

MRSA に対する塩酸バンコマイシン吸入療法の有効性とその限界

中野 明彦・斉藤勇一郎・種畑 昌明・石井 主税
井上 雅浩・竹内 法明・神山 宏・久保田幸夫
篠原 秀樹・藤沼 秀雄・相沢 二夫・江原 弘
館林厚生病院内科*

薗 その子・栗原 友正・杉田 光章
同 検査室

(平成3年8月22日受付・平成3年11月20日受理)

1991年1月～4月の期間に、MRSA に対する vancomycin hydrochloride (VCM) 吸入療法の有効性について検討した。投与症例は喀痰中から MRSA が検出された 16 例で、基礎疾患は脳血管疾患 (12 例)、慢性呼吸器疾患 (2 例) などであった。MRSA は全例いわゆる定着群 (Colonized type) と考えられ、治療前 8 例に緑膿菌あるいはブドウ糖非発酵菌が混合感染していた。治療後 2 週間以内の MRSA 消失率は初回治療で 14 例 (88%)、再発症例も含めると 24 例中 21 例 (88%) で、消失までの期間は 2～14 日 (平均 5.0 日) であった。また病棟内の落下細菌検査では、VCM 吸入療法後に MRSA はまったく検出されなくなった。一方、83% の症例で吸入中止後 4～28 日 (平均 13.3 日) 後に MRSA が再発した。VCM 吸入前と再発後では MRSA の諸性状が異なった症例が多く、再発は再感染であることが示唆された。また VCM 吸入後の混合感染菌については、4 例であらたに緑膿菌あるいはブドウ糖非発酵菌が検出され、同菌への菌交代と考えられた。VCM 吸入療法は MRSA の一時的除去に有用であり、特に、短期間の間欠的復投与が院内感染としての MRSA の有効な対策であると思われる。しかし完全に除去するためには宿主側の要因が大きく、その全身状態を改善する必要があると考えられた。

Key words: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 塩酸バンコマイシン吸入療法, 院内感染, 菌交代

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 以下 MRSA) は、その多剤耐性化ゆえに最も憂慮される院内感染菌の 1 つである。わが内科病棟でも、1988 年に MRSA が黄色ブドウ球菌の 45% を占め、1989 年にはさらに 63% に増加した。MRSA の分離された臨床検体のほとんどが喀痰であり、これが飛沫感染により容易に院内感染を起こし得る要因と考えられた。この対策として、我々は、患者の隔離、器具・衣服の消毒法の徹底や各種の抗生剤により院内感染の防止と感染源である患者の完治に努めてきたが、期待されたほどの効果は得られなかった。また当院の MRSA が gentamicin, minocycline, arbekacin, vancomycin 以外にはほとんど感受性を示さない高度耐性菌であり、単剤の効果は期待できないため、同一の併用剤で一斉に治療し MRSA の排除を試みた。8 症例の喀痰から分離された MRSA を用い、2

分した 2 種のディスクを組合わせて耐性検査を行って、その阻止円の径から最も効果が期待された fosfomycin + flomoxef を併用薬剤とし、いわゆる“時間差攻撃”を行った。しかし MRSA が消失したのはわずか 3 例で、このうち 2 例は薬剤中止後間もなく再燃し、それらは fosfomycin + flomoxef に対する耐性も獲得していた。さらに肝障害等の副作用や、多量の抗生剤投与がかえって全身状態を悪化させた症例もあり、結果として 8 症例のうち 5 例が MRSA 感染症あるいは基礎疾患のために死亡した。次にあらたに MRSA が検出された症例を加え、5 症例に対し硝酸アルベカシン (ABK) 投与を行ったが、臨床的有効例は散見されるものの、1 例も菌消失には至らなかった。

そこで我々は、MRSA に対する高い感受性と全身状態への影響を考慮して vancomycin hydrochloride (以下

* 群馬県館林市成島 262-1

VCM) の吸入療法を試みた。

I. 対象および方法

1991年1月～4月の期間、館林厚生病院内科病棟において、喀痰よりMRSAが検出された16症例を対象とした。

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) の同定は、Mannitol Salt Agarでの発育菌を増殖させPSラテックス(栄研)で判定し、陰性の場合にはID TEST SP-18で確認した。MRSAの診断は一濃度昭和ディスク法を用い、金沢らの判定基準²⁾に従って行った。治療によりMannitol Salt AgarおよびRabbit Blood Agarでまったく発育しなくなった場合にMRSA消失と判定した。

対象症例は57歳～85歳(平均72.3歳)、男9例、女7例で、基礎疾患は、脳血管疾患12例(このうち合併症として慢性気管支炎1例、誤嚥性肺炎1例、肺塞栓症1例、上顎洞腫瘍1例)、気管支喘息(ステロイド療法)1例、陳旧性肺結核症1例、ショック1例、自殺未遂1例であった。MRSA菌量は、全例、Mannitol Salt Agarでの半定量法で(2+)～(3+)であった。MRSA保菌者は原則的に、それが明らかになった時点で隔離室へ移したが、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難の増加や炎症反応、胸部X線所見の増悪を認めた症例はなく、全例いわゆる定着群(Colonized type)と考えられた。

塩酸バンコマイシン(VCM)の吸入はVCM 500mgを生理的食塩水9mlで溶解し、これを1日3回に分けて、高圧酸素によるジェットネブライザーで行った。喀痰採取は薬剤の影響が最も少ないと考えられる早朝起床時に行った。喀痰は自己喀出痰を用いたが、自己喀出が不能な症例や気管内挿管・気管切開で気道確保した症例では吸引痰を用いた。喀痰培養は、VCM吸入開始後2日、4日、7日目と、その後は平均11日目、14日目に行った。2週間目以降もMRSAが検出される場合は短期無効例と判断したが、副作用が出現しない限り、その後も投与を続けた。また2週間以内にMRSAが消失し、2回連続して陰性となった症例を有効例とし、その時点で吸入を中断して、その4日後、7日後、以降1週間おきに1か月後まで検討した。吸入中断後の再発例では、再び同じプロトコルでVCM吸入を行った。なお、併用抗生物質は、患者の状態に応じて適宜変更し、特に使用制限を加えなかった。

また再発症例では、その再感染経路を明らかにするために、吸入前・再燃時のMRSAの薬剤耐性パターンや諸性状(ファージ型・コアグラゼ型・エンテロ

トキシン・TSST-1・ β -ラクタマーゼ)を比較した。さらにVCM吸入療法前と、ある程度これが浸透しあたらたなMRSA保菌者が減少していた4月上旬に、MRSAの環境汚染状況を知るために、内科病棟のすべての病室内、廊下、洗面所、看護室等の空中落下細菌を調べた。落下細菌の検出にはTrypto-Soy AgarとMannitol Salt Agarを用い、これを2時間放置した後回収した。

II. 結果

1) MRSA発現前の使用抗菌剤について

個々の症例でMRSA発現までの使用抗生剤を検討すると、セフェム系39%(第I世代7%, 第II世代14%, 第III世代18%), ペニシリン系18%, ニューキノロン22%, アミノ配糖体剤9%, マクロライド剤5%であり、1症例あたり2.8剤であった。

2) MRSAに対するVCM吸入の有効性 (Table 1)

VCMの吸入は、再発例も含め延べ24例に行った。このうち初回有効例は16例中14例(88%), 再発例では6例中5例(83%), 再々発例で2例中2例(100%)であり、延べ21例に有効で、有効率は88%だった。MRSA消失までの期間は初回例で吸入開始後2～14日(平均5.5日)、再発例で2～9日(平均4.0日)、全体で平均5.0日であった。短期無効例は延べ3例(13%)であったが、1例はVCM吸入43日後に、1例(再発例)は56日後にMRSAが消失し、残りの1例も菌数は著明に減少した。MRSAの消失と症例の基礎疾患・意識状態・呼吸状態・ADL・栄養状態とは無関係であった。また再発例も含めて、MRSAによる肺炎・敗血症に移行した症例は認められなかった。

3) MRSAの再発、および寄与因子 (Table 2)

初回有効14例中3例は1か月以上MRSAの再燃がなく、3例はプロトコル終了以前に退・転院となった。退・転院症例を除いた1か月以内のMRSAの再発は初回有効例で11例中8例(73%), 再発例では5例中5例(100%), 再々発例で2例中2例(100%)で、全体としての再発率は83%であった。吸入中止から再発までの期間は平均4～28日(平均13.3日)であり、治療期間との間に有意な相関はなかった。非再発例のうちの2例は脳血管障害+上顎洞腫瘍例と、ショック後の呼吸不全例で、他の再発例との間にははっきりした臨床的相違点はなかった。しかし気管支喘息の重積発作で気管内挿管を要した症例(症例9)では、抜管直後に検出されたMRSAがVCM吸入により速やかに消失し、約4か月経過した現在もMRSA

Table 1-1.

West ward

No./Age/Sex	Underlying diseases	Antibiotics before MRSA	Consciousness	State of respiration	Range of activities	Nutrition	Duration	Isolates (before VCM treatment after VCM treatment)	Recurrence of MRSA
1. 66, M	CVD bronchitis	CTM ABPC AMK OFLX	normal	normal	bedridden	ordinary diet	<5 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	18 days
							<2 days	MRSA → <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	28 days
							<7 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	4 days
2. 82, M	CVD	CTM ABPC CPFX	delirium	oxygen inhalation tracheotomy	lying in bed	tubal feeding	<7 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	25 days
					bedridden		<4 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylooxidans</i> <i>K. pneumoniae</i>	7 days
					bedridden		<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mesophilica</i> <i>A. xylooxidans</i>	4 days
3. 67, M	pulmonary thromboembolism CVD	S/C CTM	normal	oxygen inhalation	bedridden	ordinary diet	<2 days	MRSA → <i>X. maltophilia</i> <i>E. cloacae</i> <i>X. maltophilia</i>	7 days
			delirium	tracheotomy	lying in bed		IVH	more than 2 weeks	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>
4. 58, F	CVD carcinoma of maxillary antrum	CPFX	delirium	tracheotomy	lying in bed	tubal feeding	<4 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> *	(-)
5. 76, F	CVD	OFLX	delirium	oxygen inhalation	lying in bed	tubal feeding	no response	MRSA → MRSA** <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>H. influenzae</i>	
6. 79, F	CVD	CEZ	normal	normal	bedridden	IVH	<5 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	transfer
7. 78, F	CVD	PIPC CPFX	stupor	normal	lying in bed	tubal feeding	<14 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> → <i>C. freundii</i>	transfer
8. 85, M	CVD	CTM S/C OFLX	normal	normal	able to walk	ordinary diet	<7 days	MRSA → (-)	discharge
9. 66, M	asthma steroid	TIPC AMK	normal	normal	able to walk	ordinary diet	<2 days	MRSA → <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>	(-)

CVD: cerebral vascular disease.

* first infection with *P. aeruginosa*.

** marked decrease in bacteria count.

CTM, cefotiam; ABPC, ampicillin; AMK, amikacin; OFLX, ofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; S/C, sulbactam/cefoperazone; CEZ, cefazolin; PIPC, piperacillin; TIPC, ticarcillin.

Table 1-2.

East ward

No/Age/Sex	Underlying diseases	Antibiotics before MRSA	Consciousness	State of respiration	Range of activities	Nutrition	Duration	Isolates (before VCM treatment after VCM treatment)	Recurrence of MRSA
10. 73, M	CVD parkinson	PIPC CEZ	stupor	normal	lying in bed	fluid diet	<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	14 days
							<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	13 days
11. 57, F	suicide	CMZ S/C CLDM MINO CPFX ABPC	delirium	normal	bedridden	tubal feeding	<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	4 days
12. 81, M	CVD aspiration pneumonia	PIPC CPFX	stupor	oxygen inhalation	lying in bed	ordinary diet	<14 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> * <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	11 days
							<9 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	14 days
13. 78, M	CVD	CEZ OFLX CPFX	delirium	oxygen inhalation	lying in bed	tubal feeding	<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> * <i>S. marcescens</i> <i>E. aerogens</i>	14 days
14. 75, M	shock	IPM/CS AMK CAZ CLDM	delirium	artificial breathing tracheotomy	lying in bed	IVH	<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	(-)
15. 75, F	CVD AV block	CAZ CTM CLDM	stupor	normal	lying in bed	IVH	<10 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	22 days
							<2 days	MRSA → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	14 days
16. 61, M	old Tbc Resp. failure	CAZ S/C MINO PIPC AMK	normal	tracheotomy	bedridden	IVH	more than 2 weeks	MRSA → (-)	(4 days)

CVD: cerebral vascular disease.

* first infection with *P. aeruginosa*.

** marked decrease in bacteria count.

CTM, cefotiam; ABPC, ampicillin; AMK, amikacin; OFLX, ofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; S/C, sulbactam/cefoperazone; CEZ, ceftazidime; PIPC, piperacillin; CMZ, cefmetazole; CLDM, clindamycin; MINO, minocycline; IPM/CS, imipenem/cilastatin; CAZ, ceftazidime.

Table 2. Characteristic changes in detected MRSA

No./Age/Sex	Initial MRSA	Disappearance of MRSA	Recurrence of MRSA	Disappearance of MRSA	Second recurrence of MRSA	Disappearance of MRSA
1. 66, M		< 5 days	29(1)/83A(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 2 days	29(1)/83A(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 7 days
2. 82, M	29(1) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 7 days	29(1)/83A(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 4 days	29(1)/83A(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 2 days
3. 67, M	NT CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 2 days	29(1)→83A(III) CG(II) ET(C)→CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(-) TSST(+)/PC(+)	> 14 days		
10. 73, M	NT CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 2 days	47/54/75/77/85(III)* CG(II) ET(-) TSST(-)/PC(-)	< 2 days		
11. 57, F	47/54/75/77/85(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(-)	< 2 days	NT* CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(-)			
15. 75, F	29(1)/83A(III) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(+)	< 10 days	NT* CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(-)	< 2 days		
16. 61, M	NT →83A(III)* CG(II) ET(C) CG(II) ET(C) TSST(+)/PC(-) TSST(+)/PC(-)	> 14 days				

Uppermost column: 100×RTD of the phage type.

* changes in resisting patterns.

CG: coagulase type.

ET: enterotoxin.

TSST: toxic shock syndrome toxin-1.

PC: penicillinase.

の再燃はない。今回の対象例で観察期間内に、著明な呼吸・全身状態の改善が得られたのはこの症例のみであった。

一方、再発した MRSA も VCM にはすべて感受性であった。このうち再発した 6 例で治療前・再発後の MRSA の性状を比較した。症例 1, 2 では再発・再々発は同一菌と考えられたが、症例 2, 3, 10, 11, 15 では初回再発後の MRSA の耐性パターンや性状が異なっていた。また気切施行例で短期無効の症例 3 (再治療) と症例 16 (初回治療) では、治療中に検出された MRSA の性状が治療前と異なっていた。

4) VCM 吸入前後での混合感染菌の変化

VCM 吸入療法前の検出菌は MRSA 単独が 3 例、混合感染が 13 例であり、混合感染菌としては緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, 以下 *P. aeruginosa*) あるいはブドウ糖発酵菌が 8 例と最も多く、次いで肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が 5 例であった。ところが治療後は 12 例で *P. aeruginosa* あるいはブドウ糖非発酵菌が検出され、他の混合感染菌はほとんど消失した。またこのうち 3 例の *P. aeruginosa* は初回感染であった。さらに 1 例を除いて MRSA の消退にかかわらずその後も検出され続けた。

5) 短期無効例

短期無効例が 3 例あったが、このうち 2 例は肺血栓塞栓症および陈旧性肺結核症による呼吸不全症例で、気管切開を施されていた。

6) 落下細菌の変化 (Table 3)

当院内科は東西病棟に分かれているが、VCM 吸入療法導入前には両病棟共に隔離病室内外で検出されて

いた MRSA が、導入後にはまったく検出されなくなっていた。また、治験期間内に新たに発生した MRSA 患者は両病棟合わせて月平均 1.7 例であり、治療期間前 1 年間の月平均 4.3 例に比して有意に減少した ($p < 0.05$)。

7) 副作用

VCM 吸入により喘鳴の出現や、呼吸状態の悪化は認められなかった。またアレルギー反応の出現や、肝・腎障害を含めた血液生化学的異常も認められなかった。

III. 考 察

MRSA は、欧米では 1960 年代に、本邦でも 1980 年代になって第二・第三世代 cephem 剤が汎用され始めた時期に一致して分離頻度が増加している。本菌は呼吸器感染・感染性腸炎・敗血症などの原因となるほか、感染兆候の乏しい保菌者から慢性疾患患者・高齢者などの compromised host に交叉感染を起こして急速に広がるため、院内感染菌として注目されている。さらに MRSA はほとんどの抗菌剤に耐性を示し、感受性を示す薬剤に対しても迅速に耐性化してしまう変わり身の速さを持つ。そのため種々の抗菌剤の併用療法が検討され有効例も報告されてはいるが治療に難渋する場合も少なくない。当院でも 1988 年から急速に増加した MRSA による院内感染対策として、患者の隔離・汚染室の消毒・ガウンテクニックの徹底や、第三世代 cephem 剤の使用自粛により新たな MRSA 患者の出現を防止し、各種の抗生剤併用により MRSA の根治に努めてきた。しかし *in vitro* で期待されたほどの効果を挙げるには至らなかった。

Table 3. Changes in falling MRSA in wards

West ward		
Room no.	Before VCM treatment	After VCM treatment
651	+	-
656*	-	-
658	+*	-
662	-	-*
663	+	-
666*	-	-

East ward		
Room no.	Before VCM treatment	After VCM treatment
601	+*	-
603*	not done	-
612	+	-
615*	+	-
616*	+	-
Washroom	+	-
Hallway	+	-

* isolated ward for MRSA.
VCM, vancomycin.

一方 VCM は、細胞壁合成阻害²⁾、細胞膜透過性の変化³⁾、RNA 合成阻害作用⁴⁾等により殺菌作用を有するグリコペプチド系抗生物質で、Teicoplanin 等とともに MRSA に対する耐性はほとんど認められていない。反面、アレルギー反応や“red-man syndrome”、血性静脈炎、聴力毒性、腎毒性に至る幅広い副作用のために、本邦ではごく最近まで、骨髄移植時の消化管内殺菌と *Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎に対する経口投与しか承認されていなかった。また腸管から吸収されないため、重篤な全身 MRSA 感染症に対する経静脈投与が認可されたが、腎障害等の副作用により長期投与は難しいのが現状のようである。

既存の抗生物質の経静脈的投与の経験をふまえ我々が VCM 吸入療法を選択したのは、VCM が MRSA に高い感受性を有することに加えて、対象とした MRSA が治療開始時にはいずれも Colonized type と考えられたこと、院内感受対策として MRSA 保菌者全員の治療が必要だったが、そのほとんどが compromised host であり、したがって全身状態を悪化させず患者の負荷にならない投与方法が必要であった、などの理由による。Colonized type であっても治療の対象としたのは、院内感染の広がりを防ぐと同時に、保菌者のほとんどが compromised host であるがゆえに、全身および気道局所の免疫力が低下し、咽頭付着細菌がいずれ気道・肺感染症の起因菌になりうる⁵⁾と考えられたからである。実際陳らは、MRSA 定着群 34 例中 3 例に、1~3 か月以内に肺感染症を発症したと報告している⁶⁾。

なお、検索し得た範囲では VCM 吸入療法の報告は 3 歳半の bronchopulmonary dysplasia の女兒に投与した Weathers らの 1 例⁷⁾のみであった。彼らは 11 kg の患者に対し、40 mg の VCM を 1 日 3 回投与している。成人に対する前例がないため、今回の研究での投与量・投回数を経験的に決定したものである。

A. VCM 吸入療法の有効性

今回の検討では、VCM 吸入療法による MRSA の 2 週間以内の消失は初回投与 16 例で 88% に認められ、再発例でも耐性菌が出現することなく、初回投与と同様の有効率が得られた。有効性は症例の基礎疾患に関わらず、意識状態・ADL・栄養状態が不良な症例でも安全かつ有効であった。また MRSA 消失までの期間は初回・再発例ともに平均 4~6 日以内と短かった。Colonized type であった対象症例が 1 例も肺炎・敗血症への進展しなかった背景には、こうした短期間での確実な MRSA の排除が一因として挙げられる。さらに短期無効例でも長期投与により MRSA は消失・減

菌が確認され、長期投与・繰り返し投与でも副作用は認められなかった。こうした点は今後、肺炎症例においてもその効果を期待させる。

一方、長期間の治療を必要とした症例には呼吸不全による気管切開例が多かった。かかる症例では吸入が不十分であったり、気道局所がより MRSA の定着し易い状態にあるためと考えている。また、症例 3、16 では治療中に別の MRSA が再感染しているが、気管カニューレや吸引チューブによる汚染も一因と思われる。

また、患者個々の MRSA の消失に伴って病棟内落下細菌は激減し、あらたな患者の発生も減少した。MRSA の再発のたびに反復投与を行ったためと考えられるが、空中落下細菌は外因性院内感染の主因であり、この結果は院内感染の拡大防止という観点から非常に意義深い。さらに空中落下細菌は褥瘡から散布されるとの指摘もあり⁸⁾、今回の検討期間内に MRSA 褥瘡症例がいなかったことも、落下細菌の減少につながったと考えられる。

B. VCM 吸入療法の限界と問題点

抗生物質吸入療法に関しては、VCM に限らずまだまだ十分な検討がなされていない。一般的な抗生物質吸入療法の利点は、局所への直接的な作用により用量が少なくすむ、血中から末梢気道病巣へ移行しにくい場合でも薬剤を病巣へ到達できる、などである。一方問題点としてはエアロソル粒子の気道内への分散、吸入抗生物質の気道刺激性、エアロソル化による薬剤活性の変化、血中への吸収、薬剤耐性や菌交代などが考えられる。

エアロソル粒子と気道内沈着との関係は、末梢気道には直径 3~5 μm が、肺泡に達するには 1~3 μm の粒子が適しており、15 μm 以上では上気道に沈着するとされている⁹⁾。ジェットネブライザーは粒子径が大きく末梢気道への到達には不利であると指摘されるが、一方蝦名らの核医学的検討⁹⁾では、肺内沈着率は機器によらず吸入量の 10% 前後と報告している。今回の検討では、複数の患者に同じ吸入器を用いて不用意に MRSA が広がることを防ぐため、噴霧用のガラス管を個人用としジェットネブライザーを用いた。対象とした症例が全例上気道へのコロニゼーションであり、同部に沈着しやすい粗大粒子が多かったことが逆に有利に働いたとも考えられる。

吸入抗生物質の気道刺激性については 1 秒率や肺活量の低下が指摘されているが、薬剤の種類や慢性閉塞性肺疾患の有無により一定ではない。一般的には気管支拡張剤の併用が推奨されている。今回は気管支拡張

剤は併用しなかったが、臨床的に呼吸障害が悪化した症例はなかった。一方 VCM は静脈投与で histamine 等の vasoactive agent を遊離させることが知られており ("red-man syndrome"), その気道刺激性については今後の検討課題と思われる。

またエアロソル化による薬剤活性の変化、血中への吸収は至適吸入量と関連する重要な問題である。一般に薬剤活性の変化は主として超音波ネブライザーの欠点と指摘され、ジェットネブライザーではその懸念は少ないようである。また血中への吸収については、tobramycin, ampicillin, cefazolin を用いた宇塚の検討¹⁰⁾で、霧化量の 1/20~1/10 しか尿中に排泄されず、全身への影響が少ないことを裏付けている。今回の検討では VCM の血中濃度・尿中排泄量の測定は行っていないが、長期投与であっても従来指摘されている副作用は皆無であり、VCM においても気道から血中への移行は少ないことが予想される。

今回の検討では VCM 吸入療法の臨床的側面に重点を置いたため、こうした吸入療法に伴う諸問題に関する客観的検討は十分ではない。今後さらに基礎的研究を加え、至適投与量・投与方法などを確立したいと考えている。

今回の検討を通じて明らかになった VCM 吸入療法の“限界”は次の 2 点である。すなわち、耐性菌が出現しないにも関わらず高率に MRSA が再燃すること、VCM 吸入後に緑膿菌への菌交代現象が認められることである。

MRSA の再発については、再発菌が治療前と同一菌であるかどうかが重要と考えられた。すなわち、VCM エアロソル粒子が気道末梢まで到達せず生き残った MRSA が再び検出されているだけなのか、別の MRSA が再感染を起こすのかは本療法の臨床的意義にも関わる重要なポイントである。そこで我々は MRSA の薬剤耐性パターンやファージ型・コアグラゼ型・エンテロトキシン・TSST-1・ β -ラクタマーゼなどを比較した。その結果、治療前とは異なった性状を示す症例が多く、MRSA の再発は主として再感染であると考えられた。落下細菌が激減した状況下での再感染は、寝具・衣服などの環境因子や医療従事者・付添いなどを介した交差感染が MRSA 感染経路の主体をなすことを示唆している。したがって再発の防止にはこうした外因性感染に対する対策が必要である。

また、今回の検討から再発の予測因子ははっきりしなかった。しかし、症例 9 のように呼吸・全身状態の迅速な改善が MRSA の完全消失につながった症例を経験すると、少なくとも患者の全身状態および呼吸状

態の改善が MRSA 消失の必要条件と考えられる。反対象の多くは高齢で、脳血管障害・慢性閉塞性肺疾患などの慢性疾患を有し、全身状態の低下した compromised host であり、このあたりが治療上のジレンマとなる。VCM 吸入療法の短期間の高い有効率を考慮すれば、再発への最良の対策は、短期間反復投与と考えられる。

一方、緑膿菌への菌交代は、あたかも MRSA の抜けた穴を同菌が埋めるかのごとく高率であった。緑膿菌は MRSA のような“作られた細菌”ではなく、湿気の多い生活環境の中に常在し、*S. aureus*, *Klebsiella* などと共に院内感染の主役をなしている。本来弱毒菌であるが、compromised host に対しては時に強い病原性を発揮し、いったん発症すると予後不良である。特に近年は MDRP (Multi-drug resistant *Pseudomonas*) が増加しあらたな問題となっている。

最近、抗生剤併用療法を中心とした MRSA 対策が多数報告されているが、緑膿菌への菌交代例は少ないようである。17 症例をまとめた石山らの報告¹¹⁾でも、5 例に緑膿菌への菌交代を認めている。そして我々の VCM 吸入療法として例外ではなかった。こうした事実は改めて MRSA 感染症治療の難しさを痛感させると共に、今後緑膿菌へのあらたな対応が必要であることを示していると思われる。

IV. 結 語

1. VCM 吸入療法の臨床的意義は、1) 保菌者の基礎疾患や全身状態に関わらず、短期間で喀痰から MRSA を除去することが可能である。また再発例でもこの効果は同様である。2) 保菌者の肺・気道系への MRSA 感染の進展予防が期待できる。3) 病棟内の落下 MRSA を減少させ、4) あらたな MRSA 感染を抑制することで、院内感染の拡大防止効果が期待される。5) 局所投与のため、副作用は少ない。

2. MRSA 消失後も高率に再発が認められたが、そのほとんどは再感染であった。これを防ぐには宿主の全身状態の改善と一層の院内感染対策が必要と考えられた。

3. 一方 VCM 療法の demerit は、本療法後に緑膿菌への菌交代が認められることであり、同菌へのあらたな対策が必要となる。

本文の要旨は第 39 回日本化学療法学会総会で発表した。なお、薬剤名は日本化学療法学会制定の略語表にしたがった。

ファージ型判定にご協力いただいた群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設の大久保豊司先生、および本研究全般にわたる御指導と本文の御校閲を賜った群馬大学

微生物学教室の橋本 一先生に深謝致します。

文 献

- 1) 金沢 裕: MRSA に一濃度ディスクの判定について。Medical Technology 16: 441~443, 1988
- 2) Anderson J S, Matsuhashi M, Haskin M A, Strominger J L: Lipid-phosphoacetylmuramyl-pentapeptide and lipid phosphodisaccharide pentapeptide: membrane transport intermediates in cell wall synthesis. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 53: 881~889, 1965
- 3) Hancock R, Fits-James P C: Some differences in the action of penicillin, bacitracin, and vancomycin on *Bacillus megaterium*. J Bacteriol 87: 1044~1050, 1964
- 4) Jordan D C, Inniss W E: Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. Nature 184: 1894~1895, 1959
- 5) 永谷 毅, 松本慶蔵, 宍戸晴美, 宇塚良夫, 山本眞志, 田口幹雄, 力富直人, 吉田俊昭, 隆杉正和, 高橋淳, 大石和徳, 坂本 翊, 屋富祖夏樹, 鈴木 寛, ムバキンシアラ, 渡辺貴和雄: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討 (第1報) —院内感染菌としての MRSA—。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 6) 陳 瑞明, 菊地典雄, 河野典博, 中村 明, 渡辺正治, 菅野治重, 栗山喬之: 喀痰からの MRSA 分離状況とその呼吸器感染症について—千葉大学付属病院における最近5年間の検討—。日胸疾会誌 25: 1330~1339, 1987
- 7) Weathers L, Riggs D, Pharm M S, Weibley R E: Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. Pediat Infect Dis J 61: 220~221, 1990
- 8) 可部順三郎: 慢性呼吸器疾患の治療・管理の変遷と現況—吸入療法。治療 64: 1271~1276, 1982
- 9) 蝦名昭男, 井沢豊春, 手島建夫, 平野富男, 今野淳: 各種吸入療法機器の核医学的な効率評価。日胸疾会誌 19: 964~973, 1981
- 10) 宇塚良夫: 抗生物質吸入療法。呼吸 5: 557~563, 1986
- 11) 石山秀一, 高橋長一郎, 浦山雅弘, 佐藤 淳, 豊野充, 大内清則, 亀山仁一, 塚本 長: 外科領域における Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌感染症—特に抗生剤の併用療法について。化学療法の領域 5: 124~133, 1989

EFFECT OF INHALATION TREATMENT WITH VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE ON MRSA AND ITS LIMITATIONS

Akihiko Nakano, Yuichirou Saitoh, Masaaki Tanehata, Chikara Ishii,
Masahiro Inoue, Noriaki Takeuchi, Hiroshi Kamiyama, Sachio Kubota,
Hideki Shinohara, Hideo Fujinuma, Futao Aizawa and Hiroshi Ebara

Department of Internal Medicine, Tatebayashi Kosei Hospital,
262-1, Narushima, Tatebayashi, Gunma, Japan

Sonoko Motai, Tomomasa Kuribara and Mitsuaki Sugita

Clinical Laboratory, Tatebayashi Kosei Hospital

In the period between January and April, 1991, the effect of inhalation treatment with vancomycin hydrochloride (VCM) on MRSA was studied. The subjects were 16 patients with MRSA in the sputum whose underlying diseases were cerebrovascular disease (12 cases), chronic obstructive lung disease (2 cases) and so on. The MRSA were presumed to be of the colonized type in all the cases, of whom eight had mixed infection with *Pseudomonas aeruginosa* or Non fermentive bacilli before treatment. The disappearance rate of MRSA within 2 weeks after treatment was 88% of those receiving initial treatment (14 cases), and taking recurrent cases into account, was also 88% (21/24 cases). The duration until disappearance ranged from 2~14 days (mean: 5.0 days). Moreover, falling bacteria tests in the wards detected no MRSA after inhalation treatment with VCM. On the other hand, 4~28 days (mean: 13.3 days) after interruption of inhalation, MRSA recurred in 83% of the cases. Many cases had the MRSA with a difference in various characteristics between pre-inhalation of VCM and post-recurrence, suggesting that the recurrence might be reinfection. Also, as for bacteria in mixed infections after inhalation of VCM, *Pseudomonas aeruginosa* or Non fermentive bacilli were newly detected in four cases, which were presumed to be superinfection with these bacteria. Inhalation treatment with VCM is useful for temporary elimination and in short-term intermittent administration it may be an effective measure against MRSA in nosocomial infection. However, whether or not MRSA could be completely eliminated greatly depended on various host factors, and it was concluded that the general condition should be improved.