

血液疾患に合併した感染症に対する Cefmenoxime
単独および他剤との併用療法の検討

神奈川県血液疾患感染症懇話会

寺 田 秀 夫*

昭和大学藤が丘病院内科

本 村 茂 樹

神奈川県立成人病センター内科

速 水 一 雄

国立横浜病院内科

高 橋 悟・綾 部 晃 久

聖マリアンナ医科大学第三内科

尺 次 郎

戸塚共立病院内科

木 崎 昌 弘

日本鋼管病院内科

金 山 正 明

横須賀共済病院内科

赤 塚 祝 子

横浜市立市民病院内科

伊 藤 章・丸 田 壱 郎・児 玉 文 雄

横浜市立大学第一内科

天 川 孝 則

横浜赤十字病院内科

間 下 信 昭

横浜南共済病院内科

(昭和 61 年 6 月 17 日受付)

血液疾患に合併した難治感染症 74 例に対して、Cefmenoxime (CMX) を中心とする併用療法の有用性を検討した。全体の有効率は 54.4%，敗血症またはその疑いの症例の有効率は 52.9%であった。基礎疾患別の有効率は、急性白血病で 56.6%であった。顆粒球数別では、501/ μ l 以上の症例の有効率が 57.1%，500/ μ l 以下の例が 54.5%で、とくに宿主防禦力の著しく低下している 100/ μ l 以下の症例でも 52.2%の優れた有効率が得られた。CMX 単独投与群と併用群の有効率を比較すると、CMX 単独群 66.7%，併用群 47.4%であった。細菌学的効果における菌消失率は 62.5%であり、*E. coli* 2 例、*Serratia* 1 例において菌陰性化がみられた。副作用は 3 例に認められたが、重篤なものはない。総合的にみても有用率は 58.7%で、本療法が血液疾患合併感染症の治療に有用であると思われた。

* 代表世話人

急性白血病を始めとする悪性血液疾患に合併する感染の治療は、基礎疾患それ自身の抵抗力の低下のほか、力な抗腫瘍剤やステロイド剤の投与による免疫能の減、あるいは、しばしば薬剤低感受性の日和見菌が起炎としてみられる等の諸点から難治性の場合が多く、よ効果的な化学療法工夫が必要とされている。最近はれた抗生剤の開発により治療成績の向上がみられていが、Cefmenoxime (CMX) はグラム陽性菌から日和菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムとい抗菌力を有する、いわゆる第3世代のセフェム系薬である。

今回、我々は血液疾患に合併した敗血症を主とする難感染症に対し、CMXを中心とする併用療法の有用性について臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

昭和58年7月から昭和59年1月までの期間に、神川血液疾患感染症懇話会の11施設 (Table 1) に入院した血液疾患患者で、感染症を合併した74症例を対象した。

2. 投与方法

CMXの投与は、原則として1日4gを2~4回に分し、点滴静注したが、症例により投与量を増減した。た、病状を考慮して主治医の判断による他の抗生剤の用を認めた。

3. 効果判定

1) 臨床効果判定

下記の判定基準により判定した。

著効：3日 (72時間) 以内に体温が正常化し、感染症状の消失または著明改善がみられた場合。

有効：3日 (72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、感染症状の消失または著明な改善がみられた場合。

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：3日目 (72時間) までに解熱傾向や感染症状の改善傾向が全くみられず、または症状が増悪した場合。

不明：抗生剤の効果を評価できない場合。(抗生剤の影響など)

2) 細菌学的効果判定

起炎菌が検索できた場合、その消長を観察し、菌陰性化、減少、不変、増加、菌交代、不明の6段階で判定した。

3) 主治医による総合効果判定

臨床効果および細菌学的効果の判定結果より、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。

4) 安全性

安全性については、副作用、臨床検査値の異常の有無ならびに、これらと使用抗生剤との因果関係についても検討した。

5) 有用性判定

臨床効果、細菌学的効果、安全性を総合的に考慮して、極めて有用、有用、やや有用、無用、不明の5段階で判定した。

II. 結 果

1. 背景因子

対象患者の背景因子はTable 2に示した。性別では男子40例、女子34例で、年齢は15歳から84歳まで幅広く分布した。感染症例数は74例で78回みられ、敗血症またはその疑い57例、肺炎10例、尿路感染2例、上気道感染1例、その他8例であった。基礎疾患は、急性白血病58例、再生不良性貧血6例、悪性リンパ腫3例、多発性骨髄腫2例、骨髄癌1例、その他4例で、急性白血病が全体の78.4%を占めた。69例の感染発症時の顆粒球の分布をみると、500/ μ l以下が53.6%を占め、0/ μ lが8.7%、1~100/ μ lが27.5%であった。

抗生剤の投与方法はTable 3に示した。CMXの1日投与量は4gが83.8%、2gが10.8%で、投与期間は

Table 1 Participant institutions

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Medical Center for Adults
Department of Internal Medicine, National Yokohama Hospital
Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital
The Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Totsuka Kyoritsu Hospital
Department of Internal Medicine, Nippon Kokan Hospital
Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Yokohama Red Cross Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama-Minami Kyosai Hospital

Table 2 Clinical findings of patients

Item		No. of cases (%)
Sex	Male	40 (54.1)
	Female	34 (45.9)
Age (years)	15~39	20 (27.0)
	40~49	20 (27.0)
	50~59	12 (16.2)
	60~69	12 (16.2)
	70~84	10 (13.5)
Diagnosis (n=78)	Sepsis or Sepsis suspected	57 (73.1)
	Pneumonia	10 (12.8)
	Urinary tract infection	2 (2.6)
	Upper respiratory tract infection	1 (1.3)
	Others	8 (10.3)
Underlying disease	Acute leukemia	58 (78.4)
	Aplastic anemia	6 (8.1)
	Malignant lymphoma	3 (4.1)
	Multiple myeloma	2 (2.7)
	Myelocarcinomatosis	1 (1.4)
	Others	4 (5.4)
Granulocyte count (/μl) (n=69)	0	6 (8.7)
	1~100	19 (27.5)
	101~500	12 (17.4)
	501~	32 (46.4)

Table 3 Administration of CMX

Item		No. of cases (%)
Daily dose (g)	2	8 (10.8)
	3	3 (4.1)
	4	62 (83.8)
	6	1 (1.4)
Duration (day)	~ 7	24 (32.4)
	8~14	32 (43.2)
	15~	18 (24.3)
Combined antibiotics	+	44 (59.5)
	-	30 (40.5)
Sort of combined antibiotics (n=68)*	PCs	21 (30.9)
	CEPs	2 (2.9)
	AGs	36 (52.9)
	Others	9 (13.2)

* All antibiotics combined were added up.

7日以内が 32.4%, 8~14日が 43.2%, 15日以上は 24.3%であった。CMXの単独投与例は30例(40.5%), 他の抗生剤の併用例は 44例(59.5%)であった。併用抗生剤の内訳は、アミノ配糖体系が 52.9%, ペニシリン系が 30.9%, セフェム系 2.9%, その他 13.2%であった。

2. 臨床効果

臨床効果は主治医による総合効果判定(以下, 主治医

総合判定と略す)による有効率で表わし, 有効率は(著効+有効)/全症例数×100(%)として算出した。なお, 判定不能例は計算から除外した。

1) 感染症別の臨床効果 (Fig. 1)

全体の有効率は 54.4%であった。感染症別にみると, 敗血症またはその疑いでは 51例中 27例(52.9%)が, また, 肺炎では 7例中 4例(57.1%)が有効であった。また, 尿路感染の 2例は著効を示し, 上気道感染の 1例は有効であった。その他の感染症では 7例中 3例が有効であった。

2) 基礎疾患別の臨床効果 (Table 4)

基礎疾患別の有効率をみると, 白血病 53例中 30例(56.6%)に有効, 再生不良性貧血は 5例中 3例(60.0%), 悪性リンパ腫は 2例中 1例(50.0%)に有効であった。急性白血病に合併した敗血症またはその疑いの場合の有効率は 53.3%であった。

3) 顆粒球数別の臨床効果 (Table 5)

顆粒球数別の有効率をみると, 顆粒球数が 0の例では 6例中 2例(33.3%)のみ有効であったが, 1~100/μl, 101~500/μl, 501/μl以上のいずれの層においても約 60%の有効率を示し, 顆粒球数が著しく減少している症例でも良好な成績が得られた。また, その傾向は敗血症またはその疑いでも同様であった。

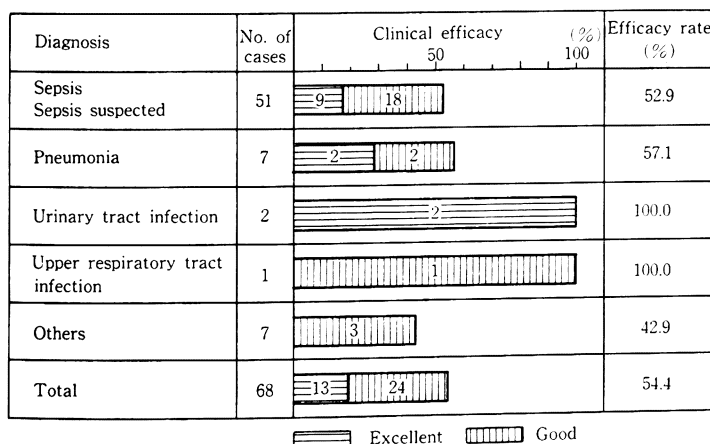
Table 4 Relationship between clinical efficacy and underlying disease (Overall judgment by doctor in charge)

Underlying disease	All cases				Sepsis or Sepsis suspected			
	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)
Acute leukemia	53	10	20	56.6	45	9	15	53.3
Aplastic anemia	5	2	1	60.0	2	0	1	50.0
Malignant lymphoma	2	0	1	50.0	2	0	1	50.0
Multiple myeloma	2	0	0	0.0	1	0	0	0.0
Myelocarcinomatosis	0	0	0	—	0	0	0	—
Others	2	0	2	100.0	1	0	1	100.0
Total	64	12	24	56.3	51	9	18	52.9

Table 5 Relationship between clinical efficacy and granulocyte count (Overall judgement by doctor in charge)

Granulocyte count (/μl)	All cases				Sepsis or Sepsis suspected			
	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)
0	6	0	2	33.3	6	0	2	33.3
1~100	17	3	7	58.8	16	3	6	56.3
101~500	10	3	3	60.0	7	2	2	57.1
501~	28	6	10	57.1	19	5	7	63.2
Total	61	12	22	55.7	48	10	17	56.3

Fig. 1 Clinical efficacy classified by diagnosis (Overall judgment by doctor in charge)



4) 併用薬剤別の臨床効果 (Table 6)

CMX に併用した薬剤別の有効率は、CMX 単独投与の場合 27 例中 18 例 (66.7%), 他剤併用例では 38 例中 18 例 (47.4%) であった。併用された抗生剤の種類別では、例数が少ないがペニシリン系の場合に 4 例中 3 例 (75.0%) と最も高い有効率を示した。敗血症またはその疑いの例でもほぼ同様の結果であった。

5) CMX 単独群と併用群の感染症別臨床効果

CMX 単独群と併用群の感染症別の効果を比較した (Table 7)。症例の多い敗血症またはその疑いの場合、CMX 単独投与群では 18 例中 11 例 (61.1%), 併用群は 33 例中 16 例 (48.5%) で有効であった。

3. 細菌学的効果

起炎菌は 29 例より検出され、グラム陽性菌 7 例、グラム陰性菌 9 例、混合感染 13 例であった。効果の判定では不明とされたものが 21 例と大部分であった。菌消失率は不明例を除き、(菌陰性化+菌交代)/全症例数×100(%) として算出した。その結果、例数は少ないが菌消失率は 8 例中 5 例 (62.5%) であった。また、菌陰性化した 3 例の起炎菌は *E. coli* 2 例と *Serratia sp.* 1 例であった (Table 8)。

4. 安全性

副作用は 74 例中 3 例 (4.1%) に認められた。第 1 例は投与 4 日目の点滴中に悪寒戦慄が出現したが、軽度で

Table 6 Relationship between clinical efficacy and combined antibiotics (Overall judgment by doctor in charge)

Antibiotics		All cases			Sepsis or Sepsis suspected		
		No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate (%)	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate (%)
CMX alone		27	18	66.7	18	11	61.1
Combination group	CMX+AGs	18	8	44.7	16	7	43.8
	CMX+PCs	4	3	75.0	4	3	75.0
	CMX + AGs+PCs	14	6	42.9	12	6	50.0
	CMX + Other antibiotics	2	1	50.0	1	0	0.0
	Total	38	18	47.4	33	16	48.5

Table 7 Clinical efficacy of CMX alone group and combination group classified by diagnosis (Overall judgment by doctor in charge)

Diagnosis	CMX alone group			Combination group		
	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate (%)	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate (%)
Sepsis Sepsis suspected	18	11	61.1	33	16	48.5
Pneumonia	4	2	50.0	3	2	66.7
Urinary tract infection	2	2	100.0	0	0	—
Upper respiratory tract infection	1	1	100.0	0	0	—
Others	5	2	40.0	2	1	50.0
Total	30	18	60.0	38	19	50.0

Table 8 Bacteriological effects

Causative organism	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate* (%)
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	
GPC	<i>S. aureus</i>	1			1		
	<i>S. epidermidis</i>	1				1	
	<i>S. viridans</i>	1				1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	2				2	
	<i>Bacillus</i> sp.	2				1	1
Sub total	7			1	1	5	1/2 (50.0)
GNR	<i>E. coli</i>	3	2				1
	<i>P. aeruginosa</i>	2				2	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1				1	
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1				1	
	<i>Citrobacter</i> sp.	1				1	
	<i>Serratia</i> sp.	1	1				
	Sub total	9	3				6
Mixed infection	13		2		1	10	1/3 (33.3)
Total	29	3	2	1	2	21	5/8 (62.5)

* Eradication rate : $\frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{Total} - \text{Unknown}} \times 100$

Table 9 Side effects and abnormal laboratory findings

Type	Appearance rate, %
Rigors	1/74 (1.4)
Eruption	2*/74 (2.7)
Slight elevation of GOT · GPT	1*/74 (1.4)
Total	3/74 (4.1)

* One case was the same patient.

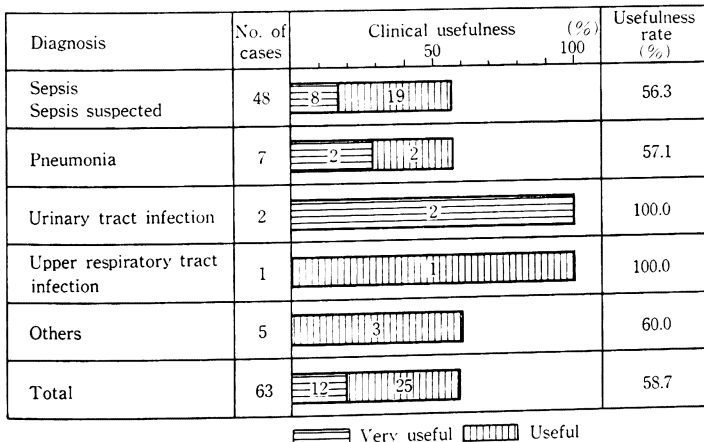
投与中止により全く消失し、第2例は投与7日目に皮疹が出現したが、投与中止3~4日後にはほとんど消褪した。第3例は、投与2日目に皮疹が出現したが、投与継

続中5日目に GOT, GPT がそれぞれ 87, 135 (Karmen 単位) と軽度上昇したため投与を中止したところ、皮疹は中止後9日目に、肝機能異常は中止後14日目には消失した。以上の第3例では、その皮疹や GOT, GPT の軽度上昇は CMX との関連が疑われた (Table 9)。

5. 有用性判定

感染症別の有用性を Fig. 2 に示した。有用率は判定不能例を除き、(極めて有用の例数+有用の例数)/全症例数×100(%)として算出した。全体で58.7%、敗血症またはその疑いのみで56.3%の有用率が得られた。

Fig. 2 Clinical usefulness classified by diagnosis



III. 考 察

急性白血病をはじめとする造血器悪性疾患は、続発性免疫不全を示す代表的疾患で、病態そのものや強力な抗腫瘍剤の投与、放射線療法などにより、難治感染症を合併することが極めて多い。また、その起炎菌としては抗生剤に感受性の低い日和見菌である場合も少なくない¹⁾。

CMX はグラム陽性菌からグラム陰性菌、さらに嫌気性菌を含む幅広い抗菌スペクトルを有し、しかもその抗菌力が強く、作用は殺菌的である²⁾。

そこで今回血液疾患に合併した重症感染症に対する CMX の臨床効果を 11 施設で統一的に検討した。

感染症の種類としては敗血症またはその疑いの症例が 73.1% を占め、次いで肺炎が 12.8% と重症感染症が多かった。基礎疾患としては 78.4% を急性白血病が占めた。顆粒球数については、500/ μ l 以下になると重症感染症を起こしやすく、とくに 100/ μ l 以下になると致死的な全身感染症を起こしやすい³⁾といわれているが、今回の症例でも、500/ μ l 以下が 53.6%、100/ μ l 以下が 36.2% と顆粒球数の著減した時期に感染症が発症していた。

抗生剤は CMX 単独投与例が 40.5% で、1 日投与量は 4g、投与期間は 8~14 日が最も多かった。併用抗生剤としてはアミノ配糖体系が最も多く、全体の 52.9% を占めた。

全体の有効率は 54.4% で、敗血症またはその疑い例に限っても 52.9% と高い有効率が得られた。基礎疾患別では急性白血病合併感染症の有効率が 56.6% と良好であった。また、顆粒球数別では顆粒球数 501/ μ l 以上の有効率が 57.1%、500/ μ l 以下が 54.5% で、両者の間に明らかな差がみられなかった。とくに宿主防禦力の低下している 0/ μ l で 33.3%、1~100/ μ l で 58.8% の優れた有効率が得られた。CMX 単独投与群と併用群の臨床成績を比較してみると、単独投与群 66.7%、併用群 47.4% の有効率を示し、敗血症またはその疑い例に限ると単独投与群 61.1%、併用群 48.5% の有効率で、いずれも CMX 単独投与群の有効率が併用群よりむしろ高い傾向を示したが、これは併用群に重症例が多かったためと考えられる。

今回の我々の臨床成績を他の報告と比較してみると、CMX 単独投与の場合、藤竹ら⁴⁾は 60.4%、津田ら⁵⁾は 65.4% の有効率をそれぞれ報告しており、今回の有効率 66.7% とほぼ同等であった。また、他剤併用の場合、外山ら⁶⁾はアミノ配糖体系との併用で 51.2% の有効率を報告しており、今回の有効率 47.4% と類似の成績であった。

また、今回の成績で、顆粒球数が 0/ μ l、1~100/ μ l の場合の有効率がそれぞれ 33.3%、58.8% と良好であった。また、顆粒球数が 0 の場合、外山ら⁶⁾は CMX とアミノ配糖体系との併用で 30.0% (3/10) の有効率を報告しており、今回の成績と類似していた。次に、顆粒球数 100/ μ l 以下では、藤竹ら⁴⁾が CMX 単独投与で 73% の高い有効率を報告しており、今回の我々の単独投与での有効率は、62.5% であった。さらに、顆粒球数 100/ μ l 以下の場合の他剤の成績は正岡⁷⁾の報告によると、CZX 63.6%、CPZ 40.9%、CTX 57.1%、LMOX 53.3% であり、患者背景の差異等も考慮する必要はあるが、今回の CMX 単独投与での有効率 62.5% は優れているといえる。また、このように宿主防禦力の低下した症例に対して CMX が良好な臨床効果を示したことは、CMX の殺菌作用が優れているものと考えられる。

細菌学的効果が判明したのは 8 例のみであったが、菌陰性化した 3 例は *E. coli* 2 例と *Serratia* 1 例で、グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示す CMX の特徴が示されたといえよう。

副作用は 3 例 (4.1%) にみられたが、いずれも軽度で重篤なものはない。

総合的にみた有用性判定では 58.7% の高い有用率が得られており、CMX を中心とした化学療法が血液疾患に合併した難治感染症の治療に有用であることが示された。

(本論文の要旨は、第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した)

文 献

- 1) 舟田 久：各種病態における感染症対策，血液疾患。日本臨牀 43・春季臨時増刊号：1044~1049, 1985
- 2) 土屋院司，他：Cefmenoxime (SCE-1365)，新広域 cephalosporin，の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 29 (S-1)：96~158, 1981
- 3) BODEY, G. P., et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. Intern. Med. 64: 328~340, 1966
- 4) 藤竹英樹，他：造血器疾患に合併した感染症に対する Cefmenoxime (CMX) の効果。Chemotherapy 33: 906, 1985
- 5) 津田昌一郎，他：Cefmenoxime の造血器疾患に伴う感染症に対する有効性および安全性の検討。Chemotherapy 33: 905, 1985
- 6) 外山圭助，他：血液疾患に合併する感染症に対する Cefmenoxime, Aminoglycosides 併用療法。Chemotherapy 33: 704~711, 1985
- 7) 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

COMBINATION THERAPY OF CEFMENOXIME AND OTHER
ANTIBIOTICS FOR SEVERE INFECTIONS IN THE
PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASES

Kanagawa study group on infection in hematological disease

HIDEO TERADA

Department of Internal Medicine, Showa University
School of Medicine, Fujigaoka Hospital

SHIGEKI MOTOMURA

Department of Internal Medicine, Kanagawa
Prefectural Medical Center for Adults

KAZUO HAYAMI

Department of Internal Medicine,
National Yokohama Hospital

SATORU TAKAHASHI and TERUHISA AYABE
The Third Department of Internal Medicine,
St. Marianna University School of Medicine

JIRO SEKI

Department of Internal Medicine,
Totsuka Kyoritsu Hospital

MASAHIRO KIZAKI

Department of Internal Medicine,
Nippon Kokan Hospital

MASAAKI KANAYAMA

Department of Internal Medicine,
Yokosuka Kyosai Hospital

NORIKO AKATSUKA

Department of Internal Medicine,
Yokohama Municipal Citizen's Hospital

AKIRA ITO, ATSUO MARUTA and FUMIO KODAMA
The First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University School of Medicine

TAKANORI AMAKAWA

Department of Internal Medicine,
Yokohama Red Cross Hospital

NOBUAKI MASHIMO

Department of Internal Medicine,
Yokohama-Minami Kyosai Hospital

Clinical efficacy of combination therapy on 74 infections accompanied by hematological disease was studied mainly using cefmenoxime (CMX) at 11 centers in Kanagawa prefecture.

Most patients (57 cases) suffered from sepsis or suspected sepsis. Underlying diseases were leukemia in 58 cases and aplastic anemia in 6 cases. Granulocyte count was performed in 69 patients, and 53.6% of them were found to have below $500/\mu\text{l}$. CMX was administered twice a day at 4 g/day for 1~2 weeks in most cases; combination therapy was applied to 59.5%.

Overall efficacy rate was 54.4%. Efficacy rate was 66.7% for single CMX therapy and 47.4% for combination therapy. As for efficacy rate by infections, treatment was effective in 52.9% of patients with sepsis or suspected sepsis. As for efficacy rate by underlying diseases, treatment was effective in 56.6% of leukemic patients. As for efficacy rate by granulocyte counts, treatment was effective in 57.1% of patients having $501/\mu\text{l}$ or over and in 54.5% of patients having $500/\mu\text{l}$ or below.

Causative organisms were detected in 29 cases; 62.5% (5/8) were eradicated.

Side effects were observed in 3 cases, but not severe.

These results suggested that chemotherapy mainly using CMX was useful to treat severe infections accompanied by hematological disease.