

## 鼻腔内黄色ブドウ球菌保菌者に対する mupirocin 鼻腔用軟膏の臨床的検討

生方 公子<sup>1)</sup>・杉 浦 睦・紺野 昌俊<sup>2)</sup>

帝京大学医学部臨床病理\*

国 井 乙 彦

帝京大学医学部第2内科

冲 永 功 太

帝京大学医学部第2外科

小 林 国 男

帝京大学医学部救命救急センター

井 上 松 久<sup>3)</sup>

北里大学医学部微生物学

<sup>1)</sup>執筆者, <sup>2)</sup>治験総括医師,

<sup>3)</sup>細菌学的検査のみ実施

(平成5年6月10日受付・平成5年6月28日受理)

Mupirocin 鼻腔用軟膏による鼻腔内黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む) の除菌効果と付着防止効果, 安全性および有用性についての検討を行った。病室単位の入院患者に対して1回60 mg (片側の鼻腔に30 mg) の mupirocin 鼻腔用軟膏を1日3回3日間鼻腔に塗布し, 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む) の消長を調べた。また, それらの病室に出入りする医療従事者で鼻腔内に黄色ブドウ球菌を保菌する者に対しても本薬の塗布を行って検討した。あわせて, その両者についての安全性および有用性の検討を行った。

1. 鼻腔内に黄色ブドウ球菌を保菌する医療従事者に対する mupirocin 鼻腔用軟膏の除菌効果は, 対象とした15例では最終塗布の翌日および1週間後のいずれも100%であった。入院患者では6例が黄色ブドウ球菌を保菌しており, このうち5例は最終塗布の翌日には, 菌の消失が認められた。また, 1週間後では評価された5例すべてで菌の消失が認められた。

2. Mupirocin 鼻腔用軟膏の塗布による入院患者の鼻腔内への黄色ブドウ球菌付着防止効果の検討は, 8例が対象となったが, 最終塗布の翌日および1週間後においても菌の付着は認められなかった。

3. 本試験に組み入れた全例において, 本薬による副作用・随伴症状の発現はまったく認められず, 全37例において安全と評価することができた。

4. 黄色ブドウ球菌の除菌効果に対する有用度の検討で, 医療従事者については15例全例が「きわめて有用」と判定された。入院患者については6例のうち5例が「きわめて有用」と判定され, 1例は「有用性あり」と判定された。

5. また, 入院患者の鼻腔内への黄色ブドウ球菌付着防止効果に対する本薬の有用度については, 8例全例で「きわめて有用」と判定された。

**Key words:** Mupirocin 鼻腔用軟膏, 黄色ブドウ球菌, MRSA, 除菌効果, 付着防止効果

Mupirocin は, スミスクライン・ピーチャム社 (英国) より開発された新規抗生物質で, *Pseudomonas fluores-*

*cens* により産生される物質である。その化学構造は既存の抗生物質とはまったく異なり<sup>1-9)</sup> (Fig. 1), 細菌に対す

\* 板橋区加賀 2-11-1

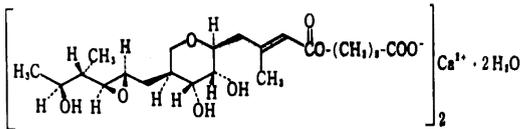


Fig. 1. Chemical structure of mupirocin.

る作用機序は細菌のイソロイシン tRNA 合成酵素とイソロイシンとの結合を特異的に阻害することによる蛋白合成阻害と考えられている。本剤は Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌に対して優れた抗菌活性を示し、*Haemophilus influenzae* などの一部のグラム陰性菌に対しても抗菌活性を示す。

本邦においては、本薬の臨床第 I 相試験がすでに実施され、健康人における安全性が確認されている<sup>7)</sup>。また、鼻腔内 MRSA 保菌者に対する臨床第 II 相試験では、1 回 60 mg 1 日 3 回 3 日間投与により良好な除菌効果、安全性および有用性が示唆されている<sup>8)</sup>。

院内感染菌としての MRSA の伝播は、大多数の入院患者においては、入院後に病室を同じくする入院患者、あるいは医療従事者を介して交叉感染を受け保菌者（キャリア）になっていくと考えられる<sup>9)</sup>。この保菌者出現の状態から脱却するには、病室を同じくせざるを得ない状況下にあつては、少なくとも同室の入院患者全員を対象として、MRSA の保菌者であるか否かにかかわらず、一斉に MRSA の除菌あるいは付着防止対策を実施することが望ましい。同時に、これらの患者に日常頻りに接触している医師や看護婦の MRSA 保菌者の除菌対策も忘れてはならない。

今回、MRSA 感染防止対策として、6 名の患者を収容可能な 4 病室を対象とし、入院患者に対する mupirocin 鼻腔用軟膏の鼻腔内黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む) の除菌効果、ならびに付着防止効果と、同病棟に勤務する医療従事者の鼻腔内黄色ブドウ球菌の除菌効果について、第 III 相試験を実施することができたので報告する。

## I. 材料と方法

本試験の試験期間は、1992 年 7 月から 1993 年 3 月にわたるもので、帝京大学医学部附属病院において行われた。なお、試験の実施に先立ち、同附属病院の治療審査委員会の承認を得た。

### 1. 対象

鼻腔内に黄色ブドウ球菌を認めた入院患者、およびその患者と同一病室に入院中の患者全員、ならびに同病室に出入りする医療従事者のうち黄色ブドウ球菌を

鼻腔に認めた者を対象とした。その他に救命救急センターに所属し、鼻腔内に黄色ブドウ球菌を認めた医療従事者も対象とした。

なお、本試験における除外基準は、以下の者とした。

- (1) 薬剤に対する過敏症やアレルギーの既往歴のある者
- (2) 鼻腔内に炎症および慢性副鼻腔炎を認める者
- (3) 黄色ブドウ球菌による湿疹、発疹を認める者
- (4) コントロール不良な糖尿病患者
- (5) その他、担当医師が試験対象として不適当と認めた者

また、本試験の実施前に、被験者またはその保護者に対し、試験の目的・方法、予想される効果・副作用、試験に不参加の場合でも不利益を受けないこと、および試験中止の自由があることを説明し、文書または口頭により自由意志による同意を得た。

### 2. 試験薬剤

本試験に用いた mupirocin 鼻腔用軟膏は、白色ワセリンを基剤とする mupirocin Ca 塩（遊離酸として 2 w/w% 含有）のチューブ入り製剤（1 チューブ: 3g）である。

### 3. 投与方法

1 回 60 mg（片側 30 mg）を 1 日 3 回（朝・夕・就寝前: 原則として 8 時間ごと）、指または綿棒にて両側の鼻腔内に 3 日間塗布を行った。この際、薬剤が鼻腔内に均一に塗布されるように、塗布後に鼻翼の上から良くマッサージを行った。なお、被験者が入院患者の場合は担当医師が本薬の塗布を行い、医療従事者の場合は被験者自身が塗布した。

### 4. 試験手順

本試験の 1 週間前に 6 名収容の 4 病室を対象として、これらの病室に入院中の患者全員とその病室に出入りする医療従事者すべての鼻腔内細菌検査を実施した。入院患者は同一病室内全員の同意を得られた場合に限って、また、医療従事者は鼻腔内に黄色ブドウ球菌を認めたものに限って、同時に mupirocin 鼻腔用軟膏の塗布試験を実施した。また、救命救急センターに所属している医療従事者のうち、鼻腔内に黄色ブドウ球菌を認めた者に対しても試験を実施した。

#### (1) 検体の採取

検体の採取は、①スクリーニング時、②本薬塗布開始直前（スクリーニングの 1 週間後）、③最終塗布翌日、および④最終塗布から 1 週間後に行った。採取にはトランスワブ・クリヤー® (MW & E Co. Ltd. 製) を用いた。採取方法は、綿棒の綿球を付属の培地で湿

らせた後、鼻腔入口より1 cm程挿入し、鼻腔の内壁に沿って3回転させた。この綿棒でさらにもう片方の鼻腔についても同様の操作を行って、検体を採取した。

検体の採取は、入院患者の場合は担当医師、医療従事者の場合は被験者自身が行った。

## (2) 細菌学的検査

(i) 黄色ブドウ球菌の同定と薬剤感受性の測定  
採取した検体はマンニット食塩培地、MRSAスクリーニング用寒天培地(oxacillin(MPIPIC)を6 µg/ml含有)へ塗布した。35°Cで一晩培養後、培地上に発育してきたコロニーについてMRSAあるいはMethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)か否かの予備的判定を行った。その後、本試験の期間中に検出された菌に対しては、日本化学療法学会基準法<sup>10)</sup>に従い、寒天平板希釈法によってmupirocin, methicillin (DMPPC), MPIPIC, vancomycin (VCM), arbekacin (ABK)の感受性を測定した。

MRSAの判定基準は、MPIPICに対するMICが6.25 µg/ml以上を示し、なおかつ*mecA*遺伝子を有する菌株をMRSAとした。MPIPICに対するMICが6.25 µg/ml未満で*mecA*遺伝子を有していない菌株はMSSAとした。

## (ii) ファージ型別

本薬最終塗布翌日または最終塗布から1週間後に採取した検体から黄色ブドウ球菌が検出された場合は、その被験者のスクリーニング時を除く全検体からの黄色ブドウ球菌のファージ型別を北里大学医学部微生物学教室にて行った。ファージ型別は、常法に従った<sup>11)</sup>。

## 5. 併用薬剤

薬効評価に影響をおよぼすと考えられる化学療法剤、鼻腔用薬剤、抗アレルギー剤、副腎皮質ホルモン剤などは、試験期間を通じて併用しないこととした。

## 6. 観察項目および臨床検査

### (1) 被験者背景

試験開始前に被験者背景、合併症、アレルギー疾患の有無、および併用薬剤の使用状況を調査した。

### (2) 薬剤塗布状況

本薬の塗布状況を調査した。

### (3) 副作用および随伴症状

本薬塗布中に新たに発現した症状のうち、本薬との因果関係を否定し得ないものは副作用とし、その症状、重症度、発現・消失日、処置、転帰、本薬との因果関係を調査し、症状が消失するまで追跡調査を行うこととした。

また、本薬との因果関係が否定された場合には、それを随伴症状として、その症状、重症度、発現・消失日、処置、転帰を調査することとした。

重症度については、下記の3段階で評価することとした。

1. 軽度(被験者にとって不快であるが、日常生活に支障をきたさない程度)
2. 中等度(被験者にとって非常に不快で、日常生活に支障をきたす程度)
3. 高度(被験者にとって耐え難く、日常生活を営めなくなり、そのため入院加療などを必要とする程度)

また、本薬との関連については、「あり、多分あり、多分なし、なし、不明」の5段階で評価することとした。

## (4) 臨床検査

下記の検査項目について、本薬塗布直前および最終塗布翌日(または中止時)に検査を実施した。

血液検査: RBC, WBC, 白血球分画(好酸球, 好塩基球, 好中球, リンパ球, 単球), ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 血沈(1時間後)

生化学検査: GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, CRP, 血清電解質(Na, K, Cl)

尿検査: 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血, 沈渣(赤血球, 白血球, 円柱)

なお、本薬塗布中に上記の検査データに異常変動が認められた場合、その変動が本薬に起因するものか否かを判定し、本薬との関連を「あり、多分あり、多分なし、なし、不明」の5段階で評価すると共に、可能な限り追跡調査を行うこととした。

## 7. 総合評価ならびに評価基準

### (1) 除菌効果

鼻腔内に黄色ブドウ球菌を保菌していた被験者(入院患者、医療従事者)に対して、本薬塗布前と最終塗布翌日(または中止時)の保菌状況、および本薬塗布前と最終塗布より1週間後の保菌状況を比較し、それぞれ「消失、不変、判定不能」の3段階で評価を行った。

### (2) 付着防止効果

本薬塗布前に、鼻腔内に黄色ブドウ球菌を保菌していなかった入院患者に対して、最終塗布翌日(または中止時)および最終塗布より1週間後の保菌状況を検査し、それぞれ「前後共保菌せず、あらたに保菌、判定不能」の3段階で評価を行った。

### (3) 安全性

Table 1. Elimination effect of mupirocin nasal ointment on nasal carriage of *Staphylococcus aureus* by inpatients in the same ward

Department & Ward	Case	1 week before the initial application		Just before the initial application		The day after the final application		1 week after the final application		No. of cases included in the analysis	
		MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	Elimination effect	Preventive effect on colonization
A-I	1	+ (1)	-	+ (3)	-	-	-	-	-	○	
	2	-	-	## (>100)*	-	-	-	-	-	○	
	3	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	4	-	## (>100)	-	## (>100)	-	-	-	-	○	
	9#1	-	-	+ (5)	-	-	-	-	-		
	10#1	## (>100)	-	## (>100)	-	-	-	-	-		
	5	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	6	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	7#1	## (16)	-	## (20)	-	+ (1)	-	-	-		
	8#1	## (35)	-	+ (1)	-	-	-	-	-		
B-I	1#1	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	3	## (>100)	-	## (>100)	-	+ (1)	-	-	-	○	
	4	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	5#1	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	6#1	-	-	-	-	-	-	-	-		
	7	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	8	## (>200)	-	## (>100)	-	+ (4)	-	-	-	○	
	9	-	-	-	-	-	-	-	-		○
	10#1	## (>100)	-	## (>100)	-	-	-	-	-	○	

#1 Included in the analysis of safety alone.

#2 Excluded from the assessment of elimination effect one week after the final application.

(CFU)

Table 2. Elimination effect of mupirocin nasal ointment on *Staphylococcus aureus* in the hospital staff

Department	Case	1 week before the initial application		Just before the initial application		The day after the final application		1 week after the final application		No. of cases included in the analysis
		MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	
A	1	-	##(>100)	-	##(20)	-	-	-	-	○
	2	-	##(>100)	-	##(20)	-	-	-	-	○
	3	+(1)	-	+(1)	-	-	-	-	-	○
	4	+(6)	-	+(3)	-	-	-	-	+(5)	○
	5	-	+(6)	-	##(>100)	-	-	-	-	-
B	1 <sup>#1</sup>	-	+(5)	-	+(2)	-	##(18)	-	-	-
	2	##(200)	-	##(200)	-	-	-	-	-	○
	3 <sup>#1</sup>	##(15)	-	##(30)	-	-	-	-	-	-
	4	-	##(200)	-	##(200)	-	-	-	-	○
C	1	-	##(>100)	-	##(>100)	-	-	-	-	○
	2	-	##(>100)	-	##(19)	-	-	-	-	○
	3	-	##(100)	-	##(23)	-	-	-	-	○
	4	##(50)	-	##(31)	-	-	-	-	-	○
5	-	##(50)	-	##(>100)	-	-	-	-	○	
6	##(>100)	-	##(20)	-	-	-	-	-	○	
7	+(8)	-	##(23)	-	-	-	-	-	○	
8	-	##(50)	-	##(50)	-	-	-	-	-	○

<sup>#1</sup> Included in the analysis of safety alone.

(CFU)

副作用および臨床検査値を総合的に判定し、最終塗布翌日（または中止時）に、下記の5段階で評価を行った。

1. 安全
  2. 安全性に問題があるが塗布継続可能
  3. 安全性に問題があるが処置により塗布継続可能
  4. 安全性に問題があり塗布中止
  5. 判定不能
- (4) 有用度

除菌効果あるいは、付着防止効果および安全度を総合的に判定し、「きわめて有用、有用性あり、やや有用、有用性なし、有害、判定不能」の6段階で評価を行った。

#### 8. 投与中止基準

下記に該当した場合は、担当医師の判断により試験を中止することとした。

- (1) 重篤な副作用・随伴症状を認めた場合
- (2) 重篤な合併症などで試験続行が不適当と判断された場合
- (3) 被験者から試験中止の要請があった場合
- (4) その他、担当医師が試験の中止を必要と判断した場合

なお、中止例については、その時点で総合評価を行い、必ず追跡調査を行った。

## II. 成績

本試験の対象とした37例における黄色ブドウ球菌の検出結果は、Table 1（入院患者）とTable 2（医療従事者）に示す。症例番号に#印を付した症例は、後述するような理由により検討対象から一部が除外となった症例であるが、同一病室における入院患者全員の鼻腔内黄色ブドウ球菌の消長をみるために、除外例であってもTable 1にはあえて加えたものである。

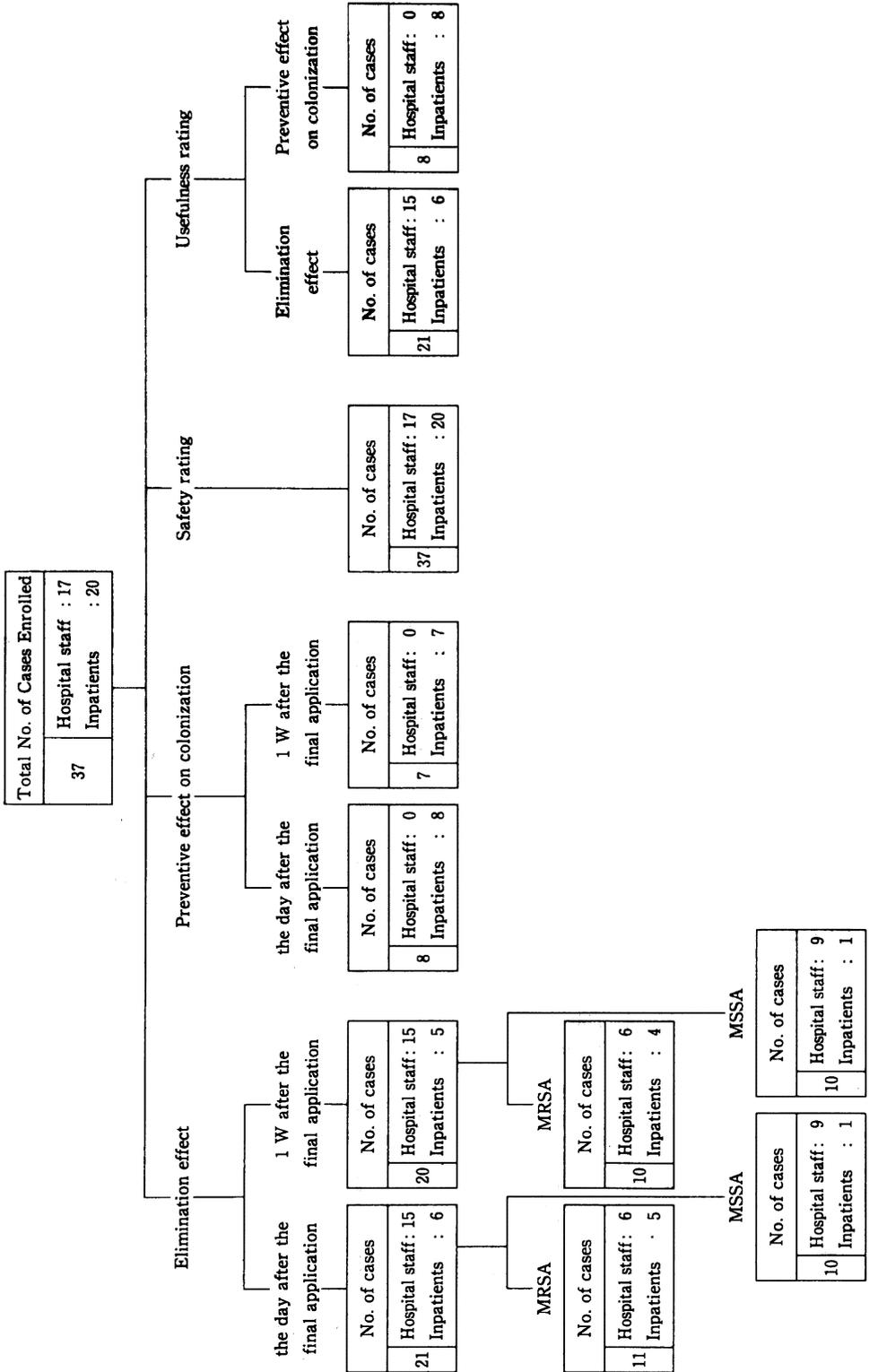
Table 3. Reasons for exclusion and no. of cases excluded

Global assessment		Elimination effect		Preventive effect on colonization		Safety rating	Usefulness rating	
		The day after the final application	1 W after the final application	The day after the final application	1 W after the final application		Elimination effect	Preventive effect on colonization
Reasons for exclusion								
Allergy (pollinosis)	1	Ex.	Ex.			In.	Ex.	
Application discontinued because of discharge	1	Ex.	Ex.			In.	Ex.	
Insufficient dose, Incomplete application	1	Ex.	Ex.			In.	Ex.	
Sample not collected (the day after the final application)	2	Ex.	Ex.			In.	Ex.	
Sample not collected (after 1 W)	1	In.	Ex.			In.	In.	
Sample not collected (after 1 W)	1			In.	Ex.	In.		In.
Use of prohibited concomitant medication	1	Ex.	Ex.			In.	Ex.	
Use of prohibited concomitant medication	2			Ex.	Ex.	In.		Ex.
No. of cases excluded		6	7	2	3	0	6	2

Note) Cases excluded for 2 or more reasons were counted once.

In.: Included, Ex.: Excluded

Table 4. Total no. of cases enrolled and no. of cases included in assessments



## 1. 検討対象症例

37 症例について、治験総括医師と協議の上、取り扱いを決定した。

その結果は、Table 3 に示す。アレルギー（花粉症）のあるものが 1 例、退院により本薬の塗布を途中で中止したもの 1 例、本薬塗布量不足・塗布不完全が 1 例、検体未採取のもの 4 例、併用禁止薬剤が使用されていたもの 3 例である。結局、除菌効果については、最終塗布翌日の判定から 6 例、最終塗布から 1 週間後の判定から 7 例を除外した。また、付着防止効果については、最終塗布翌日の判定から 2 例、最終塗布から 1 週間後の判定から 3 例を除外した。安全度については、投与途中で退院した 1 例および塗布不完全の 1 例を含めた全例で検討した。除菌効果に対する有用度の検討からは 6 例、付着防止効果に対する有用度の検討からは 2 例が除外された (Table 4)。ただし、本薬の塗布が原因となる中止例は、1 例も認められな

った。

## 2. 被験者背景

最終塗布翌日の除菌効果および有用度についての検討が可能であった 21 例と、最終塗布翌日の付着防止効果および有用度の検討が可能であった 8 例の、計 29 例について、その背景因子を Table 5 に示す。

入院患者においては高齢者が多く、併用薬剤のあるものが少数認められたが、医療従事者はすべて 60 歳以下であった点が今回の試験の特徴である。

## 3. 除菌効果

Mupirocin 鼻腔用軟膏最終塗布の翌日と 1 週間後の除菌効果に関する成績は Table 6 に示す。

## (1) 最終塗布翌日

最終塗布翌日の除菌効果の検討対象とした 21 例のうち、本薬塗布前に鼻腔から黄色ブドウ球菌が検出された医療従事者 15 例における最終塗布翌日の細菌学的検査結果では、全例から黄色ブドウ球菌が検出され

Table 5. Background data of cases assessed for elimination effect and for preventive effect on colonization the day after the final application

Elimination effect			Preventive effect on colonization*			
Background data		No. of Cases		Background data		No. of Cases
Subjects		Inpatients	Hospital Staff	Subjects	Inpatients	8
Sex	Male	1	7	Sex	Male	5
	Female	5	8		Female	3
Age (Min. 24) (Max. 86)	20~29	0	5	Age (Min. 40) (Max. 76)	20~29	0
	30~39	0	7		30~39	0
	40~49	1	1		40~49	2
	50~59	1	2		50~59	0
	60~69	1	0		60~69	4
	70~79	2	0		70~79	2
	80~89	1	0		80~89	0
		(Min. 44) (Max. 86)	(Min. 24) (Max. 59)			
Allergy	No	6	15	Allergy	No	8
	Yes	0	0		Yes	0
Complications	No	0	15	Complications	No	0
	Yes	6	0		Yes	8
Concomitant Medication	No	2	15	Concomitant Medication	No	2
	Yes	4	0		Yes	6
Total		6	15	Total		8

\* Only inpatients were included in this assessment.

ず、すべての例で除菌効果が認められた。

入院患者で本薬塗布前に鼻腔から黄色ブドウ球菌が検出された6例では、5例において除菌効果が認められた。

#### (2) 最終塗布から1週間後

最終塗布から1週間後の除菌効果の検討対象となったのは20例であった。このうち、本薬塗布前に鼻腔から黄色ブドウ球菌が検出された医療従事者15例に対する除菌効果は全例に認められた。本薬塗布前に鼻腔から黄色ブドウ球菌が検出された入院患者6例で

は、最終塗布翌日に除菌効果の認められた1例 (Table 1: B-II-10) の1週間後の判定が、退院によって不能となった。最終的には5例が対象となったが、最終塗布翌日の検査で、わずかながらMRSAが検出されていた症例も1週間後には菌は検出されなくなっていた。したがって、この5例に対しても、本薬の1週間後の除菌効果が確認された。

#### 4. 付着防止効果

付着防止効果は6名収容可能な病室へ入院している患者で、本薬塗布1週間前 (スクリーニング時) の細

Table 6. Elimination effect of mupirocin nasal ointment on *Staphylococcus aureus*: No. of cases

On the day after the final application

Subjects	Elimination effect			
	Disappeared	Unchanged	Unassessable	Total
Hospital staff	15	0	0	15
Inpatients	5	1	0	6
Total	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	21

One week after the final application

Subjects	Elimination effect			
	Disappeared	Unchanged	Unassessable	Total
Hospital staff	15	0	0	15
Inpatients	5	0	0	5
Total	20 (100%)	0	0	20

Table 7. Preventive effect of mupirocin nasal ointment on colonization by *Staphylococcus aureus*: No. of cases

On the day after the final application

Subjects	Preventive effect on colonization			Total
	No colonization either before or after the investigation	Became colonized during the investigation	Unassessable	
Inpatients	8	0	0	8

One week after the final application

Subjects	Preventive effect on colonization			Total
	No colonization either before or after the investigation	Became colonized during the investigation	Unassessable	
Inpatients	7	0	0	7

菌学的検査では鼻腔から黄色ブドウ球菌が検出されていなかった8例について検討した。その成績は Table 7 に示した。

(1) 最終塗布翌日

最終塗布翌日に鼻腔への黄色ブドウ球菌の付着を認めた者は1例もなかった。

(2) 最終塗布から1週間後

対象者8例のうち、1例が退院のために最終塗布から1週間後の判定が不能となった。残りの7例全例において、鼻腔内への黄色ブドウ球菌の付着を認めなかった。

5. 安全性

(1) 副作用

37例全例において、副作用と随伴症状の発現を認めなかった。

(2) 臨床検査

本薬の塗布前後において臨床検査が実施された16症例の中に、臨床検査値に異常変動を認めた症例、あるいは臨床本薬の塗布が問題となった症例は1例も認められなかった。

(3) 安全度

副作用、随伴症状、臨床検査の成績を総合的に判断した結果、Table 8 に示すように、全例において、本薬は「安全」と評価された。

6. 有用性

(1) 除菌効果に対する有用度

本薬の有用度について検討した成績は Table 9 に示す。入院患者6例のうち5例は、最終塗布の翌日と1週間後の鼻腔内細菌検査においても黄色ブドウ球菌の検出を認めず、本薬の塗布は「きわめて有用」と判定された。残りの1例は、本薬塗布直前にMRSAが#(≥100コロニー)検出されていたが、最終塗布翌日

Table 8. Safety rating: No. of cases

Subjects	Safety rating	Safe	①	②	③	Unassessable	Total (Safety rate)
Hospital staff		17	0	0	0	0	17 (100%)
Inpatients		20	0	0	0	0	20 (100%)
Total		37	0	0	0	0	37 (100%)

① There was a problem with safety, but application could be continued.

② There was a problem with safety, but application could be continued after treatment.

③ There was a problem with safety, and application was discontinued.

Table 9. Usefulness rating of the elimination effect of mupirocin nasal ointment on *Staphylococcus aureus*: No. of cases

Subjects	Usefulness rating	Extremely useful	Useful	Slightly useful	Useless	Harmful	Unassessable	Total	Extremely useful and useful	Others
Hospital staff		15	0	0	0	0	0	15	15	0
Inpatients		5	1	0	0	0	0	6	6	0
Total		20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	21	21 (100%)	0

Table 10. Usefulness rating of the preventive effect of mupirocin nasal ointment on colonization by *Staphylococcus aureus*: No. of cases

Usefulness rating	Extremely useful	Useful	Slightly useful	Useless	Harmful	Unassessable	Total	Extremely useful and useful	Others
Inpatients	8	0	0	0	0	0	8	8	0

には+ (≤10コロニー) へと減少したものの完全に消失しておらず、最終塗布から1週間後の細菌検査では陰性化していた。この症例に対する本薬の塗布は「有用性あり」と判定された。

15例の医療従事者では、本薬の最終塗布の翌日、および1週間後のいずれにおいても鼻腔内から黄色ブドウ球菌は検出されず、本薬の鼻腔内塗布は全例「きわめて有用」と判定された。

#### (2) 付着防止効果に対する有用度

本薬塗布による鼻腔への黄色ブドウ球菌の付着防止効果に対する有用度の成績はTable 10に示す。8例全例において、本薬の黄色ブドウ球菌の鼻腔への付着は試験期間中認められず、その付着防止効果は全例「きわめて有用」と判定された。

### 7. 細菌学的検討

#### (1) MIC

被験者の鼻腔より分離された黄色ブドウ球菌に対するmupirocin, DMPPC, MPIP, VCM, ABKのMIC rangeはTable 11に示す。全菌株に対するmupirocinのMICは、すべて0.2 μg/ml未満であった。

#### (2) ファージ型別

本薬の最終塗布の翌日、または1週間後の鼻腔内細菌検査において、黄色ブドウ球菌が検出された5例(Table 1, 2: A-II-7, B-I-3, B-II-8, A-4, B-1)か

らの黄色ブドウ球菌については、そのファージ型を調べた。本薬最終塗布の翌日に、黄色ブドウ球菌が検出された3例(Table 1, 2: B-I-3, B-II-8, B-1)の菌は同一のファージ型であった。しかしながら、最終塗布の翌日に菌が検出された1例(Table 1: A-II-7)と1週間後に菌が検出された1例(Table 2: A-4; 塗布前はMRSA, 塗布後はMSSA)では分離菌株のファージ型が異なっており、本薬塗布終了後に鼻腔内にタイプの異なった黄色ブドウ球菌が新たに付着したということも考えられた。

### III. 考察

本邦においては、MRSAは1980年代の初めから院内感染菌として問題となり始め、以来10年を経過し今日に至っている。その間、病院レベルや国のレベルにおいても、種々の対策が講じられつつあるが、院内感染菌としてのMRSAは依然として病院関係者のみならず、社会的にも注目されたままである。本菌は、高齢者を多く抱える医療施設や免疫不全状態にある患者、あるいは消化器等の手術患者を多く抱える病院において検出率が高く、院内感染菌として問題となりやすい。これらの患者由来の検査材料からMRSAが濃厚に検出された際には、発症しているか否かは別として、本来は個室に収容するか、あるいはひとつの病室にMRSAの保菌患者を収容した方が、院内感染対策の上からは管理しやすいと考えられる。しかしながら、本邦においては、多くの病院で個室が少なく、MRSA保菌者の管理が難しい場合が多いのが現状である。一般的には、一つの病室に4~6名、あるいはそれ以上の入院患者が同室して生活を共にし、しかも患者と患者の間はカーテンで仕切られただけで、1~2m程度しか離れていない場合が大半である。このような状況におかれた入院患者は、入院後MRSAを含めた黄色ブドウ球菌の交叉感染を受ける危険性がきわめて高いと考えられる。

我々は、今回の試験に先立ち、患者6名が収容される外科系病棟の2つの病室の入院患者について、3週間にわたって計6回の鼻腔内黄色ブドウ球菌の保菌状

Table 11. Efficacy of 5 drugs against *Staphylococcus aureus* (33 strains) isolated from the anterior nares

Drug	MIC range (μg/ml)
Mupirocin	<0.20
Methicillin	<1.56~100<
Oxacillin	<0.78~100<
Vancomycin	<0.78~ 3.13
Arbekacin	<0.20~ 3.13

況について検索を行い、交叉感染の有無について調べた。検査開始時には、各々の病室にそれぞれ1名ずつMRSAを鼻腔内に多量に保菌する患者が収容されていたが、検査の回数が増す毎に、同室の他の患者からもMRSAが検出されるようになり、患者によってはその菌量は若干変動するものの、常時「MRSAの保菌状態」が続いた。これらのMRSAは対象とした男性の病室と女性の病室では薬剤耐性パターンとファージ型が明らかに異なっていたが、それぞれの病室に入院後、あらたに検出されるようになった患者からのMRSAは、その部屋特有のタイプのものであった。なお、3週間の鼻腔内細菌検査の期間中に、数名の入院者があったが、入院して2週間も経過すると、鼻腔からあらたにMRSAが検出された症例も認められた。したがって、同一病室で生活を共にすることになる入院患者の場合には、患者同士の交叉感染も多いと推測される。なお、これらの成績については別に発表の予定である。

一方、上述した調査は、MRSAを含む黄色ブドウ球菌による院内感染防止対策上の示唆を与えてくれた。つまり、MRSAの除菌には、医療従事者のみならず、「MRSAの保菌者」である入院患者と同一病室の入院患者を含めて、病室単位、あるいは病棟単位で一斉にMRSAの除菌を実施しないと明らかな効果は上がらないであろうと推測されたことである。

そのため、今回のmupirocin鼻腔用軟膏の第III相試験に際しては、「寝たきり」の高齢者を多く抱える病棟と、「消化器系の手術患者」を多く抱える病棟の協力を得て、男性と女性をそれぞれ6名収容可能な4病室の入院患者全員を対象としたものである。さらに、それらの病室に出入りする看護婦、看護助手および医師については、鼻腔内細菌検査によって黄色ブドウ球菌が検出された者を対象とした。また、重症患者でなおかつMRSAを排菌する患者を多く抱える救命救急センターに勤務する医療従事者についても、鼻腔内細菌検査を実施し、保菌者は本試験の対象とした。なお、第III相試験にあたっては、MRSA保菌者とMSSA保菌者との区別を行わず、黄色ブドウ球菌の検出例として総括的な検討を行った。

結果の項に記したように、本試験は薬剤塗布1週間前の細菌検査から始まり、最終塗布の1週間後の細菌検査まで実施したので、試験期間は約17日間にわたることとなった。したがって、あらかじめ予測されたように、入院患者では試験の途中で退院となって、安全性のみ採用された症例が6例、退院により検体未採取のため1週間後の効果判定の不能例が2例みられ

た。それらを考慮し除菌効果判定の対象となった入院患者は6症例となった。この6例全例が「有用性あり以上」という成績であった。そのうち、黄色ブドウ球菌が多量に分離された5症例は、本薬3日間塗布の翌日には黄色ブドウ球菌はほとんど検出されなくなった。一方、除菌効果判定の対象となった医療従事者においては、15例全例にmupirocin鼻腔用軟膏3日間塗布の翌日で黄色ブドウ球菌の消失がみられ、このうち1例を除く14例は、最終塗布から1週間経過しても鼻腔内の黄色ブドウ球菌は陰性のままであった。なお、最終塗布から1週間後に黄色ブドウ球菌が付着していた1例は、塗布前はMRSA、最終塗布の1週間後はMSSAが検出されており、それらの菌のファージ型も異なっていたことより、塗布終了から1週間の間にあらたな菌が付着したと考えられた。したがって、15例全例が「きわめて有用」と判定された。

入院患者におけるもうひとつの目的であった黄色ブドウ球菌の鼻腔内付着防止効果は、本試験開始時に菌が陰性であった8例の入院患者において検討されたが、その結果、試験期間中黄色ブドウ球菌の付着は認められなかった。したがって、mupirocin鼻腔用軟膏の黄色ブドウ球菌付着防止効果に対する有用性は全例「きわめて有用」と判定された。

以上の成績を総合すると、mupirocin鼻腔用軟膏の塗布は、医療従事者の鼻腔内黄色ブドウ球菌の除菌のみならず、入院患者においても同一病室に収容されている症例に対して本薬を一斉に塗布することにより、MRSAを含む黄色ブドウ球菌の除菌と付着防止効果という面できわめて有用であろうと考えられた。

#### 文 献

- 1) Fuller A T, Banks G T, Mellows G, Barrow K D, Woolford M, Chain E B: Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature* 234: 416~417, 1971
- 2) Sutherland R, Comber K R, Mizen L W, Slocombe B, Clayton J P: Pseudomonic acid, an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Proceedings of the 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago 1976
- 3) Hughes J, Mellows G: Inhibition of isoleucyl-transfer ribonucleic acid synthetase in *Escherichia coli* by Pseudomonic acid. *Biochem J* 176: 305~318, 1978
- 4) Sutherland R, Boon R J, Griffin Karen E, Masters P J, Slocombe B, White A R: Antibacterial activity of mupirocin (Pseudomonic Acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 495~498, 1985

- 5) Casewell M W, Hill R L R: *In vitro* activity of mupirocin (pseudomonic acid) against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 15: 523~531, 1985
- 6) Hughes J, Mellows G: On the mode of action of pseudomonic acid: Inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. J Antibiotics 31: 330~335, 1978
- 7) 秋元 純, 他: 2%ムピロシンカルシウム鼻腔用軟膏の第I相臨床試験—日本人健常成人における鼻腔内塗布時の安全性および体内動態—。薬理と治療 21: 2619~2631, 1993
- 8) 清水喜八郎, 柴田雄介, 戸塚恭一, 深山牧子, 稲松孝思, 生方公子, 紺野昌俊, 菅野治重, 井上松久: Mupirocin 鼻腔用軟膏の黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む) に対する検討。環境感染 8: 1~10, 1993
- 9) 紺野昌俊: 第VI章 MRSA が検出されたら, A. 予防対策。MRSA 感染症のすべて改訂版 (紺野昌俊編), p.282~309, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 11) 福見秀雄: ブドウ球菌の型別法とその臨床応用。臨床病理, 特 2: 166~176, 1954

Clinical Evaluation of Mupirocin Nasal Ointment on Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*

Kimiko Ubukata<sup>1)</sup> Mutsumi Sugiura and Masatoshi Konno<sup>2)</sup>

Department of Clinical Pathology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Otohiko Kunii

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

Kota Okinaga

Second Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

Kunio Kobayashi

Trauma and Critical Care Center, Teikyo University School of Medicine

Matsuhisa Inoue<sup>3)</sup>

Department of Microbiology, School of Medicine, Kitasato University

<sup>1)</sup> author, <sup>2)</sup> chief investigator,

<sup>3)</sup> microbiology testing

The efficacy of mupirocin nasal ointment in eliminating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, including MRSA, and preventing recolonization was assessed together with its safety and usefulness. Mupirocin nasal ointment was applied to all patients admitted to certain selected wards for three days to assess elimination of and colonization with *S. aureus*, including MRSA. Hospital staff members working in these wards who were nasal carriers of *S. aureus* were also treated with mupirocin nasal ointment. The safety and usefulness of this preparation were also evaluated, and the results are as follows:

1. On the day after and one week after the final application, mupirocin nasal ointment had eliminated *S. aureus* from 100% of the 15 hospital staff members found to be nasal carriers. Six patients were found to be nasal carriers of *S. aureus*, and it had been eliminated from 5 of them by the day after the final application and from all of them one week later.

2. Eight patients who were not nasal carriers of *S. aureus* were treated with mupirocin nasal ointment. None of them were colonized with *S. aureus* on the day after, or one week after the final application.

3. Neither adverse effects nor adventitious symptoms were reported by any of the subjects enrolled in this investigation. The test preparation was assessed as "safe" in all 37 cases.

4. The usefulness of mupirocin nasal ointment in eliminating *S. aureus* was assessed as "extremely useful" in all 15 hospital staff members. In 5 of the 6 patients, it was assessed as "extremely useful" and in the remaining patient, it was assessed as "useful".

5. Mupirocin nasal ointment was assessed as "extremely useful" in preventing colonization with *S. aureus* in all 8 patients.