

白血病患者の感染症に対する Ticarcillin の使用経験

沢田博義・田嶋政郎・内田三千彦

笹田昌孝・中村 徹・内野治人

京都大学第一内科

Ticarcillin は英国 Beecham 研究所で開発された半合成 penicillin 剤で, Carbenicillin (CBPC) と類似した構造を有する。本剤の抗菌 spectrum は CBPC と同じく広域であり, かつ緑膿菌, 変形菌等に対する抗菌力は CBPC に比しすぐれていると言われる¹⁾。作用は他の penicillin 剤と同様, 殺菌的であり, 投与時の血中濃度も CBPC に比し高く維持されると報告されており²⁾, 以上の点から Ticarcillin は緑膿菌, 変形菌, 大腸菌等の感染に対し, CBPC に比し, よりすぐれた治療剤となり得ることが期待される。白血病などの血液癌患者の治療の過程で弱毒性グラム陰性菌による感染症の合併が多くみられ, その制圧が患者の生存期間の延長に重要であることは周知の事柄である³⁾。今回, われわれは本剤を8例の白血病患者における感染症合併例に使用する機会を持ったので報告する。

I 投与患者, 投与方法

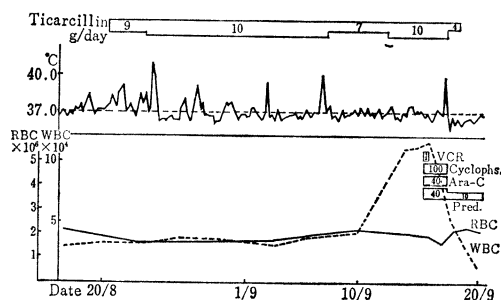
京大第一内科に昭和51年4月から52年7月までに入院した8例の白血病患者(慢性骨髄性白血病の急性転化6例, 急性骨髄性白血病1例, 急性単球性白血病1例)に感染症を合併した時点で本剤を4~13g/日, 点滴静注で1日1~4回分割投与した。Table 1に示すように患者の男女比は1:3, 年齢は26~72才である。これらの患者は輸血などの誘因なく, 38°C以上の発熱が持続した際, 感染を合併したとし, 一般生化学検査, 胸部X線, 血液, 喀痰, 尿等の細菌学的検査を施行し, 本剤の投与を行なった。各症例の感染巣は, Table 1に示すように, 肺炎6例, 腎盂炎1例(No. 3), 不明1例(No. 4)で起炎菌は緑膿菌4例, 緑膿菌とクレブシエラ等の混合感染3例である。通常本剤の投与は3または4gを200mlの生食液に溶解し, 2~3時間程度の時間をかけ点滴静注し, これを1日3回ないし4回くり返す方法を標準としたが, 500mlの点滴用製剤に溶解し4時間程度の時間で点滴静注を行なう方法も1部患者で併用した。

II 臨床成績

症例1: T. I., 37才, 女, 慢性骨髄性白血病(CML)の急性転化(Blastic crisis)例(Fig. 1)

本例はCMLのため摘脾をおこない, その後, 気管支肺炎, 褥瘡を合併した症例で, 喀痰中から, *Klebsiella*, *Enterobacter*, また褥瘡中から *Pseudomonas* が検出された。Ticarcillin 4~10g/日の投与で発熱, 咳嗽, 呼吸困難はすみやかに消退し, また胸部X線像も改善をみとめた。いっぽう, 褥瘡は難治性で Ticarcillin の投与の続行にもかかわらず完治せず, その局所的投与法の工夫が痛感された。なお, 本例の発熱には CET, CEZ, LCM 等は無効であった。

Fig. 1 Patient T. I., 37, F, CML (Blastic crisis)



症例2: K. W., 48才, 女, CMLのBlastic crisis (Fig. 2)

本例は, その経過中に, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 両側全肺野に雲状陰影を認め, 気管支肺炎の合併と診断された症例で, 当初 KM, Minocycline, INAH 等を投与し, また Ticarcillin 12g/日の投与を追加したが, 臨床症状の改善なく胸部X線像でも陰影の増加拡大が認められたので, Ticarcillin 無効例と判定し, 投与を中止した。本例は喀痰中から *Klebsiella*, *Pseudomonas* が検出され, 両者の混合感染と考えられる。なお, 検出菌はいずれも CBPC に対し感受性を有していなかった。

症例3: I. S., 28才, 女, CMLのBlastic crisis

本例は発病後約3年で急性転化を生じ, 本院に入院した症例で, 昭和51年6月から急速に末梢白血球数の増加をきたし, VEMP療法を行っていたが, 8月に入ると38~39°C前後の発熱持続し, 尿中に *Pseudomonas* (10^6 コ/ml) を見出し, Ticarcillin 12g/日の投与を開始

Table 1 Clinical effect of ticarcillin treatment

No.	Patient	Age & Sex	Disease	Causative organism (Specimen)	Dose of ticarcillin (g) × times × days (g)	Effect	Side effects
1	T. I.	37 F	CML→Blastic crisis	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Decubitus, Sputum) 2. <i>Enterobacter</i> (Sputum) 3. <i>Klebsiella</i> (Sputum)	1. (1*+3**) × 1 × 2 → 8 2. (1+3) × 1 } × 29 → 290 (3) × 2 }	E	(-)
2	K. W.	48 F	CML→Blastic crisis	1. <i>Klebsiella</i> (Sputum) 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Sputum)	(1+3) × 3 × 4 → 48	NE	Phlebitis (Vascular pain)
3	I. S.	28 F	CML→Blastic crisis	1. <i>Pseudomonas</i> (Urine)	(4) × 3 × 3 → 36	NEV	(-)
4	F. S.	60 F	CML→Blastic crisis	?	(4) × 1 } × 2 (3) × 2 }	NEV	Exanthema ?
5	Y. S.	26 F	CML→Blastic crisis	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Sputum)	1. (4) × 3 × 10 → 120 2. (4) × 1 } × 5 (3) × 3 }	E	(-)
6	H. S.	49 M	AMOL	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Sputum)	1. (4) × 1 } × 4 (3) × 2 }	E	(-)
7	R. T.	72 M	AML	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella</i> 2. <i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Neisseria</i> (Sputum)	(3) × 4 × 5 → 60 (3) × 4 × 12.5 → 150	E	(-)
8	G. N.	33 F	CML→Blastic crisis	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Sputum)	1. (3) × 4 × 8 → 96 2. (4) × 1 } × 3 (3) × 3 }	E NEV	(-) (-)

E : effective

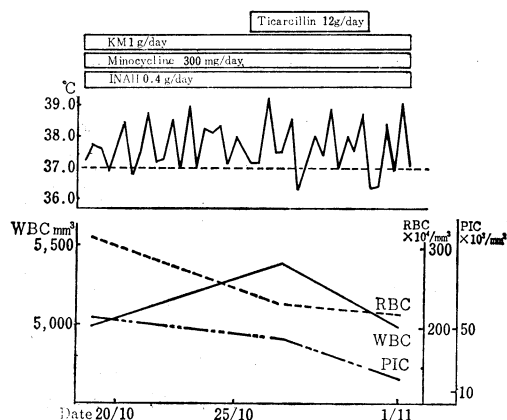
NE : not effective

NEV : not evaluable

* 1g : one shot I. V.

** 3 & 4g : D. I.

Fig. 2 Patient K. W., 48, F, CML(Blastic crisis)



が、3日後に腫瘍死したので本剤の感染に対する効果判定は不能であった。なお、本例の発熱には SBPC, Gentamicin, CBPC, Polymyxin B 等は無効であった。

症例 4 : F. S., 60才, 女, CML の Blastic crisis

本例はその経過中高熱をきたし感染症の合併が疑われたが、種々の検索でも感染臓器が明確でなく、また細菌も検出できなかった症例で、本剤投与と時期を一致し、2日目に全身に痒疹を伴う蕁麻疹様発疹を生じ、副作用と考え投与を中止した。中止と同時に抗ヒスタミン剤の投与によって消退した。なお本患者の Ticarcillin 皮内反応は陰性であった。

症例 5 : Y. S., 26才, 女, CML の Blastic crisis (Fig. 3)

本例は、経過中に胸部 X 線像で雲状陰影をみとめ、喀痰中に *Pseudomonas* を検出した症例で、気管支肺炎と診断。Ticarcillin の投与を行なったところ、発熱、呼吸困難等の消退と胸部 X 線像の著明な改善をみとめた。

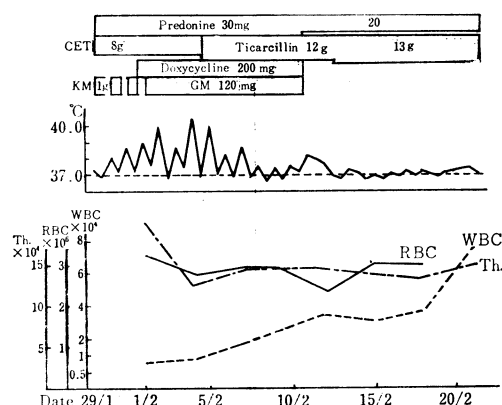
症例 6 : H. S., 49才, 男, AMOL

本例は単球性白血病の患者に気管支肺炎を合併した例で、Ticarcillin 12g/日の投与が有効であった。なお、本症例には CET, TOB, CEZ は無効であった。

症例 7 : R. T., 72才, 男, AML (Fig. 4)

本例はいわゆる非白血性白血病例に気管支肺炎が合併

Fig. 3 Patient Y.S., 26, F, CML (Blastic crisis)

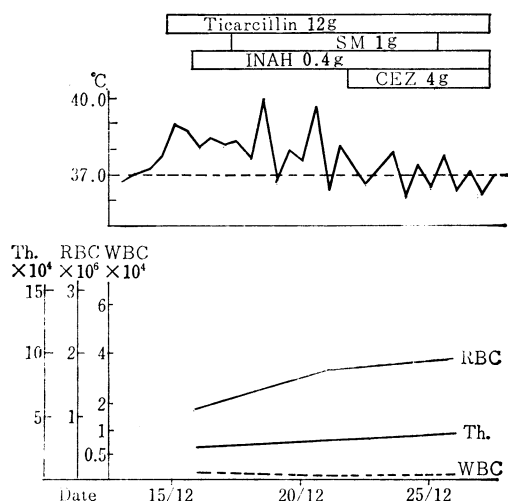


した症例で、喀痰中から *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria* 等が検出され、これらの混合感染による気管支肺炎と考えられた。そのうち、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Neisseria* 等は CBPC に対し感受性を有したが、*Klebsiella* は CEZ にだけ感受性が認められた。したがって、本患者には最初 Ticarcillin 12g/日を投与し、後に CEZ 4g/日を併用することにより気管支肺炎を治癒させることができた。なお、本患者は肺結核の既往があるため、SM, INAH の併用を同時に施行した。しかし頻回の喀痰培養でも結核菌は常に陰性であった。

症例 8: G. N., 33 才, 女, CML の Blastic crisis (Fig. 5)

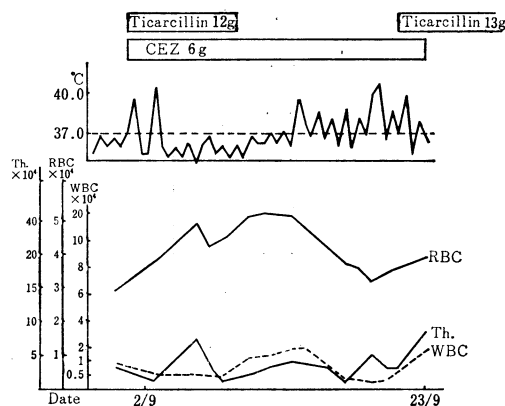
本例はその末期に *Pseudomonas* によると思われる気管支肺炎を合併し、Ticarcillin 12g/日, CEZ 6g/日併用

Fig. 4 Patient R.T., 72, M, AML



により気管支肺炎は軽快したが、再び一般状態悪化し死亡した症例で、本剤は最初の気管支肺炎には有効、死亡直前の投与は投与期間が短く、また白血病死のため効果判定不能と判定した。

Fig. 5 Patient G.N., 33, F, CML (Blastic crisis)



これら 8 例の投与例中、1 例 (No. 4) に exanthema を 2 日目に認め、投与を中止し、また 1 例 (No. 2) は静脈炎を認めたが、投与の続行には支障を認めなかった。

なお、Table 2 に示すとおり症例 6 で GOT の上昇、症例 8 で Al-P の上昇を認める以外、投与前後の肝機能、BUN などには異常を認めた例はなかった。

症例 6 は投与前から肝腫大を認め、2 カ月後腫瘍死した患者の剖検で、肝に白血病細胞の浸潤を認める以外、肝炎などの特別な所見なく、症例 8 では投与前からすでに肝炎が合併し、GOT の高値などを認めるので、両例とも本剤による肝障害とは思われない。

III 考 案

白血病患者の生存期間は最近の抗白血病剤の進歩および補助療法の進歩によって、急速に延長し、死因も腫瘍死、出血死等は減少している反面、特殊な感染症、すなわち緑膿菌などのグラム陰性弱毒菌、真菌等に罹患、死亡する症例が増加している³⁾⁴⁾。われわれが Ticarcillin を使用した 8 例でも、原因不明の 1 例を除き、4 例は *Pseudomonas* による肺炎あるいは腎炎で、残り 3 例は *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Neisseria* 等の弱毒性グラム陰性菌の混合感染であった。したがって、これらの感染症に対してより有効な抗生物質の登場は、白血病患者の生存期間の延長に寄与できると思われる⁵⁾。われわれは、上に述べたように、本剤投与で 8 例中 5 例に有効と思われる結果を得た。しかしながら、本剤は症

Table 2 Influences of ticarcillin on the laboratory examination

No.	Patient Age, Sex		GOT(k. u.)		LDH(u.)		Al-P(i. u.)		BUN(mg/dl)	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	T. I.	37 F	38	26	365	166	155	90	9	12
2	K. W.	48 F	54	17	234	184	318	123	6	6
3	I. S.	28 F	26	24	116	134	68	70	8	10
4	F. S.	60 F	44	40	126	189	243	128	11	14
5	Y. S.	26 F	98	60	526	634	369	366	4	6
6	H. S.	49 M	31	76	588	639	83	79	17	14
7	R. T.	72 M	50	49	145	121	71	67	15	14
8	G. N.	33 F	265	226	312	241	64	284	27	19

例2に見られるように CBPC 耐性株には無効で、かつ *Klebsiella* などには比較的 MIC が高い欠点を有する⁶⁾。白血病に合併する感染症が種々な抗生物質の大量投与によって CBPC 耐性の *Pseudomonas* による感染あるいは弱毒性グラム陰性菌の混合感染症の増加しつつある現在、本剤と他の抗生物質、例えば Gentamicin などの併用⁷⁾を検討し、より有効な投与法の検討が本剤の有効性を高める上で重要であろう。

ま と め

感染症を合併した8例の白血病患者に Ticarcillin を使用し、有効5例、無効1例、効果判定不能2例の結果を得た。副作用として、静脈炎1例(TIPC 投与終了の4日目に発現、臨床効果なしのため投与を中止した)、発疹1例(投与中止)以外見るべきものはない。本剤の投与後に肝機能、BUN の異常等は観察されなかった。本剤は白血病患者に合併する弱毒性グラム陰性菌感染の治療に有用と思われる。

文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin(BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* - 1970 : 390~395, 1971
- 2) KLASTERSKY, J.; A. HENRI & D. DANEAU : Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin active on *Pseudomonas aeruginosa* : *In vitro* activity and blood levels in man. *J. Clin. Pharmacol.* 172~175, 1974
- 3) 沢田博義, 中村徹, 佐藤道明, 小島弘, 脇坂行一 : 白血病及び悪性淋巴瘤患者の死因 : 特殊感染症の重要性. *最新医学* 25 : 414~422, 1970
- 4) HERSH, E. M.; G. P. BODEY, B. A. NIES & E. J. FREIREICH : Cause of death in acute leukemia. A ten year study of 414 patients from 1954~1963. *J. Amer. Med. Ass.* 193 : 105~109, 1965
- 5) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEY, N. HORIKOSHI, J. INAGAKI & K. B. MCCREDIE : Ticarcillin therapy of infection. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4 : 427~431, 1973
- 6) BODEY, G. P. & B. DEERHAKE : *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiol.* 21 : 61~65, 1971
- 7) SONNE, M. & E. JAWETZ : Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Appl. Microbiol.* 17 : 893~896, 1969

ADMINISTRATION OF TICARCILLIN IN EIGHT LEUKEMIC PATIENTS WITH SEVERE GRAM-NEGATIVE INFECTION

HIROYOSHI SAWADA, MASARO TASHIMA, MICHIIHIKO UCHIDA,
MASATAKA SASADA, TORU NAKAMURA and HARUTO UCHINO

First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

Ticarcillin was applied to eight leukemic patients with severe gram-negative infections. Six of 8 cases could be evaluated on the effect of ticarcillin in this trial. Five of 6 cases with *Pseudomonas* pneumonia or with pneumonia caused by *Pseudomonas* and other gram-negative organisms were cured or improved. One case with *Pseudomonas* pneumonia was failed to respond. No remarkable side effect was observed except one erythematous skin rash, and one phlebitis patient. It is expected that ticarcillin may constitute an advance in the antibiotic treatment against *Pseudomonas* infection in patients of leukemia.