

## 血液疾患に併発した感染症に対する初期抗生物質治療

—11年間に於ける600例の治療成績—

三澤 信一・津田昌一郎・堀池 重夫・横田 昇平・谷脇 雅史  
平川 浩一・植田 豊・兼子 裕人・中尾 誠・加嶋 敬

京都府立医科大学第三内科\*

(平成7年4月6日受付・平成7年6月7日受理)

1983年7月から1994年5月の間に血液疾患の経過中に併発した感染症752エピソードに対して第3世代のセフェム系抗生物質や広域ペニシリンを単独あるいはアミカシン、クリンダマイシン、ミノサイクリン、フォスフォマイシンなどと併用する12のレジメンによる初期抗生物質治療を行った。評価可能な600エピソード中389エピソード、65%に臨床効果がみられた。感染症別の有効率は敗血症59% (41/69)、敗血症疑65% (267/408)、肺炎50% (24/48)、肺炎以外の下気道感染症76% (19/25)、上気道感染症80% (4/5) 尿路感染症83% (19/23)、蜂巣炎67% (6/9)、その他の感染症69% (9/13)であった。147エピソードから189株の細菌が分離され、93株がグラム陽性菌、96株がグラム陰性菌であった。グラム陽性菌による感染症に対する臨床効果は47%、グラム陰性菌では65%、全体では56%であった。これらの分離菌のうち72株は69エピソードの敗血症から分離され、41株がグラム陽性菌、31株がグラム陰性菌であった。臨床効果はグラム陽性菌の51%、グラム陰性菌の74%、全体で61%に認められた。臨床分離細菌に占めるグラム陽性菌の比率は1990年までは37%であったが、1991年以降は64%に増加した。同様に敗血症分離菌72株に占めるグラム陽性菌の比率は41%から67%に増加した。臨床分離細菌の動向は、1991年以降MRSAが検出されるようになり、*Staphylococcus epidermidis*が増加したことが特徴で、*Pseudomonas aeruginosa*は減少傾向であった。

**Key words:** hematological diseases, neutropenia, infection, empiric therapy, clinically isolated bacteria

血液疾患においては経過中、特に顆粒球減少時に高率に感染症を併発する<sup>1,2)</sup>。顆粒球減少の程度とその持続期間が細菌感染症の発症と重症度に密接にかかわっており<sup>1,3)</sup>、合併症としての感染症が患者の予後を左右することから、その初期治療は重要である。近年 empiric therapy の考えのもとに、原因菌が判明するまでの間、経験にもとづく初期抗生物質治療 (initial antibacterial therapy) が行われる<sup>4,5)</sup>。

我々は、1983年から1994年までの11年間に血液疾患の経過中に併発した感染症752エピソードに対して初期抗生物質治療を行ってきたので、その臨床効果と臨床分離菌について報告する。

## I. 対象と方法

1983年7月から1994年5月までの間に京都府立医科大学第三内科および関連施設に入院中の血液疾患患者で、経過中に38°C以上の発熱がみられ、臨床的に感染症を併発したと診断された症例を対象とした。

使用した抗生物質とその標準的治療量、投与法をTable 1にまとめた。セファロsporin、セファマイシン、モノバクタムなどの第三世代のセフェム系および広域ペニシリン系抗生物質を主な治療薬とし、一部のレ

ジメンではアミカシン、クリンダマイシン、ミノサイクリン、フォスフォマイシンなどを抗菌スペクトラムの拡大や、抗菌効果の増強の目的で併用した。治療期間は原則として6日間以上としたが、治療開始後4日目までにまったく効果がみられない場合には治療の変更を可とした。治療レジメンごとの詳細はすでに報告した<sup>6-17)</sup>。

総症例数と評価可能例数をTable 2に示す。初期のレジメン (1から3) においては感染予防を目的に抗生物質を開始した症例があり、最近のレジメン (9以降) では顆粒球減少時に granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を併用した症例があるが、これらは脱落および除外とした。評価可能な感染症は600エピソードで、年齢は7歳の小児1例を除き17歳から88歳であった。また、45例は先行抗生物質治療無効例であり、厳密には empiric therapy の定義からははずれる。

基礎疾患としての血液疾患は急性骨髄性および急性リンパ性白血病300例、骨髄異形成症候群37例、慢性白血病16例、ホジキン病を含む悪性リンパ腫169例、マクログロブリン血症を含む多発性骨髄腫31例、再生不良性貧血32例、その他15例であった。

\* 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

Table 1. Regimens of initial antibacterial therapy

Antibacterial regimen*	Standard dose and mode of administration	Year
1 CMX	CMX 2 g×2, div	83.7.-85.1.
2 CMX+CFS	(CMX 2 g+CFS 1 g)×2, div	85.6.-87.1.
3 CPM	CPM 2 g×2, div	86.7.-88.4.
4 CBPZ+AMK	(CBPZ 2 g+AMK 100 mg)×2, div	87.3.-88.2.
5 AZT+CLDM	(AZT 2 g+CLDM 600 mg)×2, div	87.10.-88.12.
6 CZON	CZON 2 g×2, div	88.3.-89.7.
7 CMNX+FOM	(CMNX 2 g+FOM 2 g)×2, div	89.7.-90.7.
8 CAZ	CAZ 2 g×2, div	90.1.-91.1.
9 SBT/CPZ, AMK	(SBT/CPZ 2 g, AMK 200 mg)×2, div, simultaneous or alternative	90.12.-91.11.
10 CDZM+MINO	(CDZM 2 g+MINO 100 mg)×2, div	91.10.-92.6.
11 FOM→CVA/TIPC	(FOM 2 g→CVA/TIPC 3.2 g)×2, div	92.6.-93.6.
12 FOM→SBT/CPZ	(FOM 2 g→SBT/CPZ 2 g)×2, FOM: div→SBT/CPZ: div	93.5.-94.5.

\*Penicillin: CVA/TIPC; clavulanic acid/ticarcillin, Cephems: AZT; aztreonam, CAZ; ceftazidime, CBPZ; cefbuperazone, CDZM; cefodizime, CFS; cefsulodin, CMNX; cefminox, CMX; cefmenoxime, CPM; cefpiramide, CZON; cefuzonam, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, Aminoglycoside: AMK; amikacin, Lincomycin: CLDM; clindamycin, Tetracycline: MINO; minocycline, Other: FOM; fosfomycin

Table 2. Antibacterial regimens and eligibility of patient trials

Antibacterial regimen*	Eligible	Excluded**	Nonevaluable***	Evaluable****
CMX	99	17	22	60 ( 4)
CMX+CFS	71	10	4	57 (10)
CPM	41	10	5	26 ( 6)
CBPZ+AMK	22	3	1	18 ( 6)
AZT+CLDM	56	4	1	51 ( 8)
CZON	65	4	5	56 (10)
CMNX+FOM	56	4	0	52
CAZ	50	4	2	44
SBT/CPZ, AMK	86	15	0	71
CDZM+MINO	67	8	0	59
FOM→CVA/TIPC	61	3	0	58
FOM→SBT/CPZ	78	29	1	48 ( 1)
Total	752	111	41	600 (45)

\*Penicillin: CVA/TIPC; clavulanic acid/ticarcillin, Cephems: AZT; aztreonam, CAZ; ceftazidime, CBPZ; cefbuperazone, CDZM; cefodizime, CFS; cefsulodin, CMNX; cefminox, CMX; cefmenoxime, CPM; cefpiramide, CZON; cefuzonam, SBT/CPZ; sulbactam/cefoperazone, Aminoglycoside: AMK; amikacin, Lincomycin: CLDM; clindamycin, Tetracycline: MINO; minocycline, Other: FOM; fosfomycin

\*\*Anticancer drugs or other antimicrobial agents were started simultaneously;  $\gamma$ -glubulin, G-CSF, methylprednisolone, or interferon was given during antibacterial therapy; unexplained fever of possibly tumor-related origin or secondary to chemotherapy; or other violations of treatment protocol.

\*\*\*Antibiotics were started prophylactically or discontinued within 3 days due to adverse reactions.

\*\*\*\*No. of cases with preceding antibacterial therapy are indicated in parentheses.

これらの血液疾患に併発した感染症を Table 3 に示す。血液培養により血中から細菌が分離された敗血症(菌血症)<sup>18)</sup> 69 エピソード、細菌が分離されたものを含め、臨床的に診断された肺炎 48 エピソード、肺炎以外の下気道感染症 25 エピソード、上気道感染症 5 エピソード、尿路感染症 23 エピソード、蜂巣炎 9 エピソード、その他肛門周囲膿瘍、歯肉炎、リンパ節炎、腹膜炎、胆

道炎などが 13 エピソード、さらに起炎菌が分離されない原因不明の発熱で敗血症が疑われたもの<sup>19)</sup> が 408 エピソードであった。

臨床効果の判定は主に熱型にもとづく高久らの基準に準じた<sup>6,20)</sup>。

著効: 投与後 4 日目までに平熱まで解熱し、さらに 3 日間以上平熱が持続したもの。

有効: 投与後 4 日目までに 37.5°C 以下に解熱し、その状態が 3 日間以上持続したもの。

やや有効: 投与後 6 日目までに解熱傾向がみられたもの。

無効: 投与開始後 6 日目までに解熱傾向がみられなかったもの。

臨床効果は著効と有効を合わせて有効率とし、統計処理は  $\chi^2$  検定を行った。

なお、抗腫剤投与後の白血球減少時における抗真菌剤の内服や吸入、ST 合剤や非吸収性抗生物質の内服等は抗生物質開始と同時にない場合には判定可能とした。1993 年以降腸管吸収性のピリドンカルボン酸系抗生物質が腸管殺菌と感染予防の目的で投与された症例が含まれるが、抗生物質開始の 3 日以上前から使用されている場合は判定可能とした。

## II. 結 果

### 1. 臨床効果

全 600 エピソードに対する臨床効果は 65% にみられた。治療レジメン別の有効率は 55.5% (cefoperazone (CBPZ) と amikacin (AMK) 併用) から 72.9% (fosfomycin (FOM) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 連続投与) で、治療法による差はなかった ( $p > 0.05$ ) (Table 3)。

各感染症に対する臨床効果は、敗血症 59%, 敗血症疑 65%, 肺炎 50%, 下気道感染症 76%, 上気道感染症 80%, 尿路感染症 83%, 蜂巣炎 67%, その他の感染症

Table 3. Clinical effects of initial antibacterial therapies for infections associated with hematological disorders

Antibacterial regimen*	Total no. of episodes	Episodes effective	Percent	Sepsis			Susp. sepsis			Pneumonia			Other lower resp. inf.		
				episode	effective	%	episode	effective	%	episode	effective	%	episode	effective	%
CMX	60	38	63%	5	2	40%	42	29	69%	7	3	43%	1	0	0%
CMX+CFS	57	36	63%	4	1	25%	39	23	59%	6	4	67%	3	3	100%
CPM	26	16	62%	1	0	0%	18	11	61%	2	1	50%	1	1	100%
CBPZ+AMK	18	10	56%	2	2	100%	14	6	43%				1	1	100%
AZT+CLDM	51	37	73%	6	3	50%	37	27	73%	2	1	50%	3	3	100%
CZON	56	32	57%	5	4	80%	27	14	52%	4	2	50%	8	5	63%
CMNX+FOM	52	33	63%	1	1	100%	35	22	63%	6	1	17%	3	3	100%
CAZ	44	30	68%	2	2	100%	32	21	66%	5	3	60%	3	2	67%
SBT/CPZ, AMK	71	47	66%	10	6	60%	51	37	73%	6	2	33%			
CDZM+MINO	59	41	69%	9	7	78%	44	29	66%	3	3	100%			
FOM-CVA/TIPC	58	34	59%	9	2	22%	40	27	68%	6	4	67%	1	0	0%
FOM-SBT/CPZ	48	35	73%	15	11	73%	29	21	72%	1	0	0%	1	1	100%
Total	600	389	65%	69	41	59%	408	267	65%	48	24	50%	25	19	76%

Upper respiratory inf.			Urinary tract inf.			Phlegmon			Others		
episode	effective	%	episode	effective	%	episode	effective	%	episode	effective	%
1	1	100%	2	2	100%	2	1	50%			
			2	2	100%	2	2	100%	1	1	100%
			2	1	50%				2	2	100%
			1	1	100%						
2	2	100%							1	1	100%
			5	4	80%	2	1	50%	5	2	40%
			4	3	75%	2	2	100%	1	1	100%
			2	2	100%						
1	1	100%	1	1	100%	1	0	0%	1	0	0%
1	0	0%	2	2	100%						
			1	0	0%				1	1	100%
			1	1	100%				1	1	100%
5	4	80%	23	19	83%	9	6	67%	13	9	69%

\*Penicillin: CVA/TIPC; clavulanic acid/ticarcillin, Cephems: AZT; aztreonam, CAZ; ceftazidime, CBPZ; cefbuperazone, CDZM; cefodizime, CFS; cefsulodin, CMNX; cefminox, CMX; cefmenoxime, CPM; cefpiramide, CZON; cefuzonam, SBT/CPZ; sulbactam/cefoperazone, Aminoglycoside: AMK; amikacin, Lincomycin: CLDM; clindamycin, Tetracycline: MINO; minocycline, Other: FOM; fosfomicin

69%に認められた。肺炎における有効率がそれ以外の感染症に比べて劣っていた ( $p < 0.05$ )。

## 2. 分離細菌と臨床効果

感染症 147 エピソードにおいて血液、喀痰、咽頭、尿、膿などから 189 株の細菌が分離された (Table 4)。同時に *Candida* が 3 例、*Aspergillus* が 3 例から分離された。さらに、6 エピソードからは細菌は分離されず *Candida*, *Aspergillus*, *Tricosporon*, *Pneumocystis carinii* などが分離された。189 株の分離菌のうち 93 株がグラム陽性菌、96 株がグラム陰性菌であった。高頻度に分離された細菌は *Staphylococcus epidermidis* 22 株を含む *Staphylococcus* species 39 株、*Pseudomonas aeruginosa* 24 株を含む *Pseudomonas* sp. 27 株、*Streptococcus* sp. 27 株、*Enterococcus faecalis* 13 株を含む *Enterococcus* sp. 17 株、*Escherichia coli* 15 株などであった。臨床効果はグラム陽性菌感染症 93 エピソード中 44 エピソード、47%、グラム陰性菌感染症 96 エピソード中 62 エピソード、65%であり、グラム陰性菌

に対する有効率の方が高かった ( $p < 0.05$ )。また、*E. coli* 感染症に対する臨床効果は 80%、*K. pneumoniae* 75%、*E. faecalis* 54%、*P. aeruginosa* および *S. epidermidis* 50%であった。*S. aureus* は分離された 15 株中 9 株が methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) で 6 エピソードに有効であったが、6 株は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) で有効例はなかった。

189 株の分離菌のうち 72 株は 69 エピソードの敗血症から分離され、グラム陽性菌が 41 株、57%を占めていた。*S. epidermidis* が 17 株ともっとも多く、次いで *P. aeruginosa* が 9 株、*S. aureus* が 5 株、*E. faecalis* および *K. pneumoniae* がそれぞれ 4 株であった。臨床効果はグラム陽性菌による敗血症 41 エピソード中 21 エピソード、51%、グラム陰性菌による敗血症 31 エピソード中 23 エピソード、74%に認められ、グラム陰性菌に対する有効率の方が高かった ( $p < 0.05$ )。*K. pneumoniae* は 75%、*P. aeruginosa* は 67%に有効であったが、

Table 4. Bacteria isolated from infections associated with hematological disorders and clinical effects

Bacteria isolated*	All episodes				Sepsis***			
	No. of isolates	Effect (%)	-1990	1991-	No. of isolates	Effect (%)	-1990	1991-
<i>Corynebacterium freundii</i>	2	0	2		1	0	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	54	7	6	4	25	2	2
<i>E. faecium</i>	2	100		2	1	100		1
<i>Enterococcus</i> sp.	2	0	2		1	0	1	
<i>Lactobacillus</i>	1	0	1					
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0		1	1	0		1
<i>Peptococcus</i>	1	0	1					
<i>Propionibacterium acnes</i>	3	33	1	2	3	33	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	67	5	4	4	75	1	3
<i>S. aureus</i> , MRSA	6	0		6	1	0		1
<i>S. epidermidis</i>	22	50	7	15	17	53	3	14
Other CNS	2	100	1	1	2	100	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	100		2				
$\alpha$ -hemolytic S.	20	55	11	9	3	67	1	2
Other hemolytic S.	4	50		4	2	100		2
Nonhemolytic S.	1	0	1					
Other gram-positive bacillus	2	0		2	1	0		1
Gram-positive, total	93	47%	39	54	41	51%	11	30
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	4	50	4					
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	4	100	2	2	3	100	1	2
<i>Alkaligenes</i>	1	100	1		1	100	1	
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	75	3	1	2	50	1	1
<i>B. melaninogenicus</i>	1	100		1	1	100		1
<i>Campylobacter</i>	1	100	1					
<i>Citrobacter freundii</i>	2	50		2	2	50		2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	67	2	1				
<i>E. cloacae</i>	5	40	4	1	3	67	2	1
<i>Escherichia coli</i>	15	80	9	6	3	67	2	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	67	2	1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	75	6	2	4	75	2	2
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	100		1				
<i>Morganella morganii</i>	1	0	1					
<i>Neisseria</i>	7	71	6	1				
<i>Prevotella loescheii</i>	1	0		1				
<i>Proteus vulgaris</i>	1	100	1		1	100	1	
<i>Proteus</i> sp.	1	100	1					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	50	17	7	9	67	5	4
<i>P. cepacia</i>	1	0		1				
<i>P. putida</i>	1	0	1					
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	100		1				
<i>Serratia marcescens</i>	2	50	1	1	1	100		1
<i>Serratia</i> sp.	1	100	1					
<i>Veillonella</i>	1	100	1		1	100	1	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1	100	1					
Other gram-negative bacillus	1	0	1					
Gram-negative, total	96	65%	66	30	61	74%	16	15
Total	189**	56%	105	84	72**	61%	27	45

\*CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

\*\*189 bacteria were isolated from 147 episodes, among these 72 bacteria were from 69 episodes of sepsis.

\*\*\*These cases are also included in the total cases.

*S. epidermidis* は 53%, *E. faecalis* は 25% の有効率であった。*S. aureus* 敗血症のうち MSSA 分離例では 75% に効果が得られたが, MRSA が分離された 1 例は無効であった。

### 3. 分離細菌の動向

我々が行った治療レジメンは, 時期が重複しているも

のもあるが, 当初はグラム陰性菌の比率が高く ceftazidime (CAZ) から SBT/CPZ, AMK 併用に移行する時期からグラム陽性菌の分離頻度が高くなった。CAZ までの時期における分離菌 (1991 年 1 月まで) と SBT/CPZ, AMK 併用以降の分離菌 (1990 年 12 月以降) を便宜上 1990 年以前と 1991 年以降として, グラム

陽性と陰性に分けると (Table 4), グラム陽性菌の比率は37%から64%に増加し, グラム陰性菌の比率は63%から36%に減少した ( $p < 0.01$ )。これはMRSAが1991年以降6株分離されたこと, *S. epidermidis*が7株から15株に増加し, *P. aeruginosa*が17株から7株に減少したことを反映していると考えられる。

敗血症においても同様の傾向でグラム陽性菌の比率は41%から67%に増加し, グラム陰性菌の比率は59%から33%に減少した ( $p < 0.05$ )。グラム陽性菌の増加は *S. epidermidis* が3株から14株と著しく増加し, また *S. epidermidis* 以外の *Staphylococcus* sp. や *Streptococcus* sp. も増加している。ただし, MRSAが血液中から分離された症例は1例のみであった。

#### 4. 顆粒球数と治療効果

抗生物質投与前後における末梢血顆粒球数が測定されていた572例について治療前後の顆粒球数をそれぞれ100/ $\mu$ l以下, 101/ $\mu$ lから500/ $\mu$ l, 501/ $\mu$ l以上に分け, さらに治療後の顆粒球数が治療前と比較して減少, 不変, 増加の3群にまとめて有効率を比較した (Table 5)。顆粒球数が減少した群の有効率は62% (61/98), 不変の群は61% (201/330), 増加した群は75% (108/144) で, 治療中に顆粒球数が増加した群の有効率が高かった ( $p < 0.05$ )。特に抗生物質治療前後ともに顆粒球数が100/ $\mu$ l以下の群の有効率は47%と最も低く, 他の群に比べて有意に劣っていた ( $p < 0.01$ )。

### III. 考 察

血液疾患に併発した感染症600エピソードに対する初期治療の有効率は65%であった。治療に用いた抗生物質は第三世代のセフェム剤あるいは広域ペニシリンを単剤, あるいはアミカシン, クリンダマイシン, ミノサイクリン, ホスフォマイシンなどと併用したが, 治療レジメンや組み合わせによる有効率の差はなかった。血液疾患においては抗癌剤治療により著しい顆粒球減少の時期を経ることが多く, このような時期には60%以上の症例に感染を疑わせる発熱が生じる<sup>1,2)</sup>。特に顆粒球数が500/ $\mu$ l以下で, 38°C以上の発熱をきたす例では約20%が敗血症 (菌血症) と考えられる<sup>1,21)</sup>。起炎菌として *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* あるいは嫌気性菌を想定して第3世代のセフェム剤あるいは広域ペニシリンとアミノ

グリコシドの併用, 第3世代のセフェム剤と広域ペニシリンの併用, セフェム剤やカルバペネム剤の単剤による empiric therapy が推奨される<sup>4,5)</sup>。単剤による初期治療は安全性は高いが, MRSA, *S. epidermidis*, 一部のグラム陰性菌, 嫌気性菌などに対する抗菌力に問題があるとされる<sup>4,5)</sup>。我々の経験からは単剤の有効率が劣っていたとはいえないが, 最近の分離細菌の動向から今後はやや問題があろう。

FOMはセフェム剤に先行投与することによりセフェム剤の効果を増強することが報告されている<sup>22,23)</sup>。我々も clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC) あるいは SBT/CPZ との連続投与を行ったが, 有効率は59%および73%であった<sup>16,17)</sup>。FOMと cefminox (CMNX) の同時投与の有効率が63%であったことから<sup>12)</sup>, FOM先行投与による臨床効果の増強は *in vitro* で期待されるほどには得られなかった。一方, AMKとSBT/CPZ併用の有効率が66%であり<sup>14)</sup>, FOMを先行した場合のSBT/CPZの有効率が73%であったことから<sup>17)</sup>, FOM先行SBT/CPZ併用療法は有効性と安全性を考慮した時に推奨できる初期治療と考えられる。

1994年, 日本化学療法学会は *P. aeruginosa* および *S. aureus* による肺炎と敗血症におけるブレイクポイントを設定した<sup>24)</sup>。敗血症におけるセファロスポリン系, ペニシリン系抗生物質の breakpoint MIC はほとんどが1~2  $\mu$ g/mlであり, 同様に肺炎では0.5~4  $\mu$ g/mlである。我々の行った12のレジメンに用いられている抗生物質の投与量と投与方法から考えれば80%以上の症例に効果が期待される。今回の敗血症72エピソード中 *P. aeruginosa* が検出された9エピソードの有効率は67%, *S. aureus* (MSSA) 4エピソードでは75%であった。肺炎では *P. aeruginosa* 7エピソードに対し57%の有効率であった。さらに, 600エピソードの全感染症から分離された *P. aeruginosa* 感染症24エピソードに対しては50%, *S. aureus* のうちMSSA 9エピソードでは67%の有効率であった。このように血液疾患に併発する感染症においては break-point MIC から期待されるほどの臨床効果が得られなかった。今回の血液疾患に併発した感染症例のうち治療前後ともに顆粒球数が100/ $\mu$ l以下の群における有効率が有意に低かったことは顆粒球減少が持続する症例での感染症の治療が容易でないことを示している<sup>1,25)</sup>。

血液疾患に併発した感染症において起炎菌を確定できるのは20%から40%であり, 血液中から細菌が分離される菌血症 (敗血症) は10%から20%程度とされる<sup>1,21)</sup>。今回の600回の感染症機会のうちなんらかの細菌がいずれかの材料から分離されたエピソードは147回, 24.5%で, 菌血症は69回 (11.5%) であった。分離された総細菌数は189株で, グラム陽性菌93株, グラム陰性菌96株とほぼ同数であった。分離細菌を1990

Table 5. Clinical effect in relation to granulocyte count before and after antibacterial therapy

Subsequent count	Initial granulocyte count (cells/ $\mu$ l)			Total
	-100	101-500	501-	
Decline	N. A.	22/32, 69%	39/66, 59%	61/98, 62%
No change	28/60, 47%	23/36, 64%	150/234, 64%	201/330, 61%
Rise	71/94, 76%	37/50, 74%	N. A.	108/144, 75%
Total	99/154, 64%	82/118, 69%	189/300, 63%	370/572, 65%

N. A, not applicable

年以前 (6.5年) と 1991年以降 (4.5年) に分けると 105株と 84株であるが、そのうちグラム陽性菌の比率は、前期 39株 (37%)、後期 54株 (64%) と、1991年以降グラム陽性菌が有意に増加していた。分離細菌の内容を比較すると、MRSA が 1991年以降 6株分離されたこと、*S. epidermidis* が 7株から 15株に増加し、*P. aeruginosa* が 17株から 7株に減少したことを反映していると考えられる。同様に敗血症分離菌は総数 72株で、グラム陽性菌 41株、グラム陰性菌 31株であった。前期においては 27株中が 11株、41% がグラム陽性であったが、後期は 45株中グラム陽性菌は 30株、67% であった。特に血管内カテーテルの留置が誘因になっていると考えられる *S. epidermidis* が 3株から 14株と著しく増加している。第 3 世代セフェム剤は *E. faecalis* には抗菌力が弱く *S. epidermidis* も低感受性の株がしばしばみられる<sup>26)</sup>。実際に今回分離された *E. faecalis* では 54%、*S. epidermidis* では 50% の臨床効果であった。このようなことから、顆粒球減少時の感染症に対しては MRSA 感染症も考慮にいれ最初から vancomycin を追加するレジメンも提唱されている<sup>27)</sup>。

今回 408 エピソードからは細菌が分離されず、臨床的にも感染巣を特定できない不明熱であり、敗血症の疑いと診断されている。一般に血液疾患における発熱のうち 10~20% は真菌、*Mycoplasma*, *Pneumocystis carinii* などが原因であると考えられる<sup>3,28)</sup>。今回の 600 エピソード中 11 例から真菌が分離され、1 例からは *Pneumocystis carinii* が分離された。したがって、7 日間程度の初期治療に反応しない場合には抗真菌剤を開始する必要がある<sup>4,5,28)</sup>。

近年における造血器腫瘍の抗癌化学療法は著しい顆粒球減少の時期を経るものが多く、重篤な感染症を併発する危険性が大きい。また、第 3 世代セフェム剤の大量使用や、血管内カテーテルの長期間留置などによりグラム陽性菌による感染症が増加している。このような起炎菌の動向を考慮して initial antibacterial therapy を行うことはもちろんであるが、近年の薬動学の理論や薬物の相互作用などを組み入れた適切な antimicrobial regimen を確立することにより、患者の救命とともに造血器疾患の治療成績の向上を図ることが必要となろう。

#### 謝 辞

長期間にわたり共同研究に参加していただいた京都第一赤十字病院藤井 浩先生、中川 仁先生、愛生会山科病院大川原康夫先生をはじめ、京都府立医科大学第三内科関連諸施設の先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 61: 153~165, 1982
- 2) 浦部晶夫: 血液疾患における原因不明の発熱について. *Chemotherapy* 40: 331~335, 1992
- 3) Whimbey E, Kiehn T E, Brannon A, Blevins A, Armstrong D: Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 82: 723~730, 1987
- 4) Hughes W T, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Inf Dis* 161: 381~396, 1990
- 5) Pizzo P A: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328: 1323~1332, 1993
- 6) 津田昌一郎, 他 (8 施設): 血器悪性腫瘍に併発した感染症に対する Cefmenoxime の有効性及び安全性の検討. *Jpn J Antibiotics* 39: 2651~2660, 1986
- 7) 津田昌一郎, 他 (7 施設): 造血器悪性腫瘍に併発した感染症に対する Cefmenoxime, Cefsulodin 併用療法. *Jpn J Antibiotics* 41: 577~587, 1988
- 8) 中川 均, 他 (3 施設): 各種血液疾患における Cefpiramide の有効性と安全性の検討. *Jpn J Antibiotics* 42: 1720~1726, 1989
- 9) 田中新司, 津田昌一郎, 中川 均, 西垣 光, 奥田 司, 谷脇雅史, 三澤信一, 瀧野辰郎, 阿部達生: 造血器疾患に合併した感染症に対する cefbuperazone, Amikacin 併用療法. *Jpn J Antibiotics* 42: 2548~2554, 1989
- 10) 津田昌一郎, 他 (4 施設): 血液疾患に併発した重症感染症に対する Aztreonam・Clindamycin 併用療法. *Jpn J Antibiotics* 42: 1926~1937, 1989
- 11) 津田昌一郎, 他 (7 施設): 血液疾患に併発した感染症に対する Cefuzonam の効果と安全性に関する検討. *Jpn J Antibiotics* 43: 1381~1391, 1990
- 12) 芹生 卓, 他 (6 施設): 造血器疾患に合併した感染症に対する Cefminox・Fosfomycin 併用療法. *Jpn J Antibiotics* 44: 1197~1205, 1991
- 13) 葛山由布子, 他 (4 施設): 造血器疾患に合併した感染症に対する Ceftazidime の臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 45: 523~529, 1992
- 14) 高島輝行, 他 (6 施設): 血液疾患に併発した感染症における Sulbactam/Cefoperazone・Amikacin 併用療法. *Jpn J Antibiotics* 46: 251~258, 1993
- 15) 平川浩一, 他 (3 施設): 造血器悪性疾患に合併した細菌感染症に対する Cefodizime, Minocycline 併用療法の臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 46: 686~696, 1993
- 16) 平川浩一, 他 (4 施設): 造血器悪性疾患に合併した細菌感染症に対する Fosfomycin, Clavulanic acid/Ticarcillin 併用療法の臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 47: 521~529, 1994
- 17) 三澤信一, 他 (7 施設): 血液疾患に併発した重症感染症に対する Fosfomycin, Sulbactam/Cefoperazone 連続併用療法. *Jpn J Antibiotics* 48: 514~521, 1995
- 18) Bone R C: The pathogenesis of sepsis. *Ann Int Med* 115: 457~469, 1991
- 19) Report of a Consensus Panel: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patients. *J Inf Dis* 161: 397~401, 1990
- 20) 高久史磨, 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

- 21) The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short of long course of Amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteria in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 317: 1692~1698, 1987
- 22) 長谷川裕美: MRSA 感染症に対する fosfomycin と flomoxef の併用投与方法の検討—*In vitro* 実験における投与順序および投与量について—。 *Chemotherapy* 39: 771~781, 1991
- 23) 林 泉, 桜井雅紀, 唐渡敦也, 一木昌郎, 関根今生, 中山耕之介: FOM と多剤の時間差攻撃療法。 *化学療法の領域* 9: 2319~2327, 1993
- 24) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—。 *Chemotherapy* 42: 905~914, 1994
- 25) The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Inf Dis* 137: 14~29, 1978
- 26) 藤田直久, 高橋伯夫, 吉村 学, 小森敏明, 高林和之, 西野圭子, 久世拓巳: 京都府立医科大学付属病院における黄色および白色ブドウ球菌の薬剤感受性について。 *医学と薬学* 25: 1531~1536, 1991
- 27) Shenep J L, et al: Vancomycin, Ticarcillin, an Amikacin compared with Ticarcillin-Clavulanate and Amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *J Engl J Med* 319: 1053~1058, 1988
- 28) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72: 101~111, 1982

## Initial antibacterial therapy for infections associated with hematological disorders

—A clinical experience of 600 episodes in 11 Years—

Shinichi Misawa, Shouichirou Tsuda, Shigeo Horiike, Shouhei Yokota,  
Masafumi Taniwaki, Kouichi Hirakawa, Yutaka Ueda, Hiroto Kaneko,  
Makoto Nakao and Kei Kashima

Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine,  
Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

Between July 1983 and May 1994, 752 episodes of infections that developed in patients with hematological disorders were treated with 12 regimens of initial antibacterial therapy. The regimens consisted of third-generation cepheems or a broad-spectrum penicillin administered as a monotherapy or in combination with amikacin, clindamycin, minocycline, or fosfomycin. Among 600 evaluable episodes, 389 had defervesced (overall efficacy rate, 65%). The efficacy rate for each infection was 59% for sepsis (41/69), 65% for suspected sepsis (267/408), 50% for pneumonia (24/48), 76% for lower respiratory infection (19/25), 80% for upper respiratory infection (4/5), 83% for urinary tract infections (19/23), 67% for phlegmon (6/9), and 69% for the other infections (9/13). One hundred and eighty-nine strains of bacteria were isolated from 147 episodes; among these, 93 were gram-positive and 96 were gram-negative. Clinically, 47% of gram-positive infections and 65% of gram-negative ones responded to the initial therapy (overall efficacy rate, 56%). Among 189 isolates, 72 were from 69 episodes of sepsis; 41 were gram-positive and 31 were gram-negative. Clinical effect was observed in 51% of gram-positive bacterial sepsis and 74% of gram-negative (overall efficacy rate, 61%). The proportion of gram-positive bacteria was 37% (39/105) before 1990 and 64% (54/84) after 1991; the difference was significant ( $p < 0.01$ ). This was reflected by an increase in *Staphylococcus epidermidis* and a decrease in *Pseudomonas aeruginosa*; in addition, MRSA was isolated after 1991. The trend of isolates from sepsis was similar to that of all infections.