

## 持続する緑膿菌感染のびまん性汎細気管支炎に対する latamoxef と tobramycin の併用療法の検討

岡野 昌彦・佐藤 篤彦・本田 和徳

浜松医科大学第二内科

(昭和 62 年 10 月 20 日受付)

11 例の持続緑膿菌感染を有するびまん性汎細気管支炎に対し、latamoxef (LMOX) と tobramycin (TOB) の併用治療を施行し、症例ごとに併用効果を *in vivo* と *in vitro* で検討した。

1. 臨床効果は、喀痰量の減少が 7 例、 $\text{PaO}_2$  の改善が 6 例、白血球数と血沈の改善が 9 例、胸部 X-P の改善が 4 例、細菌学的効果を 3 例に認めた。総合的臨床効果は、著効 3 例、有効 4 例で、有効率は 63.6% であった。

2. 各症例の FIC 係数からみた併用効果は、相乗効果が 12/19 (63%) に、相加効果が 7/19 (37%) に認められ、拮抗を呈した検体は認められなかった。

3. 生菌数変化では、コントロール群で  $2 \times 10^7/\text{ml}$  へ、1/2 MIC 併用添加群で  $1.2 \times 10^6/\text{ml}$  に減少し、1/4 MIC 併用添加群で  $8 \times 10^2/\text{ml}$  と明らかな減少を認めた。臨床効果の認められなかった症例の検体では、LMOX と TOB の単独添加群では減少の度合いが低かったが、併用群では、有効例と同程度の減少が認められ、sub-MIC での殺菌曲線の検討は、抗生物質の移行の悪いと予想される症例においては、有用な検査であることが示唆された。

4. 併用治療後の緑膿菌に対する LMOX と TOB の感受性は低下したが、FIC 係数と生菌数変化からみた併用効果の低下を認めなかった。

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) は、難治性の慢性呼吸器感染症であり、その治療に臨床医は難渋し、予後不良な疾患である。特に緑膿菌感染の持続と回復は、DPB の難治化要因の一つとされている<sup>1,2)</sup>。緑膿菌感染に対しての抗生物質治療は、現在単剤投与にて十分な臨床効果が得られない場合が多く<sup>3)</sup>、繰り返す急性増悪を来すような症例には、作用機序の異なる抗生物質や抗菌剤の併用療法がしばしば施行されている。

呼吸器感染症に対する抗生物質の併用療法については、これまで多くの報告があるが<sup>4-7)</sup>、その併用効果の意義について症例ごとに *in vivo* と *in vitro* で検討した報告は少ない<sup>8)</sup>。著者らは、既に多種の抗生物質に耐性を有する緑膿菌を起炎菌とする DPB の症例において、急性増悪期には、緑膿菌以外のグラム陰性桿菌による複数菌感染がみられることから、latamoxef (LMOX) と tobramycin (TOB) の併用療法を施行した。さらにその効果を *in vivo* での臨床効果とともに、各症例の臨床分離緑膿菌について *in vitro* における checkerboard 法による fractional inhibitory concentration index (FIC 係数) と殺菌曲線の経時的変化から、併用効果の

判定を試み、その臨床的意義について検討したので報告する。

### I. 方 法

#### 1) 対象患者

対象例は、DPB としての臨床診断基準を満足し、TBLB あるいは開胸肺生検によって組織学的にも確認された 11 例であり、既に種々の抗生物質の治療を施行されていた。今回の検討時には、いずれも緑膿菌による持続感染例であった。年齢および体重はそれぞれ平均 45.7 歳と平均 37.3 kg であった。

#### 2) 抗生物質投与方法

LMOX 2g と TOB 40~60 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し、1日2回、60分間で点滴静注した。投与期間は平均 12 日間 (7~14 日間) であった。

#### 3) 検討項目

i) 臨床効果判定の指標として、喀痰量の変化、 $\text{PaO}_2$  の改善、白血球数および血沈の改善、胸部 X 線上の粒状影もしくは tram-line の減少と細菌学的効果の 5 項目について検討を加えた。効果判定は、上記 5 項目のうち改善した項目の頻度により区別し、4 項目以上を著効、3 項目を有効、2 項目をやや有効、1 項目以下を無

効とした。

ii) *in vitro* 併用効果判定：喀痰もしくは気管支鏡下採痰により分離した緑膿菌について、化学療法学会標準

法に基づいて MIC の測定をした。この臨床分離緑膿菌を用いることによって LMOX と TOB の checker-board 法による FIC 係数の測定と MIC 以下の低濃度

Table 1. Clinical efficacy and *in vitro* antibacterial activity of LMOX and TOB on *Pseudomonas* infections of diffuse panbronchiolitis

Case no.	Age	Weight (kg)	Amount of sputum	PaO <sub>2</sub>	WBC, ESR	Chest X-P	Bacteriological response	Number of effects	Clinical efficacy	FIC index	Viable cells*	
1	44	37	↓	↑	↓	tram line ↓	↓	5	Excellent	0.563	0×10 <sup>6</sup>	
2	73	49	↓	↑	↓	nodular shadow ↓	eradicated	5		0.5	0×10 <sup>6</sup>	
3	67	33	↓	→	↓	nodular shadow ↓	eradicated	4		0.5	1×10 <sup>6</sup>	
4	63	30	↓	↑	↓	→	→	3	Good	0.5	0.5×10 <sup>6</sup>	
5	30	44	↓	↑	↓	→	→	3		0.5	1.5×10 <sup>1</sup>	
6	27	39	↓	↑	↓	→	→	3		0.375	3.5×10 <sup>6</sup>	
7	50	37	↓	→	↓	nodular shadow ↓	→	3		0.5	4.5×10 <sup>6</sup>	
8	40	40	→	↑	↑	→	→	2	Fair 1/11	0.625	1×10 <sup>6</sup>	
9	50	41	→	→	↓	→	→	1	Poor	0.375	0×10 <sup>6</sup>	
10	55	40	↑	→	↓	→	→	1		3/11	0.5	7.1×10 <sup>1</sup>
11	49	27	↑	→	→	→	→	0		0.625	8×10 <sup>6</sup>	

\* Viable cells: *in vitro* bactericidal effect of the combination LMOX and TOB against *P. aeruginosa*. The concentration of antibiotics was 1/2 MIC and the incubation time was six hours.

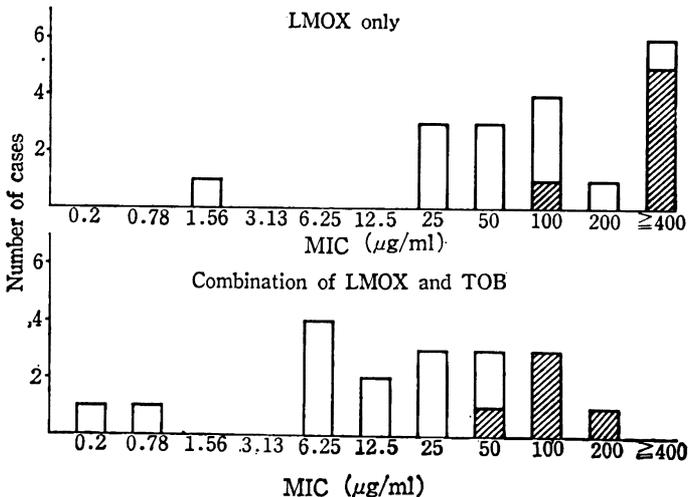


Fig. 1. MICs of LMOX against 18 strains of *P. aeruginosa*. □: strains in cases with clinical efficacy. ■: strains in cases without clinical efficacy

域での殺菌曲線を検討した。FIC 係数については、 $\leq 0.5$  を相乗作用、 $0.5 < \text{FIC 係数} \leq 1$  を相加作用、 $1 < \text{FIC 係数}$  を無関係、 $2 < \text{FIC 係数}$  を拮抗作用と判定した。殺菌曲線は臨床分離緑膿菌を Mueller-Hinton broth (Difco) に植菌し、 $37^\circ\text{C}$  で培養し、 $\log \text{ phase } 10^5 \text{ CFU/ml}$  の時点で LMOX と TOB をそれぞれの  $1/2 \text{ MIC}$  と  $1/4 \text{ MIC}$  の量を単独と併用に分けて添加し、6 時間後の生菌数を測定した。

II. 結 果

1) 臨床効果の判定

各症例の治療前後における各種パラメーターの変動ならびに臨床効果を Table 1 に示した。喀痰量の減少 (50% 以上) は 7 例 (約 63%)、 $\text{PaO}_2$  の改善 (5 Torr 以上の増加) は 6 例 (約 56%)、白血球数ならびに血沈の改善は 4 例 (約 36%) に認められた。起炎菌は、全例緑膿菌が  $10^6$  以上認められた。症例 3 で *E. coli* が、症例 8 では *Serratia* が同時に検出された。細菌学的効果は、消失が 2 例 (約 18%)、減少が 1 例 (約 9%) であった。症例 8 の *Serratia* は消失したが、緑膿菌は不変であった。総合的臨床効果は著効 3 例 (27.3%)、有効 4 例 (36.4%)、やや有効 1 例 (9.1%)、残る 3 例は無効で、有効率は、63.7% であり、全例に副作用を認めてい

ない。

2) 緑膿菌に対する LMOX と TOB の MIC 分布  
臨床分離緑膿菌 18 株 (治療前 11 株、治療後 7 株) に対する LMOX の MIC を Fig.1 に、TOB の MIC を Fig.2 に示した。斜線で示した検体は臨床効果無効例の 5 検体を示し、上段に LMOX もしくは TOB の単独での MIC を、下段に LMOX と TOB 併用時の

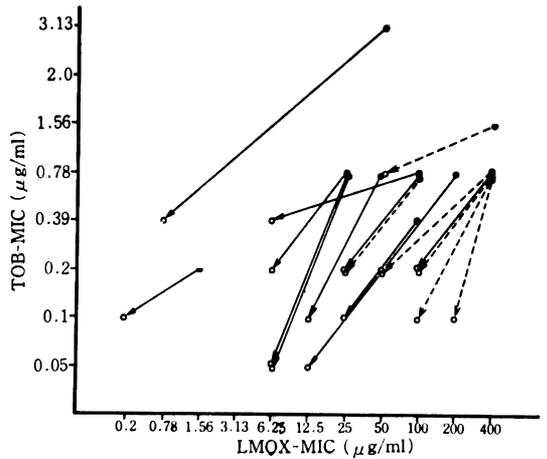


Fig. 3. Change in MICs of LMOX and TOB against *P. aeruginosa*. ● : MIC of a single drug. ○ : MIC of the combined drugs. ← : cases with clinical efficacy. ←- : cases without clinical efficacy

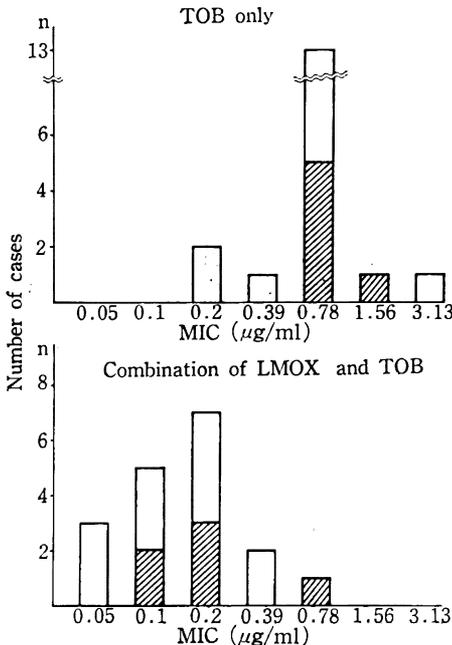


Fig. 2. MICs of TOB against 18 strains of *P. aeruginosa*. □ : strains in cases with clinical efficacy. ■ : strains in cases without clinical efficacy

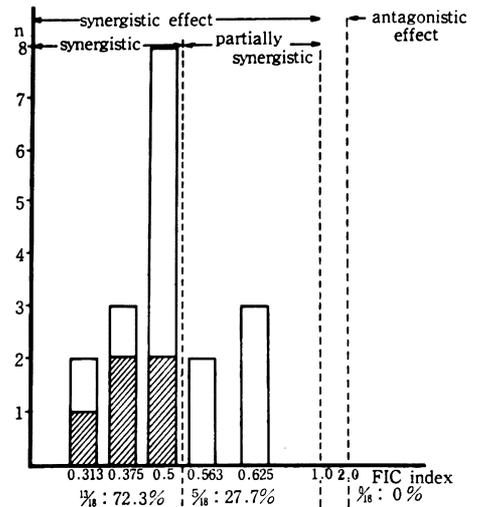


Fig. 4. *In vitro* combination effect of LMOX and TOB by FIC index. FIC index : fractional inhibitory concentration index, checkerboard method

MIC を示した。LMOX 単独での MIC<sub>90</sub> は 400 μg/ml であり、臨床効果有効例だけの MIC<sub>90</sub> も 100 μg/ml と高い値を示した (Fig.1 上段)。しかし TOB との併用では MIC<sub>90</sub> が 100 μg/ml と低下し、臨床効果有効例では 25 μg/ml に低下した (Fig.1 下段)。

一方、TOB の MIC<sub>90</sub> は単独では 0.78 μg/ml で (Fig.2 上段)、LMOX との併用で 0.28 μg/ml に低下し (Fig.2 下段)、有効例と無効例の間で明らかな差はなかった。

3) LMOX と TOB 併用による MIC の変動 (checker-board 法による MIC の変化からみた併用効果)

検体ごとに LMOX と TOB の MIC を単独と併用時において得られた値をプロットして、Fig.3 に示した。有効例は実線で、無効例は点線で MIC の変化を結んだ。有効例と無効例でともに、LMOX と TOB の併用

で MIC は 2 段階以上の低下を示した。しかし、併用後の LMOX の MIC が 50 μg/ml 以上の検体は、有効例では 2/12 検体で、無効例では 5/8 検体と、多くが LMOX 耐性と考えられた。FIC 係数からみた併用効果は、相乗効果が 13/18 検体 (72.3%) で認められ、残る 5 検体 (27.7%) も相加効果に含まれ (Fig.4)、臨床効果が無効であった 5 検体もすべて相乗効果を示した。

4) 殺菌曲線の変化からみた併用効果

コントロール群 (薬剤無添加) では、菌量が 1×10<sup>8</sup> CFU/ml より約 2.0×10<sup>7</sup> CFU/ml (6 時間後) に増加したが、LMOX 1/2 MIC 添加群では平均 1.5×10<sup>6</sup> CFU/ml へ、LMOX 1/4 MIC 添加群では、平均 5.4×10<sup>4</sup> CFU/ml と軽度の減少を示した (Fig.5 a, b)。同様に TOB 単独では、1/2 MIC 添加群で平均 1.4×10<sup>5</sup> CFU/ml へ、1/4 MIC 添加群で平均 3.5×10<sup>4</sup> CFU/ml であり (Fig.5 c, d)、単独群で明らかな生菌数の減少を呈したのは TOB 1/2 MIC 添加群のみであった。

一方、LMOX と TOB の併用では、1/2 MIC 添加群では平均 1.2×10<sup>1</sup> CFU/ml に減少し、1/4 MIC 添加群でも平均 8×10<sup>2</sup> CFU/ml と明らかに生菌数の低下を示し (Fig.5 e, f)、LMOX と TOB の併用は有用であった。また、臨床効果無効例における検体も、有効例と同様な殺菌曲線が得られた。

5) 治療前後における緑膿菌の MIC と殺菌曲線の変化

LMOX と TOB の併用治療後も緑膿菌が、持続排菌していた 5 例の治療前後の MIC を比較すると、臨床効果が有効であった 3 例における LMOX の MIC は治療後に 2~16 倍増加し、TOB の MIC も 2~3 倍の増加が認められ、併用群でも MIC の増加を示した。無効の 2

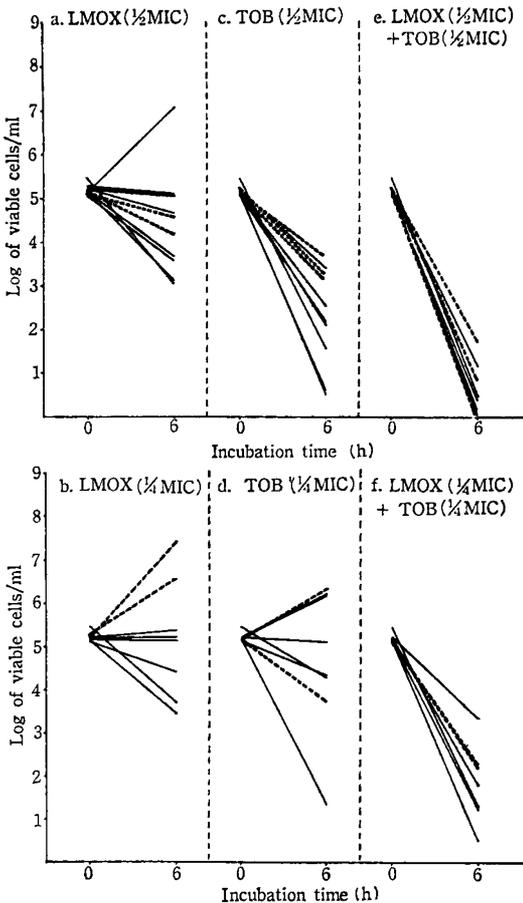


Fig. 5. Effect of LMOX and TOB combination on viable cell count. — : strains with clinical efficacy. ····· : strains without clinical efficacy

Table 2. Changes in MICs of LMOX and TOB against *P. aeruginosa* after treatment

Case no.		MIC (μg/ml)			
		Single		Combination	
		before	after	before	after
1	LMOX	100	200	25	50
	TOB	0.39	0.78	0.1	0.2
2	LMOX	50	≥400	12.5	100
	TOB	0.78	0.78	0.1	0.2
3	LMOX	1.56	25	0.2	6.25
	TOB	0.2	0.78	0.1	0.05
4	LMOX	≥400	≥400	100	100
	TOB	0.78	0.78	0.2	0.1
5	LMOX	≥400	≥400	200	50
	TOB	0.78	1.56	0.1	0.78

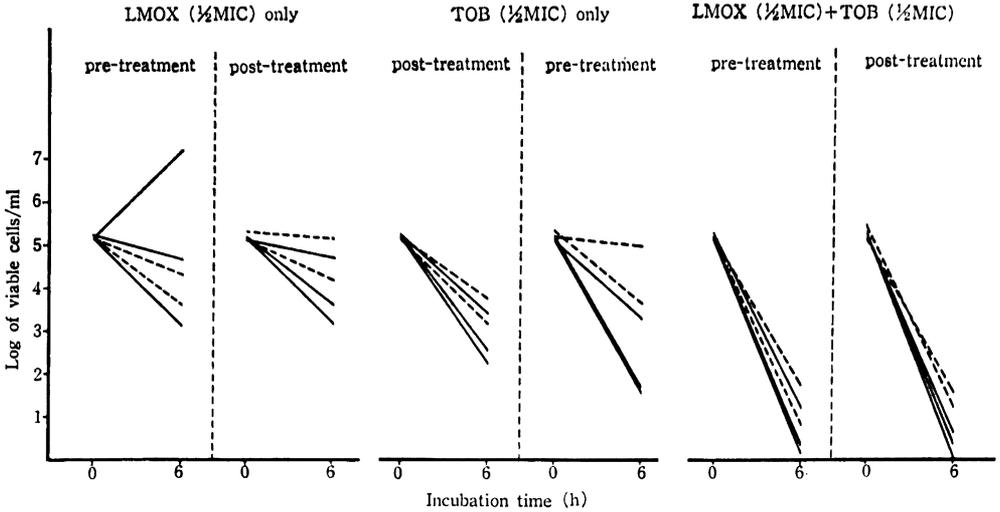


Fig. 6. Changes in viable cell count after treatment with LMOX-TOB combination. — : strains of cases with clinical efficacy. - - : strains of cases without clinical efficacy

例は、治療前から LMOX の MIC が  $400 \leq$  であり、治療による変化はなかった (Table 2)。治療前後の殺菌曲線の変化としては、単独群において治療後の生菌数減少の程度が弱く、薬剤耐生の増強が示唆されたが、併用群においては、そのような傾向は認めなかった (Fig. 6)。

III. 考 案

呼吸器領域における緑膿菌感染症の多くは、基礎疾患に二次的な菌交代として発症することから、種々の抗生物質が開発された現在でも治療に苦慮することが多い。特に DPB は呼吸細気管支を病変の主座とし、気管支随伴リンパ組織 (BALT) の過形成によって細気管支あるいは小気管支が狭窄されている<sup>9)</sup> 難治性気道感染症である。また慢性副鼻腔炎を合併するために粘液線毛輸送系のクリアランスに障害がみられ<sup>10)</sup>、高率に緑膿菌への菌交代症が生じる。緑膿菌感染が成立すると、その予後は著しく悪化することが知られている<sup>1,2)</sup>。そのため、DPB の緑膿菌感染に対する治療は予後の面からも重要な課題であり、抗生物質はもとよりステロイド<sup>9)</sup> や免疫グロブリン療法<sup>11)</sup> やワクチン療法<sup>12)</sup> など多くの研究が報告されている。今回我々は、DPB の急性増悪をいかにして回避しうるかを目的とすることから、既に他疾患において併用効果の認められている LMOX と TOB の併用治療<sup>13,14)</sup> を DPB に対して施行し、その臨床的效果はもとより、抗生物質の併用による効果判定を *in vitro* 実験による効果と対比検討した。

対象の 11 例は、既往に種々の抗生物質が投与されており、全例緑膿菌持続排出例であることから、急性増悪時に LMOX と TOB の併用治療が施行された。臨床効

果は、7 例に有効以上の効果を認め、有効率が 63% であった。中森ら<sup>9)</sup> は、DPB に対し抗緑膿菌ペニシリン製剤とアミノ配糖体の併用治療ならびにそれぞれの単剤治療を施行し、初回治療で 59.4%、既治療群で 49.2% の有効率を報告している。今回の症例は全例既往の治療歴があることを考慮に入れると、LMOX と TOB の併用治療は満足すべき臨床効果が得られたものと思われる。

緑膿菌に対する LMOX の MIC<sub>80</sub> は  $400 \mu\text{g/ml} \leq$  であり、通常の LMOX の MIC<sub>80</sub> 値  $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に比べ<sup>15)</sup>、感受性の低下が認められ、その原因としては、既往の治療において PIPC や CPZ の第 3 世代 CEPs 系が使用されていたため、交差耐性を有していたと考えられる。この MIC 値から推察すると、LMOX 単剤で有効と考えられる症例は 1 例のみで、他の 10 例の臨床効果は期待し難いものと推定されたが、7 例が臨床効果を有し、6 例は併用の TOB が有用に働いたと考えられる。

抗生物質の併用効果の有用性を判定する方法は、*in vivo* における実験的に動物に感染症を作製して治療効果を比較する方法<sup>16)</sup> と、*in vitro* において、checkerboard 法<sup>9,14)</sup> を用いるか、殺菌曲線に基づく判定方法<sup>8)</sup> が報告されている。しかし、症例ごとの新鮮分離株を用いて、1 例ごとの臨床効果と *in vitro* 併用効果を検討した報告は少ない<sup>9)</sup>。今回、*in vitro* での併用効果が臨床効果にどれだけ反映されるかは明確にできなかった。

検討を加えた 18 検体の FIC 係数を検討すると、13 株が相乗効果に属し、5 株が相加効果を示した。臨床効果が有効であった 7 例と無効であった 5 例の FIC 係数

には、有意な差は認められず、FIC 係数のみで臨床効果を期待することは困難と考えられた。このように臨床効果と FIC 係数の結果に差が認められた理由は、*in vitro* で施行した併用の条件が生体内では整わなかったことが推察される。併用効果が発現される条件として、実験的緑膿菌感染による研究からは、併用比の問題や投与方法の影響<sup>17)</sup>が指摘されており、LMOX と TOB の併用については、広い配合比で併用効果を認め、投与時期には影響されないことが報告されている<sup>18)</sup>。力富らは<sup>19)</sup>病巣域での抗菌剤濃度のピーク値が起炎菌の MIC 値に達することが治療成績を左右する重要な因子であることを報告している。一般に LMOX の肺内移行は正常な肺組織で血清ピーク値の 1/2、肺炎病巣で 2/5 と報告されている<sup>19)</sup>。β-lactam 剤には、blood bronchus-barrier による肺内移行の障害が存在し<sup>20)</sup>、DPB では病巣領域の血流障害<sup>21)</sup>や気管支壁の線維化肥厚<sup>22)</sup>などが抗生物質の病巣移行をさらに妨げていると推測される。今回の緑膿菌に対する LMOX の MIC<sub>80</sub> は TOB との併用にも 100 μg/ml であり、病巣域での LMOX の濃度が MIC 値に達していたとは考えられなかった。

一方、同時に施行した殺菌曲線の結果では、LMOX と TOB の併用群では、1/4 MIC 添加でも十分な殺菌効果が認められた。この事実から、病巣域での薬剤濃度が sub-MIC の濃度でも LMOX と TOB の併用効果が認められることを推察させる。実際、MIC 値からは臨床効果が期待し難い 6 例が有効であったのは、このような機序が働いたと思われる。sub-MIC の殺菌曲線の検討は、病巣への移行が悪い状態での併用効果を *in vivo* に近い状況で再現できる良い検査方法と考えられた。

臨床効果が無効であった 4 例については、殺菌曲線の結果は良好であったことより、1/4 MIC 値である LMOX が 25 μg/ml、TOB が 0.2 μg/ml の薬剤濃度にさえ病巣での濃度が達しなかったことが考えられ、臨床効果をあげるためには病巣領域への薬剤濃度をあげるべき種々の工夫<sup>23)</sup>が必要であると思われた。

CEPs 系薬剤と AGs の併用が施行される理由には、殺菌効果の増強の他に、耐性菌出現の防止<sup>24)</sup>が挙げられている。今回の検討では、少数ではあったが、LMOX と TOB とともに治療後の緑膿菌に対する感受性の低下が認められた。FIC 係数と殺菌曲線からみた併用効果は治療前後で明らかな差はなかったが、感受性の低下を示したことより、併用療法であっても長期にわたる使用は注意すべき点である。

以上、難治呼吸器感染症である DPB の緑膿菌感染に対し、LMOX と TOB の併用療法を施行し、その有用性を認めるとともに、*in vitro* で FIC 係数と殺菌曲線

を検討し、併用効果の判定に有用な方法であることを確認した。

本論文の要旨は第 35 回日本化学療法学会（昭和 62 年 5 月 21 日、盛岡）において発表した。

## 文 献

- 1) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎。日内会誌 75: 1347~1364, 1986
- 2) 稲富恵子：全国意識調査成績、予後。厚生省特定疾患調査研究班、昭和 57 年度報告、38, 1983
- 3) 中森祥隆、中谷龍王、鎌名林直彦、立花昭生、中田敏一郎、岡野 弘、谷本普一：びまん性汎細気管支炎気道・中間領域感染症における抗生物質療法法の検討。日胸疾会誌 2121: 693~698, 1983
- 4) 青沼清一、大沼菊夫、渡辺 彰、佐々木昌子、大泉耕太郎、今野 淳：抗生物質の併用に関する研究 [I]、臨床分離緑膿菌に対する Piperacillin、Ticarcillin と Dibekacin との *in vitro* 併用効果に関する実験的考察。Chemotherapy 30: 149~153, 1982
- 5) 青沼清一、大沼菊夫、渡辺 彰、佐々木昌子、大泉耕太郎、今野 淳：抗生物質の併用に関する研究 [II]、緑膿菌に対する Cefsulodin と Aminoglycoside の併用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30: 770~775, 1982
- 6) 原 耕平、他 9 施設：緑膿菌慢性気道感染症に対する Cefsulodin と他剤との併用療法。Chemotherapy 33: 636~652, 1985
- 7) 齊藤 厚、他 9 施設：呼吸器感染症における Aztreonam と Clindamycin の併用療法に関する研究。Chemotherapy 33: 882~903, 1985
- 8) 陳 瑞明、菊地典雄、村木憲子、長尾啓一、栗山喬之、渡辺昌平、高橋公毅、菅野治重：緑膿菌呼吸器感染症に対する Tobramycin、Cefsulodin、Fosfomycin 3 剤の併用療法—FIC index と治療効果について—。Chemotherapy 34: 688~704, 1986
- 9) SATO, A., HAYAKAWA, H., OKANO, A., HONDA, K. and YOSHIMI, T.: Pathology and treatment of diffuse panbronchiolitis (DPB) accompanied by hyperplasia in bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Jap. J. Med. 25: 391, 1986
- 10) 岩田政敏、源馬 均、岡野昌彦、秋山仁一郎、谷口正実、早川啓史、本田和徳、佐藤篤彦：副鼻腔気管支症候群における腺毛の機能と形態学的研究。気管支学 9 (増刊号): 80, 1987
- 11) 重野秀明、道津安正、渋谷直道、他 9 名：ガンマグロブリン製剤の間歇的長期投与が奏効したびまん性汎細気管支炎の 1 例。日胸 45: 900~905, 1986
- 12) 谷本普一、立花昭生：難治性気道、中間領域感染症における緑膿菌ワクチン療法の検討。日内会誌 71: 1384~1388, 1982
- 13) 篠原慶希、金丸昭久、永井清保、他 12 名：血液

- 疾患併重症感染症に対する Latamoxef(LMOX) と Tobramycin (TOB) 併用療法について。最新医学 40: 821, 1985
- 14) 小田切繁樹, 伊藤 章, 中神和清, 他 31 名: 呼吸器感染症に対する Latamoxef (LMOX) と Tobramycin (TOB) 併用療法の治療効果。最新医学 41: 838~857, 1986
- 15) Chemotherapy 28 (S-7): 1980, 6059-S 特集号と Jap. J. Antibiot. 34(4)~(5): 1981 をともに集計
- 16) 嶋田甚五郎, 斉藤 篤, 柴 孝也, 他 9 名: 実験的緑膿菌感染に対する Latamoxef と Tobramycin の併用効果。Chemotherapy 31: 1102~1107, 1983
- 17) 小川正俊, 宮崎修一, 五島達智子: 抗菌薬併用に関する実験的研究—実験的緑膿菌感染における併用効果と投与方法—。Chemotherapy 34: 232~239, 1986
- 18) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意味— $\beta$ -ラクタム剤について—。Chemotherapy 34: 250~261, 1986
- 19) 妹尾紀真, 松本 伸, 山本治史: 呼吸器外科領域における Latamoxef の肺組織内移行に関する臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 38: 3471~3476, 1985
- 20) MAY, J. R., DELVES, P. M.: Treatment of chronic bronchitis with ampicillin, some pharmacological observations. Lancet, May 1: 929~933, 1965
- 21) 谷本普一: 慢性気道感染症の難治性, a. 発症のメカニズムと難治化。日本臨床 45: 541~547, 1987
- 22) 本田和徳, 岩田政敏, 佐藤篤彦, 他 7 名: びまん性汎細気管支炎剖検例における胸部X線像と病理組織像の対比検討。日胸疾会誌 25 (増刊): 245, 1987
- 23) 佐藤篤彦: 慢性気道感染症における抗生物質と塩化リゾチームの併用効果。診療と新薬 19: 163~169, 1982
- 24) 深谷一太: 化学療法剤・抗生物質間の併用の意義と理論—臨床の立場より—。治療学 8: 157~165, 1982

## COMBINATION THERAPY OF LATAMOXEF AND TOBRAMYCIN FOR *PSEUDOMONAS* INFECTIONS IN PATIENTS WITH DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS

AKIHIKO OKANO, ATSUSHIKO SATO and KAZUNORI HONDA

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University  
School of Medicine, 3600, Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

The clinical efficacy and *in vitro* effect of latamoxef (LMOX) and tobramycin (TOB) were investigated in 11 patients with infectious exacerbation of diffuse panbronchiolitis (DPB) with *Pseudomonas aeruginosa* infection.

The combination therapy was found to be effective as follows: decreased amount of sputum, 7 patients, increased PaO<sub>2</sub> 6, amelioration of white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate 9, improvement in chest roentgenogram 4, and bacteriological efficacy 3. The clinical efficacy rate against DPB with *P. aeruginosa* infection was 63.6%.

Synergistic effects (fractional inhibitory concentration index: FIC index  $\leq 0.5$ ) of LMOX and TOB were observed in 63% of the clinical *P. aeruginosa* strains and additive effects ( $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ ) were observed in 37% of the strains.

In *in vitro* time-kill studies of sub-MICs, the combination of LMOX and TOB showed stronger bactericidal effect against all isolated strains of *P. aeruginosa* than either drug alone. This method is useful for studying combined effects in patients whose transport of antibiotics is poor.

The MICs of LMOX and TOB against *P. aeruginosa* strains after treatment increased, but no changes were seen in the *in vitro* combined effects.

The combined LMOX and TOB therapy was effective clinically and bacteriologically in treating *P. aeruginosa* infection of DPB. In addition, the FIC index and time-kill studies of sub-MICs may be clinically useful for testing the combined effects of antibiotics.