

## Carbenicillin と Aminoglycoside 併用における基礎的、臨床的研究

佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺 彰

青沼清一・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和 55 年 2 月 12 日受付)

CBPC と Aminoglycoside 抗生物質 (DKS, AMK) の併用効果を 12 菌種につき *in vitro* で検討するとともに、臨床例における成績を併せて検討した。

*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* は CBPC の  $MIC_{70}$  が  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ , DKB には耐性であり、CBPC と DKB の併用は本菌に対し、相加、相乗作用を示した。

*Streptococcus α-hemolyticus* では、CBPC の MIC は比較的高く ( $MIC_{70}=25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), DKB 耐性であり、両薬剤の併用は相加、相乗効果を示した。

*Haemophilus influenzae* は CBPC, DKB ともに MIC 値が低く、両者の併用では相加、相乗効果を示した。

*Staphylococcus aureus* は DKB の  $MIC_{70}$  が  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ , CBPC の  $MIC_{70}$  は  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、両者の併用で相加作用を示す多數を占めていた。

*Pseudomonas aeruginosa* に対する CBPC  $MIC_{70}$  は  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ , DKB の  $MIC_{70}$  は  $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、両薬剤の併用は相乗効果を示した。

*Serratia* sp. は CBPC  $MIC_{70}$  は  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ , DKB  $MIC_{70}$   $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、両薬剤の併用は、相乗効果を示した。

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* は CBPC 耐性であり、DKB との併用で拮抗作用を示す菌がみられた。

CBPC と AMK の併用では、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aerugnoisa*, *Serratia*, *Escherichia coli* で相乗効果をみとめ、拮抗作用を示したのはごく一部の株だけであった。

併用剤として DKB と AMK を比較すると、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* では DKB のほうが MIC 値が低く、CBPC との併用でも同様の成績を示した。しかし耐性 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* では AMK の MIC のほうが、はるかに低く、併用の場合も同様の傾向を示した。*Serratia* では単独の MIC は AMK が低いが CBPC の MIC 低下は DKB のほうが良好であった。

呼吸器に基礎疾患有する感染症例 19 例に CBPC 10~20 g と AG を投与した結果、19 例中有效 11 例 (57.9%), やや有効 2 例 (10.5%), 無効 6 例 (31.6%) の成績であった。副作用は、発疹、嘔吐各 1 例、臨床検査では、GOT, GPT の軽度上昇が 1 例にみとめられた。

## 緒 言

難治感染症に対して、相乗効果を期待して、 $\beta$ -lactam 抗生物質と Aminoglycoside (以下 AGs) の併用投与がしばしば行われる。緑膿菌に対する Penicillin 系薬剤 (以下 PCs) と AGs の併用、肺炎桿菌に対する CEZ と AGs の併用に関する成績については、種々の基礎的、臨床的報告がみられ<sup>1~4)</sup>、緑膿菌あるいは肺炎桿菌を起因菌とする感染症においては併用が有効といえる。しかし、呼吸器科領域では、起因菌が決定されない

難治感染症、あるいは重症のため起因菌の決定を待たずして抗生物質の投与を必要とする感染症も多く、経験的に PCs と AGs を併用することがある。こうしたことから、今回は、緑膿菌、肺炎桿菌以外の菌にまで対象を広げ、PCs として CBPC を AGs として DKB, AMK を選び、PCs と AGs の協力作用について検討した。併せて、呼吸器感染症を主とした臨床例における成績について検討した。

## 実験方法

CBPC, AGs を単独あるいは併用した場合の抗菌力の変化は日本化学会 MIC 測定法に従い, CBPC, AGs それぞれ 2 倍希釈による checker board dilution を行い、単独および併用したさいの発育阻止濃度の変化を検討した。対象菌は *Streptococcus pneumoniae* 21 株, *Streptococcus pyogenes* 13 株, *Streptococcus alpha-hemolyticus* 16 株, *Haemophilus influenzae* 11 株, *Staphylococcus aureus* 11 株, *Pseudomonas aeruginosa* 39 株, *Serratia* 4 株, *Citrobacter freundii* 4 株, *Acinetobacter* 3 株, *Escherichia coli* 12 株, *Enterobacter cloacae* 14 株, *Klebsiella* 29 株であり、いずれも臨床分離株である。

接種菌は 1 夜培養原液を 100 倍希釈し使用し、培地は連鎖球菌には BHIA, インフルエンザ桿菌は Fildes enrichment 含有 BHIA, それ以外の菌は HIA を使用した。

協力作用の程度は、AG 併用による CBPC の変化および LOEWE の方法による isobologram<sup>3,6)</sup> を作成し、個々の菌について、相乗、相加、拮抗効果のいずれに相当するかを検討した。さらに、大多數の菌の感受性を反

映する値として CBPC の MIC<sub>70</sub> (70% の菌株の発育を阻止する MIC 値) を仮定し、AG 併用による同値の変化について記した。

また、CBPC 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上、あるいは DKB 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC 値を示す菌を耐性菌としてとり出し、CBPC の MIC<sub>70</sub> の DKB 併用による変化を検討した。

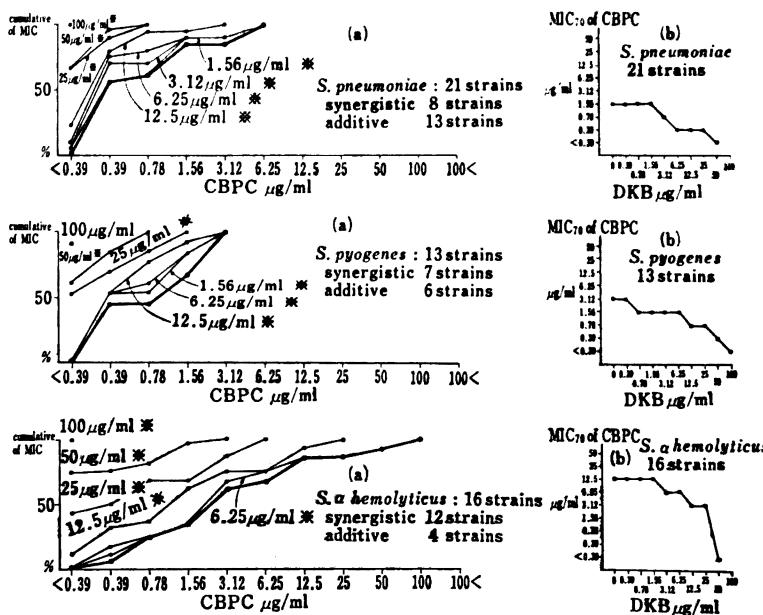
臨床例は、呼吸器に基礎疾患有する難治感染症例で、CBPC 皮内反応が陰性の症例に対し、CBPC 1 日 10~20 g の点滴投与に AGs を併用した。症例の臨床経過、細菌学的変化、X-P 变化、諸検査成績の変化を観察し、本療法による臨床効果を、有効、やや有効、無効、不明に分けて判定した。

## 結果

*Streptococcus pneumoniae* 21 株に対する CBPC の MIC<sub>70</sub> は 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、8 株に相乗効果、13 株に相加効果をみとめた。すなわち、DKB 併用時の CBPC MIC<sub>70</sub> の変化をみると、DKB 3.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (1/16 MIC<sub>70</sub>)、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (1/8 MIC<sub>70</sub>) の併用により、CBPC の MIC<sub>70</sub> は 0.78 および 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と低下した (Fig. 1)。

*Streptococcus pyogenes* 13 株の CBPC MIC<sub>70</sub> は 3.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CBPC と DKB の併用では、13 株

Fig. 1 Minimal inhibitory concentration of CBPC in combination with aminoglycosides  
 (a) MIC of CBPC in combination with AG  
 (b) MIC<sub>70</sub> of CBPC in the presence of AG  
 (c) MIC<sub>70</sub> of CBPC against resistant strains (CBPC  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  or AG  $\geq 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ )  
 ●—● without AG  
 ●—● with DKB  
 ○—○ with AMK  
 \* Concentration of AG



中7株に相乗効果、6株に相加効果をみとめた。すなわち、CBPC 単独での  $\text{MIC}_{70}$  は  $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$  であるが、DKB  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/128 \text{MIC}_{70}$ ) を併用すると  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  と CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  が低下した (Fig. 1)。

*Streptococcus α-hemolyticus* 16 株では CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CBPC と DKB の併用は 12 株に相乗効果、4 株に相加効果をみとめた。すなわち、CBPC 単独での  $\text{MIC}_{70}$  が  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  のものが、DKB  $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/16 \text{MIC}_{70}$ ) を併用すると、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  に、また DKB  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/4 \text{MIC}_{70}$ ) を併用すると、 $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$  へと低下した (Fig. 1)。

*Haemophilus influenzae* では CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、11 株中 4 株に相乗効果、7 株に相加効果をみとめた。すなわち、DKB  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/4 \text{MIC}_{70}$ ) の併用により CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  に低下した (Fig. 2)。

*Staphylococcus aureus* 11 株においては、CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、CBPC と DKB の併用では相乗効果 1 株、相加効果 9 株、拮抗 1 株をみとめ、CBPC と AMK の併用では、相乗効果 7 株、相加効果 4 株を示した。DKB との併用では、CBPC  $\text{MIC}_{70}$  の低下はみられなかったが、AMK との併用で、AMK  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/4 \text{MIC}_{70}$ ) を併用し、 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  に、AMK 1.56

$\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/2 \text{MIC}_{70}$ ) を併用して、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  と、CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は低下した。耐性菌に対しては DKB と CBPC の併用より AMK と CBPC の併用がすぐれていた (Fig. 2)。

*Pseudomonas aeruginosa* 39 株においては、CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CBPC と DKB の併用では 31 株に相乗効果、7 株に相加効果、1 株に拮抗作用をみとめ、AMK との併用では、相乗効果 38 株、相加効果 1 株であった。CBPC  $\text{MIC}_{70}$  の DKB による変化は、DKB  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/8 \text{MIC}_{70}$ )、 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/4 \text{MIC}_{70}$ ) の併用により、CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  となり、AMK との併用の場合は、AMK  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/16 \text{MIC}_{70}$ ) あるいは、AMK  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  ( $1/8 \text{MIC}_{70}$ ) 併用により、CBPC  $\text{MIC}_{70}$  は  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  となり、共に併用の有効性を示している。また耐性菌においても相乗効果がみられ、しかも全株の場合と同様に DKB の併用のほうが、AMK との併用より、はるかに MIC 値が低かった (Fig. 2)。

*Escherichia coli* 12 株においては、CBPC の  $\text{MIC}_{70}$  は  $>400 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CBPC と DKB の併用では相乗効果 5 株、相加効果 3 株、拮抗作用 4 株をみとめ、CBPC と AMK の併用では、相乗効果 8 株、相加効果

Fig. 2 Minimal inhibitory concentration of CBPC in combination with aminoglycosides

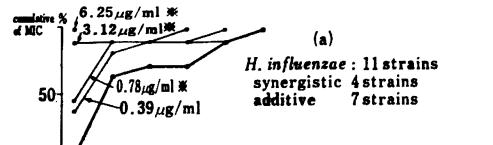
- (a) MIC of CBPC in combination with AG
- (b)  $\text{MIC}_{70}$  of CBPC in the presence of AG
- (c)  $\text{MIC}_{70}$  of CBPC against resistant strains (CBPC  $\geq 400 \mu\text{g}/\text{ml}$  or AG  $\geq 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ )

●—● without AG

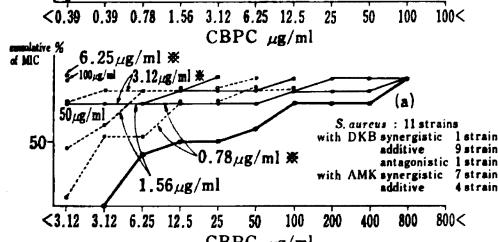
●—● with DKB

○····○ with AMK

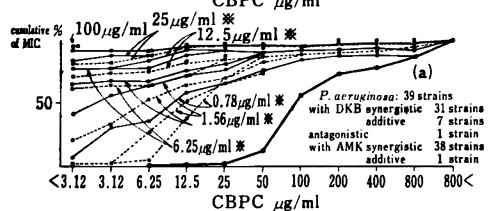
\* Concentration of AG



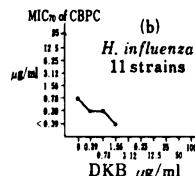
(a)  
*H. influenzae*: 11 strains  
synergistic 4 strains  
additive 7 strains



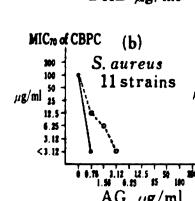
(a)  
with DKB synergistic 1 strain  
additive 9 strains  
with AMK synergistic 4 strains  
additive 1 strain



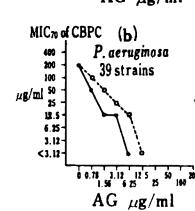
(a)  
with DKB synergistic 31 strains  
additive 7 strains  
antagonistic 1 strain  
with AMK synergistic 38 strains  
additive 1 strain



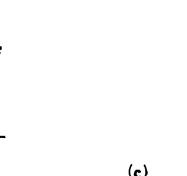
(b)  
*H. influenzae*  
11 strains



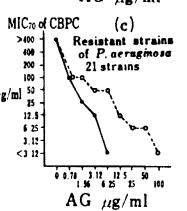
(b)  
*S. aureus*  
11 strains



(b)  
*P. aeruginosa*  
39 strains



(c)  
Resistant strains  
of *S. aureus*  
2 strains



(c)  
Resistant strains  
of *P. aeruginosa*  
21 strains

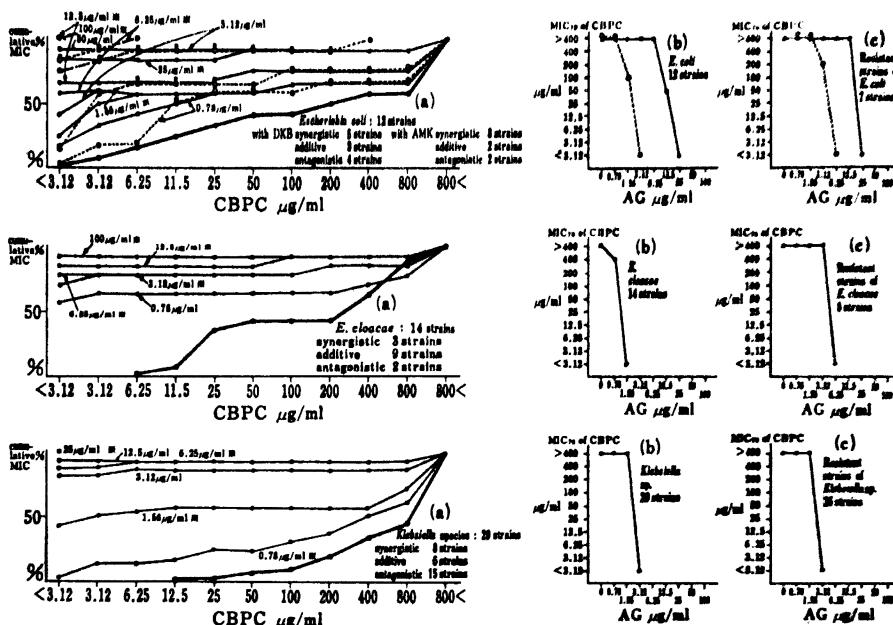
Fig. 3 Minimal inhibitory concentration of CBPC in combination with AG  
 (a) Minimal inhibitory concentration of CBPC in combination with AG  
 (b) MIC<sub>70</sub> of CBPC in the presence of AG  
 (c) MIC<sub>70</sub> of CBPC against resistant strains (CBPC ≥ 400 µg/ml or AG ≥ 25 µg/ml)

●—● without AG

●—● with DKB

○—○ with AMK

\* Concentration of AG



2株、拮抗作用2株であった。MIC<sub>70</sub>の変化をみると、DKB 12.5 µg/ml (1/2 MIC<sub>70</sub>)併用により、CBPC MIC<sub>70</sub>は >400 µg/ml から 50 µg/ml、AMK 1.56 µg/ml (1/2 MIC<sub>70</sub>)併用で 100 µg/ml に低下した。耐性大腸菌に対しては、DKBの併用によるCBPC MIC<sub>70</sub>の低下はみられなかったが、AMK 3.12 µg/ml (1/2 MIC<sub>70</sub>)の併用では、400 µg/ml から 200 µg/ml へとCBPC MIC<sub>70</sub>の低下がみとめられた (Fig. 3)。

*Enterobacter cloacae* 14株においては、CBPCのMIC<sub>70</sub>は >400 µg/ml であり、CBPCとDKBの併用は、相乗効果3株、相加9株、拮抗2株をみとめた。MIC<sub>70</sub>の変化でみると、DKB 0.78 µg/mlとの併用でわずかにMICの低下を認め、耐性菌では併用効果はみられなかった (Fig. 3)。

*Klebsiella pneumoniae* 29株に対しては、CBPCのMIC<sub>70</sub>は >400 µg/ml であり、CBPCとDKBの併用は、8株に相乗効果を、6株に相加効果を、15株に拮抗作用をみとめた。CBPCのMIC<sub>70</sub>の変化でみると、全株、耐性菌株とともにDKBの併用効果はみられなかった (Fig. 3)。

*Serratia* 4株では、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 100 µg/ml

であり、CBPCとDKB、CBPCとAMKともに全株において相乗効果を示した。MIC<sub>70</sub>の変化でみると、DKB 0.78 µg/ml (1/64 MIC<sub>70</sub>)、1.56 µg/ml (1/32 MIC<sub>70</sub>)併用により、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 50 µg/ml および 6.25 µg/ml に低下した。AMKとの併用では、AMK 0.78 µg/ml (1/32 MIC<sub>70</sub>)、6.25 µg/ml (1/4 MIC<sub>70</sub>)併用により、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 50 µg/ml および 3.12 µg/ml に低下した (Fig. 4)。

*Citrobacter freundii* 4株においては、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 200 µg/ml であり、CBPCとDKBの併用で4株中1株に相加、3株が拮抗作用を示し、AMKとの併用では、相乗1株、相加1株、拮抗2株であった。CBPCとDKBの併用ではMIC<sub>70</sub>でも全く協力作用はみられなかった。しかしAMKとの併用では、AMK 6.25 µg/ml (1/2 MIC<sub>70</sub>)併用により、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 3.12 µg/ml に低下した (Fig. 4)。耐性菌ではAGsは全く無効で、CBPCとAGsの併用効果もみられなかった。

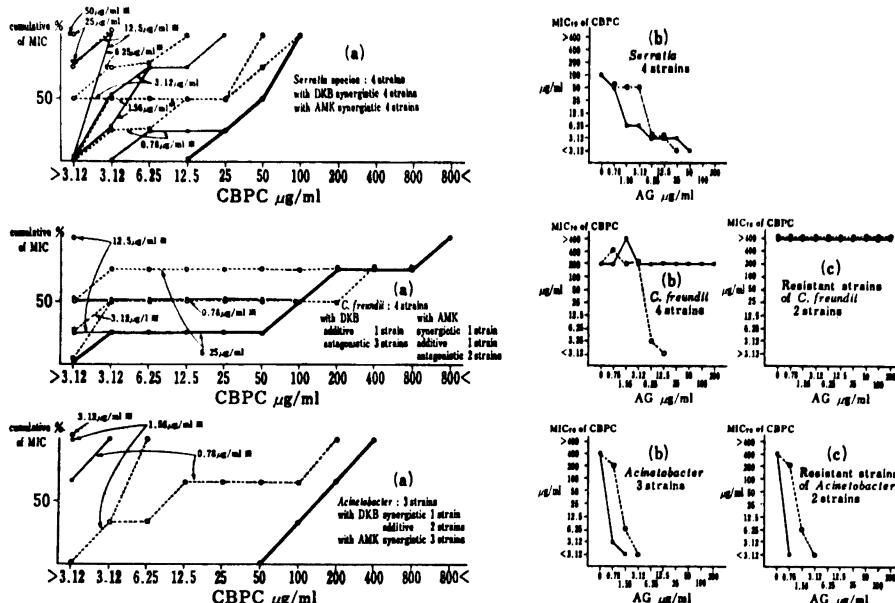
*Acinetobacter* 3株では、CBPCのMIC<sub>70</sub>は 400 µg/ml であり、DKBとの併用では、相乗効果1株、相加効果2株であり、AMKとの併用では3株に相乗効果を

Fig. 4 Minimal inhibitory concentration of CBPC in combination with aminoglycosides

- (a) MIC of CBPC in combination with AG  
 (b) MIC<sub>70</sub> of CBPC in the presence of AG  
 (c) MIC<sub>70</sub> of CBPC against resistant strains (CBPC  $\geq 400 \mu\text{g/ml}$  or AG  $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ )

●—● without AG  
 ●—● with DKB  
 ○—○ with AMK

\* Concentration of AG

Table 1 A summary of MIC<sub>70</sub> of CBPC, AGs and effects of CBPC-AGs combination

|                               | MIC <sub>70</sub> : $\mu\text{g/ml}$ |      |        | CBPC-AGs combination |          |            |
|-------------------------------|--------------------------------------|------|--------|----------------------|----------|------------|
|                               | CBPC                                 | DKB  | (AMK)  | Synergy              | Addition | Antagonism |
| <i>S. pneumoniae</i> 21 st.   | 1.56                                 | 50   |        | 8 st.                | 13 st.   |            |
| <i>S. pyogenes</i> 13 st.     | 3.12                                 | 100  |        | 7                    | 6        |            |
| <i>S. hemolyticus</i> 16 st.  | 12.5                                 | 50   |        | 12                   | 4        |            |
| <i>H. influenzae</i> 11 st.   | 0.78                                 | 1.56 |        | 4                    | 7        |            |
| <i>S. aureus</i> 11 st.       | 100                                  | 0.78 | (3.12) | 1(9)                 | 9(4)     | 1 st.      |
| <i>P. aeruginosa</i> 39 st.   | 200                                  | 6.25 | (12.5) | 31(38)               | 7(1)     | 1          |
| <i>Serratia</i> species 4 st. | 100                                  | 90   | (25)   | 4(4)                 |          |            |
| <i>C. freundii</i> 4 st.      | 200                                  | 200  | (12.5) | (1)                  | 1(1)     | 3(2)       |
| <i>Acinetobacter</i> 3 st.    | 400                                  | 1.56 | (3.12) | 1(3)                 | 2        |            |
| <i>E. coli</i> 12 st.         | >400                                 | 25   | (3.12) | 5(8)                 | 3(2)     | 4(2)       |
| <i>Enterobacter</i> 14 st.    | >400                                 | 1.56 |        | 3                    | 9        | 2          |
| <i>K. pneumoniae</i> 29 st.   | >400                                 | 3.12 |        | 8                    | 6        | 15         |

まとめた。MIC<sub>70</sub> でみると、DKB 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (1/2 MIC<sub>70</sub>) の併用で、400  $\mu\text{g/ml}$  から 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に、AMK 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (1/2 MIC<sub>70</sub>) の併用により 6.25  $\mu\text{g/ml}$  へと CBPC の MIC<sub>70</sub> が低下した。耐性菌 2 株で DKB の併用効果はなかったが、AMK との併用では MIC 値は高いが、併用効果がみられた (Fig. 4)。

以上の *in vitro* の成績を Table 1 にまとめた。CBPC

と DKB の併用は *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus α-hemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Acinetobacter* では相加、相乗効果がみられた。しかし *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* では CBPC の MIC は高く、相加、相乗効果を示す菌のほかに拮抗

Table 2 A summary of cases

| Case<br>Sex<br>Age | Infection<br>(underlying<br>disease)                        | CBPC and AG                        | Causative<br>organisms   | Bacteriological<br>effect | Tem-<br>pera-<br>ture<br>(°C)  | ESR<br>(1°)<br>mm         | WBC                                | X-photo           | Others                            | Clinical<br>effect | Adverse<br>reaction                    |
|--------------------|---|------------------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------|--|
| 1. m. 58           | secondary infection<br>(lung tbc.)                          | CBPC 10 g<br>DKB 100 mg<br>11 days | <i>S. liquefacience</i><br>"   | persisted                 | 37.5<br>↓<br>39.0              | 75<br>↓<br>71             |                                    | unchanged         | cough, sputum→<br>(-)             | poor               | (-)                                    |
| 2. m. 57           | secondary infection<br>(lung tbc.)                          | CBPC 10 g<br>DKB 200 mg<br>17 days | <i>P. aeruginosa</i><br>+ <i>K. pneumoniae</i><br><i>K. pneumoniae</i> | substituted               | 37.0<br>↓<br>36.5              | 65<br>↓<br>56             | 8,100<br>↓<br>5,900                | unchanged         |                                   | good               | (-)                                    |
| 3. f. 43           | bronchitis<br>(PIE)   | CBPC 20 g<br>GM 80 mg<br>10 days   | <i>E. agglomerans</i><br><i>E. coli</i>                                | substituted               | 37.2<br>↓<br>36.5              | 47<br>↓<br>35             | 14,300<br>↓<br>11,500              | diminished        | cough, balsage<br>rassein→<br>(-) | good               | (-)                                    |
| 4. f. 64           | cystitis<br>(anemia)  | CBPC 10 g<br>DKB 100 mg<br>8 days  | <i>S. faecalis</i> (urine)<br>(-)                                      | disappeared               | 39.8<br>↓<br>36.6              | 36<br>↓<br>12             | 11,700<br>↓<br>7,400               |                   | pyuria<br>(-)                     | good               | GCT (n<br>-91 IU)<br>GPT (n<br>-95 IU) |
| 5. m. 47           | lung abscess<br>(lobectomy)                                 | CBPC 20 g<br>DKB 100 mg<br>16 days | <i>E. aerogenes</i><br><i>S. pneumoniae</i>                            | superinfection            | 37.0<br>↓<br>36.5<br>↓<br>38.5 | 137<br>↓<br>68<br>↓<br>80 | 9,200<br>↓<br>7,600<br>↓<br>17,900 | unchanged         |                                   | good               | (-)                                    |
| 6. f. 43           | bronchitis<br>(PIE)   | CBPC 20 g<br>AMK 200 mg<br>10 days | <i>E. coli</i><br><i>E. coli</i>                                       | persisted                 | 37.2<br>↓<br>36.5              | 35<br>↓<br>16             | 9,500<br>↓<br>10,800               | unchanged         |                                   | good               | (-)                                    |
| 7. m. 57           | secondary infection<br>(lung cancer-small<br>cell ca.)      | CBPC 10 g<br>DKB 200 mg<br>10 days | <i>S. pneumoniae</i><br>(-)  | disappeared               | 37.0<br>↓<br>37.0              | 39<br>↓<br>56             | 7,600<br>↓<br>7,800                | unchanged         |                                   | fair               | (-)                                    |
| 8. m. 68           | secondary infection<br>(lung ca. squamous<br>cell ca.)      | CBPC 10 g<br>AMK 200 mg<br>30 days | <i>K. pneumoniae</i><br>"  | persisted                 | 39.0<br>↓<br>36.6              | 117<br>↓<br>120           | 10,300<br>↓<br>6,500               | diminished        |                                   | good               | (-)                                    |
| 9. m. 58           | secondary infection<br>(lung ca.-<br>plattenepithelial ca.) | CBPC 10 g<br>VSM 2 g<br>26 days    | (-)<br><i>E. aerogenes</i>   | unknown                   | 39.5<br>↓<br>36.8              | 104<br>↓<br>112           | 10,300<br>↓<br>9,900               | diminished<br>(-) | sputum<br>(-)                     | good               | (-)                                    |

|           |   |                                    |  |                |                       |                 |                    |                                      |                                 |                            |
|-----------|---|------------------------------------|--|----------------|-----------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 10. f. 79 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>squamous cell ca.) | CBPC 10 g<br>VSM 1 g<br>18 days    | <i>S. pneumoniae</i><br>(-)                            | disappeared    | 38.8<br>→ 36.5<br>115 | 110<br>→ 6,500  | 7,700<br>→         | diminished<br>(+)<br>(-)             | good                            | (-)                        |
| 11. m. 63 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>large cell ca.)    | CBPC 10 g<br>DKB 100 mg<br>22 days | <i>K. pneumoniae</i><br>(-)                            | disappeared    | 37.8<br>→ 36.9        | 78<br>→ 12,300  | extended           |                                      | good                            | (-)                        |
| 12. m. 63 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>small cell ca.)    | CBPC 20 g<br>DKB 200 mg<br>8 days  | <i>K. pneumoniae</i><br>"                              | persisted      | 39.8<br>→ 39.5        | 108<br>→ 132    | 14,100<br>→ 12,100 | unchanged                            |                                 | poor                       |
| 13. f. 56 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>adenomatous ca.)   | CBPC 10 g<br>DKB 150 mg<br>18 days | <i>C. freundii</i><br><i>E. cloacae</i>                | substituted    | 37.5<br>→ 37.5        | 49<br>→ 32      | 11,800<br>→ 6,500  | extended                             | dyspnoe<br>→ (-) →<br>dyspnoe   | good                       |
| 14. m. 62 | pneumonia cystitis<br>(lung ca.-SIADH)                  | CBPC 20 g<br>VSM 1 g<br>22 days    | <i>E. coli</i> (urine)<br><i>C. freundii</i> (urine)   | substituted    | 39.0<br>→ 38.0        | 100<br>→ 38     | 2,600<br>→ 3,300   | diminished<br>→ (-) →<br>tarry stool | edema<br>→ (-) →<br>tarry stool | good                       |
| 15. m. 77 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>squamous cell ca.) | CBPC 20 g<br>AMK 200 mg<br>6 days  | <i>K. pneumoniae</i><br>(-)                            | substituted    | 38.5<br>→ 38.7        | 12,900<br>→ 100 | 12,900<br>→ 11,800 | unchanged                            |                                 | poor<br>nausea<br>vomiting |
| 16. m. 74 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>large cell ca.)    | CBPC 10 g<br>DKB 200 mg<br>4 days  | <i>K. pneumoniae</i><br>"                              | persisted      | 37.0<br>→ 37.2        | 129<br>→ 115    | 12,200<br>→ 17,700 | extended                             |                                 | poor                       |
| 17. m. 54 | secondary infection<br>(lung ca.-<br>small cell ca.)    | CBPC 10 g<br>DKB 200 mg<br>4 days  | <i>K. pneumoniae</i><br>unknown                        |                | 37.8<br>→ 38.5        | 100<br>→ 6,400  | 4,100<br>→ 6,400   | unchanged                            |                                 | poor                       |
| 18. m. 77 | lung abscess<br>(lung ca.-<br>squamous cell ca.)        | CBPC 10 g<br>DKB 200 mg<br>14 days | <i>P. aeruginosa</i><br>"                              | persisted      | 37.5<br>→ 37.8        | 110<br>→ 95     | unchanged          |                                      |                                 | poor                       |
| 19. f. 61 | secondary infection<br>(leukemia-monocyte)              | CBPC 10 g<br>TOB 120 mg<br>47 days | <i>P. aeruginosa</i><br>(-)<br><i>Candida albicans</i> | superinfection | 39.3<br>→ 39.2        | 147<br>→ 147    | 60,000<br>→ 6,200  | extended                             | good                            | (-)                        |

Table 3 Cases studied

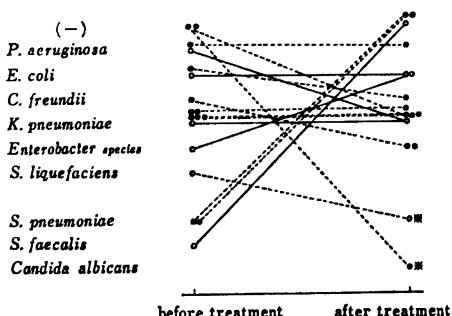
|                     | Noncancerous | Cancerous | Total |
|---------------------|--------------|-----------|-------|
| Sex                 |              |           |       |
| male                | 8            | 10        | 18    |
| female              | 3            | 3         | 6     |
| (total)             | (6)          | (13)      | (19)  |
| Age                 |              |           |       |
| 40~50               | 3            |           | 3     |
| 51~60               | 2            | 4         | 6     |
| 61~70               | 1            | 5         | 6     |
| 71~                 |              | 4         | 4     |
| Infection           |              |           |       |
| pneumonia           |              | 2         | 2     |
| lung abscess        | 1            | 1         | 2     |
| bronchitis          | 2            |           | 2     |
| secondary infection | 2            | 10        | 12    |
| cystitis            | 1            |           | 1     |
| Underlying disease  |              |           |       |
| lung cancer         |              | 12        | 12    |
| lung tbc.           | 2            |           | 2     |
| lobectomy           | 1            |           | 1     |
| anemia              | 1            |           | 1     |
| leukemia            |              | 1         | 1     |
| PIE                 | 2            |           | 2     |

Fig. 5 Causative organisms. Underlying diseases

○—○ non cancerous

●—● cancerous

\* Superinfection



作用を示す菌がみられた。*Citrobacter freundii* では 4 株中 3 株が拮抗作用を示した。AMK と CBPC の併用は *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Escherichia coli* で相加、相乗効果を示し、拮抗作用を示したのは *Citrobacter freundii* および *Escherichia coli* の一部であった。

Table 4 Bacteriological effects and roentgenological changes

|                         | Noncancerous | Cancerous | Total |
|-------------------------|--------------|-----------|-------|
| Bacteriological effect  |              |           |       |
| disappeared             | 1            | 3         | 4     |
| substituted             | 3            | 4         | 7     |
| (superinfection)        | (1)          | (3)       | (4)   |
| persisted               | 2            | 4         | 6     |
| unknown                 |              | 2         | 2     |
|                         | 6            | 15        | 19    |
| Roentgenological change |              |           |       |
| disappeared             | 0            | 0         | 0     |
| diminished              | 1            | 4         | 5     |
| unchanged               | 4            | 5         | 9     |
| extended                |              | 4         | 4     |
|                         | 5            | 13        | 18    |

臨床使用は、Table 2 に示すような呼吸器に基礎疾患有する難治感染症 19 例に CBPC 10~20 g と AGs (DKB, GM, AKM, TOB, VSM) を使用した。症例は男 13 例、女 6 例、年令は 40~79 才であり、感染症は 2 次感染を主とし、その他、気管支炎、肺炎、肺化膿症等である。基礎疾患は、肺癌が半数以上をしめ、その他は肺結核等である (Table 3)。

CBPC+AG 投与症例における起因菌の推移は、開始時には、*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, その他がみられており、起因菌の検出されない症例もあった。菌の消失したものは、*Streptococcus pneumoniae* 2 例、*Streptococcus faecalis* 1 例、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、菌交代したものが 7 例、うち 2 例は菌交代症をおこしていた (Fig. 5, Table 4)。

CBPC と AG 投与症例の臨床経過をみると、体温は 7 日までに 38.3°C から 37.3°C に低下、白血球は 9,800 から 1 週目 9,000, 2 週目 6,500 と低下した。血沈は 84 mm から、2 週目になり 57 mm (1°) と低下している。体温が最も早く反応し、引き続いて白血球、血沈と改善してきた。非癌と癌疾患を比較すると、体温、血沈は、癌性疾患で高く、白血球数は比較的差が少なかった (Fig. 6)。

X-P の改善度は縮少したものが 5 例 (うち 4 例は癌疾患)、不变 9 例、悪化 4 例と基礎疾患を反映して、X-P の改善度は低かった。

Fig. 6 Clinical data of patients. Underlying diseases

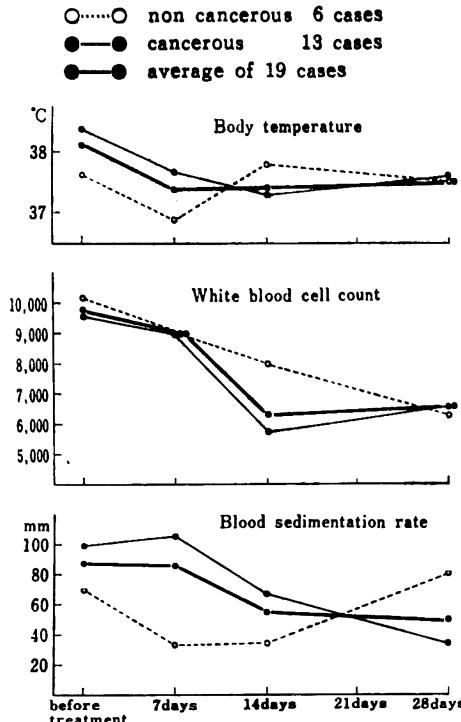


Table 5 Clinical effects and adverse reactions

|                  | Noncancerous | Cancerous    | Total         |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
| Clinical effect  |              |              |               |
| good             | 4<br>(66.6%) | 7<br>(53.8%) | 11<br>(57.9%) |
| fair             | 1<br>(16.7%) | 1<br>(7.7%)  | 2<br>(10.5%)  |
| poor             | 1<br>(16.7%) | 5<br>(38.5%) | 6<br>(31.6%)  |
| unknown          | 0            | 0            | 0             |
|                  | 6<br>(100%)  | 13<br>(100%) | 19<br>(100%)  |
| Adverse reaction |              |              |               |
| GOT, GPT↑        | 1            |              | 1             |
| eruption         |              | 1            | 1             |
| nausea, vomiting |              | 1            | 1             |
|                  | 1            | 2            | 3             |

最後に総合効果を Table 5 に示す。有効例は 19 例中 11 例 (57.9%), やや有効 2 例 (10.5%), 無効 6 例 (31.6%) であり、有効、やや有効を合わせると 68% の成績を得た。

副作用は発疹、嘔吐各 1 例がみられ、臨床検査値では GOT 90 IU, GPT 95 IU の一過性上昇が 1 例にみとめ

られた。

### 考 案

薬剤を併用する場合、いろいろな目的をもっている。抗生素に限っていえば、抗菌力の増大、抗菌スペクトラムの拡大、耐性菌の出現抑制、副作用の軽減等を目的として併用される。現在最も多く併用されている抗生素の組み合せは、PC 剤同士、PC と AG あるいは Cephalosporin 系抗生素 (以下 CEPs) と AG の組み合せである。SBPC と AG の組み合せでは、著者は *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、相乗効果がみられ、ある程度の臨床効果が得られるが、*Klebsiella pneumoniae* に対しては臨床効果は期待できないことを先に報告している<sup>7,8)</sup>。

呼吸器感染症においては、起因菌の決定されない重症感染症、あるいは重症感染で起因菌の決定を待たずに薬剤投与を必要とする例に対し、経験的に CBPC と AG を併用投与することがある。たまたま、起因菌が *Pseudomonas aeruginosa* の場合は問題はないとしても、他菌種に対しても同様な作用を期待しうるものか、あるいは PC 剤と CP にみられたような拮抗作用を示すことがないかを確認する目的で本研究をおこない、さらに臨床例における併用効果を検討した。

*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* は一般的に PC 剤に好感受性を示し、AG に対しては耐性である。今回の成績においても同様のことがみられている。また両薬剤を併用した場合は、相乗効果をみとめ、CBPC, DKB ともに血中濃度として得ることが可能な値にまで、MIC<sub>70</sub> 値の低下をもたらす。すなわち、CBPC 単独で、ある程度の静菌、殺菌効果が得られるが、DKB を加えることにより、さらにいっそうの殺菌効果が期待できる。臨床例においても、本菌を起因菌とする 2 例で菌消失をみている。

*Streptococcus α-hemolyticus* は臨床的には常在菌として処理されることが多い、菌交代の結果出現することが多い菌である。抗生素に対する感受性は低く、今回の成績からも、CBPC MIC<sub>70</sub> 25 μg/ml, DKB MIC<sub>70</sub> 100 μg/ml と比較的高い値を示していた。しかし、両者の間には、相加、相乗効果がみられ、本菌が起因菌として意義をもつ疾患の場合は、こうした併用も有効であろう。

*Haemophilus influenzae* は CBPC, DKB ともに感受性で、しかも相加、相乗効果をみとめた。

*Staphylococcus aureus* は DKB に感受性で、CBPC には中等度感受性を示し、CBPC と DKB の併用では、ほとんどの菌が相加作用しか示さなかった。しかし、耐性菌に対しては、CBPC と AMK の併用が CBPC 単独

または DKB 併用よりはるかに優れた成績であった。

*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、すでにいくつかの文献にみられるとおり<sup>1,2,4,7,8)</sup>、PC と AG の併用が、大多數の菌株に対し相乗効果を示し、臨床効果も充分期待できる。本菌に対しては、AG 中では DKB が最も感受性が高く、それを反映して耐性菌も含め、DKB との併用が AMK より優れた成績を示していた。

*Serratia* は通常、泌尿器科領域で問題となることが多い菌であるが、今回の 4 株はともに略痰検出菌で、CBPC MIC<sub>70</sub> 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、DKB MIC<sub>70</sub> 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AMK MIC<sub>70</sub> 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的高値を示していた。しかし、CBPC と AG の間には、相乗効果がみられ、ある程度の併用効果が期待できよう。今回の *Serratia liquefaciens* を起因菌とした症例でも、本菌の消失をみていく。

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* 等は CBPC の MIC 値が高く（いずれも MIC<sub>70</sub> が >400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）、CBPC と AG を併用しても相乗効果がみられる菌株が少なく、しかも拮抗作用を示す菌がみられる。したがって本菌による感染症に対しては他の抗生素あるいは有効な抗生素の併用に変更すべきである。臨床例においても、本菌群に属する交代菌が約半数を占め、菌交代あるいは菌持続の頻度が最も高かった。また、*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* はいずれも、DKB の MIC 値は低いにもかかわらず、交代菌として出現をみると多く、臨床的には交代菌は PC に対する感受性をより反映しているようである。

臨床例でみると、菌が消失したものは 19 例中 4 例と比較的少ないが、菌交代したものが 7 例あり、細菌学的に有効とみなしうるものは、19 例中 11 例 (58%) であった。また交代菌あるいは持続菌は *Klebsiella pneumoniae* が主なもので、その他、*Enterobacter*, *Escherichia coli* と PCs の無効例が多かった。

臨床症状の変化をみると、全例平均での、体温、白血球数、血沈ともに改善をみており、難治感染症に対する、CBPC と AG の併用の有効性を示している。また、

癌性疾患では、体温 38.4°C、血沈 95 mm (1°) と高度の炎症症状を示し、それを反映してか、体温、血沈の改善のしかたがやや少ない印象をうける。X-P の改善に關しては、基礎疾患を反映し、不变、拡大が多數を占めるのは当然といえる。

今回、対象とした症例は、肺癌を始めとする重篤な基礎疾患を有する、難治感染症例であるにもかかわらず、臨床成績は、有効、やや有効を合わせて 68% の有効率を示しており、良好な成績といえよう。

本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会において発表した。

## 文 献

- 1) 富岡一、小林芳夫：グラム陰性菌に対する Sulbenicillin と Dibekacine の併用効果に関する研究。Jap. J. Antibiotics 29 : 597, 1976
- 2) 本田一陽、荒井隆夫、滝島任：慢性呼吸器感染症におけるセファロスボリン系抗生素とアミノ配糖体系抗生素の併用療法。Chemotherapy 25 : 472, 1977
- 3) KLASTERSKY, J. et al.: Carbenicillin, cefazolin and amikacin as an empiric therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Cancer Treat. Rep. 61 : 1433, 1977
- 4) 佐々木昌子、今野淳：臨床分離グラム陰性桿菌（緑膿菌、肺炎桿菌）に対する ABPC+MICPC と DKB の併用効果について。Chemotherapy 26 : 15, 1978
- 5) LOEWE, S.: The problem of synergism and antagonism of combined drugs. Arzneimittel Forschung 3 : 285, 1953
- 6) EICKHOFF, THEODORE C.: In vitro effects of carbenicillin combined with gentamicin or polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. Applied Microbiology 18 : 469, 1969
- 7) 佐々木昌子、今野淳：新鮮患者分離菌に対する Sulbenicillin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨床別冊 20, 1976
- 8) 佐々木昌子、渡辺彰、今野淳：Beta lactam 抗生物質と AG の併用効果：難治呼吸器感染症における SBPC と DKB の使用経験。第 25 回日本化学療法学会抄録集 91, 1977

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF THE COMBINATION OF CBPC AND AMINOGLYCOSIDE

MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA  
and KIYOSHI KONNO

The Research Institute of Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

Combined regimens on empirical basis have occasionally been employed because of the difficulty of the identification of causative organisms in respiratory infections. The combined regimen of penicillin and aminoglycoside has been proved useful from both bacteriological and clinical view points in cases of infections caused by *P. aeruginosa*. This report deals with the *in vitro* evaluation of the effectiveness of the combination of CBPC plus DKB or AMK against various species of organisms isolated from patients, and the clinical evaluation of the effectiveness of the combined regimen of CBPC and aminoglycoside in cases of extremely severe respiratory infections.

Results of *in vitro* experiments: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *alpha hemolyticus* were sensitive to CBPC, and the combination of CBPC and DKB showed synergistic or additive effects. *H. influenzae* was sensitive to both CBPC and DKB, and the combination of the two drugs showed synergistic or additive effects. *S. aureus* was sensitive to DKB, and the combination of CBPC and DKB showed additive effects. *P. aeruginosa* and *Serratia* were sensitive to CBPC and DKB, and the combination of CBPC and DKB showed synergistic effects. *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* were resistant to CBPC, and the antagonism between CBPC and DKB was observed on several strains.

The combination of CBPC and AMK showed synergistic effects against most of the organisms studied.

The MIC of DKB against *S. aureus*, *P. aeruginosa* or *Serratia* was lower than that of AMK and the combination of CBPC and DKB was more effective than that of CBPC and AMK. The MIC of AMK was lower than that of DKB against resistant strains of *S. aureus* or *E. coli* and the combination of CBPC and AMK was more effective than that of CBPC and DKB.

Results of clinical application: In cases of severe respiratory infections, which could be treated only with difficulty, 10 to 20 mg of CBPC were administered (IV drip) in combination with aminoglycoside (IM). The causative organisms of the respiratory infections were eradicated in 11 of 19 cases (57.9%).

The over-all therapeutic effects of the combined regimen of CBPC and aminoglycoside in respiratory infections were good in 11 of 19 cases (57.9%), fair in 2 of 19 cases (10.5%) and poor in 6 of 19 cases (31.6%).