

(84)

氏名(生年月日)	ハセガワヒロミ 長谷川裕美
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1248号
学位授与の日付	平成4年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	MRSA 感染症に対する fosfomycin と flomoxef の併用投与法の検討 —in vitro 実験における投与順序および投与量について—
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 門間 和夫, 白坂 龍曠

論文内要の要旨

目的

MRSA 感染症は、近年、最も重篤な難治性感染症の1つである。また、MRSA は、最近、多剤耐性化傾向を示すため、有効な抗菌薬がない場合が多く、単剤にて抗菌効果が期待される vancomycin や arbekacin も、安全性の問題、耐性菌出現の問題等が起こることが、充分考えられるため、種々の抗菌薬併用療法が試みられているのが現状である。本論文では、MRSA 感染症に対するより効果的な治療法を検討するため、抗菌作用および安全性の面から、臨床的にも用いられる fosfomycin と β -ラクタム剤の併用投与方法について、特に併用投与時における投与順序、投与量に関し、in vitro にて検討し、より有効な併用投与方法について考察した。

方法

fosfomycin (FOM) と併用する β -ラクタム剤として flomoxef (FMOX) を用い、両薬剤に対し、中等度以上の耐性を示す MRSA 3 株を選択し、in vitro にて、(1) 一定濃度の薬剤、ならびに、(2) auto-simulation system を用いヒト血中濃度動態下の薬剤を作用させた場合について、投与順序、投与量を変化させ、併用効果を検討した。なお、抗菌効果は、殺菌作用、および postantibiotic effect (PAE) [再増殖抑制作用] の 2 項目を指標とした。

結果

(1) 一定濃度の薬剤作用時の抗菌効果

1. FOM および FMOX は、MIC 以下の併用で優れ

た殺菌作用を示し、併用効果を認めた。

2. 併用順序では、FOM 先行併用作用時が、同時または FMOX 先行併用作用時に比べ、殺菌作用、PAE ともに優れた効果を示した。

(2) ヒト血中濃度動態下の薬剤作用時の抗菌効果

1. FOM および FMOX は、常用量の併用投与、特に、FOM 先行併用投与にて、単独投与時に比べ優れた抗菌効果を示し、併用効果を認めた。

2. FOM に高度耐性を示す菌株に対しては、FOM 先行併用投与時にのみ抗菌効果を認めた。また、同菌株に対して FOM 先行併用投与にて連続投与を行った場合、単回投与時に加え、さらに抗菌効果の増強を認めた。

3. FOM に中等度耐性を示す菌株について、FOM を減量し、FMOX と併用した場合の殺菌作用は、FOM 常用量を FMOX と併用投与した場合と比べ著明な差を認めなかった。

考案および結語

MRSA 感染症に対する FOM と FMOX の併用療法では、FOM を先行投与することが重要であり、また、その際 FOM の投与量は、必ずしも大量を必要としない可能性が示唆された。難治性感染症に対する化学療法を行う際には、投与順序、投与量を含め、最大の治療効果をあげるための投与計画が非常に重要な因子となるものと考えらる。

論文審査の要旨

メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) は、近年、最も重篤な難治性感染症の一つである。また MRSA に対しては、種々の抗菌薬併用が試みられているが、一般に多剤耐性化傾向が強くなり、有効かつ安全な抗菌薬療法は未だ確立されていない。

本論文では、MRSA 感染症に対するより効果的な治療法を検討するため、臨床的に現在用いられている fosfomycin と flomoxef (β -ラクタム剤) の併用投与方法について、投与順序・投与量を変えた異なる諸条件下で *in vitro* 実験を行った。その結果、MRSA 感染症に対する fosfomycin・flomoxef 併用療法では、fosfomycin を先行投与することが重要であり、またその際の投与量は必ずしも大量を必要としないことを示唆するデータを得た。臨床医学上極めて有意義な、価値ある研究である。

主論文公表誌

MRSA 感染症に対する fosfomycin と flomoxef の併用投与方法の検討—*in vitro* 実験における投与順序および投与量について—

Chemotherapy Vol 39, No 8
771-781頁 (1991年8月発行)

副論文公表誌

- 1) Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する cefamandole と latamoxef の併用による 1 治療。基礎と臨床 21 (9) : 333-337 (1987) 保科清, 小林真澄, 永野裕美, 鈴木葉子, 土田章江
- 2) 先天性代謝異常マスキリーニングにより発見されたガラクトース血症 III 型の 2 女児例。東女医大誌 57 (10) : 1238-1241 (1987) 長谷川裕美, 伊藤けい子, 保科清, 村田光範
- 3) D-Penicillamine 投与により結石を排出したシステイン尿症の 1 例。東女医大誌 57 (10) : 1242-1244 (1987) 本城美智恵, 渡辺理子, 長谷川裕美, 木藤香代子, 小泉真理子, 橋本節子, 森川由紀子
- 4) 伝染性単核症様症状を呈したマイコプラズマ感染症の 1 例。小児科臨床 41 (5) : 129-132 (1988) 長谷川裕美, 保科清, 草川三治
- 5) 炎症薬への β -lactam の移行。Chemotherapy 36 (9) : 632-639 (1988) 清水喜八郎, 熊田徹平, 戸塚恭一, 片平潤一, 深田智子, 長谷川裕美, 菊池賢, 春木宏介, 熊野克彦, 林敏雄, 渡

辺泰雄

- 6) MRSA 感染症における併用療法の投与方法についての検討。最新医学 44 (12) : 2515-2521 (1989) 長谷川裕美, 渡辺忠洋, 柴田雄介, 菊池賢, 深田智子, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎
- 7) 新キノロン剤 Fleroxacin の postantibiotic effect。Chemotherapy 38 (S-2) : 669-671 (1990) 戸塚恭一, 柴田雄介, 菊池賢, 長谷川裕美, 渡辺忠洋, 片平潤一, 清水喜八郎
- 8) Mycoplasma pneumoniae に対するマクロライド系, テトラサイクリン系, ニューキノロン系薬剤の postantibiotic effect (PAE)。Chemotherapy 39 (3) : 222-228 (1991) 渡辺忠洋, 長谷川裕美, 深田智子, 菊池賢, 柴田雄介, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎
- 9) エリスロマイシンのインターロイキン-1, 腫瘍壊死因子産生刺激作用—第 1 報 *In vivo* での作用—。Chemotherapy 39 (4) : 320-328 (1991) 片平潤一, 春木宏介, 柴田雄介, 菊池賢, 長谷川裕美, 戸塚恭一, 清水喜八郎
- 10) MRSA に対する cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) の併用効果—効果的な FOM 先行投与—。臨床医薬 7 (10) : 2359-2366 (1991) 長谷川裕美, 深田智子, 江成唯子, 春木宏介, 柴田雄介, 菊池賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎