

抗生物質の併用に関する研究 (IV)

Fosfomycin と Dibekacin の各種病原細菌に対する *in vitro* 併用効果
および呼吸器感染症に対する臨床的検討

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

(昭和 56 年 11 月 2 日受付)

Fosfomycin (FOM) と Dibekacin (DKB) の併用効果を臨床材料より分離された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各 20 株について検討した。FOM 単独の MIC のピークは、それぞれ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、DKB 単独の MIC のピークは、それぞれ ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあった。グラム陰性桿菌 5 菌種において、FOM と DKB は優れた *in vitro* 併用効果を示したが、*S. aureus* については DKB の MIC が ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示す株が 75% もみられ、併用効果の判定には適さなかった。

主に基礎疾患を有する呼吸器感染症 16 例に FOM 単独投与 (5 例) または FOM と他の抗生物質を併用投与 (11 例) して臨床効果を検討した。単独投与 5 例中、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得、また併用投与 11 例中、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績を得た。消化器症状および発疹などの副作用はなく、臨床検査値の異常化として、GOT 軽度上昇が 1 例、GPT 軽度上昇が 2 例、GOT および GPT の軽度上昇が 1 例、血清カリウム低下が 1 例、BUN 軽度上昇が 1 例、血清カリウム低下および BUN 軽度上昇が 2 例にみられた。

Fosfomycin (FOM) はアメリカ Merk 社とスペイン CEPA 社で共同開発された極めて簡単な構造式の新しい抗生物質であり、その作用機作は細菌細胞壁の合成阻害によるといわれ、広くグラム陽性および陰性菌に抗菌力を示す。今回、黄色ブドウ球菌とグラム陰性桿菌に対する FOM と Dibekacin (DKB) の *in vitro* 併用効果を検討し、さらに呼吸器感染症に対して FOM を単独または他の抗生物質を併用して投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

I. 基礎的検討

1. 実験方法

使用菌株：臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各 20 株。

使用薬剤：Fosfomycin (FOM)

Dibekacin (DKB)

使用培地：増菌用に Heart infusion broth (HIB, Difco) を、感受性測定用として Nutrient broth (NB, Difco) を用いた。

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上記菌株に対する FOM と DKB の単独および併用時の MIC を測定した。FOM は 0, 0.2~200 $\mu\text{g/ml}$ の 12 段階、DKB は 0, 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の 8 段階希釈濃度として両薬剤を種々濃度の組み合わせで含有した NB の培地のプレートを作製しておき、HIB で一夜培養した菌液を滅菌生食水で 10 倍に希釈して接種し (グラム陰性桿菌の場合、0.1 ml の薬剤含有培地に約 10^5 個の菌数となる)、37°C、18 時間培養後に菌発育の有無をチェス平板に記録した。

2. 実験結果とその解析

FOM 単独の MIC を Fig. 1 に示した。ピークは、*S. aureus* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* が 50 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* が 100 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* が 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

DKB 単独の MIC を Fig. 2 に示した。ピークは、*S. aureus* が ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *E. cloacae* が 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* が 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

Fig.1 MICs of FOM against various clinical isolates

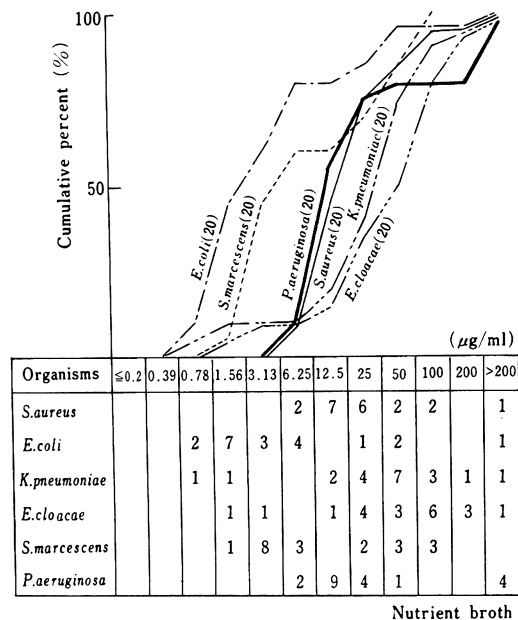
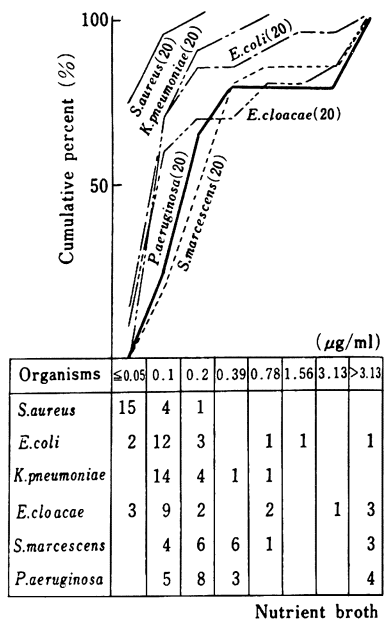


Fig.2 MICs of DKB against various clinical isolates



各株についてチェス平板法により FOM と DKB の Fractional inhibitory concentration (FIC) index を求め、FIC index ≤ 0.5 を相乗作用、 $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ を部分的相乗作用、FIC index = 1.0 を相加作用、併用時の MIC が単独の MIC よりも高い部分が生じた場合を拮抗作用、併用効果も拮抗作用もみられない場合を不関と定義して Table 1 に示した。*S. aureus* の場合、不関が 75% と多いのは DKB 単独の MIC が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ を示す株が 75% あるためであり、併用効果の有無を確認するためには DKB の濃度をさらに 0.025, 0.013, 0.007 $\mu\text{g/ml}$ と希釈段階を下げねばならない。グラム陰性桿菌の 5 菌種においては部分的相乗作用を示す株が最も多く 45~75% を占め、明らかな相乗作用を示す株は 5~25% にみられたに過ぎなかった。しかし、DKB の希釈段階をもっと下げれば相乗作用を示す株数は増加する可能性がある。また *K. pneumoniae* に 3 株、*E. cloacae* に 1 株ではあるが拮抗作用を示す株がみられた。

グラム陰性桿菌 5 菌種で相乗作用、部分的相乗作用、相加作用等の併用効果を示した株について、FOM 単独の MIC と 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の DKB 併用時の FOM の MIC を Table 2 に示した。いずれの菌種においても DKB の併存により FOM の MIC は低下し、MIC₇₀ でみると Table 3 に示すように 1~4 段階の低下を認めた。

II. 臨床的研究

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症 16 例に FOM を単独または他の抗生物質と併用して投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。FOM 単独投与 5 例、他の抗生物質との併用投与 11 例である。

年齢分布は 40 歳から 72 歳、男性 13 例、女性 3 例である。FOM の投与方法は 1 時間以上かけた点滴静注で、投与量は 1 日 2g が 7 例、4g が 7 例、6g と 8g がそれぞれ 1 例であり、2 回に分割して投与した。投与日数は 3 日から 53 日で、総投与量は 20g から 206g である。また併用した抗生物質としては、DKB は 50mg または 100mg 筋注を 1 日 2 回、AMK は 100mg または 200mg 筋注を 1 日 2 回、CTM は 1g 点滴静注を 1 日 2 回、PIPC は 3g 点滴静注を 1 日 2 回、MINO は 100mg 点滴静注を 1 日 2 回とした。

2. 成績

臨床効果の判定に際しては、臨床所見（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、胸部ラ音など）、および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見）の改善を指標とした。

FOM 単独投与 5 例を Table 4 に示した。5 例のうち肺炎 2 例中、著効 1 例、有効 1 例、びまん性汎気管支炎の緑膿菌による急性増悪の 1 例は、3 日間の投与で咳嗽、喀痰の減少を認めたが点滴を嫌がるため本剤の投与

Table 1 Combined effect of FOM and DKB

Organisms	Number of strains (%)				
	Synergy	Partial synergy	Addition	Antagonism	Indifference
<i>S. aureus</i> (20)	0	5 (25)	0	0	15 (75)
<i>E. coli</i> (20)	1 (5)	9 (45)	5 (25)	0	5 (25)
<i>K. pneumoniae</i> (20)	3 (15)	14 (70)	0	3 (15)	0
<i>E. cloacae</i> (20)	4 (20)	8 (40)	3 (15)	1 (5)	4 (20)
<i>S. marcescens</i> (20)	3 (15)	15 (75)	1 (5)	0	1 (5)
<i>P. aeruginosa</i> (20)	5 (25)	11 (55)	3 (15)	0	1 (5)

Table 2 MICs of FOM alone or combined with 0.05 $\mu\text{g/ml}$ of DKB against various clinical isolates

Organisms		FOM ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>E. coli</i> (15)	alone			2	5	2	4		1	1			
	with DKB	3	5	1	1	2	3						
<i>K. pneumoniae</i> (17)	alone			1				2	4	6	2	1	1
	with DKB	1		2	2	4	2	5		1			
<i>E. cloacae</i> (15)	alone				1	1		1	3	1	4	3	1
	with DKB	2			1	3	1		2	4	2		
<i>S. marcescens</i> (19)	alone				1	7	3		2	3	3		
	with DKB	2		1	2	9	1	2			2		
<i>P. aeruginosa</i> (19)	alone						2	9	4	1			3
	with DKB			1		2	2	10	3	1			

Table 3 MIC₇₀ of FOM alone or combined with 0.05 $\mu\text{g/ml}$ of DKB against various clinical isolates

Organisms		MIC ₇₀ of FOM ($\mu\text{g/ml}$)	
		alone	with DKB
<i>E. coli</i>	(15)	6.25	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	(17)	50	12.5
<i>E. cloacae</i>	(15)	100	50
<i>S. marcescens</i>	(19)	50	3.13
<i>P. aeruginosa</i>	(19)	25	12.5

を中止し、やや有効とした。肺癌二次感染2例中、有効1例、無効1例であった。有効以上の改善率は5例中3例、60%であった。喀痰分離菌の推移をみると、*H. influenzae* 2例は消失、*P. aeruginosa* 1例と *S. pyogenes* 1例は不変であった。副作用として GOT 軽度上昇と GPT 軽度上昇がそれぞれ1例ずつみられた。

FOM と他の抗生物質との併用投与 11 例を Table 5 に示した。気管支喘息の感染による急性増悪1例と、肺結核に併発した肺化膿症1例はいずれも有効。肺癌に伴

う肺炎を含めた二次感染9例中、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効2例であり、有効以上の改善率は11例中8例、72.7%であった。喀痰分離菌の推移をみると、*H. influenzae* 2例と *E. cloacae* 1例は消失、*S. pneumoniae* 1例は *E. agglomerans* に交代したが症状の増悪はなく改善を得た。なお常在菌のみが検出された6例のうち症例15と16は *K. pneumoniae* が出現し、いずれも無効の結果に終わった。

副作用として GPT軽度上昇が1例、GOT・GPT 軽度上昇が1例、血清カリウム低下が1例、BUN 軽度上昇が1例みられたが、いずれも他の抗生物質を併用しており FOM によるものかどうか不明である。また血清カリウム低下と BUN 軽度上昇が同時にみられたものが2例あるが、2例とも Terminal stage であり、他の抗生物質も併用しており、FOM によるものかどうか不明である。

III. 考 按

FOM の各種病原細菌に対する抗菌力を測定する際には、Fosfomicin MIC 測定小委員会の指示に従い寒天平板希釈法で行なうとなっている。今回のわれわれの方

Table 4 Therapeutic effect of FOM alone on respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × Duration (g × day)	Organisms in sputum	Clinical effect	Side effect
1	40 M	Pneumonia	(-)	2 × 42	N. F.* → <i>H. inf.</i>	Excellent	GPT ↑
2	64 M	Pneumonia	(-)	4 × 50	<i>H. inf.</i> → N. F.	Good	GOT ↑
3	72 M	Bronchitis	D. P. B.	8 × 3	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)
4	56 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 30	<i>H. inf.</i> → N. F.	Good	(-)
5	72 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 5	<i>S. pyogenes</i> → <i>S. pyogenes</i>	Poor	(-)

* Normal flora

Table 5 Therapeutic effect of FOM combined with other antibiotics on respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × Duration (g × day)	Combined drugs	Organisms in sputum	Clinical effect	Side effect
6	57 F	Bronchitis	Asthma br.	6 × 12	DKB	N. F.* → N. E.**	Good	K ↓
7	60 M	Lung abscess	L. Tbc.	2 × 61	DKB, MINO	<i>H. inf.</i> → N. F.	Good	(-)
8	68 F	Secondary infection	Lung cancer	2 × 22	AMK	N. F. → N. F.	Excellent	(-)
9	54 M	Pneumonia	Lung cancer	2 × 11	DKB	<i>H. inf.</i> → N. F.	Excellent	(-)
10	52 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 53	DKB	<i>S. pneumoniae</i> → <i>E. agglomerans</i>	Good	(-)
11	65 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 21	AMK	<i>E. cloacae</i> → N. F.	Good	BUN ↑
12	54 F	Secondary infection	Lung cancer	2 × 17	AMK, CTM	<i>E. cloacae</i> → N. E.	Good	GPT ↑
13	56 M	Secondary infection	Lung cancer	2 × 35	AMK	N. F. → N. F.	Good	(-)
14	66 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 30	DKB, MINO	N. F. → N. F.	Fair	GOT ↑ GPT ↑
15	54 M	Secondary infection	Lung cancer	2 × 26	AMK, PIPC	N. F. → <i>K. pneumoniae</i>	Poor	K ↓, BUN ↑
16	59 M	Secondary infection	Lung cancer	4 × 38	DKB	N. F. → <i>K. pneumoniae</i>	Poor	K ↓, BUN ↑

* Normal flora

** Not examined

法は、Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法 (培地は Nutrient broth) によった。*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* については小酒井ら¹⁾の報告とほぼ一致するが、*E. coli* および *S. marcescens* については相異がみられた。このことが実験方法による差か、施設による感受性の差かは定かでない。

FOM と DKB の *in vitro* 併用効果の検討では、

DKB 単独の MIC が低く、特に *S. aureus* においては不関を示す株が多くみられた。またグラム陰性桿菌においては部分的相乗作用を示した株が多かった。これらは DKB の希釈段階をさらに下げれば明らかな相乗作用を示す可能性があると思われる。一方、*K. pneumoniae* の 3 株 (15%) と *E. cloacae* の 1 株 (5%) に拮抗作用がみられたことは注意を要する。

慢性気道感染症において、しばしば Terminal infec

tion の起炎菌となる *P. aeruginosa* についてみると、FOM と DKB は明らかな相乗作用を示す株は 5 株 (25%) であり、この結果は TIPC²⁾, PIPC²⁾, CFS³⁾ と DKB の *in vitro* 併用効果の成績に比べて劣っていた。

呼吸器感染症に対する FOM の治療効果は、単独投与 5 例の有効率は 60% であるが、他の抗生物質 (主にアミノグリコシド剤) との併用投与 11 例の有効率は 72.7% であった。併用投与例は重症例が殆んどであり、特に肺癌二次感染例は 9 例あり、その有効率は 66.7% であった。この成績は、先の肺癌二次感染に対する β -ラクタム剤とアミノグリコシド剤の併用療法の有効率⁴⁾に匹敵するものである。すなわち過敏症などのため β -ラクタム剤が投与できない重症感染症患者に対しても FOM とアミノグリコシド剤の併用療法の効果が期待できると思われる。

併用投与例のうち肺癌二次感染における 2 例の無効例は Terminal stage ではあるが、いずれも経過中に喀痰中に *K. pneumoniae* が出現しており、FOM と DKB の *in vitro* 併用効果の検討で 15% に拮抗作用が認め

られたこととの関係については、さらに検討を加えていく必要があると考えている。

文 献

- 1) 小酒井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌の Fosfomycin 感受性. *Chemotherapy* 23: 3657~3660, 1975
- 2) 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
- 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, 林 泉, 岡本宏明: 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. *Chemotherapy* 30: 770~775, 1982
- 4) 今野 淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫: 抗生物質の併用に関する研究. *日本医事新報* 2978: 26~21, 1981

STUDIES ON COMBINATION OF ANTIBIOTICS (IV)

IN VITRO COMBINED EFFECT OF FOSFOMYCIN AND DIBEKACIN AGAINST CLINICAL ISOLATES, AND THE THERAPEUTIC EFFECT OF FOSFOMYCIN ALONE OR IN COMBINATION WITH OTHER ANTIBIOTICS ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

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

In vitro combined activity of fosfomycin (FOM) and dibekacin (DKB) against clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was investigated by use of Dynatech MIC 2000.

Excellent combined activity of FOM and DKB was observed against gram-negative bacilli, although antagonism was evidenced against three strains (15%) of *K. pneumoniae* and one strain (5%) of *E. cloacae*. Combined activity of FOM and DKB against *S. aureus* could be hardly determined, because MIC of DKB against fifteen strains (75%) of *S. aureus* was less than 0.05 mg/ml.

Therapeutic effects of FOM on respiratory tract infection in sixteen patients were evaluated. FOM alone was administered to five patients, FOM in combination with other antibiotics was administered to eleven patient. In the former group, clinical response was excellent in one, good in two, fair or poor in two patients. In the latter group, clinical response was excellent in two, good in six, fair in one, poor in two patients. No adverse symptom developed during administration of FOM. On the laboratory findings, elevation of serum transaminase in four, hypokalemia in one, elevation of blood urea nitrogen (BUN) in one, both hypokalemia and elevation of BUN in two patients were detected.