

# 重症血液疾患に合併した感染症に対する抗生剤療法: CEZを中心として

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00014537">https://doi.org/10.24517/00014537</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 重症血液疾患に合併した感染症に対する抗生剤療法

### —CEZ を 中 心 と し て—

藤田 信一 舟田 久 服部 絢一\*

#### は じ め に

急性白血病や再生不良性貧血などの重症血液疾患の直接死因に占める感染症の割合は、50~70%に達し、グラム陰性桿菌による敗血症や肺炎がそのほとんどを占めている。これら疾患では、感染に対する抵抗力が極端に低下しているため、一旦感染がおこれば敗血症に移行しやすく、死に結びつく危険が大きい。

抗生剤療法が現在いかに進歩したとはいえ、これら疾患に合併する感染症に関するかぎり、効果的な抗生剤療法を暗中模索している状態といっても過言ではない。

今回は、セファロスポリン-C (CEP-C) 系抗生剤のなかで、Klebsiella, E. coli などのグラム陰性桿菌に対する抗菌活性と有効血中濃度の持続時間の長さで最も優れているとされる Cefazolin (CEZ) を対象として、過去5年の間に当科に入院した重症血液疾患に合併した感染症に対し本剤を使用し、その有効性を検討したので、その結果を報告する。

#### I. 対 象 と 方 法

対象は1972年4月より5年間に当科に入院した急性骨髄性白血病22例、慢性骨髄性白血病の急性転化3例、赤白血病2例、多発性骨髄腫3例、再生不良性貧血1例である。感染症の内訳は表1に示すように、敗血症14例、肺炎3例、化膿性中耳炎1例、不明熱症例15例であった。ここでいう敗血症とは、時期を異にして、2回以上行なった血液培養で同一菌を分離し、これに一致する臨床症状がみられた場合をさしている。肺炎とは発熱、咳嗽、呼吸困難とともに胸部聴診にてう音を聴取し、胸部写真で浸潤陰影を認める場合をさしている。なお、38℃以上の発熱が3日以上持続し、種々の検索にもかかわらず感染巣不明の場合には不明熱として扱った。

CEZ の投与方法については、原則として1日投与量6-12gを3-4回に分けて、5%ブドウ糖液500mlに溶解し、約2-3時間で点滴静注した。これ以下の1.5-4gの場合には3-4回に分けて筋注が行なわれた。

金沢大学医学部第三内科 \*教授

CEZ による治療効果は、敗血症例では発熱、局所の疼痛の他に、悪心、嘔吐、食思不振、全身倦怠などの臨床症状の消失ないし改善を参考にした。肺炎例では咳嗽、咯痰、呼吸困難などの他に、う音、胸部写真上の浸潤陰影の消失ないし改善を参考にした。不明熱例では発熱の推移を参考にした。これらの臨床症状を基に、CEZ による治療効果を次に述べる基準で、著効、有効、やや有効、無効の4つに分けて判定した。

著効：治療開始3日以内に、主要症状が消失または著しく改善されたもの。

有効：治療開始7日以内に、主要症状が消失または著しく改善されたもの。

やや有効：治療開始7日を過ぎて、主要症状がやや改善されたもの。

無効：治療開始7日を過ぎて、主要症状が全く改善されないもの。

判定不能：早期に死亡ないし他の抗生剤に変更されたため判定困難なもの。

なお、副作用に関する臨床検査として、肝機能検査(GOT, GPT, AI-P)、腎機能検査(血清クレアチニン, BUN)、血液像、尿検査等をCEZ投与前、中、後にわたり定期的の実施した。

#### II. 使 用 成 績

各症例の治療概要および効果を表1に示した。

敗血症14例中1例に著効、4例に有効、1例にやや有効、7例が無効、1例が判定不能であった。

敗血症14例を原因菌の側からながめると、Aeromonas hydrophila 敗血症3例のうち2例が有効、1例が無効、E. coli 敗血症の3例は1例が著効、2例が無効、Klebsiella 敗血症の2例では1例が有効、1例が無効、肺炎球菌敗血症の2例は1例が有効、1例がやや有効であった。Salmonella enteritidis 敗血症の1例はCEZ投与後5日目にAB-PCに変更されているため判定不能であった。その他、Klebsiella と Citrobacter, Salmonella typhimurium, Fusobacterium nucleatum の各症例はいずれも無効であった。これら敗血症原因菌の

表 1 C E Z 治 験 例

症例 No	氏 名	年令	性	診 断 名	基礎疾患	起 炎 菌	CEZ投与 1日量(g) ×日数	併 用・ 抗 生 剤	効 果	副 作 用
1	K. O.	23	♀	敗血症	A M L	E. coli	6 × 3	K M	無効	—
2	T. N.	17	♀	"	"	"	6 × 1 12 × 2	"	"	—
3	S. F.	50	♀	"	赤白血病	"	9 × 12 3 × 10	G M	著効	—
4	M. Y.	63	♂	"	A M L	A. hydrophila	12 × 20 4 × 15	"	有効	—
5	S. S.	30	♂	"	"	"	9 × 16	A M K	無効	—
6	H. N.	51	♂	"	"	"	6 × 13	—	有効	クームス* テスト(+)
7	S. M.	23	♂	"	CMLの 急性転化	Klebsiella	12 × 5 8 × 7	G M	無効	—
8	K. K.	49	♂	"	A M L	"	9 × 10	K M	有効	—
9	M. M.	30	♂	"	"	Klebsiella Citrobacter	12 × 3 8 × 11	"	無効	—
10	T. S.	21	♂	"	"	Salmonella typhimurium	9 × 13	T O B	"	—
11	S. E.	23	♂	"	CMLの 急性転化	Salmonella enteritidis	9 × 5	C P	判定不能	血 栓 性 静 脈 炎
12	Y. H.	51	♂	"	"	Fusobacterium nucleatum	3 × 9	K M	無効	—
13	H. T.	55	♀	"	再生不良 性貧血	Str. pneumoniae	8 × 5 4 × 8	"	やや有効	—
14	T. Y.	52	♂	"	M M	"	6 × 13	G M	有効	—
15	K. A.	38	♀	肺 炎	A M L	不 明	4 × 9	—	"	皮 疹
16	T. Y.	52	♂	"	M M	"	3 × 6	K M	著効	—
17	S. S.	62	♂	"	"	"	3 × 18	—	有効	—
18	H. K.	62	♂	化膿性中耳炎	A M L	E. coli	1.5 × 14 3 × 47	—	やや有効	—
19	S. T.	48	♀	不明熱 (40℃)	"	不 明	6 × 12	K M C L D M	有効	—
20	S. N.	21	♂	" (39℃)	"	"	2 × 4	K M	"	—
21	T. S.	52	♀	" (38.5℃)	"	"	6 × 6 2 × 2	"	著効	—
22	Y. S.	38	♀	" (40℃)	"	"	9 × 8	G M C L D M	無効	—
23	H. M.	28	♂	" (38.5℃)	"	"	9 × 3	G M	著効	—
24	R. F.	46	♂	" (39℃)	"	"	4 × 8	K M	有効	—
25	Y. S.	39	♀	" (40℃)	"	"	12 × 3 8 × 11	G M	"	—
26	M. H.	30	♂	" (39.5℃)	"	"	8 × 7 4 × 3	"	"	—
27	H. T.	55	♀	" (39.5℃)	"	"	6 × 9	K M L C M	無効	—
28	T. S.	20	♂	" (39.5℃)	"	"	2 × 5	K M	"	—
29	H. M.	28	♂	" (40.5℃)	"	"	9 × 10	G M	著効	—
30	K. H.	40	♀	" (39.5℃)	"	"	6 × 14	K M	やや有効	—
31	K. M.	21	♂	" (40℃)	赤白血病	"	6 × 5	G M	著効	—
32	T. Y.	52	♂	" (39℃)	M M	"	3 × 5	K M	"	—
33	N. H.	11	♂	" (39.5℃)	"	"	3 × 3 4 × 5	G M	やや有効	—

\*アミノ配糖体系抗生剤は通常G M160~320mg/日, K M1~2 g/日の併用である。

\*\* 本文参照

略号: A M L, 急性骨髄性白血病; C M L, 慢性骨髄性白血病; M M, 多発性骨髄腫



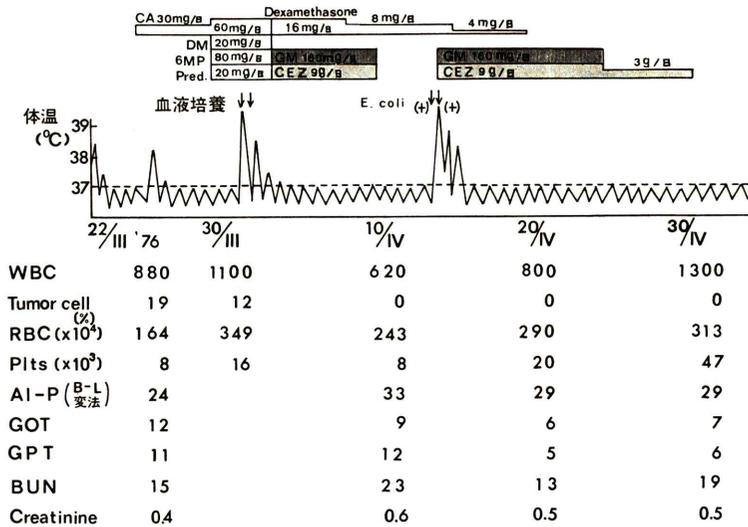


図 2 症例 S.F. 入院後経過

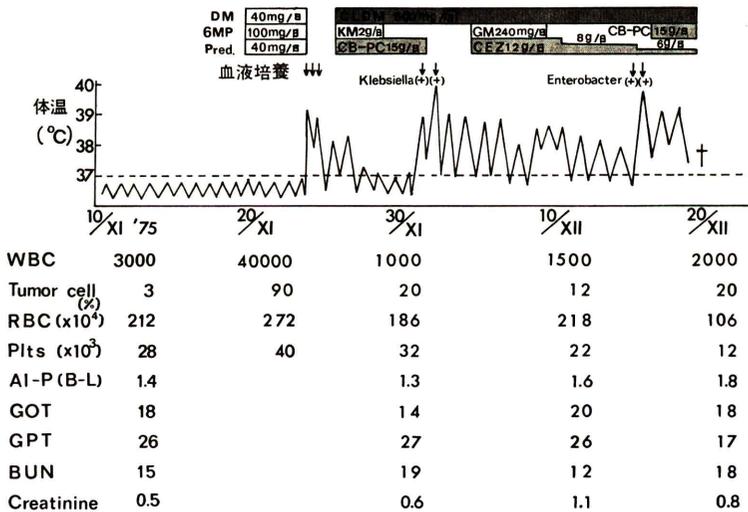


図 3 症例 S.M. 入院後経過

した12例は寛解導入期に8例，血液学的末期に3例が発症していた。

著効と有効の5例のうち3例が白血病患者でいずれも敗血症発症前に木村の緩解基準<sup>7)</sup>で完全緩解と判定された。また著効ないし有効例では敗血症発症後直ちに原因菌に有効な抗生剤が投与されている症例が多かった。

一方，無効であった7例にもいくつかの共通点が見られた。第1に，原因菌はいずれもグラム陰性桿菌であり原因菌が CEZ に良好な感受性を示すにもかかわらず死亡した症例が見られたこと。第2に，血液学的に末期の

症例はいずれも無効であったこと。第3に，血液培養実施直後に投与された抗生剤が，予想に反して原因菌に感受性を有しない場合があったこと。さらに症例7，および症例11では CEZ 投与後それぞれ14日，16日目に血中より Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa が分離された。すでに報告<sup>8)</sup>したように，Enterobacter cloacae は CEP-C 系抗生剤の投与後に，また Ps. aeruginosa は CEP-C 系抗生剤を含む多種類の抗生剤を長期にわたり使用した時に血中より分離される頻度が高く，この傾向は特に白血病患者の末期にみられやすい。従

って、この2症例も原因菌の交代が抗生剤療法をさらに困難にしたものと思われる。

敗血症の予後と好中球数については現在一定した報告はない。Bodey ら<sup>9)</sup>は敗血症発症時の好中球数が100/mm<sup>3</sup>以下で1週間後も増加のみられない場合の死亡率は約80%であったと報告している。柏木ら<sup>3)</sup>も敗血症発症後1週間以内の好中球数が400/mm<sup>3</sup>以下では予後がきわめて悪くなるとしている。一方、富岡ら<sup>4)</sup>は敗血症の予後と発症時好中球数、さらにその推移とは無関係であると述べている。われわれの成績では、敗血症発症時の好中球数400/mm<sup>3</sup>以下の症例10例中、やや有効ないし無効例は8例の多きを数えた。他の2例は著効ないし有効例であったが、その好中球数の変化をみると、有効の1例は1週目、2週目ともに増加し2週目には500/mm<sup>3</sup>以上となったのに、他の著効の1例は1週目は発症時とほとんど変化なく、2週目も増加しているとはいえ依然300/mm<sup>3</sup>と著しく減少していた。この2例の回復例で共通していることは白血病の完全寛解期にあったということである。何故、好中球数が低値を示しながら著効を示したかについては明らかではない。

次に肺炎の3例は原因菌を推定することはできなかったが、全例に著効ないし有効であった。E. coli による化膿性中耳炎はやや有効であった。

今回報告した不明熱例を除く18例のうち、明らかに感染症による死亡は7例であり、死亡率は約40%であった。また、著効と有効の合計は8例であり有効率は約44%であった。重症血液疾患に合併した敗血症ないし肺炎による死亡率が約50~70%であることを考慮すると、今回の結果はまずまずの成績であるといえよう。

急性白血病の経過中にみられる発熱は、輸血、薬剤によるもの、白血病の急性増悪によるものもあるが、その70~90%<sup>10)</sup>に種々の感染症が証明されるという。それでわれわれは抗白血病治療中の患者に発熱をみる場合、感染症以外の明らかな発熱要因が考えられない時は、直ちにCEZとアミノ配糖体系抗生剤による併用療法を開始することを原則としている。このように抗生剤を早期に投与するため、不明熱症例のなかには、治療前の血液培養では証明しえないが、もう少し時間をかけて検査すれば陽性になる敗血症例もあったであろう。われわれの不明熱の15例中、著効と有効の合計は10例で過半数をこえていることから、原因菌不明の発熱例に対してもCEZは十分使用に耐えるのではないと思われる。

CEZの併用抗生剤として、KMとGMがそれぞれ15例、11例に使用され、特に、不明熱15症例には全例にそのいずれかが併用されている。GMの使用量は富岡

ら<sup>4)</sup>、Andersonら<sup>11)</sup>の見解に基づいて、特に支障のない限り1日160mg以上の使用を原則としている。従来よりCEP-C系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用はグラム陰性桿菌に対して、in vitroで相乗効果を示すことが報告されている<sup>12)13)</sup>。一方、好中球減少時や好中球機能低下時にはGMの効果が低下するという報告<sup>14)15)</sup>もあり、好中球数減少の持続した症例ではGMの併用効果が十分に発揮されなかったことも考えられる。今後、著しく好中球数が減少している症例に合併した感染症対策の補助療法として、顆粒球輸血<sup>16)</sup>がますます重要になると思われる。

副作用として2例に皮疹、1例に血栓性静脈炎がみられたが、その他腎・肝機能障害を呈した症例はなかった。CEP-C系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用時の腎毒性については現在一定した報告はない。山作ら<sup>17)</sup>は家兎でTOBまたはGMとCETを大量に併用した場合(例えばTOB 50mg/kg, GM 50mg/kg, CET 2 g/kg)、腎毒性が著明に出現することを報告したが、アミノ配糖体系抗生剤単独でも腎毒性が出現しうる大量を使用しており、直ちに臨床にあてはめることはできない。一方、Harrisonら<sup>18)</sup>はラットでGM 20mg/kgとCEZ 500mg/kgの併用時に、またDellingerら<sup>19)</sup>もGM 6~50mg/kgとCET 200~800mg/kgの併用時に、GM単独使用時と比較して、腎障害の増強はみられなかったと報告している。今回のわれわれの成績からも腎機能障害のみられた例はなく、CEZにアミノ配糖体系抗生剤を併用しても、われわれの用いた量の範囲内ではかなり安全性の高いことがうかがわれた。

## ま と め

急性白血病のような重症血液疾患に合併した敗血症や肺炎などの重症感染症18例に対するCEZの効果は著効が2例、有効が6例、やや有効が2例、無効が7例、判定不能が1例であった。その他の不明熱症例15例に対するCEZの効果は著効が5例、有効が5例、やや有効が2例、無効が3例であった。副作用として2例に皮疹が1例に血栓性静脈炎がみられたが、その他腎・肝機能障害を呈した症例はなかった。以上より、重症血液疾患に合併した重症感染症例で原因菌がCEP-C系抗生剤に感受性を有する場合はもちろん、CEP-C系抗生剤が予め投与されていない不明熱症例でも、CEZはKMないしGMとの併用剤として十分に臨床治療効果をあげうると思われる。

## 文 献

- 1) Viola, M. V. et al.: Acute leukemia and infection. *J. A. M. A.* 201: 923-926, 1967.
- 2) 柏木平八郎他: 白血病に合併した敗血症, 最新医学, 28: 2389-2397, 1973.
- 3) 富岡一他: 血液疾患における敗血症, 最新医学, 31: 1342-1350, 1976.
- 4) 名出頼男: 抗生物質の現況—特性と問題点を中心として, セファロスポリン系抗生物質, 総合臨床, 21: 2813-2816, 1972.
- 5) 中川圭一他: Cefazolin の基礎的臨床的検討, *Chemotherapy*, 18: 580-585, 1970.
- 6) 増田剛太他: *Klebsiella* 感染症の化学療法に関する基礎的研究—Cephalosporin 系抗生剤単独と Gentamicin との併用について—, *Chemotherapy*, 24: 451-454, 1976.
- 7) 木村禰代二他: 白血病の化学療法上の二, 三の知見について, 癌, 48: 496, 1957.
- 8) Funada, H. et al.: Septicemia in acute leukemia. *Jap. J. Med.* 15: 115-124, 1976.
- 9) Bodey, G. P. et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328-340, 1966.
- 10) Atkinson, et al.: Fever in the neutropenic patient. *Brit. Med. J.* 20: 160-161, 1974.
- 11) Anderson, E. T. et al.: Simultaneous antibiotic levels in breakthrough gram-negative rod bacteremia. *Amer. J. Med.* 61: 493-497, 1976.
- 12) Klastersky, L. B. et al.: Antimicrobial effectiveness of kanamycin, BB-K8, sisomycin, gentamicin, and tobramycin combined with carbenicillin or cephalothin against gram-negative rods. *J. Med. Microbiol.* 7: 465-472, 1974.
- 13) Klastersky, J. et al.: Antimicrobial activity of tobramycin and gentamicin used in combination with cephalothin and carbenicillin. *Amer. J. Med. Sci.* 266: 13-21, 1973.
- 14) Bodey, G. P. et al.: Intravenous gentamicin therapy for infections in patients with cancer. *Jour. Inf. Dis.* 124: Suppl. 174-179, 1971.
- 15) Jackson, G. G. et al.: *Pseudomonas* bacteremia: pharmacologic and other basis for failure of treatment with gentamicin. *Jour. Inf. Dis.* 124: Suppl. 185-191, 1971.
- 16) Alavi, J. B. et al.: A randomized trial of granulocyte transfusions for infections in acute leukemia. *New. Eng. J. Med.* 31: 706-711, 1977.
- 17) 山作房之輔他: Tobramycin の基礎的, 臨床的研究, 23: 934-945, 1975.
- 18) Harrison, W. O. et al.: Gentamicin nephrotoxicity: failure of three cephalosporins to protective injury in rats. *Amer. Soc. Micro.* 8: 209-215, 1975.
- 19) Dellinger, P. et al.: Protective effect of cephalothin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Amer. Soci. Micro.* 9: 172-179, 1976.