

抗生物質の併用に関する研究 (II)

緑膿菌に対する Cefsulodin と Aminoglycoside の併用に関する基礎的・臨床的研究

青沼 清一・大沼 菊夫・渡辺 彰

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉・岡本 宏明

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

(昭和 56 年 9 月 24 日受付)

Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法により臨床分離緑膿菌 45 株に対する Cefsulodin (CFS) と Dibekacin (DKB) との *in vitro* 併用効果を検討した。

- 1) CFS 単独の MIC および MBC はともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。
- 2) DKB 単独の MIC および MBC はともに $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。
- 3) CFS と DKB の併用効果を MIC および MBC についてみると、相乗作用 (FIC index, FBC index ≤ 0.5) はともに 45 株中 30 株 (66.7%) に認められた。
- 4) 相乗、部分的相乗、相加作用を含む併用効果を示した 43 株 (MIC), 42 株 (MBC) について、CFS 単独の MIC, MBC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のグループに分けて平均 FIC index, 平均 FBC index を比較すると、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のグループの方がいずれも小さい値を示し、臨床的合目的性が認められた。
- 5) DKB 添加による CFS の MIC および MBC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下となる株数の変化をみると、単独ではそれぞれ 4 株 (8.9%), 3 株 (6.7%) であったのが、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ の DKB 存在下では 20 株 (44.4%), 12 株 (26.7%) となり、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ の DKB 存在下では 33 株 (73.3%), 30 株 (66.7%) と増加した。

慢性気道感染症患者の緑膿菌による急性増悪 5 例に、CFS と DKB または Tobramycin (TOB) を併用投与し、全例に有効の成績を得た。細菌学的にも全例で喀痰中緑膿菌は消失し、菌交代現象もみられなかった。副作用として、好酸球増多、GPT の軽度上昇、GOT および GPT の軽度上昇をそれぞれ 1 例ずつ認めた。

緑膿菌に対して Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Piperacillin (PIPC) などのペニシリン剤と Gentamicin (GM), DKB などのアミノ配糖体剤の併用は *in vitro* で相乗作用が認められている^{1,2)}。われわれは Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法により、PIPC, Ticarcillin (TIPC) と DKB の併用が緑膿菌に対して MIC, MBC においてともに相乗効果を認めている³⁾。今回、緑膿菌に特異的に抗菌力を有するセフトロキサリン剤である CFS と DKB の臨床分離緑膿菌に対する *in vitro* 併用効果を Dynatech MIC 2000 を用いた同様の方法により検討した。

また、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科において、慢性気道感染症患者の緑膿菌による急性増悪 5 例に対して CFS と DKB または TOB を併用投与して、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討し

た。

I. 基礎的研究

1. 実験方法

使用菌株：臨床分離緑膿菌 45 株

使用薬剤：Cefsulodin (CFS)

Dibekacin (DKB)

Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法により、呼吸器疾患患者の主に喀痰より分離された緑膿菌 45 株に対する CFS と DKB の単独および併用時の MIC と MBC を測定した。増菌用および感受性測定用培地には Heart infusion broth (Difco) を用いた。CFS は 0, $0.2 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の 12 段階、DKB は 0, $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の 8 段階希釈濃度として、両薬剤の種々濃度の組み合わせのプレートを作製しておき、一夜培養液を滅菌生理食塩水で 10 倍に希釈して接種し (0.1 ml の乗

Fig.1 MICs of CFS alone and with various concentrations of DKB against *P. aeruginosa* (45 clinical isolates)

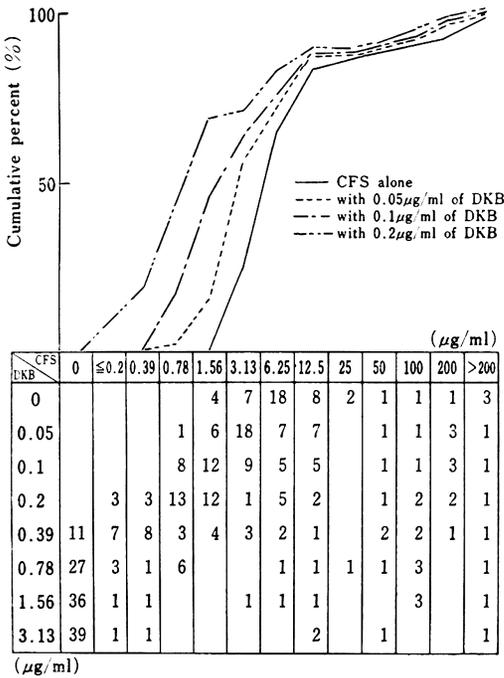
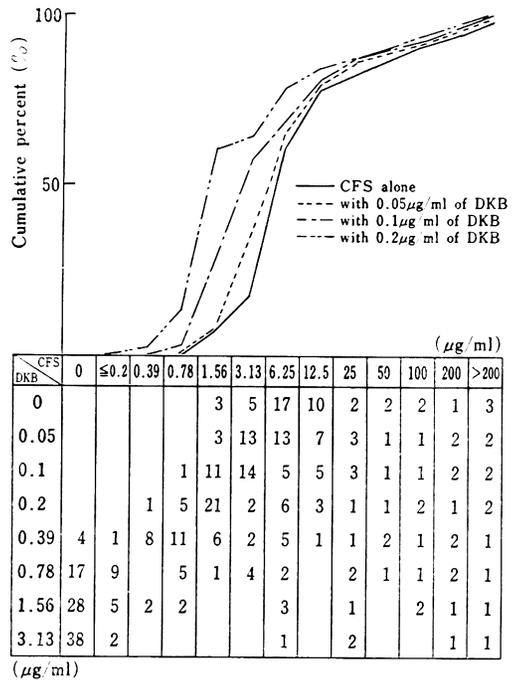


Fig.2 MBCs of CFS alone and with various concentrations of DKB against *P. aeruginosa* (45 clinical isolates)



剤含有培地に約 10^5 個の菌数となる), 37°C , 18 時間培養後に MIC を判定するとともに薬剤を含まない Heart infusion broth のプレートに再接種した。これを 37°C , 24 時間培養後に MBC を判定した。MBC は 99.95% 殺菌濃度として求められる。

2. 実験結果とその解析

CFS の単独および DKB 併存下の MIC を Fig.1 に示した。CFS 単独の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $200 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。併存する DKB の濃度が $0.05, 0.1, 0.2 \mu\text{g/ml}$ と増加するに従って CFS の MIC のピークは $3.13, 1.56, 0.78 \mu\text{g/ml}$ と1段階ずつ小さくなった。

CFS の単独および DKB 併存下の MBC を Fig.2 に示した。CFS 単独の MBC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $200 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。DKB の併存が $0.05, 0.1, 0.2 \mu\text{g/ml}$ と増加するに従って CFS の MBC のピークは $3.13\sim 6.25, 3.13, 1.56 \mu\text{g/ml}$ と $1/2\sim 1$ 段階ずつ小さくなっていった。

DKB 単独の MIC および MBC はともに $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, ともに $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。

CFS と DKB の併用効果をチェス平板法から Frac-

tional inhibitory concentration index (FIC index), Fractional bactericidal concentration index (FBC index) を求めることにより検討した。FIC index (FBC index) ≤ 0.5 を相乗作用, $0.5 < \text{FIC index (FBC index)} < 1.0$ を部分的相乗作用, FIC index (FBC index) = 1.0 を相加作用, FIC index (FBC index) = 2.0 すなわち併用効果も拮抗作用も認めないものを不関と定義して Table 1 に示した。発育阻止および殺菌力の面でみた場合, ともに相乗作用は 45 株中 30 株 (66.7%) に認められた。なお拮抗作用を示した株はみられなかった。

相乗, 部分的相乗, 相加作用を含む併用効果を示した 43 株 (MIC), 42 株 (MBC) について平均 FIC index, 平均 FBC index を検討した (Table 2)。まず発育阻止の面でみると 43 株の平均 FIC index は 0.489 であった。これを CFS 単独の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のグループに分けて平均 FIC index をみると, 後者の方が小さい値を示した。また同様に殺菌力の面でみると, 42 株の平均 FBC index は 0.457 であり平均 FIC index よりも小さい値を示した。CFS 単独の MBC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のグループに分けて平均 FBC index をみると, やはり後者の方が小さい値を示し, 臨床的目的性が認められ

Table 1 Effects of combination of CFS with DKB on growth-inhibition and killing of *P. aeruginosa* (45 clinical isolates)

	Number of strains	
	Inhibition	Killing
* ¹ Synergistic	30(66.7%)	30(66.7%)
* ² Partially synergistic	12(26.7%)	11(24.4%)
* ³ Additive	1 (2.2%)	1 (2.2%)
* ⁴ Indifferent	2 (4.4%)	3 (6.7%)

*¹: FIC index (or FBC index) ≤ 0.5

*²: $0.5 < \text{FIC index (or FBC index)} < 1.0$

*³: FIC index (or FBC index) = 1.0

*⁴: FIC index (or FBC index) = 2.0

(neither combined effects nor antagonism)

Table 2 Potentiation of antipseudomonal activities or bactericidal activities against *P. aeruginosa* of CFS in combination with DKB (43 or 42 clinical isolates)

	Total	MICs or MBCs of CFS	
		≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$	≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$
Mean FIC index	0.489(43)	0.433(14)	0.516(29)
Mean FBC index	0.457(42)	0.429(18)	0.479(24)

Number in parentheses indicates the number of strains

た。

次に CFS 単独の MIC および MBC が DKB 併存により $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下となる株数の変化を検討した (Table 3)。CFS の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の株数は、単独では 4 株 (8.9%) であったのが、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ の DKB 併存下では、それぞれ 20 株 (44.4%)、33 株 (73.3%) となった。CFS の MBC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の株数は、単独では 3 株 (6.7%) であったのが、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ の DKB 併存下では、それぞれ 12 株 (26.7%)、30 株 (66.7%) となった。

II. 臨床的研究

1. 対象

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科に入院している慢性気道感染症患者で緑膿菌による急性増悪 5 例。内訳は男性 3 例、女性 2 例で、年齢は 57 歳から 68 歳であった (Table 4)。

2. 投与方法

CFS 2g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解して 1 時間で点滴静注するとともに、症例 1~3 は DKB 100 mg 筋注、症例 4~5 は TOB 60 mg 筋注を併用した。以上の組み合わせで 1 日 2 回、14 日間継続投与した。

Table 3 Decrease in MICs and MBCs against *P. aeruginosa* of CFS in combination with DKB (45 clinical isolates)

Addition	Number of strains against which MICs and MBCs of CFS were $1.56 \mu\text{g/ml}$ or less	
	MICs	MBCs
	$1.56 \mu\text{g/ml}$	$1.56 \mu\text{g/ml}$
None	4 (8.9%)	3 (6.7%)
$0.05 \mu\text{g/ml}$ of DKB	7(15.6%)	3 (6.7%)
$0.1 \mu\text{g/ml}$ of DKB	20(44.4%)	12(26.7%)
$0.2 \mu\text{g/ml}$ of DKB	31(68.9%)	27(60.0%)
$0.39 \mu\text{g/ml}$ of DKB	33(73.3%)	30(66.7%)

3. 臨床効果

発熱、咳嗽、喀痰、血痰、喘鳴などの臨床症状は、全例で 7 日目以内に消失ないし改善がみられ、CRP および血沈値も正常化あるいは改善し、全例に有効の臨床効果が得られた。

4. 細菌学的効果

全例において投与前の喀痰から緑膿菌が $10^7 \sim 10^8/\text{ml}$ 分離されていた。投与日数の経過に伴い、緑膿菌の菌量は徐々に減少し、全例が投与 7 日目以内に除菌され、菌交代もみられなかった。症例 3 を除き、その後の喀痰から緑膿菌は再出現していない。症例 3 については後述する。

5. 副作用および臨床検査値の異常

発疹、消化器症状等の副作用はみられなかった。1 例で好酸球増多を認め、1 例で GPT の軽度上昇、1 例で GOT および GPT の軽度上昇がみられた (Table 5)。投与終了後はいずれも正常化した。

6. 症例示す

症例 3 を Fig. 3 に示した。68 歳の女性で気管支拡張症と気管支喘息を有し長期間入院している。図には 1980 年 2 月からの経過を示しており、緑膿菌による急性増悪を繰り返していた。その都度、KW-1070 単独、PIPC と AMK の併用、CFS 単独、PIPC 単独、DKB 単独点滴静注などのそれぞれ 14 日間投与により緑膿菌の消失と臨床症状の改善が得られた。しかし緑膿菌消失後の菌陰性期間は、今回の CFS と DKB の併用が 65 日間と最も長かった。

III. 考 按

抗緑膿菌作用を有するペニシリン剤として既に CBPC、SBPC、TIPC、PIPC が市販されている。これらの中で *in vitro* で緑膿菌に最も強い抗菌力を有しているのは PIPC である。このたび市販となった CFS はセファロsporin 系で初めて緑膿菌に抗菌力を有し、しかもその抗菌力は SBPC の 16 倍、TIPC の 8 倍、PIPC の 2 倍

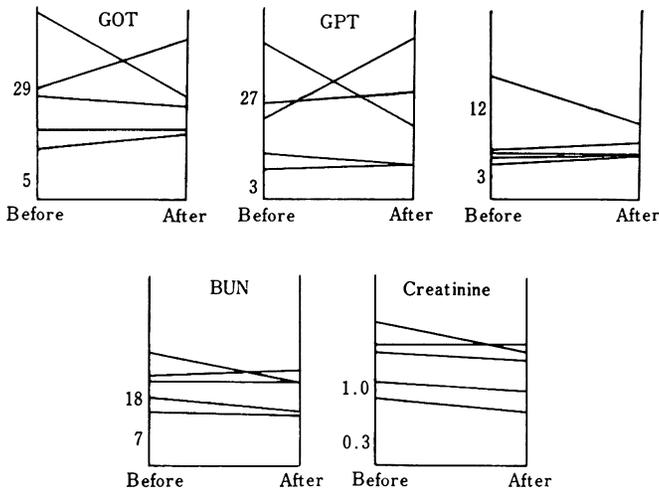
Table 4 Therapeutic effect of CFS and aminoglycosides on respiratory tract infection caused by *P. aeruginosa*

No.	Age and Sex	Underlying disease	Dosis and Duration		<i>P. aeruginosa</i> in sputum	WBC (/mm ³)	ESR (1°)	CRP	Clinical effect	Side effect
			CFS	AGs						
1	67 M	Bronchiectasis	2g×2	DKB	8×10 ⁸ /ml	5,400	57	(+)	Good	GOT↑
			×14 days	100mg×2 ×14 days	↓ (-)*	↓ 6,400	↓ 18	↓ (-)		GPT↑
2	65 M	CPE, Old Tbc.	2g×2	DKB	5×10 ⁷ /ml	8,500	N. D.	(###)	Good	(-)
		Asthma bronch.	×14 days	100mg×2 ×14 days	↓ (-)*	↓ 7,700		↓ (+)		
3	68 F	Bronchiectasis	2g×2	DKB	7×10 ⁹ /ml	5,900	55	(###)	Good	Eosinophilia
		Asthma bronch.	×14 days	100mg×2 ×14 days	↓ (-)*	↓ 8,500	↓ 36	↓ (++)		
4	59 M	Bronchiectasis	2g×2	TOB	6×10 ⁸ /ml	8,200	34	(##)	Good	GPT↑
		Old Tbc.	×14 days	60mg×2 ×14 days	↓ (-)*	↓ 6,800	↓ 5	↓ (-)		
5	57 F	Bronchiectasis	2g×2	TOB	5×10 ⁸ /ml	4,700	N. D.	(###)	Good	(-)
		Old Tbc.	×14 days	60mg×2 ×14 days	↓ (-)*	↓ 8,700		↓ (-)		

* normal flora

N. D.: not determined

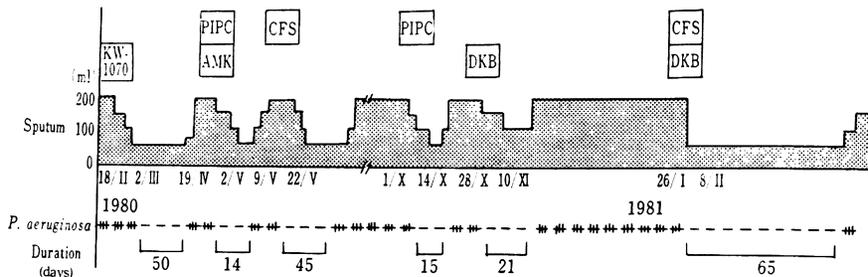
Table 5 Laboratory findings before and after administration of CFS and aminoglycosides



強い⁴⁾。しかし、本剤の血中より喀痰への移行率は2%前後といわれ⁵⁾、慢性気道感染症患者にしばしばみられる緑膿菌による終末感染に対しては本剤をもってしても単独では不十分な場合もあろう。抗緑膿菌性ペニシリン剤とアミノ配糖体剤は緑膿菌に対して *in vitro* で併用効果が認められており¹⁻³⁾、またわれわれは Cefopera-

zone と DKB も *in vitro* で併用効果があることを確認している。今回の実験で、緑膿菌に対して最も抗菌力が強い CFS は DKB との間に併用効果を認め、低濃度の DKB 併存下で CFS の MIC だけでなく、MBC も著しく低下することが示され、アミノ配糖体で治療効果が期待できない場合でもこのような緑膿菌感染症への応用

Fig. 3 Case No. 3, 68 y. o. F., Bronchiectasis, Asthma bronchiale



は有意義と思われた。さらに CFS 単独の MIC, MBC が高い株のグループにより著明な併用効果が認められたことも臨床的に歓迎されよう。

以上の実験結果は臨床効果にも反映された。すなわち、慢性気道感染症患者の緑膿菌による急性増悪 5 例に対して、CFS を 1 回 2g 点滴静注と DKB 100 mg または TOB 60 mg 筋注による併用投与を 1 日 2 回で 14 日間継続投与したところ、全例に有効だった。また全例において投与 7 日目以内に緑膿菌が消失し、菌交代も起こさなかった。さらに、その後の追跡調査で投与終了後の緑膿菌の陰性期間が長いことが確認された。積極的除菌を図る際には、アミノ配糖体の常用量と共に CFS は 1 回 2g で 1 日 2 回の併用投与が妥当であろうと考えられるが、さらに CFS 1 回 1g とアミノ配糖体の併用についても検討していきたいと思う。

文 献

- 1) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一,

今野 淳: Carbenicillin と Aminoglycoside 併用における基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28: 825, 1980

- 2) 高橋公毅, 小林章男: 緑膿菌, クレブシエラ, セラチアに対する抗生剤の併用効果。Chemotherapy 27: 848, 1979
- 3) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗生物質の併用に関する研究 (I), 臨床分離緑膿菌に対する Piperacillin, Ticarcillin と Dibekacin との *in vitro* 併用効果に関する実験的考察。Chemotherapy 30: 149~153, 1982
- 4) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉: Cefsulodin (SCE-129) の基礎的研究および臨床的研究。Chemotherapy 29: 1352~1354, 1981
- 5) 松本慶蔵, 他: 緑膿菌性慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin の基礎的臨床的研究—逆戻り菌交代に関する考察。Chemotherapy 27: 229, 1979

STUDIES ON COMBINATION OF ANTIBIOTICS (II)

IN VITRO COMBINED EFFECT OF CEFSULODIN AND DIBEKACIN
AGAINST CLINICALLY ISOLATED *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*,
AND THE THERAPEUTIC EFFECT OF CEFSULODIN COMBINED
WITH AMINOGLYCOSIDES ON INFECTIOUS EPISODES OF *PSEUDOMONAS*
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, The Research
Institute for Chest Disease and Cancer,
Tohoku University

IZUMI HAYASHI and HIROAKI OKAMOTO
Department of Respiratory Disease, Iwaki
Kyoritsu General Hospital

In vitro combined activity of cefsulodin (CFS) and dibekacin (DKB) against 45 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* was investigated by use of Dynatech MIC 2000.

CFS, at 6.25 $\mu\text{g/ml}$, inhibited 65% of the test strains and killed 55% of them. On the other hand, DKB, at 0.39 $\mu\text{g/ml}$, inhibited 24% and killed 9% of the test strains.

In combination of CFS and DKB, at concentrations of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 84% of the test strains were inhibited and 82% of them were killed. A potentiation of inhibitory and killing activities was demonstrated in combination of CFS and DKB at various concentrations.

CFS, in single use at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and below, inhibited only 9% of the test strains. But in the presence of 0.1 or 0.39 $\mu\text{g/ml}$ of DKB, CFS, at the same range of concentrations as mentioned above, inhibited 44% or 73% of the test strains.

Similarly, CFS killed only 7% of the test strains, at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and below, but when combined with 0.1 or 0.39 $\mu\text{g/ml}$ of DKB, it killed 27% or 67% of the test strains at the same concentration range. If the concentrations of both drugs in combination were raised, the more evident potentiation of inhibitory and killing activities was observed. Namely, when CFS and DKB were combined at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 84% of the test strains were inhibited and 82% of them were killed.

As evidence by 0.5 and below of fractional inhibitory concentration (FIC)- and fractional bactericidal concentration (FBC)-indices, a synergism between CFS and DKB for inhibition and killing was demonstrated in 67% of the test strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

To clarify clinical significance of this *in vitro* synergism, the following observation was made. The test strains were divided into two groups according to their susceptibilities to CFS; group I, consisting of the strains against which MICs or MBCs of CFS were 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and below and group II, consisting of the strains against which those of CFS were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and above. The strains in group I and II were treated with CFS and DKB in combination and an average FIC- and FBC-index for each group was calculated from the results of checker board dilutions. Both indices were smaller in group II than those in group I. This result, showing the more distinct combined effect with DKB on the less sensitive strains to CFS, indicated a clinical significance of the combination.

Then therapeutic effects of CFS combined with DKB or tobramycin (TOB) on 5 episodes of *Pseudomonas* infection in 5 patients with chronic obstructive pulmonary diseases were evaluated. The patients were treated by intravenous drip infusion of 2 grams of CFS combined with intramuscular injection of 100 milligrams of DKB in 3 cases or 60 milligrams of TOB in 2 cases, twice a day for 14 days in all cases. Clinical response was good in all cases and *Pseudomonas aeruginosa* was eradicated from the sputum of all patients. No adverse symptom developed; eosinophilia, elevation of GPT, elevation of GOT and GPT were detected in each one patient at the end of administration.