

血液疾患における顆粒球減少時の重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium による初期治療

三澤 信一¹⁾・津田昌一郎¹⁾・谷脇 雅史¹⁾・堀池 重夫¹⁾・有山由布子¹⁾
平川 浩一¹⁾・植田 豊¹⁾・兼子 裕人¹⁾・中尾 誠¹⁾・加嶋 敬¹⁾
中川 均²⁾・藤井 浩²⁾・大川原康夫³⁾・中井 浩之⁴⁾・横田 昇平⁵⁾

¹⁾ 京都府立医科大学第三内科*

²⁾ 京都第一赤十字病院第三内科

³⁾ 愛生会山科病院内科

⁴⁾ 大津市民病院内科

⁵⁾ 京都府立与謝の海病院第一内科

(平成7年6月29日受付・平成7年9月6日受理)

造血器腫瘍の抗癌剤使用後における顆粒球減少時に腸管殺菌と感染予防をかねて ciprofloxacin (CPFX) の内服を開始し、その後に発症した感染症に対して imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を単独投与する初期治療を行い、有効性と安全性を検討した。全体の有効率は 80.9% (38/47 エピソード) で、敗血症では 62.5% (5/8 エピソード)、敗血症の疑いでは 83.3% (30/36 エピソード) に有効性が認められた。本療法による治療期間中、末梢血の顆粒球数 100/ μ l 未満が続く症例においても 76.9% (10/13 エピソード) に有効であった。また、G-CSF 併用群と非併用群における有効率はそれぞれ 74.1% (20/27 エピソード) と 90.0% (18/20 エピソード) で、有意差はなかった。敗血症 8 エピソードを含む 10 エピソードから 10 株の細菌が分離され、6 エピソードに臨床効果がみられた。副作用、臨床検査値異常は 60 エピソード中 11 エピソード (18.3%) に出現した。悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状が 7 エピソード (11.7%) に、肝機能の一時的な上昇やタンパク尿が 4 エピソード (6.7%) にみられた。3 エピソードで IPM/CS が中止、1 エピソードで他の抗菌薬に変更された。これらの成績から CPFX を先行予防投与し、IPM/CS を追加投与する初期治療は血液疾患における著明な顆粒球減少時の感染症に有用であることが示された。

Key words: imipenem/cilastatin, ciprofloxacin, Granulocytopenia, Cancer

造血器腫瘍の癌化学療法は支持療法の発達とともに dose escalation が図られ、治療成績の向上に寄与している一方、治療後に著明な顆粒球減少を招来する。無菌管理や腸管殺菌などが重症感染症の予防のため日常的に行われるものの、この時期に発症する細菌感染症の合併は重篤であり^{1,2)}、いわゆる empiric antibacterial therapy が行われる^{3,4)}。

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムを示すことから、血液疾患に併発した細菌感染症に対して第 1 選択剤あるいは第 2 選択剤としてこれまでも優れた効果が報告されている⁵⁻¹¹⁾。

今回我々は造血器腫瘍における抗癌剤治療後の顆粒球減少時に ciprofloxacin (CPFX) の内服を開始し、発熱がみられ感染症の発症が疑われた時点で IPM/CS 単独による初期治療を行い、優れた臨床効果と安全性が認められたので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

1994 年 4 月から 1995 年 3 月の間に京都府立医科大

学第三内科および関連 4 施設に入院した造血器腫瘍患者で、原疾患に対する抗癌剤治療により顆粒球減少を来し、さらに発熱をともなう感染症を発症した 60 エピソードを対象とした。また、CPFX、IPM/CS に過敏症がなく、高度の臓器障害のない症例で、感染症に対する初回治療のみを対象とした。なお、真菌や *Pneumocystis carinii* 感染予防のための抗真菌薬や trimethoprim/sulfamethoxazole 合剤の内服は可とした。

2. 投与方法

抗癌剤投与後に末梢血液の顆粒球数が 500/ μ l 未満になった時点で CPFX 1 日 600 mg の内服を開始した。その後に感染症が発症、あるいは原因不明の 38.0℃ 以上の発熱が認められ細菌感染症が疑われた症例¹²⁾ に IPM/CS 1 回 1 g を朝夕それぞれ 90 分以上かけて点滴静注した。IPM/CS 開始後も CPFX の内服は継続した。IPM/CS の投与期間は 7 日以上としたが、治療開始後 4 日目までにまったく効果がみられない場合には以後の

薬剤の変更を可とした。また、主治医の判断により granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) を併用した。

3. 効果判定

臨床効果の判定は、我々がこれまで用いている津田らの判定基準に従った¹⁴⁾。すなわち、著効は IPM/CS 開始後 4 日目までに平熱に解熱し、3 日間以上平熱が持続したもの。有効は投与後 4 日目までに 37.5℃以下に解熱し、その状態が 3 日間以上持続したもの。やや有効は投与後 7 日目までに解熱傾向がみられたもの。無効は投与開始後 4 日目までにまったく解熱傾向がみられなかったものとした。

なお、発熱が感染以外に由来すると考えられる症例、発熱に対してステロイド剤が投与されて熱型による効果判定が不可能な症例、IPM/CS 開始前後 3 日以内に他の抗菌薬、抗真菌薬、γグロブリン製剤が併用された症例は効果判定から除外した。

II. 結 果

1. 対象症例の背景

CPFX 服薬中に感染症を発症した 60 エピソード中 13 エピソードが除外例で、47 エピソードについて有効性を検討した (Table 1)。性別、年齢構成は男性 31 名、女性 16 名で、年齢は14歳から77歳、平均年齢は 43.3 歳であった (Table 2)。

基礎疾患は、急性骨髄性白血病 (AML) 24 エピソード、急性リンパ性白血病 (ALL) 4 エピソードと急性白血病が 28 エピソードを占めていた。その他、慢性骨髄性白血病急性転化 1 エピソード、骨髄異形成症候群 3 エピソード、ホジキン氏病 1 例を含む悪性リンパ腫 (ML) 15 エピソードであった (Table 3)。これらの患

者に併発した感染症は、起因菌が同定できた敗血症が 8 エピソード、敗血症の疑いが 36 エピソード、その他の感染症が 3 エピソードであった (Table 4)。

CPFX の1日投与量は 600 mg が 44 例、300 mg が 3 例であった。CPFX の内服を開始してから感染症を発症し、IPM/CS を開始するまでの期間は 0 日 (CPFX と IPM/CS 同時開始、4 例) から 57 日 (平均 8.3 日) であった。IPM/CS の 1 日投与量は 2 g が 44 例、1 g が 3 例で、投与日数は 3 日から 34 日 (平均 7.9 日) であった。G-CSF の併用は 27 エピソードに行われた。

2. 臨床効果

1) 感染症別臨床効果

敗血症における著効と有効を合わせた有効率は 62.5 % (5/8 エピソード)、敗血症の疑いでは 83.3% (30/36 エピソード) であった。その他の感染症も含めた全エピソードでの有効率は 80.9% (38/47 エピソード) であった (Table 4)。

2) 基礎疾患別臨床効果

AML における有効率は 75.0% (18/24 エピソード)、ALL では 100% (4/4 エピソード) で、急性白血病全体の有効率は 78.6% であった。ML における有効率は 80.0% (12/15 エピソード)、その他の基礎疾患では 100% (4/4 エピソード) であった (Table 3)。

3) 基礎疾患の臨床病期と臨床効果

感染症発症時における基礎疾患の臨床病期と IPM/CS の臨床効果は、初回寛解導入期では 80.0% (20/25 エピソード)、寛解期 (地固め療法、強化療法、維持療法時)

Table 1. Eligibility of episodes enrolled

No. of episodes enrolled	60
No. of evaluable episodes	47
No. of episodes excluded	13
CPFX started over granulocyte counts $\geq 500/\mu\text{l}$	5
discontinued IPM/CS within 3 days	3
fungemia	1
deferresced with steroid or γ -globulin	2
noninfectious fever	2

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

Table 2. Sex and age distribution of patients with evaluable episodes

Age	Sex		Total
	male	female	
14~	6	1	7
20~	3	2	5
30~	4	3	7
40~	6	4	10
50~	5	1	6
60~	4	3	7
70~	3	2	5
Total	31	16	47
Mean age	42.2	45.4	43.3

Table 3. Underlying diseases and clinical response to imipenem/cilastatin sodium

Underlying disease	No. of episodes	Clinical response				Response rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
AML	24	14	4		6	18/24 (75.0)
ALL	4	3	1			4/4 (100.0)
CML-BC	1		1			1/1 (100.0)
MDS	3	2	1			3/3 (100.0)
ML	15	7	5	1	2	12/15 (80.0)
Total	47	26	12	1	8	38/47 (80.9)

AML: acute myeloblastic leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, CML-BC: chronic myelogenous leukemia in blast crisis, MDS: myelodysplastic syndrome, ML: malignant lymphoma

では 100% (10/10), 再寛解導入期では 55.6% (5/9), 治療抵抗性に至った末期では 100% (3/3) であった。

3. 顆粒球数と臨床効果

IPM/CS 開始前と 6 日目における末梢血液の顆粒球数と臨床効果を Table 5 に示す。IPM/CS 開始時の顆粒球数が 100/ μ l 未満の群における有効率は 81.8%, 100~499/ μ l では 75.0%, 500/ μ l 以上では 83.3% であり, 有効率に差はなかった ($p > 0.05$)。また, IPM/CS 開始後 6 日目の顆粒球数が 100/ μ l 未満での有効率は 72.2%, 100~499/ μ l では 87.5%, 500/ μ l 以上では 85.7% で, やはり差はなかった ($p > 0.05$)。さらに, 経過中顆粒球数が 100/ μ l 未満であった群の有効率は 76.9%, 治療前の顆粒球数 100/ μ l 未満が治療後 500/ μ l 以上に回復した群では 84.6%, いずれも 500/ μ l 以上では 80.0% であった。

G-CSF を併用した 27 エピソードと併用しなかった 20 エピソードでの IPM/CS 投与前の顆粒球数の平均はそれぞれ 146/ μ l, 454/ μ l で差はなかったが, IPM/CS 開始 6 日目の顆粒球数は 4,484/ μ l, 2,404/ μ l で G-CSF 併用群が有意に高かった。しかし, IPM/CS の有効率はそれぞれ 74.1% と 90.0% で差はなかった (Table 6)。G-CSF は悪性リンパ腫 15 例中 12 例, 急性白血病 28

例中 12 例に併用された。併用例と非併用例での IPM/CS の有効率は 75.5% (9/12) と 100% (3/3) および 66.7% (8/12) と 87.5% (14/16) であった。

4. 細菌学的効果

敗血症 8 エピソード, 敗血症の疑い 2 エピソードの計 10 エピソードから 9 菌種, 10 株の細菌が分離された (Table 7)。グラム陽性菌が 8 株で, 特に *Staphylococcus* が 4 株, *Streptococcus* が 3 株であった。グラム陰性菌は 2 株分離された。また, 10 株中 2 株は嫌気性菌であった。これら 10 株のうち IPM/CS 感受性 7 株, 中間耐性 1 株, 耐性 2 株であった。

細菌が分離された 10 エピソード中 6 エピソードに臨床効果が認められたが, *Staphylococcus epidermidis* 敗血症の 2 エピソード, *Corynebacterium* sp. 敗血症の 1 エピソード, *Staphylococcus* sp. が尿から分離された敗血症疑いの 1 エピソードは無効であった。菌の消長が判明した 7 株はすべて除菌された。

5. IPM/CS 無効例に対する抗菌薬治療と臨床効果

IPM/CS 無効例 9 例中 7 例で抗菌薬が変更, 3 例では G-CSF が継続投与され, 7 例が解熱した。G-CSF 併用例では顆粒球の回復にともなって解熱した (Table 8)。

Table 4. Infections and clinical response to imipenem/cilastatin sodium

Infection	No. of episodes	Clinical response				Response rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Sepsis	8	2	3		3	5/8 (62.5)
Sepsis (s/o)	36	22	8	1	5	30/36 (83.3)
Perianal abscess	1	1				1/1 (100.0)
Pyelitis	1	1				1/1 (100.0)
Oral mucositis	1		1			1/1 (100.0)
Total	47	26	12	1	8	38/47 (80.9)

s/o, suspected of

Table 5. Granulocyte count and clinical response

Subsequent count (/ μ l)*	Initial granulocyte count (/ μ l)			Clinical response (%)
	<100	100~<500	≥ 500	
<100	10/13 (76.9)	2/4 (50.0)	1/1 (100.0)	13/18 (72.2)
100~<500	6/7 (85.7)	1/1 (100.0)		7/8 (87.5)
≥ 500	11/13 (84.6)	3/3 (100.0)	4/5 (80.0)	18/21 (85.7)
Clinical response (%)	27/33 (81.8)	6/8 (75.0)	5/6 (83.3)	38/47 (80.9)

*granulocyte count on day 6.

Table 6. Granulocyte count, clinical response with or without concomitant use of G-CSF

	No. of cases	Granulocyte count (mean \pm SE)		Clinical response (%)	p value (Fisher test)
		initial	subsequent		
with G-CSF	27	146 \pm 53 ¹	4,484 \pm 1,307 ²	20/27 (74.1%)	NS
p value*		p < 0.001			
without G-CSF	20	454 \pm 204 ¹	2,404 \pm 1,657 ²	18/20 (90.0%)	NS
p value*		NS			
p value*		NS ¹	p < 0.05 ²	38/47 (80.9%)	

NS: not significant, *Mann-Whitney U-test

6. 副作用

臨床効果判定を除外した 13 エピソードを含む 60 エピソードについて安全性を評価した¹⁸⁾。11 エピソード (18.3%) に副作用、臨床検査値異常が出現した (Table 9)。7 エピソード (11.7%) に悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状が出現した。これらの症状のうち中等度の悪心、嘔吐が 4 例にみられたが、他は軽

度であった。中等度の副作用が出現した 3 例では IPM/CS 投与を中止、1 例では抗菌薬を変更して症状は消失した。3 エピソードでは副作用は一時的であり IPM/CS を継続中に消失した。臨床検査値異常は 4 例 (6.7%) にみられ、肝機能 (GOT, GPT) の一過性の上昇が 3 例、タンパク尿が 1 例であったが、いずれも IPM/CS 終了後には改善した。今回の 60 エピソードで

Table 7. Clinical isolate, infection, and bacteriological and clinical effects

Case no.	Age/ Sex	Underlying disease	Infection	Isolated bacteria (site)	Effect		Susceptibility to IMP/CS**
					bacteriological*	clinical	
1	62/M	AML	Sepsis	<i>S. aureus</i> (blood)	eradicated	effective	S
2	23/M	AML	Sepsis	<i>S. epidermidis</i> (blood)	NA	not effective	R
3	40/M	AML	Sepsis	<i>S. epidermidis</i> (blood)	NA	not effective	S
4	69/M	ML	Sepsis	<i>S. morbillorum</i> (blood)	eradicated	effective	S
5	16/F	AML	Sepsis	<i>S. sanguis</i> II (blood)	eradicated	effective	I
6	44/F	AML	Sepsis	<i>S. mitis</i> (blood)	eradicated	effective	S
7	40/M	AML	Sepsis	<i>Corynebacterium</i> sp. (blood)	NA	not effective	R
8	71/F	AML	Sepsis	<i>Enterobacter</i> sp. (blood)	eradicated	effective	S
9	70/M	ML	Sepsis (s/o)	<i>Staphylococcus</i> sp. (urine)	eradicated	not effective	S
10	40/M	AML	Sepsis (s/o)	<i>Flavobacterium</i> sp. (buccal)	eradicated	effective	S

*NA: no follow-up bacteriological examination was done

**S: sensitive, I: intermediate, R: resistant

Table 8. Subsequent antibacterial therapy and clinical response in imipenem/cilastatin sodium non-responding patients

Case no.	Age/ Sex	Underlying disease	Infection	Subsequent treatment	Response
1	40/M	AML	Sepsis	AMK, VCM, MINO, G-CSF	effective
2	40/M	AML	Sepsis	MINO, PIPC, SBT/CPZ, G-CSF	effective
3	23/M	AML	Sepsis	SBT/CPZ, MINO	effective
4	47/M	AML	Sepsis (s/o)	SBT/CPZ, AMK	effective
5	77/M	AML	Sepsis (s/o)	FOM, SBT/CPZ	not effective*
6	57/M	AML	Sepsis (s/o)	PIPC, CEZ→MINO	effective
7	70/M	ML	Sepsis (s/o)	SBT/CPZ, AMK	effective
8	22/M	ML	Sepsis (s/o)	(IPM/CS) G-CSF	effective**

AMK: amikacin, CEZ: cefazolin, MINO: minocycline, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor

*deceased, **defervesced on day 12 with IPM/CS and G-CSF

Table 9. Side effects

I. Subjective side effects

Side effect	Severity			Total no. of cases	Incidence (percent)
	mild	moderate	severe		
Nausea	1	2		3	5.0%
Nausea, vomiting	1	2		3	5.0
Nausea, anorexia	1			1	1.7
Total	3	4*		7	11.7

*imipenem/cilastatin sodium was discontinued in 3 cases and was changed to other antimicrobial agents in another.

II. Laboratory abnormalities

Liver dysfunction	GOT, GPT	2*	3.3%
	GPT	1**	1.7
Proteinuria	(-) → (+)	1	1.7
Total		4	6.7

*GOT 13→40, GPT 19→53 in 1, GOT 14→89, GPT 20→174 in the other. ** GPT 18→41.

は全例に抗癌剤が投与されているので、貧血、白血球減少、血小板減少については判定を行わなかった。

III. 考 察

今回我々は、抗癌剤投与後に顆粒球数が 500/ μ l 未満になった時点で CPFY の内服を開始した。その後には明らかな感染症が発症、あるいは原因不明の 38.0°C 以上の発熱がみられ細菌感染症が疑われた症例に対し、IPM/CS 単独による初期抗菌薬治療を行った。その臨床効果は 80.9% (38/47 エピソード) と優れていた。感染症別の臨床効果は敗血症で 62.5%、敗血症の疑いで 83.3%であった。血液疾患、特に白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍に併発した敗血症や敗血症の疑いなどの重症感染症に対する IPM/CS の効果については initial antibacterial therapy として単独で 70%~80% の有効率が報告されている⁵⁻⁸⁾。我々のこれまでの 600 エピソードの初期治療の有効率は 65%であり、個々のレジメン別の有効率 57%から 73%に比しても優れていた¹⁴⁾。また、我々はペニシリン系あるいはセフェム系薬剤無効の血液疾患における感染症に対して second-line chemotherapy として IPM/CS を単独あるいは fosfomycin や amikacin との併用で、61.0%~63.0% の臨床効果を報告した⁹⁻¹³⁾。これらの結果から、IPM/CS は初期に使用することにより高い有効率が期待できると考えられる。

今回の 47 エピソードの感染症のうち 41 エピソードは顆粒球数 500/ μ l 未満で発症した。細菌感染症の予後と顆粒球数には関係があるとされ、特に顆粒球数 100/ μ l 未満では死亡率も高い^{1,2)}。しかし、顆粒球 100/ μ l 未満の著明な減少時における細菌感染症でも起因菌が早期に用いる抗菌薬に感受性であれば治療成績は必ずしも悪くないとの報告もある¹⁵⁾。今回 IPM/CS 投与前の顆粒球数が 100/ μ l 未満の症例においても 69.7% (27/33 エピソード) に有効であり、治療期間中顆粒球数が常に 100/ μ l 未満であった症例においても 76.9% (10/13 エピソード) に有効であったことから本療法は顆粒球減少時の初期治療として優れたものの 1 つと考えられる。

フルオロキノロン系抗菌薬は抗菌スペクトルが広く、最高血中濃度曲線下面積が大きいため経口でも主要細菌に対する MIC を凌駕する¹⁶⁾。特に *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌に抗菌力が強く、嫌気性菌には抗菌力が弱いことから immunocompromised host における selective decontamination の目的で細菌感染症の予防に用いられる¹⁷⁻¹⁹⁾。なかでも CPFY は β -ラクタム薬、特に IPM/CS と *in vitro* で相乗効果を示す²⁰⁻²²⁾。その機序は、 β -ラクタム薬が細胞壁を障害するため、フルオロキノロン薬が作用点である DNA へ効果的に到達すると考えられる²²⁾。今回の CPFY と IPM/CS の組み合わせが優れた臨床効果を示

したことは、IPM/CS 単独での効果とともに CPFY との相乗効果も考えられる。

一方、フルオロキノロン系抗菌薬を感染予防に用いる場合、グラム陰性菌感染症は効果的に予防されるが、グラム陽性菌感染症の予防効果は不十分で、coagulase-negative *Staphylococcus* や *Streptococcus* の定着や感染を招来しやすい^{23,24)}。今回分離された 10 株中 8 株がグラム陽性菌で、*Staphylococcus* と *Streptococcus* が 7 株みられたことは最近の臨床分離菌の傾向¹⁴⁾に加えて、CPFY によるグラム陽性菌感染の予防効果の限界がみられる。一方、CPFY 服薬中に発症した敗血症から分離された *Streptococcus* は IPM に高い感受性を示すことが報告されており²⁵⁾、今回敗血症から分離された *Streptococcus* 3 株中 2 株は IPM 感受性、1 株は中間耐性であり、全例除菌された。一方、一部の *S. epidermidis* は IPM に耐性であり²⁶⁾、今回分離された *S. epidermidis* による敗血症 2 エピソード中 1 株は IPM 耐性で、他の 1 株は感受性がみられたにもかかわらず無効であった。カテーテルの血管内留置が多くの症例で行われている昨今、*S. epidermidis* については今後とも重要な起因菌と考えられる。

顆粒球減少に対する対策として G-CSF が 27 エピソードに用いられ、IPM/CS 投与中に顆粒球数は有意に増加した。G-CSF 併用群と非併用群における有効率は 74.1%と 90.0%で有意差はなかったが、全体の有効率からみて非併用群における有効率が低かった。この理由として、急性骨髄性白血病における G-CSF 併用例 8 例中 4 例が無効であったためと考えられる。これらの無効例のうち 2 例は初回寛解導入療法後、2 例は再寛解導入療法後の顆粒球減少時 (顆粒球数 0~32/ μ l, 中央値 0/ μ l) に発症した感染症で、3 例が敗血症であった (Table 7, cases 2, 3, 7)。分離された *S. epidermidis*, *Corynebacterium* sp. 各 1 株は IPM に耐性であり、IPM/CS 開始後 6 日目における顆粒球数も 0~6,149/ μ l, 中央値 213.5/ μ l, であった。また、IPM/CS が無効であった 9 エピソード中 3 エピソードでは G-CSF を継続し、顆粒球の回復にもなって解熱しており、顆粒球減少時の重症感染症における顆粒球の役割はやはり重要である。

副作用として 11.7%に消化器症状が出現した。中等度の悪心、嘔吐が 4 エピソードに出現し、これらの症例では IPM/CS は中止ないし変更された。これまでに報告されている副作用として消化器症状以外に中枢神経毒性、皮疹、好酸球増多、肝機能、腎機能などの臨床検査値異常などがあり²⁷⁾、今回の検討では肝機能異常が 3 例、タンパ尿が 1 例に出現したが、いずれも IPM/CS 終了後回復した。また、CPFY の副作用として報告されている痙攣、目眩、不眠などの中枢神経系副作用、光線過敏、低血糖、横紋筋融解など¹⁶⁾はみら

れなかった。

このように CPMX 予防投与中に発症した感染症に対して IPM/CS を追加する初期抗菌薬治療は血液疾患に併発する重症感染症に優れた臨床効果を示し、また副作用の少ない安全な抗菌療法であると考えられる。

文 献

- 1) Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 61: 153~165, 1982
- 2) Whimbey E, Kiehn T E, Brannon P, Blevins A, Armstrong D: Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 82: 723~730, 1987
- 3) Hughes W T, et al.: Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Inf Dis* 161: 381~396, 1990
- 4) Pizzo P A: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328: 1323~1332, 1993
- 5) Bodey G P, Alvarez M E, Jones P G, Rolston K V I, Steelhammer L, Fainstein V: Imipenem-cilastatin as initial therapy for febrile cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 211~214, 1986
- 6) Mortimer J, Miller S, Black D, Kwok K, Kirby W M: Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 85: 17~20, 1988
- 7) Liang R, Yung R, Chiu E, Chau P-Y, Chan T-K, Lam W-K, Todd D: Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1336~1341, 1990
- 8) Wisnton D J, Ho W G, Bruckner D A, Champlin R E: Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytic patients. *Ann Int Med* 115: 849~859, 1991
- 9) 津田昌一郎, 他 (5施設): 血液疾患に併発した感染症における Second line の抗生剤としての Imipenem/Cilastatin sodium. *Jpn J Antibiotics* 44: 886~898, 1991
- 10) 津田昌一郎, 他 (7施設): 血液疾患に併発した感染症における先行剤無効例に対する Imipenem/Cilastatin sodium・Fosfomycin 療法. *Jpn J Antibiotics* 46: 171~183, 1993
- 11) 植田 豊, 他 (8施設): 血液悪性疾患に併発した他剤無効の感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium・Amikacin (1日1回) 併用療法. *化学療法の領域* 10: 109~118, 1994
- 12) Report of a Consensus Panel, From the Immunocompromised Host Society: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Inf Dis* 161: 397~401, 1990
- 13) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治療例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *日本化学療法学会雑誌* 39: 687~689, 1991
- 14) 三澤信一, 他 (1施設): 血液疾患に併発した感染症に対する初期抗生物質治療—11年間における600例の治療成績—. *日本化学療法学会雑誌* 43: 697~703, 1995
- 15) Love J J, Schimpff S C, Schiffer C A, Wiernik P H: Improved prognosis for granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. *Ame J Med* 68: 643~648, 1980
- 16) 松本文夫: キノロンカルボン酸. 感染症と抗生物質の使いかた, 島田 馨編. 文光堂, 東京, 1992, pp. 35~37
- 17) Neu H C: Clinical use of the quinolones. *Lancet* 2: 1319~1322, 1987
- 18) Dekker A W, Rozenberg-Arska M, Verhoff A: Infection prophylaxis in acute leukemia: A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Int Med* 106: 7~12, 1987
- 19) 堀池重夫, 他 (1施設): 急性白血病の顆粒球減少時における感染予防法の検討—Norfloxacin と polymyxin B の比較—. *日本化学療法学会雑誌* 43: 207~212, 1995
- 20) Bustamante C I, Drusano G L, Wharton R C, Wade J C: Synergism of the combination of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 632~634, 1987
- 21) Eliopoulos G M, Eliopoulos C T: Ciprofloxacin in combination with other antibiotics. *Am J Med* 87 (5 A): 17~22, 1989
- 22) 水間良裕: 緑膿菌に対する抗生物質の併用療法に関する基礎的研究 (第3報). *Chemotherapy* 40: 1188~1200, 1992
- 23) Kotilainen P, Nikoskelainen J, Houvinen P: Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Inf Dis* 161: 41~44, 1990
- 24) McWhinney P H M, Gillespie S H, Kibbler C C, Hoffrand A V, Prentice H G: *Streptococcus mitis* and ARDS in neutropenic patients. *Lancet* 337: 429, 1991
- 25) Mcwhinney P H M, Patel S, Whiley R A, Hardie J M, Gillespie S H, Kibbler C C: Activities of potential therapeutic and prophylactic antibiotics against blood culture isolates of viridans group Streptococci from neutropenic patients receiving Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2493~2495, 1993
- 26) 藤田直久, 高橋伯夫, 吉村 学, 小森敏明, 高林敏之, 西野圭子, 久世拓巳: 京都府立医科大学病院における黄色および白色ブドウ球菌の薬剤感受性について. *医学と薬学* 25: 1531~1536, 1991
- 27) Calandra G B, Brown K R, Grad L C, Ahonkhai V I, Wang C, Aziz H A: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Amer J Med* 78 (6 A): 73~78, 1985

Initial antibacterial therapy with imipenem/cilastatin sodium for infections in granulocytopenic patients with hematological diseases

Shinichi Misawa¹⁾, Shoichirou Tsuda¹⁾, Masafumi Taniwaki¹⁾, Shigeo Horiike¹⁾,
Yuuko Ariyama¹⁾, Kouichi Hirakawa¹⁾, Yutaka Ueda¹⁾, Hiroto Kaneko¹⁾,
Makoto Nakao¹⁾, Kei Kashima¹⁾, Hitoshi Nakagawa²⁾, Hiroshi Fujii³⁾, Yasuo Ohkawara³⁾,
Hiroyuki Nakai⁴⁾ and Shouhei Yokota⁵⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine Kyoto, Japan

²⁾Third Department of Internal Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital

³⁾Internal Medicine, Aiseikai Yamashina Hospital

⁴⁾Internal Medicine, Ohtsu Municipal Hospital

⁵⁾First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) was used as an initial antibacterial therapy for infections in granulocytopenic patients undergoing ciprofloxacin (CPFX) prophylaxis. Oral CPFX was started at 600 mg daily when peripheral blood granulocytes dropped below $500/\mu\text{l}$. As soon as febrile episodes developed, IPM/CS $1\text{g}\times 2/\text{d}$ d.i.v. was instituted. As underlying diseases, 28 patients had acute leukemia, myeloblastic or lymphoblastic, 1 chronic myelogenous leukemia in blast crisis, 3 myelodysplastic syndrome, and 15 malignant lymphoma. Bacterial infections diagnosed were sepsis in 8 patients, suspected sepsis in 36, and other infections in 3. The overall response rate to this treatment was 80.9%, and those for sepsis, suspected sepsis, and other infectious diseases were 62.5%, 83.3%, and 100%, respectively. This regimen was also effective in 76.9% (10/13) of patients whose granulocyte count remained below $100/\mu\text{l}$ throughout the course of IPM/CS therapy. The causative organism was identified in 10 infections including 8 sepsis cases; 8 organisms were gram-positive bacteria, and 7 were susceptible. There was no difference in effectiveness between those patients who were receiving G-CSF and those who were not (20/27, 74.1% vs 18/20, 90.0%). As adverse reactions, gastrointestinal tract symptoms such as nausea, vomiting, or anorexia were observed in 7 patients (11.7%), liver function disturbance in 3 (5.0%), and proteinuria in 1 (1.7%), among 60 evaluable episodes. Thus, initial antibacterial therapy with IPM/CS following oral prophylactic use of CPFX is an effective and safe regimen for the treatment of febrile granulocytopenic infections in patients with hematological malignancies.