

血液疾患に併発した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium と
amikacin sulfate の併用療法

浦部 晶夫・大林 由明

関東通信病院血液内科*

高久 史麿・戸川 敦

国立病院医療センター内科

溝口 秀昭

東京女子医科大学血液内科

平井 久丸

東京大学医学部第3内科

野村 武夫

日本医科大学第3内科

青木 延雄

東京医科歯科大学医学部第1内科

平嶋 邦猛

埼玉医科大学第1内科

元吉 和夫

防衛医科大学校第3内科

外山 圭助

東京医科大学第1内科

浅野 茂隆

東京大学医科学研究所内科

成清 卓二

群馬大学医学部第3内科

三浦 恭定

自治医科大学血液科

塩谷 茂

北里大学医学部内科

若林 芳久

順天堂大学医学部内科

青木 功

杏林大学医学部第2内科

武藤 良知

虎の門病院血液科

藤岡 成徳

三井記念病院血液内科

* 東京都品川区東五反田 5-9-22

森 眞由美

東京都老人医療センター血液内科

(平成4年5月30日受付・平成4年8月10日受理)

血液疾患患者に併発した重症感染症に対して、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) (IPM 1日1~2g) と amikacin sulfate (AMK) 1日200~400mg による併用療法を行い、その有効性と安全性について検討した。168例に投与し除外例33例を除く135例につき解析した。基礎疾患は急性白血病が63.7%、悪性リンパ腫が17.7%などであった。感染症別の有効率は、敗血症84.6%、敗血症疑い62.3%、肺炎50%で全体として61.5%であった。投与前ならびに効果判定時(6日目)の好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以下の例でも有効率は59.4%と良好であった。前投与のない例の有効率は80%ときわめて良好であった。副作用は8例(4.8%)に認められたが、すべて軽度で一過性であった。IPM/CSとAMKの併用療法は血液疾患に併発する感染症に対する empiric therapy として有用な治療法と考えられた。

Key words: imipenem/cilastatin sodium, amikacin sulfate, 好中球減少症, 感染症, 血液疾患

血液疾患においては併発する感染症の対策が患者の予後に大きな影響を与える。無菌室管理、消毒法、ガウンテクニック、食事の管理を適切に行うとともに適切な抗生物質による感染症治療がきわめて重要な位置を占めている。血液疾患に伴う感染症の起炎菌としては各種のグラム陽性菌、グラム陰性菌が検出されているが^{1,2)}、起炎菌が特定できない場合も少なくない³⁾。起炎菌不明の場合あるいは緊急を要するために起炎菌が判明する以前に治療を開始しなければならない場合には、empiric therapy⁴⁾としてブロードスペクトルで、強い抗菌力を持ちかつ安全な薬剤を選択しなければならない。

今回我々は、血液疾患に併発した重症感染症に対するカルバペネム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) とアミノグリコシド系抗生物質 amikacin sulfate (AMK) の併用療法⁵⁻⁷⁾の empiric therapy としての有効性について臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

平成2年2月より平成3年4月までの1年2か月間に、東京大学医学部第三内科、東京女子医科大学血液内科、自治医科大学血液科、東京医科歯科大学医学部第一内科、日本医科大学第三内科、埼玉医科大学第一内科、防衛医科大学校第三内科、北里大学医学部内科、東京医科大学第一内科、東京大学医学部研究所内科、群馬大学医学部第三内科、順天堂大学医学部内科、杏林大学医学部第二内科、虎の門病院血液科、三井記念病院血液内科、東京都老人医療センター血液内科、国立病院医療センター内科、関東通信病院血液内科の18施設に入院した明確な感染症状が見られた16

歳以上の血液疾患患者を対象とした。

抗炎症剤等、効果判定に影響をおよぼすと思われる薬剤を併用した場合は、薬剤名、用法、用量、投与理由を調査表に記載した。基礎疾患ならびに合併症の治療薬で本試験に影響を与えないと思われるものは、継続して投与することはさしつかえないとした。ただし本試験の効果判定以前は用法・用量の変更は行わないこととした。

2. 投与方法および投与期間

原則としてIPM/CS (IPM 2g)/日(分2)とAMK 400mg/日(分2)を30分以上かけて点滴静注することとした。ただし年齢、症状に応じて適宜増減は可とした。投与期間は原則として7日間以上とした。また他の抗細菌性の抗菌薬の併用は認めないこととした。

3. 臨床効果判定基準および観察項目

高久ら⁸⁾による「顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌剤の効果判定基準」に従い、臨床効果を以下の4段階で判定した。

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がみられたもの。

有効: 3~4日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。

やや有効: 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。

無効: 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の不変または増悪したも

の。および3~4日目まで解熱傾向がみられず他剤に切り替えたもの。

なお、起炎菌判明の場合は細菌学的効果も考慮した。また効果判定にあたっては、顆粒球数の変動をも考慮にいった。

体温、臨床症状、白血球数、CRP等の検査項目を観察し、副作用、臨床検査異常についても検討した。

4. 細菌学的効果

起炎菌の消長を消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。

II. 結 果

1. 対象症例

総投与症例数は168例で全例安全性の評価対象とした。投与前から投与経過中37°C以上の発熱がみられなかった6例、腫瘍熱3例、真菌感染症6例、同時に他の抗細菌性薬剤を併用した13例、高度腎障害2例、副作用のため中止に至り効果判定のできなかった2例および情報不足の1例の計33例を除く135例を臨床効果の評価対象とした。

臨床効果判定の対象症例の内訳をTable 1に示す。年齢は16歳から84歳まで広く分布し、平均52歳であった。性別は男性72例(53.3%)、女性63例(46.7%)であった。

基礎疾患の内訳をTable 2に示す。急性白血病が86例と全体の63.7%を占めていた。感染症の内訳は、敗血症13例、敗血症の疑い77例で全体の66.7%を占め、以下、急性気管支炎16例、肺炎18例、尿路感染症5例等であった(Table 3)。

1日投与量は、IPM 2g投与が94例で全体の69.6%、AMKは400mg投与が95例で全体の70.4%と多かった(Table 4)。両剤とも2~4回に分割し、点滴静注された。

2. 臨床効果

(1) 感染症別臨床効果

感染症別の臨床効果をTable 3に示す。著効ならばに有効の占める割合をもって有効率とした。有効率は、敗血症では84.6%(11/13)であり、敗血症の疑いでは62.3%(48/77)であった。敗血症および敗血

Table 1. Distribution of age and sex

Age (year)	Sex	Male	Female	Total
16-19		5		5
20-29		7	4	11
30-39		13	6	19
40-49		8	12	20
50-59		17	16	33
60-69		11	14	25
70-79		9	9	18
80-84		2	2	4
Total (%)		72 (53.3)	63 (46.7)	135 (100)

Table 2. Underlying diseases

Underlying diseases	No. of Patients (%)
Acute leukemia	86 (63.7)
Chronic myelogenous leukemia	6 (4.5)
Myelodysplastic syndrome	7 (5.2)
Malignant lymphoma	24 (17.7)
Aplastic anemia	5 (3.7)
Multiple myeloma	3 (2.2)
Myelofibrosis	2 (1.5)
Adult T-cell leukemia	2 (1.5)
Total	135 (100)

症疑いを合わせた有効率は65.6%であった。その他の感染症の有効率は、急性気管支炎43.8%、肺炎50.0%、尿路感染症80.0%などで、全体の有効率は61.5% (83/135) であった。

(2) 1日投与量別臨床効果

1日投与量別の臨床効果をTable 4に示す。もっとも症例の多かったIPM 2g かつAMK 400mg 投与の

有効率は58.2% (46/79) であった。なお、両剤の承認範囲内の用量であるIPM 1日2gまで、かつAMK 1日400mgまでの症例の合計の有効率は62.3% (71/114) であった。

(3) 前投薬の有無別臨床効果

前投薬の有無別臨床効果をTable 5に示す。前投薬のない60例の有効率は80.0%、前投薬無効で、本併

Table 3. Clinical efficacy classified by infection

Infections	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Sepsis	13	10	1		2	11/13 (84.6)
Suspected sepsis	77	31	17	10	19	48/77 (62.3)
Acute bronchitis	16	3	4	4	5	7/16 (43.8)
Pneumonia	18	7	2	5	4	9/18 (50.0)
Urinary tract infection	5	2	2		1	4/5
Others*	6	1	3		2	4/6
Total (%)	135 (100)	54 (40.0)	29 (21.5)	19 (14.1)	33 (24.4)	83/135 (61.5)

* periodontitis 3
peritonitis 1
liver abscess 1
parotitis 1

Table 4. Clinical efficacy classified by daily doses

AMK (mg) \ IPM (g)	100×2	200×1	200×2	200×3	200×4	300×3	400×2	Efficacy rate (%)
0.5×2	12/15 (80.0)		8/11 (72.7)					20/26 (76.9)
0.5×3	0/1		1/4	7/8				8/13 (61.5)
0.5×4		1/1	1/1		1/4		2/3	5/9
1.0×2	3/3		45/78 (57.7)	1/2		0/2		49/85 (57.6)
1.0×3							1/1	1/1
2.0×2			0/1					0/1
Total	15/19 (78.9)	1/1	55/95 (57.9)	8/10	1/4	0/2	3/4	83/135 (61.5)

AMK, amikacin sulfate; IPM, imipenem.

Table 5. Clinical efficacy classified by previous antibiotic treatment

Previous antibiotic treatment	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
NO	60	35	13	4	8	48/60 (80.0)
YES	75	19	16	15	25	35/75 (46.7)
Total (%)	135 (100)	54 (40.0)	29 (21.5)	19 (14.1)	33 (24.4)	83/135 (61.5)

用に切り換えた75例の有効率は46.7%であった。なお、前投薬の内訳は、 β -ラクタム薬の単独使用28例、 β -ラクタム薬とアミノ配糖体薬の併用例22例、 β -ラクタム薬と clindamycin や doxycylin などの併用例15例、その他 minocycline や fosfomycin の単独使用例10例の計75例であった。これら多種類の薬剤は起炎菌不明例に投与されたものが多かった。

(4) 好中球数別臨床効果

投与開始前日および効果判定日(投与6日目)に測定された好中球数の変動と臨床効果の関係を Table 6

に示す。投与前および効果判定日とも好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下ときわめて強い好中球減少状態にあった症例での有効率は52.6% (10/19) であった。両測定日とも $500/\mu\text{l}$ 以下の症例の合計の有効率は59.4% (19/32) であり、好中球減少状態でも優れた有効率を示した。

(5) 起炎菌別臨床効果および細菌学的効果

投与前に起炎菌が検出された症例は34例あり、その起炎菌と臨床効果および細菌学的効果を Table 7 に示す。起炎菌検出例での臨床効果は有効率58.8%

Table 6. Clinical efficacy classified by neutrophil counts before and after treatment

Before \ After (day 6)	After (day 6)			Efficacy rate (%)
	≤ 100	101-500	$501 \leq$	
≤ 100	10/19 (52.6)	5/ 8	4/ 6	19/33 (57.6)
101-500	1/ 2	3/ 3	3/ 4	7/ 9
$501 \leq$	1/ 3	1/ 4	9/20 (45.0)	11/27 (40.7)
Total	12/24 (50.0)	9/15 (60.0)	16/30 (53.3)	37/69 (53.6)

Table 7. Clinical efficacy and bacteriological effects classified by isolated organism

Organisms	Clinical efficacy rate (%)	Bacteriological eradication (%)
Unknown	63/101 (62.4)	
Isolated	20/ 34 (58.8)	15/18 (83.3)
<i>S. aureus</i>	1/ 5	0/ 1
<i>S. epidermidis</i>	4/ 6	3/ 4
<i>α-streptococcus sp.</i>	1/ 1	
<i>E. faecium</i>	0/ 1	
<i>E. coli</i>	3/ 3	2/ 2
<i>K. pneumoniae</i>	1/ 2	1/ 1
<i>E. cloacae</i>	1/ 1	1/ 1
<i>C. freundii</i>	0/ 1	1/ 1
<i>S. marcescens</i>	1/ 1	1/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	4/ 4	2/ 2
<i>A. calcoaceticus</i>	1/ 1	
<i>M. morgani</i>	0/ 1	
<i>F. nucleatum</i>	1/ 1	
<hr/>		
<i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas</i> sp.	1/ 1	0/ 1
<i>S. epidermidis</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0/ 1	1/ 1
<i>S. epidermidis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	1/ 1	1/ 1
<i>Enterococcus</i> sp. + <i>E. cloacae</i>	0/ 1	1/ 1
<i>H. parainfluenzae</i> + <i>E. cloacae</i>	0/ 1	
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>C. krusei</i>	0/ 1	1/ 1

(20/34)であった。細菌学的効果は消失率83.8% (15/18)であった。起炎菌別では *Staphylococcus aureus* は多剤耐性のMRSAであったが、臨床効果は5例中1例のみが著効を示し他は無効であった。*Streptococcus epidermidis* では6例中4例が有効以上であった。*Escherichia coli* (3例)と *Pseudomonas aeruginosa* (4例)が検出された症例では全例有効以上であった。菌の消長の追えた18例中消失しなかったのは *S. aureus* の1例, *S. epidermidis* の1例および *S. aureus* と *Pseudomonas sp.* の混合感染の1例であった。

菌交代は認められなかった。代表的な著効例を Fig. 1 に示す。

(6) 副作用および臨床検査値異常

副作用は、悪心・嘔吐3例、皮疹、皮膚掻痒感、頭痛、耳鳴、胸部不快感各1例の計8例が認められ、発現率は4.8% (8/168)であった。頭痛と胸部不快感の各1例は、そのまま投与継続または減量して自然に消失した。他の副作用はいずれも軽度で投与中止後すみやかに回復した。副作用発現日は、悪心・嘔吐はそ

れぞれ2日、6日、8日目、皮疹は1回投与後、皮膚掻痒感は2日目、頭痛は3日目、耳鳴は4日目、胸部不快感は6日目に発現した。

臨床検査値異常は、尿素窒素、クレアチニン、カリウムの軽度な上昇が1例に認められたのみで(発現率0.6%)、投与中止後すみやかに投与前値に回復した。

III. 考 察

感染症における empiric therapy とは優れた臨床経験に基づいて、起炎菌が判明する以前に、ある程度有効性を予想して適切な抗生物質を選択して投与する治療である⁴⁾。血液疾患に併発する感染症は、重症で緊急性のあるものが多いので、empiric therapy としては抗菌スペクトルが広く抗菌力も強くかつ安全な薬剤を選択することが重要である。適切な empiric therapy を行うためには、平素から起炎菌の種類および頻度の情報や、感染部位と宿主の病態との関連についての情報などを蓄積しておかなければならない。最近の経験では血液疾患に併発する感染症の起炎菌として多くの細菌が分離されている。検出例が多い菌種としては、IVH カテーテルの多用を反映して、*S. aureus* や

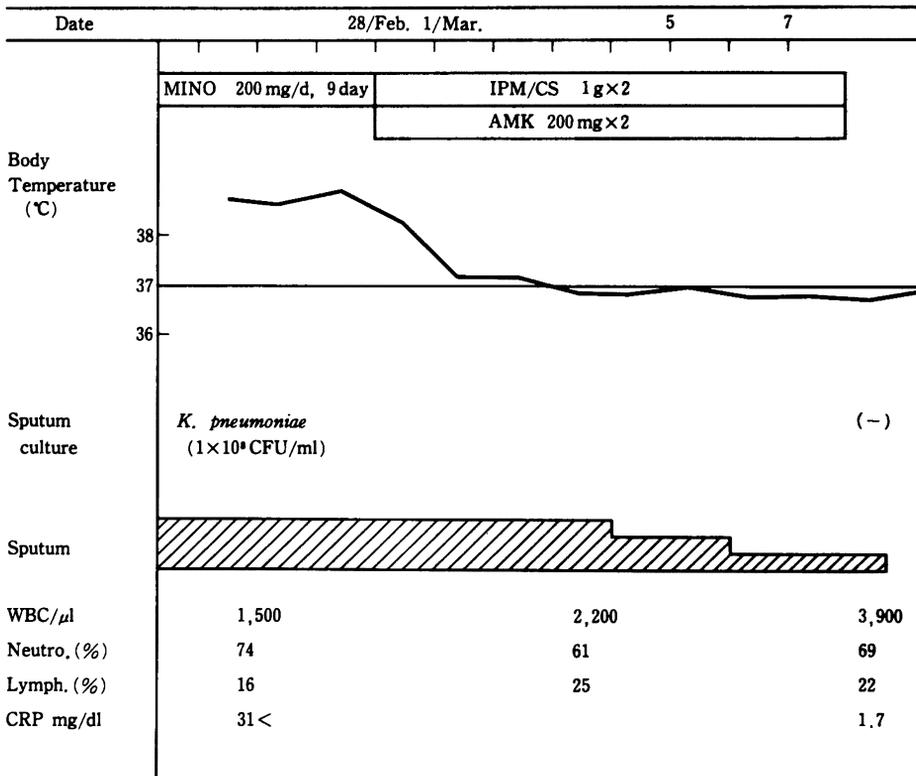


Fig. 1. 51 y., male, pneumonia (Acute leukemia, M₂).

S. epidermidis, そして従来から問題となっている *P. aeruginosa* や *E. coli* である¹⁻³⁾。

我々はすでに、現在もっとも抗菌スペクトルが広くかつ強い抗菌力を持つ IPM/CS を用いて 1988 年 1 月より 1 年半をかけ、血液疾患に伴う感染症 87 例について臨床的検討を行った⁹⁾。その結果、前投薬のない初回治療例では 73.3% の有効率で、全体の有効率は 57.3% という成績を得た。副作用も発疹のみで高い有用性を確認した⁹⁾。今回我々は、抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増加を目的として、多数の菌種に対して IPM との併用効果が知られているアミノ配糖体抗生物質 AMK を選び、IPM と AMK の併用による臨床的検討を行った。併用効果により両剤の使用量を少なくすることが可能になれば、cost-effectiveness あるいは副作用軽減の面でも利益が大きいと考えられる。作用機序の異なる薬剤を併用することにより抗菌力の増大ばかりでなく、耐性菌の出現をおさえることも期待される。

前回の IPM/CS 投与例⁹⁾と今回の併用例における臨床的背景すなわち、年齢、性別、感染症の内訳、感染症の重症度、前投薬の有無、起炎菌の有無などの因子について χ^2 検定を行ったところ、両群間に差がないことが確認された。全体の有効率は、前回の IPM/CS の検討では 57.3%、今回の併用では 61.5% であった。著効率を比較してみると、前回の IPM/CS の検討では 30.6% であったが、今回の併用では 40.0% であった。また前投薬のない初回治療例での有効率は、前回は 73.3%、今回の併用では 80% であった。

今回の検討では投与前、判定日とも好中球数 500/ μ l 以下の好中球減少状態でも、有効率は 59.4% と優れた成績で、併用療法の効果が十分発揮されたと思われる。

1 日投与量別の臨床効果について見ると、IPM 1 日 2g まで、AMK 1 日 400 mg までの用量の有効率は 62.3% であった。どちらかがこの範囲を越えた用量を用いても有効率を上げる傾向はなかった。IPM 2 g/日および AMK 400 mg/日の組み合わせで効果がない時は、抗真菌剤か他の抗細菌性薬剤に切り換えるべきで増量を考慮する必要はないと考えられる。

起炎菌別の効果を見ると、検出頻度の高い *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* にはきわめて良好な成績を示した。*S. aureus* は 5 例とも多剤耐性の

MRSA 感染症で、有効例は 1 例のみであった。MRSA は環境に存在する常在菌が薬剤によって選択された結果であるので、消毒をはじめ感染源を断つことが重要であると考えられる^{10,11)}。

副作用と臨床検査値異常は軽度のもので、問題となるものはなかった。

以上、IPM/CS と AMK の併用療法は、血液疾患に併発する重症感染症に対する empiric therapy とし て有用であると考えられた。

文 献

- 1) 手島博文, 柴田弘俊, 正岡 徹, 吉永哲男: 白血病に合併する敗血症の原因菌と発症因子について。化学療法の領域 5: 2091~2096, 1989
- 2) 堀内 篤, 他: 造血管疾患に伴う細菌感染症の実態—10 年間の推移—。感染症学雑誌 64: 299~309, 1990
- 3) 浦部晶夫: 血液疾患における原因不明の発熱について。Chemotherapy 40: 331~335, 1992
- 4) 上田 泰, 谷本普一, 浦部晶夫, 熊本悦明, 谷村弘: empiric therapy. 診断と治療 76: 2307~2321, 1988
- 5) 田中恭子, 田中輝和, 根ヶ山清, 山岡源治, 田村真紀子, 入野昭三: *Pseudomonas aeruginosa* 及び多剤耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する Imipenem と Amikacin の併用効果。化学療法の領域 5: 506~512, 1989
- 6) Johnson D E, Calia F M, Snyder M J, Warren J W, Schimpff S C: Imipenem therapy of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in neutropenic rats. J. Antimicrob. Chemother, 12 (Suppl. D): 89~96, 1983
- 7) Meyer R D, Pasiecznik K: In vitro activity of newer β -lactam agents in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Serratia marcescens*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1: 287~293, 1983
- 8) 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
- 9) 浦部晶夫, 他: 血液疾患患者の顆粒球減少時に併発する重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium の臨床的検討。化学療法の領域 6: 1989~1998, 1990
- 10) 井上松久, 大久保豊司: MRSA と抗菌剤とくに併用療法について。集中治療 2: 1325~1334, 1990
- 11) 小林寛伊: 病院感染予防の基本条件 (基本 13 カ条)。総合臨牀 40: 203~208, 1991

Combination therapy with imipenem/cilastatin sodium and amikacin sulfate
in severe infections accompanying hematological malignancies

Akio Urabe and Yoshiaki Ohbayashi

Division of Hematology, Kanto Teishin Hospital, 5-9-22
Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

Fumimaro Takaku and Atsushi Togawa

Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital

Hideaki Mizoguchi

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical College

Hisamaru Hirai

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Takeo Nomura

Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Nobuo Aoki

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Kunitake Hirashima

First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

Kazuo Motoyoshi

Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

Keisuke Toyama

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

Shuigetaka Asano

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Takuji Naruse

Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine

Yasusada Miura

Department of Hematology, Jichi Medical School

Shigeru Shionoya

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Yoshihisa Wakabayashi

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Isao Aoki

Second Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

Yoshitomo Mutoh

Department of Hematology, Toranomon Hospital

Seitoku Fujioka

Department of Hematology, Mitsui Memorial Hospital

Mayumi Mori

Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

We determined the efficacy and safety of combination therapy with imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) (mainly 1–2 g/day) and amikacin sulfate (AMK) (mainly 200–400 mg/day) in patients with severe infections accompanying hematological malignancies. Of 168 patients treated, 135 were evaluated. Acute leukemia was the diagnosis in 63.7% of the evaluated cases and malignant lymphoma in 17.7%. The overall clinical efficacy was 61.5% and the following results were obtained for different categories: sepsis, 84.6%; suspected sepsis, 62.3%; and pneumonia, 50.0%. Although the patients were severely neutropenic (neutrophil count of less than $500/\mu\text{l}$), they showed good responses with an efficacy rate of 59.4%. In particular, when IPM/CS and AMK were concomitantly used as first-choice therapy, the response rate was 80.0%. Adverse effects, which were observed in only 8 patients (4.8%), were mild and transient. Combination therapy with IPM/CS and AMK can be recommended as one of the best choices for empiric therapy of various infections accompanying neutropenia in hematological malignancies.