

難治性呼吸器感染症に対する Piperacillin とアミノ配糖体剤の併用療法の検討

副島 林 造**・二木 芳 人・渡 辺 正 俊・中 浜 力・日 野 二 郎

川崎医科大学呼吸器内科*

鈴 木 明・小 野 寺 次 民

札幌医科大学第三内科

武 部 和 夫・田 村 豊 一・遠 藤 勝 実

弘前大学医学部第三内科及び関連施設

林 雅 人

平鹿総合病院第二内科

田 村 昌 士・佐 藤 正 男

岩手医科大学第三内科

今 野 淳・大 泉 耕 太 郎**・渡 辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉・大 沼 菊 夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

伊 藤 亜 司

竹田総合病院呼吸器科

山 作 房 之 輔・鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

関 根 理・青 木 信 樹

信楽園病院内科

大 木 行 夫・横 瀬 節・福 井 俊 夫・勝 正 孝

国立霞ヶ浦病院内科

可 部 順 三 郎

国立病院医療センター呼吸器内科

小 林 宏 行**・河 合 伸・押 谷 浩・三 浦 洋

杏林大学医学部第一内科

小 林 芳 夫***・藤 森 一 平****

川崎市立川崎病院内科

大 久 保 隆 男・伊 藤 章

横浜市立大学医学部第一内科

小 田 切 繁 樹・鈴 木 周 雄・室 橋 光 宇

高 橋 宏・福 田 勉・芦 刈 靖 彦

神奈川県立長浜病院呼吸器科

加 藤 政 仁・武 内 俊 彦

名古屋市立大学医学部第一内科

加 藤 錠 一

愛知県立尾張病院内科

成 田 亘 啓・澤 木 政 好・三 笠 桂 一

奈良県立医科大学第二内科

中 島 重 徳

近畿大学医学部第四内科

福 山 興 一・辻 順 子・奥 本 毅・木 村 亮・今 中 俊 爾・螺 良 英 郎

国立療養所刀根山病院内科

多 田 慎 也・木 村 郁 郎

岡山大学医学部第二内科

松 島 敏 春・池 田 博 胤・田 野 吉 彦

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

佐々木孝夫・松 本 行 雄・杉 本 勇 二

鳥取大学医学部第三内科

栗 村 統・佐々木英夫・福 原 弘 文・岡 田 真 理 子

国立呉病院内科

西 村 一 孝

愛媛大学医学部第二内科

吉 田 稔・有 富 貴 道

福岡大学医学部第二内科

山 田 穂 積・加 藤 収

佐賀医科大学内科

原 耕 平**・広 田 正 毅・山 口 恵 三・河 野 茂・林 敏 明・安 岡 彰

笹 山 一 夫・堤 恒 雄・河 野 浩 太・植 田 保 子・藤 田 紀 代

長崎大学医学部第二内科及び関連施設

松 本 慶 蔵**

長崎大学熱帯医学研究所内科

那 須 勝・後 藤 純・後 藤 陽 一 郎・重 野 秀 明・田 代 隆 良

大分医科大学第二内科

菅 守 隆・安 藤 正 幸・荒 木 淑 郎

熊本大学医学部第一内科

志 摩 清・岳 中 耐 夫・福 田 浩 一 郎

熊本市立熊本市民病院

斉 藤 厚・重 野 芳 輝・森 賢 治・伊 良 部 勇 栄

琉球大学医学部第一内科

(** : 小委員会メンバー)

(*** : 現慶応義塾大学中央臨床検査部)

(**** : 現大口東総合病院内科)

難治性呼吸器感染症に対する piperacillin (PIPC) の単独投与時とアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) の tobramycin (TOB) または netilmicin (NTL) 併用時の臨床効果ならびに副作用について、well controlled study により比較検討した。

1. 小委員会判定による臨床効果は、全症例では PIPC 単独投与群 66.0%, TOB 併用群 73.3%, NTL 併用群 71.7% の有効率であり、薬剤群間に有意差は認められなかった。また、肺炎・肺化膿症群、慢性気道感染症群に層別しても薬剤群間に有意差は認められなかった。

2. 起炎菌別細菌学的効果は、*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* は PIPC 単独投与群、AGs 併用群のいずれにおいても全株消失した。しかし *Pseudomonas aeruginosa* では PIPC 単独投与群の消失率が 20.0% であるのに対して、AGs 併用群の消失率は 56.0% で、有意の傾向で AGs 併用群の消失率が高かった。

3. 副作用、臨床検査値異常の発現率では薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 小委員会判定による有用性は、有用性ありが PIPC 単独投与群で 55.1%, TOB 併用群で 68.9%, NTL 併用群では 66.0% であり、薬剤群間に有意の差は認められなかったが、AGs 併用群の有用性が高かった。

以上より、難治性呼吸器感染症に対する PIPC と AGs の併用療法は特に *P. aeruginosa* を起炎菌とする感染症に有用であろうと考えられた。

Key words: 併用療法, Piperacillin, Aminoglycosides, 難治性呼吸器感染症

細菌感染症に対する一般的な抗菌薬相互の併用目的としては、1) 抗菌スペクトルの拡大、2) 相乗作用による抗菌力の増強、3) 耐性菌の出現防止、4) 副作用の軽減などをあげることが出来る¹⁾。通常ペニシリン系やセフェム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質など殺菌的作用を有する薬剤の併用では相乗効果が期待される^{2,3)}。しかし併用時の臨床的評価や併用の適応については必ずしも満足すべき検討が行われていないのが現状であり、今後検討すべき重要な課題であると考えられる。

1985年8月上田 泰(東京慈恵会医科大学)を総世話人として各科領域におけるピペラシリン研究会が結成されたが、その機会に著者らは難治性呼吸器感染症を対象として、piperacillin (PIPC) と aminoglycosides (AGs) の併用療法の臨床的検討を行うこととした。

PIPC は本邦で開発され、1976年第23回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムにおいて検討され⁴⁾、1980年2月より一般臨床使用に供されている。現時点では我が国はもちろん海外でも最も優れたβ-ラクタム系注射剤の一つとして評価され広く繁用されている。しかも我が国における PIPC 投与症例の約半数が何らかの他の抗菌剤と併用されていると推定されることから、併用療法の臨床的検討には最も適した薬剤の一つと考えられた。併用薬剤は PIPC と基礎的検討で併用効果が報告され、また臨床的にも繁用されている AGs のうち tobramycin (TOB) と netilmicin (NTL) を選択した。

併用療法の臨床効果と安全性をより客観的に比較検討するため well controlled study により実施した。

I. 試験方法

本臨床試験は Table 1 に示す全国 33 施設およびその協力施設の共同研究により 1985年8月から 1987年1月まで実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

回復する慢性気道感染症で入院患者を対象とした。性別は不問としたが、肺癌に合併する慢性気道感染症は除外することとし、その他下記のいずれかに該当する症例は原則として、あらかじめ対象から除外することとした。

- 1) 年齢が 16 歳未満の症例。
- 2) 事前に PIPC の皮内反応試験を実施して陽性の症例。
- 3) ペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体系薬剤およびバントランにアレルギーの既往のある症例。
- 4) 初診時きわめて重篤で予後不良と思われる症例。
- 5) 妊婦および妊娠の疑われる症例。
- 6) 重篤な腎・肝障害を有する症例。
- 7) 伝染性単核症の症例。
- 8) その他、主治医が不適當と判断した症例。

2. 投与薬剤

投与薬剤ならびに 1 日投与量は次のとおりとした。

A 群: PIPC 単独投与群, B 群: PIPC+TOB 併用群, C 群: PIPC+NNTL 併用群の 3 群とし B 群, C 群では原則として同時投与することとした。

A 群: PIPC 2g × 2 回/日。

1 回 2g を約 1 時間かけて点滴静注。

B 群: PIPC 2g × 2 回/日, TOB 60mg × 2 回/日。

Table 1. Collaborating clinics

Department of Internal Medicine Section 3, Sapporo Medical College
Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Division of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
Department of Respiratory Organs, National Medical Center Hospital
First Internal Medicine, Kyorin University
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Owari Prefectural Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital
Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
Department of Internal Medicine, Saga Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
Second Department of Internal Medicine, Medical Collage of Oita
First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus

TOB 1回 60 mg を筋肉内注射。

C群：PIPC 2g×2回/日、NTL 100mg×2回/日。

NTL 1回 100 mg を筋肉内注射。

3. 投与方法および投与期間

薬剤は封筒法により薬剤番号に従って、受診順に投与することとした。コントローラーは愛媛大学医学部小川暢也教授に依頼し、薬剤の無作為割付け、調査表切り取り部分（薬剤割付け番号および主治医効果判定）の保

管、開封後のデータの不変性ならびにデータ解析の公平性の保証がコントローラーによりなされた。投与期間は通常7日以上としたが主治医の判断で適宜投与期間を決定することとした。

4. TOB, NTL 以外の併用薬剤

併用禁止薬剤および認める薬剤は下記のとおりとしたが、併用薬剤を使用した場合ならびに補液、強心剤などの投与および基礎疾患に対する治療などを行った場合に

は、必ず調査表に併用理由と合わせてその旨記載することとした。

1) 併用禁止薬剤

① 他の抗菌剤

② 副腎皮質ステロイド (但し、本治療開始 10 日以上前からステロイドが投与されていて、本治療開始後 10 日以上にわたってステロイド投与によると考えられる症状の変化が認められず、かつ本治療終了後まで同量、あるいはそれ以下のステロイドが継続投与される場合は差し支えないものとした)。

③ フロセミド等の利尿剤

2) 原則として併用を禁止するが、止むを得ない場合の使用を認める薬剤

① 非ステロイド性消炎剤

② 消炎酵素剤

③ 解熱剤

3) 併用を認める薬剤

① 去痰剤

② 鎮咳剤

③ 気管支拡張剤

④ 消炎効果を有さない喀痰融解剤

⑤ 基礎疾患に対する一般治療薬

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 観察項目

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日観察記録することとした。毎日記録できない場合でも、少なくとも投与前、投与開始 3 日後、7 日後、14 日後は必ず記録することとした。

体温：1 日 4 回測定、解熱後は 1 日 2～3 回でも差し支えないこととした。

咳嗽：睡眠が障害される程度 (++)、とくに障害のない程度 (+)、なし (-) とした。

喀痰量：50 ml/日以上 (++)、50 ml 未満～10 ml/日 (++)、10 ml 未満/日 (+)、なし (-) とした。

喀痰性状：膿性 (P)、粘膿性 (PM)、粘性 (M) に分類した。

呼吸困難：起坐呼吸がある場合 (++)、起坐呼吸のないもの (+)、なし (-) とした。

胸部ラ音：主治医の判断により (++)、(+), (-) の 3 段階とした。

胸痛、チアノーゼ、脱水症状：それぞれあり (+)、なし (-) の 2 段階とした。

2) 臨床検査項目および実施時期

胸部レ線撮影、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数とその分類、赤沈 (1 時間値)、CRP、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清クレ

アチニン、尿蛋白、尿沈査は原則として薬剤投与前、投与開始 7 日後、14 日後に検査することとした。なお白血球数は投与開始 3 日後も原則として検査することとし、胸部レ線撮影は可能な限り実施することとした。動脈血ガス (PaO₂、PaCO₂、pH)、クームス試験 (直接)、総ビリルビン、オージオグラムについては可能な限り実施することとし、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体 (CF、IHA 抗体) は原則として投与前・後に検査することとした。さらに前記項目以外に気管支造影など、患者の症状把握に有力な資料があれば提出することとした。

3) 起炎菌検索

各研究機関において、起炎菌を把握するように努め、調査表には分離菌をすべて列記して、そのうち起炎菌と推定したものには○印を付すようにした。また、推定起炎菌は東京総合臨床検査センター研究部へ送付し、日本化学療法学会標準法に従って、PIPC、TOB および NTL に対する感受性を測定した。

6. 重症度ならびに効果判定

1) 主治医判定

主治医が症例毎に対象感染症ならびに合併症・基礎疾患の重症度を重症、中等症、軽症の 3 段階で判定することとした。

臨床効果については、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で判定した。

2) 小委員会判定

全例の調査表を回収後、薬剤割付番号と主治医効果判定の記載部分を切り取った調査表により、小委員会において解析対象例としての適否を検討するとともに、胸部レ線像の読影、重症度および臨床効果の判定を行った。

① 胸部レ線像の読影

慢性気道感染症を対象としたが、明らかに肺炎と考えられる症例については、胸部レ線フィルムの番号、患者氏名、撮影年月日を伏せ、全フィルムを順不同とした後、1 枚毎に病巣の拡がりや陰影の性状から最も重いものを 10 点、正常を 0 点とする 11 段階に分けて採点した。さらに、全フィルムの採点終了後、これらを各症例毎に撮影日時の順に整理し再読影を行い、読影の客観性を期した。

慢性気道感染症例については、胸部レ線像の採点は行わず、各症例毎にフィルムを並べ、重症度および臨床効果判定の参考とした。

② 重症度および臨床効果

小委員会での胸部レ線像の読影と同時に薬剤投与前の症状、所見に基づいて、解析対象として適しているか否かを検討後、採用症例については対象感染症の重症度を重症、中等症、軽症の 3 段階で判定した。

臨床効果は臨床症状、検査所見の改善程度および経過を指標として、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

③ 細菌学的効果の判定

治療前後の起炎菌を追跡し得た症例について、起炎菌の消長および投与後出現菌の有無により、消失、減少、不変、菌交代の4段階で細菌学的効果を判定した。

7. 副作用・臨床検査値異常

副作用出現時には、主治医が症状、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置、投与薬剤との因果関係、経過などをできる限り詳細に調査表に記載することとし、臨床検査値についても異常値出現の際には、投与薬剤との因果関係や処置などを記載することとした。

小委員会においても調査表の記載事項より、薬剤投与に伴う副作用、臨床検査値異常の有無について検討し、あわせて副作用重症度の判定を行った。重症度は患者の生命にかかわる重篤なもの、あるいは投与中止後も症状、所見の回復していないものを重度、投与を中止あるいは何らかの処置を必要としても投与中止後速やかに正常に復したものを中等度、投与を継続し得たものを軽度

とした。

8. 有用性判定

主治医は個々の症例について臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無を勘案して、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階で判定することとした。

また、小委員会においては、主治医判定とは別に小委員会有用性判定基準 (Table 2) に従って、有用性あり、やや有用性あり、有用性なしの3段階で判定した。

II. 試験成績

1. 解析対象および除外例

本試験で投与された症例は、PIPC 単独投与群 56 例、TOB 併用群 53 例、NTL 併用群 56 例の計 165 例であった。

このうち小委員会において、解析対象の適否を検討し、20 例 (PIPC 単独投与群 9 例、TOB 併用群 8 例、NTL 併用群 3 例) が臨床効果の判定より除外された。これら症例の除外理由を Table 3 に示した。

副作用の検討症例は Table 3 の症例のうち、副作用にて投薬を途中で中止したものを 2 例 (PIPC 単独投与

Table 2. Criteria of usefulness judged by committee

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
No	+	+	±	-	?
mild	+	+	-	-	?
Yes moderate	±	±	-	-	-
severe	-	-	-	-	-

+ : useful, ± : slightly useful, - : useless, ? : unevaluable

Table 3. Reasons for exclusion from evaluation of efficacy (judged by committee)

Reason	Drug	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	Total
Disease not included		2	3		5
Symptoms of respiratory infection indefinite		2		1	3
Serious underlying disease		1	1	1	3
Combined administration with steroids		2	1		3
Penicillin allergy				1	1
Serious renal dysfunction			1		1
Different schedule of administration			1		1
No chest X-ray			1		1
Discontinued due to side effects		2			2
Total		9	8	3	20

群), 感染症状不明確なもの3例 (PIPC 単独投与群2例, NTL 併用群1例), 胸部レ線撮影未実施の1例 (TOB 併用群) の6例を加えた計151例 (PIPC 単独投与群51例, TOB 併用群46例, NTL 併用群54例) を検討対象症例とした。

有用性の検討症例は Table 3 の症例のうち, 副作用にて投薬を途中で中止した PIPC 単独投与群の2例を加えた, PIPC 単独投与群49例, TOB 併用群45例, NTL 併用群53例の計147例を検討対象症例とした (Table 4)。

2. 患者背景因子

1) 感染症診断名

小委員会で判定された診断名は Table 5 に示すとおり多岐にわたっているが慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎および気管支拡張症などが主たるものであり, 以下の解析にあたっては全例を一括して扱うとともに, 肺炎群 (肺化膿症2例を含む) と慢性気道感染症群とに層別して行った。

2) 各種背景因子

Table 6 に示すように, 性, 年齢, 体重, 感染症重症度, 基礎疾患・合併症, 前投与抗菌剤の有無, 併用薬の有無, 投与日数について比較したが各薬剤群間に有意な

Table 4. Case distribution according to judgement of committee

Drug	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	Total
Total number of cases	56	53	56	165
Number of cases excluded from evaluation of efficacy	9	8	3	20
Number of cases accepted for evaluation of efficacy	47	45	53	145
Number of cases accepted for evaluation of side effect	51	46	54	151
Number of cases accepted for evaluation of abnormal laboratory findings	49	46	54	149
Number of cases accepted for evaluation of usefulness	49	45	53	147

Table 5. Classification by diagnosis (cases accepted by committee)

Diagnosis		Drug	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	Total
Pneumonia and pulmonary suppuration	bacterial pneumonia		8	6	10	24
	pulmonary suppuration		1	1		2
	Sub-total		9	7	10	26
Chronic RTI	chronic bronchitis		13	9	13	35
	diffuse panbronchiolitis		5	6	8	19
	bronchiectasis		9	12	7	28
	old pulmonary tuberculosis with infection		4	5	4	13
	pulmonary emphysema with infection		3	2	7	12
	pulmonary fibrosis with infection		2	1	1	4
	bronchial asthma with infection		1	2	1	4
	pulmonary cyst with infection			1	2	3
	pneumoconiosis with infection		1			1
Sub-total		38	38	43	119	
Total			47	45	53	145
Statistical test			NS			

偏りは認められなかった。なお、基礎疾患・合併症の有無およびその種類をA群（呼吸器感染症の経過・予後に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、心不全、膠原病、慢性呼吸器疾患など）とB群（その他の基礎疾患・合併症）とに大別した。

3) 試験薬剤投与前の症状、所見、検査成績

Table 7 に示すように、体温、咳嗽、喀痰量・性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、ESR、およびCRPについて比較したが、いずれにおいても薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。

4) 起炎菌

小委員会にて起炎菌と判定された菌は PIPC 単独投与群 33 株、TOB 併用群 36 株、NTL 併用群 30 株であり、起炎菌の種類についても薬剤群間に有意な偏りは

認められなかった (Table 8)。これらの起炎菌のうち、PIPC、TOB および NTL に対する感受性を測定できたものは各々 11 株、12 株、12 株であった。これらの菌に対する PIPC の感受性も薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果 (小委員会判定)

1) 全症例

Table 9 に示すように、PIPC 単独投与群 47 例では、著効 2 例、有効 29 例、やや有効 10 例、無効 6 例で有効率は 47 例中 31 例 66.0% であり、AGs 併用群 98 例では著効 8 例、有効 63 例、やや有効 16 例、無効 11 例で有効率は 98 例中 71 例 72.4% であった。

AGs 併用群のうち、TOB 併用群では 45 例中著効 3 例、有効 30 例、やや有効 8 例、無効 4 例で有効率

Table 6. Criteria for background factors of patients

Background factors	Criteria				
	male	female			
Sex	male	female			
Age (years)	≤19	20~≤29	30~≤39	40~≤49	50~≤59 60~≤69 70~≤79 ≥80
Body weight (kg)	≤39	40~≤49	50~≤59	60~≤69	≥70
Severity of infection	mild	moderate	severe		
Pretreatment with antimicrobial agents	-	+			
Underlying disease or complications	-	B	A	B+A	
Combined drugs	-	+			
Duration of treatment (days)	≤7	8~≤13	14~≤15	≥16	

Table 7. Standard criteria of scores for symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37°	37~<38°	38~<39°	≥39°
Cough	-	+	+	+
Volume of sputum (ml)	-	+	+	+
		(<10 ml/day)	(10~<50 ml/day)	(≥50 ml/day)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	+	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	+	
Cyanosis	-	+		
Dehydration	-	+		
WBC	<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP	-	±~+	2+~3+	≥4+

73.3% であり、NTL 併用群では 53 例中著効 5 例、有効 33 例、やや有効 8 例、無効 7 例で有効率 71.7% であった。PIPC 単独投与群と AGs 併用群の間に有意の差は認められなかった。さらに重症度別に層別し比較し

た結果でも薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 肺炎・肺化膿症

Table 10 に示すように、PIPC 単独投与群での有効率は 9 例中 6 例 66.7% であり、AGs 併用群では 17 例

Table 8. Frequency of causative pathogens
(cases accepted by committee)

Causative pathogen	Drug			Statistical test
	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3	2	NS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	7	3	
<i>Branhamella catarrahals</i>		1	1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	8	7	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	12	14	
<i>Escherichia coli</i>	2	1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2			
<i>Klebsiella oxytoca</i>			1	
<i>Proteus mirabilis</i>			1	
<i>Pseudomonas maltophilia</i>		2		
<i>Serratia marcescens</i>		2	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2			
Total	33	36	30	

Table 9. Clinical efficacy (cases accepted and evaluated by committee)
—Total cases—

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor			
Total cases	Piperacillin alone	47	2	29	10	6	66.0	NS	
	combination	98	8	63	16	11	72.4		
	Piperacillin/Tobramycin	45	3	30	8	4	73.3		
	Piperacillin/Netilmicin	53	5	33	8	7	71.7		
Severity of infection	severe	Piperacillin alone	1			1	0	NS	
		combination	3	1	2		100		
	moderate	Piperacillin/Tobramycin	1		1		100	NS	
		Piperacillin/Netilmicin	2	1	1		100		
		Piperacillin alone	30	2	20	6	2		73.3
		combination	56	7	33	9	7		71.4
	mild	Piperacillin/Tobramycin	30	3	19	5	3	73.3	NS
		Piperacillin/Netilmicin	26	4	14	4	4	69.2	
		Piperacillin alone	16		9	4	3	56.3	
		combination	39		28	7	4	71.8	
		Piperacillin/Tobramycin	14		10	3	1	71.4	
		Piperacillin/Netilmicin	25		18	4	3	72.0	

中 13 例 76.5% であった。併用群のうち TOB では 71.4%, NTL では 80.0% の有効率であった。また、これを重症度別に層別して比較しても薬剤群間に有意の差は認められなかった。

3) 慢性気道感染症

Table 11 に示すように、PIPC 単独投与群では 38 例中 25 例 65.8%, AGs 併用群では 81 例中 58 例 71.6

% の有効率を示した。AGs 併用群のうち TOB 併用群 38 例では 73.4%, NTL 併用群 43 例では 69.8% の有効率を示し、AGs 併用群での有効率が PIPC 単独投与群に比し高かったが、薬剤群間に有意差は認められず、重症度別に層別しても有意の差は認められなかった。

4. 臨床効果 (主治医判定)

小委員会採用例 145 例の主治医による臨床効果判定

Table 10. Clinical efficacy (cases accepted and evaluated by committee)
— Pneumonia and pulmonary suppuration —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test		
			excellent	good	fair	poor				
Total cases	Piperacillin alone	9	1	5	2	1	66.7	NS		
	combination	17	4	9	3	1	76.5			
	Piperacillin/Tobramycin	7	1	4	2		71.4			
	Piperacillin/Netilmicin	10	3	5	1	1	80.0			
Severity of infection	severe	Piperacillin alone	1				0	NS		
		combination	3	1	2		100			
	Piperacillin/Tobramycin	1		1			100			
		Piperacillin/Netilmicin	2	1	1		100			
	moderate	Piperacillin alone	8	1	5	2			75.0	NS
		combination	10	3	4	2	1		70.0	
		Piperacillin/Tobramycin	4	1	2	1		75.0		
			Piperacillin/Netilmicin	6	2	2	1	1	66.7	
	mild	Piperacillin alone	0						NS	
		combination	4		3	1		75.0		
		Piperacillin/Tobramycin	2		1	1		50.0		
			Piperacillin/Netilmicin	2		2				100

Table 11. Clinical efficacy (cases accepted and evaluated by committee)
— Chronic RTI —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor			
Total cases	Piperacillin alone	38	1	24	8	5	65.8	NS	
	combination	81	4	54	13	10	71.6		
	Piperacillin/Tobramycin	38	2	26	6	4	73.4		
	Piperacillin/Netilmicin	43	2	28	7	6	69.8		
Severity of infection	moderate	Piperacillin alone	22	1	15	4	2	72.7	NS
		combination	46	4	29	7	6	71.7	
		Piperacillin/Tobramycin	26	2	17	4	3	73.1	
			Piperacillin/Netilmicin	20	2	12	3	3	
	mild	Piperacillin alone	16		9	4	3	56.3	NS
		combination	35		25	6	4	71.4	
		Piperacillin/Tobramycin	12		9	2	1	75.0	
			Piperacillin/Netilmicin	23		16	4	3	

を Table 12 に示した。主治医による判定についても小委員会判定と同様に薬剤群間に有意の差は認められなかった。

5. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 13 に示した。

Staphylococcus aureus は PIPC 単独投与群では 2 株が分離され 1 株は消失、1 株は不変であった。AGs 併用群では 5 株が分離され、2 株が消失、1 株が不変、2 株は菌の消長が不明であった。

S. pneumoniae は PIPC 単独投与群で 3 株、AGs 併用群で 10 株が分離されたがいずれも消失し、*H. influenzae* は PIPC 単独投与群で 10 株、AGs 併用群で 15 株分離されているがいずれも消失した。

P. aeruginosa は PIPC 単独投与群では 12 株が分離され、消失 1 株、減少 2 株、不変 6 株、菌交代 1 株、不明 2 株であったのに対し、AGs 併用群では 26 株が分離され、消失 12 株、減少 1 株、不変 10 株、菌交代 2 株、不明 1 株であった。不明を除いた消失と菌交代をあわせた消失率は PIPC 単独投与群で 20.0%、AGs 併用群では 56.0% であり、両薬剤群間に有意の傾向 ($P < 0.1$) が認められた。

その他のグラム陰性菌を含めた総起炎菌株数は PIPC 単独投与群 33 株、AGs 併用群 66 株であり、消失率は各々 62.1%、79.4% で、両薬剤群間に有意の傾向 ($P < 0.1$) を認めた。

6. *P. aeruginosa* が起炎菌の症例

Table 12. Clinical efficacy evaluated by doctors in charge for cases accepted by committee

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical test
			excellent	good	fair	poor	unknown		
Total cases	Piperacillin alone	47	4	28	8	6	1	69.6	NS
	combination	98	17	55	11	12	3	75.8	
	Piperacillin/Tobramycin	45	9	27	2	7		80.0	
	Piperacillin/Netilmicin	53	8	28	9	5	3	72.0	
Pneumonia and pulmonary suppuration	Piperacillin alone	9	3	4	1	1		77.8	NS
	combination	17	3	10	3	1		76.5	
	Piperacillin/Tobramycin	7	2	4	1			85.7	
	Piperacillin/Netilmicin	10	1	6	2	1		70.0	
Chronic RTI	Piperacillin alone	38	1	24	7	5	1	67.6	NS
	combination	81	14	45	8	11	3	75.6	
	Piperacillin/Tobramycin	38	7	23	1	7		78.9	
	Piperacillin/Netilmicin	43	7	22	7	4	3	72.5	

Table 13. Bacteriological response classified by causative organisms (cases accepted by committee)

Organisms	Drug	No. of isolates	Bacteriological response					Eradication rate (%)	Statistical test
			eradicated	decreased	unchanged	replaced	unknown		
<i>Staphylococcus aureus</i>	alone	2	1		1			50.0	NS
	combination	5	2		1		2	66.7	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	alone	3	3					100	NS
	combination	10	10					100	
<i>Haemophilus influenzae</i>	alone	10	10					100	NS
	combination	15	15					100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	alone	12	1	2	6	1	2	20.0	$P < 0.1$ (F)
	combination	26	12	1	10	2	1	56.0	
Other GNB	alone	6	2	1	1		2	50.0	NS
	combination	10	5	1	1	4		90.0	
Total	alone	33	17	3	8	1	4	62.1	$P < 0.1$ (F)
	combination	66	44	1	12	6	3	79.4	

P. aeruginosa が起炎菌として分離された症例は、PIPC 単独投与群 12 例、AGs 併用群 26 例であり、AGs 併用群のうち TOB 併用例は 12 例、NTL 併用例は 14 例であった。その臨床効果および細菌学的効果を Table 14 に示した。

臨床効果は、PIPC 単独投与群で 41.7%、AGs 併用群で 57.7% の有効率を示した。AGs 併用群のうち TOB 併用では 58.3%、NTL 併用では 57.1% の有効率であった。AGs 併用群の方が PIPC 単独投与群より高い有効率を示したが薬剤群間に有意の差は認められなかった。

細菌学的効果については、TOB 併用の場合 50.0%、NTL 併用で 61.5% の消失率を示し、前述のとおり AGs 併用群の消失率は有意の傾向で PIPC 単独投与群より高く、また NTL 併用群の消失率も PIPC 単独投与群より有意の傾向 ($P < 0.1$) で高かった。

7. 副作用・臨床検査値異常

小委員会判定による自覚的な副作用は Table 15 に示した。発現した副作用は PIPC 単独投与群では発熱 3 例、発疹 2 例、悪心・嘔吐が 1 例、TOB 併用群では発熱 1 例、発疹 2 例、NTL 併用群では発熱 4 例、悪心 1 例、悪心・嘔吐 1 例であり、発現率はそれぞれ 11.8%、6.5%、11.1% で薬剤群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値異常は Table 16 に示した。認められた異常は GOT、GPT、Al-P の上昇、好酸球増多、白血球の減少、BUN の上昇、尿沈査の異常であったが、いずれも薬剤群間に有意の差は認められなかった。

8. 有用性

小委員会有用性判定基準 (Table 2) に基づいて判定された有用性の成績を Table 17 に示した。有用性ありと判定されたものは、PIPC 単独投与群 49 例中 27 例

Table 14. Clinical and bacteriological efficacy against respiratory tract infections with *Pseudomonas aeruginosa* (cases accepted and evaluated by committee)

Clinical efficacy							
Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test
		excellent	good	fair	poor		
Piperacillin alone combination	12		5	4	3	41.7	NS
	26	4	11	4	7	57.7	
Piperacillin/Tobramycin	12	2	5	3	2	58.3	
Piperacillin/Netilmicin	14	2	6	1	5	57.1	

Bacteriological response

Drug	No. of isolates	Bacteriological response					Eradication rate (%)	Statistical test
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	unknown		
Piperacillin alone combination	12	1	2	6	1	2	20.0	P < 0.1 (F)
	26	12	1	10	2	1	56.0	
Piperacillin/Tobramycin	12	5		6	1		50.0	
Piperacillin/Netilmicin	14	7	1	4	1	1	61.5	

Table 15. Side effects (cases accepted by committee)

Drug	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	Statistical test
No. of cases evaluated	51	46	54	
No. of cases with side effects	6 (11.8%)	3 (6.5%)	6 (11.1%)	N.S.
Fever	3	1	4	N.S.
Eruption	2	2		
Nausea			1	
Nausea, vomiting	1		1	

Table 16. Abnormal laboratory findings (cases accepted by committee)

Drug	Piperacillin alone	Piperacillin/Tobramycin	Piperacillin/Netilmicin	Statistical test
No. of cases evaluated	49	46	54	
No. of cases with abnormal findings	7 (14.3%)	9 (19.6%)	8 (14.8%)	NS
Elevation of GOT	3/48 (6.3%)	4/45 (8.9%)	5/51 (9.8%)	NS
Elevation of GPT	2/48 (4.2%)	2/45 (4.4%)	4/51 (7.8%)	
Elevation of Al-P			1/51 (2.0%)	
Increase of eosinophils	3/48 (6.3%)	4/39 (10.3%)	2/49 (4.1%)	
Decrease of WBC		1/46 (2.2%)		
Elevation of BUN			1/51 (2.0%)	
Abnormal urinary test	1/41 (2.4%)			

Table 17. Usefulness (cases accepted and evaluated by committee)

Drug	No. of cases	Usefulness			Rate of usefulness (%)	Statistical test
		useful	slightly useful	useless		
Piperacillin alone combination	49	27	9	13	55.1	NS
	98	66	11	21	67.3	
Piperacillin/Tobramycin	45	31	6	8	68.9	
Piperacillin/Netilmicin	53	35	5	13	66.0	

(55.1%), AGs 併用群 98 例中 66 例 (67.3%) であり, AGs 併用群のうち TOB 併用群では 45 例中 31 例 (68.9%), NTL 併用群では 53 例中 35 例 (66.0%) であった。AGs 併用群で有用性ありの率が高かったが薬剤群間に有意の差は認められなかった。

III. 考 按

ウレイド型ペニシリンである PIPC の特徴の一つは緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有していることであり^{4,6)}, その臨床的有用性は高く評価されている。

しかし, 慢性閉塞性肺疾患患者や, 肺癌など悪性腫瘍や膠原病などの基礎疾患をもった immunocompromised host に発症した難治性呼吸器感染症に対しては, PIPC を含め新しく開発された第三世代の cephem 系注射剤といえども必ずしも充分とは言えないのが現状である。そのためかかる症例に対しては複数の抗菌剤による併用療法が行われており, 特に緑膿菌による感染症に対してはアミノ糖系抗生剤との併用が一般によく行われている。

PIPC と他の抗菌剤による *in vitro* での併用効果は才川ら⁷⁾ の報告をはじめとして数多く報告されており, 緑膿菌に対しても NTL^{8,9)} をはじめその他の AGs と PIPC の併用効果を認める報告がされている¹⁰⁻¹²⁾。しかし *in vitro* の報告に比し併用療法に関する臨床検討成績は少なく^{13,14)}, 併用療法の有効性と安全性については今後に残された検討課題である。

今回, 著者らは難治性呼吸器感染症を対象として PIPC と AGs の併用療法の有効性と安全性を客観的に評価する目的で well controlled study による比較試験を試みた。

小委員会判定による臨床効果は, 全症例および肺炎・肺化膿症, 慢性気道感染症に層別した場合のいずれにおいても統計学的有意の差は認められなかったが, PIPC 単独投与群に比し AGs 併用群の有効率が高かった。

しかし細菌学的効果では *P. aeruginosa* に対して AGs 併用群の消失率が有意の傾向をもって PIPC 単独投与群より高く, その臨床効果も PIPC 単独投与群 41.7% の有効率に対し AGs 併用群では TOB 併用群 58.3%, NTL 併用群 57.1% の有効率を示し, 有意差は認められないものの PIPC 単独投与群より 10 数%高い有効率を示した。この成績は *P. aeruginosa* による呼吸器感染症に対する PIPC と AGs の併用療法の有効性を示唆するものと言えよう。しかし, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* による感染症では PIPC 単独投与群でも全株が消失しており, これらの菌が起炎菌の感染症に対しては PIPC の単独投与で充分有効性が期待出来るものと考えられた。

副作用, 臨床検査値異常については単独投与群, AGs 併用群間に差はなく, 安全性についても今回の検討では問題がないものと考えられた。

有用性についても統計学的な差は認められないもの

の、AGs 併用群の有用性が高かった。このことは今回の検討症例が *P. aeruginosa* を起炎菌とする症例が多かったためと考えられる。

PIPC は化学療法学会における最初の検討からすでに約 10 年が経過したが、その間呼吸器感染症を対象とした比較試験が 3 回実施されている。すなわち ampicillin (ABPC) を対照として 1976 年 10 月～1977 年 6 月¹⁵⁾、aspoxicillin (ASPC) を対照として 1982 年 10 月～1983 年 7 月¹⁶⁾、imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照として 1984 年 11 月～1985 年 8 月に実施された¹⁷⁾。この際の PIPC 4g/日単独投与における有効率はそれぞれ 65.8%, 78.3%, 71.7% であり、患者背景が多少異なるものの今回の成績の 66.0% と比較すると PIPC の呼吸器感染症に対する有効性はそれ程大きく変化していないものと考えられる。また、抗菌力の変動については出口ら¹⁸⁾が本比較試験の菌株も含めて報告している。それによると緑膿菌をはじめとする呼吸器感染症の主要起炎菌に対する PIPC の抗菌力は *S. aureus* 以外は大きな変動は認められなかった。*S. aureus* に対しては methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の出現により抗菌力が大幅に低下している成績が得られており注意が必要である。

以上、呼吸器感染症特に *P. aeruginosa* による難治性感染症に対する PIPC と AGs の併用は臨床的に有用性が高い治療法であると考えられる。しかし、併用することにより各薬剤の体内動態が単独投与時と変動することも報告されており¹⁹⁻²¹⁾、腎毒性等の安全性も含めて今後更に検討を重ねる必要があるものと考えられる。

文 献

- 1) 副島林造：併用療法の意義。Prog. Med. 5 (suppl. 2) 1910～1913, 1985
- 2) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文：緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体抗生物質の併用に関する細菌学的研究。Chemotherapy 23 (10) : 3201～3209, 1975
- 3) 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)。Chemotherapy 30 (2) : 149～153, 1982
- 4) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I : T-1220 (Piperacillin), 東京, 1976
- 5) 上田 泰, 松本文夫：Piperacillin. Jap. J. Antibiotics 36 (4) : 653～677, 1983
- 6) Neu H C : β -lactam antibiotics : Structural relationships affecting *in vitro* activity and pharmacologic properties. Rev Infect Dis 8 (S-3) : S 237～S 259, 1986
- 7) 才川 勇, 保田 隆, 田井 賢, 高畑正裕, 津田久嗣, 中川三千子：*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* に対する T-1220 と gentamicin の併用効果。Chemotherapy 25 (5) : 797～800, 1977
- 8) MACHKA K, BAIERL W, BRAVENY I : Comparative synergistic activity of netilmicin-piperacillin versus gentamicin-piperacillin. Eur J Clin Microbiol, 1 : 238～242, 1982
- 9) ARPI M, JØRGENSEN P E, PEDERSEN H F : *In vitro* studies of the synergism of piperacillin and netilmicin against blood culture isolates. Chemotherapy 32 : 68～74, 1986
- 10) DASCHNER F, LANGMAACK H, GREHN M, STEFFENS A, JUST M : Combination effect of piperacillin with four aminoglycosides on nonfermentative gram-negative bacteria. Chemotherapy 27 : 39～43, 1981
- 11) LYON M D, SMITH K R, SAAG M S, CLOUD G A, COBBS C G : *In vitro* activity of piperacillin, ticarcillin and mezlocillin alone and combination with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 30 : 25～30, 1986
- 12) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 今野 淳：呼吸器感染症。化学療法の領域 3 : 665～671, 1987
- 13) 成田光陽, 小山哲夫, 小林章男：T-1220 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25 (5) : 988～992, 1977
- 14) 原 耕平, 他(9施設及び関連施設)：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。Chemotherapy 33 (7) : 636～653, 1985
- 15) 中川圭一, 他(41施設及び関連施設)：呼吸器感染症に対する T-1220 (piperacillin) と ampicillin の二重盲検法による薬効比較試験成績。Chemotherapy 26 (2) : 123～166, 1978
- 16) 斉藤 玲, 他(45施設及び関連施設)：呼吸器感染症を対象とする aspoxicillin と piperacillin の二重盲検法による薬効比較試験。感染症誌 59 (2) : 164～198, 1985
- 17) 副島林造, 他(49施設及び関連施設)：呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と piperacillin の薬効比較試験成績。感染症誌 60 (4) : 345～377, 1986
- 18) 出口浩一：臨床分離株に対する piperacillin の抗菌力, 経年的変動に関する検討。Chemotherapy 36 (S-7) : 4～16, 1988
- 19) PICKERING L K, RUTHERFORD I : Effect of concentration and time upon inactivation of tobramycin, gentamicin, netilmicin and amikacin by azlocillin, carbenicillin, mecillinam, mezlocillin and piperacillin. J. Pharmacol Exp Ther 217 : 345～349, 1981
- 20) LOU A, LEE M, FLASCHA S, PRASAD R, SHARIFI R : Effect of piperacillin on tobramycin pharmacokinetics in patients with normal renal function. Antimicrob Agents

Chemother 24 : 533~537, 1983

(第1報)。Chemotherapy 34 (4) : 286~293,
198621) 戸塚恭一, 大井聖至, 熊田徹平, 清水喜八郎, 渡
辺泰雄, 林 敏雄: 抗菌薬の併用に関する研究COMBINATION THERAPY OF PIPERACILLIN WITH
AMINOGLYCOSIDES IN INTRACTABLE
RESPIRATORY TRACT INFECTIONSRINZO SOEJIMA*, YOSHIHITO NIKI, MASATOSHI WATANABE
CHIKARA NAKAHAMA, JIRO HINODivision of Respiratory Diseases, Department of Medicine Kawasaki Medical School
577 Matsushima Kurashiki 701-01, Japan

AKIRA SUZUKI, TUGUTAMI ONODERA

Department of Internal Medicine Section 3, Sapporo Medical College

KAZUO TAKEBE, TOYOICHI TAMURA, KATSUMI ENDO

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School
of Medicine and Related Hospitals

MASATO HAYASHI

The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

MASASHI TAMURA, MASUO SATO

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

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI*, AKIRA WATANABE

Department of Internal Medicine, The Research Institute
for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI, KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TUGUSHI ITOH

Department of Internal Medicine, Takeda General Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

OSAMU SEKINE, NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

YUKIO OKI, TAKASHI YOKOSE, TOSHIO FUKUI, MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

JUNZABURO KABE

Department of Respiratory Organs, National Medical Center Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI*, SHIN KAWAI, HIROSHI OSHITANI, HIROSHI MIURA

First Department of Internal Medicine, Kyorin University

YOSHIO KOBAYASHI**, IPPEI FUJIMORI***

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

TAKAO OHKUBO, AKIRA ITO

The first Department of Internal Medicine, Yokohama City University,
School of Medicine

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI

HIROSHI TAKAHASHI, TSUTOMU FUKUDA, YASUHIKO ASHIKARI
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

MASAHITO KATO, TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

JOICHI KATO

Department of Internal Medicine, Owari Prefectural Hospital

NOBUHIRO NARITA, MASAYOSHI SAWAKI, KEIICHI MIKASA

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SHIGENORI NAKAJIMA

Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

KOICHI FUKUYAMA, YORIKO TSUJI, TSUYOSHI OKUMOTO

RYO KIMURA, SYUNJI IMANAKA, EIRO TSUBURA

Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital

SHINYA TADA, IKURO KIMURA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

TOSHIHARU MATSUSHIMA, HIROTANE IKEDA, YOSHIHIKO TANO

The Second Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

TAKAO SASAKI, YUKIO MATSUMOTO, YUJI SUGIMOTO

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

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, HIROFUMI FUKUHARA, MARIKO OKADA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

KAZUTAKA NISHIMURA

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

MINORU YOSHIDA, TAKAMICHI ARITOMI

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

HOZUMI YAMADA, OSAMU KATO

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

KOHEI HARA*, MASAKI HIROTA, KEIZO YAMAGUCHI, SHIGERU KOUNO

TOSHIKI HAYASHI, AKIRA YASUOKA, KAZUO SASAYAMA, TUNEO TUTUMI

KOUTA KOUNO, YASUKO UEDA, KIYO FUJITA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,
School of Medicine and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO*

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

MASARU NASU, JUN GOTO, YOUICHIROU GOTO

HIDEAKI SHIGENO, TAKAYOSHI TASHIRO

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, SHUKURO ARAKI

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School

KIYOSHI SHIMA, SHINOBU TAKENAKA, KOICHIRO FUKUDA

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO, KENJI MORI, YUEI IRABU

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

* Committee members

** Present : Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, Keio University

*** Present : Department of Internal Medicine, Oguchi Higashi General Hospital

Since combined use of piperacillin (PIPC) and aminoglycosides (AGs) shows a synergistic effect *in vitro*, a clinical examination of this combination therapy was carried out from August 1985 to January 1987 by a well controlled study. Drugs were administered at 4 g daily of PIPC alone, 120 mg of tobramycin (TOB) combined with 4 g of PIPC, or 200 mg netilmicin (NLT) combined with 4 g of PIPC.

1. The clinical efficacy rates in all cases evaluated by the attending committee members were 66.0% in PIPC alone, 73.3% in PIPC combined with TOB, and 71.7% in PIPC combined with NLT, respectively. No significant difference was observed between PIPC alone and PIPC combined with AGs.

There was also no significant difference in clinical effect between PIPC alone and PIPC combined with AGs evaluated by the committee members, in patients with pneumonia or pulmonary suppuration, and with chronic respiratory tract infection.

2. Bacteriological response against causative organisms in all cases tends to be significantly superior in PIPC combined with AGs than in single use of PIPC. Particularly in infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, the eradication rate was much superior. 20% in PIPC alone but 56% in PIPC combined with AGs.

3. There was no significant difference between PIPC alone and combined PIPC with regard to side effects or abnormality in laboratory findings.

4. There was no significant difference in usefulness between single use of PIPC and combined PIPC as evaluated by the committee members.

In conclusion, we consider that combination therapy of PIPC with AGs was more effective than PIPC alone, particularly in treating chronic respiratory tract infections due to *P. aeruginosa*, and was just as safe.