

造血器疾患に合併する感染症に対する cefuzonam, carumonam 併用療法の臨床的検討

影山 慎一・片山 直之・塙田 哲也
和田 英夫・西川 政勝・小林 透
南 信行¹⁾・出口 克巳・白川 茂

三重大学第二内科*

¹⁾三重大学輸血部

(平成4年1月13日受付・平成4年3月25日受理)

44例の造血器疾患に合併した76回の感染症に対して cefuzonam (CZON) と carumonam (CRMN) の併用療法を検討した。感染症の内訳は、不明熱 (敗血症疑い) 56回、敗血症13回、肺炎4回、尿路感染症2回、皮膚膿瘍1回であった。全体の臨床効果は著効26例、有効21例、やや有効13例、無効16例で有効率61.8%であった。起炎菌不明の敗血症疑い例では58.9%，敗血症は76.9%，肺炎例は50%の有効率を示した。起炎菌の明らかとなった感染症 (敗血症13例、尿路感染症2例、皮膚膿瘍1例) では、グラム陽性菌に対しては57.1%に有効で、そのうち *Staphylococcus aureus* 5例のうち MSSA は3例中2例に有効、MRSA は2例中1例有効であった。腸球菌の1例は無効であった。グラム陰性菌に対しては88.8%ときわめて高い有効率を示した。無効例は *Pseudomonas cepacia* 1例であった。好中球減少時の感染症では、有効率は好中球数 $100/\mu\text{l}$ 以下では41.7%， $500/\mu\text{l}$ 以下では53.3%と低下がみられた。好中球数の増加する際の有効率は71.9%により有効と考えられた。CZON, CRMN 併用療法は造血器疾患に合併する感染症に対して有用な治療と考えられたが、これらの感染症では好中球の変動が抗菌療法の有効性に対して重要な因子と考えられた。

Key words: 造血器疾患、重症感染症、cefuzonam, carumonam

造血器疾患に合併する感染症は好中球減少時の感染症が多く、しばしば重篤である¹⁾。これらの感染症の対策は、抗白血病剤などの強力な化学療法の補助療法として重要でありその予後を大きく左右する問題である。そのため発症早期よりいわゆる empirical therapy を行うことが重要と考えられる。抗菌療法の選択に関し広範囲な抗菌スペクトラムを有する抗生物質の投与が重要であるが、起炎菌不明のことが多いためその選択は必ずしも容易ではない。今回我々は当科における造血器疾患に合併した感染症に対して第三世代セフェム剤の cefuzonam (CZON) とモノバクタム系抗生物質の carumonam (CRMN) の併用療法の臨床的検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象 (Table 1)

1989年9月から1991年8月まで三重大学附属病院第二内科および関連施設において入院加療を行った造

血器疾患44例の76回の感染を解析対象とした。症例は男性25例、女性19例で16歳から74歳で平均48.0歳であった。基礎疾患は急性骨髓性白血病21例、急性リンパ性白血病8例、慢性骨髓性白血病急性転化が5例、非ホジキンリンパ腫が8例、成人T細胞白血病が1例、重症再生不良性貧血が1例であった。これらの症例に合併した感染症は、不明熱 (敗血症疑い) が最も多く56例 (73.7%) で、次いで敗血症が13例 (17.1%) であり、肺炎が4例、尿路感染症が2例、皮膚膿瘍が1例であった。

2. 投与方法

感染症発症後抗菌療法として CZON を1日量3gから6g、CRMN を3gから6gを2ないし3回に分けて1時間で点滴静注にて投与した。

3. 臨床効果判定

臨床効果の判定は東海造血器疾患感染症研究会の判

* 三重県津市江戸橋2丁目174番地

定基準²⁾に従った。

著効 (excellent): 3日以内に臨床症状が消失ないし著明に改善して平熱化し、その状態が5日以上持続した場合。

有効 (good): 1週間以内に臨床症状が消失ないし著明に改善して平熱化し、その状態が5日以上持続した場合。または3日以内に臨床症状が消失ないし著明に改善して平熱化し、その状態が48時間以上持続した

Table 1. Clinical profile of the patients

Sex	Male	25 (56.8%)
	Female	19 (43.2%)
Age		
	15~29	6 (13.6%)
	30~39	5 (11.4%)
	40~49	12 (27.3%)
	50~59	11 (25.0%)
	60~69	8 (18.2%)
	70~	2 (4.5%)
Underlying disease	AML	21 (47.7%)
	ALL	8 (18.2%)
	CML	5 (11.4%)
	NHL	8 (18.2%)
	ATL	1 (2.3%)
	AA	1 (2.3%)
Diagnostic category of the infection	FUO	56 (73.7%)
	sepsis	13 (17.1%)
	pneumonia	4 (5.3%)
	UTI	2 (2.6%)
	phlegmon	1 (1.3%)

AML: acute myelogenous leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, CML: chronic myelogenous leukemia, NHL: Non-Hodgkin's lymphoma, ATL: adult T-cell leukemia, AA: aplastic anemia, FUO: fever of unknown origin, UTI: urinary tract infection.

場合。

やや有効 (fair): 症状の改善はみられるが有効基準を満たさない場合。

無効 (poor): 症状の改善がみられず、発熱が不变か増悪した場合。

なお、腫瘍熱、真菌感染等にて細菌感染が否定的であった症例は除外した。

II. 結 果

1. 感染症別有効率 (Table 2)

76例の臨床効果は著効26例、有効21例、やや有効13例、無効16例で有効率61.8%であった。起炎菌不明の敗血症疑い例では著効18例、有効15例、やや有効13例、無効10例で有効率58.9%，敗血症では著効5例、有効5例、無効3例で有効率76.9%であった。肺炎例では著効1例、有効1例、無効2例で有効率50%であり、尿路感染症は2例とも著効、皮膚膿瘍の1例は無効であった。

2. 起炎菌別効果 (Table 3)

敗血症例13例、尿路感染症2例、皮膚膿瘍1例で起炎菌が明らかとなりグラム陽性菌が7例、グラム陰性菌が9例であった。グラム陽性菌では4例に有効であり、黄色ブドウ球菌のうち Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 3例では2例に有効、Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 2例中1例に有効であった。腸球菌の1例は無効であった。グラム陰性菌では9例で8例に有効で無効は *Pseudomonas cepacia* 1例であった。

3. 好中球数減少・変動と臨床効果 (Table 4)

75例の検討では本療法経過中も好中球数が100/ μ l以下の高度の好中球減少群での有効率は41.7%，500/ μ l以下の群は53.3%であり好中球減少時での有効率が低下していた。しかし本剤投与中に好中球数の増加する群の有効率は71.9%であり、低下群・不变群の53.5%にくらべ統計学的な有意はえられなかったがより有効であることが示唆された。

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis (n)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
FUO (56)	18	15	13	10	58.9
Sepsis (13)	5	5	0	3	76.9
Pneumonia (4)	1	1	0	2	50.0
UTI (2)	2	0	0	0	100.0
Phlegmon (1)	0	0	0	1	0.0
Total (76)	26	21	13	16	61.8

III. 考 察

白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの造血器疾患は疾患自体の免疫不全状態に加え、抗腫瘍剤による好中球減少や副腎皮質ステロイド投与によりさらに宿主の易感染性が強まり重篤な感染を合併しやすく、その予防と治療対策がきわめて重要である。これらの感染症では発症後早急な治療を要するが、起炎菌不明の感染症が多いため³⁾、抗菌療法の選択が必ずしも容易ではない。造血器疾患合併感染症に対する単独療法としてモノバクタム系抗生物質である aztreonam を投与した報告においては有効率は 53.7% であったが⁴⁾、aztreonam に clindamycin または amikacin を併用投与する randomized study では clin-

damycin 群が有効率 64.2% で amikacin 群の 52.8% より高い有効率を示したと報告されている⁵⁾。このことより好中球減少時の感染症においてはできるだけ広範囲な抗菌スペクトラムを有する抗菌剤の併用療法を選択することが重要であると考えられる。CZON は第3世代セフェム系抗生物質であるが、グラム陰性菌に対する抗菌活性に加え、*S. aureus* や *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有する薬剤である⁶⁾。モノバクタム系抗生物質である CRMN は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属, *Serratia* 属, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、また β -lactamase に対しても安定性を有する抗生物質である⁷⁾。CRMN は抗菌範囲はアミノ配糖体系抗生物質に類似するが、腎障害や聽神経障害がなく大量ないし長期投与が可能であり臨床使いやすい薬剤とも考えられる。この CZON と CRMN を併用することにより広範囲な抗菌活性がえられ、好中球減少時の感染症に対する empiric therapy として優れた併用と考えられる。今回の CZON, CRMN 併用療法では全体として 61.8% の有効率がえられた。この成績はこれまでの造血器疾患に合併した感染症に対する β -ラクタム系抗生物質の治療成績と比較すると、同等もしくはそれ以上の有効率であり^{8~11)}、本併用療法が臨床にも有効な併用療法であると考えられた。

近年、起炎菌としてグラム陽性菌が増加している^{12,13)}。今回の検討でも起炎菌判明例は少ないものの、グラム陽性菌が 43.8% であり、また黄色ブドウ球菌 5 例中 2 例が MRSA で血液領域においても MRSA が重大な問題となりつつあると懸念された。しかし MRSA 2 例中 1 例では本療法が有効であり、重篤な MRSA 感染症では vancomycin もしくは ar-

Table 3. Pathogen isolated and clinical efficacy

Pathogen	n	Efficacy (%)
Gram-positive coccus		
<i>S. aureus</i>	5	60
MSSA	3	67
MRSA	2	50
CNS	1	100
<i>E. faecalis</i>	1	0
Gram-negative bacillus		
<i>E. coli</i>	2	100
<i>A. calcoaceticus</i>	1	100
<i>P. cepacia</i>	5	80
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	100
Total	16	75.0

MSSA: methicillin-sensitive *S. aureus*MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*CNS: coagulase-negative *streptococcus*

Table 4. Relationship between neutrophil counts and clinical efficacy

before after	<100	101~499	500<	Total
<100	5/12 (41.7%)	6/9 (66.7%)	8/14 (57.1%)	19/35 (54.3%)
101~499	3/3 (100 %)	2/6 (33.3%)	9/9 (100 %)	14/18 (77.8%)
>500	2/4 (50 %)	3/4 (75 %)	8/14 (57.1%)	13/22 (59.1%)
Total	10/19 (52.6%)	11/19 (57.9%)	25/37 (67.6%)	46/75 (61.3%)

bekacin の投与が優先されると考えられるが^{14,15)}、起炎菌判明前に投与する抗生素質として本療法は MRSA に対してもある程度の期待ができるものと考えられた。

造血器疾患では感染症が好中球減少時に発症することが多く、好中球数の変動がその予後に重要な影響を与えることは明らかである¹⁶⁾。本療法の経過中好中球数が 100/ μ l 以下であった群での有効率は 41.7%, 500/ μ l 以下の群は 53.3% であった。これは好中球減少時においても良好な効果を示すものであり、さらに好中球数の増加する群での有効率は 71.9% と高率となり、特に好中球が 100/ μ l 以上で 500/ μ l 以下の状態から 500/ μ l 以上に増加する群においては 9 例全例であった。このことは好中球が抗生素質と協調的に働いていることを示し、特にある程度好中球数が保たれた段階から増加する感染症ではさらに有効に好中球が働くものと考えられた。以上のことより、好中球減少時の感染症に対する granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) をはじめとする造血因子を併用した治療が今後の重要な治療と考えられる¹⁶⁾。

以上、CZON, CRMN 併用療法はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトラムを有し、造血器疾患に合併する感染症に対して約 62% の高い有効率を示す併用療法であり、empiric therapy として有用な治療と考えられた。

謝 辞

本検討に対し研究協力を頂いた中勢総合病院内科加藤正美先生、鈴鹿回生病院内科田中公先生、武内病院内科上村泰弘先生、横山尚正先生、松阪中央病院内科太田千鶴子先生、済生会松阪病院内科山口哲郎先生、松阪市民病院内科津田雅之先生、山田赤十字病院内科辻幸太先生に深謝致します。

文 献

- 1) Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with leukemia. Ann. Intern. Med. 64: 328~340, 1966
- 2) 小原寛治、他 (10 施設): 造血器疾患に合併した感染症に対する Aztreonam の治療効果—特に aminoglycoside 以外の抗菌剤との併用療法について—。 Chemotherapy 37: 1062~1070, 1989
- 3) Bodey G P, Rodriguez V, Chang H, Narboni G: Fever and infection in leukemic patients. Cancer 41: 1610~1622, 1978
- 4) 平山文也、他 (8 施設): 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
- 5) Takemoto Y, et al.: Randomized trial of combination antibiotics therapy in patients with hematological disorders. Jap. J. Antibiotics 43: 63~69, 1990
- 6) 五島瑳智子、他: L-105 の *in vitro*, *in vivo* における細菌学的評価。 Chemotherapy 34 (S-3): 35~50, 1986
- 7) 五島瑳智子、他: 新しい単環性 β -lactam 系抗生物質 Carumonam の細菌学的評価。 Chemotherapy 35 (S-2): 17~30, 1987
- 8) 宇野伸郎、他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefotiam と多剤併用療法の臨床的検討。 Jap. J. Antibiotics 37: 807~816, 1984
- 9) 清水鈴昭、他 (5 施設): 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Ceftizoxime の治療効果。 Jap. J. Antibiotics 37: 2495~2505, 1984
- 10) 塚田哲也、他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin Sodium の臨床的検討。 Jap. J. Antibiotics 43: 2087~2093, 1990
- 11) 北村 聖、他 (8 施設): 血液疾患に合併した重症感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の併用療法における臨床効果。 Jap. J. Antibiotics 44: 979~986, 1991
- 12) 吉田 稔、他: 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
- 13) Whimbey E, et al.: Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. Am. J. Med. 82: 723~730, 1987
- 14) 伊藤真美、他: 血液悪性疾患に合併した黄色ブドウ球菌敗血症の臨床的検討—特に MRSA 敗血症の増加について—。 臨床血液 32: 115~120, 1991
- 15) 青木泰子、柏木平八郎: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 抗菌薬感受性の変化。 Chemotherapy 39: 570~576, 1991
- 16) Ohno R, et al.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N. Engl. J. Med. 323: 871~877, 1990

Clinical effects of cefuzonam and carumonam on
infections in hematologic diseases

Shinich Kageyama, Naoyuki Katayama, Tetsuya Tsukada,
Hideo Wada, Masakatsu Nishikawa, Tohru Kobayashi,
Katsumi Deguchi and Shigeru Shirakawa

The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine,
174-2 Edobashi, Tsu, Mie 514, Japan

Nobuyuki Minami
Blood Transfusion Service, Mie University Hospital

The efficacy of combining cefuzonam with carumonam in severe infections complicating hematologic disorders was evaluated. These drugs were administered intravenously in 76 episodes of infection occurring in 44 patients with hematologic diseases. The underlying disease was acute myelogenous leukemia in 21 cases, acute lymphoblastic leukemia in 8, chronic myelogenous leukemia in 8, non-Hodgkin's lymphoma in 8, and other disorders in 2. The complicating infections consisted of 13 episodes of bacterial sepsis, 56 of fever of unknown origin (possible sepsis), four of pneumonia, two of urinary tract infection and one of skin infection. Clinical response was as follows; excellent in 26 cases, good in 21, fair in 14, and poor in 16. Thus, clinical efficacy was 61.8% overall. Antibacterial response rates against gram-positive and negative bacteria were 57.1% and 88.8%, respectively. The efficacy rate in the presence of increasing neutrophil counts during therapy was 71.9%, while in the presence of decreasing or unchanging neutrophil counts the efficacy rate was 53.5%. Hence, rising neutrophil counts are associated with a good clinical outcome in infections complicating hematologic disorders, and the combination of cefuzonam and carumonam appears to be useful as empirical therapy in these diseases.