

造血器疾患に合併した感染症に対する imipenem/cilastatin sodium
の臨床的検討と血中 endotoxin 値および *Candida* 抗原価の変動

岩崎 博道¹⁾・上田 孝典¹⁾・津谷 寛¹⁾・浦崎 芳正¹⁾
今村 信¹⁾・河合 泰一¹⁾・吉村 輝夫¹⁾・吉田 博之²⁾
川瀬 満雄²⁾・中村 徹¹⁾

¹⁾ 福井医科大学第一内科*

²⁾ 福井赤十字病院内科

(平成5年2月1日受付・平成5年4月1日受理)

造血器疾患に合併した発熱症例 72 例を対象として、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の有効性・安全性ならびに同薬剤投与時の血中の endotoxin 濃度、(1→3)-β-D-glucan 濃度および *Candida* 抗原価の変動を検討し本薬剤選択の合理性を考察した。有効性評価可能 66 例での有効率は 64% であり、投与前後の好中球数が 100/μl 以下の群においても 64% の高い有効率を得た。起炎菌が同定された 12 株での細菌学的効果は消失率 83%、*Pseudomonas aeruginosa* においても 60% の消失率を得た。副作用は安全性評価可能 72 例中 8 例 (11%) に、臨床検査値異常は 6 例 (8%) に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。IPM/CS 投与による血中 endotoxin 値の低下は検討し得た著効 6 例中 3 例に認めたが、やや有効の 1 例で (1→3)-β-D-glucan 値および *Candida* 抗原価の著増を認めた。以上より IPM/CS は造血器疾患に合併する細菌感染症に対し白血球減少期 (nadir) においてもきわめて高い有効率を示したが一部の症例では真菌感染症併発の可能性が示唆され、この点についてはさらに検討されるべきであると考えらる。

Key words: imipenem/cilastatin (IPM/CS), endotoxin, (1→3)-β-D-glucan, CAND-TEC

白血病をはじめとする造血器腫瘍の治療成績の向上にはめざましいものがある。それは抗腫瘍効果が強力で副作用の少ない優れた薬剤が相次いで開発されたこと¹⁾や抗腫瘍性化学療法 dose intensity の増強²⁾によると考えられる。しかしこのような治療により宿主の感染防御能が著しく障害されて immunocompromised host となり、感染症がいったん発症するときわめて重篤となる^{3,4)}ため補助療法としての抗生剤投与の意義は重大となった⁵⁾。しかし、実際に感染症を発症した場合、原因病巣あるいは起炎菌を同定することはきわめて困難であり、広範囲の抗菌スペクトルを補うため多くの抗微生物薬が empiric therapy として併用投与されているのが現状である^{6,7)}。

カルバペネム系新抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は従来のいわゆる第 3 世代セフェム系抗生物質では十分な抗菌力を発揮し得なかった *Pseudomonas* に対しても抗菌性に優れ、その他のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれにも優れた抗菌力を

示す広域抗菌スペクトルを有する薬剤である⁸⁾。また他の β-ラクタム系抗生物質やアミノ配糖体系抗生物質との間に交差耐性がないことも指摘されている⁹⁾ので、造血器疾患の難治性感染症に対し高い有効性が期待され投与観察を試みた。

I. 材料と方法

1. 対象

平成 2 年 4 月から平成 3 年 12 月までに入院した造血器疾患に合併した発熱に対し細菌感染症を考慮し、IPM/CS を投与した患者 72 例を対象とした。このうち後に明らかとなった腫瘍熱 1 例と真菌感染症 1 例、さらに副作用中止 1 例、投与期間不足 3 例を除く 66 例を効果判定の対象とし、安全性については全 72 例を対象とした。効果判定対象例の年齢分布および性別を Table 1 に示した。年齢中央値は 48 歳であった。基礎疾患としては急性非リンパ性白血病がもっとも多く、他の病型を合わせると白血病が 41 例で全体の 62

* 福井県吉田郡松岡町下合月 23

Table 1. Clinical characteristics of patients

		No. of cases (%)
Age (y.o.)	15-19	9 (14)
	20-29	4 (6)
	30-39	8 (12)
	40-49	12 (18)
	50-59	10 (15)
	60-69	9 (14)
	70-79	14 (21)
Sex	male	30 (45)
	female	36 (55)

%を占めた。感染症では敗血症と敗血症の疑いを合わせて45例(68%)を占めた。血液培養により明らかな起炎菌の同定できたものを敗血症としたが間歇熱などの敗血症症状を呈するが、血液培養は陰性を示し、その他の材料を用いた細菌学的検査においても明らかな起炎菌を証明できなかったものを敗血症の疑いとした。

なお以下の項目に該当する症例はあらかじめ対象から除外した。

- 1) 短期間に死亡が予想される患者。
- 2) ペニシリン系もしくはセフェム系抗生物質にアレルギーの既往のある患者。
- 3) 既往に本剤に対する過敏症を起こした患者。
- 4) IPM/CS の皮内反応で陽性の患者。
- 5) 妊娠または授乳中の婦人。
- 6) 高度な腎障害および肝障害を認める患者。
- 7) 起炎菌が IPM に耐性であることが明らかな患者。
- 8) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者。
- 9) IPM/CS 投与前に他の抗菌剤が投与されてすでに症状が改善しつつある患者。あるいは IPM/CS 投与前 72 時間以内に他の抗生剤の投与が開始されたか γ -globulin, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が投与された患者。
- 10) その他、主治医が不適当と判断した患者。

2. 投与量, 投与方法

IPM/CS の投与量は原則的に IPM として 1 日 1~2 g とし 2~3 回に分割し点滴静注にて投与した。点滴静注時間は 60 分以上かけることとし、投与期間は 3 日以上とした。原則として IPM/CS の単独投与としたが、先行する他の抗菌剤が無効もしくは効果不十分の場合に、IPM/CS を併用することも可とした。

3. 観察項目

IPM/CS 投与中は対象患者の主症状について、その経過を毎日観察するとともに、投与前後には血液・生化学検査、尿検査、微生物学的検査を実施し、効果判定の指標とした。また副作用が認められた場合には、その症状、程度、発現日、処置、経過等を記録し IPM/CS との因果関係を検討した。臨床検査成績に異常変動がみられた場合も同様の検討を行った。

4. Endotoxin, (1→3)- β -D-glucan および *Candida* 抗原価の測定

対象症例のうち 17 例については IPM/CS の治療効果を判定することを目的として、投与前ならびに投与 1 週間後の血中 endotoxin 値を測定した。さらに菌交代現象としての *Candida* 感染による修飾の有無について血中の (1→3)- β -D-glucan 値と *Candida* 抗原価を測定し検討した。

(1) 血中 endotoxin 値

血液検体をヘパリン加採血後、3,000 rpm で 40 秒間遠心し、多血小板血漿 (PRP) を作成した。血液前処理法として PRP を過塩素酸で除蛋白後、上清を水酸化ナトリウムで中和した。Endotoxin 定量試薬キットとして Toxicolor と Endospecy (両者とも生化学工業)¹⁰⁾ を用いて基質を加え、545 nm の吸光度を求めた。次にあらかじめ endotoxin を用いて作成した検量線から試料中の endotoxin 濃度を求めた。

(2) 血中 (1→3)- β -D-glucan 値

limulus test はその反応機構の解明が進み、endotoxin の他に真菌の菌体成分である (1→3)- β -D-glucan にも反応することが知られている。Toxicolor は合成基質を利用した limulus test であったが、これに加えて (1→3)- β -D-glucan に反応する Factor G を除いた endotoxin に特異的な測定系である Endospecy が開発された¹¹⁾。今回は両者の差を測定することにより (1→3)- β -D-glucan の定量を行った。

(3) 血中 *Candida* 抗原価

ウサギ抗 *Candida* 抗体による感作ラテックス凝集法を用いて *Candida* の糖蛋白抗原を検出する CAND-TEC (Ramco)^{6,7,12,13)} を用いて測定した。血清を倍々希釈し、感作ラテックスを加えて凝集の有無を調べ titer をその希釈倍数で表現した。

5. 効果判定

(1) 臨床効果判定

高久ら¹⁴⁾ の判定基準に従って臨床効果を以下のごとく判定した。

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認められたもの。

有効: 3~4日までに有意に解熱し、さらにその状態が3日以上続き感染症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日目までに解熱効果がみられず、感染症に伴う臨床症状および検査所見が不変または増悪したもの、および3~4日目までに解熱傾向がみられず他剤に切り替えたもの。

(2) 細菌学的効果判定

菌の消長を観察し、消失、減少、不変、菌交代、不明の5段階で評価した。

II. 結 果

1. 臨床効果

(1) 基礎疾患別、感染症別臨床効果 (Table 2)

IPM/CSの全体の有効率は64%であり、基礎疾患別では急性白血病、悪性リンパ腫および骨髄異形成症候群に60%以上の有効率を得た。感染症別にみた有効率は、敗血症では43% (3/7)であり、敗血症の疑いでは68% (26/38)であった。敗血症および敗血症疑いを合わせた有効率は64%であった。また1日投与量、投与日数、総投与量別臨床効果をTable 3に

示した。

(2) 先行抗生剤別臨床効果

感染症が難治性となる場合、使用した抗生剤によりその抗菌スペクトルから逸脱する菌への交代も難治化の原因になり得るので先行抗生剤の有無および種類別にみた臨床効果を確認した (Table 4)。先行抗生剤が無効もしくは効果不十分であった症例での有効率は、先行剤なくIPM/CSを投与した群の有効率とほぼ同等の値を示し、先行抗生剤による細菌叢の変化にも十分対応し得る薬剤であると考えられた。

(3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌を確認し得た症例についてみると *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, glucose-nonfermentative gram-negative rods (GNF-GNR) では100% (7/7), *Pseudomonas* でも50% (3/6)の有効率を示した。*Enterococcus* では33% (1/3)の有効率であった。また複数菌感染においても67% (2/3)の有効率を得た。

(4) 好中球数の変動と臨床効果 (Table 5)

最近、抗腫瘍性化学療法の高力化により好中球数が著明に減少するようになったので抗菌性化学療法開始直前と薬剤投与後の好中球数の変動に注目した。投与前の好中球数により100/ μ l以下、101~500/ μ lおよ

Table 2. Clinical efficacy by underlying disease and infectious disease

Underlying diseases	Excellent	Good	Fair	Poor	Response rate (%)
Acute non-lymphocytic leukemia	13	5	4	6	18/28 (64)
Acute lymphoblastic leukemia	2	1	1	1	3/ 5 (60)
Chronic myelogenous leukemia (blastic crisis)	1	2	2	3	3/ 8 (38)
Myelodysplastic syndrome	6	2	3		8/11 (73)
Multiple myeloma	1				1/ 1
Malignant lymphoma	6	2		3	8/11 (73)
Aplastic anemia		1		1	1/ 2
Total	29	13	10	14	42/66 (64)

Infectious diseases	Excellent	Good	Fair	Poor	Response rate (%)
Sepsis	2	1	1	3	3/ 7 (43)
Suspected sepsis	21	5	3	9	26/38 (68)
Pneumonia	1	3	4	1	4/ 9 (44)
Bronchitis	2	2	1		4/ 5 (80)
Pharyngitis	3	1		1	4/ 5 (80)
Gingivitis		1	1		1/ 2 (50)
Total	29	13	10	14	42/66 (64)

response rate (%) = excellent + good / all cases

Table 3. Daily dosage, treatment duration and total dosage of imipenem/cilastatin sodium

Daily dosage (g/day)	No. of cases (%)
1.0	33 (50)
1.5	3 (4)
2.0	25 (38)
changed	5 (8)
changed case (No. of cases) : 1 g→1.5 g (2), 1 g→2 g→1.5 g (1), 2 g→4 g (1), 2 g→1 g (1)	
Treatment duration (days)	No. of cases (%)
- 7	28 (42)
8-14	26 (40)
15-21	8 (12)
22-	4 (6)
mean duration	10.1 days
Total dosage (g)	No. of cases (%)
- 10	33 (50)
11-20	22 (33)
21-30	6 (9)
31-	5 (8)
mean total dosage	13.5 g (4-30 g)

Table 4. Clinical efficacy classified by previous antibacterial treatment

Preceding antibiotics	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (Response rate: %)
CEPs	1	3		4	4/ 8 (50)
CEPs+PCs	4		1	2	4/ 7 (57)
CEPs+MONO	8	5	2	3	13/18 (72)
CSPs+others	4		4		4/ 8 (50)
OFLX		1			1/ 1
Sub-total	17	9	7	9	26/42 (62)
No treatment	12	4	3	5	16/24 (67)
Total	29	13	10	14	42/66 (64)

CEP, cephem; PC, penicillin; MONO, monobactam; OFLX, ofloxacin.

び 501/ μ l 以上の 3 群に分けてみると、好中球数の少ない群で有効率がやや高い傾向を認めたが、投与後の好中球数により同様に 3 群に分類すると、一定した傾向は認められなかった。投与前後の好中球数の変動と有効率をみると、投与前後の好中球数が 100/ μ l 以下の群においても 64% (9 例/14 例) の有効率が得られ

た。

2. 細菌学的効果

19 例において同定された起炎菌の 22 株のうち消長を確認し得たのは Table 6 に示したように 12 株であるが、消失率は 83% と優れていた。また *Pseudomonas aeruginosa* においても 60% の消失率が得られ、

Table 5. Relationship between clinical response rate and fluctuation of neutrophil count (μl)

Initiation \ Termination	Termination				Total (Response rate: %)
	0-100	101-500	501-	Unknown	
0-100	9/14	8/11	8/13	1/1	26/39 (67)
101-500	2/3	2/4	4/7	2/2	10/16 (63)
501-		1/3	5/8		6/11 (55)
Total (Response rate: %)	11/17 (65)	11/18 (61)	17/28 (61)	3/3 (100)	42/66 (64)

Table 6. Bacteriological effect of imipenem/cilastatin sodium

Bacteria	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	3	2			1	2/2
<i>S. epidermidis</i>	2	1			1	1/1
B group β -streptococcus	2	1			1	1/1
D group β -streptococcus	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	1				1	
<i>K. pneumoniae</i>	1				1	
<i>E. cloacae</i>	3	2			1	2/2
<i>P. aeruginosa</i>	7	3	1	1	2	3/5
<i>Acinetobacter</i> sp.	1				1	
GNF-GNR	1				1	
Total	22	10	1	1	10	10/12 (83%)

本菌に対して臨床的にも有効であることが示された。

3. 副作用および臨床検査値異常

安全性評価対象 72 例中、IPM/CS の投与によることが疑われた副作用は 8 例 (11%) に、また臨床検査値の異常は 6 例 (8%) にみられた。副作用の内容は悪心、嘔吐の消化器症状であったが、投与を中止した 1 例以外はすべて対症療法を併用し継続投与が可能であった。臨床検査値の異常としてはトランスアミナーゼの上昇を主とする肝機能検査異常 5 例 (7%) のほか BUN 上昇例が 1 例 (1%) 認めたがいずれも軽度で、投与中止後速やかに改善した。

4. 血中 endotoxin 値, (1→3)- β -D-glucan 値および血中 *Candida* 抗原価の変動 (Table 7)

グラム陰性桿菌感染症の際、菌体の細胞外膜に存在する endotoxin が血中に検出されれば診断に有用であり、現在リムルステスト (Toxicolor) で測定されている。今回はこれに Endospecy (Endotoxin specific assay)¹⁰⁾ も同時に測定し、それらの変動と IPM/CS による治療効果との関連性について検討した。さらに細菌感染症の治療が長期におよぶとき菌叢

が真菌優位となることがしばしば経験されるので、(1→3)- β -D-glucan 濃度ならびに血中 *Candida* 抗原価 (CAND-TEC) の変化も確認することにより *Candida* をはじめとする真菌感染症の合併の有無についても検討した。17 症例の治療直前および IPM/CS 投与 7 日後の採血血液を用いたが、著効 6 例中 3 例に血中 endotoxin 濃度の低下を認めた。また (1→3)- β -D-glucan 濃度の上昇例は 8 例 (47%) に認め、CAND-TEC 抗原価上昇例は 6 例 (35%) に認められたが、真菌感染の指標となるこれらの値の変動と治療効果とに明かな関連性は得られなかった。また 7 例 (41%) にアゾール系抗真菌剤 (miconazole または fluconazole) が経口または点滴静注により併用されていたがこれらの抗真菌剤投与と (1→3)- β -D-glucan 値および CAND-TEC titer の変動との間にも特に一定の関連性は認められなかった。しかし 1 例 (Table 7, No.11) において (1→3)- β -D-glucan 値の著増と CAND-TEC titer の 1:2 から 1:8 への上昇を認め真菌感染併発が推測された。

Table 7. Fluctuation of toxicolor, endoscopy, (1→3)- β -D-glucan and CAND-TEC titers before and after administration of imipenem/cilastatin sodium

No.	infection	TC ¹⁾		ES ²⁾		β -D-gl. ³⁾		CAND-TEC titer		Clinical efficacy	Use of antifungal agent ⁴⁾						
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After								
1.	Pharyngitis	4.6	→	6.2	→	ND ⁵⁾	→	ND	→	6.2	→	×2	→	×2	→	excellent	+
2.	Suspected sepsis	ND	→	6.6	→	ND	→	3.0	→	3.6	→	×2	→	×2	→	excellent	-
3.	Suspected sepsis	7.9	→	4.6	→	4.8	→	3.4	→	1.2	→	×2	→	×2	→	excellent	-
4.	Bronchitis	3.9	→	6.1	→	ND	→	4.6	→	1.5	→	N	→	N	→	excellent	-
5.	Sepsis	3.8	→	ND	→	3.5	→	ND	→	0.3	→	×2	→	×1	→	excellent	-
6.	Sepsis	19.9	→	ND	→	4.6	→	ND	→	15.3	→	×1	→	×2	→	excellent	-
7.	Pneumonia	ND	→	4.3	→	ND	→	ND	→	4.3	→	×4	→	×2	→	good	-
8.	Pneumonia	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	×2	→	×2	→	good	-
9.	Gingivitis	ND	→	3.3	→	ND	→	3.0	→	0.3	→	N	→	×1	→	good	-
10.	Bronchitis	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	N	→	N	→	good	+
11.	Pneumonia	24.4	→	49.6	→	17.4	→	22.4	→	7.0	→	×2	→	×8	→	fair	+
12.	Suspected sepsis	4.4	→	ND	→	ND	→	ND	→	4.4	→	×2	→	×1	→	fair	+
13.	Gingivitis	76.0	→	6.1	→	56.9	→	4.3	→	19.1	→	×1	→	N	→	fair	+
14.	Suspected sepsis	ND	→	10.5	→	ND	→	5.5	→	5.0	→	N	→	N	→	poor	+
15.	Sepsis	ND	→	6.6	→	ND	→	3.6	→	3.0	→	×2	→	×2	→	poor	-
16.	Suspected sepsis	ND	→	3.7	→	ND	→	ND	→	3.7	→	×1	→	×1	→	poor	+
17.	Suspected sepsis	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	ND	→	×1	→	×1	→	poor	-

¹⁾ TC: Toxicolor (pg/ml), ²⁾ ES: Endoscopy (pg/ml), ³⁾ β -D-gl.: (1→3)- β -D-glucan (pg/ml), ⁴⁾ Antifungal agent; miconazole or fluconazole, ⁵⁾ ND: not detected,

⁶⁾ N: negative

III. 考 察

造血器疾患において感染症の合併に対する対策としての予防^{3,13)}さらには診断^{6,7,13)}に関する研究も急速の進歩をとげているが、その基本はあくまでも治療であり、なかでも細菌感染症に対する抗生物質がもっとも重要な役割をになう。今回我々はIPM/CSの有効性について、抗腫瘍性化学療法後の好中球減少期などに感染症を併発した造血器疾患患者を対象としてその臨床効果、細菌学的効果ならびに好中球数の変化との関連性を検討した。造血器疾患に合併する難治性感染症に対する臨床効果として64%の有効率は優れており、副作用の発現率も少なく、IPM/CSは有用な抗生物質であると考えられた。また臨床効果に影響を与えたと考えられている末梢血好中球数の変化とIPM/CSの効果とを比較してみると、IPM/CS投与前後で好中球数100/ μ l以下の群でも有効率64%と、きわめて優れた値となった点注目される。IPM/CSはこのようなnadirの時期であっても感染症を重篤化ならびに複雑化することなく治癒に導くことが可能であると考えられる。

これまでの第3世代セフェム系抗生物質は抗グラム陽性菌作用の強い誘導体は*Pseudomonas*に対する抗菌力が弱く、*Pseudomonas*に強い薬剤はグラム陽性菌に対する抗菌力が不十分な欠点があった。IPM/CSは特に*P. aeruginosa*に対して、抗緑膿菌剤として知られるcefsulodinよりも優るMIC₉₀値を示すとされ⁹⁾臨床的にもその効果が期待されていた。本研究において消長を確認できた*P. aeruginosa*における細菌学的効果でも60%で消失し20%で菌量の減少を認め、臨床的にも*Pseudomonas*に対する優れた抗菌性が確認された。しかし、造血器疾患患者はimmunocompromised hostであることを考慮すると γ -globulinやG-CSFの投与もあわせて行うことにより一層の効果が期待されるであろう。

endotoxinはグラム陰性桿菌の細胞壁外膜に存在するリポ多糖類で、グラム陰性桿菌感染症においては経過中血中に放出されることが知られている¹⁰⁾。検討し得た症例のうちの著効6例中3例に血中endotoxin値の低下が観察された。しかしすべて10 pg/ml以下の変動であり、これまでの報告から10 pg/ml以上が異常高値と考えられる¹¹⁾ため、今回のendotoxin値の変動は明らかなものとはいえない。この点については感染の比較的早期に本剤が投与され、著明なendotoxin血症を呈する症例が少なかったためであることが考えられた。

一方endotoxin測定法であるToxicolorとEndo-

specyの差は(1 \rightarrow 3)- β -D-glucan濃度に相当し、真菌感染症診断にも応用されている^{6,11)}。またCAND-TECは現在深在性真菌感染症診断に盛んに用いられている。一部には感度が不十分とする報告¹⁰⁾もあるが、経時的な測定がなされればその値の変動はきわめて*Candida*感染の臨床症状に対応することが指摘されている^{6,7,12)}。(1 \rightarrow 3)- β -D-glucanとCAND-TEC titerの変動についても検討したが1週間という短期間においてはIPM/CS投与ならびに抗真菌剤併用の有無との間に明かな関連性は認められなかった。しかし1例でこれらの値の著明な上昇が認められ、真菌感染の合併が推測されたので、IPM/CSが広範囲の細菌に対し強力な薬剤であることを考慮すると、本剤をさらに長期に投与する場合には菌交代現象、特に常在する*Candida*への菌交代には常に注意を喚起する必要があるとともに、十分な抗真菌化学療法の併用も適宜行うべきであると考えられた。(厚生省がん研究助成金の援助を受けた。)

文 献

- 1) 中村 徹: 抗腫瘍薬. 日内会誌 78: 201~212, 1989
- 2) 中村 徹, 上田孝典: 白血病の化学療法. Common Disease series, 白血病・悪性リンパ腫. (高久史磨編) pp.74~84, 南江堂, 東京, 1988
- 3) 中村 徹, 上田孝典, 岩崎博道: 血液疾患における感染症. セフェム系抗生物質 (松本慶蔵編), pp.230~236, 医薬ジャーナル, 大阪, 1991
- 4) 上田孝典, 岩崎博道, 吉村輝夫, 中村 徹: 造血器腫瘍の難治性感染症, 血液内科. 化学療法の領域 7: 484~491, 1991
- 5) 浦崎芳正, 上田孝典, 和野雅治, 河合泰一, 岩崎博道, 津谷 寛, 中村 徹: 造血器腫瘍患者に併発する感染症に対するrhG-CSF (KRN 8601) の臨床効果. Biotherapy 6: 1398~1405, 1992
- 6) 岩崎博道, 上田孝典, 中村 徹: 造血器疾患と真菌感染症. Today's therapy 91 15: 49~53, 1991
- 7) 岩崎博道: 深在性真菌感染症の現状とその対策, 造血器疾患における深在性真菌感染症の特徴. 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 第14回イブニングカンファレンス抄録集: pp.8~9, 1990
- 8) 横田 健: カルバペネム系. 内科 62: 4~9, 1988
- 9) 真下啓明: Imipenem/cilastatin sodium. Jpn. J. Antibiotics 42: 411~421, 1989
- 10) 吉村輝夫, 上田孝典, 岩崎博道, 神谷健一, 津谷寛, 内田三千彦, 中村 徹: 造血器悪性疾患に合併した感染症におけるendotoxin specific assay (endospecy) の臨床的意義. Chemotherapy 38: 1092~1096, 1990
- 11) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠: (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan測定により診断した深在性真菌感染症に対するmiconazoleの臨床効果. Chemotherapy 39: 59~65, 1991

- 12) Gentry L O, Wilkinson I D, Lea A S, Price M F: Latex agglutination test for detection of *Candida* antigen in patients with disseminated disease. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2: 122~128, 1983
- 13) Iwasaki H, Ueda T, Tsutani H, Yoshimura T, Uchida M, Nakamura T: Detection of *Candida* antigen and D-arabinitol for diagnosing *Candida* infection in sera of patients with hematological diseases. Recent advances in chemotherapy. Antimicrobial section II, (Adam D *et al.* eds.) pp.2280~2281, Futuramed Publisher, Munich, 1992
- 14) 高久史麿, 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
- 15) Tsutani H, Imamura S, Ueda T, Yoshida H, Iwasaki H, Fukushima T, Yoshimura T, Yooka S, Nakamura T: Prophylactic uses of ofloxacin in granulocytopenic patients with hematological malignancies during post-remission chemotherapy. *Intern. Med.* 31, 319~324, 1992
- 16) Escuro R S, Jacobs M, Gerson S L, Machicao A R, Lazarus H M: Prospective evaluation of a *Candida* antigen detection test for invasive candidiasis in immunocompromised adult patients with cancer. *Am. J. Med.* 87: 621~627, 1989

Clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in infectious diseases associated with hematologic diseases

Hiromichi Iwasaki¹⁾, Takanori Ueda¹⁾, Hiroshi Tsutani¹⁾,
Yoshimasa Urasaki¹⁾, Shin Imamura¹⁾, Yasukazu Kawai¹⁾,
Teruo Yoshimura¹⁾, Hiroyuki Yoshida²⁾ Mitsuo Kawase²⁾
and Toru Nakamura¹⁾

¹⁾ First Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Fukui Hospital

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), a newly developed carbapenem antibiotic, was administered to a total of 72 patients with hematologic disease complicated by infection. The underlying diseases included acute leukemia (33/66), malignant lymphoma (11/66) and myelodysplastic syndrome (11/66), and most patients were suffering from sepsis or suspected sepsis (45/66). Out of 66 patients in whom efficacy could be evaluated using the criteria for estimation of the clinical effect of antimicrobial drugs in treatment of infectious diseases associated with granulocytopenia by Takaku *et al.* (1984), responses were excellent in 29 patients, good in 13, fair in 10, and poor in 14. The overall clinical efficacy rate was 64% (42/66). Patients whose peripheral neutrophil counts were $<100/\mu\text{l}$ and who were continued on IPM/CS therapy also had significant effects on their clinical response. The overall eradication rate of bacteria was 83%. Side effects were observed in 6 cases, and consisted of transient laboratory liver function test abnormalities (5 cases) and a renal function test abnormalities (1 case). Among 17 patients in whom (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan and CAND-TEC titers were measured, before and 7 days after IPM/CS medication, one episode showed both (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan and CAND-TEC titers to be markedly increased, suggesting fungal superinfection. Long-term medication with IPM/CS may cause fungal infection. Further examination is necessary to clarify this point. From the above findings, IPM/CS is considered to be a useful antibiotic for the treatment of bacterial infection accompanying hematologic diseases with neutropenia.