

## 緑膿菌呼吸器感染症に対する Tobramycin, Cefsulodin, Fosfomycin 3 剤の併用療法

—FIC index と治療効果について—

陳 瑞 明・菊池 典雄・村木 憲子・長尾 啓一・栗山 喬之・渡辺 昌平

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

高 橋 公 毅・菅 野 治 重

千葉大学医学部附属病院検査部

(昭和 61 年 2 月 3 日受付)

呼吸器感染症の起炎菌として、喀痰より分離された緑膿菌に対し、菌分離時に *in vitro* で Tobramycin (TOB)+Cefsulodin (CFS)+Fosfomycin (FOM) の併用効果を検討した。その結果、相乗効果 (FIC index  $\leq 0.5$ ) が認められた緑膿菌による呼吸器感染症 33 症例 (A 群: 慢性呼吸器感染症の増悪 13 例, B 群: 続発性肺炎 19 例, C 群: その他 1 例) に対して、この 3 剤併用療法を臨床応用し、治療効果を検討した。

1) 対象症例より分離された新鮮緑膿菌 33 株に対する TOB, CFS および FOM の 80% MIC は  $4 \mu\text{g/ml}$ ,  $32 \mu\text{g/ml}$  および  $128 \mu\text{g/ml}$  であった。TOB+CFS に FOM 8 または  $32 \mu\text{g/ml}$  を添加した際の FIC index は 0.12~0.50 であった。

2) 細菌学的効果は菌消失 24 例, 減少 9 例で、菌消失率は 72.7% であった。総合臨床効果は、著効 14 例, 有効 19 例で、有効以上の改善率は 100% であった。重篤な副作用は 1 例もみられなかった。

3) CFS 1.0 あるいは 2.0 g, FOM 2.0 g を 1 時間かけて、点滴静注し、同時に TOB 60 mg を筋注した際の最高血中濃度は、投与 1 時間にピークに達し、CFS 1.0 g 投与群 (3 例)  $77.2 \pm 24.3 \mu\text{g/ml}$ , 2.0 g 投与群 (6 例)  $101.0 \pm 27.9 \mu\text{g/ml}$ , FOM 2.0 g 群 (9 例)  $130.6 \pm 44.4 \mu\text{g/ml}$ , TOB 60 mg 群 (9 例)  $4.5 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$  であった。最高喀痰中移行濃度は、A 群 (4 例) では、CFS  $3.4 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ , FOM  $7.3 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$  および TOB  $0.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ , B 群 (3 例) では、CFS  $3.8 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ , FOM  $10.6 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$  および TOB  $1.5 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$  であった。

4) *In vitro* での殺菌効果は、抗菌剤単独投与に比較し、併用では明らかに増強された。

緑膿菌呼吸器感染症の治療指針として、MIC の検査とともに FIC index の測定は極めて有用と考えられた。

緑膿菌は気管支拡張症や汎細気管支炎などの慢性呼吸器感染症および compromised host の急性感染症の起炎菌となり、難治化することが多い。われわれは、先に、臨床新鮮分離緑膿菌に対する *in vitro* での Tobramycin (TOB),  $\beta$ -lactam 系抗菌剤および Fosfomycin (FOM) の 3 剤併用の相乗効果について検討した結果、TOB+Cefsulodin(CFS)+FOM の組み合わせが最も強い相乗効果を示すことを報告した<sup>1)</sup>。今回、*in vitro* で TOB, CFS および FOM の 3 剤併用による相乗効果が認められた緑膿菌による呼吸器感染症患者に対し、この 3 剤併用療法を臨床に応用し、その有用性を検討した

ので報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 緑膿菌呼吸器感染症の診断

まず緑膿菌呼吸器感染症の診断基準は次のように設定した。

##### (1) 臨床所見と検査所見

- ① 発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難など自覚的症状の増悪。
- ② 白血球数、赤沈値、CRP、胸部 X 線像、胸部 CT など他覚的所見の増悪。

Table 1 Cases treated with drug combination

	Disease	No. of episodes (patients)
A	Acute exacerbations of chronic respiratory tract infection	13 (10)
B	Pneumonia	19 (19)
C	Other	1 (1)
	Total	33 (30)

## (2) 細菌学的所見

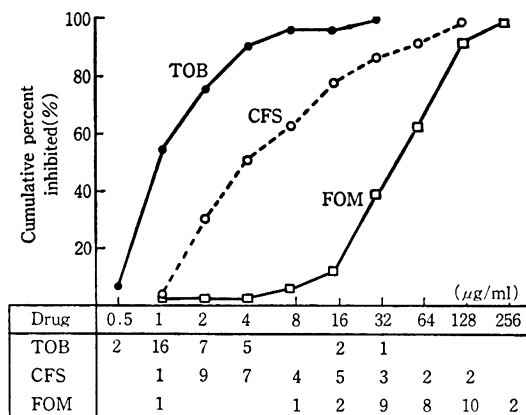
- ① 喀痰培養により、他の病原菌が検出されず緑膿菌が優勢に連続して分離された場合。
- ② TTA (経気管吸引法) か気管支鏡により吸引した痰から、緑膿菌が純培養または、優勢に分離された場合。
- ③ 血液または胸水培養により、緑膿菌が分離された場合。

以上より、(1)の増悪に一致して、(2)の項目のうち、一つ以上を満たした場合を、緑膿菌呼吸器感染症とした。

## 2. 対象症例および FIC index

TOB+CFS+FOM 併用療法の臨床対象例は、*in vitro* でこれら3剤の相乗効果 (FIC index  $\leq 0.5$ ) が認められた緑膿菌による呼吸器感染症 33 症例である。この33 症例は過去2年半の当院入院患者である。対象症例の内訳は Table 1 および 2 に示したごとく、A群: 慢性呼吸器感染の増悪 13 例 (No. 1~13), B群: 続発性肺炎 19 例 (No. 14~32), および C群: その他; 肺空洞感染 1 例 (No. 33) であった。3 剤併用療法開始前に抗緑膿菌剤を含んだ治療施行例は 20 例、抗緑膿菌剤以外の抗菌剤療法を受けた例は 7 例で、無治療例は 6 例であった。前治療による喀痰中緑膿菌菌量の推移は 2 例 (No. 5, 10) を除き、いずれも 卍 または 卍 で、不変か菌数の増加が認められている。今回、治療対象となった患者の緑膿菌は、21 例が喀痰、6 例が気管支鏡下吸引物、3 例が気管切開口からの吸引物、2 例が静脈血、1 例が経皮的気管吸引物から検出された。

FIC index の測定法は既に報告している<sup>1)</sup>が、概略は以下の通りである。TOB は 0.125~16  $\mu\text{g/ml}$ , CFS は 0.25~512  $\mu\text{g/ml}$  の範囲で 2 倍段階希釈し、種々の濃度で組み合わせた TOB+CFS の Tray (A) とそれに FOM 8  $\mu\text{g/ml}$  を添加した Tray (B) および 32  $\mu\text{g/ml}$  を添加した Tray (C) をあらかじめ作製しておく。そして、菌分離時に各抗菌剤の MIC を測定すると同時に、

Fig. 1 MICs of TOB, CFS and FOM against thirty-three strains of *P. aeruginosa*

National committee for clinical laboratory standards (NCCLS)<sup>2)</sup> の規定により、菌液の最終濃度が約  $5 \times 10^5$  CFU/ml ( $10^5 \sim 10^6$  CFU/ml) になるように接種し、37  $^{\circ}\text{C}$ , 18 時間培養後、菌発育のみられぬ抗菌剤の最小濃度の組み合わせ点を含め、FIC index は次の式で算定した。

## FIC index

$$= \frac{\text{TOB の MIC (併用時)}}{\text{TOB の MIC (単独時)}} + \frac{\text{CFS の MIC (併用時)}}{\text{CFS の MIC (単独時)}}$$

なお、各抗菌剤の MIC および FIC index の判定は原則として、検体採取後 2 日目、または緑膿菌分離後の翌日に行なった。

## 3. 抗菌剤の投与方法

抗菌剤の投与方法は、CFS 2~6g/日、FOM 2~6g/日を分 2 ないし分 3 で 1 時間かけて点滴静注、TOB 120~180 mg/日を分 2 ないし分 3 で筋注とした。この治療は原則として 14 日間連続で施行した。

## 4. 総合臨床効果判定法

総合臨床効果判定基準は次の通りである。

## (1) 臨床所見

- ① 発熱の消退
- ② 喀痰の減少および膿性痰の消失

## (2) 検査所見

- ① 白血球数の正常化
- ② CRP または赤沈値の改善
- ③ 胸部 X 線異様陰影の改善

## (3) 細菌学的所見

- ① 菌消失 Eradicated
- ② 菌減少 Reduced
- ③ 不変 Unchanged

Table 2-1 Clinical efficacy of combination of TOB+CFS+FOM on *Pseudomonas* respiratory tract infections

No.	Name	Age	Sex	Type of infection	Underlying disease	Previous treatments			Combined treatments				FIC index	
						Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Clinical effect		Side effect
1	M.N.	42	F	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis	TOB 120mg CMX 4 g LCM 1,200mg	18 19 4	(+)->(+) (++)->(++)	TOB 120mg CFS 6 g FOM 4 g	9 9 9	(#)->(-)	Good	(-)	0.25
2	K.H.	26	F	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis	EM 800mg MINO 200mg	4 1	(#)->(++)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	4 4 4	(#)->(-)	Excellent	(-)	0.12
3	M.N.	43	F	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis				TOB 120mg CFS 2 g FOM 4 g	4 4 4	(#)->(-)	Excellent	(-)	0.28
4	M.N.	43	F	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis				TOB 180mg CFS 6 g FOM 6 g	7 7 7	(#)->(-)	Excellent	(-)	0.25
5	M.T.	52	M	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis	GM 80mg CZX 6 g	4 5	(#)->(++)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	21 15 8	(#)->(++)	Good	Nausea	0.25
6	H.T.	40	M	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis	TOB 120mg CPZ 4 g	2 2	(#)->(++)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	9 9 9	(#)->(-)	Excellent	Eruption	0.50
7	K.S.	54	F	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis				TOB 120mg CFS 2 g FOM 4 g	15 8 8	(#)->(-)	Excellent	(-)	0.25
8	M.T.	52	M	Exacerbation by infection	Diffuse panbronchiolitis	TOB 120mg PIPC 4 g	12 10	(#)->(++)	TOB 120mg CFS 2 g FOM 4 g	8 8 8	(#)->(++)	Good	(-)	0.50
9	M.M.	65	F	Exacerbation by infection	Bronchiectasis	ST 2 g	3	(#)->(++)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 2 g	5 5 5	(#)->(++)	Good	(-)	0.37

Table 2-2 Clinical efficacy of combination of TOB+CFS+FOM on *Pseudomonas* respiratory tract infections

No.	Name	Age	Sex	Type of infection	Underlying disease	Previous treatments			Combined treatments					Side effect	Clinical effect	FIC index
						Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum					
10	N.Y.	65	F	Exacerbation by infection	Bronchiectasis	PIPC 4 g FOM 4 g	7 7	(#)→(##)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	6 7 7	(#)→(-)	Good	(-)	0.37		
11	T.U.	61	F	Exacerbation by infection	Bronchiectasis	ABPC 4 g	3	(##)→(###)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	5 5 5	(##)→(-)	Good	Nausea	0.50		
12	M.S.	42	F	Exacerbation by infection	Bronchiectasis Pluritis carcinomatosa Gastric ca.	PIPC 4 g	6	(+)→(##)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	7 9 8	(##)→(-)	Excellent	(-)	0.37		
13	T.K.	66	M	Exacerbation by infection	Old lung tbc. Chronic bronchitis	CFS 3 g	3	(##)→(##)	TOB 180mg CFS 3 g FOM 6 g	7 7 7	(##)→(-)	Excellent	(-)	0.31		
14	S.O.	59	M	Pneumonia	Lung ca.				TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	8 8 8	(##)→(-)	Excellent	(-)	0.37		
15	M.O.	62	M	Pneumonia	Lung ca.	CTX 4 g	4	(##)→(##)	TOB 180mg CFS 6 g FOM 6 g	4 4 4	(##)→(-)	Good	(-)	0.50		
16	M.S.	53	M	Pneumonia	Lung ca.	TOB 120mg CMZ 4 g	5 8	(##)→(##)	TOB 120mg CFS 2 g FOM 2 g	12 12 12	(##)→(300 colony)	Good	(-)	0.37		
17	T.A.	57	M	Pneumonia	Lung ca.	SISO 150mg ABPC 4 g CZX 4 g	7 8 7	(+)→(##)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	7 7 7	(##)→(-)	Excellent	(-)	0.37		
18	S.M.	53	F	Pneumonia	Breast ca. Lung metastasis	TOB <120mg 180mg PIPC 4 g FOM 6 g	6 4 12 5	(##)→(##)	TOB 180mg CFS 3 g FOM 6 g CZX 4 g LCM 1,200mg	6 6 6 8 7	(##)→(-)	Good	GOT↑	0.37		

Table 2-3 Clinical efficacy of combination of TOB+CFS+FOM on *Pseudomonas* respiratory tract infections

No.	Name	Age	Sex	Type of infection	Underlying disease	Previous treatments			Combined treatments				Side effect	Clinical effect	FIC index
						Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum				
19	H.H.	69	M	Pneumonia (postop.)	Esophageal ca.	PIPC 4 g CFS 3 g	2 2	(#)→(#+)	TOB 120mg CFS 6 g FOM 3 g CLDM 1,800mg	8 8 4 6	(#)→(-)	Excellent	(-)	0.37	
20	K.M.	75	M	Pneumonia (postop.)	Esophageal ca. Chronic bronchitis	TOB 120mg ABPC 4 g	2 2	(#)→(#+)	TOB 180mg CFS 4 g FOM 4 g	7 7 7	(#)→(200 colony)	Good	(-)	0.31	
21	K.U.	58	M	Pneumonia (postop.)	Lung ca.	TOB 180mg PIPC 4 g	2 2	(+)→(#+)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	7 7 7	(#)→(-)	Good	(-)	0.25	
22	M.S.	55	M	Pneumonia (postop.)	Lung ca.	AMK 200mg CFX 2 g	6 6	(#)→(#+)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	5 5 5	(#)→(-)	Good	GOT↑ GPT↑	0.50	
23	N.T.	13	M	Pneumonia (Sepsis)	AMMoL	TOB 120mg CZX 4 g	4 4	(-)→(#+)	TOB 180mg CFS 6 g FOM 6 g	15 14 14	(#)→(-)	Excellent	(-)	0.31	
24	K.Y.	57	F	Pneumonia (Sepsis)	CML (blastic crisis) Gastric ca.	TOB 120mg PIPC 4 g CZX 4 g	2 2 2	(#)→(#+)	TOB 120mg CFS 3 g FOM 3 g	8 8 8	(#)→(-)	Good	GOT↑	0.31	
25	E.S.	62	M	Pneumonia	Aplastic anemia	CLDM 2,400mg FOM 4 g	7 5	(#)→(#+)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	5 5 5	(#)→(-)	Good	(-)	0.37	
26	K.S.	60	M	Pneumonia	MRA Steroid induced DM	ABPC 4 g CZX 4 g	7 7	(#)→(#+)	TOB 180mg CFS 6 g FOM 6 g	13 13 13	(#)→(-)	Good	(-)	0.37	
27	K.I.	72	M	Pneumonia	Cerebral thrombosis Lung tbc.	TOB 120mg CFS 2 g TIPC 6 g	5 9 4	(#)→(#+)	TOB 120mg CFS 4 g FOM 4 g	6 6 4	(#)→(-)	Excellent	(-)	0.25	

Table 2-4 Clinical efficacy of combination of TOB+CFS+FOM on *Pseudomonas* respiratory tract infections

No.	Name	Age	Sex	Type of infection	Underlying disease	Previous treatments			Combined treatments				FIC index			
						Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Daily dose	Duration (day)	<i>P. aeruginosa</i> in sputum	Clinical effect		Side effect		
28	S.N.	67	M	Pneumonia	ASL, DM. Gastric ulcer	CZX 4 g	4	(+)→(+)	TOB	120mg	8	(+)→(+)	Good	(-)	0.50	
									CFS	4 g	9					
									FOM	4 g	9					
29	J.I.	54	M	Pneumonia	Shy-Drager syndrome				TOB	120mg	7	(+)→(100 colony)	Good	(-)	0.50	
									CFS	4 g	7					
									FOM	4 g	7					
30	M.I.	66	M	Pneumonia	Old lung tbc. Chronic bronchitis	CFS	2 g	6	(+)→(+)	TOB	180mg	8	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.12
						FOM	2 g			8						
						FOM	6 g			8						
31	T.H.	86	M	Pneumonia	Chronic bronchitis	AMK	400mg	2	(+)→(+)	TOB	120mg	8	(+)→(+)	Good	(-)	0.37
						PIPC	4 g			8						
						FOM	4 g			8						
32	S.S.	76	M	Pneumonia	(-)				TOB	120mg	12	(+)→(+)	Good	(-)	0.37	
									CFS	4 g	12					
									FOM	4 g	12					
33	H.N.	42	F	Secondary infection in cavity	SLE	ABPC	4 g	5	(+)→(+)	TOB	120mg	14	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.37
						CLDM	1,800mg			9						
						FOM	3 g			13						

④ 菌交代 Superinfection

これらより、(1)では1項目以上あるものを効果あり、(2)では2項目以上(ステロイド、抗癌剤投与例では、①を除いた2項目中、1項目以上)あるものを効果ありとし、(3)と組み合わせた上で、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に分け総合効果判定を行なった。この効果判定は投与後7日目に施行した。ただし、投与後48時間以内に死亡した症例は除外した。

		細菌学的効果			
		消失	減少	不変	菌交代
臨床的効果	臨床所見でも検査所見でも効果あり	著効	有効	やや有効	やや有効
	臨床所見でも効果あり	有効	有効	やや有効	やや有効
	検査所見でも効果あり	有効	有効	やや有効	やや有効
	臨床所見でも検査所見でも効果なし	やや有効	やや有効	無効	無効

5. 副作用の検討

併用療法では、副作用の増強も考えられるために投与後の自覚的所見(発疹、悪心など)および投与前、投与後7日目および終了時に赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数などの血液学的検査、総ビリルビン量、GOT、GPT、Al-P、LDHなどの肝機能検査およびBUN、クレアチニン、尿蛋白などの腎機能検査、さらに電解質検査も施行した。

6. 3剤併用療法での血中および喀痰中抗菌剤移行濃度

33症例中10症例に対して試みた。CFSは1.0g(3例)または2.0g(7例)、FOM 2.0g(10例)を1時間かけて点滴静注し、TOBは60mg(10例)を筋注した。喀痰は9症例(No. 2, 3, 5, 9, 13, 15, 18, 30, 33)につ

いて、投与開始より、1時間毎に5回蓄痰し、血液は9症例(No. 2, 3, 5, 9, 13, 15, 18, 27, 33)について、投与終了直後より、2時間毎に3回採血した。得られた喀痰と血清は抗菌剤の濃度測定まで、-80°Cで保存した。各抗菌剤の濃度測定は、agar well法を用いた。すなわち、使用培地、培地のpHおよび試験菌株を選択し、不活化剤を用いて、他の抗菌剤の影響を抑え、目的とする抗菌剤の濃度を測定した。

① CFS濃度の測定<sup>8)</sup>: TOBを不活化するため、0.1%酢酸ナトリウム加Diagnostic Sensitivity Test Agar(DST)(Oxoid)にポリアネトールスルホン酸ナトリウム(シグマ社)6g/lを添加し<sup>4)</sup>、pHを7.0に調整した。本培地においては、CFSのMIC 0.39 μg/ml、FOMのMIC > 100 μg/mlを示す*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490を試験菌とした。

② FOM濃度の測定<sup>5,6)</sup>: TOBを不活化させるためにBacto-Nutrient Agar(Difco)にポリアネトールスルホン酸ナトリウム6g/lを添加し、pHを6.5に調整した。試験菌はCFSのMIC 25 μg/ml、FOMのMIC 12.5 μg/mlを示す*Proteus mirabilis* ATCC 21100を用いた。FOMは分子量が小さく、拡散速度がCFSに比べ、著しく速いため、CFSの影響が除外できる。

③ TOB濃度の測定<sup>7)</sup>: CFS、FOMの濃度を測定後、検体をCFS 10 μg/ml(可能なら5 μg/ml)以下、FOM 10 μg/ml以下になるように希釈した。抗生物質培地(ダイゴ)No. 4を用い、pHを8.0に調整し、TOBのMIC 0.05 μg/ml、CFSのMIC 12.5 μg/ml、FOMのMIC > 100 μg/mlを示す*Bacillus subtilis* ATCC 6633を試験菌とした。

7. *In vitro*での分離緑膿菌に対する各種抗菌剤の単独および併用時の殺菌効果の検討

8症例(No. 1, 2, 3, 14, 19, 23, 26, 27)から分離された緑膿菌8株をTOBのMICにより3群に分けた。第1

Table 3 Bacteriological response <No. of episodes (%)>

Disease		Response			
		Eradicated	Reduced	Unchanged	Superinfection
A	Acute exacerbations of chronic respiratory tract infection	10 (76.9)	3 (23.1)	0	0
B	Pneumonia	13 (68.4)	6 (31.6)	0	0
C	Other	1 (100)	0	0	0
Total		24 (72.7)	9 (27.3)	0	0

は MIC 2  $\mu\text{g/ml}$  の 3 株, 第 2 群は MIC 4  $\mu\text{g/ml}$  の 株, および第 3 群は MIC 32  $\mu\text{g/ml}$  の 2 株であった。)~ j) に示すごとく, 単独または併用の抗菌剤濃度, 各抗菌剤を 1 回常用量投与した時, 血清および喀痰得られる平均濃度に設定した。すなわち, 血清中濃度 TOB 3  $\mu\text{g/ml}$ , CFS 32  $\mu\text{g/ml}$  および FOM 32  $\mu\text{g/ml}$ , 喀痰中濃度は TOB 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , CFS 1  $\mu\text{g/ml}$  および M 8  $\mu\text{g/ml}$  とした。

- a) TOB 3  $\mu\text{g/ml}$
- b) CFS 32  $\mu\text{g/ml}$
- c) FOM 32  $\mu\text{g/ml}$
- d) TOB 3  $\mu\text{g/ml}$ +CFS 32  $\mu\text{g/ml}$
- e) TOB 3  $\mu\text{g/ml}$ +CFS 32  $\mu\text{g/ml}$ +FOM 32  $\mu\text{g/ml}$
- f) TOB 0.5  $\mu\text{g/ml}$
- g) CFS 1  $\mu\text{g/ml}$
- h) FOM 8  $\mu\text{g/ml}$
- i) TOB 0.5  $\mu\text{g/ml}$ +CFS 1  $\mu\text{g/ml}$
- j) TOB 0.5  $\mu\text{g/ml}$ +CFS 1  $\mu\text{g/ml}$ +FOM 8  $\mu\text{g/ml}$

実験方法は, 緑膿菌を Cation Supplemented Muel-Hinton Broth (CSMHB) (Difco)<sup>2)</sup> で一夜培養する。して a)~ j) の薬液に, 菌の最終菌数が約  $10^6$  CFU/

ml になるように加え, 37°C で培養し, 3 時間, 6 時間 および 24 時間後に生菌数を測定した。薬剤を加えないものを対照とした。

## II. 成 績

1. 対象症例より分離した新鮮緑膿菌 33 株に対する CFS, TOB および FOM の MIC と TOB+CFS+FOM 3 剤併用時の FIC index

感受性分布を Fig. 1 に示したが, 80% MIC はそれぞれ TOB 4  $\mu\text{g/ml}$ , CFS 32  $\mu\text{g/ml}$  および FOM 128  $\mu\text{g/ml}$  であった。TOB+CFS+FOM 3 剤併用の FIC index は Table 2 に示したごとく, 2 例で 0.12, 6 例で 0.25, 1 例で 0.28, 4 例で 0.31, 13 例で 0.37, 7 例で 0.50 あり, 0.12~0.50 に分布していた。

2. 治療効果

細菌学的効果および総合臨床効果のまとめを Table 3 と 4 に示した。細菌学的効果では菌消失 24 例, 減少 9 例で, 消失率は 72.7% であった。総合臨床効果では, 著効 14 例, 有効 19 例で, 有効以上の改善率は 100% であった。菌交代症は 1 例も認められなかった。感染病型について検討すると, 細菌学的効果では著明な差が認

Fig. 2 Laboratory findings before and after TOB+CFS+FOM treatment

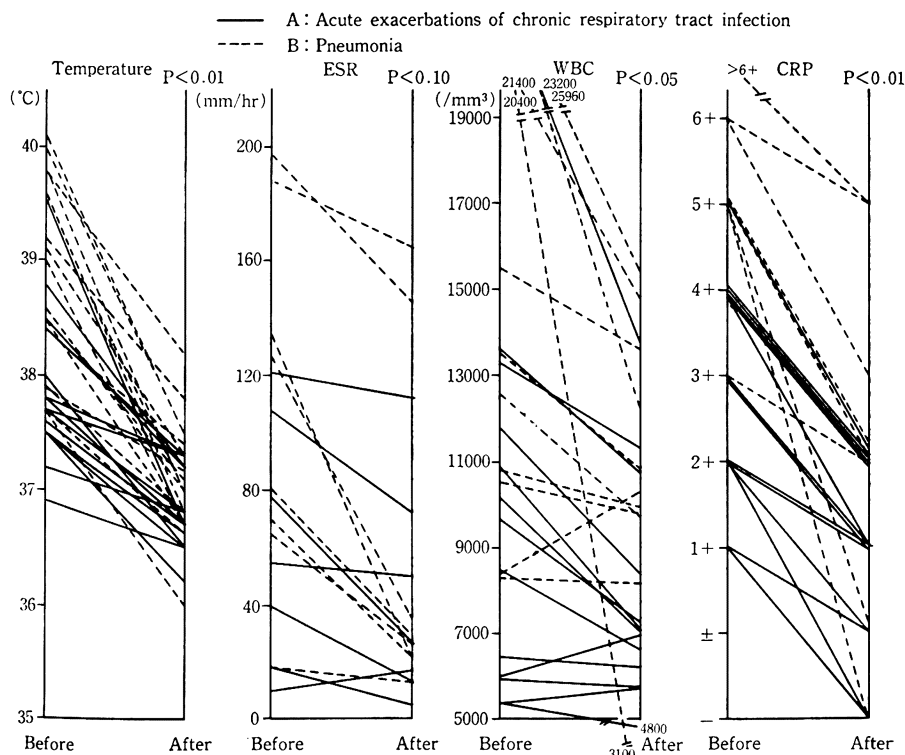




Fig. 3 Case 3 ; M. N., 43 y. o., F., Diffuse panbronchiolitis

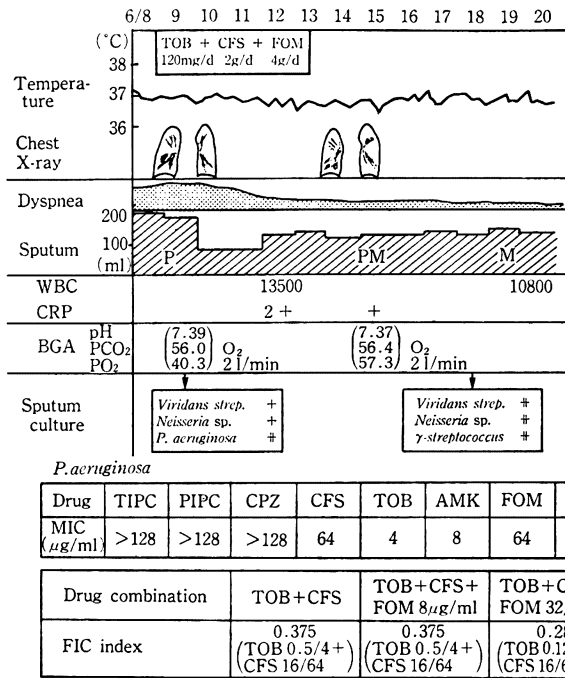
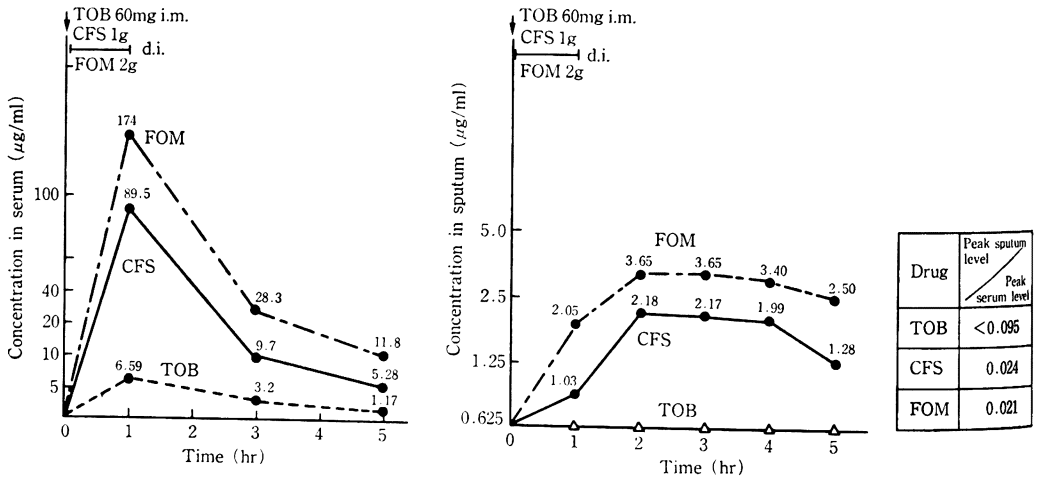


Fig. 4 Concentration levels in serum and sputum after administration of TOB+CFS+FOM on Case 3



められなかったが、総合臨床効果では、A群の慢性呼吸器感染症の増悪例の方がB群の続発性肺炎より、著効が多い傾向にあった。

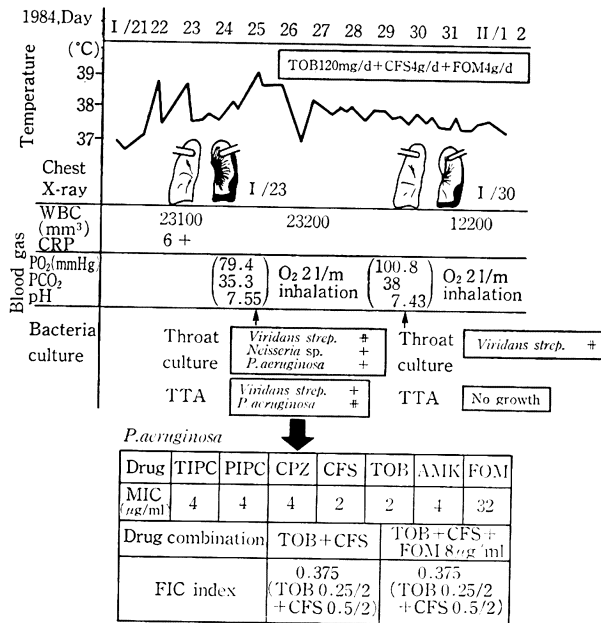
Fig. 2 に各症例における併用開始前後の体温、赤沈、白血球数、CRP の推移を示した。体温は併用開始前3

日間の最高体温と併用終了後3日間の最高体温とを比較した。いずれの項目も改善傾向がみられ、有意差検定では、白血球数は5%以下の危険率で有意に改善し、体温とCRPはともに1%以下の危険率で有意の改善が認められた。A群の慢性呼吸器感染症の増悪例とB群の続発性

Table 4 Clinical efficacy <No. of episodes (%)>

Disease		Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
A	Acute exacerbations of chronic respiratory tract infection		7 (53.8)	6 (46.2)	0	0
B	Pneumonia		6 (31.5)	13 (68.5)	0	0
C	Other		1 (100)	0	0	0
Total			14 (42.4)	19 (57.6)	0	0

Fig. 5 Case 14 ; S. O., 59 y. o., M., Lung cancer (Adenocarcinoma T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub> stage IV)



炎例を比較すると、B群の方がより明らかな改善が認められた。

3. 代表症例の呈示

症例 3 : 慢性呼吸器感染の増悪 ; M. N., 43 y. o., 女  
びまん性汎細気管支炎 (Fig. 3)。

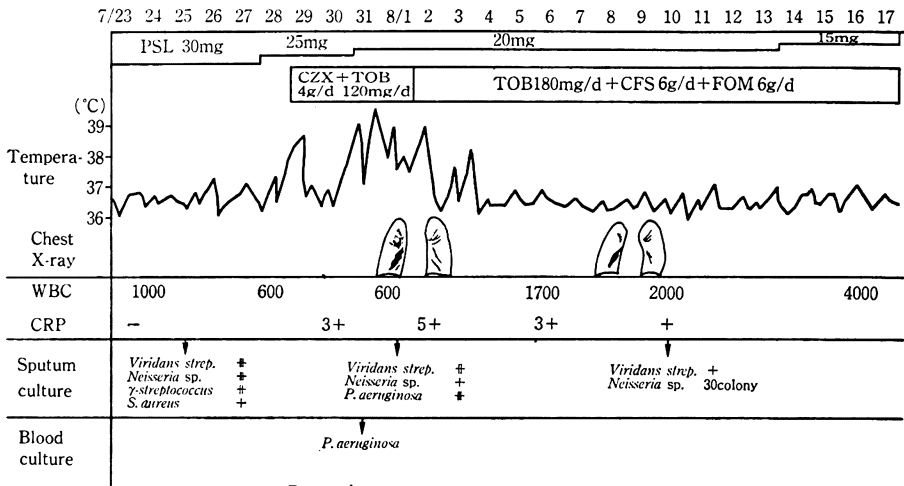
昭和 49 年頃より喀痰, 咳嗽出現, 55 年より息切れ出  
58 年当科入院, びまん性汎細気管支炎と診断され,  
染増悪をくり返した。59 年 6 月に入り再び息切れ増  
痰量増加, 緑膿菌による感染増悪と診断された。緑  
菌に対する MIC は TOB 4 μg/ml, CFS 64 μg/ml お  
び FOM 64 μg/ml であった。TOB+CFS+FOM 併用  
FIC index は 0.281 で著しい相乗効果が認められた

ため, 3 剤併用で治療を開始したところ, 緑膿菌の消  
失と症状の改善を得た。本症例の 3 剤投与後の血清中お  
よび喀痰中濃度を Fig. 4 に示した。最高血清中濃度は  
FOM 174 μg/ml, CFS 89.5 μg/ml および TOB 6.59  
μg/ml であり, 最高喀痰中濃度は FOM 3.65 μg/ml,  
CFS 2.18 μg/ml および TOB 0.625 μg/ml 以下と低く,  
いずれも各抗菌剤単独の MIC よりも低値であった。

症例 14 : 肺癌併発肺炎 ; S. O., 59 y. o., 男性, 肺癌  
(Adenocarcinoma, T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub>, stage IV) (Fig. 5)。

昭和 59 年 1 月下旬より, 発熱, 呼吸困難が出現し,  
聴診上左胸部に湿性ラ音が聴取され, WBC 23,100/  
mm<sup>3</sup>, CRP 6+, 胸部 X 線にて左肺野に浸潤影を認め

Fig. 6 Case 23 ; N. T., 13 y. o., M., AMMoL



*P. aeruginosa*

Drug	TIPC	PIPC	CPZ	CFS	TOB	AMK	FOM	PPA
MIC (µg/ml)	128	32	32	16	2	16	64	64
Drug combination	TOB+CFS		TOB+CFS+FOM 8µg/ml		TOB+CFS+FOM 32µg/ml			
FIC index	0.5 (TOB 0.5/2+) (CFS 4/16)		0.375 (TOB 0.25/2+) (CFS 4/16)		0.31 (TOB 0.5/2+) (CFS 1/16)			

た。痰の喀出が困難なため TTA を行ない、緑膿菌による肺炎と診断した。in vitro での新鮮分離緑膿菌に対する TOB+CFS+FOM 3 剤併用の FIC index が 0.375 と相乗効果が認められたため、3 剤併用を開始した。投与後、発熱、呼吸困難、咳嗽などの自覚症状、胸部 X 線および炎症反応は改善し、緑膿菌も消失した。

症例 23 : 急性肺炎 ; N. T., 13 y. o., 男性, 急性単球形白血病 (Fig. 6)。

5 回目の抗腫療法 (BH-AC, 6-MP, ACR) 後, 末梢白血球数が 600/mm<sup>3</sup> に減少し, 咳嗽, 悪寒, 発熱および炎症反応の増悪をみた。CZX 4 g/日と TOB 120 mg/日を併用したが, 症状の改善はみられず, CRP は 3+ から 5+ に増悪した。同時に血液および喀痰培養より緑膿菌を分離し, 肺炎に敗血症を合併した症例と診断された。in vitro での TOB+CFS+FOM 3 剤併用の FIC index は 0.31 と相乗効果が認められたため, 3 剤にて治療を開始した結果, 緑膿菌の消失と症状の改善を得た。

4. 副作用

自他覚的には, 消化器症状が 2 例 (No. 5, 11), 薬疹が 1 例 (No. 6) に認められた。消化器症状は投与後 2 日目に, 薬疹は 8 日目に出現したが, いずれも軽度で, 投与中止にはいたらず, 投与終了後回復した。

Fig. 7 に本剤投与前後における血液の生化学的検査値

の推移を示した。肝機能検査では, GOT 上昇 5 例 (No. 18, 19, 22, 23, 24), GPT 上昇 5 例 (No. 6, 12, 19, 22, 23) を認めた。腎機能では, BUN 上昇 2 例 (No. 19, 28) に認められたが, クレアチニン上昇は認められなかった。これらのうち 3 剤併用が直接原因であったと思われるものは, GOT 上昇 2 例, GOT と GPT 上昇 1 例で, いずれも軽度または一過性で投与中止にはいたらず, 投与終了後に正常化した。

5. 血中および喀痰中抗菌剤移行濃度

Fig. 8 に示すごとく, 最高血中濃度は投与 1 時間後にピークに達し, CFS は 1.0 g 投与で 77.2 ± 24.3 µg/ml, 2.0 g 投与で 101 ± 27.9 µg/ml であった。FOM は 2.0 g 投与で 130.6 ± 44.4 µg/ml, TOB は 60 mg 投与で 4.5 ± 2.3 µg/ml であった。A 群 4 例と B 群 3 例で, 喀痰内移行濃度を比較すると, A 群のピークは CFS 3.4 ± 2.4 µg/ml, FOM 7.3 ± 4.0 µg/ml および TOB 0.9 ± 0.2 µg/ml であった。B 群のピークは CFS 3.8 ± 3.5 µg/ml, FOM 10.6 ± 7.3 µg/ml および TOB 1.5 ± 0.9 µg/ml で, B 群は A 群よりも高く, 特に TOB で高い傾向を示した。さらに, Table 5 に示したように, A 群 5 例の各薬剤の最高喀痰中濃度と各々症例より分離された緑膿菌に対する各薬剤の MIC の ratio (Peak sputum level/MIC) を検討した。その結果, 最高喀痰中濃度は, CFS 1g(1)

Fig. 7 Laboratory findings before and after TOB+CFS+FOM treatment

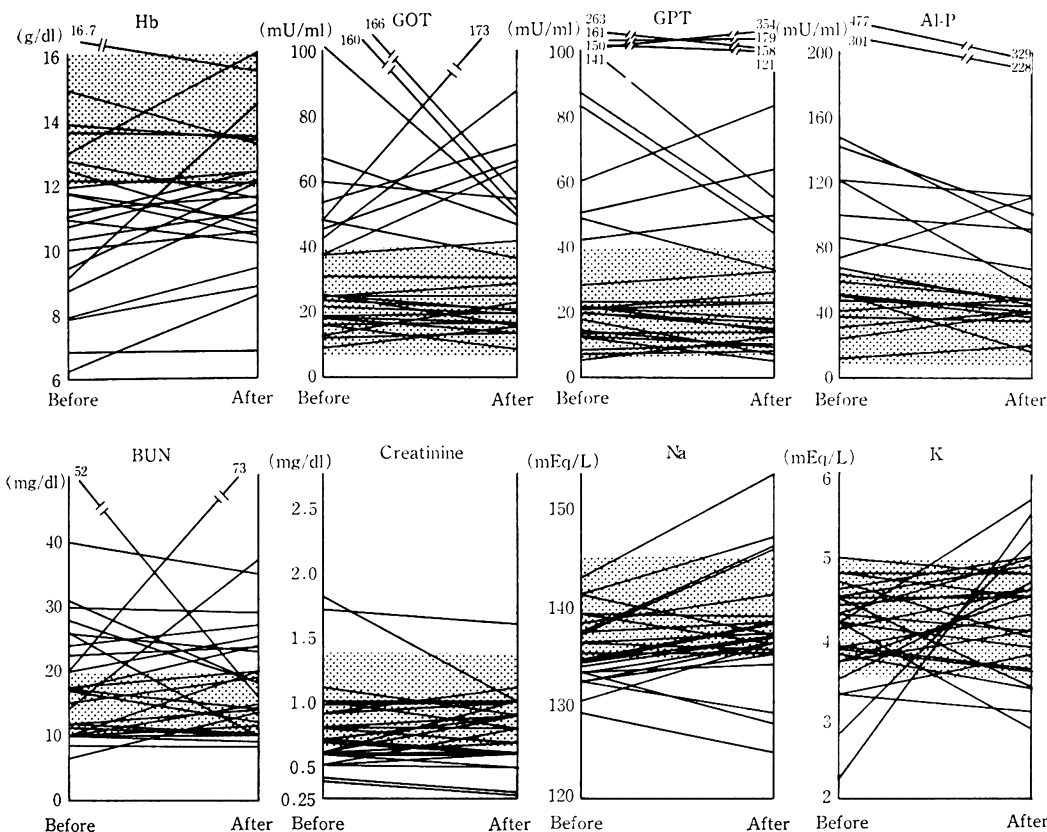


Table 5 Relation between ratio of peak sputum level/MIC and clinical efficacy of drug combination in acute exacerbations of chronic respiratory tract infection (n = 5)

Case No.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			FIC index	Peak serum level/MIC			Peak sputum level/MIC			TOB + CFS + FOM	
	TOB	CFS	FOM		TOB	CFS	FOM	TOB	CFS	FOM	Bacteriological response	Clinical efficacy
3*	4	64	64	0.28	6.6/4 (1.65)	89.5/64 (1.40)	174/64 (2.72)	<0.6/4 (<0.15)	2.2/64 (0.03)	3.7/64 (0.06)	Eradicated	Excellent
5	1	2	32	0.25	2.1/1 (2.10)	114/2 (57)	110/32 (3.44)	1.0/1 (1)	5.4/2 (2.70)	11.3/32 (0.35)	Reduced	Good
6	1	16	128	0.50	4.3/1 (4.30)	135/16 (8.44)	205/128 (1.60)	1.1/1 (1.10)	6.2/16 (0.39)	5.9/128 (0.05)	Eradicated	Excellent
11	1	2	64	0.50	7/1 (7)	58/2 (29)	101/64 (1.58)	<0.6/1 (<0.60)	2.6/2 (1.30)	15.1/64 (0.24)	Eradicated	Good
12	1	4	128	0.37	6.1/1 (6.10)	79.4/4 (19.85)	159/128 (1.24)	<0.6/1 (<0.60)	1.2/4 (0.30)	4.8/128 (0.04)	Eradicated	Excellent

CFS 2g (\*1g), FOM 2g d.i. (1hr), TOB 60mg i.m.

Fig. 8 Concentration levels in serum and sputum after administration of TOB+CFS+FOM

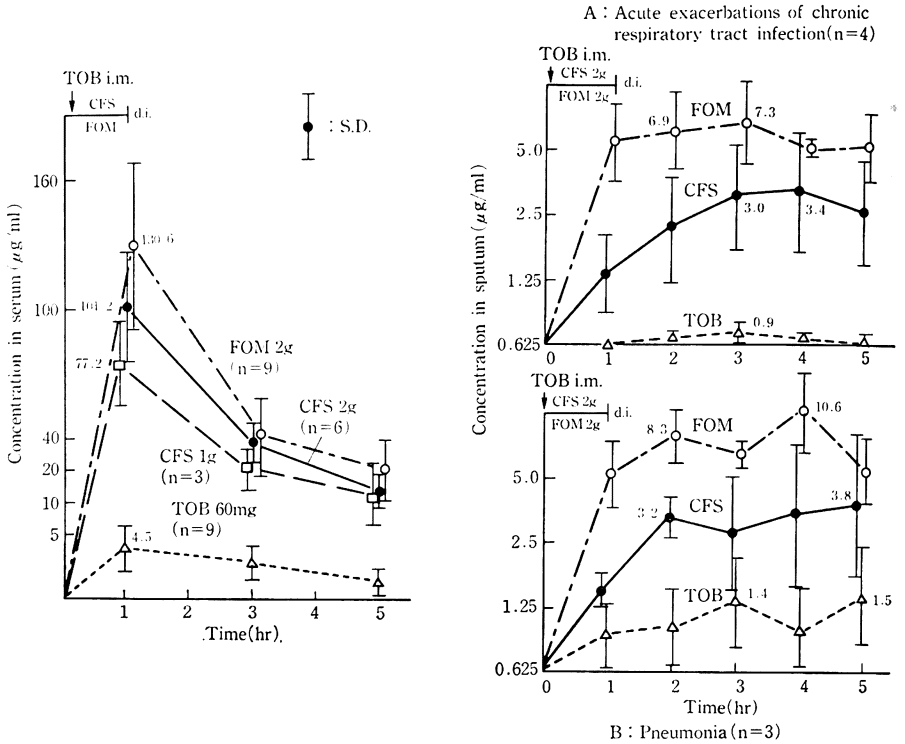


Fig. 9 Bactericidal effects of TOB, CFS, FOM, TOB+CFS and TOB+CFS+FOM against *P. aeruginosa* (µg/ml)

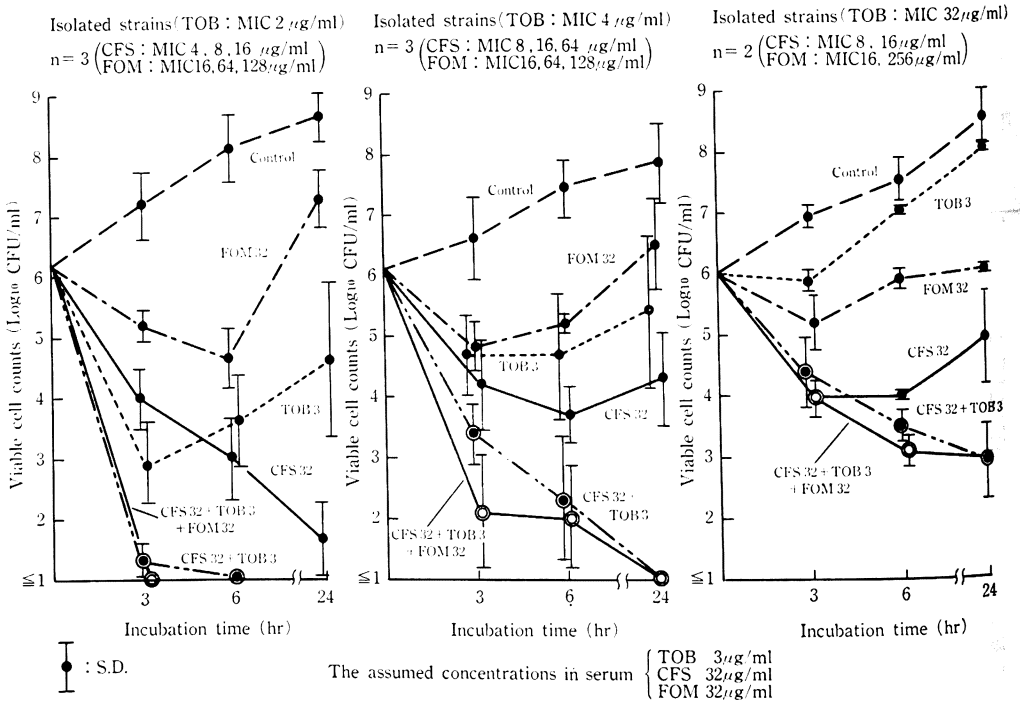
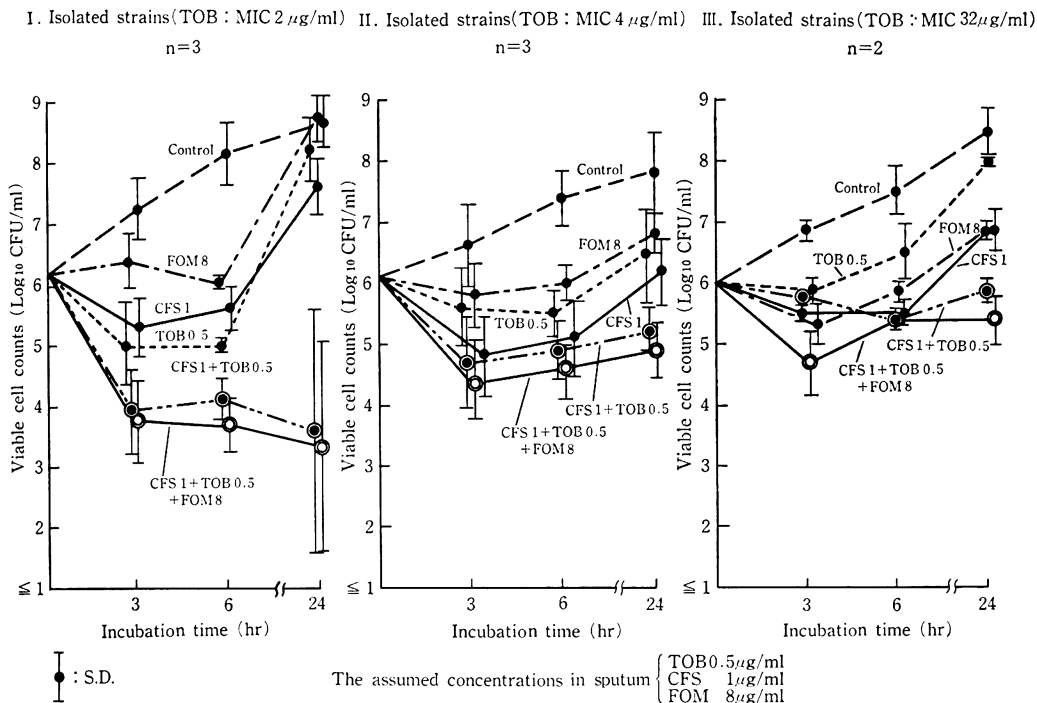


Fig. 10 Bactericidal effects of TOB, CFS, FOM, TOB+CFS and TOB+CFS+FOM against *P. aeruginosa* ( $\mu\text{g/ml}$ )



例) または 2g (4 例) の点滴静注で 1.2~6.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、これは CFS の分離緑膿菌に対する MIC の約 1.03~2.70 倍であった。FOM 2g (5 例) の点滴静注による最高喀痰中濃度は、3.7~15.1  $\mu\text{g/ml}$  で、FOM の MIC の約 0.04~0.35 倍であった。TOB 60mg (5 例) の筋注による最高喀痰中濃度は、 $\leq 0.6$ ~1.1  $\mu\text{g/ml}$  で、TOB の MIC の約  $\leq 0.16$ ~1.11 倍であった。3 剤併用により、5 例中 4 例で除菌され、良好な臨床効果が得られた。

6. *In vitro* での分離緑膿菌に対する各種抗菌剤の単独および併用時の殺菌効果

血清中抗菌剤平均濃度に設定した場合の *in vitro* にける TOB, CFS, FOM 単独と TOB+CFS および TOB+CFS+FOM 併用時の殺菌曲線を Fig. 9 に示した。3 剤を組み合わせた場合、6 時間後の生菌数は、最初の接菌量  $10^6$  CFU/ml を  $0$ ~ $10^2$  CFU/ml に減少させた。すなわち、併用により、殺菌効果が増強され、TOB の MIC の低い群に強い傾向がみられた。

喀痰中抗菌剤平均濃度に設定した場合の *in vitro* にける単独および併用時の殺菌曲線を Fig. 10 に示した。3 剤を組み合わせた場合、6 時間後の生菌数は、最

初の接菌量  $10^6$  CFU/ml を  $10^3$ ~ $10^5$  CFU/ml に減少させ、血清中濃度と同様に併用により、殺菌効果の増強が認められた。これも TOB の MIC の低い群に、殺菌されやすい傾向が認められた。

III. 考 察

今回対象とした緑膿菌呼吸器感染症患者は慢性呼吸器感染の増悪例と compromised host に発症した続発性肺炎例であり、これらは従来より難治性の呼吸器感染とされている。

緑膿菌慢性呼吸器感染症が難治化する原因としては、慢性気道疾患の病態そのものの進行に伴う宿主要因、気道内への抗菌剤移行の障害 (Blood-bronchus-barrier)<sup>8)</sup> および本菌に対する抗緑膿菌剤の比較的高い MIC などが考えられている。

抗緑膿菌剤の喀痰移行について、慢性呼吸器感染の増悪 5 症例を対象として検討した結果、その濃度は TOB 0.7~0.9  $\mu\text{g/ml}$ , CFS 1.2~3.4  $\mu\text{g/ml}$  および FOM 5.3~7.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。さらに、除菌効果を左右すると考えられる Peak sputum level/MIC の値は、TOB  $\leq 0.16$  倍~1.11 倍, CFS 0.03 倍~2.70 倍, FOM 0.04 倍~

0.35 倍と低値であり、単剤投与では臨床効果は期待しがたいと考えられる。

実際に前治療として、TOB, CFS を含む抗緑膿菌剤の単独または併用を施行した7症例(No. 1, 5, 6, 8, 10, 12, 13)の細菌学的効果はほとんど不変または増菌であり、臨床効果は不十分であった。

また著者ら<sup>9)</sup>は *K. pneumoniae* による難治性下気道感染症の CPZ 投与例において、喀痰移行濃度が分離菌の MIC の3倍あっても、臨床効果および *in vitro* での殺菌効果のいずれも十分な効果が得られず、単剤投与ではさらに高い抗菌剤濃度が要求されることを報告した。以上のことから、緑膿菌慢性呼吸器感染症は難治性で、治療効果を上げるためには、単剤より併用療法が期待されるものである。

続発性肺炎群では、肺胞内の炎症が主で、投与した薬剤は血流によってよりよく病巣に達し、肺胞内濃度は喀痰中濃度よりかなり高濃度になると一般的にいわれている<sup>10,11)</sup>。しかし、今回の続発性肺炎群の対象は、いわゆる compromised host である悪性腫瘍、血液疾患、膠原病など重篤な症例が主であったため、重症・難治化<sup>12)</sup>、死亡率も高い<sup>13-15)</sup>。これらの免疫能の極端に低下した宿主に対して、より強い殺菌効果を得るためには、併用療法が要求されるものと考えられる。

*In vitro* での緑膿菌に対する抗菌剤の併用効果については数多く報告されている<sup>16-21)</sup>。また緑膿菌呼吸器感染症に対する併用療法の臨床的有用性の報告<sup>22-25)</sup>もみられるが、これらはほとんど保存株を用いた *in vitro* での併用効果を retrospective に別々に検討したものであり、各症例からの新鮮分離株を用いた *in vitro* での FIC index と臨床効果との相関について検討された報告はない。また *in vitro* での FIC index が果して臨床効果をどこまで反映しているかも明らかにされていない。さらに、前報のごとく<sup>1)</sup>、臨床新鮮分離緑膿菌の中で、相乗効果を示した株は 65% にとどまるため、どの症例に併用療法が適切かは予測しがたい。そこで、前報のごとく、多くの緑膿菌に対し最も併用効果の強い組み合わせと考えられる TOB+CFS+FOM を臨床側に適切に応用するため、各症例から緑膿菌が分離された時点で、各種抗緑膿菌剤の MIC を測定するとともに、TOB+CFS+FOM 3剤併用の FIC index を即時測定し、FIC index  $\leq 0.5$  (相乗効果)を示す株が分離された症例のみ臨床的にも充分効果が期待できるものと考え、臨床に応用した。その結果、除菌率は 72.7% で、有効以上の改善率は 100% であり、FIC index が細菌学的効果および臨床効果をよく反映することが示された。しかし、Table 5 に示したように慢性呼吸器感染症増悪例で、各

単剤の血清中抗菌剤濃度は、分離菌の MIC を充分上回っていたが、喀痰中濃度は FIC index を考慮しても、治療に必要な抗菌剤濃度を下回る例が見られた。しかし、3剤併用により5例中4例に除菌が認められ、全例に臨床効果が得られたことは注目し得る。

次に、臨床例で確認された3剤併用の効果を *in vitro* での殺菌効果で再度検討したところ、Fig. 9 と 10 に示したように血清中濃度および喀痰中濃度の両者で、併用による殺菌効果の増加が示された。

なお、緑膿菌に対する MIC が TOB で最も低いこと、および  $\beta$ -lactam 剤と FOM の併用に TOB を微量添加することによって、相乗効果が増強されることから<sup>26)</sup>、TOB が TOB+CFS+FOM 3剤併用の中で、中心的役割を演じていると思われた。

なお、今後の問題点としては、TOB+CFS+FOM の併用療法の中で、MIC の高い FOM が臨床効果にどのような役割を果しているかは明らかでない。今回、FOM を用いた理由としては、前報のごとく、TOB と CFS との作用機序が異なること、また *in vitro* での TOB+CFS の併用に高濃度 (32  $\mu\text{g/ml}$ ) の FOM を添加した場合、有意な併用効果が認められたことと、さらに FOM はアミノ配糖体系の腎毒性を軽減するという報告<sup>27-29)</sup>もあるなどが挙げられる。特に、慢性呼吸器感染症においては FOM の Peak sputum level/MIC が極めて低いため、3剤併用療法における本剤の役割を今後さらに検討する必要があるものと考えられる。

今回3剤投与によって菌交代症および重篤な副作用は一例もみられなかったが、多剤で大量に投与するため、治療中の菌交代症および副作用の出現の可能性もあり、十分な監視が必要と思われる。

以上、緑膿菌呼吸器感染症を対象とした本研究において、*in vitro* での FIC index と臨床効果には相関が認められ、FIC index はその治療指針として、有用なものであると確認された。なお、MIC および FIC index の測定は、一般病院では現在のところ容易に行ない得るものではない。しかし MIC 測定機器が今後さらに普及すれば、抗菌剤移行率の低い部分の感染症や日和見感染症の治療指針として、MIC とともに FIC index の測定が臨床検査に組み入れられるべきであろう。

最後に、本研究は FIC index  $\leq 0.5$  の相乗効果を示す症例を対象とし、FIC index  $> 0.5$  のような併用効果が弱いと考えられる症例についての検討は行なっていない。これらに対する抗緑膿菌療法は今後の大きな課題である。

なお本論文の要旨は、第31回日本化学療法学会第10本支部総会にて発表したものである。

抗菌剤濃度の測定について、ご指導頂きました武田薬品中央研究所 畚野 剛氏に深謝致します。

### 文 献

- 1) 陳 瑞明, 菊池典雄, 村木憲子, 渡辺昌平, 高橋公毅, 菅野治重: 臨床新鮮分離緑膿菌 に対する Tobramycin,  $\beta$ -lactam 系抗菌剤および Fosfomycin 3 剤併用の相乗効果の検討。Chemotherapy 34 : 294~301, 1986
- 2) National committee for clinical laboratory standards. NCCLS proposed standard : PSM-7. Standard methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria with grow aerobically. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pa., 4. Broth dilution procedure (THORNSBERRY, C.) pp.11~17, 1980
- 3) 畚野 剛, 前田憲一: Cefsulodin (SCE-129) の体液内濃度測定法および Bioautograph 法について。Chemotherapy 27 (S-2) : 120~125, 1979
- 4) EDBERG, S. C.; C. J. BOTTENBLEY & K. GAM: Use of sodium polyanethol sulfonate to selectively inhibit aminoglycoside and polymyxin antibiotics in a rapid blood level antibiotic assay. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 414~417, 1976
- 5) 藤井良知, 他: Fosfomycin の評価。第 22 回日本化学療法学会総会
- 6) 五島瑛智子, 堂ヶ崎 勲, 金子康子, 小川正俊, 滝田聖親, 桑原章吾: Fosfomycin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 23 : 1653~1661, 1975
- 7) 吉田 正, 木村靖雄, 土肥正善, 片桐 謙: 体内 Tobramycin の微生物学的微量定量法に関する検討。Chemotherapy 23 : 886~893, 1975
- 8) MAY, J. R.: Chemotherapy of chronic bronchitis. English Univ. Press Ltd., London, 7. Penetration of antibiotics into the respiratory tract pp.33~44, 1972
- 9) 菊池典雄, 陳 瑞明, 村木憲子, 渡辺昌平, 菅野治重: 難治性下気道感染症に対する第 3 世代セフェム系抗生剤の有用性について—肺炎桿菌感染に対する Ceftriaxone の臨床細菌学的効果—。Chemotherapy 33 : 473~480, 1985
- 10) 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症。臨床と研究 59 : 3232~3237, 1982
- 11) 大泉耕太郎, 青沼清一, 今野 淳: Cephem 系抗生物質の呼吸器感染症の起因菌に対する抗菌力と体内動態。Today's Theray 7 : 68~74, 1983
- 12) 松本慶蔵: 成因論。現代医療 12 : 1243~1249, 1980
- 13) PENNINGTON, J. E.; H. Y. REYNOLDS & P. P. CARBONE: Pseudomonas pneumonia, a retrospective study of 36 cases. Am. J. Med. 55 : 155~160, 1973
- 14) VALDIVIESO, M.; B. GIL-EXTREMERA, J. ZORNOZA, V. RODRIGUEZ & G. P. BODEY: Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. Medicine 56 : 241~254, 1977
- 15) 谷本普一, 蝶名林直彦, 鈴木幹三: 緑膿菌呼吸器感染症。最新医学 36 : 1746~1751, 1981
- 16) 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 : 848~856, 1979
- 17) MINTZ, L. & W. L. DREW: Comparative synergistic activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam, and carbenicillin, combined with tobramycin, against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 19 : 332~334, 1981
- 18) 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
- 19) FASS, R. J.: Comparative *in vitro* activities of  $\beta$ -lactam-tobramycin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* and multidrug-resistant gram-negative enteric bacilli. Antimicrob. Agents & Chemoth. 21 : 1003~1006, 1982
- 20) 二橋 進, 辻 明良, 五島瑛智子: *P. aeruginosa* における Astromicin (KW-1070) と Carbenicillin との併用効果の検討。Chemotherapy 31 : 29~35, 1982
- 21) TAKAHASHI, K. & H. KANNO: Synergistic activities of combinations of  $\beta$ -lactam, fosfomycin, and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 26 : 789~791, 1984
- 22) 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
- 23) 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 [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。Chemotherapy 30 : 781~785, 1982
- 24) RUSNAK, M. G.; T. A. DRAKE, C. J. HACKBARTH & M. A. SANDE: Single versus combination antibiotic therapy for pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic guinea pigs. J. Infect. Dis. 149 : 980~985, 1984
- 25) 原 耕平, 他 (9 施設): 緑膿菌性慢性 気道感染症に対する Cefsulodin と他剤との併用療法。



- Chemotherapy 33 : 636~652, 1985
- 26) 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌に対するピペラシリン・セフォペラゾン・セフスロジン・ホスホマイシン・トブラマイシン合併による併用効果。Chemotherapy 32 : 966~971, 1984
- 27) INOUE, S.; T. NIIZATO, U. TAKEDA & T. KOEDA: Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin. J. Pharm. Dyn. 5 : 659~669, 1982
- 28) 藤田公生, 藤田弘子, 阿曾佳郎: アミノ配糖体系抗生物質の腎蓄積に対するホスホマイシンの効果。Jpn. J. Antibiotics. 36 : 3392~3394, 1983
- 29) 中野修道, 加藤正和, 山中雅夫, 菅原奎二, 猪狩大陸, 今井克忠, 安達国昭, 宍戸仙太郎: 泌尿器疾患に対する Fosfomycin, アミノ配糖体の単独および併用による腎機能への影響, 特にパラメータとしての NAG 活性値について。西日泌尿 46 : 815~824, 1984

STUDY OF COMBINED THERAPY OF TOBRAMYCIN-  
CEFSULODIN-FOSFOMYCIN FOR RESPIRATORY  
TRACT INFECTIONS CAUSED BY  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

—RELATION BETWEEN FIC INDEX AND CLINICAL EFFICACY—

RUEY-MEI CHEN, NORIO KIKUCHI, NORIKO MURAKI

KEIICHI NAGAO, TAKAYUKI KURIYAMA and SHOHEI WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research,  
School of Medicine, Chiba University

KOIKI TAKAHASHI and HARUSHIGE KANNO

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital

Thirty-three cases (Group A : Acute exacerbation of chronic respiratory tract infection, 13 cases. Group B : Pneumonia, 19 cases. Group C : Other, 1 case) of respiratory tract infections caused by *P. aeruginosa* were administrated the combination of TOB+CFS+FOM which was *in vitro* synergistic (FIC index  $\leq 0.5$ ) against the fresh isolated *P. aeruginosa*, and clinical efficacy of this combination was evaluated.

1) The MICs 80 of TOB, CFS and FOM against 33 freshly isolated *P. aeruginosa* from the 33 cases were 4  $\mu\text{g/ml}$ , 32  $\mu\text{g/ml}$  and 128  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The ranges of FIC index of addition of FOM to TOB+CFS were 0.12~0.50.

2) Bacteriologically, 24 and 9 out of 33 cases were eradicated and reduced, respectively. Twenty-four (72.7%) out of 33 cases were eliminated. Clinical efficacies resulted in 14 excellent and 19 good cases. Clinical efficacies of both excellent and good were observed in all 33 cases. Concerning side effects, no severe one was observed.

3) After intravenous drip infusion of 1.0 g or 2.0 g CFS, 2.0 g FOM for one hour and intramuscular administration of 60 mg TOB, the serum concentration of each drug reached peak level at one hour in nine cases. The peak of serum concentration was  $77.2 \pm 24.3$  and  $101.0 \pm 27.9$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively following 1.0 g (3 cases) and 2.0 g (6 cases) drip infusion of CFS. The peak of serum concentration was  $130.6 \pm 44.4$   $\mu\text{g/ml}$  following 2.0 g (9 cases) of FOM and  $4.5 \pm 2.3$   $\mu\text{g/ml}$  following 60 mg (9 cases) of TOB. In Group A (4 cases) the peak of sputum concentrations of CFS, FOM and TOB were  $3.4 \pm 2.4$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $7.3 \pm 4.0$   $\mu\text{g/ml}$  and  $0.9 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively, in Group B (3 cases)  $3.8 \pm 3.5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10.6 \pm 7.3$   $\mu\text{g/ml}$  and  $1.5 \pm 0.9$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

4) *In vitro* time-kill studies, antibiotic combination showed stronger bactericidal effects against the isolated strains of *P. aeruginosa* than single drug.

We propose that measurements of MIC and FIC index may be a useful guide for treatment of respiratory tract infection caused by *P. aeruginosa*.