

血液疾患合併重症感染症に対する ceftazidime (CAZ) 療法の臨床的有効性の検討

鳥居 泰志・外山 圭助

東京医科大学内科第一講座*

(平成元年11月17日受付・平成2年3月12日受理)

血液疾患に合併した重症感染症に対し ceftazidime (CAZ) を単独投与し、その有効性と安全性を検討した。

対象は血液疾患患者25例(急性白血病7例, 再生不良性貧血3例, 骨髄異形成症候群7例, 多発性骨髄腫3例, 悪性リンパ腫3例, 特発性血小板減少性紫斑病2例)に合併した重症感染症(敗血症6例, 敗血症疑い10例, 肺炎ならびに胸膜炎7例, その他2例)で, 原則としてCAZ 1回2gを1日2~4回, 1時間かけて点滴静注した。

効果判定可能な21例に対する臨床効果は著効7例, 有効4例, やや有効5例, 無効5例で, 全体の有効率は52.3%であった。

顆粒球(または白血球)数別の臨床効果は, 治療開始時500/ μ l以上では有効率58.3%であったが, 治療開始時500/ μ l未満では44.4%であった。

副作用および臨床検査値異常は1例も認められなかった。

以上によりCAZは顆粒球減少患者の発熱時に使用する empiric therapy には有用な薬剤と考えられた。

Key words: Ceftazidime, Empiric therapy, 血液疾患, 単独投与, 重症感染症

血液疾患患者においては免疫能の低下や顆粒球の減少によりしばしば種々の重篤な感染症を併発する¹⁾。これら感染症の原因菌はグラム陰性桿菌に加え, 近年グラム陽性球菌の増加がみられる²⁾。しかし, 実際には菌の検出は難しく, 原因菌不明のまま治療を開始することが多く, empiric therapy としてスペクトルが広く, 抗菌力の強い抗生物質の使用が望ましい。

Ceftazidime (CAZ) は広域なスペクトルを有し, 各種細菌の産生する β -lactamase に対して安定な抗緑膿菌性 cephem 系抗生物質である³⁻⁵⁾。

今回, 我々は血液疾患に合併した重症感染症に対しCAZを単独投与し, その有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

昭和62年5月から昭和63年4月までの1年間に東京医科大学付属病院内科第一講座に入院した16歳以上の血液疾患患者で重症感染症を併発した患者を対象とした。ただし, CAZ皮内反応テスト陽性患者, cephem系およびpenicillin系抗生物質にアレルギーの既往のある患者, 妊婦および妊娠を疑われる患者, 極めて重篤な患者は除外した。

対象は血液疾患患者25例(急性白血病7例, 再生不良性貧血3例, 骨髄異形成症候群7例, 多発性骨髄腫3例, 悪性リンパ腫3例, 特発性血小板減少性紫斑病2例)に合併した重症感染症(敗血症6例, 敗血症疑い10例, 肺炎ならびに胸膜炎7例, その他2例)で, 原則としてCAZ 1回2gを1日2~4回, 1時間かけて点滴静注した。

総症例数25例中, ステロイド剤併用2例, 投与期間が短く効果判定不能の2例を除く21例を効果判定可能患者とした。

患者の背景は性別では男性16例, 女性5例と男性が多く, 年齢別では20歳代2例, 30歳代2例, 40歳代1例, 50歳代4例, 60歳代6例, 70歳代5例, 80歳代1例と60歳代を中心とした高齢者が多かった。

基礎疾患は急性白血病6例, 再生不良性貧血2例, 骨髄異形成症候群6例, 多発性骨髄腫3例, 悪性リンパ腫2例, 特発性血小板減少性紫斑病2例であった。

感染症別では敗血症5例, 敗血症疑い9例, 肺炎ならびに胸膜炎6例, 上気道炎1例であった。

CAZの投与量, 投与方法は1回1g 1日2回投与が1例, 1回2g 1日2回投与が3例, 1日3回投与が

*東京都新宿区西新宿6-7-1

Table 1. Summary of 21 infected patients on ceftazidime treatment

Case no.	Sex	Age	Hematological disease	Infection	Administration of CAZ (g×time)	Clinical efficacy	Granulocytes Initiation (/μl)	Granulocytes Termination (/μl)
1	M	37	aplastic anemia	bronchopneumonia	2 × 3	excellent	663	780
2	M	72	ITP	bronchopneumonia	2 × 3	excellent	9,500	4,400
3	M	68	MDS	sepsis	2 × 2	excellent	9,000	10,000
4	M	72	ITP	bronchopneumonia	2 × 2	excellent	14,000	3,700
5	M	54	MDS	sepsis	2 × 3	excellent	24	240
6	M	75	AMMoL	suspected sepsis	2 × 3	excellent	690	(1,100)
7	M	75	AMMoL	suspected sepsis	2 × 3	excellent	(500)	(700)
8	M	68	MDS	pneumonia	2 × 3	good	4,300	6,300
9	F	53	aplastic anemia	sepsis	2 × 4	good	24	28
10	M	81	MDS	pneumonia	2 × 4	good	5,000	8,000
11	M	65	multiple myeloma	sepsis	2 × 3	good	120	666
12	F	45	AMMoL	suspected sepsis	2 × 3	fair	420	5,000
13	M	54	MDS	sepsis	2 × 3	fair	(200)	800
14	M	65	multiple myeloma	suspected sepsis	1 × 2	fair	6,000	2,700
15	M	57	multiple myeloma	upper respiratory tract infection	2 × 2	fair	1,080	2,240
16	M	67	MDS	suspected sepsis	2 × 3	fair	3,800	4,500
17	F	24	AML	suspected sepsis	2 × 3	poor	140	98
18	F	36	malignant lymphoma	pleuritis	2 × 3	poor	14,000	170
19	M	21	AML	suspected sepsis	2 × 3	poor	210	1,053
20	F	63	AML	suspected sepsis	2 × 3	poor	(200)	(200)
21	M	70	malignant lymphoma	suspected sepsis	2 × 3	poor	(2,000)	5,300

AML : acute myeloblastic leukemia AMMoL : acute myelomonocytic leukemia MDS : myelodysplastic syndrome ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura
 CAZ : ceftazidime

15例, 1日4回投与が2例であり, 対象患者が血液疾患に合併した重症感染症であることを反映して1日6g投与が中心であった。投与期間は平均9.2日, 総投与量は平均49.1gであった。投与方法は投与量に関係なく, 1時間かけて点滴静注した (Table 1)。

敗血症患者においては起炎菌の分離・同定を行い, 分離菌に対し日本化学療法学会標準法により, CAZ, aspicillin (ASPC), latamoxef (LMOX), cefsulodin (CFS) のMICを測定した。

自・他覚症状は体温, その他の臨床症状を毎日観察し, 記録した。

臨床検査は末梢血検査を原則として毎日, 他の血沈, CRP, 胸部X線などは適宜, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査, 血清電解質, および細菌学的検査は投与前・中・終了後に実施し, 記録した。

試験期間中に出現した副作用, 随伴症状および臨床検査異常値については, その種類, 程度, 発現日, 経過, 処置および試験薬剤との因果関係についてできる

限り詳細に調査し検討した。

臨床効果の判定は外山らの判定基準に準じ, 以下のように行った²⁾。

著効: 4日以内に平熱に戻り, 数日間平熱でいるもの。

有効: 4日以上を経て徐々に平熱に復し, 数日間平熱でいられるもの。

やや有効: 解熱傾向がみられるも, 上記を満たさないもの。

無効: まったく解熱傾向が認められないもの。

判定不能: 抗癌剤, ステロイド剤などの影響にて抗生剤の効果を評価できない場合。

さらに, 肺炎などでは胸部X線写真の改善度を判定に加えた。

II. 成績

CAZ単独例の臨床効果は, 著効7例 (33.3%), 有効4例 (19.0%), やや有効5例, 無効5例で有効率 (著効+有効) は52.4%であった。

Table 2. Evaluation by granulocyte count

	Effective case	Ineffective case	Efficacy ratio	Effective case	Ineffective case	Efficacy ratio
Termination Initiation	500 (μ l) ↓			500 (μ l) ↑		
500 (μ l) ↓	2	2	2/4 (50%)	2	3	2/5 (40%)
500 (μ l) ↑	0	1	0/1 (0%)	7	4	7/11 (63.6%)

Table 3. Blood isolates and MIC

Case no.	Blood isolates	MIC (μ g/ml)			
		CAZ	ASPC	LMOX	CFS
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0.2	25	≤ 0.2	50
5	<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 0.2	25	≤ 0.2	25
"	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	12.5	50	6.25
9	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	25	>100	100	100
13	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	6.25	50	6.25

CAZ: ceftazidime, ASPC: aspicillin, LMOX: latamoxef, CFS: cefsulodin

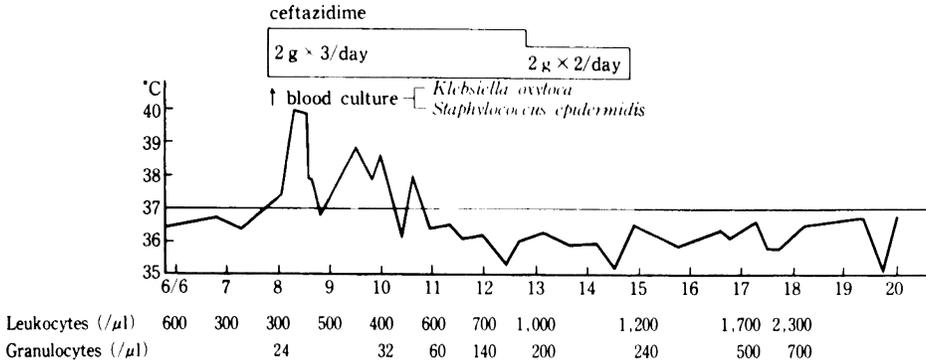


Fig. 1. Case 5 M 54 MDS sepsis

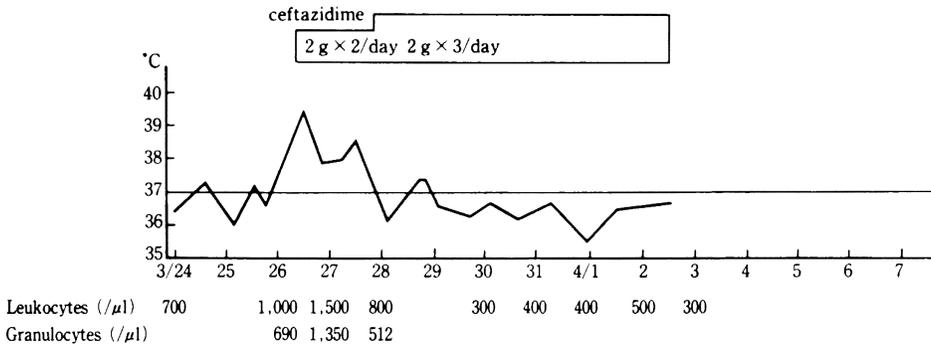


Fig. 2. Case 6 M 75 AMMoL suspected sepsis

感染症別では敗血症 5 例中 4 例有効, 敗血症疑い 9 例中 2 例有効, 肺炎ならびに胸膜炎 6 例中 5 例有効, 上気道炎 1 例無効であった (Table 1)。

顆粒球 (または白血球) 数別の臨床効果は, CAZ 投与開始時 500/μl 以上の症例では有効率が 58.3%であったが, 500/μl 未満の症例では 44.4%であった (Table 2)。

患者から採取した血液, 喀痰, 咽頭粘液などの検体を用いて起炎菌検索を行った結果, 敗血症患者 4 例から有意な菌が分離された。分離された菌は *Staphylococcus epidermidis* が 2 株, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus* が各 1 株で, これらに対する抗菌力は試験薬剤の中では CAZ が平均的に優れていた (Table 3)。

副作用および臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

以下に主な症例を呈示する。

Fig. 1 は 54 歳男性, 骨髄異形成症候群の患者で, 40°C の発熱と著明な顆粒球減少 (24/μl) を認めたため敗血症を疑った。血液培養を行った後, ただちに CAZ 1

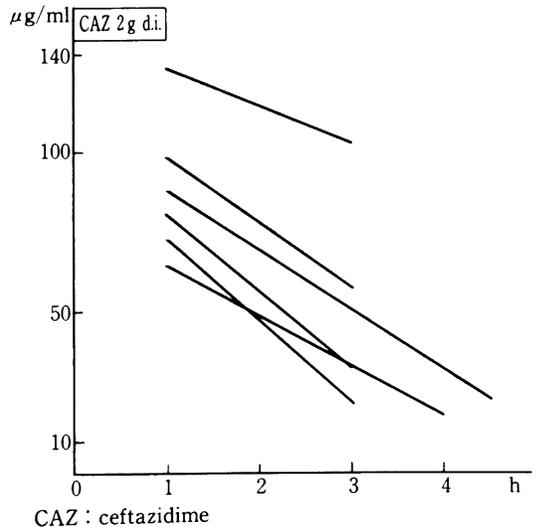


Fig. 3. Time course of serum concentration when 2g of ceftazidime were administered by intravenous drip infusion

回 2 g 1 日 3 回の投与を開始したところ、3 日で解熱し著効と考えられた。CAZ 投与開始後 *K. oxytoca*, *S. epidermidis* が検出された。顆粒球数は徐々に増加したが、CAZ 投与終了時でも 240/ μ l であった。

Fig. 2 は 75 歳男性、急性骨髄単球性白血病の患者で、39.5°C の発熱と顆粒球減少 (690/ μ l) を認めた。敗血症を疑い血液培養を行ったが菌陰性であった。CAZ 1 回 2 g 1 日 2 回の投与を開始したが、十分な効果が得られなかった。3 日目より 1 日 3 回投与に増量したところ、4 日目には平熱となり著効と考えられた。顆粒球数は初期に 500/ μ l 以上であったが、次第に減少し、CAZ 増量後は終了まで白血球数それ自体が 300~500/ μ l で推移した。

CAZ の血中濃度は、CAZ 2 g を 1 時間点滴静注後最高 70~135 μ g/ml であり、約 2 時間は 50 μ g/ml 以上を維持しているものと考えられた (Fig. 3)。

III. 考 察

急性白血病、再生不良性貧血などの血液疾患では原病そのものによる顆粒球減少と、原病治療のための化学療法による顆粒球減少のため、重篤な感染症を併発することが多い。

顆粒球減少の血液疾患に合併した重症感染症では *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, 真菌などが問題となる原因菌であるが、敗血症を疑われる場合でも血中からの菌の検出率は 10 % 位に過ぎない⁷⁾。

血液疾患患者の発熱に敗血症を疑った場合、速やかに血液培養を頻回に繰り返し、喀痰、咽頭粘液、尿などの培養も行う。同時にこれらの結果を待たずにただちに empiric therapy を開始する。

血液疾患に合併した重症感染症の empiric therapy には広域スペクトルを有し、緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有する抗生物質を選択すべきであり、CAZ は広いスペクトルを有するのでこの目的に適した薬剤と考えられる。

今回の検討における対象症例は造血器腫瘍を中心とする血液疾患を合併した高齢者であり、かつ、感染症は敗血症、敗血症疑いや肺炎など重篤な感染症が多かった。

また、対象例の半数が顆粒球 500/ μ l 未満という状態にもかかわらず、全体として CAZ の有効率 52.4% は他の報告と比較して同等、または遜色がない^{8,9)}。特に原因菌が明らかな敗血症 5 例中 4 例に有効であったことは、武元ら¹⁰⁾の報告と同等の好成績といえる。

顆粒球別効果では治療開始時に 500/ μ l 未満で終了時まで 500/ μ l 未満のものは有効 2 例、無効 2 例、開始

時 500/ μ l 以上で終了時 500/ μ l 未満の 1 例を合わせると 5 例中 2 例が有効で、顆粒球の増加のない例では有効率は 40 % となる。しかし、顆粒球が開始時 500/ μ l 以上で終了時も 500/ μ l 以上の著明な顆粒球減少のない例では有効率は 11 例中 7 例で 63.6 % であった (Table 2)。

このことは顆粒球の感染防御における重要性を示しており¹¹⁾、かつ、CAZ 単独投与の顆粒球減少を伴う感染症治療における限界を示しているともいえる。

しかしながら、実際に示した症例 (Figs. 1, 2) のごとく、CAZ 単独で顆粒球減少があるにもかかわらず明らかに有効であった例もあり、一方では CAZ の有効性を如実に示す事実と考えられる。

少数ではあるが血中より分離された菌、すなわち敗血症の原因菌は 5 株あり、これら菌の分離された症例ではいずれも CAZ 投与が有効であった。特にこのうち 2 例の症例では、顆粒球実数が治療の経過を通じて 200/ μ l 未満であったことは注目し値しよう。これら 5 株の菌の MIC は 0.2 より 25 μ g/ml に分布しており、実際に測定した症例の血中濃度は約 2 時間、50 μ g/ml 以上を維持していた。

このように CAZ 1 回 2 g の点滴静注は宿主に CAZ の十分な血清濃度を維持することが可能となり、顆粒球減少を伴う血液疾患に合併する重症感染症の治療を有効にした原因と考えられる。

一般に血液疾患に合併する感染症では、重篤な敗血症が多く、empiric therapy としてスペクトルの広い強力な抗生物質を使用することが望ましいが、今回の検討では CAZ はこの目的に極めて有用であることを示した。

IV. 結 語

血液疾患合併重症感染症に対し、CAZ 単独投与で 52.4% の有効率が得られた。また、副作用はまったく認められなかった。

以上より、広域スペクトルと強い抗菌力を有する CAZ は、顆粒球減少患者の発熱時に使用する empiric therapy に有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) BODEY G P et al.: Infectious complications in leukemic patients. *Semin Hematol* 19: 193~226, 1982
- 2) WHIMBEY E et al.: Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 82: 723~730, 1987
- 3) 小柏美恵子, 井上松久, 三橋 進: Ceftazidime (SN401) に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 31 (Suppl. 3): S1~S16, 1983

- 4) 五島瑳智子, 遠彦二, 辻明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 7位に carboxypropyl oxyimino 基を有する cephalosporin 系誘導体 ceftazidime の細菌学的評価。Chemotherapy 31 (Suppl. 3): S 46~S 68, 1983
- 5) 西野武志, 尾花芳樹, 平田収正, 山村宜弘, 大槻雅子, 谷野輝雄: Ceftazidime (SN401) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 31 (Suppl. 3): S 80~S 101, 1983
- 6) 外山圭助, 青木 功, 中沢 肇, 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) 外山圭助: 顆粒球減少時の感染。内科 62: 81~86, 1988
- 8) 浦部晶人, 高久史麿, 他: 血液疾患患者における顆粒球減少症に併発した重症感染症に対する aztreonam (AZT) の臨床的検討。化学療法の領域 5: 905~912, 1989
- 9) 浦部晶人, 高久史麿, 他: 血液疾患に伴う重症感染症に対する ceftazidime の有用性。化学療法の領域 5: 1548~1554, 1989
- 10) 武元良繁, 金丸昭久, 永井清保, 他: 血液疾患に合併する重症感染症に対する ceftazidime (CAZ) の多施設臨床的検討。臨床血液 30: 316~322, 1989

CEFTAZIDIME (CAZ) MONOTHERAPY IN SEVERE INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGICAL DISEASES

YASUSHI TORII and KEISUKE TOYAMA

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College,
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Ceftazidime (CAZ) monotherapy in severe infections was performed on 25 patients with hematological diseases: 7 with acute leukemia, 3 with aplastic anemia, 7 with myelodysplastic syndrome, 3 with multiple myeloma, 3 with malignant lymphoma, and 2 with idiopathic thrombocytopenic purpura.

The details of the severe infections were: 6 sepsis, 10 suspected sepsis, 7 pulmonary diseases, such as pneumonia, and 2 others.

Two grams of CAZ were administered by 1 hour intravenous drip infusion 2 to 4 times a day.

Twenty-one of 25 patients were evaluated for efficacy. Clinical efficacy was markedly effective in 7 cases, effective in 4, fairly effective in 5, and ineffective in 5. The overall efficacy ratio was 52.3%.

The efficacy ratio of CAZ was 58.3% in the patients with granulocyte counts more than $500/\mu\text{l}$, while it was 44.4% in those with less than $500/\mu\text{l}$ prior to the therapy.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.

We consider CAZ a useful drug in empiric therapy for fever in granulocytopenic patients.