

Vancomycin の経口投与によるメチシリン・セフェム耐性 黄色ブドウ球菌腸炎治療の臨床研究

小西敏郎・出月康夫

東京大学医学部第二外科*

小林寛伊

東京大学医学部附属病院感染制御部

岩井重富

日本大学医学部第三外科

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

島田馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

(平成5年11月11日受付・平成6年1月17日受理)

メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (以下, MRSA と略す) による腸炎を対象として, vancomycin hydrochloride (以下, VCM と略す) の経口または経管的投与治療の有効性, 安全性および有用性を検討した。また, 糞便から分離された MRSA について, MIC 値, コアグラゼ型別, エンテロトキシン型別および TSST-1 産生能についても検討した。経口 VCM 投与症例計 53 例中, 有効性については 34 例, 安全性については 53 例, 有用性については 37 例を評価対象症例とした。有効性評価対象症例 34 例の VCM 1 日投与量は 0.5 g~4.0 g (1 日 2~4 回分割投与), 投与期間は 2~19 日間であった。臨床効果は, 34 例中著効 27 例, 有効 7 例, 無効 0 例で, 有効率は 100% であった。また, 糞便あるいは消化管内容液中の MRSA の消長で細菌学的効果を見ると, 27 例中 25 例が消失, 減少が 2 例, 不変・増多 0 例で, MRSA の消失率は 92.6% であった。安全性については, 副作用による何らかの症状が発現した症例はなく, 肝機能, 腎機能など臨床検査値の異常変動が 8 例 (15.7%) に認められたのみで, いずれの症例も VCM 投与を中止することなく治療を完了し得た。有用性については, 有効性と安全性を勘案して総合的に判定したが, 37 例中, 非常に満足 25 例, 満足 9 例, やや満足 0 例, 不満 3 例であり, 満足以上の有用率は 91.9% であった。不満の 3 例はいずれも臨床検査値異常変動が発現したが, 有効性評価除外症例であり, しかも副作用症状は認められなかった。以上より, VCM の経口投与は MRSA による腸炎の治療として安全でまたきわめて有用であることが確認され, 本剤は 1 回 0.5 g 1 日 4 回投与で確実な臨床効果が期待できることが確認された。

Key words: MRSA 腸炎, Vancomycin 経口投与

Vancomycin hydrochloride (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菌薬であり, 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 mucopeptide 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

* 東京都文京区本郷 7-3-1

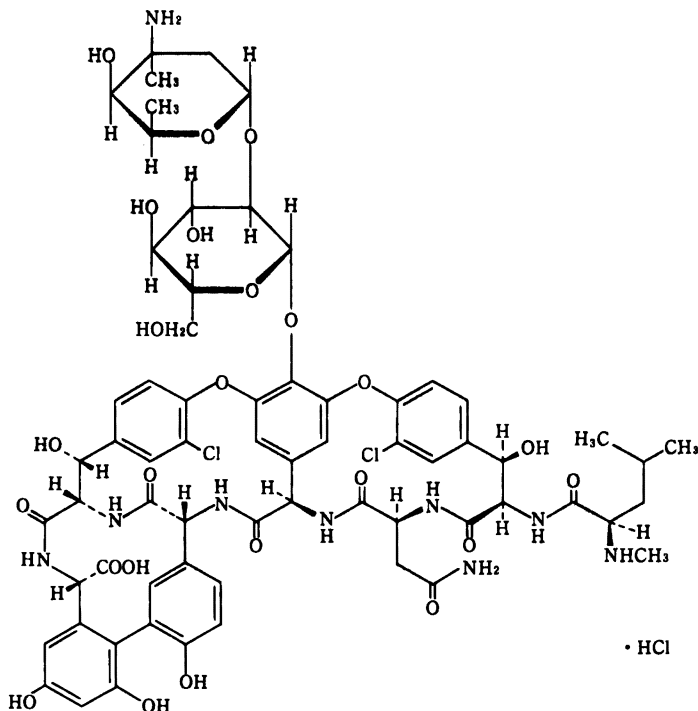


Fig. 1. Chemical structure of vancomycin hydrochloride.

性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、さらに他の抗生物質と交差耐性を示さない²⁾ことが特徴であるとされる。特に近年臨床問題となっているメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-*cephem* resistant *Staphylococcus aureus* 以下、MRSA と略す) の臨床分離株に対する MIC 値は 0.39~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ときわめて低値であり、優れた抗 MRSA 活性を示すことから MRSA 感染症の治療に使用されている^{3,4)}。VCM は従来、MRSA による敗血症、肺炎、骨髄炎、術後創感染などの感染症に対して経静脈的な全身投与方法で使用され、優れた効果が確認されている。

しかし、数年来、本邦において、MRSA による腸炎 (以下、MRSA 腸炎と略す) が臨床問題となり、MRSA に強い抗菌力を有する VCM の経口投与方法による MRSA 腸炎に対する安全性および有効性の確認が要望されるようになってきている。アメリカにおいては、1958 年にグラム陽性菌感染症に対して注射用製剤が使用された後に、1972 年に黄色ブドウ球菌性大腸炎に対して VCM の経口投与が開始されている。現在ではアメリカ以外でもカナダ、フランス、ドイツなど世界各国で、VCM は MRSA を中心としたグラム陽性菌の治療薬として経静脈的および

経口的投与が広く行われている⁵⁾。

VCM は、静脈内投与では用量依存性の血中濃度が得られその大部分は尿中へ排泄されるが、経口的投与では腸管からほとんど吸収されずそのまま糞便中へ排泄される^{6,7)}。したがって、腸管内の感染である MRSA 腸炎に対しては経口投与が有効であると考えられる。しかしながら、我が国における VCM の経口用製剤は、1981 年より「骨髄移植時の消化管内殺菌」^{8,9)}、また 1986 年より「*Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎」¹⁰⁻¹²⁾ に対して使用されているにすぎない。

今回、我々は多施設共同試験にて MRSA 腸炎に対し、VCM の経口投与を行い、その有効性、安全性および有用性を評価する機会を得たので報告する。

I. 患者および治療法

1. 対象

1992 年 4 月から 1993 年 3 月までの 1 年間に、全国の 27 施設 (Table 1) で MRSA 腸炎と診断された患者あるいは MRSA 腸炎が強く疑われた患者で、VCM 散の投与治療の同意が文書または口頭で得られた患者を対象とした。被験者の選択基準は、糞便あるいは消化管内容液中から MRSA が分離され、かつ腸炎としての症状・所見の明確な患者とした。しかし、

Table 1. Collaborating clinics

First Department of Surgery, Sapporo Medical College
First Department of Surgery, School of Medicine, Akita University
First Department of Surgery, School of Medicine, Yamagata University
Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
Department of Surgery, Nihon University, Surugadai Hospital
First Department of Surgery, Teikyo University, School of Medicine
Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine
Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College
Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Department of Gastroenterological Surgery, Toranomon Hospital
Department of Surgery, Cancer Institute Hospital
Department of Surgery, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Surgery, The Japanese Red Cross Medical Center
First Department of Surgery, National Defense Medical College
Department of Surgery, Showa University, Fujigaoka Hospital
Department of Critical Care & Emergency Medicine, Showa University, Fujigaoka Hospital
First Department of Surgery, Niigata University, School Medicine
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital
Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital
Department of Surgery, Kariya General Hospital
Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University

腸炎としての症状・所見が明確で、MRSA 腸炎が強く疑われる患者にも MRSA が確認される前に同意を得たうえで本治療を開始した。ただし、下記のような有効性、安全性の評価に不適当な症例は除外した。

- 1) VCM 薬剤アレルギーの既往のある患者
- 2) 重篤な心、肝、腎機能障害および聴力障害を有する患者
- 3) 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
- 4) 原因菌が MRSA 以外であることが明らかな患者
- 5) 他の抗菌薬投与により、すでに症状が改善しつつある患者
- 6) その他、主治医が本試験の対象として不適当と判断した患者

治療症例については、各医療機関で細菌学的検索を行ったが、あわせて各医療機関から検体を送付し、集中的に MIC を測定（株式会社三菱油化ピーシーエル）し、MRSA の判定を行った。

2. 投与方法

経口用 VCM の投与方法は、原則として、成人 1 回 0.5 g (力価) を 1 日 4 回経口または経管的に投与することとし、年齢、体重、症状により適宜増減した。投与期間は原則として連続 5 日間以上とした。

また、他の抗菌薬は、原則として、併用しないこととしたが、手術創・血液など糞便および消化管内容液以外からも MRSA が検出される場合は注射用 VCM の経静脈的投与の併用を可能とした。また、止むを得ず他の抗菌薬を併用する場合は分離菌種（菌叢）からみて妥当な抗菌薬にとどめることとした。たとえば、MRSA とグラム陰性菌との複数菌感染の場合はグラム陰性菌に抗菌力を示す抗菌薬（たとえばブドウ球菌に適応をもたない carumonam, cefoxitin, cefotetan, latamoxef など）との併用に限るようにした。また、ステロイド剤は原則として併用しないこと、colestyramine (Questran[®]) のごときイオン交換樹脂は VCM と結合して、その抗菌活性を減弱させるので併用しないこととした。さらに、他の腎毒性や聴力毒性を有する薬剤（たとえば amphotericin B, aminoglycosides, bacitracin, polymyxin B, colistin, viomycin, cispla-

tin)を全身あるいは局所的に併用する場合には、副作用が増強される恐れがあるので、慎重に投与することとした。

3. 評価法

臨床症状、所見の経過観察についてはVCMの投与開始時および終了時に発熱、便の性状・回数、腹痛、腹部膨満などの腸炎特有の症状を必ず記載し、投与中もできる限り頻回に観察した。

臨床検査については、以下の臨床検査項目を投与開始時と終了時および必要に応じ薬剤投与中にも実施した。

- ・血液: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数
- ・肝機能: GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン, LDH
- ・腎機能: BUN, 血清クレアチニン
- ・尿: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣
- ・その他: 血清総蛋白, アルブミン, A/C比, 血清電解質, 赤沈値, CRP など

経口VCMの投与開始後に臨床検査値の異常変動が認められた場合には、その程度および本剤との因果関係について検討し、正常値または投与開始前値に復するまで可能な限り追跡調査した。なお、異常変動の判定は、日本化学療法学会副作用、臨床検査値異常の判定基準¹³⁾を参考にして行った。投与前および投与期間中に聴覚異常の有無を確認し、必要のある場合には聴覚検査を実施することとした。

細菌学的検査については、投与開始時および終了時には必ず糞便あるいは消化管内容液を採取し、各施設において菌量を測定することとした。また経口VCMの投与中は、腸炎症状が消失するまでは、原則として1日1回、そして症状消失後は1週間に2回同様の糞便あるいは消化管内容液の細菌学的検査を行った。また、同時に採取した検体を送付し集中検査を行い、細菌の分離同定、各種抗菌薬のMICを日本化学療法学会標準法¹⁴⁾により測定した。また、投与開始前の糞便から分離されたMRSAについて、コアグララーゼ型(測定法:ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清「生研」を用いた測定法)、エンテロトキシン型(ブドウ球菌エンテロトキシン検出用キットSET-RPLA「生研」を用いた逆受身ラテックス凝集反応)およびTSST-1産生能(ブドウ球菌TSST-1検出用キットTST-RPLA「生研」を用いた逆受身ラテックス凝集反応)を測定した。

臨床効果、細菌学的効果、有用性判定についての評価方法およびその基準については、主治医による判定

を参考にして、判定委員会にて以下の基準にしたがって最終判定を行った。

臨床効果については、7日以内に、発熱、下痢など腸炎特有の症状がほぼ完全に消失した場合を「著効」、7日後にまだ症状が一部残存したが投与終了時までにほぼ完全に消失した場合を「有効」、症状が投与終了時までほとんど残存した場合を「無効」と判定した。

細菌学的効果については、糞便あるいは消化管内容液から分離されたMRSAの消長により、MRSAが投与終了時までに消失した場合を「消失」、菌数が投与終了時に減少した場合を「減少」、また、MRSAが残存し、菌数が投与終了時に不変または増加した場合を「不変・増多」と判定した。

安全性については、服薬を確認できたすべての症例を評価対象とし、臨床検査値については投与開始時を含み、2回以上臨床検査が実施された症例を評価対象とした。安全性の判定については、服薬開始後に異常反応が確認され、かつ主治医が経口用VCMとの因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」あるいは「関係あるかもしれない」と判定した症例は副作用発現症例とし、「関係ないらしい」あるいは「関係なし」と判定した症例についてはその根拠を判定委員会で検討し、採否を決定した。また、臨床検査値の異常変動については、日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準臨床検査値の採択基準」¹³⁾に従って判定した。ただし、主治医が経口用VCMとの因果関係を「関係ないらしい」あるいは「関係なし」と判定した症例については、その判定根拠を判定委員会で検討し、採否を決定した。

また、副作用および臨床検査値異常変動の程度については、日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準、副作用・臨床検査値異常の程度」¹³⁾を参考にして、主治医と協議の上、最終判定を行った。

有用性については、有効性評価対象症例および臨床検査値異常変動が発現した症例をあわせて評価対象とし、臨床効果、細菌学的効果および安全性を勘案した判定基準(Table 2)を作成し、この判定基準にもとづいて判定した。有効性の評価対象から除外となった症例のうち、臨床検査値異常変動が発現した症例は有用性の評価対象に含めることとした。

また、対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合、7~10日以内に下痢、腹痛、発熱などの症

状改善の兆候がまったく見られない場合、重篤な副作用あるいは臨床検査値異常のため投薬を継続できない場合、患者または法定代理人等が中止を申し出た場

合、その他、主治医が中止の必要を認めた場合などの際は、経口用 VCM の投与を中止してもよいこととしたが、投与中止時点で所定の検査を可能な限り実施

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side Effects/ Abnormal Changes of Laboratory Findings		Clinical Efficacy			excluded cases
		excellent	good	poor	
Absent		‡	+	-	-
Present	mild	‡	+	-	-
	moderate	+	±	-	-
	severe	±	-	-	-

‡: markedly satisfactory, +: satisfactory, ±: slightly satisfactory, -: unsatisfactory

Table 3. Case distribution

	Total no. of cases	No. of cases evaluated	No. of cases excluded
Clinical Efficacy	53	34	19
Side Effects	53	53	0
Abnormal Changes of Laboratory Findings	53	51	2
Usefulness	53	37	16

Table 4. Patients characteristics

Characteristics		No. of cases	(%)	
Total		34	(100)	
Sex	male	28	(82.4)	
	female	6	(17.6)	
Age (years)	29-49	3	(8.8)	
	50-59	6	(17.6)	
	60-69	12	(35.3)	
	70-79	10	(29.4)	
	80-84	3	(8.8)	
MRSA Severity	mild	5	(14.7)	
	moderate	23	(67.6)	
	severe	6	(17.6)	
Background	post- operation	upper GI	19	(55.9)
		lower GI	9	(26.5)
		other	3	(8.8)
	nonoperation	3	(8.8)	
MRSA Accompanied from Nonfecal Source	absent	18	(52.9)	
	present	16	(47.1)	

し、中止の理由、所見および中止後の転帰についても記載するようにした。

MRSA 腸炎を対象として、経口用 VCM による治療を行ったが、被験者の選択基準に合致しない症例、すなわち、糞便あるいは消化管内容液中から MRSA が分離確認し得なかった症例および腸炎としての症状所見が明確でない症例は有効性の評価対象から除外した。また、投与期間が 5 日間未満の 7 例のうち 2 例については、治療目的達成により投与を完了した症例なので有効性の評価対象に含めた。細菌学的検査については、集中検査による分類を原則としたが、検体が送

付されなかった症例については各施設の検査成績に従って分類した。

II. 成 績

1. 症例の取り扱い

MRSA 腸炎を疑って、計 53 例に本剤の投与を開始したが、結果として MRSA が分離され得なかった症例 15 例と、糞便あるいは消化管内容液から MRSA が分離確認され、本剤の投与を開始したが、腸炎としての症状や所見が明確でなかったと判断された症例 4 例の計 19 例が有効性評価対象から除外となった (Table 3)。

Table 5. Symptoms and signs related to MRSA enteritis

Symptoms and signs		No. of cases	(%)
Total		34	(100)
Watery stool	-	3	(8.8)
	+	31	(91.2)
No. of Defecations (times/day)	≤2	6	(17.6)
	3-5	12	(35.3)
	6-9	6	(17.6)
	10≤	8	(23.5)
	artificial anus, stoma	2	(5.9)
Diarrhea	mild	6	(17.6)
	moderate	12	(35.3)
	severe	16	(47.1)
Fever (°C)	<37	8	(23.5)
	37- <38	9	(26.5)
	38- <39	10	(29.4)
	39≤	6	(17.6)
	unknown	1	(2.9)
Abdominal pain	none	15	(44.1)
	mild	11	(32.4)
	moderate	5	(14.7)
	severe	3	(8.8)
Nausea, vomiting	none	23	(67.6)
	mild	9	(26.5)
	moderate	2	(5.9)
	severe	0	(0)
Abdominal distension	none	15	(44.1)
	mild	11	(32.4)
	moderate	6	(17.6)
	severe	2	(5.9)

安全性評価については、VCMが投与されたすべての症例53例を安全性評価対象とした。しかし、臨床検査値の変動については、投与前、後ともに臨床検査が実施されなかった症例、また、投与開始後に臨床検査が実施されなかった症例が各1例ずつあり、この2例については評価し得なかった。

有用性評価については、有効性、安全性ともに評価した症例を対象としたが、それに加えて有効性評価対象から除外された症例のうち臨床検査値異常変動が認められた3例は評価対象とした。

2. 患者背景

有効性評価対象34症例の患者背景 (Table 4) を性別にみると、男性は28例、女性は6例であった。年齢別では60~70歳代の症例が全体の約2/3と多く、最年少は29歳、最年長は84歳であった。腸炎の重症度別にみると中等症の症例が23例 (67.6%) とともに多かった。基礎疾患についてはMRSA腸炎が手術後に発症した症例が31例で、そのうち上部消化管の術後が19例、下部消化管の術後の症例が9例、その他の術後の症例は3例であり、手術と関係なくMRSA腸炎が発症したのは3例のみであった。34例はいずれも糞便あるいは消化管内容液からMRSAが検出されたが、血液、喀痰など他部位からもMRSAが分離された症例も16例 (47.1%) でみられた。

初診時の腸炎症状・所見 (Table 5) は下痢の程度に関しては軽度が6例、中等度が12例、重度は16例であり、下痢の性状が水様性であった症例は31例であった。排便回数は1日10回以上が8例、9~6回の症例が6例、5~3回の症例が12例、2回以下の症例は6例であった。体温は、39°C以上の高熱の症例は6例、37~38°C台が19例であり、平熱が8例であった。その他腹痛、悪心・嘔吐、腹部膨満が認められた症例はそれぞれ19例、11例、19例であった。

VCMの投与量および投与期間については、1日投与量では2.0g (4回/日) の症例が22例で約65%を占め、平均1日投与量は約1.8gであった (Table 6)。投与期間については、ほとんどの症例が5~10日間であったが、2日間で投与完了した症例が1例あり、また治療に19日間を要した症例もあり、平均投与日数は約8.0日であった。経口VCMの総投与量は、最小4.0g、最大28.5gで平均総投与量は約12.5gであった。

3. 総合評価

1) 有効性

(1) 臨床効果

有効性評価対象症例24例での、MRSA腸炎に対す

Table 6. Dose and duration of vancomycin

	No. of cases	(%)
Total	34	(100)
Daily dose (g)	0.5	(5.9)
	1.0	(11.8)
	1.5	(14.7)
	2.0	(64.7)
	4.0	(2.9)
mean±SD	1.79±0.60	
Duration (days)	2-4	(5.9)
	5-7	(47.1)
	8-10	(29.4)
	11-14	(11.8)
	15-19	(5.9)
mean±SD	7.94±3.47	
Total dose (g)	4.0-5.0	(14.7)
	5.1-10.0	(38.2)
	10.1-15.0	(20.6)
	15.1-20.0	(14.7)
	20.1-28.5	(11.8)
Mean±SD	12.48±6.26	

Table 7. Clinical efficacy

Clinical efficacy	No. of cases	(%)
No. of cases evaluated	34	
Excellent	27	(79.4)
Good	7	(20.6)
Poor	0	(0)
Efficacy rate (%)	100	

るVCM経口投与の臨床効果は、著効27例、有効7例、無効0例であり、有効以上の有効率は100%であった (Table 7)。各症状別の正常化までの日数の平均値は、いずれの症状も4日以内であった (Table 8)。

患者背景、初発症状、VCMの投与量・投与期間および併用抗菌薬の有無別に臨床効果を比較検討した。34例について患者背景別の臨床効果を5項目について検討し、まとめてTable 9に示した。性別、年齢、腸炎の重症度および基礎疾患別の臨床効果には有意な差は認められなかった。糞便以外からのMRSA検出の有無別の臨床効果では、検出されなかった症例 (18

Table 8. Days required for improvement of initial symptoms

Symptoms	No. of cases	Days required for improvement*
Fever	19	3.42±1.98
Watery Stool	28	3.25±1.77
Abdominal Pain	16	3.06±2.56
Abdominal Distension	19	3.16±1.66
Nausea, Vomiting	11	3.73±2.67

* mean±SD

Table 9. Patient characteristics analyzed according to clinical effect

Characteristics	Total				Statistical test		
		excellent	good	poor			
No. of cases	34	27	7	0			
Sex	male	28	22	6	0	p=0.138	
	female	6	5	1	0		
Age (years)	29-49	3	2	1	0	p=0.521	
	50-59	6	4	2	0		
	60-69	12	11	1	0		
	70-79	10	7	3	0		
	80-84	3	3	0	0		
Severity	mild	5	5	0	0	p=0.421	
	moderate	23	17	6	0		
	severe	6	5	1	0		
Background	post-operation	upper GI	19	14	5	0	p=0.594
		lower GI	9	8	1	0	
		other	3	3	0	0	
	nonoperation	3	2	1	0		
MRSA accompanied from nonfecal source	absent	18	18	0	0	p=0.001*	
	present	16	9	7	0		

* p<0.01

例)ではすべて著効(著効率100%)であったが、他部位からもMRSAが検出された症例(16例)では著効が9例(著効率56.3%)、有効が7例であり、糞便以外からMRSAが検出されなかった症例と検出された症例との著効率に有意な差が認められた(p=0.001*)。また、初発症状の程度やVCMの投与量、投与期間、総投与量別に臨床効果を検討すると、発熱、下痢などいずれの症状の程度においても(Table 10)、また、1日投与量、投与期間、総投与量においても(Table 11)臨床効果に差は認められなかった。さらに併用抗菌薬の有無別に臨床効果を検討したが、

他の抗菌薬の併用の有無とMRSA腸炎に対するVCMの経口投与の臨床効果に関係は認められなかった(Table 12)。

(2) 細菌学的効果

糞便あるいは消化管内容液中MRSAの消長は、本剤投与後に下痢がおさまったため、細菌検査が実施されなかった7例は不明とし、検討した27例中、消失25例、減少2例、不変・増多0例で、MRSAの消失率は92.6%であった(Table 13)。

2) 安全性

副作用症状の発現した症例は投与全症例(53例)

Table 10. Initial symptoms and signs analyzed according to clinical effect

Initial symptoms and sign		Total				Statistical test
			excellent	good	poor	
No. of cases		34	27	7	0	
Watery stool	-	3	2	1	0	p=0.573
	+	31	25	6	0	
No. of defecations (times/day)	≤2	6	3	3	0	p=0.230
	3-5	12	10	2	0	
	6-9	6	6	0	0	
	10≤	8	6	2	0	
	artificial anus, stoma	2	2	0	0	
Diarrhea	mild	6	6	0	0	p=0.399
	moderate	12	9	3	0	
	severe	16	12	4	0	
Fever (°C)	<37	8	7	1	0	p=0.830
	37- <38	9	7	2	0	
	38- <39	10	7	3	0	
	39≤	6	5	1	0	
	unknown	1	1	0	0	
Abdominal pain	none	15	12	3	0	p=0.855
	mild	11	9	2	0	
	moderate	5	4	1	0	
	severe	3	2	1	0	
Nausea, vomiting	none	23	20	3	0	p=0.672
	mild	9	6	3	0	
	moderate	2	1	1	0	
	severe	0	0	1	0	
Abdominal distension	none	15	13	2	0	p=0.546
	mild	11	7	4	0	
	moderate	6	6	0	0	
	severe	2	1	1	0	

中1例もなかったが、臨床検査が投与開始時を含め2回以上実施された51例中異常変動が8例に認められた。その内訳は、軽度の好酸球増多1例、軽度のGOT, GPT上昇3例、中等度のGOT, GPT, Al-P上昇3例、中等度のBUN, S-Cr上昇(腎不全増悪)1例であり、発現率は15.7%であった(Table 14)。

臨床検査値異常変動の発現した8例の経過は、好酸球増多の1例、GOT, GPT上昇の2例およびGOT, GPT, Al-P上昇の3例は、いずれも特別な処置を

せずに投与終了後には正常化または改善した。GOT, GPTが上昇した1例は投与終了後に検査が行われておらず検査値の経過は不明であるが、順調に退院した(Table 15)。また、BUN, S-Cr上昇(腎不全増悪)の1例は本剤投与終了後に投与前値に回復した。

3) 有用性

評価対象症例37例での経口VCMの有用性は、非常に満足25例、満足9例、やや満足0例、不満3例であった。不満の3例はいずれも有効性評価対象除外症例で、臨床検査値異常変動が発現した3例である。

Table 11. Dose and duration of vancomycin analyzed according to clinical effect

	No. of cases	Total		
		excellent	good	poor
	34	27	7	0
Daily dose (g)	0.5	2	1	0
	1.0	4	3	0
	1.5	5	3	0
	2.0	22	19	0
	4.0	1	1	0
mean±SD	1.79±0.60	1.85±0.5	1.50±0.53	
Duration (days)	2-4	2	2	0
	5-7	16	15	0
	8-10	10	6	0
	11-14	4	4	0
	15-19	2	0	2
mean±SD	7.94±3.47	7.26±2.8	10.57±4.44	
Total dose (g)	4.0-5.0	5	3	0
	5.1-10.0	13	12	0
	10.1-15.0	7	6	0
	15.1-20.0	5	4	0
	20.1-28.5	4	2	0
mean±SD	12.48±6.2	11.69±4.9	15.50±9.25	

Table 12. Presence/absence of concomitant antibiotics and clinical efficacy

Concomitant drugs	No. of cases	Clinical efficacy			Cases rated excellent (%)	Statistical test
		excellent	good	poor		
Absent	13	12	1	0	92.3	p=0.149
Present	21	15	6	0	71.4	
Total	34	27	7	0	79.4	

Table 13. Bacteriological Response

Bacteriological response	No. of cases	(%)
No. of cases evaluated	27	
Eliminated	25	(92.6)
Decreased	2	(7.4)
Unchanged	0	
Unknown	7	
Elimination rate	92.6%	

満足以上の有用率は 91.9%であった (Table 16)。

4. 細菌学的検討

有効性評価対象 34 症例から分離された *Staphylococcus aureus* 34 株のうち、18 株について各種薬剤の MIC を測定しえた (Fig.2)。VCM の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1 株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 11 株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 6 株で耐性例は 1 例も認められなかった。Methicillin (DMPPC) ではすべての菌株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、cefazolin (CEZ) では全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。また、imipenem/cilastatin (IPM/CS) の MIC は 1 株 (0.78 $\mu\text{g/ml}$) 以外はすべてが 12.5 $\mu\text{g/}$

Table 14. Side effects and abnormal changes of laboratory findings

		No. of cases
Side effects	Total no. of cases evaluated	53
	Absent	53
	Present (incidence %)	0 (0%)
Abnormal changes of laboratory findings	Total no. of cases evaluated	51
	Absent	43
	Present (incidence %)	8 (15.7%)
	Eosinophilia	1
	GOT, GPT ↑	3
	GOT, GPT, Al-P ↑	3
BUN, S-Cr ↑	1	

Table 15. Abnormal changes of laboratory findings

Case Age (yr.) Sex	Items	Normal range	Before	During treatment	After	Follow-up
78 M	Eos (0-9)		4	-	12	2
70 M	GOT (6-25)	(IU/l)	44	21	115	-
	GPT (0-19)	(IU/l)	31	26	107	-
84 M	GOT (0-20)	(IU/l)	13	22	52	24
	GPT (0-15)	(IU/l)	7	11	43	15
84 M	GOT (8-30)	(IU/l)	49	47	103	58
	GPT (5-35)	(IU/l)	36	39	81	53
70 M	GOT (9-32)	(IU/l)	16	22	76	20
	GPT (5-35)	(IU/l)	14	35	96	26
	Al-P (68-220)	(IU/l)	206	160	424	265
53 M	GOT (9-32)	(IU/l)	40	292	63	56
	GPT (5-35)	(IU/l)	19	287	104	74
	Al-P (68-220)	(IU/l)	131	233	280	175
54 M	GOT (9-32)	(IU/l)	12	29	238	28
	GPT (5-35)	(IU/l)	14	13	413	89
	Al-P (68-220)	(IU/l)	168	157	612	251
65 M	BUN (7-20)	(mg/ml)	40.9	97.4	145.3	21.4
	S-Cr (0.8-1.4)	(mg/ml)	2.1	4.9	4.1	2.3

Table 16. Usefulness

Usefulness	No. of cases	(%)
No. of cases evaluated	37	
Markedly satisfactory	25	(67.6)
Satisfactory	9	(24.3)
Slightly satisfactory	0	(0)
Unsatisfactory	3	(8.1)
Cases rated satisfactory	91.9%	

ml 以上で中等度ないし高度の耐性を示した。Minocycline (MINO) では MIC が $\leq 0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に 5 株、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に 8 株と 2 峰性を示し、また、arbakacin (ABK) では 16 株は MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、2 株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。Ofloxacin (OFLX) での MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 5 株、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ の 7 株を含めて $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上に 13 株みられるなど、VCM 以外はいずれの薬剤にも耐性株が認められた。

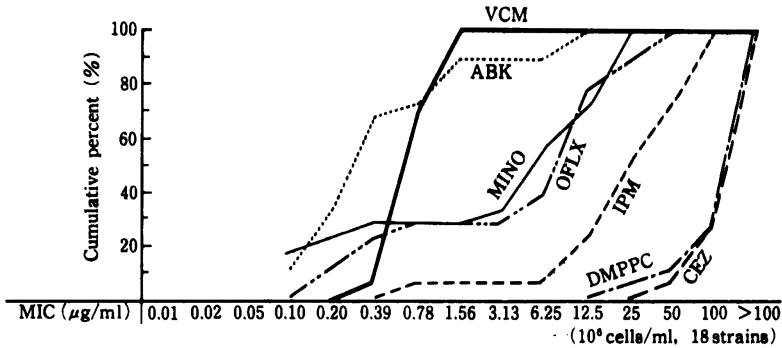


Fig. 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of MRSA.

また、上記の18株のうち17株についてコアグラーゼ型、エンテロトキシン型、TSST-1産生能について測定した。コアグラーゼ型は17株ともII型であり、エンテロトキシン型はA、C型混合が11株、C型が5株、非産生が1株であった。TSST-1産生能は産生が16株、非産生が1株であり、この非産生株はエンテロトキシンも非産生であった。さらに、これらの17株については、Polimerase chain reaction (PCR)法によりMRSAの同定を行ったが、いずれもmecA陽性であり、MRSAであることが確認された。

III. 考 察

MRSAは1961年ヨーロッパにおいてはじめて報告された¹⁵⁾。本邦ではMRSAの分離報告は1970年代後半からみられるが¹⁶⁾、1980年以降著明な増加傾向が見られた。MRSAは今日使用されている抗菌薬の多くに耐性であり、有効かつ安全な薬剤がほとんどないことが臨床上的大きな問題点である。外科領域では術後において、MRSAによる創感染、腹腔内感染、呼吸器感染、腸炎などが報告¹⁷⁾されているが、なかでも、MRSA腸炎は消化器手術の術後早期に発症すること¹⁸⁾、症状が激烈でしばしば多臓器障害を引き起こし重篤化することなどの特徴的な病像を呈する^{19,20)}。胃癌、食道癌などの重篤な基礎疾患を有し、しかも大手術後に併発した腸炎はMRSAによる場合が多く、MRSA腸炎は早期に発見し、対処しなければ生命に関わることも多いとされている疾患である。

VCMの経静脈投与は、敗血症、肺炎、骨髄炎、創部感染など各種のMRSA感染症に対して、優れた臨床効果が確認されている。一方、VCMの経口投与は、MRSA腸炎に対して最も有効な薬剤として評価されているが^{25,26)}、その有効性と安全性については、本邦ではこれまで少数例で確認されているにすぎない。

そこで今回、我々は全国27施設の共同研究として、MRSA腸炎に対する経口用VCMの有効性、安全性および有用性を評価する研究を行った。

有効性については、MRSAが陰性の15例と、腸炎症状が不明確な4例を除き、34例で評価した。除外となった症例はいずれもMRSA腸炎が疑われる症例に対して発症早期から本剤が投与開始されたため、結果的に本試験の臨床効果の評価対象症例から除外になった。評価対象症例34例において、腸炎としての症状・所見の改善経過から判定した臨床効果は、著効27例(79.4%)、有効7例(20.6%)、無効0例(0%)で、有効率は100%であった。今回の研究でVCMの経口投与はMRSA腸炎の治療薬剤として非常に有効であることが明らかにされた。また、著効例と有効例に分けてその差異を検討すると、MRSA腸炎の重症度ではVCMの投与量・投与期間などによる差がみられなかったが、腸炎以外に他の部位からMRSAが検出される複合感染巣を有する症例では著効例が少なかった。このことから、腸炎以外にMRSA感染を有する場合には、VCMや他の抗菌薬の全身投与を併用することにより腸炎以外の感染巣の治療を続けながらVCMの経口投与を加える必要があると思われる。また、細菌学的効果ではMRSAの消長が確認できた27例では、菌量が不変や増多した例はなく、消失25例(92.6%)、減少2例(7.4%)であった。症状の消失のみならず、糞便や消化管内容液のMRSAが増加する症例は1例もなく、VCMの経口投与により大部分の症例でMRSAが消失し、細菌学的検索でも治療効果が確認された。

1990年6月の全国アンケート調査²⁰⁾ではMRSA腸炎による死亡率が14.3%と報告されているが、今回のVCMの経口投与による共同研究ではMRSA腸炎

による死亡例は1例もなかった。本研究では、MRSA 腸炎の早期診断に努め、早期に VCM の経口投与による治療を開始したため重篤化する症例が認められなかったことも考えられ、MRSA 腸炎が疑われるならば、MRSA が検出される前から、早期に VCM の経口投与を開始することが望ましいと言える。

安全性の検討では、VCM を経口的に投与した全症例 53 例中副作用症状の発現は1例も認められなかった。しかし、臨床検査値の異常変動は 51 例中、軽度の好酸球増多が 1 例、軽度の GOT, GPT の上昇が 3 例、中等度の GOT, GPT, Al-P の上昇が 3 例、BUN, S-Cr 上昇(腎不全増悪, 中等度)が 1 例に認められた。VCM は経口的に投与した時、消化管からはほとんど吸収されることなく、糞便中に排泄される^{6,7)}とされている。したがって、経口投与された VCM の全身に対する影響はほとんど考慮しなくてもよいと考えられる。今回の研究では、「疑わしきは罰する」を原則としたので、前記の臨床検査値の異常変動を認めた 8 例を副作用として取扱うこととした。しかし、これら 8 例の臨床検査値の異常を呈した症例はいずれも VCM の投与を続けることが可能であり、しかも治療後に正常値に復していることから、経口 VCM の投与による臨床検査値への直接の影響はほとんどないと考えられる。

分離された MRSA に対する各種薬剤の MIC について、今回の研究で、18 株について MIC の測定を行った。VCM 以外の薬剤には耐性の菌株が多かったことから、VCM は耐性化は低いといわれてはいるが、使用にあたっては濫用を避けるよう心掛けなければならない。

MRSA は当初は第 3 世代セフェム系抗菌薬の濫用により MSSA がプラスミドを介しての変異が誘導され、PBP2' を産生し、MRSA と変化することが考えられた²¹⁾。しかし現在では MRSA はすべて mecA 遺伝子を有していることから mecA を持たない MSSA から誘導されることはないとされている²²⁾。本研究では mecA を検索し得た 17 症例全例で mecA が陽性であることから MRSA であることが確認されている。また、コアグラマーゼ型、エンテロトキシン型、TSST-1 産生能については、MRSA 腸炎が報告され始めた当初は、本邦ではコアグラマーゼ II 型、エンテロトキシン C 型、TSST-1 産生の MRSA が MRSA 腸炎に多いとされてきた^{19,23)}。最近では MRSA 腸炎にみられる MRSA はコアグラマーゼ II 型、エンテロトキシン A, C 混合あるいは C 型、TSST-1 産生が多いと報

告されている^{17,24)}。今回の多施設共同研究でもこれらを検索し得た 17 症例の MRSA はコアグラマーゼ型はすべて II 型であり、エンテロトキシン型は A, C 混合型が 11 株、C 型が 5 株で、TSST-1 産生能は 16 株に陽性であった。1 株でエンテロトキシンおよび TSST-1 がともに非産生であった。この 1 例は MRSA 腸炎の重症度は重症と判定されたが、VCM の経口投与により著効を示した症例であった。また、今回の検討からは MRSA 腸炎に伴う MRSA はコアグラマーゼ II 型、エンテロトキシン A, C 混合型または C 型で TSST-1 産生能陽性が特徴であり、施設内や地域による差は特に見られなかった。

今回の臨床研究の結果では、VCM の経口投与による MRSA 腸炎の治療は有効率 100%、菌消失率 92.6% という優れた成績であり、これまでの多くの症例報告^{25,26)}と同様に、VCM の経口投与は十分満足できる治療法であると考えられる。

以上より、経口用 VCM は MRSA による腸炎の治療薬として安全に投与でき、きわめて有効であることから、その有用性が確認され、優れた臨床効果が期待できる。

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) 青木泰子, 柏木平八郎: 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: 549~556, 1990
- 3) 後藤 元, 島田 馨: MRSA 感染症の対策。 *臨床消化器内科* 6: 641~652, 1991
- 4) 山口憲三, 古谷信彦: vancomycin 注射薬。 *臨床医* 18: 244~249, 1992
- 5) 小林寛伊: 欧米における MRSA の予防対策とその進め方。 *月刊薬事 (臨時増刊)* 34: 2380~2386, 1992
- 6) 舟田 久, 丹波和夫, 藤田信一, 服部絢一: 無菌室治療のための重症血液疾患患者の無菌化処置。 *感染症学雑誌* 53: 182~204, 1979
- 7) 中富昌夫, 金城福則, 上江州正則, 嘉手納啓三, 小張一峰, 古謝景色春: 抗生剤投与に続発した偽膜性腸炎の一例—Vancomycin 治療の基礎的・臨床的検討—。 *Chemotherapy* 31: 572~578, 1983
- 8) 正岡 徹: 特集 抗生物質・抗菌剤の適切な予防投与のあり方 成人領域—骨髄移植における感染症に対する予防投与。 *化学療法の領域* 5: 1889~1893, 1989
- 9) 米倉修司, 長尾忠美, 小松田光真, 有森 茂, 沢村貞昭, 小沢 敦, 橋本一男, 佐々木生五: 骨髄移植患者の無菌治療中における腸内の細菌の変動につい

- て。感染症学雑誌 64: 963~966, 1990
- 10) 岩本 勲, 他: 直腸癌の術後に発生した偽膜性大腸炎の 1 治験例。外科 50: 610~611, 1988
 - 11) 古林正夫, 田崎浩一, 小林 忍, 深堀愛子, 森勉, 木原正高, 山口憲二: *Clostridium difficile* 腸炎の 15 例。基礎と臨床 23: 283~287, 1989
 - 12) 猶本良夫, 松川啓義, 合地 明, 日伝晶夫, 上川康明, 阪上賢一, 折田薫三: 胃全摘術後第 3 病日に偽膜性大腸炎による hypovolemic shock をきたした 1 症例。日臨外医学会誌 53: 391~395, 1992
 - 13) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687, 1991
 - 14) 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
 - 15) Jevons MP: "Celbenin"-resistant staphylococci. BMJ 1: 124~125, 1961
 - 16) 松本慶蔵, 田尾 操, 岩垣明隆, 渡辺貴和雄, 坂本翔: ブドウ球菌感染症の臨床—呼吸器科—。臨床と細菌 7: 353~359, 1980
 - 17) 横山 隆, 他: 術後 MRSA 腸炎。外科 53: 1034~1040, 1991
 - 18) 小西敏郎, 吉田純司, 平田 泰, 森 潔, 平石守, 出月康夫, 奥住捷子: 外科手術後の MRSA 感染症—とくに胃切除術後の腸炎型 MRSA 感染症の診断と対策—。最新医学 44: 2531~2537, 1989
 - 19) 保里憲一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井 敏, 真下啓二, 水野 章: 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実体—全国アンケート調査結果を中心に—。感染症学雑誌 63: 701~707, 1989
 - 20) 阿久津昌久, 他: 外科領域における術後 MRSA 腸炎の全国アンケート調査結果について。日本外科感染症研究 3: 225~229, 1991
 - 21) 横田 健: MRSA の発生機序とその毒性。臨床消化器外科 6: 615~627, 1991
 - 22) 菅野治重: β -lactum 剤に対する耐性機構 mecA 遺伝子の構造と機能。日本臨床 50: 1016~1019, 1992
 - 23) 品川長夫: MRSA 感染症に対する Arbekacin と Vancomycin。内科 70: 685~691, 1992
 - 24) 山口憲三: MRSA 感染症の病像。内科 70: 613~618, 1992
 - 25) 桐田孝史, 瀬下明良, 西山隆明, 井原 寛, 大地哲郎, 浜野恭一: 消化器術後 MRSA 腸炎症例の検討。外科 53: 301~306, 1991
 - 26) 岩瀬和裕, 竹中博昭, 西村好晴, 矢倉明彦, 吉留克英, 大嶋仙哉: 術後メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 腸炎の検討—塩酸バンコマイシン経口投与の効果—。臨外 46: 1261~1264, 1991

A clinical study on vancomycin in methicillin-cephem resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) enteritis

Toshiro Konishi and Yasuo Idezuki

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Hiroyoshi Kobayashi

Infection Control and Prevention Service, the University of Tokyo Hospital

Shigetomi Iwai

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

Nagao Shinagawa

First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Kaoru Shimada

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science,
University of Tokyo

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

We evaluated the clinical effect, safety, and usefulness of oral administration of vancomycin hydrochloride (VCM) in methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) enteritis. VCM at daily doses of 0.5~4.0 g (mean 1.8 g) was orally given to 53 patients with MRSA enteritis for 2~19 days (mean 8.0 days), and the following results were obtained:

1) Of a total 53 patients, 34 were assigned for evaluation of clinical efficacy, 27 for evaluation of bacteriological effect, 53 for evaluation of side effects, 51 for evaluation of abnormal changes in laboratory findings and 37 for evaluation of usefulness.

2) There were no patients who died of MRSA enteritis, and all patients recovered from the enteritis with oral VCM. The efficacy rate was 100% (34/34 cases). As for the bacteriological effect, the elimination of organisms in the stool was seen in 92.6% of patients (25/27 cases).

3) Although no side effects were observed, 8 patients (15.7%) showed slight abnormal changes in laboratory findings, which did not cause any disturbance in the clinical course of the patients.

4) The utility rate (satisfaction rate) for treating patients with oral VCM was 91.9% (34/37).

The results showed that oral VCM given in daily doses of 2.0 g is a useful antibiotic therapy for MRSA enteritis.