

血液疾患に併発した重症感染症に対する empiric therapy

—Piperacillin, aztreonam 2 剤併用と amikacin を加えた 3 剤併用療法の比較—

吉田 稔^{1,2)}・鈴木 俊之^{1,2)}・倉田 寛一^{1,3,4)}・角田 純一¹⁾
室井 一男¹⁾・畠 清彦¹⁾・坂本 忍¹⁾・三浦 恭定¹⁾¹⁾ 自治医科大学血液科*²⁾ 厚友会城西病院内科³⁾ 宇都宮社会保険病院内科⁴⁾ 現: 埼玉医科大学総合医療センター

(平成 5 年 3 月 26 日受付・平成 5 年 8 月 3 日受理)

血液疾患に合併した感染症 42 例に対する経験主義的抗生物質療法 (empiric therapy) として piperacillin/aztreonam 療法 (PA 群) と piperacillin/aztreonam/amikacin 療法 (PAA 群) を無作為封筒法によって比較検討した。性別は男性 23 例, 女性 19 例, 年齢は 17 歳から 84 歳に分布し, その中央値は 56 歳。基礎疾患は急性骨髄性白血病 23 例, 急性リンパ性白血病 3 例, 非ホジキンリンパ腫 8 例, 骨髄異型性症候群 1 例, 多発性骨髄腫 3 例, 再生不良性貧血 2 例, その他 2 例である。全体での有効率は 54.8% (23/42) であり, 感染症別の内訳は敗血症 2/4, 敗血症の疑い 14/26, 急性上気道炎 4/5, 肺炎 2/4, その他 1/3 であった。治療法別の有効率は PA 群 55.0% (11/20), PAA 群は 54.5% (12/22) で両者の間に差はなかった。発症時の顆粒球数が $500/\mu\text{l}$ 以下の症例での有効率は PA 群が 72.7% (8/11), PAA 群が 46.7% (7/15) で, 全体では 57.7% (15/26) であった。副作用は両群とも特に重篤なものは観察されなかった。PA 群は血液疾患に伴う細菌感染症として頻度の高いブドウ球菌と緑膿菌をその有効菌種としてカバーしており, empiric therapy として amikacin をさらに加える意義は認められなかった。

Key words: piperacillin, aztreonam, amikacin sulfate, empiric therapy

血液疾患に合併した感染症はその原発巣や起炎菌の同定が困難であり, 通常は広域抗生物質の併用による経験主義的抗生物質療法 (empiric therapy) が行われる¹⁾。この際の薬剤の選択については一般的には殺菌力の強い薬剤の 2 ないし 3 剤併用が推奨されており²⁾, 特に敗血症の起炎菌として頻度が高いブドウ球菌と緑膿菌に対する抗菌力を有することが必須である³⁾。我々は抗緑膿菌性ペニシリンの piperacillin (PIPC) と monobactam 系抗生物質 aztreonam (AZT) の 2 剤併用と, それにアミノグリコシド系抗生物質 amikacin sulfate (AMK) を加えた 3 剤併用についてその有効性と安全性を無作為封筒割付法により比較検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

1989 年 6 月から 1990 年 4 月の間に自治医科大学血

液科, 厚友会城西病院内科および宇都宮社会保険病院内科に入院した血液疾患患者で感染症と思われる 38°C 以上の発熱を呈した 42 例を対象とした。性別は男性 23 例, 女性 19 例, 年齢は 17 歳から 84 歳に分布し, その中央値は 56 歳, 基礎疾患は急性骨髄性白血病 23 例, 急性リンパ性白血病 3 例, 非ホジキンリンパ腫 8 例, 骨髄異型性症候群 1 例, 多発性骨髄腫 3 例, 再生不良性貧血 2 例, その他 2 例である。いずれも経静脈的な抗生物質の先行投与のない症例を対象とした。

2. 方法

感染症と思われる 38°C 以上の発熱を認めた症例に対し各種培養を施行後, 封筒法により無作為に PIPC+AZT (PA 群) と PIPC+AZT+AMK (PAA 群) のいずれかを選択した。投与量は PIPC は

* 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

1日量6gを2ないし3回に、AZTは同4gを2回に、AMKは同400mgを2回に分けていずれも1時間で点滴静注した。

3. 臨床効果判定

臨床効果判定は高久らの判定基準⁴⁾により著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定し、前2者を合わせて有効率を算定した。治療法と有効率に関する統計学的検討はFisherの正確確率検定を用いた。

II. 結 果

1. 臨床効果

全42例中、著効8例(19.0%)、有効15例(35.7%)、やや有効7例(16.7%)、無効12例(28.6%)で全体での有効率は54.8%(23/42)であった。

Table 1にPA群の、Table 2にPAA群の感染症別の臨床効果を示した。全体では敗血症4例中2例、起炎菌は不明であるが臨床症状より敗血症を疑った26例中14例、急性上気道炎5例中4例、肺炎4例中2例、その他3例中1例が有効であった。治療法別の有効率はPA群は55.0%(11/20)、PAA群は54.5%(12/22)で両者はまったく同等であった。両群の背景として性、年齢、基礎疾患などに差は認めなかった。著効と有効の内訳でもむしろPA群に著効例が多くみられた(統計学的有意差なし)。

細菌学的検討では起炎菌が判明した感染症は敗血症の4例と肺炎の2例の計6例(14.3%)であった。敗血症4例中肺炎球菌と緑膿菌によるものがPAA群の治療で有効であったが、他の緑膿菌による1例がPAA群で、また腸球菌による1例がPA群で無効であった。肺炎2例の起炎菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌で、いずれもPAA群の治療で有効であった。これ以外の無効の肺炎2例は臨床的には抗真菌剤が奏効したため真菌性肺炎と推定された。

Table 3に全42例の臨床効果を抗生物質投与前後の好中球別に示した。投与前好中球が $500/\mu\text{l}$ 以下の症例での有効率は57.7%(15/26)で、治療法別ではPA群が72.7%(8/11)、PAA群は46.7%(7/15)であった(統計学的有意差なし)。投与前好中球数が $100/\mu\text{l}$ 以下ではPA群8例中6例とPAA群11例中5例が有効であった。投与前後も $100/\mu\text{l}$ 以下では全体での有効率は45.4%(5/11)で、PA群4例中2例と、PAA群7例中3例が有効であった。一方投与前後も $500/\mu\text{l}$ 以上の症例では8例中3例のみが有効であった(PA群7例中2例とPAA群1例中1例)。RetrospectiveにみるとこのうちPA群の無効例中2例は腫瘍熱の、1例はカンジタによる尿路感染症の可能性が高かった。

Table 1. Clinical results of piperacillin and aztreonam classified by infection

Infections	No. of patients				
	excellent	good	fair	poor	effective/total
Sepsis	0	0	0	1	0/ 1
Suspected sepsis	5	3	1	5	8/14
Acute bronchitis	1	1	0	0	2/ 2
Pneumonia	0	0	0	1	0/ 1
Others	0	1	1	0	1/ 2
Total (%)	6	5	2	7	11/20 (55.0)

Table 2. Clinical results of piperacillin, aztreonam and amikacin sulfate classified by infection

Infections	No. of patients				
	excellent	good	fair	poor	effective/total
Sepsis	0	2	0	1	2/ 3
Suspected sepsis	1	5	3	3	6/12
Acute bronchitis	0	2	1	0	2/ 3
Pneumonia	1	1	0	1	2/ 3
Others	0	0	1	0	0/ 1
Total (%)	2	10	5	5	12/22 (54.5)

Table 3. Clinical efficacy classified by neutrophil counts before and after treatment

Before ($/\mu\text{l}$) \backslash After ($/\mu\text{l}$) [*]	≤ 100	101-500	501 \leq	Total (%)
	≤ 100	101-500	501 \leq	
≤ 100	5/11	1/2	5/6	11/19 (57.9)
101-500	1/2	2/3	1/2	4/7
501 \leq	4/4	1/4	3/8	8/16 (50.0)
Total (%)	10/17 (58.8)	4/9	9/16 (56.3)	23/42 (54.8)

* neutrophil counts on day 7.

2. 副作用, 臨床検査値異常

副作用として, 頭痛をPAA群の1例(2.4%)に認めた。臨床検査値の異常は全体で6例(14.3%)にみられ, その内訳はPA群の3例とPAA群の2例で軽度の肝酵素の上昇を(PA群のGOT値上昇: 56→120, 18→140, 30→97およびPAA群のGOT値上昇: 14→151, 47→78, 単位はいずれもmU/ml), PAA群の1例で低カリウム血症(血清K値2.9mEq/l)を認めた。後者はAMKによる尿細管障害の可能性を否定できなかった。しかしこれらの程度はいずれも軽度で休薬と共に回復した。

III. 考 案

血液疾患に伴う重症感染症は起炎菌や炎症巣が不明な症例が多いため, 発熱後各種培養を行った後に菌の検出, 同定を待たずに広域抗生物質の投与を開始するいわゆるempiric therapyが推奨されている¹⁾。従来は広い抗菌スペクトルを得ることと薬剤の併用による抗菌力の増強効果を期待する目的から, β -ラクタム剤とアミノ配糖体剤の2ないし3剤併用投与が推奨されてきた²⁾。しかし, 一方では最近のすぐれた抗生物質の登場により monotherapyの利点も主張されており^{5,6)}, 実際には主治医が各施設の起炎菌の動向と患者の重症度を考慮しつつ薬剤を決定しているのが現状であろう。今回の42例の検討でも起炎菌が判明したのは6例(14.3%)のみで, その内訳は肺炎球菌2, 腸球菌1, 緑膿菌2, インフルエンザ菌1で, グラム陽性菌, 陰性菌が同数を占めた。感染症の頻度としてはいわゆる敗血症の疑い例が多く, これは従来の報告と同様であった¹⁾。

我々はPIPC, AZT, およびAMKの併用について無作為に症例を割り付けその臨床効果を検討した。PIPC+AZT群は前者でグラム陽性菌を, また両者で緑膿菌を含むグラム陰性菌をその抗菌力でカバーしており empiric therapyとして, 標準的なものの1つと

考えられる^{7,8)}。一般にAZTはアミノ配糖体剤の代替として比較検討されることが多い^{7,9)}が, 今回はこの2剤併用にさらに3剤目としてAMKを加える意義を検討した。両群の間で有効率に差は認められなかったが, この理由としてまず第一に両群の症例数が少ないために有意差が出なかった可能性が考えられた。しかし著効例と有効例の比率をみてもむしろ2剤併用群の方が良好な結果であり, 今回使用したPA群はグラム陰性菌に対して両剤とも抗菌力があることを考慮すると, empiric therapyとしてさらにグラム陰性菌用の抗生物質を加える必要性は少ないと考えられた。JonesらもvancomycinとAZTを併用したregimenでAMKを加える意義は少ないと報告している¹⁰⁾。最近のブドウ球菌の増加傾向¹¹⁾を考えると, 現時点ではむしろグラム陽性菌対策の方が考慮されるべき課題であろう。

好中球数別の検討では発症時に500/ μl 以下の26例中15例(57.7%)で有効であり, このような重篤な病態に伴う感染症においてもこれらの併用療法で十分な効果が期待できることが示された。治療法別では好中球数が投与前後とも100/ μl 以下群にPAA群がやや多く登録され, その成績が不良であった(7例中3例が有効)。一方好中球数が投与前後とも500/ μl 以上の群にはPA群がやや多く登録されたが, その成績も不良であった(7例中2例が有効)。この中の2例はretrospectiveにみると感染症よりもむしろ腫瘍熱の可能性が高く, 1例はカンジダによる尿路感染症と考えられた。この種の研究ではしばしば腫瘍熱は有効率の算定から除外されるが, prospectiveな研究においてはempiric therapyの対象として常に含まれる可能性のある病態であり, 今回はこれらも含めて解析した。これ以外の両群の症例配分はほぼ均等であった。したがってPAA群に特に条件の悪い患者が割り付けられたとは考えられなかった。

本邦ではすでに数多くの empiric therapy の報告があるが、それらの大半は比較試験の形をとっていない。また単独施設からの報告は症例数が不十分な場合が多く、一方多施設共同研究で十分な症例数がある場合でも多くの研究が retrospective な症例集積の形をとっているため、無効例や不的確例があらかじめ登録されないなどのバイアスが入り、有効率が上がる可能性がある。一方強力な併用療法の場合には重症例が多くエントリーされ、結果としてどのようなプロトコルにおいても有効率が 50~60% 程度となりがちである。この意味から真に科学的な臨床研究のためには prospective な症例登録が必須と考えられる。

副作用については両治療法とも特に重大なものはみられず、また臨床検査値異常としては肝酵素の上昇の頻度がやや高かったが、臨床的には大きな問題とはならなかった。以上より血液疾患に伴う重症感染症に対し、PIPC、AZT を中心とした empiric therapy は有用であり、AMK を併用する意義は明瞭ではなかった。

本論文の要旨の一部は第 38 回化学療法学会総会 (1990 年 5 月 17 日, 長崎市) にて発表した。

文 献

- 1) 浦部晶夫: Empiric therapy, 2) 敗血症—白血病患者の感染症を中心に—。難治感染症治療の現況 (上田 泰編), p.34~41, ライフサイエンス, 東京, 1990
- 2) Hughes W T, et al.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect. Dis.* 161: 381~396, 1990
- 3) 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
- 4) 高久史鷹, 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
- 5) Pizzo P A et. al.: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N. Eng. J. Med.* 315: 552~558, 1986
- 6) Bodey G P, Elting L, Jones P, Alvarez M E, Rolston K, Fainstein V: Imipenem/cilastatin therapy of infections in cancer patients. *Cancer* 60: 255~262, 1987
- 7) 小原寛治, 他 (東海造血管器疾患感染症研究会, 10 施設): 造血管器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—。Chemotherapy 37: 1062~1070, 1989
- 8) 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, 立脇憲一: 造血管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。Chemotherapy 38: 232~238, 1990
- 9) 村瀬 忠: 好中球減少症を伴った血液疾患患者に対する Aztreonam を用いた予測的抗生物質投与法の検討。感染症誌 66: 121~126, 1992
- 10) Jones P G, Rolston K V I, Fainstein V, Elting L, Walters R S, Bodey G P: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am. J. Med.* 81: 243~248, 1986
- 11) 伊藤真美, 他: 血液悪性疾患に合併した黄色ブドウ球菌敗血症の臨床的検討。—特に MRSA 敗血症の増加について—。臨床血液 32: 115~120, 1991

Evaluation of empiric therapy in patients with severe infections
complicating hematological malignancies

—Piperacillin and aztreonam vs. piperacillin, aztreonam and amikacin sulfate—

Minoru Yoshida^{1,2)}, Toshiyuki Suzuki^{1,2)}, Hirokazu Kurata^{1,3,4)},
Junichi Tsunoda¹⁾, Kazuo Muroi¹⁾, Kiyohiko Hatake¹⁾,
Shinobu Sakamoto¹⁾ and Yasusada Miura¹⁾

¹⁾ Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical School, 3311-1
Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi-ken, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Koyukai Josai Hospital

³⁾ Department of Internal Medicine, Utsunomiya Shakaihoken Hospital

⁴⁾ Present adress, General Medical Center, Saitama Medical School

Combinations of piperacillin and aztreonam vs. piperacillin, aztreonam and amikacin sulfate were compared in a prospective randomized trial of empiric therapy. The subjects were 42 febrile patients with hematological malignancies. Male/female ratio was 23/19; age ranged from 17 to 84 (median, 56 years). The underlying diseases were: acute myelogenous leukemia in 23, acute lymphoblastic leukemia in 3, non-Hodgkin's lymphoma in 8, myelodysplastic syndrome in 1, multiple myeloma in 3, aplastic anemia in 2 and others in 2. The overall efficacy rate was 54.8% (23/42) and breakdown by the type of infection was as follows: sepsis, 2/4; suspected sepsis, 14/26; acute bronchitis, 4/5; pneumonia, 2/4; and other infections, 1/3. The two regimens were equally effective: 55.0% (11/20) with the two-drug combination vs. 54.5% (12/22) with the three-drug combination. The efficacy rates of the two- and three-drug combinations in patients with neutropenia (less than 500/ μ l) were 72.7% (8/11) and 46.7% (7/15), respectively; the total efficacy was 57.7% (15/26). The side effects were minimal with no difference between the two regimens. Because piperacillin and aztreonam cover both Staphylococci and *Pseudomonas aeruginosa*, common isolates from bacterial infections in patients with hematological malignancies, additional use of amikacin sulfate would yield no further benefits.