

【原著・臨床】

造血器疾患に合併した重症感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

長谷川 稔^{1)a)}・陰山 克¹⁾・堀内 篤²⁾・金丸 昭久^{3)b)}・長谷川廣文^{3)b)}・福原 資郎⁴⁾
 長野 高広⁵⁾・大賀 成敏⁵⁾・巽 典之⁶⁾・山根 孝久⁶⁾・巽 陽一⁷⁾・井上 信正⁸⁾
 中尾 吉孝⁹⁾・川越 裕也⁹⁾・美濃 良夫¹⁰⁾・喜多 崇¹⁰⁾・和田 勝也¹¹⁾・横川 朋子¹²⁾
 今井 信行¹²⁾・飯田 正人¹³⁾・藤井 隆¹⁴⁾・小瀬戸昌博¹⁴⁾・井上 美佐¹⁴⁾・内田三千彦¹⁵⁾
 永井 朝子¹⁶⁾・武元 良整¹⁷⁾・高塚 広行¹⁷⁾・近藤 元治¹⁸⁾・中川 雅夫¹⁹⁾・加嶋 敬²⁰⁾
 通堂 満²¹⁾・森口 寿徳²¹⁾・津田昌一郎²²⁾・安田 典正²³⁾・成田 亘啓²⁴⁾・山中 貴世²⁴⁾
 佐藤 文三²⁵⁾・中川 雅史²⁵⁾・後藤 武男²⁶⁾・前川 修司²⁶⁾・岡田 弘²⁷⁾・門林 珠世²⁷⁾
 大澤 仲昭²⁸⁾・岩尾 憲明²⁸⁾・正岡 徹^{29)b)c)}

- ¹⁾ 大阪医科大学第二内科*, ²⁾ 近畿大学, ³⁾ 近畿大学第三内科, ⁴⁾ 関西医科大学第一内科,
⁵⁾ 岸和田市民病院内科, ⁶⁾ 大阪市立大学臨床検査医学教室, ⁷⁾ 大阪市立総合医療センター内科,
⁸⁾ 国立大阪病院総合内科, ⁹⁾ 東大阪市立総合病院内科, ¹⁰⁾ 阪和住吉総合病院内科,
¹¹⁾ 大阪鉄道病院血液内分泌内科, ¹²⁾ 関西労災病院内科, ¹³⁾ 兵庫県立西宮病院内科,
¹⁴⁾ 近畿中央病院内科, ¹⁵⁾ 兵庫県立尼崎病院内科, ¹⁶⁾ 兵庫県立塚口病院内科,
¹⁷⁾ 兵庫医科大学第二内科, ¹⁸⁾ 京都府立医科大学第一内科, ¹⁹⁾ 同 第二内科, ²⁰⁾ 同 第三内科,
²¹⁾ 京都桂病院血液内科, ²²⁾ 愛生会山科病院内科, ²³⁾ 京都市立病院内科,
²⁴⁾ 奈良医科大学第二内科, ²⁵⁾ 日生病院内科, ²⁶⁾ 高砂市民病院内科, ²⁷⁾ 新香里病院内科,
²⁸⁾ 大阪医科大学第一内科, ²⁹⁾ 大阪府立成人病センター

a) 論文執筆者, b) 症例検討委員会メンバー, c) 代表世話人

(平成 10 年 10 月 26 日受付・平成 10 年 11 月 19 日受理)

造血器疾患に合併した重症感染症 173 例を対象とし、panipenem betamipron (PAPM BP) の有効性と安全性を検討した。

1. 有効性評価対象 137 例での臨床効果は、著効 35 例、有効 51 例、やや有効 7 例、無効 44 例で有効率 62.8% であった。
 2. 先行抗菌薬投与のない症例での有効率は 71.9%、先行抗菌薬が無効もしくは効果不十分の症例での有効率は 41.5% であった。
 3. PAPM BP 投与前好中球数が 100 mm^3 以下の症例での有効率は 52.5%、投与後 100 mm^3 以下での症例の有効率は 50.0% であった。
 4. 安全性評価対象 173 例中副作用は 19 例にみられ、副作用発現症例率は 11.0% であった。主な副作用は肝、胆管系障害で重篤なものはなかった。
- 以上から PAPM BP は造血器腫瘍に合併する重症感染症に対し優れた有効性を有することが確認された。

Key words: panipenem betamipron, 造血器疾患, 投与前好中球数別臨床効果, 阪神造血器疾患 感染症研究グループ

急性白血病や悪性リンパ腫などの造血器疾患では、自然経過での好中球減少や免疫能の低下に加え、治療過程での骨髄抑制による白血球減少が見られる。特に強力な化学療法時には著しく易感染状態となり感染症は重篤になりやすい。このような compromised host における感染症では、早期の治療が予後を決定するため、細菌学的検査の結果を待たず、広域スペクトルで抗菌力の強い抗生物質を投与すべきである。

今回、われわれは、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、強い殺菌作用を有するカルバペネム系抗生物質である panipenem betamipron (PAPM BP: カルベニン®) を造血器疾患に合併した重症感染症に投与し、有効性と安全性を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

平成7年8月から平成9年2月までの19か月間に、本研究会参加28施設に入院した造血管疾患患者で、感染症を合併した173例を対象とした。試験に先立ち、試験内容および試験薬などについて説明した後、患者本人および未成年者の場合は代諾者から本試験に参加することの同意を得た。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) PAMP BP皮内反応に陽性の患者。
- 2) β -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往歴のある患者。
- 3) PAMP BPに耐性な原因菌であることが明らかでない患者。
- 4) 高度な腎機能障害、肝機能障害を有する患者。
- 5) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人。
- 6) 利尿剤（フロセミド、ブメタニドなど）の併用を必要とする患者。
- 7) その他、主治医が不適当と認めた患者。

2. 投与量・投与方法

パニペネムとして1日1~2gを2回に分割、点滴静注し、原則として3日以上投与することとした。原則として単独投与としたが、先行する他の抗菌薬が無効もしくは効果不十分の場合、これに上乗せしてPAMP BPを併用することも可とした。

3. 効果判定

臨床効果の判定は本研究会小委員会で協議し、高久らの基準を参考¹⁾に以下の基準で決定した。

著効: 投与開始後3日(72時間)以内に平熱まで解熱し、さらに3日以上平熱が続く、感染症に伴う臨床症状および検査所見が改善したもの。

有効: 投与開始後7日以内に平熱に解熱し、感染症に伴う臨床症状および検査所見が改善したもの。

やや有効: 投与開始後7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がみられたもの。

無効: 投与開始後7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の不変または増悪したもの。および3日以内に解熱傾向が見られず他剤に変更したもの。

II. 結 果

1. 検討症例の内訳

PAMP BPを投与した総症例は173例で、そのうち除外・脱落例を除く137例を有効性評価症例とした。安全性については全投与症例173例を対象とした(Table 1)。

有効性評価症例137例の背景因子別内訳をTable 2に示した。

年齢は15~91歳に広く分布し、60歳代がもっとも多く、次いで50歳代が多く、平均年齢は52.0歳であ

った。性別は男性82例(59.9%)女性55例(40.1%)で男性が多かった。基礎疾患は急性骨髄性白血病が45例(32.8%)でもっとも多く、次いで悪性リンパ腫38例(27.7%)、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群各14例(10.2%)などであった。感染症別では敗血症11例(8.0%)、敗血症疑い96例(70.1%)であり両者で78.1%を占め、呼吸器感染症22例(16.1%)、その他8例(5.8%)であった。なお敗血症疑いとは高熱、悪寒などの敗血症症状が持続するにもかかわらず血液培養で起炎菌が検出されなかった症例とした。また、その他の感染症の内訳は腎盂腎炎、膀胱炎、腹膜炎、蜂巣炎、肛門周囲膿瘍、褥瘡が各1例、不明熱2例であった。

PAMP BPの1日投与量は1gを超えて2gまでが62.0%(85/137)を占め、1日2gを超えて投与された症例は2例であった。投与日数は3~23日に分布し、平均投与日数は8.8日であった。そのうち14日以内が89.1%を占めた。総投与量は2.5~44gで平均総投与量は13.7gであった。

PAMP BPを最初に投与した症例は96例(70.1%)であり、PAMP BP投与直前まで他の抗菌薬が投与されていた症例は41例(29.9%)であった。起炎菌の同定された症例は20例(14.6%)とわずかであった。PAMP BP投与前の末梢血好中球数は 100 mm^3 以下、 $101\sim 500\text{ mm}^3$ 、 501 mm^3 以上の3群に区分するとそれぞれ40例、20例、44例、不明33例で、測定例中 500 mm^3 以下が57.7%を占めた。投与前の血清アルブミン値を $2.0\sim 2.9\text{ g dl}$ 、 3.0 g dl 以上の2群に分けるとそれぞれ17例、94例であった。

2. 臨床効果

有効性評価症例137例の臨床効果は著効35例、有

Table 1. Subject, Exclusion and Drop-out cases

Total cases (Safety assessment)	173
Efficacy assessment	137
Exclusion cases	32
Breach of combined drugs	26
γ -Globulin	2
γ -Globulin and antibacterial agents	3
Antibacterial agents	19
Anticancer agents	2
Out of subject diseases	6
Tumor fever	2
Apyrexia	4
Drop out cases	4
Early death	1
Early withdrawal	3

Table 2. Details of efficacy assessment cases

Section Total cases		Number of patients(%) 137
Age	10~19	6(4.4)
	20~29	16(11.7)
	30~39	9(6.6)
	40~49	21(15.3)
	50~59	30(21.9)
	60~69	34(24.8)
	70~79	17(12.4)
	80~	4(2.9)
	mean ± S. D. min max	52 ± 18 15/91
Sex	male	82(59.9)
	female	55(40.1)
Underlying diseases	acute myeloid leukaemia	45(32.8)
	acute lymphoid leukaemia	14(10.2)
	chronic myeloid leukaemia	5(3.6)
	chronic lymphoid leukaemia	3(2.2)
	aplastic anaemia	4(2.9)
	myelodysplastic syndrome	14(10.2)
	malignant lymphoma	38(27.7)
	multiple myeloma	5(3.6)
	others	9(6.6)
Infection diseases	septicaemia	11(8.0)
	doubtful septicaemia	96(70.1)
	respiratory infection	22(16.1)
	others	8(5.8)
Dose per day (g)	~1g	28(20.4)
	1g	22(16.1)
	1~2g	42(30.7)
	2g	43(31.4)
	2g~	2(1.5)
	mean ± S. D. min/max	1.5 ± 0.5 0.75/2.2
Dose days (Day)	~7	66(48.2)
	8~14	56(40.9)
	15~21	14(10.2)
	22~	1(0.7)
	mean ± S. D. min/max	8.8 ± 4.4 3/23
Total dose (g)	~9	51(37.2)
	10~19	58(42.3)
	20~29	17(12.4)
	30~	11(8.0)
	mean ± S. D. min/max	13.7 ± 8.6 2.5/44
Former antibacterial drug	absence	41(29.9)
	presence	96(70.1)
Etiologic agent	unknown	117(85.4)
	single bacteria	13(9.5)
	many bacteria	7(5.1)
Blood neutrophil number before administration (/mm ³)	~100	40(29.2)
	101~500	20(14.6)
	501~	44(32.1)
	unknown	33(24.1)
Serum albumin (g/dl)	2~2.9	17(12.4)
	3~	94(68.6)
	unknown	26(19.0)

効51例、やや有効7例、無効44例で、有効率（有効以上）は62.8%であった。

(1) 感染症別臨床効果

PAPM BPの感染症別にみた有効率は敗血症36.4% (4/11), 敗血症疑い62.5% (60/96), 呼吸器感染症68.2% (15/22), その他の感染症7/8であった (Table 3)。

(2) 基礎疾患別臨床効果

急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病での有効率はそれぞれ51.1% (23/45), 57.1% (8/14), その他悪性リンパ腫, 骨髄異形成症候群, 多発性骨髄腫, 再生不良性貧血での有効率はそれぞれ68.4% (26/38), 71.4% (10/14), 5/5, 4/4でいずれも60%を超え急性白血病より高い有効率を示した (Table 4)。

(3) 1日投与量と臨床効果

1日投与量別にみた臨床効果をTable 5に示した。1日1g投与群と2g投与群との間に有効率に差は見られなかった (Table 5)。

Table 3. Clinical efficacy according to diagnosis

Infection diseases	Clinical efficacy				Availability (%)
	excellent	good	fair	poor	
Septicaemia	1	3	1	6	4/ 11(36.4)
Doubtful septicaemia	28	32	6	30	60/ 96(62.5)
Respiratory Infection	5	10	0	7	15/ 22(68.2)
Others	1	6	0	1	7/ 8
Total	35	51	7	44	86/137(62.8)

Table 4. Clinical efficacy according to underlying diseases

Blood diseases	Clinical efficacy				Availability (%)
	excellent	good	fair	poor	
Acute Myeloid Leukaemia	9	14	3	19	23/ 45(51.1)
Acute Lymphoid Leukaemia	4	4	0	6	8/ 14(57.1)
Chronic Myeloid Leukaemia	1	1	1	2	2/ 5
Chronic Lymphoid Leukaemia	0	1	0	2	1/ 3
Aplastic Anaemia	1	3	0	0	4/ 4
Myelodysplastic Syndrome	5	5	0	4	10/ 14(71.4)
Malignant Lymphoma	12	14	2	10	26/ 38(68.4)
Multiple Myeloma	3	2	0	0	5/ 5
Others	0	7	1	1	7/ 9
Total	35	51	7	44	86/137(62.8)

(4) 好中球数と臨床効果

PAPM BP 投与前後の好中球数を測定し得た 104 例について好中球数別有効率を見ると、投与前の好中球数が 100 mm^3 以下, $101 \sim 500 \text{ mm}^3$, 501 mm^3 以上でそれぞれ 52.5% (21/40), 70.0% (14/20), 72.7% (32/44) で、同様に投与後の好中球数別では、50.0% (12/24), 73.7% (14/19), 67.2% (41/61) であった。投与前後ともに 100 mm^3 以下であった症例でも 41.2% (7/17) に有効であった (Table 6)。

(5) 先行抗菌薬の有無と臨床効果

先行抗菌薬が無効あるいは効果不十分で PAPM BP に変更または追加投与した症例での有効率は 41.5% (17/41) であり、最初から投与した症例では有効率 71.9% (69/96) で先行抗菌薬のない群で有効率が高かった (Table 7)。

(6) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が同定された症例は 20 例 36 株で、そのうち細菌学的効果を評価できた 15 例中 8 例 (53.3%) で

臨床的に有効であった。また、起炎菌はグラム陽性菌が 14 株, グラム陰性菌が 22 株で、その中で消長を確認できた菌の消失率はそれぞれ 70.0% (7/10), 56.3% (9/16) であった (Table 8)。

(7) 血清アルブミン値と臨床効果

PAPM BP 投与前の血清アルブミン値別臨床効果を検討した。血清アルブミン値 $2.0 \sim 2.9 \text{ g dl}$ の症例 17 例での有効率は 64.7% (11/17), 3.0 g dl 以上の症例 94 例での有効率は 63.8% (60/94) であった (Table 9)。

3. 副作用および臨床検査値異常

安全性評価対象 173 例中、本薬との関連性が否定できない副作用は 19 例 31 件で副作用発現率は 11.0% であった。

自覚的副作用としては、悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状が 3 例 (1.7%), 皮疹が 2 例 (1.2%) みられ、これらの症状はいずれも薬剤投与中または中止後に軽快、消失した。

臨床検査値異常は、GOT, GPT 上昇などの肝機能検査値の異常が主でいずれも軽度であった (Table 10)。

III. 考 察

白血病の合併症として重要なものに貧血、白血球低下による感染症、血小板の減少による出血性素因があげられる。これらは、白血病の自然経過中にも見られるが、強力な化学療法後に顕著である。最近の化学療法は強力になっており、抗白血病薬投与から骨髓機能回復までに 2~3 週間を要し、この間好中球数が 100 mm^3 以下の状態が長く続き免疫破綻状態となっている。一般に、好中球数が $1,000 \text{ mm}^3$ 以下になると感染症の頻度が増加し、 500 mm^3 以下では重症感染症が、 100 mm^3 以下では敗血症などの致死性感染症が高頻度となる³⁾。急性非リンパ性白血病の寛解導入時には治療開始から nadir を経て好中球数 500 mm^3 以上になるまでに 28 日を要する⁴⁾とされる。このような易感染状態の患者に対してはまず感染予防が重要である。感染予防としては、無菌室、簡易無菌室の利用、抗菌薬の経口投与が行われる。無菌室を使用することで外因性感染症特に肺炎などの呼吸器感染症の減少²⁾が見られ、抗菌薬の経口投与により内因性感染症の予防が行われる。しかし、いったん感染を起こした場合はすばやく対処する必要がある。compromised host では感染症も早期に重篤化しやすいからである。したがって病原菌不明のまま抗菌薬投与を開始する empiric therapy が多くなる。この際には抗菌スペクトルが広く、強力かつ安全性の高い抗菌薬を使用することが重要である。

PAPM BP は三共 (株) が開発した新しいカルバペネム系抗生物質で、パニペネムはきわめて広範な抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、また腎毒性軽減のためベタミプロンを重量比 1:1 で配合している。こ

Table 5. Clinical efficacy according to dose per day

Dose per day	Cinical efficacy				Availability (%)
	excellent	good	fair	poor	
~1 g	7	13	2	6	20/28 (71.4)
1 g	10	5	1	6	15/22 (68.2)
1~2 g	4	17	3	18	21/42 (50.0)
2 g	14	14	1	14	28/43 (65.1)
2 g~	0	2	0	0	2/2

Table 6. Clinical efficacy according to neutrophil number before and after administration

	Number of neutrophil (mm^3)	After administration			Total
		0~100	101~500	501~	
Before administration	0~100	7/17 (41.2)	5/6	9/17 (52.9)	21/40 (52.5)
	101~500	3/4	3/4	8/12 (66.7)	14/20 (70.0)
	501~	2/3	6/9	24/32 (75.0)	32/44 (72.7)
	Total	12/24 (50.0)	14/19 (73.7)	14/61 (67.2)	67/104 (64.4)

Table 7. Clinical efficacy according to presnce or absence of former antibacterial drug

Former antibacterial drug	Clinical efficacy				Availability (%)
	excellent	good	fair	poor	
Presence	28	41	3	24	69/96 (71.9)
Absence	7	10	4	20	17/41 (41.5)
Total	35	51	7	44	86/137 (62.8)

Table 8. Bacteriological effects

Strain		Incidence	Eradication	No change	Microbial substitution	Unknown
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	1	1			
	MRSA	3		3		
	MSSA	1				1
	<i>S. epidermidis</i>	2			1	1
	<i>S. oralis</i>	1	1			
	α, γ -streptococcus	1	1			
	α -streptococcus	1				1
	<i>E. faecalis</i>	3			3	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1				1
	subtotal	14	3	3	4	4
Gram (-)	<i>E. coli</i>	2	1			1
	<i>K. pneumoniae</i>	1				1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1			
	<i>S. marcescens</i>	1				1
	<i>P. mirabilis</i>	1		1		
	<i>M. morgani</i>	2		1		1
	<i>P. rettgeri</i>	1		1		
	<i>P. aeruginosa</i>	5	1	3		1
	<i>H. parainfluenzae</i>	1			1	
	<i>Neisseria</i> sp.	2		1	1	
	<i>S. enteritidis</i>	1	1			
	GNF-GNR	2			2	
	GNR	1	1			
	<i>Bacteroides</i> sp.	1				1
	subtotal	22	5	7	4	6
Total		36	8	10	8	10

Table 9. Clinical efficacy according to value of serum albumin

Value of serum albumin	Clinical efficacy				Availability (%)
	excellent	good	fair	poor	
2~2.9 g dl	3	8	1	5	11/17 (64.7)
3 g dl	24	36	4	30	60/94 (63.8)

のような広範な抗菌活性を有する本薬は、造血器疾患に合併した重症感染症に対して有効な治療薬となると考えられ、今回の検討を行うこととした。

有効性評価症例 137 例中の有効率は 62.8% (86/137) であった。これは阪神造血器疾患感染症研究グループがこれまでに行った研究成績の中でもっとも高い有効率の 1 つで、imipenem cilastatin (IPM CS)、meropenem (MEPM) の有効率 56.0%、59.1% を上回る^{5,6)}。また、投与前後の好中球数別有効率では、投

与前 100 mm³ 以下の症例で 52.5% (21/40)、有効率への影響が大きいとされる投与後 100 mm³ 以下の症例でも 50.0% (12/24) であった。これも阪神造血器疾患感染症研究グループで 26 薬剤の治療成績を集積した有効率⁷⁾のうちもっとも優れたものの 1 つであり、IPM CS⁵⁾、MEPM⁶⁾の成績を上回る。

1 日投与量では、1 g と 2 g で有効率に差は見られなかったが、これは 1 g 日使用群に臨床的に軽症の症例が多かったためと考えられる。一般に血清アルブミン値の低い症例では抗菌薬の有効率も低いとされている。今回の試験では血清アルブミン値が 2.9 g dl 以下の症例でも有効率は 64.7% (11/17) と高かった。

安全性を見ると、副作用として悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状が 1.7% (3 例) に認められた。いずれの症例も投与を継続中に自然に消失あるいは投与中止で軽快しており、また、症例によっては抗癌剤

Table 10. Incidence of adverse drug reactions in 173 cases

Number of patients experiencing adverse drug reactions	19
Incidence rate of adverse drug reactions (%)	11.0
[Skin and cutaneous appendage disorders]	[2 (1.2%)]
: Eruption	2
[Alimentary canal disorders]	[3 (1.7%)]
: Nausea	1
: Vomiting	2
: Anorexia	1
[Hepatic and bile duct disorders]	[12 (6.9%)]
: Liver function failure	2
: Hepatopathy	3
: Elevation in γ -GTP	2
: Elevation in GOT	4
: Elevation in GPT	3
: Elevation in T. Bil	1
[Metabolic and nutritional disorders]	[4 (2.3%)]
: Reduction in K	1
: Elevation in serum K	1
: Elevation in LDH	2
: Reduction in Na	1
: Reduction in Cl	1
[Urinary disorders]	[1 (0.6%)]
: Elevation in BUN	1
: Elevation in creatinine	1
: Increase in urinary protein	1
[Leukocytic and reticulocytic disorders]	[1 (0.6%)]
: Eosinophilia	1

との関与も考えられた。その他の副作用として皮疹が1.2% (2例)に見られた。臨床検査値異常の詳細をTable 10に示した。これらは抗癌剤を含む他剤の影響や原疾患との関連も考えられたが、いずれも軽度であり臨床的には問題なかった。また腎毒性軽減を図って配合されたベタミピロンも有利に働いていると考えられた。

感染症の内訳を見ると、本研究では、敗血症および敗血症疑いが78.1% (107/137)、呼吸器感染症が16.1% (22/137)であった。過去に阪神造血器疾患感染症グループで行ったIPM CS⁵⁾、MEPM⁶⁾の成績においても敗血症および敗血症疑いが約80%を占め、呼吸器感染症がそれに次ぎ同様の傾向を示した。白血病患者の発熱原因となる感染症の頻度については肺炎31%、敗血症15%、尿路感染症その他が12%、残り40%はわれわれの敗血症疑いに該当する報告⁸⁾が見られ

る。外山ら⁹⁾は造血器腫瘍の発熱の76.6%が敗血症または敗血症疑いであり、顆粒球数が200 mm³以下では感染症の93.1%が敗血症または敗血症疑いであったとしている。いずれにしても敗血症および敗血症疑いが過半数を占めることになる。

細菌感染症の起炎菌としては従来 *Echerichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* が多く、次いで *Staphylococcus aureus* が多いとされていたが、近年はグラム陰性菌が減少しグラム陽性菌が増加している^{7,10)}。

今回の検討では起炎菌の同定できた症例は20例36株であったが、グラム陽性菌が14株38.9%を占め、堀内ら⁷⁾の示した1979年～1984年のグラム陽性菌の比率36.1%より多かった。

敗血症はもっとも典型的な重症感染症であり、その予後は発症3～5日の対処で決定される。このため起炎菌の確定される前から empiric therapy が行われる。この際には、強力でスペクトルの広い抗菌薬を早期から使用すべきで、そうすることで予後の改善が得られ、同時に抗菌薬の使用期間が短くなることで耐性菌の発現も少なくなる。このことは、本研究において最初からPAPM BPを使用した群の有効率が高率であることからわかる。敗血症の起炎菌としては、黄色ブドウ球菌、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、緑膿菌、腸球菌、 α -溶連菌、大腸菌の頻度が高いが、カルバペネム系抗菌薬はこれらの菌に対し良好な抗菌力を示す。またPAPM BP、IPM CSは、他の β -ラクタム剤に比べ殺菌時の菌からのエンドトキシン遊離を抑制するとの報告^{11,12)}も見られ、敗血症治療時のエンドトキシンショックの危険性を軽減することが期待される。

以上の結果からPAPM BPは造血器疾患における感染症に対し非常に有用性が高く、第一選択の薬剤とするに十分な効果を有する抗菌薬であると考えられる。

文 献

- 1) 高久史麿, 永井清保, 正岡 徹, 他: 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
- 2) 正岡 徹: 白血病の補助療法—白血病治療中の感染症の予防と治療—。臨床成人病 16: 2276～2280, 1986
- 3) Balducci L, Halbrook J C, Morrison F S, et al.: Acute leukemia and infections; perspectives from a general hospital. Am J Hematol 15: 57～63, 1983
- 4) 中村 忍, 吉田 喬, 江上康一郎, 他: 悪性腫瘍化学療法に伴う造血障害の検討。日癌治誌 21: 2196～2205, 1986
- 5) 巽 典之, 任 太性, 武元良整, 他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Imipenem cilastatin sodiumの臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 42: 1065～1076, 1989
- 6) 杉山治夫, 堀内 篤, 永井清保, 他: 造血器疾患に

- 合併した重症感染症に対する Meropenem の臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 45: 687~696, 1991
- 7) 堀内 篤, 長谷川廣文, 金丸昭久, 他: 造血器疾患に伴う細菌感染症の実態—10年間の推移—。感染症学雑誌 64: 299~309, 1990
- 8) 森岡正信, 柿木康孝, 宮崎 保, 他: 急性白血病に合併する感染症—その実態と対策—。腫瘍と感染 3:871~875, 1990
- 9) 外山圭助: 白血病・悪性リンパ腫における感染症とその対策。医学のあゆみ 152: 988~992, 1990
- 10) 舟田 久: 易感染生体 (compromised host) 感染症の化学療法 1. 白血病。日本臨床 46 特別号: 277~285, 1988
- 11) 松田耕二, 柴田兼良, 真田 実, 他: グラム陰性菌からのエンドトキシン遊離におよぼす抗菌剤の影響—イミペネムと他剤の比較—。Chemotherapy 41: 345~350, 1993
- 12) Jackson J J, Kropp H: β -lactam antibiotic-induced release of free endotoxin. J. Infect. Dis 165: 1033~1041, 1992

Therapeutic effect of panipenem betamipron against severe infection in patients with hematopoietic disorders

Minoru Hasegawa¹⁾, Takashi Kageyama¹⁾, Atsushi Horiuchi²⁾, Akihisa Kanemaru³⁾, Hirofumi Hasegawa³⁾, Shirou Fukuhara⁴⁾, Takahiro Nagano⁵⁾, Naritoshi Ohga⁵⁾, Noriyuki Tatsumi⁶⁾, Takahisa Yamane⁶⁾, Yoichi Tatsumi⁷⁾, Nobumasa Inoue⁸⁾, Yoshitaka Nakao⁹⁾, Hiroya Kawagoe⁹⁾, Yoshio Mino¹⁰⁾, Takashi Kita¹⁰⁾, Katsuya Wada¹¹⁾, Tomoko Yokokawa¹²⁾, Nobuyuki Imai¹²⁾, Masato Iida¹³⁾, Takashi Fujii¹⁴⁾, Masahiro Koseto¹⁴⁾, Misa Inoue¹⁴⁾, Michihiko Uchida¹⁵⁾, Asako Nagai¹⁶⁾, Yoshinobu Takemoto¹⁷⁾, Hiroyuki Takatsuka¹⁷⁾, Motoharu Kondou¹⁸⁾, Masao Nakagawa¹⁹⁾, Kei Kashima²⁰⁾, Mitsuru Tundo²¹⁾, Toshinori Moriguchi²¹⁾, Shoichiro Tsuda²²⁾, Norimasa Yasuda²³⁾, Nobuhiro Narita²⁴⁾, Takayo Yamanaka²⁴⁾, Bunzoh Satoh²⁵⁾, Masashi Nakagawa²⁵⁾, Takeo Goto²⁶⁾, Syuji Maegawa²⁶⁾, Hiromu Okada²⁷⁾, Tamayo Kadobayashi²⁷⁾, Nakaaki Osawa²⁸⁾, Noriaki Iwao²⁸⁾ and Tohru Masaoka²⁹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, 2-7 Daigakucho, Takatsuki, Osaka Japan

²⁾Kinki University Faculty of Medicine

³⁾Third Department of Internal Medicine, Kinki University Faculty of Medicine

⁴⁾First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

⁵⁾Department of Internal Medicine, Kishiwada Municipal Hospital

⁶⁾Department of Clinical and Laboratory Medicine, Osaka City University Medical School

⁷⁾Department of Internal Medicine, Osaka Municipal General Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital

⁹⁾Department of Internal Medicine, Higashiosaka Municipal General Hospital

¹⁰⁾Department of Internal Medicine, Hanwa-Sumiyoshi General Hospital

¹¹⁾Division of Hematology and Endocrinology, West Japan Railway Osaka General Hospital

¹²⁾Department of Internal Medicine, Kansai Rosai Hospital

¹³⁾Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Kinki Central Hospital

¹⁵⁾Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

¹⁷⁾Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

¹⁸⁾First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

¹⁹⁾Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁰⁾Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

²¹⁾Department of Hematology, Kyoto Katsura Hospital

²²⁾ Department of Internal Medicine, Yamashina Hospital

²³⁾ Department of Internal Medicine, Kyoto Municipal hospital

²⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

²⁵⁾ Department of Internal Medicine, Nissei Hospital

²⁶⁾ Department of Internal Medicine, Takasago Municipal hospital

²⁷⁾ Department of Internal Medicine, Shinkohri Hospital

²⁸⁾ First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

²⁹⁾ Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

The efficacy and safety of panipenem betamipron (PAPM BP) were investigated in 173 patients with severe infections complicated with hematopoietic disorders. The results obtained are summarized below.

1) Out of 137 patients who were evaluated, the responses were excellent in 35 patients, good in 51, fair in 7 and poor in 44, with an efficacy rate of 62.8%.

2) The efficacy rate in patients previously treated with other antibiotics was 41.5%, whereas, the rate for those who were initially treated by PAPM /BP was 71.9%.

3) The efficacy rate in patients whose neutrophil counts before the therapy were less than $100/\text{mm}^3$ was 52.5% whereas, the rate in patients whose neutrophil counts after the therapy were less than $100/\text{mm}^3$ was 50.0%.

4) Out of the 173 patients, adverse effects were observed in 19 patients (11.0%), including 3 with nausea, vomiting or appetite loss, and 2 with skin eruption. Abnormal laboratory tests were observed mainly in liver functions, but were reversible.

These results indicate that PAPM /BP is an effective and safe antibiotic for the treatment of severe infections in patients with hematopoietic disorders.