

## 【原著・臨床】

# 造血器疾患に合併した感染症に対する cefpirome の臨床効果

東海造血器疾患感染症研究会

丸山 文夫<sup>1)</sup>・谷本 光音<sup>2)</sup>・堀田 知光<sup>2)</sup>・森島 泰雄<sup>3)</sup>・仁田 正和<sup>4)</sup>・小栗 隆<sup>5)</sup>  
田中 正夫<sup>6)</sup>・竹山 英夫<sup>7)</sup>・清水 一之<sup>8)</sup>・村瀬 卓平<sup>9)</sup>・横幕 省三<sup>10)</sup>・市川 篤<sup>11)</sup>  
大野 竜三<sup>12)</sup>・平野 正美<sup>1)</sup>・白川 茂<sup>13)</sup>・齋藤 英彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>藤田保健衛生大学内科\*, <sup>2)</sup>名古屋大学第一内科, <sup>3)</sup>名鉄病院血液内科,

<sup>4)</sup>名古屋市立大学第二内科, <sup>5)</sup>愛知医科大学第二内科, <sup>6)</sup>国立名古屋病院内科,

<sup>7)</sup>名古屋液済会病院内科, <sup>8)</sup>名古屋市立東市民病院第二内科, <sup>9)</sup>トヨタ記念病院血液内科,

<sup>10)</sup>愛知三の丸病院内科, <sup>11)</sup>岐阜県立多治見病院血液内科, <sup>12)</sup>浜松医科大学第三内科,

<sup>13)</sup>三重大学, \*現: 東海大学第四内科, \*\*現: 愛知県がんセンター血液化学療法部, \*\*現: 友隣会共立病院

(平成9年1月27日受付・平成9年4月24日受理)

造血器疾患患者に合併した感染症に対するセフェム剤, cefpirome (CPR) の有効性および安全性について検討した。

- 1) 集積症例は 100 例で、このうち有効性評価対象症例は 77 例であった。
- 2) 有効率は 77 例中、45 例 (58.4 %) で、著効は 33 例で有効以上の 73 % 占めた。
- 3) 感染症別有効率は、敗血症 1 例/4 例 (25.0 %), 敗血症疑い 37/62 (59.7 %), 計 38/66 (57.6 %) であった。
- 4) 有効率は CPR 投与前および投与後の好中球数に依存し、好中球数の多い症例に高い有効率が得られた。
- 5) CPR 投与前の好中球数が 500/ $\mu$ l 未満、投与後 500/ $\mu$ l 以上に増加した群での有効率では、G-CSF 併用では 8/10 (80.0 %), 非併用では 1/4 (25.0 %) であり、G-CSF 併用例において良好な結果が得られ、G-CSF は感染症の治療にも有用であると考えられた。
- 6) 副作用は 100 例中、嘔気 1 例 (1.0 %) が認められた。臨床検査値異常は 11 例、15 件認められ、主なものは GOT, GPT, Al-P 上昇であったが、重篤な症例は認められず、CPR 投与終了後消失または回復した。

**Key words:** 造血器疾患, 感染症, セフピロム,  $\beta$ -ラクタム剤, G-CFS

近年、急性白血病や悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍に対する化学療法は、強力な多剤併用療法の導入により、治療成績が著明に向上し、治癒指向性の治療が可能となってきた<sup>1,2)</sup>。

これに伴い疾患自体による免疫抑制に加え、強力な多剤併用療法による宿主の感染防御能の著明な減弱のため、感染症を併発すると重篤になりやすく、治療を困難にしている<sup>3-5)</sup>。

このような造血器悪性腫瘍に合併する感染症の起炎菌は、*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属, *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Pseudomonas aeruginosa* など多岐にわたり、第 3 世代セフェム剤の使用に伴いグラム陽性菌の分離頻度が高まっている<sup>6-8)</sup>。しかしこれらの症例では起炎菌

が同定される前に速やかに抗生剤を投与する必要がある (empiric therapy), また起炎菌を同定できないことも多いため、広域抗菌スペクトルを有し、かつ、抗菌力の強い抗生剤による治療が不可欠である。Empiric therapy としては  $\beta$ -ラクタム剤やアミノグリコシド剤の 2 剤または 3 剤併用が選択されることが多いが<sup>9)</sup>、毒性についての問題もある<sup>10)</sup>。

東海造血器疾患感染症研究会では、今までにセフェム剤、ペニシリン剤と、モノバクタム剤、アミノグリコシド剤などとの併用を主体とした臨床効果を検討してきた<sup>11-15)</sup>。第 4 世代セフェム剤の cefpirome (CPR, ケイテン<sup>®</sup>) は<sup>16-18)</sup>、緑膿菌などグラム陰性菌に抗菌力を有し、第 3 世代セフェム剤の弱点であるグラム陽性球菌にも強いことから<sup>19,20)</sup>、CPR 単剤での造血器疾患に合併した感染症に対する臨床効果を検

討し、合わせて CPR と顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の併用効果を検討したので報告する。

### I. 対象および方法

対象症例は 1994 年 7 月から 1996 年 3 月までの 1 年 9 か月の期間、Table 1 に示した 11 施設における造血器疾患に併発した感染症患者である。CPR の投与方法は、重症度に応じて 1 日量 1~4 g を 2 回または 3 回に分けて 30 分または 1 時間の点滴静注により投与した。投与期間は 3 日間以上とし、症状の推移により適宜必要な日数とした。

なお、他の抗菌剤の併用は禁止したが、カリニ肺炎に対する ST 合剤予防投与と抗真菌剤の予防投与および感染症発症後の抗真菌剤の併用、好中球減少時の G-CSF の使用は制限しなかった。

### II. 臨床効果および安全性の評価基準

臨床効果の判定は Table 2 の判定基準に従った。臨床検査材料からの菌の分離、同定および CPR の最小発

育阻止濃度 (MIC) の測定は、検査成績の統一性を図るために同一施設で集中的に実施した。MIC の測定方法は、日本化学療法学会標準法の微量液体培地希釈法に従った<sup>21)</sup>。

細菌学的効果の判定は消失、減少、菌交代、不変および判定不能の 5 段階とした。

安全性については副作用の発現日、症状、程度、経過などを観察し、臨床検査値は血液、肝機能、腎機能、血清電解質、尿所見などの異常変動を観察した。これら副作用および臨床検査値異常と本剤との因果関係の評価は、明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、および関係なし、の 4 段階とした。

### III. 結果

#### 1. 対象症例の内訳

CPR を投与した臨床試験における症例の取り扱い、Fig. 1 に示した。集積症例数は 100 例であり、安全性評価は全例を対象症例とした。有効性については除外脱落例 17 例と、臨床効果判定基準 (Table 2) で判定不能の 6 例を除いた 77 例を有効性評価対象症例とした。

#### 2. 有効性評価対象症例の背景

対象症例の内訳は (Table 3)、男性 45 例 (58.4%)、女性 32 例 (41.6%) で、年齢は 17 歳から 86 歳までに分布し、男女共に 40, 50, 60 歳代がもっとも多く、男女間の年齢分布に有意差が認められなかった。

基礎疾患では (Table 4)、非ホジキンリンパ腫

Fujita Health University, School of Medicine
Department of Internal Medicine
Hamamatsu University School of Medicine
The Third Department of Internal Medicine
Medical School, Nagoya City University
The Second Department Internal Medicine
Aichi Medical University
The Second Department Internal Medicine
Nagoya National Hospital
Department of Internal Medicine
Nagoya Ekidsaikai Hospital
Department of Internal Medicine
Nagoya City East Municipal Hospital
The Second Department Internal Medicine
Toyota Memorial Hospital
Department of Hematology
Aichi Sannomaru Hospital
Department of Internal Medicine
Gifu Prefectural Tajimi Hospital
Department of Hematology
Meitetsu Hospital
Department of Hematology

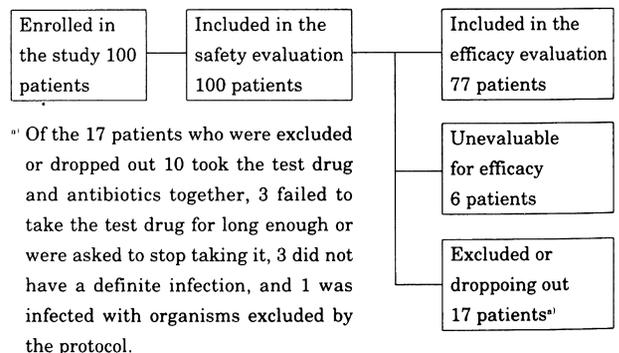


Fig. 1. Handling of the patients.

Table 2. Criteria used to evaluate the clinical efficacy of antibiotics

Excellent	Within 3 days, Manifestations of infection markedly improve and temperature returns to normal. With in 3 days. The improved state lasts at least 5 days or until the of antibiotics is discontinued.
Good	1) Within 1 week, Manifestations of infection markedly improve and temperature returns to normal with in 1 week. The improved state lasts at least 5 days or until antibiotics is discontinued. 2) Within 3 days, Manifestations of infection markedly improve and temperature returns to normal with in 3 dyas. The improved state lasts more than 48 hours, but the patient relapses or becomes febrile again.
Fair	Manifestations of infection improve but the improvement fails to satisfy the criteria for "Excellent" or "Good".
Poor	Manifestations of infection fail to respond, or they worsen.
Unevaluable	Antimicrobial activity is difficult to assess because of the concurrent effect of treatment for an underlying disease, or cannot be assessed because of discontinuation of antibiotics or for some other reason.

(NHL) がもっとも多く 20 例 (25.9 %), 次いで急性リンパ性白血病 (ALL) 16 例 (20.8 %), 急性骨髄性白血病 (AML) 15 例 (19.5 %), 骨髄異形成症候群 (MDS) 11 例 (14.3 %) などであった。

感染症の内訳は (Table 5), 敗血症 4 例 (5.2 %) と敗血症疑い 62 例 (80.5 %) で, 合計 66 例 (85.7 %) と大部分を占めた。

CPR の 1 日投与量では (Table 6), 4 g が 50 例 (64.9 %) でもっとも多く, 次いで 2 g が 23 例 (29.9

%) であった。1 日量 4 g, 2 回投与例が大半を占めた。

感染症の初回治療として CPR の投与した症例は 61 例 (79.2 %), 他剤無効例で CPR に変更した症例は 16 例 (20.8 %) であった。

### 3. 臨床効果

基礎疾患別の臨床効果を Table 7 に示した。全症例の有効率は 45/77 (58.4 %) で, そのうち, 著効例は 33 例で有効以上の 73 % であった。

有効率は AML では 6 例/16 例 (37.5 %), ALL では 9/16 (56.3 %), 急性白血病全体では 15/32 (46.9 %) であった。また NHL では 14/20 (70.0 %), ホジキン病 (HD) では 4/4 (100 %), 悪性リンパ腫全体では 18/24 (75.0 %) であり, 急性白血病に比べて有効率の高い傾向が認められた。そのほかの疾患では症例数が少なく, 有効率を比較することができなかった。

感染症別の臨床効果を Table 8 に示した。有効率で

Table 3. Distribution according to age and sex

Age (years)	Sex		Total (%)
	male	female	
~19		2	2 ( 2.6)
20~29	2	2	4 ( 5.2)
30~39	3	3	6 ( 7.8)
40~49	8	10	18 (23.4)
50~59	13	7	20 (26.0)
60~69	11	6	17 (22.1)
70~79	6	1	7 ( 9.1)
80~	2	1	3 ( 3.9)
Total	45	32	77 ( 100)

Non significant (Mann-Whitney test)

Table 4. Distribution according to underlying disease

Underlying disease	No of cases (%)
Acute myeloblastic leukemia	16 (20.8)
Acute lymphoblastic leukemia	16 (20.8)
Chronic myeloblastic leukemia	2 ( 2.6)
Non-Hodgkin's lymphoma	20 (25.9)
Hodgkin's lymphoma	4 ( 5.2)
Multiple myeloma	5 ( 6.5)
Myelodysplastic syndrome	11 (14.3)
Other <sup>a)</sup>	3 ( 3.9)
Total	77 ( 100)

<sup>a)</sup> CML in megakaryocytic blast crisis, ATL, and ovarian cancer after bone marrow transplantation, in one patient each.

Table 5. Type of infectious disease

Disease	No. of cases
Sepsis	4 ( 5.2)
Suspected sepsis	62 (80.5)
Pneumonia	5 ( 6.5)
Bronchitis	4 ( 5.2)
Other <sup>a)</sup>	2 ( 2.6)
Total	77 ( 100)

<sup>a)</sup> Mandibular osteomyelitis and liver abscess

Table 6. Stratification by daily doses and the times per day

Daily dose (g)	Times/day		Total (%)
	2	3	
1.5	3	1	4 ( 5.2)
2	22	1	23 (29.9)
4	50		50 (64.9)
Total	75	2	77 (100 )

Table 7. Clinical efficacy of cefpirome according the unerlying disease

Underlying disease	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) <sup>b)</sup>
	excellent	good	fair	poor	
Acute myeloblastic leukemia	5	1	2	8	6/16 (37.5)
Acute lymphoblastic leukemia	7	2	2	5	9/16 (56.3)
Chronic myeloblastic leukemia	1			1	1/ 2
Non-Hodgkin's lymphoma	10	4		6	14/20 (70.0)
Hodgin's lymphoma	3	1			4/ 4
Multiple myeloma	3			2	3/ 5
Myelodysplastic syndrome	4	2	2	3	6/11 (54.5)
Other <sup>a)</sup>		2		1	2/ 3
Total	33	12	6	26	45/77 (58.4)
(%)	(42.8)	(15.6)	(7.8)	(33.8)	

<sup>a)</sup> Mandibular osteomyelitis and liver abscess

<sup>b)</sup> Efficacy rate (%) =  $\frac{\text{No. of excellent + good cases}}{\text{total No. of cases}} \times 100$

は敗血症 1/4 (25.0%), 敗血症疑い 37/62 (59.7%), 肺炎 3/5 (60.0%), 気管支炎 2/4 (50.0%), その他 2/2 (100%) であり, 感染症別での有効率は有意差を認めなかった。

#### 4. 好中球数推移と臨床効果

CPR 投与前の好中球数をそれぞれ 100/ $\mu$ l 未満, 100~499/ $\mu$ l および 500/ $\mu$ l 以上の 3 群に分類し, さらに投与後の好中球数も同様に 3 群に分類して, 投与前, 後の好中球数の変動と CPR の臨床効果におよぼす影響を検討した (Table 9)。

投与前の好中球数が 100/ $\mu$ l 未満, 100~499/ $\mu$ l および 500/ $\mu$ l 以上における有効率は, それぞれ 6/19 (31.6%), 8/14 (57.1%), 31/44 (70.5%) であり, 好中球数が多いほど有意に高い有効率を示した。一方, 投与後の好中球数と有効率では, 100/ $\mu$ l 未満, 100~499/ $\mu$ l および 500/ $\mu$ l 以上で, それぞれ 2/15 (13.3%), 6/13 (46.2%), 37/49 (75.5%) であり, 投与前と同様に好中球数が多いほど, 高い有効率を示した。

投与前の, 後の好中球数がともに 500/ $\mu$ l 未満の症例では有効率は 5/19 (26.3%) であったが, 投与後に 500/ $\mu$ l 以上に回復した症例では 9/14 (64.3%) と高い

有効率を示した。投与前, 後の好中球数が共に 500/ $\mu$ l 以上の場合は 28/35 (80.0%) と, 優れた臨床効果が得られた。

#### 5. G-CSF 併用と臨床効果

G-CSF 併用方法については主治医の判断で投与されたが, CPR投与開始 2 日前より G-CSF を 1 回以上投与された 39 症例を, G-CSF 併用例としてレトロスペクティブに解析し Table 10 に示した。

CPR 投与前 500/ $\mu$ l 未満で, 投与後 500/ $\mu$ l 以上に増加した群における G-CSF の併用効果をみると, 有効率は非併用が 1/4 (25%), 併用が 8/10 (80%) で, 症例数が少なく有意差がないものの, G-CSF を併用すると良好な成績を示した。

一方, 投与前, 後が共に 500/ $\mu$ l 以上の群の有効率は, 非併用が 16/19 (84.2%), 併用が 12/16 (75.0%) と有意差がなかった。

#### 6. 細菌学的効果

CPR 投与前に細菌検査を実施した症例では 65 例で, 菌検出例は 6 例 (9.2%) であった。このうち, 投与後, 細菌検査実施した症例は 3 例で, 細菌学的効果はすべて菌消失であった (Table 11)。

Table 8. Clinical efficacy according to infectious diseases

Disease treated	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) <sup>b)</sup>
	excellent	good	fair	poor	
Sepsis	1			3	1/4
Suspected sepsis	26	11	5	20	37/62 (59.7)
Pneumonia	3			2	3/5
Bronchitis	2		1	1	2/4
Other <sup>a)</sup>	1	1			2/2
Total (%)	33 (42.8)	12 (15.6)	6 (7.8)	26 (33.8)	45/77 (58.4)

<sup>a)</sup> Mandibular osteomyelitis and liver abscess

<sup>b)</sup> Efficacy rate (%) =  $\frac{\text{No. of excellent + good cases}}{\text{total No. of cases}} \times 100$

Table 9. Relationship between clinical effect and difference in neutrophil count before and after administration of cefpirome

Neutrophil count before administration	Neutrophil count after administration (/μl)			Total (%)
	<100	100~499	≥500	
<100	1/9 (11.1%) <sup>a)</sup>	0/2 (0)	5/8 (62.5)	6/19 (31.6)
100~499	1/2 (50.0)	3/6 (50.0)	4/6 (66.7)	8/14 (57.1)
	5/19 (26.3)		9/14 (64.3)	14/33 (42.4)
≥500	0/4 (0)	3/5 (60.0)	28/35 (80.0)	31/44 (70.5)
	3/9 (33.3)			
Total (%)	2/15 (13.3)	6/13 (46.2)	37/49 (75.5)	45/77 (58.4)
	8/28 (28.6)			

<sup>a)</sup> Efficacy rate (%) =  $\frac{\text{No. of excellent + good cases}}{\text{total No. of cases}} \times 100$

Table 10. Clinical efficacy of cefpirome with or without G-CSF

Neutrophil count ( $\mu\text{l}$ )		G-CSF	
before	after	(-)	(+)
< 500	< 500	3/ 8 (37.5%) <sup>a)</sup>	2/11 (18.2)
	$\geq$ 500	1/ 4 (25.0)	8/10 (80.0)
$\geq$ 500	< 500	3/ 7 (42.9)	0/ 2 ( 0)
	$\geq$ 500	16/19 (84.2)	12/16 (75.0)
Total (%)		23/38 (60.5)	22/39 (56.4)

$$^a) \text{ Efficacy rate (\%)} = \frac{\text{No. of excellent + good cases}}{\text{total No. of cases}} \times 100$$

Table 11. Microbiological efficacy

Diseases	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Microbiological efficacy	Clinical efficacy
Sepsis	MRSE <sup>a)</sup>	50	elimination	good
Sepsis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$\leq$ 0.025	elimination	poor
Sepsis	<i>Proteus vulgaris</i>	$\leq$ 0.025	elimination	poor
Sepsis	<i>Streptococcus mitis</i>	0.39	unevaluable	poor
Sepsis	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	25	unevaluable	poor
Pneumonia	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ND <sup>c)</sup>	unevaluable	fair
	<i>Acromobacter anitratus</i>	ND		
	NF-GNR <sup>b)</sup>	ND		

<sup>a)</sup> MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

<sup>b)</sup> NF-GNR: non-fermenting gram-negative rod

<sup>c)</sup> ND: not done

#### 7. 副作用, 臨床検査値異常

CPR 投与における副作用では, 100 例中, 嘔気 1 例 (1.0 %) が認められた。臨床検査値異常では 11 例, 15 件が認められ, 好酸球増多 1.0 % (1/96), 総ビリルビン上昇 1.0 % (1/98), GOT 上昇 3.1 % (3/98), GPT 上昇 4.1 % (4/98), Al-P 上昇 5.1 % (5/98), LDH 上昇 1.0 % (1/99) であった。これらの副作用および臨床検査値異常では重篤な症例は認められず, CPR 投与終了後消失または回復した。

#### IV. 考 察

急性白血病や悪性リンパ腫をはじめとする造血器腫瘍の治療は, 強力な化学療法により根治可能な疾患になってきている。しかし, 疾患自身による骨髄抑制に加え, 化学療法による骨髄抑制のため, 好中球減少がより高度となり, 粘膜障害や静脈カテーテル留置などにより感染症合併の頻度が高く, 短時間で重症化しやすい。このような状況下では, 感染症治療成否が患者の予後を左右するため, 多くの臨床研究がなされている。好中球減少患者では局所感染症を呈することが少なく, 敗血症や起炎菌が検出されない敗血症疑いの症例が多く empiric therapy が必要となる。Empiric therapy としての抗菌剤の選択条件は, 1) 抗菌スペクトルが広く, *Staphylococcus* 属と *P. aeruginosa* 両者に有効であること, 2) 抗菌力および殺菌力が強いこととされ, 一般には  $\beta$ -ラクタム剤とアミノグリコシド剤

が併用されることが多く, その投与量も一般患者の 2~3 倍量が使用される。このため副作用も少なくなく, empiric therapy に単独で使用可能な薬剤が望まれている。我々は  $\beta$ -ラクタム剤, アミノグリコシド剤, モノバクタム剤等の併用療法の検討を行ってきたが, CPR は単独で empiric therapy の条件を満たしており, 単独投与での臨床効果を検討した。

CPR 投与後の好中球数が 500/ $\mu\text{l}$  以上の臨床効果は有効率が 37/49 (75.5 %) であり, 併用療法と同様に優れており, 単独投与の可能性を示した。しかし 500/ $\mu\text{l}$  未満では 8/28 (28.6 %) と低率であり, 好中球数 500/ $\mu\text{l}$  未満における細菌感染症治療がきわめて困難であることを示すものであるが, 濱崎ら<sup>22)</sup> と浦部ら<sup>23)</sup> は, CPR と他の抗菌剤併用投与例により 500/ $\mu\text{l}$  未満の症例においても 500/ $\mu\text{l}$  以上と同程度の良好な結果を示しており, CPR を含む併用療法がさらに効果が高いとも考えられる。

G-CSF の感染予防効果は確認され, 治療への応用も試みられているが, 感染症に対する G-CSF 併用効果については有効<sup>21,23)</sup>, 無効<sup>24)</sup> のさまざまな報告があり明らかになっていない。今回, CPR 投与前および投与後の好中球変動に注目して解析したが, 投与前の好中球数が 500/ $\mu\text{l}$  未満で投与後 500/ $\mu\text{l}$  以上に増加した症例では有効率が高い傾向が認められた。このことから 500/ $\mu\text{l}$  未満の患者では G-CSF による早期の好中球数回復によ

り感染症治療が促進されるものと考えられた。

### 文 献

- 1) 平野正美, 岡本昌隆, 野村俊之, 他: 非ホジキンリンパ腫の化学療法。日本医事新報 3675: 3~8, 1994
- 2) 井野晶夫, 平野正美, 小島博嗣, 他: 受診全症例を対象とした成人急性骨髄性白血病の治療成績の検討—1994年7月までの10年間について—。臨床血液 37: 817~824, 1996
- 3) Bodey G P: Infection in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2: 89~128, 1975
- 4) Levine A S, Schimpff S C, Graw R G, et al.: Hematologic malignancies and other marrow failure status: Process in the management of complicating infections. *Sem Hematol* 11: 141~202, 1974
- 5) 正岡 徹: 制がん剤投与中の感染症。臨床と細菌 6: 172~176, 1979
- 6) 許 泰一: 血液疾患治療上における感染症の合併とその対策。臨床成人病 26: 880~885, 1996
- 7) 外山圭助: 白血病と悪性リンパ腫に伴う感染症の対策。医学のあゆみ 175: 1049~1053, 1995
- 8) 堀内 篤, 他: 造血器疾患に伴う細菌感染症の実態—10年間の推移。感染症学雑誌 64: 299~309, 1990
- 9) 長谷川廣文: 造血器疾患に合併した重症感染症における各種抗生物質の治療効果と好中球数の影響。近大医誌 9: 503~515, 1984
- 10) Flaherty J P, Waitlley D, Edlin B: Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 87 (suppl 5A): 278 S~282 S, 1989
- 11) 内海 眞, 加藤浩一, 斎藤英彦, 他: 難治性血液疾患合併感染症に対する Cefminox の単独および併用療法の検討。化学療法の領域 7: 136~143, 1991
- 12) 水野晴光, 山雄久美, 斎藤英彦, 他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefbuperazone の臨床的検討。Jap J Antibiot XL III: 2078~2086, 1990
- 13) 小原寛治, 山本見士, 茂木仁志, 他: 造血器疾患に合併した感染症に対する aztreonam の治療効果—特に aminoglycosides 以外の抗菌剤との併用療法について—。Chemotherapy 37: 1062~1070, 1989
- 14) 山田博豊, 竹山英夫, 斎藤英彦, 他: 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。Chemotherapy 42: 512~520, 1994
- 15) 清井 仁, 大野竜三, 内海 眞, 他: 難治性造血器疾患合併感染症に対する Clavulanic acid-Ticarcillin, Cefminox 併用療法の効果。化学療法の領域 9: 115~121, 1993
- 16) 横田 健: 第四世代の注射用セフェム剤とは?。DMW (日本語翻訳版) 17: 974~976, 1995
- 17) 井上松久: 第四世代注射用セフェム薬の臨床的意義—細菌学的立場から—。DMW (日本語翻訳版) 17: 1395~1397, 1995
- 18) 和田光一, 荒川正昭: セフェム系抗生物質の世代分類。臨床と微生物 22: 495~498, 1995
- 19) 根橋敏行, 岡崎 勝, 益田耕平, 他: セフェム系抗生剤 Cefpirome の臨床薬理。化学療法の領域 10: 482~488, 1994
- 20) 五島瑛智子, 笠井一弘, 宮崎修一, 他: 新 Cephem 系抗生剤 Cefpirome の細菌学的評価。Chemotherapy 39 (Suppl.1): S29~S39, 1991
- 21) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 22) 濱崎浩之, 長谷川廣文, 堀内 篤, 他: 造血器疾患に併発した感染症に対する硫酸セフピロム (CPR) の臨床効果。Jpn J Antibiot 50: 12~21, 1997
- 23) 浦部晶夫, 武藤良知, 溝口秀昭, 他: 血液疾患に伴う感染症に対する cefpirome sulfate (CPR) の臨床評価。化学療法の領域 12: 135~145, 1996
- 24) 足立尚登, 右田昌宏, 松田一郎: 小児悪性腫瘍患者に合併した感染症に対する硫酸イセパマイシンと他の広範囲  $\beta$ -ラクタム剤併用療法に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の及ぼす臨床効果。化学療法の領域 12: 509~514, 1996
- 25) 矢口 誠, 外山圭助, 池田康夫, 他: 血液疾患合併好中球減少性感染症に対する AMK, IPM/CS, G-CSF 併用効果 G-CSF 非投与との比較。臨床血液 35: 1079, 1994

## Clinical evaluation of cefpirome for severe infections in patients with hematological disease

Tokai Infection Study on Hematological Disorders

Humio Maruyama<sup>1)</sup>, Mitsune Tanimoto<sup>2)</sup>, Tomomitsu Hotta<sup>2) #1</sup>, Yasuo Morishima<sup>3) #2</sup>,  
Masakazu Nitta<sup>4)</sup>, Takashi Oguri<sup>5)</sup>, Masao Tanaka<sup>6)</sup>, Hideo Takeyama<sup>7)</sup>,  
Kazuyuki Shimizu<sup>8)</sup>, Takuhide Murase<sup>9)</sup>, Shozo Yokomaku<sup>10)</sup>, Atsushi Ichikawa<sup>11)</sup>,  
Rhuzo Ohno<sup>12)</sup>, Masami Hirano<sup>1)</sup>, Shigeru Shirakawa<sup>13) #3</sup>  
and Hidehiko Saito<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyonaka-city, Aichi, Japan

<sup>2)</sup>The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Hematology, Meitetsu Hospital

<sup>4)</sup>The Second Department Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University Medical School

<sup>5)</sup>The Second Department Internal Medicine, Aichi Medical University

<sup>6)</sup>Department of Internal Medicine, Nagoya National Hospital

<sup>7)</sup>Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

<sup>8)</sup>The Second Department Internal Medicine, Nagoya City East Municipal Hospital

<sup>9)</sup>Department of Hematology, Toyota Memorial Hospital

<sup>10)</sup>Department of Internal Medicine, Aichi Sannomaru Hospital

<sup>11)</sup>Department of Hematology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

<sup>12)</sup>The Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>13)</sup>Faculty of Medicine, Mie University

<sup>#1</sup> The fourth Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University

<sup>#2</sup> Department of Hematology-Chemotherapy, Aichi Cancer Center

<sup>#3</sup> Kyoritsu Hospital

A prospective study was carried out to evaluate the efficacy and safety of cefpirome (CPR) in treating infections associated with hematological diseases.

1) CPR was administered alone to one hundred patients in the study, and 77 of them were evaluated for efficacy.

2) CPR was effective or markedly effective in 45 of the 77 patients (efficacy rates 58.4 %). In septicemia and suspected septicemia, the efficacy rates were 25% (1/4) and 59.7% (37/62), respectively.

3) The efficacy rate depended on the neutrophil count before and after antimicrobial treatment. As the counts increased, the efficacy rates rose.

4) In patients with a neutrophil count under 500/ $\mu$ l before CPR administration and over 500/ $\mu$ l after CPR, the efficacy rates for treatment with CPR alone and in combination with G-CSF were 25% (1/4) and 80.0% (8/10), respectively. The efficacy rates were higher in patients receiving CPR plus G-CSF, suggesting that G-CSF is likely to be of value in the treatment of infections.

5) Adverse effects of CPR in the 100 patients consisted of nausea in one patient (1.0%) and abnormal laboratory values (mainly elevation of GOT, GPT and AL-P) in 11 patients. None of the adverse effects were serious and all resolved after completion of treatment with CPR.