泌尿紀要29巻8号
1983年8月

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

川崎医科大学泌尿器科学教室（主任：田中啓幹教授）
天野　正道・奥坊　剛士・植田　秀雄・浦　　仁志
曽根　淳史・古川　洋二・斎藤　典章・田中　啓幹

CLINICAL STUDIES ON COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH FOSFOMYCIN AND DIBEKACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Masamichi AMANO, Takeshi OKUNOBO, Hideo UEDA, Hitoshi URA, Atushi SONE, Youzi FURUKAWA, Noriaki SAITO and Hiroyoshi TANAKA

From the Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
(Director: Prof. H. Tanaka)

Clinical studies were performed on combination chemotherapy with Fosfomycin and Dibekacin. Sixteen patients with complicated urinary tract infections were treated with a combination of Fosfomycin (4 g/day, d.i.v.) and Dibekacin (200 mg/day, i.m.) for 5 days; and, 15 of them were clinically evaluated by criteria of UTI committee. The clinical effects proved excellent in 3 patients, good in 8 patients, and poor in 4 patients overall effective rate was 73.3%. Out of 19 strains isolated from the patients, 12 strains disappeared after the therapy. No side effect was observed in 16 cases.

Clinical use of the combination chemotherapy with Fosfomycin and Dibekacin was thought to be effective and safe for patients with complicated urinary tract infections, because the combination acts not only synergistically, but also because Fosfomycin acts to protect against the nephrotoxicity induced by Dibekacin.

Key Words: UTI, Combination chemotherapy, FOM, DKB

はじめに

近年，第3世代セフエム系抗生物質が開発され，グラム陰性桿菌に対する高い抗菌力を示し，尿路感染症に対し優れた臨床効果が期待されている．大井[1]は複雑性尿路感染症に対し第3世代セフェム系抗生物質を5日間投与した臨床成績を UTI 薬効評価基準にのっとり検討し，Cefoperazone 21例57.1%，Cefotaxime 28例64.3%，Ceftizoxime 107例69.2%および Latamoxef 108例73.1%と報告し，過去に検討したセフェム系抗生物質の成績と比較し第1世代セフェム系抗生剤 CEZ 43%，第2世代50～60%そして第3世代50～70%と報告している．しかし，尿路感染症の起炎菌の多数を占めるグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示す第3世代セフェム系抗生剤を使用しても30～50%が無効であり，その理由として尿路感染症においても，compromised host における oppotunistic infection の占める割合が高くなっているのも一因と考えられる．その対策として全身および局所の易感染状態の改善と現存の抗生剤の投与方法に工夫が必要であるが，そのひとつとして抗生剤の併用による相乗効果を目的とした療法がある．この療法において Fosfomycin

(FOM) と Dibekacin (DKB) はそれぞれ単独でも高い抗菌力を有し優れた臨床成績が得られているが，併用投与することによって相乗効果と DKB の腎毒性の軽減ないし消失がみられるといわれている[2,3].

そこで，今回，複雑性尿路感染症を対象に FOM と DKB 併用療法の有効性と安全性について検討したのでその成績に若干の文献的考察を加え報告する.

対象および投与方法

対象は1981年11月から1982年7月までに川崎医科大学附属病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症を有する16症例，男子14名，女子2名，年齢は30～80歳（平均年齢68.7歳）と高齢者が多数を占めた．対象者の治療前の BUN，血清 creatinine 値は全例正常範囲にあった.

投与方法は FOM 1回2g を朝夕2回，100～500 ml の補液に溶解，1～2時間かけて点滴静注し，DKB は1回 100 mg を朝夕2回筋注する同時投与法をおこなった．投与期間は5日間を原則としたが，主治医の判断で4～7日間(平均5.3日)投与されていた.

効果判定は UTI 薬効評価基準（第2版）によりおこなった．投与前細菌が証明されなかった症例を除いた15例に対し効果判定し，副作用の検討は16名を対象とした.

臨　床　成　績

1）臨床効果

全症例を Table 1 に示した．複雑性腎盂腎炎6例では著効2例，有効2例および無効2例であった．全例治療前有熱であったが加療により解熱した．複雑性膀胱炎9例では著効1例．有効5例，無効3例であった.

膿尿および細菌尿に対する効果を Table 2 に表示した．膿尿に関して正常化5例，減少5例，不変5例であり，細菌尿については陰性化8例，減少2例，菌交代1例および不変4例であった．膿尿と細菌尿の推移にもとづいた総合効果判定は著効3例，有効8例，無効4例で有効率73.3%であった.

UTI 疾患病態別に臨床効果を検討すると，単独感染症11例では著効2例，有効7例，無効2例で有効率81.8%，混合感染症4例では著効1例，有効1例，無効2例で有効率50.0%であった．カテーテル留置群4例の有効率は50.0%に対して，非留置群11例では有効率81.8%を得た（Table 3).

2）細菌学的効果

治療前の患者尿より分離された細菌は19株で，そのうちグラム陰性桿菌は15株であった．治療による菌の消長をみると *Ps. aeruginosa* 9株中3株で消失，6株存続したが，そのうち3株の菌数は 10^3/ml かそれ以下であった．*St. faecalis* 1株の菌は存続したが，残りの分離株8株はすべて消失した．菌交代は1例にみられ *Ps. cepacia* と *St. epidermidis* から *Ps. aeruginosa* へと交代した（Table 4).

3）副作用

自覚症状に関し訴えはなかった．症例11と12に一過性の Transaminase 値の上昇をみたが特記すべき変化は認めなかった（table 5)．とくに腎毒性に関しては，尿量，尿比重，尿蛋白，尿沈渣における上皮細胞，BUN および血清 creatinine について異常所見はみられなかった.

考　　察

1. FOM と DKB 併用による相乗作用

抗生物質の併用効果を数量的に示す方法として Fractional Inhibitory Conentration Index（以下 FIC index と略す）があり，検定菌に対する単独の MIC と併用による MIC を求め計算する方法である．FOM と DKB の併用効果の数式は FIC index＝MIC (FOM, combination)/MIC (FOM, single)＋MIC (DKB, combination)/MIC (DKB, single) で，その評価は FIC index が 0.5に等しいかそれ以下の数値のとき相乗作用ありと判定され，0.5以上では協力ないし拮抗作用と考えられている．代表的な菌種について検討された成績で *Ps. aeruginosa* IAM 1,007 の FIC index＝0.65/200＋0.39/6.25＝0.066, Proteus mirabilis J-0060 では FIC index＝12.5/100＋3.13/12.5＝0.375, *St. aureus* N—0031 では FIC index＝12.5/100＋0.78/3.13＝0.375 といずれも 0.5以下で相乗効果が認められている[2].

実験的マウス感染症を *Pr. mirabilis* J-0060 あるいは *Ps. aeruginosa* IAH 1007 で惹起し，FOM と DKB の併用効果を ED50 を指標として検討し FOM と DKB に相乗効果を認めるとともに，FOM を先に DKB を後に投与する方法で最良の成績が得られたと報告された[2].

2）併用による DKB の腎毒性軽減について

Morin[4] はラットを用いた動物実験で DKB の腎障害は尿細管細胞質ライソゾーム膜の損傷をもたらすことを述べるとともに，FOM でそれが有意に保護されることを報告した.

井上[3] は脱水ラットに DKB 40 mg/kg を one shot injection 投与すると腎障害が生じることを確認

Table 1. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with combination of FOM and DKB

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	U.T.I. group	Treatment (Duration days)	Bacteriuria**		Pyuria**	Evaluation	Side effect
1	30	F	C.C.P.	G-3	4	E.coli	10^5	+++	Excellent	-
			(Ureteral calculus)			No growth		-		
2	72	M	C.C.P.	G-3	5	Ps.aeruginosa	10^5	++	Moderate	-
			(BPH)			Ps.aeruginosa	10^3	-		
3	80	M	C.C.P.	G-3	4	Ps.aeruginosa	10^5	+++	Moderate	-
			(Bladder tumor)			Ps.aeruginosa	10^3	-		
4	59	F	C.C.P.	G-3	6	-		+++	Drop out	-
			(Ureteral calculus)			-		+++		
5	63	M	C.C.P.	G-6	5	E.coli				
			(Prostatic cancer)			α-streptococcus	10^5	+	Excellent	-
						No growth		-		
6	73	M	C.C.P.	G-5	6	Ps.aeruginosa	10^5	++	Poor	-
			(Bil.ureterostomies)			Klebsiella sp.				
						Ps.aeruginosa	10^5	++		
7	79	M	C.C.P.	G-6	5	Ps.cepacia	10^4	+++	Moderate	-
			(BPH)			St.epidermidis				
						Ps.aeruginosa	10^3	+		
8	70	M	C.C.C.	G-1	6	St.epidermidis	10^5	+++	Moderate	-
			(Bladder tumor)			No growth		+++		
9	68	M	C.C.C.	G-1	7	Ps.aeruginosa	10^5	+++	Moderate	-
			(BPH)			No growth		+		
10	69	M	C.C.C.	G-4	5	Citrobactor freundii	10^5	+++	Moderate	-
			(Bladder tumor)			No growth		+++		
11	68	M	C.C.C.	G-4	5	Ps.aeruginosa	10^5	+++	Moderate	Transaminase elevated slightly
			(BPH)			No growth		++		
12	69	M	C.C.C.	G-4	6	Ps.aeruginosa	10^5	+++	Poor	Transaminase elevated slightly
			(B.N.C.*)			Ps.aeruginosa	10^4	+		
13	78	M	C.C.C.	G-4	4	Ps.aeruginosa	10^5	++	Poor	-
			(BPH)			Ps.aeruginosa	10^5	++		
14	80	M	C.C.C.	G-4	7	Ps.aeruginosa	10^5	++	Excellent	-
			(B.N.C.*)			No growth		-		
15	69	M	C.C.C.	G-4	4	St.epidermidis	10^4	+++	Moderate	-
			(BPH)			No growth		+		
16	74	M	C.C.C.	G-5	6	Ps.aeruginosa	10^5	++	Poor	-
			(BPH)			St.faecalis				
						Ps.aeruginosa	10^5	+++		
						St.faecalis				

B.N.C.*: Bladder neck contraction.

**: Before treatment / After treatment

した後，DKB 単独投与群，DKB と FOM 320 mg/kg 併用ならびに無処置群について尿中蛋白，尿中 N-acetyl-β-glucosaminidase，尿中上皮細胞，尿中 LDH，尿中 LAP，血中 BUN について比較検討した．DKB 単独投与群では無処置群に比し各検査値が2～20倍上昇し，とくに細胞膜性酵素の LDH は20倍の増加をみたが，併用群では無処置群と有意の差がなかったことより，FOM が DKB の腎毒性の軽減あるいは消失に有用な役割をはたしているものと考えられ，さらに病理組織学的にもこのことが実証され，DKB 単独投与群にみられた尿細管上皮細胞の変性，剝離，再生といった変化が併用群では軽微かまったくみられなかったと述べている．

Inoue[5] は DKB の吸収，排泄に対する FOM の影響を ^{3}H-DKB (300 mg/kg) と FOM (120mg/kg) を用いて検討している．腎障害を有するラットに ^{3}H-DKB を投与し，FOM を併用した群と併用しない群での血中および腎組織からの DKB の排泄を検討

Table 2. Overall clinical efficacy of combination of FOM and DKB in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	3	2	8 (53.3 %)
Decreased	2			2 (13.3 %)
Replaced		1		1 (6.7 %)
Unchanged		1	3	4 (26.6 %)
Efficacy on pyuria	5 (33.3 %)	5 (33.3 %)	5 (33.3 %)	Case Total 15

Excellent	3 (20.0 %)	Overall effectiveness rate 11/15 (73.3 %)
Moderate	8 (53.3 %)	
Poor(or Failed)	4 (26.7 %)	

gx / day, 5 days treatment

Table 3. Overall clincal efficacy of combination of FOM and DKB classified by type of infection

	Group	No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2	(13.3%)		2		2 (100 %)
	2nd group (Post prostatectomy)	0					
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	(20.0%)	1	2		3 (100 %)
	4th group (Lower U.T.I.)	6	(40.0%)	1	3	2	4 (66.7%)
	Sub total	11	(73.3%)	2	7	2	9 (81.8%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2	(13.3%)			2	0 (0 %)
	6th group (No catheter indwelt)	2	(13.3%)	1	1		2 (100 %)
	Sub total	4	(26.6%)	1	1	2	2 (50 %)
	Total	15	(100 %)	3	8	4	11 (73.3%)

し，前者で有意に排泄が促進されたと報告していた．臨床上，腎障害を有する患者への DKB 使用にあたっては腎毒性を回避するためには FOM の併用とともに，水分を摂取させ利尿を促し，腎組織からの DKB の排泄を促進させるのも一案と考える．

3) 併用療法

抗生物質の併用療法は，1)相乗作用による抗菌力の増強，2)起炎菌の耐性化防止ないし遅延，3)抗菌スペクトルの拡大および4)副作用の軽減が挙げられる．

現在，合成 Penicilline 系抗生剤と Aminoglycoside 系薬剤の併用が広くおこなわれ，著者も優れた臨床成績を得ている[6]．この併用では 1) の相乗効果と4)の副作用の軽減を意図したもので，併用により Aminoglycoside 系薬剤の使用量が半減し腎毒性が回

Table 4. Bacteriological response to combination of FOM and DKB in complicated U.T.I.

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)		Persisted
Ps. aeruginosa	9	3	(33.3%)	6
Ps. cepacia	1	1	(100.0%)	
E. coli	2	2	(100.0%)	
Klebsiella sp.	1	1	(100.0%)	
Citrobactor freundii	1	1	(100.0%)	
St. epidermidis	3	3	(100.0%)	
α-Streptococcus	1	1	(100.0%)	
St. faecalis	1	0	(0 %)	1
Total	19	12	(63.2%)	7

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with combination of FOM and DKB

No.	Hb(g/dl)		RBC(10^4)		WBC(/mm³)		Platelet(10^4)		BUN(mg dl)		S-Cr(mg dl		GOT(I.U. l)		GPT(I.U./l)		Al-Pase(I.U./l)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	12.1	11.9	389	375	9,200	8,700	19.7	20.3	12	15	0.6	0.9	11	12	8	10	40	52
2	11.2	9.5	391	365	14,900	9,600	37.1	41.3	20	15	1.5	1.2	27	15	21	12	47	37
3	11.4	11.7	346	361	4,900	6,500	22.2	18.2	18	18	0.9	1.1	14	16	19	18	64	78
4	11.0	11.4	349	364	5,600	6,200	30.0	40.9	8	11	0.6	0.6	16	15	13	20	58	52
5	10.0	9.8	303	298	11,000	7,000	31.8	44.5	12	11	0.6	0.8	18	10	13	6	64	58
6	10.7	10.0	365	330	16,300	12,600	22.4	27.0	27	31	1.0	0.9	24	13	13	13	72	55
7	12.3	12.3	407	401	10,600	8,000	35.0	18.0	19	20	0.9	1.1	16	15	11	9	48	43
8	13.1	13.4	391	402	5,600	7,000	44.0	26.2	16	13	1.2	1.0	19	20	23	23	42	47
9	13.0	12.6	438	430	6,700	7,200	26.3	31.2	14	17	0.9	0.8	11	13	10	9	67	69
10	11.5	11.4	403	397	4,300	8,000	32.4	35.4	23	20	1.0	1.1	15	15	19	18	55	38
11	11.9	11.7	367	369	12,600	5,500	30.3	34.5	20	27	1.3	1.2	10	25	11	37	62	59
12	10.0	9.4	330	305	5,600	6,400	26.6	36.7	21	16	0.9	0.7	16	23	14	30	63	76
13	12.8	11.9	410	383	5,400	6,200	18.8	29.0	20	19	1.4	1.0	15	21	9	20	52	78
14	18.4	9.0	305	314	5,800	5,100	40.5	18.2	18	13	0.8	0.8	14	15	11	10	38	35
15	14.0	11.9	397	352	4,900	5,200	19.0	25.0	23	16	0.8	1.0	14	14	15	16	63	56
16	41.5	40.3	300	292	4,600	6,200	41.5	40.3	25	23	1.3	1.4	8	8	9	8	49	39

避できると考えられている．今回検討したFOMとDKB併用療法も前述したように1)と4)を主目的としておこなわれている．

FOMとDKBの併用療法の臨床成績について，大久保[7]は複雑性尿路感染症3例で全例有効，川村[8]は小児呼吸器感染症を中心とした13例で有効率92%，鎌井[9]は成人呼吸器感染症を主体とした13例で有効率84%，伊藤[10]は内科領域の感染症10例で有効率50%，藤本[11]は外科領域の感染症8例で有効率72.7%と伊藤を除いて高い有効率を報告している．副作用についてはいずれの報告でも重篤なものは認めていない．

今回，複雑性尿路感染症15例を対象に検討し，UTI薬効評価判定で73.3%の有効率は高く，前述した大井[1]の第3世代セフェム系抗生剤の成績と比しても遜色のないものであった．少数例の検討であり今後さらに症例をかさねて検討する予定である．

従来，FOMとDKBの併用療法の検討は腎機能正常者を対象にその有効性と安全性が検討されてきたが，今後は治療前腎機能障害を有する症例に対して，適切な投与量，使用可能な腎障害の程度などについて検討され，FOMの併用によってAminoglycoside系抗生剤が腎機能障害者に対して必要量を安全に投与

できるようになれば臨床的意義は大きいと考える.

ま と め

複雑性尿路感染症に FOM 4 g/day 点滴静注と DKB 200 mg/day 筋注同時投与により平均5.3日間おこなった効果を UTI 薬効評価基準により判定し以下の成績を得た.

1. 総合効果判定は, 著効3例, 有効8例, 無効4例で有効率は73.3%であった.

2. 膿尿に関して正常化5例, 減少5例, 不変5例で, 細菌尿については陰性化8例, 減少2例, 菌交代1例および不変4例となった.

3. UTI 疾患病態別臨床効果については, 単独感染例11例の有効率は81.8%, 混合感染例4例では50%の成績を得た.

4. 細菌学的効果は, 投与前に検出された19株中12株が消失し, 7株が存続した.

5. 副作用は16例につき検討し, Transaminase 値の一過性の軽度上昇を2例でみたが, 重篤な副作用は認めなかった.

文 献

1) 大井好忠：β-ラクタム系抗生物質の複雑性尿路感染症の治療. The round table conferance on antimicrobial agent Ⅱ.「β-ラクタム系抗生物質の化学療法.」メディカル・ジャーナル社, 東京, 1982

2) 吉田 隆・鬼海庄一郎・岡本了一・石原早苗・宮内慶之輔・数野勇造: Fosfomycin (FOM) と他抗生物質の併用に関する細菌学的検討. Chemotherapy **29**: 1164, 1981

3) 井上重治・新里鉄太郎・武田植人・小枝武美: Fosfomycin (FOM) による実験的腎障害抑制効果. Chemotherapy **29**: 1163～1164, 1981

4) Morin JP, Bendirdjian JP, Fillassttre JP, and Vaillant R: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cell. Drugs Exptl Clin Res **4**: 63～66, 1978

5) Inoue S, Niizato T, Takeda U and Koeda T: Protective effect of fosfomycin on the experimental nephritis induced by dibekacin. J Pharm Dyn **5**: 659～669, 1982

6) 天野正道・斎藤典章・田中啓幹：複雑性尿路感染症に対するリラシリン (SBPC) 大量療法の検討と Aminoglycoside 系薬剤と Venoglobulin との併用について. 泌尿紀要 **25**: 379～388, 1979

7) 大久保 滉・岡本緩子・右馬文彦・上田良弘・前原敬悟・間瀬勘史・米津精文：Fosfomycin と Dibekacin との併用療法の臨床的検討. 基礎と臨床 **15**: 2003～2010, 1981

8) 川村芳秋・庵原俊昭・登 勉・清水 信・神谷 斉・桜井 実：小児感染症に対する静注用 Fosfomycin-Na と panimycin の併用療法の効果. 基礎と臨床 **15**: 2131～2135, 1981

9) 鎌井順弘・内田英男・虫本光徳・村上英紀・中西幸三・今井淳子・田原 實・岸本好雄・村上 光・桑島恵一：難治性感染症に対する Fosfomycin-Na と Dibekacin の併用療法の臨床的検討. 基礎と臨床 **15**：2633～2641, 1981

10) 伊藤 章・室橋光字・松村 正・丸田壱郎・進藤邦彦：内科領域感染症における Fosfomycin-Na と Dibekacin の併用投与による臨床的検討. 基礎と臨床 **15**：2629～2632, 1981

11) 藤本幹夫・森本 建・上田隆美・平尾 智・酒井克治：外科領域の感染症に対するホスホマイシンと DKB の併用による臨床効果. 基礎と臨床 **15**：2733～2737, 1981

(1983年3月9日迅速掲載受付)