

## 血液疾患に合併した重症感染症に対する cefuzonam と minocycline の臨床効果

江上康一郎・城島 浩人・益地久美子・今村 豊  
 本田 順<sup>1)</sup>・長部 誠志<sup>1)</sup>・田中 健<sup>1)</sup>・中村 栄治<sup>1)</sup>  
 吉田 香<sup>1)</sup>・名取 英世<sup>1)</sup>・大泉耕太郎<sup>1)</sup>

聖マリア病院血液内科\*

<sup>1)</sup>久留米大学第一内科

(平成3年11月20日受付・平成4年3月25日受理)

血液疾患に合併した難治性重症感染症に cefuzonam と minocycline を併用使用し、23 例中 15 例に有効性を認めた。特に、前治療無効症例においては、20 例中 14 例に有効性を認めた。しかし、緑膿菌感染症の症例においては、有効性は認められなかった。MIC を測定し得た 8 例についてチェッカーボード法を用いて試験管内相乗相加効果を検討した結果、6 例に相乗効果を、2 例に相加効果を認めた。本併用療法は、血液疾患重症感染症の治療特に前治療無効な場合に有効性が高いことが証明された。

**Key words:** cefuzonam, minocycline, 敗血症, 併用効果, 血液疾患

急性白血病や悪性リンパ腫に代表される血液悪性疾患の治療は支持療法の進歩により、より強力な治療を選択する傾向にある。

その結果今まで以上に骨髄抑制状態での感染症治療が重要な地位を占めてきつつある。

特に、免疫不全状態での感染症治療は敗血症に代表されるように重症感染症が主であり抗生物質治療は強力かつ確実でなければ致死的なものとなる。

一般に血液疾患での感染症治療は、起炎菌の同定を待たずに早期経験主義的抗生剤療法<sup>1,2)</sup>を行い、抗生物質の選択は、広域抗菌スペクトラムをもつ薬剤を2~3者選択し、大量に投与する。

しかし、早期経験主義的治療が効を奏しても多くの症例において菌交代現象が認められかつ起炎菌の同定が困難な場合、第2選択の抗生剤が重要となる。

今回我々は、テトラサイクリン系抗生物質でありながら殺菌作用を有するミノサイクリン (以下 MINO) と新たに開発されたセファロsporin系抗生物質であるセフゾナム (以下 CZON) を血液悪性疾患あるいは再生不良性貧血を有する患者に併用使用し、その有効性について報告する。

### I. 対 象

対象は平成1年6月より平成2年10月までに当院

血液内科に入院した急性白血病8例、悪性リンパ腫6例、慢性骨髄性白血病3例、成人T細胞白血病2例、骨髄異形成症候群2例、再生不良性貧血2例の計23例である。

この23例のうち CZON と MINO を使用する前の抗生剤治療による無効例は20例であった。

これらの症例は、すべて好中球数500/ $\mu$ l以下で38°C以上の発熱を認め、腫瘍熱、薬剤、輸血による発熱を除外し得、感染を併発したと診断された症例である。

なお、細菌学的検索は、原則として抗生物質投与前の悪寒戦慄時あるいは38°C以上の発熱を認めたときの血液培養および感染症の原因と考えられた部位である口腔内腫瘍、喀痰から採取された検体の培養にて行った。

その内訳は、敗血症9例、実際に菌は検出されなかったが臨床症状より敗血症を疑われた8例、口腔内感染3例、肺炎3例である (Tables 1, 2)。

なお、症例14, 17, 18は、前投薬は行っていない症例である。

### II. 方 法

CZON は、症例17では1gを、他の症例では2gを100 mlの生理食塩水に溶解し60分で点滴静注、12

Table 1. Underlying diseases

Underlying disease	No. of patients
AL	8
ML	6
CML	3
ATL	2
MDS	2
AA	2

AL: acute leukemia

ML: malignant lymphoma

CML: chronic myelogenous leukemia

ATL: adult T cell leukemia

MDS: myelodysplastic syndrome

AA: aplastic anemia

Table 2. Patient's characteristics

	No. of patients
Sex	
Male	15
Female	8
Age	
19~82 years	
Diagnosis	
Sepsis	9
Sepsis suspected	8
Pneumonia	3
Oral infection	3

時間おきに1日2回投与した。

同様にMINOも100mgを生理食塩水100mlに溶解し60分で点滴静注1日2回投与した。

最小発育阻止濃度(MIC)の測定は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法にて測定した。

また、併用効果の測定はチェス盤法にて行い、併用効果の判定は、Fractional inhibitory concentration index (以下FIC係数)を用い、0.5未満の場合を相乗効果、0.5以上1.0未満の場合を相加効果、1.0以上は拮抗作用とした。

### III. 効果判定基準

効果判定は、臨床症状ならびに検査所見、細菌学的所見により著効・有効・やや有効・無効(excellent, good, fair, poor)の4段階とした<sup>3)</sup>。

### IV. 結果

CZON, MINOを併用投与した23例中著効は6例, 有効9例, やや有効5例であり15例(65%)に

有効性を認めた。

また、前投薬にて無効であった20例では、14例(70%)に有効性を認めた。

緑膿菌が検出された4例では有効性は認められなかったが、CZON, MINO両者に感受性を認めなかった腸球菌が検出された症例4は著効を示した。

MICを測定し得た8例についてFIC係数を検討した結果、相乗効果は、6例分離菌に、相加効果は2分離菌に認められ、拮抗効果を認める株はなかった。

なお、CZONおよびMINOによると思われる臨床的副作用、検査値異常は認められなかった(Tables 3, 4)。

### V. 考察

血液疾患における感染症治療は、起炎菌の同定を待たない早期経験主義的抗生剤療法による<sup>1,2)</sup>。この抗生剤療法では、原因菌が不明なときに行うため、広域スペクトルを有する抗生剤が選択される。また、グラム陰性桿菌だけでなくグラム陽性球菌をも網羅する必要があるため、多剤併用療法が採られる。

特に最近では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の頻度が上昇しており、MRSAをも考慮した選択が必要である。

また、免疫能が低下した症例が対象となることから殺菌性の抗生剤が適応であり、併用効果の期待できる処方が望ましい。一般的には、第一選択として $\beta$ -ラクタム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用が行われその有用性は、確立されている<sup>4,5)</sup>。

しかし、MRSAなど耐性菌には無効な場合があり、特に免疫不全状態での菌交代を認めたときなど、次に使用する抗生物質の選択はより慎重にならざるを得ない。

また、アミノ配糖体抗生剤は、作用発現濃度と毒性発現濃度が接近しているため、特に全身状態が低下している症例や腎障害を認める患者では、血中濃度の監視を行い毒性の発現に注意する必要があるなど使用方

Table 3. Clinical results

Response	No. of patients
Excellent	6
Good	9
Fair	5
Poor	3
Efficacy rate	65%
Side effects	0%

Table 4. Clinical and Bacteriological results

Case no.	Diagnosis	Bacteria isolated	Results	
			clinical	bacterial
1	sepsis susp.	ND	excellent	unassessable
★ 2	oral infect.	$\beta$ -hemolytic streptococcus	excellent	eradicated
★ 3	sepsis	<i>S. aureus</i>	excellent	eradicated
4	pneumonia	<i>E. faecalis</i>	excellent	eradicated
★ 5	sepsis	<i>S. epidermidis</i>	excellent	eradicated
☆ 6	sepsis	<i>Corynebacterium</i>	excellent	eradicated
7	sepsis susp.	ND	good	unassessable
8	sepsis susp.	ND	good	unassessable
☆ 9	sepsis	<i>E. faecalis</i>	good	eradicated
10	sepsis susp.	ND	good	unassessable
11	sepsis susp.	ND	good	unassessable
12	sepsis	<i>E. faecalis</i>	good	eradicated
★ 13	pneumonia	$\alpha$ -hemolytic streptococcus	good	eradicated
★ 14	oral infect.	$\alpha$ -hemolytic streptococcus	good	eradicated
★ 15	oral infect.	<i>E. cloacae</i>	good	eradicated
16	sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	fair	eradicated
17	pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	fair	eradicated
18	sepsis susp.	ND	fair	unassessable
19	sepsis susp.	ND	fair	unassessable
20	sepsis	<i>E. cloacae</i>	fair	eradicated
21	sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	poor	persisted
22	sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	poor	persisted
23	sepsis susp.	ND	poor	unassessable

★: Synergistic effect ☆: Additive effect

ND: not detected susp.: suspected infect.: infection

法および適応症例にも制約がある。

今回我々が使用した CZON は第三世代のセフェム系抗生物質と同様にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、 $\beta$ -ラクタマーゼにも強い安定性を持つだけでなく、ブドウ球菌に対しても優れた抗菌力を持っていることが特徴である<sup>6)</sup>。

一方、MINO は、ブドウ糖非発酵菌に対しすぐれた抗菌力を持ち、点滴静注により高い有効濃度を長時間保ち、かつ組織への移行もよいことが特徴である。

また、MINO はテトラサイクリン系抗生物質でありながら殺菌作用が強く、免疫能の低下した、いわゆる immuno compromised host の感染症治療にも使用され、最近では MRSA に対しても有効であることが注目されている<sup>7)</sup>。

一般に静菌性抗生剤と殺菌性抗生剤の併用では、拮抗作用が出現する菌種が多いとされている。しかし、

MINO ではアミノ配糖体との併用効果が報告されており、他剤との併用効果が注目されている<sup>8)</sup>。

本研究では、CZON と MINO を併用することにより、他剤無効例を含む症例でも約 65% に有効性を認め、有用性としては、十分満足できるものであった。

その要因としては、CZON も MINO もともに広域抗菌スペクトラムを持ち、単剤でも予想される起炎菌を十分にカバーできる抗生物質であったこと、CZON と MINO を併用することにより、一方に耐性株であっても他方には感受性株であったことが考えられる。

実際、我々の結果では、有意菌を分離し得た 15 例のうち、一方にのみ感受性を持った症例は、6 例(症例 6, 9, 16, 17, 20, 21)でありそのうち 5 例(症例 6, 9, 16, 17, 20)に起炎菌の消失を認めた。

また、相乗効果が認められた症例 6 例と、相加効果が認められた症例 2 例の計 8 例は全例有用性を認め、

2 薬剤間に試験管内相乗効果,あるいは,相加効果が認められた。

CZON と MINO の併用効果は *in vitro* において,メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) およびメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の双方において報告されており,特に注目すべきは,MRSA の中でも,CZON 感受性株より CZON 耐性株が,同様に MINO 感受性株より MINO 耐性株が,この併用による相乗効果を強く受け,その有用性を高めると報告されている<sup>9)</sup>。

また *in vivo* では,渡辺ら<sup>10)</sup> は,MRSA と MSSA の呼吸器感染症において FIC index の平均が 0.578 と部分的相乗効果の域に分布したと報告しており,我々の MRSA の 1 例においても,同様に併用効果が認められた。

すなわち,MINO と CZON の併用療法では,MRSA をもカバーできることが証明されている。

抗生物質が相乗効果を示すメカニズムとして,不均一な集団によるみかけ上の相乗効果菌体内への transport の促進,連続した酵素反応の二重阻害,薬剤不活性化防止による相乗効果のほか,メカニズムが明らかでない相乗効果,などが考えられている<sup>11)</sup>。特に,MRSA においては,テトラサイクリン系による細菌の蛋白合成阻害機序以外にも細胞膜障害作用の可能性が考えられており,CZON など  $\beta$ -ラクタム系抗生剤と MINO の相乗的殺菌作用がこのことに基づくと思われる,他の菌種においての追試が待たれる。

ここで注目されるのは,両者に感受性のない腸球菌が起炎菌であった肺炎の症例 4 では両者を投与後 3 日目には解熱と肺炎像の改善喀痰中の菌の著明な減少,その後の菌の消失をみたことである。

この菌では両薬間に試験管内相加あるいは相乗効果は認められなかったことより,*in vitro* のデータのみで説明のつかない臨床的併用効果の存在が考えられよう。

しかし,緑膿菌が起炎菌であった 4 例について検討した場合,MINO に感受性を示さなかった 2 症例は菌の消失も認めず,残りの 2 例においても菌の消失は認められたものの臨床症状の改善は認められず,緑膿菌に感受性を認めた他剤に変更後改善を認めた。このことは基礎的に証明されているように,緑膿菌に対して CZON も MINO のいずれもが抗菌力に乏しいことが原因と考えられる。

すなわち,CZON と MINO を併用使用している症例で効果を認めない場合は,緑膿菌感染症も考えられ,早期にアミノ配糖体など緑膿菌に抗菌力の強い抗

生剤に変更すべきであろう。

我々の研究結果によると,緑膿菌は,血液悪性疾患における感染症の起炎菌として最も頻度が高く,早期経験主義的治療に際し,緑膿菌に対する治療を優先する必要がある<sup>12)</sup>。

しかし,菌交代をきたしたと考えられた場合,次に選択する抗生物質は,より以上に広範囲スペクトルであり,かつ耐性菌に対しても有効性を有することが必要である。

本研究では,CZON と MINO の併用は 20 例の他剤無効例中の 70% の例において有用性を認めており,第一選択として施行した  $\beta$ -ラクタム系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用が無効な場合,有用性の高い治療方法と考えられた。

今後,耐性菌はますます増加すると考えられ,現有する抗生物質を用いた併用療法の必要性が高まると予想される。

MINO は,前述したように,テトラサイクリンが本来有する細菌のリボソームの蛋白合成阻害の機序以外にも細胞壁合成阻害作用をも有すると考えられている。したがって,CZON 以外の  $\beta$ -ラクタム系薬剤との間にも相乗的抗菌作用が生じる可能性があり,今後 MINO を用いた併用療法の有用性をさらに検討する必要がある。

以上を要約すると,血液悪性疾患 21 例と重症再生不良性貧血 2 例の計 23 例における CZON と MINO の併用効果を基礎的・臨床的に検討した。その結果 23 例中 15 例,65% に有効性を認め,副作用もみられず,有用な治療法と考えられた。

#### 文 献

- 1) Wade J C, Schimpff S C: Approach to therapy of bacterial infections in the granulocytopenic patients. In: Klustersky, J. (ed): Infections in cancer patients. Raven Press, pp.105~129, New York, 1982
- 2) 船田 久,手島博文,服部絢一:白血病の感染症。臨床病理 32: 959~966, 1984
- 3) 高久史麿,永井清保,前川 正,正岡 徹:顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準。臨床血液 25: 588~592, 1984
- 4) EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 137: pp.14~29, 1978
- 5) 吉丸清道,小林敬司,山田義夫,塩田憲三: L-105 の内科領域における臨床的検討。Chemotherapy 34: 308~312, 1986
- 6) 岡本緩子,飯田 夕,米津精文,榎原嘉彦,安永幸二

- 郎, 上田良弘, 大久保晃: L-105 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34: 293~307, 1986
- 7) 江上康一郎, 本田順一, 長部誠志: 血液悪性疾患の MRSA 敗血症に対する Minocycline の有効性。医学と薬学 20: 527~531, 1988
- 8) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 斉藤園子, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (II)。Minocycline と Amikacin の併用効果を基礎的・臨床的に確認した多剤耐性黄色ブドウ球菌による呼吸器感染症症例。Chemotherapy 34: 869~874, 1986
- 9) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 庄司 聡: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (V) MRSA および MSSA に対する cefuzonam と minocycline の *in vitro* 併用効果。Chemotherapy 37: 131~136, 1989
- 10) 渡辺 彰, 庄司 聡, 大泉耕太郎: *S. aureus*, 特に MRSA による呼吸器感染症に対する Cefuzonam と Minocycline の併用効果。第 38 回日本化学療法学会総会, 長崎, 1990
- 11) 田中信夫, 中村昭四郎: 抗生物質の併用。抗生物質大要 (第 3 版) 東京大学出版会, p.300~304, 1982
- 12) 江上康一郎, 加地正郎: 血液悪性疾患における血中分離菌について。第 7 回東八幡平シンポジウム, 東八幡平, 1989

### Effect of combination therapy with cefuzonam and minocycline on severe infections in patients with hematological diseases

Koitiro Egami, Hiroto Joujima, Kumiko Matsuti  
and Yutaka Imamura

Immuno-Hematology Center, St. Mary's Hospital, Fukuoka, Japan

Seishi Osabe, Junichi Honda, Ken Tanaka, Eiji Nakamura,

Kaori Yoshida, Hideyo Natori and Kotaro Oizumi

The 1st department of Internal Medicine, Kurume University

We evaluated the efficacy of combination therapy consisting of cefuzonam and minocycline on severe infections in 23 patients with hematological malignancies. The therapeutic efficacy of the combination was excellent in six patients and good in nine with a total efficacy rate of 65% (15/23), and in patients who did not respond to previous chemotherapy the rate was 70% (14/20). However, in this combination therapy was not effective in any of the patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. Combined effect of cefuzonam and minocycline was assessed *in vitro* by use of the checkerboard method. Synergistic and additive effects were observed in six and two isolates, respectively. Thus, combination therapy with cefuzonam and minocycline was proved to be useful for treatment of patients with malignant hematological diseases, especially in those with infections which were refractory to previous chemotherapy.