

血液疾患に合併する感染症に対する Cefmenoxime, Aminoglycosides 併用療法

慶応大学内科血液疾患感染症研究会

外山 圭助・青木 功・中沢 肇・三宅喜代子
佐藤 邦彦・岡本真一郎・新保 卓郎・池田 康夫*

慶応義塾大学病院内科

安藤 泰彦・内田 博

慶応義塾大学病院中核

和田 順世

永寿綜合病院内科

浅野 真

荻窪病院内科

篠崎 有三

国立大蔵病院内科

北原 光夫・高橋 幸則

済生会中央病院内科

菊地 正夫

公務員共済組合連合会立川病院内科*

東 冬彦

東京電力病院内科

竹内 一郎

都立大久保病院内科

増田 剛太

都立駒込病院感染症科

(昭和60年2月14日受付)

白血病や再生不良性貧血などの血液疾患に合併した感染症患者 52 例に対して、Cefmenoxime (CMX) と aminoglycosides (TOB, AMK, GM) の併用療法を試みた。効果判定可能な 41 例に対する臨床効果は、著効 8 例、有効 13 例、やや有効 10 例で、有効以上の有効率は 51.2% であった。顆粒球数別に臨床効果を見ると、顆粒球数 500 個/mm³ 以下の 29 例中 12 例に有効であり、このうち顆粒球数 0 個/mm³ 症例が 10 例含まれている。また顆粒球数の減少に応じた有効率の低下がみられた。さらに、基礎疾患病期別に臨床効果を見ると、末期例においても 30% の有効率を示した。CMX と aminoglycosides の血清濃度は分離菌の MIC をはるかに超えた。本併用療法では、副作用としては重篤なものは認めず、発疹 1 例と軽度腎障害 2 例のみであった。本併用療法は血液疾患に合併する重篤な感染症に有用な治療法と考えられる。

白血病や再生不良性貧血などの血液疾患においては、基礎疾患の性状、治療の影響などにより、敗血症などの

感染症を併発し、重篤となる場合が少なくない^{1,2)}。また血中より起炎菌が検出されなくても、発熱その他の臨

床症状、原病の性状などより敗血症の疑われる場合が多くみられる。今回は血液疾患に併発した感染症に対し、多施設で Cefmenoxime (以下 CMX と略す) とアミノ配糖体系抗生物質 (以下 AGs と略す) 併用療法を施行し、その結果、副作用などについて検討を加え若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和 58 年 5 月から昭和 59 年 3 月までの期間に本研究参加機関に入院した血液疾患患者のうち、明らかに血中より起炎菌の検出された敗血症、呼吸器感染症、尿路感染症、さらに起炎菌は検出されなかったが臨床症状、臨床検査成績などより敗血症と考えられるもの、すなわち敗血症の疑いなどの感染症を併発した 52 例を対象とした。この中で、他の抗生物質の併用などにより、効果判定不能の 11 例を除く 41 例について CMX, AGs 併用療法の効果判定を行なった。

2. 用法・用量

CMX は原則として 1 回 2g を 2 時間かけて点滴静注 (一部の例では、1 回 1g 1 時間点滴) し、AGs には TOB 1 回 60mg, AMK 1 回 200mg, GM 1 回 40mg をそれぞれ 1 時間かけて点滴し、原則として敗血症に対しては 6 時間ごとに 1 日 4 回投与、その他の感染症には 12 時間ごとに 1 日 2 回投与した。

3. 効果判定

次の判定基準に従い臨床効果の判定を行なった。

1) 敗血症またはその疑い

著効：4 日 (96 時間) 以内に体温が正常化し、1 週間以上続いたもの。

有効：4 日 (96 時間) 以内に解熱傾向がみられ、その後 1 週間以内に体温が正常化し、1 週間以上解熱が続いたもの。

やや有効：解熱が最低 48 時間以上継続したが、1 週間以内に再発熱したもの。

無効：解熱を全くみられないもの (4 日で判定する)。

不明：抗生剤の効果を評価できない場合 (抗癌剤の影響など)。

2) その他の感染症 (呼吸器感染症, 尿路感染症)

(4 日目, 8 日目, 15 日目) 体温, X 線, 尿所見などの自・他覚所見を加味し、上記に準じて、著効, 有効, やや有効, 無効 (不明) の 4 段階で判定する。

本研究では、宿主要因を詳細に検討するため、例えば急性白血病では、初発例, 再発例, 末期例, 慢性白血病では、初発例, 末期例のように基礎疾患の病期について検討し、さらに感染症発症時の顆粒球数などと臨床効果の関係に検討を加えた。

Table 1 Susceptibility to antibiotics of clinical isolates

Organism	MIC			
	CMX	TOB	AMK	GM
<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	3.13	0.78
<i>E. coli</i>	≤0.05		6.25	1.56
<i>Campylobacter jejuni</i>	1.56	1.56	0.78	0.39

4. 検出菌の MIC 測定 (Table 1)

血中より分離し得た細菌に対する CMX, TOB, AMK, の MIC を測定した。測定は、日本化学療法学会標準法に従った寒天平板希釈法によった。すなわち、被験菌の 18 時間培養原液を 10^6 CFU/ml に希釈後、Inoculum Replicating Apparatus (佐久間製作所, 東京) を用いて薬剤含有平板培地に接種し、 37°C , 18 時間培養後、被験菌の発育が認められない最小濃度をもって MIC とした。

5. 抗生物質の血中濃度測定 (Fig. 6)

CMX, TOB, AMK の血中濃度を分別測定した。測定は *E. coli* NIHJ JC-2, *B. subtilis* 6633 を検定菌とする Bioassay 法 (アガーウェル法) で行なった。標準曲線はヒト血清を希釈液に用いて作製した。CMX は 2g 2 時間点滴後、TOB は 60mg, AMK は 200mg それぞれ 1 時間点滴後、経時的に採血し、血中濃度の測定を行なった。

6. 副作用

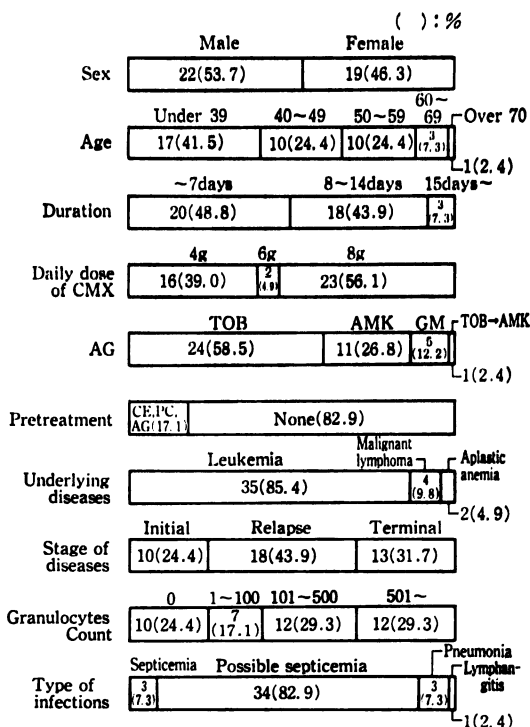
本療法施行前後の臨床症状、検査所見などより、副作用出現の疑われる場合は、本剤との関連性につき検討を行なった。

II. 結果

1. 背景因子 (Fig. 1)

対象例の背景因子は Fig. 1 に示すとおりである。性別では男 22 例, 女 19 例と男女差はとくに認めなかった。年齢は 17 歳から 72 歳と多岐にわたっていたが、30 代以下が 17 例 (41.5%) と多くみられた。投与期間は原疾患や感染症の重症度により異なるが、3 日から 24 日で、7 日以内 20 例 (48.8%), 8~14 日 18 例 (43.9%) であった。また CMX の投与量は 8g/日が 23 例 (56.1%) と最も多かった。併用した AGs の内訳は TOB 24 例 (58.5%), AMK 11 例 (26.8%), GM 5 例 (12.2%) であった。他に 1 例では TOB 投与 4 日後 AMK に切り換えた。基礎疾患では、白血病が 35 例 (85.4%)、(急性白血病 30 例, 慢性白血病 3 例, Hemo-

Fig. 1 Patient characteristics



3例, リンパ腺炎1例で, 敗血症と敗血症疑いを合わせると 37例 (90.2%) に及んだ。

2. 臨床効果

有効率を著効+有効/総数 (41例) として算出した。

1) 感染症別総合臨床効果

感染症別有効率は Fig. 2 のとおりで, 全症例に対する有効率は 51.2% であった。敗血症では3例中2例に有効であり, 敗血症疑いでは, 34例中 18例 (52.9%) に有効で, 敗血症と敗血症疑いを合計すると, 37例中 20例 (54.1%) に有効を示した。肺炎の3例はやや有効2例認めるのみであった。その他の1例はリンパ腺炎であり, 有効と判定された。

2) 基礎疾患別総合臨床効果

基礎疾患別に有効率をみると, 白血病 35例中 19例 (54.3%) に有効, その他の血液疾患では6例中2例 (33.3%) に有効であった (Fig. 3)。

3) 顆粒球数別総合臨床効果

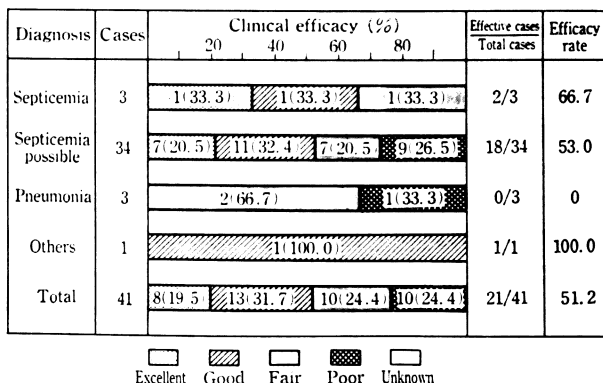
顆粒球数別に臨床効果をみると, 顆粒球数 500個/mm³ 以上では 12例中9例 (75%) に有効, 500個/mm³ 以下で 19例中9例 (47.4%), 0個では10例中3例 (30%) と, 顆粒球数の減少に応じた有効率の低下がみられた (Fig. 4)。また顆粒球 500/mm³ 以下で有効であった 12例中治療終了時まで 500個以上に増加したものは, わずか3例にすぎなかった。

4) 基礎疾患病期別総合臨床効果

基礎疾患病期別有効率は, 初発例に感染症を併発した場合, 10例中6例 (60%) に有効を示し, 再発例の場合の有効率は 18例中 11例 (61.1%) であったが, 末期例では 13例中4例 (30.8%) と有効率は低下を示した (Fig. 5)。また再発と末期を合わせると, 有効率は 31例中 15例 (48.4%) で, 初発例の有効率より低値を示した (Fig. 5)。

poietic dysplasia 2例を含む) で, 他の悪性リンパ腫 4例, 再生不良性貧血 2例であった。基礎疾患の病期別では, 初発例 10例 (24.4%), 再発例 18例 (43.9%), 末期例 (Terminal stage) 13例 (31.7%) で再発と末期を合わせると 31例 (75.6%) にのぼった。基礎疾患の顆粒球数別では, 500個 (/mm³) 以上 12例 (29.3%), 500個以下 29例 (70.7%) と 500個以下が多く, そのうち顆粒球数0のものを 10例 (24.4%) 認めた。また併発した感染症は敗血症 3例, 敗血症疑い 34例, 肺炎

Fig. 2 Clinical results of combination therapy



Excellent Good Fair Poor Unknown

Fig. 3 Clinical efficacy and underlying diseases

Diagnosis	Cases	Clinical efficacy (%)				Effective cases Total cases	Efficacy rate
		20	40	60	80		
Leukemia	35	8(22.4)	11(31.4)	8(22.9)	8(22.9)	19/35	54.3
Other hematological disorders	6	2(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	2/6	33.3
Total	41	8(19.5)	13(31.7)	10(24.4)	10(24.4)	21/41	51.2

Excellent
 Good
 Fair
 Poor
 Unknown

Fig. 4 Peripheral blood granulocytes and clinical efficacy

Granulocyte counts	Cases	Clinical efficacy (%)				Effective cases Total cases	Efficacy rate
		20	40	60	80		
0	10	1(20.0)	3(30.0)	4(40.0)	4(40.0)	3/10	30.0
1~500	19	3(15.8)	6(31.6)	5(26.3)	5(26.3)	9/19	47.4
501~	12	4(33.3)	5(41.7)	2(16.7)	2(16.7)	9/12	75.0
Total	41	8(19.5)	13(31.7)	10(24.4)	10(24.4)	21/41	51.2

Excellent
 Good
 Fair
 Poor
 Unknown

Fig. 5 Clinical efficacy and the stage of diseases

Stage	Cases	Clinical efficacy (%)				Effective cases Total cases	Efficacy rate
		20	40	60	80		
Initial stage	10	2(20.0)	4(40.0)	3(30.0)	1(10.0)	6/10	60.0
Relapse	18	4(22.2)	7(38.8)	6(33.3)	1(5.6)	11/18	61.1
Terminal	13	2(15.4)	2(15.4)	4(30.8)	5(38.5)	4/13	30.8
Total	41	8(19.5)	13(31.7)	10(24.4)	10(24.4)	21/41	51.2

Excellent
 Good
 Fair
 Poor
 Unknown

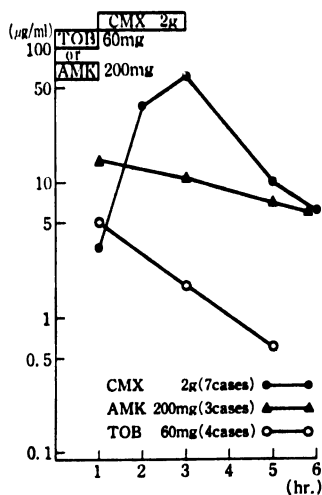
3. 細菌学的検索

敗血症患者からの分離菌に対する CMX, TOB, AMK の MIC 測定成績の結果は Table 1 に示したとおりである。すなわち, *Staphylococcus aureus* 1株, *E. coli* 1株, *Campylobacter jejuni* 1株に対し, CMX の MIC はいずれにも高い感受性を示した。一方, AGs のうち TOB, GM 共に, それぞれの菌に高い感受性を示したが, AMK では *S. aureus* 3.13 µg/ml, *E. coli* 6.25 µg/ml とやや低い感受性であった。

4. 血中濃度測定成績

CMX, TOB, AMK の血中濃度は, Fig. 6 のように, CMX 2g/2 時間投与では (7 例), 1 時間値 42.5 µg/ml, 2 時間値 60.8 µg/ml, 4 時間値 10.0 µg/ml, 5 時間値 6.14 µg/ml, 6 時間値 3.13 µg/ml と高い血中濃度が維持され, これらは, 今回検出された菌の MIC を上回っていた。また TOB 60mg/1 時間投与では (4 例), 1 時間値 5.4 µg/ml, 3 時間値 1.75 µg/ml, 5 時間値 0.66 µg/ml であった。AMK 200 mg/1 時間投与では血中濃度

Fig. 6 Serum concentrations of CMX, TOB and AMK



は(2例), 1時間値 14.2 µg/ml, 3時間値 10.7 µg/ml, 5時間値 7.58 µg/ml, 6時間値 7.1 µg/ml であり, TOB, AMK とも検出菌の MIC を超える高濃度を長時間にわたって維持した。

5. 副作用

副作用としては, 急性前骨髄性白血病の1例で, 本療法施行7日目に発疹を認め, 本療法中止8日目に消失したが, これは使用した CMX が原因ではないかと推測された。また急性骨髄性白血病の1例では, 軽度の下痢が出現したが, 止痢剤で軽快しており, 本療法との関連性は定かでない。また急性骨髄球性白血病の1例で尿円柱出現を, 急性骨髄性白血病の1例で軽度血清クレアチニン値増加を認めたが, これは, それぞれ使用した AMK, TOB との関連性が示唆された。したがって本併用療法に関連すると考えられる副作用を起こした例は3例のみで, いずれも軽度であり, 重篤な副作用は1例もなかった。

III. 考 案

CMX は, グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有するセフェム系抗生物質で, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属などの腸内細菌, および *H. influenzae* に対し強い抗菌力を持ち, 臨床分離菌株の大部分は 0.19 µg/ml 以下に分布する。また *B. fragilis* にも効果が認められる⁹⁾。さらに, グラム陽性菌においても, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する 80% 阻止濃度は 1.56~3.13 µg/ml を示す。

一方, TOB, AMK などの AGs は, グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌にも広い抗菌作用を有し, 特に CMX

Table 2 Organism isolated from blood causative of septicemia in the patients with hematological diseases

Organism	1979	1981	1983 (Oct.)
<i>S. aureus</i>	0	1	3
<i>α-Streptococcus</i>	0	0	1
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	0
<i>Enterococcus</i>	1	0	0
Others	1	1	2
GPC	2	2	6
<i>E. coli</i>	2	4	0
<i>Klebsiella</i>	1	5	0
<i>Enterobacter</i>	0	2	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	4	1
Others	0	0	0
GNB	4	15	2
Anaerobic bacteriae	0	0	1
Fungi	0	1	0
Mixed	1*	3**	0
Others	1	0	0

* GNR, *P. aeruginosa*.

** *Klebsiella, Propionibacterium; Klebsiella, P. aeruginosa; S. aureus, Corynebacterium*.

に対し感受性の低い *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示す。しかも最近では, Methicillin 耐性, セフェム耐性 *Staphylococcus* の敗血症を経験しており, Vancomycin⁴⁾ 入手が困難なわが国では, AGs が有用な場合も多い。慶大病院内科における 1979 年より 1983 年 10 月までの血液疾患患者からの血中分離菌の推移をみると, Table 2 のように腸内細菌と *S. aureus* が問題であるのは明らかである。さらに従来より, AGs と β-lactam 系薬剤との併用による相乗効果が認められている⁵⁻⁷⁾。

したがって, 本研究では上記の観点より, 広い抗菌スペクトラムを有する CMX と AGs と併用療法を血液疾患を基礎疾患とする重症感染症に使用して, その効果を検討した。

一般に急性白血病では寛解導入時や再発時には顆粒球減少が殆ど必発でさらには治療の影響などにより, 液性, 細胞性免疫低下を起こし, 宿主の防禦力低下をきたし易い。末期では抗白血病剤に抵抗性となり, 強力な治療が必要となります宿主防禦力の低下をきたす。また再生不良性貧血では汎血球減少を特徴とするので顆粒球減少はもともと存在し悪性リンパ腫でも治療の影響などで顆粒球減少を起こすことがある。また両疾患とも副腎皮質ステロイド, 抗腫瘍剤などの使用により, 白血病

の場合と同様に防禦力低下をきたし易い¹¹⁾。このような理由で血液疾患の場合は、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* などのグラム陰性細菌ならびに *S. aureus* を中心とする敗血症などの重篤な感染症を合併することが多い¹¹⁾ (Table 2)。

今回の検討例では、基礎疾患の 85% が白血病であった。また合併感染症は、敗血症ならびに敗血症疑いを合わせて 90.2% に及び、重症感染症が多かった。したがって、抗生剤は大多数例で AGs (TOB 60 mg, AMK 200 mg, GM 40 mg) と CMX 2 g を 1 日 4 回投与が行なわれ、投与期間も 8 日以上となる例が 51% であった。本併用療法による血液疾患合併感染症の有効率は、全体で 51.2% を示し、そのうち敗血症、敗血症疑いに限っても 54.1% と高い有効率が得られた。顆粒球数別に有効率をみると、顆粒球減少に比例して有効率の低下がみられた。これは従来の報告にみられるように^{8,9)} 感染症治療においては顆粒球の役割がいかに重要であるかを示している。しかしながら、今回顆粒球数 0 の症例は 10 例にのぼったがそのうち 3 例 (30%) に有効を示した。これらを詳細にみると、治療終了時に顆粒球が依然として 0 のもの 1 例、75 個に増加したものの 1 例、他の 1 例は解熱時にはなお顆粒球 180 個であったことは注目し値しよう。また顆粒球 500/mm³ 以下の有効例 12 例中 10 例が抗生物質投与中 500 以下に留っていた。病期別有効率では、再発、末期例を合わせると初発例に比べ有効率の低下がみられた。

血液疾患、特に本研究対象の大部分を占める急性白血病では病初期の白血球減少期には全身状態もよく抗白血病薬治療が奏効すると、顆粒球出現がみられて解熱が得られる。しかし再発時には抗白血病剤による顆粒球減少期が長期に及び、さらに病末期になると全身状態は極めて悪い場合が多い。前記のように顆粒球の数は感染症の治療に極めて重要である点を考慮すると、再発および末期例では、本療法の有効率の低下が起こるのは当然といえよう。にもかかわらず、末期でも 30.8%、白血球 0 の例で 30% の有効率を示したことは本療法が極めて強力であることを物語るものと考えられる。*in vitro* の検索においては、少数例ではあるが、今回検出された血中分離菌に対する CMX, AGs の MIC は、CMX, AGs のいずれにも低値を示した。また AGs, CMX の今回の投与法における血中濃度は、検出した菌の MIC を長時間にわたり上回っていることより本併用療法は血液疾患合併感染症に *in vitro* の見地からも有効であると考えられた。本併用療法では、対象感染症の重篤性のために大量投与例が多かったが、副作用としては重篤なものを認めず、発疹 1 例と軽度腎障害 2 例のみで、これらも本剤

投与中止によりすべて消失した。もちろん AGs 量も大量であるので尿量や尿比重、尿沈渣などのチェックを頻回に行なっているが、重篤な副作用は出現せず、本併用療法は安全性の面からも充分使用可能な方法と考えられる。

以上臨床効果、抗生物質の血中濃度、検出菌に対する MIC、投与法などの点より、本併用療法は血液疾患に合併する重篤な感染症に有用な治療法と考えられた。

IV. 結 語

血液疾患合併感染症に対し、CMX, AGs の併用療法を施行、分析可能な 41 例において、著効 8/41、有効 13/41 で、有効率 21/41 (51.2%) を得た。症例の 71% が顆粒球数 500 個/ μ l 以下、病期の 76% が再発、末期である重篤な血液疾患合併感染症において、CMX, AGs 併用療法により 51.2% の有効率が得られ、重篤な副作用を認めなかったことは、本療法の有用性を示すものとする。

文 献

- 1) VALDIVIESO, M.: Bacterial infection in hematological diseases. Clin. Haematol. 5: 229~248, 1976
- 2) BROWN, A. E.: Neutropenia; fever and infection. Am. J. Med. 76: 421~428, 1984
- 3) 五島達智子, 辻 明良: 第 3 世代のセフェム系薬剤の抗菌作用について。臨床と細菌 8(4): 445~453, 1981
- 4) WATANAKNNAKORN, C.: Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 376~378, 1982
- 5) YOURASSOWSKY, E. et al.: *In vitro* comparison of synergism between cefamandole and gentamicin or tobramycin by the triple layer agar method with enzymatic inactivation. Infection 7: 237~239, 1979
- 6) MINTZ, L. & W. L. DREW: Comparative synergistic activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam, and carbenicillin, combined with tobramycin, against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 332~334, 1981
- 7) WATANAKNNAKORN, C. & C. GLOTZBECKEN: Enhancement of effects of anti-staphylococcal antibiotics by aminoglycosides. Antimicrob. Agents. Chemother. 6: 802~806, 1974
- 8) RODRIGUEZ, V. & G. P. BODEY: Antibacterial therapy — Special considerations in neutropenic patients. Clin. Haematol. 5: 347~360, 1976
- 9) The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile

granulocytopenic patient with cancer. *J. Inf.*

Dis. 137: 14~29, 1978

COMBINATION THERAPY OF CEFMENOXIME AND AMINOGLYCOSIDES FOR INFECTIONS IN THE PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASES

Infection study group in hematological diseases, Dept. Int.
Med., School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

KEISUKE TOYAMA, ISAO AOKI, HAJIME NAKAZAWA,
KIYOKO MIYAKE, KUNIHICO SATO, SHIN-ICHIRO OKAMOTO,
TAKURO SHIMBO and YASUO IKEDA*

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

YASUHIKO ANDO and HIROSHI UCHIDA

Department of Laboratory Medicine, Keio University

JUNSEI WADA

Department of Internal Medicine, Eiju General Hospital

MAKOTO ASANO

Department of Internal Medicine, Ogikubo Hospital

YUZO SHINOZAKI

Department of Internal Medicine, National Okura Hospital

MITSUO KITAHARA and YUKINORI TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

MASAO KIKUCHI

Department of Internal Medicine, Tachikawa Mutual Hospital, Tokyo*

FUYUHIKO HIGASHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

ICHIRO TAKEUCHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Okubo Hospital

GOTA MASUDA

Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Combination therapy of cefmenoxime (CMX) and aminoglycosides (TOB, AMK, GM) was evaluated in 52 cases with infections accompanied by hematological diseases (leukemia, aplastic anemia etc.)

Clinical responses among 41 evaluable cases out of 52 were excellent in 8, good in 13, fair in 10, and overall effective rate was 51.2%.

The efficacy of this therapy decreased proportionally with the reduction of the number of peripheral mature granulocyte count, but 12 out of 29 cases with granulocyte counts less than 500/ μ l including 10 cases with 0/ μ l still responded (41.3%).

The effective rate was 30% even in the definite immunocompromized hosts, namely in the terminal stages in hematological diseases. Serum concentrations of CMX and aminoglycosides were far above minimum inhibitory concentrations of isolated organisms.

No significant side effects were observed in this combination therapy except for eruption in a case and slight renal dysfunction in 2 cases.

These results indicate that the combination therapy of CMX and aminoglycosides are useful for the treatment of severe infections complicated with hematological diseases.