

血液疾患に伴う重症感染症に対する tobramycin と ceftazidime との併用効果の検討

外山 圭助¹⁾・矢口 誠¹⁾・若杉 和倫²⁾・小川 哲平³⁾
大島 年照⁴⁾・鶴岡 延薫⁵⁾・寺田 秀夫⁶⁾・青木 功⁷⁾
青木 延雄⁸⁾・小野沢康輔⁹⁾・川戸 正文¹⁰⁾・北原 光夫¹¹⁾
原田 契一¹²⁾・鎌倉 正英¹³⁾・白井 達夫¹⁴⁾・有森 茂¹⁵⁾
鈴木 憲史¹⁶⁾・菊地 正夫¹⁷⁾

¹⁾ 東京医科大学第一内科*

²⁾ 東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科

³⁾ 慶応義塾大学内科 (現: 東海大学健康開発学教室)

⁴⁾ 日本大学第一内科

⁵⁾ 昭和大学血液内科

⁶⁾ 昭和大学藤が丘病院内科

⁷⁾ 杏林大学第二内科

⁸⁾ 東京医科歯科大学第一内科

⁹⁾ 都立駒込病院内科

¹⁰⁾ 国立東京第二病院内科

¹¹⁾ 済生会中央病院内科

¹²⁾ 市立川崎病院内科

¹³⁾ 帝京大学第一内科

¹⁴⁾ 東邦大学第一内科 (現: 総持寺鶴見総合病院)

¹⁵⁾ 東海大学第四内科

¹⁶⁾ 日赤医療センター内科

¹⁷⁾ 立川共済病院内科

(平成5年3月23日受付・平成5年5月20日受理)

血液疾患に合併した感染症に対し、tobramycin (TOB) と ceftazidime (CAZ) の併用療法を行い臨床効果を検討した。17施設の135例に対して TOB 120 mg~240 mg/day, CAZ 2~8 g/day を投与しこのうち95例 (急性白血病53例, 慢性白血病6例, 骨髄異形成症候群4例, 再生不良性貧血6例, 悪性リンパ腫20例, 免疫グロブリン異常症5例, その他1例) の重症感染症 (敗血症8例, 敗血症疑い67例, 肺炎15例, その他5例) について検討した。95例のうち6例の敗血症と11例の肺炎を含む71例に対して, この併用療法が有効であり有効率は74.7%であった。投与前と投与後の好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の好中球減少患者での有効率は70.6% (12/17) であった。副作用は1例に認められたが軽症であった。これらの結果より TOB と CAZ の併用療法は血液疾患に伴う重症感染症の empiric therapy として有用であると思われた。

Key words: 感染症, tobramycin, ceftazidime, 顆粒球減少症, 血液疾患

急性白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患患者において
は, 原疾患による免疫機能の低下や顆粒球の減少に加えて

抗腫瘍剤投与による免疫能の低下のため, 重篤な感染症が
経過中に併発しやすい¹⁾。このような感染症では, ほとん

* 東京都新宿区西新宿 6-7-1

どの場合発熱患者の感染源が不明であり、患者が Compromised host であるので empiric therapy としてスペクトルが広く、抗菌力の強い抗生物質の投与が望ましい。

今回、我々は血液疾患に合併した重症感染症に対し、tobramycin (TOB) と ceftazidime (CAZ) の併用投与を行い、その有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

平成元年9月から平成2年8月までの1年間に、東京医科大学第一内科、東京医科大学八王子医療センター内科、慶應義塾大学内科、日本大学第一内科、昭和大学血液内科、昭和大学藤が丘病院内科、杏林大学第二内科、東京医科歯科大学第一内科、都立駒込病院内科、国立東京第二病院内科、済生会中央病院内科、市立川崎病院内科、帝京大学第一内科、東邦大学第一内科、東海大学第四内科、日赤医療センター内科、立川共済病院内科に入院した血液疾患に伴う重症感染症の患者を対象とした。ただし、CAZ 皮内反応陽性患者、ペニシリン系、セフェム系およびアミノグリコシド系抗生物質に過敏症の患者、高度の肝・腎障害の患者、妊婦および妊娠を疑われる患者、その他主治医により不相当と考えられる患者は除外した。

2. 投与方法

CAZ は原則として1回2gを1日2~3回、TOB は1回60mgを1日2~4回に分割して点滴静注した。投与期間は4~10日間とした。

3. 観察項目

自・他覚症状は、原則として体温その他の臨床症状を毎日観察し記録した。血算、血液生化学、血沈、CRP等の臨床検査を投与前・中・終了後に観察した。起炎菌の分離同定は原則として薬剤投与前後に行い、その推移を観察した。試験期間の副作用および臨床検査値の異常値についてはその種類、程度、発現日経過、処置、薬剤との因果関係を調査した。

4. 効果判定

臨床効果の判定は、臨床症状・他覚的症狀の消長とともに外山らの判定基準²⁾に準じ、以下のように行った。

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: 解熱傾向が見られるも、上記を満たさないもの。

無効: まったく解熱傾向が見られないもの。

また肺炎に関しては胸部X-pを参考にした。細菌

学的効果判定は起炎菌の消長にもとづき、消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。消長と菌交代を消失とし、消失率を検討した。

II. 結 果

1. 対象症例内訳

総症例数は135例で、そのうち除外・脱落40例を除く95例について臨床効果解析対象例とした (Table 1)。

除外症例は、G-CSF 投与症例、他の抗菌抗生物質併用例、抗真菌剤の全身投与併用例のプロトコール違反のもの30例、38°C以上の体温の上昇のないものなど感染徴候不明のもの6例、明らかな腫瘍熱2例、真菌感染症1例、薬剤投与翌日に死亡したものが1例であった。解析対象例の内訳は男性56例、女性39例で年齢は10代から80代まで広く分布していたが、20代から60代が多かった。

基礎疾患の内訳は、急性白血病53例、慢性骨髄性白血病6例、悪性リンパ腫20例など造血器悪性腫瘍例が大部分を占めていた。

感染症の内訳は、敗血症8例、敗血症疑い67例、肺炎10例、気管支肺炎5例、その他5例であり (Table 4)、敗血症と敗血症疑いを合わせると75例 (78.9%) であった。

2. 臨床効果

95例のうち著効34例 (35.8%)、有効37例 (38.9%)、やや有効10例 (10.5%)、無効14例 (14.7%) で、著効と有効を合わせた有効率は74.7%であった。

感染症別有効率は、敗血症75.0%、敗血症疑い73.1%、肺炎60%、気管支肺炎100%などであった (Table 2)。

投与量別の有効率では、CAZ 4g/日+TOB 120mg/日が79.3%、CAZ 6g/日+TOB 180mg/日が81.8%、CAZ 4g/日+TOB 180mg/日が65%などであった (Table 3)。

抗生物質投与前後の好中球数別の臨床効果を Table 4 に示した。投与前に好中球が500/ μ l以下で終了時にも500以下の顆粒球減少例で27/35 (77.1%) であり、特に投与前に好中数が100/ μ l以下で投与終了時にも100以下という著明な好中球減少例でも12/17 (70.6%) の有効率を得た。

3. 敗血症の分離菌別臨床効果

8例の敗血症について分離菌別臨床効果を検討すると、*Pseudomonas aeruginosa*, GPR 各1例に著効 *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* sp., Coagulase (-) *Staphylococcus* 各1例に有効であ

Table 1-1. Patient characteristics

No.	Age	Sex	Hematological malignancies	Infectious diseases	TOB	CAZ	Efficacy	WBC (Granulocyte)	
								Initial	Terminal
1	54	F	AL	Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	1,900	2,300
2	34	M	AL	Septicemia	90 mg×2	2 g×2	excellent	300 (0)	200 (0)
3	68	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	excellent	1,100	1,500
4	22	M	AL	Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	1,300 (260)	1,600 (528)
5	67	F	AL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	fair	500	700
6	34	M	ATL	Pneumonia	60 mg×2	2 g×2	excellent	11,200 (2,240)	14,800 (2,220)
7	61	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	1,900 (38)	2,300 (0)
8	19	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	4,600 (2,162)	500 (145)
9	19	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	300 (9)	100 (0)
10	68	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	2,700 (729)	10,800 (1,188)
11	58	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	fail	2,900 (2,059)	1,200 (516)
12	80	M	Multiple myeloma	Pneumonia	60 mg×2	2 g×2	fair	1,000	3,500
13	78	F	MDS	Pneumonia	60 mg×3	1 g×3	fair	1,000 (100)	600 (36)
14	57	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	12,800 (109)	5,300 (106)
15	56	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	500 (50)	500 (125)
16	41	F	AL	Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	400	1,600
17	41	F	ATL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	400	1,200
18	44	F	AL	Pneumonia	60 mg×3	2 g×3	good	700 (14)	3,700 (1,287)
19	72	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	300 (18)	1,000 (350)
20	21	M	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	5,500 (3,685)	6,600 (5,346)
21	22	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×4	2 g×4	excellent	100 (0)	200 (16)
22	71	M	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×4	1 g×4	fail	5,900 (5,428)	2,400 (1,752)
23	46	M	AL	Septicemia	60 mg×4	2 g×4	fail	1,100 (66)	900 (18)
24	66	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×4	2 g×4	excellent	1,200 (120)	2,800 (1,456)
25	66	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	300 (0)	1,300 (227)
26	38	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	1,400 (448)	2,900 (1,298)
27	38	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	400	3,000 (540)
28	77	M	MDS	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	1,100 (0)	900 (9)
29	20	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×4	2 g×4	fair	700	11,500 (7,130)
30	31	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×4	2 g×4	fair	100	100
31	71	M	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×4	2 g×4	good	500	1,400 (168)
32	49	M	Multiple myeloma	Pneumonia	60 mg×2	2 g×2	fail	12,400 (11,400)	8,900 (8,277)

AL: acute leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, MDS: myelodysplastic syndrome, ATL: adult T-cell leukemia, TOB, tobramycin; CAZ, ceftazidime.

Table 1-2. Patient characteristics

No.	Age	Sex	Hematological malignancies	Infectious diseases	TOB	CAZ	Efficacy	WBC (Granulocyte)	Terminal
								Initial	
33	55	M	CML	Septicemia	60 mg × 3	1 g × 3	good	400	800 (224)
34	65	M	MDS	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	fail	1,800 (252)	3,100 (775)
35	75	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	good	800 (248)	4,800 (3,696)
36	48	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	excellent	800	2,500
37	60	M	NHL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	fail	6,100	11,500
38	68	M	NHL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	excellent	700	170
39	38	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 2	fail	900	1,300
40	76	M	CML	Bronchopneumonia	90 mg × 2	2 g × 2	good	12,900	7,700
41	24	M	MDS	Susp. Septicemia	60 mg × 2	1 g × 2	good	2,100 (126)	2,100 (336)
42	46	F	Megaloblastic anemia	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	41,900	7,900
43	69	F	Multiple myeloma	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	2,700	4,300
44	31	M	CML	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	good	1,000	500
45	65	M	M. Histocytosis	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	600 (180)	800 (320)
46	25	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	1,500	16,500
47	79	M	Multiple myeloma	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	good	1,900 (1,235)	3,400 (3,128)
48	50	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	good	1,800 (90)	8,500 (3,570)
49	22	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	500 (0)	1,200 (192)
50	75	F	NHL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	fail	4,000 (3,560)	1,900 (1,710)
51	52	F	AL	Bronchopneumonia	60 mg × 2	2 g × 2	excellent	5,300 (3,392)	5,200 (2,912)
52	34	F	NHL	Susp. Septicemia	60 mg × 3	2 g × 3	good	500 (55)	100 (0)
53	31	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 3	2 g × 3	excellent	300 (30)	400 (106)
54	16	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg × 2	2 g × 3	good	40 (0)	80 (29)
55	19	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 3	2 g × 3	fair	30	160
56	22	M	AL	Bronchopneumonia	60 mg × 3	2 g × 3	good	400	300
57	43	F	CML	Susp. Septicemia	60 mg × 3	2 g × 3	excellent	200	1,100
58	42	M	CML	Susp. Septicemia	60 mg × 3	2 g × 3	excellent	70 (21)	500 (135)
59	59	M	AL	Cholecystitis	60 mg × 2	2 g × 2	good	2,200 (1,122)	3,400 (901)
60	64	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	fair	1,200 (408)	4,000 (1,000)
61	27	F	NHL	Pneumonia	60 mg × 2	2 g × 2	fair	1,400 (1,358)	3,500 (3,185)
62	78	M	NHL	Pneumonia	60 mg × 2	2 g × 2	good	10,400 (6,760)	8,500 (3,185)
63	16	F	AL	Oropharyngolaryngitis	60 mg × 2	2 g × 2	good	11,200 (8,288)	5,600 (3,136)
64	35	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg × 2	2 g × 2	good	1,000 (0)	2,600 (626)

AL: acute leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, MDS: myelodysplastic syndrome, CML: chronic myelogenous leukemia, TOB, tobramycin; CAZ, ceftazidime.

Table 1-3. Patient characteristics

No.	Age	Sex	Hematological malignancies	Infectious diseases	TOB	CAZ	Efficacy	WBC (Granulocyte)	
								Initial	Terminal
65	21	M	Aplastic anemia	Perirectal abscess	60 mg×2	2 g×2	good	1,000 (0)	1,300 (52)
66	65	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	200 (0)	2,000 (300)
67	44	F	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	800 (160)	1,000 (500)
68	46	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	fail	2,000 (0)	2,700 (405)
69	46	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	excellent	2,600 (0)	7,600 (0)
70	55	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	excellent	1,500 (660)	600 (174)
71	28	F	Aplastic anemia	Submandibular lymphagitis	90 mg×2	2 g×2	excellent	1,100 (363)	1,000 (240)
72	25	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	excellent	1,100 (0)	1,200 (0)
73	34	F	Aplastic anemia	Susp. Septicemia	90 mg×2	1 g×2	fair	1,000 (10)	600 (18)
74	28	F	Aplastic anemia	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	fail	500 (165)	600 (78)
75	28	F	Aplastic anemia	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×3	excellent	900 (54)	600 (24)
76	68	M	NHL	Pneumonia	60 mg×3	2 g×3	good	2,100 (420)	2,800 (560)
77	40	M	NHL	Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	1,600 (752)	400
78	31	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	fail	2,200 (418)	5,000 (200)
79	31	M	AL	Pneumonia	60 mg×3	2 g×3	excellent	900 (702)	2,000 (1,780)
80	71	M	AL	Pneumonia	60 mg×3	2 g×2	excellent	16,200 (13,446)	4,100 (1,599)
81	68	M	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	2,900	4,100
82	62	M	NHL	Bronchopneumonia	60 mg×2	2 g×2	good	1,700 (391)	700 (182)
83	57	M	Aplastic anemia	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×2	excellent	400 (15)	900 (18)
84	27	M	AL	Septicemia	90 mg×2	1 g×3	fail	1,200 (24)	1,800 (90)
85	54	F	NHL	Bronchopneumonia	60 mg×3	2 g×2	excellent	1,000 (49)	2,400 (768)
86	57	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	8,400 (6,972)	4,800 (4,176)
87	35	M	NHL	Susp. Septicemia	60 mg×2	1 g×2	fail	500 (135)	
88	30	M	NHL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	fair	1,000	6,000
89	40	M	AL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	excellent	2,600 (260)	2,500 (75)
90	63	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	1 g×2	good	300	3,200
91	48	F	AL	Susp. Septicemia	90 mg×2	2 g×2	good	900 (288)	1,200 (480)
92	48	F	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	good	1,000	7,100
93	19	M	AL	Susp. Septicemia	60 mg×2	2 g×2	fail	800 (0)	500 (0)
94	32	M	Agammaglobulinemia	Oropharyngolaryngitis	90 mg×2	2 g×2	excellent	5,100 (3,162)	
95	34	M	CML	Susp. Septicemia	60 mg×3	2 g×3	good	200 (10)	500 (320)

AL: acute leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, CML: chronic myelogenous leukemia.

TOB, tobramycin; CAZ, ceftazidime.

Table 2. Efficacy rate and infectious diseases

Infectious disease	Excellent	Good	Fair	Fail	Effective/Total
Septicemia	2	4		2	6/8
Susp. septicemia	25	24	7	11	49/67 (73.1%)
Pneumonia	3	3	3	1	6/10 (60.0%)
Oropharyngolaryngitis	1	1			2/2
Brochopneumonia	2	3			5/5
Cholecystitis		1			1/1
Submandibular lymphangitis	1				1/1
Perirectal abscess		1			1/1
Total	34	37	10	14	71/95 (74.7%)

Table 3. Efficacy rate and administration of tobramycin · ceftazidime

Ceftazidime	Tobramycin		
	120 mg	180 mg	240 mg
2 g	1/2	1/2	
3 g		1/3	
4 g	23/29 (79.3%)	13/20 (75.0%)	0/1
6 g		27/33 (81.8%)	
8 g			3/5

Table 4. Efficacy rate and granulocyte counts

Termination of treatment Initiation of treatment	≤100	101~500	501≤
≤100	12/17 (70.6)	8/9	4/4
101~500	1/2	7/8	5/7
501≤		2/2	11/16 (68.8)

った (Table 5)。

4. 副作用・臨床検査値異常

総症例 95 例中、副作用を認めたものは 1 例であった。治療開始後 9 日目に小丘疹が出現したが、CAZ 投与を中止したところ 10 日後に小丘疹は消退した。また臨床検査値の異常は 5 例に認められたが、因果関係は不明であった (Table 6)。

III. 考 察

造血器疾患の好中球減少時には重篤な感染症を起こしやすく予後も悪いため、治療に際しては原疾患の他に感染症対策が重要である。好中球減少患者の発熱に感染症を疑った場合、菌の検出率は 10% にすぎな

い⁴⁾。そこで起炎菌の同定の結果を待たずに、幅広いスペクトルを有する抗生物質による empiric therapy を行わなければならない。

CAZ は β -lactamase に対する安定性を有し、抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌・嫌気性菌と広く、特に緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示すセフェム系抗生物質である^{5,6)}。また、TOB もグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広く抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対し優れた抗菌力を示すアミノグリコシド系抗生物質である。

血液疾患に伴う感染症に対し CAZ 単独療法での報

Table 5. Efficacy rate and Blood isolates

Blood isolates	Excellent	Good	Fair	Failed
<i>S. aureus</i>				1
Coagulase (-) Staphylococci		1		
<i>Corynebacterium</i> sp.		1		
GPR	1			
<i>E. coli</i>		1		1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		

Table 6. Side effects and abnormal laboratory findings

Side effects	Small papule	1
Abnormal laboratory findings	Al-P ↑	1
	Bil ↑	1
	BUN ↑	1
	GOT, GPT ↑	1
	Al-P, γ -GPT, LAP ↑	1

告は多く、それらの有効率は浦部ら⁷⁾は52.5%、鳥居ら⁸⁾は52.3%、武元ら⁹⁾は65%と報告している。一方で、従来より β -lactam系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質との間に相乗効果があることが知られている。今回の併用療法における有効率は74.7%と優れた成績を示した。さらに、我々が検討した95例のうち投与前好中球数が判明している65例において100/ μ l以下が45.5%、100~500/ μ lが25.8%合わせて71.2%を占めており、好中球数のかなり低い例が多かったにもかかわらず、全体の有効率は74.7%とTOBとCAZの併用療法が非常に有効であると思われた。

投与量別臨床効果では、CAZ 6g/日+TOB 180mg/日の組み合わせがもっとも多く33例で、その有効率は81.8%という優れた成績であった。この組み合わせではCAZ 2g \times 3/日+TOB 60mg \times 3/日という投与パターンがもっとも多かった。

血液疾患など好中球減少を伴う感染症においては、肺炎の場合でも喀痰の喀出してくることは少なく、したがって、起炎菌として信頼できるものは少ない。結局、好中球減少における感染症の起炎菌として信頼できるものは、血液分離菌のみと考えられる。今回の検討においては、敗血症8例のうち有効例は6例と優れた有効率を示した。

TOBとCAZ併用療法に起因すると考えられる副作用は、CAZによると思われる皮疹が1例認められたが、CAZ投与中止により消退した。肝機能検査値

異常は5例に認められたが、いずれも軽度であり、しかも血液疾患そのものに対する抗がん剤や輸血との因果関係も否定できない。TOBによると思われる尿所見異常、腎機能障害も認められず、安全性の面からもこの併用療法は有用性の高いものと思われた。

血液疾患合併敗血症の原因菌は*P. aeruginosa*などグラム陰性菌が約40%を占めており、顆粒球減少症合併敗血症では、適切な抗生物質による治療でも無効例のみの死亡率は、グラム陰性菌で75%、陽性菌で18.2%である¹⁰⁾。したがって、empiric therapyとして用いる抗生物質はグラム陰性菌、特に緑膿菌に有効であることが重要となる。この点TOB・CAZの併用療法はこの目的にかなっている。また、顆粒球減少マウスにおける実験において、TOBとCAZの併用は緑膿菌やブドウ球菌に相乗効果のあることが認められている¹¹⁾。しかしながら、顆粒球減少マウスにおいては対照マウスに比して接種菌量を著明に減少させなければ、ED₅₀測定が不可能であること^{11,12)}、およびCAZ短時間殺菌濃度¹²⁾、あるいはCAZの血清濃度¹¹⁾を比較検討すると、CAZの投与量は通常より大量が必要であることが判明した。本研究においてCAZ 2gの1日2~3回投与は、この目的に合致したものと考えられる。

今回の検討では、TOBとCAZの併用療法が顆粒球減少症を伴う血液疾患合併感染症に74.7%と優れた成績を得ており、本療法は血液疾患に伴う重症感染症におけるempiric therapyとして、きわめて有用で

あると考えられる。

文 献

- 1) Body G P, et. al.: Infections complications in leukemic patients. *Semin Hematol* 19: 193~226, 1982
- 2) 外山圭助, 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
- 3) Olay A, et. al.: Interaction of fosfomycin with other antimicrobial agents: in vitro and in vivo studys. *J. Antimicrobial Chemoterapy* 4: 569~576, 1978
- 4) 外山圭助: 顆粒球減少時の感染. *内科* 62: 81~86, 1988
- 5) 小柏美恵子, 井上松久, 三橋 進: Ceftazidime (SN 401) に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 31 (S-3): 1~16, 1983
- 6) 五島瑛智子, 他: 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 (S-3): 46~68, 1983
- 7) 浦部晶夫, 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: 106~112, 1989

- 8) 鳥居泰志, 外山圭助: 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. *Chemotherapy* 38: 576~581, 1990
- 9) 武元良整, 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
- 10) 外山圭助: 血液疾患合併感染症. *臨床医* 18: 326~328, 1992
- 11) Toyama K, et. al.: Animal and clinical studies of combination chemotherapy with ceftazidime (CAZ) and tobramycin (TOB) for treatment of infections in patients with hematological diseases. *Recent Advances in Chemotherapy (Proc of 17 th Int Cong Chemother) Antimicrobial Section II*, 1494~1495, 1991, Adam D, et. al. (Eds), Futuramed Publishers, Munich, Germany
- 12) 坪井千洋, 外山圭助: 顆粒球減少時における細菌感染症治療の基礎的検討. *Chemotherapy* 41: 512~519, 1993

Clinical evaluation of combination therapy with tobramycin and ceftazidime for severe infections associated with hematological disorders

Keisuke Toyama and Makoto Yaguchi

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

Kazunori Wakasugi

First Department of Internal Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical College

Tetsuhei Ogawa

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
(Department of Health Science, School of Medicine, Tokai University)

Toshiteru Oshima

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

Nobuyoshi Tsuruoka

Division of Hematology, School of Medicine, Showa University

Hideo Terada

Division of Hematology, School of Medicine, Showa University, Fujigaoka Hospital

Isao Aoki

Second Department of Internal Medicine, Kyorin University

Nobuo Aoki

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical Dental College

Yasusuke Onozawa

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital

Masafumi Kawato

Department of Internal Medicine, The Second Tokyo National Hospital

Mitsuo Kitahara

Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

Keiichi Harada

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Masahide Kamakura

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

Tatsuo Shirai

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University
(Sojiji Tsurumi General Hospital)

Shigeru Arimori

Fourth Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University

Kenshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

Masao Kikuchi

Department of Internal Medicine, Tachikawa Kyosai Hospital

This study was carried out to evaluate the clinical efficacy of combination therapy with tobramycin (TOB) and ceftazidime (CAZ) as empiric treatment for infections in patients with hematological diseases. One hundred and thirty-five patients in 17 institutes with infections were treated with 120–240 mg TOB i.v. and 3–8 g CAZ per day. Ninety-five patients (53 with acute leukemia, 6 with chronic leukemia, 4 with myelodysplastic syndrome, 6 with aplastic anemia, 20 with malignant lymphoma, 5 with dysproteinemia, 1 with megaloblastic anemia) who had severe infections (8 septicemia, 67 suspected septicemia, 15 pneumonia, 5 others) were evaluable in terms of clinical efficacy. Out of 95 patients, 71 including 6 with septicemia and 11 with pneumonia, responded to this combination chemotherapy. The overall efficacy rate was 74.7% (71/95). The efficacy rate in patients with peripheral blood granulocyte counts less than $100/\mu\text{l}$ at the initiation and end of treatment was 70.6% (12/17). Mild side effect, such as temporary skin rash, was noted in only one patient. These results suggest that combination therapy with TOB and CAZ is a useful empiric treatment for infections in patients with hematological diseases.