

小児血液腫瘍疾患における高度好中球減少時の 発熱に対する empiric therapy

— Aztreonam と cefmetazole または cefuzonam の効果 —

日本 一郎・沢 文博・小原 明・沢井 清
宮城 慎平・岡本 則彦・浅田 恵子

東邦大学医学部第1小児科学教室*

(平成2年7月31日受付・平成2年9月14日受理)

小児血液腫瘍疾患の好中球減少時にみられる発熱に対し、aztreonam (AZT) と cefmetazole (CMZ) または cefuzonam (CZON) の併用療法を行い、その臨床効果を検討した。対象は小児血液腫瘍患者 109 例であり、全例好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以下で、 38.0°C 以上の発熱が 24 時間以上持続した。AZT 100~150 mg/kg/日と CMZ または CZON 120~150 mg/kg/日を 4 分割し、それぞれ 1 時間ずつかけて点滴静注した。AZT と CMZ の併用療法は 55 例に行い、有効率は 74.5% であった。感染症別有効率は敗血症 83.3%、敗血症疑い、肺炎ではそれぞれ 66.7%、不明熱 77.8% であった。AZT と CZON の併用療法は 54 例に行い、有効率は全体で 68.5%、敗血症 50.0%、敗血症疑い 63.6%、肺炎 60.0%、不明熱 87.5% であった。好中球数別の臨床効果は、治療前好中球数 $100/\mu\text{l}$ 以下では CMZ 併用群では 68.9%、CZON 併用群では 64.6% であった。治療前好中球数 $101/\mu\text{l}$ 以上のものでは、両者とも全例有効であった。治療前と終了時がともに $100/\mu\text{l}$ 以下の症例の有効率は、それぞれ 45.5% と 41.7% であった。副作用としては発疹が 1 例に、臨床検査値異常として軽度の肝機能障害が 1 例にみられたが、無治療で治癒した。以上より、AZT と CMZ または CZON の併用療法は、小児血液腫瘍疾患の高度好中球減少患者の発熱時に使用する empiric therapy、に有用な薬剤と思われた。

Key words: 好中球減少症, empiric therapy, aztreonam, cefmetazole, cefuzonam

近年血液腫瘍疾患の治療がより強力になるにつれ、好中球減少によるための感染症の治療と予防が重要な問題となってきた。好中球減少時に合併する感染症の中で最も多いものは、原因菌の不明な敗血症の疑いまたは不明熱であり、このうちどの位のものが感染によるかは明確でない。しかしながら、これらの患者の大部分のものは経過が急激で重篤化しやすく、抗菌剤により治癒することが多い。

好中球減少時の感染症の起炎菌としては、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などのグラム陰性桿菌が多いが、最近では、*Staphylococcus epidermidis*, Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌や、真菌感染症が増加してきている¹⁻⁴⁾。

血液腫瘍患者の好中球減少時に発熱を認め、臨床的に敗血症が疑われた時には血液、尿などの培養検査を行い、その結果を待たずに、予想される主要な原因菌とその薬剤感受

性を考慮に入れた、経験的抗生物質療法 empiric antibiotic therapy が開始される⁵⁾。

我々は過去数年間、好中球減少時に合併する発熱に対し、aztreonam (AZT) を中心とした empiric therapy を行ってきたので、その結果に若干の考察を加えて報告する。

I. 材料と方法

1) 対象

対象は 1987 年 4 月から 1990 年 3 月までの 3 年間に、当科に入院した血液腫瘍疾患患者 109 例である。全症例好中球数は $500/\mu\text{l}$ 以下で、 38.0°C 以上の発熱が 24 時間以上持続した。年齢分布は 6 か月~15 歳、平均 8.3 歳で、男女比は 55:54 であった。

基礎疾患の内訳は、急性リンパ性白血病 (ALL) 30 例、急性骨髄性白血病 (AML) 24 例、myelodysplastic syndrome (MDS) 2 例、悪性リンパ腫 26 例、悪性固型腫瘍 6 例、再生不良性貧血 17 例、先天性好中球減少

* 東京都大田区大森西 6-11-1

Table 1. Underlying disease, age and sex at the start of treatment in febrile neutropenic children with hemato oncological diseases

	AZT + CMZ	AZT + CZON	Total
No. of cases	55	54	109
Underlying disease			
ALL	18	12	30
AML	12	12	24
MDS	2	0	2
Lymphoma	16	10	26
Solid tumor	4	2	6
Aplastic anemia	7	10	17
Congenital neutropenia	2	2	4
Age	0~15 y	0~14 y	
(mean)	7.4 y	6.8 y	
Male : female	25 : 30	30 : 24	

not significant in either group

AZT, aztreonam; CMZ, cefmetazole; CZON, cefuzonam

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia;

MDS, myelodysplastic syndrome

症4例であった (Table 1)。

2) 感染症の診断

感染症の診断は抗菌剤投与前の臨床症状、検査所見、培養検査およびエンドトキシンの定量⁶⁾を基にして行った。38℃以上の発熱が48時間以上持続し感染が疑われるか、無熱であっても、明らかに細菌感染巣を証明する所見がある場合を感染症とした。不明熱としたものは、38.0℃以上の発熱が4日以上持続し、1週間の入院検査によっても発熱の原因が不明なものとした。このうち“敗血症疑い”としたものは、全身状態が重篤であり、(1)38.0℃以上の発熱が48時間以上持続、(2)日差1℃以上ある弛張熱、(3)CPRが発熱後48時間以内に6 mg/dl (3+)以上、(4)好中球数500/ μ l以下、(5)エンドトキシンテスト陽性の5つの条件のうち、4つを満たすものとした。

3) 投与方法と投与期間

AZTは100~150 mg/kg/日を4回に分け、1時間かけて点滴静注した。引き続きcefmetazole (CMZ) 120~150 mg/kgまたはcefuzonam (CZON) 120~150 mg/kgを1日4回に分け、1時間かけて点滴静注した。AZTとCMZの併用群は55例に、AZTとCZONの併用群は54例に行った。薬剤投与期間は6~30日で、平均10.2日であった。

全症例一般病室または個室にて治療し、amphotericin B (AMPH) シロップ50 mg/kg/日とtrimetoprim-sulfamethoxazole 0.1 g/kg/日の経口投与、AMPH 1 mg, kanamycin 1 mgの吸入を1日4回施行した。

4) 観察項目

a) 臨床効果測定基準

高久らの顆粒球減少に伴う感染症に対する効果判定基準⁷⁾により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。判定にあたっては臨床症状では発熱と全身所見を、検査所見では細菌検査とCRPの値を重視した (Table 2)。

b) 細菌学的効果判定

起炎菌の同定された症例では、菌の消長を観察し、消失 (菌交代を含む)、減少、不変の3段階で評価した。

5) 副作用

副作用および臨床検査値の異常出現時には、症状と異常所見の経過ならびに処置、本剤との因果関係などについて検討した。

6) 統計的処理

平均値の差はt検定を、有意差の検定には χ^2 検定を用いた。

Table 2. Criteria of clinical evaluation

	Antipyretic effect	Clinical condition and laboratory findings	Bacteriological effect
Excellent	fever down within 3 days	improved within 3 days	eradicated
Good	fever down within 6 days	improved within 6 days	eradicated
Fair	fever down after 6 days or such tendency was observed within 6 days	improved after 6 days or such tendency was observed within 6 days	decreased
Poor	no drop in fever within 6 days or more	no improvement within 6 days or more	unchanged

Table 3. Clinical response rate in febrile, neutropenic children with hemato-oncological diseases

	AZT + CMZ	AZT + CZON
Sepsis	5/6 (83.3)	4/8 (50.0)
Suspected sepsis	8/12 (66.7)	14/22 (63.6)
Pneumonia	4/6 (66.7)	6/10 (60.0)
Upper respiratory infection	2/2 (100.0)	—
Lung abscess	0/1 (0.0)	—
Stomato-gingivitis	4/5 (80.0)	1/1 (100.0)
Enterocolitis	3/3 (100.0)	—
Liver abscess	0/1 (0.0)	—
Urinary tract infection	5/5 (100.0)	2/2 (100.0)
Skin abscess	2/4 (50.0)	2/2 (100.0)
Parotitis purulenta	1/1 (100.0)	—
Sinusitis	—	1/1 (100.0)
Fever of unknown origin	7/9 (77.8)	7/8 (87.5)
Total	44/55 (74.5)	37/54 (68.5)

not significant for either group

II. 結 果

1. 臨床効果

AZT と CMZ 併用群では、55 例中著効 21 例 (38.2%)、有効 20 例 (36.4%)、やや有効 7 例 (12.7%)、無効 7 例 (12.7%) であり、著効と有効を合せた有効率は 74.5% であった。感染症別有効率は敗血症 83.3%、敗血症疑い 66.7%、肺炎 66.7% であったが、肺膿瘍、肝膿瘍、皮膚膿瘍では有効率は 0~50% と低かつ

た。

AZT と CZON 併用群では、54 例中著効 26 例 (48.1%)、有効 11 例 (20.4%)、やや有効 8 例 (14.8%)、無効 9 例 (16.7%) であり、有効率は 68.5% であった。その内訳は敗血症 50.0%、敗血症疑い 63.6%、肺炎 60.0% であった。

重症感染症に限ってみれば、CMZ 併用群の方に有効率が高い傾向が見られたが、両群の間に有意差はな

かった (Table 3)。

2. 分離菌別細菌学的効果

109 例中 40 例 (36.7%) に起炎菌が分離されたが、抗菌剤投与前後に検討できた 37 例の結果を Table 4 に示した。分離菌の消失は全体で 73% であった。AZT と CMZ 併用群では 20 株中 17 株消失し、菌消失率は 85.0% と高く、AZT と CZON 併用群の 58.8% (10/17) に比べ優れていたが、有意差はなかった。全体では *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens* などでは良好な消失を示した。*S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Enterobacter* sp. の消失率は低かった (Table 4)。

3. 分離菌別臨床効果

AZT と CMZ 併用群では 23 例に原因菌が分離され、20 例 (87.0%) が有効であった。グラム陽性菌の有効率は 9 例中 8 例 (88.7%)、グラム陰性桿菌は 13 例中 12 例 (92.3%) であった。エンドトキシン血症を示し、グラム陰性桿菌感染症が疑われたものでは、15 例中 10 例 (66.7%) が有効であった。分離菌不明のいわゆる不明熱例の有効率は、17 例中 11 例 (64.7%) であった。

AZT と CZON 併用群で原因菌が分離されたものは 25 例中 17 例 (68.0%) が有効であった。グラム陽性球菌では 15 例中 11 例 (73.3%) が、グラム陰性桿菌で

は 10 例中 6 例 (60.0%) が有効であった。このうち *S. epidermidis*, *Enterobacter* sp. の無効例が多かった。エンドトキシン血症は 15 例中 11 例 (73.3%) のものが有効であった。分離菌が同定されない症例では 14 例中 9 例 (64.3%) が有効であった (Table 5)。

4. 好中球別臨床効果

治療開始時の好中球絶対数を 100/ μ l 未満, 101~500/ μ l の 2 群に分け、臨床効果を検討した。AZT と CMZ 併用群では、100/ μ l 以下の症例では 45 例中 31 例 (68.9%) が、101/ μ l 以上では 10 例中全例 (100%) が有効であった。治療開始前および終了時ともに好中球数が 100/ μ l 以下の症例では、22 例中 10 例 (45.4%) が有効であった (Table 6)。

AZT と CZON 併用群では、治療前好中球数が 100/ μ l 以下では 48 例中 31 例 (64.6%)、101/ μ l 以上では 6 例中全例が有効であった。治療開始前と終了時ともに 100/ μ l 以下の症例では、24 例中 10 例 (41.7%) が有効であった。

5. 病期別有効率

造血器腫瘍および悪性固型腫瘍の病期別の有効率を Table 7 に示した。両群ともに末期に使用したものは、有効率は 50% であった。その他には再生不良性貧血および先天性好中球減少症が含まれるが、その有効率は約 60% であった (Table 7)。

Table 4. Bacteriological response of specific pathogens

Causative organism	AZT + CMZ	AZT + CZON
<i>S. aureus</i>	1 / 1 (100.0)	2 / 2 (100.0)
<i>S. epidermidis</i>	3 / 3 (100.0)	1 / 4 (25.0)
<i>Str. viridans</i>	1 / 1 (100.0)	—
α -streptococci	—	1 / 1 (100.0)
<i>E. faecalis</i>	1 / 2 (50.0)	1 / 2 (50.0)
<i>P. aeruginosa</i>	6 / 7 (85.7)	3 / 3 (100.0)
<i>E. coli</i>	3 / 3 (100.0)	1 / 2 (50.0)
<i>S. marcescens</i>	1 / 1 (100.0)	1 / 1 (100.0)
<i>Salmonella</i> sp.	1 / 1 (100.0)	—
<i>Enterobacter</i> sp.	—	0 / 2 (0.0)
<i>S. epidermidis</i> + Propionibacterium	0 / 1 (0.0)	—
Total	17/20 (85.0)	10/17 (58.8)

Eradication rate (%) = eradicated / all cases

not significant for either group

Table 5. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organism	AZT + CMZ	AZT + CZON
<i>S. aureus</i>	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)
<i>S. epidermidis</i>	4/4 (100.0)	4/7 (57.1)
<i>Str. viridans</i>	2/2 (100.0)	—
α streptococci	—	2/2 (100.0)
<i>E. faecalis</i>	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)
<i>P. aeruginosa</i>	6/7 (85.7)	3/3 (100.0)
<i>P. cepacia</i>	—	0/1 (0.0)
<i>E. coli</i>	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)
<i>S. marcescens</i>	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
<i>Salmonella</i> sp.	1/1 (100.0)	—
<i>Citrobacter</i>	1/1 (100.0)	—
<i>Enterobacter</i> sp.	—	0/2 (0.0)
<i>S. epidermidis</i> + <i>Propionibacterium</i>	0/1 (0.0)	—
Subtotal	20/23 (87.0)	17/25 (68.0)
Endotoxemia	10/15 (66.7)	11/15 (73.3)
Unknown	11/17 (64.7)	9/14 (64.3)
Total	41/55 (75.0)	37/54 (69.0)

Response rate (%) = excellent + good / all cases

not significant for either group

Endotoxemia: endoscopy positive cases.

6. 副作用, 臨床検査値異常

副作用としては, CMZ 併用群の1例(0.9%)に発疹が見られたが, 投薬中止により翌日には消褪した。臨床検査値異常は CZON 併用群の1例に, 軽度の肝機能障害が見られ(GOT 84, GPT 101 mu/ml), 投薬を継続していたところ, 4日後には正常化した。2例とも抗腫瘍剤の投与中であり, 本療法との因果関係は明らかではなかった。

III. 考 察

小児における血液腫瘍疾患併感染症の特徴は, 成人と同様に, (1)好中球減少時に多い, (2)原因菌が同定されない不明熱が多い, (3)原因菌は消化管常在細菌と同一のことが多い, (4)経過が急激で死亡率が高い, などがあげられる。

特に, 好中球減少時に見られる発熱は, 重篤な感染症をきたし易く, 原因菌の検出結果を待たずに, 初期

治療法としての empiric therapy が開始される⁸⁾。

この empiric therapy に使用する抗菌剤選択の原則は, 以下のごとくである。(1)グラム陽性菌, グラム陰性菌(特に緑膿菌)に対し抗菌力をもつ, 広域抗生物質を使用する。(2)病巣で MIC 以上の濃度を1.5時間以上保ち, 有効濃度を下回る濃度が3時間以内となる量を投与する。(3)好中球の殺菌作用が無いため, 殺菌的な薬剤を使用する⁹⁾。

有熱好中球減少症患者 febrile neutropenic cancer patients に対する empiric therapy は1970年 Schimpff らにより始めて行われた¹⁰⁾。その時用いられたものは緑膿菌に対して相乗効果のある carbenicillin (CBPC) と gentamycin (GM) であった。その後さまざまな抗生物質療法が試みられてきたが, アミノグリコシッド系薬剤を基本薬とした β -ラクタム系抗生物質の併用が主流であった。さらに強力な β -ラクタム剤

Table 6. Clinical efficacy and number of neutrophils

Initiation \ Termination		≤100	101-105	501+	Total
		≤100	AZT + CMZ 10/22 (45.5)	12/12 (100.0)	9/11 (81.8)
	AZT + CZON	10/24 (41.7)	12/12 (100.0)	9/12 (75.0)	31/48 (64.6)
101-500	AZT + CMZ	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	10/10 (100.0)
	AZT + CZON	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)	2/2 (100.0)	6/6 (100.0)
Total	AZT + CMZ	12/24 (50.0)	16/16 (100.0)	13/15 (86.7)	41/55 (74.5)
	AZT + CZON	11/25 (44.0)	15/15 (100.0)	11/14 (78.6)	37/54 (68.5)

not significant for either group

Table 7. Clinical efficacy and clinical stage

	AZT + CMZ	AZT + CZON
Remission induction	12/14 (85.7)	9/13 (69.2)
Second induction	6/8 (75.0)	2/3 (66.7)
Remission	4/4 (100.0)	6/8 (75.0)
Intensification	12/16 (75.0)	11/14 (78.6)
Terminal	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)
After BMT	0/1 (0.0)	—
Others	6/10 (57.1)	7/12 (58.3)
Total	41/55 (74.5)	37/54 (68.5)

BMT: bone marrow transplantation not significant for either group
 Response rate (%) = excellent + good / all cases

が開発されるにつれ、有熱好中球減少患者の治療にアミノグリコシッド系薬剤を用いるかどうかの必要性が検討されてきた。

Klastersky ら¹¹⁾によれば cefoperazone (CPZ) 単独療法と amikacin (AMK) 併用療法の効果を検討し、

有効率は 77% と 73%、敗血症に限ってみれば 73% と 50% と両者はほぼ匹敵していた。Bodey ら¹²⁾は好中球 100/μl 以下の緑膿菌血症に β-ラクタム剤単独、アミノグリコシッド系薬剤単独、両者併用を投与したところ、β-ラクタム剤単独が最も優れ、アミノグリコシッ

Table 8. Response rate to AZT therapy in febrile, neutropenic patients

Author	Regimen	No.	Percentage of episodes responding				
			Total	Sepsis	Susp. sepsis	Neutrophil count <100/ μ l	
						initial	initial/final
Urabe A ¹⁵⁾	AZT	72	51	29	59	38	33
Hirayama F ¹⁶⁾	AZT	90	51	25	46	48	29
Jones P ¹⁷⁾	AZT + VCM	100	68	86	67	63	31
	AZT + VCM + AMK	97	80	94	80	76	67
Takemoto Y ¹⁸⁾	AZT + CLDM	26	77	0	85	67	50
	AZT + AMK	29	52	67	43	43	33
Akiyama Y ¹⁹⁾	AZT + CMZ	37	76	0	80	25	14
Izumi Y ²⁰⁾	AZT + Other	32	66	0	63	67	25
Tsukimoto I	AZT + CMZ	55	75	83	67	69	46
	AZT + CZON	54	69	50	64	65	42

VCM, vancomycin; AMK, amikacin; CLDM, clindamycin;

ド剤単独が最も劣る結果を得た。

また、Pizzoら¹³⁾は、ceftazidime (CAZ) 単独療法と cephalothin, GM, CBPC の3者併用療法を検討した。治療開始72時間後の解熱効果、好中球減少回復後の改善効果は、両群同じであった。この結果は β -ラクタム剤単独療法は併用療法と同様に有効であり、腎および聴力毒性の強いアミノグリコシッド剤は不必要であることを示唆している。

アミノグリコシッド剤に代る薬剤としては、モノバクタム系の薬剤である aztreonam (AZT) が注目を浴びている。AZT の利点は、(1)好気性グラム陰性桿菌に強く作用し、抗菌スペクトラムはアミノグリコシッド剤と類似する。(2)グラム陽性菌や嫌気性菌にはほとんど効果がないので、腸内細菌叢を正常に保つ。(3) β -ラクタマーゼをほとんど誘導しない。(4)完全合成物であるため組織によく拡張し、8時間毎に投与できる。(5)他の β -ラクタム剤との交差耐性がほとんど無いので、penicillin系やcephalosporin系に過敏性のある患者にも使用できる。(6)副作用が少ない、などである¹⁴⁾。

好中球減少時の血液疾患合併重症感染症に対するAZT療法の報告をTable 8にまとめてみた。AZT単独療法での有効率は全体で約50%、敗血症に対しては25~30%、投与後好中球100/ μ l以下の症例では約30%であった¹⁵⁻¹⁶⁾。AZTと他剤の併用例の有効率は全

体で52~80%、敗血症で0~67%、投与後好中球100/ μ l以下では14~67%であった¹⁷⁻²⁰⁾。

今回我々が試みた小児血液腫瘍疾患に合併する有熱好中球減少患者に対するAZTの効果は、CMZ併用群では74.5%、CZON併用群では68.5%であった。特に、治療前後ともに好中球数が100/ μ l以下で、最も治りにくいと思われる症例に対する効果が約50%であった点は、好中球減少例にも充分効果が期待できることを示唆している。しかしながらCZON併用群では*S. epidermidis*と*Enterobacter*に対する効果は悪かった。

これらの成績は同じ条件の患者を対象に行った piperacillin (PIPC), CPZ, AMKの3者併用群の54.2%¹⁾ CAZ+GMの55%²¹⁾に比べ、優れたものであった。

AZTを中心とした今後の empiric therapyの方向としては、好中球数が100/ μ l以下で、38°C以上の発熱がみられればAZT投与を開始し、48時間すぎても症状の改善がみられない時には、グラム陽性菌や嫌気性菌をカバーする imipenem, vancomycin, clindamycin, CMZなどを重ねるとよいと思われる。特に、Rubinらは vancomycinの有用性を強調しているが、本邦では静脈内投与の認可はされていない²²⁾。これらの治療を行っても、発熱が持続し全身症状が改善しなければ、真菌感染症を疑い、AMPHの点滴静注療法

が必要となるであろう。

有熱高度好中球減少患者に対する empiric therapy は、多くの施設で試みられているが、その効果判定の上で、いくつかの問題が残されている。その1つは不明熱のうち敗血症疑いの取り扱いが報告により異なる点である。大部分の起炎菌が同定されないため、臨床所見に依存するが、今回我々が仮に定めた基準については、症例を重ね検討を加えていく予定である。その他の問題点は、効果判定の客観的な基準と判定時期の問題である。今回は高久の基準を用いたが、投与開始72時間後の効果、治療終了時の好中球数、治療スケジュールの遂行度、好中球回復後の改善効果などにつき統一した成績を出し、治療法の優劣を明らかにする。客観的基準の作成が必要となるであろう。

IV. 結 語

小児血液腫瘍疾患に合併する有熱高度好中球減少患者109例に対し、AZTとCMZまたはCZONによる empiric therapy を行い、その治療効果を検討した。

臨床効果はAZTとCMZの併用群では74.5%、AZTとCZONの併用群では68.5%であった。本治療法は大部分のグラム陽性菌、グラム陰性桿菌に有効であったが、*S. epidermidis*, *Enterobacter* sp.に対する効果はやや劣った。副作用は特記すべきものはなく、本療法は有用な治療法と考えられた。

御校閲頂いた場 嘉之教授に深謝致します。

文 献

- 1) 月本一郎:小児血液腫瘍疾患に伴う感染症の治療および予防対策:血液学の進歩と化学療法。高久史鷹編, P47~57, メディカルレビュー社, 大阪, 1988
- 2) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定:血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討。臨床血液 28: 65~69, 1987
- 3) 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
- 4) 外山圭助:白血病・悪性リンパ腫における感染症とその対策。医学のあゆみ 152: 988~992, 1990
- 5) 舟田 久:敗血症とその周辺疾患。新興医学出版社, 東京, 1986
- 6) 沢 文博, 月本一郎, 岡本則彦, 沢井 清, 松井純一, 小原 明, 土田昌宏, 筑田易子:小児不明熱患者に対する改良 Limulus test による真菌感染症とグラム陰性桿菌感染の鑑別診断法の検討。日小血会誌 3: 9~14, 1989
- 7) 高久史鷹, 永井清保, 前川 正, 正岡 徹:顆粒球減少に伴う抗菌薬の効果判定基準。臨床血液 25: 588~592, 1984
- 8) 上田 泰, 谷本普一, 浦部晶夫, 熊本悦明, 谷村 弘: Empiric therapy. 診断と治療 76: 2307~2321, 1988

- 9) 月本一郎, 小原 明, 土田昌宏:顆粒球減少症, 小児科診療 48: 1853~1857, 1985
- 10) Schimpff S C: Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. Rev Inf Dis 7: S 734~S 736, 1985
- 11) Picart M, Klastersky J, Meunier F, Lagast H, Laethem V Y, Weerts D: Single drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 26: 870~875 1984
- 12) Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 145: 1621~1629, 1985
- 13) Pizzo P A, et al.: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 315: 552~558, 1986
- 14) Duma R J: コンプロマイズドホストの感染症に対する抗生物質療法:血液学の進歩と化学療法。高久史鷹編, P119~134, メディカルレビュー社, 大阪, 1988
- 15) 浦部晶夫, 他:血液疾患患者における顆粒球減少症に伴っ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: 115~122, 1989
- 16) 平山文也, 他:血液疾患に合併した重症感染症に対する Aztreonam の臨床効果と安全性の検討。Jap J Antibiotics 38: 2402~2412, 1985
- 17) Jones P, Rolston K, Fainstein V, Elting L, Body G P: Aztreonam plus vancomycin (plus amikacin) vs. mexalactam plus ticarcillin for the empiric treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. Rev Inf Dis 7: 741~746, 1985
- 18) 秋山祐一:顆粒球減少時における予防的抗生物質療法:血液学の進歩と化学療法, 高久史鷹編。P81~92, メディカルレビュー社, 大阪, 1988
- 19) 武元良整:血液疾患領域感染症における抗生剤併用療法の効果:血液学の進歩と化学療法。高久史鷹編, P35~45, メディカルレビュー社, 大阪, 1988
- 20) 泉 裕, 他:小児重症感染症における Aztreonam の臨床的検討。Prog Med 8: 1697~1704, 1988
- 21) 月本一郎, 沢 文博, 小原 明, 沢井 清:小児血液腫瘍疾患の好中球減少時に合併した重度感染症に対する Ceftazidime (CAZ) の臨床効果。小児科診療 51: 1105~1108, 1988
- 22) Rubin M, Hathorn J W, Marshall D, Gress J, Steinberg S M, Pizzo P A: Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Int Med 108: 30~35, 1988

EMPIRIC THERAPY OF FEBRILE EPISODES IN SEVERE NEUTROPENIC CHILDREN WITH HEMATO-ONCOLOGICAL DISEASES: THERAPEUTIC EFFICACY OF AZTREONAM WITH CEFMETAZOLE OR CEFUZONAM

Ichiro Tsukimoto, Fumihiro Sawa, Akira Ohara, Kiyoshi Sawai,
Shinpei Miyagi, Norihiko Okamoto and Keiko Asada

First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine,
6 11-1 Omori-nishi, Otaku, Tokyo 143, Japan

We assessed the clinical response to aztreonam (AZT) in combination with cefmetazole (CMZ) or cefuzonam (CZON) in empiric therapy for febrile, neutropenic children with hemato-oncological diseases. One hundred and nine patients with neutrophil counts less than $500/\mu\text{l}$ and fever up to 38.0°C lasting for more than 24 h were included in this study. Patients were given 100–150 mg/kg of AZT in combination with 120–150 mg/kg of CMZ or CZON by 1-h intravenous drip infusion. In 55 children treated with AZT and CMZ, the overall clinical efficacy rate was 74.5%. The clinical response rate according to type of infection was 83.3% for sepsis, 66.7% for suspected sepsis and pneumonia, and 77.8% for fever of unknown origin (FUO). In 54 children treated with AZT and CZON, the overall clinical efficacy rate was 68.5%: 50% for sepsis, 63.6% for suspected sepsis and 87.5% for FUO. The efficacy rate for AZT with CMZ or CZON was 100% in patients with neutrophil counts more than $101/\mu\text{l}$ in both groups 68.9% and 64.6% in those with less than $100/\mu\text{l}$ prior to the therapy, while it was 45.4% and 41.7% in those with less than $100/\mu\text{l}$ after the therapy, respectively. Toxicity was minimal with all the treatment regimens. Skin rash (AZT with CMZ) and mild liver dysfunction (AZT with CZON) were observed during therapy, but these recovered spontaneously after cessation of chemotherapy. We conclude that combination treatment with AZT and CMZ or CZON was useful in empiric therapy for febrile, severely neutropenic children with hemato-oncological diseases.