

急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法 ——Ticarcillin を中心として——

加藤幸男・大野竜三・江崎幸治・山田一正
名古屋大学第一内科

急性白血病においては、その病態ならびに強力な抗白血血病剤による治療のために、末梢血正常白血球数は極度に減少し、併発する感染症は、早期かつ強力に治療しなければ、急激に進行し、不幸な結果を招くことが少なくない。それ故に、その治療は、起炎菌同定のための各種の培養施行後、その結果を待つことなく、bacteriocidalな抗生物質を早期かつ可及的に大量投与する必要があると考えられる。

われわれは、これまで各種抗生物質の大量併用療法により、急性白血病患者の感染症の治療を試みてきたが¹⁾、今回新たに開発された penicillin 系抗生物質である Ticarcillin (TIPC)²⁾ を他の抗生物質と併用投与し、その治療を試みたので報告する。

1. 対象症例ならびに抗生物質投与法

昭和51年12月から昭和52年5月までの期間に名古屋大学第一内科に入院した急性白血病患者5症例(急性骨髄性白血病3例、急性単球性白血病1例、急性リンパ性白血病1例)の治療経過中に発症した感染症8例に対し、

Ticarcillin を中心とする抗生物質併用投与を試みた。

Ticarcillin は、1回量3~4gを6時間毎(1日量12~16g)に1時間かけて点滴静注した。併用薬剤として、Dibekacin (DKB), ないし Gentamicin (GM) を使用し、1回量それぞれ100 mg, 80 mg を、併発した著明な血小板減少状態のため、筋注を回避し8~12時間毎に1時間で点滴静注した。

輸血などの誘因がなく発生した38°C以上の発熱に対し、血液、喀痰または咽頭擦過物、尿の細菌、真菌培養を行ない、直ちに抗生物質併用投与を開始した。

感染症は、敗血症1例、敗血症の疑われた肺炎1例、感染部位不詳(敗血症疑)6例であった。

効果判定は、抗生物質投与後に感染症症状が消退し、体温も平熱となり、これが抗生物質投与中止後まで持続したものを有効とした。

2. 治療成績ならびに考按

Ticarcillin を中心とした抗生物質併用投与は8例中3例に感染症症状の消退をもたらしたが、5例において

Table 1 Results of ticarcillin (TIPC) therapy

Case No.	Age, Sex	Infections	Underlying disease	Pre-therapy	Drug	Therapy Daily dose	Duration (days)	Organisms isolated (Materials)	Clinical effect	Side effect
1	47 F	Septicemia(?)	AMoL	—	TIPC DKB	12g 200 mg	2	<i>Kleb. pneumoniae</i> (Sputum)	Poor	—
2	25 M	Septicemia(?)	ALL	—	TIPC DKB	12g 200 mg	3	<i>Staph. epidermidis</i> (Sputum)	Poor	—
3	26 M	Septicemia(?) Pneumonia	ALL	CET 12g/d. GM 240mg/d.	TIPC DKB	16g 300 mg	3		Poor	—
4	47 M	Septicemia	AML	—	TIPC DKB	12g 200 mg	2	<i>E. coli</i> (Blood)	Poor	—
5	44 M	Septicemia(?)	AML	—	TIPC GM	16g 160 mg	12		Good	—
6	40 M	Septicemia(?)	AML	—	TIPC DKB	16g 200 mg	19		Good	+
7	40 M	Septicemia(?)	AML	—	TIPC DKB	16g 200 mg	3	<i>E. coli</i> (Sputum)	Poor	+
8	40 M	Septicemia(?)	AML	—	TIPC DKB	16g 200 mg	3		Good	+

note: Case No. 2 and 3 are the same patient.

Case No. 6, 7 and 8 are the same patient.

は無効であった (Table 1)。有効例 3 例 (Case No. 5, 6, 8) とも血液, 喀痰または咽頭擦過物, 尿から起炎菌は分離されなかった。しかしながら, いずれも悪寒を伴った高熱が突然出現し, Case No. 5 では血圧低下がみられ, また Case No. 6, 8 は同一患者で, 発症時末梢血好中球は, $176/\text{mm}^3$, $400/\text{mm}^3$ と著しく減少しており, 敗血症を疑った例である。無効例 5 例中, Case No. 3 は, 肺炎ならびに敗血症性ショック例で, 当初 Cephalothin 12g/日+GM 240mg/日 で治療したが無効のため, Ticarcillin 16g/日+DKB 300mg/日 を投与したが効果なく, 再び他剤に変更したが翌日に死亡した。Case No. 4 は, *E. coli* による敗血症で, Ticarcillin 12g/日+DKB 200mg/日 にて治療を開始したが, 血液培養が

ら検出された *E. coli* に対する Ticarcillin の MIC は $800\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, かつ臨床的な改善もみられなかったため, Cefazolin (CEZ) 12g/日+GM 160mg/日 に変更し解熱をみた。

Ticarcillin は, グラム陰性桿菌を中心に広い抗菌スペクトルを有し, とくに緑膿菌については, Carbenicillin (CBPC) や Sulbenicillin (SBPC) に比し, MIC が低いといわれている³⁾。われわれは, 今回緑膿菌による感染症を経験しなかったが, それが強く疑われる症例では, ぜひ使用してみたい薬剤と思われる。

Table 2 および 3 に Ticarcillin 投与前後における臨床検査成績を示したが本剤によると思われる重篤な副作用はみとめられなかった。Case No. 2, 5 における GPT,

Table 2 Laboratory findings (1)

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosin. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Blast. (%)	Pt. ($\times 10^4$)
1	Before	320	9.1	26	1,200	0	0	18	76	6	0	5.4
	After	231	6.5	18	800	0	0	0	100	0	0	1.8
2	Before	232	7.0	20	1,300	0	0	42	58	0	0	9.2
	After	359	10.5	31	800	8	0	30	62	0	0	6.5
3	Before	412	12.8	37	1,000	0	0	4	96	0	0	0.8
	After	330	10.6	29	700	0	0	0	100	0	0	0.7
4	Before	208	6.2	18	1,500	0	0	16	76	0	8	4.4
	After	315	10.2	29	1,800	0	0	10	90	0	0	1.2
5	Before	241	8.0	14	294,000	0	0	12	5	5	78	3.6
	During	371	10.1	31	3,300	0	0	24	27	15	34	3.7
6	Before	206	6.3	18	1,100	0	0	16	72	8	4	0.5
	After	256	7.9	22	700	—	—	—	—	—	—	1.8
7	Before	365	10.8	33	1,200	0	0	28	56	0	14	2.2
	After	252	7.4	23	5,000	4	0	44	36	12	4	1.5
8	Before	114	3.2	10	1,600	0	0	25	35	10	30	1.1
	After	432	13.0	39	1,700	4	0	40	32	8	16	5.0

Table 3 Laboratory findings (2)

Case No.		GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A)	T-bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	Before	15	14	7.4	0.7	15.6	—	142	4.1	102
	After	14	13	6.4	0.5	17.8	0.8	142	4.8	101
2	Before	23	30	8.9	0.5	14.3	0.7	—	—	—
	After	37	109	13.0	0.5	10.1	0.6	139	3.7	104
3	Before	52	57	8.9	1.4	26.4	1.0	136	3.9	98
	After	98	80	4.6	1.8	38.7	3.3	121	3.3	—
4	Before	29	93	6.4	0.5	13.3	—	137	4.2	—
	After	38	74	9.2	0.8	9.9	0.6	134	4.3	98
5	Before	37	29	7.7	1.1	21.1	0.7	138	5.1	97
	During	39	43	5.6	0.4	31.3	1.0	137	5.1	107
6	Before	21	22	6.4	0.8	15.2	0.9	142	4.8	108
	After	18	27	14.2	0.6	11.7	0.7	136	4.8	—
7	Before	5	23	16.1	0.5	12.7	—	140	4.4	101
	After	22	39	21.5	1.0	11.9	—	136	4.5	—
8	Before	18	21	4.9	0.3	17.8	0.7	136	4.8	—
	After	32	54	19.7	0.3	11.6	0.6	140	5.0	98

Al-P の変動は, Daunomycin, 6-Mercaptopurine などの抗白血病剤を併用しており, それらによるところが大きいと思われ, その後, 抗白血病剤投与中止により正常化している。Case No. 3 の GOT, GPT, BUN, クレアチニンの上昇は, 敗血症性ショックによるものと思われ, 患者は抗生物質投与に反応することなく死亡した。Case No. 5 の BUN の上昇は消化管出血によるもので消化管出血がおさまった後, BUN は正常化した。Case No. 6, 7, 8 は同一患者で, 非定型な急性白血病で, pancytopenia が著しく, Ticarcillin 投与前に大量の輸血がなされているものの, Ticarcillin 投与後に常に GPT の軽度上昇や Al-P の軽～中等度上昇がみられており, Ticarcillin 投与に関連したものと考えられる。この患者は, その後も高熱のため, SBPC, CBPC, CEZ, CET などの抗生物質が使用されているが, その投与時にも GPT, Al-P は同程度の上昇を示している。したがって, 本患者の肝組織は, 各種薬剤に対する sensitivity が高いと考えられるものの, 薬剤中止後は正常域に復することから, 薬剤が関与していることは間違いないものと思われる。なお, 本患者では, GPT, Al-P の異常だけで, 自覚症状は全くなかった。皮膚発疹は 1 例も認めなかった。

ま と め

急性白血病患者に発生した感染症 8 例に Ticarcillin

12~16 g/日を, DKB ないしは GM と併用投与し, 3 例に有効, 5 例に無効であった。有効例中 2 例は末梢血好中球数は $500/\text{cmm}^3$ 以下であり, Ticarcillin は, このような好中球減少状態にある患者の感染症にも有効であることが判明した。本剤による副作用としては, 1 症例において, 3 回の投与の度毎に, GPT, Al-P の軽度上昇が認められた。

文 献

- 1) 大野竜三, 植谷忠昭, 今井邦之, 鯉江捷夫, 神谷忠, 西脇 洋, 石黒順造, 江崎幸治, 上田龍三, 吉川治哉, 永田紘一郎, 山田一正: 急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質大量併用療法。臨床血液 12: 1141~1145, 1973
- 2) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. -1970: 396~401, 1971
- 3) NEU, H. C. & G. J. GARVEY: Comparative *in vitro* activity and clinical pharmacology of ticarcillin and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemother. 8: 457~462, 1975

TICARCILLIN TREATMENT OF INFECTIONS OCCURRED IN ACUTE LEUKEMIA

YUKIO KATO, RYUZO OHNO, KOHJI EZAKI and KAZUMASA YAMADA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

Eight infectious episodes in the patients with acute leukemia were treated with ticarcillin (12~16g/day) combined with dibekacin or gentamicin. Three cases responded to the combination antibiotics therapy, while 5 failed. Mild elevation of serum GPT and alkaline phosphatase was noted after all 3 administrations in one patient.