

肺癌に合併した呼吸器感染症に対する aztreonam と clindamycin 併用療法

中井 祐之・渡辺 彰・大泉耕太郎¹⁾・本宮 雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

¹⁾: 現久留米大学医学部第1内科学教室

蝦名 昭男

青森県立中央病院呼吸器科

吉田 司

岩手県立中央病院呼吸器科

小野 寺晃彦

由利組合総合病院第2内科

塚本 東明

山形県立中央病院内科

今野 淳・蓮池 照夫

公立学校共済東北中央病院第1内科

斉藤 純一²⁾

東北厚生年金病院呼吸器科

²⁾: 現東北大学抗酸菌病研究所内科学部門佐藤 正弘³⁾・松田 堯

宮城県立成人病センター呼吸器科

³⁾: 現猪又病院呼吸器科

安西 吉行

竹田総合病院呼吸器科

林 泉⁴⁾

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

⁴⁾: 現癌研究所付属病院呼吸器科

(平成3年12月24日受付・平成4年4月15日受理)

肺癌の予後を左右する最大の合併症である併発呼吸器感染症に対する aztreonam (AZT) と clindamycin (CLDM) 併用療法の有用性を検討する目的で10施設からなる研究会を組織し、同感染症患者44例にAZT 4g/日とCLDM 1,200~2,400 mg/日の併用療法を行い臨床効果、細菌学的効果、副作用の検討を行った。不適格および脱落の3例を除いた41例が評価可能で、内訳は男34例、女7例、扁平上皮癌19例、腺癌14例、小細胞癌5例、大細胞癌2例、不明1例であった。臨床効果は著効1例、有効17例、やや有効6例、無効17例であり、奏効率は46%であった。腺癌やStage IV、PS 3~4への併発例における治療効果がやや劣っていた。細菌学的効果判定可能例は8例のみで計9株を分離し陰性化が3例、減少が1例、菌交代が2例、不変2例であった。副作用は発疹3、食欲不振1、GOT、GPT上昇2を認めたが、投与終了後に消失ないしは正常化した。著者らは肺癌併発呼吸器感染症に対しβ-ラクタム系薬剤単独で25~50%、アミノ配糖体を追加併用して40~60%の有効率を得ているが、本併用

* 仙台市青葉区星陵町4-1

療法による成績はそれらとほぼ同等の効果を挙げており、肺癌併発呼吸器感染症に対する有用な治療方式の一つと考えられた。

Key words: 肺癌併発呼吸器感染症, aztreonam, clindamycin

肺癌に併発する呼吸器感染症はその病態的特徴に関連した閉塞機転、癌治療に伴う骨髄抑制や免疫能低下などによって引き起こされ、これに対する治療が不成功である場合、癌治療選択の余地を狭め予後に大きく影響する¹⁾。一般に癌治療に起因する顆粒球減少後の感染症対策については、主として血液悪性腫瘍を中心に精力的に研究が進められ、新規薬剤の評価、臨床導入が行われている²⁻⁴⁾。肺癌を含む固形癌領域では、近年各種の有効な製癌剤の開発が進み骨髄抑制を伴う強力な化学療法が日常的に行われるようになったが、併発感染症の治療に関する研究報告はいまだ多くない⁵⁾。併発感染症の起炎菌は抗生物質の開発にともなって変遷しており⁶⁾、empiric chemotherapyは常に新たな対応を迫られていると言える。著者らはすでに肺癌合併感染症に対するペニシリン系あるいはセフェム系薬剤とアミノ配糖体との2剤併用の有用性について報告⁷⁾を行っているが、今回、初のmonobactam系抗生物質であるaztreonam (AZT) と抗菌spectrumを補完するclindamycin (CLDM) との併用療法に着目し、その有用性を検討するため、別に掲げる10施設からなる研究会を組織し、臨床効果、細菌学的効果、副作用などの検討を行った。

I. 対象と方法

i) 対象

1989年6月から1990年5月の期間に著者らの施設に入院した肺癌患者で、i) 入院時、ii) 化学療法施行後、iii) 癌治療後経過観察中、のいずれかの時期に閉塞性肺炎およびその他の呼吸器感染症を併発した44例を対象とした。

ii) 方法

AZTは原則として1日4g(力価)を2回に分けて点滴静注した。CLDMは原則として1日1,200~2,400mg(力価)を2回に分けて30ないし60分かけて点滴静注した。投与期間は原則として5日以上とし、効果が認められない場合主治医の判断により他の治療に切り替えることとした。

iii) 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部X線所見等)の改善を目標とし、副作用も含めて主治医判定によって以下の3項目について判定を行った。

1. 細菌学的効果:

1) 陰性化、2) 減少、3) 菌交代、4) 不変(増加も含む)、5) 判定不能

2. 臨床効果:

1) 著効、2) 有効、3) やや有効、4) 無効

3. 有用度:

有効性と安全性を総合して

1) きわめて有用、2) 有用、3) やや有用、4) どちらとも言えない、5) 有用でない

さらに上記主治医判定を経た後、効果判定委員会においてケースカートの書面審査を行い、適格性、臨床効果、有用度を別途判定した。

II. 成績

登録された症例は合計44例で、このうち原疾患が超重症で一般状態不良なため評価し得ない1例と感染症状不明確なもの1例を不適格、試験開始後にG-CSFを併用した1例を脱落と判定した結果、評価可能症例は41例(93%)であった(Table 1)。評価可能症例の背景因子を(Table 2)に示す。すなわち男34例、女7例、年齢は40~84歳(平均64.6歳)で60代以上がほぼ4分の3を占めている。PSは1が7例、2が18例、3が11例、4が5例であった。組織型別では扁平上皮癌が19例と最も多く、ついで腺癌14例、小細胞癌5例、大細胞癌2例、組織型不明1例であった。臨床病期はI期2例、II期3例、III A期9例、III B期11例、IV期16例であった。呼吸器感染症の合併時期別では入院時に感染合併と診断されたものが12例、化学療法あるいは放射線療法後の白血球減少時感染合併例が17例、癌治療による骨髄抑制から回復した後の感染例が12例であった。

総合成績を(Table 3)に示した。まず臨床効果は、著効1例、有効18例、やや有効5例、無効17例であり、奏効率は46%であった。

ちなみに有用度は、きわめて有用が1例、有用が14例、やや有用が8例、有用でないが18例であった。

以下患者の背景因子(組織型、臨床病期、PS)、感染症の病態(重症度、合併時期、感染症に対する前治療)などについて層別し臨床効果の比較を示す。PS 3~4、腺癌、Stage IV症例に対する治療成績がやや劣っていたが、いずれも有意差を認めない。感染症の合

Table 1. Eligibility of the patients

Categories	Cell type					Total
	EP	AD	SM	LA	UD	
Entered	20	15	6	2	1	44
Uneligible						
Extensive lung cancer	0	1	0	0	0	1
No evidence of infection	1	0	0	0	0	1
Use of G-CSF	0	0	1	0	0	1
Eligible	19	14	5	2	1	41

EP, Epidermoid cancer; AD, Adenocarcinoma; SM, Small cell cancer; LA, Large cell cancer; UK, Undetermined.

Table 2. Patient characteristics

Eligible patients		41	
Male/Female		34/7	
Mean age in yrs (range)			
64.6 (40-80)			
-59	7		
≥69	34		
PS			
1	7		
2	18		
3	11		
4	5		
Histology			
Epidermoid carcinoma	19		
Adenocarcinoma	14		
Small cell carcinoma	5		
Large cell carcinoma	1		
Undetermined	1		
		Clinical stage	
		I	2
		II	3
		IIIA	9
		IIIB	11
		IV	16
		Onset of infection*	
		1) Prior to chemotherapy	12
		2) Postchemotherapy	17
		3) During observation	12

*Onset of infection was categorized as follows;

1) Prior to chemotherapy: Infection diagnosed on admission or prior to chemotherapy. 2) Postchemotherapy: Infection during the period of chemotherapy-related bone marrow suppression. 3) During observation: Infection during the period of observation after recovery from bone marrow suppression or terminal infection.

併時期を初診時感染合併、化学療法による肺癌治療後の骨髄抑制に起因する感染合併、骨髄抑制回復後の時期の感染合併(終末期感染合併1例を含む)に分けて効果の比較をすると、有意差はないが初診時および癌治療関連の感染合併例で治療成績はやや劣る傾向が見られた。感染症に対する前治療の有無で比較した場合、有意の差は認められなかった。

前治療がある場合、その治療期間、薬剤種類と臨床効果の関係を Table 4 に示した。前治療期間別では効

果に差はみられなかった。前治療に用いられた薬剤は多岐にわたっているため、セフェム系単独使用例、セフェム系+アミノ配糖体の併用例、およびその他の3群にまとめて治療成績を見ると、セフェム系末治療例での成績が前2者よりやや優れていた。

8例の喀痰培養による分離菌種別の細菌学的効果と臨床効果を症例毎に示した (Table 5)。細菌学的効果と臨床効果はほぼ一致していた。治療前感染合併 (Prior CT) の case 2, 20, 38 および癌治療と無関連

Table 3. Clinical efficacy of azactam plus clindamycin against respiratory infection in lung cancer patients with unresectable or recurrent tumor

Characteristics	No. of cases (%)	Clinical efficacy				χ^2
		excellent	good	fair	poor	
All patients	41 (100)	1 (2)	18 (44)	5 (12)	17 (42)	
Cell type						
Epidermoid carcinoma	19	1 (5)	11 (58)	2 (11)	5 (26)	
Adenocarcinoma	14	0	4 (29)	1 (7)	9 (64)	
Small cell carcinoma	5	0	3 (60)	1 (20)	1 (20)	NS
Large cell carcinoma	2	0	0	0	2 (100)	
undetermined	1	0	0	1	0	
Clinical stage						
I	2	0	1	1	0	
II	3	0	2	0	1	
IIIA	9	0	4 (44)	0	5 (56)	NS
IIIB	11	0	7 (64)	1 (9)	3 (27)	
IV	16	1 (6)	4 (25)	3 (19)	8 (50)	
Performance status						
1	7	0	5 (72)	1 (14)	1 (14)	
2	18	0	9 (50)	2 (11)	7 (39)	NS
3	11	1 (9)	2 (18)	1 (18)	7 (63)	
4	5	0	2 (40)	1 (20)	2 (40)	
Grade of infection (WHO)						
Mild (Grade 1)	2	0	1	1	0	
Moderate (Grade 2)	32	0	14 (44)	3 (9)	15 (47)	NS
Severe (Grade 3)	7	1 (14)	3 (43)	1 (14)	2 (29)	
Onset of infection						
Prior to chemotherapy	12	0	2 (17)	3 (25)	7 (58)	
Postchemotherapy	17	1 (6)	8 (47)	1 (1)	7 (41)	NS
During observation	12	0	8 (67)	1 (8)	3 (25)	
Prior antibiotic therapy						
Yes	22	1 (5)	8 (36)	3 (14)	10 (45)	NS
No	19	0	10 (52)	2 (11)	7 (37)	

で経過中感染合併 (Off CT) の case 3, 12, 21 で陰性化または減少し、終末期感染と癌治療後感染の MRSA と *Enterobacter cloacae* 各 1 株が不変であった。感染症の治療成績や肺癌患者の予後に関連すると考えられる末梢血顆粒球数、リンパ球数、血清アルブミンの治療前値の平均値と range を治療成績別に比較したが、いずれも有意の差は認められなかった。

本治療による自覚的副作用としては発疹が 2 例、食欲不振が 1 例に観察され、臨床検査値異常は GOT、GPT 上昇 2 例、 γ -GTP 上昇 1 例を認めたがいずれも投与終了後に消失、正常化した。

III. 考 察

肺癌は気管支、肺という外界と直接接する臓器を基盤として発生する特殊性のゆえに病初期から感染を合併する頻度は高い¹⁾。併発感染症のコントロールの成否はその後の癌治療手段の選択や成績を規定し、ひいては予後にも影響をおよぼす。事実、当部門における非切除肺癌患者の予後研究²⁾によれば好中球増加、 γ -Globulin 増加、血沈亢進、CRP 陽性などの感染因子が重要な予後因子としてあげられている。併発感染症は腫瘍による閉塞機転、疾患ならびに治療の影響による防御能力の低下、病巣への薬剤移行率が低いなどの理由でしばしば難治性となる。また、末期肺癌患者

Table 4. Clinical efficacy of azactam plus clindamycin against respiratory infection in cases with prior antibiotic chemotherapy

Characteristics of prior treatment	No. of cases	Clinical efficacy			
		excellent	good	fair	poor
Duration of prior treatment					
~ 7	7	0	4	0	3
8~14	8	0	3	1	4
15~21	6	1	0	2	3
22~	1	0	1	0	0
Prior agents					
CEPs	11	0	3	2	6
CEPs+AGs	4	0	1	1	2
Others	7	1	4	0	2

CEPs, Cephems; AG, Aminoglycosides.

Table 5. Bacterial isolates from sputum, bacteriological response and clinical efficacy

Case no.	Onset of infection*	Bacterial isolates		Bacteriological response	Clinical efficacy
		before	after		
2.	Prior CT	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	substituted	fair
3.	During obs.	<i>S. aureus</i>	—	eliminated	good
5.	During obs.	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	unchanged	poor
12.	During obs.	<i>K. pneumoniae</i>	—	eliminated	good
19.	Post CT	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	unchanged	poor
20.	Prior CT	<i>A. calcoaceticus</i> <i>X. maltophilia</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	substituted	fair
21.	During obs.	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	unchanged	fair
38.	Prior CT	<i>S. faecalis</i>	—	diminished	fair

*See the category of "onset of infection" in Table 2.

CT, anti cancer chemotherapy

Table 6. Pretreatment value of peripheral granulocyte and lymphocyte counts and serum albumin as related to clinical efficacy

		Clinical efficacy (No. cases)			
		excellent (1)	good (18)	fair (5)	poor (17)
Granulocytes (/cmm)					
mean ($\times 10^3$)	WBC 0.5		6.7	6.9	9.6
(range)			(0.14-16.4)	(4.9-9.9)	(0.08-26.9)
Lymphocytes (/cmm)					
mean ($\times 10^3$)	—		1.44	1.48	1.41
(range)			(0.47-4.65)	(0.86-2.57)	(0.32-2.98)
Serum albumin (g/dl)					
mean	2.50		3.21	3.54	3.28
(range)			(2.21-4.3)	(3.0-4.18)	(2.3-4.09)
<div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> NS </div>					

を多数取り扱う病棟現場における呼吸器感染症の起原菌は複雑化しており、グラム陽性菌では多剤耐性ブドウ球菌、肺炎球菌、グラム陰性菌では肺炎桿菌、インフルエンザ菌、セラチア、緑膿菌などの原因菌としての構成比は、多用される抗生物質の年次推移とともに変遷し、また感染症の合併時期によっても起原菌が変わる⁹⁾。たとえば入院時感染はグラム陽性菌と陰性菌とが相半ばするのでセフェム系抗生物質が有用であり、入院経過中や終末期では弱毒グラム陰性菌の比率が高くなり第3世代セフェムの有用性が高くなるとされている。このような状況を受けて、現在肺癌併発感染症に対して標準的な成績を示しているのはβ-ラクタム剤、アミノ配糖体、およびテトラサイクリン系の2~3剤による併用療法である。

今回我々が試みたモノバクタム系のAZTとリンコマイシン系のCLDMとの併用は、前者が主としてグラム陰性菌に⁹⁾、後者が陽性菌とさらに嫌気性菌も含めたスペクトラムを有する^{10,11)}ことから、血液疾患や悪性腫瘍を基礎疾患とする重症感染症に対して優れた効果を示すことが報告されている¹²⁻¹⁴⁾。起原菌の複雑な難治性の肺癌合併感染症でもその有効性が期待されることであった。本試験で得られた各種感染症に対する46%というover allの成績は、重症基礎疾患のない感染症の治療成績¹²⁾と比較すれば奏効率は低い、我々がこれまでに検討したβ-ラクタム剤とアミノ配糖体の2剤併用での40~60%という成績⁹⁾とほぼ同等であった。患者背景因子や感染症の病態による層別では概して肺癌の病態不良を示唆するPS不良、腺癌、III、IV期例で成績がやや劣る傾向を示した。しかし、肺癌や合併感染症の予後因子としての末梢血リンパ球数、顆粒球数、血清アルブミン値などの治療前の平均値は奏効度別の比較で差異は認められず、本試験では症例が少ないこともあり合併感染症の予後因子を明確にするに至らなかった。

起原菌の推定された症例が8例、9株と少なかったため、本2剤併用の意義を細菌学的に証明するのは困難であった。1例に分離されたmethycillin-resistant *Staphylococcus aureus*はCLDM+AZT併用療法で効果が期待されない菌種であり、事実効果が認められず他治療に変更された。また本治療の特長のひとつと考えられた嫌気性菌に対する有効性については、分離例がなく確認されなかった。しかし分離された菌の陰性化、減少または菌交代が8例中6例に認められたことになり、これは本治療の細菌学的有効性をある程度反映しているものと考えられた。さらに感染症に対する治療歴が長い例やセフェム系使用例で有効率が低い傾

向にあることから、本治療は肺癌感染症治療の選択肢の一つとして推奨されるし、他治療無効例で本法を試みる場合は早期に本法に変更するのが望ましいと考えられる。

肺癌合併感染症の治療はさきに述べたように起原菌や感受性の資料が少なく、有効な化学療法を模索して各種の併用療法の試行を余儀なくされ、また成績も不良である。本試験におけるaztreonamとclindamycinの併用療法は全体の奏効率が46%であり、必ずしも満足できる成績とは言えないが、肺癌合併感染症治療の現況を考慮するとEmpiric therapyの一法として試みるべき治療と考えられた。

文 献

- 1) 今野 淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 他: 肺癌に合併する呼吸器感染症の意義. 肺癌 20: 1~9, 1980
- 2) Jongh C, Wade J, Schimpff S, et. al.: Empiric antibiotic therapy for suspected infection in granulocytopenic cancer patients. A comparison between the combination of moxalactam plus amikacin and ticarcillin plus amikacin. Am J Med 73: 89~96, 1982
- 3) Pizzo P, Commers J, Cotton D, et. al.: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. Am J Med 76: 436~449, 1984
- 4) Pefloxacin and vancomycin vs. gentamicin, colistin sulphate and vancomycin for prevention of infections in granulocytopenic patients: a randomized double-blind study. Eur J Cancer 27: 174~178, 1991
- 5) 菊池典雄, 沈 士栄, 村木憲子, 他: 進行肺癌における併発感染症の臨床的並びに細菌学的研究. 肺癌 25: 45~54, 1985
- 6) 今野 淳, 渡辺 彰: 悪性腫瘍患者と感染-肺癌二次感染を中心に. 最新医学 42: 1139~1145, 1987
- 7) 小犬丸貞裕: 非手術肺癌の予後因子 (第1報). 抗腫瘍病研究所雑誌 40: 129~144, 1988
- 8) 大泉耕太郎: 難治性呼吸器感染症の治療-肺癌二次感染を中心に. 第33回日本化学療法学会東日本支部総会特別講演, 同抄録集, p.25, 1986
- 9) 大槻雅子, 後藤季美, 西野武志, 他: Aztreonam (SQ 26, 776)に関する細菌学的評価. Chemotherapy 33 (S-1): 54~74, 1985
- 10) 二宮 敬, 渡辺邦友, 上野一恵, 他: LincomycinとClindamycinの嫌気性菌に対する抗菌作用. Jap J Antibiotics 16: 157~162, 1973
- 11) 望月 泉, 清水保夫, 磯貝和俊, 他: Lincomycinとclindamycinの嫌気性菌に対する抗菌作用: 続報. Chemotherapy 22: 1052~1057, 1974
- 12) 齊藤 厚, 他: 呼吸器感染症におけるaztreonamとclindamycinの併用療法に関する研究. Chemotherapy 33: 882~903, 1985

- 13) 津田昌一郎, 田中新司, 中川 均, 他: 血液疾患に併発した重症感染症に対する aztreonam と clindamycin 併用療法。Jap J Antibiotics 42: 1926~1937, 1989
- 14) 齊藤 厚, 上田 泰: わが国における各種感染症の clindamycin と aztreonam の併用療法に関する研究。Chemotherapy 37: 1264~1276, 1989

Combined use of aztreonam and clindamycin in the treatment of respiratory infections associated with lung cancer

Yushi Nakai, Akira Watanabe and Masakichi Motomiya

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University, 4~1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Japan

Akio Ebina

Department of Respiratory Diseases, Aomori Kenritsu Chuo Hospital

Tsukasa Yoshida

Department of Respiratory Diseases, Iwate Kenritsu Chuo Hospital

Akihiko Onodera

Second Department of Internal Medicine, Yuri-Kumiai General Hospital

Tomei Tsukamoto

Department of Internal Medicine, Yamagata Kenritsu Chuo Hospital

Kiyoshi Konno and Teruo Hasuike

First Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Junichi Saito

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Koseinenkin Hospital

Masahiro Sato and Takashi Matsuda

Department of Respiratory Diseases, Miyagi Kenritsu Seijinbyo Center

Yoshiyuki Anzai

Department of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital

Izumi Hayashi

Department of Pneumology, Iwaki Kyoritsu Hospital

Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

We carried out a multi-institutional 'prospective' non-randomized trial to test the value of the combined use of aztreonam (AZT) and clindamycin (CLDM) as empirical chemotherapy in lung cancer patients for whom respiratory infections are considered to be one of the major prognostic factors. Forty-four patients were entered into the trial. The 41 cases which were able to be evaluated consisted of 34 males and 7 females, and cytologically there were 19 epidermoid carcinomas, 14 adenocarcinomas, 5 small cell carcinomas, 2 large cell carcinomas and 1 undetermined cell type. The patients were treated with 4 g/day of AZT and 1,200~2,400 mg/day of CLDM for at least 5 days. There were 1 excellent and 17 good responders with an overall efficacy rate of 46%. The cases with adenocarcinoma, stage IV, or PS 3~4 tended to be less responsive to the treatment. Out

of 9 strains able to be evaluated for microbiological efficacy, 2 were eliminated, 1 was diminished, 3 were substituted by the other strains, and 3 were unchanged. Adverse effects of the treatment were minimal and transient. There were 3 cases with skin eruption and one case with anorexia. Two cases showed a transient elevation of serum GOT and GPT. The authors have already reported clinical efficacy rates of 40~60% for various combination therapies of β -lactams and aminoglycosides for the respiratory infections associated with the lung cancer. The present study showed an efficacy rate comparable with those results. We conclude that combination of AZT and CLDM is moderately effective and one of the options in the treatment of those infectious diseases.