

【症例報告】

MRSAと緑膿菌との混合感染に rifampicin, sulfamethoxazole-trimethoprim, levofloxacin の3剤併用が有効であった1症例

石橋 貞 良

岩手県立紫波病院薬剤科*

(平成12年10月13日受付・平成13年2月19日受理)

Vancomycinが無効であったMRSAと緑膿菌による胸膜炎患者に rifampicin 450 mg, sulfamethoxazole-trimethoprim 3 g, levofloxacin 300 mg を1日3回16日間連続経管投与した結果、これら2菌種を除菌できた。Rifampicinが抗結核薬であることを考慮すると、この3剤併用療法は、他の治療法がない場合のみ使用すべきであると考えらる。

Key words: vancomycin, rifampicin, sulfamethoxazole-trimethoprim, levofloxacin, MRSA, 緑膿菌

ペニシリンの発見以来、ペニシリン系、セフェム系さらにはカルバペネム系抗菌薬の開発が行われ、細菌もこれに対応して次々と耐性菌を生み出してきた。具体的には methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci などがあげられる¹⁻³⁾。MRSAは緑膿菌との混合感染もおこすと報告されている⁴⁾。この複数菌感染症患者に対して arbekacin, fosfomycin (FOM), ceftazidime または FOM と sulbactam/cefoperazone の併用療法の有用性が報告されている⁵⁾。Rifampicin (RFP) は本来結核治療薬であるが、MRSA に対する抗菌力は vancomycin (VCM) より100倍強いと報告されている⁶⁾。しかし、本剤に対しては耐性菌が生じやすいことが知られているので、結核以外の感染症では使用されていない。著者は *in vitro* で MRSA にも優れた抗菌活性が認められる sulfamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) との併用により抗菌力の相加または相乗作用を確認していたので⁷⁾、緑膿菌に対し強い抗菌活性を示す levofloxacin (LVFX) を加えた3剤を MRSA と緑膿菌との混合感染患者に併用投与した場合の治療効果を検討した⁸⁾。その結果、特殊な抗菌薬の併用選択ではあったが、良好な治療効果が得られたので報告する。

I. 対象患者状況および投薬方法

本症例は1911年5月生まれ的女性。

1993年7月28日より高血圧症、1997年4月10日より偽性腸閉塞症、同年9月13日より糖尿病、同年11月21日より臀部褥瘡、1998年3月12日より高尿酸血症ならびに神経性頻尿、1999年4月30日より糖尿病にて、当院および近隣の診療所、ならびに総合病院に受診および入退院を繰り返していた。Fig. 1に示すごとく1999年6月22日当院より肺炎・胸膜炎のため近くの総合病院呼吸器科に紹介入院となり胸膜下刺にて胸膜炎と診断した。同年6月25日喀痰からMRSAが検出さ

れたため、TDMを行わずに6月30日から7月6日までVCM 0.5 g/生理食塩水100 mL/日を投薬されていた。その後岩手県立住田病院に転院し、再びTDMを行わないまま7月6日から8月10日まで同療法を行ったが改善しなかった。そこで主治医より薬剤科に相談があり、著者がカルテおよび検査結果などを調査したところ、MRSAと緑膿菌の混合感染であることが判明した。一般検査から肝機能ならびに腎機能に異常がないことを確認したため、RFP 450 mg, ST 合剤 3 g, LVFX 300 mg を1日3回経管投与を行い、連続して2回両菌の除菌が確認された後、投薬を中止することとした。なお、RFPは脱カプセルにて投与した。また喀痰からの菌の検出、同定および各抗菌薬に対する感受性試験ならびに一般検査を実施した。RFPの投与量は伊藤ら⁸⁾の報告をもとに、耐性菌出現防止にも配慮して決めた。ST合剤は著者がFig. 2に示すごとく耐性コロニーの出現も確認していたので、単独投与はしなかった。また、LVFXは副島ら⁹⁾の報告にもとづいた。上記3種類の薬剤の併用投与は、1999年8月11日から1回の休薬もなく、MRSAが感受性試験上2回連続で検出されなくなる1999年8月26日まで続けられた。また8月21日の細菌検査の結果よりコアグラゼ(-) *Staphylococcus* が検出され、8月27日に誤嚥の症状が発現したため、8月26日からcefazolin (CEZ) 1 g/生理食塩水100 mLを1日2回2日間投与した。その後、本菌に抗菌力の強い imipenem/cilastatin (IPM/CS) 0.5 g/生理食塩水100 mLに代え1日2回4日間投与に変更した¹⁰⁾

II. 結 果

Fig. 1に示すごとく1999年8月9日喀痰からMRSAおよび緑膿菌がそれぞれ検出されたが、8月17日と8月25日の喀痰からは、両菌は検出されなかった。その後、8月30日の喀痰からも、これら2菌種は検出され

*岩手県紫波郡紫波町桜町字三本木22

Day	1999. 6/22	6/25	6/30	7/6	7/7	7/26	8/2	8/9	8/10	8/11	8/17	8/24	8/26	8/27	8/28	8/30	9/7
Fever (°C)				36.9	37.6	36.2	36.6	37.1	37.4		36.8	37.3		37.5		37.5	36.7
WBC	3,700			5,900	5,900	6,700	6,700	5,400				6,800		12,500			5,400
CRP	0.89	0.89		2.25	2.25	0.79	1.64	1.55				4.66		19.94		7.92	
MRSA		+			+	+	+	+				-	-			-	
<i>P. aeruginosa</i>					+	+	+	+				+	+			-	
CNS											+	+					

Rep.

VCM 0.5g/day

RFP 450mg
ST 3.0g
LVFX 300mg 3×1/day

CEZ 2.0g 2×1/day

IPM/CS 1.0g 2×1/day

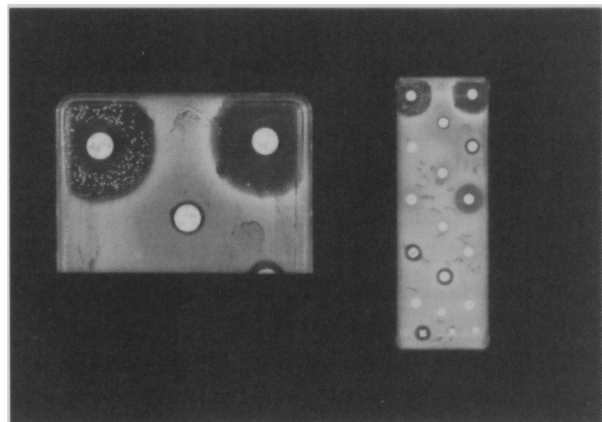
Complications

pleuritis (pleural effusion positive)
urinary tract infection
pneumonia
vaginal candidiasis

WBC: White blood cell, CRP: C reactive protein, CNS: coagulase negative staphylococci

VCM: vancomycin, RFP: rifampicin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, LVFX: levofloxacin, CEZ: cefazolin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 1. Treatment course (inpatient, age: 88, female).

Fig. 2. Sensitivity disc of 10⁸ strains of MRSA clinically isolated in 1992.

なかったで、結果的には連続して3回検出されなかった。また、8月17日と8月24日の検体からコアグラゼ(-) Staphylococciを検出したが、9月13日からは検出されなくなった。CRP値も8月9日には1.55であったが8月24日には4.66と、8月27日には19.94と急上昇したが9月7日には7.92と下降した。体温は8月11日には37.5℃であったが、9月8日には36.7℃となった。WBCは8月23日には6,800、8月27日には12,500と上昇したが、9月7日には5,400に下降し、一般状態も改善してきた。

III. 考 察

これらの結果から、MRSAにはRFPとSTの併用療法が、緑膿菌にはLVFXが有効であったと考えられ、コアグラゼ(-) StaphylococciにはCEZより抗菌力の強いIPM/CSに変更することにより、有効であったと考えられる。Rifampicinは貴重な抗結核薬である

と、本剤耐性菌は容易に出現することを考慮すると、この治療方法は他に治療法がない症例に限定する必要があると考える。

謝 辞

本論文の執筆に際してご指導いただきました東邦大学名誉教授五島瑳智子先生、資料などでご協力いただいた岩手県立住田病院院長佐藤芳行先生、ならびに最後までご指導いただきました岩手医科大学名誉教授川名林治先生に深く感謝いたします。なお、本文要旨は、第48回日本化学療法学会で発表した。

文 献

- 1) 紺野昌俊: MRSAの疫学—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, 東京, 1991
- 2) 佐々木繁, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn. J. Chemother. 43: 12~26, 1995
- 3) 谷本弘一, 藤本修平, 富田治芳, 他: 腸球菌—感染症, 薬剤耐性, 病原性因子, 接合伝達プラスミド. 医学微生物学の最先端 (中野昌康 編), p.103~114, 薬根出版, 東京, 1997
- 4) 林 泉, 吉田 隆, 小川正俊, 他: MRSAとPseudomonas aeruginosa複数菌感染症に対するFosfomycin+Sulbactam/cefoperazone併用療法の基礎的・臨床的検討-1. Japan J Antibiotics 47: 29~39, 1994
- 5) 古賀宏延: MRSAの薬物療法. 臨床医 21: 306~310, 1995
- 6) 青木泰子, 柏木平八郎, 林 英生, 他: MRSAに対する抗菌薬療法の検討・Rifampicin (RFP)の単独, および併用時の殺菌力の評価. Chemotherapy 41: 301~302, 1993
- 7) 古川正信, 岡田良典, 小田垣勝世, 他: MRSA保菌患者に対するリファンピシンとST合剤の併用療法—公

- 立八鹿病院神経内科入院 20 症例における検討。医薬ジャーナル 34: 126~130, 1998
- 8) 伊藤 章, 神永陽一郎, 村野俊世, 他: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に対する各種抗菌薬の *in vitro* 併用効果—第 1 報 piperacillin と他剤の併用について—。Chemotherapy 41: 1145~1152, 1993
- 9) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 121~146, 1992
- 10) 川原重治, 吉村 平, 橋本広美, 他: 当検査部における臨床分離黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について。Chemotherapy 37: 1501, 1989

Successful treatment of a patient infected with both MRSA and *Pseudomonas* by combined administration of rifampicin, sulfamethoxazole-trimethoprim and levofloxacin

Sadayoshi Ishibashi

Department of Pharmacy, Iwate Prefectural Shiwa Hospital, 32, Sanbongi, Sakura-mati, Shiwa-cho, Shiwa-gun, Iwate, Japan

A patient with pleurisy caused by a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* infection was hospitalized after the administration of vancomycin was unable to produce a cure. The combined administration of rifampicin (dose: 450 mg 3×1/day), sulfamethoxazole-trimethoprim (3 g 3×1/day) and levofloxacin (300 mg 3×1/day) was continued for 2 weeks and resulted in the successful elimination of the two organisms from the infected tissue.