

造血管疾患に合併する感染症に対する aztreonam 併用療法の臨床的検討

—Clindamycin と piperacillin との比較—

影山 慎一¹⁾・片山 直之¹⁾・塚田 哲也¹⁾
 和田 英夫¹⁾・西川 政勝¹⁾・小林 透¹⁾
 南 信行²⁾・出口 克巳³⁾・白川 茂¹⁾

¹⁾三重大学第二内科*, ²⁾同 輸血部, ³⁾同 医療短期大学部

留 奥 誠・加藤 正美
 厚生連中勢総合病院内科

川上 恵基・鈴木 彦次・田中 公
 鈴鹿回生総合病院内科

上村 泰弘・横山 尚正
 武内病院内科

穴 澤 博・太田千鶴子
 厚生連松阪中央総合病院内科

上野 利通・山口 哲郎・河合誠一郎
 済生会松阪総合病院内科

駒田 文彦・津田 雅之・大西 英利
 松阪市民病院内科

関根 隆夫・高木 幹郎・向井 賢司・矢野真一郎
 市立伊勢総合病院内科

池田 健・中瀬 一則・辻 幸太・宮西 永樹
 山田赤十字病院内科

(平成4年11月18日受付・平成5年6月8日受理)

78例の造血管疾患に合併した97回の感染症に対して、aztreonam (AZT)/clindamycin (CLDM) 併用療法 (57回) と AZT/piperacillin (PIPC) 併用療法 (40回) を行い検討した。感染症の内訳は、AZT/CLDM 併用群では起炎菌不明の敗血症疑いが41回、敗血症3回、肺炎11回、肛門周囲膿瘍1回、尿路感染症1回であった。AZT/PIPC 併用群では敗血症疑い29回、敗血症5回、肺炎4回、扁桃炎1回、皮膚膿瘍1回であった。臨床効果は AZT/CLDM 併用群が52.6% (敗血症疑い24/41例、敗血症1/3例、肺炎5/11例)、AZT/PIPC 併用群は60.0% (敗血症疑い19/29例、敗血症1/5例、肺炎3/4例) であった。起炎菌別には少数例であったが、MRSA や緑膿菌に対しては有効性が低率であった。好中球数が本治療前後も500/ μ l以下である好中球減少群での有効率は AZT/CLDM 群が48% (n=27)、AZT/PIPC 群が41% (n=17) の有効率であった。また前後ともに100/ μ l以下である高度減少時では AZT/CLDM 群が32% (n=19)、AZT/PIPC 群の10% (n=10) であった。AZT/PIPC、AZT/CLDM ともに抗菌療法として有効な併用療法と考えられたが、好中球数減少時には AZT/CLDM がより有効であることが示唆された。

Key words: 造血器疾患, 重症感染症, aztreonam, clindamycin, piperacillin

造血器疾患に合併する感染症は疾患の易感染性に加え、化学療法などによる好中球減少時に発症することが多く、しばしば重篤である¹⁾。これらの感染症への対策は化学療法の成否にかかわる補助療法としてきわめて重要である。そのため発症早期よりいわゆる empiric therapy が通常行われている。抗菌療法の選択は広範囲な抗菌スペクトラムを有する抗生物質の投与が重要であるが、起炎菌不明のことが多いためその選択は必ずしも容易ではない。今回我々は造血器疾患に合併した感染症に対してグラム陰性菌に対して抗菌力を発揮するモノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT) の併用療法として clindamycin (CLDM) および piperacillin (PIPC) の併用効果の検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象 (Tables 1, 2)

1990年9月から1992年8月まで三重大学附属病院第二内科およびその関連施設において入院加療を行った造血器疾患78例に合併した97回の感染エピソード

Table 1. Clinical characteristics

	AZT/CLDM	AZT/PIPC
Infectious episode	57	40
Number of cases	42	36
Male/Female	21/21	24/12
Age (y/o)	27~83	16~80
(mean)	(54.3)	(50.7)
Underlying disease		
AML	19	14
ALL	7	8
NHL	8	4
CML	3	3
MDS	2	3
AA	2	1
CLL	1	1
MM	0	1
Agranulocytosis	0	1

Not significant in either group.

AZT/CLDM: aztreonam/clindamycin, AZT/PIPC: aztreonam/piperacillin, AML: acute myelogenous leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, CML: chronic myelogenous leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, AA: aplastic anemia, CLL: chronic lymphocytic leukemia, MM: multiple myeloma.

を解析対象とした。年齢は16歳から83歳、平均52.6歳であった。感染症の治療としてAZTに加えCLDMもしくはPIPCを併用抗生物質として投与した。CLDMまたはPIPCの選択は原則として交互に行うこととした。AZT/CLDM併用群は57回、AZT/PIPC併用群は40回の感染エピソードであった。基礎疾患は両群とも急性骨髄性白血病がもっとも多く、続いて急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫であった。その他、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫そして無顆粒球症であった。合併した感染症は、AZT/CLDM併用群では悪感戦慄を伴う高熱を認め臨床敗血症が疑われるも血液培養検査にては起炎菌を判明できない感染症である、いわゆる敗血症疑い(不明熱)がもっとも多く41例で、次いで肺炎11例、敗血症3例であった。AZT/PIPC併用群においても敗血症疑い(不明熱)がもっとも多く29例で、以下敗血症5例、肺炎4例であった。

2. 投与方法

感染症発症後AZT/CLDM併用群はAZTを1日量4gから6g、CLDMを2,400mgから3,600mgを2ないし3回に分けてCLDM。AZTの順でおのおの1時間で点滴静注した。AZT/PIPC併用群はAZTとPIPCをそれぞれ1日量4gから6g、2ないし3回に分けてPIPC、AZTの順でおのおの1時間で点滴静注した。

3. 臨床効果判定

臨床効果の判定は東海造血器疾患感染症研究会の判定基準に従った。

著効 (excellent): 3日以内に臨床症状が消失ないし

Table 2. Infectious diseases

	AZT/CLDM	AZT/PIPC
Suspected sepsis	41	29
Pneumonia	11	4
Sepsis	3	5
Tonsillitis	0	1
Perianal abscess	1	0
UTI	1	0
Subcutaneous abscess	0	1

Not significant in either group.

AZT/CLDM: aztreonam/clindamycin, AZT/PIPC: aztreonam/piperacillin, UTI: urinary tract infection.

著明に改善して平熱化し、その状態が5日以上持続した場合。

有効 (good): 1週間に以内に臨床症状が消失ないし著明に改善して平熱化し、その状態が5日以上持続した場合。または3日以内に臨床症状が消失ないし著明に改善して平熱化し、その状態が48時間以上持続した場合。

やや有効 (fair): 症状の改善はみられるが有効基準を満たさない場合。

無効 (poor): 症状の改善がみられず、発熱が不変か増悪した場合。

II. 結 果

1. 感染症別臨床効果 (Tables 3, 4)

AZT/CLDM 併用群 57 例の臨床効果は著効 11 例、有効 19 例、やや有効 13 例、無効 14 例で有効率 52.6% であった。AZT/PIPC 併用群 40 例では著効 6 例、有効 18 例、やや有効 4 例、無効 12 例で有効率は 60.0% であった。両群間の有効率にも有意差は認められなかった。なお両群間の背景因子に統計学的有意差は認められなかった。感染症別には AZT/CLDM 併用群においては敗血症疑いが著効 10 例、有効 14 例、やや有効 8 例、無効 9 例で有効率が 58.5% であった。肺炎では著効例はなく、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 4 例で有効率 45.5% であった。敗血症では著効 1

例とやや有効 2 例であり、尿路感染症 1 例はやや有効、肛門周囲膿瘍 1 例は無効であった。AZT/PIPC 併用群では、敗血症疑いが著効 4 例、有効 15 例、やや有効 2 例、無効 8 例で有効率は 65.5% であった。肺炎では著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例であった。敗血症では著効例はなく、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。扁桃炎 1 例は著効、皮膚膿瘍 1 例は無効であった。

2. 起炎菌別臨床効果 (Table 5)

敗血症 8 例、尿路感染症 1 例、肺炎 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例で起炎菌が明らかとなった。グラム陽性菌が 7 例、グラム陰性菌が 3 例であり、*Enterococcus faecium* と *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染例が 1 例みられた。臨床効果は全般に低率で AZT/CLDM 群はグラム陽性菌に有効以上例はなく、陰性菌においては *Klebsiella pneumoniae* 敗血症が著効であったが、*E. faecium*/*P. aeruginosa* の肛門周囲膿瘍例はやや有効であった。AZT/PIPC 群は黄色ブドウ球菌のうち Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 肺炎の 1 例で有効であったが、Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 敗血症の 2 例はともに無効であった。*Staphylococcus epidermidis* 敗血症の 1 例は有効であった。グラム陰性菌では *Escherichia coli* 敗血症 1 例がやや有効で、*P. aeruginosa* 敗血症 1 例は無効

Table 3. Clinical efficacy of aztreonam/clindamycin therapy

Infectious disease	(n)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy
Suspected sepsis	(41)	10	14	8	9	58.5%
Pneumonia	(11)	0	5	2	4	45.5%
Sepsis	(3)	1	0	2	0	33 %
UTI	(1)	0	0	1	0	0 %
Perianal abscess	(1)	0	0	0	1	0 %
Total	(57)	19.3%	33.3%	22.8%	24.6%	52.6%

Efficacy rate=excellent+good/all cases

Table 4. Clinical efficacy of aztreonam/piperacillin therapy

Infectious disease	(n)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy
Suspected sepsis	(29)	4	15	2	8	65.5%
Pneumonia	(4)	1	2	1	0	75 %
Sepsis	(5)	0	1	1	3	20 %
Tonsillitis	(1)	1	0	0	0	100 %
Subcutaneous abscess	(1)	0	0	0	1	0 %
Total	(40)	15.0%	45.0%	10.0%	30.0%	60.0%

Efficacy rate=excellent+good/all cases

であった。

3. 好中球数の変動と臨床効果 (Tables 6, 7)

本抗生物質治療の前後において好中球数が $500/\mu\text{l}$ 未満のままである好中球減少群においては, AZT/CLDM 群で 13/27 例 (48%) に有効であり, AZT/PIPC 群においては 7/17 例 (41%) に有効であった。また治療前後で好中球数が $100/\mu\text{l}$ 未満の状態である高度の好中球減少時には AZT/CLDM 群では 6/19 例 (32%) に有効であり, AZT/PIPC 群では 1/10 例に有効であった。両群に統計学的有意差は認め

られなかったが, AZT/CLDM 群が好中球減少時に於いてより有効であることが示唆された。また AZT/PIPC 群では経過中好中球が増加する群の有効率は 7/7 例 (100%) であったのに対して, 減少ないし減少のまま不変状態である群は 6/17 (35%) であり, 有意をもって好中球増加群で良好な臨床効果がみられた ($p < 0.05$: Fisher の直接確率計算法)。一方, AZT/CLDM 群では好中球増加群は 12/17 例 (71%) であり, 減少ないし不変状態群では 12/25 (48%) であった。両群に統計上の有意差はみられなかった。このこ

Table 5. Isolated pathogens and clinical efficacy

	AZT/CLDM	AZT/PIPC
Gram-positive coccus		
<i>S. aureus</i>		
MSSA		1/1
MRSA		0/2
<i>S. epidermidis</i>	0/1	1/1
<i>E. faecalis</i>	0/2	

Gram-negative bacillus		
<i>E. coli</i>		
		0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	
<i>P. aeruginosa</i>		0/1

<i>E. faecium</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0/1	
Total	1/5	2/6

Effective cases/examined cases

AZT/CLDM: aztreonam/clindamycin, AZT/PIPC: aztreonam/piperacillin,

MSSA: methicillin-sensitive *S. aureus*, MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

Table 6. Relationship between neutrophil count and clinical efficacy (aztreonam/clindamycin)

before \ after	<100	100~499	≥ 500 ($/\mu\text{l}$)	Total
<100	6/19 [#] (32%)	4/5 [*] (80%)	5/8 [*] (63%)	15/32 (47%)
100~499	1/1 [#] (100%)	2/2 [#] (100%)	3/4 [*] (75%)	6/7 (86%)
≥ 500 ($/\mu\text{l}$)	1/1 [#] (100%)	2/2 [#] (100%)	5/13 (39%)	8/16 (50%)
Total	8/21 (38%)	8/9 (89%)	13/25 (52%)	29/55 (53%)

* Cases with rising neutrophil counts

Cases with declining or low neutrophil counts

Table 7. Relationship between neutrophil count and clinical efficacy (astreonam/piperacillin)

before \ after	<100	100~499	≥500 (/μl)	Total
<100	1/10 [#] (10%)	3/3 [*] (100%)	4/4 [*] (100%)	8/17 (47%)
100~499	3/4 [#] (75%)	—	—	3/4 (75%)
≥500 (/μl)	1/1 [#] (100%)	1/2 [#] (50%)	8/11 (73%)	10/14 (71%)
Total	5/15 (30%)	4/5 (80%)	12/15 (80%)	21/35 (60%)

* Cases with rising neutrophil counts

Cases with declining or low neutrophil counts

とより AZT/PIPC 併用療法が好中球数の増加に対してより明瞭な有効率の上昇を認めることが示された。

III. 考 察

白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの造血器疾患は疾患自体の免疫不全状態に加え、抗腫瘍剤による好中球減少や副腎皮質ステロイド剤投与によりさらに宿主の易感染性が高まり重篤な感染を合併しやすくなる。そのため感染予防と治療対策がきわめて重要である。これらの感染症では発症後早急な治療をするが、起炎菌不明の感染症が多いため²⁾、抗菌療法の選択が必ずしも容易ではない。抗生物質の選択としてはアミノ配糖体を含む2剤併用療法が好結果をもたらすとされている³⁾。しかし、アミノ配糖体は腎や聴神経への副作用の問題もあり、大量療法や長期投与には必ずしも適当とはいえない。

モノバクタム系抗生物質である AZT はアミノ配糖体と同様にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、またβ-ラクタマーゼにも安定で産生誘導能も低い特徴を有する薬剤である⁴⁾。副作用も過敏反応以外特異的なものはなく臨床上使用しやすい薬剤と考えられる。血液疾患に合併した感染症に対して AZT を単独で投与した報告において有効率は51.1%を示したとあるが⁵⁾、近年のグラム陽性菌の増加の指摘があるように、AZT に加えグラム陽性菌に対して抗菌力を網羅する薬剤の併用が望ましいと考えられる。併用療法の検討では、AZT に CLDM または amikacin を併用投与する randomized study で CLDM 群が有効率64.2%で amikacin 群の52.8%より高い有効率を示したと報告されている⁶⁾。同様に、浦部らの報告でも血液

疾患に合併した感染症に対して AZT と CLDM を併用した治療で65.6%の有効率をえたとしている⁷⁾。このように、AZT に加え、抗菌スペクトラムの異なる薬剤を併用することが重要であると考えられる。

今回我々は AZT/CLDM に加え、広域ペニシリンである PIPC を AZT の併用療法として検討を行った。PIPC はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで抗菌活性を有する薬剤であるが⁸⁾、造血器疾患に合併する感染症に対して AZT と併用により良好な有効性があるとの報告もあり⁹⁾、AZT/CLDM との比較を行うことは意義のあることと考えられる。今回の検討で AZT/CLDM 併用療法の有効率は52.6%であった。これは従来の AZT/CLDM 併用療法の報告と比較すると、同等かやや劣るものとなったが^{6,7,10,11)}、対象例の重症度や効果判定基準の相違などによるものとも考えられた。一方、AZT/PIPC 併用療法では60.0%の有効率であった。AZT/CLDM 群に比し統計的有意差はえられないもののやや高い有効率と考えられた。このことは、PIPC が CLDM にくらべより殺菌的に作用している可能性が示唆されたが、今後検出細菌の *in vitro* での併用効果の比較を検討することが重要と考えられた。また今回の検討は両群の振分けが randomization でないため厳密な比較は困難と考えられた。しかし、少なくとも、AZT/PIPC 併用療法は、AZT/CLDM 併用療法同様に有効な抗菌併用療法であると考えられた。

近年、起炎菌として従来のグラム陰性菌に加え、黄色ブドウ球菌、特に MRSA 感染の増加が血液疾患領域においても問題となっている¹²⁾。今回の検討におい

ても2例のMRSA感染がみられた。症例数が少ないため結論は導き出せないが、少なくともMRSAに対しては本併用療法での対応は困難であり、vancomycin等の治療が必要と考えられた。しかし、造血器疾患に合併する感染症においては、起炎菌の検出率が低いこと、感染早期よりの治療の重要性を考え合せると、MRSA保菌者に対しては常に感染監視をすることが重要と考えられた。

血液疾患に合併する感染症では好中球減少時の有効率が常に問題となる。AZT/CLDM併用療法の特徴の一つに好中球減少時における高い有効性にあることが報告されている⁷⁾。今回の検討では、好中球が抗生物質療法の前後も500/ μ l以下の好中球減少状態ではAZT/CLDM群が48%、AZT/PIPC群は41%であり、100/ μ l以下の高度好中球減少状態ではAZT/CLDM群が32%、AZT/PIPC群は10%であった。有意差は認めないもののAZT/CLDM群がより有用であることが示唆された。また好中球が減少状態から増加する群での有効率ではAZT/PIPC群が有意に上昇する一方、AZT/CLDM群では有意には上昇しなかった。このことより、両群とも好中球の増加が抗生物質の有効性を高めることに密接な関連をもつことが示唆されたが、AZT/PIPC群がより関連性が強いことより、AZT/CLDM併用療法の方がAZT/PIPC併用に比べ好中球数に影響されずに有効性を発揮する治療と考えられた。

文 献

- 1) Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328~340, 1966
- 2) Bodey G P, Rodriguez V, Chang H, Narboni G: Fever and infection in leukemic patients. *Cancer* 41: 1610~1622, 1978
- 3) The EORTC International Antimicrobial Therapy Group Project: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J. Inf. Dis.* 137: 14~29, 1978
- 4) 五島聡智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: 新しい単環系 β -lactam抗生物質, Aztreonam (SQ 26, 776) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 33 (suppl-1): 39~53, 1985
- 5) 平山文也, 他 (8施設): 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
- 6) Takemoto Y, et. al.: Randomized trial of combination antibiotic therapy in patients with hematological disorders. *Jap. J. Antibiotics* 43: 63~69, 1990
- 7) 浦部晶夫, 他 (16施設): 好中球減少状態の血液疾患者に併発した重症感染症に対するAztreonamとClindamycinの併用療法. *Jap. J. Antibiotics* 43: 1713~1722, 1990
- 8) 島田 馨, 他 (57施設): 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
- 9) 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: 造血器悪性疾患に合併する重症感染症に対するaztronam, piperacillin併用療法の臨床的評価. *Chemotherapy* 38: 232~238, 1990
- 10) 小原寛治, 他 (10施設): 造血器疾患に合併した感染症に対するAztreonamの治療効果—特にaminoglycoside以外の抗菌剤との併用療法について—. *Chemotherapy* 37: 1062~1070, 1989
- 11) 森内幸美, 早田 央, 鳥谷和洋, 朝長万左男, 市丸道人: 造血器腫瘍に合併した感染症の治療—特にAztreonamを含む多剤併用について—. *感染症学会雑誌* 63: 1022~1025, 1989
- 12) 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

Clinical effects of aztreonam-combined therapy on infections in hematologic diseases

—Comparison between clindamycin and piperacillin—

Shinichi Kageyama, Naoyuki Katayama, Tetsuya Tsukada,
Hideo Wada, Masakatsu Nishikawa, Tohru Kobayashi
and Shigeru Shirakawa

Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, 174-2
Edobashi, Tsu, Mie 514, Japan

Nobuyuki Minami

Department of Transfusion Medicine, Mie University Hospital

Katsumi Deguchi

College of Medical Technology, Mie University

Makoto Tomeoku and Masami Kato

Department of Internal Medicine, Chusei General Hospital

Keiki Kawakami, Hikoji Suzuki and Isao Tanaka

Department of Internal Medicine, Suzuka Kaisei General Hospital

Yasuhiro Uemura and Hisatada Yokoyama

Department of Internal Medicine, Takeuchi Hospital

Hiroshi Anazawa and Chizuko Ohta

Department of Internal Medicine, Matsusaka Chuo General Hospital

Toshimichi Ueno, Tetsuro Yamaguchi and Seiichiro Kawai

Department of Internal Medicine, Saiseikai Matsusaka Hospital

Humihiko Komada, Masayuki Tsuda and Hidetoshi Ohnishi

Department of Internal Medicine, Matsusaka City Hospital

Takao Sekine, Mikirou Takagi, Kenji Mukai

and Shinichiro Yano

Department of Internal Medicine, Ise General Hospital

Takeshi Ikeda, Kazunori Nakase, Kouta Tsuji

and Eiki Miyanichi

Department of Internal Medicine, Yamada Red Cross Hospital

We evaluated the efficacy of combining aztreonam with clindamycin or piperacillin in severe infections complicating hematologic disorders. Ninety-seven infectious episodes were treated; 57 underwent aztreonam/clindamycin therapy and 40 aztreonam/piperacillin therapy. In the aztreonam/clindamycin group, complicating infections consisted of suspected sepsis in 41, sepsis in 3, pneumonia in 11, urinary tract infection in one, and perianal abscess in one case, while the aztreonam/piperacillin group included suspected sepsis in 29, sepsis in 5, pneumonia in 4, tonsillitis in one, and subcutaneous abscess in one case. The clinical efficacy of aztreonam/clindamycin therapy was 52.6% (59% in suspected sepsis, 33% in sepsis, 46% in pneumonia), and in the aztreonam/piperacillin therapy group it was 60.0% (65% in suspected sepsis, 20% in sepsis, 75% in pneumonia). No statistically significant difference was found between the two groups. The number of organisms detected was too small to draw a conclusion, but neither of these two therapies were satisfactory for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* infections. During the neutropenic period (neutrophil count less than $500/\mu\text{l}$), the efficacy of aztreonam/clindamycin and aztreonam/piperacillin therapy was 48% ($n=27$) and 41% ($n=17$), respectively. With neutrophil counts severely depressed under $100/\mu\text{l}$, aztreonam/clindamycin therapy showed better efficacy (32%) than aztreonam/piperacillin therapy (10%). Thus, both aztreonam/clindamycin and aztreonam/piperacillin therapy appear to be useful as empirical therapy for infections associated with hematologic disorders, and aztreonam/clindamycin proved to be more potent against the infections during the neutropenic period.