

実験的顆粒球減少症マウスの緑膿菌感染に対する 抗菌薬と顆粒球静注の併用効果

金子晴生・梅田正法・塚原敏弘

東邦大学医学部第一内科学教室

笠井一弘・大野 章・宮崎修一・小川正俊

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和60年10月25日受付)

抗腫瘍剤投与により著明な顆粒球減少をきたした易感染性宿主は、しばしば難治性感染症を誘発する。この種の症例に対しては抗菌薬と顆粒球輸血の併用治療が行なわれている。この併用治療の有用性を基礎的に評価する目的で、難治性となり易い緑膿菌による実験感染モデルを用いて検討した。

Cyclophosphamide 処理により白血球数 $500/\text{mm}^3$ に低下した顆粒球減少マウスに緑膿菌を腹腔内に接種し、感染1時間後に顆粒球 (1×10^7 cells/mouse, 1×10^5 cells/mouse i. v.) あるいは抗緑膿菌薬 (cefoperazone 40 mg/mouse, ceftazidime 20 mg/mouse, cefsulodin 20 mg/mouse, gentamicin 0.75 mg/mouse s. c.) を投与し、それぞれ単独および併用による有効性をマウスの生残率より比較した。

顆粒球 (1×10^7 cells/mouse) 静注単独治療では、顆粒球に食殺菌されやすい *P. aeruginosa* IFO 3445 株感染 (100 LD₅₀) に対し、20% の生残率が得られたが、食殺菌に抵抗する *P. aeruginosa* E7 株感染 (100 LD₅₀) は生残効果が認められなかった。また抗菌薬単独投与では *P. aeruginosa* IFO 3445 感染に対し、cefoperazone 0%, ceftazidime 20%, cefsulodin 40%, gentamicin 60% の生残率を示し、*P. aeruginosa* E7 感染では、cefoperazone 0%, 他剤20% の生残率であった。しかし顆粒球静注と各抗菌薬の併用により、両菌株感染とも生残率の著明な上昇がみられた。このうち抗菌薬単独治療効果の良い併用効果が強く認められた。

本実験により顆粒球減少にとまらぬ緑膿菌感染において、顆粒球静注と抗緑膿菌薬の併用効果を実証し得た。

長期にわたり顆粒球減少をとまらぬ患者の感染症は重症となり易く、各種の抗菌薬が開発された今日においても治療は極めて困難である。近年急性白血病をはじめとする悪性腫瘍には、抗腫瘍剤相互の併用療法が行なわれ治療効果をあげているが、一方では治療による骨髄障害により血小板や顆粒球の減少が持続するため、出血や感染が死因となることが多い。出血死は大量の血小板輸血によって減少しているが顆粒球減少をとまらぬ重症感染症は増加しており、顆粒球減少時の感染予防ないし治療の成否が長期生存の可能性を左右すると言っても過言ではない。その対策として顆粒球の成分輸血が行なわれ、臨床効果が検討されている。

今回、顆粒球輸血と抗菌薬の併用効果を基礎的に検討するために実験的顆粒球減少症マウスを用い、難治性感染症の主要原因菌の一つである緑膿菌による感染モデル

で顆粒球静注および抗緑膿菌薬のそれぞれ単独と併用による治療実験を行ないその効果について基礎的に解析した。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

感染実験には、緑膿菌 *P. aeruginosa* E7 株と *P. aeruginosa* IFO 3445 株を使用した。この2菌株の superoxide dismutase (SOD) 活性および catalase 活性、さらに *in vitro* におけるマウス顆粒球の食殺菌に対する感受性の成績¹⁾は、*P. aeruginosa* E7 では SOD 活性 58.6 U/mg protein, catalase 活性 179.0 U/mg protein とともに高く、顆粒球の食殺菌に対する結果も抵抗性を示す株である。*P. aeruginosa* IFO 3445 は、SOD 活性 22.8 U/mg protein, catalase 活性 26.0 U/mg protein と低く、顆粒球による食殺菌にも感受性

の株である。

2. 使用薬剤

感染治療に用いた抗緑膿菌薬は、cefoperazone (台糖ファイザー), ceftazidime (日本グラクソ), cefsulodin (武田薬品), gentamicin (シエリング) で, *P. aeruginosa* E7 および *P. aeruginosa* IFO 3445 に対する各薬剤の MIC (10^6 CFU/ml 接種) は cefoperazone (12.5 μ g/ml, 12.5 μ g/ml), ceftazidime (3.12 μ g/ml, 3.12 μ g/ml), cefsulodin (3.12 μ g/ml, 1.56 μ g/ml), gentamicin (3.12 μ g/ml, 1.56 μ g/ml) である。ヒト免疫グロブリンはベプシン処理 (ヘキスト) を用いた。いずれも生理食塩水に溶解し, 0.2 ml をマウスの皮下に投与した。

3. 実験動物

ICR-JCL 系マウス, 4週齢雄, 体重 20 ± 1 g を用いた。感染治療実験には1群 10 匹として使用した。

4. 顆粒球減少症マウスの作製

マウス実験的顆粒球減少症は cyclophosphamide (塩野義製薬) を生理食塩水に溶解し, マウス腹腔内へ 250 mg/kg (0.2 ml) 投与により作製した。Cyclophosphamide 腹腔内投与後の血中白血球数の経時的変動は, 川崎ら²⁾ の報告と同様, 投与後 4 日目に白血球数は $500 \pm 80/\text{mm}^3$ と最低値となりそれ以後は回復傾向を示し, 8 日後にはもとの数まで復元した。感染および治療実験は cyclophosphamide 投与 4 日目に行なった。

5. 顆粒球採取方法³⁾

ICR-JCL 系マウスに 0.5% グリコーゲンを含む生理食塩水を 2 ml を腹腔内に投与し, 4 時間後に Hanks 液 5 ml を腹腔内に注入後, 腹腔内貯留液約 4 ml を採取し, この後 1,000 回転 10 分間遠沈して顆粒球を採取した。採取後 Hanks 液で細胞数を調整した。得られた有核細胞はベルオキソダーゼ染色で 95% 以上陽性であった。

顆粒球の投与量は 1×10^5 cells/mouse と 1×10^7 cells/mouse の 2 段階とし, その 0.2 ml をマウスの尾静脈内に投与した。

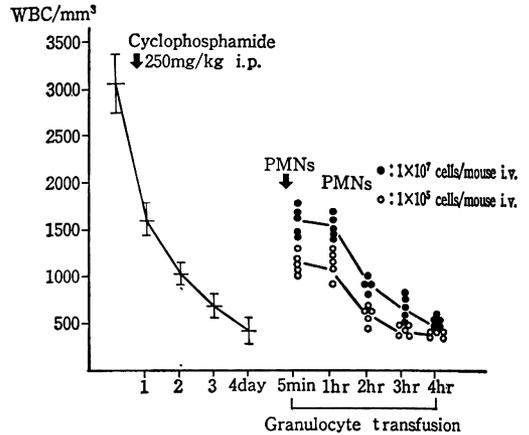
6. 感染治療実験

1) 感染条件

P. aeruginosa E7 または *P. aeruginosa* IFO 3445 の生理食塩水懸濁液をマウス腹腔内へ 0.5 ml 接種した。

感染菌量は, 顆粒球減少症マウスに対する LD₅₀ 値の約 100 倍および 1,000 倍量とした。*P. aeruginosa* E7 の LD₅₀ 値は 1×10^5 CFU/mouse, *P. aeruginosa* IFO 3445 は 4×10^5 CFU/mouse である。このため接種菌量は *P. aeruginosa* E7 では, 1×10^7 CFU/mouse および 1.5×10^8 CFU/mouse, *P. aeruginosa* IFO 3445 では $4 \times$

Fig. 1 The number of WBC in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice after granulocyte transfusion



10^7 CFU/mouse, 4.5×10^8 CFU/mouse とした。

2) 治療方法

抗緑膿菌薬の投与量は *P. aeruginosa* E7 の 1×10^7 CFU/mouse 感染時に, 原則として 20% の生残率を得るように設定した。すなわち gentamicin は 0.75 mg/mouse, cefsulodin 20 mg/mouse, ceftazidime 20 mg/mouse が 20% 生残量である。cefoperazone では 40 mg/mouse の投与で生残マウスは認められなかったがこの値を投与量とした。 γ -グロブリンはヒトの常用量 100 mg/kg を参考として 2 mg/mouse 量を投与した。いずれも皮下投与した。

顆粒球減少症マウスに感染菌の接種後, 1 時間目に顆粒球静注または抗緑膿菌薬をそれぞれ単独, 顆粒球静注と抗緑膿菌薬の同時併用, また γ -グロブリンと抗緑膿菌薬の併用についての効果を比較した。これらのマウスは 7 日目まで観察し, 生残率からそれぞれの効果を判定して併用の有効性を評価した。

II. 実験成績

1. 顆粒球静注後の血中白血球数の経時的変化

Cyclophosphamide 250 mg/kg 処理 4 日目の顆粒球減少症マウスに尾静脈より 1×10^7 cells/mouse および 1×10^5 cells/mouse の顆粒球を静注し 5 分後, 1 時間, 2 時間, 3 時間および 4 時間後の白血球数を測定した (Fig. 1)。

1×10^7 cells/mouse 静注では, 5 分, 1 時間後の白血球数は, 静注前 $500 \pm 80/\text{mm}^3$ の約 3~4 倍に増加した。しかし 3 時間後には静注前値まで低下した。また 1×10^5 cells/mouse 静注では, 約 2 倍の増加が認められ 2 時間後に投与前値となった。静注した顆粒球の血中持続時間

Fig. 2 Effect granulocyte transfusion on bacterial cell counts in the blood of cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice infected with *P. aeruginosa*

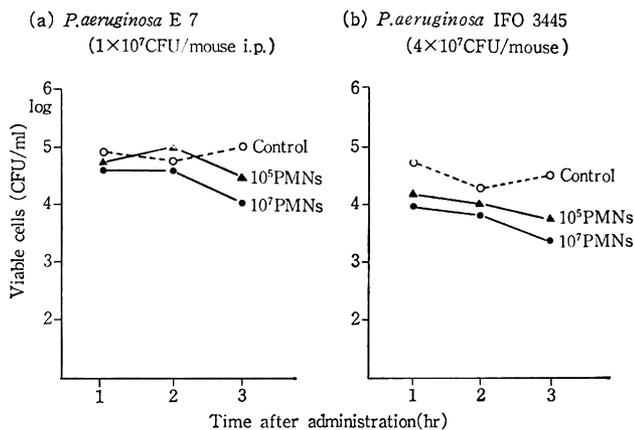
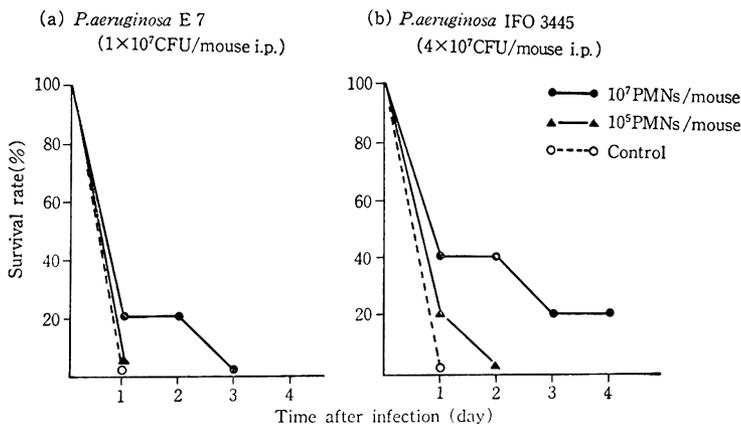


Fig. 3 Therapeutic effect of granulocyte transfusion on pseudomonal infections in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice



は約2時間で、白血球数の増加は投与量に比例した。

2. 緑膿菌感染における顆粒球静注後の血中菌数の変化

P. aeruginosa E 7 1×10^7 CFU/mouse, *P. aeruginosa* IFO 3445 4×10^7 CFU/mouse をそれぞれ顆粒球減少症マウスの腹腔内に接種し、1時間後に顆粒球 1×10^5 cells/mouse または 1×10^7 cells/mouse を静注し、血中菌数の変化を感染後3時間まで経時的に測定し、対照群と比較した (Fig. 2)。

3時間後における血中菌数は対照群に比べ顆粒球静注群で減少傾向を認めた。その程度は投与顆粒球数に反比

例した。

3. 顆粒球静注による治療効果

顆粒球静注後のマウスの延命効果および生残率を調べた (Fig. 3)。

P. aeruginosa E 7 では 1×10^5 cells/mouse, 1×10^7 cells/mouse いずれの顆粒球量の静注でも生残マウスはみられず、 1×10^7 cells/mouse 投与で延命効果が認められた (Fig. 3-a)。

P. aeruginosa IFO 3445 は 1×10^5 cells/mouse 顆粒球静注は生残効果を示さなかったが、 1×10^7 cells/mouse 投与で 20% のマウスが生残した (Fig. 3-b)。

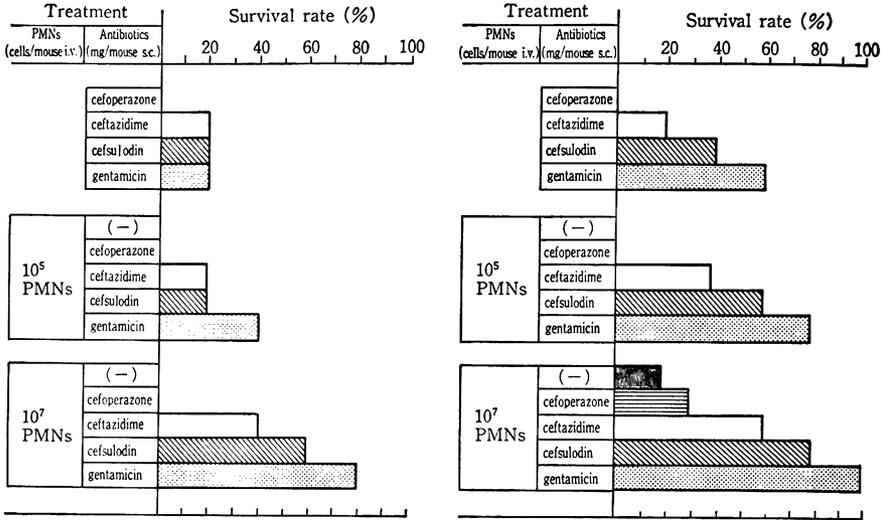
Fig. 4 Therapeutic effect of granulocyte transfusion combined with antibiotics on pseudomonal infections in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice

(a) *P.aeruginosa* E 7

(1×10^7 CFU/mouse i.p.)

(b) *P.aeruginosa* IFO 3445

(4×10^7 CFU/mouse i.p.)



Mouse : ICR 4W ♂ $20 \pm 1g$ (n=10) Cyclophosphamide : 250mg/kg i.p.
 cefoperazone : 40mg/mouse s.c. ceftazidime : 20mg/mouse s.c.
 cefsulodin : 20mg/mouse s.c. gentamicin : 0.75mg/mouse s.c.
 γ -globulin : 2mg/mouse s.c. (-) : without antibiotic

顆粒球減少症マウスの緑膿菌感染に対して顆粒球静注はある程度有効で、その効果は貪食細胞に感受性の菌株による感染に対してより効果的であることが認められた。

4. 各種抗緑膿菌薬と顆粒球静注の併用効果

顆粒球減少症マウスの緑膿菌感染に対する各種の抗緑膿菌薬の単独治療と顆粒球静注併用治療の効果を比較した (Fig. 4)。

抗緑膿菌薬の単独による *P. aeruginosa* E7 感染に対する治療効果は、cefoperazone (40 mg/mouse) では全例死亡、ceftazidime (20 mg/mouse), cefsulodin (20 mg/mouse) および gentamicin (0.75 mg/mouse) ではそれぞれ生残率は 20% であった。

これらの抗緑膿菌薬と顆粒球 1×10^5 cells/mouse 静注との併用では、gentamicin で 40% の生残率を示したが、他抗菌薬との併用では治療効果の増強はみられなかった。これに対して顆粒球を増量し 1×10^7 cells/mouse とすると ceftazidime 40%, cefsulodin 60%, gentamicin 80% の生残率となり明らかな併用効果が認められた (Fig. 4-a)。

P. aeruginosa IFO 3445 感染に対しては、抗菌薬単独

治療群のうち cefoperazone は全例死亡、ceftazidime 20%, cefsulodin 40%, gentamicin 60% と比較的良好な治療効果を示した。

顆粒球 1×10^5 cells/mouse との併用で生残率の上昇が認められたが、さらに 1×10^7 cells/mouse との併用では ceftazidime 60%, cefsulodin 80%, gentamicin 100% と著明な効果を認めた (Fig. 4-b)。

抗菌薬と顆粒球静注の併用によって治療効果が認められ、とくに大量の顆粒球および抗菌薬の投与で有効性が高く、かつ貪食作用に感受性を示す菌株においてより著明な併用効果が認められた。

5. 抗菌薬の投与量と顆粒球静注の併用効果

顆粒球静注と抗菌薬の併用に際し、抗菌薬の投与量の影響を gentamicin を用いて検討した。Gentamicin の投与量は 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg/mouse とした。

P. aeruginosa E7 感染に対する gentamicin の単独治療では 0.75 mg/mouse の場合のみで 20% のマウスの生残率が得られた。顆粒球 1×10^5 cells/mouse と gentamicin 0.75 mg/mouse を併用すると生残率は 40% と上昇したが、0.25 mg または 0.5 mg/mouse 投与での併用効果はみられなかった。顆粒球の投与量を 1×10^7

Fig. 5 Therapeutic effect of granulocyte transfusion combined with gentamicin at different doses on pseudomonal infections in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice

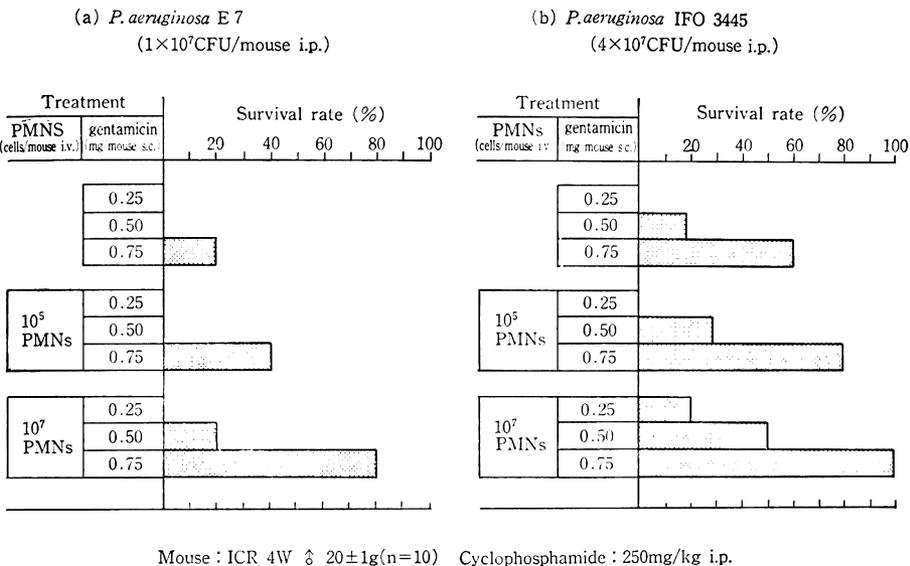
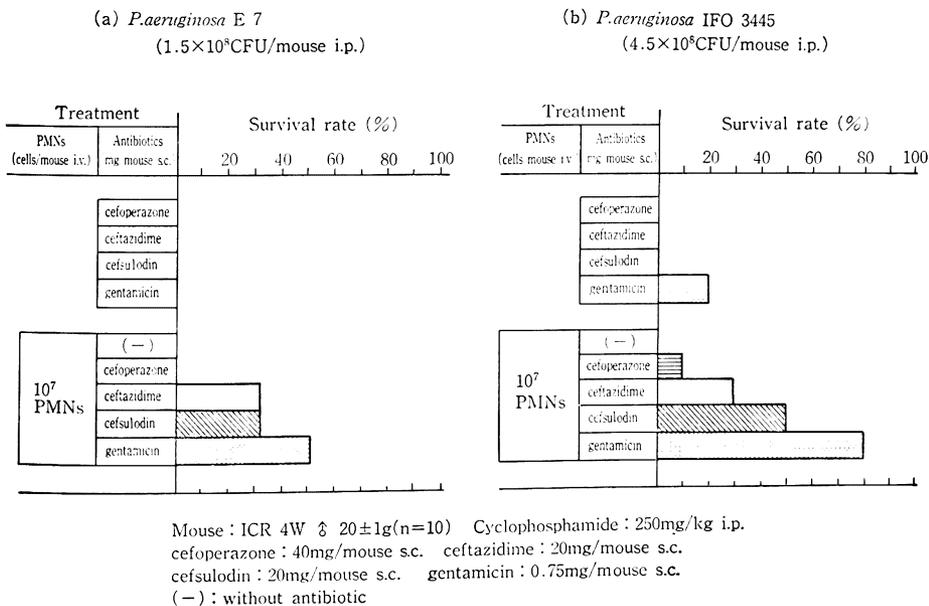


Fig. 6 Therapeutic effect of granulocyte transfusion combined with antibiotics on pseudomonal infections caused by large inoculum size in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice



cells/mouse とすると, gentamicin 0.25 mg/mouse では効果はないが, 0.75 mg/mouse 投与で80%と著明な生残率の上昇が認められた (Fig. 5-a)。Gentamicin の投与量を減量すると, 顆粒球静注との併用効果はみられず, 抗菌薬は一定量以上の投与を必要とすることがわかった。

P. aeruginosa IFO 3445 でもほぼ同様の成績が示された (Fig. 5-b)。

6. 大量菌感染における各種抗緑膿菌薬と顆粒球静注の併用効果

緑膿菌の大量感染時における各種抗緑膿菌薬と 1×10^7 cells/mouse 顆粒球静注との併用効果について検討した。

P. aeruginosa E7 1.5×10^8 CFU/mouse の感染に対しては顆粒球静注のみ, および各抗菌薬の単独治療では効果はなく, いずれも生残マウスはみられなかった。顆粒球静注の併用により, ceftazidime および cefsulodin では30%, gentamicin では50%の生残率が得られた (Fig. 6-a)。すなわち大量菌接種による感染に対して抗菌薬のみでは無効であっても, 顆粒球静注の併用により治療効果が期待できることを示している。

P. aeruginosa IFO 3445 4.5×10^8 CFU/mouse 感染においては, 抗菌薬単独治療では gentamicin によって20%の生残率が得られたのみであったが, 顆粒球静注の併用で cefoperazone 10%, ceftazidime 30%, cefsulodin 50%, gentamicin 80% の生残率を得た (Fig. 6-b)。*P. aeruginosa* IFO 3445 の大量菌感染では, 抗菌薬単独治療と比較すると, その併用の有効性が顕著に認められた。

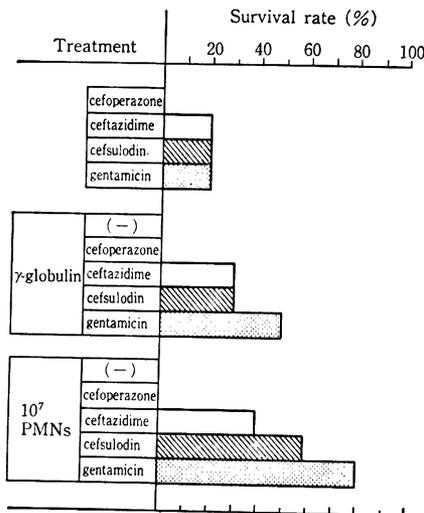
7. 各種の抗緑膿菌薬と顆粒球静注および γ -グロブリンの併用効果の比較

悪性腫瘍の抗腫瘍剤治療による顆粒球減少や二次的免疫不全にもなる重症感染症に対して, 現在臨床的には抗菌薬と γ -グロブリンの併用療法が行なわれることが多い。このため今回検討した抗菌薬と顆粒球静注の併用と γ -グロブリンの併用について有効性を比較した。

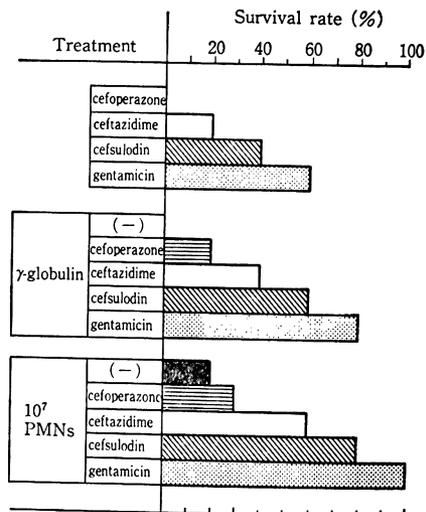
P. aeruginosa E7 1×10^7 CFU/mouse の感染で γ -グロブリンおよび顆粒球の単独では生残マウスはなかった。薬剤単独投与群では, ceftazidime, cefsulodin および gentamicin では生残率はそれぞれ20%であった。これらの薬剤と γ -グロブリンの併用では, ceftazidime

Fig. 7 Therapeutic effect of granulocyte transfusion or γ -globulin combined with antibiotics on pseudomonal infections cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice

(a) *P. aeruginosa* E7
(1×10^7 CFU/mouse i.p.)



(b) *P. aeruginosa* IFO 3445
(4×10^7 CFU/mouse i.p.)



Mouse: ICR 4W δ $20 \pm 1g$ (n=10) Cyclophosphamide: 250mg/kg i.p.
 cefoperazone: 40mg/mouse s.c. ceftazidime: 20mg/mouse s.c.
 cefsulodin: 20mg/mouse s.c. gentamicin: 0.75mg/mouse s.c.
 (-): without antibiotic

および cefsulodin はそれぞれ 30%, gentamicin では 50% の生残率を示した。顆粒球静注とこれらの薬剤の併用は γ -グロブリンの場合に比べいずれもより高い生残率を示した (Fig. 7-a)。ただ cefoperazone では顆粒球および γ -グロブリンの両者で併用効果はみられなかった。

P. aeruginosa IFO 3445 4×10^7 CFU/mouse 感染でも、 γ -グロブリンおよび顆粒球静注と各薬剤の併用で同様な傾向が認められた。その効果は *P. aeruginosa* E7 感染に比べ顕著であった (Fig. 7-b)。

抗菌薬と γ -グロブリンの併用により、治療効果の増強が認められたが、顆粒球静注と抗菌薬の併用の方がより効果的であった。

III. 考 察

顆粒球の大量採取が可能な機器が実用化され、顆粒球減少時の重症感染症の治療に抗菌薬と顆粒球輸血の併用療法が応用され、その臨床効果が報告⁴⁾されている。とくに HIGBY ら⁵⁾, HERZIG ら⁶⁾, ALAVI ら⁷⁾は急性白血病患者を無作為に抗菌薬のみの群と、抗菌薬および顆粒球輸血を行なった群に分け治療効果を比較しているが、その結果両群間で生存日数に明らかな差がみられ、顆粒球輸血の有効性を統計的に立証している。しかし臨床における有効性の判定には、各個人の免疫能の違いや起炎菌その他感染症の実態など多様な要因が加わるため一様ではなく、そのため実験感染による検討が試みられてはいるが、必ずしも十分な解析が行なわれていないのが現状である。とくに本邦では顆粒球輸注に関する動物実験についての報告はない。

顆粒球輸注の単独治療に関する感染実験として、DEBELAK ら⁸⁾は犬に cyclophosphamide を静注して白血球数を $500/\text{mm}^3$ とし、各種の細菌による敗血症を誘発した後、顆粒球輸注を受けた群では敗血症死を認めなかったと報告している。また APPELBAUM ら⁹⁾は、cyclophosphamide 処理による顆粒球減少症の犬の *P. aeruginosa* 感染に対し顆粒球 1×10^8 cells/kg を輸注した群は無効であったが、 1.5×10^8 cells/kg の静注では5匹中4匹が有効で、投与量のわずかな差で効果に極端な差が生ずるとしている。

われわれのマウスによる成績では、 1×10^7 cells/mouse (5×10^8 cells/kg) 顆粒球投与で *P. aeruginosa* IFO 3445 感染は 20% の生残率を得たが、 1×10^5 cells/mouse (5×10^6 cells/kg) では無効であった。*P. aeruginosa* E7 は、両投与量で効果はみられなかった。顆粒球の食殺菌をうけやすい IFO 3445 株は大量顆粒球静注で治療効果がみられたが、顆粒球だけでは必ずしも十分な効果が得られなかった。

EPSTEIN ら¹⁰⁾は、cyclophosphamide 処理で白血球数を $1,000/\text{mm}^3$ 以下にした犬に *P. aeruginosa* を 1×10^7 静注したあと、顆粒球を輸注した群と無処理群の血中からの菌消失率を比較し、両者間で有意な相違を認めている。われわれの 100LD_{50} の *P. aeruginosa* 接種後のマウス血中生菌数の推移からは、顆粒球静注群が有意に有効とはいえないが、減少傾向を認め顆粒球の量が多いほどその傾向は強かった。

抗菌薬と顆粒球輸血の併用効果に関して、湊ら¹¹⁾の臨床における成績では、急性白血病の敗血症治療で抗菌薬のみの治療では 23 例中 6 例が有効であったが、顆粒球輸血を併用すると 7 例中 6 例 (85.7%) に有効性を認めたとしている。抗菌薬としてはアミノグリコシド系、広域ペニシリン、セファロsporin 系との組み合わせであった。治療効果の増強には抗菌薬の併用が必要であるとされている。また動物実験では DALE ら¹²⁾が放射線照射により白血球数を減少させた犬の気管支に *P. aeruginosa* を注入して肺炎を惹起させ、gentamicin 単独治療群と gentamicin と顆粒球輸注併用群の効果を比較し、併用群で生存期間が有意に延長したと報告している以外は詳しい検討はなされていない。

われわれの抗菌薬と顆粒球静注との併用の成績では、顆粒球の静注投与量が少なく併用効果が低いこと、また大量顆粒球静注で抗菌薬の投与量を減少させる試みは、併用効果が低下することが判明した。このことは大量顆粒球と充分量の抗菌薬の併用が有効性を増強するために必要であることを示している。

顆粒球静注と併用した抗菌薬の種類による有効性の比較では、抗菌薬単独治療での作用が強いものほど併用による効果が高く、単独投与による治療効果の差は、感染菌に対する抗菌力および血中濃度等によると考えられる。

緑膿菌を大量に感染させた群で抗菌薬の単独治療が無効な場合でも顆粒球静注を加えることにより生残マウスが認められたことから併用の意義は十分に立証されたと考えられる。とくに *P. aeruginosa* IFO 3445 のように顆粒球の食殺作用や抗菌薬に対して感受性の菌株では大量菌感染においても顕著な併用効果が得られた。このことは感染菌の性状により顆粒球輸血の有効性が変動することを示唆している。

臨床的に抗腫瘍剤投与ともなる重症感染症に対しては、 γ -グロブリン製剤が広く抗菌薬と併用されている。寺田¹³⁾はその臨床効果は、解熱効果などからの有効率は 60% 前後と報告している。われわれも γ -グロブリンおよび顆粒球静注との効果を実験的に比較した。ヒト免疫 γ -グロブリンのマウスにおける作用は不明であるが、

実験的顆粒球減少症マウスの緑膿菌感染に対して、抗菌薬と γ -グロブリンとの併用により治療効果が認められた。顆粒球の減少した宿主における重症感染症では、 γ -グロブリンおよび顆粒球輸注は少なくとも治療を有効にするものと考えられた。

顆粒球輸注は実験的に明らかな有効性を認めたが、現在では臨床的に使用頻度が減少傾向にある。これは顆粒球輸注による graft versus host disease (GVHD)¹⁴⁾ や cytomegalovirus 感染の問題、各種の抗菌薬の開発による治療効果の向上などによるものである¹⁵⁾。しかしこのような現況においても急性白血病で末梢顆粒球数 500/mm³ 以下が 11 日以上持続した場合の死亡率は 60% 以上に及んでいる¹⁶⁾。骨髓機能の回復まで、重症感染症を克服できれば長期生存の可能性は増加するものと考えられ、実験的および臨床的に顆粒球減少が持続した場合の治療の一方法として試みる価値はあると思われる。さらに近年骨髓移植がさかんに行なわれ、この際の感染症に対する顆粒球輸注の重要性が認められている。

以上の事実をふまえ、今後顆粒球輸注がより効果的に行なわれるために、顆粒球の保存技術の確立や投与方法の検討を含め基礎的な実験が必要であると考えられる。

本論文の要旨は第 33 回日本化学療法学会総会において発表した。

本稿を終るにあたり、御指導を賜った医学部微生物学教室 辻 明良講師、御校閲を賜った微生物学教室 五島嵯智子教授ならびに第一内科学教室 白井達男教授に深謝致します。

文 献

- 1) 宮崎修一, 辻 明良, 石井哲夫, 北矢 進, 金子康子, 五島嵯智子: 実験的敗血症における各種グラム陰性桿菌の菌力の解析—各菌種の superoxide dismutase および catalase 活性と好中球の貪食殺菌との相関—。日本細菌学会誌投稿中
- 2) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島嵯智子: Opportunistic pathogen と宿主防衛機能の関連について。実験的白血球減少症マウスにおける各菌種の易感染化と抗菌薬の治療効果について。Chemotherapy 28: 14~21, 1980
- 3) 水上茂樹, 柿沼カツ子編: 白血球と食作用, 白血球実験法。192~198 頁, 講談社, 1979
- 4) 下山正徳: 成分輸血の実際<適応, 投与方法, 臨床効果>—顆粒球輸血—。臨床外科 34: 341~349, 1979
- 5) HIGBY, D. J.; J. W. YATES, E. S. HENDERSON & J. E. HOLLAND: Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. New Engl. J. Med. 292: 761~766, 1975
- 6) HERZIG, R. H.; G. P. HERZIG, R. G. J. GRAW, M. I. BULL & K. K. RAY: Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia; a prospectively randomized controlled study. New Engl. J. Med. 296: 701~705, 1977
- 7) ALAVI, J. B. et al.: A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. New Engl. J. Med. 296: 706~711, 1977
- 8) DEBELAK, K. M.; R. B. EPSTEIN & B. R. ANDERSON: Granulocyte transfusions in leukopenic dogs: *In vivo* and *in vitro* function of granulocytes obtained by continuous-flow filtration leukapheresis. Blood 43: 757~766, 1974
- 9) APPELBAUM, F. R.; C. A. BOMLES, R. W. MAKUCH & A. B. DEISSEROTH: Granulocyte transfusion therapy of experimental pseudomonas septicemia: Study of cell dose and collection technique. Blood 52: 323~331, 1978
- 10) EPSTEIN, R. B.; F. J. WAXMAN, B. T. BENNETT & B. R. ANDERSON: Pseudomonas septicemia in neutropenic dogs. I Treatment with granulocyte transfusion. Transfusion 14: 51~57, 1974
- 11) 湊 啓輔, 下山正徳, 竹中武昭, 北原武志, 近田千尋: 急性白血病に合併した敗血症に対する大量顆粒球輸血の効果。臨床血液 20: 1213~1218, 1979
- 12) DALE, D. C.; H. Y. REYNOLDS, E. PENNINGTON, R. J. ELIN, T. W. PITTS & R. G. GRAW: Granulocyte transfusion therapy of experimental pseudomonas pneumonia. J. Clin. Invest. 54: 664~671, 1974
- 13) 寺田秀夫: 免疫グロブリン製剤—正常免疫グロブリン—。Immunohaematology 3: 50~56, 1981
- 14) 堀内 篤: 感染と生体防御反応。Medicina 17: 424~428, 1980
- 15) 正岡 徹: 白血病における感染症とその対策。医学のあゆみ 128: 1026~1030, 1984
- 16) 織田敏次, 他編: 急性白血病 (山田一正), 内科セミナー BLD 3, 197~201 頁, 永井書店, 1978

COMBINATION THERAPY OF GRANULOCYTE TRANSFUSION
AND ANTIBIOTICS ON PSEUDOMONAL INFECTIONS
IN EXPERIMENTAL GRANULOCYTOPENIC MICE

HARUO KANEKO, MASANORI UMEDA and TOSHIHIRO TSUKAHARA

First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

KAZUHIRO KASAI, AKIRA OHNO, SHUICHI MIYAZAKI
and MASATOSHI OGAWA

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

The therapeutic effect of granulocyte transfusion was evaluated in pseudomonal infections in cyclophosphamide-induced granulocytopenic mice, an immunosuppressed model.

When granulocytes from normal mice were transfused to the granulocytopenic mice, host defense of the mice against pseudomonal infections was slightly enhanced.

However, therapeutic efficacy of granulocyte transfusion (10^7 cells/mouse) against pseudomonal infections in the granulocytopenic mice was enhanced markedly by combined use with the some anti-pseudomonal antibiotics in the comparison with the use of those antibiotics alone.