

MRSA 感染症に対する IPM/CS と CTM の併用における臨床的検討

—多施設共同研究—

島田 馨・岡 慎一

東京大学医科学研究所感染免疫内科*

嶋田甚五郎¹⁾・酒井 紀・山本 勝

萩原 正雄・小椋 陽介

東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設

¹⁾ 現: 聖マリアンナ医科大学微生物学教室・難病治療研究センター)

出月 康男・小西 敏郎

東京大学医学部第二外科

小林 寛伊

東京大学医学部中央手術部

池本 秀雄・磯沼 弘

順天堂大学医学部内科・感染症

稲松 孝思・深山 牧子・増田 義重

東京都老人医療センター感染症科

佐藤 富良・上寺 祐之

東京都立府中病院外科

岩井 重富・加藤 高明・田中日出和

日本大学医学部第三外科

中山 一誠

日本大学医学部第三外科教室

山地 恵美子

日本大学医学部附属健診センター細菌研究室

秋枝 洋三

秋枝病院外科

渡辺 哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木 俊明

要町病院外科

糸川 冠治

横浜いずみ台病院外科

沖 永 功 太

帝京大学医学部第二外科

小林 宏行・河合 伸

杏林大学医学部第一内科

荒川正昭・和田光一

新潟大学医学部第二内科

由良二郎・品川長夫・石川周, 岡田祐二

水野裕支・保里恵一・渡辺晋

名古屋市立大学医学部第一外科および関連施設

山本俊幸・鈴木幹三

名古屋市厚生院内科

武内俊彦・林嘉光・山本和英・宇佐美郁治

名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設

下方薫・川津秀隆・千田一嘉

天野博史・斉藤博

名古屋大学医学部第一内科および関連施設

木下博明・森本健・久保正二

大阪市立大学医学部第二内科

酒井克治

田辺中央病院

副島林造・中浜力

川崎医科大学呼吸器内科

折田薫三・小長英二・淵本定儀

木村秀幸・日伝晶夫

岡山大学医学部第一外科および関連施設

澤江義郎・岡田薫・権藤久司

九州大学医学部第一内科, 九州大学医療技術短期大学部および関連施設

那須勝・山崎透・永井寛之, 後藤陽一郎

大分医科大学第二内科および関連施設

原耕平・河野茂・古賀宏延・賀来満夫

長崎大学医学部第二内科および関連施設

斉藤厚・重野芳輝・伊良部勇栄

普久原浩・草野展周

琉球大学医学部第一内科および関連施設

井上松久

北里大学医学部微生物学

(平成4年1月8日受付・平成4年2月19日受理)

MRSA 感染症および MRSA 感染症と疑われる症例 66 例を対象とし, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS): cefotiam hydrochloride (CTM)=1g (IPMとして): 4g (1日投与量, 分2) の両剤同時または時間差による点滴静注投与を行い, 有効性と安全性の検討を行った。

1) 併用投与直前に分離された MRSA 48 株の IPM, CTM 単独および併用時の MIC はそれぞれ, 単独時 1.56~200 $\mu\text{g/ml}$, 12.5~1,600 $\mu\text{g/ml}$, 併用時 0.025~25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13~800

μg/ml で、min. FIC index は平均 0.217 であった。

2) 細菌学的効果は、消失 23 例、減少 10 例、不変 12 例、菌交代 6 例、不明 2 例で、消失率は 56.9% (29/51) であった。

3) 複数菌感染例における MRSA 以外の分離菌の消長は、19 株中 15 株消失で、消失率は 78.9% であった。また緑膿菌では 10 株中 7 株消失で、消失率は 70.0% であった。

4) 臨床効果は、肺炎 25 例を含む呼吸器感染症 29 例、創感染 15 例、熱傷感染 2 例、腹腔内感染 2 例、皮下膿瘍 2 例、骨盤内感染、尿路感染症、敗血症各 1 例で検討し、著効 13 例、有効 28 例、やや有効 10 例、無効 2 例で、有効率は 77.4% (41/53) であった。

5) 総合臨床効果は、著効 11 例、有効 28 例、無効 12 例で、有効率は 76.5% (39/51) であった。

6) 投与方法別の総合臨床効果は、両剤同時投与および時間差投与で有効に差はなかった。

7) MRSA のコアグラエゼ型別は II 型 23 株、III 型 16 株、IV 型 3 株、VII 型 6 株で、施設地域による型別の片寄りはみられなかった。コアグラエゼ型別の総合臨床効果は、統計学的に有意な差が認められなかった。

8) 副作用は、悪心、悪心・嘔吐、嘔気、下痢、各 1 例で、発現率は 6.1% (4/66)、臨床検査値異常は、肝機能検査値異常 8 例で、発現率は 12.1% (8/66) であった。これらはすべて一過性で重篤なものはない。

以上の成績から、単独で有効な薬剤が少ない MRSA 感染症に対して、IPM/CS と CTM の併用療法は、臨床的に有用性が高いことが示された。

Key words: MRSA, imipenem/cilastatin sodium, cefotiam hydrochloride, 併用療法, 臨床的検討

近年臨床上問題になっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し、イミペネム (IPM) と β-ラクタム剤の併用が *in vitro*, および *in vivo* で有効なことが多数報告されている¹⁻⁴⁾。今回、我々は MRSA 感染症に対しイミペネム/シラスタチンナトリウム (IPM/CS) と塩酸セフォチアム (CTM) の併用療法を行い、臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象症例は、1989 年 7 月より 1990 年 10 月の間に Table 1 に示す各施設およびその関連施設に入院中の MRSA 感染症またはその疑いのある症例 66 例であり、全例安全性の評価対象とした。このうち Table 2 に示す通り、本併用療法前に MRSA かどうかの確認がとれなかった 3 例、緑膿菌感染症であった 1 例、きわめて重篤で感染症状の推移が確認できなかった 3 例、後述する用法・用量外の 8 例、パイコマイシン (VCM) 併用の 1 例、計 15 例を除く 51 例 (2 例は創感染と尿路感染症および敗血症と創感染を同時に発症しているため、53 感染症例) を臨床効果の解析対象とした。さらに Table 3 の通り、MRSA の細菌学的効果と臨床効果から総合臨床効果を設定し判定した。解析対象は、細菌学的効果不明の 2 例を除く 49 例 (51 感染症例) であった。総合臨床効果解析対象例の

感染症名の内訳は、Table 4 に示す通り、敗血症 1 例、肺炎 24 例、肺化膿症 1 例、膿胸 1 例、慢性気管支炎 2 例、創感染 14 例、熱傷感染 2 例、腹腔内感染 2 例、皮下膿瘍 2 例、骨盤内感染 1 例、尿路感染症 1 例の計 51 例である。性別は男 32 例、女 17 例、年齢は 24~86 歳 (平均 66 歳) であった。基礎疾患の内訳は、膿血管障害 (くも膜下出血、膿梗塞) 9 例、心筋梗塞 2 例、不安定狭心症 (A-C バイパス術) 1 例、悪性腫瘍 19 例 (胃癌 7 例、食道癌 3 例、直腸癌 3 例、大腸癌 2 例、前立腺癌、腎盂癌など計 4 例)、慢性閉塞性肺疾患 4 例、糖尿病 4 例、肝硬変 2 例、など計 46 例、基礎疾患なしは 3 例であった。本併用療法直前の抗生物質投与例は 42 例 (IPM/CS 単独 13 例、IPM/CS 以外 29 例)、前投薬なしは 7 例であった。起炎菌として MRSA 単独は 34 例、MRSA とその他細菌 (*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Enterococcus faecalis* 2 株、*Enterococcus* sp. 1 株、α-hemolytic *Streptococcus* 1 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 10 株、*Xanthomonas maltophilia* 2 株、GN-Diplococcus 1 株) による複数菌感染症は 17 例であった。

2. 用法・用量

投与量は IPM/CS (IPM として) 1 日 1g、CTM 1 日 4g (分 2) とし、投与法は同時併用投与 (30 分以

Table 1-1. Institutions and investigators

Institutions	Investigators
Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo	Kaoru Shimada*, Shinichi Oka
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine and Co-Studies Hospital	Jingoro Shimada*, Osamu Sakai, Masaru Yamamoto, Masao Hagiwara, Yosuke Ogura
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo	Yasuo Idezuki, Toshiro Konishi
Surgical Center, Faculty of Medicine, University of Tokyo	Hiroyoshi Kobayashi
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine	Hideo Ikemoto, Hiroshi Isonuma
Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital	Takashi Inamatu, Makiko Fukayama, Yoshishige Masuda
Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital	Tomiyoshi Sato, Yushi Uetera
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University	Shigetomi Iwai, Koumei Kato, Hidekazu Tanaka
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University	Issei Nakayama
Microbiological Section, Nihon University School of Medicine, Health Planning Center	Emiko Yamaji
Department of Surgery, Akieda Hospital	Yozo Akieda
Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital	Tetsuya Watanabe
Department of Surgery, Kanamecho Hospital	Toshiaki Suzuki
Department of Surgery, Yokohama Izumidai Hospital	Kanji Itokawa
Second Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine	Kota Okinaga
First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine	Hiroyuki Kobayashi, Shin Kawai
Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine	Masaaki Arakawa, Kouichi Wada
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School and Co-Studies Hospital	Jiro Yura*, Nagao Shinagawa, Syu Ishikawa*, Yuji Okada, Hiroshi Mizuno, Keiichi Hori, Susumu Watanabe
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital	Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki
First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School and Co-Studies Hospital	Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi, Kazuhide Yamamoto, Ikuji Usami

*Committee members

Table 1-2. Institutions and Investigators

Institutions	Investigators
First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Co-Studies Hospital	Kaoru Shimokata, Hidetaka Kawatsu, Kazuyoshi Senda, Hiroshi Amano, Hiroshi Saito
Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School	Hiroaki Kinoshita, Ken Morimoto, Shoji Kubo
Tanabe Central Hospital	Katsuji Sakai
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School	Rinzo Soejima, Chikara Nakahama
First Department of Surgery, Okayama University, Medical School and Co-Studies Hospital	Kunzo Orita, Eiji Konaga, Sadanori Fuchimoto, Hideyuki Kimura, Akio Hizuta
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, School of Health Sciences and Co-Studies Hospital	Yoshiro Sawae*, Kaoru Okada, Hisashi Gondo
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita and Co-Studies Hospital	Masaru Nasu, Toru Yamasaki, Hiroyuki Nagai, Yoichiro Goto
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Co-Studies Hospital	Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Mitsuo Kaku
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ryukyu University and Co-Studies Hospital	Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu, Hiroshi Fukuhara, Nobuchika Kusano

*Committee members

Table 2. Patient disposition

All 66 patients
(safety evaluation)

- 15 patients excluded from clinical evaluation:
 - MRSA unconfirmed : 3 patients
 - *Pseudomonas* infection : 1 patient
 - uncleared foci of infection : 2 patients
 - against designated dosage : 8 patients
 - concomitant use of vancomycin: 1 patient

53 patients*
(evaluation of clinical effects)

- 2 patients excluded from evaluation of overall clinical efficacy: bacteriological effects unknown

51 patients*
(evaluation of overall clinical effects)

*(Two patients had two simultaneous infections.)

Table 3. Criteria for assessment of overall clinical efficacy

Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor
Bacteriological efficacy (MRSA)				
Eradicated (including superinfection)	excellent	good	good	*
Decreased	good	good	good	poor
Persistent	*	poor	poor	poor

*evaluated individually

Table 4. Patient characteristics

Parameters		No. of patients	Parameters		No. of patients
Total patients		49		Sepsis	1
Sex	Male	32		Pneumonia	24
	Female	17		Lung abscess	1
Age	24- 29	1	Diagnosis*	Pyothorax	1
	30- 39	1		Chron. bronchitis	2
	40- 49	2		Wound infection	14
	50- 59	8		Infection secondary to burns	2
	60- 69	17		Intra-abdominal infection	2
	70- 79	15		Subcutaneous abscess	2
	80- 86	5		Intrapelvic infection	1
	(24-86 y., mean: 66 y.)			Urinary tract infection	1
Duration of treatment	2- 7	21	Severity	Mild	3
	8- 14	17		Moderate	30
	15- 36	11		Severe	16
	(2-36 d, mean: 11 d)		Underlying disease	Yes	46
				No	3
Total dose	IPM		Previous antibiotic therapy	Yes (IPM/CS)	13
	2- 7.5	23		Yes (others excluded IPM/CS)	29
	8- 14.5	16		No	7
	15- 36	10	Organisms*	MRSA alone	34
	(2-36 g, mean: 11 g)			MRSA + other bacteria	17
		CTM		Coagulase type*	II
	8- 28	22	III		16
	29- 56	17	IV		3
	57-146	10	VII		6
	(8-146 g, mean: 44 g)		Unknown		3
Method of Administration	Simultaneous	18			
	Separate	31			

*Two patients had two simultaneous infections (wound infection+urinary tract infection and sepsis+wound infection, respectively).

CTM, cefotiam; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

上の点滴静注), または IPM/CS を 30 分点滴静注で先行し投与終了後 CTM を 30 分以上かけて点滴静注する時間差投与とした。なお, 本併用療法に先立ち IPM/CS を少なくとも 3 日間単独で先行投与し, 無効の場合引き続いて CTM を追加投与することも可能としたが, この例は 13 例であった。併用投与日数は 2~36 日 (平均 11 日), 総投与量は, IPM/CS (IPM) として 2~36 g (平均 11 g), CTM は 8~146 g (平均 44 g) であった。同時併用投与例は 18 例, 時間差投与例は 31 例であった。

3. 薬効評価

臨床効果の判定は, 各感染症の発症部位に応じた臨床症状の推移, CRP, 白血球数, 胸部 X 線写真などの改善を目標に定め, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。MRSA の細菌学的効果は, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の 5 段階とした。これらの判定は各施設で実施した細菌学的検査結果に基づき行われたが, 定量化のできない検体, 例えば膿汁は排膿状態を十分に確認し, 膿消失は菌消失, 排膿が明らかに減少したものを菌減少として判定した。

総合臨床効果は委員会判定とし, Table 3 に示す通り, 臨床効果と MRSA の細菌学的効果から, 著効, 有効, 無効の 3 段階で行った。なお, 細菌学的効果不明例は本評価の判定から除外した。

安全性評価は, 副作用および臨床検査値の異常の有

無により判定した。なお, 臨床検査値異常の判定は, 投与前検査値正常例では投与中, 後, 正常値上限の 20% 以上の変動のあるもの, また投与前の検査値異常例では投与中, 後の検査値が前値の 200% 上昇した例で本剤の影響が否定できないものについて薬剤による臨床検査値上昇例として採用した。

4. MIC 測定および *in vitro* 併用効果

薬剤感受性測定は, 日本化学療法学会標準法に準じた (但し, 4% NaCl 含有, ミューラー-ヒントン寒天を使用し, 30°C 培養で行った)。 *In vitro* の併用効果は同一寒天培地を用いたチェッカーボード法により行った。

5. コアグララーゼ型別の同定

コアグララーゼ型別の同定は, ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清「生研」を用いた。

MIC, *in vitro* 併用効果およびコアグララーゼ型別の判定は, 各施設で分離された菌株を集め萬有製薬岡崎研究所抗菌評価研究室で実施した。

II. 成績

1. 臨床効果 (Table 5)

Table 5 に感染症別の臨床効果を示した。敗血症の 1 例は有効, 肺炎の 25 例は著効 4 例, 有効 14 例, やや有効 6 例, 無効 1 例で有効率は 72.0% であった。肺化膿症, 膿胸の各 1 例はともに有効で, 慢性気管支炎の 2 例は著効と有効を示した。すなわち, 呼吸器感

Table 5. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rating (%)
		excellent	good	fair	poor	
Sepsis	1		1			1/ 1
Pneumonia	25	4	14	6	1	18/25 (72.0)
Lung abscess	1		1			1/ 1
Pyothorax	1		1			1/ 1
Chron. bronchitis	2	1	1			2/ 2
Subtotal	29	5	17	6	1	22/29 (75.9)
Wound infection	15	4	7	3	1	11/15 (73.3)
Infection secondary to burns	2	2				2/ 2
Intra-abdominal infection	2	1	1			2/ 2
Subcutaneous abscess	2	1	1			2/ 2
Intrapelvic infection	1			1		0/ 1
Urinary tract infection	1		1			1/ 1
Subtotal	23	8	10	4	1	18/23 (78.3)
Total	53	13	28	10	2	41/53 (77.4)

染症 29 例の有効率は 75.9%であった。また、創感染 15 例は、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、有効率は 73.3%、熱傷感染 2 例は著効、腹腔内感染の 2 例は著効と有効、皮下膿瘍の 2 例は著効と有効、骨盤内感染の 1 例はやや有効、尿路感染症の 1 例は有効を示した。すなわち敗血症と呼吸器感染症以外の、主に外科系に見られる感染症 23 例の有効率は 78.3%であった。全症例 53 例の有効率は 77.4%を示した。

2. 細菌学的効果 (Table 6)

検討した 53 株はメチシリンやセフェムなど多剤耐性の黄色ブドウ球菌であった (詳細は他報に記載)。その感染症別細菌学的効果は Table 6 の通りである。内訳は消失 23 例、減少 10 例、不変 12 例、菌交代 6 例、不明 2 例で消失率は 51 例中 29 例消失で 56.9%であった。

なお、交代菌は慢性気管支炎の喀痰から得られた *P. aeruginosa* 1 株以外はすべて肺炎の喀痰分離菌で、その内訳は *Xanthomonas maltophilia* 2 株、*Serratia marcescens* 1 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Enterococcus faecalis* 1 株、*Corynebacterium* sp. 1 株の計 6 株であり、このうち *E. cloacae* と *E. faecalis* はともに IPM には感受性 (昭和 1 濃度ディスクで卍) であった。*X. maltophilia* と *S. marcescens* は IPM には耐性 (昭和 1 濃度ディスクで各々-, +) であった

が、その他の菌株の IPM に対する感受性試験は実施していない。

3. 感染症別総合臨床効果 (Table 7)

Table 7 に感染症別の総合臨床効果を示した。敗血症の 1 例は有効、肺炎の 24 例は著効 3 例、有効 14 例、無効 7 例で有効率は 70.8%、肺化膿症の 1 例は有効、膿胸の 1 例は無効、慢性気管支炎の 2 例は 1 例が著効、1 例が無効であった。呼吸器系の感染症の有効率は、28 例中 19 例が有効以上で 67.9%を示した。また、創感染 14 例の内訳は、著効 4 例、有効 8 例、無効 2 例で有効率は 85.7%、熱傷感染の 2 例はともに著効、腹腔内感染では 2 例がともに有効、皮下膿瘍の 2 例は著効および有効、骨盤内感染 1 例は無効、尿路感染症の 1 例は有効であった。すなわち尿路感染症の 1 例を含む主に外科系にみられる感染症の有効率は、22 例中 19 例が有効以上で、有効率は 86.4%を示した。全体の有効率は 51 例中 39 例が有効以上で 76.5%であった。

4. 基礎疾患の有無別総合臨床効果 (Table 8)

基礎疾患の有無別総合臨床効果を Table 8 に示した。基礎疾患のない 3 例は、1 例著効、2 例有効で有効率は 100%、基礎疾患を有する症例は 46 例であるが、2 例は各々 2 感染症を併発していたので 48 例として集計すると、10 例が著効、26 例が有効、12 例が無効で、有効率は 75.0%であった。このうち基礎疾患

Table 6. Bacteriological efficacy against MRSA according to diagnosis

Diagnosis	No. of strains	Bacteriological efficacy					Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	persistent	superinfected	unknown	
Sepsis	1	1					1/ 1
Pneumonia	25	9	3	7	5	1	14/24 (58.3)
Lung abscess	1		1				0/ 1
Pyothorax	1			1			0/ 1
Chron. bronchitis	2			1	1		1/ 2
Subtotal	29	9	4	9	6	1	15/28 (53.6)
Wound infection	15	8	4	2		1	8/14 (57.1)
Infection secondary to burns	2	2					2/ 2
Intra-abdominal infection	2		2				0/ 2
Subcutaneous abscess	2	2					2/ 2
Intrapelvic infection	1			1			0/ 1
Urinary tract infection	1	1					1/ 1
Subtotal	23	13	6	3		1	13/22 (59.1)
Total	53	23	10	12	6	2	29/51 (56.9)

Table 7. Overall clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Overall clinical efficacy			Efficacy rating (%)
		excellent	good	poor	
Sepsis	1		1		1/ 1
Pneumonia	24	3	14	7	17/24 (70.8)
Lung abscess	1		1		1/ 1
Pyothorax	1			1	0/ 1
Chron. bronchitis	2	1		1	1/ 2
Subtotal	28	4	15	9	19/28 (67.9)
Wound infection	14	4	8	2	12/14 (85.7)
Infection secondary to burns	2	2			2/ 2
Intra-abdominal infection	2		2		2/ 2
Subcutaneous infection	2	1	1		2/ 2
Intrapelvic infection	1			1	0/ 1
Urinary tract infection	1		1		1/ 1
Subtotal	22	7	12	3	19/22 (86.4)
Total	51	11	28	12	39/51 (76.5)

Table 8. Overall clinical efficacy according to underlying disease

Underlying disease	No. of patients	Overall clinical efficacy			Efficacy rating (%)	
		excellent	good	poor		
No	3	1	2		3/ 3 (100)	
Yes	48*	10	26	12	36/48 (75.0)	
Classification	malignant tumor	20*	7	10	3	17/20 (85.0)
	others	28	3	16	9	19/28 (67.9)

*Two patients had two simultaneous infections.

として最も多かった悪性腫瘍では、20例中17例が有効以上で有効率は85.0%であった。その他の基礎疾患を有する例では、28例中19例が有効以上で、67.9%の有効率を示した。

5. 前投薬の有無別総合臨床効果 (Table 9)

前投薬の有無別総合臨床効果を Table 9 に示した。前投薬のない症例は7例のみで、44例が本併用療法の直前に抗生剤の投与が行われ、無効であった。前投薬のない症例の有効率は7例中4例が有効以上で57.1%であった。一方、前投薬のうち最も症例の多かったのがIPM/CSの13例で、少なくとも3日投薬の後無効と判定し、CTMを追加した結果本併用療法が行われたものである。この例の総合臨床効果は著効3

例、有効7例、無効3例で有効率は76.9%であった。この他の前投薬は表の通り様々な種類のもが使われていたが、セフェム系の第三世代やペニシリン系の抗生剤が多数を占めていた。これら前投薬のある症例は44例で、著効10例、有効25例、無効9例を示し、有効率は79.5%であった。

6. 投与方法別総合臨床効果 (Table 10)

投与方法別の総合臨床効果は Table 10 の通りである。本併用療法の投与方法は、前述のごとく主治医の判断で2剤同時併用、またはIPM/CS先行投与後CTMを投与する、いわゆる時間差投与いずれでも可能であった。その結果表に示す4種類の投与方法が得られた。すなわち、同時併用では30分点滴静注の例および1時

Table 9. Overall clinical efficacy according to previous antibiotic therapy

Parameters		No. of patients	Overall clinical efficacy			Efficacy rating (%)
			excellent	good	poor	
Previous antibiotic therapy	No	7	1	3	3	4/7 (57.1)
	Yes	44	10	25	9	35/44 (79.5)
Classification of antibiotics	IPM/CS	13	3	7	3	10/13 (76.9)
	IPM/CS+others	3			3	0/3 (0)
	PCs	3	2	1		3/3 (100)
	CEPs	6	1	3	2	4/6 (66.7)
	AGs	1		1		1/1
	others	5	2	3		5/5 (100)
	PCs+CEPs	3		2	1	2/3 (66.7)
	PCs+AGs	2		2		2/2
	PCs+others	2	1	1		2/2
	CEPs+AGs	2	1	1		2/2
CEPs+others	4		4		4/4 (100)	

PCs: ABPC, PIPC, CVA/TIPC, ASPC

CEPs: CMX, CTX, CPZ, LMOX, SBT/CPZ, CAZ, CZON, FMOX, CDZM

AGs: AMK, ISP

Others: ST, CLDM, FOM, MINO, CPFX

IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Table 10. Overall clinical efficacy according to method of administration

Method of administration		Overall clinical efficacy			Efficacy rating (%)
		excellent	good	poor	
Simultaneous	Drip infusion over 30 min	1	3	1	4/5 (80.0)
	Drip infusion over 1 h	2	9	3	11/14 (78.6)
Separate	IPM/CS (D. I. over 30 min) →CTM (D. I.)	7	12	5	19/24 (79.2)
	IPM/CS (D. I. over 30 min) →30 min intervals →CTM (D. I.)	1	4	3	5/8 (62.5)
	Total	11	28	12	39/51 (76.5)

IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium; CTM, cefotiam.

間点滴静注の例である。一方、時間差投与の例では30分時間差の例および1時間時間差の例である。これら4群間の有効率に統計学上有意な差はみられなかった。

7. コアグラマーゼ型別総合臨床効果および *in vitro* 併用効果 (Table 11)

本剤投与前に分離されたブドウ球菌は、各施設で

MRSAと判定された。これらのうち、48菌株のIPMとCTMに対するMIC測定結果をTable 11に示した(これらの菌株に対する他剤のMICは別報参照)。単独時のMICはIPMに対し1.56~200 µg/ml, CTMに対し12.5~1,600 µg/mlであった。併用時においてIPMのMICは単独時の約52分の1, CTMは約10分の1に低下した。チェッカーボード法によ

Table 11. Overall clinical efficacy according to MRSA coagulase type and synergistic effect *in vitro*

Coagulase type	Overall clinical efficacy			Efficacy rating (%)	MIC $\mu\text{g/ml}$ (G. mean)				min. FIC index mean \pm SD
					alone		in combination		
	excellent	good	poor		IPM	CTM	IPM	CTM	
II	5	14	4	19/23 (82.6)	1.56-200 (44.3)	12.5-1,600 (493)	0.1-25 (1.77)	3.13-800 (67)	0.267 \pm 0.174
III	4	5	7	9/16 (56.3)	1.56-50 (16.2)	50-800 (259)	0.025-0.78 (0.11)	3.13-400 (27)	0.182 \pm 0.173
IV		3		3/3 (100)	3.13-100 (12.5)	200-800 (400)	0.05-25 (0.5)	12.5-200 (32)	0.211 \pm 0.250
VII	2	3	1	5/6 (83.3)	6.25-100 (17.7)	400-800 (712)	0.1-0.39 (0.25)	6.25-400 (28)	0.121 \pm 0.188
Total	11	25	12	36/48 (75.0)	1.56-200 (26.1)	12.5-1,600 (411)	0.025-25 (0.50)	3.13-800 (42)	0.217 \pm 0.182

IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

Table 12. Bacteriological efficacy against organisms isolated concomitantly with MRSA

Organisms	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)
	eradicated	decreased	persistent	
<i>S. epidermidis</i>	1			1/1
<i>E. faecalis</i>	1		1	1/2
<i>Enterococcus</i> sp.	1			1/1
α -hemolytic <i>Streptococcus</i> sp.	1			1/1
<i>E. cloacae</i>	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	7		3	7/10 (70.0)
<i>X. maltophilia</i>	2			2/2
GN- <i>Diplococcus</i> sp.	1			1/1
Total	15		4	15/19 (78.9)

る併用効果は、平均 min. FIC index で表すと、0.217であった。コアグララーゼ型別はII型23株、III型16株、IV型3株、VII型6株で、施設、地域による型別の片寄りはいみじくもみられなかった。また、コアグララーゼ型別による min. FIC index には統計学的に有意な差はみられなかった。

コアグララーゼ型別の総合臨床効果をみると、各コアグララーゼ型別間の有効率には統計学上有意の差はみられなかった。

8. 複数菌感染例における MRSA 以外の分離菌の消長 (Table 12)

MRSA と他の細菌の複数菌感染例は17例あった。

MRSA 以外の分離菌の消長は Table 12 の通りである。最も多く分離されたのは *P. aeruginosa* で10株、以下 *S. epidermidis* 1株、*E. faecalis* 2株、*Enterococcus* sp. 1株、 α -hemolytic *Streptococcus* 1株、*E. cloacae* 1株、*X. maltophilia* 2株、GN-*Diplococcus* 1株の計19株であった。*P. aeruginosa* は10株中7株消失で、他菌種を含めた全体での消失率は15株消失で78.9%を示した。

9. 副作用および臨床検査値異常 (Tables 13, 14)

副作用を Table 13 に示す。悪心、悪心・嘔吐、嘔気、下痢が各1例ずつ認められた。発現率は6.1%で

Table 13. Adverse effects

Adverse effect	Frequency (%)
Nausea	2
Nausea + Vomiting	1
Diarrhea	1
Total	4 (6.1)

N=66 patients

Table 14. Abnormal laboratory findings

Parameters	Frequency (%)
GPT ↑	1
Al-P ↑	1
LDH ↑	1
GOT+GPT ↑	1
GOT+Al-P ↑	1
Al-P+ γ -GTP ↑	1
GOT+GPT+Al-P ↑	1
GOT+GPT+Al-P+ γ -GTP ↑	1
Total	8 (12.1)

N=66 patients

あった。このうち嘔気の1例は、以前よりCTM投与で本症状が認められたため同剤の影響が疑われているが他の3例では両剤のどちらかが原因が特定できなかった。下痢の副作用は投与2日目に認められたが、MRSAによる症状ではなく、投与継続し5日目までに完全に消失し、以後再発することはない。悪心の例は投与2日目に認められたが、投与継続中に消失、悪心・嘔吐の例は投与3日目に認められ、制吐剤を服用することで5日目に消失、以後投与継続しても発現することはない。

臨床検査値異常は、Table 14に示す通り肝機能障害が8例(発現率:12.1%)に認められた。このうち5例が肺炎であった。他は創感染と尿路感染症合併1例、骨盤内感染1例、MRSA腸炎1例の計3例に認められた。これらはすべて一過性で、投与終了後正常化または投与前値へ復していた。

10. 症例報告

症例 1. 60歳, 女性, 肺炎(脳出血, 脳室ドレナージ) (Fig. 1)

脳出血のため脳室ドレナージ施行術後, minocycline (MINO) (100 mg/d) 投与中, 咳嗽の出現と, 膿性痰を多量に認め, 喀痰中よりMRSAと*P. aer-*

*uginosa*が検出された。そして38°C台の発熱, 胸部X線写真にて両肺野に陰影を認めたため, 肺炎と診断した。WBCは15,300, CRPは3+であった。そこで, IPM/CS 0.5gの30分点滴静注先行投与後, CTM 2gを投与する時間差投与で1日2回, 5日間併用療法を実施した。その結果, 両菌の消失を認め, 喀痰も粘性で少量となり, 胸部X線所見の改善と体温の平熱化が認められた。またWBC 7,800, CRP 2+と改善した。総合臨床効果は著効と判定した。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

MRSA (コアグラウゼ型VII型)

MIC(μ g/ml)	単独時	併用時	FIC index
IPM	12.5	0.2	} 0.047
CTM	800	25	
MINO	50	—	
<i>P. aeruginosa</i> (昭和1濃度ディスク)			
IPM	2+		
MINO	—		

症例 2. 49歳, 女性, 頸部創感染(食道癌術後) (Fig. 2)

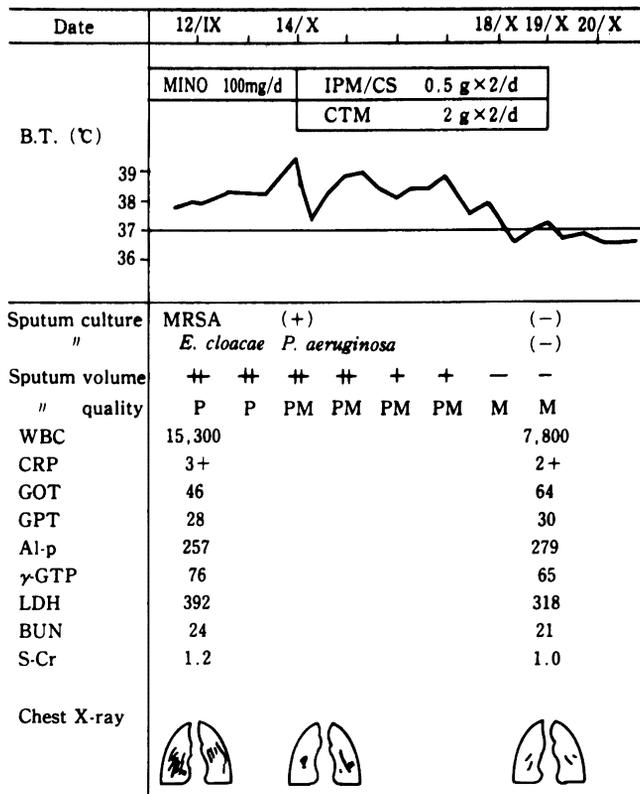
食道癌にて術前放射線照射(30 Gy), 右開胸開腹, 食道, 噴門切除R₃, 胸骨後食道胃管吻合の手術を行った。術後fosfomycin (FOM) (4 g/d) と piperacillin (PIPC) (4 g/d) 投与中, 5日目より頸部 pusdischarge +となる。38°C台の発熱とともに, 膿よりMRSAが検出された。IPM/CS 0.5gを30分点滴静注で先行後, 生理食塩液100 mlを30分点滴静注し, その後CTM 2gを点滴静注する1時間時間差投与を1日2回, 12日間行った。その結果MRSAの消失, 膿の消失と平熱化, WBC, CRPの改善がみられた。総合臨床効果は有効と判定した。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

MRSA (コアグラウゼ型II型)

MIC(μ g/ml)	単独時	併用時	FIC index
IPM	50	0.39	} 0.07
CTM	800	50	

症例 3. 77歳, 女性, 腹腔内感染(胃癌術後) (Fig. 3)

胃癌にて胃全摘術後入院加療中, 腹腔留置ドレンより膿の排出を認め, MRSAが検出された。ceftazidime (CAZ) (4 g/d) を投与したが, 無効のためIPM/CS 0.5g \times 2/dとCTM 2g \times 2/dの同時点滴静注を12日間実施した。投与直前の検査値はWBC 8,700, CRP 9.4, 38°C台の発熱があった。投与後, 明らかな膿量の減少がみられ, WBC 5,600, CRP 0.7, 体温は平熱化し, 炎症所見の改善をみた。ただ



MINO, minocycline; IPM/CS, imipenem cilastatin sodium; CTM, cefotiam.

Fig. 1. 60-year-old female. Pneumonia (cerebral hemorrhage, ventricular drainage).

MRSA は完全に消失しなかった。総合臨床効果は有効とした。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

MRSA (コアグラ-ゼ型III型)

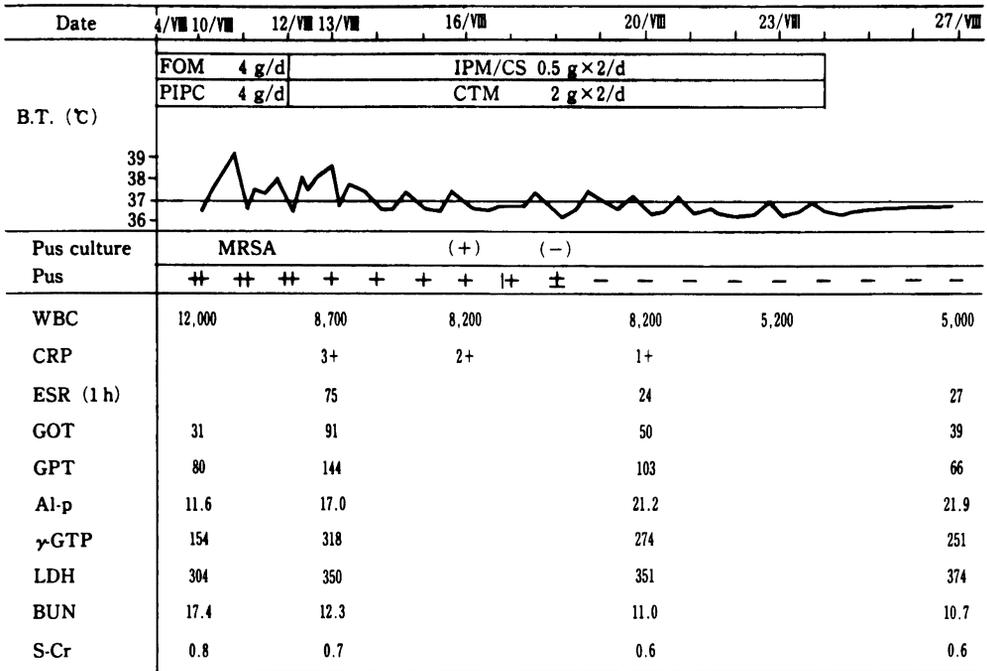
MIC(μg/ml)	単独時	併用時	FIC index
IPM	12.5	0.2	0.078
CTM	50	3.13	

III. 考 察

全国的なMRSA感染症の増加傾向の中で、現在様々な感染防止対策が施されている。病棟の消毒、器具の消毒、医療従事者の手洗いの励行、ガウンの交換、患者の隔離や黄色ブドウ球菌に抗菌力のない抗生剤の使用制限、たとえ抗菌力があっても漫然と長期に使わないなどである。このうち、黄色ブドウ球菌に抗菌力のない第三世代のセフェムの使用法の制限だけではMRSAの検出率を減らすことができなかつたとの報告もある⁵⁾。したがってその予防には総合的な対策

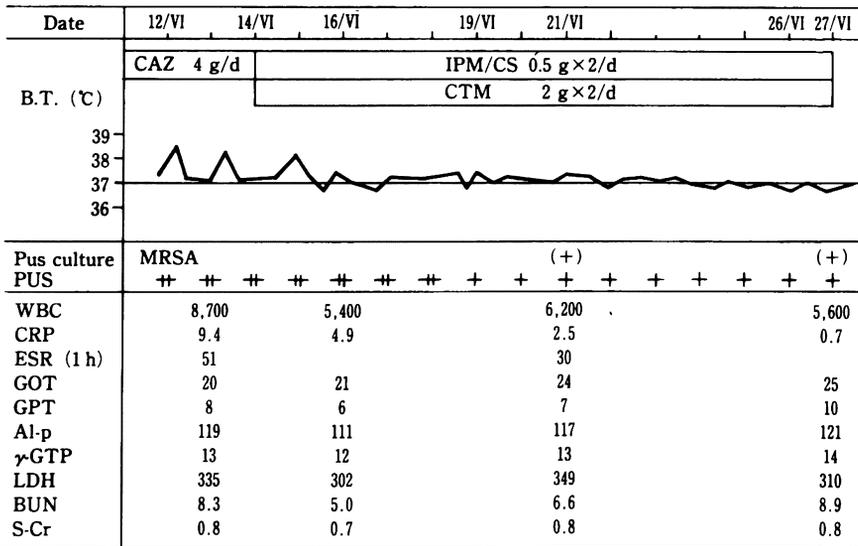
が必要である。しかもMRSA感染症に罹患する患者は、老人、長期入院例、悪性腫瘍をはじめとする重篤な基礎疾患を持つことが多いので⁶⁾、感染予防対策は予後を左右しかねない重要な課題である⁷⁾。しかしこれらの対策を講じて、いったんMRSA感染症の発症を見た場合、早期の抗生剤の選択はきわめて重要である。MRSA感染症の治療には、単独で治療ができる薬剤は数少ないので、MRSAに効果のある作用機序の異なるもの同士の薬剤の併用にたよらざるを得ない。今までに実施されている主な併用療法として、我が国では、各々作用点の違いを考慮して cefmetazole (CMZ)+fosfomycin (FOM)⁸⁾、MINO+β-ラクタム剤⁹⁾、アミノ配糖体 (AGs)+β-ラクタム剤¹⁰⁾など多数の組み合わせの有効なことが知られている。このうちFOM、AGsやMINOなどは耐性化の事実および使用量の制限などの問題がある¹¹⁾。

このような中で、Reynoldらは、メチシリン感受



FOM, fosfomycin; IPM/CS, imipenem cilastatin sodium; PIPC, piperacillin; CTM, cefotiam.

Fig. 2. 49-year-old male. Pars cervicalis wound infection (Ca. of the esophagus, post-operative).



CAZ, ceftazidime; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium; CTM, cefotiam.

Fig. 3. 77-year-old female. Intra-abdominal infection (Ca. of the stomach, post-operative).

性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の保有する4種の penicillin-binding protein (PBP) の結合親和性の違いから β -ラクタム剤を2群に分け、PBP 4に強く結合し、かつPBP 1,2,3に均等に強く結合する群と、PBP 4に弱く、PBP 1, 2, 3のどれかに強く結合する群の2つに分け、これら結合親和性の異なる両群を組み合わせるとMSSAに強い殺菌力を示すことを見出した¹²⁾。井上らはこの点に着目し、MRSAに対する両群の組み合わせを調べ、IPMをはじめある種の薬剤の組み合わせが強い併用効果を示すことを見出した¹²⁾。一方、松田らはIPMと他の β -ラクタム剤の併用効果 (*in vitro* および *in vivo*) を調べ良好な相乗効果を得た^{3,13)}。そして、この検討の中からIPMとCTMの併用が有効なことを示した。すなわち *in vitro* のチェッカーボード法による併用効果を見ると、IPM耐性のMRSA 25株に対し、IPM単独で12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、CTM単独では100~800 $\mu\text{g/ml}$ のMICが、併用時FICの算出時のMICはそれぞれ0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ とIPMで64分の1、CTMで8分の1に低下し、FIC indexは平均0.109ときわめて強い相乗効果を示した。kill curve法による成績も前述の成績を裏付けていた。また岩日らは、 β -ラクタム剤単剤作用を長時間続ける時にみられるメチシリン高度耐性菌の出現を、IPM+CTMの併用では作用早期から高度耐性菌の出現を抑制し、かつ長時間作用しても高度耐性菌の増加をきわめて強く抑制することを見出した¹⁴⁾。In vitro pharmacokinetic systemによる我々の成績では、殺菌カーブはCMZ+FOMの組み合わせより良好であり、IPMとCTMの濃度比が1:3~1:20で良好な相乗効果が認められた⁴⁾。投与順序の検討では、IPM先行後CTMを添加する方法はIPMとCTMを同時に添加する方法が、CTM先行後IPMを添加する方法より優れた結果が得られた。

マウスを用いた全身感染モデルによる検討では、IPMとCTMは1:5~1:20の配合比で相乗効果が認められた。投与順序の検討では *in vitro* の成績を裏付け、IPM先行投与後CTM投与のいわゆる時間差投与が同時投与より勝る成績であった¹³⁾。

一方、齋藤らにより、健康人を用いたIPM/CSとCTM単独時および併用時の血中および尿中の両剤の体内動態の検討が行われている¹⁵⁾(詳細は別報に記載)。それによるとIPM/CSは単独および併用時の体内動態は変わらず、CTMの尿中排泄は併用時やや増加したのみで、併用時も単独時とほとんど変わらない結果であった。

このような基礎検討と平行して、1989年7月より1990年10月にかけて全国の多施設で本併用療法の臨床的検討を実施した。投与量は、基礎検討の結果に基づきIPM/CSの常用量 (IPMとして) 1日1g (分2) を基準に、CTMを1日4g (分2) とした。両剤の投与法は、同時投与ないしIPM/CS先行後CTMを投与する時間差いずれでもよいこととした。その結果、66例が安全性の評価対象として収集された。このうち、臨床効果対象除外例およびMRSAの細菌学的効果不明例を除く51例を、総合臨床効果の評価対象として検討した。細菌学的効果は29例に消失を認め、消失率は56.9%であった。総合臨床効果は39例が著効または有効を示し、有効率は76.5%と優れた成績であった。特に、創感染は14例で85.7%の有効率であった。全体的に表在性の感染症の有効率が優れている傾向であったが、肺炎にも70.8%の有効率であった。無効例はいずれも基礎疾患が重篤で各種のカテーテルやカニューレが挿入されており、菌の侵入門戸を断ち切るため、カテーテルの交換や消毒も同時に考慮する必要性を示唆している。本併用療法直前の抗生物質無効例は44例であった。前投与抗生物質の種類別ではIPM/CSが13例と最も多く、本併用療法で76.9%の有効率を示した。他の前投与抗生物質は様々な種類の薬剤であり、併用療法により全体で79.5%の有効率を示していた。

投与順序の検討では、同時投与と時間差投与による臨床効果の差はまったく認められなかった。この理由として平均11日間のくり返し投与によって *in vitro* で見られたような明らかな効果の違いが出なかったものと思われる。

MRSAのコアグラセ型は、II, III, IV, VIIが施設地域に片寄りなく認められた。いずれもFIC indexは相乗効果を示した。また、型別の違いによる臨床効果は統計学的に有意な差は認めなかった。細菌学的な検討の詳細は別報にゆずるが、今回対象となったMRSAの併用時のCTMのMICが、到底臨床的に望めない株もあった。すなわち、膿分離株で両剤併用時、FIC算出時のIPMのMICが0.05 $\mu\text{g/ml}$ でCTMのMICが400 $\mu\text{g/ml}$ であっても消失を示す例があった。このことは両剤併用療法にまだ未知の作用機序を予見させる。

ところで、総合臨床効果評価対象51例中17例の33.3%が、MRSAと他の細菌との複数菌感染であった。MRSA以外の細菌の消失率は78.9%であった。とりわけ緑膿菌は10例に認められ、その消失率は70.0%であった。MRSA検出例では緑膿菌をはじめ

とする他の細菌も検出される例が多いことを指摘されているが¹⁰⁾, 我々の検討でも同様の成績を得ており, MRSA 感染症例では同時に検出される菌や交代菌を意識した薬剤の選択が必要である。

黄色ブドウ球菌に抗菌力を示し, かつ緑膿菌にも抗菌力を示す注射用薬剤は, IPM/CS, gentamicin, MINO, FOM, CAZ などきわめて限られている。この中で MRSA 以外の細菌に対しては現在最も抗菌力がすぐれ, かつ耐性菌が少なく耐性化の傾向もほとんど認められていない薬剤は IPM である^{17,18)}。したがって, IPM は緑膿菌をはじめとする MRSA の複数菌対策には有力な薬剤であると思われる。

なお, 今回検討症例が少なく, 両剤の用量比がまちまちであったので臨床効果の評価対象から除いたが, IPM/CS の 1 日量が IPM として 0.075, 0.5 および 1 g で, かつ CTM が 1 日量 0.3, 2 および 4 g (用量比 1:2~1:8) の例が 8 例あった。これらの感染症の内訳は, 敗血症/菌血症 2 例, 肺炎 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 陳旧性肺結核+感染 1 例, 硬膜外 (チューブ) 感染 1 例であった。これらのうち, 慢性腎不全で菌血症の 4 歳の症例 (IPM/CS 75 mg×1, CTM 300 mg×1) の菌消失で有効である 1 例を除く 7 例は, 総合臨床効果採用例と同様の重篤な基礎疾患を持つものであった。これらの MRSA の細菌学的効果は, 4 例消失, 2 例減少, 2 例不変であり, 総合臨床効果は, 著効 1 例, 有効 5 例, 無効 2 例であった。この結果から類推すると, 両剤の MRSA に対する MIC や腎機能の程度を考慮し, 必要に応じ用量調節できる可能性を示唆している。

副作用は, 悪心, 悪心・嘔吐, 嘔気, 下痢各 1 例計 4 例 (6.1%) に認められたが, いずれも軽度一過性で問題となるものはなかった。臨床検査値異常は, 肝機能検査値異常 8 例 (12.1%) に認められたが, いずれも一過性で投与終了後正常化または投与前値まで復していた。本併用療法は副作用および臨床検査値異常に関して問題がなく, 特に副作用等増強される傾向は認められなかった。

以上の結果より, MRSA 感染症に有効な薬剤が限られている中で, IPM/CS と CTM の併用療法は臨床的に有用性が高いことが示唆された。

稿を終るにあたり, 本検討に御協力頂きました各施設の細菌検査室の先生方, 臨床の先生方, および詳細な御報告を頂きました各先生方に深謝致します。

臨床試験協力機関 (順不同)

東京大学医科学研究所感染免疫内科, 東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設, 東京大学医学部第二

外科, 東京大学医学部中央手術部, 順天堂大学医学部内科・感染症, 東京老人医療センター感染症科, 東京都立府中病院外科, 日本大学医学部第三外科, 帝京大学医学部第二外科, 杏林大学医学部第一内科, 日本大学医学部第三外科教室, 日本大学医学部附属健診センター, 秋枝上院外科, 板橋中央総合病院外科, 要町病院外科, 横浜いずみ台病院外科, 新潟大学医学部第二内科, 名古屋市立大学医学部第一外科および関連施設, 名古屋市厚生院内科, 名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設, 名古屋大学医学部第一内科および関連施設, 大阪市立大学医学部第二外科, 田辺中央病院, 川崎医科大学呼吸器内科, 岡山大学医学部第一外科および関連施設, 九州大学医学部第一内科および関連施設, 九州大学医療技術短期大学部内科, 大分医科大学第二内科および関連施設, 長崎大学医学部第二内科および関連施設, 琉球大学医学部第一内科および関連施設。

なお, 本検討内容の一部は第 39 回日本化学療法学会総会 (東京) において発表した。

文 献

- 1) 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: 860~876, 1989
- 2) 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, または Imipenem の併用効果について。Jpn. J. Antibiotics 43: 233~238, 1990
- 3) Matsugada K, Asahi Y, Sanada M, Nakagawa S, Tanaka N, Inoue M: *In vitro*-activity of imipenem combined with β -lactam antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob. Chemotherapy 27: 809~815, 1991
- 4) Shimada K, Oka S, Goto M, Inoue M, Matsuda K, Sanada M: Synergistic effect of new combination (Imipenem and Cefotiam) against MRSA demonstrated by in vitro pharmacokinetic system. ICCAC 878, 1991
- 5) 並木賢司, 中沢堅次, 青山 敏, 北條 正: 当院における MRSA 対策としての抗生剤使用規制の試み。第 37 回日本化学療法学会東日本支部総会プログラム・講演抄録集, PP 95, 1990
- 6) 島田 馨, 岡 慎一, 鈴木宏男, 稻松孝思, 浦山京子: 黄色ブドウ球菌敗血症の研究。第一報。メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌敗血症について。感染症学雑誌 59: 459~463, 1985
- 7) 品川長夫, 石原 博, 村元雅之, 桜井 敏, 加藤克己, 早川哲史, 鈴木勝也, 保里恵一, 谷口正哲, 真下啓二, 竹山廣光, 石川 周, 水野 勇, 由良二郎: 特殊な術後感染症の治療。1) MRSA 感染症。消化器外科 13: 589~595, 1990

- 8) Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi T, Tajima M, Yokota T: Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 30: 917~922, 1986
- 9) 渡辺 彰, 庄司 聡, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 蓮池照夫, 今野 淳, 中井祐之, 斉藤純一, 長井弘策, 小野寺晃彦, 西村茂樹, 佐藤和男, 釋迦戸晃, 滝沢茂夫: 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. *Chemotherapy* 39: 235~246, 1991
- 10) 中浜 力, 築山邦規, 副島林造: MRSA. *臨床医* 15: 204~207, 1989
- 11) 菅野治重: 抗微生物剤の動き, MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌). *診断と治療* 76: 1383~1388, 1988
- 12) Reynold P E, Brown D F J: Penicillin-binding proteins of β -lactem resistant strains of *S. aureus*, *FEBS Lett* 192: 28~32, 1985
- 13) 松田耕二, 真田 実, 中川 晋, 田中信男: 高度耐性 MRSA に対するイミペネムと β -ラクタム剤との併用効果 (第一報). *Chemotherapy* 38: 387, 1990
- 14) 岩日明幸, 志岐志喜子, 内藤貴子, 岩崎多美子, 山崎俊幸: MRSA に対する Cefotiam と Imipenem あるいは Cefotiam と Cephamycin 系 β -ラクタム剤との併用効果. 第 39 回日本感染症学会東日本地方会総会プログラム・講演抄録集, PP 93, 1990
- 15) 齋藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明, 白鳥建二: Imipenem/Cilastatin sodium と Cefotiam hydrochloride の併用時における体内動態および血清抗菌力の検討. 第 39 回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録, PP 160, 1991
- 16) 四方田幸恵, 高橋綾子, 角田佐穂里, 倉林良幸, 小林功, 井上松久: MRSA 検出検体中の同時分離菌種の検討. 第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会プログラム・講演抄録集, pp 69, 1991
- 17) 高橋公毅, 渡辺正治, 菅野治重: IPM 耐性緑膿菌の分離状況と IPM, AMK, TOB の併用効果, 第 39 回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録集. PP 166, 1991
- 18) 猪狩 淳, 小栗豊子: 臨床分離株の抗菌薬感受性—全国サーベイ成績. イミペネムを中心に—Imipenem 感受性研究会. 第 39 回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録集, PP 74, 1991

MULTICENTER TRIAL OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM COMBINED WITH CEFOTIAM HYDROCHLORIDE IN PATIENTS WITH MRSA INFECTIONS

Kaoru Shimada¹⁾, Shinichi Oka¹⁾, Jingoro Shimada^{*2)}, Osamu Sakai²⁾, Masaru Yamamoto²⁾, Masao Hagiwara²⁾, Yosuke Ogura²⁾, Yasuo Idezuki³⁾, Toshiro Konishi³⁾, Hiroyoshi Kobayashi⁴⁾, Hideo Ikemoto⁵⁾, Hiroshi Isonuma⁵⁾, Takashi Inamatsu⁶⁾, Makiko Fukayama⁶⁾, Yoshishige Masuda⁶⁾, Tomiyoshi Sato⁷⁾, Yushi Uetera⁷⁾, Shigetomi Iwai⁸⁾, Koumei Kato⁸⁾, Hidekazu Tanaka⁸⁾, Issei Nakayama⁹⁾, Emiko Yamaji¹⁰⁾, Yozo Akieda¹¹⁾, Tersuya Watanabe¹²⁾, Toshiaki Suzuki¹³⁾, Kanji Itokawa¹⁴⁾, Kota Okinaga¹⁵⁾, Hiroyuki Kobayashi¹⁶⁾, Shin Kawai¹⁶⁾, Masaaki Arakawa¹⁷⁾, Kouichi Wada¹⁷⁾, Jiro Yura¹⁸⁾, Nagao Shinagawa¹⁸⁾, Syu Ishikawa¹⁸⁾, Yuji Okada¹⁸⁾, Hiroshi Mizuno¹⁸⁾, Keiichi Hori¹⁸⁾, Susumu Watanabe¹⁸⁾, Toshiyuki Yamamoto¹⁹⁾, Kanzo Suzuki¹⁹⁾, Toshihiko Takeuchi²⁰⁾, Yoshimitsu Hayashi²⁰⁾, Kazuhide Yamamoto²⁰⁾, Ikuji Usami²⁰⁾, Kaoru Shimokata²¹⁾, Hidetaka Kawatsu²¹⁾, Kazuyoshi Senda²¹⁾, Hiroshi Amano²¹⁾, Hiroshi Saito²¹⁾, Hiroaki Kinoshita²²⁾, Ken Morimoto²²⁾, Shoji Kubo²²⁾, Katsuji Sakai²³⁾, Rinzo Soejima²⁴⁾, Chikara Nakahama²⁴⁾, Kunzo Orita²⁵⁾, Eiji Konaga²⁵⁾, Sadanori Fuchimoto²⁵⁾, Hideyuki Kimura²⁵⁾, Akio Hizuta²⁵⁾, Yoshiro Sawae²⁶⁾, Kaoru Okada²⁶⁾, Hisashi Gondo²⁶⁾, Masaru Nasu²⁷⁾, Toru Yamasaki²⁷⁾, Hiroyuki Nagai²⁷⁾, Yoichiro Goto²⁷⁾, Kohei Hara²⁸⁾,

Shigeru Kohno²⁸⁾, Hironobu Koga²⁸⁾, Mitsuo Kaku²⁸⁾, Atsushi Saito²⁹⁾,
Yoshiteru Shigeno²⁹⁾, Yuei Irabu²⁹⁾, Hiroshi Fukuhara²⁹⁾,
Nobuchika Kusano²⁹⁾ and Matsuhisa Inoue³⁰⁾

- ¹⁾ Department of Infectious Diseases and Applied Immunology Institute of Medical Science, University of Tokyo 4-6-1, Shirogane-dai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan
- ²⁾ Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine and Co-Studies Hospital
- * presently: Microbiology, St. Marianna School of Medicine and Institute of Medical Science
- ³⁾ Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo
- ⁴⁾ Surgical Center, Faculty of Medicine, University of Tokyo
- ⁵⁾ Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine
- ⁶⁾ Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- ⁷⁾ Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital
- ⁸⁾ Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University
- ⁹⁾ Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University
- ¹⁰⁾ Microbiological Section, Nihon University School of Medicine, Health Planning Center
- ¹¹⁾ Department of Surgery, Akieda Hospital
- ¹²⁾ Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital
- ¹³⁾ Department of Surgery, Kanamecho Hospital
- ¹⁴⁾ Department of Surgery, Yokohama Izumidai Hospital
- ¹⁵⁾ Second Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine
- ¹⁶⁾ First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ¹⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine
- ¹⁸⁾ First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School and Co-Studies Hospital
- ¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Kosei-in Geriatric Hospital
- ²⁰⁾ First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School and Co-Studies Hospital
- ²¹⁾ First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Co-Studies Hospital
- ²²⁾ Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School
- ²³⁾ Tanabe Central Hospital
- ²⁴⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ²⁵⁾ First Department of Surgery, Okayama University, Medical School and Co-Studies Hospital
- ²⁶⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, School of Health Sciences and Co-Studies Hospital
- ²⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita and Co-Studies Hospital
- ²⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Co-Studies Hospital
- ²⁹⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ryukyu University and Co-Studies Hospital
- ³⁰⁾ Microbiology, Kitazato University, School of Medicine

Sixty-six patients with confirmed or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections were treated with imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 0.5 g every 12 hours combined with cefotiam hydrochloride (CTM) 2 g every 12 hours. The drugs were administered as either simultaneous or separate (IPM/CS→CTM) drip infusions. The results were as follows:

1) Using the checkerboard agar-dilution method the mean fractional inhibitory concentration (FIC) index of 48 strains of MRSA isolated before concomitant therapy with IPM and CTM was

0.217.

2) Bacteriologically, MRSA was eradicated in 23 patients, decreased in 10 and unchanged in 12. Superinfection occurred in 6 patients, and the status of 2 was unknown. The eradication rate was 56.9%.

3) Fifteen (78.9%) of the 19 strains of organisms isolated concomitantly with MRSA were eradicated. More specifically, 7 of 10 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were eradicated.

4) Clinical cure was observed in 77.4% of the patients. Treatment was required because of respiratory tract infections in 29 patients including 25 with pneumonia), wound infections in 15, infections secondary to burns in 2, intra-abdominal infections in 2, subcutaneous infections in 2, intrapelvic infection in 1, urinary tract infection in 1 and sepsis in 1.

5) The overall clinical effect was excellent in 11 patients, good in 28 and poor in 12. The efficacy rate was 76.5%.

6) No statistically significant difference in overall clinical efficacy was observed between the simultaneous and separate infusion protocols.

7) The coagulase type of the MRSA was II in the case of 23 strains, III in 16, IV in 3 and VII in 6. There were no statistically significant differences in efficacy rates among the various coagulase types.

8) Adverse effects observed clinically consisted of nausea in 2 patients, nausea and vomiting in 1 patient and diarrhea in 1 patient. Laboratory adverse events consisted of hepatic enzyme elevation in 8 patients. These adverse events were all mild and transient.

In conclusion, IPM/CS combined with CTM is useful in the treatment of MRSA infections.