

MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸
バンコマイシンの臨床研究

静注用塩酸バンコマイシン臨床評価委員会

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

花谷 勇治

帝京大学第一外科

目黒 英典

帝京大学市原病院小児科

菅野 治重

千葉大学検査部感染症部門

(平成3年9月3日受付・平成3年11月5日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA と略す) による重症感染症に対し塩酸バンコマイシン (以下 VCM と略す) を点滴静注した症例を集積し, その有効性, 安全性を臨床評価委員会において客観的に評価した。また, 同時に測定された血漿中 VCM 濃度についても検討を加えた。1日投与量は, 通常成人には2g (力価), 小児には40 mg/kg (力価) を原則とし, 年齢, 体重, 腎機能, 症状により適宜増減した。1日投与量を2~4回に分割し, それぞれ60分点滴静注を原則とした。集積されたのは123例で, このうち有効性評価対象症例は93例, 安全性評価対象症例は107例であり, その委員会判定による評価は次のとおりである。MRSA に対する細菌学的効果は, 93例中消失72例 (77.4%), 減少11例 (11.8%), 不変10例 (10.8%) であった。効果は, 著効30例 (32.3%), 有効53例 (57.0%), 無効10例 (10.8%) であり, 有効率は89.2%であった。また, 先行他抗菌剤が無効であった79例に対しても著効26例 (32.9%), 有効46例 (58.2%), 無効7例 (8.8%), 有効率91.1%と満足すべき成績であった。副作用は107例中12例 (11.21%) にみられ, その内訳は発疹・皮疹などの過敏症状が9例 (8.41%), 血圧低下, 血管痛, 静脈炎が各1例であった。臨床検査値異常は26例 (24.30%) に認められた。その内訳 (延例数) は GOT, GPT 上昇などの肝機能検査値異常14例 (13.33%), 好酸球増多, 血小板数減少などの血液検査値異常が8例 (7.55%), BUN 上昇などの腎機能検査値異常が5例 (4.72%) などであった。有効性と安全性を勘案して, 総合的に判定した有用性は, 評価対象93例中非常に満足26例 (28.0%), 満足50例 (53.8%), まずまず7例 (7.5%), 不満10例 (10.8%) であった。血中濃度は, 腎機能が正常な患者では経日的に大きく変わらないが, 腎機能低下例では蓄積傾向が認められた。近年臨床上的の問題となっている多剤耐性の MRSA による重症感染症に対し, 用法・用量に注意して使用すれば VCM の有用性は高いと考えられた。

Key words: MRSA, 注射用塩酸バンコマイシン, 重症感染, 臨床試験

塩酸バンコマイシン (以下 VCM と略す) は, *Streptomyces orientalis* から分離された分子量1,486のグリコペプチド系抗生物質であり, その化学構造式は Fig. 1 に示

すとおりである。

VCM は, 細菌の細胞分裂時の細胞壁 *mucopolysaccharide* 合成の初期段階を阻害する¹⁾ ことにより, 好気性および嫌気性

* 東京都港区白金台 4-6-1

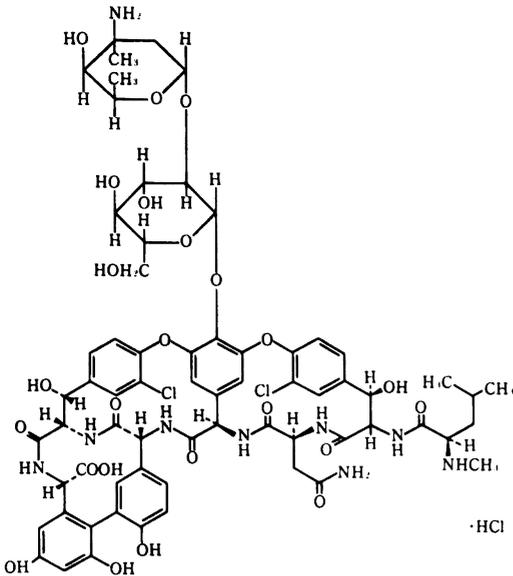


Fig. 1. Chemical structure of vancomycin hydrochloride.

のグラム陽性菌に殺菌作用を示す。また、*in vitro* 継代培養試験において、VCM に対する黄色ブドウ球菌の耐性化は低く³⁾、さらに他の抗生物質と交差耐性を示さない^{3,4)}。特に近年臨床問題となっている多剤耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA と略す) については、臨床分離株に対する MIC 値は 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であり、優れた抗 MRSA 活性を示す⁵⁻⁷⁾。

米国では 1958 年「グラム陽性菌による感染症」に対して注射用製剤が承認され、ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に広く用いられた。1960 年代になり、メチシリン (以下 DMPPC と略す) やセファロスポリン系抗生物質が相次いで開発されるにつれて VCM の使用は激減していたが、1980 年代に入り多剤耐性の MRSA 感染症の流行に伴い再び脚光をあびるようになり、現在外国では MRSA 感染症に対する特効薬として広く使用されている。

我が国では、1981 年「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1986 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口用製剤が承認されている。VCM は消化管からほとんど吸収されないため腸管内感染症以外の感染症に対しては静脈内投与する必要があるが、日本における注射用製剤の開発は未着手のままであった。

近年、全国各地において多剤耐性の MRSA による感染症が発生するにつれ、VCM の注射用製剤の必要性が痛感されるようになってきた。

今回、我々は MRSA による各科領域の感染症に対し、VCM を静脈内投与した症例を集積し、その有効性、安全

性を客観的に評価する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

MRSA による感染症を VCM 静脈内投与の対象とした。

集積されたのは、内科・感染症科 14 施設から 51 例、外科・整形外科 14 施設 26 例、救急部・麻酔科 6 施設 13 例、耳鼻咽喉科 1 施設 1 例、小児科 9 施設 32 例、合計 44 施設 123 例で、成人 89 例、小児 (15 歳以下) 34 例であった。

なお、本剤投与にあたっては、あらかじめ試験の内容を説明し本人または法定代理人の同意を得た。

2. 試験薬剤と用法・用量

塩酸バンコマイシンとして 500 mg (力価) を含有するバイアル製剤を用いた。

1 日投与量は原則として、成人には 2 g (力価)、小児には 40 mg/kg (力価) とし、年齢、体重、症状および腎機能障害の程度により適宜増減した。1 日投与量を 2~4 回に分割し、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注することを原則とした。投与期間は原則として 14 日以内としたが、対象が重篤な基礎疾患を有する抵抗力の低下した患者における MRSA 感染症であったことから、さらに長期間投与された症例もあった。

3. 併用薬剤および処置

全身麻酔薬との同時併用は血圧低下、発赤、紅斑、皮疹、蕁麻疹などの発現頻度が高くなるとの報告があるので禁止した。また、原則としてステロイド剤の併用を禁止した。他抗菌剤に関しては、やむをえず併用する場合は分離菌種から見て妥当な抗菌剤にとどめ、たとえば、MRSA とグラム陰性菌との複数菌感染の場合、グラム陰性菌に強い抗菌力を示すが、黄色ブドウ球菌への抗菌力は弱い抗生物質—ブドウ球菌属に適応をもたないアズトレオナムナトリウム、カルモナム、セフォキシチンナトリウム、セフォタン、ラタモキシセフナトリウムなどとの併用は可とした。

他の腎毒性、聴力毒性の可能性のある薬剤—たとえば、アムホテリシン B、アミノ糖系抗生物質、バシトラシン、ポリミキシン B、硫酸コリスチン、バイオマイシン、シスプラチン—と全身的、あるいは局所的に同時併用、または時差併用する場合には、副作用が増強されるおそれがあるので、慎重に投与することとした。

4. 経過観察および検査

熱型、CRP、赤沈値などの他、各感染症特有の症状および他覚所見をできるかぎり頻回に観察した。

また、副作用と考えられる随伴症状のすべてについて、その種類、程度、発現日、消失日、処置、本剤との因果関係、転帰などを記録するとともに主治医のコメントも記載した。

臨床検査は、可能な限り、本剤投与前、投与中および投与終了後に下記の検査を実施することとし、本剤投与開始以降に異常値が認められた場合、正常値または投与前値に回復するまで追跡調査を実施した。また、その種類、程度、発現日、消失日、処置、本剤との因果関係、転帰などを記録するとともに主治医のコメントも記載した。

1) 血液: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, 赤沈値, CRP な

ど。

2) 肝機能: GOT, GPT, AI-P, 総ビリルビン, LDH など。

3) 腎機能: BUN, 血清クレアチニン, α_1 マイクログロブリン (尿), β_2 マイクログロブリン (血清・尿)。

4) 尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣。

5) その他: クレアチンキナーゼ (CK), 血清電解質など。

外国で本剤によると思われる聴覚障害が報告されているので、投与期間中、聴覚検査を可能な限り実施した。

細菌学的検査については、投与開始前、投与中およ

Table 1. Efficacy criteria as evaluated by the committee

Clinical effects (Committee)

Excellent	Inflammatory signs (e.g. fever, WBC count, CRP value) completely disappeared on days 7 through 10, and no recurrences were observed until the end of treatment.
Good	Inflammatory signs almost disappeared to normal.
Fair	Inflammatory signs partially disappeared.
Poor	Inflammatory signs unchanged or got worse.

We evaluated certain "excellent" cases as "good" which were given other treatment, e.g., catheter-removal, and so on.

Bacteriological effects (Committee)

Eliminated	MRSA* completely eliminated at the end of treatment. (Gram-negative bacteria remained in cases of polymicrobial infection)
Replaced	MRSA completely eliminated with the detection of other Gram-positive cocci.
Decreased	number of MRSA decreased.
Unchanged	MRSA persisted, and bacterial count unchanged or increased.

*Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Overall clinical efficacy (Committee)

		Bacteriological effect on MRSA			
		Eliminated	Replaced	Decreased	Unchanged
Clinical efficacy	Excellent	excellent	moderate	moderate	**
	Good	moderate	moderate	moderate	poor
	Fair	moderate	moderate	moderate	poor
	Poor	**	poor	poor	poor

**Examined each case

び終了時に細菌の分離同定（菌量測定）と感受性測定（ディスク法）は各施設にて実施、分離同定された菌株は原則として“梯三菱油化ビーシーエル”に送付して、VCM, DMPPC などの MIC を測定した。

5. 血漿中 VCM 濃度

血漿中 VCM 濃度と有効性、安全性との関係を明らかにするため、可能な症例について初回投与、投与 3 日目、7 日目および投与最終日の点滴終了時（ピーク値）、点滴終了 2 時間後（中間値）、次回点滴開始前（ボトム値）に採血し、蛍光偏光免疫測定法（FPIA

Table 2. Evaluation criteria of safety and utility

Safety (Committee)

Adverse reactions and abnormal clinical laboratory data were evaluated as responsive and/or unresponsive. Each case is evaluated in the following three grades.

Slight	Continuous administration possible
Mild	Medication discontinued or other treatment needed due to abnormal clinical laboratory data or adverse reactions.
Severe	Medication discontinued without any improvement influencing patients' prognosis.

The following cases were evaluated "Abnormal" principally.

Clinical laboratory data is altered from "Abnormal" in pre-administration to "Abnormal" in post-administration by more than two hold in values.

Utility (Committee)

Evaluation of utility is made jointly in terms of efficacy and safety.

	Very effective	Effective	Ineffective	Unevaluable
Unresponsive	++	+	-	?
Slight	++	+	-	?
Mild	+	±	-	-
Severe	-	-	-	-

++: Highly satisfactory

+: satisfactory

±: Fairly satisfactory

-: unsatisfactory

?: unevaluable

Table 3. Reasons for excluding on evaluation of efficacy (to MRSA infections)

Reasons	No. of cases
Severe underlying disease	12
Caused by other pathogens except for MRSA	6
Influenced by preceding other antimicrobial agents	3
Inadequate observation time	3
Negative pathogens before medication	2
Inadequate data after medication	2
Co-medicated with steroids	1
After bone-marrow transplantation	1
Total	30

法), または微生物学的測定法 (bioassay 法) にて VCM の血漿中濃度を測定した。

6. 判定方法

主治医が症状の推移から, 有効性, 安全性の判定を

行った。対象とした MRSA 感染症は基礎疾患・合併症, 併用薬剤, 外科的処置など背景要因が複雑多岐にわたるので, より客観的な評価を行うため, 島田 馨 (東京大学医科学研究所・感染症研究部) を座長とし,

Table 4. Sex and age distribution

Age	Male	Female	Total
Children			
< 1 month	4 (6.3%)	1 (3.3%)	5 (5.4%)
1 mo- 1 (y)	9 (14.3)	3 (10.0)	12 (12.9)
1- 9	3 (4.8)	4 (13.3)	7 (7.5)
10-15	3 (4.8)	2 (6.7)	5 (5.4)
Subtotal	19 (30.2)	10 (33.3)	29 (31.2)
Adults (y)			
16-19	4 (6.3)	2 (6.7)	6 (6.5)
20-29	3 (4.8)		3 (3.2)
30-39		3 (10.0)	3 (3.2)
40-49	4 (6.3)		4 (4.3)
50-59	9 (14.3)	8 (26.7)	17 (18.3)
60-69	12 (19.0)	4 (13.3)	16 (17.2)
70-79	10 (15.9)	2 (6.7)	12 (12.9)
80≤	2 (3.2)	1 (3.3)	3 (3.2)
Subtotal	44 (69.8)	20 (66.7)	64 (68.8)
Total	63 (100)	30 (100)	93 (100)

Age range from 8 days to 86 years

Table 5. Grade of severity

Diagnosis	No. of cases	Slight	Moderate	Severe
Sepsis	30		4	26
Infectious endocarditis	3			3
Phlegmon · lymphadenitis	2		2	
Subcutaneous abscess	1			1
Infectious decubitus	2			2
Osteomyelitis	3			3
Infectious arthritis	4			4
Secondary infection of burns or operative wounds	5		2	3
Secondary infection of chronic respiratory disease	1		1	
Pneumonia · pulmonary abscess	27		6	21
Pyothorax	6		3	3
Peritonitis	4		1	3
(Intra-) Pelvic abscess	1		1	
Meningitis	4		1	3
Overall	93	0	21 (22.6)	72 (77.4%)

花谷勇治 (帝京大学・第1外科), 目黒英典 (帝京大学市原病院・小児科), 菅野治重 (千葉大学・検査部) を委員とする VCM 臨床評価委員会において, 集積された臨床調査表を詳細に検討して有効性, 安全性の評価対象としての採否を判定した。さらに, Tables 1, 2 に示す評価基準を定め, この基準に従って臨床効果, 細菌学的効果, 統一効果, 安全性および有用性についての委員会判定を行った。

II. 試験成績

1. 評価対象症例

集積された 123 例から薬効評価の対象として不適当と考えられる 30 例を除外した。その内訳は癌・腫瘍の終末期, 多臓器不全など基礎疾患が重篤な症例 12 例,

MRSA 以外の菌種の関与が大きいと判断された 6 例, 直前に投与された抗菌剤の影響が大きいと考えられる 3 例, VCM の投与期間が不十分と考えられた 3 例などである (Table 3)。

また, 他剤が無効であった肺炎球菌による髄膜炎 (2 歳・男), 表皮ブドウ球菌による敗血症 (3 歳・女) の 2 例はいずれも VCM 投与により著効と判定されたが, 今回の MRSA 感染症に対する委員会判定からは対象外として扱った。

したがって, 有効性の評価対象症例は 93 例となった。その性別, 年齢別分布は Table 4 に示すとおりである。

疾患別重症度は (77.4%) が重症であり, 軽症は 1

Table 6. Underlying diseases and complications

Without	2 cases
With	91 cases/129 episodes
Neoplasms	20
CNS disturbance	20
Operative wound · burn · cutaneous disease	17
Cardiac disease	15
Blood disturbance	12
Gastrointestinal disease	12
Immunodeficiency · new born	11
Miscellaneous*	22

*Diabetes mellitus, 5; respiratory d., 4; hepatic d., 4; Renal d., 3; osteoarthritis, thyroid d. vasculitis, Down, Behcet, psittacosis, varicella, 1 case.

Table 7. Surgical treatments in 93 cases

Treatment	No. of cases	Adults	Children
Catheter			
Without	53	37	16
With	40	28	12
IVH Catheter	28	21	7
Venous catheter	7	6	1
Shunt	5	1	4
Drainages			
Without	74	47	27
With	19	18	1
Tracheal Incision or Cannulation			
Without	76	53	23
With	17	12	5

例もなかった (Table 5)。また、91例 (97.9%) に基礎疾患・合併症があり、その種類は Table 6 に示すごとく、悪性腫瘍、中枢神経系疾患など多岐にわたっていた。カテーテルは40例 (43.0%) が留置されており、特に静脈内高カロリー輸液法 (IVH) が28例 (30.1%) と多かった。ドレナージは19例 (20.4%)、気管切開・挿管をうけていたのは17例 (18.3%) であ

った (Table 7)。1日投与量は小児で30 mg/kg~50 mg/kg が22例 (78.6%)、成人で、1.0 g~2.0 g が58例 (89.2%) と大部分を占めた (Table 8)。

2. 有効性

有効性の評価対象症例93例における委員会判定 (臨床効果、細菌学的効果および統一効果) と主治医判定 (臨床効果、細菌学的効果) の有効性成績を

Table 8. Daily dosage distribution

Dosages	Divided by				
	1	2	3	4 Times	
Children					
20.8 ≤ <30mg/kg		1	1	1	3 (10.7%)
30 ≤ <40			5	7	12 (42.9)
40 ≤ <50		1	6	3	10 (35.7)
50 ≤ <60				2	2 (7.1)
84.2				1	1 (3.6)
Sub-total	0	2 (7.1%)	12 (42.9)	14 (50.0)	28
Adults					
0.25	1				1 (1.5)
0.5	3				3 (4.6)
0.7		1			1 (1.5)
1.0		19			19 (29.2)
1.5		1	9		10 (15.4)
2.0		16		13	29 (44.6)
3.0			1		1 (1.5)
4.0		1			1 (1.5)
Sub-total	4 (6.2%)	38 (58.5)	10 (15.4)	13 (20.0)	65

Table 9. Differences between the committee's and doctors' clinical evaluations

Clinical efficacy						
Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate	
30/29	50/51	6/6	7/6	0/1	86.0/86.9 (%)	
Bacteriological effects						
Eliminated	Replaced	Decreased	Unchanged	Unknown	Eradication rate	
72/63	0/1	11/15	10/13	0/2	77.4/69.2	
Committee efficacy						
Excellent	Good	—	Poor	Unknown	Efficacy rate	
30/—	53/—	—	10/—	0/—	89.2/—	
Committee / Doctors in charge						

Table 9 にまとめて示した。

臨床効果の有効率では、委員会判定 86.1%、主治医判定 86.9%とほぼ一致していた。

細菌学的効果の菌消失率は、委員会判定 77.4%、主治医判定 69.2%であり、委員会判定が約 8%高率であった。これは、委員会判定は MRSA を主体とした判定であり、主治医は混合感染例の他菌種も含めた起炎菌に対する細菌学的効果判定であることの違いによ

ると考えられた。

委員会において、Table 1 に示した評価基準にしたがって、臨床効果と細菌学的効果を総合的に判定した統一効果は有効率 89.2%であり、主治医および委員会臨床効果とほぼ同率であった。

このことから、以下に示す臨床効果成績は、委員会判定の統一効果成績を用いることとする。

疾患別有効率は感染性心内膜炎、蜂巣炎、リンパ節

Table 10. Clinical efficacy in each kind of disease

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate*
Sepsis	30	13	16	1	96.7 (43.3%)
Infectious endocarditis	3	1	2		100.0 (33.3)
Phlegmon・lymphadenitis	2	1	1		100.0 (50.0)
Subcutaneous abscess	1			1	0.0 (0.0)
Infectious decubitus	2		1	1	50.0 (0.0)
Osteomyelitis	3	3			100.0 (100.0)
Infectious arthritis	4		4		100.0 (0.0)
Secondary infections of	5	2	3		100.0 (40.0)
Infectious arthritis	4		4		100.0 (0.0)
Secondary infections of burn・operative wounds	5	2	3		100.0 (40.0)
Secondary infections of chronic respiratory diseases	1		1		100.0 (0.0)
Pneumonia・pulmonary abscess	27	4	16	7	74.1 (14.8)
Pyothorax	6		6		100.0 (0.0)
Peritonitis	4	3	1		100.0 (75.0)
(Intra-) Pelvic abscess	1	1			100.0 (0.0)
Meningitis	4	2	2		100.0 (50.0)
Total	93	30	53	10	89.2 (32.3)

*Efficacy rate (Excellent rate)

Table 11. Clinical effects on 79 cases previously and unsuccessfully treated with other antibiotics

Agent	No. of episodes	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate
Penicillins	13	6	6	1	92.3
Cephems	68	21	43	4	94.1
Aminoglycosides	29	8	17	4	86.2
Imipenem/cilastatin	23	5	14	4	82.6
Fosfomycin	22	5	14	3	86.4
Tetracyclines	8	1	7		100.0
Quinolones	7	1	5	1	85.7
Miscellaneous*	10	5	5		100.0
Overall	79 cases/180 episodes	26/52	46/111	7/17	91.1/ 90.6

*Clindamycin, 6; co-trimoxazole, 2; aztreonam, 1; josamycin, 1.

炎、骨髓炎、関節炎、熱傷・手術創などの表在性二次感染、慢性呼吸器疾患の二次感染、膿胸、腹膜炎、骨盤内膿瘍、髄膜炎はそれぞれ100%と全例有効以上であり、敗血症96.7%、肺炎、肺化膿症74.1%であった。従来適切な治療薬のなかった各種MRSA感染症に対し合計89.2%と良好な成績が得られた(Table 10)。

先行他剤無効例は評価対象症例の84.9% (79/93例)と多数を占め、それに対する本剤の統一効果は著

効26例、有効46例、無効7例で、有効率91.1%とすぐれた成績であった。無効他剤としてはセフェム系薬剤が68例と最も多く、次いでアミノ糖系薬剤29例、イミペネム/シラスタチン23例、ホスホマイシン22例、ペニシリン系薬剤13例の順であった。79例に対して延べ180薬剤が無効であり多剤無効例が多いことを示している。これら無効他剤の種類別に本剤の有効率をみると、最も低率であるイミペネム/シラスタチン無効例においても82.6%であり、無効他剤

Table 12. Bacteriological effects on each kind of diseases (Committee)

Diagnosis	No. of cases	Eliminated	Replaced	Decreased	Unchanged	Eradication rate*
Sepsis	30	29			1	96.7 %
Infectious endocarditis	3	3				100.0
Phlegmon · lymphadenitis	2	2				100.0
Subcutaneous abscess	1				1	0.0
Infectious decubitus	2			1	1	0.0
Osteomyelitis	3	3				100.0
Infectious arthritis	4	4				100.0
Secondary infections to burn · operative wounds	5	5				100.0
Secondary infections to chronic respiratory diseases	1	1				100.0
Pneumonia · pulmonary abscess	27	12		8	7	44.4
Pyothorax	6	5		1		83.3
Peritonitis	4	3		1		75.0
(Intra-) Pelvic abscess	1	1				100.0
Meningitis	4	4				100.0
Total	93	72	0	11	10	77.4

*Eradication rate Includes eliminated and decreased

Table 13. Incidence of adverse reactions

	Adults	Children	Total
No. of observed/objective cases	5/75 (6.67%)	7/32 (21.88)	12/107 (11.21)
<u>Hyper sensitivity</u>			
(No. of observed episodes)	4 (5.33)	5 (15.63)	9 (8.41)
Eruption · exanthema	4 (5.33)	4 (12.50)	8 (7.48)
Redness		1 (3.13)	1 (0.93)
Facial redness		1 (3.13)	1 (0.93)
<u>Miscellaneous</u>			
(No. of observed episodes)	1 (1.33)	2 (6.25)	3 (2.80)
Decrease in blood pressure	1 (1.33)		1 (0.93)
Vascular pain		1 (3.13)	1 (0.93)
Phlebitis		1 (3.13)	1 (0.93)

の種類とは関係なく、本剤はすぐれた有効性を示した (Table 11)。

委員会細菌学的効果を疾患別にみると、敗血症において消失が30例中29例 (96.7%)、不変1例 (3.3%) であった。肺炎、肺化膿症では29例中、消失が12例 (44.4%)、減少8例 (29.6%)、不変が7例 (25.9%) であった。また、膿胸、腹膜炎において、消失率はそれぞれ83.3%、75.0%であった。その他、骨髄炎、関節炎、熱傷・手術創などの表在性二次感染、骨盤内膿瘍、髄膜炎において消失率はそれぞれ

100%の結果であった。合計すると消失72例 (77.4%)、減少11例 (11.8%)、不変10例 (10.8%) であった (Table 12)。

3. 安全性

集積症例123例から、基礎疾患重篤12例、投与期間不十分 (2日間投与) 3例、ステロイド併用1例の合計16例を除いた107例を安全性評価の対象例とした。

副作用および臨床検査値異常の程度から判定した委員会安全性は、なし74例 (69.2%)、軽度23例

Table 14. Adverse reactions severity, treatment and prognosis

Diagnosis	No. of cases	Severities			Treatments			Prognosis	
		Slight	Mild	severe	Continued	Paused	Discontinued	Cured	Improved
Eruption, exanthema	8	1	7		5	1	2	3	5
Redness	1	1			1			1	
Facial redness	1		1		1				1
Decrease in blood pressure	1	1			1				1
Angialgia	1	1			1			1	
Phlebitis	1	1			1			1	
No. of episodes	13	5	8		10	1	2	6	7

Table 15. Abnormal clinical laboratory data

	Total	Adults	Children
No. of cases with abnormalities	26/107 (24.30)	23/75 (30.67)	3/32 (9.38)
<u>Blood counts</u>	8/106 (7.55)	7/75 (9.33)	1/31 (3.23)
Leucocytes	3/106 (2.83)	3/75 (4.00)	0/31 (0)
Eosinophiles	3/87 (3.45)	2/58 (3.45)	1/29 (3.45)
Platelets	3/99 (3.03)	3/70 (4.29)	0/29 (0)
<u>Hepatic function</u>	14/105 (13.33)	12/75 (16.00)	2/30 (6.67)
t-Bilirubin	3/95 (3.16)	2/71 (2.82)	1/24 (4.17)
GOT	10/105 (9.52)	8/75 (10.67)	2/30 (6.67)
GPT	12/104 (11.54)	10/74 (13.51)	2/30 (6.67)
Al-p	2/99 (2.02)	2/73 (2.74)	0/26 (0)
LDH	1/103 (0.97)	1/74 (1.35)	0/26 (0)
<u>Renal function</u>	5/106 (4.72)	3/75 (4.00)	0/31 (0)
BUN	3/106 (2.83)	3/75 (4.00)	0/31 (0)
s-Creatinine	2/105 (1.90)	2/75 (2.67)	0/31 (0)
CCr	2/11 (18.18)	2/11 (18.18)	
<u>Miscellaneous</u>	3/104 (2.88)	3/74 (4.05)	0/30 (0)
s-Sodium	1/101 (0.99)	1/72 (1.39)	0/30 (0)
s-Chlorine	1/101 (0.99)	1/72 (1.39)	0/30 (0)
Urinary casts	2/50 (2.91)	2/35 (5.71)	0/30 (0)

(21.5%), 中等度 10 例 (9.3%) であり, 重度と判定された症例は 1 例もなかった。

副作用の有無判定においては, 「難聴」の 1 例を除いて, 主治医, 委員会とも判定は同一であった。

主治医と委員会の判定が異なった 1 例は MRSA 肺炎例 (50 歳・女) で, 本剤 1 日投与量 1.0 g (分 2) と硫酸アミカシン 1 日投与量 250 mg を併用すると家族等の声が聞きとりにくくなり, 硫酸アミカシンを中止し VCM 単独にするともとにもどった症例であった。委員会は, VCM 単独では発現しないことが明確であるため「因果関係なし」と判定した。

副作用の発現頻度は 11.21% (12/107 例) であり, その内訳は, 過敏症状 9 例 (8.41%), その他 3 例 (2.80%) であった (Table 13)。

副作用の種類は発疹・皮疹 8 件 (7.48%), 発赤, 顔面紅潮, 血圧低下, 血管痛, 静脈炎が各 1 件 (0.93%) であった。

成人と小児別では, 小児の副作用発現率が 21.88% (7/32 例) と成人の発現率 6.67% (5/75 例) に比べて高率であった。副作用の種類では, 成人, 小児いずれも過敏症状が主なものであったが, 血管痛と静脈炎は小児において発現した。

血圧低下は, 肺炎症例 (65 歳・男) で, 本剤初回投与 (120 分点滴) 開始 30 分後に, 開始前血圧 115/75 が 85/60 へ低下した。VCM 投与継続可能で, 5 時間後に血圧 115/80 まで上昇し, その後は血圧低下は発現しなかった。血管痛は, 骨髄炎症例 (11 歳・女) で

60 分点滴開始時より軽度の血管痛が発現したが, 特に処置なしで本剤継続投与可能であり, 治療完了にて消失した。静脈炎は, 長期経過の骨髄炎症例 (2 か月・男) であり, ポリウム負荷ができず, 高濃度のまま 30 分点滴を行ったところ, 静脈炎を起こし, 頻回にルート作成を必要とした。しかし, その程度は軽度であり, 点滴部位の変更等により投与継続可能で治療完了できた。

委員会が判定した副作用の程度は, 軽度 38.5%, 中等度 61.5% であり, 重度と判定されたのは 1 件もなかった。

本剤の処置では, 発疹・皮疹 8 件中中止 2 件, 休薬 1 件あったが, 残りは投与が継続可能であった。また, 転帰はいずれも治癒または改善であった (Table 14)。

臨床検査値異常の発現頻度は 24.30% (26/107 例) であった (Table 15)。その内訳は肝機能検査値異常が 13.33% (14/105 例) と最も多く, 血液検査値異常 7.55% (8/106 例), 腎機能検査値異常 4.72% (5/106 例), その他 2.88% (3/104 例) の順であった。

成人, 小児においては, 成人の発現頻度は 30.67% (23/75 例) と小児の 9.38% (3/32 例) に比して高かった。

4. 有用性

有効性と安全性を勘案して, 総合的に判定する有用性は, 有効性評価対象と同じ 93 例を評価対象とした。委員会判定は, 非常に満足 26 例 (28.0%), 満足 50

Table 16. Utility evaluated by the committee and doctors

	No. of cases	Highly satisfied	satisfied	Slightly satisfied	Unsatisfied	Satisfactory rate (%)
Committee	93	26	50	7	10	81.7
Doctors	93	36	42	8	7	83.9

Table 17. Dosages and durations of BL-studied cases

Infusion time (min.)	Adults					Children	
	0.25	0.5	0.75	1.0	2.0 (g)	10.0	15.0 (mg/kg)
15						1	
30			1	1		2	5
60	1	20		7		7	2
90					1		
120				2		4	
180				1			

例 (53.8%), まずまず 7 例 (7.5%), 不満 10 例 (10.8%) で, 満足率 (満足以上) は 81.7% であった (Table 16)。

主治医判定は, 非常に満足 36 例 (38.7%), 満足 42 例 (45.2%), まずまず 8 例 (8.6%), 不満 7 例 (7.5%) で, 満足率は 83.9% であった。

いずれの判定においても, MRSA 感染症に対する有用性としては優れた成績が認められた。

5. 血漿中濃度

血中濃度を測定した症例の投与量と点滴時間との組み合わせの内訳を Table 17 に示した。

原則として, 1 回投与量は成人に対しては主に 0.5 または 1g, 16 歳未満の小児に対しては 10 または 15 mg/kg であり, 点滴時間は成人・小児とも 60 分が最も多かったが, 小児では 30 分, 120 分の点滴もかなり行われていた。

血液採取は主として投与開始日 (初回投与時) に行われたが, 同一患者で日をかえて採血を行った症例もみられた。

まず血漿中濃度と投与量の関係を検討するため, 成人に対して 0.5, 1g を 60 分で点滴投与した時の初回投与時のデータを Fig. 2 に示す。点滴終了時の血漿中濃度 (ピーク値) に関して, 0.5g 投与の 13 例で平均値 (±SD) 16.4±5.1 μg/ml, 1g 投与の 6 例では 33.0±11.6 μg/ml とほぼ投与量に比例していた。同様に点滴終了 2 時間値についてもほぼ投与量比例性が認められた (Fig. 2)。

同じ投与条件での 2 日目以降に得られたデータで

は, 各症例間でのばらつきが大きく, 投与量に対する比例性は明瞭ではなかった (Fig. 3)。これは投与量, 点滴時間が同一であっても, 1 日の投与回数, すなわち 1 日の総投与量が異なるため, 血漿中濃度が症例間で大きくばらついたためと思われる。また, 0.5g 投与時においてもピーク値, 2 時間値は 5 μg/ml 以上であり, MRSA 臨床分離株に対する MIC 値 0.78~1.56 μg/ml⁸⁻⁷⁾ を上回っていた。

一方, 点滴時間のピーク値に対する影響を検討したが, 点滴時間が長くなる程, 血中濃度が低くなる傾向が認められた (Fig. 4)。

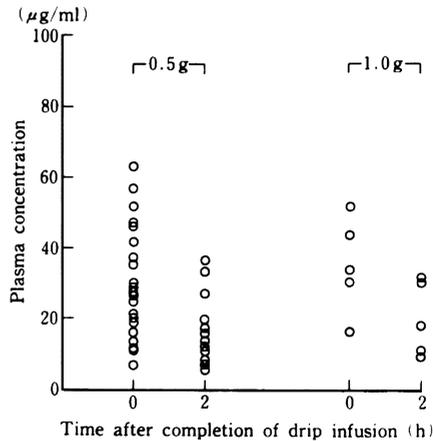


Fig.3. Plasma concentration of vancomycin after intravenous drip infusion over 60 min. (Multiple administration).

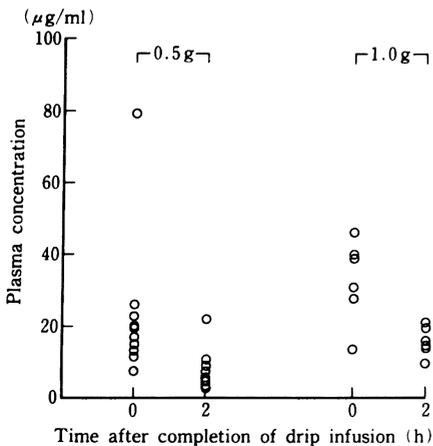


Fig. 2. Plasma concentration of vancomycin after intravenous drip infusion over 60 min. (first administration).

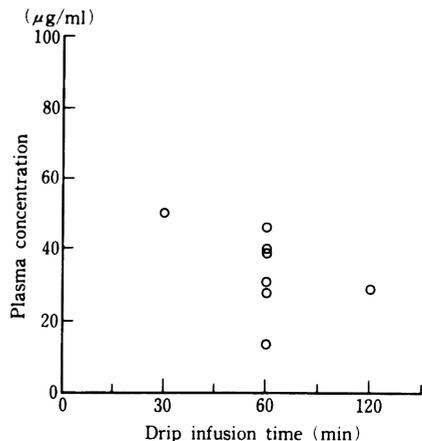


Fig. 4. Peak plasma level of vancomycin after 1g intravenous administration classified by drip infusion time.

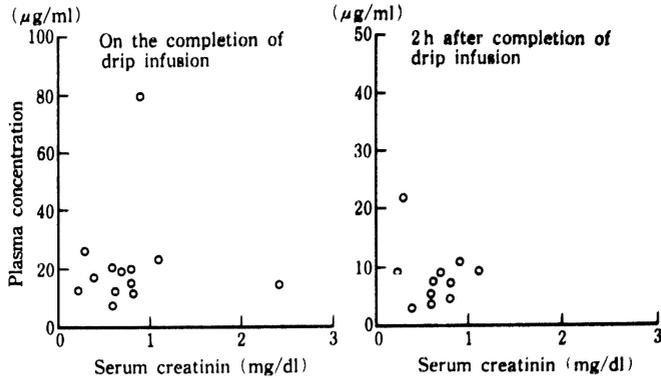


Fig. 5. Correlation between serum creatinin and plasma concentrations of vancomycin after 0.5 g intravenous drip infusion over 60 min.

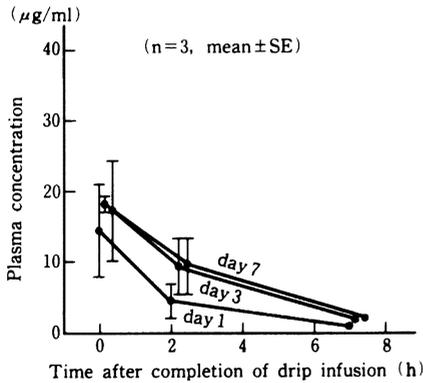


Fig. 6. Plasma concentrations of vancomycin in patients with normal renal function after 0.5 g multiple intravenous drip infusion over 60 min.

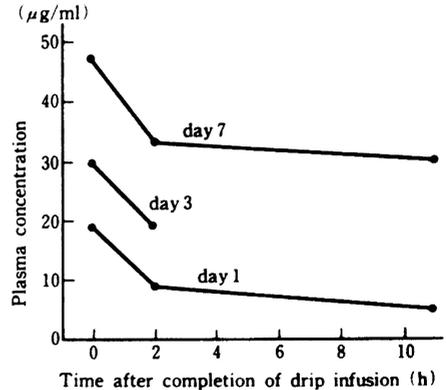


Fig. 7. Plasma concentration of vancomycin in a patient with impaired renal function (76 y.o. male, CCr: 59 mg/min) after 0.5 g multiple intravenous drip infusion over 60 min.

さらに、血清クレアチニン値と血漿中濃度との関係を初回 0.5 g、60 分点滴投与時のピーク値、2 時間値を用いて検討した結果は Fig. 5 に示すごとくこれらの間には特に相関性は認められなかった。

なお、投与開始日、投与 3 日目、7 日目の 3 ポイント以上採血し得た腎機能正常成人患者 3 例の平均血漿中濃度推移を Fig. 6 に、腎機能障害患者 1 例の血漿中濃度推移を Fig. 7 に示す。

腎機能正常成人患者の平均血漿中濃度は、臨床第 I 相試験⁹⁾と同様投与 1 日目から 3 日目にかけてやや上昇したが、7 日目ではそれ以上の上昇傾向はみられなかった (Fig. 6)。

しかし、腎機能障害患者では、投与日数と共に血漿中濃度が上昇する傾向が認められた (Fig. 7)。

また、小児、乳児および未熟児・新生児の初回投与時の血漿中濃度をそれぞれ Figs. 8~10 に示す。

小児は成人とほぼ同様の推移を示すが (Fig. 8)、未熟児・新生児は血中からの消失が遅延する傾向がみられ (Fig. 10)、乳児はその中間であった (Fig. 9)。

III. 考 察

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、1961 年ヨーロッパにおいてはじめて報告⁹⁾されたが、1970 年代後半には米国の大規模病院を中心として報告例が増加し大きな問題となってきた¹⁵⁾。我が国においては、MRSA の分離報告はすでに 1970 年代後半からみられるが¹¹⁾、1980 年以降明らかに増加傾向が見

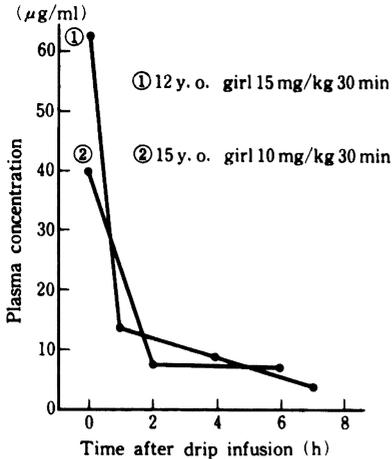


Fig. 8. Plasma concentration of vancomycin in children after intravenous administration.

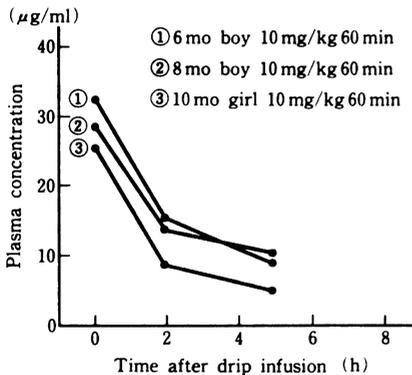


Fig. 9. Plasma concentration of vancomycin in infants after intravenous administration.

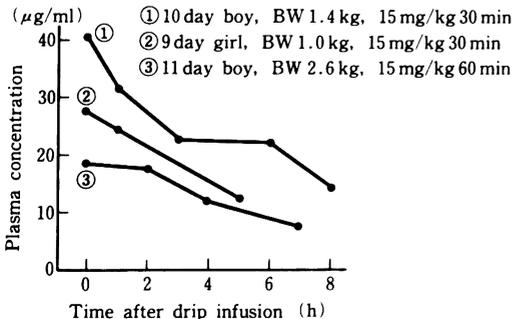


Fig. 10. Plasma concentration of vancomycin in newborn infants after intravenous administration.

られた¹²⁾。

MRSA はメチシリンのみでなく、同時に多くの抗生物質抗菌剤に対しても耐性を獲得しているため、MRSA 感染症は的確に対応できる薬剤がなく治療に困難をきたす症例が少なくない。

欧米では VCM の静注が承認されており、広く日常の医療に使用可能であるが、本邦では経口用製剤が 1981 年「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1987 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に承認されているにすぎない。VCM は 0.78~1.56 μg/ml で MRSA をほぼ 100% 発育阻止するので⁵⁻⁷⁾、MRSA 感染症に対する注射用製剤の臨床応用が待望されている。

今回、我々は MRSA 感染症に対して VCM を点滴静注された症例 123 例について一定の評価基準を設けて客観的な評価を行う機会を得た。

基礎疾患が重篤をはじめ Table 3 に示す理由で 30 例を除外した 93 例の有効性評価対象症例について、感染症の臨床所見の改善状況と MRSA の細菌学的効果を勘案して判定した統一効果は、著効 30 例 (32.3%)、有効 53 例 (57.0%)、無効 10 例 (10.8%) であり、有効率 89.2% であった。対象例が多剤耐性の MRSA 感染症であることを考慮すると十分満足すべき成績であると言わざるを得ない。

安全性の検討では、集積症例 123 例中、安全性評価除外例は 16 例と多かったが、その内訳は、基礎疾患重篤 12 例、投与期間不十分 (2 日間投与) 3 例、ステロイド併用 1 例であり、今回の対象が重篤な基礎疾患を有するなど、抵抗力の低下している患者における MRSA 感染症であったことや末期的な状態で本剤が使用されたことなどにより、安全性評価除外症例が多くなった原因と考えられた。副作用・臨床検査値異常なし率は 69.2% (74/107 例) であった。副作用の種類では、発疹を主とした過敏症状が 8.41% (9/107 例) と最も多かった。諸外国で報告されている red neck (red man) 症候群は短時間の静脈内投与によりおこるので、点滴時間を延長することによって、避けるとされている。本剤使用にあたっては 60 分以上かけてゆっくり点滴静注することが、心得るべき点であろう。また今回、本剤の副作用として取り扱わなかったが、本剤単独では発現せずアミカシンの併用で難聴が発現した症例が 1 例みられた。これは、本剤使用に当たっては、アミノ糖系抗生物質など聴覚障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合は慎重に投与しなければならないと考える。

血漿中濃度に関しては、成人に 1 回 0.5 g を 60 分

点滴投与した時の平均ピーク値は $16.4 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。この濃度は、MRSA 臨床分離株の MIC_{100} 値を十分上回っており、これが菌消失または減少に寄与し、89.2%と高い有効率を得られたことの大きな因子になっていたものと考えられる。

血清クレアチニン値と VCM 血漿中濃度との関係を初回 $0.5 \text{g}/60$ 分点滴投与時のピーク値、2時間値を用いて検討を行ったが、これらの間には特に相関性は認められなかった。しかし、腎機能正常成人と腎機能障害患者の投与開始日、投与3日目および7日目の VCM 血漿中濃度推移を検討した結果、腎機能正常成人では、臨床第 I 相試験と同様投与1日目から3日目にかけてやや上昇したが、7日目ではそれ以上の上昇傾向はみられなかったが、腎機能障害患者では、投与日数とともに血漿中濃度が上昇する傾向が認められた。一般に、これら重症感染症は化学療法中に、腎機能の低下がみられることが多いので、できるかぎり頻回に腎機能を測定しておくことが重要なことであるのは言うまでもなく、腎機能障害の程度に応じて、VCM 投与量を減量する必要があると考えられる。

また、アミノ糖系抗生物質を併用している患者の場合、腎機能障害や聴力障害を起こす可能性が高いという報告がされているので、できる限り頻回に血中濃度をモニタリングし、副作用発現の可能性を低くしておくことが重要なことである。

また、小児、乳児および未熟児・新生児の初回投与時の血漿中濃度を検討したが、小児は成人とほぼ同様の推移を示すが、未熟児・新生児は血中からの消失が遅延する傾向がみられ、乳児はその中間であった。

本邦においては、VCM を静脈内投与した多数例を検討した結果、MRSA 感染症に対する有効性については十分満足すべき成績であり、投与方法、投与量に注意して使用すれば安全性についても大きな問題はな

いものと考えられた。

文 献

- 1) Barna J C J, Williams D H: The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. *Ann Rev Microbiol* 38: 339~357, 1984
- 2) Ziegler D W, et al.: Vancomycin, a new antibiotic II: In vitro antibacterial studies. In *Antibiotics Annual 1955~1956*, p.612~618, Medical Encyclopedia, New York
- 3) Benner E J, Morthland V: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 227: 678, 1967
- 4) 青木泰子: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染における医療従事者鼻腔保有株の意義に関する検討。感染症学雑誌 64 (5): 549~556, 1990
- 5) 後藤 元, 他: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況。Chemotherapy 37: 1334~1341, 1989
- 6) 小栗豊子, 他: 臨床材料からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検出状況と薬剤感受性。臨床と微生物 15 (2): 7~13, 1988
- 7) 斎藤 玲: 北海道における MRSA 感染症。化学療法の領域 6 (6): 47~53, 1990
- 8) 片桐 謙, 他: 塩酸バンコマイシン点滴静注用の臨床第 I 相試験 投稿予定。
- 9) Jevons M P: "Celbenin"-resistant staphylococci. *BMJ* 1: 124~125, 1961
- 10) Haley R W, et al.: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus* infection in United States hospitals. Possible role of the housestaff-patient transfer circuit. *Ann Intern Med* 97: 297~308, 1982
- 11) 松本慶蔵, 他: ブドウ球菌感染症の臨床—呼吸器科—。臨床と細菌 7: 353~359, 1980
- 12) 島田 馨, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983

INTRAVENOUS VANCOMYCIN IN THE TREATMENT OF SEVERE MRSA INFECTIONS

Kaoru Shimada

Department of Infections Disease, Institute of Medical Science, Tokyo
University, 4-6-1 Shiroganedai, Minatoku, Tokyo 108, Japan

Yuji Hanatani

First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University

Hidenori Meguro

Department of Pediatrics, Teikyo University Ichihara Hospital

Harushige Kanno

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital

Vancomycin (VCM) was intravenously administered to patients with severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. On the basis of the criteria established by a clinical committee, we evaluated its efficacy and safety in cumulative cases. The daily dose was 2 g for adults and 40 mg/kg for children, but was controlled in each patient in terms of age, body weight, degree of renal function, and severity of condition. In general, vancomycin (VCM) was administered a total of 2 to 4 times in 60-minute infusions. Of the 123 patients receiving VCM, 93 were evaluated for efficacy and 107 for safety. The results, evaluated on the basis of the committee's criteria, are as follows. Bacteriological effect in 93 cases of MRSA: in 72 cases, MRSA was eliminated (77.4%); in 11, it decreased (11.8%); and in 10 it remained unchanged (10.8%). Efficacy, as evaluated by the committee was excellent in 30 cases (32.3%); good in 53 (57.0%); and poor in 10 (10.8%). The overall efficacy rate was 89.2%. In the 79 patients who had been previously and unsuccessfully treated with other antibiotics, we had favorable results: 27 excellent (34.2%), 46 good (58.2%), and 6 poor (7.6%). The overall efficacy rate was 92.4%, which we found sufficient. Of the 107 patients in whom the safety of VCM was evaluated safe, adverse reactions were observed in 12 (11.21%), 9 of which (8.41% of the 107) were allergic reactions, including eruptions, and the remaining 3 of which were blood pressure decrease, vascular pain, and phlebitis in one case each. Abnormalities in clinical laboratory data were observed in 26 cases (24.30%). In 14 cases (13.33%), the abnormality was in hepatic function, with elevated GOT and GPT. In eight cases (7.55%), it was eosinophilia and thrombocytopenia, etc. The evaluation of usefulness, made jointly in terms of efficacy and safety by the 93 patients, included 26 who were highly satisfied (28.0%), 50 who were satisfied (59.8%), 7 who were fairly satisfied (7.5%) and 10 who were dissatisfied (10.8%). Used with precision and care, VCM is a highly useful drug to combat severe bacterial infection caused by multi-drug-resistant MRSA, a recently emerging clinical problem.