

MRSA 感染症に対する注射用塩酸 vancomycin の臨床成績

注射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*

小林 寛伊

東京大学医学部附属病院中央手術部

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

稲松 孝恵

東京都老人医療センター感染症科

山口 恵三

東邦大学微生物学

(平成5年9月22日受付・平成5年11月2日受理)

注射用塩酸バンコマイシン (VCM) は MRSA による重症感染症を適応症として 1991 年 11 月に発売された。その市販後調査で収集された 211 例の集計成績は次のとおりである。対象は全国 153 施設で平成 3 年 12 月から 4 年 8 月の間に本剤を投与された男 133 例、女 78 例、合計 211 例で、このうち主治医が判定不能とした 25 例を除く 186 例を有効性評価対象例とした。その内訳は小児 10 例、16 歳から 64 歳までの成人 71 例、65 歳以上の高齢者 105 例であった。本剤の 1 日投与量は小児では 40 mg/kg、成人では 1 g または 2 g、いずれも分 2~分 4、1~3 週間投与が多かった。改善率を疾患別にみると、肺炎では 82.8% であったが敗血症、感染性心内膜炎など重症の全身感染症に対して平均 88.2% と高かった。年齢別では、小児 100%、64 歳までの成人 97.2%、高齢者では 81.0% であった。また、成人では 1 日投与量別に差はみられなかったが、高齢者では 1 日 1 g 投与 89.7% に比較して 2 g 投与は 77.6% とやや低値であった。MRSA に対する細菌学的効果は、骨髄炎、肺炎、肺化膿症では 65~66%、腹膜炎では 83.3%、熱傷・手術創等の表在性二次感染では 93.3%、敗血症、感染性心内膜炎、関節炎、膿胸では 100% の菌消失率であった。安全性については収集された 211 例全例を評価対象とした。自他覚的副作用は 9 例 (4.3%) にのべ 16 件発現し、その内訳では発疹が 5 例でもっとも多く、本剤に特有とされる red neck 症候群は 1 例のみであった。臨床検査値の異常変動は 23 例 (10.9%) に延べ 37 件発現した。血液検査値異常については年齢層による差はみられなかったが、肝および腎機能検査値異常は全例が 50 歳以上であった。以上の成績から注射用 VCM は有効な薬剤が少ない MRSA 感染症に対し有用性の高い薬剤であるが、その使用にあたっては年齢と腎機能をもとに用法・用量を決定する必要があると考えられた。

Key words: MRSA, 重症感染症, バンコマイシン, 臨床成績

塩酸バンコマイシン (以下 VCM と略す) は好気性および嫌気性のグラム陽性菌に強い抗菌力を有する¹⁾ グリコペプチド系抗生物質である。特に多くの薬剤に耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し殺菌的に作用

し、かつ他剤と交差耐性を示さない特徴²⁾ を有するため本剤は MRSA 感染症に対する第一選択薬とされる。

米国をはじめ諸外国では 1958 年から市販され、現在でも年間数十万例に処方されており、有効性、安全性と体内

* 東京都港区白金台 4-6-1

動態、用法・用量などの評価は確立された薬剤であるが、我が国では注射用製剤が発売されたのは1991年末のことであり、多数例における臨床的検討はその緒についたばかりと言える。

この度我々は全国から集積された多数例について詳細に検討する機会を得たので、その用法・用量および有効性、安全性に関する成績とその成績から得られた本剤の適正使用に関する考察を加え報告する。

I. 対象と試験方法

1. 対象

MRSA 感染症の診断により VCM 注射用製剤を投与され、市販後調査のため集積された症例を対象とした。感染症の種類は、原則として承認疾患すなわち敗血症、感染性心内膜炎、骨髄炎、関節炎、熱傷・手術創等の表在性二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、骨髄炎を対象とした。MRSA の判定は各施設においてスクリーニング培地、ディスク法、MIC 測定法などにより行われた。

2. 使用薬剤と投与方法

VCM は市販品・塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5 g (塩野義製薬) を用いた。原則として1日量は成人には 2 g (力価)、小児には 40 mg (力価)/kg とし、年齢、体重、症状により適宜増減した。特に高齢者、腎機能障害例では通常用量より減量することとした。1日量を 2~4 回に分割し、生理食塩液などで希釈、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注した。投与期間は原則として 1~3 週間としたが、疾患、症状、MRSA の存続などによっては主治医の判断で 4 週間あるいはそれ以上の期間投与した。

3. 併用薬剤

起炎菌が MRSA の他にグラム陰性菌などが認められる複数菌感染の場合は、抗菌スペクトラムを勘案して適当な抗菌剤の併用は可とした。ただし、ceftizoxime, cefmenoxime, aztreonam 等本剤と配合変化をおこす薬剤とは同時投与しないこととした。また、アミノグリコシド系抗生物質の併用は腎障害、聴覚障害に注意して必要最小限に止めることとした。

4. 経過観察および検査

体温、CRP、WBC、赤沈値の他、喀痰の量、性状、排膿など各感染症に特有の所見はできる限り頻回に観察した。

また、副作用と考えられる随伴症状については、その種類、程度、経過、処置、本剤および併用薬あるいは原疾患との関係、主治医のコメントを記録した。

血液検査、肝、腎機能検査、尿検査などの臨床検査を投与前、中、後に実施し、本剤に起因すると考えら

れる異常変動については因果関係などについて主治医のコメントを記録し、正常値または投与前値に復するまで追跡調査した。さらに投与期間中随時聴覚検査を実施した。

細菌学的検査は各施設で実施した。投与開始前に分離同定された *Staphylococcus aureus* についてディスク法、MIC 測定、あるいはスクリーニング培地などにより MRSA と確認した。投与期間中、終了時にも分離同定、菌量測定、感受性検査を実施した。

5. 判定方法

全般改善度は MRSA に起因する発熱、排膿、CRP、WBC、血沈などの感染症状の推移をもとに主治医が著明改善、改善、やや改善、不変、悪化あるいは判定不能と判定した。細菌学的効果は起炎菌 MRSA の消長をもとに主治医が消失、減少、不変、菌交代あるいは不明と測定した。有用度は全般改善度、細菌学的効果および安全性を勘案して主治医がきわめて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でないあるいは判定不能と判定した。

6. 評価委員会

本調査では、多施設からの症例集積でしかも患者の背景要因が多岐にわたるので、島田 馨を座長とし、小林寛伊、砂川慶介、稻松孝思、山口恵三を委員とする評価委員会を構成し、すべての症例を詳細かつ客観的に検討した。症例記録の記載内容や主治医の判定に不明もしくは疑義の点がある場合は主治医に確認またはコメントを求めた。なお本研究では特に委員会判定は行わなかった。

II. 成 績

1. 集積症例の背景

全国 153 施設から 211 例が集積された。科別でもっとも多かったのは内科 64 施設、91 例であり、次いで脳外科 18 施設 30 例、外科 19 施設 22 例、整形外科 11 施設 17 例、小児科 8 施設 9 例の順であった (Table 1)。このうち有効性については副作用による中断: 4 例、基礎疾患悪化による死亡: 8 例、検査不十分など: 13 例、合計 25 例が判定不能とされ評価対象例は 186 例であった (Table 1)。安全性については、211 例全例を評価対象例とした。

有効性の評価対象例は男 117 例、女 69 例と男の方が多く、小児は 10 例 (構成率 5.4%)、16 歳から 64 歳の成人は 71 例 (38.2%)、65 歳以上の高齢者は 105 例 (56.5%) であった (Table 2)。なお、最年少は生後 12 日齢、最年長は 98 歳であった。基礎疾患・合併症は小児 10 例中 6 例 (60%) に 7 件 (1 例あたり 1.1 件)、64 歳までの成人 71 例中 62 例 (87.3%) に 114

Table 1. No. of cases by department

	No. of institute	No. of cases		
		enrolled	excluded	evaluated
Internal medicine	64	91	12	79
Brain surgery	18	30	3	27
Surgery	19	22	2	20
Orthopedics	11	17	1	16
Pediatrics	8	9	0	9
Urology	7	9	0	9
Breast surgery	6	7	1	6
Dermatology, plastic surgery	4	7	0	7
Otolaryngology	5	5	2	3
Emergency	4	5	4	1
Others	7	9	0	9
Total	153	211	25	186

Table 2. No. of cases by age and sex

		Male	Female	Total	
Infants	less than 1 mo.	0	1	1	
	1~11 mo.	3	2	5	10
	1~9 y.	1	3	4	(5.4%)
	10~15 y.	0	0	0	
Adults	16~19 y.	1	0	1	
	20~29	3	2	5	
	30~39	4	1	5	71
	40~49	10 (8.5)	6	16 (8.6)	(38.2%)
	50~59	14 (12.0)	9	23 (12.4)	
	60~64	14 (12.0)	7	21 (11.3)	
Elderly	65~69	18 (15.4)	6	24 (12.9)	
	70~79	31 (26.5)	20 (29.0)	51 (27.4)	105
	80~89	13 (11.1)	12 (17.4)	25 (13.4)	(56.5%)
	90~98	5	0	5	
Total		117 (100.0)	69 (100.0)	186 (100.0)	

(): %

件 (1例あたり1.8件), 高齢者105例中96例 (91.4%) に206件 (1例あたり2.1件) それぞれ有しており, さらに186例中109例 (58.6%) の症例はカテーテル, IVHなどが挿入されていた。重症度別では重症88例 (41.7%), 中等症110例 (52.1%) であり, 軽度は13例 (6.2%) にすぎなかった。

2. 用法・用量

成人176例に対する1日投与量は2g・分2が多く, 次いで1g・分2, 2g・分4の順であり, この3種の用量で157例, 84.4%を占めていた (Table 3)。投与期間は8~14日間がもっとも多く, 次いで15~21日間, 7日以内, 22~28日間の順であり, 28日間以内が88.6%を占めていた (Table 3)。小児10例では1日

用量は平均41 mg/kg (38~46 mg/kg), 分3または分4投与で, 投与期間は10例中8例は18日以内 (平均10.9日) であったが, 敗血症, 心内膜炎の各1例は54日間, 62日間と長期間投与であった。

点滴時間は小児, 成人, 高齢者とも約90%以上は60分以上であり, 30分未満であったのは11例 (5.2%) のみで, この点では使用上の注意はよく守られていた。

3. 臨床成績

疾患別臨床効果は感染性心内膜炎2例 (うち小児1例), 骨髄炎4例, 関節炎6例, 肺化膿症3例, 膿胸2例 (うち小児1例), 腹膜炎6例はすべて著明改善または改善であり, 適応症外の褥瘡4例, 尿路感染症

Table 3. No. of cases by daily dosage and duration of vancomycin hydrochloride in adults and elderly

Daily dosage (g)	Divided (times)				Duration (days)						Total
	1	2	3	4	~7	8~14	15~21	22~28	29~42	43~72	
0.5	3	2			1	2		1	1		5
0.6	1				1						1
1.0	3	41			8	16	8	6	4	2	44 (25.0)
1.5		1	7		2	3	2			1	8
2.0		85	1	31	17	39	29	17	13	2	117 (66.5)
3.0			1					1			1
Total	7	129 (73.3)	9	31 (17.6)	29 (16.5)	60 (34.1)	39 (22.2)	25 (14.2)	18 (10.3)	5	176 (100.0)

Table 4. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride by diagnosis

Diagnosis	No. evaluated	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Efficacy rate (%)
Sepsis	16 (2)*	10 (1)	5 (1)	1		93.8
Infectious endocarditis	2 (1)*	1 (1)	1			
Osteomyelitis	4	2	2			
Infectious arthritis	6	5	1			
Secondary infections of burn, operative wounds	30 (2)	15 (1)	14 (1)	1		96.7
Pneumonia	99 (4)	25 (2)	57 (2)	12	5	82.8
Pulmonary abscess	3	1	2			
Pyothorax	2 (1)	1 (1)	1			
Peritonitis	6	2	4			
Others	18	8	7	3		83.3
Total	186 (10) (100%)	70 (6) (37.6%)	94 (4) (50.5%)	17 (9.1%)	5	88.2

* infants

7例も全例改善された (Table 4)。さらに敗血症 93.8% (15/16例)、熱傷・手術創等の表在性二次感染 96.7% (29/30例)、肺炎 82.8% (82/99例) であり、全体でも 88.2% (164/186) と満足すべき効果がみられた。

改善率を年齢別にみると小児では 100% (10/10例) であり、64歳までの成人は 97.2% (69/72) と高かったが 65歳以上の高齢者では 81.0% (80/105) とやや低かった (Table 5)。さらに年齢別に 1日投与量を検討したところ、高齢者で 1.5g および 2g の改善率が 75.0% (3/4例)、77.6% (52/67例) とやや低い点を除けばいずれも 90~100% であり、投与量の間に差はみられなかった (Table 5)。

有効性評価症例 186例中 170例 (91.4%) は本剤投与前に延べ 433例、1例あたり平均 2.5剤の抗生物質が投与されていた (Table 6)。その内訳をみると第3世代セフェムが約 1/4 を占めているが、これは 12薬

剤の合計であり、単剤としては imipenem/cilastatin (IPM/CS) 50例、minocycline (MINO) 36例、albekacin (ABK) 34例、fosfomycin (FOM) 32例などが多かった (Table 6)。

これらの先行薬剤無効例に対する VCM の臨床効果をみると第一世代セフェムは 73.3% であったが他は 83%~100% と高い改善率を示していた (Table 6)。

また、VCM と他剤の併用治療を受けていたのは 186例中 105例 (56.5%) で VCM 単独投与例 81例よりやや多かった (Table 7)。改善率は単独投与 88.9% と併用投与 87.6% の間に差はみられなかった。第三世代セフェム 35例、MINO 28例、IPM/CS 22例などの併用が多く、それぞれ 91.4%、92.9%、90.9% の高い改善率であった (Table 7)。

MRSA に対する細菌学的効果を疾患別にみると敗血症 16例、感染性心内膜炎 2例、関節炎 6例、膿胸 2例では 100% の細菌消失率であったが、骨髄炎では

Table 5. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride by daily dosage in adults and elderly

Daily dosage (g)	No. of cases (%)		Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Efficacy rate (%)
Adults (16~64 y)	0.5	1	1				100
	1.0	15 21.1	5	10			
	1.5	4	1	3			
	2.0	51 71.8	21	28	2		
subtotal		71 100	27 (38.0%)	42 (59.2%)	2		97.2
Elderly (65~98 y)	0.5	5*	2*	2	1		89.7
	1.0	29 27.6	13	13	2	1	
	1.5	4	1	2	1		
	2.0	67** 63.8	21	31**	11	4	
subtotal		105 100	37 (35.2%)	48 (45.7%)	15 (14.7%)	5	81.0

* including one case of 0.6 g, ** including one case of 3 g

Table 6. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride in cases unsuccessfully treated with other antibiotics

Pre-treated antibiotics	No. of cases	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Efficacy rate (%)
No	16	6	8	1	1	87.5
Yes	170	64	86	16	4	88.2
Cephems (1st)	15	5	6	2	2	73.3
(2nd)	27	11	16			100
(3rd)	100	35	52	11	2	87.0
(total)	6	2	3	1		
Imipenem/cilastatin	50	13	32	5		90.0
Monobactam	21	10	9	1	1	90.5
Penicillins	47	22	17	7	1	83.0
Arbekacin	34	14	17	2	1	91.2
Aminoglycosides	37	11	20	5	1	83.3
Macrolide	11	7	3	1		90.9
Minocycline	36	8	22	6		83.3
Fosfomycin	32	12	16	3	1	87.5
Quinolones	16	4	10	1	1	87.5
Co-trimoxazole	1	1				
Total	433	155	223	45	10	87.3

4株中2株、熱傷・手術創等の表在性二次感染では93.3% (27/30株)、肺炎では65.6% (63/96株)であった (Table 8)。

4. 副作用、臨床検査値におよぼす影響

安全性については集積された211例全例を評価対象とした。

副作用、臨床検査値異常はあわせて29例、13.7%にのべ53件発現した。

自他覚的副作用は9例、4.3%にのべ16件発現した。発疹が5例ともっとも多く、次いで搔痒(感)が

2例みられた。その他の副作用として、顔面紅潮、筋肉痛、出血性大腸炎、アナフィラキシー性紫斑病が64歳までの成人に、しびれ感(舌)、味覚異常、動悸、red neck症候群、全身倦怠感が65歳以上の高齢者にそれぞれ1件ずつ発現した (Table 9)。これら自他覚的副作用の発現頻度は64歳までの成人では4.9%、65歳以上の高齢者では4.2%であり、年齢層による差は認められなかった (Table 9)。

臨床検査値の異常変動は23例、10.9%にのべ37件発現した (Table 10)。その内訳をみると肝機能検査

Table 7. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride in cases with concomitant antibiotics

Concomitant antibiotics	No. of cases	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Efficacy rate (%)
No	81	28	44	9	0	88.9
Yes	105	42	50	8	5	87.6
Cefems (3rd)	35	12	20	3	0	91.4
(others)	15	6	6	2	1	80.0
Imipenem/cilastatin	22	11	9	1	1	90.9
Monobactam	6	1	2	2	1	
Penicillins	5	4	1	0	0	
Arbekacin	6	2	2	0	2	
Aminoglycosides	8	3	4	1	0	
Minocycline	28	12	14	1	1	92.9
Fosfomycin	13	6	4	2	1	76.9
Quinolones	5	0	4	0	1	
Co-trimoxazole	2	2	0	0	0	
Anti-fungals	11	3	5	1	2	72.7
Others	5	1	3	0	1	
Total	161	63	74	13	11	85.1

Table 8. Bacteriological efficacy of vancomycin hydrochloride against MRSA

Diagnosis	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Elimination rate** (%)
Sepsis	16 (2)*	16 (2)					100
Infectious endocarditis	2 (1)	2 (1)					
Osteomyelitis	4	2	1			1	
Infectious arthritis	6	6					
Secondary infections of burn, operative wounds	30 (2)	27 (2)		1	2		93.3
Pneumonia	99 (4)	55 (2)	15	8	18 (2)	3	65.6
Pulmonary abscess	3	2	1				
Pyothorax	2 (1)	2 (1)					
Peritonitis	6	5	1				
Others	18	15	3				83.3
Total	186 (10) (100%)	132 (8) (71.0%)	21 (11.3%)	9	20 (2) (10.8%)	4	77.5

* No of infants, ** Eliminated + Replaced/Total-Unknown

Table 9. Occurrence of adverse events with vancomycin hydrochloride

Generation	Infants	Adults (16-64 y)	Elderly (65-98 y)	Total
No. of cases evaluated	10	82	119	211
No. of occurrence	0	4	5	9
Occurrence rate	—	4.9%	4.2%	4.3%
Rash		2	3	5 (2.4%)
Pruritus			2	2 (1.0%)
Miscellaneous		4*	5**	9 (4.3%)
Total no. of episodes	0	6	10	16 (7.6%)

* Facial redness, Myalgia, Hemorrhagic colitis, Purpura anaphylactoid

** Numbness of tongue, Taste abnormality, Palpitation, Red neck syndrome, generalized fatigability

Table 10. Occurrence of abnormal changes in laboratory test findings with vancomycin hydrochloride

Generation	Infants	Adults (16-64 y)	Elderly (65-98 y)	Total
No. of cases evaluated	10	82	119	211
No. of occurrences	1	9	13	23
Occurrence rate	10.0%	11.0%	10.9%	10.9%

Eosinophilia		1	2	3 (1.4%)
Thrombocytopenia		1	1	2 (1.0%)
Granulocytopenia		2		2 (1.0%)
Miscellaneous	1*		3**	4 (1.9%)
subtotal	1	4	6	11 (5.2%)

Hepatic function abnormal		3	4	7 (3.3%)
GOT		1	3	4 (1.9%)
GPT		1	3	4 (1.9%)
Miscellaneous		3#		3 (1.4%)
subtotal	0	8	10	18 (8.5%)

Renal failure		2	3	5 (2.4%)
Miscellaneous			3##	3 (1.4%)
subtotal	0	2	6	8 (3.8%)

Total no. of episodes	1	14	22	37 (17.5%)

* Neutropenia, ** Marrow depression, Leucopenia, An-emia

Increase in Bilirubin, γ -GTP, Al-P

Increase in BUN, Creatinine, Decrease in creatinine clearance

Table 11. Occurrence of adverse events and abnormal changes in laboratory test findings with vancomycin hydrochloride by daily dosage

Generation Daily dosage (g)	Infants					Adults (16-64 y)					Elderly (65-98 y)					Subtotal				Total
	-	-0.8	1.0	1.5	2.0	-0.8	1.0	1.5	2.0*	-0.8	1.0	1.5	2.0*	-0.8	1.0	1.5	2.0*	-		
No. of cases evaluated	10	2	20	5	55	9	35	5	70	11	55	10	125	211						
No. of occurrences	1	0	5	0	7	0	6	1	9	0	11	1	16	29						
Occurrence rate	10.0	-	25.0	-	12.7	-	17.1	20.0	12.9	-	20.0	10.0	12.8	13.7						

Rash, pruritus, facial redness			2		1				5				2		6		8			
Miscellaneous			3				1		4				4		4		8			
Hematologic	1		1		3		2		4	1**	3		7		11		11**			
Hepatic			4		4		3		7				7		11		18			
Renal			1		1		1	1	4				2	1	5		8			
Total no. of episodes	1		11		9		7	1	24		18	1	34		53					

* including a 3 g case with no adverse event, ** including an infant

値異常が18件ともっとも多く、次いで血液検査値異常が11件、腎機能検査値異常が8件の順であった。これを年齢層別にみると血液検査値異常には差はみられなかったが、腎機能検査値異常は65歳以上の高齢者に多い傾向がみられた (Table 10)。さらに詳細に検討すると肝および腎機能検査値異常例は全例50歳以上であり、10~40歳代には発現していなかった。

副作用、臨床検査値異常の発現頻度を年齢層別、1日投与量別に検討した (Table 11)。1日投与量別で

症例数の多かった1g投与群と2g投与群を比較すると、64歳までの成人では特に差はみられなかったが、65歳以上の高齢者では、1g投与群の35例中7件 (20%) に比較して2g投与群は70例中24件 (34.3%) と発現が多かった。特に発疹、掻痒などの過敏症状、肝機能検査値異常、腎機能検査値異常は2g投与群に多い傾向が認められた (Table 11)。特に本剤の副作用として問題視される腎機能検査値異常が発現した65歳以上の高齢者でかつ1日2g投与された4例

の内訳をみると、72歳(女・55kg):39日間投与、75歳(女・52kg):26日間投与、81歳(男・43kg):40日間投与、93歳(女・45kg):20日間投与でいずれもかなりの長期間投与であった。65歳以上の高齢者で1日2g投与された70例のうち、腎機能検査値異常を発現したのは4例で頻度としては5.7%(4/70例)と高いものではない。しかし同じ高齢者の1日1g投与、35例での腎機能検査値異常は2.9%(1/35例)と半減していることから高齢者への2g投与は避ける方が良くと考えられた。

なお、本剤投与開始前にクレアチニン・クリアランス(CCr)を測定されたのは18例でこのうち2例が腎機能検査値異常と判定された。そのうちの1例(72歳女)は投与前のCCr 103.7ml/分が本剤2g×38日、1g×1日の投与終了時には36.1ml/分まで低下したが、終了後9日目には80.1ml/分まで回復した。他の1例(63歳男)は投与前にCCr 37.0ml/分、BUN 29mg/dlであったが、本剤1g×11日、2g×7日の投与終了時にBUNが90mg/dlまで上昇した(CCrは測定せず)。しかし、終了1週間後にBUNは19mg/dlと正常化していた。

III. 考 察

MRSAはメチシリンが市販された直後の1961年に早くも英国で報告されている。その後はさしたる問題を生ずることなく過ぎていたが、1980年前後には米国の大学病院や大規模教育病院における院内感染の起炎菌として多くの報告がなされた。米国より数年遅れて我が国でもMRSAによる院内感染が猛威をふるいマスコミからマーサの愛称を貰うほど一般的となった。このMRSA感染症は最近では下火となってきたが、これは臨床医、看護婦をはじめとする医療従事者の意識が高まり院内感染対策が徹底されるようになってきたことが第一の要因であるが、注射用VCMの発売による有効治療も役立っていると考えられる。

VCMは米国では1958年に承認された歴史のある薬剤である。発売後一時は使用されたが、ペニシリンG耐性黄色ブドウ球菌に有効なメチシリンやセファロスポリン系抗生物質などが相次いで開発されたのでVCMの使用量は激減した。しかし、先述のとおり米国で多剤耐性のMRSA感染症が問題になるに伴い本剤はMRSAに有効な唯一の薬剤として見直されることとなった。

精製技術の改良により不純物の少ない製剤が市販されるようになったこと²⁾、臨床薬理学的検討がすすみ安全かつ有効な投与量や投与方法が明らかになったこと、血中濃度測定機器が普及して血中濃度モニタリ

ングが一般的となってきたことなどが相まって、本剤は米国では現在でも年間数十万例もの多数例に投与されている最も基本的な抗生物質の一つである。

我が国では1981年から骨髄移植時の消化管内殺菌およびクロストリジウム・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たが、注射用製剤が承認されたのは1991年末のことであり、我々の使用経験はまだ2年に満たない。したがって本邦における多数例の評価はこれから始められると言えよう。

今回我々は市販後調査として会社が集積した211例にのぼる多数例を判定委員として統一的に検討する機会を得た。調査の性格上委員会による統一判定を行うことは適当でないと考え、我々は調査票を検討した際の疑問点を提起し主治医に照会するに留め、主治医判定をもとに解析を行った。

症例を提供されたのは各科にわたるが、中でも内科、脳外科、一般外科、整形外科が多かった。集積症例211例のうち25例が効果判定不能とされた。その内訳でもっとも多かったのは基礎疾患が重篤のため抗生物質の薬効判定が不能とされた症例であり、8例が癌・腫瘍、MOF等により死亡と報告されている。また評価対象例についても平均2つの合併症、基礎疾患を有しており本剤の投与対象がcompromised hostであることがうかがわれる。

有効性評価対象例186例の臨床効果は著明改善70例37.6%、改善94例50.5%、やや改善17例9.1%、不変・悪化5例2.7%であり、改善率は88.2%であった。これは本剤開発時の有効率89.2%と同等であり³⁾、本剤が多剤耐性のMRSA感染症に対する第一選択薬であることを裏付ける成績であると言えよう。

無効例はほとんどが肺炎であり、1例を除いて大部分は60歳以上の高齢者であり、しかも合併症として脳血管障害などを有する寝たきり状態の例が多かった。このような患者は後述するとおり呼吸器にMRSAが定着して喀痰から短期間では消失しないため、たとえ症状が軽快しても有効とは判定されなかった例であった。

細菌学的効果は有効性判定例から本剤投与後のMRSAの消長が確認されなかった4例を除いた182例を対象例とした。その結果、消失132例(72.5%)、減少21例(11.5%)、菌交代9例(4.9%)、不変20例(11.0%)であった。不変20例のうち18例は肺炎例で喀痰からの消失が見られなかったものである。菌交代も9例のうち8例は肺炎例でありMRSAから*Pseudomonas aeruginosa*へ菌交代した例が多かつ

た。

集積症例の半数を占めた肺炎について検討してみると、臨床効果の有効率は82.8% (82/99例)であり、細菌学的効果では65.6% (63/96例)の菌消失率であった。喀痰からMRSAの消失をみなくても(減少または不変)臨床的に有効と評価された症例が20例みられた。このうち5例はVCM単独投与であり、上気道へのcolonizationが持続していても臨床的に満足すべき効果が得られる例のあることが確認された。また、今回の検討では主治医判定をそのまま採用しているので、症例によっては臨床徴候の十分な改善が得られても喀痰からMRSAが消失しないため臨床的に無効と判定されている例もみられる。このような点についてはさらに検討する必要がある。

安全性については集積された211例全例を検討対象とした。副作用、臨床検査値異常が発現したのは29例(13.7%)であった。その内訳は多いものから肝機能検査値異常11例(5.2%)18件、血液検査値異常9例(4.3%)11件、腎機能検査値異常、皮膚過敏症状が各7例(3.3%)8件、その他4例(3.5%)8件の順であった。外国における長年の多数例の臨床経験から本剤の主な副作用としてred neck症候群、聴覚障害、腎障害などが知られている。今回の集積成績では幸いred neck症候群は1例だけであったが、これは点滴時間を60分以上とすることが徹底されたためであろう。また、聴覚障害は1例も認められなかった。もっともVCMの副作用とされる聴覚障害は外国でかなり以前にしかもstreptomycinなどの併用例で報告されたものであり⁴⁾、その後本剤の副作用と考えなくてもよいのではないかとする論文⁵⁾も見られるほどである。しかし、聴覚障害の既往のある患者やアミノ糖系抗生物質との併用については適時聴覚検査を行うなどの注意が必要であろう。腎および肝機能検査値異常は今回の集積では若年層では認められず全例が50歳以上であった。特に腎機能検査値異常は高齢者に1日2gを20日から40日もの長期間投与した例に

見られている。肺炎例では完全な除菌が得られなくても、臨床的に十分な効果の得られる例のあることはすでに述べたとおりであり、上気道のcolonizationを除く目的で漫然と長期投与を行うことは厳に慎むべきである。また投与期間中は適時に腎機能検査を実施し、異常が認められた場合は減量あるいは中止すべきであろう。

院内感染対策がすすみMRSA感染症の発生は減少したが、MRSA自体は病院を中心とした日本の社会にすでに広範囲に拡がっており、これをゼロにするのは困難であろう。発熱などの感染症状を有する患者の起原菌がMRSAであることが明らかになった際には、速やかに本剤による治療を開始して確実な効果を期待すべきである。本剤の特性を理解し、血中濃度モニタリングと腎機能検査を励行して適正な用法・用量で投与すれば、本剤は各種のMRSA感染症に対して安全かつ有効な有用性の高い薬剤である。

この成績は第41回日本化学療法学会総会(国井乙彦会長、平成5年6月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Wenman W M, Hutchings E, Grace M: Vancomycin Utilization and Toxicity Pre and Post Purification Changes. Abstracts of The 1991 ICAAC pp 254, Chicago, 1991
- 3) 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塩酸バンコマイシンの臨床研究. *Chemotherapy* 40: 86~101, 1992
- 4) Geraci J E, Heilman F R, Nichols D R, Wellman W E: Antibiotic Therapy of Bacterial Endocarditis VII. Vancomycin for Acute Micrococcal Endocarditis. Staffmeeting of the Mayo Clinic. 33: 172~181, 1958
- 5) Brumett R E: Insults of Hearing (Interactions). *Pharmindex*. 11~15, 1988

Clinical summary of intravenous use of vancomycin hydrochloride against severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Kaoru Shimada

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Hiroyoshi Kobayashi

Infection Control Service, University of Tokyo Hospital

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, Tokyo Second National Hospital

Takashi Inamatsu

Section of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Sterile vancomycin hydrochloride (VCM) was launched in November 1991 in Japan, with indications for infections caused by methicillin-*cefem* resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Clinical results of 211 cases collected in post & marketing surveillance were summarized as follows. Two hundred and eleven patients were treated with VCM in 153 institutes from December 1991 to August 1992. Twenty-five patients were excluded from the evaluation of clinical efficacy. The 186 evaluable patients consisted of 133 males and 78 females. They were classified as 10 infants (under 15 years old), 71 adults (16–64 years) and 105 elderly (65 years or more). In general, patients were administered VCM at a daily dosage of 40 mg/kg for infants and 1 g or 2 g for adults and elderly, divided into 2 to 4 times daily, for 1 to 3 weeks. The clinical efficacy rate of VCM was 82.8% in pneumonia, 93.8% in sepsis, 96.7% in secondary infections of burn and operative wounds, and 100% in infective endocarditis, osteomyelitis, infective arthritis, pulmonary abscess, pyothorax and peritonitis, respectively, or 88.2% in total. The clinical efficacy rates were 100% in infants, 97.2% in adults and 81.0% in elderly. No relation was observed in adults between the daily dosage and clinical efficacy rates. In the elderly, the clinical efficacy rate in patients treated with a daily dosage of 2 g (77.6%) was lower than that of those given 1 g (89.7%). Bacteriologically, elimination rates against MRSA were 65–66% in osteomyelitis, pneumonia and pulmonary abscess, 83.3% in peritonitis, 93.3% in secondary infections of burn and operative wounds, and 100% in sepsis, infective endocarditis and pyothorax. None of 211 patients were excluded from the safety evaluation. Adverse events were observed in 9 patients (4.3%), 16 episodes. Rash was observed in 5 patients and red neck syndrome was noticed in only one patient. Abnormal changes in clinical laboratory tests were observed in 23 patients (10.9%), 37 episodes. Abnormal changes in haematology were observed in all generations. Hepatic and renal changes were seen in patients 50 years old or older. In conclusion, systemic vancomycin hydrochloride is useful for treatment of severe infections caused by MRSA, and the dosage of vancomycin hydrochloride should be determined according to the age and renal function of patients.