

造血器悪性疾患に合併する重症感染症に対する aztreonam, piperacillin

併用療法の臨床的評価

細田 四郎・安藤 朗・藤山 佳秀・広谷 秀一

井上 徹也・程原 佳子・中條 忍・馬場 忠雄

滋賀医科大学第二内科*

立 脇 憲 一

同 附属病院検査部

(平成元年8月29日受付・平成元年11月24日受理)

造血器悪性疾患 30 症例における 41 回の発熱のエピソードに対して aztreonam (AZT), piperacillin (PIPC) 併用療法の臨床効果を検討した。

総合有効率は 63.4%で、薬剤投与前後の末梢血中顆粒球数がともに $100/\mu\text{l}$ 以下の重篤な免疫不全状態での有効率は 57.1%であった。投与前における血清 IgG 濃度が 900 mg/dl 以下の症例での有効率は 60.0%であった。また本院にて分離された *Pseudomonas aeruginosa* 29 株のうち 76%が aztreonam に対して感受性を示し (Kirby-Bauer 法)、この値は他の第三世代セフェム系抗生剤にまさるものであった。今回の検討では明かな副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

以上より AZT, PIPC 併用療法は造血器悪性疾患に合併する重症感染症に対して有用と考えられた。

Key words : Aztreonam, Piperacillin, 造血器悪性疾患

白血病に代表される造血器悪性疾患に対する近年の強力な化学療法の進歩に伴いその寛解率、長期生存率が向上する一方、続発する免疫不全状態はより高度にしかも長期化する傾向にある。これら免疫不全状態に併発する細菌感染症は、起炎菌の同定が困難で重症かつ致命率も高く、適切な治療法の選択が重要と考えられる^{1,2)}。今回我々は各種造血器悪性疾患に合併した感染症を対象に monobactam 系抗生物質 aztreonam (AZT) と piperacillin (PIPC) の併用療法について検討する機会を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和 62 年 3 月より平成元年 4 月までに滋賀医科大学附属病院第二内科に入院した顆粒球減少を伴う造血器疾患 30 症例で、これらに 41 回の感染症 (38°C 以上の発熱) を経験し解析対象とした。基礎疾患の内訳は男性 13 例、女性 17 例で、解析対象の内訳は男性 18 回、女性 23 回であった。また年齢は 28 歳から 78 歳に分布し平均年齢は 57.5 歳であった。基礎疾患は Table 1 に示すごとく、急性骨髄性白血病 14 例、急

性リンパ性白血病 2 例、悪性リンパ腫 8 例などで、これらの基礎疾患に合併した感染症は不明熱 (敗血症疑い) 63.4% (26 例)、肺炎 17.0% (7 例)、上気道感染症 4.8% (2 例)、敗血症、肛門周囲膿瘍、胸膜炎、胆道感染症、歯周囲膿瘍、蜂巣織炎がそれぞれ 2.4% (1 例) であった。

2. 投与方法

1 日量として AZT 4~6 g (平均 4.4 g)、PIPC 4~8 g (平均 4.8 g) を 2~4 回に分けて生食 100 ml に溶解し点滴静注した。投与期間は最低 3 日以上とし平均 11.2 日であった。

3. 効果判定

臨床効果の判定は、高久らの判定基準³⁾を参考に以下に示す判定基準に従った。

著効: 投与開始後 3~4 日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を認めたもの。

有効: 3~4 日目までに有意に解熱し、さらにその状態が 3 日以上続き感染症に伴う臨床症状および検査

*大津市瀬田月輪町

Table 1. Underlying diseases

Underlying disease	No. of cases	Febrile episodes
Acute myelogenous leukemia	14	17
Acute lymphoblastic leukemia	2	2
Myelodysplastic syndrome	2	4
Malignant lymphoma	8	13
Multiple myeloma	1	1
Immunoblastic lymphadenopathy	1	1
Aplastic anemia	2	3
Total	30	41

Table 2. Clinical results of combination therapy

Diagnosis	Febrile episodes	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective cases (efficacy rate %)
Septicemia	1	0	1	0	0	1 (100)
Septicemia (suspected)	26	6	9	3	8	15 (57.6)
Pneumonia	7	1	3	1	2	4 (57.1)
Upper respiratory infection	2	0	2	0	0	2 (100)
Perianal abscess	1	0	1	0	0	1 (100)
Pleuritis	1	0	1	0	0	1 (100)
Cholecystitis	1	0	0	1	0	0 (0.0)
Periodontal abscess	1	0	1	0	0	1 (100)
Cellulitis	1	0	1	0	0	1 (100)
Total	41	7	19	5	10	26 (63.4)

所見の改善を認めたもの。

やや有効：3～4日目までは解熱傾向を認めず6日目までに解熱傾向を示し、臨床症状および検査所見の改善を認めたもの。

無効：6日目までに解熱傾向を認めず、感染症に伴う臨床症状および検査所見の不変または増悪したもの。または3～4日目までに解熱傾向が認められず他剤にかえたもの。

副作用、臨床検査値異常の発現について本剤との因果関係を検討した。さらに当院における分離菌のAZT感受性についても検討を加えた。

II. 結 果

1. 臨床効果

解析対象とした41回の発熱のうち著効7例(17.0%)、有効19例(46.3%)、やや有効5例

(12.1%)無効10例(24.3%)で、著効、有効を合わせた有効率は63.4%であった。感染症別有効率は不明熱(敗血症疑い)57.6%、肺炎57.1%などで(Table 2)、不明熱(敗血症疑い)8例および肺炎2例に無効であった。

2. 顆粒球数と臨床効果

AZT, PIPC投与前、投与7日後の顆粒球数別に臨床効果を検討した(Table 3)。投与前顆粒球数が $100/\mu\text{l}$ 以下、 $100/\mu\text{l}$ ～ $500/\mu\text{l}$ 、 $500/\mu\text{l}$ 以上の症例の有効率はそれぞれ55.5%、62.5%、73.3%であった。投与7日後の顆粒球数でみるとそれぞれ61.1%、50.0%、70.6%であった。また投与前および投与7日後ともに顆粒球数 $100/\mu\text{l}$ 以下の症例の有効率は57.1%、投与前もしくは投与7日後の顆粒球数のどちらか一方が $100/\mu\text{l}$ ～ $500/\mu\text{l}$ の症例では50.0%、

Table 3. Peripheral blood granulocytes and clinical efficacy (efficacy rate %)

Granulocyte counts before administration (/μl)	Granulocyte counts on day 7 (/μl)			Total
	<100	100≤ <500	500≤	
<100	8/14 (57.1)	2/4 (50.0)	0/0	10/18 (55.5)
100≤ <500	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)	3/4 (75.0)	5/8 (62.5)
500≤	1/1 (100)	1/1 (100)	9/13 (69.2)	11/15 (73.3)
Total	11/18 (61.1)	3/6 (50.0)	12/17 (70.6)	26/41 (63.4)

Table 4. Granulocytes, s-IgG concentration before administration and clinical efficacy (efficacy rate %)

Granulocyte counts before administration (/μl)	Serum IgG concentration before administration (mg/dl)		Total
	<900	900≤	
<500	4/8 (50.0)	6/9 (66.6)	10/17 (58.8)
500≤	5/7 (71.4)	6/8 (75.0)	11/15 (73.3)
Total	9/15 (60.0)	12/17 (70.6)	

どちらか一方が 500/μl 以上の症例では 73.6%であった。

3. 投与前顆粒球数・血清 IgG 濃度と臨床効果

投与前顆粒球数 500/μl 以下、血清 IgG 濃度 900 mg/dl 以下の症例の有効率が 50.0%であったのに対し顆粒球数 500/μl 以上、IgG 濃度 900 mg/dl 以上の症例の有効率は 75.0%であった。また投与前血清 IgG 濃度が 900 mg/dl 以下、900 mg/dl 以上の症例での有効率はそれぞれ 60.0%、70.6%で、投与前血清 IgG 濃度が高い群で有効率が高かった (Table 4)。

4. 起炎菌別臨床効果

起炎菌が分離された 16 症例 (16 株) における AZT, PIPC の臨床効果を Table 5 に示した。全体の臨床的有效率は 62.5%で、特に *Pseudomonas aeruginosa* の分離された 4 症例中 2 症例に有効であ

た。

5. 臨床分離株に対する AZT 感受性

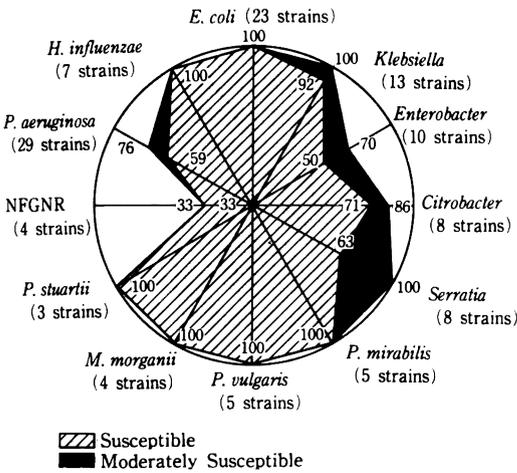
本院での臨床分離株の AZT 感受性 (Fig. 1)、および造血管悪性疾患にて特に問題となる *Pseudomonas aeruginosa* に対する各種薬剤感受性 (Fig. 2) を Kirby-Bauer 法にて検討した。各種グラム陰性菌は AZT に対し強い感受性を示したが、Enterobacter は 70%とやや他に比べ低値であった。また *Pseudomonas aeruginosa* 29 株のうち 76%が AZT に対し感受性を示し、この値は cefsulodin (CFS), cefoperazon (CPZ) とほぼ同等で他の第三世代セフェム系抗生剤に優っていた。PIPC に対しては *Pseudomonas aeruginosa* 51 株の 65%が感受性を示した。

6. 副作用、臨床検査値異常

解析対象とした 41 例に明かな副作用は認められな

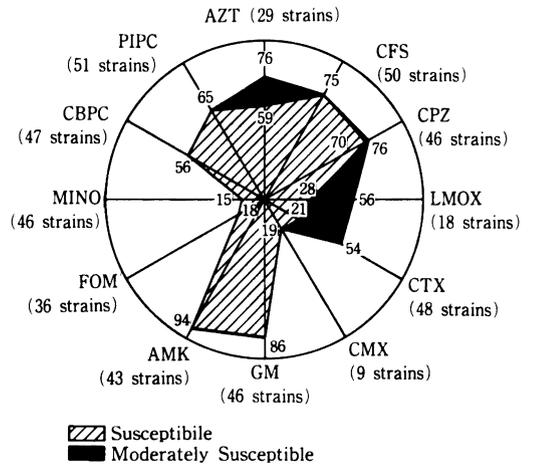
Table 5. Clinical efficacy against isolated organisms

	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective cases (efficacy rate %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	2/4 (50.0)
<i>Pseudomonas maltophilia</i>		1		1	1/2 (50.0)
<i>Citrobacter freundii</i>		1			1/1 (100)
<i>Neisseria</i> sp.		1			1/1 (100)
<i>Acinetobacter anitratum</i>		1		1	1/2 (50.0)
<i>Klebsiella pneumonia</i>		1			1/1 (100)
<i>Enterobacter</i> sp.			1		0/1 (0.0)
Unknown			1		0/1 (0.0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2			2/2 (100)
<i>Streptococcus faecalis</i>		1			1/1 (100)
Total	1	9	3	3	10/16 (62.5)



E. coli: *Escherichia coli*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*: *Proteus vulgaris*, *M. morganii*: *Morganella morganii*, *P. stuartii*: *Providencia stuartii*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*

Fig. 1. Susceptibility of clinical isolates to aztreonam (%)



AZT: aztreonam, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, LMOX: latamoxef, CTX: cefotaxime, CMX: cefmenoxime, GM: gentamicin, AMK: amikacin, FOR: fosfomicin, MINO: minocycline, CBPC: carbenicillin, PIPC: piperacillin

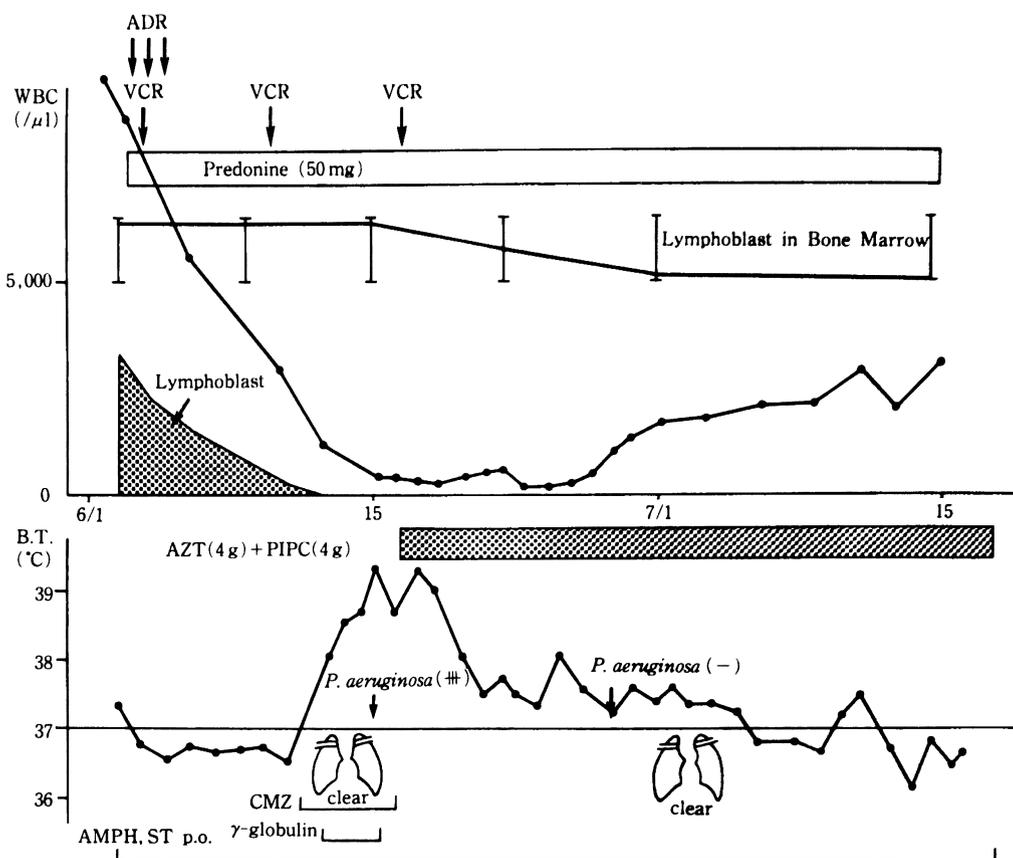
Fig. 2. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to various antibiotics (%)

かった。また本剤の投与と明かな因果関係を指摘しうる臨床検査値異常は認めなかった。

III. 症 例

AZT, PIPC の投与が有効であった急性リンパ性白血病 (ALL) の症例を呈示する (Fig. 3)。症例は 67 歳女性, ALL に対する寛解導入療法による顆粒球減少時に咽頭痛, 発熱が出現, 咽頭粘膜に強い発赤およ

び潰瘍形成を認め咽頭粘液より *Pseudomonas aeruginosa* が分離された。咽頭粘膜の発赤, 潰瘍はセフェム系抗生剤および γ -globulin 製剤の投与により軽快を認めたが発熱はおさまらず, 咽頭潰瘍を侵入門戸とする *Pseudomonas aeruginosa* による敗血症が疑われたため AZT 4 g/日, PIPC 4 g/日の投与を開始した。投与開始 4 日より症状の改善, 解熱傾向を認め



AZT : aztreonam, PIPC : piperacillin, CMZ : cefmetazole, AMPH : amphotericin
P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 3. Case of acute lymphoblastic leukemia

粒球の回復とともに平熱となった。投与開始7日後の咽頭粘液からは *Pseudomonas aeruginosa* は検出されなかった。また AZT・PIPC 投与前後の血液培養から起炎菌は同定されなかったが、これは抗生剤の前投与によるものと考えられた。

IV. 考 察

造血器悪性疾患において長い間出血と感染は二大死因を占めてきたが、成分輸血の進歩などにより近年では感染死の割合が徐々に増加してきており¹⁴⁾、感染症の予防と適切な治療が、造血器悪性疾患患者の予後もしくは長期生存に大きく影響するものと考えられる。しかし実際、好中球が著減した時期に発症する細菌感染の起炎菌、感染巣を同定することはむずかしく起炎菌の同定される割合は20%前後とされ^{5,6)}、その多くが起炎菌、感染巣不明の不明熱として経験されることが多い⁷⁻¹⁰⁾。今回の我々の検討でも解析対象の63.4% (26 症例) が敗血症疑いの不明熱であった。ま

た感染症の起炎菌に関する他施設の報告をみると、依然として *Pseudomonas aeruginosa* に代表されるグラム陰性菌が多く¹¹⁻¹³⁾、最近の報告ではメチシリン耐性ブドウ球菌なども見られる¹⁴⁾。したがってこのような特徴を有する造血器悪性疾患に合併する感染症に対しては、経験的に *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、しかも抗菌力の強い薬剤が併用投与されることが必要と考えられるが¹⁵⁾、ただ従来のアミノグリコシド剤のように腎毒性などの副作用のため充分量が投与できないことも多い。

Aztreonam (AZT) は全化学合成されたβ-ラクタム単環を有する monobactam 系抗生物質で *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとする広範囲のグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すと同時に、各種β-lactamase に対し極めて安定という特徴を持つ^{16,17)}。一方 piperacillin (PIPC) はグラム陽性菌が

つグラム陰性菌にも広く抗菌力を持つことが知られている¹⁹⁾。

今回、我々はこの AZT と PIPC の相乗効果を期待して、造血器悪性疾患を対象にその併用療法の有効性、安全性を検討した。全体として 63.4% の高い有効率が得られ、敗血症疑いの不明熱 57.6%、肺炎 57.1% に有効であった。これは平山ら¹⁹⁾による血液疾患を対象とした AZT 単独療法の有効率 51.1% を上まわる成績であった。また末梢血顆粒球数と臨床効果の検討では、投与前、投与 7 日後とも顆粒球数 $500/\mu\text{l}$ 以上の症例での有効率が 69.2% であったのに対し、投与前、投与 7 日後ともに $100/\mu\text{l}$ 以下の症例では 57.1% であった。これらは顆粒球数およびその数的変化が大きく治療効果に影響することを示すが²⁾、特に投与前後の顆粒球数が $100/\mu\text{l}$ 以下の症例でも 57.1% に有効であったことは重篤な免疫不全状態での AZT、PIPC の併用療法の有用性を示すものと考えられた。次に投与前の顆粒球数、血清 IgG 濃度と有効率の関係をみると血清 IgG が 900 mg/dl 以下の症例での有効率が 60% であったのに対し、 900 mg/dl 以上の症例では 70.6% であった。これより血清 IgG 濃度も治療効果に影響すると考えられ、低 IgG 血症の存在するような症例での γ -globulin 製剤の併用がより治療効果を上げる可能性が示唆された。臨床分離株別の検討では、AZT、PIPC の併用療法は良好な有効率を示し、特に臨床的に *Pseudomonas aeruginosa* の分離された 4 症例中 2 例に有効であった。また我々の検討によると当院で分離された *Pseudomonas aeruginosa* は AZT に対し 76% が感受性を示し cefsulodin とほぼ同等で、PIPC に対しては 65% が感受性を示したことにより AZT、PIPC の併用により *Pseudomonas aeruginosa* に対する強い抗菌作用が期待された²⁰⁾。

V. 結 論

造血器悪性疾患に合併した感染症 41 例を対象に AZT、PIPC の併用療法を施行し 63.4% の有効率が得られ、不明熱（敗血症疑い）57.6%、肺炎 57.1% に効果を認めた。投与前および投与後顆粒球数 $100/\mu\text{l}$ 以下のような重篤な免疫不全状態にても 57.1% の有効率が得られた。また当院にて分離された *Pseudomonas aeruginosa* の 76% が AZT に対し感受性を示し 65% が PIPC に感受性を示したことから PIPC との併用はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌に対し強い抗菌作用が期待された。なお重篤な副作用は認めなかった。

文 献

- 1) BROWN A E: Neutropenia, fever, and infection. Am. J. Med. 76: 421 ~ 428, 1984
- 2) JOHANSSON P J H, URSING B: Infectious complications in granulocytopenia. Scand. J. Infect. Dis. 16: 361 ~ 367, 1984
- 3) 高久史磨, 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抗菌薬の効果判定基準. 臨床血液 25: 588 ~ 592, 1984
- 4) HANN I M, PRENTICE H G: Infection prophylaxis in patients with bone marrow failure. Clinics Haematology 13: 523 ~ 547, 1984
- 5) 玉藤和治, 吉田廣作, 三浦 亮: 最近 10 年間における急性白血病に合併した感染症の細菌学的、臨床的検討. 臨床血液 29: 507 ~ 512, 1988
- 6) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定: 血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討. 臨床血液 28: 65 ~ 69, 1987
- 7) PIZZO P A, ROBICHAUD K J, GILL F A, WITBSKY F G: Empirical Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia. Am. J. Med. 72: 101 ~ 111, 1984
- 8) 正岡 徹: 白血病における感染症とその対策. 医学のあゆみ, 128: 1026 ~ 1030, 1984
- 9) 外山圭助, 他: 血液疾患に合併する感染症に対する cefmenoxime, aminoglycosides 併用療法. Chemotherapy 33: 704 ~ 711, 1985
- 10) 金石 讓, 他: 急性白血病における発熱原因の検討. 日血会誌 48: 1514 ~ 1521, 1985
- 11) 舟田 久, 手島博文, 服部絢一: 白血病の感染症. 臨床病理 32: 959 ~ 966, 1984
- 12) 森内幸美, 他: 剖検時細菌検査からみた造血器腫瘍における感染症の起炎菌の推移, 特に真菌とグラム陽性球菌の増加傾向について. 臨床血液 27: 2085 ~ 2093, 1986
- 13) LOVE L J, SCHIMPF S C, SCHIFFER C A, WIERNIK P H: Improved prognosis for granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. Am. J. Med. 68: 643 ~ 648, 1980
- 14) 金森平和, 他: 血液疾患に合併した敗血症の検討. 臨床血液 30: 158 ~ 163, 1989
- 15) BARNES R A, ROGERS T R: An evaluation of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. Brit. J. Haematol. 66: 137 ~ 140, 1987
- 16) 原 耕平, 小林宏行: Aztreonam. Jap. J. Antibiotics 41: 347 ~ 360, 1988
- 17) SYKES R B, BONNER D P, BUSH K, GEORGO-PAPADAKOU N H: Aztreonam (SQ 26. 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 85 ~ 92, 1982

- 18) 島田 馨, 他: 腫瘍 (造血器を含む) に合併した感染症に対する piperacillin 療法の臨床的研究. *Chemotherapy* 36: 17 ~ 29, 1988
- 19) 平山文也, 他: 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. *Jap. J. Antibiotics* 38: 2402 ~ 2412, 1985
- 20) 内田昌宏ほか: 臨床分離緑膿菌に対する aztreonam と各種抗生物質の *in vitro* 併用効果. *Prog. Med.* 9: 597 ~ 600, 1989

COMBINATION THERAPY OF AZTREONAM AND PIPERACILLIN
FOR INFECTIONS IN PATIENTS
WITH HEMATOLOGICAL DISEASES

SHIRO HOSODA, AKIRA ANDOH, YOSHIHIDE FUJIYAMA,
SHUICHI HIROTANI, TETSUYA INOUE, KEIKO HODOHARA,
SHINOBU NAKAJOU and TADAO BAMBA

Second Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Tsukinowa,
Seta, Ohtsu-shi, 520-21, Japan

KENICHI TATEWAKI
Clinical Laboratories, Shiga Medical University Hospital

We evaluated a combination therapy of aztreonam (AZT) and piperacillin (PIPC) in 41 febrile episodes of 30 cases with malignant hematological diseases. The overall efficacy rate was 63.4% and in severe immuno-compromised cases with granulocyte counts less than $100/\mu\text{l}$ before and after administration it was 57.1%. The efficacy rate in cases with a serum IgG level less than 900 mg/dl was 53.3%.

In sensitivity distribution of clinical isolates, AZT was active against Gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*.

No significant side effects were observed, and clinical synergistic effect of AZT and PIPC combination therapy was expected.