

## 緑膿菌性慢性気道感染症に対する Cefsulodin と他剤との併用療法

原 耕平\*・斎藤 厚・山口恵三・鈴山洋司・重野芳輝  
 宮崎幸重・古賀宏延・渡辺謙一・池辺 璋・伊藤直美  
 森 賢治・小田敏郎・奥野一裕・長沢正夫・河野 茂  
 籠手田恒敏・林 敏 明  
 長崎大学第二内科

斎藤 玲・富沢磨須美・氏家 昭  
 北海道大学第二内科

武部和夫・遅野井健・遠藤勝実・松永宗雄・中畑 久  
 高橋清仁・山中朋子・吉田秀一郎・中村光男・米田政志  
 村上誠一・増田光男・近江忠尚・熊坂義裕  
 弘前大学第三内科

小林宏行・河合 伸・武田博明  
 杏林大学第一内科

谷本普一・中田絃一郎・立花昭生  
 蝶名林直彦・吉村邦彦・鈴木幹三  
 虎の門病院呼吸器科

三 木 文 雄  
 多根病院内科

副島林造・二木芳人・原 宏紀・日野二郎・小塚一史  
 川崎医科大学呼吸器内科

西本幸男・山木戸道郎・平林 晃  
 渡辺 隆・岩本恵子・桑原正雄  
 広島大学第二内科

松本慶蔵・宇塚良夫・永武 毅・原田和行  
 長崎大学熱帯医学研究所内科

\* 論文執筆者

(昭和60年1月28日受付)

慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎をはじめとする緑膿菌性の慢性気道感染症68例に、cefsulodin (CFS) との併用効果を検討する目的で、piperacillin (PIPC) 15例、cefotiam (CTM) 22例、cefmenoxime (CMX) 19例、gentamicin (GM) 12例と組み合わせて治療を行なった。

1) 臨床効果：主治医判定では、CFS・PIPC治療群で46.7%、CFS・CTM治療群で40.9%、CFS・CMX治療群で63.2%、CFS・GM治療群で58.3%となったが、統計学的にはいずれの群の間にも有意の差を認めなかった。私達が設定した評価基準に基づいて判定を行なっても、いずれの群間にも差を認めなかった。

2) 細菌学的効果：緑膿菌を中心とした除菌率は、CFS・PIPC群で60.0%、CFS・CTM群で50.0%、CFS・CMX群で68.4%、CFS・GM群で50.0%で、各群の間に差を認めず、評価基準による判定でも同様の成績が得られた。これらの細菌学的効果は、必ずしも臨床効果と平行しな

った。

3) 副作用は、単独投与に比較して多いものと考えられたが、その発現率は検査値異常を含めて10~20%の範囲内にあった。

各併用群における使用症例が少なく、検討に足るものではなかったが、CFSとPIPC、CTM、CMX、GMとの併用は、単独投与に比べて、やや優れていると考えられた。

現今抗生剤の多くは、極めて broad spectrum のものを狙って開発が進められているが、主としてグラム陽性菌にのみ抗菌力を示す macrolide 系抗生物質や、グラム陰性菌の抗菌作用のみを目的とした monobactam 系抗生物質など、narrow spectrum の抗生物質も、同時に開発が進められている。武田薬品工業株式会社により開発され、現今市場で盛んに用いられている cefsulodin (CFS) は、緑膿菌のみに特異的に抗菌力を示す極めて狭域の抗生剤として興味をもたれている。

ところで抗菌薬の使用に当っては、broad spectrum と narrow spectrum の抗生物質をどのように用いていくかに多くの論議が交されている。確かに narrow spectrum の抗菌薬は、腸内菌叢に影響を与えず、その面での副作用が少ないことから利点はあるが、使用後に起る菌交代現象ないしは菌交代症の問題と、重症感染症には単剤のみでは使用し難いこともあって、併用薬としての運命を免がれ得ない点もある<sup>1)</sup>。

CFS の緑膿菌慢性気道感染症 30 例に対する有効性については、すでに新薬シンポジウムの段階で、40.0% の臨床効果が得られたことが報告されているが、細菌学的推移については、対象とした気道感染症 26 例中、緑膿菌は 11 例が不変ないし減少で、12 例が完全に陰性化し、残り 3 例 (11.5%) に緑膿菌陰性化後菌交代がみられたとされ、その交代菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* などであったことが示されている<sup>2)</sup>。このような背景をもとに、気道に器質性病変を有する緑膿菌慢性気道感染症の感染増悪を頓挫せしめることを目的として、今回 8 施設の協力を得て、その併用抗菌薬の検討を行なってみた。いささかの知見を得たので、その成績について報告する。

## I. 実施方法

緑膿菌による慢性気道感染症に、CFS と併用する抗菌薬の有効性および安全性を検討するために、長崎大学第二内科を含む表記の 9 施設での協同で、昭和 56 年 10 月より昭和 59 年 6 月までの間に実施した。

### 1. 対象疾患

慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の急性増悪、感染を伴った気管支拡張症、肺気腫、肺線維症などで、使

用前緑膿菌による感染症状が明らかなものを選んだ。すなわち、胸部レントゲン上明らかに索状、線状影などが存在し、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多などの臨床所見が揃っているものに使用することとした。

### 2. 対象症例の条件

原則として15歳以上の成人で、性別は不問とし、入院患者を選択した。なお有効性の評価が困難と考えられる次のような症例は、これを除外することとした。

- (1) 初診時重症で予後不良と思われる症例、
- (2) 本治療開始前に抗菌薬が投与され、すでに改善しつつあるもの、ならびに患者に投与予定の試験薬剤が現在の疾患に既に投与された症例、
- (3) 試験薬剤が明らかに無効と考えられるウイルス、マイコプラズマ、真菌などによる症例、
- (4) フロセミド、エタクリン酸、ブメタドなどの利尿剤の併用を必要とする症例。

### 3. 試験薬剤

下記の A, B, C, D の 4 群を設け、各施設とも一応患者の受診順に使用することとした。

A 群: CFS 2g+piperacillin (PIPC) 4g (CFS 1回 1g および PIPC 1回 2g を1日2回)

B 群: CFS 2g+cefotiam (CTM) 2g (CFS 1回 1g および CTM 1回 1g を1日2回)

C 群: CFS 2g+cefmenoxime (CMX) 2g (CFS 1回 1g および CMX 1回 1g を1日2回)

D 群: CFS 2g+gentamicin (GM) 120mg (CFS 1回 1g および GM 1回 60mg を1日2回)

CFS および PIPC, CTM, CMX については、これを 250~300 ml の注射用生食液または 5% ブドウ糖液などに溶解し、1時間かけて点滴静注した。また GM については、これを1日2回 CFS の静注とはほぼ同時に筋注した。投与期間は原則として14日間とした。

副作用のため投与継続ができない場合、症状が悪化した場合、上記対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合、その他完全に治癒した場合を含めて主治医が中止の必要を認めた場合には、投与を中止することとした。しかしこの場合には、投与中止時点で所定の検査を可能な限り実施して、その結果を中止の理由とともに

記録した。

#### 4. 併用薬剤

もちろん他種の抗菌薬は併用しないが、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤の新たな併用も避けることとした。祛痰、鎮咳、気道拡張剤、消炎効果をもたない喀痰融解剤などの併用は随意とし、基礎疾患に対して用いた補液、強心剤などについても制限しなかったが、一応これらについても調査表には記載することとした。

#### 5. 症状・所見の観察と臨床検査の実施

##### 1) 重症度の判定

主治医による発症時ならびに通常状態での重症度を、軽症、中等症、重症、極めて重症、の4段階で判定を行なった。

##### 2) 症状や所見の観察

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、ラ音、心不全、チアノーゼの各項について可能な限り毎日観察して漏れなく記入し、体温を除く各項については下記の基準に従って、これを $\pm$ 、 $+$ 、 $-$ の3段階（喀痰量のみ4段階）で表わした。

咳嗽： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

喀痰量： $\equiv$ （51 ml 以上）、 $\pm$ （21~50 ml）、 $+$ （15~20 ml）、 $-$ （5 ml 未満）

喀痰性状： $\pm$ （膿性、膿血性、血性）、 $+$ （粘液性または膿性軽度）、 $-$ （粘・漿液性）

呼吸困難： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

胸痛： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

ラ音： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

心不全： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

チアノーゼ： $\pm$ （著明）、 $+$ （軽度）、 $-$ （なし）

白血球数、好中球数、血沈、CRP の各検査については投与開始前と投与開始後 4、8、15 日目に行ない、レ線については投与開始前と終了日に撮影した。

##### 3) 細菌学的検査

投与開始前、投与中および投与後に、各施設で必ず菌検索を行ないその消長を観察した。分離した菌は長崎大学検査部細菌室に送付し、一括して MIC 測定を行なった。

##### 4) 副作用

副作用が出現した際には、その症状や程度、出現の時期や投与継続の可否、投与中止後の状態などを出来るだけ詳細に記録することとした。

#### 6. 効果ならびに有用性の判定

##### 1) 主治医による判定

a) 総合臨床効果：各症例を担当した主治医が、1 例ごとに投与期間を通して、症状や所見の推移を総合的に

評価し、その臨床効果を、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定し、効果が判定できない場合は“不明”とした。

b) 細菌学的効果：経過中の菌の消長を検討し、消失（喀痰中の起炎菌が消失したもの）、減少（起炎菌が明確に減少したもの）、不変（起炎菌の減少が不明確なもの、減少しなかったもの、および増加したもの）、菌交代（治療開始時の起炎菌が消失し、新たな起炎菌が出現したもの）、の4段階で判定することとした。

c) 有用性：総合判定と副作用を考慮し、主治医の考えに基づいて、非常に満足、満足、まざまざ満足、不満、使用に耐えない、の5段階で判定した。

##### 2) 評価基準に基づく判定

すでに述べた慢性気道感染症に対する薬効判定基準<sup>3)</sup>に従ってこれらの成績を検討してみた。起炎菌の主体は今回はこれを緑膿菌としてその消長の推移を検討した。大まかに述べると次のようになる。

a) 臨床所見の点数化：主治医における判定項目に照し合わせて、自覚症状については、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛の5項目、他覚所見については、慢性気道感染症に特異と考えられる、体温、ラ音、心不全、チアノーゼの4項目を主にこれを点数化した(Table 1)。また臨床検査所見については、治療効果の反応としては現われ難い、LDH、 $\mu$ 蛋白、 $\alpha_1$ -グロブリン上昇などは参考項目として<sup>4)</sup>、白血球数、好中球数、血沈の1時間値、CRP の4項目について、これを点数化した。

b) 臨床所見の改善率の求め方：原則として、投与開始後7日目および14日目の所見をもって、次式により、1週間および2週目の改善率を、自覚症状、他覚所見、臨床検査の各項目ごとに判定した。

(開始日の検査項目の点数の合計)

$$\frac{-(\text{判定日の検査項目の点数の合計})}{(\text{開始日の検査項目の点数の合計})} \times 100$$

c) 臨床効果の判定：自覚症状、他覚症状、臨床検査の3項目における改善率から、次の基準によって、その臨床効果を、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に判定した。

著効：①3項目とも70%以上、または②2項目が80%以上で他の1項目も50%以上の改善率を示したものの。

有効：①2項目以上が50%以上の改善率を示したものの、または②2項目以上が20%以上、50%未満の改善率を示したものの。

無効：①1項目のみが20%以上、50%未満の改善率を示したものの、または②2項目以上改善率が20%未満のもの。

Table 1 Scoring for assessment of clinical symptoms, signs and laboratory findings

1. Subjective symptoms		
Items	Criteria	Score
Cough	severe (+)	2
	mild (+)	1
	none (-)	0
Volume of sputum	≥51ml (##)	3
	21~50ml (+)	2
	5~20ml (+)	1
	< 5 ml (-)	0
Appearance of sputum	purulent, bloody (+)	2
	mucopurulent (+)	1
	mucous, serous (-)	0
Dyspnea	severe (+)	2
	mild (+)	1
	none (-)	0
Chest pain	severe (+)	2
	mild (+)	1
	none (-)	0
2. Objective signs		
Items	Criteria	Score
Body temperature (°C)	≥39	3
	38~<39	2
	37~<38	1
	<37	0
Rales	remarkable (+)	2
	slight (+)	1
	none (-)	0
Heart failure	severe (+)	2
	mild (+)	1
	none (-)	0
Cyanosis	severe (+)	2
	mild (+)	1
	none (-)	0
3. Laboratory findings		
Items	Criteria	Score
WBC (/mm <sup>3</sup> )	≥12,000	2
	above normal range, but below 12,000	1
	below normal range	0
Neutrophile(%)	≥50	2
	above normal range, but below 50	1
	below normal range	0
ESR (mm/hr)	≥50	2
	above normal range, but below 49	1
	below normal range	0
CRP	≥ 4 +	3
	2 + or 3 (+)	2
	+	1
	- or ±	0

Table 2 Age and sex distribution

Drug	CFS-PIPC(A)			CFS-CTM(B)			CFS-CMX(C)			CFS-GM(D)			Grandtotal			
	Sex	Male	Female	Subtotal	Male	Female	Subtotal	Male	Female	Subtotal	Male	Female	Subtotal	Male	Female	Total
30~						2	2	1		1	1		1	2	2	4
40~					1	1	2	1		1	3	1	4	5	2	7
50~		5	1	6	3	2	5				1	2	3	9	5	14
60~		1	1	2	1	1	2	6	4	10	6	2	2	8	8	16
70~		4	2	6	6	4	10	6	1	7	1	1	2	17	8	25
80~			1	1		1	1								2	2
Total		10	5	15	11	11	22	14	5	19	6	6	12	41	27	68

Statistical test : Age  $H = 6.376^{\Delta}$ , Sex  $\chi^2 = 3.182^{NS}$

Table 3 Classification of patients by diseases

Drug	Diagnosis given	CFS-PIPC(A)	CFS-CTM(B)	CFS-CMX(C)	CFS-GM(D)	Total
Chronic bronchitis		8	13	11	7	39
		5	3	3	5	16
Diffuse panbronchiolitis		1	4	3		8
		1		1		2
Bronchiectasis			1	1		2
			1	1		2
Pulmonary emphysema with infection			1			1
			1			1
Old pulmonary tuberculosis with infection			22	19	12	68
		15				
Total		15	22	19	12	68

Statistical test :  $\chi^2 = 12.003^{NS}$

悪化：①2項目以上が悪化したもの、または②2項目に改善がみられず、1項目が悪化したもの。

d) 細菌学的効果の判定：検出された菌のうち、病原菌と判定されたものを中心にその消長を検討し、菌交代も含めて、次の6段階に分けて判定を行ない、参考までにこれに点数を付した。

病原菌が消失し、新たな出現菌なし	5
病原菌が消失し、新たな出現菌あり	4
病原菌が減少し、新たな出現菌なし	3
病原菌が減少し、新たな出現菌あり	2
病原菌が不変または増加で、新たな出現菌なし	1
病原菌が不変または増加で、新たな出現菌あり	0

e) レ線所見の改善度：投与前後の胸部レントゲン所見から、通常は3人以上のメンバーによって、増悪、不変、やや改善、中等度改善、著明改善の5段階で判定した。陰影が濃厚な場合には肺炎例に含めるべきことから、通常は慢性気道感染症でレ線所見の総合判定に加えるべき比率は低率に留めるべきとの考えから、レ線所見が中等度ないしは著明改善か、増悪例のみを総合効果に反映させることとした。

f) 総合効果の判定：すでに判定した臨床効果と、細菌学的効果を中心に、次のような基準によって総合効果を、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階で判定した。

		臨床効果				
		著効	有効	やや有効	無効	悪化
細菌学的効果	5. 消失、出現菌あり	著効	著効	有効	やや有効	無効
	4. 消失、出現菌あり	著効	有効	有効	やや有効	無効
	3. 減少、出現菌なし	有効	有効	やや有効	無効	悪化
	2. 減少、出現菌あり	有効	やや有効	やや有効	無効	悪化
	1. 不変、出現菌なし	有効	やや有効	無効	無効	悪化
	0. 不変、出現菌あり	やや有効	無効	無効	無効	悪化

約束事項：1) レ線所見が中等度ないし著明改善であった例の1段階効果を上げる。また増悪例は1段階効果を下げる。2) 細菌学的効果不明の例は、臨床効果を中心に、レ線所見を加味して判定する。

II. 試験成績

1. 解析対象例

総症例 89 例のうち、投与量が規定外であった 9 例、緑膿菌が初期より検出されなかった 5 例、対象外疾患の

3 例（嚥下性肺炎、放射線肺炎、肺化膿症の各 1 例）、投与期間が短く判定が不可能であった 2 例、感染症状が不明確であった 1 例および  $\gamma$ -グロブリン製剤が同時に併用されていた 1 例の計 21 例を除いて、68 例を解析の対象とした。

2. 対象例の背景因子

Table 2 に示したように、CFS・PIPC (A) 治療群が 15 例、CFS・CTM (B) 治療群が 22 例、CFS・CMX (C) 治療群が 19 例、CFS・GM (D) 治療群が 12 例で、CFS・PIPC および CFS・CMX 群は高齢者の分布が多かった。性別にも CFS・CTM および CFS・GM 治療群では男女同数であったが、他の 2 群では男性の方が多かった。

疾患別では (Table 3)、いずれの群でも慢性気管支炎がその半数近くを占め、以下びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などであった。

重症度はすでに述べた基準により判定した。各群症例が少ないためにその百分率においてかなりの差がみられたが、統計学的には有意の差を認めなかった。

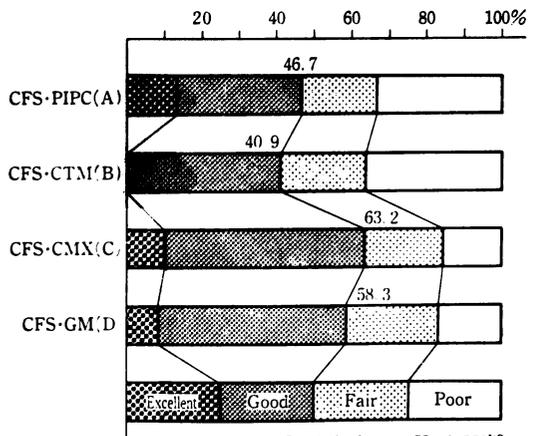
いずれの例も、緑膿菌が検出されたもののみを対象としたが、その他の菌が同時に検出されたものは 68 例中 21 例 (30.9%) に及んだ。

3. 臨床効果

A. 主治医による判定

臨床効果：Table 4 および Fig. 1 に示したように、CFS・PIPC 治療群で 46.7%、CFS・CTM 治療群で 40.9%、CFS・CMX 治療群で 63.2%、CFS・GM 治療群で 58.3% となつて、CMX・GM が加わった群で百分率

Fig. 1 Clinical efficacy (Judged by physicians in charge)



Statistical test :  $H=3.573^{**}$

Table 4 Clinical efficacy (Judged by physicians in charge)

Efficacy Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate $\chi^2_3 = 2.386^{NS}$
CFS · PIPC (A)	2	5	3	5	7/15 46.7
CFS · CTM (B)		9	5	8	9/22 40.9
CFS · CMX (C)	2	10	4	3	12/19 63.2
CFS · GM (D)	1	6	3	2	7/12 58.3

Statistical test :  $H=3.573^{NS}$ 

Table 5 Bacteriological response (Judged by physicians in charge)

Response Drug	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradication rate $\chi^2_3 = 1.746^{NS}$
CFS · PIPC (A)	5	2	6	2	9/15 60.0
CFS · CTM (B)	2	6	11	3	11/22 50.0
CFS · CMX (C)	8	5	6		13/19 68.4
CFS · GM (D)	5	1	6		6/12 50.0

Statistical test :  $H=6.925^{NS}$ 

Table 6 Clinical efficacy (Judged by score assessment)

a) On 8th day of treatment

Efficacy Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Efficacy rate $\chi^2_3 = 2.840^{NS}$
CFS · PIPC (A)		2	6	7		2/15 13.3
CFS · CTM (B)	1	6	7	7	1	7/22 31.8
CFS · CMX (C)	2	4	7	6		6/19 31.6
CFS · GM (D)	1	4	4	2	1	5/12 41.7

Statistical test :  $H=2.449^{NS}$ 

b) On 15th day of treatment

Efficacy Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Efficacy rate
CFS · PIPC (A)		2	6	4		2/12 16.7
CFS · CTM (B)	2	3	7	5	1	5/18 27.8
CFS · CMX (C)	2	4	3	5	2	6/16 37.5
CFS · GM (D)	1	1	2	4		2/8 25.0

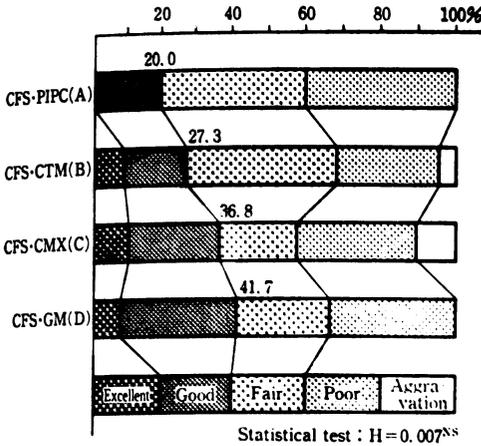
Statistical test :  $H=0.212^{NS}$ 

c) At the end of treatment

Efficacy Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Efficacy rate
CFS · PIPC (A)		3	6	6		3/15 20.0
CFS · CTM (B)	2	4	9	6	1	6/22 27.3
CFS · CMX (C)	2	5	4	6	2	7/19 36.8
CFS · GM (D)	1	4	3	4		5/12 41.7

Statistical test :  $H=0.007^{NS}$

Fig. 2 Clinical efficacy (Judged by score assessment)



ではやや高い傾向にあったが、いずれも統計学的には有意の差を認めなかった。なおこれらの成績を、疾患別および重症度別に分けて検討してみたが、症例が少なく検討の段階に至らなかった。

細菌学的効果：緑膿菌を中心として、これが消失したもの、減少したもの、不変なもの、消失後他菌の出現したものを菌交代として、4段階で判定した。その除菌率は (Table 5), CFS-PIPC 群で 60.0%, CFS-CTM 群で 50.0%, CFS-CMX 群で 68.4%, CFS-GM 群で 50.0% で、各群の間に有意の差を認めず、また臨床効果とも必ずしも平行しなかった。

#### B. 評価基準による判定

臨床効果：使用後 8 日目と 15 日目、ならびに終了時点における、評価基準にて判定した成績を Table 6 および Fig. 2 に示した。その効果は極めて厳密に評価されているせいか、終了時には CFS-PIPC 治療群で 20.0%, CFS-CTM 治療群で 27.3%, CFS-CMX 治療群で 36.8%, CFS-GM 治療群で 41.7% と、 $GM > CMX > CTM > PIPC$  の治療群の順に効果がみられたが、有意の差ではなかった。またこれらの臨床効果を、8 日目と 15 日目にも判定してみたが、ほぼ終了時と変わらない成績を得た。

細菌学的効果：緑膿菌に対する細菌学的効果の成績を Table 7 に示した。菌陰性化ならびに減少を含む除菌率でみたところ、CFS-CMX 治療群で 68.4%, CFS-PIPC 治療群で 60.0% と、CFS-GM 治療群の 41.7% と CFS-CTM 治療群の 36.4% に比べて、すぐれた成績が得られた。しかし、統計学的には有意の差が得られなかった。投与後出現菌を出現率でみたところ、CFS-GM

治療群で 8.3%, CFS-CMX 治療群で 10.5% と CFS-PIPC 治療群の 40.0% と CFS-CTM 治療群の 31.8% に比べて低率であった。緑膿菌以外の菌に対する陰性比率は、いずれも菌株が少なく論議の対照とならないので、参考までにこれを Table 8 に示した。

#### 附：菌の耐性と臨床効果

起炎菌と考えられる検出菌の MIC が測定できた 16 例の、使用抗生物質に対する MIC とその細菌学的な推移および臨床効果との関連を検討してみた。

Table 9 に示したように、確かに MIC 値の高い菌を検出した症例では細菌学的効果が優れず、臨床効果も劣るように思われたので、これをより厳密にみるため、その関連を検討し、その結果を Table 10 に示した。緑膿菌の CFS に対する MIC でみる限り、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上のものでは細菌学的効果は不変で臨床効果も無効に留まり、また  $6.25 \mu\text{g/ml}$  においても細菌学的効果は不変ないし減少に留まっていた、これは統計学的にも一応かなりの相関を認めた。

しかし、MIC が低いものでも効果が得られなかったものもあった。その理由については判然としなかったが、CFS の局所への移行や原疾患の病態による影響などが考えられた。

#### 4. 副作用

副作用の発現は、主治医の判定と評価基準による副作用例に一致をみた。CFS-GM 群では 1 例の発現もみなかったが、その他の併用群においては 10~20% 前後の副作用および検査値異常の発現を認めた (Table 11)。

その詳細を Table 12 に示したが、自覚的には CFS-PIPC 群において 22.7 (5/22), CFS-CTM 群において 3.7% (1/27), CFS-CMX 群において 12.0% (3/25), CFS-GM 群において 0% (0/15) となった。対象患者が少なく論議の対象とならないが、CFS-PIPC 群においてややその発現が多いものとも思われた。

検査値の異常としては、CFS-CTM 群および CFS-CMX 治療群においてそれぞれ 2 例に認められたが、その発現は GOT, GPT の上昇や白血球数減少および好酸球増多であった。いずれも軽度でありセフェム系抗生剤に一般的にみられるものであった。

#### 5. 有用性および総合効果

主治医判定および評価基準による有用性と評価基準に基づく総合効果を判定した。

主治医による有用性：主治医判定による有用性の成績を Table 13 および Fig. 3 に示した。満足以上でとった場合、CFS-GM 治療群 (58.3%), CFS-CMX 治療群 (47.4%), CFS-PIPC 治療群 (40.0%), CFS-CTM 治療群 (31.8%) の順に有用性が認められたが、まずまず

Table 7 Bacteriological responses of the patients treated with the combination of the drugs against *Pseudomonas aeruginosa* (Judged by score assessment)

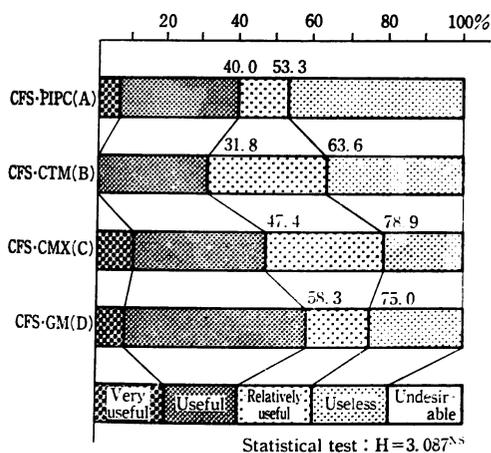
Response Drug	Eradicated without appearing	Eradicated with appearing	Decreased without appearing	Decreased with appearing	Unchanged or increased without appearing	Unchanged or increased with appearing	Eradication rate $\chi^2_0 = 5.094^{NS}$	Superinfection $\chi^2_0 = 6.427^\Delta$
CFS · PIPC (A)	4	3		2	5	1	9.15 60.0	<i>E. coli</i> 1 <i>K. pneumoniae</i> 4 <i>S. faecalis</i> + <i>E. cloacae</i> 1 6/15 40.0
CFS · CTM (B)		3	4	1	11	3	8.22 36.4	<i>S. aureus</i> 1 <i>S. viridans</i> 1 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>H. influenzae</i> 2 <i>Serratia</i> 2 7/22 31.8
CFS · CMX (C)	7	1	5		5	1	13.19 68.4	<i>E. coli</i> 1 <i>Serratia</i> 1 2/19 10.5
CFS · GM (D)	4	1			7		5.12 41.7	<i>E. cloacae</i> + <i>P. cepacia</i> 1 1/12 8.3

Statistical test : H=7.288<sup>Δ</sup>

Table 8 Bacteriological responses against causative organism other than *Pseudomonas aeruginosa* (Judged by score assessment)

Causative organism	Drug		CFS · PIPC (A)		CFS · CTM (B)		CFS · CMX (C)		CFS · GM (D)	
<i>S. pneumoniae</i>					1/1	100	1/1	100		
<i>K. pneumoniae</i>					2/3	66.7	1/1	100	1/1	100
<i>H. influenzae</i>			0/2	0	1/1	100			0/1	0
<i>P. mirabilis</i>									0/1	0
<i>P. vulgaris</i>							1/1	100		
<i>Enterobacter</i>			1/1	100	1/1	100	1/1	100		
<i>Serratia</i>			2/2	100			1/1	100		
<i>P. cepacia</i>					1/1	100				
<i>Achromobacter</i>					0/1	0				
Total			3/5	60.0	6/8	75.0	5/5	100	1/3	33.3

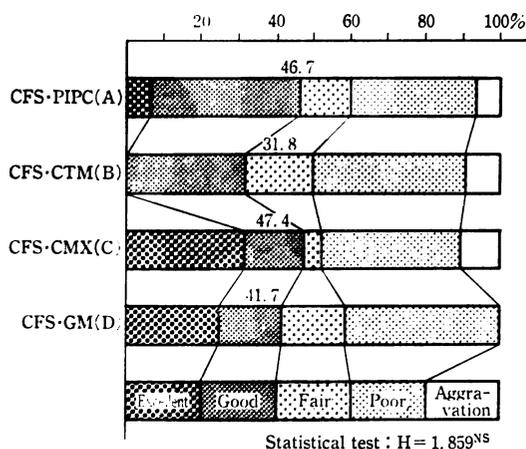
Fig. 3 Clinical utility (Judged by physicians in charge)



以上の有用率でとった場合には、CFS·CMX 群 (78.9%), CFS·GM 群 (75.0%), CFS·CTM 群 (63.6%), CFS·PIPC 群 (53.3%) となった。しかしこの間に統計学的には有意の差を認めなかった。

評価基準に基づく有用性と総合判定：上記の成績に対し、評価基準による有用率は、まずまず以上を採った場合、CFS·GM 群 (58.3%), CFS·PIPC 群 (53.3%), CFS·CMX 群 (52.6%), CFS·CTM 群 (45.5%) の順で、主治医による判定とは異なる成績が得られた (Tab-

Fig. 4 Overall effectiveness (Judged by score assessment)



le 14)。

すでに述べた評価基準に基づいて判定した総合効果は、Table 15 および Fig. 4 に示したように、CFS·CMX 治療群で 47.4%，CFS·PIPC 治療群で 46.7%，CFS·GM 治療群で 41.7% となり、これに比べ CFS·CTM 治療群では 31.8% とやや劣ったが、統計学的には有意の差を認めなかった。これらの結果を各重症度別ならびに疾患別に検討してみたが、症例が少なく結論を得るに至らなかった。

Table 9 MIC of cefsulodin and bacteriological response against *Pseudomonas aeruginosa* and overall effectiveness

No.	MIC( $\mu$ g/ml)		Bacteriological response	Overall effectiveness
	CFS	PIPC		
A-2	6.25	12.5	<i>P. aeruginosa</i> decreased <i>K. pneumoniae</i> appearing	Good
A-3	25	3.13	<i>P. aeruginosa</i> unchanged <i>K. pneumoniae</i> appearing	Poor
A-19	3.13	12.5	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> decreased <i>K. pneumoniae</i> appearing	Poor
B-2	CFS	CTM	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Poor
	12.5	>100		
B-3	3.13	>100	<i>P. aeruginosa</i> decreased <i>K. pneumoniae</i> appearing	Fair
B-8	1.56	>100	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Poor
B-12	0.78	>100	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Aggravation
B-17	6.25	>100	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Poor
B-18	3.13	>100	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> eradicated <i>S. marcescens</i> appearing	Good
C-1	CFS	CMX	<i>P. aeruginosa</i> decreased <i>S. marcescens</i> eradicated	Good
	1.56	12.5		
C-2	1.56	12.5	<i>P. aeruginosa</i> eradicated	Excellent
C-3	1.56	12.5	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> decreased	Poor
C-17	3.13	12.5	<i>P. aeruginosa</i> eradicated	Excellent
C-18	>100	50	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Poor
D-2	CFS	GM	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> unchanged <i>K. pneumoniae</i> eradicated	Poor
	25	3.13		
D-9	>100	6.25	<i>P. aeruginosa</i> unchanged	Poor

6. 主治医判定と評価基準に基づく総合効果との相関  
今回私達が初めて設定した評価基準の価値を検討するために、主治医判定による成績と比較してみた。Table 16 に示したように、主治医による有効例が総合効果で著効に、また主治医での有効例が総合効果でやや有効、主治医でのやや有効が無効に、また主治医のやや有効または無効が悪化例に（主治医判定では悪化は設けていないが）なる症例が多かったが、2段階以上の差を認めたものは少なく、 $r=0.778$  にて相関が認められた。

今後、総合効果における「悪化」の設定には、その内容を吟味した上で、なお検討の余地があると思われる。

### III. 考 察

呼吸器感染症の治療における抗生物質の投与において

は、とくにその起炎菌が明らかである場合には、その耐性菌出現の防止やまたそれら薬剤の相乗効果を含む抗菌力の増強、また場合によってはその副作用の軽減を狙って併用が行なわれることが多い<sup>9)</sup>。とくに慢性気道感染症においては、インフルエンザ菌と肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌と緑膿菌の組合せによる感染の頻度が多く、これら複数菌感染に対する治療の方法に幾つかの検討が加えられている。

CFS は緑膿菌の治療を目的として開発された最も狭域なセフェム系抗生剤であるが、その治療においてつきものの菌交代がどのような種類でどの程度に起ってくるかを把握し、また複数菌感染の場合には相手菌が何であるかを確かめた上で、できればそれらによる感染持続を

Table 10 MIC of cefsulodin against *Pseudomonas aeruginosa* and clinical efficacy

## 1) MIC and bacteriological response

Bacteriological response	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Eradicated without appearing		1	1						
Eradicated with appearing			1						
Decreased without appearing		2							
Decreased with appearing			2	1					
Unchanged without appearing	1	1		1	1	1			2
Unchanged with appearing						1			

Statistical test :  $r_s=0.52417$ 

## 2) MIC and overall effectiveness

Overall effectiveness	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Excellent		1	1						
Good		1	1	1					
Fair		1	1						
Poor		2	1	1	1	2			2
Aggravation	1								

Statistical test :  $r_s=0.22688$ 

Table 11 Adverse reaction

Drug	CFS · PIPC(A)	CFS · CTM(B)	CFS · CMX(C)	CFS · GM(D)
Fever	3			
Dizziness, nausea		1		
Vomiting			1	
Diarrhea	1			
Anorexia, candidiasis	1			
Rash, anemia			1	
Yawn			1	
Sub total	5/22 (22.7)	1/27 (3.7)	3/25 (12.0)	0/15 (0)
Elevation of GOT, GPT and AI-P		1	1	
Decrease of WBC			1	
Eosinophilia		1		
Sub total	0/22 (0)	2/27 (7.4)	2/25 (8.0)	0/15 (0)
Rate of adverse reaction	5/22 (22.7)	3/27 (11.1)	5/25 (20.0)	0/15 (0)

Statistical test :  $\chi_0^2=4.576^{\text{NS}}$

Table 12 List of adverse reactions

Adverse reaction	Treatment and outcome	Drug group	Case number	Age	Sex	Diagnosis	Administration dose			Clinical efficacy judged by doctors in charge
							Drug	Daily dose(g)	Duration	
Diarrhea	Resolved the day after cessation of the drug therapy	A	3	73	Male	Chronic bronchitis	CFS PIPC	2 4	10 10	Poor
Fever	Resolved the day after cessation of the drug therapy	A	6	56	Male	Chronic bronchitis	CFS PIPC	2 4	15 15	Good
Fever	Resolved 3 days after cessation of PIPC administration	A	9	73	Male	Diffuse panbronchiolitis	CFS PIPC	2 4	37 21	Good
Fever	Resolved the day after cessation of the drug therapy	A	10	52	Female	Diffuse panbronchiolitis	CFS PIPC	2 2	7 5	Poor
Candidiasis at the site of tracheotomy Anorexia Proteinuria	Resolved 1 week after ointment therapy of antifungal drug Continued administration without treatment, disappeared 1 week after No elevation of BUN and S-Creatinine	A	13	71	Female	Chronic bronchitis Bronchiectasis	CFS PIPC	2 4	15 15	Fair
Elevation of GOT(21→44) Elevation of GPT(13→37)		B	5	76	Female	Diffuse panbronchiolitis	CFS CTM	2 2	22 17	Fair
Eosinophilia(0→14)(574)		B	22	77	Male	Chronic bronchitis	CFS CTM	2 2	13 13	Good
Dizziness · nausea	Improved by prolongation of the infusion time from 60 mins to 120 mins	B	25	59	Female	Chronic bronchitis Old pulmonary tuberculosis Bronchiectasis	CFS CTM	2 2	14 14	Good
Decrease of WBC 3,700→2,700		C	4	74	Male	Aspiration pneumonia Parkinsonian syndrome	CFS CMX	2 2	14 14	Fair
Vomiting	Disappeared by reducing the dose of 2g of CFS to 1g	C	18	32	Male	Chronic bronchitis	CFS CMX	2 2	15 15	Fair
Rash · anemia RBC 314×10 <sup>4</sup> →293×10 <sup>4</sup> Hb 9.8→8.9	Improved by administration of steroid, iron compound and stronger neominophagen C <sup>®</sup>	C	19	64	Female	Chronic bronchitis	CFS CMX	2 2	12 12	Poor
Elevation of GOT( 24→54) Elevation of GPT( 18→85) Elevation of AI-P(119→317)		C	22	60	Male	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	CFS CMX	2 2	14 14	Good
Yawn	Resolved following the completion of the drug therapy	C	23	66	Male	Diffuse panbronchiolitis	CFS CMX	2 2	6 6	Good

Table 13 Clinical utility(Judged by physicians in charge)

Drug	Utility	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Undesirable	Utility rate				
							Very useful and useful $\chi_0^2=2.478^{NS}$		Very useful, useful and relatively useful $\chi_0^2=2.971^{NS}$		
CFS · PIPC (A)		1	5	2	7			6/15	40.0	8/15	53.3
CFS · CTM (B)			7	7	8			7/22	31.8	14/22	63.6
CFS · CMX (C)		2	7	6	4			9/19	47.4	15/19	78.9
CFS · GM (D)		1	6	2	3			7/12	58.3	9/12	75.0

Statistical test :  $H=3.087^{NS}$ 

Table 14 Clinical utility of combined regimens(Judged by score assessment)

Drug	Utility	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Undesirable	Utility rate				
							Very useful and useful $\chi_0^2=2.975^{NS}$		Very useful, useful and relatively useful $\chi_0^2=0.576^{NS}$		
CFS · PIPC (A)		1	5	2	5	2		6/15	40.0	8/15	53.3
CFS · CTM (B)			5	5	11	1		5/22	22.7	10/22	45.5
CFS · CMX (C)		6	3	1	4	5		9/19	47.4	10/19	52.6
CFS · GM (D)		3	2	2	5			5/12	41.7	7/12	58.3

Statistical test :  $H=1.649^{NS}$ 

Table 15 Overall effectiveness(Judged by score assessment)

Drug	Effectiveness	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Effectiveness rate $\chi_0^2=2.064^{NS}$		
							CFS · PIPC (A)		1
CFS · CTM (B)			7	4	9	2		7/22	31.8
CFS · CMX (C)		6	3	1	7	2		9/19	47.4
CFS · GM (D)		3	2	2	5			5/12	41.7

Statistical test :  $H=1.859^{NS}$ 

Table 16 Correlation between overall effectiveness judged by physicians in charge and score assessment

		Clinical effectiveness judged by physicians in charge			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Overall effectiveness judged by score assessment	Excellent	3	7		
	Good	1	15	2	
	Fair	1	5	3	
	Poor		3	8	15
	Aggravation			2	3

Rank correlation :  $r_s=0.77768$

未然に防ぐことによって、この感染症自体を傾挫せしめ、望めるならその感染症を終息に持ち込むのがよい。

その組み合わせべき薬剤としては、それ自体にも強い抗緑膿菌作用をもつものがよく、従来は多くは抗緑膿菌性のアミノ配糖体薬が多く用いられ、PIPC の出現によって本剤も加えられた<sup>6)</sup>。cefoperazone (CPZ) をはじめとするセフェム系抗緑膿菌剤には現今多くのものが知られているが、大越らはこれら薬剤間には抗菌力において差が認められ、CFS を除けば、実用的に価値あるものは、CPZ, cefpiramide, ceftazidime などであったと述べている<sup>7)</sup>。

すでに尿路系における CFS との併用効果については pivmecillinam (PMPC)<sup>8)</sup> や CMX<sup>9)</sup> について行なわれている。PMPC については、単独感染で有効率は 65% と CFS 単独投与より高かった。これは投与後出現菌をおさえたことによる。また、CMX についての臨床効果は 70% の有効率で、複数菌感染にも良好な成績が得られ、またその細菌学的効果も 80% で、緑膿菌の消失率は 83% と優れたものであった。なおこの際の緑膿菌に対する CFS の MIC との関連では、単独時に 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の peak であったのに対し、併用時のそれは 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったとして、CFS 単独投与に CMX を加えることによって、概念的には CFS の抗菌力が増強した形となって現われ、それが菌の消失率に反映されたものであろうとしている。

今回の治療においては、CFS 単独の治療を行なっておらず、また各種抗生剤の組合せによる治療群の例数も少なかったことから、これらの成績を一概に評価することはできなかったが、新薬シンポジウムにおける慢性気道感染症での有効率 (40.0%) や菌消失率 (46.2%) に比べると<sup>2)</sup>、いずれの併用においても、主治医判定の場合、やや優る成績が得られた。

私達が設定した点数化評価基準による総合効果と主治医判定による臨床効果の相関をみた結果、比較的高い相関関係 ( $r=0.77768$ ) が認められた。このことから私達

の設定した慢性気道感染症に対する自覚的所見および臨床検査成績の点数化による評価基準もある程度評価できるものと考えられ、今後の慢性気道感染症に対する評価の一つの基準として応用してみる価値があると思われた。

副作用ならびに検査値の異常を加えた発現率は 10~20% の範囲でみられ、これらは CFS 単独投与の出現率に比べて<sup>2)</sup>やや高かった。しかしながらいずれも軽度であり、投与終了によりすみやかに改善または消失した。

以上の結果から、併用療法は緑膿菌性慢性気道感染症に対して、臨床的にも細菌学的にも有用なものと考えられた。

## 文 献

- 1) 原 耕平, 鈴山洋司: 抗生物質使用法の変遷。日本医事新報, 3147 号, 3~7, 1984
- 2) 原 耕平: 第 26 回日本化学療法学会新薬シンポジウム。Cefsulodin—内科系領域—, 東京, 1978
- 3) 原 耕平, 斎藤 厚: 慢性気道感染症における抗生剤薬効評価のための試案。Chemotherapy 投稿予定。
- 4) 原 耕平: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準—慢性気管支炎・気管支拡張症—。Chemotherapy 28: 1420~1423, 1980
- 5) BODEY, C. G.: Clinical evaluation of antibiotic combinations: Combination antibiotic therapy in the compromised host. ed. by KLASTERSKY, J. and STAQUET, M. J. Raven Press, New York, 1982, pp. 147~165
- 6) 斎藤 厚: 抗生物質併用療法—呼吸器感染症。臨床医 10: 399~403, 1984
- 7) 大越正秋: 新セフェム系抗生物質の緑膿菌作用。泌尿紀要 30: 437~448, 1984
- 8) 清水保夫, 他 (17 施設): 緑膿菌性尿路感染症に対する併用療法。第一報, cefsulodin と pivmecillinam。西日本泌尿器科投稿中。
- 9) 土井達朗, 他 (17 施設): 緑膿菌性慢性複雑性尿路感染症に対する cefmenoxime と cefsulodin の併用療法。西日本泌尿器科投稿中。

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF CEFSULODIN  
AND OTHER ANTIMICROBIAL AGENT AGAINST  
CHRONIC RESPIRATORY TRACT  
INFECTIONS CAUSED BY  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, KEIZO YAMAGUCHI, YOJI SUZUYAMA,  
YOSHITERU SHIGENO, SACHIE MIYAZAKI, HIRONOBU KOGA,  
KOICHI WATANABE, AKIRA IKEBE, NAOMI ITO, KENJI MORI,  
TOSHIRO ODA, KAZUHIRO OKUNO, MASAO NAGASAWA,  
SHIGERU KOHNO, TSUNETOSHI KOTEDA  
and TOSHIAKI HAYASHI

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA and AKIRA UJIE

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

KAZUO TAKEBE, KEN OSONOI, KATSUMI ENDO, MUNEO MATSUNAGA,  
HISASHI NAKAHATA, KIYOHITO TAKAHASHI, TOMOKO YAMANAKA,  
SHUICHIRO YOSHIDA, MITSUO NAKAMURA, MASASHI YONEDA,  
SEIICHI MURAKAMI, MITSUO MASUDA, TADATAKE OHMI  
and YOSHIHIRO KUMASAKA

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

HIROYUKI KOBAYASHI, SHIN KAWAI and HIROAKI TAKEDA

Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, AKIO TACHIBANA,  
NAOHIKO CHONABAYASHI, KUNIHICO YOSHIMURA  
and KANZO SUZUKI

Chest Clinic, Toranomon Hospital

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, HIROKI HARA

JIRO HINO and KAZUFUMI KOZUKA

Department of Respiratory Disease of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO, AKIRA HIRABAYASHI,  
TAKASHI WATANABE, KEIKO IWAMOTO  
and MASAO KUWABARA

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE  
and TOMOYUKI HARADA

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

A total of 68 patients with pseudomonal chronic respiratory tract infections, consisting mainly of chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis, were treated with cefsulodin (CFS) in combination with other antimicrobial agents; CFS was combined with piperacillin (PIPC) in 15 patients, with cefotiam (CTM) in 22, with cefmenoxime (CMX) in 19 and with gentamicin (GM) in 12.

The efficacy of the combined therapy in the treatment of these patients was evaluated and the following results were obtained.

1) Clinical efficacy: In the assessment by the physicians in charge, the overall clinical efficacy rate was 46.7% in the CFS·PIPC group, 40.9% in the CFS·CTM group, 63.2% in the CFS·CMX group and 58.3% in the CFS·GM group, with no statistically significant difference among the four groups. In our score assessment by the criteria for clinical evaluation, there was also no significant difference among them.

2) Bacteriological efficacy: The eradication rate against *Pseudomonas aeruginosa* was 60.0% in the CFS·PIPC group, 50.0% in the CFS·CTM group, 68.4% in the CFS·CMX group and 50.0% in the CFS·GM group in the assessment by the physicians in charge, with no significant difference among the four groups. In our score assessment by the criteria for bacteriological evaluation, almost same result was also obtained. Imcomplete relationship was gained between the bacteriological and clinical efficacies.

3) It seems plausible that the incidence of side effects is higher in a combination therapy than in a single therapy. In this trial, however, the incidences of side effects and abnormal laboratory findings in the treatment with the combined regimens remained within ten to twenty per cent.

From the above results, the combination therapy of cefsulodin with other antimicrobial agent such as PIPC, CTM, CMX or GM was considered to be effective clinically and bacteriologically in the treatment of pseudomonal chronic respiratory tract infections, but the number of the cases in each group was not enough to demonstrate the significant difference in efficacy among them.