

## Imipenem/cilastatin と cefotiam を中心とした併用療法による MRSA 菌血症の治療効果について

力富 直人・渡辺貴和雄・永武 毅・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科\*

坂本 翊・渡辺 浩

愛野記念病院

(平成5年9月29日受付・平成6年1月25日受理)

15名の重篤な基礎疾患を有する高齢入院患者に23回のMRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) 菌血症がみられた。23回の菌血症のうちMRSA単独が21回でMRSA + *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) 複数菌が2回であった。治療はimipenem/cilastatin (IPM/CS) と主にcefotiam (CTM) の併用により行われた。23回のMRSA菌血症の侵入門戸は15回(9名)が褥瘡感染部から、3回(2名)が中心静脈カテーテル (IVH) から、1回(1名)が呼吸器から、残り4回(4名)は尿路、IVH、褥瘡いずれか判定できなかった。IPMやCTMに高度耐性菌が多かったにもかかわらずMRSA単独菌による菌血症21回中19回(90%)が臨床的に有効であった。全23回の菌血症中*B. fragilis*が分離された2回を含めた4回(17%)では発熱が消失したにもかかわらず3名が播種性血管内凝固症候群(DIC)、1名が腎不全増悪のため死亡した。DICで死亡した3名中2名は*B. fragilis*が関与したものであった。IPM/CSとCTMの併用療法は入院中のcompromised hostにおこるMRSA菌血症の治療に有用性が期待できる。

**Key words:** MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*), bacteremia, combined chemotherapy, compromised host

近年易感染宿主の増加に伴い重症感染症が増加しているといわれる。第3世代をはじめとするセフェム剤の発展は種々の感染症を治癒せしめてその功績は大きい。一方術後感染予防における第3世代セフェム使用の増加や冗漫な抗生物質の投与が耐性菌の増加に拍車をかけていることも事実である。従来は緑膿菌による院内感染がcompromised hostにおこる日和見感染として問題であったが1960年代にヨーロッパ<sup>1,2)</sup>で、1970年代後半から米国<sup>3)</sup>で、本邦では1980年代になってmethicillin耐性の黄色ブドウ球菌(MRSA)が広く分離されるようになった<sup>4-6)</sup>。この菌は多剤耐性であり通常のβ-ラクタム剤 (penicillinおよびcefem剤) 以外にもchloramphenicol, macrolide, aminoglycoside, new quinoloneなどに耐性であるため化学療法剤の選択に難渋する。本邦におけるMRSAの感染実態は術後感染症<sup>9)</sup>や高齢者、特に脳血管障害や心疾患、悪性新生物などの基礎疾患を有する長期入院患者におこる菌血症、肺炎、尿路感染、皮膚感染などで<sup>4-7)</sup>特に菌血症は重篤である。

Imipenem/cilastatin (IPM/CS) は1985年にcarbapenem系抗生物質として初めて臨床的に使用された薬剤で、緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌やグラム陽性の黄色ブドウ球菌に幅広い抗菌力を有する<sup>10,11)</sup> IPMとその腎での代謝を防ぐcilastatinとの合剤である。IPMはMRSAに対して他のセフェム剤とは異なる作用点をもち併用効果も期待できる<sup>12,13)</sup>。このような特徴を有す本剤を単独あるいは他剤と併用して入院中のcompromised hostに生じたMRSA菌血症の治療における有用性を検討した。

### I. 方 法

長崎大学熱帯医学研究所内科の関連の老人病院であるA病院において1990年から1991年までの間に入院中の重篤な長期臥症患者に発生したMRSA菌血症を対象とした。菌血症は患者血液を液体培地BC Bottle (Roche), BCB System (Roche), に採取したものが、培養陽性でかつ38°C以上の発熱などの臨床症状が必ずあること、また末梢白血球の増加、CRP反応の陽性化など血液検査における炎症反応が

\* 長崎市坂本町1丁目12-4

存在する場合とした。

抗生物質の投与は IPM/CS と他剤の併用とし、併用薬は cefotiam (CTM), aminoglycoside, minocycline (MINO) を原則的に選んだ。併用の開始時間については主治医の判断にゆだねた。また投与期間は原則として 3 日以上 14 日以内とした。症状の観察項目は体温、脈拍、血圧、呼吸困難、尿量、脱水などで検査項目は末梢白血球数と分類、CRP、赤沈などを炎症のマーカーとした。その他血清生化学 (GOT, GPT, ALP, LAP, ビリルビン, BUN, Creatinine, Na, K, Cl), 検尿などの検査値異常や随伴せる副作用をチェックした。臨床効果については発熱やその他の臨床症状の改善、血液培養の陰性化、炎症反応改善をもって有効とした。

血液から分離された起炎菌は化学療法学会標準法にもとづいた最小発育阻止濃度、あるいは Sensi-Disk (Becton Dickinson Microbiology System; USA) の一濃度ディスクにより感受性の検査を行った。MRSA の判定は DMPPC の MIC が 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上かまたはディスク感受性試験で methicillin (DMPPC), cloxacillin, ceftizoxime に感受性がないものとした。また DMPPC ディスクによる MRSA の判定法は寒天平板希釈法と一致することをあらかじめ確認した。

## II. 結 果

### ① 患者背景 (Table 1)

15 名 (23 回のエピソード) の菌血症患者が治療さ

れた。男女比は 2 対 13 で患者の平均年齢は 78 歳 (範囲 54~89) であった。基礎疾患としては中枢神経疾患が主で脳血管障害 7 名 (糖尿病合併 2 名, 慢性気管支炎合併 1 名, 気管支喘息合併 1 名), 脳動脈硬化症 3 名, 大腿骨頸部骨折 2 名, イレウス (大腸ポリープ) 1 名, 前立腺癌 1 名, 糖尿病 1 名でいずれもベッド上に長期臥床の状態で褥瘡保有は 12 名であり, 全員尿路留置カテーテルを使用していた。また経口栄養ができないため中心静脈栄養中であつたものが 11 名, 鼻腔栄養中であつたものが 2 名であつた。

### ② 菌血症の侵入門戸 (Table 2)

23 回の菌血症のうち侵入門戸は 15 回が褥瘡感染由来, 中心静脈カテーテル (IVH) 由来が 3 回, 呼吸器が 1 回, 褥瘡, 尿路または IVH いずれか判明しなかつたもの 4 回であつた。

### ③ 抗生物質の投与方法 (Tables 3, 4)

すべて IPM/CS と他の抗生物質の併用投与で特に両剤の投与に順序や時間差はもうけなかつた。併用剤は 1 剤が多く, 相手として CTM が 18 例, MINO が 2 例みられた。このうち 1 例は CTM+IPM/CS の併用が無効で IPM/CS+MINO へと変更された。併用剤が 2 剤の症例は 3 例あり, CTM+MINO, CTM+arbakacin (ABK), aztreonam (AZT)+isepamicin (ISP) の組合わせであつた。IPM/CS の投与量は 500 mg 点滴静注 1 日 2 回で投与期間は 2 日から 18 日と幅広かつたがそのうち 20 例 (87%) が 6 日から 15 日の範囲であつた。併用剤は CTM の場合 1 g 1 日

Table 1. Background of patients

	No. of patients	Male/Female	Mean age (Range)	Pressure wounds	IVH <sup>*1</sup>	NG-tube <sup>*2</sup>	No. of bacteremic episodes
CVA**	3	0/3	84 (81-87)	3	2	1	5
CVA with chronic pulmonary diseases	2	1/1	86 (83-89)	2	2	0	2
CVA with diabetes mellitus	2	0/2	81 (77-85)	2	1	0	2
Cerebral arteriosclerosis	3	0/3	79 (75-82)	2	3	0	5
Diabetes mellitus	1	0/1	72	0	1	0	1
Femoral bone head fracture	2	0/2	75 (74-75)	2	1	0	6
Ileus (colon polyp) with sternal bone fracture	1	0/1	54	0	0	1	1
Malignancy	1	1/0	84	1	1	0	1
Total	15	2/13	78 (54-89)	12	11	2	23

\*1 intravenous hyperalimentation

\*\* NG tube; naso-gastric tube

\*\* CVA; Cerebro-vascular accident

Table 2. Summary of bacteremia

Case no.	Age (y.o.)	Sex	Portal of Entry	IPM mg × times a day /duration (days)	Combined drug mg × times a day /duration (days)	Causative bacteria	Susceptibility Disk or MIC (μg/ml)	Clinical effect	Remarks
1-1	82	female	IVH** <sup>1)</sup>	500 × 2/11	CTM 2,000 × 2/11	MRSA	IPM 0.78, CTM 6.25	Good	
1-2	82	female	IVH or PW	500 × 2/6	CTM 2,000 × 2/8	MRSA	IPM 50 CTM > 100	Good	
2	89	male	RT** <sup>2)</sup>	500 × 2/15	CTM 2,000 × 2/15	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
3	84	male	PW** <sup>3)</sup>	500 × 2/7	CTM 2,000 × 2/7	MRSA	IPM 50 CTM > 100	*5)	Death due to DIC
4	54	female	UD** <sup>4)</sup>	500 × 2/15	MINO 100 × 2/15	<i>B. fragilis</i>	IPM (++) CTM (-)	Good	
5	59	female	UD** <sup>4)</sup>	500 × 2/12	CTM 1,000 × 2/7	MRSA	IPM (+) MINO (++++)	Good	
6-1	75	female	PW	500 × 2/5	MINO 100 × 2/7	MRSA	MINO 6.25	Good	
6-2	75	female	PW	500 × 2/8	CTM 2,000 × 2/5	MRSA	IPM 6.25 CTM > 100	Good	
7	83	female	PW	500 × 2/7	CTM 2,000 × 2/7	MRSA	IPM 6.25 CTM 12.5	*5)	Death due to renal failure
8-1	74	female	PW	500 × 2/8	CTM 1,000 × 2/14	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
8-2	74	female	PW	500 × 2/10	ABK 75 × 2/5	MRSA	ABK 0.39	Good	
8-3	74	female	PW	500 × 2/13	CTM 2,000 × 2/10	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
9-1	75	female	PW	500 × 2/2	CTM 2,000 × 2/11	MRSA	IPM > 100 CTM > 100	*5)	Death due to DIC
9-2	75	female	IVH	500 × 2/9	CTM 2,000 × 2/19	MRSA	IPM (+) CTM (-)	Good	
9-3	75	female	IVH	500 × 2/10	AZT 1,000 × 2/5	MRSA	IPM 100 AZT > 100	Good	
10-1	83	female	PW	500 × 2/11	ISP 200 × 2/12	MRSA	ISP (+)	Good	
10-2	83	female	PW	500 × 2/8	CTM 1,000 × 2/9	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
11	77	female	PW	500 × 2/14	CTM 2,000 × 2/10	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
12	81	female	PW	500 × 2/11	CTM 2,000 × 2/11	MRSA	IPM 50 CTM > 100	Good	
13	72	female	UD** <sup>4)</sup>	500 × 2/11	CTM 2,000 × 2/8	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
14	85	female	PW	500 × 2/7	CTM 1,000 × 2/14	MRSA	IPM (+) CTM (-)	Good	
15-1	87	female	PW	500 × 2/11	MINO 100 × 2/7	MRSA	IPM (-) MINO (++++)	Good	
15-2	87	female	PW	500 × 2/15	CTM 1,000 × 2/11	MRSA	IPM (-) CTM: N.D.*6)	Good	
					CTM 2,000 × 2/7	MRSA	IPM 100 CTM > 100	Good	
					CTM 1,000 × 2/5	MRSA	IPM 50 CTM > 100	Good	
					CTM 2,000 × 2/10	MRSA	IPM 50 CTM > 100	Good	

<sup>1)</sup> Intravenous hyperalimentation, <sup>2)</sup> Respiratory Tract, <sup>3)</sup> Pressure wounds, <sup>4)</sup> Undefined, <sup>5)</sup> The patient died even though fever and bacteremia improved after treatment, <sup>6)</sup> Not done

CTM: cefotiam, MINO: minocycline, ABK: arbekacin, AZT: aztreonam, ISP: isepamicin, IPM: imipenem

Table 3. Dose and duration of antibiotic treatment

Duration (days)	Dose (mg)	Antibiotic						
		IPM	CTM	MINO	ABK	ISP	AZT	
		500×2	1,000×2	2,000×2	100×2	75×2	200×2	1,000×2
1~5		2	1	1		1		1
6~10		8	3	7	2			
11~15		12	3	5	1		1	
16~20		1		1				

IPM: imipenem, CTM: cefotiam, MINO: minocycline, ABK: arbekacin, ISP: isepamicin, AZT: aztreonam

Table 4. Outcome of bacteremia

Bacteremia	No. of episodes	Treatment	Clinical effect	
MRSA	21	IPM+CTM	16	14 (2)*
		IPM+MINO	2	2
		IPM+CTM+MINO	1	1
		IPM+CTM+ABK	1	1
		IPM+AZT+ISP	1	1
Subtotal	21			19 (90%)**
MRSA + <i>Bacteroides fragilis</i>	2	IPM+CTM	2	(2)*
Total	23		23	19 (83%)

(\*) : Death due to DIC or renal insufficiency, even though bacteremia was cured

\*\* : Effect of Chemotherapy on MRSA monobacteremia

IPM: imipenem, CTM: cefotiam, MINO: minocycline, ABK: arbekacin, AZT: aztreonam, ISP: isepamicin

2回点滴静注が7例で投与期間は6日から15日が6例と多く、CTM 2g 1日2回の場合は14例で投与期間は6日から15日が12例と多かった。MINOが併用された2例では、1回100mgで1日2回点滴静注で投与期間は6日から15日以内であった。その他併用剤が2剤の場合は3例あり、CTM1回1g 1日2回とMINO 1回100mg 1日2回を7日間、CTM 1回1g 1日2回14日間とABKの75mgを1日2回点滴静注を5日間、AZT 1回1g 1日2回点滴静注を5日間とISP 1回200mg 1日2回を筋注で12日間投与したものであった。

前投薬は4例にみられ1例はfosfomycin (FOM) 1g 1日2回を1日間、1例はlatamoxef (LMOX) 1g 1日2回を3日間、1例はcefoperazone (CPZ) 1g 1日2回を1日間、残り1例はsulperazone (CPZ/SBT) 1g 1日2回を2日間、いずれも点滴静注投与して短時間で無効と判断され変更されていた。

#### ④ 臨床効果と細菌学的効果 (Tables 2, 4)

効果を解熱、細菌培養の陰転化、炎症反応の改善を指標とした場合いずれも効果がみられたが、4名の患者では発熱消失、菌の陰転化にもかかわらず患者は死亡したのでこれらは有効症例から除き判定不能とした。死因は3名 (Case no.3, no.8-3, no.9-3) がDIC (Disseminated intravascular coagulation) で、残りの1名 (Case no.6-2) は腎不全であった。いずれも長期臥床でIVH中の重症患者であり菌血症によって惹起されたDICが回復しなかったのが原因である。腎不全患者は基礎疾患に腎不全がありこれに菌血症または薬剤が影響した可能性が考えられた。

6名の患者にMRSA菌血症が14回見られ、全体では平均して1人1.5回の菌血症がみられた。MRSA単独感染21例とMRSAと*Bacteroides fragilis*の複数菌感染2例 (Case no.3, no.8-3) における効果を比べると併用療法によりいずれも解熱し菌陰転化した。MRSA単独感染の1例とMRSAと*B. fragilis*の組み合わせの2例はすでに述べたようにDICで死亡

した (Tables 2, 4)。うち1例 (Case no.3) は前立腺癌を基礎疾患に有しもともと DIC 傾向であったものだが、*Bacteroides* が関与した菌血症後はいずれも DIC で死亡した。

起炎菌の感受性検査はすべて実施し (Table 2), そのうち *Bacteroides* 2株, それに MRSA の3株はディスク感受性法によったがその他の20株の MRSA はすべて化学療法学会標準方法にもとづき測定された。これら MRSA の methicillin に対する MIC はすべて 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を越えていた。IPM に感受性を有したのは MRSA の5株で, 残り18株の MRSA はすべて IPM に対し 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性菌であった。CTM に対して 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的感受性を示す株が2株存在した (Case no.1-1, no.6-2) が, それ以外で CTM を使用した MRSA 16株は 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性菌で残り2株はディスク試験で感受性が無かった。MINO を併用した2株の MRSA (Case no.4, no.12) はいずれも MINO にディスクで感受性があり, その他 (Case no.5) の1株は 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の比較的感受性菌であった。ABK の併用された1例 (Case no.7) では ABK の MIC は 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と良い抗菌力を保有し ISP の併用された MRSA も (Case no.9-1) も ISP に感受性を有していた。2株の *B. fragilis* (Case no.3, no.8-3) はいずれも IPM に対し良い感受性をしめしたが併用された CTM に対しては耐性であった。

全体的にみると (Table 4) IPM/CS と CTM の両者が併用された16例の MRSA 単独菌血症のうち14例 (88%) が臨床的に有効であった。なかでもこの両剤に高度耐性の MRSA による菌血症11例中10例 (91%) が併用治療により臨床的效果が得られた。またそれ以外の組み合わせによる治療を含め MRSA 単独菌血症21例中19例 (90%) が有効であり IPM/CS を中心とした併用療法効果の高さが示された。*B. fragilis* が関与した2例は前述したごとく解熱したにもかかわらず患者が死亡したため, この2例を含む23例の MRSA の関与した菌血症の有効率は19/23 (83%) であった。

#### ⑤ 検査値異常, 副作用

2例 (Case no.7, no.11) に肝機能異常 (GOT: 70~110の上昇) が見られたが薬剤よりも菌血症或いは心不全の影響と考えた。IPM/CS と CTM の併用例の Case no.15-1 と no.15-2 (同一患者) では菌血症あるいはこれに薬剤の影響も加わったと思われる BUN と Creatinin の上昇がみられた。Case no.6-2 では以前から腎不全状態であったがこれが悪化して死

亡したが腎不全増悪は菌血症によるものか薬剤によるものかは明確にできなかった。

### III. 考 察

IPM は世界で最初に導入された Carbapenem 系  $\beta$ -lactam 剤で penicillin 母核の硫黄基を炭素に置き換えたもので, 従来の  $\beta$ -lactam 剤に比べ幅広い抗菌力と殺菌力を有す。すなわち一般に第3世代 cefem 剤の抗菌力が弱かった緑膿菌や黄色ブドウ球菌に対して良い抗菌活性を示す<sup>10,11)</sup>。近年耐性菌による院内感染のうち特に問題となる MRSA は  $\beta$ -lactam 剤以外の macrolide, aminoglycoside, new quinolone, FOM などにもおよび<sup>14,15)</sup>。臨床の場での治療剤の選択には難渋する。そこで考えられたのが各種薬剤の組み合わせによる効果で, MRSA に対しては cefem 剤と FOM, あるいは IPM と他剤併用など *in vitro* での組み合わせ効果が報告されている<sup>13,16,17)</sup>。我々の関連老人病院での院内感染の経験によれば1991年以前までは MRSA 感染は増加しており, 以前有効であった MINO はその使用頻度と共に耐性化し他の多くの薬剤にも耐性化がおよんだ<sup>2)</sup>。そこで IPM/CS 単独または他剤との併用効果を期待した治療法を検討した。今回は主に CTM を併用薬として選んだが, その理由として当教室で IPM と CTM の併用効果を *in vitro* で実験したところ良好な結果をえたことによる<sup>18)</sup>。MRSA の耐性化メカニズムは PBP (penicillin 結合蛋白) 2' の産生によるもので<sup>19)</sup> 抗生剤により誘導されやすさが違っている。IPM はこの PBP2' への結合親和性は低いが誘導能は比較的高いといわれる<sup>19)</sup>。しかし IPM は MRSA の PBP のマイナー画分である PBPm2 に結合して抗菌力を示す<sup>12)</sup>。この点 IPM の作用機序は他の cefem 剤と違っており, 併用した際に相乗効果が期待できる根拠とされる。また IPM と cefem 剤を併用した際は *in vitro* 相乗効果のみならず, 高度耐性菌の出現も単剤に比べて低率であること<sup>20)</sup>、さらに *in vivo* においても IPM と CTM の併用による治療効果がマウス MRSA 菌血症で証明された<sup>13)</sup> ことも併用治療を支持するものである。

臨床的には MRSA 菌血症治療に関し, 今回のわれわれの IPM/CS と CTM の併用療法のような多数にわたる治療成績の報告は今日まで認められていない。患者はいずれも老人病院入院患者で脳血管障害など長期臥床状態でほとんどが重篤な状態である。平均1人1.5回の MRSA 菌血症をおこしているが, これはいったん菌血症が治癒しても褥瘡における MRSA 感染により再び菌血症を再発するためであった。菌血症の中には MRSA と *B. fragilis* の複数菌感染例2例が含

まれているが、この2例において腸管異常、尿路感染、呼吸器感染は見られず菌血症の侵入門戸は今回の研究対象患者においては褥瘡であることが推測される。

治療はすべて併用でありしかも23例中21例がCTMとの併用例であるのでIPM/CS単剤との比較はできなかった。ただしIPMのMRSAに対するMICの結果からみてIPM/CS単剤での有効性は期待できないと判断されよう。一方1例ではあるがIPM/CSとCTMの併用が無効で相手薬剤をMINOに変更したところ有効であった例があり、この場合のMRSAの感受性はIPM感受性、CTM高度耐性、MINO比較的感受性(6.25 µg/ml)であった。他のMINOを併用した2例のMRSAがIPM耐性であるにもかかわらず有効であることを考慮すると、MRSA菌血症治療においてはIPM/CSとMINOの併用も有望と思われる。多数をのぞいたCTMとIPM/CSの併用は両者ともに高度耐性菌が91%と多かったが、予想外に好結果であった。しかも投与方法は*in vitro*で指摘されている<sup>19)</sup>ようなIPMとCTMの時間差投与は行われていない。島田らも<sup>21)</sup>実際CTMとIPM/CSをMRSA感染症に使用した経験から時間差による臨床効果の差がみられないとしている。今回の我々のIPM/CSとCTMの併用による菌血症治療における高い効果の説明として、*in vitro*併用効果の反映、またIPMの抗菌力が殺菌的<sup>11)</sup>で、かつPAE(post antibiotic effect)を有することによっても説明可能かもしれない<sup>22)</sup>。しかし分離されたMRSAを使ってチェッカーボード法にて求めた併用時のIPMとCTMのMICに対し両抗生剤の人体内での血中濃度がこれを越さないとは推定されるにもかかわらず、実際は臨床的に有効であった症例も認められた(渡辺貴和雄:第39回日本化学療法学会,名古屋)。

IPMは殺菌的濃度のみならずMIC以下の濃度においても細菌の貪食細胞や宿主の液性免疫への感受性を増すことが*in vitro*の実験で報告されている<sup>23,24)</sup>。免疫が低下している血液疾患患者の好中球減少時に起こった感染症をIPM/CSで治療した効果が比較的良好のもこれを支持する結果であろう<sup>25)</sup>。またIPMはエンドキシンの放出が他のβ-lactam剤に比べ少ないという*in vitro*データから、患者のショック症状が軽減される可能性もあるが<sup>26)</sup>果たしてグラム陽性球菌であるMRSA菌血症においてこの理論が妥当性をもつか疑問である。このことを含めIPM/CSの併用療法効果については解明すべき点が残されているといわざるを得ない。

このようにIPM/CS+CTMの併用療法は高い有効率を収めたが褥瘡感染が持続するため6名の患者にMRSA菌血症の再発が見られた。これを防止するには褥瘡そのものを改善するしか方法がなく実際1992年以降我々が新しく導入した褥瘡ケアのもとではMRSA菌血症はほとんど見られなくなった<sup>27)</sup>。また4名の患者では菌血症が改善した(発熱消失し細菌学的効果もあり)にもかかわらず死亡した。このような死亡は菌血症による直接死亡ではなく間接的影響であり、重篤な基礎疾患を有する長期臥床の高齢者にはときに見られる病態である。菌陰性化して解熱しているから菌血症は治癒とすべきかもしれないが、臨床効果判定では今回は有効から除外した。ただしこれら4名の死亡のうち薬剤による副作用が懸念されるのは1名で、IPM/CSとCTM投与以前からあった腎障害の悪化であった。これは菌血症による他臓器障害の分症の可能性もあるが、その要因はいずれとも判定できなかった。また今回IPM/CSとCTMなどの併用で治療されたすべての例において懸念された痙攣などの副作用は見られなかった。

以上のことを総合的に勘案すると高齢者におけるMRSA菌血症の治療にはIPM/CSとCTM両薬剤の併用は有用であると考えられる。現在ではABKやvancomycin(VCM)などMRSA感染に有効な抗生物質が我が国でも使用可能であり、この病院由来のMRSAに対しても抗菌力を保持している<sup>15)</sup>。実際4例の高齢者におこったMRSA菌血症にVCMを使用し、すべて血中からの菌消失と臨床効果がみられた。しかし高齢入院患者におきる菌血症はMRSA以外にも他のグラム陰性桿菌による場合が少なくなく、血液培養判定以前にVCM単独で使用する際には注意が必要である。その意味ではIPM/CSとCTMの併用療法は血液培養判定以前にファーストチョイスとして選択できるメリットもある。ただし本病院におけるMRSAのIPM/CSとCTMに対する耐性化のスピードは急激で<sup>15)</sup>同じ繰り返しパターンによる治療により有用性がやがて損われる恐れもあり、治療に際しては起炎菌とその感受性成績の推移をみながら慎重に抗生物質を選択することが肝要と思われた。

本論文は愛野記念病院において1990年から1991年間に発生したMRSA菌血症に対するIPM/CSと他剤の併用療法について渡辺浩らが第40回日本化学療法学会総会(名古屋1992年)に発表した成績に加筆補正したものである。

謝辞

細菌の同定および感受性検査をしていただいた愛野

記念病院の検査技師の皆さんに心より謝意を表します。

文 献

- 1) Colley E W, McNicol M W, Bracken P M: Methicillin-resistant *Staphylococci* in a general hospital. *Lancet* 1: 595~597, 1965
- 2) Benner E J, Kayser F H: Growing Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 741~744, 1968
- 3) Halley R W, Hightower A W, Khabbaz R F, Thornsberry C, Martone W J, Allen J R, Hughes J M: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in United Hospitals. *Ann. Int. Med.* 97: 297~308, 1986
- 4) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有字子, 川上小夜子: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について。 *Chemotherapy* 30: 86~95, 1982
- 5) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勲, 稲松孝思, 浦山京子: セフェム剤を含む他剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗生剤に関する感受性。 *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 6) 松本慶蔵, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第1報,  $\beta$ -lactam 剤感受性について。 *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 7) 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) - 院内感染としての MRSA - 。 *Chemotherapy* 34: 240~249, 1986
- 8) 島田 馨, 岡 慎一, 鈴木宏男, 稲松孝思, 浦山京子: 黄色ブドウ球菌敗血症の研究, 第1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。 *感染症学誌* 59: 459~463, 1985
- 9) 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井 敏, 真下啓二, 水野 章: 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態。 *感染症学会誌* 63: 701~707, 1989
- 10) Kesado T, Hashizume T, Asahi Y: Antibacterial Activities of a new stabilized thienamycin, N-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicro. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 11) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究。 - 濃度測定法と慢性気道感染症を中心として - 。 *Chemotherapy* 33 (S-4): 712~725, 1985
- 12) 横田 健: 新しい MRSA の展開。 *化学療法の領域* 16: 27~34, 1990
- 13) Oka S, et. al. Synergic activity of imipenem/cilastatin combined with cefotiam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. of Antimicro. Chemother.* 31: 533~541, 1993
- 14) 松本慶蔵: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 (MRSA)。 *日本内科学会誌* 81: 175~180, 1992
- 15) 坂本 靖: A 老人病院における MRSA 呼吸器感染症とその対策に関する研究。 - 特に発病メカニズム, 化学療法剤選択による年次的コアグラエ型別変化と院内環境改善の成果 - 。 *Chemotherapy* 41: 239~241, 1993
- 16) 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. of Antibiotics X L III-2: 233~237, 1990*
- 17) Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi Tajima M, Yokota T: Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicro. Agents Chemother.* 30: 917~922, 1986
- 18) 渡辺貴和雄, 力富直人, カムルディン・アハメド, 高橋 淳, 田尾 操, 永武 毅, 松本慶蔵: MRSA に対する IPM/CS を軸とした各種薬剤との併用効果。第39回日本化学療法学会総会プログラム, 1991
- 19) Utsui Y, Yokota T: Role of altered penicillin-binding protein in methicillin and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 397~403, 1985
- 20) 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
- 21) 島田 馨, 他: 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: 654~670, 1992
- 22) Craig W A: The postantibiotic effect, In "Antibiotics in Laboratory Medicine" ed. V. Lorian. pp 515~536, Williams and Wilkins, New York 1986
- 23) Adinolfi L, Bonventre P F: Enhanced phagocytosis killing, and serum sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* treated with sub-MICs of imipenem. *Antimicro. Agents Chemother.* 32: 1012~1018, 1988
- 24) Cuffini A M, Tullio V, Allocco A, Fazari S, Giachino F, Carlone N A: Enhanced *Staphylococcus aureus* susceptibility to immunodefences induced by subinhibitory and bactericidal concentrations of imipenem. *J. of Antimicro. Chemother.* 31: 559~568, 1993
- 25) 岩崎博道, 他: 造血器疾患に合併した感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討と血中 endotoxin 値及び *Candida* 抗原価の変動。 *Chemotherapy* 41: 672~679, 1993
- 26) Jackson J J, Kropp H:  $\beta$ -Lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: *in vitro* compa-

ri-son of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and 3-specific ceftazidime. J of Infect. Dis. 165: 1033~1041, 1992

27) 力富直人: 院内感染の動向, 褥瘡感染—特に MRSA について—. 総合臨床 42: 2058~2062, 1993

### Effect of combined therapy of imipenem/cilastatin mainly with cefotiam on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia

Naoto Rikitomi<sup>1)</sup>, Kiwao Watanabe<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Nagatake<sup>1)</sup>, Keizo Matsumoto<sup>1)</sup>,  
Tasuku Sakamoto<sup>2)</sup> and Hiroshi Watanabe<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,  
12-4, Sakamoto-machi 1 cho-me, Nagasaki 852, Japan

<sup>2)</sup>Aino Memorial Hospital

Twenty-three nosocomial bacteremic episodes due to MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) were observed in 15 aged and compromised patients. Of the 23 episodes, 21 were caused by MRSA alone and 2 by MRSA together with *Bacteroides fragilis*. Treatment consisted of imipenem/cilastatin (IPM/CS) combined mainly with cefotiam (CTM). Portals of entry in bacteremia were considered to be pressure wounds in 15 episodes, intravenous hyperalimentation (IVH) catheter in 3 episodes, and unknown in 3 episodes, the routes of which could have been either the urinary tract, IVH catheter or pressure wounds. Although most of the isolated MRSA strains were highly resistant to both IPM and CTM, clinical efficacy was observed in 90% (19/21) of the MRSA monobacteremic episodes. Among the total of 23 bacteremia including 2 *B. fragilis* strains, 4 patients (17%) died despite the subsidence of fever after antibiotic treatment. Three patients died from DIC (disseminated intravascular coagulation) and the other one from exacerbation of renal insufficiency. Two of the 3 DIC cases were associated with *B. fragilis* bacteremia. These results indicate IPM/SC with CTM is promising for the treatment of nosocomial MRSA bacteremia in aged and compromised patients.