

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 感染症に対する vancomycin 持続投与の有用性と安全性

加藤 研一・上殿 泰成・赤堀 道也

川村 浩子・山上 和寿・田中 孝也

関西医科大学救命救急センター*

(平成 6 年 1 月 5 日受付・平成 6 年 3 月 2 日受理)

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する vancomycin (VCM) の抗菌作用は、血中濃度より接触時間に依存するとした報告にもとづき、もっとも接触時間の長い持続投与法と従来の間歇投与法との間の有用性について比較検討を行った。MRSA 感染症の 24 例に対し、7 例には持続投与、17 例には間歇投与を行った。持続投与群は 0.25~2.5 g を 24 時間持続的に投与し、間歇投与群は 0.5~2.0 g/日を 1~3 回に分け 1 時間で点滴投与した。投与量は血中濃度により適宜増減を行った。結果は①効果: 両法とも臨床的有用性は高く、細菌学的效果においても、血液中において持続投与群で 6 例すべてに、間歇投与群で 8 例中 7 例に細菌の消失を認め、ほぼ同様の効果を認めた。しかし痰では持続投与群で 7 例中 6 例 (85.7%)、間歇投与群は 14 例中 6 例 (42.9%) の消失であり、持続投与群がより高い除菌率を示した。CRP の減少率による効果の発現時期の検討で持続投与群が間歇投与群より早期であった。②血中濃度: 持続投与群の腎機能正常例では開始後 24 時間で一定濃度となり、腎障害例では蓄積傾向を認めたが減量により血中濃度の維持は容易であった。③副作用: 持続投与における腎機能の悪化は認められなかった。以上より MRSA 感染症に対し VCM 持続投与は従来の間歇投与法に比べ、効果の発現が早く、呼吸器感染に有効であり、血中濃度の管理が簡便であることから、重篤な基礎疾患のために腎機能の変動が激しく、投与量の決定が困難で、しかも強力で迅速な殺菌効果が必要な compromised host の MRSA 感染症に特に有用であると考えられた。

Key words: MRSA, vancomycin, 持続投与

多剤耐性のため治療に難渋してきた methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対し、米国では 1958 年からグラム陽性菌に対して使用されてきた vancomycin (VCM) の点滴静注が本邦においても 1991 年より認可され、その治療成績は飛躍的に向上した¹⁾。しかし MRSA 感染症は compromised host における発生率が高いため、多臓器不全を伴っている集中治療患者に重症 MRSA 感染が併発した場合、より迅速かつ確実で、しかも安全な効果を持つ抗菌化学療法が要求される。そこで VCM の MRSA に対する殺菌速度は遅く、抗菌作用は血中濃度より接触時間に依存するとの報告^{2~5)}にもとづき、もっとも接触時間の長い VCM 持続投与法の有用性について検討を行った。

I. 対 象

1990 年 1 月から 1993 年 5 月の間に、MRSA 感染症となった 24 症例に対し、17 例には従来法の間歇投与（間歇群）、7 例には持続投与（持続群）を行った。間歇群の年齢は 43~86 歳で、男 14 例、女 3 例であった。持続群の年齢は 31~84 歳で、男 3 例、女 4 例であった。感染症としては間歇群は菌血症 8 例、肺炎 8 例、腹腔内感染 4 例、胆道感染 1 例、また肺炎所見のない痰からの検出が 6 例であった。持続群は菌血症 5 例、肺炎 2 例、腹腔内感染 1 例、また肺炎所見のない痰からの検出が 5 例であった。投与日数は間歇群は 16.4 ± 9.7 日、持続群は 13.0 ± 4.0 日で有意差を認めなかった。処置としては中心静脈栄養が全例に施行され、気管内挿管もしくは気管切開による呼吸管理が、

* 大阪府守口市文園町 1 番地

間歇群で 15 例、持続群では全例で行われ、血液透析などの血液浄化法が、間歇群で 7 例、持続群で 3 例に施行されていた。なお間歇群には血漿交換が必要であった肝不全症例が 2 例、高度の多臓器不全（5 臓器）症例が 1 例含まれていた。

II. 方 法

投与方法は持続群では 1 日投与量 0.5~2.5 g を生理食塩水に溶解しシリジポンプにより 24 時間持続的に中心静脈カテーテルより投与し、間歇群では 1 日投与量 0.5~2.0 g を 1~3 回に分け、生理食塩水 100 ml に溶解し 1 時間に点滴投与を行った。

効果判定は主治医による臨床的有用性の判定と、投与前後での細菌学的検査および CRP の経日的測定により行った。

VCM の血中濃度は蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) により測定し、持続群では濃度が 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を維持するように適時減量を行い、間歇群では投与終了時の濃度の上限を 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし適宜増減を行った。なお血中濃度の推移の検討については、多剤耐性 coagulase negative Staphylococci および ampicillin 耐性 Enterococcus spp. による菌血症 3 例に対する持続投与例を含めた。

安全性の検討として腎機能障害の程度を投与前後の血清クレアチニンの測定により行った。なお持続群ではクレアチニクリアランスを投与前に測定した。

III. 結 果

1. 投与効果の検討

臨床的有用性は、間歇群では有効 14 例、無効 2 例、判定不能 1 例であった。一方、持続群では 7 例すべて有効と判定された。

細菌学的效果については、血液からの検出は、間歇群で 8 例中 7 例、持続群で 4 例すべてに細菌の消失を認めた。痰からの検出は間歇群において消失 6 例 (42.9%)、減少 6 例 (42.9%)、増加 2 例 (14.3%) とやや低い消失率であったが、持続群では消失 6 例

(83.3%)、減少 1 例 (14.7%) と、間歇群より高い消失率を示した (Table 1)。

2. 効果発現期間の検討

間歇投与と持続投与の効果発現期間についての検討を臨床的に有効であった症例の CRP の減少率を用いて行った。投与開始前の CRP の値を 100% とすると、間歇群では 5 日目までに 50% 以下となったのは、9 例中 1 例のみであったが、持続群では 7 例中 5 例に低下を認め、持続投与の効果発現期間が間歇投与より短縮されていることが認められた (Fig. 1)。

3. 持続投与における血中濃度の推移

1) 腎機能正常群 (クレアチニクリアランス; 113~77.2 ml/min): VCM の血中濃度は、2 g を 24 時間で投与開始した腎機能正常例では、24 時間以降の濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後で一定となり、蓄積傾向は認められなかった (Fig. 2)。

2) 軽度腎障害群 (クレアチニクリアランス; 56.1~43.2 ml/min): 1 日 2 g の持続投与で、24 時間後には 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 近くに達し、さらに上昇傾向が認められた。しかし、2~5 日目に 1 日投与量を 1.5~0.5 g に減量することにより、その後は血中濃度は 10~

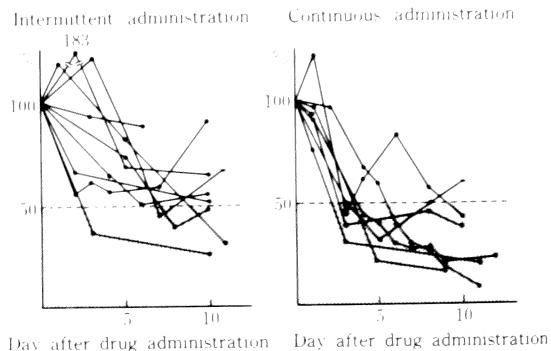


Fig. 1. Effect of vancomycin on CRP reduction rate.

Table 1. Bacteriological effects of vancomycin

Sample	Administration route	Eradicated	Decreased	Unchanged	Increased	Total
Blood	intermittent	7		1		8
	continuous	5		0		5
Sputum	intermittent	6	6	0	2	14
	continuous	6	1	0	0	7
Pus	intermittent	3	0	1	1	5
	continuous	1	0	0	0	1

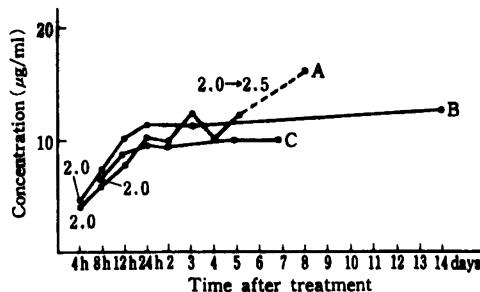


Fig. 2. Plasma levels of vancomycin obtained by continuous administration in patients with normal renal function.

Normal renal function was estimated by levels of creatinine clearance of 133 (case A), 77.2 (case B) and 97.4 ml/min (case C). Numbers indicate the dose of vancomycin per day.

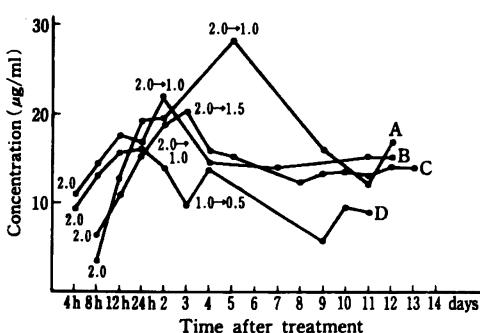


Fig. 3. Plasma levels of vancomycin obtained by continuous administration in patients with moderate renal failure.

Moderate renal failure was estimated by levels of creatinine clearance of 56.1 (case A), 43.2 (case B), 46.0 (case C), and 51.3 ml/min (case D).

Numbers indicate the dose of vancomycin per day.

20 μg/ml に安定した (Fig. 3)。

3) 高度腎障害群（クレアチニンクリアランス；15.8～1.3 ml/min）：2 例は血液透析施行症例であった。これらに対して 1 日投与量を 1～2 g で投与を開始したが、3 日後で 30～40 μg/ml となり、透析症例では数日間の投与中止が必要となった。透析が不要であった症例は 1 日投与量 0.5 g で血中濃度は一定とな

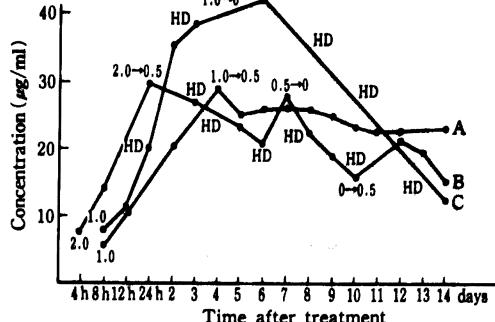


Fig. 4. Plasma levels of vancomycin obtained by continuous administration in patients with severe renal failure.

Severe renal failure was estimated by levels of creatinine clearance of 15.8 (case A), 6.3 (case B), and 1.3 ml/min (case C). Numbers indicate the dose of vancomycin per day, HD (hemodialysis) was also performed on that day.

った (Fig. 4)。

4. 安全性の検討

間歇投与の 3 例においては、投与後に腎機能の悪化が認められ、いずれも VCM 投与期間中に血液透析が必要となった。しかしこれらの症例では基礎疾患として肝不全や多臓器不全を有し、VCM の血中濃度も高値ではなかった。一方持続投与では投与前後でクレアチニンの上昇例はなく、逆に投与期間中に血液透析から離脱した急性腎不全症例も認められた (Fig. 5)。

IV. 考 察

MRSA は β -lactam 薬だけでなく *Staphylococcus aureus* に対し抗菌効果があるとされた多くの抗菌化學療法剤に対して耐性を獲得してきた。

しかし、VCM は長年使用されてきた欧米において耐性株の報告はなく、本邦においても VCM の静脈内投与が承認された後も臨床分離株において minimum inhibitory concentration (MIC) は最高で 1.56 (または 2) $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好な感受性を示し^{3,5,7,8)}、また試験管内においても VCM 耐性は誘導されにくいとされている⁴⁾。この他にも大きく複雑な分子構造 (分子量 1,486) に伴う、細胞壁合成阻害作用だけでなく、他の作用機序による抗菌作用や副作用 (red man syndrome など) の報告があり⁹⁻¹²⁾、 β -lactam 薬などと異なる特徴をもつ。

今回、CRP から検討した効果の発現時期は、持続

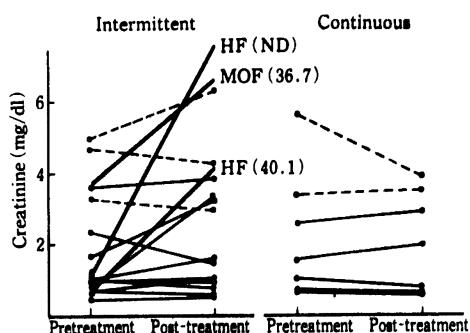


Fig. 5. Changes in serum creatinine levels obtained by continuous and intermittent administrations of vancomycin.

●—●: Nondialysis, ●---●: Maintenance dialysis, and —— Dialysis after onset of vancomycin administration HF and MOF stand for hepatic failure and multiple organ failure, respectively. Numbers in parentheses indicate maximum plasma concentration of vancomycin.

投与においてより短期間であった。この原因は VCM の特徴として β -lactam 薬などの抗生物質と比べて殺菌速度が遅く^{2,3,5)}、また抗菌効果（短時間殺菌作用および post-antibiotic effect など）が薬剤濃度より接觸時間に依存するためと思われる。また 4 倍前後 (6.25 または 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の MIC までは薬剤接觸時間が 6 時間より 24 時間、さらに 48 時間と長くなるにしたがって徐々に殺菌効果は高くなるが、濃度に関してはそれ以上に上昇させても効果は変わらないと報告されている^{2,3)}。また臨床的にも効果発現が遅いとの報告があり¹³⁾、今回行った持続投与はこの VCM の殺菌速度の遅さを補い、効果発現までの期間を短縮できたものと考えられた。

持続投与における維持血中濃度は 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定したが、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後の血中濃度であった腎機能正常症例においても効果を認め、しかも MIC の 4 倍以上の濃度では抗菌効果の増加が望めないことを考慮すれば、血液中においてはより低い維持濃度でも効果が得られると考えられた。

一方、間歇投与では高容量の 1 g を 1 時間で点滴静注した場合、最高血中濃度は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後にまで達するにもかかわらず、4~6 時間後には 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に急激に減少し、11 時間後には 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下すると報告されており^{1,3)}、今回の持続投与と比較して最高血中濃度は高く、有効と思われる濃度の維持時

間は短いと考えられる。

一般的に VCM の静脈内投与中は有効な抗菌作用を発揮させしかも副作用を避けるために、腎機能の評価と最高と最低の血中濃度の測定が推奨されている。しかし、MRSA 感染を併発しやすい集中治療患者などでは基礎疾患から、VCM の蓄積傾向を示す腎機能低下症例が多く、しかもその腎機能はショックなどの病態により変動も大きく、一時的な血液透析が必要となる症例も多い。したがって、投与開始前にクレアチニンクリアランスを測定しても、投与開始後にはすでに変化している場合も多いと考えられる。この要因に加え、間歇投与では投与方法そのものによる血中濃度の変動があるため、最適な血中濃度を得るために頻回な投与前後 2 回の正確な時間での採血が必要となる。一方持続投与では投与開始後 24 時間の濃度により投与量の変更を行えば、投与方法による血中濃度の変動が少ないため、数日おきに任意の時間の 1 回採血により安定した血中濃度の測定が可能であり、この値をもとにした投与量の変更は非常に容易であった。また今回用いた蛍光偏光免疫測定法による VCM 濃度の測定は迅速であり、持続投与では有効血中濃度を得るための腎機能評価の必要性は感じられなかった。

各種の MRSA 感染症に高い有効性を発揮している VCM であるが、島田らの報告では肺炎や肺化膿症などの呼吸器感染症での菌消失率は 44.4% と、他の感染症に比べ劣っていた¹¹⁾。我々の検討でも間歇投与における痰での MRSA の消失率は 42.9% と低い値を示した。これは VCM の肺組織への移行性の低さや¹⁴⁾、MRSA の上気道への親和性の高さがその要因と考えられるが、持続投与では 83.3% の良好な消失率を認めたことより、持続投与は MRSA 呼吸器感染症に対して、より有用な投与方法であると考えられた。

VCM の安全性については、もっとも問題となる腎障害について血清クレアチニン濃度の投与前後での変化から検討し、間歇投与 3 例で腎機能の悪化から血液透析が必要となった症例が認められたが、基礎疾患が肝不全など重篤で、さらに MRSA 感染症が併発した症例であり、VCM による影響か否かの判定は困難であった。一方持続投与では腎機能悪化例を認めず、腎機能障害を有する症例においても問題は認められなかった。VCM の腎毒性は血中トラフ値と総投与量との関連が指摘されているが¹⁵⁾、維持血中濃度が 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ における持続投与ではその危険性は低いと考えられた。

一般に MRSA 感染症となる症例は基礎疾患が重篤であり、今回の症例のように一時的な血液透析や各種

の血液浄化法の必要な症例など、腎機能が変動し評価が困難な場合も少なくない。このような症例に対し蓄積性が認められ、投与方法そのものによる血中濃度の変動のあるVCMの間歇投与において、至適投与量の決定は容易ではない。しかし持続投与では血中濃度は比較的安定しているため容易に投与量の決定が可能であり、しかも間歇投与に比べ効果発現までの期間が短く、気道感染での除菌効果が高く、重症患者に併発したMRSA感染症に対し有用な投与法であると考えられた。

文 獻

- 1) 島田 肇, 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パンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40: 86~101, 1992
- 2) Aoki Y, Kashiwagi H: Bactericidal activity of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Chemotherapy 40: 997~1004, 1992
- 3) 長谷川裕美: 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—。Chemotherapy 41: 329~338, 1993
- 4) 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
- 5) Gopal V, Bisno A L, Silverblatt F J: Failure of vancomycin treatment *in vivo* and *vitro* observation. JAMA 236: 1604~1606, 1976
- 6) 川山智隆, 徳永尚登, 横山俊伸, 本田順一, 名取英世, 市川洋一郎, 大泉耕太郎: 易感染者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の臨床的検討。感染症学雑誌 67: 615~621, 1993
- 7) 坂上吉一, 梶村計志, 伴美貴子, 吉永哲夫, 田中美智夫, 松尾清光: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する抗生素質および殺菌消毒剤の効果。Chemotherapy 41: 200~210, 1993
- 8) 菅野治重: MRSAの感受性の推移。医学のあゆみ 166: 306~310, 1993
- 9) 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
- 10) Jordan D C, Inniss W E: Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. Nature 184: 1894~1896, 1959
- 11) Nagarajan R: Antibacterial activities and mode of action of vancomycin and related glycopeptides. Antimicrob Agents Chemother 35: 605~609, 1991
- 12) 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
- 13) Levine D P, Fromm B S, Reddy B R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampicin in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 115: 674~680, 1991
- 14) Lamer C H, Beco V, Soler P, Fagom J Y, Dombert 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
- 15) 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

Continuous versus intermittent vancomycin therapy in methicillin-resistant
Staphylococcus aureus infection

Ken-ichi Kato, Masanari Uedono, Michiya Akahori, Hiroko Kawamura,
Kazuyoshi Yamagami and Takaya Tanaka

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University,
1 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka, 570 Japan

Continuous and intermittent administrations of vancomycin were performed in 7 and 17 patients, respectively, with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Continuous administration was done throughout 24 hours at a dose of 0.5 to 2.5 g for therapy. Intermittent administration was given at a dose of 0.5 to 2.0 g by 1-hour intravenous drip infusion (IVD) divided into one to three times a day. The results were as follows.

(1) Clinical efficacy was the same for both treatments. In the continuous and intermittent administrations of vancomycin, MRSA in the blood was eradicated in 6/6 and 7/8 patients, and in the sputum in 6/7 and 6/14 patients, respectively. The decrement in CRP% occurred earlier with continuous therapy than intermittent therapy.

(2) Plasma levels of vancomycin obtained by continuous administration made therapy easier than those obtained by intermittent therapy.

In conclusion, continuous vancomycin therapy against MRSA infections was more effective than intermittent therapy. This was characterized by rapid onset of efficacy and easy maintenance of adequate plasma level. MRSA infections in compromised hosts would be well suited to this treatment.