

抗菌剤による発熱について

三笠 桂一・澤木 政好・古 西 満

国松 幹和・藤村 昌史・成田 亘啓

奈良県立医科大学第二内科*

(昭和63年11月1日受付・平成元年8月30日受理)

抗菌剤による薬剤熱22回(19例)について検討を行なった。

1. 原因薬剤としては β -ラクタム剤が多く、アミノグリコシドやその他の抗菌剤にもみられた。

2. (1) 熱型は漸次上昇型、突発型、微熱型があり、漸次上昇型が最も多かった。

(2) 薬剤熱発現日は、抗菌剤投与後4～42日であるが、11～15日で最も多かった。

(3) 薬剤投与中止後解熱までは1～5日を要したが、多くは投与中止後1日で解熱した。

3. (1) 炎症所見に関する臨床検査値の変動では、白血球数、CRP、赤沈値は増加あるいは減少するものもあり、一定の傾向を示さなかった。

(2) その他の臨床検査値では、LDH、血小板数も薬剤熱出現前後で有意の変動を示さなかった。

以上より、薬剤熱の病態は種々であり、診断には熱型、臨床検査値の変動からは困難であり、臨床経過の正確な把握が重要と考えられる。

Key words : Drug fever, Antibiotics

感染症治療の際、抗菌剤投与中に、一度解熱した後新たに発熱を認めることがある。こうした発熱に対しては、不十分な抗菌剤治療、新しい感染症の出現以外に、薬剤の副作用も考慮に入れ、治療する必要があるが、その鑑別診断は必ずしも容易ではない。そこで今回、我々は薬剤熱と診断した症例について若干の検討を行なったので報告する。

I. 対象と方法

対象は1986年1月から12月までの当科入院患者で、何らかの感染症に罹患し、抗菌剤を投与された228回のうち、下記の基準により臨床的に薬剤熱と診断した22回(19例)。

薬剤熱の基準は「抗菌剤投与中に新たに発熱のみが出現し、2日以上持続し、抗菌剤投与中止のみで解熱する一過性の発熱」とした。なお、発熱以外の全身症状などを伴った症例、併用療法で原因薬剤の不明な症例は除外した。

対象となった19症例(Table 1)は、年齢35～77歳、男性12例、女性7例。感染症は気管支肺炎11例、尿路感染症8例などであった。基礎疾患は18例に認められ肺癌7例、気管支拡張症3例、陈旧性肺

結核症2例などであった。なお、対象とした抗菌剤

Table 1. Subjects

Age	: 35~77 y.o.	
Sex	: male 12	
	female 7	
Infection	: bronchopneumonia	11 cases
	urinary tract infection	8
	bronchitis	1
	lung abscess	1
	cholecystitis	1
Basic disease	: lung cancer	7
	bronchiectasis	3
	old pulmonary tuberculosis	2
	diabetes mellitus	2
	sarcoidosis	1
	carcinoid	1
	primary biliary cirrhosis	1
	laryngeal cancer	1
	—	1

*奈良県橿原市四条町840

Table 2. Antibiotics and drug fever

	Number of patients treated	Number of patients with drug fever (%)
penicillins		
piperacillin	5	3 (60)
ticarcillin	21	0 (0)
amoxicillin	11	0 (0)
cephalosporins		
cefoperazone	20	6 (30)
cefpiramide	10	2 (20)
ceftizoxime	44	4 (9.1)
latamoxef	23	2 (8.7)
cefmenoxime	12	1 (8.3)
cefmetazole	11	0 (0)
cefotaxime	2	0 (0)
cefotetan	1	0 (0)
aminoglycosides		
sisomicin	9	2 (22.2)
amikacin	11	0 (0)
netilmicin	10	0 (0)
tobramycin	1	0 (0)
Others		
clindamycin	5	1 (20)
ofloxacin	6	1 (16.7)
erythromycin	24	0 (0)
minocycline	2	0 (0)
Total	228	22 (9.6)

は、今回の報告では、抗結核剤、抗真菌剤、および開発中の薬剤については除外した。

II. 結 果

1) 使用抗菌剤と発熱について (Table 2)。

薬剤熱の出現頻度は9.6%であり、使用抗菌剤別の発熱頻度については、ペニシリン系の piperacillin (PIPC)、セフェム系の cefoperazone (CPZ)、アミノグリコシド系では sisomicin (SISO) に比較的高頻度にみられた。しかし、それ以外でも多種の抗菌剤にわたって薬剤熱がみられた。なお、投与経路は、amoxicillin (AMPC)、ofloxacin (OFLX)、erythromycin (EM)、minocycline (MINO) は内服で、アミノグリコシド系は主に筋肉注射、それ以外は点滴静注である。

2) 発熱の特徴について

(1) 熱型 (Fig. 1): 主に3型に分類できた。微熱で始まり、徐々に体温が上昇し、最高体温が38℃を越

える漸次上昇型、突然、38℃以上の発熱が出現する突発型、一貫して微熱の微熱型の3型である。最も多いのは漸次上昇型の12回で、突発型は8回、微熱型は2回であった。

(2) 最高体温 (Fig. 1): 37℃台が3回、38℃台が13回、39℃台が5回、40℃以上が1回で、38℃台が最も多かった。

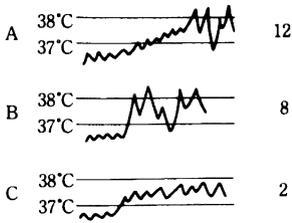
(3) 薬剤熱出現日 (Fig. 2): 抗菌剤投与開始から4~42日にみられ、最も多いのは11~15日であった。16日以上は2回しかなくほとんどが薬剤投与後2週間以内に発熱している。

(4) 解熱 (Fig. 2): 薬剤熱と診断し、抗菌剤投与中止後から平熱まで解熱するのに要した日数は1~5日で、多くは投与中止後1日で平熱に解熱した。解熱に5日要したものは、投与中止後より徐々に解熱した。

3) 薬剤熱と臨床検査値の変動について

薬剤熱出現前後で、その変動について検討した。

1) Type of fever

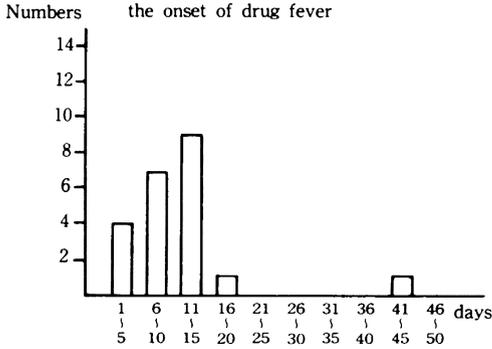


2) Peak fever

37.1~38.0°C	3
38.1~39.0°C	13
39.1~40.0°C	5
40.1°C~	1

Fig. 1. Pattern of drug fever (1)

1) Duration of antibiotic therapy before the onset of drug fever



2) Duration of febrile state after cessation of drug

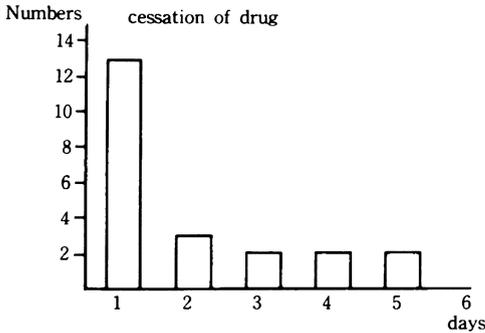


Fig. 2. Pattern of drug fever (2)

(1) 白血球数 (Fig. 3) : 白血球数については、前後での平均値に有意差はなく、個々の症例では、減少する症例も増加する症例もあり一定の傾向を示さなかった。

(2) CRP・赤沈値 (Fig. 4) : CRPと赤沈値についても改善している症例も悪化している症例もあり、一定の傾向を示さなかった。

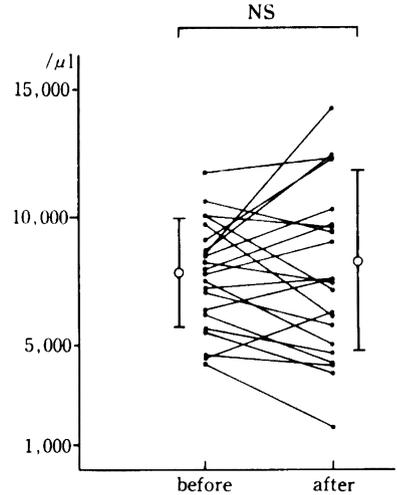


Fig. 3. Drug fever and WBC

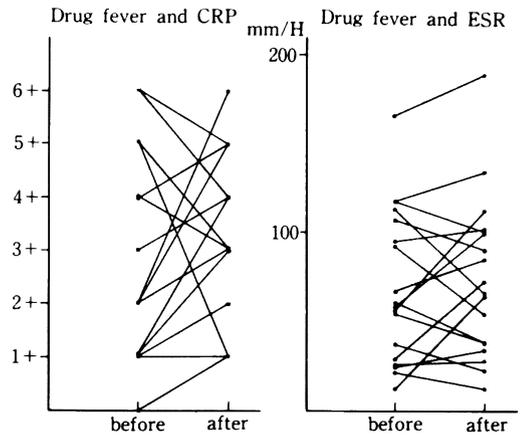


Fig. 4.

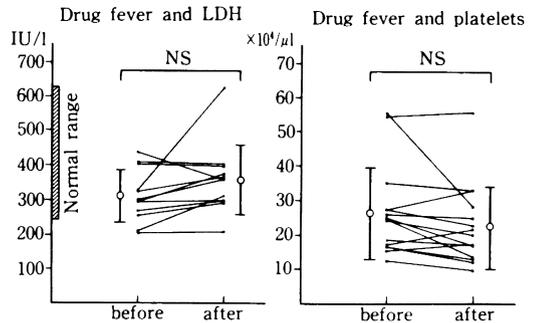
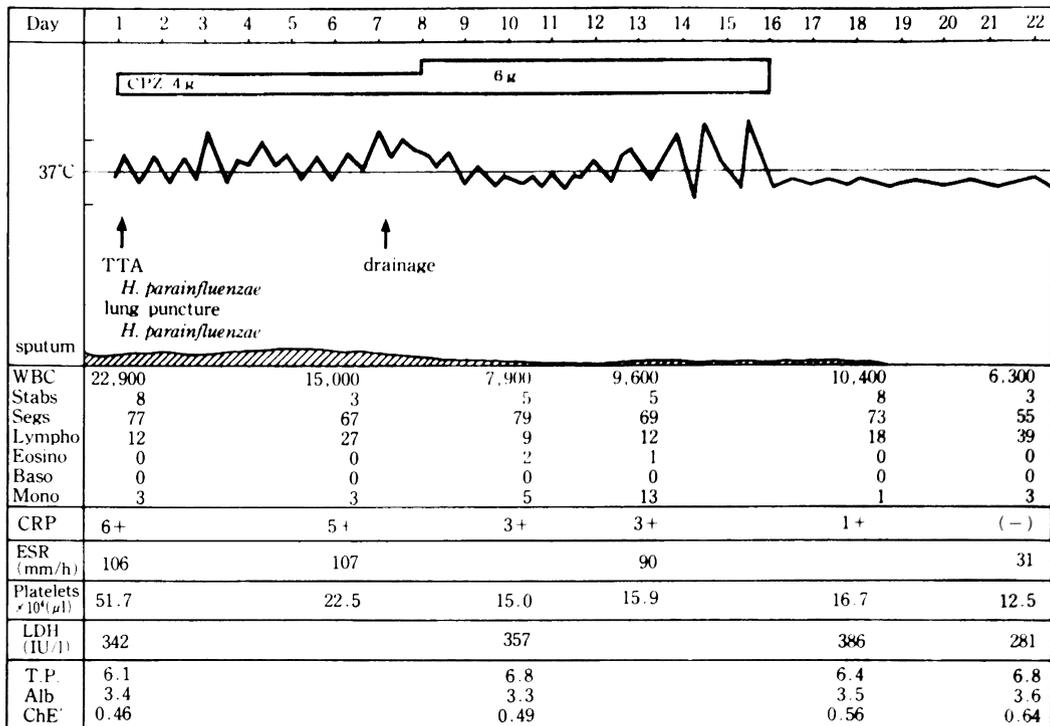


Fig. 5.

(3) LDH・血小板数 (Fig. 5) : 両者とも、正常範囲内の変動であり、薬剤熱出現前後で特に有意な変動を示さず、一定の傾向を示さなかった。



CPZ : cefoperazone

Fig. 6. 48 y.o. F. lung abscess and pyothorax

III. 症 例 呈 示 (Fig. 6)

症例：48歳，女性。肺膿瘍の診断で入院。抗菌剤は1月16日よりCPZ 4g/日を投与。白血球数，CRPはやや改善したが解熱せず，CPZを6g/日に増量した。その後，発熱は37℃以下に解熱し，喀痰も減少，検査値も改善した。しかし，1月31日，再び38℃以上の発熱出現，白血球数も増加した。薬剤熱と考え，CPZを2月1日中止したところ，翌日より平熱に復した。本例は，CPZ投与後11日目に出現した薬剤熱と判断した。

IV. 考 察

感染症に対する抗菌剤治療中，一度消失した発熱が，ほとんど他の症例を伴わずに再び出現することがある。発熱が感染症の主要症状であるだけに，その発熱が，新しい感染症によるものなのか，不十分な抗菌剤治療によるものなのか，あるいは薬剤熱であるのか診断に苦慮することが少なくない。抗菌剤が繁用されている今日，薬剤熱は重要な問題であると考えられるが，抗菌剤は“発熱治療薬”であるが故に，その薬剤熱についての臨床的検討の報告は少ない。薬剤熱とは，一般に発熱が薬剤投与により発症した主症状であ

り，かつ初発症状である場合とされているが⁽¹⁾，発熱が重要な症状である感染症の治療中という特殊性から，我々は，前述した基準を設定し，それにより抗菌剤による薬剤熱と診断した症例で臨床的検討を行なった。

今回の我々の検討では薬剤熱は9.6%にみられた。PIPCは諸家^{5,6)}の報告通り頻度は高く，その他，アミノグリコシド，ピリドンカルボン酸にも見られ，多くの抗菌剤が薬剤熱の原因となりうると考えられる。また，熱型についても漸次上昇型が最も多かったが，突発型，微熱型と多彩であり熱型からの診断は困難である。薬剤熱の出現は，抗菌剤投与後15日までに出現するものがほとんどであったが40日以上たって出現するものもあり，注意が必要である。大沼⁹⁾は先行する抗生物質投与がある場合薬剤熱の発現日が早くなる傾向があると指摘している。臨床検査値の変動については炎症反応の白血球数，CRP赤沈値は薬剤熱発現により悪化するものも改善するものもみられ，一定の傾向は示さなかった。また，大沼⁹⁾はLDHの一過性的上昇，血小板数の一過性の減少などを指摘しているが，今回の我々の成績では，いずれも一定の傾向は示さなかった。諸検査の中で特に白血球の増加は感染

症の診断に最も有用な指標とされているが、我々の成績では、薬剤熱出現時に明らかに白血球増多症を示している症例が認められることは注目される。これらのことから、白血球数も含め、臨床検査値の変動や、熱型などから薬剤熱の診断は困難と考えられる。大久保、島田⁷⁾は薬剤熱の診断に最も重要なことは、臨床症状を十分に観察することであると指摘している。治療は原因薬剤の投与中止であるが、解熱するのに5日を要した症例もあり、注意が必要である。

感染症治療中の薬剤熱は、感染症の病態を修飾し、適切な治療を誤らせる可能性がある。抗菌剤使用中に新たに発熱が出現した場合、臨床経過を詳細に検討するとともに薬剤熱を念頭におき、抗菌剤の投与中止を考慮すべきである。

なお、本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会（昭和62年5月 盛岡）にて報告した。

文 献

- 1) CLUFF L E, JOHNSON J E : Drug fever. *Allergy* 8 : 149 ~ 194, 1964
- 2) SMITH L H Jr : Drug fever. *West J. Med.* 129 : 321 ~ 326, 1978
- 3) LIPSKY B A, HIRSCHMANN J V : Drug fever. *JAMA* 245 : 851 ~ 854, 1981
- 4) 小泉一弘, 牧野庄平 : Drug fever. *最新医学* 39 : 1149 ~ 1152, 1984
- 5) 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
- 6) 大沼菊夫, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 今野 淳 : 注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 33 : 562 ~ 569, 1985
- 7) 大久保晃, 島田 馨 : 抗菌剤の安全性— β -ラクタム剤を中心に— : P 36 ~ 46, 診療新社, 1987

FEVER INDUCED BY ANTIBACTERIAL DRUGS

KEIICHI MIKASA, MASAYOSHI SAWAKI, MITSURU KONISHI,

MIKIKAZU KUNIMATSU, MASASHI FUJIMURA and NOBUHIRO NARITA

Second Internal Department, Nara Medical University, 840 Shijo-machi, Kashihara, Nara 634, Japan

We investigated 19 patients with drug-induced fever (22 incidences) due to antibacterial drugs.

1. β -Lactam agents were considered to be the cause of fever in most cases; and aminoglycosides as well as other antibacterial drugs were involved in the remaining cases.

2. 1) The types of fever were classified as follows: gradual onset type, cataplectic type, mild type. The majority of cases were diagnosed as having gradual onset type fever.

2) Drug-induced fever occurred on day 4 to 42 of antibacterial treatment, but in most cases on day 11 to 15.

3) The fever subsided 1 to 5 days after drug administration was terminated, while symptoms disappeared after only one day.

3. 1) Clinical examination of inflammatory changes showed both increase and decrease in the number of leukocytes, CRP and the erythrocyte sedimentation rate in some cases; but no definite trend was recognized.

2) Further clinical examination showed that the values for LDH concentration and platelet count before and after fever were not significantly different. Various disorders result in fever; and the different types of fever, as well as different clinical manifestations, make diagnosis difficult. It is therefore important to understand fully the patient's clinical process.