

血液疾患併発感染症に対する flomoxef と aztreonam の併用療法の臨床的検討

福田 正高・平嶋 邦猛

埼玉医科大学第一内科*

(平成5年12月20日受付・平成6年3月16日受理)

血液疾患に併発した感染症に対して、flomoxef (FMOX)・aztreonam (AZT) の併用療法を行った。評価対象例は、102例で著効、有効を合わせた総有効率は、69.6%であった。症例は急性白血病がもっとも多く49例で、次いで悪性リンパ腫14例、慢性骨髄性白血病10例等であった。感染症別では、敗血症疑いの症例がもっとも多く78例でその有効率は、69.2%であり、敗血症では6例で66.7%、肺炎では7例57.1%の有効率であった。FMOX・AZT投与前と投与開始後7日目の好中球数別有効率では、ともに500/ μ l以下では65.5%、ともに100/ μ l以下では53.8%で、ともに500/ μ l以上では71.7%であった。また、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)併用群では、有効率は、75.0%であり、非併用群では、68.3%であり、抗生剤投与前の好中球数100/ μ l以下の症例では、併用群8例中5例(62.5%)、非併用群14例中7例(50.0%)であった。原因菌では、*Staphylococcus*属が45.5%を占め、次いで*Pseudomonas*属が多かった。また、G-CSFの血中濃度は炎症の重症度を反映しておりCRPと相関していた。FMOX・AZT併用療法は、血液疾患併発感染症に対して安全性が高く、有効率も高く有用であった。

Key words: flomoxef, aztreonam, infection, hematological diseases, G-CSF

血液疾患に併発する感染症は、高度の顆粒球減少や免疫能の低下が基礎にあり、難治性で死亡率も高い。特に、輸血療法などの進歩により、急性白血病や悪性リンパ腫を代表とする造血器腫瘍の死亡の最大の原因となっている。さらに、近年は、より強力な抗癌剤療法を行う傾向にあり、無菌室管理等の予防対策にもかかわらず、高度の骨髄抑制状態となり、重症の感染症を発症することが多い。このような感染症の特徴としては、感染の部位および原因菌が同定できない例が多いことと、重症感染のために原因菌の同定検査の結果を待たずに empiric therapy により抗生剤を投与しなければならない点にある。感染は、院内感染や内因性感染 (endogenous infection) の形態にて発症することが多い。このため監視培養により原因菌をある程度推定し、広域スペクトラムを持ち、強力な殺菌性があり安全性の高い抗生剤を2~3剤選択し、緊急に投与する必要がある。また、近年、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が使用されるようになり、好中球減少の期間短縮し、その機能をも高めることが可能となった。今回、我々は、オキサセフェム系抗生剤である flomoxef (FMOX)

とモノバクタム系抗生剤を併用療法として、血液疾患併発感染症に対して、その臨床的な有効性および安全性の検討、さらに、G-CSFの併用効果についても検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は、1991年5月より、1993年6月までの期間に埼玉医科大学第一内科入院中の患者で、基礎に血液疾患を持つ患者に併発した感染症例を対象とした。投与方法は、患者の病態や状態により、FMOX 4~6 g/日、aztreonam (AZT) 4~6 g/日を、それぞれ2~3回に分割し、生理的食塩水100 mlに溶解し、1時間で点滴静注した。原則として、FMOXとAZTの投与は3日間以上行い、臨床的に改善がみられないものは、他の抗生剤、 γ -グロブリン製剤等の投与を併用した。また、主治医の判断により、白血球数2,000以下または好中球数1,000以下の症例は、感染の有無にかかわらずG-CSFの投与を行ってもよいものとした。また、数例については、血中のG-CSFの濃度を測定し検討した。

* 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

感染症に対する抗生剤の効果判定基準は、高久らの判定基準に従って行った¹⁾。すなわち、投与開始後3～4日目までに平熱まで解熱し、さらに3日以上平熱が続き感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善がみられたものを著効 (excellent)、3～4日目までに有意に解熱し、さらにその状態が3日以上続き感染に伴う臨床症状および検査所見が改善されたものを有効 (good)、6日目までに解熱傾向を示し、臨床症状および検査所見に改善傾向のみられたものをやや有効 (fair)、6日目までに解熱傾向が見られず感染症に伴う臨床症状および検査所見が不変または増悪したもの、および3～4日目まで解熱傾向がみられず他剤に切り替えたものを無効 (poor) とした。

II. 結 果

1. 対象症例

総投与症例数は、104例でその中で発熱のなかった1例と、発疹のためすぐに投与を中止した1例は、脱落症例とした。このため評価可能対象症例は、102例

Table 1. Distribution of patients by age and sex

Age	Sex	Male	Female
~20		3	2
21~30		2	3
31~40		2	1
41~50		12	8
51~60		8	9
61~70		8	18
71~		8	18
Total		43	59
Median age		57.4±16.7	

であった。Table 1に年齢、性別の症例数を示す。男性43人、女性59人で、18~86歳におよび平均57.4±16.9歳であり、高齢の女性が多い傾向にあった。Table 2に基礎疾患別の症例数を示す。急性骨髄性白血病36例、急性リンパ性白血病13例と急性白血病が49例 (48.0%) で約半数を占めた。また、悪性リンパ腫14例、多発性骨髄腫9例とリンパ腫系悪性腫瘍が23例 (22.5%) と次に多く、慢性白血病12例 (11.8%)、骨髄異形成症候群9例 (8.8%)、再生不良性貧血5例 (4.9%) とであった。

2. 臨床効果

同じく、Table 2に基礎疾患とその臨床効果を示す。全体では、著効 (excellent) と有効 (good) を合わせた有効率は、102例中71例 (69.6%) であった。その中では、急性白血病49例中33例 (67.3%)、悪性リンパ腫14例中12例 (85.7%)、多発性骨髄腫9例中6例 (66.7%)、骨髄異形成症候群9例中4例 (44.7%)、再生不良性貧血5例中4例 (80.0%) の有効率であった。Table 3に感染症別の臨床効果を示す。やはり、敗血症疑いの症例がもっとも多く、その有効率は、78例中54例 (69.2%) であり、敗血症では6例中4例 (66.7%)、肺炎7例中4例 (57.1%)、尿路感染症3例中2例 (66.7%) であった。また、症例は少ないが、咽頭炎、肛門周囲膿瘍、皮下膿瘍の症例では、100%の有効率を示した。Table 4に先行抗生剤の有無別の臨床効果を示す。先行抗生剤無しの症例は、77例でその中での有効例は、56例 (72.7%) であり、先行抗生剤ありの症例は、25例でありその中での有効症例は、15例 (60.0%) で、やはり、先行抗生剤なしの群が有効率が高い。先行抗生剤は、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤の併用例が9

Table 2. Underlying diseases and clinical efficacy

Underlying diseases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Acute myelogenous leukemia	11	11	2	12	22/ 36 (61.1)
Acute lymphocytic leukemia	9	2	1	1	11/ 13 (84.6)
Chronic myelogenous leukemia	3	5		2	8/ 10 (80.0)
Chronic lymphocytic leukemia		1		1	1/ 2 (50.0)
Myelodysplastic syndrome	3	1	2	3	4/ 9 (44.7)
Malignant lymphoma	6	6		2	12/ 14 (85.7)
Aplastic anemia	1	3		1	4/ 5 (80.0)
Multiple myeloma	1	5	1	2	6/ 9 (66.7)
Adult T-cell leukemia	1				1/ 1 (100.0)
Myelofibrosis		1			1/ 1 (100.0)
Idiopathic thrombocytopenic purpura				1	0/ 1 (0.0)
Pure red cell aplasia		1			1/ 1 (100.0)
Total	35	36	6	25	71/102 (69.6)

Table 3. Clinical efficacy by infection

Infections	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Sepsis	2	2		2	4/ 6 (66.7)
Suspected sepsis	28	26	6	18	54/ 78 (69.2)
Pneumonia	2	2		3	4/ 7 (57.1)
Bronchitis	1			1	1/ 2 (50.0)
Pharyngitis		2			2/ 2 (100.0)
Urinary tract infection		2		1	2/ 3 (66.7)
Perianal abscess	1	2			3/ 3 (100.0)
Subcutaneous abscess	1				1/ 1 (100.0)
Total	35	36	6	25	71/102 (69.6)

Table 4. Clinical efficacy classified by pre-treatment or non-use of antibiotics

Previous antibiotic treatment	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
No	30	26	3	18	56/ 77 (72.7)
Yes	5	10	3	7	15/ 25 (60.0)
Total	36	35	6	25	71/102 (69.8)

Table 5. Relationship between neutrophil count and clinical efficacy

after (day 7) before	≤100	101~500	501≤	Efficacy (%)
≤100	7/13	2/ 5	3/ 4	12/ 22 (54.5)
101~500	7/ 8	3/ 3	4/ 4	14/ 15 (93.3)
501≤	2/ 4	5/ 8	38/53	45/ 65 (69.2)
Efficacy (%)	16/25 (64.0)	10/16 (62.5)	45/61 (73.8)	71/102 (69.6)

Table 6. Clinical efficacy classified by use or non-use of G-CSF

Use or non-use of G-CSF	Median neutrophil count before treatment	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Use	1,402.7±2,166.6	10	5		5	15/20 (75.0)
Non-use	4,144.9±7,207.8	25	31	6	20	56/82 (68.3)
Total	3,549.0±6,618.5	35	36	6	25	71/102 (69.6)

例、セフェム系薬剤単剤 8 例などで、セフェム系薬剤が 25 例中 19 例 (76.0%) に先行薬剤として使用されていた。Table 5 に FMOX・AZT 投与前と開始後 7 日目の好中球数別の臨床効果を示す。好中球数が前後ともに 100/μl 以下の症例は、13 例で有効例は 7 例 (53.8%) で、前後ともに 500 以下の症例では、29 例中 19 例 (65.5%) と高い有効率を示した。ともに 500 以上の症例では、53 例中 38 例 (71.7%) の有効性を示した。Table 6 に G-CSF 併用の有無別による

臨床効果を示した。G-CSF 併用群の FMOX・AZT 投与前の平均好中球数は、1,402.7±2,166.6/μl であり、その有効率は、20 例中 15 例 (75.0%) であった。G-CSF 非併用群では、前の平均好中球数は、4,144.9±7,207.8/μl で、その有効率は、82 例中 56 例 (68.3%) であった。Table 7 に FMOX・AZT 投与前の好中球数別と G-CSF 併用の有無別の臨床効果を示す。投与前の好中球数が 100 以下の症例では、G-CSF 併用群 8 例中 5 例 (62.5%) に有効で、非併用

Table 7. Clinical efficacy classified by use or non-use of G-CSF and neutrophil count before treatment

Use or non-use of G-CSF	Neutrophil count before treatment (μ l)			Efficacy (%)
	≤ 100	101~500	501 \leq	
Use	5/ 8	2/ 3	8/ 9	15/20 (75.0)
Non-use	7/14	12/12	37/56	56/82 (68.3)

Table 8. Clinical efficacy and bacteria isolated

Underlying disease	Infections	Organisms	Efficacy
AML	perianal abscess	<i>Staphylococcus aureus</i>	good
MDS	sepsis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	poor
Aplastic anemia	sepsis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	excellent
CLL	sepsis	<i>Bacillus</i> sp.	good
AML	sepsis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	excellent
ITP	sepsis	<i>Pseudomonas cepacia</i>	poor
Multiple myeloma	pneumonia	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	good
ALL	sepsis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	good
Myelofibrosis	urinary tract infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	good
PRCA	pharyngitis	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	good
CML	subcutaneous abscess	<i>Staphylococcus aureus</i>	good

AML: acute myelogenous leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, CLL: chronic lymphocytic leukemia, ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura, ALL: acute lymphocytic leukemia, PRCA: pure red cell aplasia, CML: chronic myelogenous leukemia

群では、14例中7例(50.0%)であった。

3. 検出菌と臨床効果

Table 8に基礎疾患と検出菌と臨床効果を示す。11例中5例がグラム陽性球菌である *Staphylococcus* 属が占めいずれも有効であった。その他では、*Pseudomonas* 属等の弱毒菌が多く検出されていた。原因菌が検出され敗血症と診断された症例では、6例中4例に有効であった。

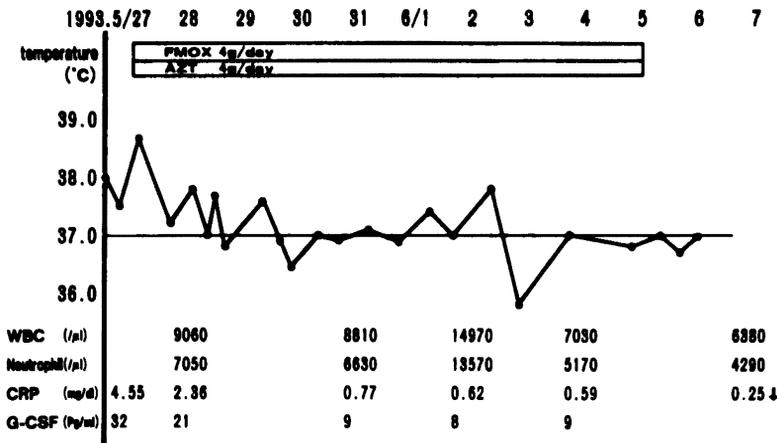
分離菌に対する FMOX, AZT の感受性は、著効、有効の症例では、*Pseudomonas aeruginosa* が検出された尿路感染症の1症例は、両薬剤とも感受性は(-)であったが投与により菌は消失した。他の著効、有効の症例では両薬剤ともに、またはどちらか1剤が(2+)または(3+)の感受性を示した。無効であった2症例では、分離菌に対する感受性は両薬剤ともに、(-)であった。検出された *S. aureus* は、肛門周囲膿瘍の症例は、MRSAであり、皮下膿瘍の症例は、MSSAであった。またこのトライアルを行なった2年間における監視培養菌に対する感受性の変化は認められなかったが、特に口腔の監視培養においては、入院初期では、 α -*Streptococcus*, MSSA, *Neisseria* sp. 等が主であるが、入院期間が長くなったり、抗生

剤を使用した症例は MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp, *Candida* sp, 耐性の表皮ブドウ球菌が検出される傾向にあった。

4. 症例 (Fig. 1)

症例は、77歳、男性、悪性リンパ腫 (diffuse large cell type) の患者で平成4年4月より当科にて加療していたが、今回、平成5年5月27日より原因不明の発熱が出現し、好中球数 7,050/ μ l と高いため、G-CSF を併用しないで、FMOX 4g/日、AZT 4g/日の併用療法を開始した。その後、有意に解熱傾向を認め、有効と判定した症例である。抗生剤投与開始時には、CRP 4.55 mg/dl、血中 G-CSF 濃度は、32 pg/ml であったが炎症の改善とともに、下降傾向となり、6月4日には、平熱以下に解熱し、好中球数 5,170/ μ l、CRP 0.59 mg/dl、G-CSF 濃度は、9 pg/ml まで下がった症例である。

5. 副作用および臨床検査値異常副作用としては、皮疹2例(1.9%)、下痢1例(1.0%)であった。臨床検査値異常としては、肝機能障害6例(5.8%)、腎機能障害1例(1.0%)であり比較的障害の程度は軽度であった。



FMOX: flomoxef, AZT: aztreonam

Fig. 1. Clinical course of a patient with malignant lymphoma.

III. 考 察

血液疾患に合併する感染症は、重症であり、さらに敗血症性ショックを合併すれば死亡率も高いものとなる。このため、感染が発生した場合、原因菌の不明のままに早期に広域スペクトラムを有する薬剤を、empiric therapy により投与しなければならない。さらに、患者は、原疾患やそれらに対する抗腫瘍剤、放射線療法、IVH カテーテルの留置などにより、顆粒球減少、免疫不全、消化管の粘膜の破綻をきたしやすく、易感染宿主となっている。このため、投与する抗生剤は、殺菌性が強く、安全性が高く、感染部位への組織移行性が良いことが必要とされる²⁾。通常の初期抗生剤の選択としてはβ-ラクタム系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用が行われている³⁾。しかし、アミノ配糖体系抗生剤は、殺菌性も強く、postantibiotic effect (PAE) もあり、非常に有効性の高い薬剤であるが、治療の作用発現濃度と毒性発現濃度が接近しており、高齢者、腎機能障害を有する者や全身状態の悪い者などはその使用に制限がある。

ダブルβ-ラクタム剤の併用は、このような患者に対して比較的、安全に投与できる点に有用性がある。今回、我々は、グラム陽性菌、グラム陰性菌や嫌気性菌にも抗菌力を有するオキサセフェム系抗生剤であるFMOX⁴⁾と *Pseudomonas aeruginosa* を代表とするグラム陰性菌に抗菌力を持つモノバクタム系抗生剤であるAZT⁵⁾を併用し抗菌スペクトラムを広げ血液疾患併発の感染症に対する臨床的検討を行った。評価対象症例は、102例であり高齢者でも比較的 safely に使用できるため高齢者が多い傾向にあった。全体での有効率

は、69.6%と高く、感染の原因が不明である敗血症疑いの症例がもっとも多く78例もあり、その有効率も69.2%と良好の値を示した。敗血症の症例でも66.7%の有効率であり、基礎疾患別でも症例のもっとも多い急性白血病で67.3%の有効率であり悪性リンパ腫においても、85.7%であったが、骨髄異形成症候群では44.7%とやはり他の基礎疾患に比し低い有効率となった。これは、骨髄異形成症候群においては、好中球数の低下とさらに、その機能自体も低下しているため、より難治性の感染症となってしまうためである。血液疾患併発感染症の原因菌は、その大部分が不明であるが、その原因菌のほとんどが患者自身の保有する細菌叢に由来しており、内因性感染と呼ばれる形態をとる。以前は、グラム陰性桿菌である *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. *Pseudomonas aeruginosa* が多かった⁶⁾。しかし、近年、第三世代セフェム系抗生剤の出現やIVHカテーテルなどの留置カテーテルの繁用もあり、*E. coli*, *Klebsiella* spp. の減少とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌をはじめとする *Staphylococcus* 属の増加が認められている^{7,8)}。今回の併用療法の原因菌でも5例(45.5%)に *Staphylococcus* 属を検出しており、FMOX・AZT療法が無効の場合 vancomycin, arbekacin または、抗真菌剤の投与を考慮したほうがよいと思われる。血液疾患併発感染症の発症頻度とその重症度は、好中球数の減少の程度とその持続期間と密接な関連があると以前から言われてきた^{9,10)}。今回でも、併用療法開始前と開始後7日目の好中球数別の臨床効果でも、ともに100/μl以下では、53.8%、ともに500/μl以下では、65.5%、ともに500/μl以上

では、71.7%の有効率であった。また、近年、このような顆粒球系の造血にサイトカインであるG-CSFが関与しており臨床の場で使用可能となっている。G-CSFには、好中球を骨髄から末梢血に動員させる効果、好中球前駆細胞の分化増殖を促進し、好中球の機能を高める効果があると言われている⁹⁾。今回、20例にG-CSFを併用した。G-CSF併用群の有効率は、75.0%であり、非併用群は、82例中68.3%であった。抗生剤投与前の平均好中球数は、G-CSF併用群 $1,402.7 \pm 2,166.6/\mu\text{l}$ 、非併用群 $4,144.9 \pm 7,207.8/\mu\text{l}$ とG-CSF併用群が有意に低く、好中球減少例はG-CSFが併用されたことが多かったことを示している。また、投与前の好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の症例について検討すると、G-CSF併用群8例中5例(62.5%)に有効で、非併用群は、14例中7例(50.0%)の有効率であった。また、今回、G-CSFの血中濃度を測定する機会を得ることができ、この併用療法を行った症例をFig. 1に示した。G-CSFの濃度は炎症の程度によく比例しており¹¹⁾、特に、CRPと相関しているものと思われた。今後は、症例をかさねて、G-CSFの血中濃度と基礎疾患別や感染症別の抗菌剤の有効率の相関について検討していきたい。

また、今回のFMOX-AZT併用療法は、広域スペクトラムを有し、有効率も高く、副作用も重篤なものも出現せず、血液疾患併発感染症に対して有用であった。

文 献

- 1) 高久文麿, 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効果判定基準。臨床血液 25: 588~592, 1984
- 2) 上田 泰: 感染症の変貌とその化学療法。臨床と研

究 66: 1719~1724, 1989

- 3) Walter T H et. al.: Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever, The Journal of Infectious Diseases 161: 381~396, 1990
- 4) 五島健智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾: 新オキサセフェム系抗生物質6315-S (Flomoxef) の細菌学的評価。Chemotherapy 35 (S-1): 1~21, 1987
- 5) 五島健智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻明良, 金子康子, 桑原章吾: 新しい単環性 β -lactam抗生物質Azthreonam (SQ 26, 776) の細菌学的評価。Chemotherapy 33 (S-1): 39~53, 1985
- 6) Gerald P B, Victorio R, Hui-Yen C Cino N: FEVER AND INFECTION IN LEUKEMIC PATIENTS, Cancer 41: 1610~1622, 1978
- 7) 舟田 久: 各種疾患での感染症合併とその対策。血液疾患: 日本臨床 48: 2304~2310, 1990
- 8) 福田正高, 平嶋邦猛: 細菌感染症とその対策。がん化学療法の副作用対策(吉田清一監修), p.227~238, 先端医学社, 東京, 1992
- 9) Gerald P B, Monica B, Y.S. Sathe Y S, Emil J F: Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. Annals of Internal Medicine 64: 328~340, 1966
- 10) Lillian J L, Stephen C S, Charles A S, Peter H W: Improved Prognosis for Granulocytopenic Patients with Gram-Negative Bacteremia, The American Journal of Medicine 68: 643~648, 1980
- 11) Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T, Abe H, Hirai M, Kurosawa S, Mori M, Fukushima M: Levels of Serum Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients With Infections. Blood 76: 1962~1964, 1990

Clinical evaluation of combination therapy with flomoxef and aztreonam for infections associated with hematological disorders

Masataka Fukuda and Kunitake Hirashima

First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School,
38 Morohongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama, Japan

Flomoxef (FMOX) and aztreonam (AZT) were used concurrently to treat infections complicated by hematic disease. A total for 102 subjects were evaluated, and the total efficacy rate including "remarkably effective" and "effective" was 69.6%. Acute leukemia was found in the largest number of patients, 49, followed by 14 cases of malignant lymphoma and 10 cases of chronic myelogenous leukemia. By type of infection, patients suspected of having sepsis were the largest in number, being 78, and the efficacy rate was 69.2%. The efficacy rates for sepsis and pneumonia were 66.7% (6 cases) and 57.1% (7 cases), respectively. The efficacy rates by neutrophil count before administration of FMOX and AZT and at 7 days after administration were both 65.5% with doses less than 500/ μ l, both 53.8% with doses less than 100/ μ l and both 71.7% with doses more than 500/ μ l. The efficacy rate was 75.0% in the granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) concurrent use group and 68.3% in the non-concurrent use group. Patients whose neutrophil count before administration of the antibiotics was less than 100/ μ l included 5 cases of 8 (62.5%) in the concurrent use group and 7 cases of 14 (50.0%) in the non-concurrent use group. As causal bacteria, *Staphylococcus* strain accounted for 45.5% of infections followed by *Pseudomonas* strain. The blood level of G-CSF reflected the severity of inflammation and was correlated with CRP. Concurrent treatment with FMOX and AZT exhibited a high level of safety in infections complicated by hematic disease and showed high efficacy rates.