

## 造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対する amikacin と imipenem/cilastatin 併用療法の検討

矢口 誠・川西 慶一・坪井 千洋・外山 圭助

東京医科大学内科第一講座\*

(平成3年12月26日受付・平成4年6月19日受理)

造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対し amikacin sulfate (AMK) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を併用投与し、臨床的効果について検討を行った。

1. 投与量は1日 AMK 400~800 mg, IPM/CS 1.5~2 g を点滴静注した。
2. 42症例の臨床効果は、敗血症4例を含む31例で有効で、有効率は73.8%であった。
3. 最高血中濃度は、AMK 200 mg i.v. で14.8 µg/ml, IPM/CS 1.0 g i.v. で46.5 µg/ml, 0.5 g で24.2 µg/ml であり、これらは、敗血症4例のいずれの原因菌のMIC も大きく上まわった。
4. 発熱時および効果判定時とも顆粒球数が100/µl 未満の症例は13症例あり、有効率は61.5%であった。
5. 発熱時 Performance status (PS) による有効率はPS 0~2 群80.0%, PS 3~4 群64.7%と差を認めた。

以上より、AMK と IPM/CS の併用療法は、顆粒球減少を伴う造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対しきわめて有用と考えられる。

**Key words:** 造血器悪性腫瘍, 感染症, amikacin, imipenem/cilastatin, 顆粒球減少

造血器悪性腫瘍患者は、原病により免疫不全の状態にあることが多く、抗癌剤・ステロイド投与によりさらに免疫不全が助長され、容易に重篤な感染症を併発する<sup>1-3)</sup>。しかし、一般に顆粒球減少時には、局所症状に乏しく、原発巣を特定することが困難で、起炎菌に関しても検出することが難しい。したがって、造血器悪性腫瘍患者の発熱、特に顆粒球減少状態では敗血症によるものと考えて速やかに広域スペクトル抗生物質の投与 (Empiric therapy) が必要となる<sup>4)</sup>。

アミノグリコシド系抗生物質である amikacin sulfate (AMK) は緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し抗菌力を有し、カルバペネム系抗生物質である imipenem (IPM) は好気性・嫌気性グラム陽性菌・陰性菌と幅広い抗菌スペクトルを持つ<sup>5-8)</sup>。今回、我々は造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対し、Empiric therapy として AMK と IPM/CS の併用療法を試み、臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 対象と方法

1989年1月から1990年12月までの2年間に本院内科第一講座に入院した造血器悪性腫瘍患者で感染症

を併発した患者を対象とした。ただし、先行抗生物質投与例、抗癌剤・ステロイド併用例、他の抗生物質・全身的抗真菌剤併用例、Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 等サイトカイン併用例は除外した。

対象は、42例 (Table 1) で、性別は、男性23例、女性19例であった。年齢分布は10代9例、20代4例、30代7例、40代7例、50代8例、60代5例、70代2例と各年代にわたっており、平均年齢は40.9歳であった。

基礎疾患はすべて造血器悪性腫瘍患者で、その内訳は急性リンパ芽球性白血病18例、急性非リンパ性白血病17例、骨髄異形成症候群3例、悪性リンパ腫2例、多発性骨髄腫2例と急性白血病が多く83%を占めた。

感染症別では、敗血症4例、敗血症疑い35例、肺炎3例と原発巣および起炎菌が不明の敗血症疑いが、83%を占めた。

発熱時 Performance status (PS) による分類では PS 0~2 25例、3~4 17例であった。

\* 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Table 1. Patients characteristic

No.	Sex	Age	Hematological malignancies	Infectious diseases	PS	Initial Granulocyte	Terminal Granulocyte	AMK	IPM/CS	Efficacy
1	F	17	ALL	Septicemia	1	<100	<500	200 mg×4×5 days	0.5 g×4×5 days	excellent
2	F	46	ANLL	Septicemia	3	<100	<100	200 mg×4×7 days	0.5 g×4×7 days	excellent
3	M	56	ANLL	Septicemia	2	<100	<100	200 mg×4×5 days	0.5 g×4×5 days	excellent
4	F	17	ALL	Septicemia	2	≥500	≥500	200 mg×2×11 days	1.0 g×2×11 days	good
5	M	38	ANLL	Pneumonia	1	<100	<100	200 mg×2×5 days	1.0 g×2×5 days	excellent
6	M	38	ANLL	Pneumonia	1	≥500	<500	200 mg×4×5 days	0.5 g×4×5 days	excellent
7	M	39	ANLL	Pneumonia	2	<500	<100	200 mg×3×5 days	0.5 g×3×5 days	excellent
8	F	17	ALL	Susp. Septicemia	3	<100	<500	200 mg×4×7 days	0.5 g×4×7 days	excellent
9	F	17	ALL	Susp. Septicemia	1	<100	<100	200 mg×2×5 days	1.0 g×2×5 days	excellent
10	F	17	ALL	Susp. Septicemia	1	<100	<100	200 mg×2×5 days	1.0 g×2×5 days	excellent
11	M	22	ALL	Susp. Septicemia	2	ND	<100	200 mg×4×10 days	0.5 g×4×10 days	excellent
12	M	52	ALL	Susp. Septicemia	3	≥500	≥500	200 mg×4×14 days	0.5 g×4×14 days	excellent
13	F	54	ALL	Susp. Septicemia	2	<500	<500	200 mg×4×6 days	0.5 g×4×6 days	excellent
14	F	54	ALL	Susp. Septicemia	0	<500	≥500	200 mg×4×4 days	0.5 g×4×4 days	excellent
15	F	16	ANLL	Susp. Septicemia	1	≥500	≥500	200 mg×4×8 days	0.5 g×4×8 days	excellent
16	F	27	ANLL	Susp. Septicemia	2	<100	<500	200 mg×3×6 days	0.5 g×4×6 days	excellent
17	M	39	ANLL	Susp. Septicemia	3	≥500	<500	200 mg×4×8 days	0.5 g×4×8 days	excellent
18	M	39	ANLL	Susp. Septicemia	2	<100	<100	200 mg×2×5 days	1.0 g×2×5 days	excellent
19	F	40	ANLL	Susp. Septicemia	3	<100	<100	200 mg×4×6 days	0.5 g×4×6 days	excellent
20	F	46	ANLL	Susp. Septicemia	4	<100	<500	200 mg×4×6 days	0.5 g×4×6 days	excellent
21	M	56	ANLL	Susp. Septicemia	1	<500	<500	200 mg×2×5 days	0.5 g×4×5 days	excellent
22	M	67	ANLL	Susp. Septicemia	3	<500	<100	200 mg×4×8 days	0.5 g×4×8 days	excellent
23	M	75	MDS	Susp. Septicemia	1	<100	<100	200 mg×3×5 days	0.5 g×4×5 days	excellent
24	M	52	ALL	Susp. Septicemia	3	<100	≥500	200 mg×4×9 days	0.5 g×4×9 days	good
25	M	17	ANLL	Susp. Septicemia	2	≥500	≥500	200 mg×4×7 days	0.5 g×4×7 days	good
26	M	70	ALL	Susp. Septicemia	3	<500	<100	200 mg×4×12 days	0.5 g×4×8 days	good
27	M	31	Lymphoma	Susp. Septicemia	2	≥500	<500	200 mg×4×8 days	0.5 g×4×8 days	good
28	F	64	Myeloma	Susp. Septicemia	2	≥500	≥500	200 mg×4×12 days	0.5 g×4×12 days	good
29	F	64	Myeloma	Susp. Septicemia	1	≥500	<500	200 mg×2×8 days	0.5 g×4×6 days	good
30	M	66	ANLL	Susp. Septicemia	3	≥500	≥500	200 mg×4×7 days	0.5 g×4×7 days	good
31	M	67	ANLL	Susp. Septicemia	4	≥500	<500	200 mg×4×10 days	0.5 g×4×10 days	good
32	F	17	ALL	Susp. Septicemia	4	ND	≥500	200 mg×4×12 days	0.5 g×4×12 days	fair
33	F	48	Lymphoma	Susp. Septicemia	3	≥500	<100	200 mg×4×18 days	0.5 g×4×9 days	fair
34	F	17	ALL	Susp. Septicemia	2	<100	<100	200 mg×4×12 days	0.5 g×4×12 days	fail
35	M	22	ALL	Susp. Septicemia	2	≥500	≥500	200 mg×4×11 days	0.5 g×4×8 days	fail
36	M	22	ALL	Susp. Septicemia	3	<100	<100	200 mg×4×17 days	0.5 g×4×15 days	fail
37	M	43	ALL	Susp. Septicemia	1	<500	<500	200 mg×4×9 days	0.5 g×4×9 days	fail
38	M	52	ALL	Susp. Septicemia	4	<100	<100	200 mg×4×17 days	0.5 g×4×17 days	fail
39	F	54	ALL	Susp. Septicemia	2	<100	<100	200 mg×4×19 days	0.5 g×4×7 days	fail
40	F	30	ANLL	Susp. Septicemia	2	<100	<100	200 mg×4×16 days	0.5 g×4×9 days	fail
41	M	46	MDS	Susp. Septicemia	3	<500	<100	200 mg×2×13 days	0.5 g×4×13 days	fail
42	M	46	MDS	Susp. Septicemia	4	ND	<500	200 mg×2×22 days	0.5 g×4×22 days	fail

AMK, amikacin sulfate; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

抗生物質投与方法はAMK 200 mgを1日2~4回(計400~800 mg/1日), 1時間点滴静注, その後IPM/CS 1回0.5 gを1日3~4回, または1回1 gを1日2回(計1.5~2 g/1日), 1時間点滴静注で行った。症例の大半(42症例中30症例)は, 1日あたり, AMK 200 mg×4回, IPM/CS 0.5 g×4回投与であった。投与期間は, 平均8.5日, 総投与量は平均AMK 5.9 g, IPM/CS 16.8 gであった。

敗血症患者においては, 起炎菌の同定を行い, 日本化学療法学会標準法により, AMK, IPMのMICを測定した。また, 患者10例においてAMK, IPM/CS投与後の血中濃度をAMKをFluorescence polalazation immuno-assay (FPIA)<sup>9)</sup>, IPMをHigh performance liquid chromatography (HPLC)<sup>10)</sup>により測定した。

自・他覚症状を毎日観察し, 臨床検査を原則として, 末梢血は連日, 生化学・赤沈・CRP・尿検査・胸部X線・細菌学的検査は抗生物質投与前・中・後以外にも適宜行った。副作用・臨床検査異常値については, 発現日・程度・経過を調査し, 因果関係について検討した。

臨床効果の判定は, 外山らの判定基準<sup>11)</sup>に準じ, 以下のように行った。

著効: 4日以内に平熱に戻り, 数日間平熱でいるもの。

有効: 4日以上を経て徐々に平熱に復し, 数日間平熱でいるもの。

やや有効: 解熱傾向がみられるも, 平熱に復さない

もの。

無効: まったく解熱傾向を認められないもの。

肺炎では, 上記に加え胸部X線写真およびCRPの改善度を判定に加えた。

## II. 結果

AMK, IPM/CSの併用療法の臨床効果は, 42例中, 著効23例(54.8%), 有効8例(19.0%), やや有効2例(4.8%) 無効9例(21.4%)で, 有効率は73.8%であった。

性別有効率は, 男性, 23例中17例で73.9%, 女性, 19例中14例で73.7%と差を認めなかった。

年齢別有効率は10代9例中7例(77.8%), 20代4例中2例(50.0%), 30代7例中6例(85.7%), 40代7例中3例(42.9%), 50代8例中6例(75.0%), 60代5例中5例(100%), 70代2例中2例(100%)と20代・40代でやや有効率が低いものの60代以上の高齢者にも著効している(Table 2)。

基礎疾患別有効率では, 急性リンパ芽球性白血病18例中11例(61.1%), 急性非リンパ性白血病17例中16例(94.1%), 骨髄異形成症候群3例中1例(33.3%), 悪性リンパ腫2例中1例(50.0%), 多発性骨髄腫2例中2例(100%)と全症例の83.3%を占める急性白血病の有効率は, 77.1%と高い有効率を示した。特に急性非リンパ性白血病は, 94.1%と非常に高い有効率を示した(Table 3)。

感染症別有効率では, 敗血症4例において *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Providencia rettgeri* が静脈血培養にて検出

Table 2. Efficacy rate and age

Age	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Effective/Total	7/9	2/4	6/7	3/7	6/8	5/5	2/2

Table 3. Efficacy rate and hematological malignancies

	Effective/Total	Excellent	Good	Fair	Fail
Acute leukemias	27/35	21	6	1	7
Lymphoblastic	11/18	8	3	1	6
Non-lymphocytic	16/17	13	3	0	1
Other hematological malignancies	4/7	1	3	1	2
Myelodysplastic syndrome	1/3	1	0	0	2
Lymphoma	1/2	0	1	1	0
Myeloma	2/2	0	2	0	0

(Table 4) され、4 例中 4 例 (100%) が有効以上であった。また、症例の大半を占める敗血症疑いは、35 例中 24 例 (68.6%) で、肺炎は、3 例中 3 例 (100%) であった (Table 5)。

顆粒球数別有効率では、発熱時・判定時の顆粒球数が不明の 3 例を除く 39 例について検討した。発熱時・判定時顆粒球数を 100/ $\mu$ l 未満, 100~499/ $\mu$ l,

500/ $\mu$ l 以上の各々 3 群に分けたところ、発熱時・判定時顆粒球数とも 100/ $\mu$ l 未満と非常に強い顆粒球減少状態にある症例は、13 例中 8 例 (61.5%) が有効であった。そして、発熱時顆粒球数 100/ $\mu$ l 以上で、判定時 100/ $\mu$ l 未満に減少した症例は 5 例中 3 例 (60.0%)、逆に 100/ $\mu$ l 未満から 100/ $\mu$ l 以上に増加した症例は 5 例中 5 例 (100%) と、症例数は少ないながら、造血回復期には解熱しやすいという臨床的経験を裏付ける結果であった (Table 6)。

抗生物質 1 日投与量、投回数別では、AMK は全症例が 1 日投与量 200 mg、IPM/CS は 1 例 (1.5 g) を除き 41 例が 1 日 2 g 投与であった。有効率は、1 日 AMK 400 mg 群 9 例中 7 例 (77.8%)、600 mg 群 3 例中 3 例 (100%)、800 mg 群 30 例中 21 例 (70.0%) と AMK の投与量により有意な差は認められなかった。また、IPM/CS 0.5 g $\times$ 4 回投与群、36 例中 25 例 (69.4%) に比べ、1 g $\times$ 2 回投与群では 5 例中

Table 4. Blood isolates and MIC

Blood isolates	MIC ( $\mu$ g/ml)	
	AMK	IPM
<i>S. aureus</i>	2.1	$\leq 0.1$
<i>P. mirabilis</i>	0.78	6.25
<i>E. coli</i>	0.78	0.78
<i>P. rettgeri</i>	0.54	0.66

Table 5. Efficacy rate and infectious diseases

Infectious disease	Effective/Total	Excellent	Good	Fair	Fail
Septicemia	4/ 4	3	1	0	0
Susp. septicemia	24/35	16	8	2	9
Pneumonia	3/ 3	3	0	0	0

Table 6. Efficacy rate and granulocyte counts

On termination of treatment On initiation of treatment	0-99/ $\mu$ l	100-499/ $\mu$ l	500-/ $\mu$ l
	0- 99/ $\mu$ l	8/13* <sup>1</sup>	4/ 4
100-499/ $\mu$ l	3/ 4	2/ 3	1/ 1
500- / $\mu$ l	0/ 1	5/ 5	6/ 7

\*<sup>1</sup> Effective/Total

Table 7. Efficacy rate and administration of amikacin sulfate · imipenem/cilastatin sodium

AMK \ IPM/CS	0.5 g $\times$ 3	0.5 g $\times$ 4	1.0 g $\times$ 2	Total
	200 mg $\times$ 2		2/ 4* <sup>1</sup>	5/ 5
200 mg $\times$ 3	1/ 1	2/ 2		3/ 3
200 mg $\times$ 4		21/30		21/30
Total	1/ 1	25/36	5/ 5	31/42

\*<sup>1</sup> Effective/Total

AMK, amikacin sulfate; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

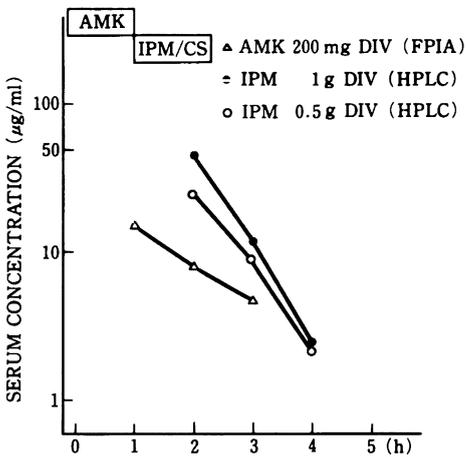
5例(100%)と、少数例ながら高い有効率を示した(Table 7)。

AMK, IPMの血中濃度の推移は、AMK 200 mg投与では、AMK投与終了直後にピークがあり、平均14.8  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後は、6  $\mu\text{g/ml}$ に低下し、IPM 1.0 g投与ではピークは、46.5  $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 g投与では、24.2  $\mu\text{g/ml}$ で、両者とも2時間後には、2  $\mu\text{g/ml}$ に低下した(Fig. 1)。

発熱時 Performance status (PS) による有効率はPS 0~2群25例中20例(80.0%)、PS 3~4群17例中11例(64.7%)と差を認めた(Table 8)。また、食事の経口摂取が困難になると有効率は低下傾向を示した。

副作用に関しては、軽度の悪心を訴える症例があったが中止にいたるものではなく、聴力障害も認められなかった。臨床検査異常値に関しては、42例中2例(4.8%)に中等度肝障害を認め、投与終了後正常値に回復した。尿検査異常、血清クレアチニン上昇を認めた症例はなかった(Table 9)。

次に、敗血症の症例を提示する(Fig. 2)。



AMK, amikacin sulfate;  
IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Fig. 1. Serum concentration of amikacin sulfate and imipenem/cilastatin sodium.

Table 8. Efficacy rate and performance status

PS	Effective/Total	Efficacy rate
0-2	20/25	80.0%
3-4	11/17	64.7%

Table 9. Abnormal laboratory findings  
(Liver dysfunction)

No.	GOT	GPT	ALP
12	150	166	175
16*	63	80	110
24	236	229	152
25*	84	97	ND**
36*	98	134	235

\* Not due to antibiotics

\*\* Not done

56歳男性、急性非リンパ性白血病の症例で、抗癌剤投与後、顆粒球がほとんどない時期に39°C台の発熱が出現し、静脈血培養にて*E. coli*が検出された。AMK 200 mg×4回、IPM/CS 0.5 g×4回投与にて、4日目に平熱に復した。解熱時も顆粒球は、100/ $\mu\text{l}$ 未満だった。

### III. 考 察

白血病や悪性リンパ腫など造血器悪性腫瘍患者は、原病および抗癌剤・ステロイド剤投与により免疫不全(顆粒球減少)の状態にあり、感染症を合併した場合、急速に症状は進行し、ショックやDICなど重篤な状態に陥りやすい。また、起炎菌を同定することも困難で、かつ培養により起炎菌が同定される頃には、症状がすでに進行している、ということが十分ありうる。したがって、造血器悪性腫瘍患者の感染症に対しては、なるべく早期に、第一選択として広域スペクトルを有する強力な抗生物質投与、すなわち、Empiric therapyが必要になる。

起炎菌として、問題となる菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, 真菌などであるが、症状の進行の早いグラム陰性杆菌、特に*P. aeruginosa*は重要であり、Empiric therapyとしてこれらの菌に強い抗菌力を有する抗生物質を選択すべきである<sup>4)</sup>。

AMKは、アミノグリコシド系抗生物質の一種で、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性杆菌に対し強い抗菌力を持つ。さらに、 $\beta$ -ラクタム剤との併用は、相乗作用を示すとの報告<sup>11)</sup>も多い。一方、IPM/CSはカルバペネム系抗生物質で、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌ときわめて広い抗菌スペクトルを有し、単独投与<sup>12,13)</sup>でも、広く強力な抗菌力を持つ抗生物質である。

今回の検討における対象症例は、造血器悪性腫瘍に

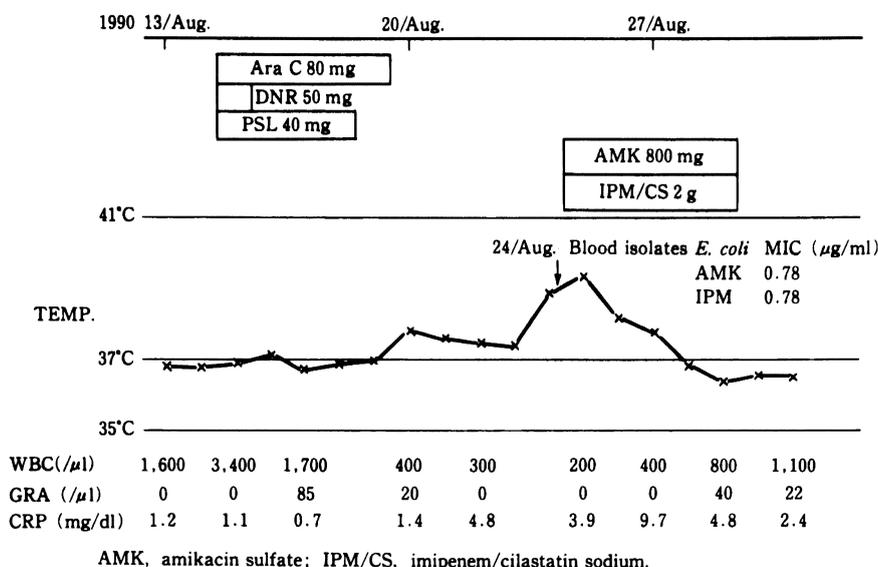


Fig. 2. Acute myeloblastic leukemia 56 y/o male.

合併した感染症で、約 1/3 が顆粒球数  $100/\mu\text{l}$  未満の症例であった。それにもかかわらず、全体として 42 例中 31 例が有効以上で、73.8%とまとめて高い有効率を得ることができた。特筆すべきことは治療終了時に顆粒球が  $100/\mu\text{l}$  未満という著明な顆粒球減少症例においても 64.7% (11/17) の有効率を示していることである。

性別、年齢別有効率では、特に有意差を認めず、60 歳以上の症例においても高い有効率を得た。

感染症別有効率は、起炎菌が明らかなグラム陽性、陰性敗血症において 4 例中 4 例と 100%の有効率を得られた。また、症例の大半を占める起炎菌・原発巣不明の敗血症疑いは、(35 例中 24 例) 68.6%であった。敗血症を疑われる症例において、血中からの菌の検出率は 10%位に過ぎないといわれており<sup>14)</sup>、この大半を占める敗血症疑い症例を、いかに治療するかが問題である。しかし、筆者ら<sup>4)</sup>が行った敗血症の retrospective な検討では、血中検出菌と喀痰、咽頭粘液、尿、便などからの検出菌の一致率は、決して高くないので、敗血症疑いの場合に、これらの検出菌を原因菌と推定することは避けるべきである。したがって強力な Empiric therapy が必要になる。

顆粒球数別では、発熱時・判定時顆粒球数とも  $100/\mu\text{l}$  未満と非常に強い顆粒球減少状態にある症例は、13 例中 8 例、有効率 61.5%であった。この成績は、過去に報告された血液疾患 (おもに造血器悪性腫瘍)

に合併した感染症に対する、抗生物質単独投与および併用投与の有効率に比べ、最高レベルの成績であり、AMK, IPM/CS の併用療法は、Empiric therapy として非常に有用と思われた。

一方、造血回復期にある症例 (発熱時顆粒球数  $100/\mu\text{l}$  未満で、判定時  $100/\mu\text{l}$  以上に増加) は 5 例中 5 例 (100%) が有効であり、感染防御において顆粒球の重要性があらためて確認された (Table 6)。今後、G-CSF が使用可能となれば治療成績はさらに向上するものと考えられる。

抗生物質投与量、投与回数による有効率に関しては、我々の検討では、1 日あたり AMK 400 mg 群 9 例中 7 例 (77.8%)、800 mg 群 30 例中 21 例 (70.0%) と有意差なく、一方、IPM/CS の  $0.5\text{g}\times 4$  回投与群は、36 例中 25 例 (69.4%)、 $1.0\text{g}\times 2$  回投与群では、5 例中 5 例 (100%) と後者の有効率が高い傾向にあった。堀田らの報告<sup>15)</sup> は、両者は差がないとしているが、兵庫グループの報告<sup>16)</sup> では、前者 14 例中 9 例 (64.3%)、後者 18 例中 17 例 (94.4%) と有意な差を認めている。我々の検討では、IPM/CS  $1.0\text{g}\times 2$  回投与群では、すべて PS 0~2 群であり全身状態が影響を与えている可能性がある。

今までの報告と有効率を比較すると、全症例では、堀田らは、93 例中 57 例 (61.3%)、兵庫グループは、88 例中 52 例 (59.1%) であった。 $100/\mu\text{l}$  未満では、堀田らは 17 例中 8 例 (47.1%)、兵庫グループは 18

例中8例(44.4%)であった。我々の検討は、特に100/ $\mu$ l未達の症例において、61.5%と優れていた。我々の症例は、先行抗生物質投与がない例のみであり、先行抗生物質のない場合のみを比較しても、堀田ら、23例中16例(69.6%)、兵庫グループ、27例中17例(63.0%)の有効率と比して優れている。このことは、我々の抗生物質投与量が他よりも多いことにも原因があるものと考えられる。

我々の症例において測定した血中濃度(Fig.1)は、AMK 200 mg投与、IPM/CS 1.0 gまたは0.5 g投与のいずれの場合においても血中分離菌のMIC(Table 4)を数時間にわたって凌駕していた。さきに我々は顆粒球減少症を伴う血液疾患においては、6時間MLC(Minimal lethal concentration)を上回る抗生物質投与が十分な効果をあげることを認めている<sup>17)</sup>。したがって今回、我々の多くの症例でAMK、IPM/CSを1日4回投与したことは6時間MLCを長時間上回る抗生物質の血中濃度をうることを目的にしたものであり、このことが臨床的に好成績を得た原因であろうと考えられる。

副作用の発現は、数例に嘔気・食欲不振が認められたが、抗癌剤投与を考えると抗生物質投与との因果関係は少ないと思われる。同様に、臨床検査異常値の発現は、中等度肝障害を示した2例(症例12および24)を除き、輸血や抗癌剤投与による障害によるものと考えられた。そして中等度肝障害を示した2例とも投与終了後正常値に回復した。その他には、尿検査異常、クレアチニン上昇、聴力障害など問題となる異常を認めなかった(Table 9)。

有効率、副作用、臨床検査異常を総合的に判断すると、抗生物質を大量投与した場合の不利益より、大量投与により速やかに感染症をクリアし、抗癌剤投与を再開した方が、原疾患(造血管悪性疾患)治療のためにも、有用と思われた。

#### IV. 結 語

以上より、AMK、IPM/CSの併用療法は、造血管悪性腫瘍疾患など顆粒球減少を伴う感染症のEmpiric therapyとしてきわめて有用であると考えられた。

#### 文 献

1) Bodey G P et. al.: Infectious complications in

- leukemic patients. *Semin Hematol* 19: 193~226, 1982
- 2) 井上 保, 他: Compromised host と化学療法。臨床と研究 65: 129, 1988
  - 3) 舟田 久: 血液疾患。日本臨床 43 (春期臨時増刊号) 1044, 1985
  - 4) 外山圭助: 血液疾患合併感染症の臨床。日本内科学会雑誌 80: 1485~1490, 1991
  - 5) Birnbaum J et. al.: Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am. J. Med.* 78: 3~21, 1985
  - 6) 真下啓明: 総説 Imipenem/Cilastatin sodium, *Jpn. J. Antibiot.* 40: 1713~1723, 1985
  - 7) 西野武志, 他: Imipenem (MK-0787) の *in vitro* 抗菌力について。Chemotherapy 33: 74~90, 1985
  - 8) 五島瑛智子, 他: 新 Carbapenem 系誘導体 Imipenem (MK-0787) の細菌学的評価。Chemotherapy 33: 14~42, 1985
  - 9) 峯岸伸正, 他: TDT-全自動蛍光偏光測定装置「アボット」の概要。生物試料分析 5: 73~78, 1982
  - 10) 中村 洋: 高速液体クロマトグラフィーによる臨床化学分析。Medical Technology 18: 25~31, 1990
  - 11) 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
  - 12) 澤田博義, 他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討。化学療法の領域 6: 2629~2636, 1990
  - 13) 山崎柳一, 他: 各種固形癌ならびに造血器腫瘍患者に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS, チェナム) の臨床効果の検討。新薬と臨床 40: 555~562, 1991
  - 14) 外山圭助: 顆粒球減少時の感染。内科 62: 81~86, 1988
  - 15) 堀田知光, 他: 血液疾患に伴う感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium と Amikacin sulfate の併用療法の基礎的並びに臨床的検討。Jpn. J. Antibiot. 44: 515~528, 1991
  - 16) 兵庫造血器疾患感染症研究グループ: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS) と硫酸 Amikacin (AMK) との併用療法。新薬と臨床 40: 1056~1063, 1991
  - 17) 外山圭助, 他: 血液疾患合併敗血症における臨床効果と *in vitro* 短時間薬剤作用時殺菌・静菌効果とに関する検討。Chemotherapy 35: 262, 1987

The evaluation of combination therapy of amikacin and imipenem/cilastatin  
in patients with infections complicating hematological malignancies

Makoto Yaguchi, Yoshikazu Kawanishi, Chihiro Tsuboi  
and Keisuke Toyama

The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College,  
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

We evaluated the efficacy of amikacin sulfate (AMK) plus imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) in patients with infections complicating hematological malignancies.

1) Forty-two febrile patients (4 septicemia, 35 suspected septicemia and 3 pneumonia) with hematological malignancies (35 cases with acute leukemia, 3 with myelodysplastic syndrome, 2 with malignant lymphoma and 2 with multiple myeloma) were treated intravenously with 400–800 mg AMK and 1.5–2.0 g IPM/CS per day.

2) Out of 42 patients, 23 patients including the 4 with septicemia responded to this combination chemotherapy. The overall clinical efficacy rate was 73.8% (31/42).

3) The maximum serum concentration of each drug was 14.8  $\mu\text{g/ml}$  for AMK 200 mg i.v., 46.5  $\mu\text{g/ml}$  for IPM/CS 1.0 g i.v. and 24.2  $\mu\text{g/ml}$  for IPM/CS 0.5 g i.v., These concentrations considerably exceeded the maximum isolated from the 4 patients with septicemia.

4) The efficacy rate in patients with granulocytopenia of less than  $100/\mu\text{l}$  during therapy, was 61.5% (8/13).

5) The efficacy rate in patients who had a performance status (PS) 0–2 when fever developed was 80.0% (20/25), while it was 64.7% (11/17) in patients of PS 3–4.

From the above findings, AMK plus IPM/CS is considered to be a useful antibiotic combination for empirical therapy of infections complicating hematological malignancies.