【原著・臨床】

MRSAを含む複数菌感染症に対するarbekacinとimipenem/cilastatinの併用療法の検討

小橋　吉博[1)]・米山　浩英[1)]・沖本　二郎[1)]・副島　林造[2)]

[1)]川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科*

[2)]川崎医療福祉大学

(平成13年1月5日受付・平成13年5月7日受理)

MRSAおよび*Pseudomonas aeruginosa*をはじめとするグラム陰性桿菌などとの混合感染に対するarbekacin (ABK) + imipenem/cilastatin (IPM/CS) 併用療法の有用性を検討した。過去4年9か月間で，MRSAを含む複数菌による重症感染症患者39例（肺炎27例，慢性呼吸器疾患の二次感染7例，褥瘡感染2例，敗血症2例，尿路感染症1例）に対して，ABK 150 mg×1/日＋IPM/CS 0.5 g×2/日を4～28日間投与した。その結果，臨床効果は有効27例に対し，無効は12例で有効率は69%と比較的良好であった。細菌学的検査では，MRSAが全例で検出されていたほか，*P. aeruginosa*が20例で検出されていた。またABK+IPM/CSによる治療で，除菌率はMRSA 31%，*P. aeruginosa* 40%であった。ABKのTDM測定を39例中19例に施行し，大部分の症例はピーク値，トラフ値ともに至適濃度がえられていた。今回の検討結果から，MRSAを含む複数菌感染症に対するABK+IPM/CS併用療法はABKの血中濃度のモニタリングを行いながら，安全性を確認していくことにより，重症感染症患者に対しても臨床的に有用性のある治療法と考えられた。

Key words: MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem/cilastatin, arbekacin

近年，重篤な基礎疾患を有する患者において各種抗菌薬に対する耐性菌の出現が臨床上，大きな問題点となってきている。臨床分離菌では，*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*が多く検出され，検出された*S. aureus*の70%以上がmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（以下MRSAと略す）で，難治性感染症の原因となっている。MRSAと*P. aeruginosa*は難治性感染症の原因菌の上位を占めており，MRSAと*P. aeruginosa*をはじめとするグラム陰性桿菌の混合感染の増加がimmunocompromised hostにおいて予想される。今回われわれは，*in vitro*でimipenem（以下IPM/CSと略す）とarbekacin（以下ABKと略す）の併用療法の有用性を示唆する報告が認められたことから[1,2)]，両抗菌薬による併用療法のMRSAを含む複数菌による重症感染症患者に対する臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は，1995年4月から1999年12月までの4年9か月間に川崎医科大学附属川崎病院で経験したMRSAを含む複数菌による重症感染症患者39例とした。投与方法は，ABK 150 mg×1/日（朝1回）＋IPM/CS 0.5 g×2/日（朝，夕2回）で，投与期間は4～28日間（平均13日間）とした。臨床効果判定は，以前にわれわれが用いた判定基準[3)]に準じて，発熱を主とした自覚症状，白血球数およびCRPなどの炎症所見，肺炎症例に関しては胸部X線上の浸潤影の拡がりなどの改善度から総合的に判定した。臨床の検体材料から分離された起炎菌は，重症感染症発症時の菌数が10^7/CFU以上の場合，有意な起炎菌と判定した。

MRSAに対する単剤感受性は，oxacillin (MPIPC)，cefazolin (CEZ)，cefotiam (CTM)，IPM/CS，minocycline (MINO)，ABK，cefmetazole (CMZ)，vancomycin (VCM)の8薬剤を，*P. aeruginosa*に対してはcefepime (CFPM)，IPM/CS，ABK，levofloxacin (LVFX)の4薬剤を用いた。最小発育阻止濃度（MIC）測定は，それぞれの分離菌株について日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）により実施した[4)]。また，MRSA, P. aeruginosaに対するIPM/CSとABKの*in vitro*での併用効果は，それぞれのMICからFractional Inhibitory Concentration index (FIC index)を下記の計算式にて算定し，評価を行った。

FIC index＝併用時薬剤IPMのMIC/単独時薬剤IPMのMIC＋併用時薬剤ABKのMIC/単独時薬剤ABKのMIC

FIC index≦0.5を相乗効果，0.5＜FIC index≦1を相加効果，1＜FIC index≦2を無関係，2＜FIC indexを拮抗作用として判定した。

β-lactamase産生能試験は，ニトロセフィン（OXOID社製）を使用し，Broth法にて判定した。

また，ABKの血中濃度測定は，原則として投与開始

*岡山県岡山市中山下2-1-80

3～4日後の午前9時に点滴開始して30分後の終了時（ピーク値）と翌日の点滴開始直前（トラフ値）の2点で採血した。採血後ただちに遠心分離された血清は，-20℃で凍結保存し1～2日後にABK濃度を蛍光偏光免疫測定（FPIA）法により測定した。

最後に，安全性に関しては日本化学療法学会が1991年に提唱した判定基準[5]にしたがった。

II. 結　　果

対象患者39例の背景因子に関しては，年齢が39～91歳（平均76歳），男性27例に対し，女性は12例であった。臨床診断名は，肺炎27例，慢性呼吸器疾患の二次感染7例，褥瘡感染2例，敗血症2例，複雑性尿路感染症1例で，39例中37例（95%）と大半の症例が長期臥床状態であった。また，気管切開は17例（44%）の患者に施行されていた。次に，基礎疾患の内訳をTable 1に示した。呼吸器疾患が24例に対し，非呼吸器疾患は15例で全例が神経疾患，うち10例が脳血管障害であった。次に，ABK+IPM/CS投与開始前の主な検査所見をTable 2に示した。栄養状態の指標となる血清蛋白，アルブミン，コリンエステラーゼが低下した症例が95%を占め，大半の症例が栄養状態不良であった。また，肝機能障害はGOT，GPTともに18%，腎機能障害はクレアチニン上昇が8%，尿素窒素上昇が36%で認められた。免疫能は，体液性免疫として免疫グロブリン低下が80%，細胞性免疫としてツベルクリン反応陰性が88%と大半の症例で両者とも低下していた。

ABK+IPM/CS投与前後における細菌学的検査結果をTable 3に示した。投与前の分離菌ではMRSA 39株に次いで，*P. aeruginosa* 20株，*Klebsiella pneumoniae* 6株，*Serratia marcescens* 5株，*Enterococcus faecalis* 5株の順に検出され，ABK+IPM/CS投与後の除菌率はMRSA 31%，*P. aeruginosa* 40%であった。今回検討した39例中31例において分離されたMRSAに対するABK，MINO，VCMおよびIPM/CSのMIC測定結果をTable 4に示した。β-lactamaseは31株中29株で産生されており，血清型はすべてコアグラーゼII型であった。抗菌力は，MRSAに対してABKはVCMとほぼ同等でMINOよりは優れていた。次に，*P. aeruginosa*に対するABK，IPM/CSおよびCFPMのMIC測定結果をTable 5に示した。測定しえた13株はすべてβ-lactamaseを産生し，抗菌力はIPM/CSがもっとも優れていたが，ABKはCFPMとほぼ同等であった。また，

Table 1. Underlying disease in patients administered arbekacin + imipenem/cilastatin

Disease (cases)	Arbekacin + Imipenem/cilastatin	
Respiratory (24)	pulmonary emphysema	(6)
	old pulmonary tuberculosis	(6)
	pneumoconiosis	(4)
	lung cancer	(3)
	organizing pneumonia	(3)
	bronchial asthma	(1)
	pulmonary fibrosis	(1)
Nonrespiratory (15)	cerebral vascular attack	(10)
	parkinson disease	(2)
	spinocerebellar degeneration	(1)
	alzheimer disease	(1)
	spinal cord injury	(1)

Table 2. Isolated bacteria and bacteriological efficacy in patients administered arbekacin + imipenem/cilastatin

Isolated bacteria	Bacteriological effect
MRSA	39 strains → 27 strains (eradication 30.8%)
Pseudomonas aeruginosa	20 strains → 12 strains (eradication 40.0%)
Klebsiella pneumoniae	6 strains
Serratia marcescens	5 strains
Enterococcus faecalis	5 strains
Xanthomonas moltophilia	2 strains
Alcaligenes xylosoidance	2 strains
Citrobacter freundii	2 strains
Staphylococcus sp.	2 strains
Enterobacter aerogenes	2 strains
Klebsiella oxytoca	1 strain
Pseudomonas cepacia	1 strain
Streptococcus agalactiae	1 strain
Corynebacterium sp.	1 strain

Table 3. Sensitivity distribution of isolated MRSA (31 strains)
Specimen: Sputum 26, Pus 2, Blood 2, Urine 1
1) β-lactamase(+): 29 strains, β-lactamase(−): 2 strains
2) Coagulase type: II type (31 strains)
3) MIC of MRSA (alone)

Antibiotics	MIC (μg/mL)							
Arbekacin	≦0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16≦
	1	8	9	10	2	1	0	0
Minocycline	≦0.5	1	2	4	8	16	32	64≦
	11	2	2	3	3	4	6	0
Vancomycin	≦0.25	0.5	1	2	4	8	16≦	
	2	9	19	1	0	0	0	
Imipenem/	1	2	4	8	16	32	64≦	
cilastatin	1	1	0	1	5	9	14	

Table 4. Sensitivity distribution of isolated *Pseudomonas aeruginosa* (13 strains)
Specimen: Sputum 11, Pus 1, Urine 1
1) β-lactamase(+): 13 strains
2) MIC of *Pseudomonas aeruginosa* (alone)

Antibiotics	MIC (μg/mL)							
ABK	≦0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16≦
	0	0	2	6	2	0	2	1
IPM/CS	≦0.5	1	2	4	8	16	32	64≦
	6	2	1	1	0	1	2	0
CFPM	≦0.5	1	2	4	8	16	32	64≦
	0	3	4	2	0	1	2	1

ABK+IPM/CS併用療法によるFIC indexの結果をTable 6に示した。MRSAは31株中10株（32%）において相加もしくは相乗作用がみられ，*P. aeruginosa*は13株中11株（85%）に相加もしくは相乗作用が認められていた。

Table 5. Summary of imipenem/cilastatin + arbekacin combination

	Synergy	Addition	Indifference	Antagonism
MRSA total 31 strains	2	8	21	0
Pseudomonas aeruginosa total 13 strains	4	7	2	0

FIC index

$$= \frac{\text{MIC of IPM/CS (combination)}}{\text{MIC of IPM/CS (alone)}} + \frac{\text{MIC of ABK (combination)}}{\text{MIC of ABK (alone)}}$$

FIC index≦0.5: Synergy, 0.5≦FIC index≦1: Addition, 1<FIC index≦2: Indifference, 2<FIC index: Antagonism

IPM/CS: imipenem/cilastatin, ABK: arbekacin

ABKの血中濃度測定を39例中19例に施行し，その測定結果をFig. 1に示した。投与終了直後のピーク値は平均8.81 μg/mL，投与開始直前のトラフ値は平均0.52 μg/mLとピーク値（至適濃度は8～12 μg/mL），トラフ値（至適濃度は0～2 μg/mL）ともに至適濃度範囲内に大半の症例が含まれており，ピーク値で4例，トラフ値で1例が範囲外におよんでいた。

ABK+IPM/CS併用療法による臨床効果判定結果は，有効が27例に対し，無効は12例で，有効率69%と比較的良好な成績であった。最後に副作用および臨床検査値異常の結果をTable 7に示した。副作用は1例もみられなかったが，臨床検査値異常は9例（23%）に認められ，内訳は肝・胆道機能障害7例，好酸球増多2例であった。検査値の経時的推移では全例とも軽度の上昇にとどまり，投与中止にはいたらなかった。

Table 6. Side effects and abnormal laboratory findings in patients administered arbekacin + imipenem/cilastatin

Side effects: 0/39 (0%)

Abnormal laboratory findings: 9/39 (23.1%)

Case	Age, Gender	Underlying disease	Clinical diagnosis	ABK + IPM/CS (days)	Abnormal laboratory findings
1	91, M	cerebral vascular attack	pneumonia	7	GPT 26→42, GOT 33→55
2	62, F	parkinson disease	pneumonia	9	GPT 11→52, GOT 25→75, γ-GTP 20→71
3	74, M	spinal cord injury	pneumonia	8	GPT 47→147, GOT 27→107
4	82, M	old pulmonary tuberculosis	pneumonia	7	GPT 25→94, GOT 27→145
5	85, M	cerebral vascular attack	pneumonia	15	GPT 32→59, BUN 28→45
6	71, M	lung cancer ope (small cell ca)	pneumonia	6	ALP 272→375, γ-GTP 14→77
7	74, M	old pulmonary tuberculosis	secondary infection	16	ALP 291→384
8	61, M	lung cancer ope (adenoca)	pneumonia	7	Eosinophil 1.2% (124)→8.8% (774)
9	77, F	alzheimer disease	pneumonia	14	Eosinophil 4.3% (238)→27.0% (1,746)

ABK: arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

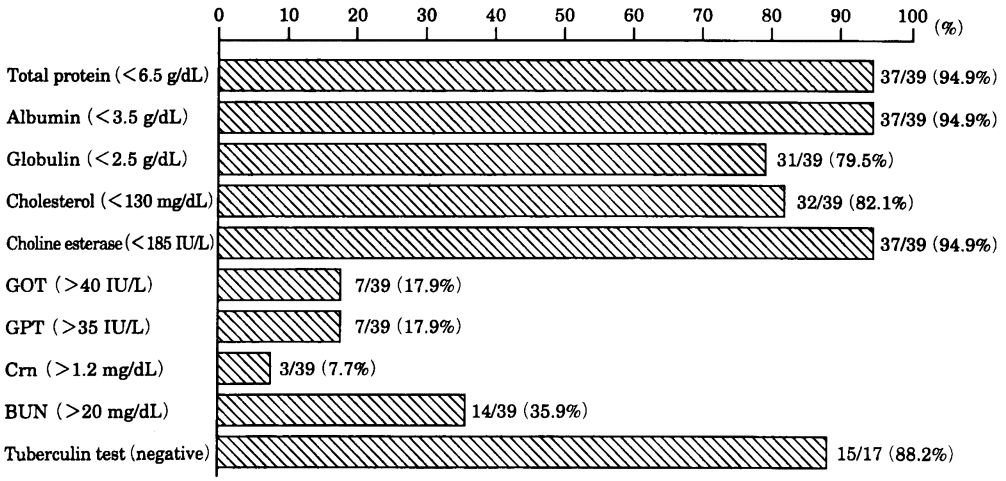

Fig. 1. Laboratory findings at onset of severe infection requiring administration of arbekacin+ imipenem/cilastatin.

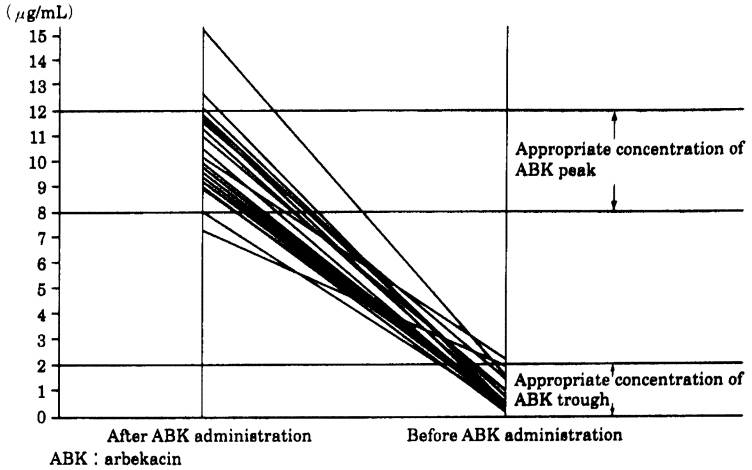

Fig. 2. Arbekacin serum concentration (19 cases).

III. 考　　察

重篤な基礎疾患を有する患者において，耐性化が進んでいるMRSAや*P. aeruginosa*による感染症が臨床上重視されている[6,7]。これらの菌は単独菌感染症のみならず，複数菌感染症としても多く認められ，MRSAと*P. aeruginosa*の組合せがもっとも多いと報告されている[8,9]。そこで今回われわれは，*in vitro*で併用療法の有用性が確められており[1,2]，MRSAと*P. aeruginosa*それぞれに抗菌力が認められるABKとIPM/CSをMRSAが起炎菌であると考えられる重症感染症患者に投与し，臨床的有用性を検討するとともに，裏づけとして*in vitro*におけるMIC濃度測定，併用の際のFIC index，有効血中濃度が指摘されているABKの血中濃度測定をあわせ行った。

起炎菌の内訳では，MRSAとともに分離された菌は，*P. aeruginosa*がもっとも高率で，半数以上の症例にみられ，他の報告[8,9]と同様な結果であった。臨床効果判定は，ABK+IPM/CS併用療法後のMRSAおよび*P. aeruginosa*の除菌率がそれぞれ31%，40%と低率にもかかわらず有効率は69%（39例中27例が有効）と比較的高い有効率を呈していた。その理由として，ABK+IPM/CSによる併用療法では，特殊な細菌を除いて大半の細菌がカバーできると思われ，実際の起炎菌にMRSA，*P. aeruginosa*以外の一般細菌の関与も考えられる。

*In vitro*における抗菌力に関しては，MRSAの多くがIPM/CSに対しては耐性となりつつあり[10]，今回分離したMRSAでは測定しえた31株中29株（94%）と大半が耐性で最近のMRSAの高度耐性化とほぼ平行していると思われた。一方，ABKはアミノグリコシド系抗菌薬の1種で，1990年からMRSAによる肺炎および敗血症を対象として使用されており，他のアミノグリコシド系抗菌薬の耐性菌に対しても，リボゾームにおける蛋白合成阻害により抗菌力を示すことが明らかとなっている[11]。今回は31株すべてにおいてABKのMICは4μg/mL以下を示し，現時点ではVCMと同様に高度耐性菌は出現していなかった。また，ABKとIPM/CSによる併用効果では，FIC indexからMRSAに対する*in vitro*でのABKとIPM/CSの相乗・相加作用の有無を検討したが32%にいずれかの作用が認められた程度で，福地らの相乗・相加作用が57%に認められ，併用によりABKのMIC値が2段階以上低下する菌株も出現したという報告[12]に比較すると不良な成績であった。さらに，MRSAと*P. aeruginosa*との混合培養および混合感染におけるABKとIPM/CSの併用効果における報告[1]において，*in vitro*ではABKとIPM/CSの同時投与，もしくはABK先行投与がIPM/CS先行投与に比してMRSAの殺菌効果が強力であったとも述べられている。今回の検討では併用療法で，ABK先行投与とIPM/CS先行投与とで臨床効果の比較をしていないため，いずれの先行投与が臨床的に有用であるか不明であるが，この点に関して今後両群間での臨床比較試験を施行して検討する予定である。

ABKは，十分な薬効と最小限の副作用という目標を達成するために，薬物の血中濃度を調べながらその薬剤のもっとも効果的な投与量や投与方法を決めていくTDM（Therapeutic drug monitoring）という手法が用いられるようになってきている[13]。そこで，今回の検討においてわれわれもABK+IPM/CSが投与された39例中19例に対して，薬物血中濃度が安定すると思われる投与開始3～4日後に投与直後のピーク値と投与直前のトラフ値でABK血中濃度測定を行った。その結果，ピーク値平均8.81μg/mL，トラフ値平均0.52μg/mLとそれぞれピーク値の至適濃度の8～12μg/mLを4例，トラフ値の至適濃度の2μg/mL以下の血中濃度を腎機能障害が軽度有する1例を除き，大半の症例が維持できていた。

最後に安全性に関しては，ABKがアミノ配糖体であ

ることから腎毒性が問題となるが，今回39症例にABK+IPM/CSを投与した結果，副作用は1例にも認められず，臨床検査値異常で軽度の肝胆道系機能障害，好酸球増多が23%とやや多く認められたが，多くは軽度の異常で安全性に大きな問題は生じなかった。

今回の検討結果から，MRSAを含む複数菌感染症に対するABK+IPM/CS併用療法は，ABKに対してTDMを行いつつ，安全性を確認していくことにより，重症感染症患者に対しても臨床的有用性のある治療法と考えられた。

文　献

1) 高田利彦，高瀬由美子，高山吉弘，他: MRSAと*Pseudomonas aeruginosa*との混合培養および混合感染におけるarbekacinとimipenem/cilastatinの併用効果。Chemotherapy 42: 997～1007，1994
2) 出口浩一，横田のぞみ，古口昌美，他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するArbekacinと他の抗菌性物質との抗菌併用効果。II，Imipenem及びCefminoxとの併用効果。Jap. J. Antibiotics 45: 958～964，1992
3) 松島敏春，中村淳一，矢野達俊，他: 基礎疾患を有し，主に前投薬無効であった肺炎症例に対するAZT，CLDMの併用療法。Progress in Medicine 8: 2691～2700，1988
4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76～79，1981
5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用。臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687～689，1991
6) 出口浩一: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌，多剤耐性菌の経時的推移に関する検討。グラム陰性桿菌。その3。Chemotherapy 38: 1033～1038，1990
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）抗菌薬感受性の変化。—最近20カ月の経時的推移—。Chemotherapy 39: 570～576，1991
8) 荒川正昭，和田光一，瀬賀弘行，他: MRSA肺炎の臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 47: 736～740，1994
9) 四方田幸恵，高橋綾子，倉林良幸，他: 群馬大学附属病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の分離状況。—第2報　MRSA分離検体中の同時分離菌種に関する検討—。Chemotherapy 40: 879～884，1992
10) 山下直子，生方公子，野々口律子，他: アミノ配糖体薬に耐性のブドウ球菌に対するABKの抗菌作用。Chemotherapy 34: 33～40，1986
11) 福地邦彦，武田憲三，高木　康，他: MRSAと*Pseudomonas aeruginosa*に対するimipenemとarbekacinの併用効果。Chemotherapy 40: 780～787，1992
12) 松野恒夫，水谷義勝，河井重明，他: MRSA肺炎患者におけるアルベカシンのTDM。TDM研究 10: 101～103，1993

Basic and clinical analysis of imipenem/cilastatin and arbekacin sulfate combination therapy for severe infection in patients with clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and aerobic gram-negative bacilli containing mainly *Pseudomonas aeruginosa*

Yoshihiro Kobashi[1)], Hirohide Yoneyama[1)], Niro Okimoto[1)] and Rinzo Soejima[2)]

[1)]Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, 2-1-80 Nakasange, Okayama 700-8505, Japan

[2)]Kawasaki Medical Welfare University

Imipenem/cilastatin (IPM/CS) and arbekacin sulfate (ABK) combination therapy was conducted in 39 patients on clinical isolates with severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and/or other aerobic gram-nagative bacilli containing mainly *Pseudomonas aeruginosa* infection between April 1995 and December 1999. Clinical efficiency was 69%—27 good and 12 poor—in 27 patients with pneumonia, 7 with secondary infection with respiratory disease, 2 with decubitus, 2 with sepsis, and 1 with urinary tract infection. MRSA was eradicated in 31%—12 of 39 cases. No side effects or abnormal laboratory findings were detected in any cases. To determine whether ABK serum concentration was appropriate, 9 blood samples were drawn from each patient just before and after infusions and ABK concentration was determined by bioassay. The mean serum concentration of ABK ranged between 9 troughs just before 9 infusion was 0.52 μg/mL and 9 peaks just after was 8.81 μg/mL. High plasma peaks of ABK are commonly considered useful in treating MRSA infection. We therefore recommend IPM/CS and ABK combination therapy for patients with severe MRSA and gram-negative bacilli infections both for the enhanced effect and serum concentration.