

高度耐性 MRSA 呼吸器感染症に対する cefuzonam と imipenem/cilastatin の併用による薬動学的ならびに臨床的検討

佐藤 篤彦・中野 豊・千田 金吾
浜松医科大学第二内科*

岡本 了一¹⁾・樋口 徹¹⁾・井上 松久¹⁾
群馬大学医学部薬物耐性菌実験施設
¹⁾ 現: 北里大学医学部微生物学教室

(平成 5 年 3 月 31 日受付・平成 5 年 11 月 17 日受理)

MRSA 感染症に対する cefuzonam (CZON) と imipenem (IPM) の併用効果を検討するため、MRSA を起炎菌とする呼吸器感染症 14 例に CZON と IPM の併用療法を施行し、その有用性について検討を加えた。また、分離された MRSA に対する *in vitro* での併用効果ならびに殺菌作用について検討を行った。分離された MRSA 14 株の oxacillin, methicillin の MIC はともに 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と高度耐性であった。治療に用いた 2 剤の単独での MIC は CZON が 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、IPM が 50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示したが、両剤の併用によりそれぞれの MIC は $<0.78\sim 100$, $<0.2\sim 50$ に低下し、FIC index は $<0.28\sim 1.0$ で相乗効果を確認した。臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、やや有効 3 例で有効率は 78.6% であった。副作用は臨床検査値の異常が 1 例に認められたが、一過性で投与終了後に改善した。以上により、中等症までの MRSA 呼吸器感染症に対して、CZON と IPM の併用療法は有用であることが確認された。

Key words: MRSA, 呼吸器感染症, cefuzonam, imipenem, 併用療法, 血中濃度

近年、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) は院内における感染症の原因菌として大きな社会問題となっている。特にこれまで感受性を有していた minocycline やニューキノロン剤に対しても耐性の獲得が認められ、単独で良好な抗菌力を示す薬剤は vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) など少ない現況である。VCM は本邦においても静脈内投与の適応が認められるようになった。しかし、MRSA 感染症を発症しやすい患者は、高齢者や担癌患者などの基礎疾患をもつ compromised host が多く、投与方法によってはこれらの患者に対し腎毒性を示すため、VCM は十分量が投与できないこともある。また、VCM は喀痰中の濃度も十分でないため、MRSA の呼吸器感染症では有効な組織内濃度が得られないことも報告されている¹⁾。さらに、MRSA はグラム陰性桿菌との複数菌感染例も多く、これらの感染患者に対してグラム陽性菌にのみ抗菌スペクトルを有する VCM の単独療法では効果が不十分であることも指摘されている。これらの問題点を勘案すると、MRSA に対する有用な治療法

として抗菌剤の併用療法が臨床的に求められている。しかし従来の併用療法の報告では、*in vitro* での併用効果と臨床効果の関連を検討したものが少ない。

今回、我々は、基礎的検討から MRSA に対する有効性が推定されている CZON と IPM の組み合わせを用いて、MRSA を起炎菌とする呼吸器感染症に対する臨床効果を検討し、その有用性と安全性とともに、臨床効果と *in vitro* の併用効果との関連を CZON、IPM の血中濃度を指標として検討したので報告する。

I. 対象と方法

1991 年 3 月から 1992 年 6 月までに浜松医科大学ならびに関連施設において MRSA が起炎菌と考えられた呼吸器感染症 14 例を対象とした。

治療方法は IPM 0.5 g と CZON 1 g を朝、夕 2 回投与とした。投与順序については臨床試験に先立って行った基礎的検討の成績から同時投与とした。臨床効果の判定は、臨床症状 (咳嗽、喀痰、発熱) および検査成績 (細菌学的検査、白血球数、CRP、胸部 X 線

* 静岡県浜松市半田町 3600

写真所見)の改善より評価し、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階で判定した。細菌学的効果は消失、減少、不変、菌交代、不明の5段階で評価した。さらに、副作用、臨床検査値異常を含めて臨床的有用性を総合評価した。

MRSAの判定および*in vitro*併用効果については群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設において、化学療法学会標準法に準じて、寒天平板法を用いて行った。MRSAの判定は、methicillin (DMPPC)、oxacillin (MPIPC)の12.5 µg/mlの濃度で判定した。さらにceftizoxime (CZX) 100 µg/mlの濃度に耐性を示したものとした。また、gentamicin (GM)、tobramycin (TOB)、arbakacin (ABK)、ofloxacin (OFLX)、VCM、fosfomycin (FOM)、minocycline (MINO)についてもMICを測定した。なおCZON、IPMについては単独および併用でのMICを測定した。併用効果は次の計算式、Fractional Inhibitory Concentration (FIC) indexより算出した。

$$\text{FIC index} = \frac{\text{併用時の CZON の MIC}}{\text{CZON 単独 MIC}} + \frac{\text{併用時の IPM の MIC}}{\text{IPM 単独 MIC}}$$

FIC indexが0.5以下を強い相乗作用、0.5から1.0以下を部分的相乗作用、1.0から2.0以下を相加作用または作用なし、2.0を超えるものは拮抗作用とそれぞれ判定した。

臨床分離されたMRSA 2株を用いて、CZONとIPMの臨床的に推定される血中濃度を設定し、sub MICにおける5時間までの殺菌効果を検討した。また、CZONとIPMの投与順序の検討も同様に殺菌曲線を用いて検討した。

臨床における併用効果と*in vitro*での併用効果との関連を調べるために対象症例のうち、10例に治療開始日の薬剤投与直前、投与終了直後、投与終了後1、2、4、6時間後の6ポイントで採血を行い、CZONとIPMの血中濃度を測定した。両薬剤の測定はHPLC法で行った。

II. 基礎ならびに臨床成績

1) 臨床的効果 (Table 1)

呼吸器感染症の内訳は肺炎9例、気管支拡張症、陈旧性肺結核、塵肺等の呼吸器系基礎疾患の急性増悪が5例で、年齢は52~90歳、平均73.8歳で、男11例、女3例であった。症例の重症度は全例中等度であった。感染症発症の場の内訳は、院内発症が12例で、院外発症が2例であり、院内発症例はいずれも抗生物質の前投与が行われていた。臨床的効果の内訳は、著

効2例、有効9例、やや有効3例であり、有効率は78.6%であった。

2) 細菌学的効果

CZONとIPM併用療法後の細菌学的効果は、MRSAの消失3例、減少2例、不変5例、不明4例で消失率30%、除菌率50%であった(投与終了時に菌検査を行われなかったもの、または菌量の不明なものがあった)。

3) 臨床分離 MRSA の薬剤感受性

臨床効果を判定した14株に対する各薬剤のMICをTable 1に示した。今回分離されたMRSAはDMPPC、MPIPCのMICが1株(各々25、50 µg/ml)を除いて、すべて200 µg/ml以上で、また、CZXのMICが全株800 µg/ml以上であり、高度耐性であった。

耐性化は、TOBとOFLXに対しては全株に認められた。GMに対して9株が、ABKに対しては2株が耐性を示した。しかし、VCMに対しては耐性は認められなかった。

CZONに対しては1株(25 µg/ml)を除いて、すべて200 µg/ml以上と高度耐性を示した。IPMについても2株を除いて、50 µg/ml以上(50 µg/ml 7株、100 µg/ml 4株)と高度耐性であったが、併用時のFIC indexは、<0.28~1.0の間に分布し、平均で0.688であり、部分的相乗効果を示した。

4) 血中濃度

CZON、IPMの*in vitro*での併用効果と臨床効果の関連を検討するため、血中濃度を測定した。CZONとIPMの血中濃度をそれぞれFigs. 1、2に示した。CZONは、投与終了直後67.3±43.1 µg/ml、1時間後25.8±15.1 µg/ml、2時間後13.2±10.9 µg/ml、4時間後5.5±6.99 µg/ml、6時間後3.0±4.1 µg/mlで、 $T_{1/2}$ は1.02±0.51時間であった。IPMは投与直後36.5±11.5 µg/ml、1時間後18.7±6.7 µg/ml、2時間後12.7±4.9 µg/ml、4時間後6.2±4.0 µg/ml、6時間後3.3±2.9 µg/mlであり、 $T_{1/2}$ は1.6±0.52時間であった。

5) 殺菌作用の検討

CZONとIPMの単独および併用における短時間の殺菌作用を臨床分離株2株を用いて検討した。MRSA No.1株(Fig. 3)に対してCZON 1/4 MIC(25 µg/ml)では対照とほぼ同程度の菌の増殖が認められた。IPM 1/8 MIC(12.5 µg/ml)では生菌数は対照より抑えられたが、菌の増加がみられた。この条件下でCZONとIPMを併用したところ、生菌数は著明に減少し、菌数の減少は測定終了時の5時間後まで

Table 1. Summary of basic and clinical effects of ceftazone and imipenem combination chemotherapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Specimen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										FIC index of CZON+IPM	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
						DMPPC	MPIPC	GM	TOB	CZX	CZON	IPM	MINO						
1	61 M	*	DM	moderate	sputum	>200	>200	0.39	>100	>800	400 100	50 25	1.56	0.75	fair	unchanged	-		
2	86 M	pneumonia	lung cancer	moderate	sputum	>200	>200	50	>100	>800	200 50	50 25	12.5	0.75	fair	unchanged	-		
3	90 M	pneumonia	senile dementia	moderate	sputum	>200	>200	50	>100	>800	200 100	50 25	1.56	1.0	good	eradicated	-		
4	64 M	*	silicosis	moderate	sputum	>200	>200	100	50	>800	200 100	50 25	50	1.0	good	eradicated	-		
5	84 M	*	bronchiectasis	moderate	sputum	>200	>200	>100	>100	>800	200 50	100 50	50	0.75	good	unknown	-		
6	77 M	pneumonia	cerebral apoplexy	moderate	sputum	25	50	0.39	0.39	>800	25 <0.78	0.78 <0.2	≤ 0.2	<0.281	good	decreased	-		
7	74 M	pneumonia	cerebral apoplexy	moderate	sputum	>200	>200	0.39	>100	>800	100 25	25 12.5	≤ 0.2	0.75	excellent	eradicated	-		
8	74 M	pneumonia	pulmonary mycobacteriosis	moderate	sputum	>200	>200	0.39	>100	>800	200 100	50 25	1.56	1.0	good	unknown	-		
9	71 F	*	old pulmonary tuberculosis	moderate	sputum	>200	>200	100	>100	>800	200 25	50 25	0.39	0.625	good	unchanged	-		
10	77 F	pneumonia	pulmonary mycobacteriosis	moderate	sputum	>200	>200	0.39	>100	>800	200 100	100 25	0.78	0.75	good	unchanged	-		
11	74 M	*	cerebral apoplexy	moderate	sputum	>200	>200	100	25	>800	200 25	100 50	50	0.625	fair	unchanged	-		
12	65 M	pneumonia	emphysema	moderate	sputum	>200	>200	>100	>100	>800	200 100	100 3.13	25	0.531	good	unknown	-		
13	52 M	pneumonia	spinal cord injury	moderate	sputum	>200	>200	50	>100	>800	100 3.13	50 25	≤ 0.2	0.503	excellent	unknown	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑		
14	84 F	pneumonia	cerebral apoplexy	moderate	sputum	>200	>200	50	25	>800	100 6.25	6.25 1.56	≤ 0.2	0.310	good	decreased	-		

*acute exacerbation on chronic lower respiratory disease

DMPPC: methicillin, MPIPC: oxacillin, GM: gentamicin, TOB: tobramycin, CZX: ceftizoxime, CZON: ceftazone, IPM: imipenem, MINO: minocycline

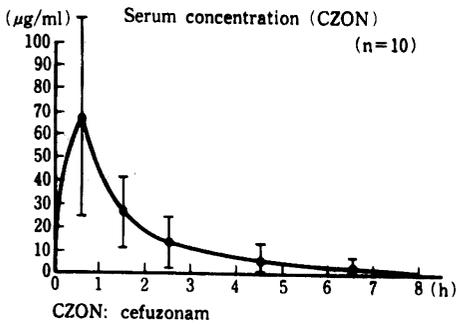


Fig. 1. Serum concentration of cefuzonam.

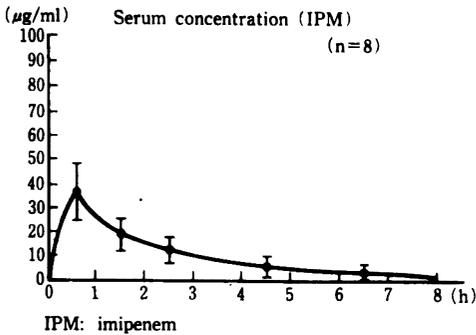


Fig. 2. Serum concentration of imipenem.

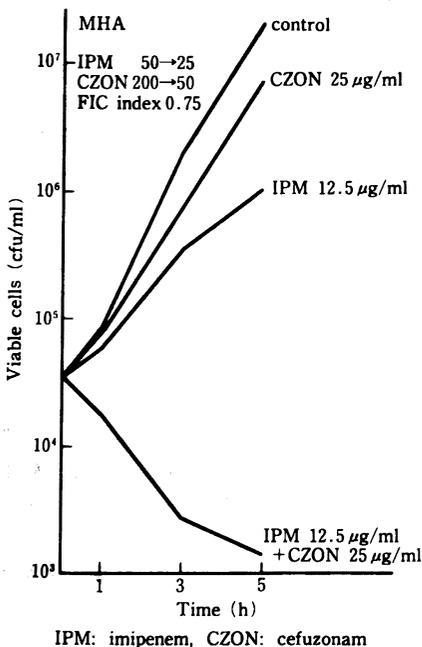


Fig. 3. Killing-Kinetics of cefuzonam and imipenem against MRSA No.1.

続いた。MRSA No.2株 (Fig. 4) に対しては、IPM 1/4 MIC (6.25 µg/ml), CZON 1/8 MIC (25 µg/ml) の各々単独では対照に比べ菌の増殖を抑えたが、漸時増加した。この条件下で、CZONとIPMを併用すると生菌数は1時間目より減少に転じ、5時間後まで時間と共に生菌数の減少が認められた。

6) 時間差による併用効果の検討

MRSA No.2について、CZON 25 µg/ml, IPM 12.5 µg/mlの濃度で各薬剤を1時間先行投与した時の時間差による効果を検討した。各々の生菌数の変化はFig. 5に示す。2群間で生菌数は1時間値に多少の変動が認められるものの、3および5時間値では菌数の変化が認められず、いずれも同程度の生菌数の減少がみられた。この結果はFig. 3に示した両剤同時投与に比べ、やや殺菌力が劣る結果であった。以上の結果から、今回の薬剤の投与は同時投与とした。

7) 副作用および臨床検査値異常

GOT, GPTの上昇を1例に認めた。しかし、薬剤中止後速やかに正常に復帰した。

III. 考 察

MRSAに対する抗菌力の優れた薬剤にはVCM, ABKがあるが、これらの薬剤もすべてのMRSA感染に対して治療効果が期待されるわけではない。また

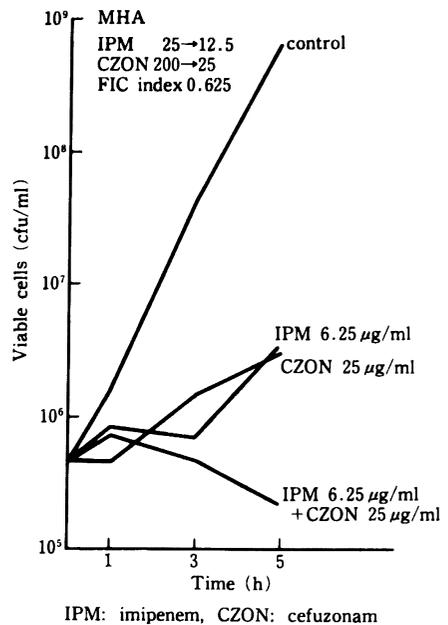


Fig. 4. Killing-Kinetics of cefuzonam and imipenem against MRSA No.2.

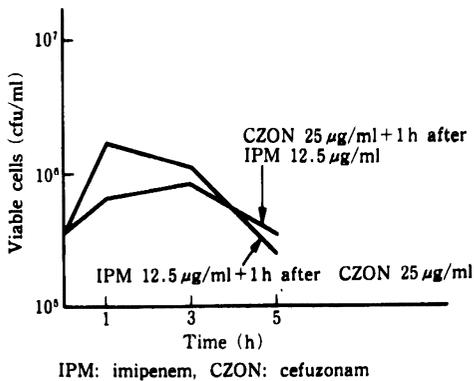


Fig. 5. Killing-Kinetics of cefuzonam and imipenem against MRSA No.2 in alternating and simultaneous exposures.

MRSAとともにグラム陰性桿菌を中心とした複数菌感染が高率に認められる点を考慮するとMRSA, グラム陰性菌に抗菌スペクトルを示す併用療法が期待される。

近年, CZON+MINO, IPM+CEZ, IPM+CTM等の報告がなされている²⁻⁴⁾が, 今回, 我々はMRSAに随伴する複数菌感染の抑制と安全性の視点からCZONとIPMによる併用効果を, MRSAを起炎菌とする呼吸器感染症に対して臨床的に検討した。IPMとCZONの併用は, *Staphylococcus aureus*の持つ4種類のpenicillin-binding protein (PBP)に対する結合親和性の違いを組み合わせたものである。IPMと β -lactam剤の併用の最初の報告⁵⁾では, 各 β -lactam剤についても各々の抗生剤の作用機序の違いを組み合わせることで殺菌効果の増強を期待したと述べられており, *in vitro*, *in vivo*においても併用効果が確認されている^{6,7)}。

投与量および投与量比の設定については, 臨床試験に先立って行われた基礎試験を参考とした。まず, 患者由来株についての2剤併用時の殺菌曲線から, IPMとCZONの投与比が1:2の際に著しい殺菌能が認められたこと, また, マウスにおける感染モデル⁷⁾における検討において, IPMとCZONの投与量比が1:2の時にもっとも強い相乗効果(FED index 0.145)が得られたことから, 2剤の投与量比は1:2と推定した。この成績より, 各々の1日投与量をIPM 1g, CZON 2gとしたが, 臨床効果は, 14例中11例が有効以上で, 78.6%と高い有効率が得られた。これまで, 呼吸器疾患を対象とした併用療法の検討では, IPM+CEZの71.4%³⁾, IPM+CTMの73.1%⁴⁾等が

報告されているが, 今回の成績(78.6%)とほぼ同様の結果であった。しかし, これらの報告と今回検出されたMRSAに対するIPMのMICを比較してみると, IPMに対するMICは平均25.5 µg/ml(1989年~1990年)で, 中等度耐性であるのに, 今回は, 50~100 µg/mlと, IPMに対して高度耐性であったにも関わらず, 併用時の有効性はほぼ同等であり, 臨床効果が十分に期待できるものと考えられた。

CZONとIPMの併用効果を検討するにあたり, 臨床的有用性と*in vitro*での併用効果(FIC index)をつなぐひとつの指標として, 両剤の血中濃度をあわせて検討した。

薬剤投与後の血中濃度の推移は, 従来報告されている両薬剤の単剤使用時の血中濃度の推移とよく一致し, 2剤併用による血中濃度の変動は認められなかった⁹⁻¹¹⁾。血中濃度と臨床効果はよく相関しており, 薬剤の臨床的効果を推定する上で重要な指標になり得ると推察された。

CZONとIPMの併用は, 中等症MRSA感染の症例には優れた臨床成績が得られた。MRSA感染症に対する根本的な対策において, 院内でのMRSAの感染の予防がもっとも重要であることは周知の事実である。

今後, 重症のMRSA感染症に対する治療には, 生体防御の側面からのサイトカイン療法も必要であろう。しかし, 徹底した感染予防を講じることが医療の最前線において急務と思われる。

IV. ま と め

1. MRSAを起炎菌とする呼吸器感染症にCZONとIPMを併用し, 78.6%(11/14例)の高い有効率を得た。

2. 臨床分離株のCZONとIPMに対するMICは高かったが, *in vitro*でのFIC indexは0.281~1に分布し, すべての株に相乗作用が認められた。

3. 臨床分離株についてCZONとIPMの短時間殺菌効果を検討し, 併用により5時間までの殺菌作用を認めた。

4. CZON, IPMの血中濃度を測定し, 各々投与直後67.3 µg/ml, 36.5 µg/mlの最高血中濃度を得た。

5. 臨床効果と血中濃度と*in vitro*でのMICは相関していた。

6. 併用時の重篤な副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

以上からCZONとIPMの組み合わせは, 高度耐性MRSA感染症に対して安全に使用でき, しかも併用効果が期待できるものと思われた。

謝 辞

終わりにあたり、本検討に多大なご協力ご尽力を賜りました各施設の先生方、各菌検査室の先生方に深謝いたします。

掛川市立病院	岡野 昌彦 先生
静岡市立病院	平田 建雄 先生
	江村 正仁 先生
島田市民病院	秋山仁一郎 先生
榛原総合病院	岡野 博一 先生
国療天竜病院	岸本 肇 先生
	白井 正浩 先生
浜松労災病院	川勝 純夫 先生
藤枝市立志太病院	谷口 正実 先生
袋井市民病院	源馬 均 先生
富士宮市立病院	渡辺 孝芳 先生
静岡県立総合病院	本田 淳郎 先生
	小谷 泉 先生
焼津市立病院	立花 昭生 先生
	内山 啓 先生

本検討内容の一部は第 40 回日本化学療法学会総会(名古屋, 1992)において発表した。

文 献

- 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—耐性機序から見た MRSA 判定の再考を含めて—。Modern Physician 11: 1483~1487, 1991
- 渡辺 彰, 他 (7 施設): 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
- 伊藤 章, 小田切繁樹, 松本文夫, 井上松久: Methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRSA) 感染症に対する cefazolin と imipenem 併用療法の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 174~183, 1991
- 島田 馨, 他 (30 施設および関連施設): MRSA 感染症に対する IPM/CS と CTM の併用における臨床的検討。Chemotherapy 40: 655~672, 1992
- 井上松久, 橋本 一, 松井初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について。Chemotherapy 37: 869~876, 1989
- 藤田欣一, 長町幸雄, 橋本 一, 鈴木隆男: MRSA に対する Cefuzonam と他抗菌剤の併用効果について。北関東医学 41: 671~675, 1991
- 笹原武志, 樋口 徹, 井上松久: 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 との併用効果。Chemotherapy 41: 351~357, 1993
- 斎藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明, 白鳥建二: Imipenem/cilastatin sodium と Cefotiam hydrochloride の併用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
- 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥令, 水野淳宏, 渡辺邦友, 上野一恵, 吉住完治: L-105 の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-3): 133~148, 1986
- 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験。Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985
- 浅越 泉, 岡田佳子, 井上智恵子, 大森浩之, 小坂淳夫: 血液透析患者における Imipenem/Cilastatin の体内動態。腎と透析 28: 149~153, 1990

Clinical evaluation and pharmacokinetics of combination chemotherapy
with cefuzonam and imipenem in patients with respiratory
tract infection with highly resistant MRSA

Atsuhiko Sato, Yutaka Nakano and Kingo Chida

The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University
School of Medicine, Shizuoka, Japan

Ryoichi Okamoto* Tohru Higuchi* and Matsuhisa Inoue*

Drug Resistance Research Laboratories, Gunma University Faculty of Medicine

* Present address: Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine

The effectiveness of combination chemotherapy with cefuzonam (CZON) and imipenem (IPM), used to treat 14 patients with respiratory tract MRSA infections, was evaluated. The advantage of the combination over either antibiotic alone, in terms of bactericidal activity, was also assessed in vitro with isolates of MRSA. Combination chemotherapy was clinically judged to be "markedly effective" in 2, "effective" in 9, and "minimally effective" in 3; the overall effective rate being 78.6%. The MIC values of oxacillin and methicillin, as determined with the 14 isolates of MRSA, were $>200 \mu\text{g/ml}$ while those of ceftizoxime were $>800 \mu\text{g/ml}$, indicating that these etiologic microorganisms were highly resistant. Against the MRSA isolates, CZON or IPM alone had MICs as high as $>200 \mu\text{g/ml}$ or between 50 and $100 \mu\text{g/ml}$, respectively. The values of the FIC index for the combination ranged from 0.28 to 1.0, indicating that combination chemotherapy holds promise for the treatment of MRSA infections. No side effects and abnormal laboratory data was observed in one patient, but were transient, and amelioration was achieved after completion of the treatment. These findings indicate that combination therapy with CZON and IPM is useful for MRSA respiratory tract infections which are not severe.