

【原著・臨床】

造血管悪性腫瘍の顆粒球減少時期における発熱症例に対する cefpirome と amikacin の併用効果

坂本 光男¹⁾・相澤久美子¹⁾・中澤 靖¹⁾・進藤奈邦子¹⁾・前澤 浩美¹⁾
吉川 晃司¹⁾・吉田 正樹¹⁾・柴 孝也¹⁾・細谷 龍男¹⁾・斎藤 篤²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座第二*

²⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

(平成 10 年 2 月 2 日受付・平成 10 年 2 月 23 日受理)

造血管悪性腫瘍の顆粒球減少時における原因菌，感染巣とも不明であるが，感染症が強く疑われるような発熱を fever with granulocytopenia: FGP と定義し，cefpirome (CPR) と amikacin (AMK) の併用効果について検討し，以下の成績を得た。

- 1) 対象症例は 45 例，のべ入院 74 回，のべ入院日数 5,426 日であり，全入院期間の 14.3 % に 38℃ 以上の発熱を認めた。
- 2) 造血管悪性腫瘍では発熱期間の 76.6 % が感染症に起因すると考えられ，そのうちの 40.6 % の期間は FGP に該当していた。
- 3) FGP エピソードの 85.5 % は抗菌薬あるいは抗真菌薬の投与で解熱し，細菌もしくは真菌感染症によると考えられた。
- 4) FGP に対し CPR と AMK の併用は 72.7 % と高い有効率を示した。

以上より CPR と AMK の併用は造血管悪性腫瘍の顆粒球減少時の発熱に対し有用であると考えられた。

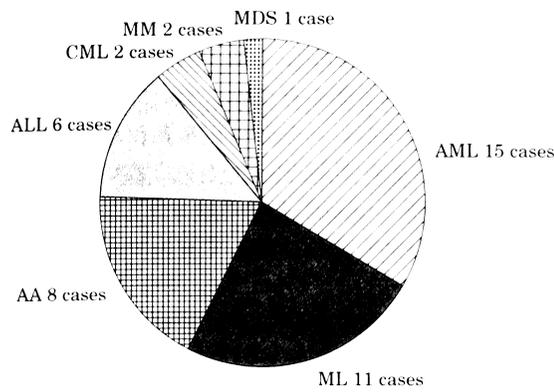
Key words: hematological malignancies, fever with granulocytopenia, cefpirome, amikacin

造血管悪性腫瘍では抗癌化学療法や放射線療法などの影響により，顆粒球減少をきたしやすい。末梢顆粒球数と感染症の発症には密接な関係があり，末梢顆粒球数が 1,000/ μ l 未満では感染症を合併しやすくなり，500/ μ l では重篤化しやすく，100/ μ l 未満では致死的な感染症を合併しやすいことが知られている¹⁾。しかしこのような場合の感染症は，発熱が認められるにもかかわらず各種細菌検査で原因菌が検出される頻度は低く，身体所見や画像所見上感染巣が明らかでないことが多い。筆者らのデータでも造血管悪性腫瘍では顆粒球減少時期を中心に高率に感染症を合併していたが，原因菌や感染巣が明らかとなる頻度は低いことが示されている²⁾。このため造血管悪性腫瘍では，抗癌化学療法後を中心に顆粒球減少時期に発熱をみた場合，感染症と考え早期に強力な抗菌化学療法を開始する必要がある。そこで今回，造血管悪性腫瘍に認められた 38℃ 以上の発熱の原因について検討し，そのなかで顆粒球減少時に特徴的な感染症が強く疑われるが，原因が明らかでないような発熱を fever with granulocytopenia (以下 FGP) と定義した。さらにこの FGP に対して cefpirome (CPR) と amikacin (AMK) の併用療法を行い，臨床効果について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1995 年 4 月から 1997 年 3 月までの 2 年間に東京慈恵会医科大学内科学講座第二 (以下 当科) に入院した造血管悪性腫瘍 45 例である。のべ入院回数は 74 回，のべ入院日数は 5,426 日である。男性 29 例，女性 16 例，年齢は 21 歳から 84 歳 (平均 50.2 歳) であった。基礎疾患の内訳を Fig. 1 に示す。なお，再生不良性貧血は厳密には悪性疾患ではないが，長期にわたり顆粒球減少が持続すること，急性白血病や骨髄異形成症候群に移行する症例のあることより，今回の検討に加えた。これらの症例について，入院中に認められた 38℃ 以上の発熱の原因を retrospective に検討した。そのうち以下に示すようなすべての条件に合致するものを FGP と定義し，感染症と考えた。すなわち，1) 末梢白血球が 1,000/ μ l 未満もしくは顆粒球 500/ μ l 未満であること。2) 悪寒を伴う 38℃ 以上の発熱を認めること。3) 複数回採取した血液培養がすべて陰性であること。4) 身体所見および画像所見で感染巣となる部位を認めないこと。5) 腫瘍熱や薬剤熱など感染症以外の発熱の要因が否定できること。とした。これは従来，“敗血症



AML: acute myelocytic leukemia, ML: malignant lymphoma, AA: aplastic anemia, ALL: acute lymphocytic leukemia, CML: chronic myelocytic leukemia, MM: multiple myeloma, MDS: myelodysplastic syndrome

Fig. 1. Underlining diseases (Total 45 cases).

疑い”³⁾と診断されてきた病態と同一と考えられる。

2. 投与方法

CPR は 1 回 1 g を 1 日 4 回, 6 時間ごとに, AMK は 1 回 200 mg を 1 日 2 回, 12 時間ごとに, それぞれ 1 時間かけて点滴静注した。より効果的な併用作用を得るために AMK の投与は CPR に先行して行った。なお, 腸内殺菌のための ciprofloxacin 600 mg/日あるいは polymyxin B 300 万単位/日, および真菌感染予防のための amphotericin B 1,200 mg/日あるいは fluconazole 200 mg/日の内服は可とした。また顆粒球減少時の G-CSF 5 μ g/kg の併用も可とした。

3. 効果判定

臨床効果の判定は有効, 無効の 2 段階とした。すなわち投与開始から 3 日以内に 37℃ 未満まで解熱し, その効果が 1 日以上持続し, かつ解熱した時点で末梢正常顆粒球の回復のみられない場合 (末梢顆粒球 500/ μ l 未満) を有効と判定した。投与開始から 3 日以上経過しても 37℃ 以上の発熱が持続するか, たとえ解熱しても末梢正常顆粒球が 500/ μ l 以上に回復していた場合には, 解熱の効果は顆粒球の影響と考え, 抗菌薬の効果としては無効と判定した。

II. 結 果

対象症例の入院期間中, 38℃ 以上の発熱はのべ 150 エピソード, のべ 775 日に認められた。これは全入院期間の 14.3% に相当した。のべ 775 日の発熱を原因別に示したものが Fig. 2 である。のべ発熱期間 775 日のうち 594 日 (76.6%) が感染症に起因していた。このうち FGP の定義に該当していたものは 241 日であり, 感染症に起因する発熱の 40.6% を占めていた。FGP は 55 エピソードからなり, このうち 43 エピソード (78.2%) は抗菌薬の投与のみで解熱した。抗菌薬と抗真菌薬の併用で解熱したものが 4 エピソード (7.3%) あり, 両者を合わせると 85.5% に達した。いずれの投与でも解熱しなかった 8 エピソードのうち 7 エピソードは正常

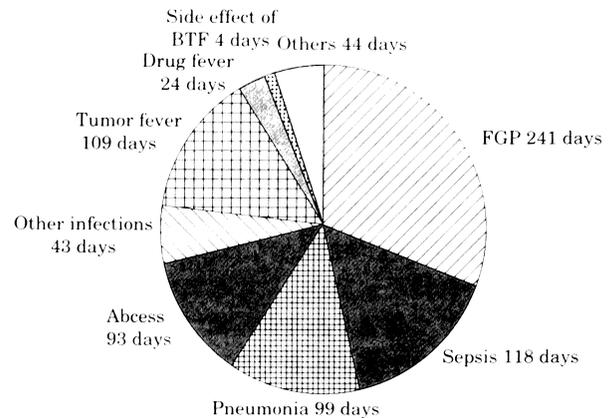


Fig. 2. Causes of fever (Total 775 days).
FGP: fever with granulocytopenia, BTF: blood transfusion

顆粒球の回復とともに解熱した。残りの 1 エピソードは, 治療抵抗例であり, 正常顆粒球の回復がみられず, まったく解熱しないまま死亡した。剖検では肺アスペルギルス症が証明された。

CPR と AMK の併用は FGP 55 エピソード中 22 エピソードで行われていた。このうち 16 エピソードで有効と判定され, 正常顆粒球回復の影響を除いても 72.7% と高い有効率を示した。

III. 考 察

造血器悪性腫瘍に対する抗化学療法は年々強力なものとなり, 治療成績も向上している。その一方で強力な抗化学療法は高度の顆粒球減少や粘膜障害などをもたらすため, 重篤な感染症を合併しやすくなる。一般に顆粒球減少時における感染症は発熱のみが唯一の症状で, 感染巣や原因菌が不明であることが多いことが知られている。従来このような発熱に対しては適切な診断名がなく, “敗血症疑い”あるいは“不明熱”とされてきた。このような発熱の多くは抗菌薬あるいは抗真菌薬の投与もしくは正常顆粒球の回復で解熱することより, 感染症に起因すると考えられている。そこで我々は, 顆粒球減少時に認められる悪寒を伴う 38℃ 以上の発熱のうち, 感染巣が不明で血液培養も陰性でかつ感染症以外の発熱の要因が否定できる場合を FGP と定義し, 顆粒球減少時におけるひとつの感染症の病態と考えた。このように定義すると造血器悪性腫瘍における 38℃ 以上の発熱期間の 76.6% は感染症に起因すると考えられた。FGP による発熱期間 (241 日) は感染症による発熱期間の 40.6% を占めていた。FGP ではほとんどの場合抗菌薬, 抗真菌薬の投与あるいは正常顆粒球の回復で解熱をみたが, 1 例のみまったく解熱せず, 死亡した症例がみられた。剖検では肺アスペルギルス症が証明された。この症例は骨髄異形成症候群で治療抵抗性であり, 正常顆粒球の回復がみられなかった。顆粒球減少時の初期の発熱は FGP と考えられるが, 顆粒球減少が長期にわたったため肺アスペルギ

ルス症を併発したものと考えられる。このように顆粒球減少が長期におよぶ症例では時期によって感染症の病態が変化することがあり、診断が困難な場合もある。今回は FGP に含めたが、このような症例を FGP すべきかどうか検討の余地があると思われた。

FGP を含め造血器悪性腫瘍に合併した感染症では、ただちに強力な抗菌化学療法すなわち empiric therapy を開始しなければならない。敗血症の場合では、緑膿菌が原因菌として重要であり、早期に適切な治療が行われなかった場合予後が不良であることより、緑膿菌を含むグラム陰性菌を想定して抗菌薬を選択する必要がある⁶⁾。実際には抗緑膿菌作用を有する広域ペニシリンや第三世代セフェム薬もしくはカルバペネム薬の単独あるいはアミノグリコシド薬との併用使用が推奨されている⁶⁻⁸⁾。これらの併用は *in vitro* においても緑膿菌に対して相乗ないし相加効果の得られることが示されている⁹⁾。そこで今回は第三世代セフェム系薬のなかからグラム陽性菌から陰性菌さらには嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する CPR とアミノグリコシド系薬のなかから抗緑膿菌作用が強くかつ副作用の少ない AMK を選択し、FGP に対する併用療法の検討を行った。また有効性の判定に際しても正常顆粒球の回復の影響を考慮し、たとえ解熱しても正常顆粒球が回復している場合はすべて無効と判定し、純粹に抗菌薬の有効性のみを評価した。その結果 CPR と AMK の併用では 22 エピソード中 16 エピソード 72.7% と従来の報告に比較して高い有効率を示した。その要因として対象とした感染症を FGP に限定したことが考えられる。従来の報告では、発熱の原因が必ずしも感染症とは限らなかったり、感染症であっても FGP、敗血症、肺炎、膿瘍といった病態の異なる疾患をまとめて論じているため全体として有効率が低下しているのではないかと考えられる。また臨床効果の判定に際しては、高久らの基準¹⁰⁾ が用いられる場合が多いが、効果の判定が発熱のみを指標としており、肺炎や膿瘍など感染巣を形成するような感染症では解熱までに時間を要することが考えられ、これも有効率を低下させている要因ではないかと考えられる。

顆粒球減少時の感染症は正常顆粒球の回復に影響を受け、抗菌薬投与後の顆粒球数が増加すれば有効率も高くなる傾向がみられる¹¹⁾。FGP ではたとえ抗菌薬、

抗真菌薬が無効であっても正常顆粒球が回復すれば解熱するという事実もある²⁾。したがって顆粒球減少時の感染症に対する抗菌薬の有効性についてはこの点を考慮しなければならない。今回は正常顆粒球回復の影響を除外したが、それでも 72.7% という高い有効率を示しており、CPR と AMK の併用は造血器悪性腫瘍の顆粒球減少時における発熱に対して有用であると考えられた。

本論文の要旨は第 45 回日本化学療法学会総会 (1997 年東京) において発表した。

文 献

- 1) Sakamoto M, Saruta K, Nakazawa Y, et al.: Sepsis Associated with Hematological Malignancies: Prophylaxis of *Pseudomonas aeruginosa* Sepsis. *J J Inf D* 70: 116~122, 1996
- 2) 坂本光男: 造血器悪性腫瘍に合併した感染症に対する至適抗菌薬療法に関する検討。感染症誌 71: 72~82, 1997
- 3) 外山圭助: 血液疾患合併感染症。臨床医 18: 326~328, 1992
- 4) 正岡 徹: 白血病・悪性腫瘍患者における感染症。Med Practice 9: 1709~1713, 1992
- 5) 外山圭助: 抗菌薬の選択と使用の実際・白血球減少時の感染症。Med Practice 8: 587~591, 1991
- 6) 三澤信一, 津田昌一郎, 谷脇雅史, 他: 血液疾患における顆粒球減少時の重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium による初期治療。日化療会誌 43: 1062~1067, 1995
- 7) 外山圭助, 矢口 誠, 岡本真一郎, 他: 血液疾患に合併した好中球減少を伴った感染症における amikacin と imipenem/cilastatin sodium および G-CSF 併用療法の臨床効果。日化療会誌 44: 753~760, 1996
- 8) 丸山文夫, 谷本光音, 堀田知光, 他: 造血器疾患に合併した感染症に対する cefpirome の臨床効果。日化療会誌 45: 493~499, 1997
- 9) Cabezudo I, Pfaller M, Bale M, et al.: In Vitro Comparison of Cefpirome and Other Beta-Lactam Antibiotics Alone and in Combination with Tobramycin Against Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12: 337~341, 1989
- 10) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 他: 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
- 11) 三澤信一, 津田昌一郎, 堀池重夫, 他: 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 年間における 600 例の治療成績—。日化療会誌 43: 697~703, 1995

Effect of combination cefpirome and amikacin therapy in patients with hematological malignancies showing fever with granulocytopenia (FGP)

Mitsuo Sakamoto¹⁾, Kumiko Aizawa¹⁾, Yasushi Nakazawa¹⁾, Nahoko Shindo¹⁾,
Hiromi Maezawa¹⁾, Kohji Yoshikawa¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾, Kohya Shiba¹⁾,
Tatsuo Hosoya¹⁾ and Atsushi Saitoh²⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Nishisinbashi Minatoku Tokyo Japan

²⁾ Department of General Internal Medicine, Kashiwa Hospital, The Jikei University School of Medicine

Fever with granulocytopenia (FGP), which occurs in patients with hematological malignancies, is a condition which strongly appears infections, but for which no causal microorganisms or infectious foci can be identified. Patients with FGP were concomitantly given cefpirome (CPR) with amikacin (AMK), with the following results:

(1) 45 subjects resulted in 74 accumulated hospital admissions, 5,426 accumulated days of hospitalization, and fevers exceeding 38°C during 14.3% of their accumulated hospital days.

(2) In 76.6% of patients, fevers presumably caused by infection, and 40.6% of these infectious fevers corresponded to FGP.

(3) 85.5% of the FGP showed fever reduction after administration of either antibacterial or antifungal agents, indicating that the fevers were resulting from either bacterial or fungal infections.

(4) Concomitant administration of CPR and AMK demonstrated a high level of efficacy, in 72.7% of patients with FGP.

On the basis of these results, combination therapy with CPR and AMK is considered to be effective in patients with FGP.