

腫瘍（造血器腫瘍を含む）に合併した感染症に対する
Piperacillin 療法の臨床的研究

島 田 馨

ピペラシリン研究会

東京大学医科学研究所感染免疫内科*

中 澤 修

旭川赤十字病院内科

信 太 治・葛 西 龍 樹

日鋼記念病院内科

畑 田 康 政・坂 田 優・吉 田 豊

弘前大学医学部第一内科

佐 藤 俊 一・藤 巻 英 二

岩手医科大学第一内科

三 浦 亮・高 津 洋

秋田大学医学部第三内科

佐々木 英 夫・五十嵐 美 晴

山形大学医学部第三内科

宇 塚 善 郎・斉 藤 淑 子・高 橋 晴 彦・伊 藤 隆 唯

東北大学医学部第三内科

松 田 信・刈 米 重 夫

福島県立医科大学第一内科

榎 原 英 夫・古 沢 新 平

独協医科大学第三内科

中 沢 堅 次

栃木県済生会宇都宮病院内科

二 宮 治 彦・阿 部 帥

筑波大学臨床医学系内科（血液）

岩 田 展 明

群馬大学医学部第三内科

宮 川 政 昭・杉 本 健 一・大 江 裕 一 郎

東京慈恵会医科大学第二内科

若 林 芳 久・石 山 泰 二 郎

順天堂大学医学部内科（血液）

金 子 晴 生・白 井 達 男

東邦大学医学部第一内科

今 村 幸 雄

国立医療センター血液内科

長 田 薫

武蔵野赤十字病院内科

平 嶋 邦 猛・福 田 正 高

埼玉医科大学第一内科

三 比 和 美

埼玉県立がんセンター血液科

浅井隆善・伊藤国明・王 伯銘・吉田 尚

千葉大学医学部第二内科

平 沢 康

北里大学医学部内科

児玉文雄・丸田孝郎・宮下裕子

神奈川県立がんセンター血液化学療法科

真 田 雅 好

新潟市民病院血液科

斉 藤 博

信州大学医学部第二内科

和 田 研

小千谷総合病院内科

佐々木博・青山圭一・山崎 徹

富山医科薬科大学第三内科

荒 井 志 郎

富山市民病院内科

舟 田 久

金沢大学医学部附属病院高密度無菌治療部・第三内科

滝 口 智 夫

金沢医科大学血液免疫内科

山 縣 香

遠州総合病院内科

堀 田 知 光

名古屋大学医学部第一内科

御供泰治・仁田正和・児玉裕幸

名古屋市立大学医学部第二内科

田中正夫・中出泰充・藤原義久・井上千加子

国立名古屋病院血液センター

竹 山 英 夫

名古屋掖済会病院内科

平 林 憲 之

名古屋第二赤十字病院内科

内 野 治 人・澤 田 博 義

京都大学医学部第一内科

近 藤 元 治・丸 尾 直 幸・小 林 裕

京都府立医科大学第一内科

阿 部 達 生・津 田 昌 一 郎・三 澤 信 一

京都府立医科大学第三内科

細 田 四 郎・藤 山 佳 秀・辻 川 知 之

滋賀医科大学第二内科

中 山 志 郎・永 井 謙 一・吉 田 輝 夫・矢 部 博 樹・石 川 隆 之

神戸市立中央市民病院内科

上 田 恭 典

倉敷中央病院内科

桑 原 正 雄

県立広島病院第三内科

矢 賀 健・加 来 浩 平・兼 子 俊 男

山口大学医学部第三内科

佐々木俊輔・尾上公昭・河野 宏

国立岩国病院内科

中 井 一 仁

鳥取大学医学部第二内科

赤 池 雅 史・千 石 晃・中 尾 克 之・白 神 暲・斎 藤 史 郎

徳島大学医学部第一内科

滝 下 佳 寛

徳島県立中央病院内科

窪 田 良 次

香川医科大学第一内科

西 村 純 二・井 手 口 裕・末 松 栄 一

九州大学医学部第三内科

織 田 進

産業医科大学第一内科

小 鶴 三 男

国立病院九州がんセンター内科（造血器部）

藤 田 一 之

社会保険小倉記念病院血液内科

小 糸 厚・高 月 清

熊本大学医学部第二内科

水谷良子・佐分利能生・那須 勝・小野 敬 司

若山勝弘・藤山寛三・加藤 茂

大分医科大学第二内科

津 田 和 矩

宮崎医科大学第二内科

花 田 修 一・橋 本 修 治

鹿児島大学医学部第二内科

1985年6月に発足したピペラシリン研究会（座長，上田 泰 東京慈恵会医科大学）として、造血器腫瘍や癌に合併した感染症に対する piperacillin (PIPC) 治療の実態調査を兼ね、その有効性・安全性について multicenter study による臨床試験をおこなった。

1) 造血器悪性腫瘍例では PIPC 単独使用例は少なく、大多数の症例で併用が行われ、中でもアミノ配糖体薬との併用が最も多く、二剤，三剤併用を含めると 56.9% (140/246) であった。癌症例では PIPC 単独使用例が 76.0% (24/34) と多かった。

2) 感染症別の有効率は呼吸器感染症 61.0%，敗血症 58.0%，敗血症疑い 50.6%，その他の感染症 44.0% であった。全体として 314 例中 53.8% の有効率であった。

3) 治療前後の顆粒球数の有効率の関係をみると、治療後の顆粒球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ では 39%， $>100 \sim <500/\text{mm}^3$ の例では 57.4%， $\geq 500/\text{mm}^3$ の例では 60.3% の成績を得、治療終了時の顆粒球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ の例で有効率が低かった。

Key words: 造血器腫瘍，癌，感染症，compromised host, Piperacillin

Piperacillin (PIPC) は 1980 年以降、本邦で各種感染症に広く使用されているが、本剤は ureido 型ペニシリンに分類され、グラム陽性球菌や *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* などに幅広い抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。また 1日 8g の大量投与が可能なことから、造血器腫瘍などの悪性腫瘍に合併した感染症や顆粒球減少時の発熱に繁用されている。今回、白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの各種血液疾患や癌に合併した感染症に対する PIPC 治療の実態とその有効性、安全性について multicenter study による検討を行った。

I. 研究方法

昭和 60 年 6 月から昭和 61 年 12 月までの間に、ピペラシリン研究会参加施設に入院した造血器腫瘍及び癌患者で、敗血症、敗血症疑い、呼吸器感染症等を併発した症例を対象とした。性、年齢別の内訳は男 189 例、女 151 例、計 340 名で年齢は 14 歳から 90 歳までに分布し、平均年齢は 49.4 歳であった。

PIPC の投与は 1日 4~16g (小児の場合は 125 mg/kg/日~200 mg/kg/日) を、生理食塩水 100 ml に溶解し、静注又は点滴静注した。

セフェム剤、アミノ配糖体薬及びその他の抗菌薬を併用する場合は原則としてその承認用法、用量の範囲内と

し、併用薬剤の選択は主治医の判断にまかせた。投与期間は主治医の判定できるまでとし、臨床効果は下記の判定基準に従い、主治医が著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5段階に判定を行うことにした。

著 効：最終投与終了後 1~2 日以内に主要臨床症状が消失または著しく改善した場合

有 効：最終投与終了後 3~6 日以内に臨床症状が著明に改善した場合

やや有効：上記有効判定とはしながらいが、臨床症状が改善し、患者の臨床経過に良好な影響を与えたと考えられる場合

無 効：最終投与終了後 7 日まで臨床症状の改善が認められない場合

判定不能：極めて重篤の疾患のため効果判定以前に死亡した場合並びに本剤の適応でない症例

細菌学的効果は消失、減少、不変、菌交代、判定不能の 5段階で判定した。副作用が発現した場合は、その種類、程度、消長、投与薬剤との因果関係を記載した。また総合評価としての有用性は非常にあり、あり、ややあり、なし、判定不能の 5段階で判定した。尚、臨床効果及び細菌学的効果は判定不能 26 例を除外した 314 例で検討した。又、副作用は全例の 340 例で検討し、有用性については判定不能として判定した症例も Table に加

えた。

II. 成績

1. 基礎疾患や感染症の種類による PIPC 治療の実態

基礎疾患を白血病, 悪性リンパ腫, その他の血液疾患, 癌に分けてみると, 癌患者の感染症 34 例中 24 例は PIPC 単独投与が行われていたが, 白血病, 悪性リンパ腫の造血器悪性腫瘍の感染症では PIPC が単独で使用された例は少なく, 白血病の感染症 213 例中 26 例が,

悪性リンパ腫の感染症 33 例では 10 例が PIPC 単独使用例であった。造血器悪性腫瘍例では大多数で併用が行われていたわけであるが, PIPC とアミノ配糖体薬との併用が最も多く, PIPC にセフェム+アミノ配糖体薬の三剤併用までを含めると, 白血病の感染症では約 60% にあたる 124 例に, 悪性リンパ腫の感染症では約半数の 16 例に, その他の血液疾患の感染症 34 例では 15 例にアミノ配糖体薬が併用されていた。一方, 癌の感染症では 10% 強の 4 例にアミノ配糖体薬の併用が行われてい

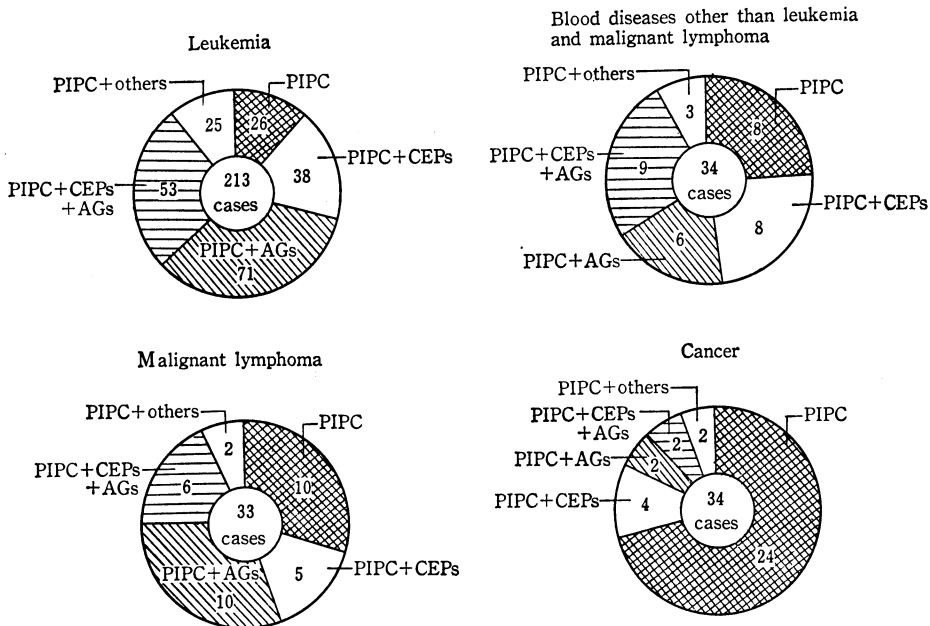


Fig. 1. Antibiotic regimen in each underlying diseases.

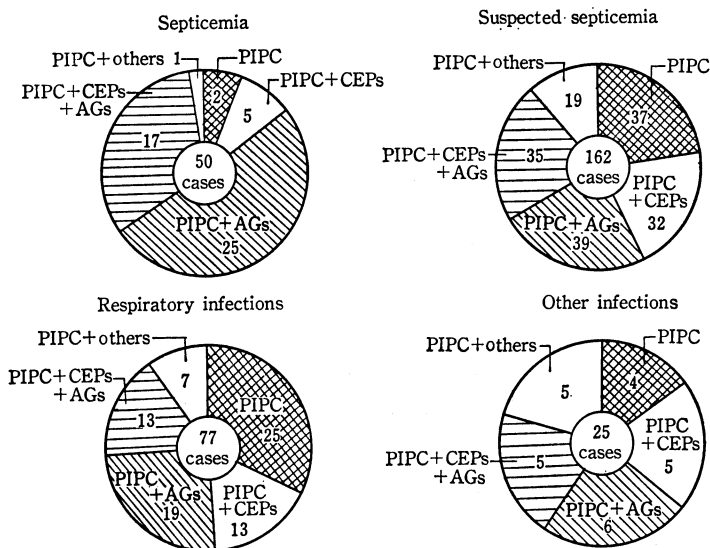


Fig. 2. Antibiotic regimen in each infectious diseases.

たにすぎない (Fig. 1)。

感染症別では敗血症 50 例の半数の 25 例に PIPC とアミノ配糖体薬の併用が, 17 例に PIPC とセフェムとアミノ配糖体薬の併用が行われ, PIPC 単独投与は僅か 2 例にすぎない。敗血症疑い 162 例では PIPC 単独投与, PIPC とアミノ配糖体薬の併用, PIPC とセフェムの併用, PIPC とセフェムおよびアミノ配糖体薬の三剤併用がほぼ同数であった。呼吸器感染症 77 例では PIPC 単独治療が 25 例と最も多く, PIPC とアミノ配糖体薬の併用が 19 例, PIPC とセフェム, PIPC とセフェムとアミノ配糖体薬の併用が各 13 例, その他 7 例であり, 上記以外の感染症に対しては PIPC 単独, アミノ配糖体薬併用, セフェム併用, セフェムとアミノ配糖体薬併用がそれぞれほぼ同数に行われた (Fig. 2)。

PIPC の投与量は単独投与群 68 例およびセフェムとの併用群 55 例では半数以上が 4 g/日以下で, 残りはほとんどが 5~8 g/日であり, 9 g/日以上は各 2 例ずつと少ない。これに対し, アミノ配糖体薬との併用 89 例およびセフェム+アミノ配糖体薬との三剤併用 70 例では 5~8 g/日と 4 g/日以下がほぼ同数で, 9 g/日以上の使用も前者で 16 例, 後者で 17 例と 20% 近い例に行われており, アミノ配糖体薬の併用が行われる例は重症例で PIPC も比較的大量投与されていることが窺われる

(Table 1)。

2. 臨床効果

PIPC 単独投与群と各併用群の有効率は単独投与群 63.2%, セフェムとの併用群 54.5%, アミノ配糖体薬との併用群 57.3%, セフェムとアミノ配糖体薬との併用群 52.9% であった。併用の有無や併用薬の種類によって有効率に有意差はなく, 全体の有効率は 53.8% であった (Fig. 3)。

感染症別の有効率は呼吸器感染症 61.0%, 敗血症 58.0%, 敗血症疑い 50.6%, その他の感染症 44.0% であった。全体として 314 例中著効 63 例, 有効 106 例で両者を合せて 53.8% の有効率であった (Table 2)。

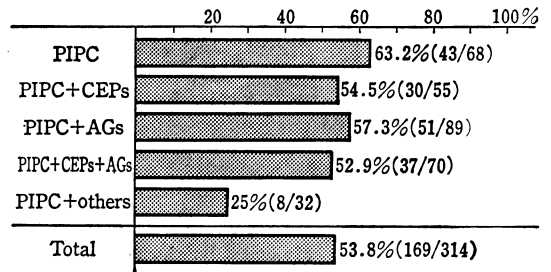


Fig. 3. Clinical efficacy rate in each clinical regimen.

Table 1. Daily dose of piperacillin in each antibiotic regimen

Antibiotic regimen	Piperacillin	Piperacillin+CEPs	Piperacillin+AGs	Piperacillin+CEPs+AGs	Piperacillin+others	Total
No. of cases	68	55	89	70	32	314
Daily dose of piperacillin (g)	~4	42	34	34	26	148
	5~8	24	19	39	27	126
	9~	2	2	16	17	40

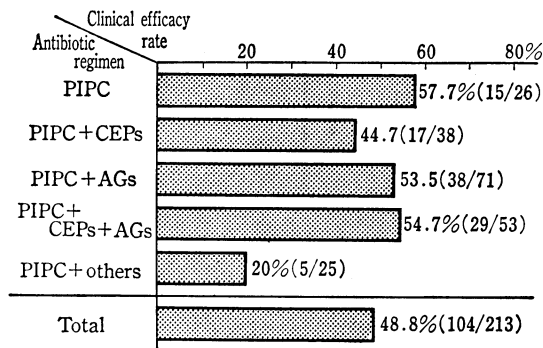
Table 2. Clinical efficacy rate in each infectious disease

Antibiotic regimen	Piperacillin	Piperacillin+CEPs	Piperacillin+AGs	Piperacillin+CEPs+AGs	Piperacillin+others	Total
Infections	septicemia	50 % (1/2)	60 % (3/5)	56 % (14/25)	58.8% (10/17)	100 % (1/1) (29/50)
	suspected septicemia	56.8% (21/37)	53.1% (17/32)	51.3% (20/39)	54.3% (19/35)	26.3% (5/19) (82/162)
	RTI	76 % (19/25)	53.8% (7/13)	68.4% (13/19)	46.1% (6/13)	28.6% (2/7) (47/77)
	other infections	50 % (2/4)	60 % (3/5)	66.7% (4/6)	40 % (2/5)	0 % (0/5) (11/25)
	Total	63.2% (43/68)	54.5% (30/55)	57.3% (51/89)	52.9% (37/70)	25 % (8/32) (169/314)

efficacy rate=excellent+good/No. of cases evaluated

Underlying disease	No. of cases	Clinical efficacy				Clinical efficacy rate(%) excellent+good
		excellent	good	fair	poor	
Leukemia	213	43	61	54	55	48.8
Blood diseases other than leukemia and malignant lymphoma	34	9	14	6	5	67.6
Malignant lymphoma	33	9	11	11	2	60.6
Cancer	34	2	20	6	6	64.7
Total	314	63	106	77	68	53.8

Fig. 4. Clinical efficacy rate in each underlying diseases.



efficacy rate=excellent+good/No. of cases evaluated

Fig. 5. Clinical efficacy rate in leukemia.

基礎疾患別にみた有効率は白血病に伴う感染症の48.8%が最も低く、次いで悪性リンパ腫の感染症60.6%、癌の感染症64.7%、白血病・悪性リンパ腫以外の血液疾患に合併した感染症67.6%で、これにも有意差はみられなかった (Fig. 4)。

白血病に合併した感染症に対して PIPC 単独投与と各併用投与の有効率をみると、単独投与群 57.7%、セフェムとの併用群 44.7%、アミノ配糖体薬との併用群 53.5%、セフェムとアミノ配糖体薬との併用群 54.7%、その他の抗菌薬との併用群 20% であった (Fig. 5)。

治療前後の顆粒球数と有効率の関係をみると、治療前の顆粒球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ の例では有効率 55.4%、

Granulocyte count before treatment ($/\text{mm}^3$)	Granulocyte count after treatment ($/\text{mm}^3$)	≤ 100	$>100 \sim <500$	≥ 500	Total (%)
		%	%	%	
≤ 100		46.2%	52.0%	67.6%	55.4%
$>100 \sim <500$		38.5%	72.7%	65.6%	60.7%
≥ 500		0	55.6%	55.2%	51.8%
Total (%)		39.0%	57.4%	60.3%	

efficacy rate=excellent+good/No. of cases evaluated

Fig. 6. Clinical efficacy rate and granulocyte count.

$>100 \sim <500/\text{mm}^3$ の例では 60.7%、 $\geq 500/\text{mm}^3$ の例では 51.8% と治療前の顆粒球数と有効率の間に関係はみられなかったが、治療後の顆粒球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ の例では 39%、 $>100 \sim <500/\text{mm}^3$ の例では 57.4%、 $\geq 500/\text{mm}^3$ の例では 60.3% と、治療終了時の顆粒球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ の例で有効率が低かった。とくに PIPC 投与前の顆粒球数が $\geq 500/\text{mm}^3$ で、投与中止時に $\leq 100/\text{mm}^3$ に減少した例では有効例は 1 例もみられなかった (Fig. 6)。

3. 細菌学的効果

細菌学的効果を検討し得た症例は 126 例あったが、その内訳はグラム陽性菌の消失率は 69.4% (25/36)、グラム陰性菌の消失率は 70.4% (38/54)、複数菌の消失率は 38.9% (14/36) で、126 例合計の消失率は 61.1% (77/126) であった。

4. 副作用

判定不能例 26 例を含めた 340 例で検討を行ったが、副作用の発現頻度は 4.4% (15/340) であった。副作用の内訳は発疹 8 例、紅斑型薬疹 1 例、発熱 1 例、乏尿 2 例、下痢 1 例、耳鳴 1 例、胸内苦悶 1 例であった。投与方法別に副作用発現頻度をみると PIPC とアミノ配糖体薬併用群 8.1% (8/99)、PIPC とセフェムとアミノ配糖体薬併用群 6.7% (5/75) が高く、PIPC 単独 1.4% (1/72) および PIPC とセフェム併用群 1.7% (1/60) と低かった (Table 3)。一方臨床検査値異常変動は 19 例にみられ、その内訳は GOT 11 件、GPT 12 件、BUN 6 件、AL-P 3 件の上昇が認められたが、基礎疾患、抗腫瘍剤、

Table 3. Side effects

Antibiotic regimen	Piperacillin	Piperacillin+ CEPs	Piperacillin+ AGs	Piperacillin + CEPs+AGs	Piperacillin+ others	Total
Side effects (No. of cases)	1/72 (1.4%)	1/60 (1.7%)	8/99 (8.1%)	5/75 (6.7%)	0/34 (0%)	15/340 (4.4%)
Kind of side effects (No. of episodes)	eruption 1	eruption 1	eruption 2 pyrexia 2 oliguria 2 diarrhea 1 tinnitus 1	eruption 4 erythematous drug eruption 1 pyrexia 1 anxiety of the breast 1		eruption 8 erythematous drug eruption 1 pyrexia 1 oliguria 2 diarrhea 1 tinnitus 1 anxiety of the breast 1

Table 4. Abnormal laboratory findings

Antibiotic regimen	Piperacillin	Piperacillin+ CEPs	Piperacillin+ AGs	Piperacillin+ CEPs+AGs	Piperacillin+ others	Total
Abnormal laboratory findings (No. of cases)	2/72 (2.8%)	3/60 (5.0%)	7/99 (7.1%)	6/75 (8.0%)	1/34 (2.9%)	19/340 (5.6%)
Kind of abnormal laboratory findings (No. of episodes)	GOT ↑ 2 GPT ↑ 1	GOT ↑ 1 GPT ↑ 2 AL-P ↑ 1	GOT ↑ 2 GPT ↑ 4 BUN ↑ 3	GOT ↑ 5 GPT ↑ 5 BUN ↑ 3 AL-P ↑ 2	GOT ↑ 1	GOT ↑ 11 GPT ↑ 12 BUN ↑ 6 AL-P ↑ 3

Table 5. Usefulness rate evaluated by the physicians in charge

Antibiotic regimen	Piperacillin	Piperacillin+ CEPs	Piperacillin+ AGs	Piperacillin+ CEPs+AGs	Piperacillin+ others	Total
Markedly useful	11 (16.7%)	7 (12.7%)	24 (25.8%)	14 (23.0%)	1 (3.7%)	57 (18.9%)
Useful	32 (48.5%)	26 (47.3%)	32 (34.4%)	23 (37.7%)	10 (37.0%)	123 (40.7%)
Slightly useful	16	10	13	15	12	66
Useless	7	12	24	9	4	56
Total	66	55	93	61	27	302
Unevaluable	6	5	6	14	7	38
Usefulness rate	43/66 (65.2%)	33/55 (60.0%)	56/93 (60.2%)	37/61 (60.7%)	11/27 (40.7%)	180/302 (59.6%)

usefulness rate=markedly useful+useful/No. of cases evaluated

大量輸血の影響も否定できず、本剤および他の併用抗菌薬との因果関係は必ずしも明確ではなかった(Table 4)。

5. 有用性

臨床効果、細菌学的効果、副作用の発現を総合的に評価した有用率は 59.6% であった (Table 5)。

II. 考 察

血液疾患や悪性腫瘍患者が発熱した場合は細菌検査の結果を待つことなく、重篤な感染症を想定して直ちに抗生物質療法を開始するが、この際欧米では KCG (Keflin, Carbenicillin, Gentamicin) 療法の名称までであるように併用療法が主体となっている。本邦では最初から併用を行うと、有効な場合でもどの薬剤が効いたのか判らぬなどの理由から、すべて併用という風潮という訳ではないが、顆粒球減少例の発熱では緑膿菌感染の危険が増えるので抗緑膿菌作用をもつ β -ラクタム薬とアミノ配糖体薬の併用が妥当¹⁾ であろう。今回の検討で薬物投与は主治医の判断にまかせたが、白血病の発熱では約 2/3 弱に PIPC とアミノ配糖体薬の併用が行われたのに対し、固形癌の発熱では約 1 割強にしかアミノ配糖体薬の併用がなされたに過ぎず、主治医は対象患者の病態に応じて抗生物質療法の内容を選択していたことが窺える。

この様な使い分けがなされた為か、PIPC 単独、PIPC + アミノ配糖体薬、PIPC + セフェム + アミノ配糖体薬の組み合わせの臨床効果に差はみられなかったが、これ以外の組み合わせ群、例えば PIPC + キノロンカルボン酸、PIPC + minocycline 等では有効率が低かった。この中にはそれぞれの組み合わせの例数の少ない事もあり、有効率の低い理由を見出すことは難しい点も残るが、compromised host の化学療法は緑膿菌までスペクトルをもつ広域かつ殺菌性抗生物質で組み立て、併用の場合も殺菌性のものを選ぶべきで、PIPC を中心とした今回の成績もこの原則を裏付けるものといえる。

かかる compromised host の化学療法の有効率を左右する因子に顆粒球数がある。今回の検討では、PIPC を含む抗生物質療法を開始した時の顆粒球数と有効率とは関連がみられなかったが、中止時の顆粒球数が 100/mm³ 以下の例は有効率が明らかに低かった。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) で行った顆粒球減少のある癌患者の発熱時の化学療法でも、治療中に顆粒球数が 100/mm³ 以上に増加した例では有効率が 88% であるのに対し、100/mm³ 以下にとどまった例では 7% と¹⁾、治療中の顆粒球数の動向は抗生物質療法を左右する大きな因子である。

顆粒球減少例の発熱に対する化学療法の検討の中には、比較試験で行われたものもあり、主として欧米から

報告されている。例えば ticarcillin (TIPC) + amikacin (AMK) と PIPC + AMK の比較試験では、有効率が 56% と 58% で同等であった²⁾。同じ施設で同じ TIPC + AMK を対照にして latamoxef + AMK の比較が行われて、これも両者同等の成績であったが、この時の TIPC + AMK の有効率は 80% と PIPC + AMK との比較試験時に比べて遙かに高かった³⁾。同一な化学療法を時を違えて同一施設で行うと、有効率に 15~20% 程度の違いが見られるのが現状である。顆粒球減少例の発熱には、細菌感染症の他に真菌、ウイルス、原虫など通常の抗生物質の抗菌スペクトラムから外れた病原体の感染症もかなりの数が含まれており、臨床症状や検査所見から出血の吸収熱を除外して、感染症と思われる例を厳選したとしても、一般の尿路感染症や呼吸器感染症を対象とした時よりノイズがたくさん混入することは止むを得ない。顆粒球減少時の発熱例に対する抗生物質療法の正確な評価を行うには、細菌感染が確実に起こっていて、しかも細菌以外の病原体の感染が無く、また他に発熱をおこす原因の無いことを確める臨床検査の発達を期待するところが大きい。今回の検討でも PIPC を中心とする化学療法は数多い抗菌薬の中でも compromised host の化学療法として評価に値するものであった。

顆粒球減少患者の発熱に対する化学療法の比較試験は、本邦では未だ充分な研究態勢がなく、海外での ER OTC の様な、大規模な組織による検討が期待される。

文 献

- 1) The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 137: 14~29, 1978
- 2) WADE J C, SCHIMPF S C, NEWMAN K A, FORTNER C L, STANDIFORD H C, WIERNIK P H: Piperacillin or ticarcillin plus amikacin. A double-blind prospective comparison of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 71: 983~990, 1981
- 3) DEJONGH C A, WADE J C, SCHIMPF S C, et. al.: Empiric antibiotic therapy for suspected infection granulocytopenic cancer patients. A comparison between the combination of moxalactam plus amikacin and ticarcillin plus amikacin. *Am J Med* 73: 89~96, 1982
- 4) YOUNG L S, Single or combination drug therapy for gram-negative sepsis: Current clinical topics in infectious diseases (REMINGTON J S, SWARTZ M N) pp. 177~205, McCraw-Hill, 1982

CLINICAL STUDIES ON THE THERAPY WITH PIPERACILLIN
AGAINST INFECTIONS ACCOMPANYING
MALIGNANT TUMORS
(INCLUDING TUMORS OF THE HEMATOPOIETIC ORGANS)

KAORU SHIMADA

Piperacillin Research Group
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

OSAMU NAKAZAWA

Department Internal Medicine, Asahikawa Red Cross Hospital

OSAMU SHIDA and TATSUKI KASAI

Department of Internal Medicine, Japan Steel Works Memorial Hospital

YASUMASA HATADA, YU SAKATA and YUTAKA YOSHIDA

First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

SHUNICHI SATO and EIJI FUJIMAKI

The First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine

AKIRA MIURA and HIROSHI TAKATSU

Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine

HIDEO SASAKI and YOSHIHARU IGARASHI

Third Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine

YOSHIROU UZUKA, YOSHIKO SAITO, HARUHIKO TAKAHASHI and TAKAU ITO

Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

SHIN MATSUDA and SHIGEO KARIYONE

The First Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College

HIDEO ENOKIHARA and SHINPEI FURUSAWA

Third Department of Internal Medicine, Dokkyo University School of Medicine

KENJI NAKAZAWA

Department of Internal Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

HARUHIKO NINOMIYA and TSUKASA ABE

Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba

NOBUAKI IWATA

Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine

MASAOKI MIYAGAWA, KENICHI SUGIMOTO and YUICHIRO OE

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

YOSHIHISA WAKABAYASHI and TAJIRO ISHIYAMA

Division of Hematology, Department of Internal Medicine,
Juntendo University School of Medicine

HARUO KANEKO and TATSUO SHIRAI

First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

YUKIO IMAMURA

Department of Internal Medicine, National Medical Center of Hospital

KAORU NAGATA

Department of Internal Medicine, Musashino Red Cross Hospital

KUNITAKE HIRASHIMA and MASATAKA FUKUDA

First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

KAZUMI SAMPI

Department of Hematology and Internal Medicine, Saitama Cancer Center

TAKAYOSHI ASAI, KUNIAKI ITOH, PAKMING WONG and SHO YOSHIDA

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

YASUSHI HIRASAWA

Clinical Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine

FUMIO KODAMA, ATSUO MARUTA and HIROKO MIYASHITA

Section of Hematology/Chemotherapy, Kanagawa Cancer Center

MASAYOSHI SANADA

Niigata Shimin Hospital Division of Hematology

HIROSHI SAITO

The Second Department of Internal Medicine, Shinshu University

KEN WADA

Department of Internal Medicine, Oziya General Hospital

HIROSHI SASAKI, KEIICHI AOYAMA and TOORU YAMAZAKI

Third Department of Internal Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University

SHIRO ARAI

Department of Internal Medicine, Toyama City Hospital

HISASHI FUNADA

Protected Environment Unit and The Third Department of Medicine,
Kanazawa University School of Medicine

TOMOO TAKIGUCHI

Division of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine,
Kanazawa Medical University

KAORU YAMAGATA

Enshu General Hospital, Internal Medicine

TOMOMITSU HOTTA

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

YASUHARU MITOMO, MASAKAZU NITTA and HIROYUKI KODAMA

Second Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

MASAO TANAKA, YASUMITSU NAKAIDE, YOSHIHISA FUJIWARA and CHIKAKO INOUE
Blood Disease Center, Nagoya National Hospital

HIDEO TAKEYAMA

Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

NORIYUKI HIRABAYASHI

Nagoya Daini Red Cross Hospital Internal Medicine

HARUTO UCHINO and HIROYOSHI SAWADA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

MOTOHARU KONDO, NAOYUKI MARUO and YUTAKA KOBAYASHI

First Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

TATSUO ABE, SHOICHIRO TSUDA and SHINICHI MISAWA

Third Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

SHIRO HOSODA, YOSHIHIDE FUJIYAMA, and TOMOYUKI TSUJIKAWA
Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical School

SHIRO NAKAYAMA, KENICHI NAGAI, TERUO YOSHIDA, HIROKI YABE
and TAKAYUKI ISHIKAWA

Department of Internal Medicine, Division of Immuno-Hematology,
Kobe General Central Hospital

YASUNORI UEDA

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

MASAO KUWABARA

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

KEN YAGA, KOHEI KAKU and TOSHIO KANEKO

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

SHUNSUKE SASAKI, KIMIYUKI ONOUE and HIROSHI KONO

Department of Internal Medicine, Iwakuni National Hospital

KAZUHITO NAKAI

Second Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine

MASASHI AKAIKE, AKIRA SENGOKU, KATSUYUKI NAKAO, AKIRA SHIRAGAMI
and SHIRO SAITO

First Internal Medicine, Tokushima University

YOSHIHIRO TAKISHITA

Internal Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital

YOSHITSUGU KUBOTA

The First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School

JUNJI NISHIMURA, HIROSHI IDEGUCHI and EIICHI SUEMATSU

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

SUSUMU ODA

First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

MITSUO KOZURU

Kyushu Cancer Center, Department of Hematology and Internal Medicine

KAZUYUKI FUJITA

Department of Hematology, Kokura Memorial Hospital

ATSUSHI KOITO and KIYOSHI TAKATSUKI

The Second Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School

RYOKO MIZUTANI, YOSHIO SABURI, MASARU NASU, KEIJI ONO, KATSUHIRO WAKAYAMA,

KANZO FUJIYAMA and SIGERU KATO

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

KAZUNORI TSUDA

Second Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College

SHUICHI HANADA and SHUJI HASHIMOTO

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University

A multi-center study was carried out to evaluate clinical efficacy and safety in treatment with Piperacillin (PIPC) for infections accompanying tumors of the hematopoietic organs and cancers by the Piperacillin Research group, which was founded in June 1985 (Chairman: YASUSHI UEDA, The Jikeikai University School of Medicine).

1) There are few cases in which malignant hematological disorders have been treated with PIPC alone, therapy combining PIPC with other antibiotics having been used in most cases. Aminoglycosides, in particular are most often used as the combination therapy. PIPC, combination therapies with two or three agents, including aminoglycosides, amounted to 56.9% (140/240) in the above cases, while single administration of PIPC was 76.0% (24/34) in cases of cancer.

2) Efficacy rates were 61.0% against respiratory tract infections, 58.0% against septicemia, 50.6% against suspected septicemia and 44.0% against other infections. As a whole, the efficacy rate was 53.8% of 314 cases.

3) As to the relation between efficacy rate and the number of granulocytes before and after treatment, cases having $\leq 100/\text{mm}^3$, $>100 \sim < 500/\text{mm}^3$ and $\geq 500/\text{mm}^3$ after treatment amounted to 39%, 57.4%, and 60.3%, respectively. The efficacy rate was lower in cases with granulocytes of $\leq 100/\text{mm}^3$ after treatment.