効果判定が出来ないものは不明とした。

Table 1 Clinical effects of T-1220

Case	Age	Sex	Underlying disease	Infection	Isolated organism	Dosage			Clinical effect	Side effect	Combined drugs (/day)
						Daily dose (g×time)	Route	Duration (days)			
1. Y. H.	37	M	Acute crisis of CGL	Sepsis	<i>Staph. epidermidis</i>	2 × 3 4 × 3	d. i. d. i.	4 16	Good	—	GM 120 mg
2. T. M.	22	F	Erythro-leukemia	Appendicitis		3 × 3	d. i.	9	Poor	—	DKB 150 mg KM 1 g LCM 9 g
3. T. M.	22	F	Erythro-leukemia	Pneumonia		2 × 3	d. i.	20	Excellent	—	GM 120 mg
4. K. K.	27	F	Acute crisis of CGL	Pneumonia	<i>Serratia</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	3 × 3	d. i.	12	Excellent	—	GM 120 mg
5. T. A.	41	F	Erythro-leukemia	Sepsis	<i>Staph. epidermidis</i>	3 × 3	d. i.	7	Poor	—	GM 160 mg
6. Y. K.	28	M	AML	Otitis purulenta acuta		3 × 3	d. i.	8	Good	—	GM 120 mg CLDM 1,200 mg
7. Y. N.	23	F	Aplastic anemia	Sepsis	<i>E. coli</i>	1 × 3	d. i.	2	Unknown	—	GM 120 mg
8. T. M.	24	F	Aplastic anemia	Sepsis	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	3 × 3	d. i.	5	Poor	—	—
9. T. F.	50	F	AML	Sepsis		2 × 3	d. i.	12	Excellent	+*	—
10. K. O.	15	F	AML	Sepsis		2 × 3	d. i.	8	Excellent	—	—

* GOT, GPT, ALP ↑

Fig. 1 Case 3. T. M. 22 y. F. Pneumonia (Erythroleukemia)

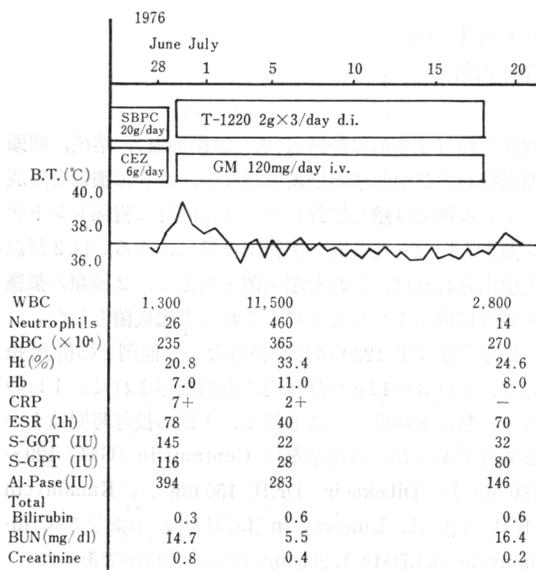
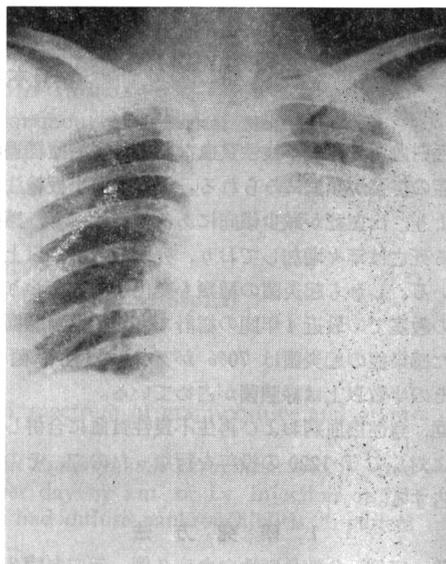
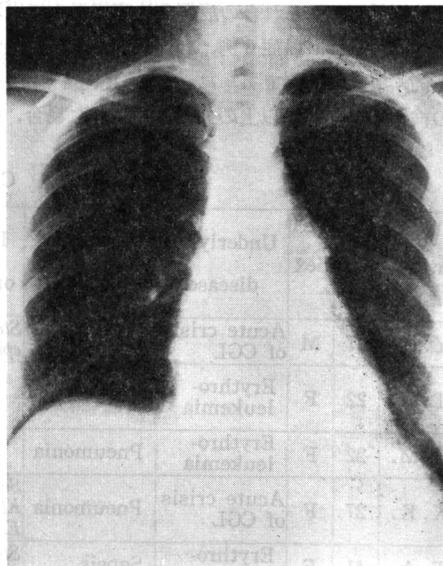


Fig. 2 Case 3. Chest X-ray films before and after T-1220 treatment



Before



On 17th day

II. 成 績

1) 治療効果 (Table 1)

敗血症6例のうち、起炎菌を同定し得たものは4例であり、その種類は *Staph. epidermidis* 2例、*E. coli* 1例および *Klebsiella* と *Pseudomonas aeruginosa* の重複感染症1例であった。これらのうち著効は2例、有効は1例であり、また肺炎の2例は著効を示し、虫垂炎には無効、急性化膿性歯髄炎には有効であった。

末梢血の白血球数をみると (Table 2), 500~12,600/ μ l であったが、好中球数は全例が正常値以下であり、しかも10例中9例は500/ μ l 以下という高度の好中球減少が認められた。

2) 症 例

著効例の代表に症例3を示す (Fig. 1)。症例は22歳の女性で、基礎疾患は赤白血病である。1976年3月22日、全身倦怠感を主訴に入院した。入院時より好中球数は500/ μ l 以下に減少しており、37°C 台の微熱がみられた。抗白血病剤として Daunorubicin, Cytosine arabinoside および Prednisolone の3者による緩解導入療法 (DCP 療法) が開始され、白血病細胞は減少しはじめたが、同時に正常血球の抑制も強く、好中球数は高度に減少して、500/ μ l 以下の期間が続いた。この期間に一致して38°C の発熱が出現し、起炎菌の検索を試みたが、菌は検出できなかった。敗血症の疑いで5月31日より SBPC 20g/日、CEZ 6g/日を投与し、一時的に解熱傾

向がみられたが、投与中に再度38°C の発熱があり、この時の胸部レ線写真では Fig. 2 に示したように、肺炎に胸膜炎が合併した所見が認められた。6月29日より T-1220 6g/日および Gentamicin 120mg/日に変更したところ、投与開始後5日目に解熱がみられ、7月15日投与17日目レ線写真では陰影は消失した。

Table 2 Laboratory findings before and after T-1220 administration

Case	Age	Sex	Underlying disease	WBC/ μ l (Neut.)		RBC $\times 10^4$	Platelet $\times 10^3$		S-GOT IU		S-GPT IU		ALP IU		BUN mg/dl		
				Before	After		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before
1. Y. H.	37	M	Acute crisis of CGL	500 (90)	1,200 (192)	245	425	1.4	1.4	35	13	64	29	447	872	12.2	14.4
2. T. M.	22	F	Erythroleukemia	12,600 (0)	2,400 (0)	470	345	2.2	1.0	81	58	71	56	704	351	6.6	5.4
3. T. M.	22	F	Erythroleukemia	1,300 (26)	2,800 (14)	235	270	0.6	3.0	145	32	116	80	394	146	14.7	16.4
4. K. K.	27	F	Acute crisis of CGL	4,800 (192)	12,400 (2,356)	399	330	1.0	3.0	5.9	19.3	3.0	5.9	199	281	11.1	11.2
5. T. A.	41	F	Erythroleukemia	2,000 (1,420)	2,000 (1,500)	298	374	0.4	0.4	36	23	71	13	201	101	15.7	14.6
6. Y. K.	28	M	AML	2,900 (29)	1,000 (200)	278	432	0.2	0.4	20	7.5	132	9.7	98	105	22.5	19.1
7. Y. N.	23	F	Aplastic anemia	300 (246)	700 (560)	334	335	2.6	1.3	7.8	7.8	17.6	6.0	78		52.3	83.7
8. T. M.	24	F	Aplastic anemia	2,000 (120)	1,400 (98)	180	210	3.7	2.3	22.5	16.8	30.0	13.8	195	168	9.0	9.4
9. T. F.	50	F	AML	4,700 (420)	3,400 (390)	220	233	1.0	3.0	35.9	61.2	22.7	90.6	124	206	8.6	11.8
10. K. O.	15	F	AML	1,400 (112)	1,700 (340)	298	320	8.2	10.0	11.1	19.2	6.0	33.0	176	185	15.0	14.8

3) 副作用

T-1220 投与による副作用の有無をみるために、同剤の投与前後の血液学的検査、肝機能および腎機能検査などを行なった (Table 2)。

対象症例は、全例がすでに造血器異常を呈しており、さらに T-1220 投与時にも、同時に基礎疾患に対する治療が行なわれているために、赤血球数、白血球数および血小板数などの変動が T-1220 によるものか否かは明確ではなかった。クームス試験などにより溶血反応はみられなかった。肝機能検査では、症例 1 で投与中 ALP が 447 から 872 IU (正常値 190 IU) と上昇したが、発病時より肝障害があり、ALP は高値で変動しており、投与後も同様の変動を示していたため、T-1220 による影響とは考えにくかった。症例 9 もまた、投与前より肝障害があったが、T-1220 投与後 GOT, GPT および ALP が一過性に上昇したことにより、同剤の影響があったことは否定できない。腎機能ではとくに副作用と思われるものはなかった。

III. 総括ならびに考案

血液疾患のなかでも、とくに造血器腫瘍は基礎疾患そのものによって、すでに好中球減少や免疫不全状態にあり、それらが治療によってさらに増強される。

感染症がいったん出現すると、それは重症感染症を意味する。私たちは、感染予防の立場からバイオクリーンシステムによる無菌環境作りに努力している。これらの装置による治療効果は一応認められるが、まだ充分に判定し得るところまでにはいたっていない。従って、造血器腫瘍疾患の経過中に原因不明の発熱があれば、まず感染症を考え、菌検査終了後、ただちに有効と思われる抗生物質を投与することにしている。

今回は 10 例の血液疾患に T-1220 を投与し、著効ないし有効であったものは、敗血症で 3/6 例、肺炎では 2/2 例および急性化膿性髄膜炎の 1/1 例であった。これらの症例は、T-1220 投与前に、すでに他の抗生物質が投与されて無効であったものが多く、難治性感染症であったが、T-1220 は 10 例中 6 例に著効ないし有効であった。T-1220 の副作用としては、とくに著明なものは認められなかったが、同剤によるとされる一過性の肝障害が 1 例にみられた。

文 献

- 1) BODEY, G. P.; M. BUCKLEY, Y. S. SATHE and E. J. FREIREICH: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328~340, 1966
- 2) 石川宗高, 堀内 篤: 白血病における肺感染症。臨床血液 15: 375~383, 1974
- 3) LEVINE, A. S.; R. G. GRAW and R. C. YOUNG: Management of infections in patients with leukemia and lymphoma: Current concepts and experimental approaches. *Semin. Hematol.* 9: 141~179, 1972
- 4) 天木一太, 武尾 宏: 癌の化学療法と Bioclean システム。日本臨床 33: 1911~1917, 1975

CLINICAL STUDIES OF T-1220 IN THE INFECTION
COMPLICATED WITH HEMATOLOGICAL DISORDERS

HIROSHI TAKEO, TOSHITERU OHSHIMA and ICHITA AMAKI

1st Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

T-1220 was administered clinically to 10 cases of infection complicated with hematological disorders. Daily dose of T-1220 was 3 to 12 g and it was administered intravenously at 3 times a day. The results were obtained as follows: excellent in 4 cases, good in 2 cases.

In only one case, transient liver damage was found during administration.