

## わが国における各種感染症の clindamycin と aztreonam の併用療法に関する研究

Clindamycin, aztreonam 併用療法研究会

齋 藤 厚

琉球大学第一内科\*

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

(平成元年4月28日受付)

全国138施設において、注射用 clindamycin-2-phosphate (CLDM) 1日1,200~2,400mg と monobactam 系抗生物質 aztreonam (AZT) 1日2~4g を原則として7日間併用し、多数例における細菌感染症に対する有効性と安全性を検討し、以下の成績が得られた。

1. 呼吸器感染症277例をはじめ各種感染症638例と術后感染予防224例に使用されたが、臨床効果は638例のうち判定不能27例を除く611例について行なわれ、副作用、臨床検査値異常は全例862例について解析された。

2. 患者背景は男性354例、女性257例で60歳以上の高齢者は311例(50.9%)、何らかの基礎疾患を有するものが394例(65.1%)で、入院患者が578例(94.6%)を占めた。

3. 感染症の程度は中等症以上の症例が534例(91.6%)とほとんどを占め、いわゆる難治性で重症度の高い症例が多くを占めた。

4. 併用薬剤の1日量はCLDM 1,200mg/日とAZT 2.0g/日が全体の半数以上を占めた。

5. 臨床効果は肺炎(210例)74.8%を含め、呼吸器感染症(277例)において74.0%、敗血症(80例)において55.0%、胆道感染症(70例)において88.6%、全症例(611例)において77.7%の有効率が得られた。

6. 基礎疾患の有無により有効率に有意差( $P<0.001$ )がみられ、基礎疾患を有するもの394例中71.6%、ないもの211例中89.6%の有効率であった。感染症の重症度別でも中等症85.4%、重症62.5%と有効率に有意差( $P<0.001$ )がみられた。

7. 細菌学的臨床効果はグラム陽性球菌、嫌気性菌検出例47例中76.6%、グラム陰性桿菌に対して54例中74.1%の有効率であった。

8. 両剤の抗菌力が及ばない、あるいはやや弱い *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 検出例における有効率はそれぞれ33.3%、50.0%と低いものであった。

9. 副作用は862例中13例(1.5%)と極めて低いものであった。皮疹8例が最も多いもので、その他消化器症状などが主なものであった。口内苦見感を訴えた1例はCLDMによるものと推定された。いずれも重篤なものではなかった。

10. 臨床検査値異常は18例(2.1%)と極めて低いものであった。S-GOT, S-GPT上昇が主なものであったが、中止あるいは治療継続によりほとんどが正常に復し、重篤なものはみられなかった。

**Key words** : clindamycin, aztreonam, 併用療法,

感染症治療における抗生剤併用療法の目的は target となる菌への抗菌力の増強(相乗効果あるいは相加作

用)、抗菌スペクトラムの拡大、耐性化防止を主たる目的として<sup>1,2)</sup>、時に副作用の軽減のための併用療法も行

\* 沖縄県西原町字上原 207 (〒 903-01)

なわれる<sup>3-5)</sup>。

グラム陽性球菌と嫌気性菌に広く抗菌スペクトラムを有する clindamycin (CLDM) とグラム陰性桿菌のみ抗菌力を有する aztreonam (AZT) の併用は immunocompromised host の増加に伴う複数菌感染症の増加の背景を受けて、お互いの抗菌力が重ならない特徴を有する抗菌スペクトラムの拡大を主たる目的として、我が国においては上田 泰 (東京慈恵会医科大学) の提唱で、呼吸器感染症を対象とした全国的規模の研究會 (17 施設) が組織され、その成績を 1985 年に報告した<sup>6)</sup>。

その報告では、対象症例の 93.1% が中等症以上の症例であったが、臨床効果 66.7%, 除菌率 85.5% ですぐれた成績が得られた。しかし、副作用 (皮疹, 下痢など) や臨床検査値異常 (主として, S-GOT, S-GPT の一過性の上昇) がそれぞれ 14.7% (102 例中 15 例), 31.4% (102 例中 32 例) と高く出現し、以降の検討が待たれるところであった。

今回、全国 138 の施設 (Table 8) において、CLDM と AZT の併用療法が同一のプロトコールの下に行なわれたので、その集計成績をここに報告する。

### I. 対象ならびに方法

以下に述べる事項について、CLDM, AZT 併用療法実施要項および併用療法調査表を作成し、これに従って、昭和 63 年 4 月から昭和 63 年 10 月までの 7 か月間、全国 138 の臨床施設において検討された。

#### 1. 対象疾患

呼吸器感染症 (肺炎, 肺化膿症, 膿胸, など), 胆嚢炎, 胆管炎, 腹膜炎, 子宮付属器炎, 子宮内感染, 骨盤死腔炎, 敗血症, その他の細菌感染症。

#### 2. 除外基準

- ① AZT 皮内反応陽性者および AZT によるショックの既往のあるもの。
- ② ペニシリン系, セファロスポリン系およびセファマイシン系抗生剤に過敏症の既往があるもの。
- ③ 気管支喘息, 湿疹, 蕁麻疹などのアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者。
- ④ 高度の肝, 腎障害のある患者。
- ⑤ 妊婦または妊娠する可能性のある患者。
- ⑥ その他, 主治医が不適当と判断した症例。

#### 3. 試験薬剤

Clindamycin phosphate (CLDM): ダラシン-P 注および aztreonam (AZT): アザクタム注射用

#### 4. 投与方法

CLDM は原則として, 1 日 1,200~2,400 mg を 2~4 回に分けて, 点滴静注する。AZT は原則として, 1 日 2~4 g を 2~4 回に分けて点滴静注する。なお, CLDM

は 600 mg を 30 分, 1,200 mg では 60 分かけて, 点滴静注する。CLDM と AZT の混合点滴静注は可能である<sup>6)</sup>。

#### 5. 投与期間

原則として, 7 日間投与し, 症状によって継続や中止の決定を行なう。

#### 6. 併用薬剤

併用薬剤はいずれもその都度, 薬剤名, 用法, 用量, 投与期間などを調査表に記載する。

#### 7. 観察項目

臨床症状, 細菌学的検査, 臨床検査, 副作用など調査表に記載する。

#### 8. 効果判定

下記項目について, 主治医が判定する。

① 細菌学的効果: 菌消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の 5 段階。菌消失率は消失した (あるいは菌交代した) 株数を検出株数で除した数に 100 を乗じて % で表わす。

② 臨床効果: 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の 5 段階。

③ 全般改善度: 細菌学的効果および臨床効果を総合して, 著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化, 判定不能の 6 段階。

#### 9. 副作用

副作用が発現した場合, 症状に応じて適切な処置を行ない, その詳細を記載する。

以上の規準で症例が集積されたのち, その調査表を代表者のもとへ回収し, 解析が行なわれた。併用薬剤として他の抗菌性物質の併用, 副腎皮質ステロイド剤の併用がなされていたものおよび調査表の記載が不充分と判定されたものについては臨床効果の判定から除外し, また, 本試験開始時感染症状が明らかでなく, 本療法が行なわれたものは臨床効果の判定から除外した。

なお, 検討期間中に術後感染予防に使用された症例が多数にのぼったため, これらの症例は副作用の解析症例として加えることとした。

## II. 成 績

### 1. 解析対象症例

862 例が集積されたが, このうち術後感染予防投与された 224 例と効果判定ができなかった 27 例を除き, 臨床効果が判定されたものは 611 例 (70.9%) で, 呼吸器感染症 277 例 (45.3%), 敗血症 80 例 (13.1%), 胆道感染症 70 例 (11.5%) が主なものであった。

副作用は 862 例すべてに判定され, 臨床検査値異常は 862 例のうち, それぞれの項目 (主として血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, 白血球数, 分類など, 肝機能検

査：S-GOT, S-GPT, ビリルビン,  $\gamma$ -GTP, LDH, 腎機能検査：BUN, creatinine, 尿蛋白, 尿沈渣など, その他：アミラーゼなど)が検査されたものについて異常値の発現率を求めた。

## 2. 症例の背景因子

臨床効果を検討し得た 611 例の背景因子は男性 354 例, 女性 257 例であり, 58:42 の割合で男性が多く, 60 歳以上の高齢者は 311 例 (50.9%) を占めた。また, 何らかの基礎疾患を有するものが 394 例 (64.5%) 存在し, 多くの症例が何らかの基礎疾患を有し, 入院患者が 578 例 (94.6%) を占めた。

感染症の重症度は主治医判定により軽症 49 例 (8.4%), 中等症 350 例 (60.0%), 重症 184 例 (31.6%) と中等症以上の症例が 534 例 (91.6%) とほとんどを占めた。

併用薬剤の量の組合せは CLDM 1,200 mg/日使用されたものが 378 例 (61.9%), 2,400 mg/日が 165 例 (27.0%), 一方, AZT 2.0 g/日, 340 例 (55.6%), AZT 4.0 g/日, 224 例 (36.7%) と CLDM 1,200 mg/

日, AZT 2.0 g/日の併用療法が全体の半数以上を占めた。

薬剤の使用量と重症度をみると, 本治験の症例のほとんどが中等症以上の症例であったことより, 重症度が高いほど, それぞれの薬剤の大量が使用されている傾向にあったが, 重症度と使用量の間に有意差はみられなかった。

## 3. 臨床効果

主治医判定における 611 例の臨床効果を感染症診断名別に Table 1 に示した。肺炎 210 例では著効 49 例 (23.3%), 有効 108 例 (51.4%) と 74.8% の有効率であった。

肺化膿症を含むその他の呼吸器感染症 67 例では 71.6% の有効率であった。敗血症 80 例では 55.0%, 全体では 77.7% と高い有効率が得られた。

中等症以上の 534 症例における有効率を, Table 2 に示した。中等症 85.4%, 重症 62.5% (平均 77.5%) と重症度に比例した有効率が得られた。

また, 基礎疾患の有無と有効率をみると, 記載が明か

Table 1. Clinical efficacy in infections treated with a combination of clindamycin (CLDM) and aztreonam (AZT)

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	210	49	108	32	21	74.8
Lung abscess	13	2	7	1	3	69.2
Pyothorax	6	1	3	1	1	66.7
Other respiratory infections	48	17	18	8	5	72.9
Septicemia	80	14	30	12	24	55.0
Cholecystitis and cholangitis	70	24	38	8	0	88.6
Peritonitis	24	14	8	1	1	91.7
Adnexitis	5	5	0	0	0	100.0
Intrauterine infections	17	12	4	1	0	94.1
Parametritis	10	0	9	0	1	90.0
Others	128	54	58	8	8	87.5
Total	611	192	283	72	64	77.7

Table 2. Clinical efficacy of 534 cases of moderate and severe infection

Severity of infection	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	
Moderate (350)	125	174	27	24	85.4
Severe (184)	45	70	35	34	62.5
Total (534)	170	244	62	58	77.5

Table 3. Clinical efficacy in underlying disease

Underlying disease	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	
Positive (394)	112	170	54	58	71.6
Negative (211)	80	109	16	6	89.6

Table 4. Clinical efficacy classified by isolated organisms

Isolated organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	26	10	9	3	4	73.1
<i>S. pneumoniae</i>	16	6	8	1	1	87.5
<i>E. faecalis</i>	3	0	1	1	1	33.3
<i>E. coli</i>	23	16	6	1	0	95.7
<i>Citrobacter</i> spp.	1	0	1	0	0	100.0
<i>K. pneumoniae</i>	8	3	4	0	1	87.5
<i>Enterobacter</i> spp.	2	0	0	1	1	0
<i>Serratia</i> spp.	1	0	1	0	0	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	14	4	3	5	2	50.0
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	1	1	2	1	40.0
<i>Bacteroides</i> spp.	2	0	2	0	0	100.0
Others	40	11	22	2	5	82.5
Total	141	51	58	16	16	77.3

な 605 例について Table 3 に示したように、基礎疾患がないもの 211 例中 189 例 (89.6%)、あるもの 394 例中 282 例 (71.6%) と基礎疾患を有さないものの有効率が有意に高い結果であった ( $P < 0.001$ )。

また、表示しなかったが、本併用療法が行なわれる以前に他剤で治療された群 (250 例) と先行抗生剤治療が

なされていなかった群 (346 例) における有効率はそれぞれ、156 例 (62.4%)、305 例 (88.2%) とこれも有意差をもって先行抗生剤が見られなかった群における有効率が高い結果であった。なお、CLDM、AZT とともに 1 日使用量別有効率には有意差は認められなかった。しかし、組合せにおいて CLDM 2,400 mg/日かつ AZT

4g/日以上との群とそれぞれ未満との群を比較すると前者に中等症以上の症例が115例中108例(93.9%)、後者に310例中278例(89.7%)と前者にやや多い分布であり、その有効率はそれぞれ83例(72.2%)、255例(82.3%)とむしろ少ない投与量の方が高い有効率を示した。

分離菌別にみた臨床効果はTable 4に示したように、*Staphylococcus aureus* (26株)、*Streptococcus pneumoniae* (16株)、*Escherichia coli* (23株)および*Pseudomonas aeruginosa* (14株)が多いものであったが、それぞれ、73.1%、87.5%、95.7%および50.0%であり、グラム陽性球菌、嫌気性菌に対して47例中36例(76.6%)の有効率、グラム陰性桿菌に対しては54例中40例(74.1%)といずれも各々同等の有効率を示した。しかし、CLDMの抗菌力が及ばない*Enterococcus faecalis*とAZTのMIC値がやや高い*P. aeruginosa*における有効率はそれぞれ33.3%、50.0%とやや低率であった。検出菌すべてにおける有効率は77.3%と検出菌不明例を含めた疾患別有効率(Table 1)の77.7%とほぼ同等であった。

#### 4. 細菌学的効果

単独菌感染例における検出菌の除菌率をみるとTable 5に示したように、検出菌別臨床効果とよく相関し、*S. aureus*、*E. coli*、*Serratia* spp.、*Bacteroides* spp. などの除菌率はきわめて高いものであった。*S. pneumoniae* の

除菌率は53.8%と低率であったが、除菌されなかったものはすべて菌数の減少が見られていた。*E. faecalis*、*Enterobacter* spp.、*P. aeruginosa*の除菌率は抗菌力を反映し、低率であった。単独菌感染101例の除菌率は全体で64.4%であった。

#### 5. 副作用

副作用発現症例を一括してTable 6に示した。全症例862例中13(1.5%)であった。皮疹が8例(57.1%)と最も多く、その他、嘔吐、下痢、嘔気等の消化器症状、全身倦怠感、耳なり、口内苦味感であった。いずれもその程度は軽度で、薬剤の中止あるいは継続使用中に軽快した。

#### 6. 臨床検査値異常

Table 7に示した。各症例にすべての項目の検査が一律に行なわれたわけではなかったのので、S-GOT、S-GPTの測定がなされた症例数(841例)に対する割合で示した。18例2.1%ときわめて低率であったが、主なものはS-GOT、S-GPTの上昇であった。ほとんどのものはその後のfollow upにより、正常に復したが、2症例(症例番号359と367)のみはなおS-GOT、S-GPTの上昇が認められた。これらの症例は検査値異常から推測される臨床症状(全身倦怠感、など)がまったくみられなかったことより、その後の追跡調査は行なわれなかった。

Table 5. Bacteriological efficacy against single organisms

Isolated organism	No. of cases	eradicated	decreased	unchanged	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	20	14	5	1	70.0
<i>S. pneumoniae</i>	13	7	6	0	53.8
<i>E. faecalis</i>	2	1	0	1	50.0
<i>E. coli</i>	20	18	2	0	90.0
<i>K. pneumoniae</i>	5	2	3	0	40.0
<i>Enterobacter</i> spp.	2	1	0	1	50.0
<i>Serratia</i> spp.	1	1	0	0	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	14	7	2	5	50.0
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	2	1	1	50.0
<i>Bacteroides</i> spp.	2	2	0	0	100.0
Others	18	10	5	3	55.6
Total	101	65	24	12	64.4

Table 6. Side effects

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose	Side effects
1	44	M	septicemia	CLDM 1,200 mg×2 DI AZT 1 g×4 DI	skin eruption
2	63	M	septicemia	CLDM 600 mg×2 DI AZT 2 g×2 DI	skin eruption
3	57	F	septicemia	CLDM 1,200 mg×2 DI AZT 3 g×2 DI	skin eruption
4	23	F	septicemia	CLDM 600 mg×3 DI AZT 1 g×3 DI	skin eruption
5	38	M	septicemia	CLDM 600 mg×2 DI AZT 1 g×2 DI	bitter taste
6	7	M	septicemia · meningitis	CLDM 600 mg×3 DI AZT 1 g×2 DI	diarrhea · vomiting
7	77	F	pneumonia	CLDM 600 mg×2 DI AZT 1 g×2 DI	general malaise
8	24	F	tonsillitis	CLDM 600 mg×2 DI AZT 1 g×2 DI	skin eruption
9	28	M	tonsillitis	CLDM 600 mg×2 DI AZT 2 g×2 DI	tinnitus
10	27	F	intrauterin infection	CLDM 600 mg×2 DI AZT 2 g×2 DI	skin eruption
11	20	M	appendicitis, perirectal abscess	CLDM 600 mg×1 DI AZT 1 g×1 DI	skin eruption
12	58	F	colitis	CLDM 1,200 mg×2 DI AZT 2 g×2 DI	skin eruption
13	35	F	prevention of post-operative infection	CLDM 600 mg×2 DI AZT 2 g×2 DI	nausea

### III. 考 察

本 trial は、1985 年に報告された AZT+CLDM の呼吸器感染症における併用療法による成績を受けて、今回はさらに北は北海道から南は沖縄まで、わが国全土にまたがる多施設において、呼吸器感染症に限定せず各種細菌感染症に対して検討が行なわれたものである。前回の trial<sup>9)</sup> と異なるところは、前回は各施設の代表者が集まって、実施要領や調査表を検討したのち症例の治療を開始したが、今回はあらかじめ著者らが作成したものに從って各施設において併用療法を行ない、その後調査表を一括集積して、各主治医の判定に從って、解析したこと

である。

併用療法における症例数としては従来の報告と比較すると極めて多数例が集積された。

症例は肺炎 210 例をはじめとする呼吸器感染症が最も多いものであり、前回と同様、中等症以上の症例が 91.6% とほとんど占め、基礎疾患を有するものが 64.5% と過半数を占めた。このような背景において、肺炎では 74.8%、すべての呼吸器感染症では 74.0%、全症例 611 例中 475 例 (77.7%) という極めて高い有効率が得られた。1985 年の成績 (肺炎 62.2%、すべての呼吸器感染症 66.7%) に比較して今回の成績は有意に

Table 7. Abnormal laboratory findings

No.	Sex	Age	Daily dose of CLDM	Daily dose of AZT	Abnormal laboratory data	Follow up
002	M	55	600 mg×2	1 g×2	GOT 43	to normal range
020	F	23	600 mg×3	1 g×3	GPT 40	
268	F	37	600 mg×2	2 g×2	GOT 86, GPT 84	to normal range
285	M	51	1,200 mg×2	1 g×2	Amylase 460	
359	M	58	600 mg×2	2 g×2	GOT 43, GPT 56	GOT 60, GPT 75
360	M	26	600 mg×2	2 g×2	GOT 75, GPT 80, LDH 624	to normal range
361	F	47	600 mg×2	2 g×2	Bilirubin 1.14	to normal range
362	M	67	600 mg×2	2 g×2	γ-GTP	
367	F	59	600 mg×2	2 g×2	GOT 46, GPT 65	GOT 173, GPT 205
419	F	77	600 mg×2	1 g×2	BUN 53, Creatinine 1.4	to normal range
443	M	58	600 mg×2	1 g×2	HB 10.9 → 14.4	HB 13.2
669	M	61	600 mg×2	2 g×2	GOT 93, GPT 132	to normal range
699	M	44	600 mg×3	1 g×3	GOT 69, GPT 95	to normal range
821	M	38	600 mg×2	1 g×2	GOT 45, GPT 111, AL-P 363, γ-GPT 146	decreased
828	M	53	600 mg×3	2 g×2	GOT 202, GPT 510, γ-GTP 310	decreased
856	F	33	600 mg×2	2 g×2	GOT 58, GPT 33	to normal range
857	F	38	600 mg×2	2 g×2	GOT 56, GPT 58	to normal range
861	M	84	600 mg×2	1 g×2	GOT 40, GPT 38	to normal range

高い有効率が得られた。

感染症の疾患別検討では敗血症における有効率が 80 例中 44 例 (55.0%) と最も低く、これは疾患の重要度が大きく影響しているものと思われた。

呼吸器感染症における他剤の併用療法における有効率をみると、latamoxef (LMOX) と tobramycin (TOB) において 67.7%<sup>7)</sup>, 83.8%<sup>8)</sup>, 肺炎において ticarcillin (TIPC) と ceftizoxime (CTZ) の併用療法で 80%<sup>9)</sup>, cefmenoxime (CMX) と cefsulodin (CFS) で 48.5

%<sup>10)</sup>, cephem 剤と minocycline で 60.9%<sup>11)</sup> との報告がなされている。併用療法であるので、基礎疾患を有し、感染症の程度は中等度以上のものがほとんどであるが、その他の背景因子はそれぞれ異なっているので単純な比較はできないが、本 trial における 74.0% はすぐれた成績と思われる。

血液疾患を有するものにおける併感染の併用療法では LMOX+TOB の 73 例中 48 例 (65.8%) の有効率<sup>12)</sup>をはじめとして cefoxitin (CFX)+amikacin

(AMK) の 68.8%<sup>13)</sup>, CFX+AMK の 64%<sup>14)</sup>, CMX+その他の抗生剤の 54.4%<sup>15)</sup>, 第3世代 cephem+AMK の 60%<sup>16)</sup>, cefotetan (CTT)+sisomycin (SISO) の 66.7%<sup>17)</sup>, CLDM+ $\beta$ -lactam 剤の 30%<sup>18)</sup>, AMK+CEP の 37.5%<sup>19)</sup>,  $\beta$ -lactam 剤+SISO の 20%<sup>20)</sup>, (TIPC+clavulanic acid)+AMK の 92.4%<sup>21)</sup>, TIPC/CVA+netylmicin (NTM) の 87%<sup>22)</sup>, CFX+AMK の 64%<sup>23)</sup> など多くの報告があり、有効率にも幅があるが、その他の悪性腫瘍においても同様の傾向がみられ大略 55~65% 程度の有効率が得られている。

今回の症例においても血液疾患、その他の悪性腫瘍を基礎疾患とするものが多く、その中で、71.6% の高い有効率が得られたことは大いに評価に値する成績と思われる。感染症疾患の中では敗血症における有効率(55.0%) が最も低いものであったが、他の報告例をみても CMX とその他の抗生剤による併用での 52.9%<sup>15)</sup>, CMX+CFS における 51.2%<sup>24)</sup> の有効率となっており、これらと比較すると本療法の 55.0% という有効率は決して低いものではない。

全体でみると、77.7% と高い有効率が得られ、重症度に比例して重症例ほど有効率が低くなる(中等症 85.4%→重症 62.5%)ことは当然のことであるが、また基礎疾患の有無によっても有意な差がみられた。

細菌学的臨床効果では CLDM の抗菌スペクトラム内である *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Bacteroides* に対しては 73.1~100% のすぐれた有効率を示したが、*E. faecalis* に対しては 33.3% と低い有効率であった。これは両剤の抗菌スペクトラムが及ばないためであり、感染症の原因菌が *Enterococcus* と判明すれば、他剤へ変更すべきであろう。

AZT の抗菌力がみられるグラム陰性桿菌では *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia* に対して高い有効率を示し、満足すべき結果が得られた。特に多剤に耐性である *Serratia* spp. は 1 株しか分離されなかったが、CLDM+AZT は先の報告において相乗効果がみられたものであり<sup>9)</sup>、有効であることは予想された結果であった。

弱毒菌の代表とされる *P. aeruginosa* に対しては、AZT は比較的すぐれた抗菌力を有するが、有効率は 50.0% とやや低い成績であった。これは本菌検出例における基礎疾患の重症度が強く関与していると思われるが、他の報告例でみると cystic fibrosis において、緑膿菌が減少したものが CAZ+SISO の組合せで 60%、PIPC+SISO で 30%<sup>25)</sup> とやはり十分な効果は得られず、近年以下のような論議がなされている。

すなわち、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対する併用

療法は *in vitro* における相乗効果の成績<sup>26)</sup>から、 $\beta$ -lactam 剤とアミノ配糖体系抗生物質の併用療法が最もすぐれていると経験的に信じられてきた<sup>27,28)</sup>。事実、CAZ+AMK<sup>29,30)</sup>, CFX+AMK<sup>23)</sup> などの組合せが多く検討されているが、併用療法の利点の一つである耐性菌の出現に関しては、これらの組合せではむしろ緑膿菌の高度耐性菌の出現頻度が高くなるという報告<sup>31,32)</sup>がみられ、また菌株によっては拮抗作用を示すものも存在するので<sup>5,33~35)</sup>、 $\beta$ -lactam 剤とアミノ配糖体の組合せに代わり、AZT+CLDM あるいは AZT+他の  $\beta$ -lactam 剤との併用について検討すべきである<sup>5,36)</sup>との意見である。

Double  $\beta$ -lactam 剤 (LMOX+PIPC) と LMOX+AMK の比較試験を行なった DE JONGH ら<sup>37)</sup>は、顆粒球の減少した悪性腫瘍患者の敗血症に対し、前者 59.4%、後者 53.8% の有効率を得、両者間に有意差はみられなかったが、腎障害の出現頻度は前者が少なかった。

DEJACE ら<sup>38)</sup>も double  $\beta$ -lactam 剤 (セフェム剤+ペニシリン剤) における併用療法と  $\beta$ -lactam 剤+アミノ配糖体とは多くの報告例からみて、臨床効果においては有意差はみられないので、副作用を勘案すれば前者が有用であろうと述べている。

CLDM+AZT における我々の trial も double  $\beta$ -lactam 剤のそれと有効率はほとんど同じでありもちろん、腎障害もみられないので、起炎菌判明までの immunocompromised host における治療法としてはすぐれたものと思われた。しかし、*P. aeruginosa* が明らかに起炎菌であると判明した場合は、これと他の抗緑膿菌作用を有する  $\beta$ -lactam 剤を追加することが得策と考えられる。その場合 CLDM を中止するか否かは意見が分かれるところであろう。

すなわち、immunocompromised host においては複数菌感染が多いこと、緑膿菌単独感染であっても容易に菌交代症が成立すること、さらに CLDM は抗菌力がみられない菌種に対しても、低濃度でその菌の組織付着性 (adhesion, attachment) を阻害するという現象が報告されていること<sup>39)</sup>、などから CLDM を中止する必要はない、との考えも成立する。

CLDM と併用されている報告では CLDM+GM が多い<sup>40~42)</sup>。我々の前回の報告<sup>9)</sup>でも CLDM と  $\beta$ -lactam 剤 (AZT) とは配合変化やお互いの力面の低下もみられないことより、混合使用が可能であり、今後臨床の場で広く使用されるものと思われる。

最近、発表された imipenem/cilastatin (IMP/CS) はこの抗菌スペクトラムの広さから、monotherapy を可能にした薬剤との評価もなされているが<sup>43)</sup>、CTX+ST 合剤あるいは CTX+cloxacillin との比較試験で有効率

Table 8-1. Reseach Institutes

Asahikawa Kosei Hospital, National Hakodate Hospital, Nishisapporo Hospital (National Sanatorium), Sapporo Medical College, Otaru Municipal Hospital, Tonan Hospital (Hokkaido), Nakamura Memorial Hospital (Hokkaido), Noboribetsu Koseinenkin Hospital, Kanaya Hospital (Hokkaido), Aomori City Hospital, Aomori Rosai Hospital, Shichinohe Public Hospital, National Hirosaki Hospital, Towada Municipal Central Hospital, Hachinohe Municipal Hospital, Hachinohe Red Cross Hospital, Akita University, School of Medicine, Okatsu Central Hospital, Hiraga General Hospital, Iwate Prefectural Ofunato Hospital, Iwate Prefectural Central Hospital, Saiseikai Yamagata Saisei Hospital, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yonezawa Municipal Hospital, National Sendai Hospital, Furukawa Municipal Hospital, Soma Public General Hospital, Fukushima Prefectural Miharu Hospital, Johoku Hospital (Ibaragi), Higashitochigi Hospital (National Sanatorium), Saiseikai Maebashi Hospital, Motojima Hospital (Gunma), Keinan Hospital (Niigata), Sado General Hospital, Niigata Prefectural Koide Hospital, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Chibahigashi Hospital (National Sanatorium), Shioda Hospital (Chiba), Shiseikai Tomisato Hospital (Chiba), School of Medicine, Chiba University, Yatsu Insurance Hospital, Saiseikai Funabashi Saisei Hospital, Dokkyo University, School of Medicine Koshigaya Hospital, Saitama Medical College, Onkata Hospital (Tokyo), Kanto Teishin Hospital, San-ikukai Hospital (Tokyo), Tokyo Rosai Hospital, Tokyo Metropolitan Kyosaikumiai Aoyama Hospital, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo Metropolitan Bokutou Hospital, Nerima General Hospital, Hirakawa Hospital (Tokyo), Fuchu Iou Hospital (Tokyo), Rissyou Kosei Hospital, Odawara Municipal Hospital, Kinugasa Hospital (Kanagawa), Keiyu General Hospital, National Yokosuka Hospital, St. Marianna University, School of Medicine, Tokai University Oiso Hospital, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokohama Municipal Kowan Hospital, Yokohama Municipal Shimin Hospital, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Kofu Municipal Hospital, Okaya Enrei Hospital, Shimoina Red Cross Hospital, Shinshu University, School of Medicine, Suwa Red Cross Hospital, Ina Central General Hospital, Kurobe City Hospital, Toyama Red Cross Hospital, Asanokawa General Hospital (Ishikawa), Kanazawa Red Cross Hospital, National Kanazawa Hospital, Fujinomiya Municipal Hospital, Anjo Kosei Hospital (Aichi), Nagoya University, School of Medicine, Nagoya University Branch Hospital, Nagoya Ekisaikai Hospital, Noyori Fukushima Hospital, Kariya General Hospital, Tsushima City Hospital, Asahi University, School of Dentistry, Murakami Memorial Hospital, Toki Municipal General Hospital, Okanami General Hospital (Mie), Nagai Hospital (Mie), Shiga Prefectural Center for Adult Diseases, National Fukuchiyama Hospital, Social Insurance Katsuyama Hospital, Fukui Medical School, Fukui Red Cross Hospital, Yamato Koriyama General Hospital, National Tanabe Hospital, Iseikai Hospital (Osaka), Osaka Medical College, Osaka University Medical School, Kinki University, School of Medicine, Saiseikai Nakatsu Hospital, Kaizuka Municipal Hospital, Higashiosaka Municipal Central Hospital, Matsushita Memorial Hospital (Osaka), Toyooka Public Hospital, Takarazuka Municipal Hospital, Hyogo College of Medicine, Maruyama Hospital (Hyogo), Okayama Municipal Hospital, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital, Konkou Hospital (Okayama), Matsue Red Cross Hospital, Hiroshima City Hospital, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital, Hiroshima Railway Hospital, Fuchu General Hospital (Hiroshima), Ubekosan Central Hospital, Shimonoseki General Hospital, National Takamatsu Hospital, Matsuyama Red Cross Hospital, Iizuka Hospital (Fukuoka), Obase Hospital (Fukuoka), Kitakyushu General Hospital, Kokura Memorial Hospital,

Table 8-2. Reseach Institutes

Saiseikai Fukuoka General Hospital, Kitakyushu Municipal Kokura Hospital,  
 School of Medicine, Fukuoka University, Shin-Nittetsu Yahata Hospital, National Ureshino Hospital,  
 Saga Medical School, Sasebo Kyosai Hospital, Sasebo Municipal General Hospital,  
 Isahaya General Hospital, Kumamoto City Hospital, Medical College of Oita,  
 Arumeida Hospital of Oita Medical Association, Kagoshima Medical Association Hospital,  
 School of Medicine, University of the Ryukyus

にも除菌率にも差がないとの報告<sup>44)</sup>や cystic fibrosis における緑膿菌の耐性化が早いことが指摘され<sup>45)</sup>, IMP/CS+ アミノ配糖体との併用も考慮すべきであるとの報告もなされている<sup>46,47)</sup>。

CLDM+AZT 併用療法で効果が期待されない菌種に methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) があろう。これに関しては現在すぐれた治療法がなく, TC, FOM, ユーキノロン剤の組合せで対処している現状であるが, teicoplanin が有用であり, その併用療法も検討されつつある<sup>48,49)</sup>。我が国でも検討が開始されたので, 今後の検討結果が待たれる。

本療法で最も危惧したことは副作用と臨床検査値異常がお互いの単独使用よりも高くなるのではないかということであった。

副作用に関しては 862 例中 13 例 (1.5%) と低く, どちらの薬剤に起因するものか特定できないものがあったが, 口内苦味感は CLDM の溶解時に軽度の悪臭が生じるので, そのためと考えられる。いずれも軽度で両薬剤の中止あるいは継続治療で消失した。

一方, 臨床検査値異常は前回 31.4% と高い出現頻度<sup>9)</sup>であったが, 今回は 18 例 (2.1%) と極めて低い出現率であった。S-GOT, S-GPT の上昇が主なものであり, 検査値異常から推測されるような臨床症状の出現もみられなかったので, 本併用療法は極めて安全な治療法と考えられる。

最後に, 本 trial に参加した各共同研究施設の一覧を Table 8 に掲げ, 本研究がこれらの各施設において行なわれた成績の集積結果であることを再記して, 各担当医の協力に感謝の意を捧げたい。

#### 文 献

- 1) 上田 泰: 複数菌感染. Pro. Med. 2: 319~321, 1982
- 2) 斎藤 厚: 抗生物質併用療法, 呼吸器感染症. 臨床医, 10: 399~403, 1984
- 3) 清水喜八郎: 化学療法剤の併用療法の適応と問題点. 日本臨床, 44: 930~935, 1985
- 4) ALLAN J D, J R: Antibiotic combinations. Med. Clin. North. AM., 71: 1079~1091,

1987

- 5) ALLAN J D, MOELLER R C, J R: Antimicrobial combinations in the therapy of infections due to gram-negative bacilli. Am. J. Med., 78: 65~76, 1985
- 6) 斎藤 厚, 他 (20 研究施設): 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
- 7) 高菜信吾, 他, 青森県呼吸器感染症 LT 研究会: 感染症に対する latamoxef と tobramycin の併用療法. 最新医学, 43: 133~144, 1988
- 8) 小田切繁樹, 伊藤 章, 中神和清, 天川孝則, 有田まさ孝, 今村博務, 内田聖子, 火田保世, 小竹原良雄: 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
- 9) 多野吉彦, 吉田 徹, 富沢貞夫, 池田博暉, 安達倫文, 木村 丹, 泰川昌信, 川西生泰, 松島敬春: 肺炎に対する ticarcillin, ceftizoxime 併用療法に対する臨床的研究有効性, 投与量, 投与期間について. 化学療法の領域, 4: 1160~1168, 1988
- 10) 長野 準, 松本慶蔵, 篠田 厚, 安武敬明, 盟月孝二, 城戸優光, 吉田 稔, 甲斐隆義, 中村良昭: 難治性呼吸器感染症に対する cefmenoxime 単独投与または cefsulodin の併用投与による評価. 抗生物質から化学療法の領域, 1: 591~598, 1985
- 11) 松本慶蔵, 宍戸春美, 力宮直人, 原田知行, 野口行雄, 滝沢敬夫, 安井修司, 林 雅人, 円谷智夫: 呼吸器感染症における cephem 剤等と minocycline との併用効果の研究. 抗生物質から化学療法の領域, 1: 121~131, 1985
- 12) 篠原慶希, 原 宏, 山口延男, 磯部 敬, 中山志郎, 杉島聖章, 今村秀夫: 血液疾患合併重症感染症に対する latamoxef (LMOX) と tobramycin (TOB) の併用効果について. 最新医学, 40: 821~828, 1985
- 13) 脇田 久, 比智間潔, 遠藤伸行, 王 伯銘, 浅井隆善, 伊藤国明, 吉田 尚: 造血管腫瘍に伴う感染症に対する cefoxitin と amikacin 併用療法の臨床的検討. 臨床と研究, 64: 1341~1348, 1987

- 14) 宇野伸郎, 野坂哲哉, 内山 哲, 川上恵基, 星野賢一郎, 森 美貴, 堀田安則, 北 堅吉, 白川茂: 造血管悪性疾患に合併した重症感染症に対する amikacin と cefoxitin の併用療法. Jpn. J. Antibiot., 40: 469~475, 1987
- 15) 寺田秀夫, 木村茂樹, 速水一雄, 高橋 悟, 綾部晃久, 尺 次郎, 木崎昌弘, 金山正明, 赤塚祝子: 血液疾患に合併した感染症に対する cefmenoxime 単独及び他剤との併用療法の検討. Chemotherapy 34: 1120~1128, 1986
- 16) 西野健二, 初田三郎, 中村秀男, 雨森竜彦, 市丸道人: 血液疾患に伴った感染症に対する amikacin 点滴静注の臨床的検討, 主に, 第3世代セフェム系抗生物質との併用について. 基礎と臨床, 20: 3071~3076, 1986
- 17) 井上信正, 杉原 尚, 森 博雄, 大槻剛み, 八幡義人, 万納寺正清: 血液疾患合併重症感染症に対するセフォテタンと硫酸シソマイシンの使用経験. 新薬と臨床, 35: 573~578, 1986
- 18) 工藤和治, 吉田広作, 三浦 亮: 白血病に合併した重症感染症に対する注射用クリンダマイシン (clindamycin-2-phosphate) 併用療法の有用性について. 新薬と臨床, 34: 1322~1326, 1985
- 19) 長谷川節雄, 中尾 勇: 急性白血病寛解導入時の併発感染症に対する amikacin および cephalirin 併用投与の経験. Jpn. J. Antibiot. 37: 1631~1636, 1984
- 20) 田村和夫, 荒木康彦, 天本敏昭, 清田正司: 悪性腫瘍に併発した感染症に対する  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と硫酸シソマイシン点滴静注の併用使用経験. Jpn. J. Antibiot, 37: 1237~1240, 1984
- 21) BRU J P, MICHALLET M, LEGRAND C, SWIERZ P, STAHL J P, LEAUTET J B, SOTTO J J, HOLLARD D, MICOUD M: A prospective randomized study comparing the efficacy of timentin alone or in combination with amikacin in the treatment of febrile neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother., 17: 203~209, 1986
- 22) SCHAISON G, REINERT P, LEVERGER G, LEAUTE J B: Timentin (ticarcillin and clavulanic acid) in combination with aminoglycosides in the treatment of febrile episodes in neutropenic children. J. Antimicrob. Chemother., 17: 177~181, 1986
- 23) UNO N, NOSAKA T, UCHIYAMA S, HOSHINO K, KAWAKAMI K, MORI M, HOTTA Y, OHTA C, KOBAYASHI T, KITA K, et al.: Combined clinical effect of amikacin and cefoxitin in patients with severe infections complicated by hematological diseases. Jap. J. Antibiot., 40: 469~475, 1987
- 24) MINAMI N, UNO N, SHIRAKAWA S, OHNO R, OKUMURA M, YAMAMOTO M, MITOMO Y, HIRANO M, SHIMIZU S, YAMADA K, et al.: Clinical evaluation of a combination therapy using cefmenoxime and cefsulodin on infections complicated by hematological disorders. Tokai research group on infections in hematopoietic disorders. Jap. J. Antibiot., 39: 713~720, 1986
- 25) PADOAN R, CAMBISANO W, COSTANTINI D, CROSSIGNANI R M, DANZA M L, TREZZI G, GIUNTA A: Ceftazidime monotherapy vs. combined therapy in *Pseudomonas* pulmonary infections in cystic fibrosis. Pediatr. infect. DIS. J., 6: 648~653, 1987
- 26) BOSSO J A, SAXON, B A, MATSEN J M: *In vitro* activity of aztreonam combined with tobramycin and gentamicin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from patients with cystic fibrosis. Antimicrob. Agents Chemother. 31: 1403~1405, 1987
- 27) GAYA H: Combination therapy and monotherapy in the treatment of severe infection in the immunocompromised host. Am. J. Med., 80: 149~155, 1986
- 28) BALTCH A L, SMITH R P: Combinations of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. 79: 8~16, 1985
- 29) SCHAAD U B, WEDGWOOD-KRUCKO J, SUTER S, KRAEMER R: Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. J. Pediatr, 111: 599~605, 1987
- 30) GASPARINI G, BENEDETTI M, FASSIO T, CANOBBIO L, FIGOLI F, GALLIGIONI E, TALAMINI R, TOFFOLI G, TUMOLO S: Combination of amikacin and ceftazidime as empiric treatment of febrile leukopenic patients affected by solid tumors. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 25: 113~120, 1987
- 31) CHANDRASEKAR P H, CRANE L R, BAILEY E J: Comparison of the activity of antibiotic combinations *in vitro* with clinical outcome and resistance emergence in serious infection by *Pseudomonas aeruginosa* in non-neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother, 19: 321~329, 1987
- 32) NICHOLS L, MAKI D G: The emergence of resistance to beta-lactam antibiotics during treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections; Is combination therapy the solution? Chemioterapia, 4: 102~109, 1985
- 33) MOELLERLING R C Jr, ELIOPOULOS, G M, ALLAN J D: Beta-lactam/aminoglycoside combinations: interactions and their mechanisms. Am. J. Med., 80: 30~34, 1986

- 34) BARRIERE S L : Therapeutic considerations in using combinations of newer beta-lactam antibiotics. Clin. Pharm., 5 : 24~33, 1988
- 35) ALLAN J D, MOELLERING R C, Jr : Management of infections caused by gram-negative bacilli : the role of antimicrobial combinations. Rev. Infect. Dis. 7 (Suppl. 4) S 559~S 571, 1985
- 36) KLASTERSKY J : Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. Indications and limits. Am. J. Med., 80 : 2~12, 1986
- 37) DE JONGH C A, JOSHI J H, THOMPSON B W, NEWMAN K A, FINLEY R S, MOODY M R, SALVATORE P C, TENNEY J H, DRUSAND G L, SCHIMPF S C : A double beta-lactam combination versus an aminoglycoside-containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med., 80 : 101~111, 1986
- 38) DEJACE P, KLASTERSKY J : Comparative review of combination therapy ; two beta-lactams versus beta-lactam plus aminoglycoside. Am. J. Med., 80 : 29~38, 1986
- 39) LIANOU P E, BASSARIS H P, VOTTA E G, PAPAVALASSIOU J T : Interaction of subminimal inhibitory concentrations of clindamycin and gram-negative aerobic organisms : Effects on adhesion and polymorphonuclear leukocyte function. J. Antimicrob. Chemother. 15 : 481~487, 1985
- 40) FIFER T, OBEID F N, HORST M H, SORENSEN V J, CROTS L D, BIVINS B A : A prospective randomized comparison of a single antibiotic (moxalactam) versus combination therapy (gentamicin and clindamycin) in penetrating abdominal trauma. Henry Ford Hosp. Med. J., 36 : 52~55, 1988
- 41) BIVINS B A, CROTS L, SORENSEN V J, OBEID F N, HORST H M : Preventative Antibiotics for penetrating abdominal trauma-single agent or combination therapy? Drugs, 35 (suppl. 2) : 100~105, 1988
- 42) HEMSELL D L, HEMSELL P G, HEARD M C, NOBLES B J : Piperacillin and a combination of clindamycin and gentamicin for the treatment of hospital and community-acquired acute pelvic infections including pelvic abscess. Surg. Gynecol. Obstet., 185 : 223~229, 1987
- 43) 斎藤 厚 : 抗生物質の使い方, モノセラピーの意義, Medicina, 25 : 2406~2408, 1988
- 44) ANONYMOUS : Imipenem/cilastatin as monotherapy in severe infections : Comparison with cefotaxime in combination with metronidazole and cloxacillin. Report from a Norwegian study group. Scand. J. Infect. Dis., 18 : 667~675, 1987
- 45) PEDERSEN S S, PRESSLER T, JENSEN T, ROSDAHL V T, BENTZON M W, HOIBY N, KOCH C : Combined imipenem/cilastatin and tobramycin therapy of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J. Antimicrob. Chemother. 19 : 101~107, 1987
- 46) BARUCHEL A, HARTMANN O, ANDERMONT A, TANCREDE C : Severe gram-negative infections in neutropenic children cured by imipenem/cilastatin in combination with an aminoglycoside. J. Antimicrob. Chemother, 18 (suppl. E) : 167~173, 1986
- 47) WINSTON D J, HO W G, CHAMPLIN R E, GALE R P, BUSUTTIL R W : Ureidopenicillins, aztreonam, and thienamycin : Efficacy as single-drug therapy of severe infections and potential as components of combined therapy. J. Antimicrob. Chemother., 17 (suppl. A) : 55~66, 1986
- 48) WILSON A P, TREASURE T, GRUNEBERG R N, STURRIDGE M F, ROSS D N : Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery : A prospective comparison of two dosage regimens of teicoplanin with a combination of flucloxacillin and tobramycin. J. Antimicrob Chemother, 21 : 213~223, 1988
- 49) LEMRLE S, DE LA BOCQUE F, LAMY R, FREMAUX A, BERNAUDIN F, LOBUT J B, REINERT P : Teicoplanin in combination therapy for febrile episodes in neutropenic and non-neutropenic pediatric patients. J. Antimicrob Chemother, 21 (suppl.) : 113~116, 1988

## COMBINATION THERAPY OF CLINDAMYCIN WITH AZTREONAM IN VARIOUS INFECTIOUS DISEASES IN JAPAN

ATSUSHI SAITO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
University of the Ryukyus, 207 Uehara,  
Nishiharamachi, Okinawa 903-01, Japan

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

A combination therapy of clindamycin (CLDM) with aztreonam (AZT) was used in 138 institutes in Japan from April through October 1988.

The methods and results obtained were as follows :

1. As a rule, patients with moderate to severe infections were given 1,200 to 2,400 mg/day of CLDM with 2.0 to 4.0 g/day of AZT for 7 to 14 days.

2. Of the 638 cases treated, clinical efficacy was evaluated in 611 cases.

The side effects and abnormal laboratory findings were analysed in the remaining 27 cases and in 224 other cases in which the drugs were used to prevent post-operative infection.

3. Of the 611 cases, 354 were males and 257 females. Three hundred and eleven patients (50.9%) were aged 60 years or over, and 394 (64.5%) had underlying diseases.

4. Regarding the severity of the infections, 534 cases (91.6%) were judged to be moderate or severe.

5. The combination therapy was found to be effective in 74.0% of 277 cases of respiratory infection including an efficacy rate of 74.8% in 210 cases of pneumonia, 55.0% in 80 cases of septicemia and 88.6% in 70 cases of biliary tract infections, with an overall efficacy rate of 77.7% in the total 611 cases of various bacterial infections.

6. Clinical efficacy rates were different in the presence of underlying diseases. The efficacy rate was 71.6% in 394 cases in the group with underlying diseases and 89.6% in 211 cases without underlying disease. This tendency was also observed in the difference of the severity of diseases with statistical significance.

7. The combination therapy proved to be effective in 76.6% of 47 cases in which Gram-positive aerobic cocci and anaerobic bacteria were isolated, and 74.1% of 54 cases in which Gram-negative bacteria were isolated.

8. The efficacy rate in cases with *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa* which had relatively high MICs to the drugs were 33.0% and 50.0%, respectively.

9. Side effects occurred in only 13 (1.5%) out of 862 cases, including rash or skin eruption in 8 cases, which was the most frequent symptom.

10. Abnormal laboratory findings were seen in only 2.1% (18 of 862 cases). Elevation of S-GOT and S-GPT were most frequent, but in almost all cases these abnormalities returned to normal after discontinuation of the drugs.

In conclusion, combination therapy of CLDM with AZT is safe and effective in various kinds of bacterial infections.