

複雑性尿路感染症に対する Fosfomycin と Dibekacin の併用療法の臨床的検討

中原 満・藤井 元広・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

久 米 隆・福 重 満

県立広島病院泌尿器科

(医長：福重 満博士)

(昭和 56 年 12 月 9 日受付)

複雑性尿路感染症に対する Fosfomycin (FOM) と Dibekacin (DKB) の併用療法の有用性を追求する目的で、14人の患者に FOM 1回2g 点滴静注、1日2回投与と DKB 1回50mg 筋注、1日2回投与の併用療法を5日間施行して臨床効果、細菌学的効果、副作用などを調査し、また臨床分離菌6菌株についての併用効果を *in vitro* で Chequer board method を用いて検討した。

1. 複雑性尿路感染症14例に対する FOM と DKB の併用療法の総合臨床効果として有効率は78.6%であった。

2. 細菌学的効果では8菌種17株中12株(71%)に菌の消失をみた。

3. 臨床分離菌における Chequer board method での検討では、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *S. marcescens* に併用効果を認めた。

4. 副作用として自覚的に異常を認めなかった。

治療による臨床検査値の変動としては末梢血液検査、腎機能検査では著変を認めず、肝機能検査では血清 GOT, GPT の一過性の軽度上昇を数例に認めた以外には著変はなかった。

5. 以上より、FOM と DKB との併用療法は、複雑性尿路感染症の治療に有用と考えられた。

Fosfomycin (FOM) は簡単な構造の物質で (Fig. 1), 最初は *Streptomyces fradiae* が産生する天然物であったが、現在は合成法により製造されている抗生物質である。静注用 FOM はナトリウム塩であり、経口用 FOM はそのカルシウム塩である。本剤は細菌の細胞壁合成の第1過程を阻害することにより殺菌的に作用する。菌体内への取り込みは active transport system によるとされ、*in vitro* より *in vivo* において強い抗菌作用を示すといわれている¹⁾。

本剤の基礎的、臨床的検討はすでに本邦でも各方面から報告され、尿路感染症に対する有用性も認められている¹⁻³⁾。特異な構造のため既存抗生物質と交叉耐性が少なく、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* に対する

有効性も報告されている^{4,5)}。また既存抗生物質と作用部位が異なるため他の抗生物質との併用効果が期待され、試験管内および生体内で Dibekacin (DKB) との併用効果が得られている⁶⁾。

そこでわれわれは複雑性尿路感染症に対する静注用 FOM と DKB 筋注との併用療法を試み、その臨床効果、副作用、有用性などについて検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

昭和55年6月より昭和56年5月までの1年間に、広島大学医学部付属病院泌尿器科および県立広島病院泌尿器科において経験した複雑性尿路感染症のうち、UTI 薬効評価基準第2版⁷⁾の患者条件に合致する14例を対象とした。対象患者の年齢は40歳から87歳まで、平均68歳であり、性別は男性13名、女性1名である。対象疾患の内訳は腎盂腎炎1例、尿道膀胱炎13例である。

2. 投与方法

FOM は1回2g を5%ブドウ糖液あるいは各種電解質を含んだ溶液200~500ml に溶解し、1~2時間かけて点滴静注し、これを1日2回(朝・夕)投与した。

Fig. 1 Chemical structure of fosfomycin

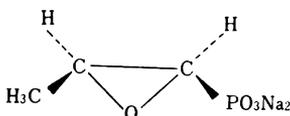


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with FOM and DKB

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Overall clinical efficacy	Side effect
						Dose	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC FOM DKB		
1	81	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ +	Prophacia 10 ⁵ Prophacia 10 ⁴	—	Poor	—	
2	64	M	Chronic cystitis B P H	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ —	Prophacia 10 ⁵ Prophacia 500	—	Moderate	GOT上昇 GPT上昇	
3	87	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	G-6	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+ ++	Prophacia 10 ⁴ Prophacia 10 ⁵ <	6.25 1.56 1.56 6.25 400< 100	—	Poor	—
4	75	M	Chronic cystitis B P H	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+ +	Enterococci 10 ⁴ (-)	—	—	Moderate	—
5	75	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+ +	Prophacia 10 ⁵ (-)	25 3.12	—	Moderate	GOT上昇
6	78	M	Chronic cystitis B P H	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ +++	Enterococci 10 ⁵ (-)	100 6.25	—	Moderate	—
7	59	M	Chronic cystitis Bladder tumor	—	G-4	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	++ ++	Enterococci 10 ⁴ Streptococci 10 ²	—	—	Moderate	—
8	52	F	Chronic pyelonephritis Renal stone	—	G-3	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ —	E. coli 10 ⁵ (-)	3.12 3.12	—	Excellent	GOT上昇
9	79	M	Chronic cystitis B P H	+	G-5	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ +	Prophacia 10 ⁴ < Prophacia 10 ⁵ < (-)	12.5 3.12 200 6.25	—	Moderate	—
10	71	M	Chronic cystitis B P H	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	++ ++	Streptococci 10 ⁵ < Streptococci 5	3.12 200	—	Moderate	—
11	63	M	Chronic cystitis B P H	—	G-2	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ +++	Prophacia 10 ⁵ < Prophacia 2000	400< 3.13	—	Poor	GOT上昇
12	65	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	++ +	Prophacia 10 ⁵ < (-)	6.25 12.5	—	Moderate	—
13	60	M	Chronic cystitis Urethral stricture	—	G-4	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	+++ +	E. coli 10 ⁵ < (-)	0.78 0.78	—	Moderate	—
14	40	M	Acute cystitis Acute prostatitis	—	G-4	FOM 4g DKB100mg	I.V. I.M.	5	++ —	E. coli 10 ⁵ (-)	—	—	Excellent	—

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of FOM and DKB in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	2	4	8 (57.1%)
Suppressed	1	0	2	3 (21.4%)
Replaced	0	0	0	0 (0%)
Unchanged	0	1	2	3 (21.4%)
Efficacy on pyuria	3 (21.4%)	3 (21.4%)	8 (57.1%)	Case total 14
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (14.3%)		Overall effectiveness rate 11/14 (78.6%)	
<input type="checkbox"/> Good	9 (64.3%)			
<input type="checkbox"/> Poor	3 (21.4%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of FOM and DKB in each group

Group		No. of cases (Percentage shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	0 (0%)	0	0	0	71.4%
	2nd group (Post prostatectomy)	7 (50%)	0	5	2	
	3rd group (Upper UTI)	1 (7.1%)	1	0	0	
	4th group (Lower UTI)	4 (28.6%)	1	3	0	
	Sub total	12 (85.7%)	2	8	2	
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	1 (7.1%)	0	1	0	100%
	6th group (No indwelling catheter)	1 (7.1%)	0	0	1	0%
	Sub total	2 (14.3%)	0	1	1	50%
Total		14 (100%)	2	9	3	78.6%

DKB は1回 50 mg を筋注し、これを1日2回(朝・夕)投与した。投与期間は5日間連続投与とし、この期間に他の抗菌剤や消炎剤などの併用は行なわなかった。

3. 効果判定

UTI 薬効評価基準第2版に準じて効果判定を行なった。すなわち試験薬投与前後の膿尿と細菌尿の消長から

判定を行ない、自覚症状は取り上げなかった。

II. 成績

1. 臨床成績

FOM と DKB との併用療法を行なった14例の成績を一括して Table 1 に示した。総合臨床効果は著効が2例、有効が9例、無効が3例であった。すなわち著効と

Table 4 Bacteriological response to FOM and DKB in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. cepacia</i>	4	1 (25%)	3
<i>P. rettgeri</i>	3	2 (67%)	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>Enterococcus</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
Total	17	12 (71%)	5

有効とを合わせた総合有効率は78.6%であった(Table 2)。

疾患病態群別に有効率を検討すると、14例のうち単独感染12例中7例が前立腺術後感染症、1例が腎結石に合併した腎盂腎炎、その他の下部尿路感染が4例であった。混合感染2例のうち1例は前立腺肥大症による排尿障害のための尿道カテーテル留置中の感染症、1例は前立腺癌に合併した尿道膀胱炎であった(Table 3)。今回は疾患病態群別での有効率の検討は症例数が少なく特定の傾向をみることは困難と思われたが、単独感染では前立腺術後感染の7例中2例が無効であった以外はすべて有効であり、混合感染では2例中1例に有効であった。

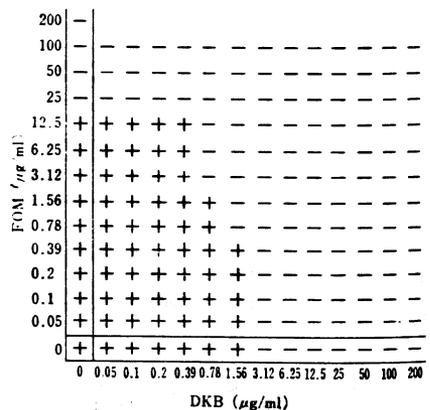
細菌学的効果では治療前に検出された細菌は8菌種17株で、そのうち12株(71%)は治療後に消失した。治療後も菌数にかかわらず持続した菌は*P. cepacia* 3株(4株中)、*S. marcescens* 1株(1株中)、*P. rettgeri* 1株(3株中)の計5株であり、その中でも*P. cepacia* 2株と*P. rettgeri* 1株の計3株は 10^8 /ml以上の細菌数を示し、細菌尿に対する効果判定でも不変であった(Table 4)。

Table 5 Summary of FIC index

Case No.	Isolates	FIC index
2	<i>P. cepacia</i>	0.375
9	<i>P. aeruginosa</i>	0.375
3	<i>P. rettgeri</i>	0.5
9	<i>P. morgani</i>	0.5
8	<i>E. coli</i>	0.75
10	<i>S. marcescens</i>	0.75

2. 併用効果に関する検討

分離菌株のうち複雑性尿路感染症の代表的起炎菌として症例5の*P. cepacia*、症例9の*P. aeruginosa*、症例9の*P. morgani*、症例3の*P. rettgeri*、症例8の*E. coli*、症例10の*S. marcescens*の6菌株について、Chequer board methodを用いて併用効果を*in vitro*で検討した(Fig 2~7)。Table 5に各菌株のFIC indexをまとめて示した。各菌株ともFIC indexは1未満となり、相乗および相加効果が認められた。*S. marcescens*は今回の分離菌株では相加効果であったが、当科で複雑性尿路感染症から分離保存している*S. marcescens*のうち無作為に抽出した4株について同様に検討してみたところ、3株に相乗効果が認められた。すなわち、そのFIC indexはそれぞれ0.25、0.375、0.5であり、*S. marcescens*においても強い併用効果の得られる場合が存在した。Fig 8にFIC index 0.25と強い相乗効果

Fig. 2 Combination effect of FOM and DKB on *P. cepacia*

$$\text{FIC index} = \frac{3.12}{25} + \frac{0.78}{3.12} = 0.375$$

Fig. 3 Combination effect of FOM and DKB on *P. aeruginosa*

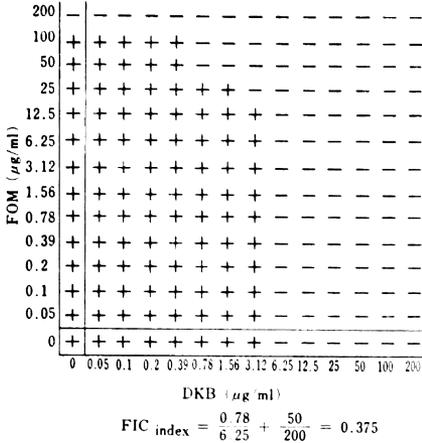


Fig. 6 Combination effect of FOM and DKB on *E. coli*

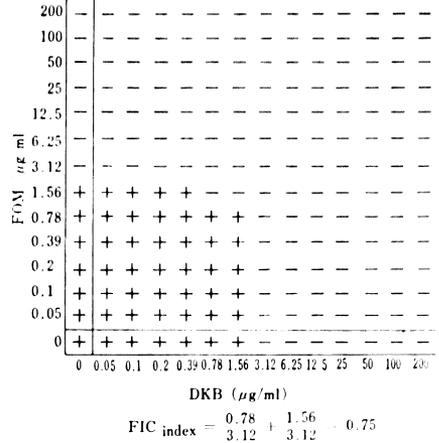


Fig. 4 Combination effect of FOM and DKB on *P. morganii*

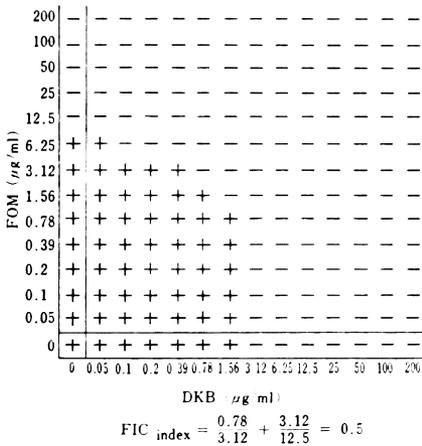


Fig. 7 Combination effect of FOM and DKB on *S. marcescens*

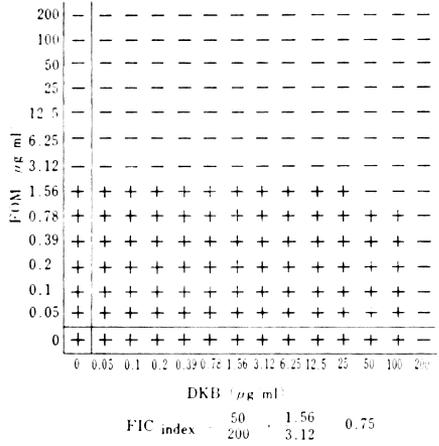


Fig. 5 Combination effect of FOM and DKB on *P. rettgeri*

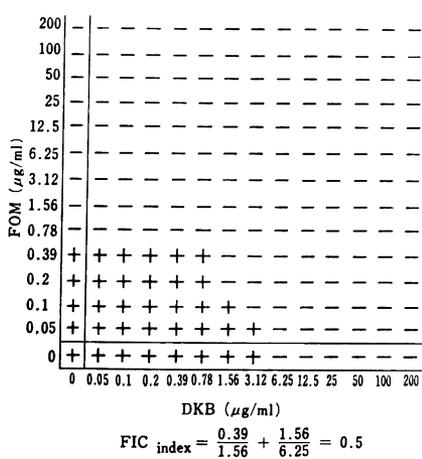


Fig. 8 Combination effect of FOM and DKB on *S. marcescens*

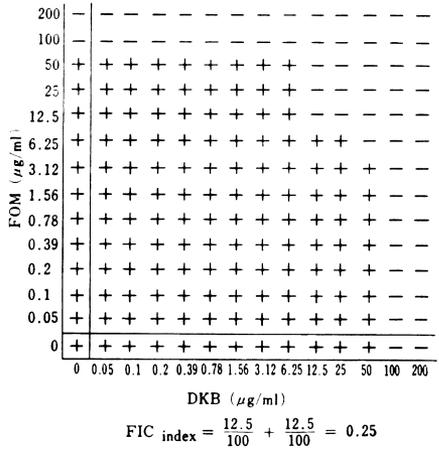


Table 6 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	Blood examination								Liver function test								Renal function test			
	RBC		WBC		Hb (g/dl)		Thrombocyte		S-GOT (u/l)		S-GPT (u/l)		Al-P (u/l)		T Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	410-510/l		4,000-8,500		13.5-17.0		13-35/l		8-10		0-40		40-120			0.5-1.0		8-15		0.8-1.5
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	345	361	9,500	6,900	10.6	11.0	14.8	20.5	62	40	27	33	176	186	0.7	0.6	13	10	1.3	1.4
2	430	436	6,700	7,600	12.8	12.7	24.0	23.5	29	52	38	54	100	82	0.4	0.4	17	14	1.1	1.2
3	392	357	9,400	7,500	12.9	12.3	15.6	7.0	44	53	20	22	76	70	0.6		9	10	1.1	1.1
4	434	392	9,200	11,800	12.3	11.6	30.2	30.7	30	26	12	12	59	47	0.6	0.4	18	13	1.3	1.1
5	419	376	7,700	4,500	13.4	12.0	13.7	18.2	33	45	16	23	75	94	0.8	0.6	14	14	1.2	1.3
6	378	387	10,300	9,600	11.4	11.8	18.0	13.6	47	23	41	9	74	59	0.8	0.6	23		1.2	
7	527	457	16,500	7,700	15.2	13.1	17.3	18.3	51	64	80	82	76	70	0.4	0.4	18	18	1.3	1.3
8	465	494	4,700	4,900	14.5	15.6	18.1	17.6	20	52	64	27	86		0.9	0.7	22	17	1.0	0.7
9	422	436	7,400	5,000	13.8	12.4			32	28	23	14	80	78	0.9	1.0	12		1.1	
10	388	384	8,400	4,900	12.2	11.7	16.9	17.2	29	28	16	19	73	81		0.8	16	26	1.0	1.3
11	337	349	8,000	7,500	10.3	11.5	14.7	34.6	20	41	6	22	78	64	0.6	0.8	24	19	1.7	1.6
12	427	445	11,300	8,800	12.6	12.5	25.3	32.9	28	14	36	17	83	96	0.4	0.4	14	13	1.0	1.0
13	364	374	6,200	6,300	11.3	11.4	18.8	17.6	33	28	17	14	69	54	0.6	0.8	14	13	0.8	0.9
14	490	480	14,200	8,000	15.5	15.2	13.3	15.0	17	18	9	10	116	104			10	9	0.8	0.9

B: Before treatment, A: After treatment

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Un-changed	Im-proved	
		Difinite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	14	0	0	0	0	2	0	2 (14.2%)	12 (85.7%)	0	
WBC	14	0	0	0	0	2	0	2 (14.2%)	9 (64.3%)	3 (21.4%)	
Hb	14	0	0	0	0	0	1	1 (7.1%)	13 (92.9%)	0	
Thrombocyte	13	0	0	0	0	1	0	1 (7.7%)	12 (92.3%)	0	
GOT	14	0	2	2	4 (28.6%)	0	0	0	8 (57.1%)	2 (14.3%)	
GPT	14	0	1	0	1 (7.1%)	0	0	0	11 (78.6%)	2 (14.3%)	
Al-phos	13	0	0	0	0	0	0	0	13 (100%)	0	
T. Bil	11	0	0	0	0	0	0	0	11 (100%)	0	
BUN	12	0	0	1	1 (8.3%)	0	0	0	9 (75%)	2 (16.7%)	
S-Cr	12	0	0	0	0	0	0	0	12 (100%)	0	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		6					6				

を示した菌の Chequer board method の結果を供覧した。この例では FOM, DKB のそれぞれの MIC が 100 µg/ml であったものが併用により 12.5 µg/ml にまで低下している。

3. 副作用について検討

FOM と DKB との併用による副作用と思われる自覚的症狀の異常所見は認めなかった。

4. 臨床検査値の変動

Table 6 に治療前後の臨床検査成績を一括して示した。検査項目は末梢血液像として赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数を、肝機能検査として血清 GOT および GPT, アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン値を、腎機能検査として BUN, 血清クレアチンを治療前後に検査した。Table 7 に本治験との関係についてまとめた。

1) 末梢血液像

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度は今回の治験による明らかな副作用と思われる変動は認めなかった。血小板数は症例 3 において治療前 15.6 万/mm³ が治療後には 7.6 万/mm³ と減少しているが、投与 2 週前の血小板数も 7.3 万/mm³ と低く、この減少は前立腺癌に関連している可能性が強く、今回の治験との関係がないと思われた。

2) 肝機能検査

血清 GOT は治療前は正常であった 10 例のうち症例 2, 5, 8, 11 の 4 例が治療後に正常値を超えていた。特に症例 2, 8 はいずれも 52 u/l と明らかな異常上昇と考えられ、投与終了後 1～2 週目の検査でそれぞれ 23, 17 u/l と正常値に復しており、血清 GOT の上昇は今回の治療との関連が疑われた。症例 5, 11 は 50 u/l 以下の軽度の上昇であるが、その後正常値を示しており、これらの上昇は今回の治験との関連があるかも知れない。治療前から軽度の異常高値であった 4 例では、症例 1, 6 は治療後に正常値になり、症例 3, 7 は軽度上昇が継続していたが、その後の調査でもそれ以上の悪化傾向はなかった。

血清 GPT は治療前に正常値であった 11 例中、治療後には症例 2 のみが 38 から 59 u/l と明らかに異常上昇し、投与終了後 1 週目の検査で 22 u/l と正常値に回復しており、この GPT の異常上昇と今回の治療との関連が疑われた。治療前から軽度異常高値を示していた 3 例のうち、症例 6, 8 は治療後は正常値になり、症例 7 は不変であり、悪化傾向を示すものはなかった。

アルカリフォスファターゼは治療前に正常値であった 12 例では特に変動を認めなかった。治療前から異常高値を示した症例 1 も不変であった。

総ビリルビン値は治療前には全例正常範囲であり治療中、および治療後も変動は全く認めなかった。

3) 腎機能検査

BUN は 12 例に調査し、症例 10 で 16 mg/dl から 26 mg/dl と軽度上昇を認めた以外に悪化例はない。その症例 10 の血清クレアチンは 1.0 mg/dl から 1.3 mg/dl へと正常範囲内であるがやや上昇しており、これらの変動と今回の治療との関係も否定できない。血清クレアチ

ニンは他に悪化例を認めなかった。

III. 考 察

最近の尿路感染症では起炎菌のうちグラム陽性菌の減少とグラム陰性桿菌の増加が著しく、後者が起炎菌の 80～90% を占めている⁸⁾。入院例では *E. coli* の占める割合が低下して *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* などの増加により多様化傾向となっている⁹⁾。これら起炎菌は尿路に何らかの障害を有する例、カテーテル留置例、下部尿路手術例や糖尿病、悪性肺瘍、ステロイド投与例などの宿主抵抗力減弱例に多く、かつ大量の抗生物質の投与を受けて既存抗生物質に対する感受性の低下がみられ、多剤耐性菌による感染症を起こしていることが多い。

FOM は従来の抗生物質とは構造が全く異なる新しい型の抗生物質で *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella* などのグラム陰性桿菌およびグラム陽性菌に広い抗菌スペクトルを有する殺菌性抗生物質である。既存抗生物質と交叉耐性が少なく、他剤耐性菌にも有効である。その毒性は低く、高い血清中濃度が得られ、尿中にそのままの形で高濃度に排泄され尿路感染症に有用と考えられている。複雑性尿路感染症における静注用 FOM の臨床成績は西浦らの 81 例の集計によると著効 20 例、有効 34 例、無効 25 例、不明 2 例で有効率 68.4% であり、その有効性が示されている。しかし複雑性尿路感染症の代表的起炎菌の一つである *Klebsiella* に対しては感受性が低いとされ¹⁾、石神らの報告³⁾では *Serratia* 82 株のうち 48 株の MIC が 100 μg/ml 以上の耐性菌であったとしており、高度耐性菌の存在も認められている。今回のわれわれの検討では、症例 3 の *P. cepacia*, 症例 6 の *Enterococcus*, 症例 9 の *P. aeruginosa*, 症例 11 の *P. rettgeri* の 4 株は MIC が 100 μg/ml 以上であった。

DKB はわが国で開発されたアミノグリコシド系抗生物質であり、グラム陰性菌、陽性菌に広い抗菌スペクトルを有し、尿路感染症にも広く応用されている。しかし聴力障害や腎機能障害などの副作用があるので長期大量投与は制限される。老人や腎機能障害患者が多い泌尿器科尿路感染症においては本剤の使用には特に注意が必要である。また近年薬剤耐性菌の増加が認められており、当科入院患者の分離菌株での DKB に対する感受性菌は、*E. coli* 94.2%, *P. aeruginosa* 49.5%, *Klebsiella* 79.5%, *Proteus* 72.4%, *Serratia* 19.2% であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* では感受性菌が多いが、*P. aeruginosa*, *Serratia* では耐性菌が多くなっている⁹⁾。今回の分離菌株では症例 3 の *P. cepacia*, 症例 10 の *S. marcescens* が耐性菌であった。これら耐性菌に

はDKB単独使用による治療は投与量、投与期間の制限により困難な場合が多い。また同じアミノグリコシド系抗生物質に交叉耐性を示したり、多剤耐性菌となっていることも多い。

このように抗生物質単独使用では十分な治療効果が期待できないと思われる場合の治療法の一つとして、抗生物質の併用療法が試みられている。臨床において抗生物質併用の目的は、(1)重症感染症で起炎菌が不明の時に広い抗菌スペクトルを得るため、(2)混合感染の治療のため、(3)副作用軽減のため、(4)一つの抗生物質に対する耐性菌の出現を防ぐため、(5)ある特定の菌に対する相乗作用をうるためなどが考えられている。一般に殺菌性抗生物質同士の併用は相乗効果が得られる場合が多く、現在有名なものとして広域合成ペニシリン系、あるいはセファロスポリン系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質の併用がある。FOMは殺菌性抗生物質であり、既存抗生物質と作用部位が異なるため他の抗生物質との併用効果が期待され、試験管内および生体内でDKBとの併用効果が得られている。また先に述べたようにFOMとDKBともに広い抗菌スペクトルを有するが菌種別の感受性に差があり、両薬剤の併用によりさらに広い抗菌スペクトルが期待される。併用により相乗効果が得られれば、単独抗生物質では治療が困難と思われる多剤耐性菌感染症の治療に有用である。そこでわれわれは複雑性尿路感染症に対する新たな試みとしてFOMとDKBの併用療法を施行した。今回の検討は14例と症例数は少ないが、総合臨床効果は78.6%に有効と判断され、また71%に治療後に菌の消失をみており、複雑性尿路感染症の治療としては満足すべき結果が得られた。

副作用は自覚的には何ら認められなかった。臨床検査成績では、治療により血清GOTの上昇が4例とGPTの上昇が1例にみられたが、その程度は軽く、投与終了後低下することを確認した。アルカリフォスファターゼや総ビリルビンでは投与前後に変動を認めなかった。末梢血液検査、BUN、血清クレアチニンには著変を認めなかった。以上により今回の治療は複雑性尿路感染症に有効で、肝機能に注意して実施すれば安全な治療法と考えられた。

次に併用による抗菌力の増加をみる目的で、臨床分離の6菌株についてChequer board methodを用いて*in vitro*で検討したところ、複雑性尿路感染症の起炎菌

のいずれの菌株においても相乗および相加効果がみられた。特に最近多剤耐性菌が多く、その対策が問題となっている*P. aeruginosa*、*Serratia*に相乗効果を認めたことは注目される。症例9は前立腺肥大症のために尿道カテーテル留置中の混合感染で、しかも*P. aeruginosa*はFOMに耐性菌であったがChequer board methodで相乗効果が認められ、治療後に菌の消失をみた例である。

今回の臨床成績では併用による副作用が少なく、満足すべき臨床効果が得られた。また臨床分離の菌株を使用した*in vitro*の検討ですべての菌株において併用効果が得られたことより、他の菌種においても併用効果が充分期待される。多剤耐性菌による感染症、宿主側免疫の低下した重症感染症、起炎菌不明の重症感染症、混合感染症などにその応用が考えられる。今後使用抗生物質の量、投与期間の検討も必要と思われる。

文 献

- 1) 第22回日本化学療法学会シンポジウム「Fosfomycinの評価」。Chemotherapy 22: 1546~1551, 1974
- 2) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会、ラウンドテーブルディスカッション「静注用Fosfomycin (FOM-Na)の評価」。Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975
- 3) 静注用Fosfomycin (FOM-Na)論文特集。Chemotherapy 23: 3544~3605, 1975
- 4) 佐藤昭太郎, 他 (15施設及び関連施設): 細菌菌および変形菌による慢性尿路感染症に対するFosfomycin NaとSulbenicillin Naの薬物比較試験。泌尿紀要 25: 81~102, 1979
- 5) 広中 弘, 平尾 博, 上領頼啓, 桐山吾夫, 酒巻治三郎: *Serratia* 感染症 (複雑性尿路感染症) に対する静注用Fosfomycinの臨床使用成績。西日泌尿 39: 860~865, 1977
- 6) 静注用ホスホマイシン。明治製菓株式会社, 1980
- 7) UTI研究会: UTI薬効評価基準 (第2版)。第26回日本化学療法学会, 1978
- 8) 藤井元広, 中野 博, 仁平寛巳, 坪倉篤雄: 尿路感染症に関する臨床的検討, 第1篇 過去3年間の尿路分離菌に関する検討。西日泌尿 41: 329~335, 1979
- 9) 藤井元広, 畑地康助, 中野 博, 仁平寛巳, 坪倉篤雄: 尿路感染症に関する臨床的検討, 第2篇 尿路分離菌の薬剤感受性に関する検討。西日泌尿 42: 335~341, 1980

CLINICAL INVESTIGATION ON TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS WITH FOSFOMYCIN IN COMBINATION WITH DIBEKACIN

MITSURU NAKAHARA, MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine, Hiroshima, Japan
(Chief: Prof. HIROMI NIHIRA)

TAKASHI KUME and MITSURU FUKUSHIGE

Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima, Japan
(Director: MITSURU FUKUSHIGE M. D.)

Fourteen patients were administered fosfomycin in combination with dibekacin to investigate the usefulness of this combined therapy against complicated urinary tract infections. The former was given in a single dose of 2g twice a day by intravenous drip infusion, while the latter a single dose of 50 mg twice a day intramuscularly, both for 5 days. The clinical and bacteriological efficacy, and side effects were then evaluated and the *in vitro* combined effect of the drugs on 6 strains of clinical isolates was also found by chequer board method.

1. Overall, the combined therapy of fosfomycin and dibekacin was clinically effective in 78.6% of 14 patients with complicated urinary tract infections.

2. Twelve (71%) of the 17 strains of 8 bacterial species were eradicated by the therapy.

3. Combined efficacy by chequer board method was found against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas morganii*, *Pseudomonas rettgeri* and *Serratia marcescens*.

4. There were no subjective or objective clinical side effects. No appreciable change was seen in the results of clinical and laboratory data on peripheral blood and renal function tests, nor was there any change in the results of hepatic function tests except slight and transient rises in the serum GOT and GPT levels in several cases.

5. From the above-mentioned results, we think that combined therapy with fosfomycin and dibekacin is useful in the treatment of complicated urinary tract infections.