

呼吸器感染症に対する ciprofloxacin と  $\beta$ -ラクタム剤の  
併用に関する基礎的・臨床的検討

宍戸 春美・永井 英明・倉島 篤行

国立療養所東京病院呼吸器科\*

滝沢 敬夫・坂本 匡一・坂井 典孝

東京女子医科大学第一内科

鈴木 光・戸島 洋一

東京都立府中病院呼吸器科

野口 行雄

埼玉県立がんセンター呼吸器科

宇塚 良夫

帝京大学医学部附属市原病院内科

村井 容子

東京都多摩老人医療センター呼吸器科

松野 和弘・西野 武志

京都薬科大学微生物学教室

(平成3年10月21日受付・平成3年11月14日受理)

呼吸器感染症由来の *Pseudomonas aeruginosa* を用い、ニューキノロン剤である ciprofloxacin (CPFX) と抗緑膿菌  $\beta$ -ラクタム剤である aztreonam, imipenem, ceftazidime, cefsulodin および piperacillin の *in vitro* における併用効果を checker board titration method により検討するとともに、呼吸器感染症に対する併用療法の有効性を検討した。その結果、検討した抗緑膿菌  $\beta$ -ラクタム剤5剤は CPFX との間に拮抗作用を示した株はなく、薬剤により相乗作用の程度は異なるものの、協力作用を示すことが確認された。臨床的には、CPFX の単独療法により 90.1% が有効以上と判定され、細菌学的にも 82.1% が除菌された。併用療法が実施された8例中7例に *P. aeruginosa* が分離されたのにもかかわらず全例有効であった。ニューキノロン剤 CPFX と  $\beta$ -ラクタム剤の併用療法は、どちらかの単独療法で無効な場合や *P. aeruginosa*, MRSA が起炎菌の場合の呼吸器感染症に対して、試みるべき治療法であり、安全性も高いと結論される。

**Key words:** 呼吸器感染症, ciprofloxacin,  $\beta$ -ラクタム剤, *Pseudomonas aeruginosa*, 相乗効果

1980年代の後半に入りニューキノロン剤ならびに新経口セフェム剤、カルバペネム剤、モノバクタム剤、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤などの  $\beta$ -ラクタム剤の開発と一般臨床への応用により、呼吸器感染症の主要起炎菌による感染症に対する治療は格段に容易になった。すなわち、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella*

(*Branhamella*) *catarrhalis* (以下、*B. catarrhalis* と略記する)、*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* の呼吸器5大起炎菌<sup>1)</sup>については、各々、*in vitro* 抗菌力が増強され、単独の抗菌薬の投与によりそれぞれの菌種による呼吸器感染症の治療が可能となった。しかしながら、*P. aeruginosa* および methicillin 耐性 *Staphylococcus aur-*

\* 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

eus (MRSA) による呼吸器感染症に対しては、単独の抗菌薬の投与では満足すべき効果は得られていないのが現状である<sup>2-5)</sup>。また、*P. aeruginosa* や MRSA のニューキノロン剤およびβ-ラクタム剤に対する耐性菌の増加が報告されている<sup>6-8)</sup>。このような *in vitro* 抗菌力の比較的低い抗菌薬で臨床的に治療を行わなければならない現状に対する解決策のひとつとして、2つ以上の抗菌薬の併用療法が考慮されている。このような背景のもとに、今回、我々は、β-ラクタム剤とニューキノロン剤との併用療法の有効性を検討することを試みた。ニューキノロン剤はβ-ラクタム剤に比べ *S. pneumoniae* に対する *in vitro* 抗菌力の弱いことが知られているが、その中では抗菌力の最も優れている CPFX<sup>9)</sup> を選択し、単独投与の臨床効果、細菌学的効果を確認するとともに、CPFX とβ-ラクタム剤の併用効果について、*in vitro* および呼吸器感染症における有用性について検討し、新発見が得られたので報告する。

## I. 方 法

### 1. 基礎的検討

#### 1) 対象菌株および MIC 測定法

喀痰定量培養法を用いて呼吸器感染症患者の喀痰より  $\geq 10^7$ /ml に分離された病原性の明らかな *P. aeruginosa* 26 株および *S. aureus* 8 株に対する CPFX aztreonam (AZT), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS) および piperacillin (PIPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>により、接種菌量を  $10^6$ cfu/ml として測定した。

#### 2) *In vitro* 併用効果

*P. aeruginosa* 26 株を対象として、CPFX+AZT, CPFX+IPM, CPFX+CAZ, CPFX+CFS および CPFX+PIPC との各々の組み合わせで Mueller-Hinton Agar を使用した checker board titration method により、 $10^6$ cfu/ml 接種時の各々の単独時の MIC と併用時の MIC から minimum FIC index を算出した。なお、CPFX または AZT, IPM, CAZ, CFS, PIPC の MIC が  $>100 \mu\text{g/ml}$  を示した株は検討より除外した。また、26 株中 10 株については、ofloxacin (以下 OFLX) も同様に AZT, IPM, CAZ, CFS および PIPC との FIC index を算出した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象症例および投与スケジュール

1988 年 11 月から 1990 年 10 月に著者らが所属する 6 診療施設において、抗菌薬投与の適応となる呼吸器感染症患者 87 例を対象とし、Fig. 1 に示した①～⑤の投与スケジュールに従い CPFX の単独投与とβ-ラ

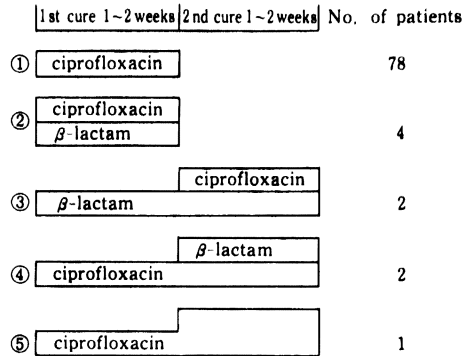


Fig. 1. Treatment schedule.

クタム剤との併用効果について検討した。すなわち、①は CPFX 単独で効果が得られたもの。②起炎菌、患者の病状から併用の必要があったもの。③はβ-ラクタム剤単独で効果が不十分であったため CPFX を併用したもの。④は CPFX 単独で効果が不十分であったためβ-ラクタム剤を併用したもの。⑤は CPFX 単独で効果が不十分であったため CPFX を増量したものである。1 日投与量は CPFX が 600 mg (分 3, 経口), β-ラクタム剤が 2~4 g (分 2, 点滴静注) とした。なお、当初投与スケジュールに従って投与したものの、副作用等のため脱落した症例も含むものとした。

#### 2) 臨床効果の判定

起炎菌の消長、自覚症状、他覚症状、臨床検査所見などにに基づき、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

#### 3) 細菌学的効果の判定

投与前, 中, 後の喀痰を適宜採取し, 可能な限り喀痰塗抹標本のグラム染色と喀痰定量培養法を実施し, 起炎菌の決定後, その消長に基づき, 消失, 減少, 不変, 菌交代の 4 段階で判定した。

#### 4) 副作用および臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 血清生化学検査などを実施し, 副作用の有無を検討した。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

1) *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する *in vitro* 抗菌力

*P. aeruginosa* に対して CPFX の MIC は  $0.012 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し, きわめて優れた抗菌力を示し,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が 3 株 (11.5%) 認められたが,  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株は認められな

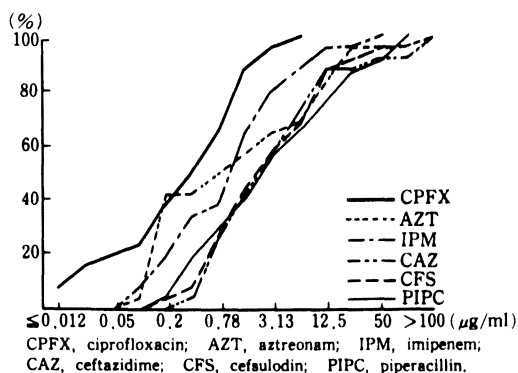


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, 26 strains ( $10^6$ cfu/ml).

った。 $\beta$ -ラクタム剤のMICは0.1~>100  $\mu$ g/mlに分布し、3.13  $\mu$ g/ml以上の耐性菌が30.8~57.7%認められ、12.5  $\mu$ g/ml以上の高度耐性株が15.4~34.6%認められた (Fig. 2)。*S. aureus* に対しては検討株数が少なかったが、CPFXの5株、IPMの4株が3.13  $\mu$ g/ml以上の耐性であった (Fig. 3)。

## 2) *In vitro* 併用効果

Minimum FIC index が $\leq 0.5$ を示す著明な相乗効果が認められたのは、CPFX+AZTで4.0%、CPFX+IPM、CPFX+CAZ、CPFX+CFSおよびCPFX+PIPCでは19.2~25.0%であった。minimum FIC index が $< 1.0$ の相乗効果はCPFX+PIPCが88.5%、CPFX+CFSが76.0%、CPFX+AZT、CPFX+CAZ、CPFX+IPMは50.0~61.5%であった。検討した $\beta$ -ラクタム系5薬剤の中では特にPIPCとCFSがCPFXとの併用により優れた協力作用を示した。なお、拮抗作用を示した株は5薬剤とも認められなかった (Table 1)。

$\beta$ -ラクタム剤との併用効果をCPFXとOFLXで比

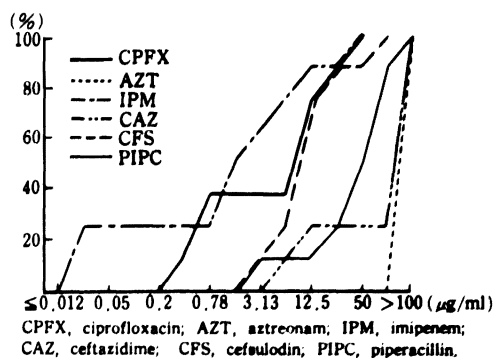


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, 8 strains ( $10^6$ cfu/ml).

較すると、CAZおよびCFSではCPFXが、PIPCではOFLXが優れた併用効果を示し、AZTおよびIPMではほぼ同等であった (Table 2)。

## 2. 臨床的有用性の検討

### 1) 第1クールにおける効果

第1クールで対象とした87例の内訳は肺炎8例、慢性気管支炎42例、びまん性汎細気管支炎7例、気管支拡張症22例、慢性肺気腫6例および肺結核後遺症2例で、男性65例、女性22例、年齢19~84歳 (平均61.6歳)であった。

第1クールにおける疾患別臨床効果を Table 3 に示す。CPFX 単独投与例81例中、著効27例、有効46例、やや有効6例、無効2例で、有効以上の有効率は90.1%であった。疾患別には、びまん性汎細気管支炎では6例中4例有効で、他の疾患に比べ有効率が低かった。PIPC 単独投与例2例は、やや有効、無効各1例であった。CPFXと $\beta$ -ラクタム剤 (PIPC 2例、AZT、CSF 各1例)の併用投与例4例は、全例有効であった。

第1クールにおける細菌学的効果を Table 4 に示す。CPFX 単独投与例では67株中55株が消失し、

Table 1. FIC index distribution between ciprofloxacin and  $\beta$ -lactams against *Pseudomonas aeruginosa*

FIC index $\beta$ -lactam	mean $\pm$ SD	Synergism		Additional	Indifference	Antagonism
		$\leq 0.5$	0.5~1.0	1.0	2.0	2.0<
AZT	1.03 $\pm$ 0.58	1 (4.0%)	14 (56.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	0
IPM	0.91 $\pm$ 0.69	5 (19.2%)	11 (42.3%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	0
CAZ	1.00 $\pm$ 0.65	6 (25.0%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	0
CFS	0.77 $\pm$ 0.42	5 (20.0%)	14 (56.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	0
PIPC	0.74 $\pm$ 0.39	6 (23.1%)	17 (65.4%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)	0

AZT, aztreonam; IPM, imipenem; CAZ, ceftazidime; CFS, cefsulodin; PIPC, piperacillin.

( $10^6$  CFU/ml)

Table 2. FIC index distribution between new quinolones and  $\beta$ -lactams against *Pseudomonas aeruginosa*

FIC index Drug		mean $\pm$ SD	Synergism		Additional	Indifference	Antagonism
			$\leq 0.5$	0.5~1.0	1.0	2.0	2.0<
AZT	CPFX	0.91 $\pm$ 0.63	1 (11.1%)	6 (66.7%)	0	2 (22.2%)	0
	OFLX	1.03 $\pm$ 0.59	1 (11.1%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)	0
IPM	CPFX	0.52 $\pm$ 0.24	4 (40.0%)	5 (50.0%)	1 (10.0%)	0	0
	OFLX	0.56 $\pm$ 0.16	7 (70.0%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
CAZ	CPFX	0.38 $\pm$ 0.16	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
	OFLX	0.71 $\pm$ 0.55	5 (62.5%)	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0
CFS	CPFX	0.53 $\pm$ 0.20	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0	0	0
	OFLX	0.86 $\pm$ 0.47	1 (11.1%)	5 (55.6%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0
PIPC	CPFX	0.82 $\pm$ 0.44	1 (10.0%)	7 (70.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0
	OFLX	0.71 $\pm$ 0.47	4 (40.0%)	5 (50.0%)	0	1 (10.0%)	0

(10<sup>8</sup> CFU/ml)

AZT, aztreonam; IPM, imipenem; CAZ, ceftazidime; CFS, cefsulodin; PIPC, piperacillin; CPFX, ciprofloxacin; OFLX, ofloxacin.

Table 3. Clinical efficacy of 1st cure treatment

	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<b>Monotherapy with CPFX</b>						
Pneumonia	7	5	2			97.5%
Chronic bronchitis	40	9	30		1	
Diffuse panbronchiolitis	6	2	2	1	1	81.0%
Bronchiectasis with infection	21	11	6	4		
Pulmonary emphysema with infection	6		6			
Old pulmonary tuberculosis with infection	1			1		
Total	81	27	46	6	2	90.1%
<b>Monotherapy with PIPC</b>						
Chronic bronchitis	1			1		
Old pulmonary tuberculosis with infection	1				1	
Total	2			1	1	
<b>Combination therapy with CPFX and <math>\beta</math>-lactam</b>						
Pneumonia	1		1			
Chronic bronchitis	1		1			
Diffuse panbronchiolitis	1		1			
Bronchiectasis with infection	1		1			
Total	4		4			

CPFX, ciprofloxacin; PIPC, piperacillin.

全体の消失率は82.1%であった。菌種別では *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* 等は全株消失したのに対し, *P. aeruginosa* では42.6%, *A. calcoaceticus* では60.0%の消失率に止まった。PIPC単独投与例で分離された *S. aureus* と *H. influenzae* 各1株は不変であった。CPFXと $\beta$ -ラクタム剤の併用投与例4例の起炎菌は全例 *P. aeruginosa* で、その内2株が除菌された。

## 2) 第2クールにおける臨床効果

第2クール評価対象例5例の概略をTable 5に示す。症例1~3はCPFX単独投与で臨床的または細菌学的に効果不十分であったため、第2クールにおいて症例1および2はCFSを併用投与し、症例3はCPFXを600 mg/dayから800 mg/dayに増量した。症例1および2は2クール終了後には臨床的にも細菌学的にも効果が認められたが、症例3は変化がなかつ

た。症例4および5はPIPC単独投与により効果不十分であった混合感染例で、CPFXの併用により、症例4は *S. aureus*, *H. influenzae* とも消失し、臨床的にも有効と判定された。症例5は *S. aureus* は消失し、*P. aeruginosa* は減少して、臨床的には有効と判定された。

臨床的には、CPFXの単独療法により90.1%が有効以上と判定され、細菌学的にも82.1%が除菌された。第1クールにて併用療法が実施された4例の起炎菌は全例とも *P. aeruginosa* であったが、すべて有効と判定された。また、第2クールにて併用療法が実施された4例中3例の起炎菌も *P. aeruginosa* であったが、全例有効であった。すなわち、今回併用療法が実施された8例中7例に *P. aeruginosa* が分離されたのにも関わらず全例有効であったことは特記すべきことである。

Table 4. Bacteriologic effect of 1st cure treatment

	No. of strains	Eradicated (Rate)	Decreased	Persisted	Unknown	Strains appearing after treatment
Monotherapy with CPFX						
<i>S. aureus</i>	6	6				
<i>S. epidermidis</i>	1	1				
<i>S. pneumoniae</i>	10	9 (90.0%)	1			
<i>B. catarrhalis</i>	11	11 (100%)				
<i>H. influenzae</i>	14	14 (100%)				
<i>K. pneumoniae</i>	2	2				
<i>E. coli</i>	2	1	1			
<i>E. agglomerans</i>						1
<i>P. aeruginosa</i>	15	6 (42.8%)	5	3	1	
<i>P. putida</i>	1	1				
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)				
<i>A. calcoaceticus</i>	5	3		2		
Total	68	55 (82.1%)	7	5	1	1
Monotherapy with PIPC						
<i>S. aureus</i>	1	0		1		
<i>H. influenzae</i>	1	0		1		
Total	2	0	0	2	0	0
Combination therapy with CPFX and $\beta$ -lactam						
<i>S. aureus</i>						1
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	1	1		
<i>A. xylosoxidans</i>						1
Total	4	2	1	1	0	2

CPFX, ciprofloxacin; PIPC, piperacillin.

Table 5. Clinical summary of cases treated with 1st and 2nd cure

No.	Sex Age	Diagnosis	Treatment (daily dose × duration)		Organism	Evaluation
			1st cure	2nd cure		
1	F 57	Diffuse panbronchiolitis	CPFX : 600 mg × 11	CPFX : 600 mg × 7 CFS : 2 g × 7	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ ND ↓ (-)	fair ↓ good
2	M 70	Bronchiectasis with infection	CPFX : 600 mg × 7	CPFX : 600 mg × 7 CFS : 2 g × 7	<i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ (-)	good ↓ good
3	M 73	Old pulmonary tuberculosis with infection	CPFX : 600 mg × 7	CPFX : 800 mg × 7	<i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> )	fair ↓ fair
4	M 66	Old pulmonary tuberculosis with infection	PIPC : 2 g × 14	PIPC : 2 g × 5 CPFX : 600 mg × 5	<i>S. aureus</i> (10 <sup>6</sup> ), <i>H. influenzae</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>S. aureus</i> (10 <sup>6</sup> ), <i>H. influenzae</i> (10 <sup>7</sup> ) ↓ (-)	poor ↓ good
5	M 78	Chronic bronchitis	PIPC : 4 g × 14	PIPC : 4 g × 14 CPFX : 600 mg × 14	<i>P. aeruginosa</i> (+++), <i>S. aureus</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	fair ↓ good

CPFX, ciprofloxacin; PIPC, piperacillin; CFS, cefsulodin.

### 3) 副作用

CPFXを含む抗菌薬投与中に副作用または臨床検査値の異常変動で投与を中止した症例はなかった。安全性評価対象98例中1例(1.02%)に副作用を認めた。52歳の女性で、CPFX投与開始日に不眠を訴えたが、投与中止には至らず翌日からは消失し、きわめて軽微なものであった。

### III. 考 察

CPFX単独経口投与の臨床的有用性についての今回の成績は、開発の時点<sup>2)</sup>と比較してもなお、十分に高いものであった。すなわち、Table 4に示すように、外来患者における呼吸器3大起炎菌である*H. influenzae* 14株、*B. catarrhalis* 11株、*S. pneumoniae* 10株の計35株中、*S. pneumoniae*の1株以外は

すべての起炎菌が消失した。*S. pneumoniae*に対しては多少の不安は残るものの、通常経口投与されるニューキノロン剤のなかでもCPFXの外来における呼吸器感染症に対する高い有効性を示す成績であった。*S. pneumoniae*に対してはペニシリン剤が現在でもfirst choiceであり、*S. pneumoniae*のみが起炎菌であることが確実な呼吸器感染症に対してはニューキノロン剤よりもペニシリン剤の投与が望ましい。また、現在の呼吸器感染症の主要起炎菌で抗菌薬の単独投与による治療が困難である菌種としては、第一に*P. aeruginosa*、第二に、今回の症例ではMRSAを含む*S. aureus*の6株がCPFX単独投与ですべて消失したとはいえ、多剤耐性のMRSA<sup>10,11)</sup>を挙げなければならない。

*P. aeruginosa* に対する CPFX と  $\beta$ -ラクタム剤との併用による *in vitro* 抗菌力をみた今回の成績 (Table 2) では、明確な相乗効果が認められた。今回の臨床例では、残念ながら、*S. aureus* に対する効果について検討する機会は得られなかった。*P. aeruginosa* については、併用例が少数のため厳密には比較できないものの、CPFX と  $\beta$ -ラクタム剤との併用の除菌率が単独投与での CPFX の除菌率を上回り、*in vitro* における相乗効果が臨床的にも示唆された。

今回の臨床例における安全性に関する検討では、CPFX の単独投与例ならびに CPFX と  $\beta$ -ラクタム剤との併用投与例共に、重篤な副作用・臨床検査値の変動はなく、安全に使用できた。安全性の面で、ニューキノロン剤と  $\beta$ -ラクタム剤の間で相互作用の報告も見当たらないことから、両者の併用における安全性には問題はないと考えられる。

以上の成績と考察にもとずき、ニューキノロン剤と  $\beta$ -ラクタム剤の併用療法は、どちらかの単独療法で無効な場合や *P. aeruginosa*, MRSA が起炎菌の場合の呼吸器感染症に対して、試みるべき治療法であり、安全性も高いと結論される。ただし、今回の成績が示すごとく、CPFX の単独投与で依然として有用性が高いため、現時点では併用の必要な症例はまだまだ少ない。今後、このような併用が必要とされる機会が増加することも予想されるので、呼吸器感染症の起炎菌に関して薬剤感受性の動向を監視する必要がある。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 隆杉正和: 最近の耐性菌。内科 59: 1015~1017, 1987
- 2) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症に於ける BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33 (S-7): 533~547, 1985
- 3) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器における T-3262 の基礎的・臨床的検討—*Streptococcus pneumoniae* における有用性—。Chemotherapy 33 (S-9): 675~693, 1988
- 4) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/Cilastatin (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—。Chemotherapy 33 (S-4): 712~725, 1985
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 高橋淳, 田口幹雄, 隆杉正和, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における Aztreonam の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-1): 520~534, 1985
- 6) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島健智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における Ofloxacin 耐性菌の現状。1986年から1988年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性。Chemotherapy 38: 1~8, 1990
- 7) 永武 毅, 他: 新キノロン 4 剤に対する呼吸器および尿路感染症起炎菌の耐性菌の増加に関する検討。6施設での共同研究。Chemotherapy 38: 330~342, 1990
- 8) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。IV グラム陰性桿菌 その 3。Chemotherapy 38: 1033~1038, 1990
- 9) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 10) 松本慶蔵, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第 2 報,  $\beta$ -lactam 剤以外の抗生物質感受性および多剤耐性菌の現状と治療への考察。Chemotherapy 32: 517~526, 1984
- 11) 島田 馨, 安藤桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勤, 稻松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 薬剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983

IN VITRO AND CLINICAL STUDIES OF CIPROFLOXACIN IN COMBINATION  
WITH  $\beta$ -LACTAMS IN LOWER RESPIRATORY TRACT  
INFECTIONS (LRTIs)

Harumi Shishido, Hideki Nagai and Atsuyuki Kurashima

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital,  
3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204, Japan

Takao Takizawa, Koichi Sakamoto and Noritake Sakai

1st Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Hikaru Suzuki and Yoichi Toshima

Department of Chest Diseases, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

Yukio Noguchi

Department of Chest Diseases, Saitama Cancer Center Hospital

Yoshio Uzuka

Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine

Yoko Murai

Department of Chest Disease, Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital

Kazuhiro Matsuno and Takeshi Nishino

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

*In vitro* antibacterial activity of ciprofloxacin (CPF<sub>X</sub>), in combination with the  $\beta$ -lactams aztreonam, imipenem, ceftazidime, cefsulodin and piperacillin, against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with LRTIs was investigated by the checker board titration method. The clinical efficacy of monotherapy with CPF<sub>X</sub> or combination therapy with CPF<sub>X</sub> and  $\beta$ -lactams for LRTIs was studied in a multicenter trial. *In vitro* CPF<sub>X</sub> synergy with  $\beta$ -lactams was demonstrated in 50.0% to 88.5% of the strains tested, and no antagonism was observed. The clinical efficacy rate and the bacteriologic eradication rate for CPF<sub>X</sub> monotherapy were 90.1% and 82.1%, respectively. CPF<sub>X</sub> and  $\beta$ -lactam combination therapy was effective in all patients, although *P. aeruginosa* was isolated from 7 of 8 patients.