

血液疾患に合併した敗血症に対する cefozopran の臨床効果

吉田 稔・三浦 恭定

自治医科大学血液科*

注射用セフェム系抗生物質 cefozopran を血液疾患に合併した敗血症 5 例に投与し、その有効性と安全性を検討した。臨床効果は、有効 2 例、無効 1 例、判定不能 2 例であった。細菌学的効果は、5 例より検出された 5 株のいずれも消失した。副作用・臨床検査値異常として、ALP 上昇 2 例が認められた。以上より本剤は血液疾患に合併した敗血症に対し有用な薬剤であると考えられた。

Key words : cefozopran, 敗血症, 血液疾患, 臨床効果

Cefozopran (CZOP) は、武田薬品工業㈱で開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、セフェム骨格の 3 位側鎖に陽電荷を非局在化させたイミダゾピリダジニウム基を、7 位側鎖にアミノチアジアゾール基を導入し、*Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示す^{1,2)}。

今回我々は、本剤を細菌性敗血症に対して投与し、その有効性・安全性を検討したので報告する。

対象は 1991 年 4 月から 10 月までの間に自治医科大学血液科に入院した血液疾患患者で、細菌性敗血症を併発し治験参加の同意を得られた 5 例である。1 例は治療中に深在性真菌症の併発が確認された。男性 2 例、女性 3 例で、年齢は 21 歳から 70 歳 (中央値 57 歳) に分布していた。

全例 38°C 以上の発熱時に血液培養などを施行後、広域抗生物質の併用投与による経験的抗生物質療法 (empiric therapy) を開始し、血液培養が陽性と判明した時点 (菌名や薬剤感受性判明前で、empiric therapy の十分な効果発現前) で直ちに、本剤の単独投与に切り替え治療を行った。

投与方法は 1 回 2 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 日 2 回 (朝・夕) 60 分かけて点滴静注した。投与期間は 3 日～15 日で、総投与量は 12 g～58 g であった。

臨床効果の判定は高久らの判定基準³⁾により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行い、治験開始後に真菌感染症など本剤の対象外疾患であることが判明した場合は判定不能とした。

細菌学的効果の判定は、起炎菌と確定し得た検出菌の消長に基づいて消失、減少または一部消失、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定した。

副作用については投与前後の身体所見、自覚症状の変化により、臨床検査値異常は末梢血、血液生化学、尿などの検査所見により判定した。

各症例の CZOP 投与成績を Table 1 に示す。

症例 1 は急性骨髄性白血病の治療に伴う顆粒球減少時に敗血症を合併し、*Bacteroides capillosus* を検出した症例である。本剤投与前に 1 日のみセフトリナムとカルモナムの empiric therapy を行った時点で、血液培養の陽性が判明し直ちに、本剤の単独投与を開始した。投与後 5 日目に解熱し *B. capillosus* も消失したため、臨床効果は有効と判定した。

症例 2 は非ホジキンリンパ腫が基礎疾患で、高熱が続いたため敗血症を疑いピペラシリンとアミカシンを 2 日間投与した。血液培養陽性との報告があり本剤を開始したが、患者の都合により一時退院をせざるを得ず、3 日後に投与を中止した。患者は消炎鎮痛剤ナプロキセン内服により CZOP 投与 1 日前に解熱しており、もともと全身症状が乏しく retrospective にみて一過性の菌血症も疑われたこと、また本剤の投与期間も短いことから臨床効果は判定不能とした。臨床検査値で ALP の上昇が認められたが、投与終了後速やかに改善した。

症例 3 は基礎疾患に急性骨髄性白血病があり、抗癌剤投与 9 日後に発熱し、ピペラシリンとアズトレオナム投与開始、2 日後に敗血症と判明し本剤を投与した。投与後、悪寒・戦慄、CRP などの改善、血液より検出された *P. aeruginosa* の消失により臨床効果は有効と判定した。本例では 8 日目に ALP の上昇が認められたが、投与終了後速やかに消失した。

症例 4 は急性リンパ性白血病の症例で、ピペラシリン、アズトレオナムおよびアミカシンを 2 日間投与後、血液培養の陽性が判明し直ちに、本剤の単独投与に変更した。本剤投与後、投与前に検出された *Staphylococcus epidermidis* は消

Table 1. Clinical study on ceftiofuran

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms (MIC(μ g/ml))	Daily dose (g \times time)	duration (days)	Effect		Side effect
								clinical	Bacteriological	
1	K. T	57	F	Sepsis (AML)	<i>Bacteroides capillosus</i> (0.39)	2 \times 2	15	Good	Eradicated	
2	S. S	69	M	Sepsis (NHL)	<i>Bacteroides fragilis</i> (>100)	2 \times 2	3	Unknown	Eradicated	ALP \uparrow
3	K. T	57	F	Sepsis (AML)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0.39)	2 \times 2	12	Good	Eradicated	ALP \uparrow
4	S. O	21	M	Sepsis (ALL)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (0.78)	2 \times 2	6	Poor	Eradicated	
5	T. C	70	F	Sepsis Deep mycoses (AML)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1.56)	2 \times 2	4	Unknown	Eradicated	

AML : acute myelogenous leukemia

ALL : acute lymphocytic leukemia

NHL : non-Hodgkin's lymphoma

失したが、発熱、CRP 上昇、発汗などの臨床所見は改善せず無効と判定した。

症例 5 は急性骨髄性白血病の症例で、本剤投与後 *S. epidermidis* は消失したが、臨床所見は改善しなかった。しかし投与中に Cand-tec が陽性となり、臨床的にはむしろ深在性真菌症が主体と考えられたため、敗血症に対する効果は判定不能であった。

CZOP は、新しい注射用セフェム系抗生物質で、*S. aureus* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有しており、各種感染症に対し有用性が期待されている。

今回我々は、血液疾患に合併した細菌性敗血症に対し CZOP を投与し、その有用性を検討した。臨床効果は有効 2 例、無効 1 例、判定不能 2 例であった。細菌学的効果は、各症例から *S. epidermidis* 2 株、*Bacteroides fragilis* 1 株、*B. capillosus* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株が検出され、いずれも消失した。副作用・臨床検査値異常は、ALP の一過性の上昇が 2 例に認められたが、重篤なものはない。

血液疾患に伴う敗血症に対しては通常広域抗生物質の併用による empiric therapy が行われる。我々の症例もいずれも 2 ないし 3 剤の併用投与を開始したが、血液培養の陽性が判明し直ちに本剤の単独投与に変更

した。急性白血病のような重篤な基礎疾患に併発した敗血症に対する単剤の効果としては、今回の結果は満足出来るものであった。

以上より本剤は、血液疾患に伴う細菌性敗血症に対しても有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A : Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45:709-720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A : *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36:1358-1366, 1992
- 3) 高久史鷹, 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判定基準。臨床血液 25 : 588~592, 1984

Clinical effects of cefozopran on sepsis accompanying hematological diseases

Minoru Yoshida, Yasusada Miura

Department of Hematology, Jichi Medical School

3311-1 Yakushiji, Minami-Kawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan

The efficacy and safety of cefozopran, an injectable cephem antibiotic, were investigated in 5 patients with sepsis accompanying hematological diseases. The clinical effect was good in 2, poor in 1, and unknown in 2 patients. With regard to the bacteriological effects, all 5 strains detected from the 5 patients were eliminated with the drug. As a side effect, ALP was elevated in 2 patients. From these results, this antibiotic was considered useful for sepsis accompanying hematological disease.