

## 外科領域における Piperacillin とアミノ配糖体剤の併用療法の検討

由良二郎・品川長夫・水野 章

名古屋市立大学医学部第一外科\*

川 端 真

市立釧路総合病院外科

中 村 孝

天使病院外科

藤 岡 久

北海道済生会小樽北生病院外科

北島修哉・秋田泰郎・松本 純・小寺太郎・遊佐幸暁

青森県立中央病院外科

百目木 公一・佐々木 浩一

十和田市立中央病院外科

饗 場 庄 一

前橋赤十字病院外科

雨宮 哲・梅本俊治・中村明彦

大田原赤十字病院外科

坂部 孝・岩井重富・国松正彦・堀川 明

日本大学医学部第三外科

加藤繁次・田中豊治・小野成夫

東京歯科大学外科

伊 藤 弘 毅

金沢文庫病院外科

小林 米幸・遠山隆夫

大和市立病院外科

浅 井 正 典

新潟臨港総合病院外科

藤巻雅夫・勝木茂美・加藤 博

富山医科薬科大学第二外科

磯 部 潔

静岡赤十字病院外科

豊田 忠之・遠山和成

静岡県立総合病院外科

脇 慎 治

浜松医療センター外科

渡辺 晋・伊藤 実・石井利治・成田幸夫

名古屋市立緑市民病院外科

\* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

石 川 周

東海通信病院外科

伊藤忠夫・松本一明・三宅孝

多治見市民病院外科

犬飼昭夫・松垣啓司

三重県厚生連員弁厚生病院外科

木村章二・市野達夫・鈴木一也・板橋雄二

愛知県厚生連尾西病院外科

岩井昭彦・早川哲史・水野裕支

愛知県厚生連知多厚生病院外科

伊藤昭敏・恵美奈実・川辺章夫・田中守嗣・山本哲也・小野雅之

掛川市立総合病院外科

伊藤信孝・滝本一・酒向猛・木村保則・伊藤昭宏

岐阜県立多治見病院外科

田中千凱・伊藤隆夫

岐阜市民病院外科

加藤泰・伊佐治彰之・竹田伸

市立四日市病院外科

酒井克治・上田隆美

大阪市立大学医学部第二外科

金 昌 雄

大阪警察病院外科

田中 信一郎・折田 薫 三

岡山大学医学部第一外科

栄 康 行

同仁会金光病院外科

北 川 堯 之

北川病院外科

小 川 潔

市立備前病院外科

横 山 隆

広島大学医学部第一外科

佐々木 襄

厚生連広島総合病院外科

東 信隆・徳島雄二・高田一実・魚谷 啓・今村裕司

マツダ株式会社マツダ病院外科

中 井 志 郎

広島記念病院外科

堀川 嘉也・沖田 光昭・山東 敬弘

国立大田病院外科

高槻 春樹・吉澤 潔・二木 俊助

高松赤十字病院外科

中山 文夫・寺坂 禮治

九州大学医学部第一外科

志村 秀彦・山本 博

福岡大学医学部第一外科

木 梨 守

白十字病院外科

宮崎 泰造・上尾 裕昭

国立大分病院外科

Piperacillin (PIPC) の単独療法とこれに netilmicin (NTL) を併用した併用療法について化膿性腹膜炎を対象に細菌学的効果ならびに臨床的検討を行った。単独療法では PIPC を 1 日 4g 点滴静注し、併用療法ではこれに加え NTL を 1 日 200mg 筋肉内注射した。試験方法は封筒法による well controlled method で行い、以下の成績を得た。

1. 臨床効果は委員会判定の有効率として、単独群 71.6% (48/67)、併用群 66.2% (43/65) であり、両群間に有意差は認められなかった。
2. 主治医による最終全般改善度では単独群 91.2% (62/68)、併用群 83.3% (55/66) であり、両群間に有意差は認められなかった。
3. 細菌学的効果は、単独群 94.7% (36/38)、併用群 92.0% (46/50) の菌消失率であり、両群間に有意差は認められなかった。
4. 副作用としては、併用群の 66 例中 1 例 (1.5%) に全身発疹がみられたのみであり、また、臨床検査値異常は単独群では 68 例中 9 例 (13.2%)、併用群では 66 例中 9 例 (13.6%) にみられたが、その種類、発現率ともに両群間に有意差は認められなかった。
5. 有用性は単独群 62.1% (41/66)、併用群 65.6% (42/64) の有用率であり、両群間に有意差は認められなかった。以上より単独群、併用群ともに有用であり安全な治療法であると考えられた。

**Key words:** 併用療法, Piperacillin, Aminoglycosides, 急性化膿性腹膜炎

Piperacillin(PIPC)は、富山化学工業(株)総合研究所で開発された注射用の広域 penicillin 剤であり、ampicillin (ABPC) の amino 基に 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入した Na 塩である。

本剤は国内、国外で広く使用されており、わが国においては 1980 年 2 月から発売され、高い評価を得ている。

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、その機会に我々は化膿性腹膜炎に対する PIPC 単独療法と netilmicin (NTL) との併用療法における有用性と安全性の検討を、well controlled method により比較試験を行ったので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象疾患ならびに対象患者

対象患者は急性化膿性腹膜炎、たとえば胃・十二指腸潰瘍穿孔、虫垂炎穿孔、小腸・大腸穿孔などの消化管穿孔による化膿性腹膜炎、腹腔内臓器の損傷による外傷性腹膜炎、胆汁性腹膜炎、骨盤腹膜炎、および術後腹膜炎などで入院し、手術を施行した患者である。

原則として年齢 16 歳以上または体重 40 kg 以上の患者で、性別は不問としたが、下記項目のいずれかに該当する症例は対象から除外した。

- 1) アミノ配糖体系薬剤、バシトラシン、ペニシリン系薬剤およびセフェム系薬剤にアレルギーの既往のある患者

2) 検討開始前に PIPC の皮内反応試験を施行して陽性を示した患者

3) 検討前に PIPC および NTL またはその一方が投与されていた患者

4) 初診時きわめて重篤でショック状態にある患者

5) 妊婦および妊娠の疑われる患者

6) 腎臓または肝臓などに重篤な障害がある患者

7) その他主治医が本検討の対象とするのに不適当と判断した患者

なお、本検討は全国 43 施設の共同研究として、昭和 60 年 12 月から昭和 61 年 12 月までの 12 カ月間に実施した。

## 2. 薬剤および投与方法

検討薬剤群の 1 日投与量は下記の 2 群である。

A 群: PIPC 2g (力価) × 2 回/日

B 群: PIPC 2g (力価) × 2 回/日

+NTL 100mg (力価) × 2 回/日

本検討は封筒法による well controlled method により実施した。両群はコントローラーにより 10 症例分を 1 組として両群が同数含まれるように無作為に割付けられ、一連の封筒番号が付された後、各施設に配布された。使用に際しては、必ず封筒番号の若い順に開封し、封筒中の指示票に従い投薬した。

具体的な投与方法としては、PIPC は 1 回 2g (力価) を 50~100 ml の生理食塩液またはその他の輸液に溶解し、約 30 分で点滴静注し、NTL は 1 回 100mg (力価) を添付の溶解液に溶解し筋肉内注射した。投与期間は原則として 7 日間以上を目標としたが、臨床効果と安全性を考慮しつつ主治医の判断で適宜投与期間を決定した。

## 3. コントローラー

本検討のコントローラーとして浜松医科大学薬理学教室中島光好が担当し、薬剤群の無作為割付けおよび key code の保管等を行った。

## 4. 投与中止の条件

以下のような場合には主治医の判断で投薬を中止してもよいとした。しかし中止した場合にはその時点における評価を必ず行い、中止の理由および所見などを調査票に記載した。

1) 症状が改善または治癒し、投薬の必要がなくなった場合。

2) A 群および B 群の臨床効果が期待できない場合。

3) 副作用などのため継続投与ができない場合。

4) 患者に不利な条件が生じた場合。

5) その他主治医が投与中止を必要と認めた場合。

ただし、1), 2) の場合でも、投与は最低 3 日間以上行

うこととした。また、3), 4), 5) の場合も可能な限り投与中止後も経過観察した。

## 5. 併用薬剤および外科的処置の取り扱い

検討期間中の併用薬剤および外科的処置については下記のとおりとした。

1) 検討中は他の抗菌剤の併用は禁止した。

2) 検討中は臨床効果に直接影響を及ぼすと考えられる薬剤 (抗炎症剤, 解熱鎮痛剤など) の併用は原則として禁止した。また、手術時に生理食塩液にて腹腔内洗浄を施行してもよいとしたが、術中、術後を通じて抗菌剤の局所投与は禁止した。

3) 検討中、外科的処置を行った場合はその内容を具体的に記録した。

## 6. 症状・所見の観察、臨床検査の実施について

### 1) 症状・所見の観察

症状としては、体温、排膿・腹水量、排膿・腹水の性状、腹痛、圧痛、筋性防御、腹部膨満感・鼓腸、腸雑音、排ガス、離床、食事をとりあげ、これら症状の推移を投与開始前より原則として毎日できる限り詳細に観察ないし測定した。

### 2) 臨床検査の実施

以下の検査項目について、投与開始前および投与終了後に可能な限り検査を行った。

i) 血液検査: 白血球数, 白血球分画像, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数。

ii) 肝機能: 総蛋白, 総ビリルビン, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ。

iii) 腎機能: 血清クレアチニン, BUN。

iv) 尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン。

v) その他: CRP 値。

なお、検査値に異常変動が認められたものについては、可能な限り追跡調査を行い、投与薬剤との関連性を追求した。

### 3) 副作用

副作用とみなされる自・他覚的症状が発現した場合は、その症状、程度、発現の時期、投与継続の可否、処置の有無および内容、経過など記録した。

## 7. 細菌学的検査法

薬剤投与開始前または手術時、投与中および投与後に膿 (腹水) を採取し、ケンキポーター (クリニカル・サブライ) を用いて東京総合臨床検査センター研究部に送付し、菌の分離・同定および日本化学療法学会標準法に従って、PIPC と NTL 両薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

## 8. 総合評価法

### 1) 判定委員会による判定

Table 1. Criteria for assessment of clinical efficacy

Target findings	Body temperature Discharge/ascites volume Abdominal pain/tenderness Muscular defense WBC CRP
Criteria	Excellent : two-thirds or more of the initial symptoms improve within 5 days ; WBC returns to normal and CRP improve within 11 days. Good : two-thirds or more of the initial symptoms improve within 8 days. Fairly good : two-thirds or more of the initial symptoms improve within 11 days. Poor : cases showing efficacy other than excellent, good, fairly good or unevaluable. Unevaluable : clinical efficacy cannot be assessed.

If the WBC/CRP is not available, evaluation is made without these items.

判定委員会（構成委員：由良二郎，品川長夫，上田隆美，横山 隆）は，症例ごとに解析対象としての適否を検討し，採用された症例について，診断名，病型，重症度，基礎疾患の有無，原発部位，臨床効果，細菌学的効果，分離菌の消長，副作用・臨床検査値異常および術後感染症の有無につき判定した。

診断名は穿孔性腹膜炎，外傷性腹膜炎，術後腹膜炎，胆汁性腹膜炎，骨盤腹膜炎および原発性腹膜炎の5種類に分類した。

病型は調査票により記載された腹水の広がりにより限局性と汎発性に区分した。

重症度は投与開始時の症状に基づき重症，中等症，軽症の3段階に分類した。

主治医による報告をもとに，基礎疾患の有無の判定および基礎疾患有と判定した症例では，悪性腫瘍とその他の基礎疾患に分類した。

化膿性腹膜炎の原発部位については，胃，十二指腸，虫垂，小腸，大腸，肝，胆，脾およびその他に分類した。

臨床効果は評価対象症状を体温，排膿・腹水量，腹痛・圧痛，筋性防御の4項目とし，投与開始時の症状の程度とその経日的変動および白血球数，CRP 値の成績を加味して，Table 1 に示す判定基準に基づき，著効，有効，やや有効，無効の4段階に判定した。

なお，投与開始時症状は，本検討の対象症例がいずれ

も開腹手術を検討薬投与開始時に受けているため，投与開始日の症状のみを採用することは妥当でないと判断され，投与開始日および前日と翌日の3日間のうち最も症状の重いものとした。

細菌学的効果は分離菌の消長により以下の基準で，消失，部分消失，存続，菌交代，増加の5段階および不明に判定した。

(1) 消失：投与開始時に検出された分離菌がすべて消失した場合，あるいは排膿が陰性となった場合。

(2) 部分消失：投与開始時の一部の分離菌種は消失したが，他の菌種が残存した場合。

(3) 存続：投与開始時の分離菌種が投与後にも残存した場合。

(4) 菌交代：投与開始時の分離菌種の一部または全部が消失したが，投与後に異菌種が検出された場合。

(5) 増加：投与開始時の分離菌種が存続し，かつ異菌種が新たに検出された場合。

(6) 不明：細菌検査の行われていない場合，菌陰性例の場合。

副作用および臨床検査値異常発現例については検討薬剤との関連性について主治医の見解を確認した上で，副作用の有無および臨床検査値異常の有無を判定した。

検討中あるいは終了後にみられた術後感染症については，主治医からの報告内容を検討し，その有無を判定するとともに，当該症例の臨床効果は術後感染症の発症時

Table 2. Patients' characteristics

Characteristic		No. of patients	Group A	Group B	Statistical test
Sex	male	85	45	40	NS
	female	49	23	26	
Age (yrs.)	~19	18	11	7	NS
	20~39	31	18	13	
	40~59	49	21	28	
	60~79	33	18	15	
	80~	2	0	2	
	unknown	1	0	1	
Body weight (kg)	~29	0	0	0	NS
	30~49	53	29	24	
	50~69	66	33	33	
	70~	12	5	7	
	unknown	3	1	2	
Diagnosis	perforative appendicitis	66	33	33	NS
	perforative duodenal ulcer	29	17	12	
	other perforative peritonitis	14	8	6	
	postoperative peritonitis	9	3	6	
	billiary peritonitis	3	3	0	
	traumatic peritonitis	4	1	3	
	pelvic peritonitis	2	2	0	
	primary peritonitis	7	1	6	
Origin	stomach	8	3	5	NS
	duodenum	29	17	12	
	small intestine	10	2	8	
	appendix	66	33	33	
	large intestine	7	5	2	
	others	14	8	6	
Extent of peritonitis	localized	59	31	28	NS
	diffuse	75	37	38	
Severity	mild	22	11	11	NS
	moderate	73	39	34	
	severe	39	18	21	
Underlying disease	malignant tumor	17	7	10	NS
	others	15	6	9	
	none	102	55	47	
Surgical treatment	resection of the primary focus	116	59	57	NS
	closure of perforation only	6	4	2	
	drainage only	12	5	7	
Drainage	not used	8	5	3	NS
	used	126	63	63	
Previous antibiotics	not used	104	56	48	NS
	used	28	11	17	
	unknown	2	1	1	
	penicillin	2	0	2	NS
	cephem	27	10	17	
	aminoglycoside	2	0	2	
	tetracycline	1	0	1	
others	1	1	0		
Concomitant drug	not used	122	63	59	NS
	used	12	5	7	
Duration of treatment (days)	~7	40	18	22	NS
	8~	94	50	44	

Statistical test : U-test or Fisher-test

期により判定基準 (Table 1) に基づく臨床効果を1段階下げた。

また、検討中投与された検討薬剤以外の併用薬についても、効果判定に及ぼす影響を考慮し、直接影響があったと考えられるものが投与された症例は、判定基準 (Table 1) に基づく臨床効果を1段階下げた。

## 2) 主治医による判定

主治医は全般改善度、概括安全度および有用性を判定した。

全般改善度は投薬を開始した翌日からの臨床所見を投与開始時の臨床所見と比較して、主治医の基準による改善度を毎日、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で評価した。

概括安全度は薬剤投与中に発現した副作用および臨床検査値異常の種類、期間、程度、検討薬剤との関連性などを考慮して、検討終了時に安全性を以下の5段階で評価することとした。

(1) 副作用なし。

(2) 副作用はあるが、軽度のため投薬継続、特に処置なし。

(3) 副作用はあるが、処置をし投薬を継続。

(4) 副作用があり投薬中止、特に処置なし。

(5) 副作用があり投薬中止、処置を要す。

有用性については临床上の有用性を全般改善度の推移と安全性を勘案して、非常に満足、満足、まずまず満足、不満足、使用に耐えないの5段階で判定した。

## 9. データの解析処理方法

各症例の調査票記載事項および判定委員会における判定事項に基づいて、背景因子、症状、改善度、臨床効果、細菌学的効果、副作用などについて  $\chi^2$ -test, Fischer の直接確率法, Mann Whitney の U-test を用いて解析した。なお、危険率については両側危険率5%を有意水準とした。

## II. 試験成績

### 1. 両群間の等質性

#### 1) 除外症例

本検討においてA群: PIPCあるいはB群: PIPC+NTLが投与された総症例数は、A群71例、B群68例の計139例であった。これら139例中、判定委員会において5例(A群3例、B群2例)を臨床効果、安全性、有用性などの判定から除外した。除外症例の内訳は、対象外疾患1例(B群)、基礎(原)疾患が甚だしく重篤で死亡した4例(A群3例、B群1例)であった。

これら除外例を除いた134例(A群68例、B群66例)を臨床効果および安全性についての解析対象とした。

基礎(原)疾患が重篤なため死亡した4例については主治医から死亡にいたる経過、薬剤との関連性などについて詳細な報告書をもとに、判定委員会においても検討した結果、主治医意見と同様に全例とも薬剤との関連性がないことが確認された。

#### 2) 対象症例の背景因子

Table 3. Clinical isolates before treatment

Isolate		No. of patients	Group A	Group B	Statistical test
Negative		39	25	14	NS
Positive		94	42	52	
Not done		1	1	0	
Single	GPC	6	1	5	NS
	GNR	14	6	8	
	ANB	8	3	5	
	sub-total	28	10	18	
Mixed	GPC+GPC	1	0	1	NS
	GNR+GNR	6	2	4	
	GPC+GNR	6	2	4	
	ANB+ANB	2	1	1	
	GPC+ANB	7	1	6	
	GNR+ANB	32	17	15	
	GPC+GNR+ANB	12	9	3	
sub-total	66	32	34		

GPC.: Gram positive cocci, GNR.: Gram negative rods, ANB.: anaerobic bacteria  
Statistical test:  $\chi^2$ -test

効果判定解析対象 134 例について 両群間の 主な背景 因子ごとの 症例分布を Table 2 に示した。

性, 年齢, 診断名, 原発部位, 病型, 重症度, 基礎疾患の有無ともに 両群間に有意差は認められなかった。その他, 手術操作, ドレナージ設置の有無, 検討直前の抗生剤の有無とその種類, 併用薬の有無および検討薬の投与期間でも 両群間に有意差は認められなかった。

3) 臨床分離菌の分布

薬剤投与開始前あるいは手術時の細菌の分離状況と分離菌の分布を Table 3, 4 に示した。細菌の分離された症例は 94 例で, A群 42 例, B群 52 例と両群間に有意差は認められなかった。また, MIC を測定できたものは A群 97 株, B群 98 株で  $10^6$  cells/ml 接種時の分布を Fig. 1 に示す。両群の分離菌に対する PIPC の分布には有意差は認められず, NTL の MIC 分布においても同

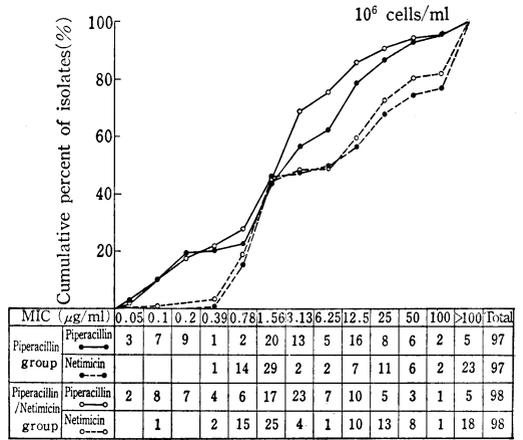


Fig. 1. Susceptibility distribution of clinical isolates

Table 4. Distribution of clinical isolates before treatment

Isolate	Group A	Group B	Statistical test	
Aerobic GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	NS
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0	1	
	<i>Streptococcus</i> spp.	4	5	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	11	
	<i>Enterococcus faecium</i>	3	2	
	<i>Enterococcus avium</i>	1	1	
	sub-total	14	21	
Aerobic GNR	<i>Escherichia coli</i>	35	24	NS
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	1	
	<i>Klebsiella</i> spp.	7	8	
	<i>Enterobacter</i> spp.	2	7	
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	1	
	<i>Morganella morganii</i>	1	0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	
	Other	1	2	
sub-total	52	47		
Anaerobic GPC	<i>Streptococcus</i> spp.	5	7	NS
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	12	5	
	sub-total	17	12	
Anaerobic GPR	<i>Eubacterium lentum</i>	0	2	NS
	<i>Clostridium</i> spp.	1	1	
	sub-total	1	3	
Anaerobic GNR	<i>Bacteroides fragilis</i>	12	9	NS
	<i>Bacteroides</i> spp.	13	11	
	<i>Fusobacterium</i> sp.	0	1	
	sub-total	25	21	
Total	109	104		

GPC : Gram positive cocci, GPR : Gram positive rods, GNR : Gram negative rods  
 Statistical test :  $\chi^2$ -test

様に有意差は認められなかった。

#### 4) 検討開始時症状の重症度分布

検討開始時の体温、排膿・腹水量、腹痛、圧痛、筋性防御、腹部膨満感・鼓腸、腸雑音、排ガス、離床、食事の各症状および白血球数のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

### 2. 総合評価

#### 1) 臨床効果

判定委員会による臨床効果の判定結果を Table 5 に示した。A群 68 例では、著効 21 例、有効 27 例、やや有効 11 例、無効 8 例、および判定不能 1 例で、著効と有効を合わせた有効率（以下「有効率」）は 71.6% であり、B群 66 例では、著効 19 例、有効 24 例、やや有効 13 例、無効 9 例、判定不能 1 例で、有効率は 66.2% となり、両群間に有意差は認められなかった。な

お、A群の判定不能 1 例は症状の観察が不十分なため臨床効果の判定が不能とされた症例であり、B群の判定不能 1 例は感染症診断名が複雑で、腹膜炎に対する臨床効果の判定が不能とされた症例である。

#### 2) 細菌学的効果

薬剤投与開始前あるいは手術時に分離された 94 例での判定委員会による細菌学的効果の判定結果を Table 6 に示した。A群では、消失 32 例、部分消失 2 例、菌交代 4 例、不明 4 例で、消失率 94.7% であった。B群では、消失 33 例、部分消失 2 例、菌交代 13 例、増加 2 例、不明 2 例で、消失率 92.0% であった。消失率では両群間に有意差は認められなかった。

#### 3) 全般改善度

主治医による全般改善度の判定結果を Table 7 に示した。投与 4 日後、7 日後および 10 日後までの改善率

Table 5. Clinical efficacy judged by committee

Drug	No. of patients	Clinical effectiveness					Efficacy rate (%) (E+G)	Statistical test
		excellent	good	fairly good	poor	unevaluable		
Group A	68	21	27	11	8	1	71.6	NS
Group B	66	19	24	13	9	1	66.2	

E: excellent, G: good

Statistical test: U-test

Table 6. Bacteriological efficacy judged by committee

Drug	No. of patients	Bacteriological effectiveness						Eradication rate (%) (E+R)	Statistical test
		eradicated	partially eradicated	persisted	replaced	increased	unknown		
Group A	42	32	2	0	4	0	4	94.7	NS
Group B	52	33	2	0	13	2	2	92.0	

E: eradicated, R: replaced

Statistical test: U-test

Table 7. Time course of overall clinical improvement judged by surgeons

Period of treatment	Drug	No. of patients	Overall clinical improvement					Improvement rate (%) (M+I)	Statistical test
			markedly improved	improved	slightly improved	not improved	aggravated		
Day 4	Group A	68	31	23	11	1	2	79.4	NS
	Group B	66	30	16	13	5	2	69.7	
Day 7	Group A	68	50	11	4	0	3	89.7	NS
	Group B	66	42	13	3	5	3	83.3	
Day 10	Group A	68	49	13	3	0	3	91.2	NS
	Group B	66	43	12	3	4	4	83.3	

M: markedly improved, I: improved.

Statistical test: U-test

は、A群ではそれぞれ 79.4%, 89.7%, 91.2% であり、B群では 69.7%, 83.3%, 83.3% であった。いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

#### 4) 副作用および臨床検査値異常

検討された 139 例のうち、副作用の発現が認められた症例は B群で 66 例中 1 例 (1.5%) のみであり、両群間に有意差は認められなかった。

この症例は投与終了翌日に全身発疹がみられたもので、抗ヒスタミン剤の使用により翌日に軽快した。薬剤との関連が疑われた症例であるが、副作用としては軽症と考えられるものであった。

薬剤によると考えられる臨床検査値異常の発現が認められたものは Table 8 に示したとおりである。A群では 68 例中 9 例 (13.2%)、B群では 66 例中 9 例 (13.6%) であり、両群間に有意差は認められなかった。両群とも GOT, GPT の上昇が多く認められ、A群および B群の GOT 上昇が各々 11.1%, 9.4%, GPT 上昇が各々 14.8%, 15.4% であった。

#### 5) 概括安全度

主治医による概括安全度の判定結果を Table 9 に示した。各群の安全率は A群 94.1%, B群 89.4% であり、両群間に有意差は認められなかった。

#### 6) 有用性

Table 8. Abnormal laboratory findings

	Group A	Group B	Statistical test
No. of patients evaluated	68	66	
No abnormal findings	59	57	NS
With abnormal findings	9	9	
WBC ↓	1/67 ( 1.5%)	0/63	NS
Eosinophils ↑	1/31 ( 3.2%)	1/33 ( 3.0%)	NS
GOT ↑	6/54 (11.1%)	5/53 ( 9.4%)	NS
GPT ↑	8/54 (14.8%)	8/53 (15.4%)	NS
AI-P ↑	1/46 ( 2.2%)	2/44 ( 4.5%)	NS

Statistical test :  $\chi^2$ -test or Fisher-test

Table 9. Overall safety judged by surgeons

Drug	No. of patients	Safety					Safety rate (%)	Statistical test
		1	2	3	4	5		
Group A	68	64	4	0	0	0	94.1	NS
Group B	66	59	7	0	0	0	89.4	

1. No side effects.
2. Side effects so mild that treatment was continued without any action being taken.
3. Side effects observed, and treatment continued with some action taken.
4. Side effects observed, and treatment suspended with no other action taken.
5. Side effects observed, and some action required after suspension of the treatment.

Statistical test : U-test

Table 10. Clinical utility judged by surgeons

Drug	No. of patients	Clinical utility						Utility rate (%) (V+S)	Statistical test
		very satisfactory	satisfactory	fairly satisfactory	un-satisfactory	use prohibited	unevaluable		
Group A	68	13	28	19	6	0	2	62.1	NS
Group B	66	13	29	16	6	0	2	65.6	

V : very satisfactory, S : satisfactory

Statistical test : U-test

主治医による有用性の判定結果を Table 10 に示した。A群 68 例では、非常に満足 13 例、満足 28 例、まずまず満足 19 例、不満足 6 例、および判定不能 2 例で、非常に満足と満足を合わせた有用率（以下「有用率」）は 62.1% であった。B群 66 例では、非常に満足 13 例、満足 29 例、まずまず満足 16 例、不満足 6 例、および判定不能 2 例で有用率は 65.6% であった。両群間に有意差は認められなかった。

### 7) 術後感染症

検中あるいは検後に発生した術後感染症をみると、A群では創感染が 12 例および創直下皮下膿瘍が 1 例の合計 13 例がみられ、B群では創感染が 7 例、腹腔内膿瘍が 3 例および尿路感染症 1 例の合計 11 例にみられたが、両群間でその発生率に有意差は認められなかった。

## III. 考 察

原因菌判明前の重症感染症に対する化学療法においては、主に抗菌スペクトルの拡大および抗菌力の増強を目的とした併用療法が施行される場合がある。医学の進歩とともに手術適応も拡大の傾向にあり、現在大手術後の感染症など、感染防御能の低下した症例における感染症は増加の傾向にある。このように難治性の重症感染症に遭遇する機会が多くなっている今日において、併用療法に走りがちな傾向にある事は否定できない。現在、併用療法についての基礎的研究には多くの優れた報告があり、その有効性を示唆するものが多い。しかしながら、臨床併用療法の有効例の報告は、多くは retrospective な調査によったものであり、積極的にその有用性を認めるには未だ臨床的検討は不十分であると言わざるを得ない。現在、臨床医にとって、併用療法についての prospective な検討が必要な時期にあることは間違いない。

今回、我々は、外科領域において日常しばしば遭遇する疾患のひとつであり、現在でもなお重篤な外科疾患である急性化膿性腹膜炎に対して、併用療法の有効性と安全性を検討する機会を得た。本検討で比較する薬剤としては、PIPC 単独投与と、PIPC/NTL 併用投与を選んだ。PIPC は、1976 年の日本化学療法学会新薬シンポジウムにおいて有用性が確認され<sup>1)</sup>、約 10 年を経過した現在でも、ペニシリン系注射用抗生物質の中で高い評価を得ている薬剤である。in vitro における併用療法の検討も多数報告があり<sup>2-4)</sup>、特にアミノ配糖体との併用において相乗的作用が認められており、NTL との併用についての研究においても、相乗的な作用が報告されている。また体内動態の研究においても、PIPC は尿管分泌・肝排泄の両過程より排泄され、主に糸球体濾過という排泄過程を示す cefsulodin (CFS) や tobramycin

(TOB) では PIPC との併用による体内動態の影響は認めないとの報告<sup>5)</sup>もある。

本試験では薬剤効果比較方法として、封筒法を用いた well controlled method を採用し、全国 43 施設において 12 カ月間に 139 例の急性化膿性腹膜炎が検討された。このうち 5 例 (3.4%) が臨床効果の判定から除外された。背景因子の等質性については、両群間に有意差は認められず、両群の比較を行うに足る等質性が得られたものと考えられた。臨床比較検討の結果、細菌学的効果、判定委員会による臨床効果、主治医による全般改善度、概括安全度および有用性については、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また、術後感染症の発生状況、副作用および臨床検査値の異常についても両群間に有意差は認められなかった。このように、PIPC 単独群と PIPC/NTL 併用群との今回の比較試験では、特に併用療法の意義は認められなかったが、これは対象疾患が穿孔性虫垂炎 (66 例) など腹膜炎としては軽症例が多かったこと、あるいは十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎 (29 例) など細菌性腹膜炎の病態を示さない症例が多かったことなどが原因と考えられた。また、全症例中 116 例では手術的に原病巣の切除が施行できており、問題となるドレナージのみの症例は 12 例、穿孔部の単純閉鎖手術は 6 例ときわめて少ない。抗生物質の効果が発揮される症例は後者の原病巣切除不能例などであるが、本試験ではこれらの症例が少なかった事が影響し併用療法の効果が証明できなかったものと考えられる。しかも今回分離された菌種の多くが PIPC に高い感受性を示したことなどからも併用療法の効果が示されなかったと考えられる。

併用による抗菌スペクトルの拡大および抗菌力の増強は in vitro でも示されているものであり、この効果は臨床に反映されるものと考えられる。この事実を証明するには対象疾患としてさらに重篤な症例かあるいは原病巣の切除できなかった症例などを主な対象疾患として比較試験を施行する必要がある。いずれにしても外科領域における併用療法の比較検討は始まったばかりであり、今後さらに詳細な検討が必要と考える。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) MACHKA K, BAIERL W, BRAVERY I: Comparative synergistic activity of netilmicin-pi-

- peracillin versus gentamicin-piperacillin.  
Eur. J. Clin. Microbiol., 1 : 238~242, 1982
- 4) ARPI M, JØRGENSEN P E, PEDERSSEN H F :  
*In vitro* studies of the synergism of piperacillin and netilmicin against blood culture isolates. Chemotherapy 32 : 68~74, 1986
- 5) 熊田徹平, 清水喜八郎 : 抗菌薬併用時の体内動態。臨床医 12 : 175~180, 1986

## COMBINATION THERAPY WITH PIPERACILLIN AND AMINOGLYCOSIDES IN THE TREATMENT OF PURULENT PERITONITIS

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO

The First Department of surgery, Nagoya City University Medical School

Mizuho-cho Kawasumi 1, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

MAKOTO KAWABATA

Department of Surgery, Kushiro Municipal General Hospital

TAKASHI NAKAMURA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

HISASHI FUJIOKA

Department of Surgery, Hokkaido "Saiseikai" Otaru Hokusei Hospital

SHUYA KITAJIMA, YASUO AKITA, JUN MATSUMOTO, TARO KODERA, SACHIYUKI YUSA

Department of Surgery, Aomori Prefectural Central Hospital

KINICHI DOMEKI, KOICHI SASAKI

Department of Surgery, Towada City Chuo Hospital

SHYOICHI AIBA

Department of Surgery, Maebashi Red Cross Hospital

TETSU AMEMIYA, SHUNJI UMEMOTO, AKIHIKO NAKAMURA

Department of Surgery, Otawara Red Cross Hospital

TAKASHI SAKABE, SHIGETOMI IWAI, MASAHIKO KUNIMATSU, AKIRA HORIKAWA

Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

SHIGETSUGU KATO, TOYOHARA TANAKA, SHIGEO ONO

Department of Surgery, Tokyo Dental School

HIROKI ITOH

Department of Surgery, Kanazawabunko Hospital

YONEYUKI KOBAYASHI, TAKAO TOHYAMA

Department of Surgery, Yamato City Hospital

MASANORI ASAI

Department of Surgery, Niigata Rinkoh General Hospital

MASAO FUJIMAKI, SHIGEMI KATSUKI, HIROSHI KATO

Second Department of Surgery, Toyama Medical & Pharmaceutical University

KIYOSHI ISOBE

Department of Surgery, Shizuoka Red Cross Hospital

TADAYUKI TOYODA, KAZUSHIGE TOHYAMA

Department of Surgery, Shizuoka General Hospital

SHINJI WAKI

Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center

SUSUMU WATANABE, MINORU ITO, TOSHIHARU ISHII, YUKIO NARITA

Department of Surgery, Nagoya Municipal Midori City Hospital

SHU ISHIKAWA

Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital

TADAO ITOH, KAZUAKI MATSUMOTO, TAKASHI MIYAKE

Department of Surgery, Tazimi Mucic Hospital

AKIO INUKAI, KEIJI MATSUGAKI

Department of Surgery, Inabe Kousei Hospital

SHOJI KIMURA, TATSUO ICHINO, ICHIYA SUZUKI, YUJI ITABASHI

Department of Surgery, Kouseiren Bisai Hospital

AKIHIKO IWAI, TETSUSHI HAYAKAWA, YUJI MIZUNO

Department of Surgery, Chita Kousei Hospital

AKITOSHI ITOH, MINORU EMINA, AKIO KOBE

MORITSUGU TANAKA, TETSUYA YAMAMOTO, MASAYUKI ONO

Department of Surgery, Kakegawa Municipal Hospital

NOBUTAKA ITOH, HAJIME TAKIMOTO, TAKESHI SAKOH, YASUNORI KIMURA, AKIHIKO ITOH

Department of Surgery, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

SENGAI TANAKA, TAKAO ITO

Department of Surgery, Gifu City Hospital

YASUSHI KATO, AKIYUKI ISAGI, SHIN TAKEDA

Department of Surgery, Yokkaichi City Hospital

KATSUZI SAKAI, TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

CHANG-WOONG KIM

Department of Surgery, Osaka Police Hospital

SHINICHIRO TANAKA, KUNZO ORITA

First Department of Surgery, Okayama University Medical School

YASUYUKI SAKAE

Department of Surgery, Konkou Hospital

TAKASHI KITAGAWA

Department of Surgery, Kitagawa Hospital

KIYOSHI OGAWA

Department of Surgery, Bizen City Hospital

TAKASHI YOKOYAMA

The First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

NOBORU SASAKI

Department of Surgery, Hiroshima General Hospital

NOBUTAKA AZUMA, YUJI TOKUSHIMA, ICHIMI TAKADA, AKIRA UOTANI, YUJI IMAMURA

Department of Surgery, Mazda Hospital

SHIRO NAKAI

Department of Surgery, Hiroshima Memorial Hospital

YOSHIYA HORIKAWA, MITSUAKI OKITA, TAKAHIRO SANTO

Department of Surgery, Oda National Hospital

HARUKI TAKATSUKI, KIYOSHI YOSHIKAWA, SHUNSUKE NIKI

Department of Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital

FUMIO NAKAYAMA, REIJI TERASAKA

Department of Surgery I, Faculty of Medicine, Kyushu University

HIDEHIKO SHIMURA, HIROSHI YAMAMOTO

The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

MAMORU KINASHI

Department of Surgery, Hakuzyuji Hospital

TAIZO MIYAZAKI, HIROAKI UEO

Department of Surgery, Oita National Hospital

A well-controlled comparative study was performed to evaluate the efficacy, safety and utility of combination therapy of piperacillin (PIPC) and netilmicin (NTL) in the treatment of purulent peritonitis.

1. The clinical efficacy rate was 71.6% (48/68) in the PIPC group and 66.2% (43/66) in the PIPC +NTL group.

2. The final overall clinical improvement rate was 91.2% (62/68) in the PIPC group and 83.3% (55/66) in the PIPC+NTL group, with no statistically significant difference between the two groups.

3. As for bacteriological effect, the eradication rate was 94.7%(36/38) in the PIPC group and 92.0% (46/50) in the PIPC+NTL group, with no statistically significant difference between the two groups.

4. Side effects were observed in 1 of 66 patients (1.5%) in the PIPC+NTL group, whereas abnormal laboratory findings were observed in 9 of 68 patients (13.2%) in the PIPC group and 9 of 66 patients (13.6%) in the PIPC+NTL group. In the incidence of adverse effects and abnormal laboratory findings, there was no statistically significant difference between the two groups.

5. Overall clinical utility was 62.1% (41/66) in the PIPC group and 65.6% (42/64) in the PIPC+NTL group, with no statistically significant difference between the two groups.