

多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VI)

MRSA による呼吸器感染症に対する cefuzonam と minocycline の併用効果

渡辺 彰・庄司 聡・大泉耕太郎¹⁾・本宮 雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

¹⁾現久留米大学医学部第一内科

蓮池 照夫・今野 淳

公立学校共済組合東北中央病院第一内科

中井 祐之²⁾・斉藤 純一

東北厚生年金病院呼吸器科

²⁾現東北大学抗酸菌病研究所内科

長井 弘策

古川市立病院内科

小野寺晃彦・西村 茂樹

由利組合総合病院第二内科

佐藤 和男

佐藤病院内科

釋迦戸 晃・滝沢 茂夫

聖隷三方原病院呼吸器内科

(平成2年8月30日受付・平成2年11月21日受理)

MRSA 感染症に対する cefuzonam (CZON) と minocycline (MINO) の併用効果を解析する目的で、MRSA を起炎菌とする肺炎5例、慢性気道感染症7例、肺癌+感染2例、尿路感染1例の計15例に、CZON 2~4 g/日と MINO 200 mg/日の併用療法 (3例は CZON 単独投与) を平均11.5日間施行して有用性を検討し、起炎菌株に対する *in vitro* 併用効果を測定した。臨床効果は著効1、有効10、やや有効1、無効3で有効率73.3%であった。併用群の12例では有効以上が8例で有効率66.7%であった。起炎菌15株中9株が消失して菌消失率は60%であった。MICを測定し得た12株に対する CZON の MIC は全株で $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示し、MINO の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ に1株、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ に4株、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に1株、 $>3.13 \mu\text{g/ml}$ に6株が分布した。測定可能な6株における CZON と MINO の併用の FIC index は $0.5\sim 0.75$ に分布し、その平均は0.581であった。臨床的副作用はまったく認めず、検査値異常を4件(GOTの上昇、GOT・GPTの上昇、好酸球数増多、白血球数・血小板数減少が各1)に認めたが、本試験終了後正常化した。以上より、MRSA による呼吸器感染症に対する CZON と MINO 併用の有用性が確認された。

Key words : MRSA, 呼吸器感染症, 併用効果, cefuzonam (CZON), minocycline (MINO)

近年の本邦において臨床上の問題となっている methicillin (DMPPC) 耐性 *S. aureus* (MRSA) に対して、著者ら¹⁾はさきに、cefuzonam (CZON) と minocycline

(MINO) の *in vitro* の併用が methicillin 感受性 *S. aureus* (MSSA) に対するよりも MRSA に対して強い相乗作用を示すことを報告し、臨床適応の確認を課題として挙げた。今

*仙台市青葉区星陵町4番1号

回は、この併用を主に呼吸器におけるMRSA感染症に適用して、その臨床効果、細菌学的効果並びに安全性について検討したところ、臨床1意義のある知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象症例は1988年4月から1989年12月までに著者らの施設に入院中のMRSAを起炎菌とする呼吸器感染症14例および尿路感染症1例の計15例であり、内訳は急性肺炎5例、慢性気管支炎の急性増悪2例、肺気腫二次感染2例、気管支拡張症二次感染1例、陳旧性肺結核二次感染2例、肺癌二次感染2例および尿路感染1例である。全例が中等～重症の基礎疾患あるいは合併症を有していた。15例の年齢は39～89歳、平均71.9歳であり、1例(39歳)を除く14例はすべて60歳以上と高齢者が多かった。性別は男13例、女2例であり、男性例が多かった。体重は36.0～60.0 kgに分布し、平均49.5 kgであった。なお、上記の15例以外に、本試験を行ったものの起炎菌がMSSAであった1例、分離されたMRSAが起炎菌とは考えられない5例、分離菌が*S. aureus*以外の菌であった1例および合併症(うっ血性心不全+慢性腎不全+高度貧血)が重篤であった1例の計8例があったが、本併用試験の臨床評価に値しない脱落例として今回の検討対象からは除外した。

対象の15例中3例にはCZONの単独投与を行ったが、内2例では1回1,000 mg、1例では1回2,000 mgを1日2回投与した。残る12例ではCZONとMINOの併用投与を行ったが、いずれもCZONの単独投与をまず3日間施行し、各主治医がさらにMINOの併用が必要であると判断して、4日目よりMINOの追加併用を開始した、より重症と考えられる症例群である。CZON 1回1,000 mg (10例)あるいは1回2,000 mg (2例)とMINO 1回100 mgを1日2回、いずれも点滴静注したが、CZONの投与終了に引き続いて直ちにMINOを追加投与した。CZONの投与日数は6日から20日にわたり、平均11.5日であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際して、臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、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X線写真所見等)の改善を目標としたが、従来から著者らは、細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかにかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向

が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. MICと*in vitro*併用効果の測定

MIC測定: 起炎菌株に対するCZON, MINO, DMPPCおよびcefazolin (CFZ)の最小発育阻止濃度(MIC)を、ダイナテックMIC 2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)を用いる微量液体培地希釈法により測定した。方法は前報²⁻⁶⁾に準じたが、この方法で得られる成績は日本化学療法学会標準法⁷⁾による成績とはほぼ相関する^{8,9)}ことが知られている。

*In vitro*併用効果の測定: 同システムを用いた微量液体培地希釈チェス盤法により、CZONとMINOの*in vitro*併用効果を検討した。方法は前報²⁾に準じ、併用効果の判定については1株毎にfractional inhibitory concentration index (FIC index)を算定し、青沼¹⁰⁾の示した2薬剤間の併用効果判定基準に従い、FIC indexが0.5以下の場合を相乗作用ありとし、0.5以上で1.0未満を部分的相乗作用、1.0を不関、1.0以上を拮抗作用とした。

II. 成 績

1. 臨床効果

Table 1に症例の一覧を示し、Table 2に疾患別の総合臨床効果を示した。臨床効果の内訳は、著効1例、有効10例、やや有効1例、無効3例であり、有効率は73.3%であった。CZONの単独投与群3例はいずれも有効を示した。CZONとMINOの併用投与を行った12例では、有効以上が8例であり、有効率は66.7%であった。疾患別の有効率は肺炎例で80.0%、慢性気道感染症例で71.4%、肺癌二次感染例で50.0% (1/2)、尿路感染症例で100% (1/1)であった。なお、Table 1の中で菌量の表示のない例があるが、これは、本研究に参加している施設の一部で、検査室が分離同定を行う際に、菌量測定を行わず、かつ、肉眼的に菌量の多い(およそ3+あるいは10⁶ CFU/ml以上)と判断した株のみを、菌量を記載せずに報告している施設があるためである。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果をTable 3にまとめた。15例の起炎菌株中12株は各薬剤のMICを測定し得て、DMPPCと

Table 1-1. Therapeutic efficacy of cefuzonam (CZON) plus minocycline (MINO) in respiratory infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

No.	Age (y) Sex BW ¹⁾ (kg)	Diagnosis Underlying disease and condition	Daily dose × duration (CZON/MINO)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	BSR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical efficacy	Adverse reactions
1	89 ♂ 56.0	acute pneumonia	2,000 mg/200 mg × 13/10 days	<i>S. aureus</i> 4×10^7 /ml	38.6	69	6+	13,600	good	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
2	71 ♂ 55.0	acute pneumonia cerebral infarction	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	<i>S. aureus</i> 2×10^7 /ml	36.8	30	2+	7,600	good	—
				<i>S. aureus</i> ³⁾ ↓	↓	↓	↓	↓	—	
3	65 ♂ 47.0	aspiration pneumonia dysphagia	2,000 mg/200 mg × 12/9 days	<i>S. liquefaciens</i>	36.7	7	3+	8,100	good	—
				<i>S. aureus</i>	38.8	50	4+	9,800	good	—
4	76 ♂ 51.0	acute pneumonia multiple myeloma	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	<i>A. calcoaceticus</i>	38.0	18	1+	3,700	good	—
				<i>S. aureus</i> 8×10^7 /ml	37.7	147	5+	15,900	excellent	—
5	75 ♂ 60.0	acute pneumonia malignant lymphoma	4,000 mg/200 mg × 15/12 days	<i>S. aureus</i> 2×10^8 /ml	36.6	57	—	7,500	poor	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
6	83 ♂ 54.0	acute exacerbation of chronic bronchitis	4,000 mg/— × 8/— days	<i>S. aureus</i>	37.4	2	7 47	8,800	poor	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
7	71 ♂ 58.0	acute exacerbation of chronic bronchitis pneumoconiosis	2,000 mg/200 mg × 6/3 days	<i>S. aureus</i>	36.8	6	5.84	9,900	good	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
8	77 ♂ 45.0	secondary infection with pulm. emphysema	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	<i>S. aureus</i>	37.3	42	7.01	5,400	good	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
8	77 ♂ 45.0	secondary infection with pulm. emphysema	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	<i>S. aureus</i>	36.8	18	1+	8,900	good	GPT [*]
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
8	77 ♂ 45.0	secondary infection with pulm. emphysema	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	<i>S. aureus</i>	36.5	ND ²⁾	ND ²⁾	5,800	poor	WBC ↓ Plts. ↓
				↓	↓	↓	↓	↓	—	

¹⁾ BW = body weight²⁾ ND = not determined³⁾ isolated from throat swab

Table 1-2. Therapeutic efficacy of ceftazidime (CZON) plus minocycline (MINO) in respiratory infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

No.	Age (y) Sex BW ¹⁾ (kg)	Diagnosis Underlying disease and condition	Daily dose × duration (CZON/MINO)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	BSR (mm/h)	CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)	Clinical efficacy	Adverse reactions
9	75 ♂ 38.4	secondary infection with pulm. emphysema diabetes mellitus	2,000 mg/200 mg × 15/12 days	<i>S. aureus</i>	37.2	ND ²⁾	ND ²⁾	9,400	fair	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
10	80 ♂ 36.6	secondary infection with bronchiectasis	2,000 mg/— × 16/— days	<i>S. aureus</i>	37.4	36	2.0	7,300	good	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
11	61 ♀ 52.0	secondary infection with old pulm. tbc.	2,000 mg/200 mg × 8/5 days	<i>P. aeruginosa</i>	36.6	17	0.4	4,500	good	—
				—	36.8	24	—	5,400	GOT*	
12	65 ♂ 36.0	secondary infection with old pulm. tbc.	2,000 mg/200 mg × 9/6 days	<i>S. aureus</i>	36.5	25	±	5,400	good	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
13	82 ♂ 52.0	secondary infection with lung cancer	2,000 mg/200 mg × 11/8 days	<i>S. aureus</i>	36.3	28	1+	3,400	good	eosinophil [†]
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
14	39 ♂ 57.0	secondary infection with lung cancer	4,000 mg/200 mg × 9/6 days	<i>S. aureus</i> 3 × 10 ⁶ /ml	37.6	106	5+	14,700	poor	—
				↓	↓	↓	↓	↓	—	
15	70 ♀ 45.0	urinary tract infection osteoporosis (bed rest)	2,000 mg/— × 20/17 days	<i>S. aureus</i> 2 × 10 ⁶ /ml	37.3	91	4+	10,900	good	—
				—	38.3	140	17.90	14,100	—	
15	70 ♀ 45.0	urinary tract infection osteoporosis (bed rest)	2,000 mg/— × 20/17 days	<i>S. aureus</i>	37.4	138	7.94	11,800	good	—
				↓	38.8	95	3+	5,100	—	
15	70 ♀ 45.0	urinary tract infection osteoporosis (bed rest)	2,000 mg/— × 20/17 days	<i>S. aureus</i> ¹⁾ 1 × 10 ⁶ /ml	37.0	18	±	4,600	good	—
				—	37.0	18	±	4,600	—	

¹⁾ BW = body weight²⁾ ND = not determined[†] isolated from urine

Table 2. Summary of clinical efficacy of cefuzonam plus minocycline on MRSA infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical efficacy			
		excellent	good	fair	poor
Total	15	1	10	1	3
(No. of cases treated with combination therapy)	(12)	(1)	(7)	(1)	(3)
Acute pneumonia	5	1	3		1
Chronic respiratory infection	7		5	1	1
Lung cancer plus infection	2		1		1
Urinary tract infection	1		1		

Table 3. Summary of bacteriological effects of cefuzonam plus minocycline on MRSA infections

Sensitivity	Number of strains	Bacteriological effect		Clinical efficacy			
		eliminated	unchanged	excellent	good	fair	poor
Total	15	9	6	1	10	1	3
(No. of strains treated with combination therapy)	(12)	(6)	(6)	(1)	(7)	(1)	(3)
MIC (methicillin) > 25 $\mu\text{g/ml}$	12	7	5	1	8	1	2
Resistant by disk method	3	2	1		2		1

CEZ の MIC はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。残る 3 株も各施設のディスク法 (昭和 1 濃度法および栄研 3 濃度法) で DMPPC および CEZ に (-) あるいは (+) の耐性を示しており、15 株全株が MRSA ならびに CEZ 耐性 *S. aureus* (CRSA) であった。治療後に 15 株中 9 株 (60.0%) が除菌されたが、CZON 単独投与 3 例での除菌率が 100% であったのに対し、併用 12 例での除菌率は 50.0% (6/12) であった。

3. MIC と *in vitro* 併用効果

Table 4 に起炎菌株に対する各薬剤の MIC および CZON と MINO 併用時の FIC index を示した。MIC を測定し得た 12 株に対する CZON の MIC は 1 株で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これに対し、MINO の MIC は 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布する 6 株と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する 6 株との 2 つに大きく分かれた。FIC index を測定し得たのは 6 株であったが、いずれも 0.5 から 0.75 の間に分布し、その単純平均は 0.581 であった。

4. 症例

代表的な症例の経過概要を簡単に記す。

症例 1 89 歳、男、56 kg、急性肺炎、急性胆嚢炎
1988 年 11 月 15 日より発熱と右季肋部痛が出現したため同 17 日初診、急性胆嚢炎の診断でただちに入院した。Latamoxef (LMOX) 2 g/日の投与により改善が得られたが、11 月 28 日再発熱と共に咳嗽、喀痰が出現し、胸部レ線で肺炎像の出現を確認した。喀痰培養で MRSA を分離したため、LMOX を中止して本併用に切り替えたところ、発熱・咳嗽・喀痰・胸部ラ音等の臨床症状・所見と白血球数・CRP・赤沈値等の臨床検査成績の速やかな改善が得られて有効と判定した。喀痰性状の改善がやや少なく、MRSA の消失も得られなかったが、臨床的には有用性有りと判断した。

症例 2 71 歳、男、55.0 kg、急性肺炎、脳梗塞、貧血

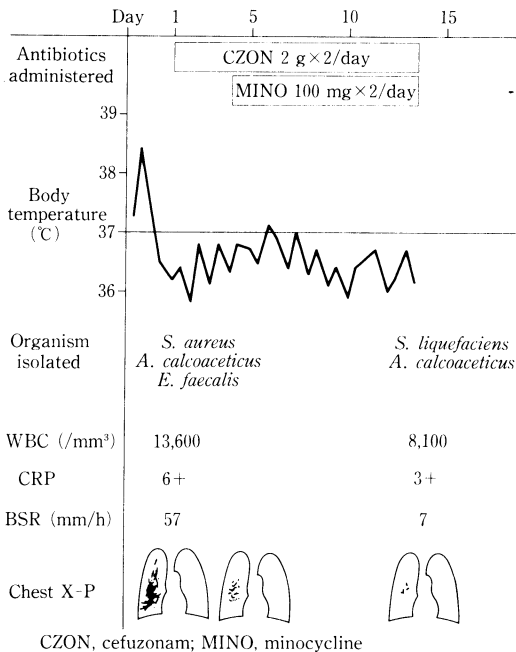
Fig. 1 に臨床経過を示した。1989 年 10 月 8 日より左片マヒと言語障害が発現し、脳梗塞の診断で入院治療を開始した。同年 11 月 10 日より発熱、咳嗽、喀痰の出現が見られ、胸部レ線陰影の出現と炎症反応の亢進および MRSA の分離が見られた。本併用を開始したところ、レ線陰影の消失、MRSA の消失および臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。

Table 4. MIC of antibiotics and FIC indices of cefuzonam plus minocycline against MRSA strains

Case no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				FIC index of cefuzonam + minocycline	Bacteriological effect	Clinical effect
	Methicillin	Cefazolin	Cefuzonam	Minocycline			
1	>25	>25	100	0.2	0.75	unchanged	good
2	>25	>25	12.5	0.1	0.563	eliminated	good
3	>25	>25	100	0.2	0.516	eliminated	good
4	>25	>25	100	>3.13	--	eliminated	excellent
5 ¹⁾	--	--	--	--	--	unchanged	poor
6 ^{1) 2)}	--	--	--	--	--	eliminated	good
7	>25	>25	100	0.39	0.5	eliminated	good
8	>25	>25	>100	>3.13	--	unchanged	poor
9	>25	>25	>100	>3.13	--	eliminated	fair
10 ²⁾	>25	>25	100	0.2	0.625	eliminated	good
11 ¹⁾	--	--	--	--	--	eliminated	good
12	>25	>25	>100	>3.13	--	unchanged	good
13	>25	>25	100	>3.13	--	unchanged	poor
14	>25	>25	>100	>3.13	--	unchanged	good
15 ²⁾	>25	>25	50	0.2	0.531	eliminated	good

¹⁾ The sensitivity to methicillin of isolates from cases no. 5, 6 and 10 was negative by disk method.

²⁾ Cases no. 6, 10 and 15 were treated with cefuzonam alone.



CZON, cefuzonam; MINO, minocycline

Fig. 1. Clinical course of case no. 2 (71 years old, male, 55.0 kg) acute pneumonia, cerebral infarction and anemia

症例 4 76 歳, 男, 51.0 kg, 急性肺炎, 多発性骨髄腫

Fig. 2 に臨床経過を示した。以前から多発性骨髄腫として入院治療中であったが, 1988 年 12 月 28 日から咳嗽と喀痰および発熱が見られ, 翌 29 日の胸部レ線写真で陰影の出現が見られた。cefminox の投与を 12 日間行ったが無効であり, 喀痰から MRSA を分離するようになったため本併用に切り替えた。上記諸症状はきわめて速やかに改善し, 臨床検査成績の著明改善と MRSA の消失も得られ, 著効と判定した。

症例 10 80 歳, 男, 36.6 kg, 気管支拡張症二次感染, 脳梗塞

1988 年 6 月 20 日に脳梗塞を発症して入院中, 同 30 日から肺炎を併発したが, 起炎菌は不明であった。種々の抗生物質を投与されたが, 発熱, 咳嗽, 膿性痰, 胸部ラ音, 呼吸困難, 両側多発性の胸部レ線陰影および炎症反応が改善しないため当科に転入院した。転入院時には ceftazidime (CAZ) の投与を受けており, その時点で MRSA と *P. aeruginosa* が分離されるようになった。CZON の単独投与に切り替えて, これらの臨床所見と臨床検査成績の改善が得られると共に, MRSA の消失を得て有効と判定した。抗生物質投与後

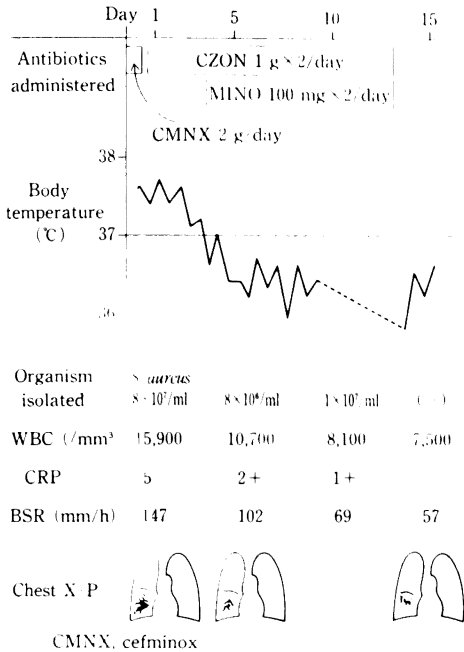


Fig. 2. Clinical course of case no. 4 (76 years old, male, 51.0 kg) acute pneumonia and multiple myeloma

のMRSAの消長と症状・所見の改善は相対しており、経過中に他の有意菌が分離されずにこのような経過が見られたことから、このMRSAは起炎性を有する交代菌と考えられた。

症例14 39歳、男、57.0 kg、肺癌二次感染

1988年3月から肺癌の化学療法と放射線療法を受けていた。1989年8月11日から38°C台の発熱と咳嗽、喀痰および胸部レ線陰影が出現した。aztreonam + clindamycin, cefmetazole (CMZ) + MINO + dibekacin, imipenem/cilastatin (IPM/CS) + cefsulodinの投与を順次施行したが改善が得られず、喀痰からMRSAを分離するようになったため、9月2日から本併用に切り替えた。38°C台の発熱は37°C前後に軽減し、咳嗽、喀痰の軽減、胸部レ線陰影の改善も得られて有効と判定した。

5. 副作用

本併用薬剤の投与に伴う副作用および臨床検査成績への影響を検討した。本研究の対象となった15例全例において臨床的な副作用は認められなかった。また、薬剤を投与したものの脱落例となった8例においても臨床的副作用はまったく認められなかった。Table 5に臨床検査成績の推移を示したが、臨床検査成績の異

常を4件認めた。すなわち、症例7でGPTの上昇(45 → 69 → 46 K U)、症例8で白血球数減少(5,800 → 2,500/mm³)と血小板減少(27.0 → 8.8 × 10⁴/mm³)、症例11でGOTの上昇(27 → 48 K U)、症例12で好酸球数増多(5.0 → 15.0%)を認めた。いずれも一過性で本併用終了後に正常化した。しかし、本併用薬剤の投与との関連が考えられる。しかし、いずれの薬剤の投与に起因するものかは不明であった。なお、さきに脱落例として挙げた8例では、臨床検査成績の異常はまったく認められなかった。

III. 考 察

本邦におけるMRSA感染症は、島田¹¹⁾や粗野^{12,13)}が指摘するごとく immunocompromised host への併発感染の形で発症することが多く、こうした症例では免疫能あるいは感染防御能の低下が強い。一方、MRSAに対する治療薬剤の内、vancomycin (VCM) や rifampicin (RFP) 等のMRSAに強い抗菌力を有する薬剤の臨床使用には、本邦では制限が加えられている。かかる現状では次善の策として、MRSAに比較的抗菌力を有する薬剤の2~3剤併用を行って併用効果を期待することが多いので、種々の薬剤の組み合わせの併用効果を基礎的・臨床的に確認しておく必要がある。

抗菌性薬剤の選択に関して欧米では、心内膜炎に対してはVCM単独か、gentamicin (GM) やRFPとの併用が薦められ^{14~16)}、ciprofloxacin (CPFX) の適応も検討されている^{17~19)}。本邦では横田^{20,21)}が、免疫能の低下の少ない症例に対してはCMZ, CZON, MINOあるいはdoxycycline (DOXY)の単独投与でよいが、免疫能低下の強い症例に対してはCMZあるいはCZONとfosfomicin (FOM)との併用を薦め、紺野^{12,13)}は、患者の状態に応じてofloxacin (OFLX)の経口投与、CMZとcephalothin (CET)とMINOの併用、CMZとFOMの併用等を薦めている。最近では、cefamandole (CMD)とflomoxef (FMOX)およびIPM/CS間での2剤間の*in vitro*併用効果²²⁾、あるいはCEZとIPM/CS併用の基礎的^{23,24)}・臨床的²⁵⁾検討など、いずれも有用とする報告が見られる。

著者ら^{24,25)}はさきに、MRSAに対して抗菌力を有する薬剤として、DMPPC以外の耐性ブドウ球菌用ペニシリン、CMD, CMZ, FMOX, CZON, IPM/CSなどのβ-lactam系やamikacin (AMK), MINO, VCM, RFPあるいは新キノロン系薬剤を挙げた。しかし、IPM等ではPBP 2'の産生誘導の問題があり、一方、VCMやRFPは本邦における保険適応の制限や、特に後者においては単独使用における易耐性化の問題があるため、これらの薬剤の臨床における使用には困

Table 5-1. Laboratory findings before and after administration of ceftuzonam plus minocycline

No.	Age (y) Sex BW ¹⁾ (kg)	Daily dose × duration (CZON/MINO)	RBC (×10 ⁴ mm ³)	Hb. (g/dl)	Plts. (×10 ⁴ mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosinophils (%)	GOT	GPT	AL-P	BUN	s-Cr.
1	89 ♂ 56.0	2,000 mg/200 mg × 13/10 days	378	12.3	21.4	13,600	ND ²⁾	45	23	10.9	17.0	1.2
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2	71 ♂ 55.0	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	399	13.4	26.5	7,600	ND ²⁾	44	11	12.2	15.0	1.1
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
3	65 ♂ 47.0	2,000 mg/200 mg × 12/9 days	387	12.1	39.2	13,600	2.0	14	18	7.5	28.9	0.8
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
4	76 ♂ 51.0	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	404	12.7	31.5	8,100	0.0	16	2	9.3	6.4	0.7
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
5	75 ♂ 60.0	4,000 mg/200 mg × 15/12 days	343	11.1	35.4	9,800	1.0	21	36	4.8	22.4	1.02
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
6	83 ♂ 54.0	4,000 mg/- × 8/- days	340	11.5	33.4	3,700	4.0	20	30	2.8	20.6	0.7
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
7	71 ♂ 58.0	2,000 mg/200 mg × 6/3 days	359	11.0	15.9	15,900	ND ²⁾	10	7	5.3	11.0	0.9
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
8	77 ♂ 45.0	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	387	11.0	17.7	7,500	ND ²⁾	10	5	5.6	9.0	0.9
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
9	75 ♂ 38.4	2,000 mg/200 mg × 15/12 days	436	14.8	10.6	8,800	ND ²⁾	60	66	233	15.0	0.92
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
10	83 ♂ 54.0	4,000 mg/- × 8/- days	401	13.7	10.9	9,900	ND ²⁾	67	48	228	12.5	0.82
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
11	71 ♂ 58.0	2,000 mg/200 mg × 6/3 days	325	9.8	20.2	5,400	ND ²⁾	22	39	ND ²⁾	14.4	1.13
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
12	71 ♂ 58.0	2,000 mg/200 mg × 6/3 days	315	9.7	15.1	3,900	ND ²⁾	19	15	107	19.3	1.13
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
13	71 ♂ 58.0	2,000 mg/200 mg × 6/3 days	449	15.3	18.8	8,900	9.0	40	46	5.1	17.4	1.3
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
14	77 ♂ 45.0	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	451	15.4	20.0	6,500	0.0	37	69	4.9	23.8	1.2
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
15	77 ♂ 45.0	2,000 mg/200 mg × 10/7 days	426	14.2	27.0	5,800	2.0	22	26	14.1	7.4	0.7
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
16	75 ♂ 38.4	2,000 mg/200 mg × 15/12 days	377	12.0	8.8	2,500	1.0	19	23	10.9	15.7	0.7
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
17	75 ♂ 38.4	2,000 mg/200 mg × 15/12 days	319	11.4	20.1	9,400	1.0	10	2	250	27.0	0.4
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
18	75 ♂ 38.4	2,000 mg/200 mg × 15/12 days	356	11.1	22.3	10,400	1.1	10	2	316	20.0	0.4
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

¹⁾ BW=body weight²⁾ ND=not determined

Table 5-2. Laboratory findings before and after administration of ceftiozanam plus minocycline

No.	Age (y)	Sex	BW ¹⁾ (kg)	Daily dose × duration (CZON/MINO)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Plts. (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosinophils (%)	GOT	GPT	AL-P	BUN	s-Cr.
10	80	♂	36.6	2,000 mg/- × 16/- days	379	12.1	17.1	7,300	1.5	229	154	444	24.0	0.7
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
11	61	♀	52.0	2,000 mg/200 mg × 8/5 days	403	13.3	12.8	4,500	3.2	123	15	527	28.0	0.7
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
12	65	♂	36.0	2,000 mg/200 mg × 9/6 days	380	13.2	8.8	5,400	2.0	27	15	9.6	8.0	0.6
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
13	82	♂	52.0	2,000 mg/200 mg × 11/8 days	414	14.3	9.0	5,400	2.0	48	18	12.2	7.8	0.4
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
14	39	♂	57.0	4,000 mg/200 mg × 9/6 days	352	11.1	14.9	3,400	5.0	23	12	10.0	18.8	0.9
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
15	70	♀	45.0	2,000 mg/- × 20/- days	356	11.1	13.8	3,400	15.0	25	18	10.4	19.9	1.0
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	82	♂	52.0	2,000 mg/200 mg × 11/8 days	322	10.0	25.4	14,700	ND ²⁾	29	21	8.2	13.0	0.7
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	39	♂	57.0	4,000 mg/200 mg × 9/6 days	310	10.1	24.7	10,900	ND ²⁾	32	23	8.4	13.0	0.6
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	70	♀	45.0	2,000 mg/- × 20/- days	324	9.8	94.3	14,100	1.0	27	35	277	11.0	1.1
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	70	♀	45.0	2,000 mg/- × 20/- days	294	8.8	88.6	11,800	2.0	28	41	323	11.0	1.1
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	70	♀	45.0	2,000 mg/- × 20/- days	388	11.3	34.1	5,100	6.0	28	18	3.8	18.5	0.57
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	70	♀	45.0	2,000 mg/- × 20/- days	390	11.4	34.2	4,600	2.0	30	28	3.2	17.5	0.57
					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

¹⁾ BW=body weight²⁾ ND=not determined

* Normal range of liver and kidney function tests

Institution	GOT	GPT	AL P	BUN	s-Cr.	Case no.
Tohoku Chuo Hospital	2~40 K-U	2~35 K-U	2.5~10 KA-U	7.5~23 mg/dl	0.7~1.7 mg/dl	7
Tohoku Kosei-Nenkin Hospital	0~35 U-L	0~34 U-L	105~262 U-L	5~23 mg/dl	0.7~1.7 mg/dl	14
Furukawa Municipal Hospital	8~40 K-U	5~35 K-U	5~12 KA-U	8~20 mg/dl	0.5~1.5 mg/dl	2, 8, 11, 12
Yuri Kumiai General Hospital	8~35 K-U	5~30 K-U	0.5~3.0 U-L-U	8~20 mg/dl	0.7~1.7 mg/dl	3, 5, 6, 15
Sato Hospital	8~40 K-U	5~35 K-U	0~10 KA-U	0~20 mg/dl	0.7~1.7 mg/dl	1, 4, 13
Seirei Mikatabara Hospital	5~30 U-L	2~35 U-L	80~270 U-L	8~22 mg/dl	0.6~1.3 mg/dl	9, 10

難が存在する。したがって、現時点で本邦において使用し得る薬剤群の中で最適の組み合わせおよびその併用効果について把握しておくことが求められよう。その一環として著者らはさきに、MRSA に対する MINO と AMK の良好な併用効果を基礎的、臨床的に確認した例を報告したが、1例のみの検討であった。しかし、諸家の報告に見るごとく MRSA に対する MINO の *in vitro* 抗菌力は優れており、MRSA 感染症に対して MINO を有力な第 1 次選択薬剤として考えることが可能である。また、MINO を軸とした種々の薬剤との併用に関してその *in vitro* 併用効果を確認し、MRSA 感染症に対する適応基準を確立しておくことは有意義なことと考えられる。著者らは前報で、CZON と MINO の *in vitro* 併用効果について、対象菌株を MRSA と MSSA に分けて検討し、MSSA に対するこの併用の相乗作用は若干弱くて部分的相乗作用にとどまるのに対し、MRSA に対しては相乗作用が強く認められることを報告した。しかも、MRSA の中でも DMPPC 耐性の強い株ほどその相乗作用が強く見られたことはこの併用の有用性を強く示唆するものであった。同様に MRSA の中でも CZON 感性株より CZON 耐性株が、MINO 感性株より MINO 耐性株がこの併用の相乗作用を強く受け、その有用性をやはり強く示唆するものであった。また、*in vitro* 併用効果の発現には、特に MINO の抗菌力が大きく寄与していることが推察され、MINO の有用性を裏付ける成績と考えられた。

以上を受けて今回著者らは、MRSA を起炎菌とする呼吸器感染症を主な対象として、CZON と MINO の併用効果を臨床的に検討した。本併用を実施した症例数は 23 例を数えたが、さきに述べた理由により、8 例は脱落例として臨床効果の検討からは除外した。通常の臨床試験と比較して脱落例が多数認められたことになるが、これは、MRSA 感染症が重篤な immunocompromised host に併発することが多く、分離される MRSA を起炎菌とし得るか否かの決定が通常より困難であることを意味するものと考えられた。一方、本試験で臨床評価の対象とした 15 例では分離された MRSA が起炎菌と考えられ、内 3 例には CZON の単独投与、12 例には CZON と MINO の併用投与を行った。CZON 単独投与の 3 例は全例で有効が得られ、併用群の 12 例では 8 例が有効以上で、66.7% の有効率を得た。疾患別では、肺炎と慢性気道感染症群で 70~80% の有効率が得られた。細菌学的には 15 株中 9 株が除菌され、60% の菌消失率を得たが、併用群の菌消失率は 50.0% (6/12) であった。併用群での有効率と菌消

失率が低いのは、比較的軽症例に対して CZON の単独投与を行い、他方、MINO の追加併用による治療を行った例は重症と考えられる例が多かったためと考えられた。むしろ、このような重症例に対しても本併用が高い有効率を示したことを評価すべきである。また、この併用による軽微な臨床検査成績異常は認められたものの、重篤な障害は特に認められず、安全性に関してもこの併用の有用性を十分に評価し得た。

MRSA 感染症に対して、CZON と MINO の併用が基礎的・臨床的に相乗的な併用効果を示す機序に関しては、次のような可能性が考えられる。CZON は CMZ と同様に、MRSA の産生する新しいペニシリン結合蛋白 PBP 2' にも比較的高率に結合するため、MRSA に強い抗菌力を示すとされる^{21,25)}。一方、MINO を含めた Tetracycline (TC) 系抗生物質については MRSA についての検討はほとんどなく、その機序はまだまだ不明確である。この点に関する一つの検討として Hashi^ら²⁶⁾ は、TC で処理した *S. aureus* の微細構造の電顕学的観察を行い、細胞全体の電子密度が高くて膨化拡大した像と共に、隔壁の形成に乏しく、細胞壁が厚い像を観察している。このことから、TC 系抗生物質が本来有するとされる細菌のリボゾームの 30S subunit への作用による蛋白合成阻害という機序以外に、細胞壁阻害作用の可能性も考えられる。この仮説が正しければ、MRSA に対して抗菌力の強い CZON をはじめとする β -lactam 系抗生物質と MINO との相乗的抗菌作用が、共に細胞壁阻害作用を有することから生じている可能性も考えられるが、もちろん、他の機序も考えられ、今後、さらに検討を要する点である。

以上より、MRSA 感染症に対する CZON と MINO 併用の高い有用性が確認されたが、MRSA 感染症では、分離された MRSA の起炎性を厳密に評価することが重要であると思われた。

謝 辞

菌株の収集と送付に御協力を頂いた佐藤病院の伊藤仁一先生、由利組合総合病院の木内幸治先生、古川市立病院の針生光夫先生、小野寺常行先生、東北厚生年金病院の熊谷明広先生、岩淵勢子先生、公立学校共済組合東北中央病院の小鹿久夫先生、聖隷三方原病院の山崎博治先生、宮坂晴彦先生、斎藤博子先生、宮田みゆき先生、仙台厚生病院の加藤美和先生、千葉潤一先生、ならびに感受性測定試験に御協力を頂いた仙台厚生病院の宮野文子氏、高嶋進氏に深く感謝いたします。

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

文 献

- 1) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (V), MRSA および MSSA に対する cefuzonam と minocycline の *in vitro* 併用効果. *Chemotherapy* 37: 131~136, 1989
- 2) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (I)。喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の年次比較. *Chemotherapy* 34: 859~868, 1986
- 3) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 斎藤園子, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (II)。Minocycline と Amikacin の併用効果を基礎的・臨床的に確認した多剤耐性黄色ブドウ球菌による呼吸器感染症症例. *Chemotherapy* 34: 869~874, 1986
- 4) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (III)。多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差, 検体間較差および β -lactamase 産生能との相関. *Chemotherapy* 35: 699~708, 1987
- 5) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 1986, 87 年に東北地方で検出された黄色ブドウ球菌, 特に MRSA の分離頻度, 薬剤感受性, PC-ase 活性. *化学療法の領域* 4: 1591~1599, 1988
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 庄司 聡, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (IV)。MRSA 分離頻度の病院規模別較差および診療科間・検体間較差. *Chemotherapy* 37: 125~130, 1989
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 8) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳: ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC 2000 system および化学療法学会標準法 (HI 培地および MH 培地) で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較. *Chemotherapy* 32: 10~20, 1984
- 9) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較. *Chemotherapy* 33: 537~543, 1985
- 10) 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
- 11) 島田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。日本臨床 44: 2112~2121, 1986
- 12) 紺野昌俊: 難治性呼吸器感染症をめぐる新しい問題点, メチシリン耐性ブドウ球菌感染症の化学療法. 日本臨床 45: 565~570, 1987
- 13) 紺野昌俊: MRSA 感染症の治療法. 臨床医 13: 1614~1617, 1987
- 14) Bayer A S, Lam K: Efficacy of vancomycin plus rifampin in experimental aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vitro* *in vivo* correlations. *J Infect Dis* 151: 157~165, 1985
- 15) Levine D P, Cushing R D, Jui J, Brown W J: Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med* 97: 330~338, 1982
- 16) Sorrel T C, Packham D R, Shanker S, Foldes M, Munro R: Vancomycin therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 344~355, 1982
- 17) Carpenter T C, Hackbarth C J, Chambers H F, Sande M A: Efficacy of ciprofloxacin for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 382~384, 1986
- 18) Kaatz G W, Barriere S L, Schaberg D R, Fekety R: Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 527~530, 1987
- 19) Guerrero M F, Rouse M, Henry N, Wilson W: Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 747~751, 1988
- 20) 横田 健: MRSA 感染症, 基礎と臨床, MRSA の耐性機構からみた対策. *Prog. Med.* 5: 2679~2684, 1985
- 21) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と, コアグラールセ陰性ブドウ球菌 (CNS) 遺伝的耐性株の耐性機構と対策. 第 36 回日本化学療法学会総会 (神戸市) 講演抄録集 52 頁, 1988
- 22) 井上松久, 桜井奈津子, 松井初江, 角田光子, 大久保豊司: MRSA に対する Cefamandole, Flomoxef 又は Imipenem の併用効果について. *Jap. J. Antibiotics* 43: 233~238, 1990
- 23) 井上松久, 大久保豊司, 橋本 一: MRSA に対する β -lactam 剤の *in vitro* の併用の機作. 第 38 回日本化学療法学会総会 (長崎) 講演抄録集 159 頁, 1990
- 24) 伊藤 章, 小田切繁樹, 松本文夫, 井上松久: MRSA 感染症に対する CEZ と IPM 併用の基礎的, 臨床的検討. 第 38 回日本化学療法学会総会 (長崎) 講演抄録集 160 頁, 1990
- 25) Yokota T, Yoshida R, Suzuki E: L-105, A new cephem antibiotic effective on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abstr. 217, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 26) Hash J H, Davies M C: Electron microscopy of

Staphylococcus aureus treated with tetracycline.

Science 138: 828-829, 1962

STUDIES ON MULTIPLY RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (VI):
COMBINED EFFECTS OF CEFUZONAM PLUS MINOCYCLINE AGAINST
RESPIRATORY INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

Akira Watanabe, Satoru Shoji, Kotaro Oizumi* and Masakichi Motomiya

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,

Tohoku University, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Teruo Hasuike and Kiyoshi Konno

First Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Yushi Nakai** and Jun Ichi Saito

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

Kohsaku Nagai

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

Akihiko Onodera and Shigeki Nishimura

Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

Kazuo Sato

Department of Internal Medicine, Sato Hospital

Akira Shakato and Shigeo Takizawa

Department of Respiratory Medicine, Seirei-Mikatabara Hospital

* Present address: First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

** Present address: Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

We investigated the usefulness of a combination therapy with cefuzonam (CZON) plus minocycline (MINO) in 15 cases of severe infections caused by methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). These comprised 5 cases of acute pneumonia, 7 of chronic respiratory infections, 2 of infection supervening on lung cancer and 1 of urinary tract infection. Twelve of 15 patients were treated with 1 to 2 g of cefuzonam plus 100 mg of minocycline, b.i.d., respectively (combination therapy). Three of 15 patients were treated with 2 to 4 g/day of cefuzonam (monotherapy). Clinical efficacy was excellent in 1, good in 10, fair in 1 and poor in 3 cases. The efficacy rate was 66.7% in 12 cases treated with the combination therapy, after which 9 of 15 MRSA strains disappeared. All 12 strains, whose MICs were determined by a microbroth dilution method using the MIC-2000 system, were resistant to cefuzonam (MICs exceeding 12.5 µg/ml), but six of them were sensitive to minocycline (MICs less than 0.39 µg/ml). Against these six strains, the combination's FIC (fractional inhibitory concentration) indices, determined by a checkerboard method, were 0.5 — 0.75, and the mean was 0.581. No adverse reactions were observed in any of the 15 cases. One case each of elevated GOT, elevated GOT and GPT, eosinophilia, and leucocytopenia plus thrombocytopenia was noted, but values returned to normal after completion of the therapy. From the above results, we conclude that combination therapy of cefuzonam plus minocycline against MRSA infections is useful.