

## 造血管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—

東海造血管疾患感染症研究会

小原 寛治・山本 晃士・茂木 仁志・伊藤 達也・齋藤 稔

小野 芳孝・永田紘一郎・神谷 修・星野 章

安城更生病院内科（血液科・化学療法科）\*

平野 正美・丸山 文夫

藤田学園保健衛生大学血液内科

大野 竜三・足立 興一・北折健次郎

名古屋大学医学部第1内科

白川 茂・南 信行・片山 直之

三重大学医学部第2内科

田中正夫

国立名古屋病院内科（血液科）

小林 政英

県西部浜松医療センター血液内科

池田 靖

浜松医科大学第3内科

小寺 良尚・松下 正

名古屋第一赤十字病院内科（血液科）

御供 泰治・仁田 正和・児玉 祐幸

名古屋市立大学医学部第2内科

山田 一正・内藤 和行

名古屋大学医学部付属病院分院内科

（平成元年2月16日受付）

造血管疾患の感染症に対し、aztreonam（AZT）の特に併用療法における有効性と安全性について、血液病専門グループ10施設による臨床研究を行なった。

1. 使用量はAZT 1日4.0g以上とし、単独またはaminoglycosides（AGs）以外の抗菌剤との併用を143例に行なった。効果判定可能症例は128例であり、その内治療前に好中球が500/cmm以下であったものは83例であった。

2. 有効率は64.8%（敗血症72.4%、同疑い61.8%、肺炎67.9%）であった。治療前の好中球が500/cmm以下の症例では、効果判定時に増加した41例で82.9%、不変または減少した42例の有効率は50%であった。治療後に100/cmm以下であった38例の有効率は55.3%であった。

3. 初回治療群と1剤先行治療無効群の有効率は各々73.3%、75%と差がなかったが、2剤以上の併用によるも無効であった群では有効率が低下する傾向が見られた（54.2%）。

\* 愛知県安城市御幸本町 12-38

4. AZT 1 日 4g 投与に比較して 1 日 6g (分 3) 投与群に著効率の高い傾向があり、血中濃度の経過からも後者の使用法が望ましいと思われた。

5. AZT を含む 2 剤併用の 99 例では 70.7% が有効であり、特に piperacillin (PIPC) または imipenem/cirastatin (IPM/CS) の各々 21 例では 76.2% の高い有効率が得られた。

6. 副作用および臨床検査異常は各々 5 例 (各 3.6%) であった。

7. 今回我々の用いた AZT の併用療法は副作用が少なく、造血器疾患に伴う感染症に有効な治療法であると思われた。

**Key words:** 造血器疾患感染症, Azthreonam, AGs 剤以外との併用療法

造血器疾患 (特に腫瘍性疾患の化学療法後) の感染症はしばしば重篤となり、原疾患の治療時期を逸することがある。基礎疾患の治療成績向上のために、感染の早期治癒の意義は大きい。我々は広域の主としてグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示す MONOBACTAM 系の aztreonam (AZT: アザクタム®)<sup>1,2)</sup> を中心として、特に aminoglycosides (AGs) 以外の抗菌剤との併用によってかかる感染症に対する臨床効果を検討した。

### I. 対象および方法

昭和 62 年 4 月から 63 年 6 月までに本研究会に所属する 10 施設で入院治療された造血器疾患の感染症 143 例を対象とした。Table 1 のごとく、除外症例 3 例、脱落症例 12 例であり、有効性の検討症例は 128 例であった。その内訳は男性 71 例、女性 57 例、年齢は 15 から 86 歳に分布し、中央値は 56 歳であった。基礎疾患

Table 1. Number of patients entered

Total patients 143	Evaluated for side effects 140	Evaluated for clinical efficacy	128
		dropped out #	12

Exclusion\* 3

# : inadequate dose of AZT 7  
tumor fever 3  
pulmonary fibrosis 1  
without fever 1

\* : combination with AGs 3

は白血病 68.0%, 悪性リンパ腫 16.4%, その他 15.6% であった (Tables 2, 3)。感染症は敗血症 11・敗血症疑い 55・肺炎 28・口腔内感染 15・不明熱 10・その他 9 例であった (Table 4)。なお、敗血症疑いは主治医の判

Table 2. Age distribution

	≥19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70≤	Total (%)
Male	4	6	9	12	13	13	14	71 (55.5)
Female	0	7	4	10	11	15	10	57 (44.5)
Total (%)	4 (3.1)	13 (10.1)	13 (10.1)	22 (17.2)	14 (18.8)	28 (21.9)	24 (18.8)	128

Table 3. Underlying diseases of 128 patients

	Patients	%
Acute myelocytic leukemia	53	41.4
Acute lymphatic leukemia	17	13.3
Other acute leukemia	6	4.7
Chronic leukemia after BMT	11	8.6
Malignant lymphoma	21	16.4
Myeloma	8	6.2
Myelodysplastic syndrome	6	4.7
Aplastic anemia	4	3.1
Others	2	1.6

Table 4. Infections and clinical response

No. of patients	Response				Efficacy rate (%)	
	marked	moderate	poor	no response		
Sepsis	11	1	7	1	2	72.7
Suspected sepsis	55	12	22	7	14	61.8
Pneumonia	28	6	13	2	7	67.9
Stomatitis pharyngitis	15	2	9	3	1	73.3
Phlegmon	4	1	3	0	0	100
Periproctal abscess	4	0	2	1	1	50.0
Cholecystitis	1	0	1	0	0	100
Unknown fever	10	3	1	1	5	0.0
Total	128	25	58	15	30	64.8

Table 5. Isolated organisms and efficacy

Organism	No. of patients	Efficacy (%)
<i>S. sanguis</i>	1	100
<i>S. agalactiae</i>	1	100
<i>S. epidermidis</i>	5	40.0
<i>S. faecium</i>	1	0
-----		
<i>Clostridium</i>	1	100
-----		
<i>P. aeruginosa</i>	5	60
<i>P. cepacia</i>	5	100
<i>A. xylosoxidans</i>	2	50
-----		
<i>C. krusei</i>	1	0
<i>C. guilliermondii</i>	1	0
Total	23	60.9

定を尊重しつつ、好中球 500/cmm 以下で考えられる要因のない突発性発熱例のうち血液培養陰性例である。

AZT の投与量は 4.0 g/日以上 (分 2~4), 投与期間 3 日以上とした。抗菌剤は主治医の判断により AGs 以外のものを併用した。AZT 4 g/日投与は症例の 63.6%, 他は 6 g/日であり, 平均投与期間は 9.0 日であった。主な併用薬剤はペニシリン系 (PCs), セフェム系 (CEPs) であり, その他 clindamycin (CLDM)・minocycline (MINO)・fosfomycin (FOM) 等であった。治療中定期的に血液検査・肝腎機能検査・検尿および一般状態の観察を行なった。細菌学的効果は消失, 減少, 不変, 菌交代, 判定不能とした。臨床効果は下記の判定基準に従い, 主治医の判定を基準にして, 判定小委員会で検討し問題例は全員で検討した。

著効 (marked response): 3 日以内に著明な臨床症状の改善と共に, 平熱化しその状態が 5 日以上持続した場

合。

有効 (moderate response): 1 週間以内に著明改善し, 平熱化しその状態が 5 日以上持続あるいは, 3 日以内に著明改善と共に平熱化しその状態が 48 時間以上持続した場合。

やや有効 (poor response): 症状は改善傾向にあるが有効基準に該当しない場合。

無効 (no response): 症状に改善傾向がみられず, 発熱は不変・増悪した場合。

判定不能 (unknown): 基礎疾患治療剤のため判定困難な場合。死亡・副作用等によって本剤の投与が中断された場合。

## II. 成績

128 例の臨床効果は著効 25 例, 有効 58 例, やや有効および無効 45 例であり, 有効率は 64.8% であった。敗血症は 8/11 に有効であり, 無効例の 2 例の原因

Table 6. Trend of neutrophil count and efficacy (%)

Before treatment (/cmm)		≤100	101-500	501≤	Total
After treatment (/cmm)	≤100	13/25 (52.0)	7/12 (58.3)	1/1 (100)	21/38 (55.3)
	101-500	11/13 (84.6)	1/5 (20.0)	2/2 (100)	14/20 (70.0)
	501≤	12/14 (85.7)	11/14 (78.6)	23/38 (60.6)	46/66 (69.7)
Total		36/52 (69.2)	19/31 (61.3)	26/41 (63.4)	81/124 (65.3)

Shaded area : Neutrophil increase after treatment

Antibiotics	No. of patients	Efficacy* (%)	
Prior treatment (-)	45	12	21 (73.3)
Prior treatment (+)	83	13	37 (60.2)
one agent	24	2	16 (75.0)
two agents	49	11	17 (57.1)
three agents	10	4	(40.0)
Total	128	25	58 (64.8)


\*  : patients with marked response

Fig. 1. Efficacy in previously treated patients

微生物は *Candida* であった (Table 5)。敗血症と敗血症疑いおよび不明熱では各々 72.7% と 61.8% および 40.0% の有効率であった (Table 4)。肺炎は 28 例中 67.9% の有効率を得たが、この中には 3 例の間質性肺炎が含まれていた。

1. 先行抗生物質の影響 (Fig. 1)

先行治療の有無により効果が異なる傾向が認められた (60.2% および 73.3%)。特に、2 剤以上の抗菌剤に無効であった例では本治療の効果も低い。なお、1 剤による前治療無効の 24 症例の有効率は 75% であり、無治療症例とはほぼ同程度に奏効した。これは骨髄抑制を示す症例の感染症での抗生剤の使用法において、示唆にとむ知見である。

2. 好中球減少の程度およびその変動と治療効果

(Table 6)

白血病治療後の感染症の重症度の目安に末梢の好中球数があるが、これは抗菌剤の治療効果判定の基準の一つとして用いられている<sup>3)</sup>。治療前の好中球数では 100/cmm までの重症 52 例と 100/cmm を越える 72 例を比較すると、有効率が各々 69.2%, 62.5% であり有意差

は認められなかった。治療開始前に好中球数 500/cmm 以下群で検討すると、Table 6 の斜線部の 41 例は治療中に好中球数の回復増加がありその有効率が 82.9% であった。しかし、経過中に好中球数が不変または減少した 42 例では 50% と有意に低い結果であった。

3. 細菌学的効果 (Table 5)

23 例に臨床的に有意と思われる菌が検出された。すなわちグラム陽性球菌 (GPC) 9 例、グラム陰性桿菌 (GNR) 12 例、*Candida* 2 例である。敗血症は GPC 4, *Pseudomonas cepacia* 3, *Candida* 2 および *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium* 各 1 例があり真菌以外は陰性化した。肺炎では GPC 1, *P. aeruginosa* 3, ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌 2 例があり、*P. aeruginosa* 2, *A. xylosoxidans* 1 例では菌の消失・減少が見られなかった。肛門周囲膿瘍では *P. aeruginosa* 1 例は消失し、GPC 2 例ではしなかった。*Candida* 以外の細菌が検出された症例の有効率は 66.7% であった。

4. 併用薬剤別臨床効果 (Table 7)

AZT 単独の効果は不明熱 5 例を含む 3/8 (37.5%) であった。これは平山らの 51.1%<sup>4)</sup> にやや劣る結果で

Table 7. Rate of efficacy

	No. of patients	Efficacy (%)
AZT	8	37.5
Two agents	99	70.7
AZT+PCs	28	75.0
AZT+CEPs	43	67.4
AZT+IPM	21	76.2
AZT+others*	77	57.1
Three agents	21	47.6
Total	128	64.8

\* : CLDM (3/5), MINO (1/2)

Table 8. Rate of efficacy against grades of disease (two combination therapy)

AZT+	Grades of disease			total	Efficacy rate (%)
	mild	moderate	severe		
PIPC	1/2	8/9	7/10	16/21	76.2
Other PCs	1/1	3/4	1/2	5/7	71.4
CEPs	4/5	14/18	11/20	29/43	67.4
IPM/CS	6/6	4/6	6/9	16/21	76.2
CLDM	0/0	3/3	0/2	3/5	60.0
MINO	0/0	1/2	0/0	1/2	50.0
Total	12/14	33/42	25/43	70/99	70.7
(%)	(85.7)	(78.6)	(58.1)		

あった。3剤併用 21 例は有効率 47.6% であった。3 例の有効例以外はすべて AGs を含む 2~3 剤併用による前治療に無効な症例であった。2 剤併用療法を行なった 99 例では 70.7% の有効率であった (Tables 7, 8)。重症度別有効率は軽症 85.7%, 中等症 78.6%, 重症 58.1% であった。PCs 併用の 28 例は 75% の有効率であり, CEPs 併用の 43 例では 67.4% に有効であったが, CEPs の薬剤間の有効率は症例が少なく特定することはできなかった。piperacillin (PIPC) 併用 21 例で 76.2%, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 併用 21 例も 76.2% と良好に奏効したので, この 2 群を検討した。Table 8 のごとく重症度ではやや IPM 群に軽症が多い傾向がある。PIPC 群および IPM 群で各々 52.3, 61.9% の症例に 2 剤以上の抗生剤による前治療がされていた。抗生物質投与量は前者で AZT 平均 4.7 g/日 (66.6% に 4.0 g/日), PIPC 平均 7.1 g/日 (4~12 g/日), 後者では AZT 平均 4.9 g/日 (57.1% に 4.0 g/日) IPM 平均 2.1 g/日 (1.5~3.0 g/日) であった。

##### 5. AZT 投与方法別有効率

2 剤併用例における 4 g/日および 6 g/日の投与方法別有効率を Fig. 2 に示した。1 日 2 g 3 回投与の群に有効

率が高く見られたが有意差はなかった。しかし著効例のみで検討するとこの群がわずかに有意と判断された ( $0.1 > P > 0.05$ , Fig. 2 の黒棒)。

##### 6. AZT の 2 g 投与の血中濃度の推移 (Fig. 3)

1 日 2 g 3 回投与に著効例が有意であったその根拠を求めて 2.0 g i. v. d. における血中濃度を測定した。3 例では 1 h  $157.03 \pm 26.7$ , 2 h  $73.57 \pm 3.99$ , 4 h  $39.37 \pm 14.6$ , 7 h  $12.77 \pm 5.06 \mu\text{g/ml}$  であり, 中島らによる 1.0 g i. v. d. の濃度推移<sup>5)</sup>に對比して Fig. 3 に示した 2 g の点滴静注による 1 時間投与では AZT 有効菌群の MIC<sup>2)</sup> の 3~10 倍の濃度 (40  $\mu\text{g/ml}$ ) が 4 時間に認められ, この濃度の 1 日 3 回投与の有用性を支持する成績であった。

##### 7. 副作用および臨床検査値異常

140 例での副作用は Table 9 のごとく 5 例に見られ, 検査値異常変化も 5 例であり, 出現頻度は各々 3.6% であった。発疹のみられた 3 例の内, 1 例は治療継続可能であったが, 2 例は治療を中断した結果 5 日以内に退治癒した, その他の重篤な副作用はなかった。1 日 2 g 3 回投与量, 併用抗生剤の種類・薬剤数では特定できなかった。

Table 9. Side effects in 140 patients

Abnormal clinical signs			Abnormal laboratory findings		
	No. of patients	%		No. of patients	%
Skin rash	3	2.1	GOT ↑, GPT ↑	1	0.7
Flushing	1	0.7	GOT ↑, GPT ↑, Al-p ↑	2	1.4
Flushing+discomfort	1	0.7	LDH ↑, BUN ↑, Cr ↑	1	0.7
			Eosinophilia	1	0.7
Total	5	3.6	Total	5	3.6

(Two Combination Therapy)

Daily	Dose of AZT	Patients	Efficacy* (%)	
4g	1g×4	19	3	10 (68.4)
	2g×2	47	10	22 (68.1)
6g	1.5g×4	10	1	5 (60.0)
	2g×3	22	8	10 (81.8)


\* : patients with marked response

Fig. 2. Daily dose and the rate of efficacy

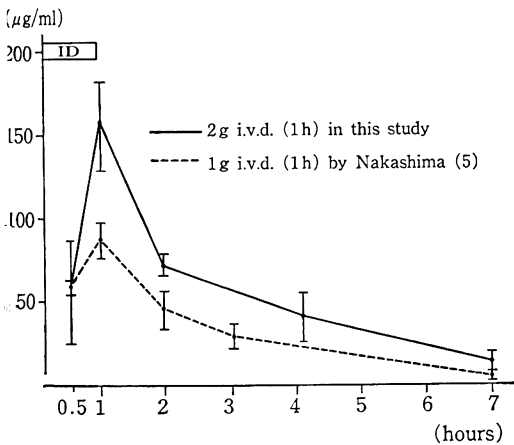


Fig. 3. Plasma concentration of aztreonam

III. 考 察

最近の造血管腫瘍の化学療法は寛解後の維持療法を避強力な治療を反復する方向にある<sup>19,20</sup>。したがって、治療直後には高度な白血球減少・血小板減少は避けられないと共に、反復する化学療法による造血細胞・免疫細胞の低下傾向も付随してくる。今回の症例において、終始好中球が500/cmm以上の例は30.6%にすぎ、本治療経過中100/cmm以下を示した症例は52.4%に及んだ。かかる compromised host における併発感染は、時に致命的であると共に、基礎疾患の化学療法の効能使用を妨げていることにもなる。したがって、感

染防止は勿論、感染症の早期治療は延命率を上げる必須事項の一つである。今回我々は新しい構造を有する抗生剤 AZT を中心とした併用療法の効果を検討した。なお、以下に述べる理由によって AGs の併用を除外した。gentamicin (GM) の出現により白血病の治療が比較的的安全になって以来、癌化学療法での高度な好中球減少時には KCG 療法 (cephalothin (CET), carbenicillin (CBPC), GM) で代表される PCs, CEPs, AGs 併用が繁用され<sup>6,7)</sup>、現在では、AGs を含む PCs と CEPs の2~3剤併用が主流となっている。β-lactam 系と異なる作用機序を持ち、bactericidal action の AGs を除外することに治療効果の低下が懸念された<sup>8,9)</sup>。一方、AGs は腎障害・聴力障害・末梢神経障害のほか、好中球減少時には効果が低下すると発表されている<sup>9)</sup>こと、さらに、腎障害を示すが造血管腫瘍に有力な抗癌剤が開発されており、極力腎臓の負担をかけない薬剤の使用が望まれる現状がある。今回、我々の過去の経験から、AZT 併用剤に AGs を除外できると判断し、本臨床研究を行なった。

治療効果は上述のように 128 例の有効率は 64.8%であった。AGs 併用例の成績を見ると文献的に LAWSON ら<sup>10)</sup> tobramycin (TOB)+ticarcillin (TIPC), TOB+TIPC+CET, TOB+mezlocillin (MZPC) で各 67%, 69%, 53%, EORTC<sup>11)</sup> の GM+CBPC, GM+CET に各 60%, 59%, 三比ら<sup>12)</sup>の PIPC+amikacin (AMK) 58.1%, 島田ら<sup>13)</sup>の PIPC+AGs, PIPC+AGs+CEPs

で各 53.5%, 54.7% があり, ほぼ同等の効果が得られた。

治療前好中球 100/cmm 以下の群で治療後も好中球 100/cmm 以下の症例の有効率をみると, AGs を含む二者併用例では上記の LAWSON の 45%, 33%; EORTC 44%; 三比の 45.5% がある。一方, AZT 単独では平山ら<sup>9)</sup>の 28.6% の報告がある。かかる重症例でも本報告の 52% の有効率は AGs を含まなくても同等またはそれ以上の効果があったといえよう。急性骨髄癆の状態では, 好中球数の増加期に有効率の高い抗生物質の処方には欠かせない, さらに, 好中球減少症の進行期・不変期での感染症に有効な抗生物質の出現と処方が望まれる。今回の成績では好中球数 500/cmm 以下群でみると, 治療後に好中球減少・不変の 42 例では 50% であり, 好中球増加傾向の 41 例で 82.9% と共に良好な有効率であった。

今回の二者併用 99 例 (AZT : 4~6 g/日) の有効率は 70.7% であり, JONES ら<sup>14)</sup>の AZT+vancomycin (VCM) 90 例 (AZT : 1.5 g×6/日) が 70.2% であった。すなわち, AGs を除く抗生剤との併用は VCM 併用に匹敵する効果があった。

PIPC または IPM/CS との併用では共に 72.6% と良好な有効率であった。両者の症例背景因子に著差なく, 薬剤量も承認可能な量が大部分を占め, AZT+PIPC, AZT+IPM/CS は同等の効果があったと思われる。AZT の弱点をカバーする球菌奏効剤との併用が良いことを示唆している。

前川ら<sup>15)</sup>は AZT (2~4 g/日)+FOM (2~4 g/日) 53 例で 58.5%, 武元<sup>16)</sup>は AZT (6 g/日)+CLDM (2.4 g/日) 26 例に 76.9% が報告されている。抗球菌・嫌気性菌剤と AZT との併用の臨床研究がすすめられている。

今回の成績では AZT 1 日 6 g (分 3) 投与に著効例が多く見られた。上記の JONES・前川・武元の成績においても 6 g/日使用に良い結果であった傾向に一致する。この点を 2 g i. v. d. の血中濃度で検討しその裏付をえた。AZT の量的な問題, すなわち本邦における承認可能量の拡大が許容されるならばさらに有効率は改善されると考えられる。原疾患の治癒の見込みが高くなりつつある現在, 特に造血器腫瘍における compromised host に対しては早期に著効する抗菌剤を選択することは必須である。今回の結果から AZT が充分量投与されることによって, この期待に一步近づくことができたとと思われる。

副作用および臨床検査異常は各々 3.6% であった。最近の報告では抗生剤の副作用は 2~9%, 検査値異常 3.5~16%<sup>12,17,18)</sup> である。AZT 使用例では単独で各々 3.7, 6.4%<sup>9)</sup>, また AZT+VCM などの併用で 6%<sup>14)</sup> で

あり, AZT の副作用は少ない傾向にあった。

## 文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: 臨床分離株に対する Aztreonam (SQ 26, 776) の抗菌力. *Chemotherapy* 33 (S-1): 1~13, 1985
- 2) 五島 瑳智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: 新しい単環性  $\beta$ -lactam 抗生物質, Aztreonam (SQ 26, 776) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 33 (S-1): 39~53, 1985
- 3) BODEY G P, BUCKLEY M, SATHE Y S, FREIREICH E J: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328~340, 1966
- 4) 平山文也, 他(8施設): 血液疾患に合併した重症感染症に対する AZTREONAM の臨床効果と安全性の検討. *Jpn J Antibiot* 39: 2402~2412, 1986
- 5) NAKASHIMA M, UEMATSU T: Pharmacokinetics and safety of aztreonam in healthy Japanese volunteers. *臨床薬理* 16: 409~416, 1985
- 6) 下山正徳, 他 8 名: 急性白血病患者の感染症に対する SB-PC 大量療法, 特にその併用療法について. *日本臨床 Suppl.* 4: 92~95, 1976
- 7) LOVE L J: Improved prognosis for granulocytopenic patients with gramnegative bacteremia. *Am J Med* 68: 643~648, 1980
- 8) BODEY G P: Aminoglycoside use in the compromised host in the aminoglycosides. Whelton A and Neu H C. *Marcel-Dekker, New York* pp. 557~583, 1982
- 9) 佐藤 勝, 山田茂則, 金沢 保: Aztreonam と各種抗生物質の in vitro 併用効果. *Prog Med* 8: 2377~2381, 1988
- 10) LAWSON R L, GENTRY L O, BODEY G P, KEATING M J, SMITH T L: A randomized study of tobramycin plus ticarcillin, tobramycin plus cephalothin and ticarcillin, or tobramycin plus mezocillin in the treatment of infection in neutropenic patients with malignancies. *Am J Med Sci* 287: 16~23, 1984
- 11) The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 137: 14~29, 1978
- 12) 三比和美, 熊井良司, 桜井雅温, 金子安比古, 原部理男: 悪性腫瘍患者に合併する感染症に対する piperacillin と amikacin 併用療法の経験的治療. *癌と化学療法* 12: 1301~1305, 1985
- 13) 島田 馨, 他(56施設): 腫瘍(造血器腫瘍を含む)に合併した感染症に対する piperacillin 療法の臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (S-7): 17~29, 1988
- 14) JONES P G, ROLSTON K V I, FAIRSTEIN V R

- ELTING L, WALTERS R S, BODEY G P : Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 81 : 243~248, 1986
- 15) 前川 勲, 他 (3施設) : 血液疾患に合併した感染症に対する AZT+FOM 併用療法の検討。第35回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1988
- 16) 武元良整 : 血液疾患領域感染症における抗生物質併用療法検討会臨床研究報告。シンポジウム「血液学の進歩と化学療法」メジカルレビュー社, 大阪, 1988
- 17) 御供泰治, 他 (9施設) : 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Ceftriaxone の治療効果。 *Jpn J Antibiot* 投稿中
- 18) 巽 典之, 他 (11施設) : 造血器疾患に合併した重症感染症に対する IPM/CS の臨床的検討。第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 高知, 1988
- 19) 伊藤達也, 他 12名 : 高齢者急性非リンパ性白血病に対する continuous-DCMP 療法の効果。 *臨床血液* 30(4) : in press, 1989
- 20) CONNORS J M, KLIMO P : MACOP-B chemotherapy for malignant lymphomas and related conditions : 1987 update and additional observations. *Semin in Hematolog* 25 : 41~46, 1988

## EFFECTS OF AZTREONAM ON INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGICAL DISORDERS

### RESULT OF COMBINATION THERAPY EXCEPT AMINOGLYCOSIDES

Tohkai Research Group on Infections  
in Hematological Disorders

KANJI OHARA, KOUJI YAMAMOTO, HITOSHI MOGI, TATSUYA ITO,  
MINORU SAITO, YOSHITAKA ONO, KOUICHIROU NAGATA,  
OSAMU KAMIYA and AKIRA HOSHINO

Department of Internal Medicine  
(Division of Hematology and Cancer Chemotherapy),  
Anjo-kosei Hospital, 12-38 Miyukihonmachi,  
Anjo-city, Aichi 446, Japan

MASAMI HIRANO and FUMIO MARUYAMA  
Department of Internal Medicine  
School of Medicine, Fujita Gakuen University

RYUZO OHNO, KOICHI ADACHI and KENJIRO KITAORI  
First Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Nagoya University

SHIGERU SHIRAKAWA, NOBUYUKI MINAMI and NAOYUKI KATAYAMA  
Department of Internal Medicine  
School of Medicine, Mie University

MASAO TANAKA  
Department of Internal Medicine  
(Division of Hematology)  
National Nagoya Hospital

MASAHIDE KOBAYASHI  
Department of Hematology,  
Hamamatsu Medical Center



YASUSHI IKEDA

Third Department of Internal Medicine  
School of Medicine, Hamamatsu University

YOSHIHISA KODERA and TADASHI MATSUSHITA

Department of Internal Medicine  
(Division of Hematology)  
Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

YASU HARU MITOMO, MASAKAZU NITTA and HIROYUKI KODAMA

Second Department of Internal Medicine,  
Nagoya City University Medical School

KAZUMASA YAMADA and KAZUYUKI NAITO

Department of Internal Medicine, Branch Hospital,  
School of Medicine, Nagoya University

A prospective study was carried out by the Tokai Research Group for Infections in Hematological Disorders to evaluate the efficacy and safety of aztreonam (AZT) in infections associated with hematological disorders.

1. AZT was administered alone or in combination with other antibacterial agents except aminoglycosides. The dose given was 4 g/day in 63.6% of all cases, the others being given 6 g/day, for a mean duration of 9.0 days.

2. One hundred and forty-three patients entered this study, and of these 15 patients could not be evaluated for efficacy. Eighty-three out of 128 patients had neutrophil counts of 500/cmm or less at the beginning of treatment, and 53 patients (41.5%) had 100/cmm or less.

3. The efficacy rate (marked+moderate response) for 128 patients was 64.8% in whom the rates for septicemia, suspected septicemia and pneumonia were 72.7%, 61.8% and 67.9% respectively.

4. Of the patients with less than 500/cmm neutrophils, those whose neutrophil counts increased during treatment showed better response than those with decreasing or unchanged neutrophil counts (82.9% of 41 compared with 50% of 42).

5. The efficacy rate of 99 patients treated with two antibiotics including AZT was 70.7% and combinations with piperacillin or imipenem/cilastatin had higher efficacy rates (76.2%, 76.2%) than any other combinations.

6. Abnormal clinical and laboratory findings appeared in only 5 cases of each group (3.6%).

7. Aztreonam has low toxicity and is effective for the treatment of infections associated with hematological disorders.