

## 血液疾患に併発した二次感染症に対する Cefotaxime の臨床効果

三 國 主 税・相 川 啓 子・吉 田 弘 喜

国立札幌病院 北海道ガンセンター血液内科

新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime を血液疾患に併発した二次感染症例に使用し、その臨床効果を検討した。

基礎疾患の内訳は急性白血病 5 例、慢性骨髄性白血病 2 例、慢性リンパ性白血病 1 例、悪性リンパ腫 4 例、マクログロブリンemia 1 例、大腸癌 1 例であり、二次感染症は、肺炎 5 例、敗血症 2 例、腸炎または腹膜炎 2 例、腹壁膿瘍 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、咽頭口内炎 2 例、膀胱炎 1 例、計 14 例である。

投与方法は 1 日 1.5~8.0 g を 2~4 回に分割し、1 回 60~90 分間で点滴静注した。

投与期間は 3~29 日間で総使用量は 6.0~105 g であった。

併用抗生剤は Sulbencillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM) など本剤単独投与 6 例中、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、併用例 8 例中では著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例、判定保留 2 例であった。

起炎菌別では *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して有効であった。*P. aeruginosa* 3 例については気管支肺炎の 1 例は有効、CBPC, GM 併用の敗血症 1 例は無効、SBPC, TOB 併用の肺炎 1 例は有効であった。

副作用としては、少数例にトランスアミナーゼ、Al-Pase の軽度上昇がみられた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社とフランスセル社の共同で開発された注射用の新しい半合成セファロsporin 剤で、従来のセファロsporin 剤に比しグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しても治療可能性を示唆する MIC を有することで注目されている。我々は白血病・悪性リンパ腫などの血液疾患に併発した二次感染症例に本剤を使用し、その臨床効果を検討した。

### I. 対象と方法

#### 1. 投与対象

昭和 53 年 8 月から 54 年 2 月まで当院血液内科に入院中の患者のうち 38°C 以上の高熱が出現し、感染症の併発を認めた 14 例を対象とした。基礎疾患の内訳は急性白血病 5 例、慢性骨髄性白血病(急性転化例) 2 例、慢性リンパ性白血病 1 例、悪性リンパ腫 4 例、マクログロブリンemia 1 例、大腸癌 1 例であり、二次感染症は、肺炎 5 例、敗血症 2 例、腸炎または腹膜炎 2 例、腹壁膿瘍 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、咽頭口内炎 2 例、膀胱炎 1 例である。

#### 2. 投与方法

本剤による治療は発熱後、菌の同定が可能な症例のみでなく、未同定の例にも使用した。1 日量 1.5~8.0 g を 2~4 回に、1 回 60~90 分かけて分割点滴静注した。使用期間は 3~29 日であり、最高使用量は 105 g であった。本剤以外の抗生剤の併用は疾患の特質上さけら

れないが、可能な限り、本剤使用前後の他剤を同一にするか、併用中の 1 剤を中止して本剤に換えて投与した。併用抗生剤の内訳は Sulbencillin (SBPC) または Carbenicillin (CBPC) 2 例、Gentamicin (GM) または Tobramycin (TOB) との併用 2 例、penicillin 系剤+aminoglycoside 系剤の併用 4 例で、本剤単独投与例は 6 例であった。

### II. 成 績

#### 1. 臨床効果

今回の検討では penicillin 系剤、aminoglycoside 系剤などと併用した症例も多く、本剤のみの臨床効果判定例は 14 例中 6 例のみであったが、本剤投与前の抗生剤による臨床症状(特に発熱)と本剤投与後の臨床症状、細菌学的推移を判定の目安とした。その結果は Table 1 に示したように、単独使用 6 例中著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例、併用例では 8 例中著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例、判定保留(本剤と同時に他剤と併用し効果あったもの) 2 例であった。起炎菌別では *E. coli*, *Klebsiella* に有効で、*P. aeruginosa* では効果を認めるものと無効のものがあった。

次に代表的な症例についてのべる。

Case No. 2 (Fig. 1) は 69 歳女性で、ホジキン氏病で治療中 38°C~39°C の高熱が約 1 週間続き入院した。胸部レ線上下両肺にびまん性の陰影と喀痰から *P. aeruginosa* が検出され肺炎と診断し、本剤 1 日 2 g, 2 回分

Table 1 Clinical effects of cefotaxime

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	Sensitivity		Antibiotics before administration	Daily dose (g) Duration (days) Total dose (g)	Combined antibiotics	Side effect	Clinical effect				
						CTX 10 <sup>6</sup> (cells/ml)	CBPC, CEZ, GM									
													10 <sup>6</sup> (cells/ml)	CBPC, CEZ, GM		
1	N. J.	62	M	Cystitis (Macroglobulinemia)	<i>E. coli</i>	0.2	0.78	-	+	+	CBPC 2 g × 7	2.0 g I.M. 3 days 6.0 g	(-)	local pain	Good	
2	K. J.	69	F	Bronchopneumonia (HD)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	12.5	##	-	##	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Excellent
3	M. H.	31	M	Gingivitis Pharyngitis (CML)	<i>Enterobacter</i>			-	-	+	MINO 0.4 g × 15 SBPC 10 g × 10	2.0 g 21 days 42.0 g	SBPC 10 g/day	Al-P ↑ ?	Good	
4	S. Y.	56	M	Pneumonia (ALL, B cell)	<i>Enterobacter</i>	50	400	+	-	##	SBPC 15 g × 3 GM 0.24 g × 3	1.5 g 5 days 7.5 g	SBPC 15 g/day GM 0.24 g/day	(-)	(-)	Good
5	Y. H.	52	F	Septicemia (LSCL, B cell)	<i>P. aeruginosa</i>	50	>1,600	-		+	CBPC 15 g × 10 GM 0.2 g × 7	2.0 g 6 days 12.0 g	CBPC 15 g/day GM 0.2 g/day	(-)	(-)	Poor
6	M. Y.	38	M	Enteritis Peritonitis (AML)	<i>E. coli</i>			-	-	##	CBPC 15 g × 7 TOB 0.18 g × 7 CET 2 g × 7	2.0 g 12 days 24.0 g	CBPC 15 g/day TOB 0.18 g/day	(-)	(-)	Good
7	I. E.	21	F	Periproctic abscess (AML)							(-)	1.5 g 29 days 43.5 g	SBPC 15 g/day	(-)	(-)	Unknown
8	K. Y.	76	M	Pneumonia (AML)	<i>P. aeruginosa</i>	100	200	100	>1,600		SBPC 15 g × 10 TOB 0.18 g × 3	1.5 g 7 days 105 g	SBPC TOB	(-)	(-)	Good
9	N. Y.	71	M	Enteritis (CLL)	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.05	>1,600	12.5	1.56	(-)	2.0 g 13 days 26 g	(-)	(-)	GOT ↑ ? GPT ↑ ?	Excellent
10	M. K.	64	F	Bronchopneumonia (B cell Lymphoma)	<i>H. influenzae</i> <i>Acinetobacter</i>	12.5	12.5	50	800	0.78	CET MINO - + + 50 800 0.78	2.0 g 10 days 20 g	TOB 0.18 g/day	direct Coomb's test(++)	?	Unknown

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	Sensitivity		Antibiotics before administration	Daily dose (g) Duration (days) Total dose (g)	Combined antibiotics	Side effect	Clinical effect
						CTX 10 <sup>6</sup> 10 <sup>8</sup> (cells/ml)	CBPC, CEZ, GM					
11	M. M.	11	F	Septicemia (AML)	<i>E. coli</i>	0.39 0.39	1,600 6,25 0.78	LCM TOB 0.36g	8.0g 13 days 104g	TOB 0.36g	(-)	Excellent
12	Y. T.	46	M	Pneumonia (non-Hodg. Lymphoma)	(-)			(-)	2.0g 25 days 50g	(-)	Urea N ↑?	Fair
13	Y. H.	73	F	Abdominal abscess (Carcinoma of colon)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i>		## ## ##	GM 0.18g LCM 0.18g	2.0g 13 days 26g	(-)	(-)	Poor
14	U. K.	31	F	Stomatitis Pharyngitis (CML)	(-)			(-)	3.0g 8 days over	(-)	(-)	Good

割投与と  $\gamma$ -グロブリンの併用で3日後に解熱し、菌も消失した。本例の *P. aeruginosa* の MIC は 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で 0.78  $\mu$ g/ml と低かった。

Case No. 11 (Fig. 2) は 11 歳女性である急性骨髄性白血病にて、DCP 療法後約 2 週間後に 39.5°C の高熱が出現し、Lincomycin (LCM), TOB を併用したが効果なく、血液から *E. coli* が証明され敗血症と診断されたので、LCM の代りに本剤を 1 日 8 g, 4 回分割点滴静注に切り換えた。3 日後には 37°C 台に解熱し、血液からも菌は消失した。本剤の *E. coli* の MIC も 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で 0.2  $\mu$ g/ml と低値を示した。

## 2. 直接分離菌の感受性成績

本剤使用期間中、直接患者の血液、痰、尿、便から分離された細菌の MIC は Table 2 に示した。検討した菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, など 11 症例, 19 菌株であり、Cefotaxime は Cefazolin (CEZ), Ceftezole (CTZ) より MIC が低く交差耐性も認め難い。最も感受性のある菌は、*E. coli* と *Klebsiella* であり、*P. aeruginosa* では 4 株中 1 株のみ低値を示し、他は MIC が高く、*Serratia*, *Enterobacter* なども比較的高値を示し、臨床的にも本剤使用后、*E. coli* から *Enterobacter* への菌交代を 2 例認め、臨床効果と MIC の値に関連性がみられた。

## 3. 臨床検査所見と副作用

Cefotaxime 使用前中後における肝・腎機能について検査所見をまとめて Fig. 3 に示した。GOT, GPT, Al-Pase の上昇例が 2 例みられるが、うち 1 例は HB 抗原陽性の肝炎併発例であり、同時に 6 MP, Endoxan などの抗腫瘍剤を併用しており本剤のみと断定できない例もあり、Urea N の上昇例は剖検所見から lymphoma の腎への浸潤が著しかったためであった。その他クームス陽性例を 1 例認めたが、B cell 型の lymphoma の末期で本剤使用前にクームスの検査を行っていないため本剤によるものか原疾患によるか明らかにできなかった。また、筋注例は 1 例だが局所痛が強かった。

## III. 考 案

白血病・悪性リンパ腫などの compromised host に感染症の併発が多く、起因菌にグラム陰性桿菌、真菌などが次第に主流を占めるようになり、原疾患の治療と同時に、この二次感染症を治癒せしめることは临床上重要な位置を占めるに至った<sup>1,2)</sup>。本剤が cephalosporin 系薬剤でも従来のセファロスポリン剤と交差耐性の少ないこと、*E. coli*, *Klebsiella* に優れた感受性を示すこと、稀に *P. aeruginosa* にも有効例があることなどが諸家の報告と共に、われわれも直接患者から分離した菌によ

Fig. 1 No. 2 K. T., F Hodgkin's disease, Bronchopneumonia

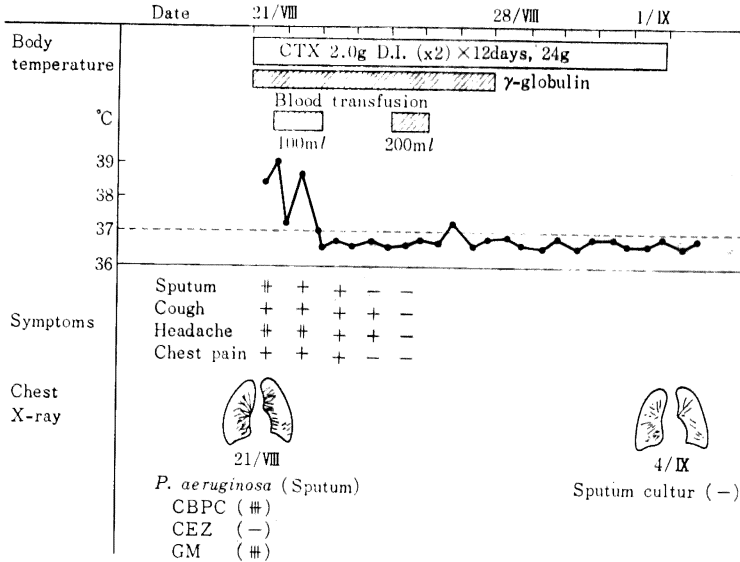
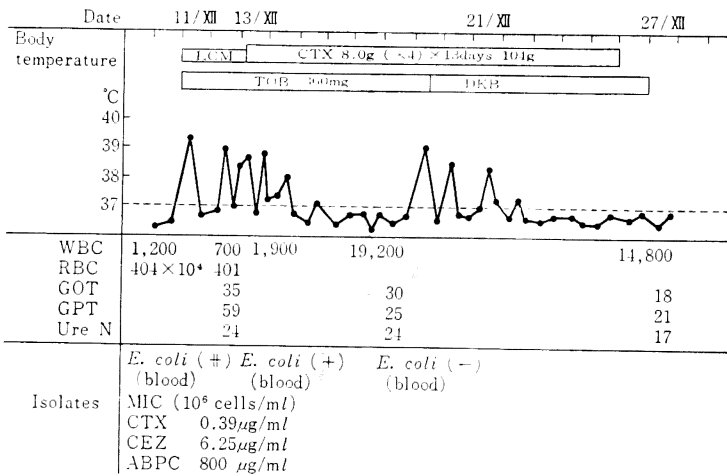


Fig. 2 No. 11 M. M., F AML, Septicemia



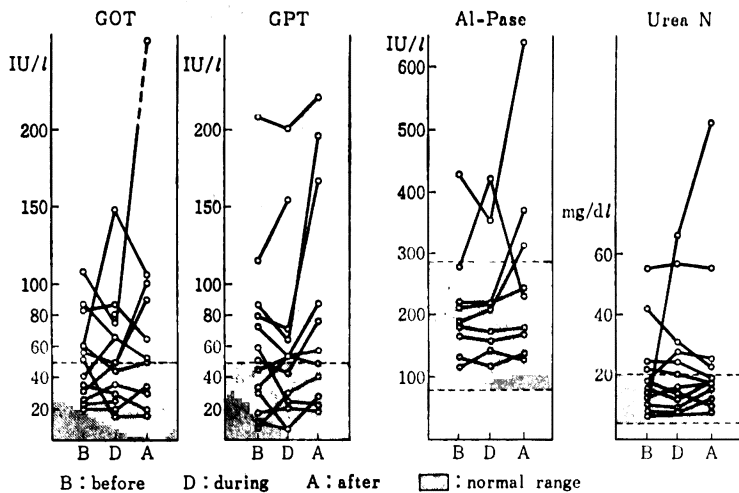
り証明された。しかし、MIC が GM より低いにもかかわらず、2~8g/日の使用量を要すること、特に敗血症では6~8g/日の大量投与がより有効である印象を得

たことなど MIC と実際使用量との間に discrepancy を感じる例もみられた。また、aminoglycoside 系剤との併用が臨床的に効果あるように思われた。

Table 2 Sensitivity of cefotaxime and other antibiotics against some clinical isolated strains

Case	Isolates (source)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$ cells/ml										MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^8$ cells/ml											
		CTX	CEZ	CTZ	ABPC	SBPC	CBPC	GM	CTX	CEZ	CTZ	ABPC	SBPC	CBPC	GM	CTX	CEZ	CTZ	ABPC	SBPC	CBPC	GM	
N. J.	<i>E. coli</i> (urine)	0.2	3.13	3.13	1,600	1,600	>1,600		0.78	50	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600		0.78	50	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	
N. J.	<i>Klebsiella</i> (urine)	1.56	>1,600	1,600	>1,600	>1,600	>1,600	50	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	50	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	
N. J.	<i>P. aeruginosa</i> (sputum)	50	>1,600	>1,600	>1,600	25	100	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	25	400	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	400	
N. J.	<i>Serratia</i> (sputum)	400	1,600	800	>1,600	>1,600	100	200	>1,600	>1,600	>1,600	25	200	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	100	
K. Y.	<i>P. aeruginosa</i> (sputum)	100	>1,600	>1,600	>1,600	100	100	12.5	1,600	>1,600	800	3.13	12.5	1,600	>1,600	800	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	400	
K. T.	<i>P. aeruginosa</i> (sputum)	0.78	>1,600	>1,600	400	3.13	1.56	400	0.78	400	400	0.78	400	0.78	400	3.13	1.56	800	>1,600	>1,600	>1,600	3.13	
S. T.	<i>Enterobacter</i> (blood)	100	>1,600	>1,600	>1,600	800	800	400	0.78	400	400	0.78	400	0.78	400	400	800	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	800	1.56
S. T.	<i>Enterobacter</i> (sputum)	50	>1,600	>1,600	>1,600	800	800	400	1.56	400	400	1.56	400	1.56	400	400	800	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	800	1.56
Y. H.	<i>P. aeruginosa</i> (blood)	50	>1,600	>1,600	>1,600	800	800	400	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	400	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600
M. H.	<i>Serratia</i> (blood)	6.25	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	200	200	>1,600	>1,600	>1,600	200	200	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	400	
N. Y.	<i>K. pneumoniae</i> (stool)	<0.025	1.56	3.13	100	400	400	0.78	0.05	3.13	6.25	1,600	400	0.78	0.05	3.13	6.25	1,600	400	400	800	0.78	
N. Y.	<i>K. pneumoniae</i> (stool)	0.05	12.5	50	>1,600	>1,600	>1,600	0.78	0.05	1,600	>1,600	>1,600	>1,600	0.78	0.05	1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	1.56	
M. K.	<i>Acinetobacter</i> (sputum)	12.5	800	1,600	50	50	25	0.78	12.5	>1,600	>1,600	100	50	0.78	12.5	>1,600	>1,600	>1,600	100	50	50	1.56	
M. M.	<i>E. coli</i> (sputum)	0.39	6.25	6.25	800	>1,600	1,600	0.78	0.39	25	100	>1,600	>1,600	0.78	0.39	25	100	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	1.56	
M. M.	<i>E. coli</i> (blood)	0.2	6.25	6.25	1,600	>1,600	0.78	0.78	0.39	50	100	>1,600	>1,600	0.78	0.39	50	100	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	1.56	
K. I.	<i>E. coli</i> (sputum) ①	0.1	6.25	6.25	>1,600	>1,600	0.78	0.78	0.1	200	>1,600	>1,600	0.78	0.78	0.1	200	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	1.56	
K. I.	<i>E. coli</i> (sputum) ②	0.1	6.25	6.25	>1,600	>1,600	0.78	0.78	0.1	200	>1,600	>1,600	0.78	0.78	0.1	200	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	1.56	
K. I.	<i>K. pneumoniae</i> (sputum) ①	0.05	6.25	3.13	100	100	0.78	0.78	0.05	200	200	200	200	0.78	0.05	200	200	200	1,600	200	400	1.56	
K. I.	<i>K. pneumoniae</i> (sputum) ②	0.05	6.25	3.13	100	50	0.78	0.78	0.05	200	200	200	200	0.78	0.05	200	200	200	1,600	100	400	1.56	
M. M.	<i>E. coli</i> (blood)	0.05	12.5	6.25	800	>1,600	3.13	3.13	0.39	50	>1,600	>1,600	3.13	3.13	0.39	50	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	>1,600	12.5	

Fig. 3 Laboratory findings before, during and after administration of cefotaxime



1) 正岡 徹: Compromised Host における感染症  
 一特に白血病を中心に。臨床科学 15; 381,  
 1979

2) 野村武夫: 血液疾患と感染症—白血病の感染症を  
 中心として—。日本臨床 35; 1463, 1977

### CLINICAL EFFICACY OF CEFOTAXIME IN SECONDARY INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGIC DISEASES

CHIKARA MIKUNI, KEIKO AIKAWA and KOKI YOSHIDA

Hematological Division, National Sapporo Hospital, Hokkaido Cancer Center

The clinical efficacy of cefotaxime (HR 756, CTX), a new cephalosporin antibiotic, was investigated in 14 patients with secondary infections associated with hematologic diseases.

The underlying disease was acute leukemia in 5 patients, chronic myelocytic leukemia in 2 patients, chronic lymphatic leukemia in 1 patient, malignant lymphoma in 4 patients, macroglobulinemia in 1 patient, and colonic cancer in 1 patient. The secondary infections were pneumonia in 5 patients, septicemia in 2 patients, colitis or peritonitis in 2 patients, abdominal abscess in 1 patient, perianal abscess in 1 patient, pharyngitis in 2 patients, and cystitis in 1 patient.

Cefotaxime was given in a daily dose of 1.5~8.0g in 2~4 divided doses. Each dose was administered over 60~90 min by intravenous drip infusion. The duration of treatment ranged from 3~29 days, with the total dose being 6.0~105 g.

Among 6 patients treated with cefotaxime alone, the clinical response was excellent in 2, good in 2, fair in 1 and poor in 1. Out of 8 patients concomitantly receiving other antibiotics such as sulbencillin (SBPC), carbenicillin (CBPC), tobramycin (TOB) and gentamicin (GM), the response to treatment was excellent in 1, good in 4, poor in 1 and impossible to assess in 2. With regard to the causative organism, cefotaxime was effective against *E. coli* and *K. pneumoniae*. In 3 patients with *P. aeruginosa* infections, cefotaxime was evaluated to be good in 1 patient with bronchopneumonia, poor in combination with CBPC and GM in 1 patient with septicemia, and good in combination with SBPC and TOB in 1 patient with pneumonia. Mild elevations of transaminase and Al-Pase was noted in a few patients.