

## MRSA局所感染に対するST合剤の効果

小西 一夫 中川 隆之 山根 英雄  
愛場 庸雅 中井 義明

大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科

### THE EFFICACY OF SULFOMETHOXAZOLE/TRIMETHOPRIM AGAINST LOCAL INFECTIONS INDUCED BY MRSA

Kazuo Konishi, Takayuki Nakagawa, Hideo Yamane  
Tsunemasa Aiba, Yoshiaki Nakai

Dept. of Oto-Rhino-Laryngology,  
Osaka City University, Medical School

We presented two cases with a local infection induced Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) who had been treated with Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST), and whose MRSA had disappeared.

In order to investigate the combined effects of ST and other kinds of antibiotics against MRSA, such as Vancomycin (VCM), Arbekacin (HBK) Minocycline (MINO), Rifampicin (RFP), Levofloxacin (LVFX) and Clavulanic acid/Amoxicillin (CVA/AMPC), we measured fractional inhibitory concentration index (FIC-index)

against MRSA by means of checker board method among above two drugs.

It indicated that there were no pairs of antibiotics among above drugs including ST, which showed antibiologic synergism against MRSA. But, the combination of ST+RFP showed additional effects or partial synergism. Considering two points, i. e., the first is the low values of minimum inhibitory concentration (MIC) of ST and RFP against MRSA, the second is the combined effect in these two drugs, this combination therapy may be useful for MRSA infections.

#### はじめに

MRSA感染症に対しては、VCM、ABK、MINO等を中心とした強力な化学療法が施行される。しかし、選択しうる抗生剤の種類が限定される為にワンパターンの治療に成りがちで、使用頻度の増加に伴い、薬剤により差はあるものの徐々に耐性菌の増加が認められ

る。一方、ST合剤はMRSAに対して抗菌力は高いにも拘らずあまり使用されない。今回、我々はST合剤を中心とした化学療法でMRSA局所感染を制御しえた症例を提示すると共に、ST合剤と他剤との併用効果について検討し報告する。

## 症 例

症例1 ; 44歳 女性

診 断 ; 化膿性歯根膜炎

既往歴 ; 特記すべき事項なし。

現病歴 ; 平成3年5月舌癌 (T3 N2 M0) にて当科受診。放射線療法, 化学療法の後, 同年8月13日左頸部郭清術, 右保存的頸部郭清術, 舌垂全摘, 大胸筋皮弁による口腔底再建術施行。以後, 再発なく外来にて経過観察。平成6年2月より歯肉腫脹, 排膿が出現し, 近医口腔外科受診。歯髓炎の診断のもとに局所処置を受けるも次第に腫脹増強, 下口唇に及ぶ蜂窩織炎を来した為切開排膿, 細菌検査にてMRSA 検出され, 化学療法のため当科紹介された。

細菌検査 ; 4月18日の検査でMRSA (++) , Candida sp. (++) 検出される。MRSA の薬剤感受性はMINO (++) , VCM (++) , ABK (++) , ST (++) , AMK (++) , ABPC (+) , CMZ (+) , FMOX (+) , OFLX (+) , MPIP (-) , CEZ (-) , FOM (-) 。  
治 療 ; FOM 2g 静注とABK 100mg の点滴1回とST合剤1日3錠10日間の経口投与, ポビドンヨード含嗽液によるブラッシングを施行した。

経 過 ; 5月6日, 5月20日の細菌検査ではMRSA 検出されず。

症例2 ; 46歳, 女性

診 断 ; 右上顎癌術後創腔感染症

既往歴 ; 特記すべき事項なし。

現病歴 ; 昭和56年右上顎癌にて放射線療法, 上顎部分切除術を他医で施行され, 昭和60年4月転居の為, 当科紹介された。創腔に痂皮形成と膿性分泌物の貯留が著明で, 関連病院で局所処置を施行するも, 平成1年右前頭洞炎, 前頭葉膿瘍を来し, 前頭骨切除によるドレナージ手術を施行, 平成3年に前頭骨形成術を施行。平成5年5月創腔よりMRSA が検出され, 以後ポビドンヨードによる消毒,

ピオクタニン塗布, MINO による洗浄等の処置を施行するも, MRSA 消失せず。

菌検査 ; 平成6年1月12日の細菌検査にてMRSA (++) , その薬剤感受性はABPC (-) , SBPC (-) , CEZ (+) , LMOX (-) , MINO (++) , FOM (-) , VCM (++) 。

治 療 ; 2月14日よりST合剤4錠, RFP 3C, LVFX 3錠, SBTPC 3錠の4剤併用5日間の経口投与を施行。

経 過 ; 2月19日, 3月1日, 3月15日の細菌検査でMRSA 検出されず。

## 方 法

上記の2症例とは異なった下咽頭癌, 上顎癌, 喉頭癌の3症例から採取した4株のMRSA について, VCM, ABK, MINO, ST合剤, RFP, LVFX, CVA/AMPC を用い, 2剤の併用効果を調べるため, チェッカーボード法よりFactual Inhibitory Concentration Index (分画阻止濃度係数, 以後FIC-index) を測定した。ABKを含む組み合わせのFIC-index の測定は明治製菓CRセンターにて感受性測定用培地(日水)を用いた平板チェッカーボード法にて施行された。(ABKとST合剤との組み合わせは下記と同様の方法で施行) その他の組み合わせはBML社に依頼し, Ca, Mg調整したMueller Hinton Medium (DIFCO) を用いて各薬剤の微量液体希釈系列を作成し, McF 0.5 (10<sup>5</sup>CFU/ml) を100倍希釈した接種菌液をマイクロプランターで接種し, 35°C18時間培養の後, 各系列毎のMICを測定した。

## 結 果

VCMと他剤との併用効果をTable 1に示す。MINO, ST合剤, LVFXのFIC-indexは4株とも2.0で, RFPもFIC-indexを判定しえた2株では, やはり2.0と高い値を示した。CVA/AMPCとの組み合わせでは全例0.5台の比較的低い値を示したが, FIC-index ≤0.5の組み合わせは認められなかった。

N.C.: 判定不能

菌株 薬剤		A		B		C		D	
		FIC							
ABK	FIC	0.998		0.998		N.C.		2.000	
	薬剤	ABK	VCM	ABK	VCM	ABK	VCM	ABK	VCM
	単	3.13	1.56	3.13	1.56	>100	1.56	0.39	1.56
併	1.56	0.78	1.56	0.78	>100	1.56	0.39	1.56	
MINO	FIC	2.000		2.000		2.000		2.000	
	薬剤	MINO	VCM	MINO	VCM	MINO	VCM	MINO	VCM
	単	0.10	0.78	0.10	0.78	0.05	0.78	12.5	0.78
併	0.10	0.78	0.10	0.78	0.05	0.78	12.5	0.78	
ST	FIC	2.000		2.000		2.000		2.000	
	薬剤	ST	VCM	ST	VCM	ST	VCM	ST	VCM
	単	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78
併	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	
RFP	FIC	2.000		2.000		N.C.		N.C.	
	薬剤	RFP	VCM	RFP	VCM	RFP	VCM	RFP	VCM
	単	0.013	0.78	0.013	0.78	≤0.006	0.78	≤0.006	0.78
併	0.013	0.78	0.013	0.78	≤0.006	0.006	≤0.006	0.006	
LVFX	FIC	2.000		2.000		2.000		2.000	
	薬剤	LVFX	VCM	LVFX	VCM	LVFX	VCM	LVFX	VCM
	単	6.25	0.78	6.25	0.78	6.25	0.78	6.25	0.78
併	6.25	0.78	6.25	0.78	6.25	0.78	6.25	0.78	
CVA/AMPC	FIC	0.532		0.531		0.506		0.516	
	薬剤	CVA/AMPC	VCM	CVA/AMPC	VCM	CVA/AMPC	VCM	CVA/AMPC	VCM
	単	6.25	0.78	25	0.78	25	0.78	12.5	0.78
併	0.20	0.39	0.78	0.39	6.25	0.20	0.20	0.39	

Table 1 Comparison of FIC-Index in combinations between VCM and other antibiotics against MRSA

ABKとの組み合わせでは (Table 2), FIC-index が判定不能の例が多いが, LVFX との組み合わせは  $0.5 < \text{FIC-index} \leq 1.0$  が4株中3株で認められた。

MINOとの組み合わせでも, VCM以外にST合剤, RFPでも殆どの例で FIC-index = 2.0を示し, CVA/AMPCとの組み合わせのみ全例  $0.5 < \text{FIC-index} \leq 1.0$ であった。

ST合剤との併用では (Table 3), 菌株により FIC-index にバラツキがあるが, RFPとの組み合わせは判定しえた2株とも FIC-index が0.5台の比較的低い値を示し, LVFX, CVA/AMPCとの組み合わせでも4株中3株ですが,  $0.5 < \text{FIC-index} \leq 1.0$ であった。

RFPとの併用は (Table 4), ST合剤以外にLVFX, CVA/AMPCとの組み合わせでも  $0.5 < \text{FIC-index} \leq 1.0$ を示し, VCM, MI

N.C.: 判定不能

菌株 薬剤		A		B		C		D	
		FIC							
VCM	FIC	0.998		0.998		N.C.		2.000	
	薬剤	VCM	ABK	VCM	ABK	VCM	ABK	VCM	ABK
	単	1.56	3.13	1.56	3.13	1.56	>100	1.56	0.39
併	0.78	1.56	0.78	1.56	1.56	>100	1.56	0.39	
MINO	FIC	N.C.		N.C.		N.C.		0.763	
	薬剤	MINO	ABK	MINO	ABK	MINO	ABK	MINO	ABK
	単	≤0.2	3.13	≤0.2	3.13	≤0.2	>100	50	0.39
併	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	12.5	0.20	
ST	FIC	0.755		2.000		N.C.		N.C.	
	薬剤	ST	ABK	ST	ABK	ST	ABK	ST	ABK
	単	0.78	3.13	0.78	3.13	0.78	>100	0.78	0.39
併	0.20	1.56	0.78	3.13	0.78	>100	≤0.2	≤0.2	
RFP	FIC	N.C.		N.C.		N.C.		N.C.	
	薬剤	RFP	ABK	RFP	ABK	RFP	ABK	RFP	ABK
	単	≤0.2	3.13	≤0.2	3.13	≤0.2	>100	≤0.2	0.39
併	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	
LVFX	FIC	0.748		0.748		N.C.		0.637	
	薬剤	LVFX	ABK	LVFX	ABK	LVFX	ABK	LVFX	ABK
	単	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13	>100	3.13	0.39
併	0.78	1.56	1.56	0.78	3.13	>100	0.39	0.20	
CVA/AMPC	FIC	0.561		2.000		0.750		1.013	
	薬剤	CVA/AMPC	ABK	CVA/AMPC	ABK	CVA/AMPC	ABK	CVA/AMPC	ABK
	単	25	3.13	50	3.13	50	>100	25	0.39
併	1.56	1.56	50	3.13	12.5	100	12.5	0.20	

Table 2 Comparison of FIC-Index in combinations between ABK and other antibiotics against MRSA

NOでは FIC-index = 2.0であった。ABKとの併用で FIC-index の判定は不能であったが, ABKのMICを低下させる傾向を認めた。

### 考 察

MRSAに対する化学療法において, 選択しうる抗生剤の種類が少ないことはワンパターンの治療になり易く, 耐性菌の増加の一因であると考ええる。

ST合剤はMRSAに対して強い抗菌力を持ちながら, MRSA感染症に用いられることは少ない。その原因は, 第一にはST合剤が経口薬であり, 十分な血中濃度を維持できない可能性がある事, 第二には副作用の問題であると考ええる。

今回我々は, ST合剤でMRSAを消失し得た2症例を報告したが, この2症例の様にMRSAとしては耐性が低く, 感染症として

N.C.: 判定不能

菌株 薬剤	A		B		C		D		
	FIC	0.755	2.000	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.		
ABK	薬剤	ABK	ST	ABK	ST	ABK	ST	ABK	ST
	単	3.13	0.78	3.13	0.78	>100	0.78	0.39	0.78
	併	1.56	0.20	3.13	0.78	>100	0.78	≤0.2	≤0.2
VCM	FIC	2.000	2.000	2.000	2.000				
	薬剤	VCM	ST	VCM	ST	VCM	ST	VCM	ST
	単	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56
併	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	
RFP	FIC	0.526	0.526	N.C.	N.C.				
	薬剤	RFP	ST	RFP	ST	RFP	ST	RFP	ST
	単	0.013	1.56	0.013	1.56	≤0.006	1.56	≤0.006	1.56
併	0.006	0.10	0.006	0.10	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	
LVFX	FIC	1.001	0.750	0.625	0.625				
	薬剤	LVFX	ST	LVFX	ST	LVFX	ST	LVFX	ST
	単	6.25	1.56	6.25	1.56	6.25	1.56	6.25	1.56
併	3.13	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	
CVA/AMPC	FIC	0.625	2.000	0.562	1.000				
	薬剤	CVA/AMPC	ST	CVA/AMPC	ST	CVA/AMPC	ST	CVA/AMPC	ST
	単	6.25	1.56	25	1.56	25	1.56	12.5	1.56
併	0.78	0.78	25	1.56	1.56	0.78	6.25	0.78	
MINO	FIC	1.000	2.000	2.000	0.516				
	薬剤	MINO	ST	MINO	ST	MINO	ST	MINO	ST
	単	0.10	1.56	0.10	1.56	0.05	1.56	12.5	1.56
併	0.05	0.78	0.10	1.56	0.05	1.56	0.20	0.78	

Table 3 Comparison of FIC-Index in combinations between ST and other antibiotics against MRSA

は比較的軽症な症例ではST合剤で充分臨床効果が得られると考える。また、多剤併用による相乗作用あるいは相加作用より高度耐性MRSAや重症感染症症例にも利用できる可能性があると考え。整形外科領域ではMRSAにより惹起された化膿性骨髄炎でST合剤、ABK、IPM/CSの併用療法が施行されており<sup>(1)</sup>、更に、肺や喀痰への移行が悪いVCMと異なりST合剤は肺への移行が非常に良好である為、MRSAにより惹起された肺炎に治療にも利用できる可能性があり、耳鼻咽喉科領域のMRSA感染症に対してST合剤も選択枝の一つとして考えるべきであると思われる。

抗生剤併用効果の指標として、分画阻止濃度係数 (Fractional Inhibitory Concentration Index, FIC-index) が用いられ、チェッカー

N.C.: 判定不能

菌株 薬剤	A		B		C		D		
	FIC	0.526	0.526	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.		
ST	薬剤	ST	RFP	ST	RFP	ST	RFP	ST	RFP
	単	1.56	0.013	1.56	0.013	1.56	≤0.006	1.56	≤0.006
	併	0.10	0.006	0.10	0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006
ABK	FIC	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.				
	薬剤	ABK	RFP	ABK	RFP	ABK	RFP	ABK	RFP
	単	3.13	≤0.2	3.13	≤0.2	>100	≤0.2	0.39	≤0.2
併	0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	
VCM	FIC	2.000	2.000	N.C.	N.C.				
	薬剤	VCM	RFP	VCM	RFP	VCM	RFP	VCM	RFP
	単	0.78	0.013	0.78	0.013	0.78	≤0.006	0.78	≤0.006
併	0.78	0.013	0.78	0.013	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	
LVFX	FIC	0.586	0.962	N.C.	N.C.				
	薬剤	LVFX	RFP	LVFX	RFP	LVFX	RFP	LVFX	RFP
	単	6.25	0.013	6.25	0.013	6.25	≤0.006	6.25	≤0.006
併	0.78	0.006	3.13	0.006	≤0.013	≤0.006	≤0.013	≤0.006	
CVA/AMPC	FIC	0.711	0.524	N.C.	N.C.				
	薬剤	CVA/AMPC	RFP	CVA/AMPC	RFP	CVA/AMPC	RFP	CVA/AMPC	RFP
	単	6.25	0.013	25	0.013	25	≤0.006	12.5	≤0.006
併	1.56	0.006	1.56	0.006	≤0.05	≤0.006	≤0.025	≤0.006	
MINO	FIC	2.000	2.000	N.C.	N.C.				
	薬剤	MINO	RFP	MINO	RFP	MINO	RFP	MINO	RFP
	単	0.10	0.013	0.10	0.013	0.05	≤0.006	12.5	≤0.006
併	0.10	0.013	0.10	0.013	≤0.006	≤0.006	≤0.025	≤0.006	

Table 4 Comparison of FIC-Index in combinations between RFP and other antibiotics against MRSA

ボード法で算定される<sup>(2)</sup>。例えばA剤単独のMIC = a μs/ml, B剤単独のMIC = b μs/ml, A剤B剤併用時菌の発育を阻止しうる最低濃度の組み合わせがA剤ではα μg/ml, B剤ではβ μ/mlとすると、FIC-index = α / a + β / bとなり、FIC-index ≤ 0.5の時は相乗作用、0.5 < FIC-index ≤ 1.0は相加作用、1.0 < FIC-index ≤ 2.0は不関、FIC-index > 2.0は拮抗作用とされる。

今回、4株のMRSAについて、VCM, ABK, MINO, ST合剤, RFP, LVFX, CVA/AMPCの7剤間の併用作用について検討したが、菌株によりFIC-indexにばらつきがあるが、相乗作用を示す組み合わせは認められなかった。

VCMについては、RFPとは拮抗作用<sup>(3)</sup>、MINOとは不関<sup>(2)</sup>であることが報告されてい

るが、今回の検討でも FIC-index = 2.0であった。唯一 CVA/AMPC との組み合わせで相加作用が認められたが、CMD, IMP, FMOX, CPR 等の  $\beta$ -ラクタム剤で相乗作用が報告されており<sup>(4)(5)</sup>、 $\beta$ -ラクタム剤との併用が薦められる。

ST 合剤については、VCM, MINO との併用では FIC-index = 2.0 と併用効果が認められなかったが、RFP との併用で相加作用が期待できた。RFP も MRSA に対して非常に強い抗菌作用を有するが耐性出現が著明であると報告されている<sup>(6)</sup>。ST 合剤と RFP との併用については増田<sup>(7)</sup>らが治療後に RFP に対して耐性菌が出現し有用でないとしているが、この報告では投与期間が10日から90日と長期にわたっている。抗結核療法と同様に多剤併用すること、および投与期間を短縮することにより耐性出現を防止することが可能であれば、両薬剤の低い MIC と併用効果の両面から非常に有効な組み合わせであると考えられる。ST 合剤、RFP とともに LVFX, CVA/AMPC との組み合わせでは  $0.5 < \text{FIC-index} \leq 1.0$  の割合が高く、そのどちらかと組み合わせ 3 剤併用とすることも可能であると考えられる。

ST 合剤の副作用は、肝障害、腎障害、胃腸障害以外に血液障害（稀に貧血、顆粒球減少症、血小板減少症など）、ショック、皮膚症状（稀に Stevens-Johnson 症候群、Lyell 症候群など）、神経症状、呼吸器症状などがドラッグインフォメーションに記載されており、時に重症化することがあるとされている。これら副作用の存在を熟知したうえで、充分な問診、年齢や腎機能による投与量の調節、投与中および投与後の充分な経過観察と検査、症状出現傾向があれば即時投与中止などにより副作用発現、あるいは、その重症化の防止が可能であると考えられる。

MRSA 感染症の重大さとその治療薬の種類が非常に限定されていることを考慮すると、

ST 合剤を治療の選択枝に加えることは他剤との組み合わせにより治療法に幅ができ、その副作用を考慮しても意義あることであると考えられる。

### ま と め

- (1) ST 合剤の経口投与を中心とした化学療法で MRSA を消失しうる症例がある。
- (2) 各薬剤の FIC-index は菌株により異なる。
- (3) ST 合剤と他剤との併用で相乗作用を示す組み合わせは認められなかったが、RFP との併用では相加作用が期待できる。
- (4) 各薬剤の MIC と併用効果を考慮すると、ST 合剤と RFP の併用は MRSA に対して有効な組み合わせであると考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) 葉 山泉：骨髓炎。救急医学, 17 : 448-449, 1993.
- 2) 菅野治重：MRSA に対する抗菌剤の併用効果。臨床と微生物, 15 : 168-173, 1988.
- 3) Pietro E. Varaldo : In-vitro effects of vancomycin and rifampicin, alone and in combination, against methicillin-sensitive and methicillin-resistant staphylococci. J. Antimicrobial Chemotherapy, 14, Supple. D : 35-41, 1984.
- 4) 高橋公毅：Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Vancomycin と他の抗菌剤との併用効果。Chemotherapy, 34 : 2319-2327, 1986.
- 5) 出口浩一： $\beta$ -Lactams と Vancomycin の抗菌併用効果。Jap. J. Antibiotics, 46 : 939-944, 1993.
- 6) 松本慶蔵：MRSA 感染症の予防と治療。最新医学, 47 : 237-243, 1992. ;
- 7) 増田義重：MRSA 感染症の ST 合剤による治療。Modern Physician, 11 : 1489-1494, 1991.

---

質 疑 応 答

**質問** 佐藤典史（順天堂大）

- ① ST 合剤の副作用は、
  
- ② ST 合剤も含めて治療においてファーストチョイスになるのか。

**質問** 坂井 真（東海大）

ST 合剤により MRSA 消失は長期間に及ぶのか。

**応答** 小西一夫（大阪市大）

- ① ST 合剤は他の薬剤に比べ副作用の発生頻度が若干高く、血液障害、過敏症では重症化する例もある為、MRSA として耐性度の低いもの全身状態の良好な症例に使用する。
- ② 治療の選択の幅を広げるという点では、ST 合剤もの選択枝の1つと考えてよいと思う。

**応答** 小西一夫（大阪市大）

症例2は3ヶ月の検査でもMRSAは消失していた。一旦、MRSAを消失させた後、以後はMRSAに対する予防処置を強化することが重要である。