

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する cefazolin と imipenem 併用療法の基礎的・臨床的検討

伊藤 章・小田切繁樹・松本 文夫
神奈川県感染症研究会プロジェクトチーム*

井 上 松 久
群馬大学医学部・薬剤耐性菌実験施設

(平成2年9月17日受付・平成2年11月20日受理)

1989年4月より、神奈川県感染症研究会参加15施設において、Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症およびそれが疑われる感染症15例(呼吸器感染症7例、創感染症7例および敗血症1例)に原則としてcefazolin (CEZ) 4 g/imipenem (IPM) 1 gを併用投与し臨床効果とともに分離MRSAに対する基礎的検討も行った。本併用による臨床効果は著効2例、有効9例、やや有効2例、無効2例で、73.3%の高い有効率でminocycline (MINO)を始めとする他剤無効例にも有効であった。細菌学的には8例消失、5例不変、2例不明で菌消失率は53.3%であった。分離株に対するCEZのMICは6.25~400 µg/ml、IPMのMICは0.2~200 µg/mlに分布し、併用時のFIC indexは0.07~0.71であった。*In vitro*で相乗効果を示した9例の有効率は100%、菌消失率は77.8%で、示さなかった6例の有効率は33.3%で、菌消失率は16.7%であり*in vitro*の効果と臨床効果、細菌学的効果の相関性が示唆された。副作用は腎不全患者でのIPMによると思われる嘔気、食欲不振1例のみであり併用による副作用の増強はないと考えられた。難治性のMRSA感染症に対してCEZ/IPMの併用療法は試みしてみる治療法の一つであろう。

Key words : MRSA, cefazolin, imipenem, 併用療法

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、院内感染の主要起炎菌として欧州では1961年以後、米国では1968年以後重要視されている¹⁻³⁾。

我が国においては、耐性ブドウ球菌研究班(市川篤二班長、日本化学療法学会)の疫学調査によれば、耐性ブドウ球菌用ペニシリンに対する耐性菌は1961年~1964年2.5%、1967年2.0%、1969年1.0%とその割合はわずかであったが⁴⁾、1980年代に入り第3世代セフェム剤の市販の開始とその後の使用機会の急増により、MRSA分離の割合も増加してきている。しかし、その分離率は施設間、診療科、入院・外来別により大きな偏りが認められている⁵⁾。全国の主要病院(大学病院や地域のセンター的総合病院が中心)42病院におけるMRSA分離の割合は、1982年4月~1983年5月では34.2%、1986年9月~1987年5月では43.4%と増加の傾向を示し⁶⁾、1986年から1988年にかけての全国18大学付属病院および1都立病院におけるMRSA分離の割合は48%を占めている⁷⁾。また、神奈川県下9病院における

1985年6月より9月までの間の病原性の明らかな分離菌のうち、MRSA検出頻度は32.4%であり⁸⁾、最近の分離頻度は更に増加を示していると考えられる。しかも、MRSAはペニシリン系薬剤のみならず、セフェム剤、マクロライド系薬剤、アミノグリコシド系薬剤に対しても、同時に耐性を示す多剤耐性菌がほとんどである⁹⁻¹³⁾。その多剤耐性型は紺野ら^{12,13)}によればpenicillin G, erythromycin, kanamycin, gentamicinに同時に耐性を示す株が多く、次いでgentamicinの代わりにtobramycinにも耐性を示す株が多くそのファージ型は前者の7株の半数はI型であり、後者の株の半数はIII型であったという。

MRSAの問題点としては、有効な単剤が少なくことに加えて、この菌による感染症患者が基礎疾患を有していることが多く、菌交代症を起こし易いこと、また医療従事者を介し院内感染菌として容易に他の患者へ伝播しやすいことなどがあげられる¹⁴⁾。

現在、MRSA感染症の治療法としては多剤耐性菌が多い

*横浜市南区浦舟町 3-46

こと、有効な単独薬剤が少ないことから、2種以上の薬剤の組合せによる併用療法が考えられており、種々の薬剤による併用効果が *in vitro* で認められたとの報告も数多くなされている¹⁵⁻²³⁾。

これら種々の薬剤のうち cefazolin (CEZ) と imipenem (IPM) の併用は、MRSA に対し強い相乗効果が認められ、併用時の濃度が *in vivo* 効果を期待できる範囲まで低下した菌株が多い^{23,24)}とのことより、実際に臨床で試みる価値のある併用療法であると考えられた。

そこで、神奈川県感染症研究会参加 15 施設において MRSA 感染症に対する CEZ/IPM の併用療法につき臨床的検討および基礎的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

神奈川県感染症研究会参加 15 施設において MRSA 感染症およびそれが疑われる感染症を対象とした。参加施設および診療科は、大田東総合病院小児科、神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科、神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科、川崎市立川崎病院内科・小児科、北里大学病院内科・泌尿器科・臨床検査室、国立横須賀病院内科、済生会神奈川県病院整形外科、昭和大学藤が丘病院呼吸器内科・血液内科・小児科・泌尿器科、聖マリアンナ医科大学病院第二内科・小児科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科、明和会亀田病院内科、大和市立病院外科、横浜市立市民病院泌尿器科、横浜市立大学医学部病院第一内科・救命救急センター・中央検査室、横浜通信病院内科・産婦人科である（順不同）。

2. 基礎的検討

1) 薬剤感受性

分離 MRSA について化学療法学会標準法により MIC を測定した。

2) 使用薬剤

Cefazolin (CEZ), imipenem (IPM), cefmetazole (CMZ), fosfomycin (FOM), dimethoxyphenyl penicillin (DMPPC), minocycline (MINO), tobramycin (TOB) の 7 薬剤について行った。

3) β -lactamase 産生能

ニトロセフィンを用いた発色法により行った。なお、判定は 5 分後および 30 分後に行った。

4) *In vitro* 併用効果

CEZ, IPM, CMZ, FOM の単独および CEZ と IPM は 1:1, 4:1, 16:1, 64:1, 256:1 の 5 通り、CMZ と FOM は 1:1 の併用比の並列希釈薬剤含有平板を作成し、37°C での MIC を求めた。併用効果は次の計算

式より算出した Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index より算出した。

FIC index

$$\frac{\text{併用 MIC 中 CEZ 量}}{\text{CEZ 単独 MIC}} + \frac{\text{併用 MIC 中 IPM 量}}{\text{IPM 単独 MIC}}$$

FIC index < 0.5 を相乗作用, 0.5 < FIC index \leq 1.0 を相加作用, 1.0 < FIC index \leq 2.0 を作用なし, FIC index > 2.0 を拮抗作用とした。

5) ディスク法による併用効果の推定

MRSA を傘布したシャーレ内に CEZ, IPM ディスクを離してあるいは、くっつけて置くことによる阻止円の大きさにより併用効果の有無の推定が可能か否かを検討した。

3. 臨床的検討

1) 投与量・投与方法

CEZ, IPM 投与量比は、原則として 4:1 とし、同時点滴投与とした。

2) 臨床効果判定基準

臨床症状、CRP、白血球数、好中球%、菌の消長等より判定し、著効・有効・やや有効・無効・不変の 5 段階で判定した。

3) 細菌学的効果

菌の消長により判定し、消失・減少・不変・菌交代と判定した。

4) 副作用

臨床症状、検査値の異常により判定した。

II. 成 績

MRSA 感染症 15 例に対して主として CEZ 4 g/日、IPM 1 g/日の同時点滴静注を行い、臨床効果・細菌学的効果・副作用について検討し、分離 MRSA については、 β -lactamase 産生能、各種抗生剤に対する単独あるいは併用 MIC を測定し FIC index を計算した (15 症例の一覧を Table 1 に示す)。

1. 基礎的検討

① 薬剤感受性

分離 MRSA 15 株の内 10 株はメチシリン高度耐性株 (MIC \geq 200 $\mu\text{g/ml}$) であり、IPM, FOM, アミノ配糖体にも耐性の多剤耐性株が多かった。

残り 5 株はメチシリン中等度耐性株 (MIC 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$) であった。MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性株とすると FOM で 15 株、CEZ で 14 株、CMZ で 14 株、TOB で 12 株、IPM で 11 株が耐性株であったが、MINO では 1 株も耐性株はみられなかった (Table 1)。

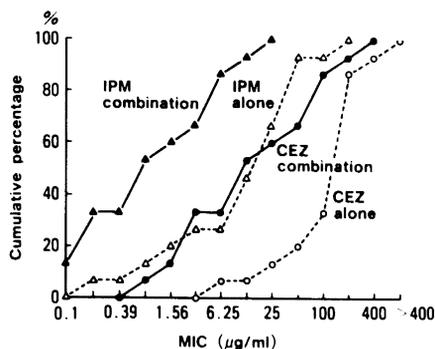
② β -lactamase 産生能

7 株は β -lactamase 産生株で、8 株は非産生株であ

Table 1. Summary of basic and clinical effects of ceftazolin and imipenem combination

Case no.	Age Sex	MRSA infection	Underlying disease	CEZ/IPM daily dose	Concomitant drugs	Drugs before CEZ/IPM	Specimen	β -lactamase	MIC (μ g/ml)							Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects					
									CEZ	IPM	CMZ	FOM	DMPPC	MINO	TOB				CEZ/ IPM 10:1	FIC index			
1	64 M	postoperative wound infection	ossifying posterior longitudinal ligament	2 g/2 g	VCM	AMK, MINO	pus	-	200	25	>400	>400	400	0.2	0.2	0.2	0.18	0.7	0.7	0.7	eradicated	good	-
2	64 M	postoperative wound infection	pyothorax (tuberculosis)	4 g/1 g	EB, PAS, CS	-	pus	-	>400	200	>400	>400	>400	0.2	100	0.59	1.06	1.06	1.06	1.06	unchanged	poor	-
3	73 M	pneumonia	pneumocystitis	2 g/1 g	-	FOM, PIPC	sputum	-	200	25	>400	>400	>400	0.2	100	0.71	1.02	1.02	1.02	1.02	eradicated	good	-
4	62 F	decubitus	systemic lupus erythematosus diabetes mellitus	4 g/1 g	-	-	pus	+	25	0.78	>400	12.5	12.5	6.25	200	0.18	1.02	1.02	1.02	eradicated	good	-	
5	62 F	decubitus	systemic lupus erythematosus diabetes mellitus	4 g/1 g	-	MINO	pus	+	50	1.56	>400	>400	12.5	6.25	100	0.18	1.02	1.02	1.02	eradicated	good	-	
6	60 F	chronic bronchitis	cervical spine caries	4 g/1 g	-	FOM, FMOX	sputum	-	200	50	>400	>400	>400	0.2	100	0.30	1.06	1.06	1.06	unchanged	good	-	
7	65 M	pneumonia	right renal tumor	4 g/1 g	-	CAZ, PIPC	sputum	-	100	12.5	25	25	20	0.78	100	0.71	0.26	0.26	0.26	unknown	fair	-	
8	3 M	impetigo	burn	1.8 g/1.8 g	-	CMZ	pus	+	200	12.5	25	20	25	3.13	200	0.12	1.03	1.03	1.03	eradicated	good	-	
9	10 mths M	pneumonia	laryngomalacia	0.45 g/0.45 g	CFS	CMZ, CAZ	sputum	+	200	50	>400	>400	>400	0.2	200	0.59	0.56	0.56	0.56	unchanged	poor	-	
10	68 M	sepsis	renal failure diabetes mellitus	4 g/1 g	-	ABPC	blood	-	200	25	>400	>400	200	0.2	6.25	0.09	0.53	0.53	0.53	eradicated	excellent	nausea anorexia	
11	60 M	pneumonia	liver cancer	4 g/1 g	-	-	sputum	-	6.25	0.2	>400	12.5	12.5	0.2	0.2	0.36	1.01	1.01	1.01	eradicated	good	-	
12	70 M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	4 g/1 g	-	-	sputum	-	200	50	>400	>400	>400	0.2	200	0.59	0.53	0.53	0.53	unchanged	good	-	
13	77 M	chronic bronchitis	disorder of cerebral blood vessels	4 g/1 g	-	RO15-8075	sputum	+	200	3.13	>400	>400	25	6.25	1	0.07	1.03	1.03	1.03	unknown	excellent	-	
14	21 M	postoperative wound infection	retroperitoneal tumor	4 g/1 g	-	FMOX, PIPC	pus (blood)	+	400	100	>400	>400	>400	0.2	200	0.71	1.13	1.13	1.13	unchanged	fair	-	
15	25 M	postoperative wound infection	trauma	4 g/1 g	-	CMZ, FMOX, CZON, AMK	pus (sputum)	+	100	12.5	25	10	200	0.2	200	0.15	1.03	1.03	1.03	eradicated	good	-	

AMK, amikacin; MINO, minocycline; FOM, fosfomicin; PIPC, piperacillin; FMOX, flomoxed; CAZ, ceftazidime; CMZ, cefmetazole; CFS, cefsulodin; ABPC, ampicillin; CZON, ceftiozanam; VCM, vancomycin; EB, ethambutol; PAS, paraminonucleic acid; CS, cycloserine



IPM, imipenem; CEZ, cefazolin

Fig. 1. Antibacterial activity of cefazolin/imipenem combination (16 : 1) against 15 MRSA isolates

った (Table 1)。

③ FIC index

臨床上 CEZ : IPM = 4 : 1 同時投与時の CEZ : IPM 血中濃度比は 8 : 1 (1 時間後) ~ 32 : 1 (6 時間後) まで変動するがその中間の濃度比である 16 : 1 併用比における MIC, FIC index を見ると CEZ 単独, IPM 単独と比べ全株とも MIC は低くなっており, FIC index は 15 株中 9 株に相乗作用 (FIC index 0.07~0.36) 6 株に相加作用 (FIC index \geq 0.5~1.0) が認められた (Table 1, Fig. 1)。

④ ディスク法による併用効果の推定

CEZ, IPM ディスクにより阻止円の拡大の有無を検討したが阻止円の大きさは必ずしも FIC index, 臨床効果とは一致した結果は得られなかった。

2. 臨床的検討 (Table 1)

1) 対象症例

男 12 例, 女 3 例 (1 例は重複投与例), 小児 2 例, 成人 13 例で, 年齢は成人では 21 歳から 77 歳で, 11 例は 60 歳以上である。対象 MRSA 感染症は, 呼吸器感染症 7 例, 創感染症 7 例, および敗血症 1 例で, いずれも何らかの基礎疾患を有していたが, 顆粒球減少例は 1 例もみられなかった。

2) 投与量

CEZ 4 g と IPM 1 g 投与例が 11 例, CEZ 2 g と IPM 1 g 投与例が 1 例, CEZ と IPM 同量投与例が 3 例であった。

3) 併用薬

3 例で抗菌剤が併用されていたが, MRSA に活性を示すあるいは併用により影響をおよぼす抗菌剤としては vancomycin (VCM) 外用投与例の 1 例だけであっ

た。

4) 前投与薬剤

11 例で前投薬が行われており, いずれも効果なく CEZ/IPM 併用に変更している。

MRSA に感受性があるといわれている治療薬として, MINO が 2 例, FOM と他剤との併用が 2 例, CMZ が 3 例, flomoxef (FMOX) が 2 例で用いられている。

5) MRSA 分離材料

対象とした MRSA 感染症からの MRSA 分離は喀痰より 7 例, 膿より 7 例, 血液より 1 例分離され, 各々, 呼吸器感染症, 創感染症, 敗血症の原因菌となっている。

6) 臨床効果

著効 2 例, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 15 例中 11 例で著効または有効で, 有効率 73.3% であった。

7) 細菌学的効果

消失 8 例, 不変 5 例, 不明 2 例で菌消失率は 53.3% であった。

8) 副作用

1 例で嘔気, 食欲不振が認められたが, 腎不全例であり IPM による副作用と考えられた。

3. 臨床例

1) MRSA 敗血症 (Fig. 2)

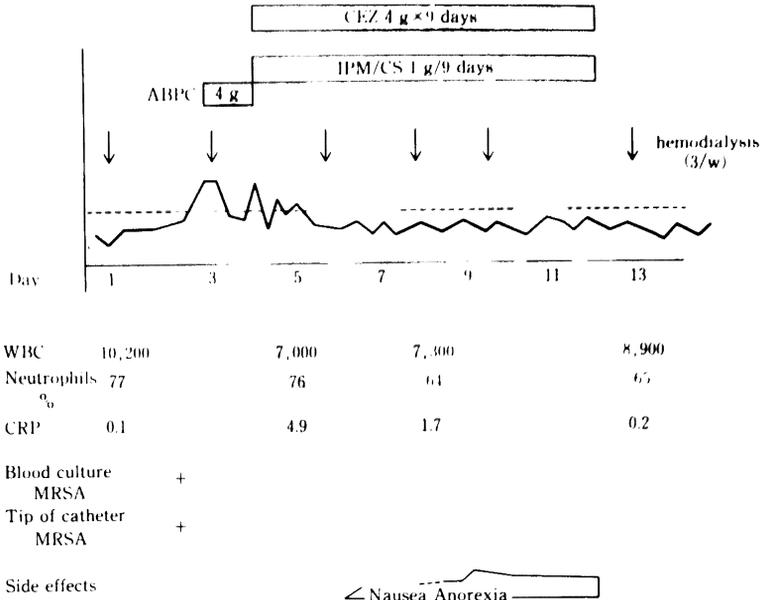
68 歳, 男, 腎不全。糖尿病を基礎疾患に有し, 週 3 回血液透析を行っている。38℃ の発熱がみられ血液培養施行後, ampicillin (ABPC) 投与を開始した。

翌日, カテーテル先端および血液培養により, *S. aureus* が検出され感受性は未決定であったが CEZ 4 g/IPM 1 g 併用療法に変更したところ, 下熱, 菌陰性化, CRP 改善が認められた著効例である。

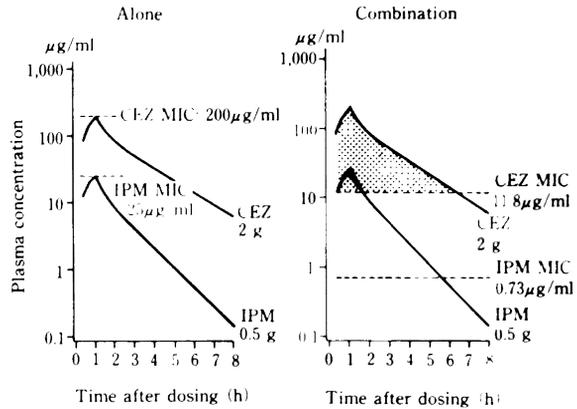
なお, 分離 *S. aureus* は, DMPPC に対し MIC 200 μ g/ml の MRSA であることが判明した。3 日目より嘔気, 食欲不振がみられたにもかかわらず継続して投与したが, 菌消失, CRP の改善もみられたため 9 日間投与にて中止した。中止後, 嘔気, 食欲不振はみられなくなり腎不全があったことにより IPM による副作用としての嘔気, 食欲不振と考えられた。

分離 MRSA は β -lactamase 非産生であったが, 単独時 MIC は CEZ 200 μ g/ml, IPM 25 μ g/ml で 16 : 1 併用時 MIC は 12.5 μ g/ml (CEZ : 11.8, IPM : 0.73 μ g/ml), FIC index は 0.09 で, 相乗効果が認められ臨床的にも著効で, FIC index を反映した成績であった。

CEZ, IPM 点滴時の血中濃度曲線から本分離菌の MIC 値以上の濃度を示す時間は単独投与ではまった



	Drug	MIC (µg/ml)	FIC index
Alone	CEZ	200	-
	IPM	25	-
Combination	1 : 1	25 (12.5 + 12.5)	0.56
	4 : 1	25 (20 + 5)	0.30
	16 : 1	12.5 (11.8 + 0.73)	0.09
	64 : 1	50 (49.23 + 0.76)	0.28
	256 : 1	25 (24.9 + 0.09)	0.12



CEZ, cefazolin; IPM/CS, imipenem/cilastatin; ABPC, ampicillin

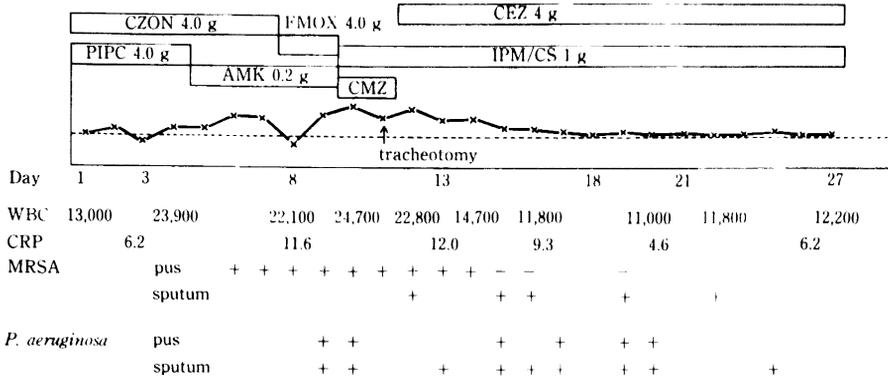
Fig. 2. Case no. 10, 68 y.o. M, MRSA sepsis (renal failure, diabetes mellitus)

くみられないが、併用投与では CEZ で約 7 時間、IPM で約 6 時間後まで血中濃度が MIC をうわまわっており、血中濃度曲線からも臨床効果が予想でき、臨床的にも実際に著効で、基礎的、臨床的成績がよく合致していた。

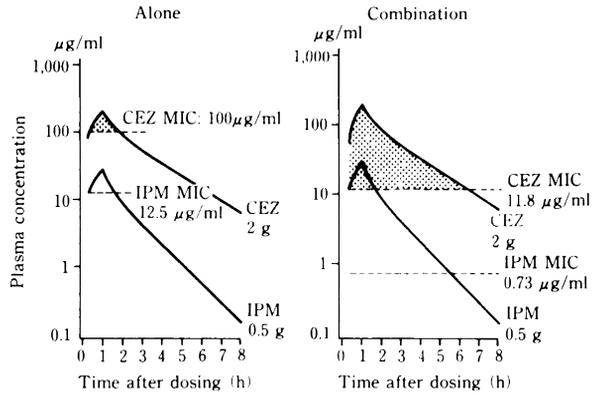
2) MRSA による外傷後創感染 (Fig. 3)

25 歳、男性。交通事故による外傷部位に感染を生じ、MRSA および *P. aeruginosa* が検出されている症例である。気管切開を受けており、気切部、気管痰からも MRSA、*P. aeruginosa* が検出されているが、胸部 X-P 上では、特に陰影は認められてはいない。

Cefuzonam (CZON)・piperacillin (PIPC), CZON・amikacin (AMK), FMOX・AMK などの併用が行われていたが、白血球数、CRP、発熱は変わらず、呼吸管理のため気管切開を行ったところ気切部、気管痰からも MRSA、*P. aeruginosa* が検出され出した。CEZ/IPM 併用に変更したところ徐々に白血球数、CRP 改善傾向がみられ、創部膿からの MRSA は併用投与 7 日目より、気管痰からの MRSA は 14 日目より検出されなくなったが *P. aeruginosa* は消失しなかった。CEZ/IPM 併用は 16 日間行い、都合により転医した。臨床的には、創感染だけみれば著効とも考えられたが、



	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	FIC index
Alone	CEZ	100	-
	IPM	12.5	-
Combination	1 : 1	25 (12.5 + 12.5)	1.13
	4 : 1	12.5 (10 + 2.5)	0.30
	16 : 1	12.5 (11.76 + 0.73)	0.18
	64 : 1	12.5 (12.3 + 0.19)	0.14
	256 : 1	25 (24.90 + 0.09)	0.26



CZON, cefuzonam; PIPC, piperacillin; FMOX, flomoxef; AMK, amikacin; CMZ, cefmetazole; CEZ, cefazolin; IPM/CS, imipenem/cilastatin

Fig. 3. Case no. 15, 25 y.o. M, wound infection (trauma)

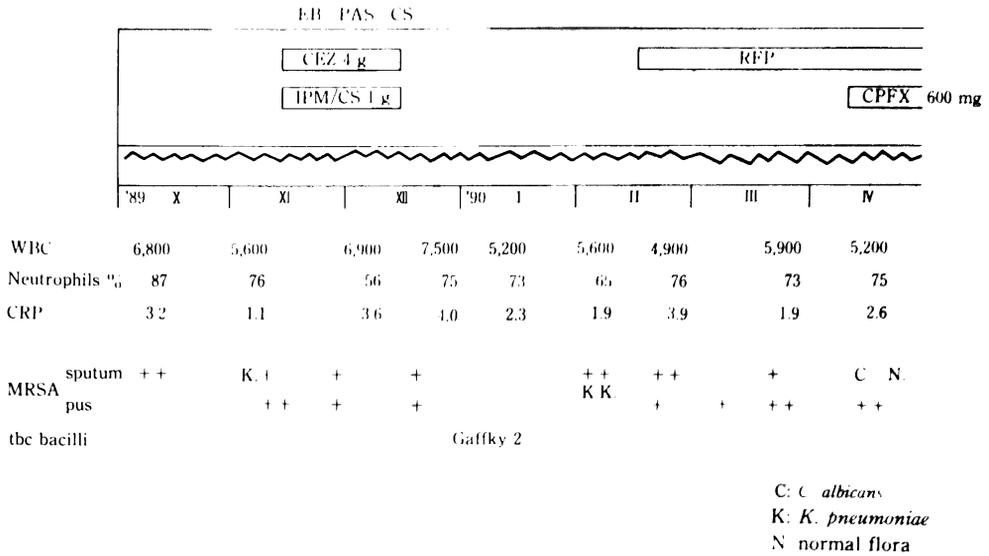
臨床症状・検査所見の改善が緩やかであったことより有効と判定した。

分離 MRSA に対する単独時 MIC は CEZ 100 $\mu\text{g/ml}$ 、IPM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、16 : 1 併用時 MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (CEZ : 11.8, IPM : 0.73 $\mu\text{g/ml}$)、FIC index (16 : 1 併用時) は 0.18 と相乗効果が認められた。

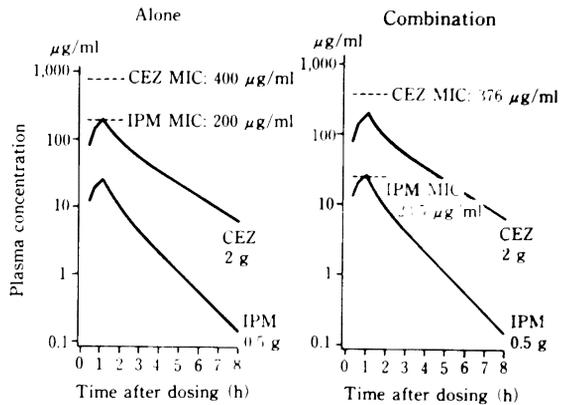
血中濃度曲線からみると MRSA の MIC 以上の濃度になる時間が、前例同様に併用により大幅に延長した。しかし、全身的外傷のため、基礎疾患の重篤性、組織移行の点から、呼吸器感染に対しては MRSA 消失は遅れたが、創感染部からの MRSA は早期に消失し前例同様、基礎データと臨床データの一致が認められた。

3) 結核性膿胸開窓術後 MRSA 創感染 (Fig. 4)

64 歳、男性。肺結核にて耐性菌のため、ethambutol (EB), paraaminosalicylic acid (PAS), cycloserine (CS) 投与を行っていたが、右側胸部に、結核性膿胸を形成し、開窓術後創部に MRSA 感染をきたした例である。喀痰および膿より MRSA が検出されており、CEZ 4 g と IPM 1 g 併用投与を 30 日間行っても菌の消失は見られず、無効と判定した。その後、結核菌には耐性であるが、MRSA に対しては感受性である rifampicin (RFP) を投与し、さらに ciprofloxacin (CPFX) 投与により、喀痰からの MRSA 検出はみられなくなったが、創部膿からは相変わらず MRSA が検出され続け創部肉芽の盛り上がりも悪く治癒はみら



	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	FIC index
Alone	CEZ	400	
	IPM	200	
Combination	1 : 1	200 (100 + 100)	0.63
	4 : 1	400 (320 + 80)	0.80
	16 : 1	400 (376 + 23.5)	0.59
	64 : 1	400 (394 + 6.2)	0.52
	256 : 1	400 (400 + 3.13)	1.01



EB, ethambutol; CEZ, cefazolin; IPM/CS, imipenem/cilastatin; RFP, rifampicin; CPFZ, ciprofloxacin

Fig. 4. Case no. 2, 64 y.o. M, postoperative wound infection (tuberculosis, pyothorax)

れていない。

分離 MRSA の単独時 MIC は、CEZ 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上、IPM 200 $\mu\text{g/ml}$ と高度耐性であり、FIC index でみても、いずれの併用比でも相乗効果は認められず、16 : 1 併用時 MIC も 400 $\mu\text{g/ml}$ (CEZ : 376, IPM : 23.5 $\mu\text{g/ml}$) で、血中濃度曲線から考えてもとうてい到達しえない MIC であり、臨床的に無効であるのも当然であると考えられた。

III. 考 案

我が国で分離される MRSA の多くは、種々の薬剤耐性プラスミドを持つ多剤耐性 *S. aureus* に、染色体

性遺伝子支配の狭域半合成 PC とセフェムに対する耐性が、新たに加わったものである²⁵⁻²⁷⁾。したがって、MRSA に十分な抗菌力を示しうる抗菌剤は少なく、この菌の強毒性から対応が正しくないと、患者が危険におちいることが少なくない。MRSA が臨床上一重視されるようになったのは、抗緑膿菌用ペニシリンや第3世代セフェムが普及した1980年以降であり、MRSA の増加は、抗ブドウ球菌作用が不十分な第3世代セフェムが万能の抗菌剤と誤解され、感染症の治療や術後予防に汎用された結果であると推定される^{25,28)}。

S. aureus は免疫正常者にも免疫不全者にも感染す

るが、局所あるいは全身的に感染防御力が低下している場合や第2, 3世代のセフェム剤が使用されていたり、IVH 等のカテーテルが留置されている患者では、MRSA 感染症が発症しやすく²⁸⁾MRSA 感染を生じると治療が容易でなく重症化しやすいため早期に正しい抗菌剤による治療を開始しなければならない。特に、MRSA による脳膿瘍、髄膜炎、肺膿瘍、腹膜炎、敗血症などでは、これらに続発する多臓器機能障害、Toxic shock syndrome、動脈血管壁侵襲による体内大出血を示す例ではなおさら救命はむずかしくなる。また免疫正常者でも大手術や火傷^{29,30)}のあとは局所的感染防御力低下のため *S. aureus* の深部感染が生じやすくなり、MRSA による感染が生じればその治療には苦慮することになる。

MRSA が患者体内で選択され増殖した時には、MINO でも効果を期待できることもあるが、高度耐性 MRSA に対する十分な抗菌力を示す薬剤は少なく、その治療には併用投与療法が、我が国ではまだ適応が認められていない特殊な薬剤以外には方法がないこともある。ニューキノロンも、MRSA に対する抗菌力はあるが経口薬でもあり、十分な血中濃度が得られないことから高度耐性 MRSA に対しては不十分である。

併用療法については、いろいろな組合せにより *in vitro* 抗菌力の増加が報告されており¹⁵⁻²³⁾、臨床的にも効果がみられたとの報告もある^{15,21,31)}。併用療法としては、FOM との併用効果は優れているといわれているが、著者らの検討では DMPPC に対する MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で FOM との併用により相乗効果の認められた割合は、MINO 29.4%、CEZ 26.8%、CMZ 25.0% であり³²⁾、臨床 MRSA 感染症に対して FOM との併用療法を行っても必ずしも優れた臨床効果がみられるとは限らず菌株毎に併用効果を *in vitro* で検討し治療に用いるかどうかを決めることが必要であろう。

ところが、CEZ/IPM の併用時には、MRSA に対し、25 株中 20 株 (80.0%) に FIC index 0.5 以下の強い相乗効果がみられさらに、併用時の MIC が MRSA に対し *in vivo* 効果を期待できるに十分な血中濃度以下の MIC の菌株が多い^{23,24)} ことより臨床的に CEZ/IPM 併用療法の効果を期待して MRSA 感染症に対して検討した。

臨床的には 15 例中 11 例で著効または有効であり、有効率は 73.3% と高く FIC index 0.5 以下と相乗効果を示した 9 症例では、有効率 100%、菌消失率は 77.8% で、相乗効果のみられなかった 6 株による臨床例 6 例の有効率は 33.3%、菌消失率は 16.7% であり、*in*

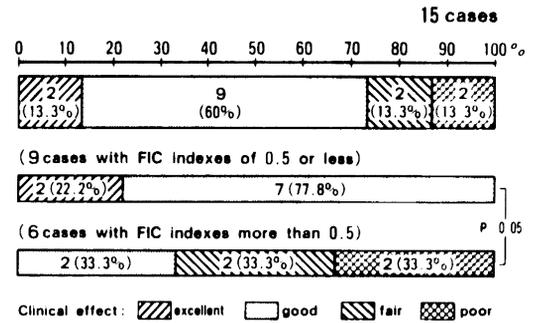


Fig. 5. Correlation between FIC indexes and clinical efficacy of cefazolin/imipenem combination in 15 patients

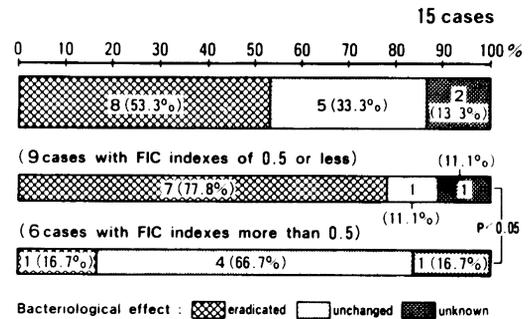


Fig. 6. Correlation between FIC indexes and bacteriological effect of cefazolin/imipenem combination in 15 patients

in vitro 効果と臨床効果、細菌学的効果の明らかな相関性が示唆された (Figs. 5, 6)。

同じ菌株について CMZ と FOM 1 : 1 併用時の FIC index をみると (Table 1) 1 株のみ FIC index 0.5 以下で、11 株は FIC index 1.0 以上であり、明らかに *in vitro* での併用効果では CEZ/IPM の方が優れていた。

In vitro の成績が臨床成績に反映した理由として、CEZ/IPM 併用時の FIC index 0.5 以下の相乗効果のみられた割合は他の薬剤の組合せによる併用効果のみられる割合より高率で、併用時 MIC 値は低値であり、薬剤の常用投与量で有効血中濃度を維持できる濃度であったこと、さらに *S. aureus* を含めグラム陽性菌に対しては多くの β -ラクタム剤、特に IPM が強い Post-antibiotic effect (PAE) を有しており、この IPM の持つ PAE が CEZ との併用により増強される可能性も考えられ^{23,24)}、*in vitro* の成績が臨床成績に反映し相関した成績がえられたものと考えられた。さらに、CEZ/IPM 併用は、*in vitro* で中等度 MRSA から高度

MRSA の選択を濃度を上げることにより抑えること、かつ高度 MRSA に有効であることは臨床の場でも、薬剤使用による MRSA 選択を促進しないといった点でも重要であると考えられた^{23,24)}。

併用効果の有無を判断する場合 FIC index の測定は、日常手軽に行える検査法ではない。またスクエア法も日常どの検査室でも手軽に行うことはできない。検査室で簡便にできる検査方法の一つとして、MRSA を塗布したシャーレ内に CEZ, IPM ディスクを置き、阻止円の大きさをみて判断する方法がある。それぞれのディスクを離しておくこと阻止円ができず、くっつけておくと阻止円の拡大が認められる場合には併用効果があると推測される。しかし、シャーレ内の阻止円の大きさと FIC index, 臨床効果の間には一致した成績は得られず FIC index 以外の簡便な検査法の確立についてはさらに検討する必要がある。

治療法の限られた MRSA 感染症に対して、CEZ/IPM 併用療法は今回の我々の検討では基礎的成績と臨床的成績との間にも明らかな相関が見られ、他剤無効例に対しても有効であり、併用による副作用増強も見られなかった。しかし、宿主側の状態によっても治療効果は、異なってくるため、すべての MRSA 感染症に効果があるとは限らないが、MRSA 感染症に対しては試みしてみる治療法の一つとしての併用療法であるといえよう。しかし、今回の検討症例の中でも、症例 3 のごとくまったく効果のみられなかった症例もあり、無効症例に対する治療法の検討とともに、今回の検討症例の中には宿主側抵抗力の低下した症例は少なかったため、今後、宿主抵抗力の低下した症例についても、特に白血球数の減少した症例についてさらに、検討してみる必要がある。

本論文の要旨は、第 38 回日本化学療法学会総会(長崎 1990 年 5 月)において発表した。

謝 辞

本研究に際し、症例および菌株を提供下さった各施設、診療科、検査室の諸先生、および、ご協力いただいた藤沢薬品工業(株)開発研究所 渡辺裕二、峯 靖弘両氏に深謝する。

文 献

- 1) Stewart G T, Holt R J: Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *Brit. Med. J.* 1: 308~311, 1963
- 2) Benner E J, Kayser F H: Growing clinical significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 741~744, 1968
- 3) Barrett F F, McGehee R F, Jr. Finland M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at

Boston City Hospital. *Bacteriologic and epidemiologic observations.* *New Eng. J. Med.* 279: 441~448, 1968

- 4) 日本におけるブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型。耐性ブドウ球菌研究班記録, 日本化学療法学会, 1977
- 5) 橋本 一, 久保豊司: 耐性化が問題の細菌類—その現状と今後—2. ブドウ球菌. *日本臨床* 42: 658~663, 1984
- 6) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎 , 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 土野一恵, 原 耕平: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況. 1986年から1988年にかけての分離状況と18抗薬剤に対する感受性. *Chemotherapy* 37: 1334~1341, 1989
- 7) 松本慶蔵, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第2報. β lactam 剤以外の抗生物質感受性および多剤耐性菌の現況と治療への考察. *Chemotherapy* 32: 517~526, 1984
- 8) 伊藤 章: 第三世代セフェム時代の耐性菌—耐性菌の疫学的検索—市申病院—. *臨床と微生物* 13: 155~164, 1986
- 9) 島田 馨, 安藤桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 高山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗薬剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 10) 小栗豊子, 佐藤米子: 臨床材料からのメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) の検出状況と薬剤感受性. *臨床と微生物* 15: 139~145, 1988
- 11) 小川正俊, 金子康子: MRSA の分離状況, 薬剤感受性, 生物学的性状. *臨床と微生物* 15: 146~150, 1988
- 12) 紺野昌俊, 生方公子, 山下直子, 松下恵理, 川上小夜子, 増田真理子, 野々口律子: 薬剤耐性型とファージ型から見たメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について. *感染誌* 89: 1029~1040, 1985
- 13) 生方公子: MRSA の疫学的特徴とその耐性のメカニズム. *最新医学* 44: 2499~2509, 1989
- 14) 紺野昌俊: MRSA 感染症の問題点. *感染症* 18: 137~144, 1988
- 15) Olay T, Vicente M V, Saraza M L, Rodriguez A: Experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis treated with fosfomycin and cefazolin: Single and combined therapy. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 9: 55~59, 1983
- 16) Neu H C, Kamimura T: Synergy of fosmidomycin (FR 31564) and other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 560~563, 1982
- 17) Alvarez S, Jones M, Berk S L: *In vitro* activity of fosfomycin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 28: 689~690, 1985
- 18) Moellering R C, Jr. Willey S, Eliopoulos G M: Synergism and antagonism of ceftizoxime and

- other new cephalosporins. J. Antimicrob. Chemother. 10: 69~79, 1982
- 19) 南新三郎, 中島博美, 能野克彦, 渡辺泰雄, 保田隆, 高井 明, 才川 勇: Piperacillin と β -lactam 剤の *in vitro* 効果. Chemotherapy 33: 293~303, 1985
- 20) Proctor R A, Wick P, Hamill R J, Hors Temeier P, Gullings J H, Weisenselm.: In vitro studies of antibiotic combinations for multiply-resistant coagulase-negative staphylococci. J. Antimicrob. Chemother. 20: 223~231, 1987
- 21) 吉川修身, 大島信一, 高辻浩也, 大滝雅文, 中村隆二郎: methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する latamoxef と cefamandol の相乗効果—*in vitro* と臨床効果の検討. 化学療法の領域 4: 935~940, 1988
- 22) 長谷川裕美, 渡辺忠洋, 柴田雄介, 菊池 賢, 深田智子, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎: MRSA 感染症における併用療法の投与方法についての検討. 最新医学 44: 2515~2521, 1989
- 23) 井上松久, 橋本 一, 松井初江: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について. Chemotherapy 37: 869~876, 1989
- 24) 渡辺裕二, 若井芳美, 久野京一郎, 波多野和男, 坂本 博, 峯 靖弘, 井上松久: MRSA に対する cefazolin と imipenem との *in vitro* および *in vivo* 併用効果. Chemotherapy 38: 797~806, 1990
- 25) 横田 健: グラム陽性球菌の耐性機構と検査 MRSA を中心に. 臨床検査 33: 1135~1140, 1989
- 26) 松橋通生, 宋 沢東, 前崎繁文: MRSA の β ラクタム耐性の機作と由来. 臨床と微生物 15: 151~156, 1988
- 27) 松橋通生: MRSA PBP 遺伝子の構造と由来. 化学療法の領域 4: 2319~2326, 1988
- 28) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発症の基盤と感染防止対策. 最新医学 44: 2544~2553, 1989
- 29) Hegggers J P, Phillips L G, Boertman J A, Carethers J, Weingarten M, Lentz C W, Hayden J, Robson M C: The Epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Burn Center. J. Burn Care Rehabil. 9: 610~612, 1988
- 30) Rode H, Hanslo D, Wet P M, Millar A J W, Cywes S: Efficacy of Mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Burn Wound infection. Antimicrob. Agents & Chemother. 33: 1358~1361, 1989
- 31) 光嶋 勲, 遠藤俊介: 形成外科領域におけるメチシリン, セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MCRSA) 感染症の経験. 基礎と臨床 20: 6149~6152, 1986
- 32) 伊藤 章: 最近注目される感染症と抗菌薬選択—ブドウ球菌感染症. Medicament News (No. 1252) 1989. 3. 5. 号: 8~10, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON COMBINATION OF CEFAZOLIN AND IMPENEM AGAINST MRSA INFECTIONS

Akira Ito, Shigeki Odagiri and Fumio Matsumoto

The project team of the Kanagawa Infectious Diseases Research Group, Kanagawa, Japan

Matsuhisa Inoue

Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University

Since April 1989 we investigated the basic and clinical effects of the combination of cefazolin (CEZ) and imipenem (IPM) in 15 patients with proven or suspected methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection (7 with respiratory tract infections, 7 with wound infections). In principle, the daily doses of CEZ and IPM were 4 g and 1 g. The clinical efficacy of combined CEZ and IPM was excellent in 2 patients, good in 9, fair in 2 and poor in 2, and the overall efficacy rate was 73.3%. This combination was useful even in patients who had not responded to many other drugs, including minocycline. The bacteriological effects were: eradicated in 8 patients, unchanged in 5 and unknown in 2, with an eradication rate of 53.3%. Against 15 MRSA strains isolated from the patients, the MICs of CEZ were from 6.25–400 $\mu\text{g/ml}$ and of IPM from 0.2–200 $\mu\text{g/ml}$. The FIC indexes of the CEZ/IPM combination were between 0.07 and 0.71 in all 15 strains and were 0.5 or less (synergistic) in 9 of the 15 strains. The clinical efficacy rate and bacteriological eradication rate were 100% and 77.8% in 9 patients infected with strains with an FIC index of 0.5 or less, but were 33.3% and 16.7% in 6 patients infected with strains with FIC indexes of more than 0.5. These findings suggest that there was a correlation between the *in vitro* combination effect and the clinical effect. The only adverse effects of the CEZ/IPM combination were nausea and anorexia due probably to IPM, in one patient with renal failure, suggesting that adverse effects of the combination are almost the same as those of either drug alone. Based on our findings, we recommend the combination of CEZ and IPM in the treatment of intractable MRSA infections.