

注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究

大沼 菊夫・大泉耕太郎・佐々木昌子
渡辺 彰・青沼 清一・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和 59 年 12 月 5 日受付)

1 週間以上注射用抗生物質を使用した原発性肺癌を中心とする悪性腫瘍患者 193 例と肺炎・肺化膿症を中心とする良性疾患患者 197 例において、抗生物質による発熱の発生状況とその臨床所見について検討し、以下の結果を得た。

1. 51 例 (13.1%) の患者に、延べ 56 エピソードの注射用抗生物質による発熱がみられた。薬剤ごとの発熱発生率をみると、PIPC では 108 例中 18 例 (17%), CTX で 11/72 (15%), CZX で 7/49 (14%), CPZ で 6/74 (8%) と高く、以前からある ABPC の 1/39 (3%), CEZ の 0/44 と比べると対照的であった。 β -lactam 系以外による発熱はきわめてまれであった。

2. 抗生物質を使用中に新たに出現した 38°C 以上の発熱の原因としては、悪性腫瘍患者群では呼吸器感染症が最も多かったのに対し、良性疾患患者群では抗生物質による発熱が第 1 位であった。

3. 発熱の熱型では、薬剤投与 1 週目に降にまず微熱が始まり 1 日の最高体温は日々上昇して間歇熱となり、薬剤中止とともに速やかに平熱化するという型が最も多く 70% を占めた。

4. 発熱例では、LDH の一過性上昇 (異常化または異常値の悪化) がその 51% に、好中球数の 740/mm³ (健康者における分布の 1SD) 以上の一過性減少が 52% に、血小板数の 52,000/mm³ (同上) 以上の一過性減少が 44% にそれぞれ合併しており、これらの所見は抗生物質による発熱の診断上価値があると思われた。

私たちは、抗生物質の副作用としての発熱が数年前からそれ以前に比べて増加しているという印象を持っていた。今回私たちは病歴の調査によりこの点を確認するとともに、抗生物質による発熱の臨床所見および診断に関する検討を行ない、いくつかの知見を得たので報告する。

I. 方 法

1982 年 1 月から 1983 年 12 月までの 2 年間に東北大学抗酸菌病研究所内科または仙台厚生病院内科に入院した患者のうち注射用抗生物質を使用した 419 例を当初の調査対象にした。その 12% に当たる 52 例 (59 エピソード) で、菌交代症などではなく注射用抗生物質の使用自体によると考えられる発熱がみられた。これらのうち 3 エピソードでは発熱は注射初日から生じたと考えられたが、残りの 56 エピソードでは 7 日目以降に発熱エピソードが出現した。そこで調査対象を、注射用抗生物質の少なくとも 1 剤が 1 週間以上使用された患者にしぼり、詳しく調査した。これらの患者の原疾患の内訳を Table 1 に示した。手術不能の原発性肺癌を主とする悪性腫瘍患者 193 例と肺炎・肺化膿症や慢性気道感染症

を主とする良性疾患患者 197 例の合計 390 例が含まれている。個々の病歴を調査し、抗生物質による発熱について臨床像をまとめ、診断の助けとなる所見を求めようと試みた。

なお、抗生物質の副作用としての発熱であると判断するためには、

① 抗生物質の使用期間中に出現する発熱であり、2 日間以上持続しその最高が 37.5°C 以上であること、

② 発熱の他の症候および X線検査、細菌検査、血液・血清検査などの成績が、その発熱に対応する炎症の存在を支持しないこと、

③ 抗生物質投与の他に発熱をひきおこしうる臨床的処置との関係がないこと、および、

④ 当該抗生物質の中止により速やかに消失すること、

の 4 条件をすべて満たすことを必要とすることにした。

発熱を合併した 16 の発熱エピソードのうち 12 エピソードでは、発熱は発疹より遅く出現しており、このような発熱への発疹の関与は小さいと思われ、また発疹が発熱と同時に、または先行して生じた 4 エピソード

Table 1 Classification of patients treated with antibiotics for more than 7 days

Diagnosis	Number of patients	
	Dead on discharge	Alive on discharge
Primary lung cancer	111	48
Metastatic tumors of the lung and the pleura	18	4
Other malignancies	5	7
Total number of patients with malignancy	134	59
Bacterial pneumonia	3	76
Lung abscess	0	19
Pleurisy and empyema	1	9
Bronchial asthma	1	15
COPD and bronchiectasis	2	10
Diffuse interstitial pneumonia	3	14
Other respiratory diseases	0	25
Inflammation of the organs other than respiratory system	0	10
Other nonmalignancies	1	8
Total number of patients without malignancy	11	186

(CEPR, CMX, LMOX および FOM 各 1 エピソード)においても発疹による二次的発熱とは断定できないので、一括して薬熱ありとして処理した。

II. 結 果

1. 薬剤ごとの薬熱の出現率

20 例以上に使用された抗生物質の各々における薬熱の出現率を Table 2 に示した。PC 系薬剤の中では、PIPC で 108 例中 18 例 (17%) とかなり高い割合で薬熱がみられたのに対し、ABPC では 39 例中 1 例 (3%) と低率であり、ABPC+MCIPC(1:1) の合剤では 22 例のすべてにおいてこの副作用がなかった。

いわゆる第 3 世代の CEP 系薬剤の中では、CTX の 72 例中 11 例 (15%)、CZX の 49 例中 7 例 (14%) が高率であり目立った。CPZ でも 74 例中 6 例 (8%) の出現率であったが、LMOX では 59 例中 2 例 (3%) と低率であった。その他の CEP 系薬剤については、CEZ では 44 例中この副作用が出現した例はなく、CTM では 85 例中 3 例 (4%)、CMZ でも 29 例中 1 例 (3%) と薬熱の出現率は低かった。

AG 系薬剤では DKB を 115 例、AMK を 85 例に使用したが、これらの薬剤の副作用と考えられる発熱はなかった。MINO でも 7 日間以上の使用例では薬熱はみ

Table 2 Incidence of drug fever induced by antibiotic

Antibiotic	Total number of patients treated	Patients with drug fever	
		Number	%
PIPC	108	18	(17)
ABPC	39	1	(3)
ABPC+MCIPC (1:1)	22	0	(0)
Other PCs	13	0	(0)
CTX	72	11	(15)
CZX	49	7	(14)
CEPR	29	3	(10)
CPZ	74	6	(8)
CXM	26	2	(8)
CTM	85	3	(4)
CMZ	29	1	(3)
LMOX	59	2	(3)
CEZ	44	0	(0)
Other CEPs	25	1	(4)
DKB	115	0	(0)
AMK	85	0	(0)
MINO	67	0	(0)
FOM	99	1	(1)
Others	44	0	(0)

られなかった (注射初日より微熱がみられ短期間のうちに投与を中止した 1 例があった)。FOM は 99 例で使用されたが、薬熱例は強く疑われた 1 例があったのみである。

なお、薬熱が関係して死に至ったと確認された例はなかった。

2. 薬熱と背景因子

Table 3 は、年齢階層別および基礎疾患群別に注射用抗生物質による薬熱を入院中に経験した人の割合 (経験率) を示したものである。まず年齢に関しては、悪性腫瘍患者群においても良性疾患患者群においても、70 歳以上の階層における薬熱経験率が最も低かった。また悪性腫瘍患者群全体では 193 例中 18 例 (9.3%) という経験率であったのに対し、良性疾患患者群では 197 例中 33 例 (16.8%) と高率に薬熱がみられた。

精査の対象 390 例において注射用抗生物質の使用中に新たに生じた 38°C 以上の発熱の主な原因を Table 4 に示し、この種の発熱に占める抗生物質による薬熱の位置をみた。まず、のちに死亡退院した悪性腫瘍患者群では、呼吸器感染症が原因となることが最も多く 134 例中 66 例 (49%) にみられ、次に不明熱が 19 例 (14%) で続いた。抗生物質が原因と認められた例は 7 例 (5%) と少なかった。ところがのちに生存退院した悪性腫瘍患者

Table 3 Percentage of patients who had drug-induced fever (DIF)—Classification by age and disease

Age	Malignancy			Nonmalignancy			Total		
	No. of patients treated	Patients with DIF		No. of patients treated	Patients with DIF		No. of patients treated	Patients with DIF	
		No.	%		No.	%		No.	%
~49	18	2	(11.1)	57	12	(21.1)	75	14	(18.7)
50~59	45	5	(11.1)	49	7	(14.3)	94	12	(12.8)
60~69	64	7	(10.9)	43	8	(18.6)	107	15	(14.0)
70~	66	4	(6.1)	48	6	(12.5)	114	10	(8.8)
Total	193	18	(9.3)	197	33	(16.8)	390	51	(13.1)

Table 4 Main causes of fever* above 38°C which developed during antibiotic therapy

(1) Malignancy, dead on discharge

(Total number of patients=134→100%)

Cause	Number of patients — classification by cause	%
1. Respiratory infection	66	(49)
2. Unknown	19	(14)
3. Urinary tract infection	7	(5)
4. Enteritis & Ileus	7	(5)
5. Antibiotics	7	(5)
6. Blood transfusion	7	(5)
7. Anti-cancer drugs	5	(4)
8. Bronchography & Bronchoscopy (Short-term fever)	4	(3)

Fever due to at least one of the above or other-than-above causes developed in 84/134 patients (63%) during antibiotic treatment.

(2) Malignancy, alive on discharge

(Total number of patients=59→100%)

Cause	Number of patients — classification by cause	%
1. Respiratory infection	12	(20)
2. Antibiotics	10	(17)
3. Anti-cancer drugs	3	(5)
4. Irradiation (Acute fever)	3	(5)
5. Bronchography & Bronchoscopy (Short-term fever)	2	(3)
6. Unknown	2	(3)

Fever developed in 25/59 patients (42%) during antibiotic treatment.

(3) Nonmalignancy

(Total number of patients=197→100%)

Cause	Number of patients — classification by cause	%
1. Antibiotics	29	(15)
2. Respiratory infection	9	(5)
3. Unknown	6	(3)
4. Diffuse interstitial pneumonia	5	(3)

Fever developed in 47/197 patients (24%) during antibiotic treatment.

* Refers to the fever which developed during antibiotic treatment after the fever due to the infectious disease which required treatment subsided.

Table 5 Duration of antibiotic therapy before the onset of drug-induced fever

Drug	Prior antibiotic therapy	Number of patients evaluated	Number of patients in whom DIF developed during the period of					Median of duration (days)
			7~13	14~20	21~27	28~34	35th day~	
PIPC	(-)	8	2	1	3	2	0	22.5
PIPC	(+)	9	5	2	1	1	0	13
CTX	(-)	4	0	1	1	2	0	25
CTX	(+)	7	0	1	3	1	2	25
CZX	(+)	6	5	1	0	0	0	11
CPZ	(+)	4	2	2	0	0	0	12.5

群では、呼吸器感染症はなお第1位であったが、59例中12例(20%)とその率は低くなり、一方抗生物質は10例(17%)の患者で新たな38°C以上の発熱の原因となり、これは次に述べる良性疾患患者群におけるのと同様の率であった。良性疾患患者群では薬熱の197例中29例(15%)が抜群の第1位であり、呼吸器感染症の9例(5%)を大きく上回った。

3. 薬熱の出現時期と熱型

比較的多くの薬熱例がみられた PIPC, CTX, CZX および CPZ の4薬剤における薬熱出現日までの各薬剤の投与日数の分布とその中央値(投与日数を短い順に並べた時にできる数の列の中央に位置する日数)を Table 5 に示した。先行の抗生物質投与がある場合とない場合に分けたが、CZX と CPZ については先行の抗生物質投与のない場合の症例が少なく、これを省略した。

薬熱出現日は最長の47日目までの広い範囲に散在していたが、薬剤ごとの中央値を求めてみると興味深い結果が得られた。まず先行の抗生物質投与がない場合の薬熱出現日の中央値は、PIPC で22.5日目、CTX で25日目とはほぼ同様の時期であった。一方、先行の抗生物質投与がある場合には PIPC で13日目、CZX で11日目、CPZ で12.5日目と、これもほぼ同じ時期にそろったが、CTX では25日目であり他剤と異なる結果であった。

Table 6 には、注射用抗生物質による薬熱の熱型を示した。最も多かったのは、まず微熱で始まり、1日の最高体温は日ごとに上昇して高熱に達し、薬剤中止とともに速やかに(多くは中止日の翌日までに)平熱化するというタイプであり、56エピソード中の39エピソード(70%)を占めた。他には、突然高熱が出現したもの、微熱が持続しだいに薬熱の疑いが深まったもの、および原因不明の散発性の発熱が抗生物質中止後は消失したものがそれぞれ少数ずつみられた。各熱型間に原因薬剤の違いを見出すことはできなかった。薬熱エピソードの最高体温の分布をみると、38.0°C以上40.0°C未満が

Table 6 Patterns of drug-induced fever

(1)

Type of fever	Number of episodes	%
Daily highest body temperature rose gradually.	39	(70)
Abrupt high fever	10	(18)
Persistent fever of low grade	5	(9)
Temporary attacks of fever repeated	2	(4)
Total	56	(100)

(2)

Grade of peak fever (°C)	Number of episodes	%
~37.9	7	(13)
38.0~38.9	31	(55)
39.0~39.9	17	(30)
40.0~	1	(2)
Total	56	(100)

85%を占めていた。

4. 薬熱出現時の臨床検査値の変化

薬熱出現時に諸臨床検査値の一過性異常化または異常値の一過性悪化が合併した割合を Table 7 の左半分を示した。対照として、今回の調査対象のうち PIPC または CTX の使用例で感染の再発による発熱も薬熱もなしに投与を終了し得た場合の上記の率を Table 7 の右半分を示した。ここで検査値に変化があると認めるには、いずれの検査項目においても、健康者における値の分布の1標準偏差以上の変動があることを必要条件にした(当科では各臨床検査値について健康者における Mean-2SD~Mean+2SD の範囲を正常値としている。したがって、正常値の上限と下限の差の1/4が健康者における値の分布の1SDである)。原疾患の悪化による変化、または抗癌剤などの治療による変化の場合はデータから除外した。

Table 7 Transient change from normal to abnormal range, or transient exacerbation of abnormal value detected by laboratory examinations during antibiotic therapy

Changes	Episodes of DIF			Patients having neither relapse nor DIF during treatment with PIPC or CTX		
	No. examined	No. positive	% positive	No. examined	No. positive	% positive
LDH ↑	49	25	(51)	30	6	(20)
S-GOT ↑	52	11	(21)	49	10	(20)
S-GPT ↑	50	10	(20)	49	11	(22)
ALP ↑	49	6	(12)	39	5	(13)
Hb ↓	50	4	(8)	N.A.	—	(—)
Plt. ↓	48	4	(8)	35	0	(0)
Neutrophil ↓	48	11	(23)	39	0	(0)

N.A.: Not analyzed

Table 8 Changes in the counts of platelets and neutrophils during antibiotic therapy

	Groups	No. examined	Decrease (≥ 1 S.D. of the distribution of the counts in healthy persons)			No change	Increase (≥ 1 S.D.)
			Transient	Follow-up(-)	Persistent		
Platelet	Episodes of DIF	48(100)	21(44)	1(2)	6(13)	14(29)	6(13)
	Patients without fever at the end of treatment with PIPC or CTX	35(100)	2(6)	3(9)	1(3)	23(66)	6(17)
Neutrophil	Episodes of DIF	48(100)	25(52)	2(4)	3(6)	9(19)	9(19)
	Patients without fever at the end of treatment with PIPC or CTX	39(100)	5(13)	9(23)	4(10)	12(31)	9(23)

In parentheses: %

この規準で上記の2つの群を比較すると、一過性のS-GOT(UV法、正常値は10~28 IU/l)の上昇、S-GPT(UV法、正常値は4~27 IU/l)の上昇およびAl-P_i(p-ニトロフェニルリン酸基質法、正常値は60~210 IU/l)の上昇の陽性率についてはほぼ同様であった。しかしLDH(UV法、正常値は210~360 IU/l)の一過性上昇は、新たな発熱が出現しなかった群では30例中6例(20%)でみられただけであったのに対し、薬熱群では49エピソード中25エピソード(51%)と高率に認められた。新たな発熱が出現しなかった群では、好中球数(正常値は1,610~4,550/mm³)の一過性減少がみられた例はなかったが、薬熱群では48エピソード中11エピソード(23%)にそれが認められた。このうち3エピソードでは好中球数は500/mm³未満にまで減少した(これらのエピソードは感染による発熱を否定し得た)が、いずれにおいても抗生物質投与中止後の回復は速やかであった。

次に、正常値か異常値かを問わずに、先ほどの1標準偏差以上の変動がみられた場合を変化ありとして、その変化の向きとその後の経過により分類したものがTable 8であり、血小板数(正常値は15.0万~35.5万/mm³)と好中球数について示した。この規準によれば、薬熱群では血小板数の一過性減少(抗生物質使用中の52,000/mm³以上の減少と中止後の52,000/mm³以上の増加)が48エピソード中21エピソード(44%)と高率にみられ、新たな発熱が出現しなかった群の6%とは対照的であった。またこの規準による好中球数の一過性減少(740/mm³以上の減少とその後の740/mm³以上の増加)も、薬熱群では48エピソード中25エピソード(52%)に認められ、対照群の13%を大きく上回っていた。

表には示さなかったが、好酸球増多(500/mm³以上になったもの)は薬熱群では13/52(25%)にみられ、対照群では5/54(9%)にみられた。発疹は、薬熱群では16/56(29%)に合併していたのに対し、対照群では3/60

Table 9 Incidence of elevation of serum lactate dehydrogenase(LDH) level at the time of admission of patients with pneumonia or lung abscess

Maximum of body temperature (°C)	Total number of patients	Number of patients with elevated LDH	(%)
~36.9	31	10	(32)
37.0~37.4	30	7	(23)
37.5~37.9	9	2	(22)
38.0~	18	6	(33)
Total	88	25	(28)

(5%) に出現していた。

やはり発熱をきたす病態である肺炎・肺化膿症（合併症なし）の患者群における入院時の血清 LDH 異常高値者の率を、入院当初の最高体温の層別にみたものが Table 9 である。各層における率は 22~33% の狭い範囲におさまり、先の薬熱群における LDH の異常化+異常値の悪化の率 51% と比べると低いものであった。

なお、薬熱の各熱型間における上記臨床検査値の変化の差については、最頻の熱型の他の薬熱エピソード数が少ないために確認することができなかった。

III. 考 察

今回の調査結果によれば、新しい β -lactam 系薬剤による薬熱は多くの患者にみられ、PIPC では最高の 17% に薬熱と判断される発熱が出現した。林¹⁾も PIPC を使用した 27 例中 6 例 (22%) に薬熱がみられたと報告しており、今回の出現率はこれに近いものである。その他当科で多数例に使用した薬剤の中では CTX, CZX および CPZ で薬熱の出現率が高く (それぞれ 15, 14 および 8%), ABPC の 3%, CEZ の 0% などとは対照的であり、抗生物質による薬熱は最近数年の間に顕在化してきている問題であると推測される。

日本化学療法学会の新薬シンポジウムの副作用報告をみると、薬熱の出現率は PIPC で 4/1266 (0.3%)²⁾, CTX で 8/1216 (0.7%)³⁾, CZX で 11/1127 (1.0%)⁴⁾, CPZ で 14/1277 (1.1%)⁵⁾ であり、今回の結果に比べればきわめて低い。この差は、私たちが薬熱を見出そうと努めたこと、また強く疑われるものは含めようとする態度をとったことにもよるかもしれない。しかしその主な原因は、調査例における投与期間の違いであると思われる。新薬開発時の治験ではほとんどの例で 14 日目までのうちに投与を終了しているのに対し、今回の調査対象には 2 週間以上使用した例が多くしかも 7 日未満の例は除外している。ちなみに Yow⁶⁾は、methicillin を注射

した小児約 3,000 例について副作用調査を行なっているが、発疹、発熱、血尿、白血球減少を中心とする副作用の 1 つ以上がみられた患者は、投与例全体では 1.5% 未満であったのに対し、本剤を 10 日間以上投与した 124 例に限ると、薬熱だけでも 8 例 (6%) にみられ、さらにいずれかの副作用がみられた患者は 39 例 (31.5%) にのぼったと報告している。

当科で投与期間が長くなる理由は、症例のほとんどが β -lactam 系薬剤の移行率が低い呼吸器の感染症であること、また原発性肺病をはじめとして基礎疾患が重く感染症が難治性となる患者が多いことなどである。しかし今回高い薬熱出現率を示した抗生物質は、呼吸器に関するかぎり主に難治性感染症を治療する目的で開発され、長く使用する傾向を生じやすい薬剤であるはずだから、薬熱は当科における特殊な問題であると考えことはできない。

今回の薬熱の診断は、“I. 方法”に示した暫定的定義のみに従い、著者らのうちの複数の同意により行なったが、診断が困難である例も存在したことは否定できない。しかし薬熱が生じたと判断された患者群をまとめて検討してみると以下のようないくつかの知見が得られ、これらが薬熱の診断に役立つと思われる。すなわち、

① 薬熱発生率に関して抗生物質間で差があり、特に発生率の高い抗生物質があったこと、

② 70 歳以上の年齢階層では入院中に薬熱を経験した人の割合はやや低かったこと、

③ 肺炎・肺化膿症を中心とする良性疾患患者群においては、抗生物質使用中に新たに生じる 38°C 以上の発熱の原因では、薬熱が第 1 位であったこと (1957 年に PETERSDORF⁷⁾が、肺炎球菌肺炎患者をペニシリンで治療している際にみられる再発熱の主な原因は、感染の悪化ではなく、ペニシリン・アレルギーであると報告したが、現状もこれと同様であると言える)、

④ 熱型は、CLUFF⁸⁾が PCG に関して、また林¹⁾が PIPC に関して報告したような型、すなわち微熱から日々増悪して高熱に至る型が今回は 70% を占めたこと、

⑤ 薬熱例では、LDH の一過性上昇 (異常化または異常値の悪化) が 51% に、好中球数の 740/mm³ 以上の一過性減少が 52% に、また血小板数の 52,000/mm³ 以上の一過性減少が 42% にそれぞれ合併しており、対照群における率を大きく上回ったこと、などである。

特に LDH は異常値として認識される上昇が高率にみられるので、抗生物質による薬熱が疑われる際には試みられるべき検査項目であると考えられる。今回の結果をみると、薬熱時の LDH 上昇は、肝障害だけでは説明でき

ず、発熱自体がその原因となるわけでもないようであり、抗生物質による軽度の血液障害と関係があると推測される。薬熱は、ペニシリンの例のように抗体産生による免疫反応が関与して生じると考えられる場合もある^{9,10)}が、Ⅳ型アレルギーがかかわる可能性もあり¹¹⁾、単一のアレルギー機序では説明できないようである¹²⁾。しかし、いずれにしても最終的には免疫反応の結果が白血球系の細胞に働いて内因性の発熱物質を産生させることによるとされており^{12,13)}、LDHの上昇もこの過程に近いところに起因するのではないかと思われる。

文 献

- 1) 林 泉：呼吸器感染症に対するPIPCの使用経験。基礎と臨床 16：315～320, 1982
- 2) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウムⅠ。T-1220 (Piperacillin), 1976
- 3) 第27回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ。Cefotaxime (HR 756), 1979
- 4) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム。Ceftizoxime (FK 749), 1979
- 5) 第27回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅠ。T-1551, 1979
- 6) YOW, M. D.; L. H. TABER, F. F. BARRETT, A. A. MINTZ, G. R. BLANKINSHIP, G. E. CLARK & D. J. CLARK: A ten-year assessment of methicillin-associated side effects. Pediatrics 58:

- 329～334, 1976
- 7) PETERSDORF, R. G.; L. E. CLUFF, P. D. HOEP-
RICH, F. T. HOPKINS & W. P. MCCANN: Pneu-
mococcal pneumonia treated with penicillin
and aspirin. Bull. Johns Hopk. Hosp. 101:
1, 1957
- 8) CLUFF, L. E. & J. E. JOHNSON III: Drug fever.
Progr. Allergy 8: 149～194, 1964
- 9) LEVINE, B. B.: Immunologic mechanisms of
penicillin allergy: a haptenic model system
for the study of allergic diseases of man. N.
Engl. J. Med. 275: 1115～1125, 1966
- 10) CHUSID, M. J. & E. ATKINS: Studies on the
mechanism of penicillin-induced fever. J.
Exp. Med. 136: 227～240, 1972
- 11) DINARELLO, C. A.: Demonstration of a human
pyrogen-inducing factor during mixed leuko-
cyte reactions. J. Exp. Med. 153: 1215～
1224, 1981
- 12) YOUNG, E. J.; V. FAINSTEIN & D. M. MUSER:
Drug-induced fever: cases seen in the evalua-
tion of unexplained fever in a general hospi-
tal population. Rev. Infect. Dis. 4: 69～77,
1982
- 13) DINARELLO, C. A. & S. M. WOLFF: Pathogene-
sis of fever in man. N. Engl. J. Med. 298:
607～612, 1978

CLINICAL OBSERVATION ON DRUG FEVER INDUCED BY PARENTERALLY ADMINISTERED ANTIBIOTICS

KIKUO ONUMA, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI, AKIRA WATANABE
SEIICHI AONUMA and KIYOSHI KONNO

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases
and Cancer, Tohoku University, Sendai Japan

The incidence and clinical features of drug fever caused by antibiotics were investigated by analyzing the data from patients who had been treated for more than 7 days with antibiotics of parenteral use. Of a total of 390 patients analyzed, 193 had malignant diseases (lung cancer in most cases) and the remaining 197 had non-malignant diseases, of which pulmonary infectious diseases such as pneumonia, lung abscess and chronic respiratory tract infections constituted the majority.

Beta-lactams were shown to be antibiotics that induced drug fever most frequently. Piperacillin induced drug fever in 18 of 108 (17%), cefotaxime in 11 of 72 (15%), ceftizoxime in 7 of 49 (14%) and cefoperazone in 6 of 74 (8%) patients. In contrast, the incidence of drug fever due to ampicillin (3%) and cefazolin (0%) respectively was low. The relatively higher incidence of drug fever caused by new derivatives of β -lactam antibiotics suggests that the side chains attached to their core moieties are involved in the mechanism of occurrence of drug fever. On the other hand, antimicrobial agents other than β -lactams caused drug fever only rarely.

It was found that, in patients with malignancy, respiratory infection was the most frequent cause of fever above 38°C elicited during antibiotic therapy. In contrast, in patients with non-malignant diseases, the use of antibiotic itself was the most frequent cause of the fever. The most common

pattern of drug fever due to antibiotics was as follows: A low grade fever occurred on or after the 7th day of antibiotic therapy. Then the daily highest body temperature rose gradually. Finally, intermittent fever developed and subsided promptly after cessation of the causative drug. The fever of this type accounted for 70% of all the drug fever.

It is noteworthy, in making diagnosis of drug fever due to antibiotics, that a transient elevation of serum lactate dehydrogenase (LDH) level was observed in one half (51%) of patients with drug fever. In addition, a transient decrease of slight degree in the number of neutrophils and platelets was observed in a considerable portion of patients with drug fever.