

マウス MRSA 感染症における薬剤併用効果のモデル実験

1. Cefuzonam と imipenem との併用

笹原 武志・樋口 徹¹⁾・井上 松久

北里大学医学部微生物学教室*

¹⁾ 日本レダリー株式会社

(平成4年10月21日受付・平成4年11月13日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) に対する cefuzonam (CZON) と imipenem (IPM) の併用効果について検討し、以下の結果を得た。(1) *In vitro* における殺菌効果は、各単剤ではいずれも強い殺菌作用の認められない濃度を併用した場合、併用により著明な殺菌作用が認められた。(2) マウス MRSA 感染症モデルを用いて治療効果を平均生存日数、ED₅₀ 値そして血液および臓器内の菌数について検討したところ、併用群の方が各単剤群よりも強く効果的に作用しており、その効果は FED index から相乗的作用であると判定された。(3) 各抗生剤およびその併用時の各濃度において腎機能検査を実施し、毒性の増強を検討したが、CZON と IPM を併用した場合、併用による考えられる毒性の増強は認められなかった。

Key words: MRSA, cefuzonam, imipenem, 相乗作用, マウス全身感染モデル

黄色ブドウ球菌に対する抗菌力の弱い初期の第三世代セフェム抗生剤が臨床で使用され、すでに10年が経過した。この間、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) が高頻度に検出されるようになり、この MRSA を起因とする感染症が近年増加傾向を示し、特に、院内感染の原因菌として問題となっている¹⁻⁴⁾。

MRSA は多くのペニシリン剤、セフェム剤のみならず、その他のニューキノロン剤、マクロライド剤に対しても同時に耐性を示す多剤耐性菌であるために、免疫不全状態にある患者、広範囲熱傷患者あるいは慢性疾患長期治療中の患者に敗血症や感染性心内膜炎や膿胸・肺膿瘍やショックあるいは白色便下痢症等の疾患を起こすと治療が困難となる⁴⁾。そのため、この感染症の予防・治療対策は临床上重要な課題になってきた。

MRSA に対して単剤では vancomycin (VCM)、arbecacin (ABK)、minocycline (MINO) が優れた感受性を示す。しかし、最近、MINO にも耐性化が進んでおり、中等度 ABK 耐性菌もすでに分離されてきている。また、VCM や ABK では腎毒性などの副作用の問題もあり、単剤では治療効果を期待することができない場合もある。このような状況の中、これまで種々の併用治療法が試されて

いる。中でも、井上ら⁵⁾ は MRSA に対して cefazolin (CEZ) 等と imipenem (IPM) との併用によって強い相乗効果が得られることを報告し、伊藤ら⁶⁾ は CEZ と IPM、また、島田ら⁷⁾ は cefotiam (CTM) と IPM の組み合わせで臨床効果を検討している。しかし、これまで併用による抗生剤の効果は多くが *in vitro* での報告で、この併用療法の有効性と安全性を *in vivo* で検討した報告は少ない。

今回、我々は臨床材料から分離した中等度耐性で、マウスに強い毒力を示す MRSA を検出し、それによって全身感染させて作成したマウス全身感染モデルを用いて、MRSA 感染症に対する抗生剤の併用効果を検討した。今回は MSSA をはじめ中等度の MRSA に対しても抗菌力を示す cefuzonam と imipenem の組み合わせについて *in vivo* での効果を検討し、強い相乗効果を認める成績を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 動物

ddy 系マウス雄 (4 週齢) を日本エスエルシー株式会社 (SLC, 浜松市) より購入し、通常環境下で飼育した。マウスは一群 5~10 匹で使用した。

2. 使用薬剤

Cefuzonam (CZON, 日本レダリー株式会社) と

* 相模原市北里 1-15-1

imipenem (IPM, 萬有製薬株式会社) 原末をそれぞれ 10 mM phosphate buffer saline (PBS, pH 7.2) にて適宜溶解して用いた。

3. 使用菌株

当教室で保存している臨床分離の MRSA 菌株の中から、これまでの mutin と cyclophosphamide を用いたマウス感染実験系ではなく正常マウスに対して強い致死性を発揮する中等度の MRSA KU 16 株を選択し、Mueller Hinton (MH) 寒天平板にて 35°C 18 時間培養した。その後、寒天平板から菌をかきとり PBS に懸濁し、吸光度 530 nm にて一定の菌数になるように調整した。また、*in vitro* 殺菌効果の測定には、当該菌株を MH ブイオンにて 30°C 18 時間培養後、その一定量の菌液 (約 0.1 ml) を 5 ml の MH ブイオンを加えた L 字管に入れ、35°C で 4~5 時間振盪培養したものを使用した。当該菌株の CZON と IPM に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、10⁶ cfu/ml の菌液に対して CZON の 25 µg/ml, IPM の 1.56 µg/ml であった。

4. マウス全身感染モデルの作成

笹原らが別に報告⁹⁾した方法、すなわち、当該菌株 5×10⁷ cfu (10 LD₅₀) をマウス尾静脈より感染させることにより全身感染モデルを作成した。抗生剤による治療は、感染 1, 6, 12, 24, 48 時間後に行われた。治療効果は治療開始後 10 日目までの平均生存日数 (day) および生存率 (%) そしてプロビット法⁹⁾によって算出した ED₅₀ 値 (mg/kg) によって表現した。さらに、横田らの方法¹⁰⁾に従って ED₅₀ 値をもとに fractional effective dose (FED) index を算出し、以下の基準をもとに併用効果を判定した。FED index ≤ 0.5 を強い相乗作用, 0.5 < FED index ≤ 1.0 を中等度の相乗作用, 1.0 < FED index < 2.0 を相加

作用, FED index = 2.0 を作用なし, そして FED index > 2.0 を拮抗作用とした。

5. 生菌数の定量

感染後経時的に血液、肝臓、脾臓、腎臓および脳を採取した。各臓器は重量を測定した後、10 ml の PBS を加え、ホモジナイズした。これを原液として 10 倍階段希釈し、その 0.2 ml を MH 寒天培地に混積培養した。生菌数 (cfu) は、血液を Log₁₀/ml, 肝臓を Log₁₀/g, 脾臓を Log₁₀/0.1 g, 腎臓を Log₁₀/0.2 g, さらに脳を Log₁₀/0.3 g でそれぞれ表現した。

6. 抗生剤の *in vitro* 殺菌効果

各段階に希釈した単独あるいは併用剤各濃度の抗生剤を菌液 10⁶ cfu/ml を含む 5 ml の MH ブイオンが入った L 字管に入れ、35°C で振盪培養した。0, 1, 3, 5 時間後菌液の一部を取り出し、MH 寒天培地に混積培養した。生菌数は Log₁₀/ml で表現した。

7. 毒性試験

腎機能検査の一つである血中尿素 (blood urea nitrogen, BUN) 量の測定ジアセチルモノオキシム法¹¹⁾に準じて実施した。すなわち、各抗生剤投与 2, 5, 10 日後に眼窩静脈叢より採血を行い、得られた血清をトリクロル酢酸処理にて除タンパクした後、血中尿素を過塩素酸存在下でジアセチルモノオキシムと縮合反応させる。その後、水を対照に 540 nm で被検血清および尿素窒素標準液の吸光度を測定し、被検血清中の BUN 量 (mg/dl) を算出した。

8. 統計処理

Wilcoxon-Mann-Whitney 検定法を用いて有意差を検定した。

II. 実験結果

1. *In vitro* における殺菌効果

対数増殖期の KU 16 株に対する CZON および

Table 1. *In vitro* bactericidal activity of the cefuzonam and imipenem combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Group	Antibiotics (µg/ml)		Colony forming units (Log ₁₀ /ml) at			
	CZON	IPM	0	1	3	5
			hours after incubation			
1	0	0	6.00	6.59	7.87	9.05
2	0.390	0	6.00	6.10	6.30	6.63
3	0	0.025	6.00	6.09	5.17	5.00
4	0.390	0.025	6.00	5.47	3.85	2.95

1×10⁶ cfu of MRSA were incubated with or without antibiotics.

0.2 ml of cultured media were harvested at various intervals after incubation and viable bacteria were counted on an agar plate.

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

IPM 単剤,あるいは併用の *in vitro* における経時的殺菌効果を検討した。結果を Table 1 に示す。予備実験の結果から,当該菌株の 10^6 cfu/ml 時の CZON 1/64 MIC に相当する $0.39 \mu\text{g/ml}$ および IPM 1/32 MIC に相当する $0.025 \mu\text{g/ml}$ をそれぞれ単独作用させた場合の 3 時間目および 5 時間目における生菌数は,それぞれ, CZON で 6.30 と 6.63 と漸次増加し, IPM で 5.17 と 5.00 で 3 時間目よりわずかに減少した。一方,両剤を併用した場合の生菌数は,3 時間目で 3.85, 5 時間目で 2.95 であった。各単剤ではいずれも菌数の著明な減少が認められなかったのに対して,この濃度における CZON と IPM 併用により生菌数の著明な減少,すなわち,強い殺菌作用が認められた。

2. マウス全身感染モデルに対する治療効果

当該菌株 5×10^7 cfu をマウス尾静脈より感染させて作成したマウス MRSA 感染症モデルを用いて, CZON と IPM の単独群および併用群 (ヒトに対する通常投与量にもとづき CZON と IPM の投与量を 2:1 に固定した) の治療効果を比較検討した。成績を Table 2 と Table 3 に示す。各群の治療効果を生存率で表現した Table 2 から 50% 生存率を維持するのに要する日数は, CZON 単独群で 4 日,そして IPM 単独群では約 6 日であったのに比して,併用群では 8~

10 日以上であった。一方,未治療対照群は 5 日以内に全例が死亡した。各群の平均生存日数は,未治療対照群に比べて, CZON 単独群では約 1.6 倍, IPM 単独群では約 2.4 倍,そして併用群では約 3.3 倍にそれぞれ増加し,その効果は各単独群に比べて併用群で有意に高かった。次に,感染 10 日目における各群の体重増加率を感染直後の体重を 100% として比較した場合,非感染対照群は 156% であったのに比べて, CZON 単独群の group 3 と group 4 の平均が 76%, IPM 単独群の group 5 と group 6 の平均が 79%,そして併用群の group 1 と group 2 の平均が 96% であった。以上の成績から, MRSA 全身感染症に対する CZON と IPM の延命効果と全身状態 (体重など) の改善効果は,各々の薬剤の単独使用より併用した場合においてより顕著に認められることが示唆された。

CZON 単独群と IPM 単独群の ED_{50} 値はそれぞれ 82.5 mg/kg , 19.6 mg/kg であったが,併用群では CZON 量が約 1/20 として IPM 量が約 1/10 にまで減少し,それぞれ, 3.85 mg/kg , 1.92 mg/kg であった (Table 3)。以上の ED_{50} 値から併用時の FED index を算出したところ, $\text{FED index} = 0.145$ となり,強い相乗効果と判定された。

3. 併用療法の臓器内菌数におよぼす効果

当該菌株 5×10^7 cfu をマウス尾静脈より感染させ,

Table 2. *In vivo* therapeutic efficacy of cefuzonam and imipenem against systemic infection in mice with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Group	Dose (mg/kg)		Survival percent (%) on post-infection day					Mean survival period (days)
	CZON	IPM	2	4	6	8	10	(Day \pm SD)
1	6.94	3.48	100	60	50	50	10	7.5 \pm 2.49
2	3.48	1.73	100	100	70	50	50	7.9 \pm 2.24
3	6.94	0	90	50	10	10	0	** 3.7 \pm 2.10
4	3.48	0	100	50	20	10	10	3.8 \pm 1.94
5	0	3.48	100	80	60	30	20	6.0 \pm 2.87
6	0	1.73	90	70	40	30	10	5.1 \pm 2.06
7	0	0	70	10	0	0	0	2.3 \pm 1.19

Each group consisted of 10 mice which had been intravenously infected with 5×10^7 cfu of MRSA. 0.2 ml of antibiotics were intravenously administered at 1, 3, 6, 24 and 48 h after infection.

Statistical comparisons were performed by Wilcoxon-Mann-Whitney analysis. Only significant differences are shown, by the following symbols; * $P < 0.01$ (---), ** $P < 0.05$ (- - -).

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

Table 3. The ED₅₀ and FED index of the cefuzonam and imipenem combination against systemic infection in mice with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Antibiotics	ED ₅₀ (mg/kg)	FED index
CZON	82.5	—
IPM	19.6	—
CZON+IPM	3.85 (CZON) 1.92 (IPM)	0.145

Each group consisted of 10 mice which had been intravenously infected with 5×10^7 cfu of MRSA. Several 0.2 ml doses of antibiotics were intravenously administered at 1, 3, 6, 24 and 48 after infection.

FED index was calculated with the following formula:

$$\frac{\text{ED}_{50} \text{ of CZON in combination}}{\text{ED}_{50} \text{ of CZON alone}} + \frac{\text{ED}_{50} \text{ of IPM in combination}}{\text{ED}_{50} \text{ of IPM alone}}$$

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

Table 4. Therapeutic effect of the cefuzonam and imipenem combination on colony forming units in blood and organs in mice infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Group	Antibiotics (mg/kg)		Colony forming units (Log ₁₀) in				
	CZON	IPM	Blood (/ml)	Liver (/g)	Spleen (/0.1g)	Kidney (/0.2g)	Brain (/0.3g)
1	3.48	1.73	2.55	4.16	4.45	7.97	5.34
2	3.48	0	5.54	5.65	5.80	8.58	5.78
3	0	1.73	3.35	5.70	4.48	8.21	5.55
4	0	0	4.77	6.13	5.54	8.46	5.75

Each group consisted of 5 mice which had been intravenously infected with 5×10^7 cfu of MRSA. 0.2 ml of antibiotics were intravenously administered at 1, 3, 6, 24 and 48 h after infection.

Statistical comparisons were performed by Wilcoxon-Mann-Whitney analysis. Only significant differences are shown, by the following symbols; *P<0.01 (---), **P<0.05 (----).

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

全例のマウスが死亡する5日目までの4日間、経時的に血液、肝臓、脾臓、腎臓および脳の各臓器内の生菌数の変化を測定した。その結果、感染後生菌数の顕著な増加が認められたのは腎臓のみであり、その増加の極期は感染3日目に認められ、その際の生菌数は 2×10^8 cfu/0.2gであった。しかし、その他の各臓器や血液における生菌数は感染1日目から $10^4 \sim 10^5$ cfuに減少し、それ以後ほとんど変化を認めなかった。次に、もっとも併用効果の強かったCZONとIPMの組み合わせ (Table 2, group 2) の系を用いて、CZON単独群、IPM単独群および併用群における感染3日目の各臓器内生菌数と臓器重量を測定した。臓器内生菌数の成績はTable 4に示すごとくであり、未治療対

照群および各単独群に比べて、併用群では血液そして肝臓、脾臓、腎臓および脳のいずれにおいても菌数の減少傾向が認められ、特に、血液と肝臓において有意な菌数の減少が認められた。

一方、脾臓、腎臓では一部に有意差があるものの、脳では各群間でまったく有意差を認めなかった。臓器重量の成績はTable 5に示すごとくであり、未治療対照群に比べて、各単独群および併用群における臓器重量の減少傾向は小さく、特に、肝臓と腎臓においては併用群の方が各単独群よりもその減少の程度はさらに小さかった。以上の結果からもその併用効果の有効性が示唆された。

4. 毒性試験

Table 5. Therapeutic effect of the cefuzonam and imipenem combination on organ weights in mice infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Group	Antibiotics		Liver	Mean weight (mg) of		
	CZON	IPM		Spleen	Kidney	Brain
1	+	+	1,014	57.8	303	295
2	+	-	857	55.8	256	312
3	-	+	793	62.5	259	318
4	-	-	879	38.0	249	291

Each group consisted of 5 mice which had been intravenously infected with 5×10^7 cfu of MRSA. 0.2 ml of antibiotics were intravenously administered at 1, 3, 6, 24 and 48 h after the infection.

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

Table 6. Effect of the cefuzonam and imipenem combination on BUN in mice

Group	Antibiotics		Blood urea nitrogen (mg/dl) on day		
	CZON	IPM	2	5	10
1	+	+	28.40	27.84	29.02
2	+	-	27.50	27.64	28.52
3	-	+	28.20	27.51	28.21
4	-	-	27.98	28.10	28.82

0.2 ml of antibiotics were intravenously administered at 1, 3, 6, 24 and 48 h. BUN was determined 2, 5 and 10 days after the final injection.

CZON, cefuzonam; IPM, imipenem.

各抗生剤投与 2, 5, 10 日後に眼窩静脈叢より採血を行い、得られた血清について BUN 量を測定した。その結果は Table 6 に示すごとくであり、CZON 単独群、IPM 単独群および併用群のいずれの群においても無処置対照群のそれとほとんど同じ値で有意な上昇は認められなかった。また、体重の変化も測定したが、いずれの群においても無処置対照群と同様に増加傾向を示し、併用によると考えられる毒性の増強等は認められなかった。

III. 考 察

一般に MRSA 感染症の治療に関しては MRSA が多剤耐性であることから有効な抗生剤が少なく、種々の抗生剤を組み合わせた併用療法も治療方法として重要であると考えられる。これまで一般に行われている併用作用の検討は、ほとんど *in vitro* における FIC index を示したものであり、併用による殺菌効果と同時に調べたものは少ない。また、臨床に供される場合もこれらの *in vitro* での FIC index の値が根拠にされる場合が多く、その FIC index における各薬剤の濃度は見落とされがちで、臨床における有効血中濃度との関係や臨床での薬剤併用による副作用の増強や実際

の血中濃度との関係を論じた報告は多くない。今回我々は、抗生剤の併用について *in vitro* での検討を行う他に、実際に感染動物を用いて生菌数の推移や併用による副作用の増強についても検討した。まず、我々は MSSA はじめ MRSA に対しても抗菌力を示す CZON と IPM の組み合わせについてマウスに強毒株である KU 16 株の *in vitro* における併用効果を検討した。その結果、これまでに報告されている cefazolin; CEZ+IPM や ceftizoxime; CZX+IPM^{5,12)} の組み合わせの系や CZON+IPM のこれまでの併用効果¹³⁻¹⁵⁾ とほぼ同様の効果があることを確認した (Table 1)。その際の IPM と CZON の濃度がそれぞれの MIC の 1/32 と 1/64 に減少していたことから、かかる抗生剤による併用療法が、特に、耐性菌の出現を予防するという意味でも臨床上きわめて有効であることが予想された。

この *in vitro* での併用による著しい殺菌効果は、KU 16 株を用いて作成したマウス MRSA 全身感染モデルにおける感染治療実験においても確認された (Tables 2~4)。今回の治療効果をさきの CEZ と IPM (4:1) の系¹²⁾ との間で比較した場合、今回の実

験系で得られたED₅₀値とFED indexは、CEZとIPMの系におけるED₅₀値(2.48 mg/kg)とFED index(約0.45)よりかなり低い値であった。このことは使用菌株や抗生剤に多少相異はあるものの、今回のCZONとIPMの組み合わせの系が、全身感染モデルの治療実験においてさらに優れていることを示唆するものであると考えられる。臓器内の生菌数は併用効果によってもっとも減少したが、少なくとも約10⁴ cfu以上の生菌がなおも臓器内に存在すること、さらに体重の回復は併用群においても約55%に過ぎなかったことなどを考慮すると、今後、48時間以降も投与を続けてさらに生菌数の推移や体重の変化を観察する必要もあると考えられる。合わせて抗生剤の臓器内移行性についても今後考慮していく必要があろう。

マウスMRSA全身感染モデルで得られた各単剤のED₅₀(CZON: 1.49 mg/mouse, IPM: 0.35 mg/mouse)は、cyclophosphamide(CY)とmutinを使用した従来のMRSA感染モデルの系で得られているED₅₀(CZON: 15.90 mg/mouse, IPM: 15.87 mg/mouse)よりもかなり低い値であった。このことは、KU 16株を感染させて作成した今回の全身感染モデルが抗生剤の臨床上的有効性を検討する上で有用性の高い感染モデルに成り得ることを示唆しているものと思われる。なぜ、このようなED₅₀値の違いが生じたのだろうか。顆粒球を減少させたり、免疫能を低下させる目的で使用されるCY(200 mg/kg)¹⁶⁾で前処置する従来のモデルでは常在細菌叢や免疫能がかなり変化している可能性がある。そのためこのような感染モデルではMRSAを含めた様々な微生物の生体内での異常増殖を招き、実験的治療の際にも大量の抗生剤が必要とされ、その結果、ED₅₀値が高値を示した可能性が考えられる。さらに、抗生剤による殺菌効果には白血球との協力的作用も関与すること^{17,18)}を考慮すると、白血球が減少している従来の感染症モデルでは白血球の協力的殺菌効果を得ることが難しく、そのためにED₅₀が高値になったとも考えられよう。

抗生剤の併用時の相乗効果をもたらす殺菌機構は、今のところはっきりと解明されていない。中等度耐性MRSAに対してペニシリン結合蛋白(PBP)-3とPBP-4を阻害する抗生剤を同時に作用させると、mec遺伝子の発現(PBP-2')とは無関係にMRSAの発育を阻害することができるというさきの我々の考察から、今回のCZONとIPMの併用効果は、PBP-2'よりもむしろPBP-3とPBP-4の両者を同時に阻害的に作用した結果もたらされたものであろう。事実、CZONはPBP-2, 3に結合親和性が強く、PBP-

2'に対してもある程度の親和性があり¹⁹⁾、そしてIPMはPBP-1, 2, 3だけでなくむしろPBP-4に対して親和性が強い¹⁴⁾ことが報告されている。また、CZON¹⁷⁾やIPM¹⁸⁾には白血球との協力的殺菌効果も認められることが報告されており、相乗効果をもたらす殺菌機構は、生体内においてはかなり複雑な機構を介していることも推測される。

CZONとIPMの併用による生体への影響を検討したが、腎毒性や体重減少が認められなかったことから、併用による毒性の増強等はないものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の遂行に際して卓越した技術援助をしてくれた北里大学医学部予防医学系中里和美氏に深謝します。

なお、本文の要旨は第40回日本化学療法学会総会(名古屋市)にて発表した。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 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状と治療への考察。Chemotherapy 32: 517~526, 1984
- 2) 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—市中病院—。臨床と微生物 13: 155~164, 1986
- 3) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島理智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現状, 1986年から1988年にかけての分離状況と18抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 37: 1334~1341, 1989
- 4) 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
- 5) 井上松久, 橋本 一, 松本初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSAに対するcefazolinまたはceftizoximeとimipenemとの併用効果。Chemotherapy 37: 869~876, 1989
- 6) 伊藤 章, 小田切繁樹, 松本文夫, 井上松久: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 感染症に対するcefazolinとimipenem併用療法の基盤的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 174~183, 1991
- 7) 島田 馨: IPMとCTMの併用。Modern Physician 11: 1477~1482, 1991
- 8) Sasahara T, Inoue M: 投稿準備中
- 9) Blass C I (Ed.): Statistics of bioassays. Academic Press Inc., New York, 1953
- 10) 横田好子, 池田文昭, 岩井芳美, 松本 哲, 峯 靖弘: メチシリン耐性のStaphylococcus aureusに対するcefazolinのin vitro抗菌力とin vivo効果。II.

- 各種抗菌剤との併用効果。Chemotherapy 35: 77~82, 1987
- 11) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 改訂第 29 版, p. 422~427, 金原出版, 東京, 1985
 - 12) 渡辺祐二, 岩井芳美, 九野京一郎, 波多野和雄, 坂本博, 峯 靖弘, 井上松久: MRSA に対する cefazolin と imipenem との *in vitro* と *in vivo* 併用効果。Chemotherapy 38: 797~806, 1990
 - 13) 塚本寿子, 浅利誠志, 堀川晶行, 豊川真弘, 田原和子, 網野信行, 宮井 潔: MRSA 感染症に対する併用治療のための新しい組み合わせの検索。セフスロジンとセファマンドール, セフスロジンとセフゾナム, セフスロジンとイミペネム, イミペネムとセフゾナムおよびイミペネムとセフォチアムの併用効果について。薬理と治療 19: 169~176, 1991
 - 14) 藤田欣一, 長野幸雄, 橋本 一, 鈴木隆男: MRSA に対する Cefzonam と他抗菌剤との併用効果について。北関東医学 41: 671~675, 1991
 - 15) 石代欣一郎, 高木 康: MRSA に対する抗菌剤の併用効果。Medicament News 1333: 16~17, 1991
 - 16) Kaplan S R, Calabresi P: Drug therapy immunosuppressive agents. Pt. 1. N Engl J Med 289: 952~954, 1973
 - 17) 平井裕一, 中畑 久, 青木留美子, 辻野守泰, 熊坂義裕, 武部和夫: cefuzonam とヒト多核白血球の協力的殺菌作用。Chemotherapy 39: 452~458, 1991
 - 18) Adinolfi L E, Bonventer P E: Enhanced phagocytosis, killing, and serum sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* treated with sub-MIC of Imipenem. Antimicrob Agents Chemother 32: 1012~1018, 1988
 - 19) 横田 健, 吉田玲子, 鈴木映子, 新井京子: L-105 の抗菌力, β -lactamase 安定性, penicillin 結合蛋白への親和性および補体・白血球との協力的殺菌作用。Chemotherapy 34 (S-3): 17~34, 1986

Therapeutic effect of combined cefuzonam and imipenem against systemic infection in mice with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Takeshi Sasahara, Tohru Higuchi* and Matuhisa Inoue

Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine,
Sagamihara, Kanagawa, Japan

* Lederle (Japan), LTD.

Synergistic effects of cefuzonam (CZON) and imipenem (IPM) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were studied in terms of *in vitro* bactericidal activity and by inducing systemic infection in mice. Combination therapy (CZON and IPM) was superior to single therapy with either drug in terms of *in vitro* bactericidal activity. When a combination of CZON and IPM (2:1) was administered to mice infected with MRSA, the levels of ED₅₀ and colony forming units (CFU) in blood and organs were significantly lower than those achieved with single administration of either drug. The mean of survival period was prolonged in the combination group. The FED index was less than 0.5. These results suggest that the combination of CZON and IPM is useful for treating refractory MRSA infections, because of the synergistic therapeutic effect of these drugs when used in combination.