

造血器疾患に合併した感染症に対する cefodizime および gentamicin
併用における臨床効果の検討

東海造血器疾患感染症研究会

山田 博豊¹⁾・竹山 英夫
名古屋掖済会病院第二内科*

斎藤 英彦²⁾・村手 隆・安達 興一
名古屋大学医学部第一内科

白川 茂³⁾・影山 慎一
三重大学医学部第二内科

平林 憲之・後藤 整一
名古屋第二赤十字病院第四内科

御供 泰治
名古屋市立大学看護短期大学部

仁田 正和
名古屋市立大学医学部第二内科

内藤 和行
小牧市民病院内科

森島 泰雄・北折 健次郎
名鉄病院第二内科

竹下 明裕
浜松医科大学医学部第三内科

小林 政英・飯島 也万
県西部浜松医療センター血液内科

大野 竜三^{3,4)}・市橋 卓司・久保 和明
名古屋大学医学部分院内科

平野 正美³⁾・岡本 昌隆
藤田保健衛生大学医学部内科

田中正夫・中原 洋介
国立名古屋病院内科

小栗 隆・加藤 良一
愛知医科大学医学部第二内科

小原 寛治・永田 紘一郎
安城更生病院内科

内海 真⁵⁾
岐阜県立多治見病院血液内科

* 名古屋市 中川区松年町 4-66

¹⁾論文執筆者

²⁾代表世話人

³⁾世話人

⁴⁾現浜松医科大学医学部第三内科

⁵⁾現国立名古屋病院内科

(平成5年11月29日受付・平成6年1月25日受理)

東海造血器疾患感染症研究会において、血液疾患合併重症感染症に対して、cefodizime (CDZM) および gentamicin (GM) 併用投与における有効性および安全性を検討した。対象は1991年9月より1992年9月までに、血液疾患を基礎疾患とし、抗生剤による治療を必要とした重症感染合併例151例であった。原則としてCDZMの投与量は4gを、GMの投与量は120mgを1日2回に分割して同時併用で点滴静注し、投与期間は3日間以上とした。臨床効果判定対象症例は、151例中不適格12例を除いた139例であった。CDZM/GM併用の臨床効果は、著効42例、有効35例で、有効率は55.4% (77/139)であった。起炎菌別臨床効果はグラム陽性菌44.4%、グラム陰性菌71.4%と高い有効率が得られた。また、起炎菌同定不能例においても55.9%の有効率が得られた。投与前好中球数が100/ μ l未満、100~499/ μ l、500/ μ l以上の有効率は各々54.0%、50.0%、54.2%と、100/ μ l未満の群でも高い有効率を示した。副作用、臨床検査値異常の発現率は1.3%、0.7%でいずれも軽微であった。以上、CDZM/GM併用療法は、血液疾患に合併した重症感染症に対して有用性の高い治療法と考えられた。

Key words: 多施設臨床試験、造血器疾患感染症、cefodizime, gentamicin, 併用投与

白血病等の造血器腫瘍疾患に合併する重症感染症は、著しい好中球減少状態に発症し、早期に重症化しやすいため、グラム陰性およびグラム陽性菌に対して広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌作用を有するものが望まれる。また、好中球が減少し、免疫能・感染防御能が低下した易感染宿主においても十分な効果が期待できるものを選択することが求められる。第3世代静注用セフェム系抗生剤、cefodizime(以下:CDZM)は広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌作用を有し、比較的長い血中半減期と良好な組織移行性を示す他、各種動物感染症実験モデルにおいて、免疫抑制下で感染防御能が低下した易感染宿主においても最小発育阻止濃度から期待された以上の、優れた治療効果が認められている¹⁾。

今回、東海造血器疾患感染症研究会で、急性白血病を中心とした血液疾患感染症に対するCDZMとgentamicin(以下:GM)の併用投与を行い、2剤併用療法の有効性および安全性について検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1991年9月より1992年9月までの期間に、東海造血器疾患感染症研究会15施設に入院した血液疾患患

者で、抗生剤による治療を必要とした重症感染合併例を対象とした。

2. 投与方法

CDZMの投与方法は原則として1回2g1日2回を、GMの投与量は1回60mg1日2回として同時併用で点滴静注し、投与期間は3日間以上とした。併用投与中は、他の抗生剤の併用は避けた。

3. 観察項目および効果判定基準

(1) 観察項目

観察項目としては臨床症状、細菌学的検査、X線検査、臨床検査等を実施し、副作用をあわせて検討した。

(2) 臨床効果判定

臨床効果判定基準は、臨床症状、細菌学的検査、X線検査、臨床検査の推移を本研究グループ臨床効果判定委員会の協議により総合的に判断し、以下の4段階で判定した。

著効:3日以内に体温が平熱化し、自覚症状ならびに局所の炎症所見、X線所見、CT所見、CRP、血沈等が著明な改善あるいは感染症状の消失がみられた場合。

有効:1週間以内に体温が平熱化し、自覚症状なら

びに局所の炎症所見, X線所見, CT所見, CRP, 血沈等が著明な改善あるいは感染症状の消失がみられた場合。

やや有効: 感染症状の改善はみられたが, その程度が著明でなかったか, あるいは1週間以上要し, 著効, 有効の基準に達しなかった場合。

無効: 熱型, 症状の改善が認められなかったか, または増悪した場合。

また, 敗血症疑いは, 臨床的に敗血症が強く疑われるが, 数回にわたる血液培養で菌陰性であり, しかも, 呼吸器系, 消化器系, 尿路系などの感染症や, 腫瘍熱, 輸血および薬剤の副作用による発熱が否定される場合とした。

(3) 細菌学的効果判定

起炎菌が証明された症例については, その菌の消長を観察し, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階にて評価した。

(4) 副作用

副作用が発現した場合はその種類, 発現日, 消失日, 程度, 処置, 経過について調査した。また, 投与前後に検尿, 血沈, 肝, 腎機能などの臨床検査を実施し, 異常値が発現した場合には, 本剤との関係の有無を判定した。

II. 結 果

1. 検討症例の内訳

総投与症例数は151例で, 安全性の評価を行い, 判定不能症例12例を除いた139例で臨床効果について検討した。判定不能理由は, 腫瘍熱, 感染症状不明, 基礎血液疾患不明, 慢性肝炎合併, 肺結核合併等であった (Fig. 1)。

2. 背景因子

臨床効果判定対象症例は, 男性77例, 女性62例で, 平均年齢は48.5歳 (16~85歳) で40歳台, 50歳台が多かったが年齢的偏りは認めなかった (Table 1)。基礎疾患は白血病・悪性リンパ腫および多発生

骨髓腫などの悪性血液腫瘍疾患が全体の96.4%を占めた (Table 2)。基礎疾患の投与病期については, 初回寛解導入期が41例 (29.5%) ともっとも多く, 寛解期39例 (28.1%), 再発寛解導入期26例 (18.7%) であった (Table 3)。感染症の内訳では, 敗血症疑いが83例 (59.7%) ともっとも多かった。ついで, 不明熱13例 (9.4%), 肺炎12例 (8.6%), 敗血症11例 (7.9%) であった (Table 4)。CDZMの1日投与量は3~6gで, 4gが125例 (89.9%) ともっとも多く, 1日2回が全体の90.6%であった。また, GMの1日投与量は80~160mgで120mgが95例 (68.3%) ともっとも多く, 1日2回が全体の89.9%であった。平均投与日数は8.1日, 最長投与日数は24日であった。

3. 臨床効果

臨床効果は, 139例中著効42例 (30.2%), 有効35例 (25.2%), やや有効14例 (10.1%), 無効48例 (34.5%) であり, 有効以上の有効率は55.4%であった。起炎菌の判明した敗血症10例の有効率は30%で, 敗血症疑いでは58.3%の有効率であった (Table 4)。呼吸器感染症の有効率は, 63.2%であった。先行する抗菌化学療法があるものでは, 26例中7例26.9%と低い有効率を示したが, ない症例においては113例中70例61.9%に有効が得られた (Table 5)。起炎菌が同定された37例の有効率は54.1% (20/37), 起炎菌同定不能例の有効率は55.9%であった。起炎菌同定の37例中7例 (18.9%) に菌消失が認められた。起炎菌同定例の中, グラム陽性菌の有効率は44.4%であるのに対して, グラム陰性菌に対しては71.4%であった (Table 6)。好中球数の変動と臨床効果の関係を見ると, 投与前の好中球数が100/ μ l未満, 100~499/ μ l, 500/ μ l以上の各群の有効率は

Table 1. Distribution by age and sex

Age	Males	Females	Total
15~19	2	2	4
20~29	9	7	16
30~39	13	7	20
40~49	17	16	33
50~59	17	15	32
60~69	8	8	16
70~79	9	7	16
80~89	2	0	2
Total	77	62	139

Number of cases (151)

() Number of cases

↓ Ineligible cases (12)

Eligible cases (139)

Detailed breakdown of dropouts

Neoplastic fever: 5 cases

Without fever: 4 cases

Basal hemodyscrasia unknown: 1 case

Chronic hepatitis: 1 case

Complications of pulmonary tuberculosis: 1 case

Fig. 1. Case distribution.

Table 2. Clinical efficacy by basal disease

Basal disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
AML	58	17	17	3	21	58.6
ALL	19	6	4	1	8	52.6
NHL	33	14	5	5	9	57.6
CML	5	0	3	2	0	60.0
MM	6	1	2	0	3	50.0
AA	5	0	1	3	1	20.0
ATLL	11	4	3	0	4	63.6
MDS	1	0	0	0	1	0
Primary macroglobulinemia	1	0	0	0	1	0
Total	139	42	35	14	48	55.4

AML: acute myeloblastic leukemia

ALL: acute lymphocytic leukemia

NHL: non-Hodgkin lymphoma

CML: chronic myeloblastic leukemia

MM: multiple myeloma

AA: aplastic anemia

ATLL: adult T cell leukemia

MDS: myelodysplastic syndrome

Table 3. Clinical efficacy by stage of basal disease

Stage of basal disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Untreated	4	3	1	0	0	100
Remission	39	13	13	0	13	66.7
Entering first remission	41	17	11	2	11	68.3
Entering remission after recurrence	26	6	3	6	11	34.6
Terminal	16	2	4	3	7	37.5
Chronic CML	2	0	1	1	0	50.0
During BMT	6	0	2	1	3	33.3
Other	5	1	0	1	3	20.0
Total	139	42	35	14	48	55.4

54.0%, 50.0%, 54.2%と100/ μ l未満の群でも高い有効率を示した。投与後の好中球数で比較すると100/ μ l未満, 100~499/ μ l, 500/ μ l以上の各群の有効率は25.0%, 61.1%, 65.8%で, 投与後の好中球数が多いほど有効率が高くなり, 100/ μ l未満の群と500/ μ l以上の群の間に $P < 0.05$ の有意差を認めた。投与症例127例中25例(19.7%)について顆粒球コ

ロニー刺激因子(G-CSF)が併用され, 17例(68.0%)に有効が得られた。CDZM/GM投与前の好中球数が100/ μ l未満, 100~499/ μ l, 500/ μ l以上の各群にG-CSFが併用されたものの有効率は77.8%, 50.0%, 75.0%と高い有効率を示した。投与後の好中球数で比較すると100/ μ l未満, 100~499/ μ l, 500/ μ l以上の各群にG-CSFが併用されたものの有効率は16.7%,

Table 4. Clinical effectiveness by disease treated

Disease treated	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Septicemia	10	2	1	2	5	30.0
Suspected Sepsis	84	26	23	7	28	58.3
Pneumonia	12	3	3	1	5	50.0
Interstitial pneumonia	2	0	1	1	0	50.0
Stomatitis and pharyngitis	5	3	2	0	0	100
Subcutaneous infection	2	0	1	1	0	50.0
Perirectal abscess	1	0	0	0	1	0
FUO	13	5	1	1	6	46.2
Other	10	3	3	1	3	60.0
Total	139	42	35	14	48	55.4

FUO: Fever of unknown origin

Table 5. Clinical effectiveness of anti-bacterial drug treatment prior to use of cefodizime and gentamicin

Prior drug treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
No	113	39	31	10	33	61.9
Yes	26	3	4	4	15	26.9
Total	139	42	35	14	48	55.4

100%, 82.4%で、投与後の好中球数が多いほど著しく有効率が高くなり、100/ μ l未満の群と500/ μ l以上の群の間に $P < 0.01$ の有意差を認めた (Table 7)。

4. 副作用および臨床検査値異常

151例中2例 (1.3%)に副作用の発現が認められた。その内訳は悪心1例、口腔内異常感1例であり投与中止後、速やかに消退した。また、臨床検査値異常は肝機能異常が1例0.7%認められた。投与直後より出現し、中止により速やかに改善したため因果関係があると考えた。

III. 考 察

CDZMは、グラム陽性、陰性の好気性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、本剤の有用性については優れた成績が報告されている²⁾。造血管疾患に合併した重症感染症に対しての有用性も検討され、CDZM単独では121例の評価可能症例中、有効率は55.4%であった³⁾。この結果は、造血管疾患に合併した感染症に対する他の第3世代セフェム系抗生物質における報告と比較し、同等の治療成績と考え

られた^{4,5)}。今回、CDZMとGMとの臨床的併用効果を検討したところ、139例の評価可能症例中、著効42例 (30.2%)、有効35例 (25.2%)であり、有効と著効を合わせた有効率は55.4%であった。これは、有効率において同等の十分な結果と考えられた。CDZM単独では起炎菌同定例の中、グラム陽性菌の有効率28.6%、グラム陰性菌の有効率は66.7%であったが、今回の併用治療では起炎菌同定例中、グラム陽性菌に対しての有効率は44.4%、グラム陰性菌に対しては71.4%とその効果はより明らかであった。また、起炎菌不明にて詳細な検索が困難である造血管疾患感染症においては、迅速な対処が必要とされるが、その起炎菌同定不能例の有効率は55.9%であり、敗血症の疑われた症例も58.3%と高い有効率が認められた。CDZMは、易感染宿主に発症する感染症にも期待が持て、他の抗生剤との併用療法に適し、特にアミノ配糖体抗生物質との抗菌併用作用が示されている⁶⁻⁸⁾。出口らは、臨床分離グラム陰性桿菌に対するCDZM/GMの抗菌併用作用は、CDZM感性、耐性には無関

係に GM 感染株においては、GM の濃度依存的に相乗または相加効果が期待されることを述べている⁹⁾。また、今回、同時併用 1 日 2 回投与治療としたが戸塚らの提言する、GM の濃度依存性から 1 日量を単回で投与する、または PAE (post-antibiotic effect) を

考慮し先行投与する等の投与法の工夫もさらに高い有効率を得る上で今後の検討課題といえよう^{9,10)}。

造血器疾患においては、好中球減少状態にての感染症合併が特に問題とされ、100/ μ l 以下では重症化する傾向が見られ、それに対して種々の抗生剤治療が試みられている^{11,12)}。CDZM/GM 投与群の有効率は、投与前好中球数が 100/ μ l 未満 54.0%、100~499/ μ l 50.0%、500/ μ l 以上 54.2% と好中球減少時の投与においても、なお高い安定した有効率が得られた。CDZM の免疫能低下を改善する作用は、セフェム骨格の 3 位のメルカプトチアゾリル基が、biological response modifier (BRM) 作用に関与しているのではないかと示唆されており、動物実験においても G-CSF または M-CSF との併用による優れた治療効果が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。今回の臨床的検討のうち、25 例に G-CSF が投与され、投与群の有効率は 68.0% と良好なものであった。好中球数の動きと有効率を詳細に検討してみると、投与後好中球数が 100~499/ μ l の群では有効率 61.1%、500/ μ l 以上の群では有効率 65.8% と優れた効果を示している。それに対して、投与前後とも 100/ μ l 以下の群では有効率 15.0%、また投与前 100~499/ μ l で投与後 100/ μ l 以下と低下した群でも 20.0% と G-CSF を使用しても有効率の改善は見られていない。好中球減少状態にての感染症合併には早期に適切な治療が行われることが重要であるが、どのように G-CSF と組合せて好中球数を保ち、有効率を高めていくかも今後の興味深い点

Table 6. Clinical effectiveness according to bacterial type

Isolated organism	Efficacy rate (%)	
	20/37	(54.1)
Gram-positive bacteria		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3/9	
<i>α-Streptococcus</i> sp.	4/6	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/3	
<i>Staphylococcus</i> sp.	1/3	12/27
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/2	(44.4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/2	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/2	
<i>Bacillus</i> sp.	0/1	
Gram-negative bacteria		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/2	5/7
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/1	(71.4)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1/1	
<i>Neisseria</i> sp.	1/1	
Other		
<i>Candida</i>	2/2	3/3
<i>Micrococcus</i>	1/1	(100)
Unisolated organism	57/102	(55.9)
Total	77/139	(55.4)

Table 7. Efficacy according to neutrophil count before and after treatment

Post Pre	neutrophil <100/ μ l	100/ μ l neutrophil <500/ μ l	500 \leq / μ l neutrophil	Total
	neutrophil <100/ μ l	15.0 (3/20)	64.3 (9/14)	93.8 (15/16)
100/ μ l \leq neutrophil <500/ μ l	0 (0/2)	100 (1/1)	100 (6/6)	77.8 (7/9)
500/ μ l \leq neutrophil	20.0 (1/5)	66.7 (2/3)	60.0 (6/10)	50.0 (9/18)
	33.3 (1/3)	100 (1/1)	50.0 (2/4)	50.0 (4/8)
	45.5 (5/11)	0 (0/1)	57.4 (27/47)	54.2 (32/59)
	0 (0/1)	—	85.7 (6/7)	75.0 (6/8)
Total	25.0 (9/36)	61.1 (11/18)	65.8 (48/73)	53.5 (68/127)
	16.7 (1/6)	100 (2/2)	82.4 (14/17)	68.0 (17/25)

Efficacy rate % (effective cases/total cases)

Upper figure: Total

Lower figure: Adjuvant therapy with G-CSF

Table 8. Clinical effect of before chemotherapy

	Number	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
-	113	39	31	10	33	61.9
+	26	3	4	4	15	26.9
Total	139	42	35	14	48	55.4

である。

安全性評価可能症例 151 例中、副作用は悪心 1 例、口腔内異常感 1 例の 2 例（発現率 1.3%）であった。また、臨床検査値異常は、肝機能異常が 1 例（発現率 0.7%）に認められたのみであった。以上より、CDZM/GM 併用治療は臨床効果が高く、安全性の高い治療と思われた。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム THR-221 (cefodizime)。第 35 回日本化学療法学会総会, May 21~23, 1987 (盛岡)
- 2) THR-221(cefodizime)論文特集号。Chemotherapy 36 (suppl. 5): S 294~S 980, 1988
- 3) 手島博文, 他: 血液疾患に合併した重症感染症に対する cefodizime の臨床効果。Jap. J. Antibiotics 45: 1295~1304, 1992
- 4) 椿尾忠博, 他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefotaxime の治療効果。Jap. J. Antibiotics 36: 2893~2900, 1983
- 5) 久山 純, 他: 血液疾患に合併した重症感染症に対する Ceftriaxone の臨床効果。Jap. J. Antibiotics 42: 930~937, 1989
- 6) 出口浩一, 他: 臨床分離株に対する cefodizime と他の抗菌性物質との抗菌併用効果; I. Minocycline との併用効果。Jap. J. Antibiotics 44: 1386~1391, 1991
- 7) 出口浩一, 他: 臨床分離株に対する cefodizime と他の抗菌性物質との抗菌併用効果; II. Sisomicin との併用効果。Jap. J. Antibiotics 45: 1~11, 1992
- 8) 出口浩一, 他: 臨床分離株に対する cefodizime と他の抗菌性物質との抗菌併用効果; III. gentamicin との併用効果。Jap. J. Antibiotics 45: 468~477, 1992
- 9) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗生物質の投与計画と最近の知見について。Current therapy 7: 401~406, 1989
- 10) 戸塚恭一: 抗菌薬の特性と投与方法。日本内科学会雑誌 79: 1627~1631, 1990
- 11) 大野竜三, 他: 急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法—Cefmetazole を含む併用療法を中心として—Chemotherapy 30: 437~441, 1982
- 12) 武元良整, 他: 血液疾患の重症感染症に対する抗生剤併用療法の評価。Jap. J. Antibiotics 44: 296~302, 1991
- 13) 脇山博之, 他: 好中球減少マウスにおける rhG-CSF と cefodizime の併用による感染治療効果。新薬と臨床 40: 2601~2607, 1991
- 14) 荻嶋信介, 他: マウスにおける cefodizime と macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) の併用投与によるリステリア感染防御効果。新薬と臨床 40: 2608~2614, 1991
- 15) 鶴 純明: G-CSF および M-CSF と cefodizime(CDZM) の併用による感染防御効果。松本慶蔵編: 第 2 回ワークショップ「感染防御能と化学療法」Therapeutic Research 12: 4039~4046, 1991

A study of the efficacy and safety of cefodizime (CDZM) and gentamicin (GM) combination therapy in severe infections associated with hematologic disorders

Tokai Infection Study Group on Hematological Disorders (CDZM/GM)

Hironori Yamada and Hideo Takeyama

Second Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital,
4-66, Shonen-cho, Nakagawaku, Nagoya, Japan

Hidehiko Saito, Takashi Murate and Kouichi Adachi

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

Sigeru Shirakawa and Shinichi Kageyama

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mie University

Noriyuki Hirabayashi and Seiichi Goto

Department of Hematology, Japan Red Cross Daini Nagoya Hospital

Yasuharu Mitomo

Nagoya City University College of Nursing

Masakazu Nitta

Second Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University

Kazuyuki Naito

Department of Internal Medicine, Komaki City Hospital

Yasuo Morishima and Kenjiro Kitaori

Second Department of Internal Medicine, Meitetsu Hospital

Akihiro Takeshita

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

Masahide Kobayashi and Narihiro Iijima

Department of Hematology, Hamamatsu Medical Center

Ryuzo Ohno, Takuji Ichihashi and Kazuaki Kubo

Department of Internal Medicine, The Branch Hospital, School of Medicine, Nagoya University

Masami Hirano and Masatake Okamoto

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita Health University

Masao Tanaka and Yousuke Nakahara

Hematological Disease Center, Nagoya National Hospital

Takashi Oguri and Ryoichi Kato

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Aichi Medical University

Kenji Ohara and Kouichirou Nagata

Department of Internal Medicine, Anjyo Kohsei Hospital

Makoto Utsumi

Department of Hematology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

The efficacy and safety of cefodizime (CDZM) and gentamicin (GM) combination therapy in severe infections associated with hematologic disorders was studied by the Tokai Infection Study Group on Hematological Disorders. Subjects chosen for this study were 151 patients with underlying hematologic disorders, who were treated between the months of September 1991 to September 1992. These subjects were diagnosed as having severe infections which required antibiotic therapy. Basically, CDZM was administered by drip infusion at a dose of 4 g/day for a minimum of three days, while 120 mg/day of GM was simultaneously administered in the same manner, half the dose being given in the morning and half in the evening. Of the 151 patients initially chosen for study, 12 were deemed ineligible, leaving 139 patients for clinical evaluation. Response to the therapy was excellent in 42 patients and good in 35, indicating that therapy was effective in 55.4% of cases (77/139). Antibacteriological effectiveness was also high, with a response rate of 44.4% in gram-negative and 71.4% in gram-positive bacteria. In cases where the pathogenic bacteria could not be identified, the mean response rate was 55.9%. When neutrophil counts before treatment was $<100/\mu\text{l}$, the response rate was 54%; at $100-499/\mu\text{l}$, the response rate was 50%, and $>500/\mu\text{l}$, 54.2%. The incidence of side effects and abnormal laboratory findings was very low: 1.3% and 0.7% respectively. From the above findings, we concluded that combination therapy with CDZM and GM is a highly useful treatment for severe infection associated with hematologic diseases.