

MRSA 感染症に対する vancomycin の投与方法の検討

—*In vitro* 実験における投与量および投与時間について—

長谷川 裕美

東京女子医科大学臨床中央検査部*

(平成4年9月21日受付・平成4年12月7日受理)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する vancomycin (VCM) の経静脈的治療における安全かつ効果的な投与方法について、*in vitro* 実験にて検討した。MRSA 2 菌株に対して一定濃度 (1~16 MIC) の VCM を作用させた場合の殺菌作用は短時間では同程度でしかも弱く、以降徐々に殺菌された。Postantibiotic effect (PAE) は、1~16 MIC (2 時間) 作用では同等であったが、作用時間の延長により伸びる傾向を示した。すなわち、MIC 以上の VCM の抗菌作用は、濃度依存性ではなく、時間依存性に増強する傾向を示した。また、VCM を作用、除去直後 (PAE 期) に VCM を再作用させた場合の抗菌効果は、初回作用時に比べ、sub-MIC の再作用では殺菌効果、増殖抑制効果ともに増強し (postantibiotic sub-MIC effect)、MIC 以上の再作用では増殖抑制効果は増強したが、殺菌効果は減弱する傾向を示した。これら VCM 再作用時の抗菌効果の特徴は、再作用開始時間が PAE 期を逸脱した場合 (non-PAE 期) には認められなかった。Auto-simulation system を用い、ヒト血中濃度動態で VCM を作用させた場合の抗菌効果を殺菌効果および増殖抑制効果を考慮した3項目より検討した。0.25, 0.5, 1g を1時間点滴静注にて単回投与した場合、投与量増量により血中ピーク値は上昇するが、殺菌作用はほぼ同等であったのに対し、同じ1g 投与でも点滴時間を2, 4時間と延長した場合、ならびに0.5g 2回 (12時間間隔)、0.25g 4回 (6時間間隔) と分割投与した場合は、血中ピーク値は低下しても time above MIC が延長することにより、優れた抗菌効果を示した。また、連続投与時の2回目以降の抗菌効果は初回投与時に比べ、殺菌効果は減弱したが、増殖抑制効果は増強する傾向を示した。これらの結果より、MRSA 感染症に対する VCM の経静脈的治療では、1回投与量の増量より、点滴時間の延長、分割投与等により time above MIC を延長させることが、安全かつ抗菌効果増強に結び付くものと考えられる。

Key words: MRSA, vancomycin, postantibiotic effect, 投与方法, *in vitro* auto-simulation system

本邦において、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対して、glycopeptide系抗生物質である vancomycin (VCM) の経静脈的治療が認可されて間もない。MRSA の多剤耐性化傾向が進行する中、種々の抗菌薬の併用療法に依存せざるを得なかった我が国の治療事情にとっては、有効報告例も多く¹⁻⁷⁾ いまだ耐性菌出現をみない^{8,9)} VCM の価値は大きい。しかし一方では、生体に対する副作用⁸⁻¹⁴⁾ など、今後、臨床の場で多くの問題が起こりうることも否定できない。

そこで、今回、*in vitro* 実験にて MRSA に対する VCM の抗菌力の特徴について、殺菌作用および pos-

tantibiotic effect (PAE)¹⁵⁾ より検討し、さらに、*in vitro* auto-simulation system を用い、生体にとっては安全かつ優れた抗菌効果を上げるためにはどのように使用すべきか、その投与方法、特に、投与量および投与 (点滴) 時間について検討した。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

Vancomycin (VCM, 塩野義製薬株式会社) の力価の明らかな原末を用いた。

2. 使用培地

In vitro 実験には感受性測定用ブイヨン (ニッス

* 東京都新宿区河田町 8-1

イ)を、生菌数測定には普通寒天培地(ニッスイ)を用いた。

3. 使用菌株

MRSA TW 39 (帝京大学医学部臨床病理学教室より分与), MRSA TW 63 (臨床分離株)を用いた。実験には、10%スキムミルク(Difco)にて凍結保存(-80°C)した2菌株を速やかに融解し、普通寒天培地上で培養したものを、感受性測定用ブイヨンにて適宜培養し、用いた。MRSA TW 39およびMRSA TW 63に対するVCMの、日本化学療法学会標準法に準拠し測定したMICは、寒天平板希釈法および微量液体希釈法ともに、それぞれ1, 2 µg/mlである。

4. 一定濃度薬剤作用時の抗菌効果

(1) 初回作用時の抗菌効果

(a) 殺菌作用

使用2菌株をそれぞれ上記液体培地にて前培養し、対数増殖期の菌液を10⁶ cfu/mlになるよう調整し、同培地にて溶解したVCMを所要濃度(1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8, 16 MIC)となるよう添加した後、37°Cにて振とう培養し、経時的に生菌数を測定した。なお、生菌数測定は寒天塗末培養法にて行った。

(b) Postantibiotic effect (PAE)

使用2菌株に対して、VCMを①濃度を1/4~16 MICと変化させて2時間作用、および②作用時間を1, 2, 4時間と変化させて作用させた後、0.22 µm membrane filter (Millipore, SLGS 0250 S型)を用いて集菌し、上記液体培地にて3回洗浄することにより薬剤を除去し、その菌液を実験開始時と同量となるよう新鮮液体培地に接種した後、生菌数を経時的に測定し、下記の式よりPAEを求め、作用濃度、作用時間がPAEにおよぼす影響について検討した。

$$PAE(h) = T - C$$

T: 薬剤除去直後の生菌数より1 log₁₀ cfu/ml増殖するのに要した時間 (h)

C: 薬剤無作用の細菌が1 log₁₀ cfu/ml増殖するのに要した時間 (h)

なお、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

(2) 再作用時の抗菌効果

(a) 初回作用時間の違いによる再作用時の抗菌効果の比較

MRSA TW 63に対して、VCM 10 µg/mlを10分、30分、1時間または2時間作用後、4.(1)(b)と同様の方法にて薬剤を除去し、直後に、VCM 1/4, 1/2, 1, 2および4 MICの各濃度を再作用させ、その後の生菌数を経時的に測定し、再作用時の抗菌効果を

初回作用時の場合と比較検討した。なお、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

(b) 再作用開始時間の違いによる抗菌効果の比較

MRSA TW 63に対して、VCM 10 µg/mlを2時間作用後、4.(1)(b)と同様の方法にて薬剤を除去し、除去直後、2時間後または4時間後(PAE期またはnon-PAE期)に、VCM 1/4, 1/2, 1, 2および4の各濃度を再作用させ、その後の生菌数を経時的に測定し、PAE期およびnon-PAE期における再作用時の抗菌効果を初回作用時の場合と比較検討した。なお、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

5. ヒト血中濃度動態における抗菌効果

In vitro auto-simulation system内でヒト血中濃度動態のVCMを作用させ、経時的に生菌数を測定することにより抗菌効果を検討した。用いたsystem (Fig. 1)は、pump 1, 2により薬剤の注入量が、pump 3により新鮮液体培地の補給量が規定され、培養槽Aの薬剤濃度がコントロールされるよう設定されている。サンプリングは、設定された時間にpump 4より行われる。なお、抗菌効果の判定は、Fig. 2に示すごとく、A. max. kill. down (最大生菌数減少)、B. recovery time (薬剤作用開始時の生菌数にもどる時間、回復時間)、C. suppressive area (薬剤作用開始時の生菌数以下に抑制されていた部分の面積、抑制面積)の、3項目を指標とした。なお、本実験に用いたVCMのヒト血中濃度simulation curveは、Table 1に示すパラメータより求めた。

(1) 単回投与時の抗菌効果

(a) 投与量の違いによる抗菌効果の比較

MRSA TW 63に対して、VCM 0.25 g, 0.5 gおよび1 gを1時間点滴静注時のヒト血中濃度にsimulateし作用させた場合の生菌数を経時的に測定した。なお、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

(b) 投与時間の違いによる抗菌効果の比較

MRSA TW 63に対して、VCM 1 gを1時間、2時間、および4時間点滴静注時のヒト血中濃度にsimulateし作用させた場合の生菌数を経時的に測定した。なお、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

(2) 連続(分割)投与時の抗菌効果

MRSA TW 63に対して、VCMの総投与量を1 gとし、0.5 g 2回(12時間間隔)または0.25 g 4回(6時間間隔)にて1時間点滴静注した生菌数を経時

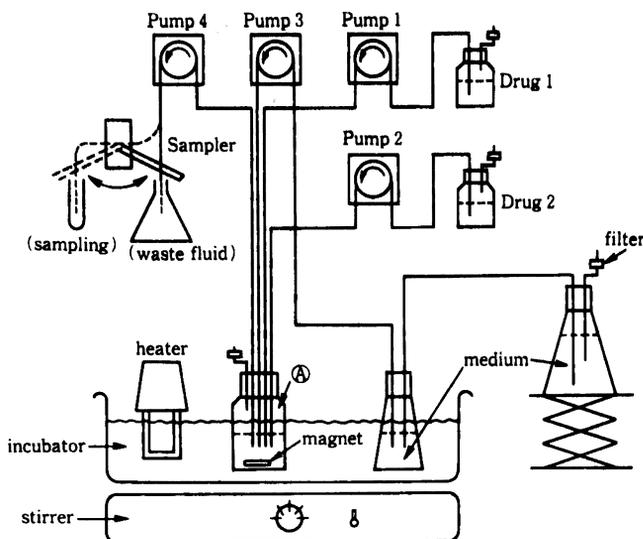
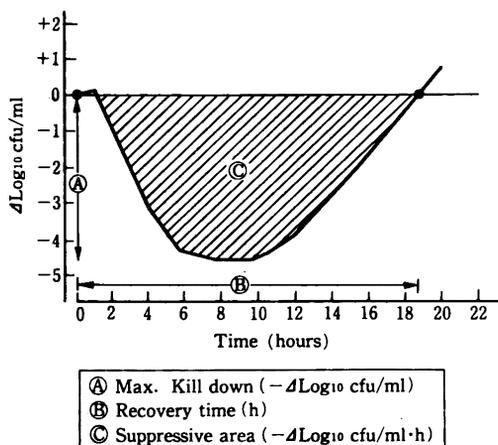
Fig. 1. Schema of *in vitro* auto-simulation system.

Fig. 2. Indices of antimicrobial activity in auto-simulation system.

的に測定し、1g 1回1時間点滴静注時の抗菌効果と比較するとともに、0.25gまたは0.5g投与時の2回目以降の抗菌効果をそれぞれの初回投与時と比較検討した。なお、連続投与時のヒト血中濃度 simulation curve は Table 1 に示す単回投与時のパラメータに従って求めた。また、使用菌液の培養法、調整法、および生菌数測定法は、4.(1)(a)と同様の方法で行った。

II. 結果

1. 一定濃度作用時の抗菌効果

(1) 初回作用時の抗菌効果

(a) 殺菌作用

使用2菌株に対して、VCMを1/4 MIC~16 MICの種々の濃度で作用させた場合の殺菌曲線を Fig. 3 に示した。VCM 1~16 MICの殺菌作用は、いずれの

Table 1. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in healthy volunteers

Dose (g)	Duration of infusion (h)	Vd (l)	K_{el} (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_{max} ($\mu g/ml$)	Time above MIC (h)	AUC ($\mu g/ml \cdot h$)
0.25	1	9.57	0.709	2.492	0.210	12.8	5.5	41
0.5	1	9.87	0.568	2.089	0.212	28.6	11	93
1	1	13.37	0.389	1.695	0.173	48.5	16	189
1	2	13.18	0.379	1.337	0.161	39.7	17	189
1	4	7.34	0.742	3.390	0.131	23.8	19.5	193

n=3, 2 compartment model

MIC for MRSA TW 63: 2 $\mu g/ml$

菌株とも作用後4~6時間で約 $1\sim 2 \log_{10}$ cfu/mlと同程度でしかも弱く、以降、徐々に殺菌され、48時間後には4 MIC以上の作用でほぼ完全に殺菌された。すなわち、VCMの殺菌作用は、MIC以上では、濃度依存性ではなく、時間依存性を示した。

(b) PAE

① 作用濃度の違いによる比較

使用2菌株に対して、VCMを $1/4\sim 16$ MICの種々の濃度で2時間作用させた場合のPAEをFig. 4に示した。菌株により多少の差はあるが、MIC以下では、PAEは作用濃度を高くするにしたがって濃度依存性に延長したが、1 MIC以上では、TW 39で約2.5時間、TW 63で約2時間と、作用濃度に依存した延長は認められなかった。

② 作用時間の違いによる比較

使用2菌株に対して、VCM $1/2, 2, 8$ MICの各濃

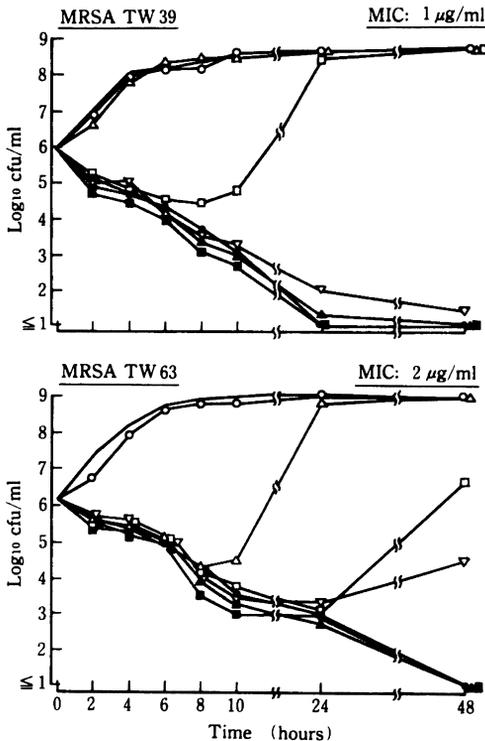


Fig. 3. Bactericidal activities of vancomycin against 2 MRSA strains.

MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*

—: no drug control, ○: $1/4$ MIC, △: $1/2$ MIC, □: 1 MIC, ▽: 2 MIC, ●: 4 MIC, ▲: 8 MIC, ■: 16 MIC

度を、1, 2 および 4 時間と作用時間を変えて作用させた場合のPAEをFig. 5に示した。いずれの菌株も、作用時間を長くするにしたがって時間依存性にPAEの延長を認めた。

(2) 再作用時の抗菌効果

(a) 初回作用時間の違いによる再作用時の抗菌効果の比較

MRSA TW 63 に対して、VCM $10 \mu\text{g/ml}$ を 10 分、30 分、1 時間または 2 時間にて作用後薬剤を除去し、除去直後 (PAE 期) に VCM $1/4, 1/2, 1$ および 4 MIC の各濃度を再作用させた場合の殺菌曲線を Fig.

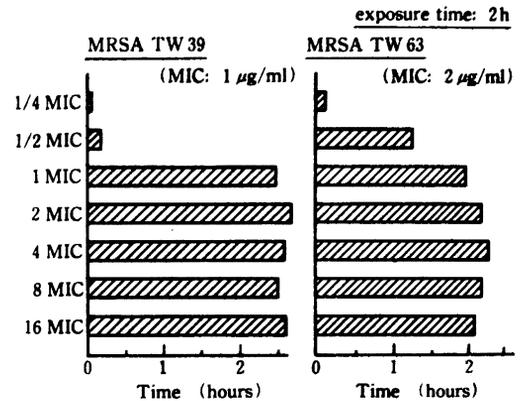


Fig. 4. Postantibiotic effects (PAEs) of vancomycin against 2 MRSA strains at various doses. MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*

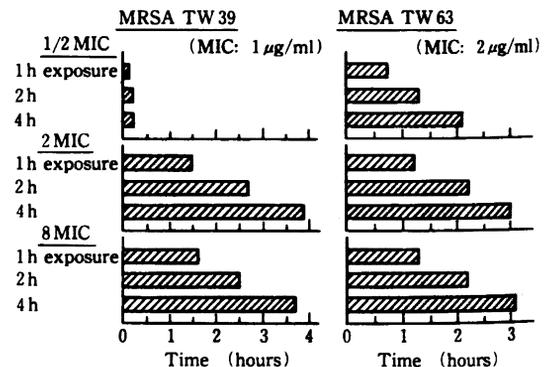


Fig. 5. Postantibiotic effects (PAEs) of vancomycin against 2 MRSA strains at various exposure times.

MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*

6に示した。再作用時の抗菌効果は初回作用時に比べ、MIC以下では、殺菌作用、増殖抑制作用ともに増強し、MIC以上では、短時間殺菌作用はやや減弱したが、増殖抑制作用は増強する傾向を認めた。また、これらの特徴は初回作用時間が10分の場合よりすでに認められ、初回作用時間が長くなるにしたがってより明確になった。

(b) 再作用開始時間の違いによる抗菌効果の比較
MRSA TW 63に対して、VCM 10 $\mu\text{g/ml}$ を2時間作用後薬剤を除去し、除去直後 (PAE期)、2時間後または4時間後 (non-PAE期) に、VCM 1/4, 1/2, 1および4 MICの各濃度を再作用させた場合の殺菌曲線をFig. 7に示した。再作用開始時間を2, 4時間と延長した場合の抗菌効果は、除去直後 (PAE期) に再作用した場合に比べ、MIC以下では殺菌作用、増殖抑制作用ともに減弱し、MIC以上では殺菌作用はやや増強したが、再増殖抑制作用は減弱した。すな

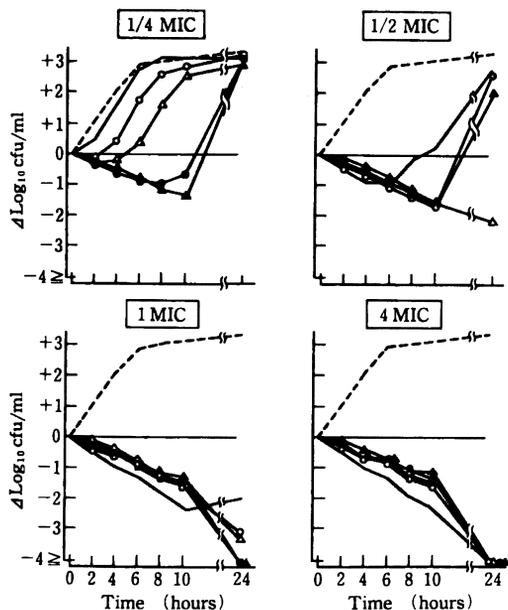


Fig. 6. Second exposure effects of vancomycin against MRSA TW 63 at various pre-exposure times.

Pre-exposure concentration was 10 $\mu\text{g/ml}$.

MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*

---: no drug control, —: first exposure, —: second exposure

pre-exposure time: ○; 10 min., △; 30 min., ●; 1 h, ▲; 2 h

わち、non-PAE期に再作用した場合の抗菌効果は、むしろ初回作用時 (Fig. 6一線) と同様の傾向を示した。

2. ヒト血中濃度動態における抗菌効果

(1) 単回投与時の抗菌効果

(a) 投与量の違いによる抗菌効果の比較

System (Fig. 1) 内で、MRSA TW 63に対して VCM 0.25 g, 0.5 g および 1 g を 1 時間点滴静注時のヒト血中濃度動態 (Fig. 8) で作用させた場合の経時的生菌数変化ならびに抗菌効果の指標 3 項目の結果を Fig. 9 に示した。投与量を 0.25, 0.5, 1 g と増量することにより MIC 以上を維持する時間 (time above MIC) が 5.5, 11, 16 時間と延長し (Table 1), それにしたがって、B. 回復時間の延長, C. 抑制面積の増大を認めた。一方、血中ピーク値は 12.8, 28.6, 48.5 $\mu\text{g/ml}$ と上昇するが (Table 1), A. 最大生菌数減少はいずれの投与量ともほぼ同程度であった。

(b) 投与時間の違いによる抗菌効果の比較

System (Fig. 1) 内で、MRSA TW 63 に対して

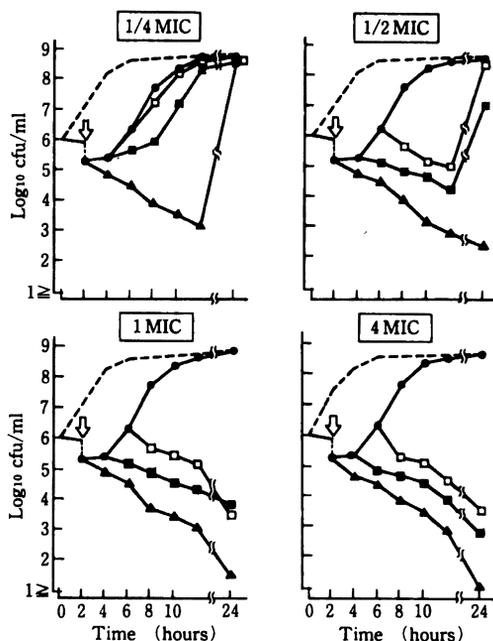


Fig. 7. Second exposure effects of vancomycin against MRSA TW 63 at various intervals.

Pre-exposure concentration was 10 $\mu\text{g/ml}$.

MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*

◇: drug free, ---: no drug control, ●: drug free control, ▲■□: second exposure

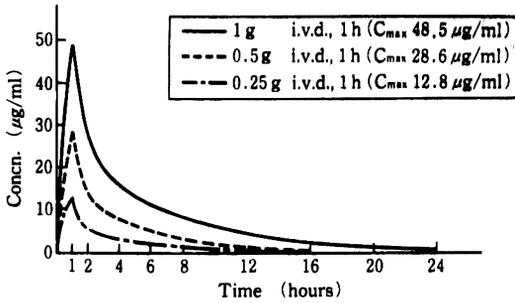


Fig. 8. Simulated concentration-time curves in human serum for vancomycin with 1 h intravenous drip infusion.
i. v. d.: intravenous drip infusion

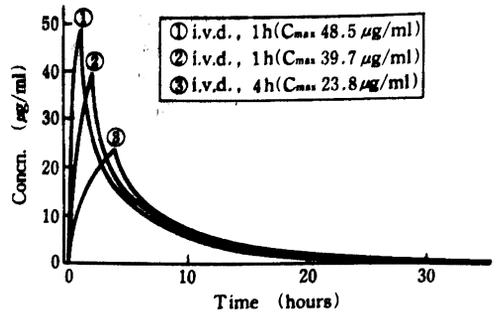
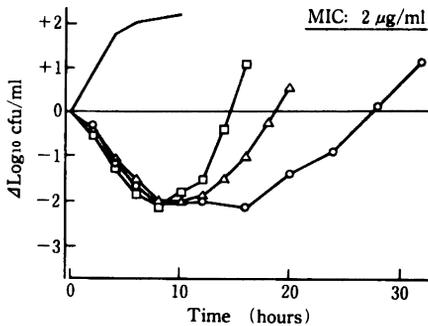


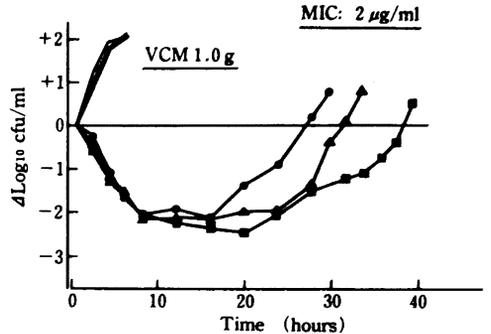
Fig. 10. Simulated concentration-time curves in human serum for vancomycin (1g) at various infusion durations.
i. v. d.: intravenous drip infusion



	Max. kill down (-ΔLog ₁₀ cfu/ml)	Recovery time (h)	Suppressive area (-ΔLog ₁₀ cfu/ml·h)
○ VCM 1g	2.2	27.5	33.8
△ VCM 0.5g	2.0	18.5	22.9
□ VCM 0.25g	2.1	14.5	17.6

VCM, vancomycin.

Fig. 9. Antimicrobial activities of vancomycin with 1h intravenous drip infusion against MRSA TW 63 in auto-simulation system.
MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*
VCM: vancomycin
-: no drug control, ○: 1g, △: 0.5g, □: 0.25g



	Max. kill down (-ΔLog ₁₀ cfu/ml)	Recovery time (h)	Suppressive area (-ΔLog ₁₀ cfu/ml·h)
● i. v. d., 1h	2.2	27.5	33.8
▲ i. v. d., 2h	2.2	31.6	51.4
■ i. v. d., 4h	2.5	39.0	64.7

VCM, vancomycin.

Fig. 11. Antimicrobial activities of vancomycin (1g) against MRSA TW 63 at various infusion durations of time in auto-simulation system.
MRSA: methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*
VCM: vancomycin
i. v. d.: intravenous drip infusion
-: no drug control, ●: i. v. d., 1h, ▲: i. v. d., 2h, ■: i. v. d., 4h

VCM 1g を 1 時間, 2 時間および 4 時間点滴静注時のヒト血中濃度動態 (Fig. 10) で作用させた場合の生菌数変化ならびに抗菌効果の指標 3 項目の結果を Fig. 11 に示した。点滴時間を 1, 2, 4 時間と長くすることにより, time above MIC は 16, 17, 19.5 時間と延長し (Table 1), それにしたがって, B. 回復時間の延長, C. 抑制面積の増大を認めた。また, A. 最大生菌数減少は, 血中ピーク値が 48.5, 39.7,

23.8 µg/ml と低下しても (Table 1) 減弱せず, むしろ time above MIC の延長により増強する傾向を認めた。

(2) 連続 (分割) 投与時の抗菌効果

System (Fig. 1) 内で, MRSA TW 63 に対して, VCM の総投与量を 1g とし, 1g 1 回, 0.5g 2 回

(12時間間隔) および 0.25 g 4回 (6時間間隔) の3とおりにて1時間点滴静注時のヒト血中濃度動態 (Fig. 12) で作用させた場合の経時的生菌数変化ならびに抗菌効果の指標3項目の結果を Fig. 13 に示し

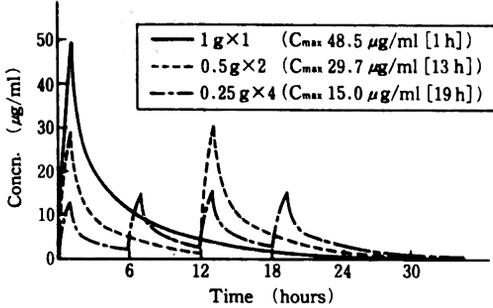
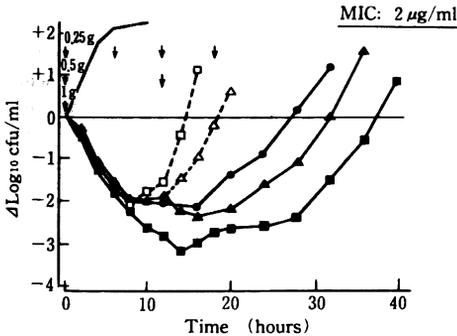


Fig. 12. Simulated concentration-time curves in human serum for vancomycin (1g) with 1h intravenous drip infusion by 3 different regimens.
Time above MIC (2 µg/ml): 1g x 1; 16 h, 0.5 g x 2; 22 h, 0.25 g x 4; 25 h



	Max. kill down (-ΔLog ₁₀ cfu/ml)	Recovery time (h)	Suppressive area (-ΔLog ₁₀ cfu/ml·h)
● VCM 1 g x 1	2.2	27.5	33.8
▲ VCM 0.5 g x 2	2.4	32.0	50.2
■ VCM 0.25 g x 4	3.2	37.5	75.3

VCM, vancomycin.

Fig. 13. Antimicrobial activities of vancomycin with 1h intravenous drip infusion against MRSA TW 63 by 3 different regimens in auto-simulation system.

MRSA: methicillin - resisitant *Staphylococcus aureus*

VCM: vancomycin

-: no drug control, ●: 1g x 1, ▲: 0.5 g x 2 (q 12 h), ■: 0.25 g x 4 (q 6 h), △: 0.5 g x 1, □: 0.25 g x 1

た。分割投与により、血中ピーク値は 48.5, 29.7, 15.0 µg/ml と低下するが、time above MIC は 16, 22, 25 時間と延長し、抗菌効果も A. 最大生菌数減少, B. 回復時間, C. 抑制面積のいずれの指標とも 0.25 g 4回分割投与時にもっとも優れた結果を示した。また、連続投与においては、2回目以降の投与時の抗菌効果は、初回投与時に比べて殺菌作用は減弱したが、再増殖抑制作用は増強し、1.(2) (a) と同様の傾向を認めた。

III. 考 案

VCM は、分子量が 1486 の glycopeptide 系抗生物質であり、グラム陽性球菌に対して、主に細菌の peptidoglycan 合成の第 2 段階を阻害することにより殺菌作用を発揮するといわれている^{1,16-18)}。近年、我が国では、多剤耐性 MRSA による院内感染症が非常に問題となっているが、VCM は、この MRSA に対しても優れた抗菌力を有し^{1,19,20)}、しかも *Staphylococcus aureus* の耐性獲得率が非常に低いことが実験的にも証明されている^{21,22)}。我が国では 1991 年 12 月に MRSA 感染症に対する点滴静注が認可されて以来、その有用性が確認されつつあり^{6,7)}、今後も多剤耐性 MRSA に対して有効な薬剤として注目されるものであるが、一方、すでに MRSA 感染症の第一選択薬として使用され、多くの有効例が報告されている欧米においては、生体に対する副作用については報告も多く⁸⁻¹⁴⁾、そのうち、毒性は血中ピーク値⁸⁻¹⁰⁾と、腎毒性は総投与量または血中トラフ値と¹¹⁾、red man (neck) syndrome は点滴時間 (1 時間以内) と¹³⁾ 関連して起こることが確認されている。そこで、我々は、VCM の MRSA に対する抗菌効果の特徴について検討し、その上で、より安全で、しかも優れた抗菌効果をあげるための投与方法を検討することを目的として、今回の *in vitro* 実験を行った。

MRSA に対して、一定濃度の VCM を作用させた場合の抗菌効果を殺菌効果および PAE の 2 項目より検討したが、2 項目のいずれも MIC 以上の作用では濃度依存性ではなく、時間依存性に抗菌効果が増強する傾向が認められた。

Auto-simulation system を用い、血中濃度動態の VCM を作用させた場合の抗菌効果については、我々が考案した最大生菌数減少 (殺菌作用)、回復時間 (増殖抑制作用)、および抑制面積 (総合指標) の 3 項目を指標として検討した^{23,24)}。その結果、投与量を 0.25, 0.5, 1g と増量することで血中ピーク値が上昇しても、短時間の殺菌作用はほとんど変化しなかったが、点滴時間を 1, 2, 4 時間を長くしたり、0.5 g

2回、0.25g 4回と分割投与することにより、血中ピーク値は低下しても time above MIC が延長すると、増殖抑制作用が増強し、これがひいては殺菌作用増強につながる可能性を示唆する結果となった。現状での MRSA に対する VCM の MIC がほとんどの場合、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であること⁹⁾から考えると、1回の投与量を増量することより、むしろ、点滴時間を長くしたり分割投与することにより time above MIC を延長させることが優れた臨床効果に結び付くものと考えられる。今回の検討では、0.25g 4回投与時の抗菌効果をもっとも優れる結果となったが、血中ピーク値が 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であることから、感染部位によっては VCM の移行が期待できない場合も予想され、臨床的にはやや問題があると思われる。すなわち、抗菌効果、副作用の両観点を考慮すると、0.5g を 1日 2回 2時間点滴、または 1g を 1日 1回 2~4時間点滴にて臨床効果が期待できる可能性があり、本剤が病巣へ移行しにくい部位、病態にあつては、増量や投与回数を増やすことが必要になってくると考えられる。たとえば、VCM の肺組織内濃度は血中濃度の 1/3~1/5 程度との報告があるが²⁶⁾、このような場合、PAE をも考慮すると、0.5g では 1日 3回 2時間点滴、1g では 1日 2回 2~4時間点滴が必要になってくることが予想される。しかし、今回の検討では、VCM の殺菌力は決して強力ではなく、また、臨床的にも slow response であるとの報告もあり²⁸⁾、殺菌効果が強く期待される immunocompromised host の治療に際しては、時に他の薬剤との併用も必要になることが予想される。

実際、臨床での治療を考えた場合、連続投与時の抗菌効果が問題となってくる。今回の検討では PAE 期すなわち VCM を除去直後に再作用させた場合の抗菌効果は、初回作用時に比べ、sub-MIC 作用では殺菌効果、増殖抑制効果ともに増強する結果となった。これは、postantibiotic sub-MIC effect として最近注目されている、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* に β -lactam 剤を作用した場合に認められた現象^{27,28)}と酷似するものである。また、MIC 以上の再作用では殺菌作用はやや減弱したが、増殖抑制作用は増強する結果となり、血中濃度動態の VCM を連続作用させた場合の 2回目以降の抗菌効果と同様の傾向を示した。このような VCM 再作用時の抗菌作用の特徴は、VCM の前作用時間がわずか 10分より認められ作用時間の延長とともにその傾向が顕著になった。以上の現象は、VCM の抗菌メカニズムが細胞壁合成阻害のみならず、protoplast の細胞膜の透過性の

変化、RNA 合成阻害と、非常に複雑であること^{17,18)}、さらに、各作用の発現時間が数秒~数時間と非常に異なることを裏づけるものであると同時に、PAE のメカニズムの多様性を示唆させるものである。

以上の検討から、VCM が MRSA に対する代表的な治療薬である現在、抗菌効果および副作用の両観点を考慮し、それぞれの病態に見合った適切な投与方法にて使用する必要があるとともに、今後の抗菌薬の投与計画に postantibiotic sub-MIC effect 等も考慮する必要性があるものと考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲頂きました東京女子医科大学内科、臨床検査部の清水喜八郎教授に心より深謝致します。また、御指導、御助言を頂きました臨床中央検査部の戸塚恭一助教授、ならびに同部の諸先生方に心より深謝致します。

文 献

- 1) Michael R A: A review of vancomycin—after 15 years of use—. *Drug Intell Clin Pharm* 8: 520~525, 1974
- 2) Kirby W M: Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 14-D suppl: 73~78, 1984
- 3) Craven D E, Kollisch N R, Hsieh C R, Connolly M G Jr, McCabe W R: Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Comparison with beta-lactam antibiotic treatment bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 147: 137~143, 1983
- 4) Sorrell T C, Packham D R, Shenker S, Foldes M, Munro R: Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 344~350, 1982
- 5) Klastersky J, Coppen L, Auwera P, Carpentier F M: Vancomycin therapy of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Antimicrob Chemother* 11: 361~367, 1983
- 6) 島田 馨: 注射用塩酸バンコマイシン。第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 40 回日本感染症学会東日本地方会総会、合同学会、シンポジウム、札幌、1991
- 7) 島田 馨、花谷勇治、目黒英典、菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用バンコマイシンの臨床研究。*Chemotherapy* 40: 86~101, 1992
- 8) Traber P G, Levine D P: Vancomycin ototoxicity in a patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 95: 458~460, 1981
- 9) Moellering R C Jr: Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 14 Suppl. D: 43~52, 1984

- 10) Farber B F, Moellering R C Jr: Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 138~141, 1983
- 11) Rybak M J, Arbecht L M, Boike S C, Chandrasekar P H: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25: 679~687, 1990
- 12) Rayes M P, Ostrea E M, Cabinian A E, Schmitt C, Rintelmann W: Vancomycin during pregnancy; Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infants? *Am J Obstet Gynecol* 161: 977~981, 1989
- 13) Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E: Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome"; comparison of 1- and 2-hour infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 550~554, 1990
- 14) Waters B G, Rosenberg M: Vancomycin induced hypotension. *Oral Surg.* Sept, 1981
- 15) Craig W A, Gudmundsson S: Postantibiotic effect. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine* 3rd. edn. (Victor Lorian V., ed.), p.403~423, Baltimore: Williams & Wilkins, 1991
- 16) Nagarajan R: Antibacterial activities and mode of action of vancomycin and related glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 605~609, 1991
- 17) Jordan D C, Mallory H D C: Site of action of vancomycin on *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 489~494, 1964
- 18) Jordan D C, Inness W E: Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. *Nature* 184: 1894~1896, 1959
- 19) Watanakunakorn C: In-vitro selection of resistance of *Staphylococcus aureus* to teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 25: 69~72, 1990
- 20) Biasvasco F, Giovanetti E, Montanari M P, Lupidi R, Varaldo P E: Development of in-vitro resistance to glycopeptide antibiotics; assessment in staphylococci of different species. *J Antimicrob Chemother* 27: 71~79, 1991
- 21) 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 小松良英: Vancomycin の *in vitro* 抗菌力の検討. *Chemotherapy* 40: 581~591, 1992
- 22) 松田早人, 堀 賢司, 小林義直, 菊山とり子, 三和秀明: Vancomycin の *in vivo* 抗菌力の検討. *Chemotherapy* 40: 451~458, 1992
- 23) 菊池 賢: 緑膿菌実験感染症に対するアミノ配糖体と β -ラクタムの投与方法と併用療法の検討. *感染症学雑誌* 65: 216~225, 1991
- 24) 長谷川裕美: 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* 39: 771~780, 1991
- 25) Lamer C H, Beco V, Soler P, Fagom J Y, Dombret M C, Farinotti R, Chastre J, Gibert C: Vancomycin entry into pulmonary lining fluid in humans. Program and abstracts of the 31st ICCAC: 315, 1991
- 26) Levine D P, Fromm B S, Reddy B R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifanpin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 115: 674~680, 1991
- 27) Oshida T, Onta T, Nakanishi N, Mathushita T, Yamaguchi T: Activity of sub-minimal inhibitory concentration of aspoxicillin in prolonging the postantibiotic effect against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 26: 29~38, 1990
- 28) Odenholt I, Holm S E, Cars O: Effect of supra- and sub-MIC benzylpenicillin concentrations on group A β -haemolytic streptococci during the postantibiotic phase in vivo. *J Antimicrob Chemother* 26: 193~201, 1990

Evaluation of the dosing regimen of vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: *In vitro* experimental study on doses and infusion durations

Hiromi Hasegawa

Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College,
8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We studied the optimal dosing regimen of vancomycin (VCM) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections, using an *in vitro* experimental design. At a constant concentration of VCM, antimicrobial activity, determined by bactericidal activity and postantibiotic effect (PAE), was dependent on time rather than dose. On the second exposure to VCM with a sub-minimal inhibitory concentration (MIC) during the PAE-phase, bactericidal activity and growth suppression were enhanced as compared with those of the first exposure. By simulating the human serum concentration of VCM with an auto-simulation system, antimicrobial activity was determined by max. kill. down, recovery time and suppressive area. When doses were increased, max. kill. down was unchanged, despite a rise in peak concentration. On the other hand, when the infusion duration was prolonged or the dose was divided, antimicrobial activity was potentiated, as the time above MIC was prolonged. These findings suggest that intravenous VCM therapy for MRSA infections may be more efficacious with prolongation of infusion time or divided doses than with incremental doses.