血液疾患の好中球減少時に伴う発熱に対する臨床的解析

埼玉医科大学血液・感染症科[1)]，埼玉医科大学健康管理センター[2)]
福田　正高[1)]　遠藤　一博[1)]　伊東　克郎[1)]　川井　信孝[1)]
富永　一則[1)]　別所　正美[1)]　平嶋　邦猛[2)]

（平成 12 年 7 月 4 日受付）
（平成 12 年 11 月 21 日受理）

Key words：　sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ），amikacin sulfate（AMK），granulocyte colony stimulating factor（G-CSF），neutropenic fever，hematological disorders

要　旨

基礎に血液疾患を有する患者の発熱時好中球数 1,000/μl 以下の症例に対して sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ）を 3 日間以上投与し臨床的検討を行った．総投与症例は 157 例でその有効率は 65.6 %であった．有効率は投与 1 週間後の好中球数と血清アルブミン値と関連があり 1 週間後の好中球数が 500/μl 以上の症例は有効率が 87.1% と高く，血清アルブミンが 3g/dl 未満の症例は 34.8% と低い．G-CSF 併用有無別では有効率に差は認めなかったが敗血症の症例は G-CSF 併用例に有効例が多い．また，G-CSF 併用例では有意に好中球数の上昇を認め，G-CSF を抗菌剤投与前に投与した症例は有効率が高かった．したがって G-CSF は好中球減少時の感染症の発症の危険の高い症例の感染発症前からの投与や敗血症などの重症感染症併発症例に投与することが有用であると考えられた．

〔感染症誌　75：186～192，2001〕

序　文

血液疾患に併発する感染症は，重篤で難治性であり，特に造血器腫瘍性疾患患者の最大の死亡原因となっている．これら感染症の発症の誘因としては，好中球減少，免疫能の低下，皮膚や消化管粘膜の破綻などが挙げられている．しかし，大部分の感染症は好中球減少時に発症し，感染部位が不明で重症化しやすいために，血液培養などの検査結果を待たずに Empiric therapy により抗菌薬の投与を行うことが多い．今回，我々は抗菌薬投与開始時に好中球数 1,000/μl 以下の血液疾患発熱患者に対して β-ラクタマーゼ阻害剤である sulbactam（SBT）とセフェム系抗菌薬の cefoperazone（CPZ）の合剤である sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ）とアミノグリコシド系抗菌薬の amikacin sulfate（AMK）を併用し，臨床的効果及び安全性，それらの予後に影響を与える背景因子につき検討したので報告する．

対象と方法

対象は 1993 年 6 月から 1999 年 6 月までの約 6 年間に埼玉医科大学第一内科入院中した患者で基礎に血液疾患を有し，好中球数が 1,000/μl 以下で，38℃ 以上の発熱をきたし感染症が疑われた症例を対象とした．抗菌薬の投与方法は，SBT/CPZ 2g と AMK 200mg を 12 時間毎に，1 日 2 回点滴静注し，3 日間以上連続投与して臨床的評価を

別刷請求先：（〒350-0495）埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
埼玉医科大学血液・感染症科
福田　正高

行った．また，感染症の有無にかかわらず主治医の判断にて granulocyte colony stimulating factor（G-CSF）の投与を行ってもよいものとし Filgrastim，lenograstim または，nartograstim をその用法，用量に従い投与した．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，抗生剤投与開始後 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認められたものを著効，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，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，6 日目までに解熱傾向がみ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 日目までに解熱傾向がみられず他剤に切り替えたものを無効とした．また，有効率は著効，有効をあわせた症例数の総投与例数に対する割合とした．

成　績

総投与症例数は 157 例で，Table 1 に年齢，性別の症例数を示す．男性 73 例，女性 84 例で 16 歳から 82 歳にわたり，男性の平均年齢は 53.0 歳，女性

Table 1　Distribution of age of sex of the patients

Age \ Sex	Male	Female	Total
〜 19	6	4	10
20 〜 29	8	9	17
30 〜 39	5	15	20
40 〜 49	16	26	42
50 〜 59	20	7	27
60 〜 69	9	16	25
70 〜	9	7	16
Total	73	84	157
Mean	53.0	46.6	49.6

Table 2　Underlying diseases and clinical efficacy

Underlying diseases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy(%)
Acute myelogeneous leukemia	36	18	8	24	54/86(62.8)
Acute lymphocytic leukemia	11	3	0	8	14/22(63.6)
Malignant lymphoma	11	10	1	4	21/26(80.8)
Myelodysplastic syndrome	3	0	1	5	3/9(33.3)
Aplastic anemia	2	2	0	0	4/4(100.0)
Multiple myeloma	2	2	0	2	4/6(66.7)
Chronic mylogeneous leukemia	1	1	0	0	2/2(100.0)
Pure red cell aplasia	1	0	0	0	1/1(100.0)
Plasma cell leukemia	0	0	0	1	0/1(0.0)
Total	67	36	10	44	103/157(65.6)

Table 3　Clinical efficacy by infection

Infection	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy(%)
Sepsis	2	3	1	4	5/10(50.0)
Pneumonia	0	1	1	2	1/4(25.0)
Bronchitis	1	0	1	3	2/5(40.0)
Upper respiratory infection	11	3	0	2	14/16(87.5)
Gingivitis	5	3	0	0	8/8(100.0)
Perianal abscess	0	1	0	1	1/2(50.0)
Urinary tract infection	0	1	0	1	1/2(50.0)
Unknown	48	24	7	31	72/110(65.5)
Total	67	36	10	44	103/157(65.6)

Table 4　Relationship between neutrophil count and clinical efficacy

After treatment (7 days)	≦100 (/μl)	100 <～< 500 (/μl)	500 ≦～< 1,000 (/μl)	≧1,000 (/μl)	Efficacy(%)
Pretreatment					
≦100(/μl)	20/39	11/18	6/6	26/31	63/94(67.0)
100 <～ < 500(/μl)	6/14	5/9	3/4	15/16	29/43(67.4)
500 ≦～ ≦1,000(/μl)	1/4	6/10	2/2	2/3	11/19(57.9)
Efficacy(%)	27/57(47.4)	22/37(59.5)	11/12(91.7)	43/50(86.0)	103/156(66.0)

Table 5　Relationship between serum albumin level and clinical efficacy

After treatment (1 week) (g/dl)	≧4.0	4.0 >～≧ 3.5	3.5 >～≧ 3.0	3.0 >	Efficacy(%)
Pretreatment(g/dl)					
≧4.0	22/25	18/25	0/2	0/1	40/30(75.5)
4.0 >～≧3.5	3/5	26/34	9/17	2/6	40/62(64.5)
3.5 >～≧3.0		4/7	8/13	2/10	14/30(46.7)
3.0 >			3/4	4/6	7/10(70.0)
Efficacy(%)	25/30(83.3)	48/66(72.7)	20/36(55.6)	8/23(34.8)	93/132(70.5)

の平均年齢は46.6歳，全体では49.6歳で40歳台が42例と最も多く，次いで50歳台の27例であった．Table 2に基礎疾患別の症例数と有効率を示す．急性骨髄性白血病が86例と最も多く，その有効率は62.8%で，次いで悪性リンパ腫26例，急性リンパ性白血病22例で有効率は，それぞれ80.0%，63.6%であり，骨髄異形成症候群は9例でその有効率は33.3%と低い．基礎疾患としては急性白血病が108例（68.8%）を占めていた．Table 3に感染症別の臨床効果を示す．感染部位が不明な不明熱の症例が最も多く110例でその有効率は65.5%であり，敗血症の症例は10例でその有効率は50.0%，肺炎は4例で有効率25.0%，気管支炎は5例で有効率40.0%，上気道炎は16例で有効率は87.5%，歯肉炎は8例で有効率100.0%であった．Table 4にSBT/CPZ・AMK投与前と投与開始1週間後の好中球数を測定した156例の好中球数別の臨床効果を示した．好中球数が前後ともに100/μl以下の症例の有効率は39例中20例（51.3%）で，投与開始1週間後の好中球数が100/μl以下の症例の有効率は57例中47.4%，100から500/μlでは37例中59.5%，500から1,000/μlでは12例中91.7%，1,000/μl以下では50例中86.0%であった．Table 5に抗菌薬投与前と1週間後の血清アルブミン値を測定した132例の臨床効果との関連を示す，前後血清アルブミン値が4g/dl以上の症例の有効率は25例中88.0%で，1週間後の値が4g/dl以上の症例の有効率は30例中83.3%，4.0から3.5g/dlでは66例中72.7%，3.5から3.0g/dlでは36例中55.6%，3.0g/dl未満では23例中34.8%であった．Table 6に血液からの検出菌とその臨床効果を示す．グラム陽性菌7例，グラム陰性菌5例で，合計12例中50.0%であり，その中でG-CSF併用例は，8例で有効率は62.5%，G-CSF非併用例は，5例でその有効率は0%であった．Table 7には全体症例でのG-CSF併用有無別の臨床効果を示した．G-CSF非併用例は62例で，その有効率は67.7%であった．G-CSF併用例は，95例でその有効率は64.2%，その中でG-CSFを抗生剤投与前より投与していた症例は50例で有効率は74.0%，抗菌薬と同時期に投与開始した症例は27例で有効率は，59.3%，抗菌薬投与

Table 6　Clinical efficacy and bacteria isolated from blood

Underlying diseases	Age	Sex	Organisms	G-CSF	Efficacy
AML	50	Male	*Pseudomonas aeruginosa*	(+)	Excellent
AML	65	Female	*Pseudomonas aeruginosa*	(+)	Good
ML	61	Female	*Staphylococcus aureus*	(+)	Good
AML	40	Female	CNS	(−)	Poor
AML	58	Male	*Pseudomonas aeruginosa*	(+)	Poor
ML	39	Male	CNS	(+)	Poor
AML	65	Female	CNS	(−)	Poor
ALL	28	Female	CNS	(−)	Poor
MDS	65	Female	CNS	(+)	Excellent
AML	52	Female	*Escherichia coli*	(−)	Fair
ALL	64	Male	CNS	(+)	Good
ML	48	Male	*Escherichia coli*	(+)	Poor

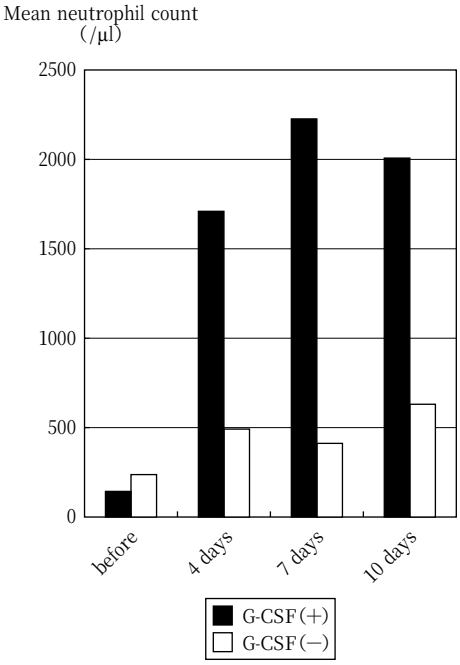
AML : acute myelogeneous leukemia　ALL : acute lymphocytic leukemia
ML : malignant lymphoma　MDS : myelodysplastic syndrome
CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 7　Clinical efficacy with or without G-CSF administration

With or without G-CSF	Efficacy(%)
Timing of administration	
Before antibiotic treatment	37/50(74.0)
With antibiotic treatment	16/27(59.3)
After antibiotic treatment	8/18(44.4)
Total	61/95(64.2)
Without	42/62(67.7)

開始後に併用した症例は18例で有効率は，44.4%であった．Fig. 1にG-CSF併用有無別の平均好中球数の経時的変化を示す．G-CSF併用群の平均好中球数(/μl)は，前132.5±214.9，4日後1,707.6±2,930.0，7日後2,229.5±3,621.6，10日後2,010.0±2,456.5．G-CSF非併用群では，前234.0±317.3，4日後 492.2 ± 1,219.7，7日後 408.6 ± 582.1，10日後629.4±1,380.4となり平均好中球数は，4日後，7日後，10日後においてG-CSF併用群で有意（p<0.001）に高い．Fig. 2（a）にはG-CSF併用例の臨床効果別の平均好中球数(/μl)を示す．有効例では，前129.3±194.6，4日後2,583.9±3,339.2，7日後3,001.9±3,876.3，10日後2,396.9±2,552.4であった．無効例では，前138.1±214.9，4日後135.5±365.2，7日後272.3±909.9，10日後1,121.9±2,201.6でありG-CSF併用群の有効例

Fig. 1　Mean neutrophil count with or without G-CSF administration. The levels of neutrophil counts were significantly increased in patients with G-CSF administration.



は4日後7日後（p<0.001），10日後（p<0.05）において有意に平均好中球数が高い．Fig. 2（b）にはG-CSF非併用例での臨床効果別の平均好中球を示す．有効例では前228.5±319.6，4日後307.1

Fig. 2 （a）Mean neutrophil count and clinical effectiveness in patients with G-CSF
The levels of neutrophil counts were significantly increased in patients with clinical effectiveness.

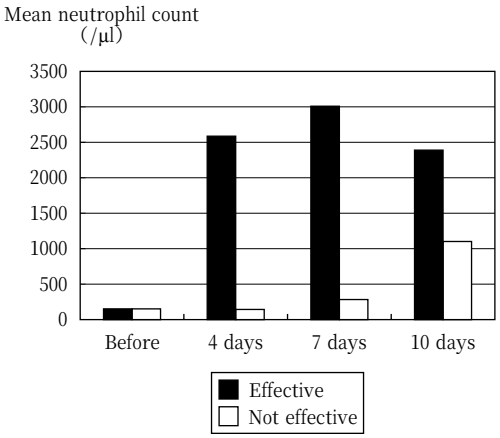
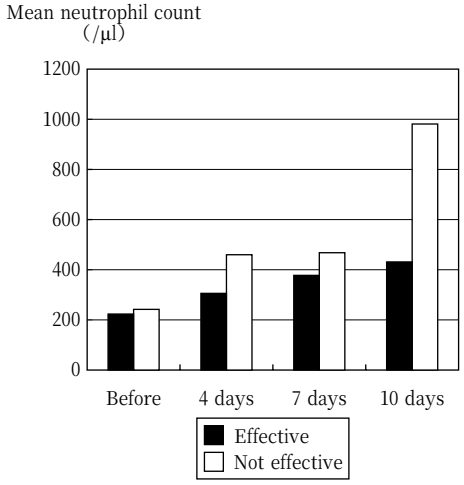


Fig. 2 （b）Mean neutrophil count and clinical effectiveness in patients without G-CSF
The levels of neutrophil counts showed no difference in terms of effectiveness.



±345.6，7 日後 380.1±505.7，10 日後 431.6±525.2. 無効例では前 245.5±312.0，4 日後 461.8±759.1，7 日後 468.4±712.8，10 日後 980.2±2,122.1 で有効例と無効例の平均好中球数に有意差は認めなかった.

副作用及び臨床検査値の異常化としては，下痢が 3 例，皮疹 1 例，皮膚掻痒感と好酸球増加 1 例，肝機能障害 6 例，腎機能障害 3 例，好酸球増加 1 例と合計 19 例（12.1%）に認められた.

考　察

造血器疾患患者は，原疾患やそれらに対する抗腫瘍剤，放射線療法，カテーテル留置などの侵襲的医療行為などにより高度の易感染状態となり，また，感染症を発症すると重症化し易く致死率も高い．好中球減少，細胞性免疫の低下，液性免疫の低下，皮膚や消化管粘膜の破綻，栄養状態などがその発症や難治性に深く関与している[2)~5)]．このような好中球減少時の感染症の特徴として感染部位と原因菌が不明な発熱が多く，その最大の予後因子は好中球数の変動，その機能にある[3)6)~9)]．米国では，好中球減少時の不明熱に対するガイドラインが示されているが抗菌薬投与開始 3 日後には効果の判定を行うことが示されている[10)]．前回，我々は血液疾患合併感染症に対して SBT/CPZ と AMK の併用療法を行い，82 例中 58 例（70.7%）と高い有効率を得ている[11)]．今回は，基礎に血液疾患があり，抗菌薬投与開始時の好中球数 1,000/μl 以下で，SBT/CPZ と AMK の併用療法を 3 日間以上行った症例に臨床的解析を行った．総投与症例 157 例の有効率は 65.6% であった．また，投与前と 1 週間後の好中球数がともに 100/μl 以下の高度の好中球減少の症例での有効率は 39 例中 20 例 51.3% であった．有効率は投与 1 週間後の好中球数と関連しており 500/μl から 1,000/μl では 91.7%，1,000/μl 以上では 86.0% と 500/μl 以上であれば有効率は高い．栄養状態も有効率に密接に関連しており低栄養状態は，細胞性免疫の低下，好中球やマクロファージの貪食能の低下をきたし抗菌薬の効果の低下をもたらす．今回の我々の解析でも好中球数の変動と同様に 1 週間後の血清アルブミン値は，感染症の有効率と関連していた．1 週間後のアルブミン値が 3.0g/dl 未満の症例の有効率は 34.8% と低く積極的に低アルブミン状態を改善する必要がある．敗血症症例の原因菌の侵入門戸としては，消化管とくに門脈を経由して敗血症へと進行することが多く[12)]．原因菌として自己の腸管の細菌叢由来のグラム陰性桿菌が多かったが抗菌剤の進歩や IVH カテーテルの

繁用などによりグラム陽性球菌が増加している[2)5)6)].

今回も12例中7例（58.3%）グラム陽性球菌が占めていた．G-CSFの併用症例に有効症例が多い傾向にあったが，G-CSFには炎症のサイトカインであるTNF-α，IL-1の抑制作用やエンドトキシン除去の促進作用があると報告されており[12)14)15)]今後，臨床症例をかさねて検討する必要があると思われる．また，G-CSFは，好中球を骨髄から末梢血に動員する効果，好中球前駆細胞の分化増殖を促進する効果，好中球の機能を高める効果があり，好中球減少時の期間や有熱期間の短縮，感染症の発症頻度の減少が確認されている[9)16)]．しかし，好中球減少時の感染症に対する有用性は明確にされていない[17)18)]．今回の解析においてもG-CSFの併用の有無による有効率に差は認められなかったが併用群では非併用群に対して有意に好中球の上昇を認め，併用群における無効症例はG-CSFに反応しない好中球の上昇しなかった症例である．一方，非併用群では，有効と無効の症例間に好中球数に有意な差は認められず，G-CSFを併用しても好中球数の上昇を認めず発熱のある症例は難治性の感染症となり易く，カルバペネム系抗菌薬などのようなより抗菌スペクトラムの広い抗菌薬の投与が必要である．また，G-CSFの投与開始時期に関しては，発熱をきたし抗菌薬を投与する前から投与したほうが，抗菌薬と同時期，あるいは抗菌薬投与開始後に併用する場合より抗菌薬の有効率も高く有用であった[19)]．これらのことより感染症に対するG-CSFの適応は，経済的な面を考え合わせると，好中球減少時の患者すべてに投与するのではなくて，感染症の発症の可能性の高い好中球減少患者に対する感染症発症前からの早期投与や敗血症などの重症感染症を発症した症例に使用されることが有用と考えられた．

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効果判定基準．臨床血液　1984；25：588–592.

2）Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G：Fever and infection in leukenic patients. Cancer 1987；41：1610–1622.

3）福田正高：急性白血病の予後因子の臨床的解析．埼玉医科大学雑誌　1997；24：165–176.

4）長部誠志：造血器腫瘍における敗血症の実態．日本化学療法学会雑誌　1995；43：539–546.

5）舟田　久：血液疾患に合併する日和見感染症．細菌感染症の診断と治療．血液・腫瘍科　1996；33：185–194.

6）Ben EP, Donnelly JP：Infection in the Immunocompromised Host：General Principles. Principles and Practice of Infectous Diseases. 5th ed. Churchil Livingstone, Philadelphia, 2000；3079–3090.

7）Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ：Quantative rerationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1996；64：328–340.

8）Love LJ, Schimpff SC, Schiffer CA, Wiernik PH：Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. Am J Med 1980；68：643–648.

9）大野竜二：がん化学療法による好中球減少症に対する治療，白血病，成人．医薬ジャーナル 1998；34：2809–2813.

10）Hughes TH, Armstrong D, Bodey GP *et al*.：1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients. Clinical Infectious Diseases 1997；25：551–573.

11）福田正高，平嶋邦猛：血液疾患合併感染症に対するSulbactam/CefoperazoneとAmikacin sulfateの併用療法の臨床的検討．Jap J Antibiotics 1993；46：912–917.

12）河野　茂，朝野和典：血液疾患に合併する日和見感染症，発生の機序．血液・腫瘍科　1996；33：177–184.

13）Lundblad R, Wang MU, Kvalheim G, Ligaas E, Giercksky KE：Granulocyte colony-stimulating factor improves myelopoiesis and host defense in fulminant intraabdominal sepsis in rats. Shock 1995；4：68–73.

14）Görgen I, Hartung T, Leist M *et al*.：Granurocyte colony-stimulating factor treatment protects rodents against lipoplysaccharide-induced toxicity via suppression of systemic tumor necrosis factor-α. J Immunol 1992；149：918–924.

15）Weiss M, Moldwer LL, Schneider EM：Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic nonresponsiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Blood 1999；93：425–439.

16）Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T *et al*.：Effect of granulocyte clony-stimulatig Factor after intensive induction therapy in relapsed or refrac-

tory acute leukemia. N Engl J Med 1990；323：871–877.
17）Yosida M, Karasawa M, Naruse T *et al*.：Effect of granulocyte colony stimulatig Factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Int J Hematol 1999；69：81–88.
18）福田正高，小林功幸，遠藤一博，他：造血器疾患併発感染症に対する cefpirome と amikacin の併用療法の臨床的検討．Jap J Antibiotics 1998；51：298–304.
19）竹山英夫，山田博豊，恵美宣彦，他：急性白血病の化学療法後における G-CSF 早期投与の有効性．臨床血液　1995；36：1257–1265.

Clinical Analysis of Neutropenic Fever Associated with Hematological Disorders

Masataka FUKUDA[1], Kazuhiro ENDO[1], Katurou ITO[1], Nobutaka KAWAI[1],
Kazunori TOMINAGA[1], Masami BESSHO[1] & Kunitake HIRASIMA[2]
[1]Division of Hematology and Infectious Diseases, Department of Medicine, Saitama Medical School
[2]Health Care Center, Saitama Medical School

We evaluated the efficacy of combination therapy with sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) and amikacin salfate (AMK) in eligible patients with hematological disorders of neutrophil count less than 1,000/μl. The clinical efficacy rate in 157 evaluated patients was 65.6%. The clinical efficacy rates were related to neutrophil counts and serum albumin levels at the 1 week later. The clinical efficacy rates were 87.1% in patients with neutrophil counts over 500/μl and 34.8% in patients with serum alubumin levels under 3 g/dl after 1 week. G-CSF treatment were not significant but tended to be more effective in patients with sepsis, and the neutrophil counts increased significantly. The group using G-CSF before the antibiotic treatment had a high clinical efficacy rate. It is suggested that G-CSF is effctive in patients with neutropenia with the high risk to infection and in those who already have severe infections.