

多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VIII)

—MRSA による呼吸器感染症に対する arbekacin と cefuzonam 併用の臨床試験—

渡辺 彰*・中井 祐之¹⁾*・本田 芳宏¹⁾鳴海 晃・本宮 雅吉²⁾

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科*

本間 光信

市立秋田総合病院第三内科

西村 茂樹・小野寺晃彦・朝倉 健一・矢崎 憲二

由利組合総合病院第二内科

佐藤 和男

佐藤病院内科

馬場 健児・柏木 誠・麻生 昇

宮城県立瀬峰病院呼吸器科

長井 弘策

古川市立病院内科

中川 潤

東北厚生年金病院呼吸器科

荒井 秀夫

宮城野病院内科

佐々木 晴邦

仙台赤十字病院呼吸器科

安西 吉行

竹田総合病院呼吸器科

新妻 一直

福島県立会津総合病院内科

滝沢 茂夫・柳瀬 賢次・中村美加栄

聖隷三方原病院呼吸器科

大泉耕太郎*・市川洋一郎・徳永 尚登・川山 智隆

久留米大学医学部第一内科

川原 正士

聖マリア病院呼吸器科

石井 浩三・赤司 篤弘・松本 久美・大内 和弘

筑後市立病院内科

樋口 徹・井上 松久

北里大学医学部微生物学教室

*効果判定委員会委員

¹⁾ 現: 仙台厚生病院内科²⁾ 現: 仙台通信病院内科

(平成5年5月12日受付・平成5年6月22日受理)

MRSA による呼吸器感染症 27 例, 敗血症 2 例の計 29 例に arbekacin (ABK) 200 mg/日と cefuzonam (CZON) 2 g/日を平均 14.5 日間併用投与して臨床効果, 細菌学的効果, 体内動態および分離 MRSA に対する *in vitro* 併用効果を検討した。診断名は肺炎 19, 肺癌+感染 4, 慢性気道感染症 4, 敗血症 2 である。全例が基礎疾患を有し, 呼吸器 17, 脳血管障害+意識障害 11, 他 4 である (のべ)。MRSA 単独分離は 20 例, 緑膿菌等他菌種との複数分離が 9 例を数えた。臨床効果は著効 2 例, 有効 22 例, やや有効 2 例, 無効 3 例であり, 有効率は 83% であった。細菌学的には消失 12, 減少 10, 不変 7 であり, 分離 MRSA に対する両剤併用の平均 FIC 係数は 0.53 であった。ABK, CZON 共に点滴終了時に血中濃度ピーク (8.2, 45.7 $\mu\text{g/ml}$) があり, 半減期 130 分と 77 分で漸減した。分離 MRSA の起炎性が不明確で判定から除いた 8 例を含む 37 例で安全性を検討した。下痢を 1 例に認めたが試験終了後消失した。臨床検査値異常は 10 例 (27%) に見られ, 好酸球数増多 4 件, γ -GTP 上昇 3 件, BUN・s-Cr 上昇 2 件, GOT 上昇 2 件等であるが, 投与終了後に改善した。基礎疾患重篤例が多いため臨床検査異常が多いと考える。MRSA による感染症に対する ABK+CZON の併用は有用な化学療法と考えられた。

Key words: MRSA, 呼吸器感染症, arbekacin, cefuzonam, 併用療法

Arbekacin (ABK) や vancomycin (VCM) の実用化以前の MRSA 感染症の化学療法では, β -ラクタム剤を中心とした 2 剤併用による相乗作用が多く期待され^{1,2)}, 我々³⁻⁶⁾ を含む多くの成績が報告された。しかし呼吸器感染症での有効率は低く, 50~70% に止まっている²⁾。ABK や VCM の実用化以降も, その単独投与の呼吸器感染症に対する有効率は他の部位の感染症よりも低くて 70~75% であり^{2,7)}, 両剤の呼吸器病巣移行が低いとと考えられる。これを打開するために他剤との併用を検討することは特に呼吸器領域で意義があり, また, 同領域の MRSA 感染症では緑膿菌等との複数菌感染が多い^{1,8)} ことから, 双方の菌を考慮した併用療法を検討しておく必要がある。

すでに我々は MRSA および緑膿菌に対する ABK と cefuzonam (CZON) の優れた *in vitro* 併用効果を報告した⁹⁾ が, 今回東北地方と九州地方で共同研究班を組織し, 主に MRSA 呼吸器感染症に対して ABK と CZON の併用投与試験を行い, 臨床効果や体内動態, 併用効果を検討して良好な結果を得たので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象症例は 1991 年 6 月から 1992 年 9 月までに著者

らの施設に入院中の MRSA による呼吸器感染症 27 例および敗血症 2 例の計 29 例であり, 内訳は急性肺炎 19 例, 慢性気道感染症の急性増悪 4 例, 肺癌二次感染 4 例および敗血症 2 例である。全例が中等~重症の基礎疾患や合併症を有して, 年齢は 20~88 歳, 平均 66.0 歳, 男 18 例, 女 11 例であり, 体重は 29.5~80.0 kg に分布して平均 47.7 kg であった。上記の 29 例以外に本試験を行ったものの MRSA の起炎性の不明確な 8 例があり, 効果判定から除外したが安全性の判定に加えた。ABK 100 mg および CZON 1 g を 1 日 2 回点滴静注したが, CZON の倍量投与例が 3 例あった。投与順序は ABK をさきとし, 次いで CZON をいずれも 30 分で投与した。投与日数は 4 日~28 日, 平均 14.5 日であった。なお MRSA の判定は各施設で行ったが, 29 例中 23 例の分離株を集中測定に供した。

2. 臨床効果判定の基準

呼吸器感染症の臨床効果判定は, 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) の改善を評価する以下

の判定基準によった。著効は喀痰から病原細菌が消失し、症状の改善が速やかで著しく、治療開始3日以内に改善傾向が強く認められたものおよびこれに準ずるものとし、有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、症状の改善が治療開始5日以内に認められたものおよびこれに準ずるものとした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少ないもの、または細菌学的効果はなかったが治療開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたものとし、無効は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とした。

3. MICと*in vitro*併用効果の測定

MICの測定:分離MRSAに対するABK, CZON, minocycline (MINO), VCM, oxacillin (MPIPC), imipenem (IPM), fosfomycin (FOM), ceftizoxime (CZX)のMICを、ダイナテックMIC 2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)による微量液体培地希釈法を用いて、日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に準じて測定した。

*In vitro*併用効果の測定:同システムによる微量液体培地希釈チェス盤法でABKとCZONの*in vitro*併用効果を検討した。前報⁴⁾に準じて1株毎にFIC係数を算定し、青沼¹¹⁾の判定基準によりFIC係数が0.5以下の場合を相乗作用あり、0.5以上かつ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。

4. 体内動態の検討

両薬剤の血清中濃度を測定した。投与前、投与開始30分後、(ABK終了時)、同60分後(CZON終了時)、120分後、150分後、180分後、210分後、270分後、300分後、および420分後に血清2mlを採取し、HPLCにて薬剤濃度を測定した。

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2例、有効22例、やや有効2例、無効3例であり、有効率は82.8%を示した。呼吸器感染症の27例では有効以上が22例あって有効率は81.5%であるが、疾患別では肺炎例で78.9% (15/19)、慢性気道感染症4/4 (100%)、肺癌二次感染3/4 (75%)であった。敗血症は2/2 (100%)であった。Table 1で菌量表示のない例があるが、本研究の参加施設の一部に、検査室が分離同定の際に菌量測定を行わず、かつ肉眼的に菌量が多い(およそ3+あるいは 10^6 CFU/ml以上)と判断した株のみを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に示した。21例でMRSAが単独で分離された。8例ではMRSAが他の菌と複数で分離され、その中でもっとも多かったものは緑膿菌であった。MRSAは本試験後に12株(41.4%)が消失して10株は減少に止まり、除菌率は75.9%であった。7株は不変であったが、この中には菌量記載のない例があった。

3. MICと*in vitro*併用効果

Table 4に分離MRSAに対する各薬剤のMICおよびABKとCZON併用時のFIC indexを示した。MPIPCのMICが $4 \mu\text{g/ml}$ 以下の4株は別途にmethicillin (DMPPC)のMICを測定していずれも $16 \mu\text{g/ml}$ 以上であることを確認しており、MICを測定し得た22株はいずれもMRSAであると判断された。ABK耐性株は認められなかったが、CZONに対しては2/3の株が $128 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の耐性を示した。しかし、測定し得た23株中21株ではFIC係数が1未満の相乗作用が認められ、平均は0.53であった。

他の薬剤では、IPMに耐性を示す株がCZONと同様に2/3を占めたのに対し、MINOへの感受性は比較的良く保たれていた。MINOに $8 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した5株中4株は九州地区の1施設から集中して分離されたのに対し、東北地方から分離された11株中10株ではMINOのMICが $0.25 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下の良好な感受性を示していた。VCMに耐性を示す株はABKの場合と同様に認められなかった。

Fig. 1には以上の成績をまとめて各薬剤のMIC分布を示し、あわせてABKとCZONの単独時および併用時のMIC累積曲線を示した。併用時にはABKの抗菌力も増大するが、CZONの抗菌力の増大がさらに大きいことが示されている。

4. 体内動態

両薬剤の血清中濃度推移を測定し得たのは14例であった。その推移をFig. 2に示したが、両薬剤共に血清中濃度の最高値は点滴終了時に見られ、ABKは $8.2 \mu\text{g/ml}$ 、CZONは $45.7 \mu\text{g/ml}$ であった。その後ABKは半減期130分、CZONは同77分で漸減推移した。

5. 副作用

安全性判定に採用した37例における副作用および臨床検査成績異常をTable 5にまとめた。1例において下痢が認められたが軽度であり、本試験終了後には消失した。10例(27%)で17件の臨床検査成績異常が認められ、好酸球数増多が4件、貧血1件、肝機能

Table 1-1. Therapeutic effects of combined chemotherapy with arbekacin plus ceftuzonam in respiratory tract infection and sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

No.	Age (yrs) Sex ¹⁾ B.W. ²⁾	Diagnosis/ Underlying disease	Prior chemotherapy (effect)	Daily dose ABK/CZON (duration)	Clinical response (before after)				Clinical efficacy	Adverse event	
					bacteriological findings	fever (°C)	BSR (mm/h)	CRP (/mm ³)			WBC (/mm ³)
1	62, m 29.5	pneumonia/ gastric ulcer	-	200 mg/4 g (19 days)	MRSA (3+)	37.6 37.0	18 -	7.6 8.8	14,170 25,320	fair	-
2	80, f 40	pneumonia/ old pulm. tbc.	PIPC+CLDM (poor)	200 mg/4 g (19 days)	MRSA (2+), <i>X. maltophilia</i>	37.0 37.0	38 -	6.9 3.3	3,500 4,000	good	-
3	70, m 56	chr.pulm.emphysema +infection/CPE ³⁾	-	200 mg/2 g (10 days)	MRSA (1+)	37.8 36.7	40 21	11.8 0.92	20,200 9,100	good	-
4	63, m 50	lung cancer + infection/lung ca.	SBT/CPZ (poor)	200 mg/2 g (10 days)	MRSA 2×10 ⁶ /ml, <i>E. aerog.</i> 2×10 ⁵ ml MRSA 3×10 ⁷ /ml, <i>C. freu.</i> 7×10 ⁷ /ml	36.0	64	-	11,400	good	-
5	20, f 60	pneumonia/ viral encephalitis	PIPC (poor)	200 mg/2 g (15 days)	MRSA (1+)	38.0 37.0	18 8	0.05 0.05	7,700 7,100	good	-
6	55, f 30	sepsis/ chr.resp.failure	IPM/CS (poor)	200 mg/2 g (15 days)	MRSA (1+)	37.3 36.6	-	7.4 2.0	9,900 7,900	good	-
7	67, f 30	pneumonia/ bronchiectasis	-	200 mg/2 g (4 days)	MRSA (2+), MRSA (2+), <i>P. aeruginosa</i> (3+)	38.8 38.3	-	11.9 15.4	7,900 7,000	poor	-
8	71, m 40	pneumonia/interstitial pneumonitis	-	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (3+), MRSA (1+)	37.5 36.5	60 62	13.3 4.8	16,400 7,800	good	-
9	79, m ND	pneumonia/paralysis of recurrent nerve	-	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (3+), <i>P. aer.</i> (2+), <i>S. mar.</i> (2+)	39.1	-	9.9	9,400	good	-
10	72, m 80	pneumonia/cerebral bleeding (postope.)	CZX (poor)	200 mg/2 g (16 days)	MRSA, <i>P. aeruginosa</i> MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	38.0 36.8	-	4.6 4.1	13,000 12,500	good	-
11	76, f 41	bronchiectasis + infection/BE ⁴⁾	-	200 mg/4 g (14 days)	MRSA (3+)	38.6 36.4	-	8.6 0.8	12,100 7,000	excellent	-
12	77, m 56	pneumonia/ old pulm.tbc	CTM+IPM/CS (poor)	200 mg/2 g (14 days)	MRSA 6×10 ⁷ /ml	37.3 36.8	49 32	15.6 4.1	5,900 7,800	good	-
13	75, m 37.4	pneumonia/hepatic dysfunction	-	200 mg/2 g (15 days)	MRSA (1+)	39.0 37.6	80 131	31.0 21.7	12,800 12,700	good	-
14	67, m ND ⁵⁾	pneumonia/ cerebral infarction	-	200 mg/2 g (17 days)	MRSA (1+), <i>P. aeruginosa</i> (3+) <i>P. aeruginosa</i> (3+)	37.4 36.4	25	-	10,600 6,500	excellent	-
15	43, m 47	pneumonia/ old pulm.tbc.	CTX (poor)	200 mg/2 g (16 days)	MRSA (1+)	37.0 36.8	28 32	3+ 2+	12,200 7,700	good	-

¹⁾ Sex: m = male, f = female ²⁾ B.W. = body weight ³⁾ CPE = chronic pulmonary emphysema ⁴⁾ ND = not determined ⁵⁾ BE = bronchiectasis

ABK: arbekacin, CZON: ceftuzonam, PIPC: piperacillin, CLDM: clindamycin, SBT/CPZ: subactam/cefoperazone, IPM/CS: imipenem/cilastatin, CZX: ceftizoxime,

CTM: ceftiam, CTX: cefotaxime, OFLX: ofloxacin, FOM: fosfomicin, MINO: minocycline, CAZ: ceftazidime, EM: erythromycin, CMNX: cefminox, DKB: dibekacin, LMOX: latamoxef

Table 1-2. Therapeutic effects of combined chemotherapy with arbekacin plus ceftazidime in respiratory tract infection and sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

No.	Age (yrs) Sex ¹⁾ B.W. ²⁾	Diagnosis/ Underlying disease	Prior chemotherapy (effect)	Daily dose ABK/CZON (duration)	Clinical response (before after)			Clinical efficacy	Adverse event		
					bacteriological findings	fever (°C)	BSR (mm/h)			CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)
16	63, m ND ³⁾	pneumonia/ cerebr. infarction	IPM/CS (poor)	200 mg/2 g (7 days)	MRSA (2+)	38.0 37.8	55 24	3.1 2.5	15,400 15,200	poor	-
17	76, f 40	pneumonia/ Jap. encephalitis	OFLX (poor)	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (2+), <i>P. aeruginosa</i> (2+)	37.8 36.7	40 21	11.8 0.92	20,200 9,100	good	-
18	35, m 45	lung cancer + infection/lung ca.	IPM/CS+FOM (poor)	200 mg/2 g (28 days)	MRSA (3+), <i>X. maltophilia</i> (2+)	37.4 36.8	64 48	11.24 13.9	45,900 46,600	good	-
19	73, f 36	lung cancer + infection/lung ca.	IPM/CS (poor)	200 mg/2 g (8 days)	MRSA (3+)	38.6 39.2	-	11.82 13.05	7,400 11,500	poor	-
20	58, m 55.2)	lung cancer + infection/lung ca.	PIPC+MINO (poor)	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (2+)	37.2 36.6	25 15	4.78 4.47	7,100 10,700	good	-
21	79, f 50	pneumonia/bed rest with bone fracture	IPM/CS (poor)	200 mg/2 g (11 days)	MRSA (3+), <i>E. faecalis</i> (1+)	37.2 37.2	75 70	4.2 4.3	9,500 11,400	fair	-
22	23, f 64	pneumonia/ mental retardation	CAZ+EM (poor)	200 mg/2 g (19 days)	MRSA	37.0 37.0	133 -	12.5 2.4	4,600 6,400	good	-
23	69, m 48	old pulm.tbc. +infection/ old pulm.tbc.	OFLX (poor)	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (2+)	37.2 36.8	73 21	13.2 1.1	9,700 7,400	good	-
24	88, f 35	pneumonia/ senile dementia	CTM (poor)	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (3+)	37.8 36.3	100 25	1.8 0.5	7,700 6,000	good	-
25	82, m 40	pneumonia/old pulm. tbc., senile dementia	-	200 mg/2 g (14 days)	MRSA (3+)	37.5 36.9	45 30	8.1 6.7	13,200 8,700	good	-
26	82, m ND ⁴⁾	old pulm.tbc. +infection/ old pulm.tbc.	FOM (poor)	200 mg/2 g (17 days)	MRSA (2+), <i>P. cepacia</i> (2+)	37.5 38.0	-	9.4 6.8	8,300 8,400	good	-
27	72, m 45	pneumonia/pulmonary bullae, resp. failure	CMNX (poor)	200 mg/2 g (21 days)	MRSA	36.5 36.8	40 23	5+ 1+	11,200 5,900	good	-
28	73, F	sepsis/bleeding gastric ulcer	IPM/CS+DKB (poor)	200 mg/2 g (10 days)	MRSA	38.0 37.0	-	9.0 0.5	7,900 4,420	good	-
29	65, m 65	pneumonia/ ARDS	LMOX+CLDM (poor)	200 mg/2 g (18 days)	MRSA (3+)	37.3 36.2	105 7	3.0 0.5	10,300 11,100	good	-

¹⁾ Sex: m = male, f = female ²⁾ B.W. = body weight ³⁾ CPE = chronic pulmonary emphysema ⁴⁾ ND = not determined ⁵⁾ BE = bronchiectasis

ABK: arbekacin, CZON: ceftazidime, PIPC: piperacillin, CLDM: clindamycin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, IPM/CS: imipenem/cilastatin, CZX: ceftiozime, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, OFLX: ofloxacin, FOM: fosfomicin, MINO: minocycline, CAZ: ceftazidime, EM: erythromycin, CMNX: cefminox, DKB: dibekacin, LMOX: latamoxef

Table 2. Summary of the clinical effects of a combined regimen of arbekacin plus cefuzonam in methicillin-resistant Staphylococcal infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical efficacy			
		excellent	good	fair	poor
Pneumonia	19	1	14	2	2
Chronic respiratory infection	4	1	3		
Lung cancer plus infection	4		3		1
Sepsis	2		2		
Total	29	2	22	1	3

Table 3. Bacteriological effects of a combined regimen of arbekacin plus cefuzonam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Organisms isolated	No. of cases	Bacteriological effect		
		eradicated	decreased	unchanged
1) MRSA alone	21	9	6	6
2) MRSA plus				
<i>P. aeruginosa</i>	3	2		1
<i>E. faecalis</i>	1		1	
<i>E. aerogenes</i>	1		1	
<i>P. cepacia</i>	1	1		
<i>X. maltophilia</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i> plus <i>S. marcescens</i>	1		1	
Total	29	12	10	7

障害 8 件, 腎機能障害 4 件である。Table 5 に内容を示したが比較的軽度のものが多く, 本試験終了後にはいずれも正常化した。本試験薬剤との関連が考えられるが, 基礎疾患の重篤な例が多いことも関与している可能性がある。

III. 考 察

近年の本邦では MRSA の高度耐性化が著しく, VCM や ABK の有用性が期待されるが, すでに述べたごとく呼吸器領域では ABK や VCM の病巣移行が低率のためにそれらの単独使用では不十分な場合があるので, MRSA に抗菌力を有する他系統薬剤との併用を検討する意義がある。また, 呼吸器領域の MRSA 感染症では緑膿菌との複数菌感染が多い^{1,6)}ので, 同菌にも抗菌力を有する ABK と β -ラクタム剤の併用には大きな臨床的意義がある。その際の β -ラクタム剤として IPM や CZON および flomoxef (FMOX) の適応が高いと考えられるが, 我々は MRSA と緑膿菌の双方に対する ABK と CZON の *in vitro* 併用効果の優れた成績についてすでに報告^{5,9)}している。今回はこの 2 薬剤の併用を臨床応用してその有用性を検討したところ, 有効率が 80% を越えると

いう優れた成績が得られたが, これは ABK や VCM 単独での治療成績^{2,7)}を上回り, この併用方式の有用性を裏付ける成績と考えられた。臨床検査値異常の発現率が若干高かったが, 基礎疾患や合併症の重篤な例が多いためと考えられ, 今回の併用方式に起因する新たな異常反応は特に認められなかった。

今回分離された MRSA に対する ABK と CZON の *in vitro* 併用効果の測定では拮抗作用を示す株はほとんどなく, 大多数の株で相乗作用が示された。平均 FIC 係数も 0.53 であり, 満足すべき成績と考えられた。また, 併用効果の発現に関しては ABK の抗菌力の増大もさることながら, CZON の抗菌力の増大がさらに大きかった。ただし, 有効例における平均 FIC 係数が 0.52, 無効例におけるそれが 0.58 とほぼ同じであり, *in vitro* 併用効果の大小よりも宿主条件が有効性を左右すると思われる。また, 今回の分離 MRSA に対する各薬剤の MIC を見ると, ABK と VCM への耐性は見られなかったが β -ラクタム剤耐性が広範に認められた。一方, MINO への感受性は比較的良く保たれていたが, 九州地方の特定施設に集中して MINO 耐性株が認められた。今回はコアグラ

Table 4. MICs of antibiotics and FIC indices of arbekacin plus ceftuzonam against isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

No.	Age (yrs)	B.W. ¹⁾ (kg)	Daily dose given				MIC ($\mu\text{g/ml}$)				FIC index	Bacteriological effect	Clinical efficacy	
			ABK/CZON (duration)	MPIPC	CZX	IPM	FOM	MINO	VCM	CZON () ²⁾				ABK () ³⁾
1	62	29.5	200 mg/4 g (19 days)	256	>512	>128	4	<0.25	2	128 (8)	0.5 (0.25)	0.563	decreased	fair
2	80	40	200 mg/4 g (19 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eradicated	good
3	70	56	200 mg/2 g (10 days)	<4 ⁴⁾	32	<2	16	<0.25	2	1 (<0.25)	1 (0.25)	0.375	decreased	good
4	63	50	200 mg/2 g (10 days)	16	512	16	>128	<0.25	1	>128 (4)	0.5 (0.25)	0.516	decreased	good
5*	20	60	200 mg/2 g (15 days)	<4 ⁴⁾	16	64	32	<0.25	1	>128 (1)	1 (0.25)	0.254	eradicated	good
6**	55	30	200 mg/2 g (15 days)	64	>512	128	>128	1	1	>128 (64)	0.5 (0.25)	0.75	eradicated	good
7**	67	30	200 mg/2 g (4 days)	-	-	<2	2	<0.25	0.5	2 (1)	0.5 (0.25)	1.0	unchanged	poor
8	71	40	200 mg/2 g (14 days)	32	>512	2	1	<0.25	1	4 (0.5)	0.5 (0.25)	0.625	decreased	good
9	79	ND ⁵⁾	200 mg/2 g (14 days)	256	>512	128	>128	8	1	>128 (64)	1 (0.5)	0.75	decreased	good
10*	72	80	200 mg/2 g (16 days)	128	>512	128	16	<0.25	1	>128 (128)	1 (0.25)	0.75	unchanged	good
11	76	41	200 mg/4 g (14 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eradicated	excellent
12	77	56	200 mg/2 g (14 days)	256	>512	64	>128	<0.25	1	128 (<0.25)	1 (<0.25)	0.126	eradicated	good
13	75	37.4	200 mg/2 g (15 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eradicated	excellent
14	67	ND ⁵⁾	200 mg/2 g (17 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eradicated	excellent
15	43	47	200 mg/2 g (16 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eradicated	good
16*	63	ND ⁵⁾	200 mg/2 g (7 days)	<4 ⁴⁾	8	64	128	<0.25	1	128 (<0.25)	0.25 (<0.25)	0.501	unchanged	poor
17*	76	40	200 mg/2 g (14 days)	512	>512	128	32	8	2	>128 (32)	0.5 (0.25)	0.625	eradicated	good
18*	35	45	200 mg/2 g (28 days)	256	>512	64	>128	8	2	>128 (4)	2 (0.25)	0.141	decreased	good
19*	73	36	200 mg/2 g (8 days)	<4 ⁴⁾	64	128	>128	8	1	>128 (32)	2 (0.25)	0.25	unchanged	poor
20*	58	55.2	200 mg/2 g (14 days)	512	>512	128	>128	8	1	>128 (16)	2 (0.25)	0.188	unchanged	good
21*	79	50	200 mg/2 g (11 days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	decreased	fair
22**	23	64	200 mg/2 g (19 days)	512	>512	128	>128	0.5	1	>128 (<0.25)	4 (<0.25)	0.032	unchanged	good
23**	69	48	200 mg/2 g (14 days)	512	>512	64	>128	4	2	>128 (<0.25)	2 (<0.25)	0.063	decreased	good
24	88	35	200 mg/2 g (14 days)	128	>512	2	1	<0.25	0.5	8 (8)	1 (1)	2.0	unchanged	good
25	82	40	200 mg/2 g (14 days)	64	>512	2	32	<0.25	1	32 (0.5)	1 (0.5)	0.516	decreased	good
26	82	ND ⁵⁾	200 mg/2 g (17 days)	64	>512	16	>128	<0.25	1	16 (1)	0.5 (0.25)	0.563	eradicated	good
27	72	45	200 mg/2 g (21 days)	128	>512	8	>128	0.25	1	64 (1)	0.5 (0.25)	0.516	eradicated	good
28*	73	73	200 mg/2 g (10 days)	32	>512	<2	2	<0.25	1	16 (1)	0.5 (0.25)	0.563	eradicated	good
29	65	65	200 mg/2 g (18 days)	128	512	64	2	<0.25	1	128 (2)	0.5 (0.25)	0.516	decreased	good

¹⁾ B.W.=body weight ²⁾ MICs of methicillin were above 16 $\mu\text{g/ml}$ against these strains ³⁾ ND=not determined

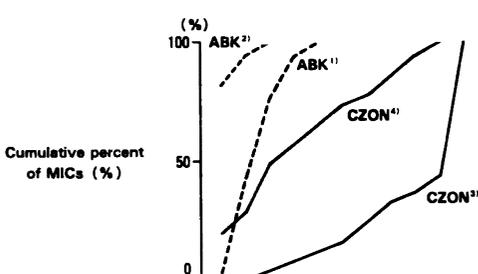
* Strain isolated in Kyushu districts, ** Strain isolated in Shizuoka district

⁴⁾ MIC values when combined with arbekacin ()⁵⁾ or ceftuzonam ()⁶⁾

ABK: arbekacin, CZON: ceftuzonam, MPIPC: oxacillin, CZX: ceftizoxime, IPM: imipenem, FOM: fosfomycin, MINO: minocycline, VCM: vancomycin

Table 5. Adverse reactions in 37 patients receiving a combined regimen of arbekacin plus cefuzonam

Category	No. of cases	Laboratory data observed
1) Clinical symptom transient diarrhea	1	
2) Abnormal laboratory value		
eosinophilia (/mm ³)	4	0→546, 128→635, 222→920, 132→609
anemia (×10 ⁴ /mm ³)	1	377→318
elevation of s-GOT (IU/L)	1	17→48
elevation of s-GOT & AL-P (KA-U)	1	GOT: 15→66, AL-P: 9.3→15.6
elevation of T-Bil (mg/dl) & AL-P	1	T-Bil: 1.19→4.85, AL-P: 12.5→29.4
elevation of γ-GTP (IU/L)	3	51→85, 12→52, 69→106
elevation of BUN (mg/dl) and s-Cr (mg/dl)	2	BUN: 9.3→35.3, s-Cr: 0.82→2.18 BUN: 23→43, s-Cr: 0.7→2.0



Antibiotic	Number of strains	MIC (μg/ml)										
		≤0.5	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
arbekacin (ABK) ¹⁾	24	1	10	8	4	1						
arbekacin (ABK) ²⁾	24	20	3	1								
cefuzonam (CZON) ³⁾	24			1	1	1	1	2	2	1	4	11
cefuzonam (CZON) ⁴⁾	24	5	2	5	2	2	2	1	2	2	1	
oxacillin (MIPIC)	23					4	1	3	3	4	8	
ceftizoxime (CZX)	23						1	1	1	1		19
imipenem (IPM)	24			4	3		1	2		6	7	1
fosfomycin (FOM)	24				2	3	1		2	4	1	11
minocycline (MINO)	24	15	1	1		2	5					
vancomycin (VCM)	24		3	16	5							

- ¹⁾ MIC distribution of arbekacin alone
- ²⁾ MIC distribution of arbekacin when combined with cefuzonam
- ³⁾ MIC distribution of cefuzonam alone
- ⁴⁾ MIC distribution of cefuzonam when combined with arbekacin

Fig. 1. MIC distribution of arbekacin, cefuzonam and other antibiotics against clinically isolated MRSA.

ーゼ型の検討は行わなかったが、これらは九州地方で多く分離されるコアグラーゼVII型のMRSA²⁾である可能性が高いと思われた。

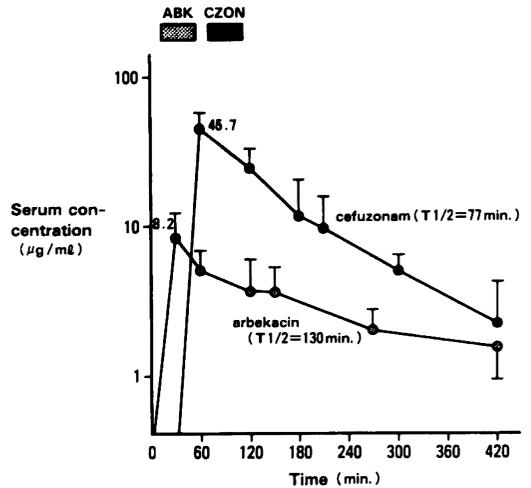


Fig. 2. Serum concentrations of arbekacin and cefuzonam after a 30 minute intravenous drip infusion of 100 mg of arbekacin following a 30-minute intravenous drip infusion of 1 g of cefuzonam.

今回の臨床試験では ABK を先行投与したが、体内動態を見ると同剤の血中半減期は CZON の 2 倍近いことや、β-ラクタム剤とアミノ配糖体剤の併用ではアミノ配糖体剤を先行投与させた方が併用効果が高いという多くの基礎的検討成績からもこのような投与方式が良いと思われた。

以上より、薬剤の病巣移行が低率で複数菌感染が多い呼吸器領域のMRSA 感染症に対して、ABK と CZON の併用は有用性の高い適切な治療方式である

と思われた。

文 献

- 1) 渡辺 彰: 老年者の呼吸器感染症, 一診断及び治療の限界一。胸疾会誌 30: 201~208, 1992
- 2) 渡辺 彰: MRSA 耐性パターンからみた抗菌薬の選択と併用療法の動向, 一遺伝子診断によるMRSA判定の再考を含めて一。日本臨床 50: 1060~1065, 1992
- 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, 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 に対する Cefuzonam と Minocycline の *in-vitro* 併用効果。Chemotherapy 37: 131~136, 1989
- 5) 渡辺 彰, 他: 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
- 6) 渡辺 彰: MRSA による呼吸器感染症に対する治療のポイント, 一Cefuzonam と Arbekacin 併用療法の基礎的・臨床的検討一。Medicament News No. 1367: 17~19, 1992
- 7) 渡辺 彰: MRSA 感染症に対するアルベカシンおよびバンコマイシンの治療効果, 一耐性機序から見たMRSA判定の再考を含めて一。Modern Physician 11: 1483~1487, 1991
- 8) 永武 毅, 他: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討 (第1報), 一院内感染菌としてのMRSA一。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 9) 渡辺 彰, 庄司 聡, 樋口 徹, 井上松久: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VII), MRSA および緑膿菌に対する arbekacin と cefuzonam の *in vitro* 併用効果。Chemotherapy 42: 19~25, 1994
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈法によるMIC測定法 (微量液体希釈法)一日本化学療法学会標準法一。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 11) 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, 1992
- 12) 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, 1989
- 13) 紺野昌俊: 本邦の黄色ブドウ球菌。MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編)。p.34~65, 医薬ジャーナル社, 1991

Studies on multiple-resistant *Staphylococcus aureus* (VIII): Effective combined regimen of arbekacin plus cefuzonam in respiratory infections and sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Akira Watanabe*, Yushi Nakai¹⁾, Yoshihiro Honda¹⁾,
Akira Narumi and Masakichi Motomiya²⁾

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute
of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Seiryomachi
4-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980, Japan

Mitsunobu Honma

Third Department of Medicine, Akita City Hospital

Shigeki Nishimura, Akihiko Onodera, Ken-ichi Asakura
and Kenji Yazaki

Second Department of Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

Kazuo Sato

Department of Medicine, Sato Hospital

Kenji Baba, Makoto Kashiwagi and Noboru Aso

Department of Respiratory Diseases, Miyagi Prefectural Semine Hospital

Kosaku Nagai

Department of Medicine, Furukawa City Hospital

Jun Nakagawa

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei Nenkin Hospital

Hideo Arai

Department of Medicine, Miyagino Hospital

Harukuni Sasaki

Department of Respiratory Diseases, Sendai Red Cross Hospital

Yoshiyuki Anzai

Department of Respiratory diseases, Takeda General Hospital

Kazunao Niizuma

Department of Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

Shigeo Takizawa, Kenji Yanase and Mikae Nakamura

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

Kotaro Oizumi*, Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga
and Tomotaka Kawayama

First Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

Masashi Kawahara

Department of Respiratory Diseases, St. Maria Hospital

Kozo Ishii, Atsuhiko Akashi, Hisami Matumoto
and Kazuhiro Ouchi

Department of Medicine, Chikugo City Hospital

Tohru Higuchi and Matsuhisa Inoue

Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine

A combined regimen of arbekacin (200 mg/day) plus cefuzonam (2 g/day) was continued for 14.5 days (mean) in 29 cases of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) consisting of 19 cases of pneumonia, four cases each of chronic respiratory infection and lung cancer plus infection, and two cases of sepsis, and the therapeutic efficacy, bacteriological efficacy, pharmacokinetics and combined effect of the regimen against isolated MRSA were evaluated. All of the above 29 patients had underlying diseases, of which respiratory diseases and cerebrovascular diseases constituted the majority. MRSA and other species, mostly *Pseudomonas aeruginosa*, were isolated simultaneously from 9 of the 29 patients. Clinical efficacy was excellent in two patients, good in 22, fair in two and poor in three (efficacy rate: 82.8%). After treatment, 12 strains of MRSA had been eradicated, 10 had decreased and seven persisted. The mean FIC index of the combined regimen against causative MRSA was 0.53. Peak serum concentrations of arbekacin (8.2 $\mu\text{g/ml}$) and cefuzonam (45.7 $\mu\text{g/ml}$) were reached at the end of 30 minutes of intravenous drip infusion. The $T_{1/2}$ was 130 minutes for arbekacin and 77 minutes for cefuzonam. Safety was evaluated in 37 patients consisting of the 29 above and eight more cases in whom clinical effects could not be evaluated. Transient diarrhea was observed in one patient. Abnormal laboratory data were found in 17 blood samples from 10 patients (27.0%). Four samples exhibited eosinophilia, three elevated γ -GTP, two each elevated GOT, elevated AL-P, elevated BUN and elevated s-creatinine, and one each anemia and elevated T-bilirubin. Such abnormal laboratory data may be attributable to the severity of the underlying diseases. We conclude from the results described above that the combined regimen of cefuzonam plus arbekacin is useful chemotherapy for the treatment of MRSA infections.