

## Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤軟膏の MRSA 感染褥瘡治療 における基礎的臨床的検討

藤村 茂・齋藤 邦人

東北労災病院薬剤部\*

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科

水柿 道直

東北大学医学部附属病院薬剤部

(平成5年12月2日受付・平成6年1月28日受理)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染褥瘡より分離された MRSA の sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), minocycline (MINO) に対する感受性を測定すると共に耐性獲得の検討を行い、あわせて ST 合剤軟膏を作製して MRSA 感染褥瘡例に対する基礎的臨床的検討を行った。MRSA に対して ST は VCM, ABK, MINO と同等の優れた抗菌力を示した。耐性獲得試験では ST は他剤と同様に中等度の耐性獲得が認められた。さらに MRSA 感染褥瘡 6 例に、ST 合剤軟膏を 1 日 1 回投与したところ、平均 34 日で褥瘡が閉鎖し全例が治癒した。治療中に MRSA の ST 耐性獲得は全例で認められなかった。副作用として一時的な倍量投与時に日光浴によって光線過敏症が 1 例に認められたが、ステロイド軟膏と亜鉛華軟膏による治療により消失した。以上の結果より、ST 合剤軟膏は MRSA 感染褥瘡に対して有用であることを確認した。

**Key words:** sulfamethoxazole-trimethoprim, MRSA, decubitus, sulfamethoxazole-trimethoprim-ointment

1961年に英国で最初に報告されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)<sup>1)</sup>による感染症は、本邦では1980年頃から全国的に急激に増加<sup>2,3)</sup>し、主に院内感染として臨床上の大きな問題点となっている。当施設は脊髄損傷例を中心とする労働災害の患者を主な対象としているため、長期臥床中に MRSA 感染褥瘡を併発する例を最近経験するようになった。MRSA 感染褥瘡は、その病態の特異性のために治療の困難なことが多いが、今回我々は ST 合剤軟膏を考案作製して臨床的検討を行うと共に細菌学的検討を行った。

### I. 対象と方法

#### 1. 基礎的検討

##### 1) 被検菌株のスクリーニング

後述する臨床的検討の対象患者 6 名から分離された MRSA 6 株を対象とした。患者の褥瘡部膿を TGSE 寒天培地 (日水) に塗抹し、37°C 24 時間培養し、卵黄反応陽性になったコロニーを McFaland No. 0.5

に調製した後 MRSA スクリーン寒天培地 (BBL) に塗抹した。Methicillin と ceftizoxime のディスクを置いて 35°C 24 時間培養後にディスク周囲にもコロニーが発育することを観察して MRSA であること<sup>4)</sup>を確認した。

#### 2) 感受性測定

1) でスクリーニングされた 6 株に対する 8 種類の抗生物質の MIC を日本化学療法学会標準法に準拠して試験管法により測定した。使用した薬剤は sulfamethoxazole-trimethoprim (ST, 塩野義製薬), vancomycin (VCM, 塩野義製薬), arbekacin (ABK, 明治製薬), minocycline (MINO, 日本レグリー), imipenem (IPM, 萬有製薬), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefmetazole (CMZ, 三共), oxacillin (MPIPC, 萬有製薬) であり、いずれも原末を適宜溶解して用いた。培地は MIC 測定用 Mueller-Hinton broth (榮研化学) を用いた<sup>5)</sup>。

\* 仙台市青葉区台原 4 丁目 3 番 21 号



感受性を示した。コアグラエ型別は全6株においてII型であった。

## 2) 耐性獲得試験

Fig. 1-aにVCMに対する6株の成績を示した。継代5回後には6株ともMIC値が3.13  $\mu\text{g/ml}$ にまで上昇したが、その後継代を続けてもそれ以上の耐性の上昇は認められなかった。Fig. 1-bのABKでは0.78  $\mu\text{g/ml}$ から継代して2回目以降連続して耐性の上昇が見られたが、5回目以降のMICは25  $\mu\text{g/ml}$ のままでVCMと同様に安定した。Fig. 1-cのSTでは、試験開始時のMICは6株中3株(No.2, 4, 5)が0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、残りの3株(No.1, 3, 6)は0.78  $\mu\text{g/ml}$ を示した。継代と共にMICの連続的な上昇が見られ、8回継代後のMICは3株(No.1, 3, 4)で12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、3株(No.2, 5, 6)で50  $\mu\text{g/ml}$ を示したが、それ以降10回目までは同じ値のまま推移した。Fig. 1-dのMINOではSTと同様に連続的なMICの上昇が認められたが継代6回目以降のMICは全株で50  $\mu\text{g/ml}$ のまま同じ値で推移した。

## 2. 臨床的検討

### 1) 治療期間と成績

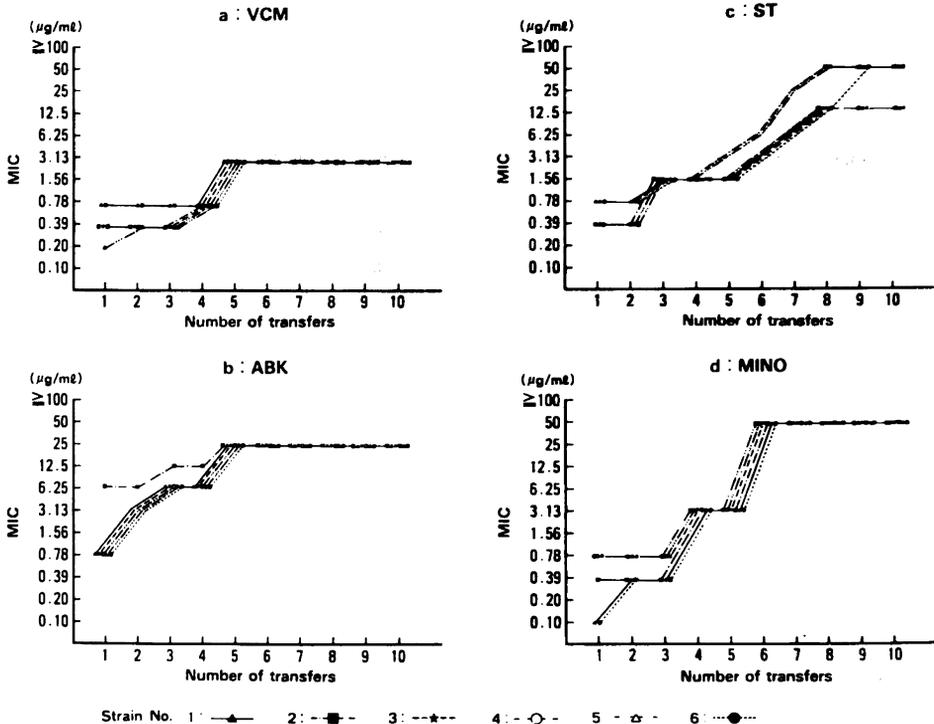
各例の褥瘡の拡がりにはTable 1に示したように直径4.0~7.0 cmであった。今回の治療開始から治癒(褥瘡閉鎖)までに要した期間は22日から最長60日、平均34日間であったが、3週後までに2例、4週後までに3例の褥瘡部位が閉鎖した。症例5はアルツハイマー型痴呆のために患部の安静が保てなかった例であるが、8週後に閉鎖した。

### 2) 治療開始後の耐性獲得

Table 3に示すように経時的に測定した分離MRSAのSTに対する耐性上昇はまったく見られなかった。

### 3) 副作用

患者の安静が保てず治癒の遅延した症例5の治療経過中に2倍濃度(0.048%)のST軟膏を一時的に使用したところ、褥瘡治療の目的をも兼ねた日光浴後に光線過敏症による発赤が褥瘡部の周辺部の皮膚に軽度に見られた。この発赤は日光浴を中止すると共に治療薬剤の濃度を0.024%に復しさらにRinderon-V軟膏<sup>®</sup>と亜鉛華軟膏を使用したところ4日で消退した。他の5例では副作用は見られなかった。



VCM: vancomycin, ABK: arbekacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, MINO: minocycline

Fig. 1. *In vitro* development of drug resistance of six isolates of MRSA.

Table 3. Changes in MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) against MRSA isolates during ST ointment therapy

Case no.	Duration of therapy	Week after initiation of therapy in which MRSA was isolated and sensitivity was tested								
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th
1	35 days	0.78	0.78	0.78	0.78	-	-	-	-	-
2	32 days	0.39	0.39	0.39	0.39	-	-	-	-	-
3	30 days	0.78	0.78	0.78	0.78	-	-	-	-	-
4	22 days	0.39	0.39	0.39	-	-	-	-	-	-
5	60 days	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	-
6	26 days	0.78	0.78	0.78	-	-	-	-	-	-

(-): No MRSA could be isolated, because decubitus healed

### III. 考 察

今日臨床でもっとも問題となっている MRSA 感染症は、医学技術の進歩と相まった compromised host の増加を背景とした院内感染の形で発症することが多い。院内感染対策を考える場合、予防に関しては MRSA に対して有効性の確認された消毒剤による手洗いや環境の消毒が重要である<sup>9)</sup>。治療に関しては各種抗生物質の MRSA に対する抗菌力の確認と共に、呼吸器感染症や血液感染、褥瘡感染など感染病態の別に応じた臨床適応の検討が必要である。特に褥瘡感染例は病巣部が体表面に露出して安静を保ちにくく投与薬剤の剤型に工夫を要する上に、老人病院等でもっとも大きな院内感染源となっており<sup>9,10)</sup>その治療はきわめて重要である。

MRSA 褥瘡感染症の治療として稲松ら<sup>11)</sup>は、消毒等局所療法的重要性を述べている。消毒剤の中でも povidone-iodine の MRSA に対する有効性はすでに基礎的、臨床的に確認報告<sup>12,13)</sup>されているが、我々は以前から povidone-iodine 製剤を含む 10% Isodin<sup>®</sup> glycerin 液を使用している。しかし、今回の検討例においては本試験前に MRSA と共に *Pseudomonas aeruginosa* が検出されていたため、6 例中 5 例で Elase<sup>®</sup>軟膏 20 g に DKB 100 mg を混和した製剤を使用した。DKB 軟膏を投与開始して 3 か月経過しても褥瘡に改善がみられなかったが、いずれも *P. aeruginosa* は除菌されたものの MRSA が残存しており、そのため効果が得られなかったものと考えられる。そこで我々は、ST を局所的に用いる抗菌軟膏製剤を考案し、外用剤としての有用性を検討した。ST 軟膏の濃度は、現在臨床で広く使用されているアミノ配糖体系抗生物質の軟膏製剤の濃度を参考として 24mg/g の濃度とした。

ST を選択した理由は以下の通りである。現在、本

邦において ST は内服投与が行われ、注射剤も実用化されようとしているが、症例によっては重篤な腎障害のほか好中球減少、白血球減少などの造血器障害の副作用<sup>14)</sup>が懸念され、時に使用が困難な場合が見られる。しかし、今回の基礎的検討でも確認されたように ST の *in vitro* 抗菌力は VCM とほぼ同等であり、局所外用薬としての臨床使用の有用性を検討することの意義が考えられた。臨床検討の結果では ST 軟膏は、膿の滲出の減少や肉芽形成の促進など DKB 含有軟膏使用の成績よりはるかに高い有効性が得られ、全例において有用性が確認された。なお、内服投与の際に稀に見られる光線過敏症<sup>15)</sup>が今回の 1 例で見られたが、この例では褥瘡治療の目的で日光浴を行っていたために発現したものと考えられた。他の 5 例では、光線過敏症は発現しなかった。

抗菌剤を局所に外用投与する場合には、薬剤の病巣内濃度がきわめて高くなり耐性菌選択の確率が高くなる可能性があるため、臨床的にはあまり推奨されていない。しかし、現実には褥瘡感染例のように外用投与の必要な症例も多い。その際に使用するべき外用抗菌剤としては、薬剤耐性菌が選択されることを避けるために全身投与で用いられているもの以外の薬剤が有用と考えられる。ST は、本邦・外国を問わず MRSA 感染に対してはほとんど使用されていない。しかし、今回の MIC の検討でも明らかなように VCM、ABK と同等あるいはそれ以上の抗菌力を有していることから、外用局所抗菌剤としてその有用性が期待できるものと考えられる。今回は、耐性獲得性についても基礎的ならびに臨床的に検討したが、基礎的検討では ST 以外の 3 剤に対する MRSA の耐性獲得性は青木ら<sup>7)</sup>の報告と殆ど同様であり、中等度までの耐性獲得性が示された。しかし、臨床的検討では Table 3 に示すように ST 軟膏の使用による耐性獲得はまったく認め

られないことが注目される。基礎的検討では1/2 MICのSTを含む培地に菌を継代接種する方法で耐性の獲得が見られたが、臨床例においてこのような条件が実際に成立することは極めて少ないと考えられ、事実、前述の結果が得られた。今回のような投与方法を行う限り、耐性獲得の心配はないと思われる。今回の試験の多くの例では1か月までで治癒が得られた。1か月以上遷延した例が1例あったが、この例でも耐性の獲得はみられず、治癒遷延の理由はむしろ患者病態の特殊性にあり、治癒が遷延する場合にはそのような条件を考慮すべきと思われる。

以上、MRSA感染褥瘡に対するST含有軟膏製剤の基礎的臨床的検討を行い、有意義な成績を得たが、適応基準を厳密に定めることにより本法のさらなる有用性が期待されるものとする。

#### 謝 辞

本研究において、ご協力いただきました東北労災病院院長吉永馨先生ならびに理学診療科部長盛合徳夫先生に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Jevons M P: Celbenin-resistant Staphylococci. Br. Med. J. 1: 124~125, 1961
- 2) 渡辺正治, 小林章男, 菅野治重, 久保勢律子, 橋由紀子, 高橋信二, 永井友子: メチシリンを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌とその流行。Chemotherapy 30: 1518, 1982
- 3) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 4) 林 泉: MRSAの検出法と判定法。月刊薬事 34: 2301~2305, 1992
- 5) 凶解臨床細菌検査 (坂崎利一編), p.102~105, 文光堂, 東京, 1989
- 6) 寺山 武: 黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型別。臨床と微生物 15: 10~15, 1988
- 7) 青木泰子, 柏木平八郎: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染における医療従事者鼻腔保有株の意義に関する検討。感染症学雑誌 64: 549~556, 1990
- 8) 炭山嘉伸, 草地信也: MRSAの院内感染予防対策。集中治療 2: 1353~1360, 1990
- 9) 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), 院内感染菌としてのMRSA。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 10) 穴戸春美, 松本慶蔵, 高橋 淳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 植木信介, 田村厚久, 永井英明, 米田良蔵: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の現状。化学療法の領域 4: 2293~2302, 1988
- 11) 稲松孝思, 巨島文子, 深山牧子, 増田義重, 畠山勤: 老人病院におけるMRSA感染症, 特に褥瘡の問題。日本臨床 50: 239~244, 1992
- 12) 白石 正, 仲川義人, 北目文郎: Methicillin耐性黄色ブドウ球菌の常用消毒剤に対する感受性。医薬品相互作用研究 13: 131~135, 1989
- 13) 佐々木聡, 鈴木正三, 渡辺 彰, 庄司 聡, 菊地宏明, 本宮雅吉, 高橋威夫: 各種消毒剤のMRSAに対する抗菌効果について。化学療法の領域 9: 136~143, 1993
- 14) 増田義重, 深山牧子, 稲松孝思: MRSA感染症のST合剤による治療。Modern Physician 11: 1489~1494, 1991
- 15) Walter B S, E Dorinda S, Allan C C, Lrying J W: Drug eruptions presenting at sites of prior radiation damage (sunlight and electron beam). J. AM. ACAD. Dermatology 11: 53~57, 1984

Bacteriological and clinical studies of sulfamethoxazole-trimethoprim ointment therapy against decubitus infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Shigeru Fujimura and Kunihito Saito

Department of Pharmaceutical Services, Tohoku Rosai Hospital, 4-3-21,  
Dainohara, Aoba-ku, Sendai 981, Japan

Akira Watanabe

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development,  
Aging and Cancer, Tohoku University

Michinao Mizugaki

Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital

The antibiotic sensitivity and *in vitro* acquired drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from infected decubitus of six patients to sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), vancomycin (VCM), arbekacin (ABK) and minocycline (MINO) were investigated. ST was as active as VCM, ABK and MINO against the MRSA isolates. The above six strains acquired a moderate degree of drug resistance against ST. The level of drug resistance against ST was almost the same as that against VCM, ABK and MINO. However, no marked resistance occurred to these four agents. We applied an ointment (Elaste<sup>®</sup>) containing 0.024% of ST everyday to six patients who had decubitus infected with MRSA. Open decubitus of six patients healed and closed within 34 days (mean) after initiation of this therapy, and the clinical effects were good in all cases. No drug resistance to ST of the MRSA isolated from six cases occurred during or after therapy. Transient photosensitivity was observed in one patient when a 0.048% ST ointment was used, but disappeared when it was replaced with a 0.024% ST ointment. From these results, we conclude that ST ointment therapy is useful for the treatment of decubitus infected with MRSA.