

【原著・臨床】

血液疾患に併発した重症感染症に対する sulbactam/ampicillin と aztreonam の併用療法

中尾 光成¹⁾・上田 享司¹⁾・赤野山美子¹⁾・野村 憲一¹⁾・藤田 寧子¹⁾
 岡本 朋美¹⁾・小林 都¹⁾・岩井 俊樹¹⁾・笹井 ゆり¹⁾・中澤 直三¹⁾
 横田 昇平¹⁾・堀池 重夫¹⁾・谷脇 雅史¹⁾・西垣 光²⁾・兼子 裕人³⁾

¹⁾京都府立医科大学第三内科*

²⁾大津市民病院内科

³⁾愛生会山科病院内科

(平成 13 年 1 月 24 日受付・平成 13 年 4 月 3 日受理)

血液疾患に併発した感染症 51 例に対し sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) と aztreonam (AZT) の併用療法を試みその有用性と安全性を検討した。評価対象症例は 41 例で、平均年齢は 56.5 歳であった。内訳は急性白血病が 15 例 (36.6%)、悪性リンパ腫が 18 例 (43.9%)、多発性骨髄腫が 6 例 (14.6%)、MDS が 1 例 (2.4%)、慢性リンパ性白血病が 1 例 (2.4%) であった。全体の有効率は 61.0% (25/41 例) で、感染症別の有効率は敗血症疑いで 64.3% (18/28 例)、肺炎で 60.0% (3/5 例) であった。急性白血病での有効率は 66.7% (10/15 例) と高く、悪性リンパ腫は 58.8% (10/18 例) であった。年齢別では高齢になるほど有効率が低下する傾向を認めた。投与前後の好中球数が 500/ μ L 未満の症例では 57.1% (4/7 例) と低い有効率となった。評価症例において重篤な副作用は認めなかった。内訳は肝機能障害が 4 例、嘔気が 1 例、皮疹が 1 例であった。SBT/ABPC と AZT の併用療法は血液疾患に併発した感染症に対し、安全かつ有用な抗菌療法であると考えられた。

Key words: sulbactam/ampicillin, aztreonam, 重症感染症, 血液疾患

血液疾患に併発する重症感染症に対しては、各種の抗菌薬を組み合わせた併用療法が行われ、良好な成績が得られている。

Aztreonam (AZT) は β -ラクタム単環構造を有する monobactam 系抗菌薬である¹⁾。好気性グラム陰性菌に対し選択的に幅広い抗菌スペクトルを有しており、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* 属などに対しても強い抗菌力を示す。その反面、好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌作用がほとんどない²⁾。また本剤は各種グラム陰性菌の産生する β -ラクタマーゼに対してきわめて安定であり β -ラクタマーゼ誘導能もほとんど認められていない。一方、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) は ABPC と β -ラクタマーゼ阻害剤の SBT を配合することにより、ABPC 感受性菌に対する ABPC の抗菌力に影響を与えず、ABPC 耐性菌に対して著しい抗菌力の増強が認められる³⁾。肺への移行性も良好であり呼吸器感染症に対し高い有効率が示されている⁴⁾。

今回、われわれは血液疾患の経過中に併発した感染症に対して、aztreonam (AZT) と SBT/ABPC の併用療法を試みその有用性と安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

平成 9 年 7 月～平成 11 年 1 月の間に、京都府立医科

大学第三内科および関連施設に入院した造血器腫瘍患者のうち、発熱を認めた感染症を有し、SBT/ABPC および AZT に過敏症がなく、高度の臓器障害を認めない 51 症例を対象とした。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) SBT/ABPC, AZT の皮内反応陽性の患者。
- 2) β -ラクタム系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者。
- 3) 妊婦および妊娠の疑われる患者。
- 4) 高度の肝・腎障害を有する患者。
- 5) 伝染性単核症の患者。
- 6) 重篤な基礎疾患、合併症を有し効果判定が困難な患者。
- 7) その他主治医が不適当と判断した患者。

2. 投与方法

SBT/ABPC として 1 日 6 g (力価)、AZT として 2～4 g (力価) をそれぞれ 2 回にわけて点滴静注した。投与期間は 4 日以上とし、原則として SBT/ABPC を先行投与し、AZT をその後に投与したが同時投与も可とした。効果は 3 日目、7 日目に判定した。なお、原則として本療法薬剤以外の抗菌剤 (抗結核剤を除く)、 γ -グロブリン製剤、ST 合剤、抗真菌剤および副腎皮質ステロイド剤の同時併用は行なわないこととし、本療法の開

始以前より使用している場合に限り、同一の用法・用量で継続可能とした。また、主治医の判断により granulocyte stimulating factor (G-CSF) を併用した。

3. 効果判定

臨床効果の判定は以下の次の判定基準に従い、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。

著効: 試験薬剤投与開始後4日目までに平熱まで解熱したもの。

有効: 試験薬剤投与開始後7日目までに平熱まで解熱したもの。

やや有効: 解熱傾向は認めるが、その程度が著明でないか、7日間以上を要したもの。

無効: 解熱傾向が認められなかったか、または増悪したもの。

判定不能: 基礎疾患の末期または増悪状態のため抗がん剤の効果判定が不能のもの。

II. 結果

1. 検討症例の背景

SBT/ABPC, AZT 併用療法を施行した51例のうち、免疫グロブリンや抗真菌剤を併用したプロトコール違反の9例、腫瘍熱と考えられる1例を除外した41例を評価対象症例とした。評価対象症例の性別は、男性17例(41.5%)、女性24例(58.5%)。年齢は23歳から84歳であり平均年齢は56.5歳。65歳以上の高齢者は15例(36.6%)であった。

基礎疾患では急性白血病が15例(36.6%)、内訳は acute lymphoblastic leukemia (ALL) が2例(4.9%)、acute myeloblastic leukemia (AML) が12例(29.3%)、AMLと治療関連 MDS の合併例が1例(2.4%)であった。悪性リンパ腫は18例(43.9%)であり、その内訳は non-Hodgkin's lymphoma (NHL) と Hodgkin's disease (HD) がそれぞれ17例(41.5%)、1例(2.4%)であった。Multiple myeloma (MM) は6例(14.6%)、myelodysplastic syndrome (MDS)、chronic lymphocytic leukemia (CLL) がそれぞれ1例(2.4%)であった。

併発した感染症の内訳は、敗血症および敗血症疑いが29例(70.7%)を占めている。次に肺炎の5例(12.2%)、上気道感染症、尿路感染症がそれぞれ3例(7.3%)、1例(2.4%)であった。敗血症疑いと胸膜炎疑いの合併例が1例(2.4%)であった。また急性虫垂炎、腸閉塞がそれぞれ1例(2.4%)にみられた(Table 1)。

2. 臨床効果

評価対象症例全体の臨床効果は著効22.0%(9/41例)、有効39.0%(16/41例)、やや有効14.6%(6/41例)、無効24.4%(10/41例)であり、有効率は61.0%(25/41例)と良好な結果が得られた。

1) 感染症別臨床効果

感染症別内訳でもっとも多い敗血症および敗血症疑いで、65.5%(19/29例)と良好な有効率が得られた。また、肺炎での有効率も60%(3例/5例)と良好であった。急性虫垂炎、尿路感染症、敗血症と胸膜炎の合併例(疑い)の各1例にはすべて有効であり、上気道感染、腸閉塞での有効例はなかった(Table 2)。

2) 基礎疾患別臨床効果

急性白血病での有効率は、66.7%(10/15例)と高く、特に ALL の2例ではいずれも有効と判定された。悪性リンパ腫でも58.8%(10/18例)と良好な結果であった。多発性骨髄腫では66.7%(4/6例)であった。MDSの1例でも有効であった(Table 3)。

3) 年齢別臨床効果

有効率は40歳以下で87.5%(7/8例)、41~60歳で56.3%(9/16例)、61歳以上52.9%(9/17例)と高齢になるほど有効率がやや低下する傾向を認めた。

4) 併用療法前後の末梢血好中球数と臨床効果

AZT, SBT/ABPC 併用療法前後の好中球数と臨床効果を Table 4 に示す。投与前の好中球数が500/ μ L以上の群では有効率68.8%(11/16例)、100~499/ μ Lの群では有効率44.4%(4/9例)、100/ μ L未満で有効率66.7%(10/15例)と一定の傾向を認めなかった。一方、併用療法後の好中球数別有効率をみると、500/ μ L以上で72.4%(21/29例)、100~499/ μ Lで40.0%

Table 1. Underlying disease and infection

Underlying disease	AML	ALL	ML	MM	MDS	CLL	AML/MDS	Total (%)
Sepsis	1							1(2.4)
Sepsis (s/o)	8	2	13	4			1	28(68.3)
Pneumonia	1		2		1	1		5(12.2)
Upper RTI	1		2					3(7.3)
Ileus				1				1(2.4)
Urinary tract infection				1				1(2.4)
Acute appendicitis	1							1(2.4)
Sepsis (s/o), Pleuritis			1					1(2.4)
Total (%)	12(29.3)	2(4.9)	18(43.9)	6(14.6)	1(2.4)	1(2.4)	1(2.4)	41

AML: acute myeloblastic leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, ML: malignant lymphoma, MM: multiple myeloma,

MDS: myelodysplastic syndrome, CLL: chronic lymphoblastic leukemia

s/o: suspicious of, RTI: respiratory tract infection

% (2/5 例), 100/ μ L 未満で 33.3% (2/6 例) と, 好中球数と有効率の相関が見られた。また併用療法前後で好中球数が 500/ μ L 未満が続く症例では, 有効率が 40.0% (4/10 例) と低かった。

3. 副作用

安全性を評価できた 41 例では重篤な副作用は認めなかった。9.8% (4/41 例) に transaminase 上昇を認め, 1 例で嘔気を認めたがいずれも軽度であった。また 71 歳女性の多発性骨髄腫に伴う敗血症疑いの症例で皮疹を認めた。皮内テストは陰性であったが, 4 日目で中止としその後皮疹の消退を認めたため, 薬剤性と判断した。パッチテストなどは行っていない。

III. 考 察

AZT は好気性グラム陰性菌に対し選択的に幅広い抗菌スペクトルを有しており, 特に *P. aeruginosa*, *Serratia* 属などに対しても強い抗菌力を示す。しかし, 好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力をほ

とんど示さない。一方, SBT/ABPC では ampicillin と β -ラクタマーゼ阻害剤の sulbactam を配合することにより, ampicillin のグラム陽性球菌および嫌気性菌に対する本来の抗菌力を発揮できることが期待される。したがって両者の併用により幅広い感染症に対応できると考えられる。われわれは造血器腫瘍患者に併発した重症感染症 51 例に対し SBT/ABPC, AZT の併用療法を試み, 61.0% (25/41 例) の有効率を得た。内訳は, 著効 22.0% (9/41 例), 有効 39.0% (16/41 例) であった。

阪神造血器疾患感染症グループの成績では血液疾患に合併した感染症に対する AZT 単剤の有効率は 51.1% (46/90 例) であった⁵⁾。AZT はその限られた抗菌スペクトルのため他剤との併用が多数報告されており, われわれも CLDM との併用で, 有効率が 72.5% (37/51 例) と報告した⁶⁾。今回の SBT/ABPC との併用の有効率は 61.0% とやや劣るものの, 単剤の場合と比較して有効率は向上した。今回の検討では, 血液培養で起因菌の同

Table 2. Infection and clinical response

Infection	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Response (%)
Sepsis	1				1	1/ 1
Sepsis (s/o)	6	12	4	6	28	18/28
Pneumonia	2	1	2		5	3/ 5
Upper RTI				3	3	0/ 3
Ileus				1	1	0/ 1
Urinary tract infection		1			1	1/ 1
Acute appendicitis		1			1	1/ 1
Sepsis (s/o), Pleuritis		1			1	1/ 1
Total	9	16	6	10	41	25/41 (61.0)

s/o: suspicious of, RTI: respiratory tract infection

Table 3. Underlying disease and clinical response

Underlying disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Response (%)
AML	3	4	2	3	12	7/12
ALL	1	1			2	2/ 2
ML	2	8	2	6	18	10/18
MM	2	2	1	1	6	4/ 6
MDS	1				1	1/ 1
AML/MDS		1			1	1/ 1
CLL			1		1	0/ 1
Total	9	16	6	10	41	25/41 (61.0)

AML: acute myeloblastic leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, ML: malignant lymphoma, MM: multiple myeloma, MDS: myelodysplastic syndrome, CLL: chronic lymphoblastic leukemia

Table 4. Granulocyte count and clinical response

Initial count (/ μ L)	Subsequent granulocyte count (/ μ L)			
	99	100-499	500-	Total (%)
- 99	0/3	2/3	8/ 9	10/15
100-499	2/3	0/1	2/ 5	4 9
500-	0/0	0/1	11/15	11/16
Total (%)	2/6	2/5	21/29	25/41 (61.0)

定された症例はなかった。しかし、血液疾患に併発する敗血症の起病菌はグラム陽性菌が56.1%、グラム陰性菌が43.1%を占めており⁷⁾、その治療には幅広い抗菌スペクトラムが要求される。また起病菌が不明である場合も少なくなく、AZT、SBT/ABPC併用療法はempiric therapyとしても有用であると考えられる。

基礎疾患別効果ではacute leukemiaで66.7% (10/15例)と高い有効率を得られたが、MLでは55.6% (10/18例)とやや成績が劣る。MLの症例では敗血症疑いの割合が72.2% (13/18例)と多く感染症と鑑別が困難な腫瘍熱などの因子が多く含まれていた可能性がある。

感染症別臨床効果を見ると肺炎に対する有効率は60.0% (3/5例)であった。SBT/ABPC単剤による呼吸器感染症に対する有効率は高く、76.5~77.8%と報告されている。有効率低下の原因として原疾患に伴う易感染性、ampicillin非感受性菌の関与が考えられるが、本研究では起病菌の同定がされておらず今後の症例の蓄積が必要である。

顆粒球数と有効率の関連性をみると治療開始前後の好中球数が100/ μ L以下、500/ μ L以下の症例ではいずれも有効率が低く、顆粒球減少が持続する症例では感染症治療が容易ではないことが示された。本療法に起因すると考えられる副作用を6例に認めたが、いずれも軽

度で投与中止後速やかに消失した。AZT、SBT/ABPC併用療法は安全性が高く血液疾患に併発する重症感染症に治療に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Sykes R B, Bonner D P, Bush K: Azthreonam (SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents & Chemoth.* 21: 85~92, 1982
- 2) 五島瑛智子, 小川正俊, 宮崎修一, 他: 新しい単環性 β -Lactam抗生物質, Azthreonam (SQ 26, 776)の細菌学的評価. *Chemotherapy* 33 (S-1): S 39~S 53, 1985
- 3) 川崎賢一, 新美博佳, 後迫敏幸, 他: Sulbactam・Ampicillinの抗菌活性. *Chemotherapy* 36 (S-8): 34~57, 1988
- 4) 大泉耕太郎, 斎藤 玲, 鈴木 明: 呼吸器感染症に対するsulbactam・AmpicillinとAmpicillinの薬効評価比較試験. *Chemotherapy* 36 (S-8): 272~291, 1988
- 5) 平山文也, 正岡 徹, 柴田弘俊, 他: 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) 津田昌一郎, 田中新司, 中川 均, 他: 血液疾患に併発した重症感染症に対するAztreonam・Clindamycin併用療法. *Jap.J.Antibiotics* 42: 1926~1937, 1989
- 7) 三澤信一, 津田昌一郎, 堀池重夫, 他: 血液疾患に併発した感染症に対する初期抗生物質治療. *日化療会誌* 43: 697~703, 1995

Combined therapy with sulbactam/ampicillin and aztreonam for bacterial infections associated with hematological disease

Mitsushige Nakao¹⁾, Kyoji Ueda¹⁾, Yumiko Akano¹⁾, Kenichi Nomura¹⁾,
Yasuko Fujita¹⁾, Tomomi Okamoto¹⁾, Miyako Kobayashi¹⁾, Toshiki Iwai¹⁾,
Yuri Sasai¹⁾, Naozo Nakazawa¹⁾, Shohei Yokota¹⁾, Shigeo Horiike¹⁾,
Masafumi Taniwaki¹⁾, Hikaru Nisigaki²⁾ and Hiroto Kaneko³⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Ohtsu Municipal Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Aiseikai Yamashina Hospital

Combined antibacterial therapy with sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) and aztreonam (AZT) was given to 51 patients with infections associated with hematological disease. Among the 41 evaluable patients, 15 (36.6%) had acute leukemia, 18 (43.9%) malignant lymphoma, 6 (14.6%) multiple myeloma, 1 (2.4%) myelodysplastic syndrome, and 1 (2.4%) chronic lymphocytic leukemia. The overall response to this treatment was 61.0%, and those for individual infections were 65.5% for suspected sepsis and 60.0% for pneumonia. The response was 66.7% for patients with acute leukemia, and 58.8% those with malignant lymphoma. In elderly patients, response is relatively low. Patients with neutropenia are resistant to current antibacterial therapy. No side effects of a high grade were seen in evaluable patients. This combination therapy is effective for various infections in patients with hematological malignancy.