

小児重症血液疾患児の好中球減少時に合併した重症感染症 にたいする抗生剤大量併用療法

—TIPC を中心として—

岸田 邦雄¹⁾・宮崎 澄雄²⁾・吉田 信之²⁾

新垣 義清²⁾・合屋 長英¹⁾²⁾

1) 福岡市立こども病院・感染症センター

2) 九大小児科

(昭和56年5月7日受付)

小児期重症血液疾患児9例の治療中、好中球減少時に合併した重症感染症17回に対して、チカルシリンを基調として、セファロスポリン剤、アミノ配糖体剤などとの大量併用療法を行なった。

チカルシリン(20g/m²/日)は点滴静注で6時間毎に行ない、セファロスポリン(CEZ 8g/m²/日)、アミノ配糖体(GM 5mg/kg/日)(AMK 15mg/kg/日)も同様に点滴静注で6時間毎に行なった。

17回のうち、著効(全治)13回(76.4%)、有効1回(5.9%)で有効率82.3%であった。

抗生剤が著効した小児悪性腫瘍患児では、すべて骨髓機能の回復がみられた。

抗生剤の大量併用投与による腎および肝障害は、尿素窒素値、GPT値でみる限りチカルシリンの投与中止を要するほど著明なものは、認めなかった。

チカルシリンを基調とした抗生剤大量併用療法は、小児期重症血液疾患児の重症全身感染症の治療に充分有用であると思えた。

重症血液疾患特に急性白血病の直接死因に占める感染症の割合は、40~75%に達し、なかでもグラム陰性桿菌による敗血症や肺炎がそのほとんどを占めている¹⁻³⁾。急性白血病に対する化学療法とそれを支える補助療法の進歩は、その治療成績を著明に向上させてきた。多剤併用による強力な治療が普及されてくるに伴い、致死性の感染症の合併症が増大してきている。白血病患者が感染に罹患しやすい理由には多くのものがあるが、ことに治療に用いる化学療法剤は、骨髓機能を抑制し、流血中抗体および細胞性免疫能を低下させ易感染へと導く。さらに、細胞毒性薬剤である化学療法剤は、また粘膜を障害し、潰瘍やびらんを形成して消化管における粘膜防禦機構をこわし、腸管より全身感染症への危険を高めている⁴⁾。

好中球は敗血症の防禦に特に重要であり、白血病による造血組織障害に加えて化学療法がほどこされた患者の好中球減少時には、重症全身感染症である敗血症への危険はきわめて高く⁵⁾、その治療は困難である。強力な抗白血病剤は、その使用により重症感染症への危険を惹起するため制約されることにもなり、近年では白血病患者の感染症に対する対策が白血病治療の重要な分野となってきた。

今回、われわれは小児期重症血液疾患児の好中球減少時の重症感染症に対して、*Pseudomonas* や *Enterobacter* などに対する抗菌力に優れた、チカルシリン(TIPC)をベースにして抗生物質の大量併用療法を行ない、その有効性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は1980年2月より1981年2月まで、九大小児科および福岡市立こども病院感染症センターに入院加療した急性骨髄性白血病2例、急性前骨髄球性白血病1例、急性リンパ性白血病3例、再生不良性貧血1例、ウィルムス腫瘍1例、神経芽細胞腫1例の計9例である(Table 1)。白血病の血液学的状態は、急性骨髄性白血病の初回発症時2回、骨髓再発時5回、急性前骨髄球性白血病の骨髓再発時3回、急性リンパ性白血病の骨髓再発時3回であった。血液培養にて起炎菌が証明された3回と、血液培養にて菌が証明されなかったが、好中球数が1,000/mm³以下に減少した際に発症し、臨床所見経過とも敗血症と考えられた敗血症様重症感染症の14回の計17回について検討した(Table 1)。

チカルシリンは20g/m²/日を6時間毎の点滴静注で行ない、これをベースとして、セファゾリン(CEZ)またはアミノ配糖体(GM or AMK)、さらにホスホマイソ

ン(FOM)との大量併用療法を行なった。抗生剤はすべて点滴静注で行ない、白血球除去赤血球、血小板、顆粒球、免疫グロブリンなどの輸注などの補助療法は積極的に行なった。抗生剤は最低1週間以上投与し、解熱後も7~10日間投与して中止した。

治療効果は、臨床症状、所見、熱型により行ない、次に述べる基準で著効、有効、やや有効、無効の4つに分けて判定した。

著効：1週間以上平熱が続き、抗生剤中止後も平熱で全治したもの。

有効：1週間以上平熱が続き、臨床症状、所見も改善したが、抗生剤中止後72時間以内に再び発熱したもの。

やや有効：1°C以上の熱の下降を認め一般状態の改善が認められたもの。また、一時的な解熱や一般状態の改善があったが再燃したもの。

無効：症状の改善も解熱もなかったもの。

なお、副作用に関する臨床検査として、肝機能検査(GOT, GPT, Al-Pなど)、腎機能検査(血清クレアチニン, BUN)、電解質(Na, K, Cl, Ca)、血液像、尿検査などをTIPC投与前、中、後にわたり定期的に行なった。

II. 成 績

1) 治療成績 (Table 1)

17回のうち著効13回(76.4%)、有効1回(5.9%)、やや有効1回(5.9%)、無効2回(11.8%)であった(Table 1)。無効であった2回は、急性リンパ性白血病の数次にわたる再発例2例であり、ともに血液より菌が

証明され感受性のある抗生剤を併用したにもかかわらず、骨髓造血能の回復がみられず、死亡した。やや有効の例も骨髓機能の回復がみられず、治療のいかなく死亡した。

2) 骨髓機能の回復と治療成績 (Table 2)

骨髓機能の回復は14回(82.4%)に認められ、それらはすべて治療効果が認められた。骨髓機能がみられなかった3回はすべて治療の効果なく死亡した。

3) 分離培養菌(起炎菌?)の種類 (Table 3)

血液より菌を培養できた3例のうち、*Pseudomonas*の例はCellulitisより検出された菌と同じであり、*Serratia*の例は肛門周囲膿瘍より検出した菌と同じであった。膿瘍より*S. aureus*が培養できた例は、血液培養より検出できなかったが感受性のある抗生剤を併用することで全身感染症も治療することができた。血液培養により*E. coli*が検出できた症例は、感受性を持つ抗生剤の使用により菌の消失はみたが解熱せず、次いで*S. epidermidis*が血液より培養され、骨髓の回復がみられず死亡した。

4) 併用抗生剤と治療効果 (Table 4)

アミノ配糖体剤を併用した無効例は、*E. coli*が検出された例と*Serratia*が検出された計2例であり、ともにGMを用いていたが効果がみられず他の抗生剤に切り替えたが2例ともに数次にわたる骨髓再発時で骨髓の回復がみられず死亡した。FOMを加えた四者併用療法は、二者または三者併用で解熱せず、血液中よりも菌が検出されないものに行なわれた。この難治性例のため治

Table 1 Effect of empiric antibiotic therapy

Underlying disease	Cases	Episodes	Excellent	Good	Poor	None
Acute myelocytic leukemia	2	7	5(71.4)	1(14.3)	1(14.3)	
Acute promyelocytic leukemia	1	3	3(100)			
Acute lymphocytic leukemia	3	3	1(33.3)			2(66.7)
Aplastic anemia	1	2	2(100)			
Wilms tumor	1	1	1(100)			
Neuroblastoma	1	1	1(100)			
Total	9	17	13(76.4)	1(5.9)	1(5.9)	2(11.8)

(): %

Table 2 Bone marrow recovery and response

Bone marrow recovery	Episodes	Excellent	Good	Poor	None
Positive	14	13(76.4)	1(5.9)		
Negative	3			1(5.9)	2(11.8)
Total	17	13(76.4)	1(5.9)	1(5.9)	2(11.8)

(): %

Table 3 Organisms Isolated

	Cases	Excellent	Good	Poor	None
Septicemia					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1*	1(100)			
<i>Serratia</i>	1 ^Δ				1(100)
<i>E. coli</i> → <i>S. epidermidis</i>	1				1(100)
Suspected septicemia	11 [°]	12 (85.6)	1(7.2)	1(7.2)	
Cellulitis					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1*	1(100)			
→ <i>Pseudomonas</i> + <i>Acinetobacter</i>					
→ <i>Pseudomonas</i> + <i>Micrococcus luteus</i>					
Abscess					
<i>Serratia</i> + α- <i>Streptococcus</i>	1				1(100)
<i>S. aureus</i>	1 [°]	1(100)			

() : %

*, Δ, ° : Same patient

Table 4 Combination of other antibiotics and response

Antibiotics	Episodes	Excellent	Good	Poor	None
TIPC					
Aminoglycosides	5	3(60)			2(40)
TIPC					
Cephalosporins (CEZ)	5	5(100)			
TIPC					
Aminoglycosides, Cephalosporins (CEZ)	5	5(100)			
TIPC					
Aminoglycoside, Fosfomycin, Cephalosporins (CEZ)	2		1(50)	1(50)	
Total	17	13(76.4)	1(5.9)	1(5.9)	2(11.8)

() : %

TIPC : Ticarcillin, CEZ : Cefazolin

Table 5 Granulocytes and response

a. Initial granulocytes counts and response

Granulocyte counts (/mm ³)	Episodes	Excellent	Good	Poor	None
0~ 100	8	6(75)		1(12.5)	1(12.5)
101~ 500	7	6(85.7)	1(14.3)		
501~1,000	1	1(100)			
1,001<	1				1(100)

b. Granulocyte transfusion and response

	Episodes	Excellent	Good	Poor	None
Antibiotics + Granulocyte transfusion	11	8(72.7)	1(9.1)	1(9.1)	1(9.1)
Antibiotics alone	6	5(83.3)			1(16.7)

() : %

Table 6 Toxicity

a. Liver function : GPT level

Before After	Ticarcillin Cephalosporins	Ticarcillin Aminoglycosides	Ticarcillin Cephalosporins Aminoglycosides	Ticarcillin Cephalosporins Aminoglycosides FOM	Total
N→N	1				1(5.9)
N→A	1		3		4(23.5)
A→A(↑)	1	2	1		4(23.5)
A→N	1		1		2(11.8)
A→A(↓)	1	3		2	6(35.3)

b. Renal function : BUN level

Before After	Ticarcillin Cephalosporins	Ticarcillin Aminoglycosides	Ticarcillin Cephalosporins Aminoglycosides	Ticarcillin Cephalosporins Aminoglycosides FOM	Total
N→N	5	5	4	1	15(88.2)
N→A			1	1	2(11.8)
A→A(↑)					
A→N					
A→A(↓)					

(): %

N : Normal value, A : Abnormal value, FOM : Fosfomycin

療成績が悪かったと思える。

5) 治療開始時の好中球数と治療効果 (Table 5-a)

発症時好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上の例が 1 例あるが、この例は髄膜白血病を併発している末期の症例で顆粒球機能低下のみならず細胞性体液性免疫能など他の感染抵抗性の減弱があったと考えられ、血液培養より *E. coli* が検出され、骨髄能の回復がみられないまま死亡した。また $100/\text{mm}^3$ 以下の群では治療成績が悪い印象を受けるが、このことは例数が少ないのではっきりいえない。無効 2 例はともに骨髄の回復のみられないまま死亡した。やや有効の例も顆粒球輸注などを積極的に行ない臨床的に一時改善傾向がみられたが、骨髄能の回復がみられず死亡した。

6) 顆粒球輸注と治療効果 (Table 5-b)

17 回のうち 11 回で顆粒球輸注を行なっている。しかし併用の有無で治療効果に差はみられなかった。しかし顆粒球輸注は白血期末期の症例などの重症例に行なわれており、同じ条件の患者群間での比較研究が行なわれれば、治療効果に差が生じた可能性は考えられる。

7) 抗生剤大量併用療法時の副作用 (Table 6)

肝機能、腎機能に及ぼす副作用を GPT 値と尿素窒素値とで検討した (Table 6-a, -b)。GPT 値の変動は原疾患の症状の悪化や、抗癌剤の影響もあり抗生剤の直接障害と判定するのは困難であるが、正常値より異常値や異常値よりさらに高い値を示した例は 8 例 (47%) に認め

られた。しかしすべて治療効果がみられるまで継続投与し TIPC の中止を要した例はなかった。GOT 値もほぼ同様の動きを示した。

尿素窒素値は三者四者併用療法で 2 回異常域への上昇をみたが、ともに TIPC の投与を中止することなく継続投与した。1 回は併用したアミノ配糖体の中止により正常化した。1 回は突然の肉眼的血尿とともに尿素窒素値の上昇を認めた。肉眼的血尿の原因は不明であったがクームステストは直接間接陽性となった。抗生剤大量四者併用療法を継続したが自然に正常化しており、TIPC の直接障害によるものとは考えにくかった。やや有効と判定した 1 回において、TIPC 投与後 14 日目に軽度の低カリウムと高ナトリウム血症がみられた。皮疹は 1 例に TIPC 投与 5 日目にみられたが、投与継続しても悪化はみられず色素沈着を残して治癒した。静脈炎の症例はなかったが、血管痛は存在した。しかし、TIPC 5g に対して注射用蒸留水 100 ml にとかし 2 時間持続点滴で施行することにより消失した。

III. 考 察

白血病や癌の患児にとって発熱は高い頻度でみられ、輸血、薬剤によるもの、病気の急性増悪によるものもあるが、その 70~90% に種々の感染症が証明される⁹⁾。さらに最近の急性白血病の治療は、total cell kill の理念のもとに多剤併用療法へと強化されてきており、強力な化学療法中の顆粒球減少時の感染罹患率はきわめて高

く、死にいたらしめている最大の要因となっており、直接死因に占める感染症の割合は、既に述べたように40～75%に達するといわれている¹⁻³⁾。したがって、重症血液疾患に合併した感染症に対する治療法の確立は急務である。

急性白血病の感染症は、その病巣部位の如何を問わず微妙な徴候しか呈せず、見掛けよりもっと進行しており、著明な顆粒球減少や出血傾向(血小板減少)のため、時間ないし日の単位で敗血症へ移行し、敗血症となればショックにより時間または日の単位で死亡へとつながる⁷⁾。そこで、いかに小さな感染症であろうとも、できるだけ早期に敗血症に準じた抗生剤療法を行なう必要がある。最近では、培養成績がでてから抗生剤を処方しても手遅れのことが多いので、培養後はとりあえずいかなる処方でも抗生剤療法をやればよいか(empiric antibiotic therapy)を摸索研究している方向に進んでいる。

これらの患者では、原因菌として *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌感染症の頻度が圧倒的に高い¹⁻³⁾ ことにより、これらに感受性の高い抗生剤の組合せによる大量併用療法が必要である。カルベニシリン(CBPC)とGM⁸⁾, CBPCとCETあるいはKM^{9,10)}の二者併用療法や、CBPC, CETとGM^{11,12)}の三者併用療法などが行なわれている。TATTERSALLら¹³⁾はCBPC, CET, GM, Clindamycinの四者併用にProbenecidを加えて治療し、重症感染症の全治率を54.5%に高めている。しかし、一方KLASTERSKYら¹⁴⁾はCBPC+CETとCBPC+CET+GMとについて比較検討し、両者のグラム陰性菌感染症に対する効果や治療中の血清抗菌活性には差はなく、むしろ三者併用療法では高素血症の頻度を増すと結論している。これらのことより、現実的には合成ペニシリン+セファロスポリンかまたは合成ペニシリン+アミノ配糖体剤のどちらかで治療を開始し、起炎菌が判明すれば感受性のある抗生物質の組合せに変更するし、起炎菌が不明で現在行なっている組合せの抗生物質で効果が認められなければ、定期的に行なった咽頭、便、尿などの培養結果を参考にして組合せを考えるべきであろう。

効果的な initial empiric therapy として考えられているCBPC+GMの変法として、CBPCのかわりにTIPCが最近用いられてきている。TIPCは、構造や抗菌スペクトルがCBPCに類似した合成ペニシリンであり、ペニシリナーゼに対する抵抗性はCBPC同様弱い。Pseudomonasなどに対する抗菌活性はCBPCより2～4倍強い。SCHIMPFERら^{14,15)}は、TIPC 12g/m²/日(平均5g, 6時間毎), CET 7g/m²/日(平均3g, 6時間毎), GM 180mg/m²/日(平均80mg, 6時間毎)

ないし4.5mg/kg/日)の処方量で、顆粒球減少時における白血病感染症の empiric therapy として TIPC+CBPC と TIPC+GM の処方の比較を行なっているが、両者はほぼ同等の臨床効果を有し、さらにGMのかわりにAMK 600mg/m²/日や Netilmicin 280mg/m²/日を用いても、臨床効果にほとんど差がなく、腎聴覚毒性にも差は認められなかったと報告している。

ところで、臨床上起炎菌を証明できることは少なく、今回われわれの例では17回のうち3回にのみ(17.6%)菌が証明された。小児であるため頻回の採血が困難なことに加えて早期に強力な抗生剤大量療法を開始しているため、血液培養陽性率は低いと考えられる。臨床的に敗血症の起炎菌を同定することはきわめて困難である^{1,3,7)}と考えられるが、できるだけ頻回に血液培養を繰り返すことは必要である。抗生剤の大量投与中にも血液中より菌が証明されることはまれではないからであるし、現在投与中の抗生剤の無効な場合には絶対的に必要となる。致死性の敗血症の起炎菌として、Pseudomonas 32～47%, E. coli 17～37%が報告されていたが、CBPCの出現によりPseudomonas感染症治療に大きな進歩をもたらした^{8,9,11-13)}。しかし、このことにより相対的にE. coli, Klebsiellaなどの感染症が増加している。TIPCの出現によりさらにPseudomonas感染症に対する治療は進歩し、今後はこれらE. coli, Klebsiellaなどに対する対策が一層重要になるものと考えられる。このため、われわれはセファロスポリン系抗生剤のなかで、E. coli, Klebsiellaなどのグラム陰性桿菌に対して抗菌活性と有効血中濃度の持続時間の長さが優れているCEZを使用して一応の成果をみる事ができた。

好中球の数と敗血症の予後との関係については現在一定した報告はない。BODEYら⁵⁾は敗血症発症時の好中球数が100/mm³以下で治療開始1週間後も増加がみられない場合の死亡率は約80%であったと報告している。柏木ら¹⁶⁾、藤田ら¹⁷⁾も敗血症発症後1週間以内の好中球数が400/mm³以下では予後がきわめて悪くなるとしている。しかし、富岡ら²⁾は敗血症の予後と発症時好中球数さらにその推移とは無関係であると述べている。われわれの症例では、骨髄の回復があるかどうかが一番予後に関連しており、治療初期の好中球数が100/mm³以下は予後が悪い印象は得たが、好中球数と予後との明らかな相関は決められなかった。

従来よりCBPCやTIPCとアミノ配糖体抗生剤の併用はグラム陰性桿菌に対して、in vitroで相乗効果を示すことが報告されている^{11,14,15)}。また一方では、好中球減少時にはGMの効果が低下するという報告¹⁹⁾もある。また骨髄機能が比較的早く回復するような場合には、抗

生剤投与や γ -グロブリン製剤の静注などで顆粒球減少時の感染症はコントロールできることが知られている^{20,21)}が、10日以上にわたり高度の顆粒球減少が続くような場合には、顆粒球輸血は明らかに有効であることが報告され²⁰⁾ており、数週間にわたり輸注を続けていればそのうちに造血機能の回復も期待される²¹⁾ことが知られている。そこでGMの併用時のみならず、著しく好中球数が減少している症例に合併した感染症対策の補助療法としては、顆粒球輸注がますます重要になるであろう。

われわれの今回の成績では、顆粒球輸注群と非輸注群との間で臨床効果に差が認められなかった。このことは顆粒球輸注群には重症例が多く、再発を数回にわたり繰り返した末期白血病のため骨髓機能の回復をまつことなく死亡した症例などが含まれていたためと思える。今後TIPCをベースに適切な抗生剤の組合せと、骨髓機能低下(抑制)による好中球減少時には、骨髓機能の回復がみられるまで、顆粒球輸注を続けることにより、重症血液疾患の感染症治療に大きな進歩がみられることであろうと思える。

TIPCをベースとした抗生剤大量療法の副作用としては、肝機能の一過性の障害をきたしたものがあつたが、治療の中止を要するものはなかった。腎機能では尿素窒素値が軽度上昇したものが2例あつたがTIPCを中止することなく継続投与しても正常化した。今回のわれわれの成績から、定期的に肝・腎機能などのチェックを行ない、注意深く観察してゆけば、チカルシリンを基調とした抗生剤大量併用療法は、われわれの用いた量の範囲内では、かなり安全性が高いことがうかがわれた。

(本論文の要旨は「モナベン研究会一血液疾患に伴う重症感染症一昭和56年3月14日、福岡市」において発表した。また、吉岡壽子さん、井手深雪さんに深謝いたします)

文 献

- 1) CHANG, M.; V. RODRIGUEZ, G. NARBONI, G. P. BODEY, M. A. LUNA & E. J. FREIREICH: Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine* 55: 259~268, 1976
- 2) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976
- 3) BODEY, G. P.; V. RODRIGUEZ, H. CHANG & G. NARBONI: Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer* 41: 1610~1622, 1978
- 4) SELDEN, R.; S. LEE, W. L. L. WANG, J. V. BENNETT & T. C. EICKHOFF: Nosocomial *Klebsiella* infections: intestinal colonization as a reservoir. *Ann. Intern. Med.* 74: 657~664, 1971
- 5) BODEY, G. P.; M. BUCKLEY, Y. S. SATHE & E. J. FREIREICH: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328~340, 1966
- 6) RODRIGUEZ, V.; M. BURGESS, & G. P. BODEY: Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer* 32: 1007~1012, 1973
- 7) SCHIMPF, S. C.: Therapy of infection in patients with Granulocytopenia. *Med. Clin. N. Am.* 61: 1101~1118, 1977
- 8) KLASTERSKY, J.; R. CAPPELL, & D. DANEAU: Therapy with carbenicillin and gentamicin for patients with cancer and severe infections caused by gram-negative rods. *Cancer* 31: 331~336, 1973
- 9) MIDDLEMAN, E. L.; A. WATANABE, H. KAIZER & G. P. BODEY: Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients. Evaluation of carbenicillin plus either cephalothin or kanamycin. *Cancer* 30: 573~579, 1972
- 10) 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, 上田竜三, 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 14: 1141~1145, 1973
- 11) KLASTERSKY, J.; A. HENRI, C. HENSGENS & D. DANEAU: Gram-negative Infections in Cancer. Study of empiric therapy comparing carbenicillin-cephalothin with and without gentamicin. *J. A. M. A.* 227: 45~48, 1974
- 12) The EORTC international antimicrobial therapy project group; Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J. Infect. Dis.* 137: 14~29, 1978
- 13) TATTERSALL, M. H. N.; R. M. MUTCHINSON, H. GAYA & A. S. D. SPIERS: Empirical antibiotic therapy in febrile patients with neutropenia and malignant disease. *Europ. J. Cancer* 9: 417~423, 1973
- 14) SCHIMPF, S. C.; S. LANDESMAN, D. M. HAN, H. C. STANDIFORD, C. L. FORTNER, V. M. YOUNG & P. H. WIERNIK: Ticarcillin in combination with cephalothin or gentamicin as empiric antibiotic therapy in granulocytopenic cancer patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 837~844, 1976
- 15) LOVE, L. J.; S. C. SCHIMPF, D. M. HAHN, V. M. YOUNG, H. C. STANDIFORD, J. F. BENDER, C. L. FORTNER & P. H. WIERNIK: Randomized trial of empiric antibiotic therapy with ticarcillin in combination with gentamicin, amikacin or netilmicin in febrile patients with granulocytopenia.

- cytopenia and cancer. *Am. J. Med.* 66 : 603~610, 1979
- 16) 柏木平八郎, 小野沢康輔, 古沢新平, 野村武夫, 小宮正文: 白血病に合併した敗血症—自験 31 例における臨床像, 治療および予後の検討—。最新医学 28 : 2389~2397, 1973
- 17) 藤田信一, 舟田 久, 服部絢一: 重症血液疾患に合併した感染症に対する抗生剤療法—CEZ を中心として—。臨床と研究 55 : 1921~1926, 1978
- 18) KLASTERSKY, J.; F. MEUNIER-CARPENTIER & J. PREVOST: Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram negative sepsis. *Am. J. Med. Sci.* 273 : 157~167, 1977
- 19) LEVINE, A. S.; R. G. GRAW & R. C. YOUNG: Management of infections in Patients with leukemia and Lymphoma: Current concepts and experimental approaches. *Semin. Haematol* 9 : 141~179, 1972
- 20) HERZIG, R. H.; G. P. HERZIG, R. G. GRAW, M. I. BULL & K. K. RAY: Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospectively randomized controlled study. *N. Engl. J. Med.* 296 : 701~705, 1977
- 21) ALAVI, J. B.; R. K. ROOT, I. DJERASSI, A. E. EVANS, S. J. GLUCKMAN, R. R. MACGREGOR, D. GUERRY, A. D. SCHREIBER, J. M. SHAW, P. KOCH & R. A. COOPER: A randomized clinical trial of granulocyte transfusion for infection in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 296 : 706~711, 1977

LARGE DOSE COMBINATION THERAPY OF ANTIBIOTICS FOR SEVERE INFECTION DURING NEUTROPENIA IN HAEMATOLOGIC DISEASE CHILDREN

BASED ON TICARCILLIN THERAPY

KUNIO KISHIDA M. D.¹⁾, SUMIO MIYAZAKI M. D.²⁾, NOBUYUKI YOSHIDA M. D.²⁾,
YOSHIKIYO SHINGAKI M. D.²⁾ and NAGAHIDE GOYA M. D.¹⁾²⁾

1) Children's Hospital Medical Center in Fukuoka JAPAN

2) Department of Pediatrics, Kyushu University School of
Medicine, Fukuoka, JAPAN

Combination therapy with a large dose of antibiotics, ticarcillin either cefazolin or/and aminoglycosides or/and fosfomycin, on 17 episodes in febrile neutropenic patients was studied.

Therapy with intravenously administered ticarcillin (20g/m²/day) and/or cefazolin and/or gentamicin or amikacin was started as soon as a presumptive diagnosis of sepsis had been made, without waiting for the isolation and identification of microorganism.

If no clinical improvement occurred in initial combination of antibiotics, fosfomycin was added to combination therapy.

Among seventeen episodes of presumed sepsis, the excellent and good response was observed in 13 (76.4%) and 14 (82.3%), respectively.

Bone marrow recovery during antibiotic therapy, was observed in patients, and they recovered from the presumed generalized infection.

Toxic effects were not seen markedly, judging from BUN and GPT level.