

A CASE OF EFFECTIVE COMBINED THERAPY INVOLVING LATAMOXEF AND CEFAMANDOLE AGAINST METHICILLIN- CEPHEM-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

... in vitro evaluation of potentiation
and tissue concentration and investigation of clinical effect ...

H. Tanaka, M. Tomiyama, H. Niijima and Y. Nakano

(Department of Otorhinolaryngology, Niigata University, School of Medicine)

A 48-year-old male patient underwent excision of the pharynx, larynx and cervical esophagus, bilateral neck dissection, total thyroidectomy and reconstruction with a forearm free skin graft by microvascular anastomosis following of T3N3MO hypopharyngeal cancer (of the piriformis sinus type).

Intravenous instillation of 1g and 2g of cefotiam and fosfomycin, respectively, was performed postoperatively twice a day, but pus emerged from the site of drain evulsion postoperatively starting from about the 10th morbid day. Fistulation was also observed

at the site, similar to the tracheal mucosa. Since methicillin-cephem-resistant *Staphylococcus aureus* was detected upon bacterial incubation, the treatment was changed to medication with 2g of cefamandole and 1g of latamoxef twice a day. After approximately 1 week of this medication, the pus exudation ceased and complete healing was achieved in 2 weeks.

Potentiation was determined in vitro by the checkerboard titration method, and tissue transformation of the drugs was determined by high-performance liquid chromatography, to study the clinical effect.

Methicillin-Cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する Latamoxef と Cefamandol の併用療法が有効であった 1 症例

— 相乗効果と組織内濃度の in vitro での
評価および臨床効果の検討 —

田中久夫 富山道夫 新島元 中野雄一

新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任 中野雄一教授)

はじめに

MRSA は、ペニシリン系抗生物質のみならず、Methicillin を代表とするペニシリン耐性ブドウ球菌用ペニシリン、さらにセフェム系抗生物質にも耐性をもつ黄色ブドウ球菌である。したがってMRSA は、現在使用されている抗生物質の大半を占めるβ-ラクタム系抗生物質に対して耐性を持つことになり臨床的に問題となることが多い。耐性傾向の強い症例では、薬剤の単独投与にて臨床効果が期待できず併用療法を必要する場合がある。

われわれは、latamoxef (LMOX) と cefamadol (CMD) の併用療法が有効であった下咽頭癌術後感染症例を経験したので報告する。

症 例

患者：48歳男性

主訴：右頸部腫瘍

現病歴：昭和62年11月より右頸部腫瘍を触知、嘔声も出現した。63年1月4日当科初診。診断は下咽頭癌（右梨状陥凹型）T3N3M0手術目的で入院した。入院時の全身状態良好で、一般臨床検査では異常を認めなかった。

経過：induction chemotherapy としてCDD P100mg（点滴静注）、PEP5mg（持続皮下注）を施行後、3月14日に咽喉頭・頸部食道摘出術、両側頸部郭清術、甲状腺全摘術を行った。食道再建は、微小血管吻合による前腕皮弁を使用した。頸部郭清部位にかなり死腔が生じたが、血管吻合に対する影響も考えペンローズドレーンを使い圧迫も強くは行わなかった。

術後は、cefotiam (CTM) 1g、fosfomycin (FOM) 2g を1日2回点滴静注した。術後10病日よりドレーン抜去部位より膿が流出したため、他剤耐性黄色ブドウ球菌の感染を考え抗生物質をcefuzoname (CZON) 1g、FO M2g1日2回点滴静注に変更し、さらにポピドンヨードにて洗浄を繰り返した。薬剤

変更にもかかわらず膿はむしろ増加し、気管膜様部や頸部の皮膚も離解した（図1）。

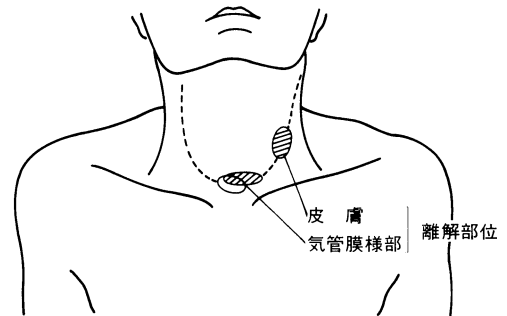


図1 気管膜様部、皮膚の離解部位

術後2週間、膿の流失が多量で粘膜や皮膚の状態が悪化したため、遊離皮弁の壊死や縫合不全を考え食道造影を行ったが、漏れはなく通過も良好であった。皮弁は生着したものと考え死腔を減らす目的で、皮膚離解部位の再縫合とサクシヨンドレーンの挿入を行った。さらに抗生物質をCMD2g、LMOX1g1日2回点滴静注に変更したところ、膿は2～3日で減少、約2週間で消失、非常に高い臨床効果が得られた。その後は再発、機能障害を残さず治癒した。

細菌学的、薬物学的検査結果

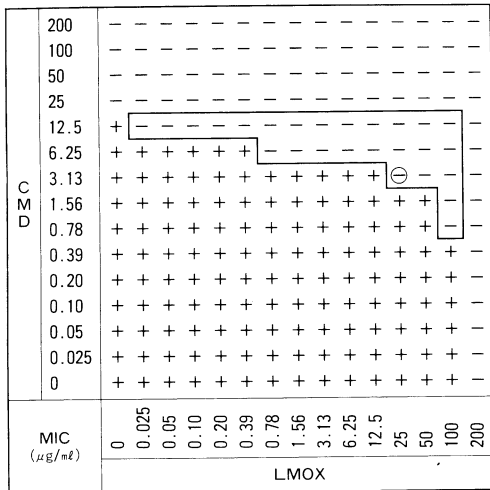
合計3回の膿の細菌培養では、いずれもペニシリン耐性ブドウ球菌用ペニシリンも含めたペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質に耐性示す *S. aureus*、つまりMRSAのみが検出された（表1）。ディスク法では、TO B（-）、AMK、MINO、OFLX はいずれも（2+）であり、MICでもすべて12.5 μg/ml以上で、常用投与量と薬剤の血中濃度から推測すると単独投与では臨床効果あまり期待できない結果と考えられた。

in vitro で併用効果を測定するため常法どおりに checker-board titration method を用

表1 ディスク法薬剤感受性試験とMIC測定

	ディスク法	MIC(μg/ml)
ABPC	+	50
MCIPC	-	50
CEZ	-	200
CMD		25
CMZ	-	
LMOX	-	200
CZON	-	
IPM	-	
TOB	-	100
AMK	⦿	12.5
MINO	⦿	12.5
OFLX	⦿	25
ST	⦿	1.56

Checkerboard titration method



単独時のMIC		併用時のMIC		最小 FIC Index (f)
LMOX	CMD	LMOX	CMD	
200	25	25	3.13	$\frac{25}{200} + \frac{3.13}{25} = 0.25$

図2 CMD、LMOXの併用効果 (checkerboard titration method)

いて、CMDとLMOXの組合せで相乗効果を測定した。図2で示したようにFIC indexの最小点は、CMD3.13 μg/mlLMOX25 μg/mlの点で0.25であり、かなり強い相乗効果が認められた。CMD6.25 μg/mlLMOX0.78 μg/mlの点では、FIC indexは0.26と最小点ではないが臨床的には通常の使用量にて十分カバーできる濃度であった。

さらに頸部の感染病巣より流出する膿へのCMDとLMOXの組織移行性を測定した。CMDとLMOXともに生物学的活性を有するので両者を同時に測定するにはBioassay法では不可能なため、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)法を用いた。CMD、LMOXいずれもone shot静注法で投与後5分、15分、30分、60分、120分の合計5回濃度測定を行った。

抗生物質をCMDとLMOXに変更した1日目、2日目、つまり膿の流出が多量にあり急性炎症が消褪しない時期の測定結果を図3に示した。

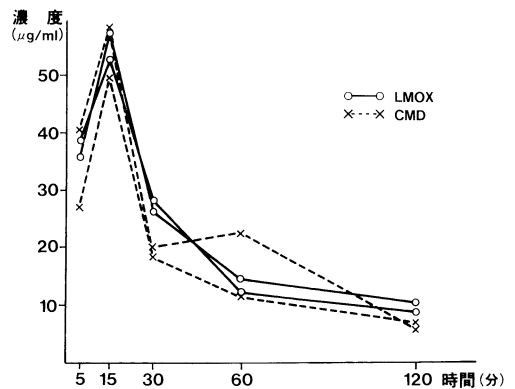


図3 1日目、2日目CMD、LMOXの膿中濃度

すでに投与後5分にてCMD、LMOXとも30~40 μg/mlに達し、15分で50 μg/ml以上の高濃度を示しピークとなった。投与後30分、60分、120分には、すみやかに抗生物

質の濃度は低下した。CMD の投与量が LMOX の2倍にもかかわらず、両者ともほぼ同様な組織内濃度曲線を示した。

比較的炎症が落ち着いた6日目と7日目の膿内へのCMD、LMOX濃度を図4に示した。

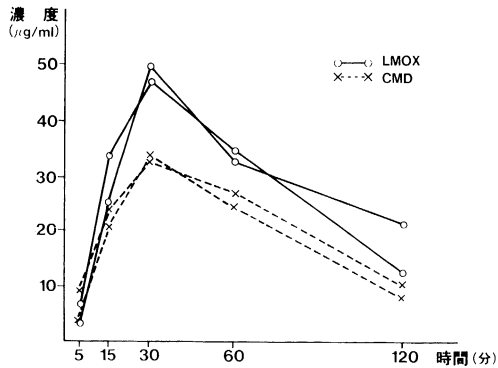


図4 6日目、7日目CMD、LMOXの膿中濃度

投与5分後の抗生物質濃度はきわめて低く、移行のピークは30分と遅くなり、ピーク値も1日目、2日目の急性期の測定値より低下した。しかし逆に60分、120分ではむしろ高い値を示した。LMOXはCMDより常に組織内濃度が高く、投与量を考えればLMOXは組織移行性に優れた薬剤と思われる。

この併用療法の臨床的有用性が、checker-board titration methodによる併用効果測定と経時的組織内濃度測定より証明されたと考えられる。

考 察

MRSAは、ペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質の両者に耐性を有するため、臨床治療に苦慮する場合が多い。その耐性機構は、 β -lactamaseの大量産生によるものと細菌細胞壁の構造変化(抗生物質の作用点障害型)によるものに大別される。

β -lactamase型MRSAは、 β -lactamaseに対して安定なセフェマイシン系抗生物質が有用で、耐性も高度なものは少なく比較的対

処しやすい。一方作用点障害型MRSAは、耐性が高度でセフェマイシン系抗生物質が無効なため臨床的に問題となる。幸いニューキノロン系抗菌剤(NFLX、OFLX)やMINOに感受性があれば当然それらの薬剤が第一選択となるが¹⁾、今回の症例のようにそれらの薬剤に対してMICが高く臨床効果が期待できない場合、併用療法を考える必要がある。

黄色ブドウ球菌の併用療法はいろいろの報告²⁾³⁾がある。MRSAについては、横田⁴⁾がFOMとCMDまたはCZONの組合せが有用であると報告している。作用点障害型MRSAの耐性メカニズムは、黄色ブドウ球菌の β ラクタム系抗生物質の作用点であるムレイン架橋酵素が変化し薬剤の影響を受けにくくするためといわれており、この酵素活性は試験管内ではPBP(penicillin-binding protein)として解析される。MRSAでは通常検出されないPBP-2'が産出され、これにFOMが作用するため併用効果が生じるといわれている。

吉田ら⁵⁾、吉川ら⁶⁾はCMDまたはCETとLMOXの併用療法を報告している。この併用効果の発現理由はいまだ不明な点が多いが、in vitroでの両剤のディスクを並べた時の細菌発育阻止縁の拡大、checker-board titration methodによるFIC indexの測定、in vivoでの臨床効果などで有用性はすでに証明されている。

われわれが経験した症例は、当初FOMとCZONの併用療法を試みたが効果なく、CMDとLMOXの組合せで高い臨床効果を得た。しかしMRSAはペニシリン耐性ブドウ球菌用ペニシリンとセフェム系抗生物質に耐性を有する黄色ブドウ球菌の総称で単一の細菌ではないことを考えれば、すべての症例でCMD、LMOX併用療法が有効と考えているのではなく、個々の症例に合わせた対策をそれぞれ考えることが重要であると考えられる。

最後に今回行った抗生物質の病巣移行性の測定の結果より、同一の個体、薬剤、採取部位、投与方法にもかかわらず病巣の状態により組織移行性の変化することがわかった。したがって逆に抗生物質の組織移行を測定することにより、病巣部位の状態が推測され疾患の病態を解明する手段となる可能性もあると考えられた。

ま と め

CMD と LMOX の併用療法が有効であった MRSA を起炎菌とする下咽頭癌術後感染症例を経験したので報告した。

MRSA の治療では、単独の薬剤投与で効果が期待できないと考えれば、併用療法を考慮する必要がある。

文 献

- 1) 田中久夫、他：慢性化膿性中耳炎急性増悪症例に対する NFLX の使用経験－他剤難治性症例（緑膿菌およびメチシリン－セフェム耐性黄色ブドウ球菌）についての検討－耳展，31：479-502, 1988.
- 2) 田中久夫、他：慢性化膿性中耳炎に対する抗生物質併用点耳療法の in vitro での研究．日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 4：88-92, 1986.
- 3) 田中久夫、他：ホスホマイシン、ジベカシン併用療法の評価．今日の感染症 6：12-13, 1987.
- 4) 横田健：MRSA の耐性機構からみた対策．Progress in medicine 5：2679-2684, 1985.
- 5) Yoshida T., et al. : Synergy of cephalothin combined with moxalactam against *S. aureus* : 24th Interscience conference on antimicrobial agents Chemotherapy, Washington D. C., October 8-10 (1984)
- 6) 吉川修身、他：Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Latamoxef と Cefamandol の相乗効果－in vitro と臨床効果の検討－．化学療法の領域 4：935-940, 1988.

質 疑 応 答

質問 松尾隆晶（山口大 耳鼻科）

- 1) CMD + LMOX を選択した理由、及びその作用機序はどうか。
- 2) 局所処置はどのようにした。
- 3) 混合感染の可能性はなかったのか。

応答 田中久夫（新潟大学）

- 1) CMD と LMOX の併用効果は、何故起こるのかはわからないが、文献にて有用との報告あり使用した。
- 2) CMD、LMOX に変更するまではポピドンヨードで洗浄したが、変更後は特に行っていない。
- 3) 今回は菌の検出が MRSA 以外なかった。嫌気性菌の場合、検出されなくとも、混合感染の可能性はあるが、LMOX で十分対処できると思われる。