

## 血液疾患患者に合併した好中球減少をともなった感染症における amikacin と imipenem/cilastatin sodium および G-CSF 併用療法の臨床効果

外山 圭助<sup>1)</sup>・矢口 誠<sup>1)</sup>・岡本真一郎<sup>2)</sup>・増田 義洋<sup>2)</sup>・青木 功<sup>3)</sup>・北原 光夫<sup>4)</sup>  
高橋 幸則<sup>4)</sup>・川戸 正文<sup>5)</sup>・朴 載源<sup>5)</sup>・伊澤 清<sup>6)</sup>・内田 淑子<sup>1,6)</sup>・若林 和倫<sup>7)</sup>  
菊池 正夫<sup>8)</sup>・鶴岡 延熹<sup>9)</sup>・小池 道明<sup>9)</sup>・大島 年照<sup>10)</sup>・河村 雅明<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> 東京医科大学第一内科\*, <sup>2)</sup> 慶応義塾大学内科,

<sup>3)</sup> 杏林大学第二内科, <sup>4)</sup> 済生会中央病院内科,

<sup>5)</sup> 国立東京第二病院内科, <sup>6)</sup> 厚生中央病院内科,

<sup>7)</sup> 東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科,

<sup>8)</sup> 国家公務員等共済組合連合会立川病院内科,

<sup>9)</sup> 昭和大学血液内科, <sup>10)</sup> 日本大学板橋病院第一内科

(平成 8 年 3 月 28 日受付・平成 8 年 7 月 12 日受理)

血液疾患に合併した好中球減少症の感染症 32 患者に対し, amikacin (AMK) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) および顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用投与し, 臨床効果を検討した。

1. 臨床効果は, 32 例中敗血症 3 例を含む 24 例が有効以上を示し, 75.0 % の有効率であった。

2. 効果判定時に好中球数が  $100/\mu\text{l}$  未満であった 10 症例の有効率は 90 % であった。抗生剤投与開始時から効果判定時の好中球数の増加が 20 % 以上あった症例の有効率は 81.8 % (9/11) であったのに対し, 20 % 未満では有効率は 66.7 % (8/12) であったが, 両群間に有意な差は認められなかった。

3. AMK と IPM/CS 併用療法を行った historical control のうち今回の対象に見合う 29 症例では有効率 75.9 % であった。historical control と G-CSF 群を比較すると, 有効率, 最高体温の推移, 有熱期間とも有意な差は認められなかった。

以上より, AMK と IPM/CS 併用療法は好中球数が少ないときにも, G-CSF の好中球増加効果の有無にかかわらずきわめて有用と考えられる。

**Key words:** 好中球減少症, 血液疾患, rhG-CSF, amikacin, imipenem/cilastatin sodium

白血病や悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍患者では宿主の感染防御機能が低下しており, 抗癌剤やステロイド投与により免疫不全が助長され, 容易に重篤な感染症を併発する<sup>1-3)</sup>。特に好中球数が  $100/\mu\text{l}$  以下のときに敗血症, 肺炎などの重症感染症が発症しやすい。しかし, 好中球減少時には局所症状に乏しく原発巣を特定することが困難で起炎菌を同定することも難しい。そのため, 血液疾患患者の発熱時には敗血症によるものと考え, 速やかに広域スペクトル抗生物質との投与 (empiric therapy) が必要になる<sup>4)</sup>。我々は 1992 年にアミノグリコシド系抗生物質である amikacin sulfate (AMK) とカルバペム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の併用療法を血液疾患患者に発症した重症感染症に対し試み, 有効率 73.8 % という結果を報告した<sup>5)</sup>。今回, 血液疾患患者で感染症発症時の好中球数が  $1,000/\mu\text{l}$  未満の症例に対し, 好中球増加作用および好中球機能増強作用をもつといわれる recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を AMK および

IPM/CS に併用した多施設試験を行い, historical control と比較して G-CSF の効果について検討を加えたので報告する。

### I. 対象と方法

1992 年 4 月から 1994 年 3 月までに東京医科大学第一内科, 慶応義塾大学内科, 杏林大学第二内科, 済生会中央病院, 国立東京第二病院, 厚生中央病院, 東京医科大学八王子医療センター, 国家公務員共済立川病院, 昭和大学血液内科, 日本大学板橋病院第一内科に入院した血液疾患に伴う重症感染症患者で, 感染症発症時に好中球数  $1,000/\mu\text{l}$  以下であった患者を対象とした。ただし, 先行抗生物質投与例, 抗癌剤, 解熱剤およびステロイド併用例, 他の抗生物質および全身性抗真菌剤併用例, G-CSF 以外のサイトカイン併用例は除外した。また, G-CSF の先行投与は 1 週間以内とし, 抗生物質投与開始時の好中球数は  $1,000/\mu\text{l}$  以下とした。

対象症例は, G-CSF 投与群が男性 20 例, 女性 12 例の合計 32 例で, 平均年齢は 45.0 歳であった。

基礎疾患はすべて血液疾患で急性白血病が 18 例（急性リンパ性白血病 10 例，急性骨髄性白血病 8 例），悪性リンパ腫が 12 例，骨髄異形成症候群，無顆粒球症がそれぞれ 1 例であった。

感染症別では，敗血症 3 例，臨床症状から敗血症が強く疑われるが，血液培養陰性の敗血症疑いが 28 例，肺炎 1 例であった。

薬剤の投与方法は，好中球減少時に発熱あるいは発熱と咳および胸部 X 線異常など感染症状が認められた場合，AMK，IPM/CS および G-CSF を同時に投与開始，または G-CSF 投与開始 1 週以内に上記の感染症状が認められた場合に，AMK および IPM/CS の追加投与を開始した。AMK は 1 回 100~200 mg を 1 日 2~4 回点滴静注（計 200~800 mg/1 日），IPM/CS は 1 回 0.5 g を 1 日 2~4 回または 1.0 g を 1 日 2~3 回点滴静注した（計 1.0~3.0 g/1 日）。また，G-CSF (lenograstim または filgrastim) は 75~300  $\mu$ g を 1 日 1 回皮下注もしくは点滴静注にて投与した (Table 1)。

臨床症状は体温，咳嗽など自覚症状を毎日観察し，原則として末梢血検査（含む白血球分画），CRP，生化学検査，尿検査，細菌学的検査，胸部レントゲン検査を薬剤投与前，中，後に適宜実施した。副作用および臨床検査値異常については，発現日，重症度，処置および対症療法，経過，転帰，因果関係について検討した。

臨床効果の判定は，外山らの判定基準<sup>6)</sup>に準じ，以下のように行った。

著効: 4 日以内に平熱に戻り，少なくとも 3 日間平熱にあり，かつ感染徴候の消失したもの。

有効: 4 日以上を経て徐々に平熱に復し，少なくとも

3 日間平熱にあり，かつ感染徴候の消失したもの。

やや有効: 解熱傾向を認め，かつ感染徴候も軽快傾向にあるが，平熱に復さないもの。

無効: まったく解熱傾向や感染徴候の軽快を認めないもの。

肺炎では，胸部レントゲン写真および CRP の改善度を判定に加えた。

なお，投与 4 日目以後に解熱傾向なく，他の抗生物質に変更したものは無効とした。

本研究における G-CSF の効果を明らかにするために 1992 年に 42 例の患者に AMK，IPM/CS のみで治療した症例のうち，今回と同じ好中球 1,000/ $\mu$ l 以下，その他の条件も同じクライテリアで選んだ 32 例を historical control として，G-CSF 群と比較した。

統計学的検定には  $\chi^2$  検定，student t-test を用いた。

## II. 結 果

臨床効果は，32 例中，著効 14 例，有効 10 例，やや有効 2 例，無効 6 例であり有効率（著効+有効/全症例）は 75.0% であった (Table 2)。

感染症別臨床効果は，敗血症 3 例では静脈血培養より 2 例に *a-Streptococcus*，1 例に *Klebsiella oxytoca* が同定され，3 例すべてが有効であった。症例の大多数を占める敗血症疑いでは 28 例中，著効 13 例，有効 7 例で有効率 71.4% であった。肺炎の 1 例は著効であった (Table 3)。各種培養により真菌症の疑われた症例はなかった。

基礎疾患である血液疾患別の臨床効果は，急性リンパ性白血病で 10 例中 10 例と 100% の有効率を示したのに対し，急性非リンパ球白血病では G-CSF 群 8 例

Table 1. Patient characteristics

		G-CSF group	Historical control group
Sex	Male/Female	20/12	16/13
Age (years)	Mean $\pm$ SD	45.0 $\pm$ 15.2	43.1 $\pm$ 17.1
Underlying disease	Acute Leukemias	18	26
	Lymphomas	12	0
	Others	2	3
Daily doses	G-CSF	75~300 $\mu$ g	-
	AMK	200~800 mg	400~800 mg
	IPM/CS	1.0~3.0 g	1.0~2.0 g
Mean duration (days)	G-CSF	11.9 $\pm$ 5.5	-
	AMK	9.3 $\pm$ 5.1	7.7 $\pm$ 3.1
	IPM/CS	9.2 $\pm$ 5.1	8.5 $\pm$ 4.2

AMK: amikacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

Table 2. Clinical efficacy

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
G-CSF group	32	14	10	2	6	24/32 (75.0%)
Historical control group	29	16	6	1	6	22/29 (75.9%)

<sup>a)</sup> In Table 2~6 Efficacy rate = (Excellent + Good)/No. of cases

中 6 例有効で 75 % であった。悪性リンパ腫の有効率は 58.3 % (7/12) であった。

抗生物質投与量別の臨床効果では、30 症例中 27 例が、1 日投与量として AMK 200 mg 2~3 回で投与されていた。有効率は AMK の投与量に明らかな相関を示さなかった。一方、IPM/CS は、0.5 g×4 回、1.0 g×2 回のパターンで投与された症例がほぼ半々であったが IPM/CS の投与量と有効率には明らかな相関は認められなかった。

抗生物質投与開始時および効果判定時に好中球数を測定し得た症例について抗生物質投与開始時、判定時好中球数を 100/ $\mu$ l 未満、100~499/ $\mu$ l、500/ $\mu$ l 以上の各々 3 群に分け好中球数別臨床効果を検討した。抗生物質投与開始時および判定時好中球数が 100/ $\mu$ l 未満と非常に強い好中球減少状態にある症例では、全体として 17 例中 15 例 (88.2 %) に有効であり、判定時に 100/ $\mu$ l であっても、10 例中 9 例が有効以上ときわめて高い有効率を示した (Table 4)。

抗生物質投与開始時および判定時の好中球数変化に

よる臨床効果を好中球増加 20 % 以上を明らかな増加を認めたものとし、20 % 以上増加群と好中球増加 20 % 未満群の 2 群に分け検討した。G-CSF 群では好中球増加 20 % 以上群は 11 例中 9 例が有効以上であり有効率 81.8 % だったのに対し、好中球増加 20 % 未満群では 12 例中 8 例のみが有効以上で有効率は 66.7 % であった。統計的有意差を認めないものの、好中球増加群で高い有効率を示した (Table 5)。

各症例における好中球数の推移を Fig. 1 に示した。有効例は一般に好中球増加するものが多いが一部には低下や不変のものもあり、無効例の中にも好中球増加例を認めた。

平均好中球数の推移を抗生物質投与初日、4 日目、7 日目、抗生物質投与終了時について測定し得た症例について検討した。結果は抗生物質投与初日の好中球数は 150/ $\mu$ l であり、4 日目では好中球数が 1,500/ $\mu$ l 程度に増加し、7 日目では好中球数 4,000/ $\mu$ l と著増した (Fig. 2)。

G-CSF 投与量別の臨床効果では、1 日投与量として

Table 3. Clinical efficacy according to infectious disease

G-CSF group				Historical control group			
Disease	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate	Disease	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate
Septicemia	3	3	3/3	Septicemia	3	3	3/3
Susp. Septicemia	28	20	20/28 (71.4%)	Susp. Septicemia	24	17	17/24 (70.8%)
Pneumonia	1	1	1/1	Pneumonia	2	2	2/2
Total	32	24	24/32 (75.0%)	Total	29	22	22/29 (75.9%)
Sensitivity				Sensitivity			
Blood isolates			IPM AMK	Blood isolates			IPM AMK
<i>a-streptococcus</i> 2 cases good			+++ ++	<i>Escherichia coli</i> 1 case good			+++ +++
good			+++ ++	<i>Proteus mirabilis</i> 1 case good			+++ +++
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1 case good			+++ +++	<i>Providencia rettgeri</i> 1 case excellent			+++ +++

IPM: imipenem, AMK: amikacin

Table 4. Efficacy rate in relation to neutrophil counts

G-CSF group				
At the time of evaluation On initiation of treatment	<100 ( $\mu$ l)	100~499 ( $\mu$ l)	500 $\leq$ ( $\mu$ l)	Total efficacy rate (%)
	Efficacy rate (%)			
<100 ( $\mu$ l)	9/10	2/2	4/5	15/17 (88.2%)
100~499 ( $\mu$ l)	1/2		0/1	1/3
500 $\leq$ ( $\mu$ l)		1/2	0/1	1/3
Total	10/12 (83.3%)	3/4	4/7	17/23 (73.9%)
Historical control group				
At the time of evaluation On initiation of treatment	<100 ( $\mu$ l)	100~499 ( $\mu$ l)	500 $\leq$ ( $\mu$ l)	Total efficacy rate (%)
	Efficacy rate (%)			
<100 ( $\mu$ l)	7/11	4/5		11/16 (68.8%)
100~499 ( $\mu$ l)	2/3	4/5	1/1	7/9
500 $\leq$ ( $\mu$ l)		4/4		4/4
Total	9/14 (64.3%)	12/14 (85.7%)	1/1	22/29 (75.9%)

Table 5. Efficacy rate according to changes in neutrophil count

G-CSF group			
Neutrophil counts	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate
Increase ( $\geq 20\%$ )	11	9	9/11 (81.8%)
No change/Decrease	12	8	8/12 (66.7%)
Historical control group			
Neutrophil counts	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate
Increase ( $\geq 20\%$ )	11	9	9/11 (81.8%)
No change/Decrease	18	13	13/18 (72.2%)

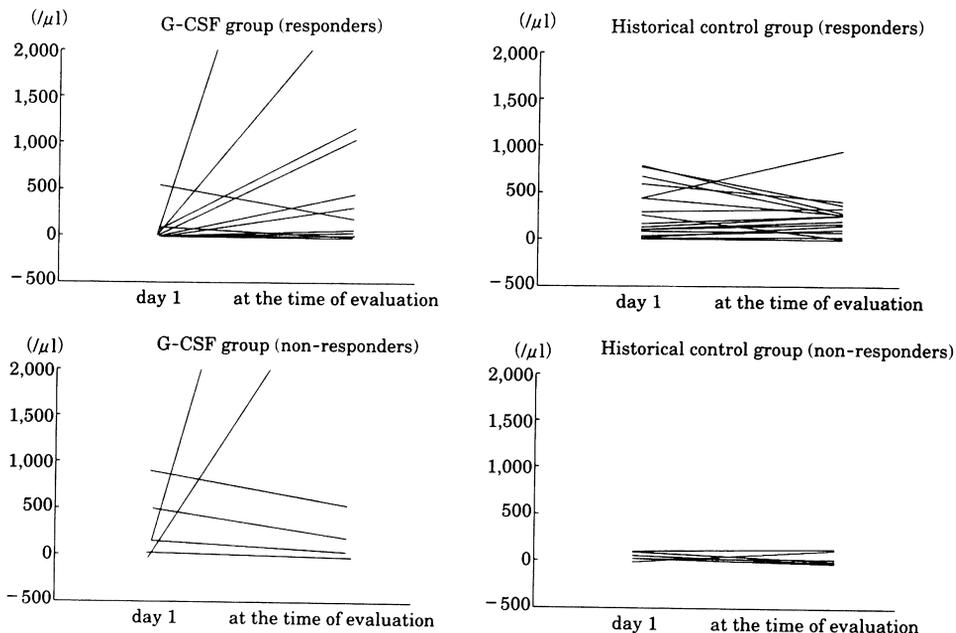


Fig. 1. Variation of neutrophil counts during treatment.

In the G-CSF group, some cases showing an increase in neutrophil counts did not respond. On the other hand, some cases whose neutrophil counts did not increase or even decreased responded in the historical control group.

75~150 mg と 200~300 mg の 2 群に分けたところ、75~150 mg 群では 15 例中 8 例が有効で有効率 53.3% にすぎなかったのに対し、200~300 mg は 17 例中 16 例有効で有効率 94.1% ときわめて高い有効率を示した。両群間の有効率には統計的有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた (Table 6)。

1 日最高体温の平均値の推移は Fig. 2 に示すように抗生物質投与時  $38.77 \pm 0.88$  °C より、4 日目には  $37.49 \pm 1.12$  °C と有意に ( $P < 0.001$ ) 低下した (Fig. 3)。

### III. 考 察

血液疾患患者の感染症に対して AMK および IPM/CS の併用は、非常に強力な empiric therapy として知られている<sup>5,7,8)</sup>。

AMK はアミノグリコシド系抗生物質の一種で *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を持つ。さらに一般にアミノ配糖体と  $\beta$ -

ラクタム剤の併用は、相乗効果を示す<sup>9,10)</sup>。一方、IPM/CS はカルバペネム系抗生物質でグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌ときわめて広いスペクトルを有し、単独投与<sup>11~13)</sup>でも強力な抗菌力を持つ抗生物質である。我々は、1992 年に両抗生物質の併用療法を造血器悪性腫瘍患者に対して行い約 1/3 が好中球数  $100/\mu\text{l}$  未満の症例であったにもかかわらず全体として 42 例中 31 例が有効以上で 73.8% ときわめて高い有効率を得られたことを報告した<sup>5)</sup>。また、感染症発症時、判定時とも好中球数が  $100/\mu\text{l}$  未満と非常に強い好中球減少状態においても 13 例中 8 例が有効で有効率 61.5% という優れた成績であった。これらをふまえ、近年利用することが可能となった G-CSF を併用することにより、さらなる有効率の上昇が見込めるかどうかを確認するため、今回は AMK, IPM/CS および G-CSF 併用療法を多施設で行い、さきの AMK および IPM/CS 併用療法<sup>5)</sup>を行った症例から今回検討した症例と同じ好中球減少症

Table 6. Efficacy rate according to daily dose of G-CSF

Daily dose of G-CSF	No. of cases	Excellent + Good	Efficacy rate (%)
200~300 $\mu$ g	17	16	16/17 (94.1%)
75~150 $\mu$ g	15	8	8/15 (53.3%)

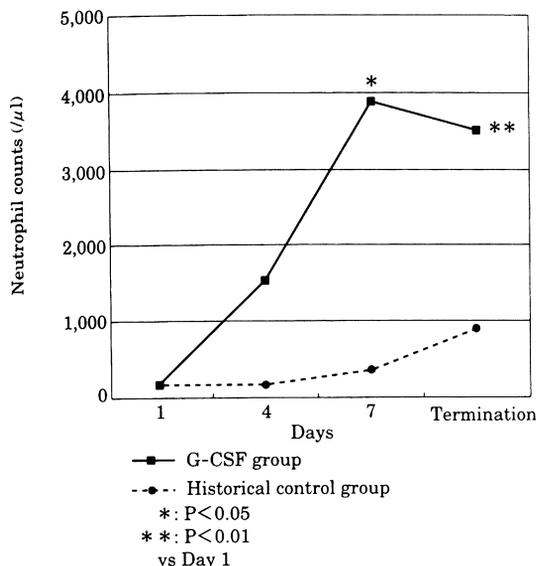


Fig. 2. Changes in neutrophil counts.

The mean neutrophil counts in the G-CSF group increased markedly on the 7th day and at the termination of treatment compared to those in the historical control group.

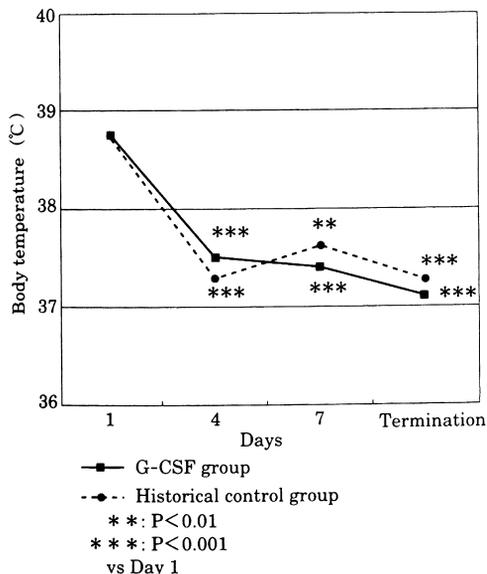


Fig. 3. Changes of daily maximum body temperature.

There is little difference in the profile of daily maximum body temperature between the G-CSF and the historical control groups.

を伴い、同じ条件の症例 29 例を抽出し、historical control としてその効果を比較検討した。

コントロール群は男性 19 例、女性 16 例の合計 35 例であり、平均年齢は 46.0 歳であった。その内訳は急

性白血病が 26 例（急性リンパ性白血病 13 例、急性骨髄性白血病 13 例）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、多発性骨髄腫がそれぞれ 1 例であり、敗血症 3 例、敗血症疑い 24 例、肺炎 2 例であった。対象となった患者背景では、コントロール群と G-CSF 群では年齢、投与抗生物質量、感染の種類に大きな差を認めなかった (Table 1)。

臨床効果はコントロール群では、29 例中、著効 16 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 6 例で有効率 75.9% であり、G-CSF 群の有効率 75.0% (24/32) と差を認めなかった (Table 2)。

感染症別臨床効果では、コントロール群では敗血症 3 例のうち *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* によるものが有効、*Providencia rettgeri* によるものが著効、肺炎は 2 例とも著効、敗血症疑い 24 例では有効率 70.8% であった。血液疾患感染の大多数を占め、今回の検討でも症例の大多数を占める敗血症疑いの症例の治療成績は、G-CSF 群 28 例中 20 例有効で 71.4% の有効率、コントロール群も同様に 24 例中 17 例が有効で 70.8% と非常に高い有効率であった。敗血症は G-CSF 群 3 例で、コントロール群と合わせて計 6 例の症例があったがすべての症例で有効以上の効果を示し、きわめて高い有効率であった。検出された起原因菌もグラム陽性菌から陰性菌と幅広い菌種であったが抗生物質の感受性検査では IPM または AMK のどちらかが感受性 3+ であった (Table 3)。このことから IPM/CS+AMK 療法は広いスペクトルを有する強力な化学療法であることが示された。

血液基礎疾患は G-CSF 群で悪性リンパ腫が 12 例あったが、コントロール群には 1 例も含まれなかった。この理由は、G-CSF はリンパ系腫瘍細胞を刺激増殖させる可能性がないことによると考えられる。コントロール群では急性リンパ性白血病が 13 例中 7 例有効で有効率 53.8% と低値であったのに対し、G-CSF 群の急性リンパ性白血病は、10 例中 10 例有効ときわめて高い有効率を示している。しかし、リンパ腫の有効率は 58.3% (7/12) であった。この原因に関して、無効もしくはやや有効と判定された 5 症例のうち、1 例では MRSA が途中から出現した早期の菌交代が認められた。また、これら 5 例のすべてに共通していたことは、G-CSF の投与量が 150 mg 以下であった。

全症例の G-CSF 投与量別有効率の検討では、200~300 mg/day 投与群では 94.1% と非常に高い有効率を示したのに対し、75~150 mg/day 投与群では有効率

53.3%と低く、両群に有意差を認めた (Table 6)。この結果より推定する限りは感染症を治療する目的で G-CSF を投与するのなら G-CSF は 200 mg 以上投与した方が効果的と思われる。

好中球数の増減による有効率 (Table 5) の検討では、G-CSF 群では好中球数が 20% 以上に明らかに増加した群で 81.8%，増加が 20% 未満である群では 66.7% であり、G-CSF 投与によっても好中球が増加しない場合は抗生物質の効果が少なく、G-CSF の効果は抗癌化学療法による骨髄の傷害の程度に左右されることを示しているようである。しかしながら、コントロール群では好中球数 20% 以上増加群が有効率 81.8%，20% 未満の有効率は 72.2% であり、G-CSF 群と異なってその差はあまり認められなかった。一方、G-CSF 群およびコントロール群における各症例の好中球数の推移をみると (Fig. 1)、G-CSF 群の有効群に好中球増加が著明である例が多いが、増加を認めない例も存在し、また、無効群の中にも好中球数増加例が認められる。一方コントロール群では、有効群において好中球が著しい増加を示した症例は少なく、増加するものも G-CSF 群と比較して程度が低く、一部には不変あるいは減少する例も認められる。このことは IPM/CS+AMK 療法が好中球数増加とあまり関係なく有効な抗生物質療法である一面を示しているものと考えられる。

好中球の推移を群全体として検討した結果は G-CSF 群では 4 日目、7 日目に好中球がコントロール群と比較して明らかに増加しているにもかかわらず (Fig. 2)、体温の推移に関して両群に差を認めなかった (Fig. 3)。また有効例の有熱期間も G-CSF 群では  $4.9 \pm 1.9$  日、コントロール群は  $4.3 \pm 2.2$  日と両群に差を認めなかった。

本研究のように抗生物質療法を一定にし、G-CSF の添加による効果を検討した報告は少ない。高見ら<sup>14)</sup> は好中球数  $500/\mu\text{l}$  以下の感染症患者を対象とし、IPM/CS 単独投与および IPM/CS+G-CSF 併用投与の比較を行い、IPM/CS 単独投与群の有効率が 69% (13 例中 9 例)、IPM/CS+G-CSF 併用投与の有効率は 64% (14 例中 9 例) と、両群間に有意差を認めていない。海外においてはオーストラリアの多施設における piperacillin 4 g 6 時間毎、tobramycin 80 mg 8 時間毎投与という大量抗生物質療法に G-CSF を併用したランダム試験が報告されている。その結果 G-CSF の併用では好中球減少期間を短縮させたが、発熱期間を減少させなかった<sup>15)</sup>。これらの結果は我々の成績と同様である。また Funada ら<sup>16)</sup> は、造血器腫瘍に合併した緑膿菌菌血症において、G-CSF の併用は 1 週生存率の上昇をもたらさず、G-CSF は好中球減少症における緑膿菌敗血症の治療に有効でないと報告している。さら

に、G-CSF の併用は、小児白血病合併敗血症の死亡率に差がないこと<sup>17)</sup>、あるいは高齢者急性白血病患者において抗白血薬投与後、ただちに G-CSF を投与した場合も、生存率、感染症発生率にプラセボと差がないこと<sup>18)</sup> が報告されている。好中球数を増加させ好中球機能を上昇させるとされる G-CSF 併用において有効率が改善しない理由に関して、G-CSF による好中球の増加は骨髄傷害の程度により増加までの期間が異なり、傷害の強度な例では好中球増加までの期間が長くなり、G-CSF 投与の効果が現れがたい。一方、G-CSF 非投与例でも骨髄傷害の程度が軽度であれば好中球減少は速やかに消失し、G-CSF 投与例と差がないことになり、群として比較した場合効果に差が認められないものと考えられる。また、AMK+IPM/CS 併用療法は好中球数減少例においても強力な効果を有しているため、G-CSF の好中球増加効果がなくても高い有効率をあげることができるからであろうとも考察される。したがって今回の検討からは感染症の 1 エピソードの治療に関して AMK+IPM/CS 療法においては G-CSF は有効でないといえる。

しかしながら、G-CSF を好中球減少症例に早期に投与することにより感染症の発生が減少するという報告もあり<sup>19)</sup>、また、G-CSF 併用により好中球減少期間を短縮させることができ<sup>15)</sup>、抗癌化学療法を遅延することなく行うことが可能となる。このことは、造血器腫瘍治療に関してはきわめて有用と考えられる。

#### IV. ま と め

G-CSF 投与群での臨床効果は、32 例中、著効 14 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 6 例で効果が有効以上であった有効率は 75.0% であった。一方、historical control 群での臨床効果は、29 例中、著効 16 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 6 例で有効率 75.9% であり、両群間の有効率に有意な差を認めなかった。血液疾患に伴う好中球減少性感染症の治療において、AMK+IPM/CS 併用療法は少なくとも 1 エピソードの感染症の治療に関しては G-CSF の併用の有無にかかわらずきわめて有効と考えられた。

#### 文 献

- 1) Bodey G P, Bolivar R, Fainstein V: Infectious complications in leukemic patients. *Semin Hematol* 19: 193~226, 1982
- 2) 井上 保, 岸本 進: Compromised host と化学療法。臨床と研究 65: 129~134, 1985
- 3) 舟田 久: 血液疾患。日本臨床 43 (春期臨時増刊号) 1044~1049, 1985
- 4) 外山圭助: 血液疾患合併感染症の臨床。日本内科学会雑誌 80: 1485~1490, 1991
- 5) 矢口 誠, 川西慶一, 坪井千洋, 外山圭助: 造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対する amikacin と imipenem/cilastatin 併用療法の検討。Chemotherapy 40: 1286~1292, 1992

- 6) 外山圭助, 他 (10 施設): 血液疾患に合併する感染症に対する cefmenoxime, aminoglycosides 併用療法. *Chemotherapy* 33: 704~711, 1985
- 7) 堀田知光, 他 (11 施設): 血液疾患に伴う感染症に対する imipenem/cilastatin sodium と amikacin sulfate の併用療法の基礎的並びに臨床的検討. *Jpn. J. Antibiot.* 44: 515~528, 1991
- 8) 中山志郎, 他 (14 施設): 造血器疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と硫酸 amikacin (AMK) との併用療法, 新薬と臨床 40: 1056~1063, 1991
- 9) Masuda G, et al.: Bacteriostatic and bactericidal activities of  $\beta$ -lactam antibiotics enhanced by addition of low concentrations of gentamicin. *Antimicrob. Agent Chemother.* 17: 334~336, 1980
- 10) Klustersky J, et al.: Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J. Inf. Dis.* 161: 391~401, 1990
- 11) 澤田博義, 他 (4 施設): 造血器疾患に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討. *化学療法の領域* 6: 2629~2636, 1990
- 12) 山崎柳一, 他 (8 施設): 各種固形癌ならびに造血器腫瘍患者に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS, チエナム) の臨床効果の検討. *新薬と臨床* 40: 555~562, 1991
- 13) Rolston K, et al.: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch. Intern. Med.* 152: 283~291, 1992
- 14) 高見秀樹, 他 (5 施設): 血液疾患, 固形腫瘍患者に合併した重症感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 単独療法と IPM/CS と G-CSF 併用療法との臨床比較試験. *化学療法の領域* 11: 344~351, 1995
- 15) Maher D W, et al.: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Ann. Int. Med.* 121: 492~501, 1994
- 16) Funada H, et al.: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia complicating hematologic malignancy — A preliminary study—. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 66: 76~80, 1992
- 17) Liang D C, Chen S H, Lean S F: Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am. J. Hematol.* 48: 76~81, 1995
- 18) Domber H, et al.: A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 332: 1678~1683, 1995
- 19) 竹下明裕, 他 (8 施設): 地固め療法後の急性骨髄性白血病に対する遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子の二重盲検群間比較試験. *臨床血液* 36: 606~614, 1995

The clinical efficacy of combination therapy with amikacin, imipenem/cilastatin sodium and granulocyte colony-stimulating factor on infection in neutropenic patients with hematologic diseases

Keisuke Toyama<sup>1)</sup>, Makoto Yaguchi<sup>1)</sup>, Shin-ichiro Okamoto<sup>2)</sup>, Yoshihiro Masuda<sup>2)</sup>,  
Isao Aoki<sup>3)</sup>, Mitsuo Kitahara<sup>4)</sup>, Yukinori Takahashi<sup>4)</sup>, Masafumi Kawato<sup>5)</sup>,  
Taigen Boku<sup>5)</sup>, Kiyoshi Izawa<sup>6)</sup>, Yoshiko Uchida<sup>1, 6)</sup>, Kazunori Wakasugi<sup>7)</sup>,  
Masao Kikuchi<sup>8)</sup>, Nobuyoshi Tsuruoka<sup>9)</sup>, Michiaki Koike<sup>9)</sup>,  
Toshiteru Ohshima<sup>10)</sup> and Masaaki Kawamura<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

<sup>3)</sup> Second Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

<sup>4)</sup> Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

<sup>5)</sup> Department of Internal Medicine, The Second Tokyo National Hospital

<sup>6)</sup> Department of Internal Medicine, Kosei Chuo General Hospital

<sup>7)</sup> Department of Immunology and Hematology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical College

<sup>8)</sup> Department of Internal Medicine, Federation of National Public Service and Affiliated Personal Mutual Aid Association, Tachikawa Hospital

<sup>9)</sup> Department of Hematology, Showa University School of Medicine

<sup>10)</sup> First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

The clinical efficacy of combination therapy with amikacin (AMK), imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was evaluated in 32 neutropenic patients with hematological diseases. Clinical effectiveness was observed in 24 cases (including 3 cases of sepsis), an efficacy rate of 75.0%. The efficacy rate was 90% in the 10 patients with neutrophil counts less than  $100/\mu\text{l}$  at the time of therapeutic evaluation. It was 81.1% (9/11) in patients whose neutrophil counts increased 20% or more during treatment and 66.7% (8/12) in patients whose neutrophil counts increased less than 20%; the difference in efficacy rates was not statistically significant. A clinical efficacy rate of 75.9% was observed in 29 neutropenic patients chosen according to the same criteria as those of the present study from among patients who were treated with AMK plus IPM/CS in a previous study (the historical controls). When the results in the historical control group were compared with those in the G-CSF group, there was no significant difference in efficacy rate, profile of body temperature or duration of fever. The results suggest that combination therapy with AMK and IPM/CS is very effective in treating infections in neutropenic patients, with or without G-CSF.