

小児における MRSA 感染症に対する vancomycin の臨床効果に関する検討

藤井 良知

母子化学療法研究所*

砂川 慶介・横田 隆夫

国立東京第二病院小児科

岩田 敏

国立豊浦病院小児科

豊永 義清

山梨赤十字病院小児科

中村 弘典

国立相模原病院小児科

秋田 博伸

大和市立病院小児科

佐藤 吉壮

富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

目黒 英典

帝京大学市原病院小児科

岩井 直一・中村 はるひ

名鉄病院小児科

本廣 孝・阪田 保隆・山田 秀二

久留米大学医学部小児科

(平成6年1月28日受付・平成6年3月25日受理)

メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (以下: MRSA) 感染症に対して有用性が証明されている抗菌剤は数少ないが², vancomycin hydrochloride (以下: VCM) は推奨されている投与方法において, MRSA 感染症に対して有効でありかつ安全であることが証明されている。VCM の成人に対する有用性は確立されているが, 小児に対する有効性, 安全性については現在まで十分な研究がなされていない。そこで今回我々は小児 MRSA 感染症に対する VCM の有効性ならびに安全性について検討を加えた。今回集積された 21 症例において VCM を 1 回 10 mg/kg 1 日 3~4 回投与し, 臨床効果と細菌学的効果の評価, ならびに薬物体内動態試験を行い, 成人において得られた成績と比較, 検討した。評価可能であった 14 症例において, 臨床効果は著効 5 例 (35.7%), 有効 7 例 (50.0%), 無効 2 例 (14.3%) であり, 細菌学的効果は消失 10 例 (71.4%), 不変 4 例 (28.6%) の成績であった。薬物体内動態試験成績において, 得られたパラメータはほとんどが成人 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与後のパラメータときわめて近似していた。また, 最高血中濃度は 49.1 $\mu\text{g/ml}$ (27.4 ± 10.9) であり安全性において推奨されている範囲内の濃度であり, 問題とはならなかった。副作用は発現しなかったが, 3 例において, 軽度の好酸球増多, 血小板減少, 血清 Na の低下, 尿蛋白および尿中赤血球が観察された。これらの成績より, 1 回 10 mg/kg 1 日 3~4 回の投与方法は小児 MRSA 感染症に対し

* 東京都豊島区池袋 2-55-12

で有効かつ安全であることが示唆された。

Key words: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌, vancomycin hydrochloride, 小児, 投与量, 薬物体内動態

近年, 抗菌剤の発達は目覚ましいものがあるが, その進歩と平行して耐性菌の出現も問題となっており, 特にメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (以下: MRSA) 感染症は一つの社会問題にまで発展してきている¹⁻³⁾。現在 MRSA 感染症に対して有効性および安全性の確立された抗菌剤は数少なく, vancomycin hydrochloride (以下: VCM) はそれらよりも早くから認められた薬剤であることは明らかである。成人に対しては VCM の 1 回 0.5 g 1 日 2 回および 1 回 1.0 g 1 日 2 回の投与方法に関して, 有用性が確立されているが⁴⁾, 小児に対する投与方法については十分な検討がなされていない。そこで今回我々は多施設の協力の下に, MRSA 感染症に対する VCM の 1 回 10 mg/kg, 1 日 3~4 回 (30~40 mg/kg/day) の投与方法による有効性, 安全性について, 体内動態を成人と比較しながら検討を加えたので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

1991年3月~1992年12月の20か月間に本試験参加10施設において, 各感染部位から採取した検体の培養・分離同定によって MRSA が同定されたか, または臨床的に MRSA 感染症が強く疑われた 21 症例を対象とした。MRSA の確認は可能なかぎり, MIC 測定と同時に PCR (polymerase chain reaction) 法による *mecA* 遺伝子の検出⁵⁾によった。

なお, 本剤投与に先立ち, あらかじめ本治療・試験の内容を説明し, 文書または口頭による法定代理人 (保護者) の同意を得た。

2. 本剤の用法・用量

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (塩野義製薬) を用い, 原則として, 1 回 10 mg/kg を 1 日 3~4 回静脈内に点滴投与した。点滴静注に際して, VCM の 1 パリアル (0.5 g 力価) を生理食塩液 (日局), 5% ブドウ糖液 (日局) (5 ml) またはソリタ-T 3 号 G (清水) (200 ml) に溶解し調整した。また, 急速静注に伴い発現すると報告されている "red neck (red man) syndrome" の発現を避けるために, 可能なかぎり 60 分かけて点滴静注を行った。

3. 薬物速度論的検討

治療上測定が必要かつ可能な症例について, 連続投与中のあらかじめ定めたポイント (点滴開始直前, 点

滴終了直前, 点滴終了後 30 分, 60 分, 120 分, 300 分) において血液 1 ml を採取し, 血漿中濃度測定用検体とした。採取した血液は血漿分離後, 各施設において TDX オートアナライザー[®] (ダイナポット社) を用いる蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) により VCM 濃度測定を行った。得られた血漿中濃度に関するデータは塩野義製薬研究所において薬物速度論的解析を行った。

血漿中濃度の速度論的解析には NONLIN プログラム⁷⁾を用い最小二乗法による two-compartment へのあてはめとして行った。

各症例において薬物の血漿中濃度より各種パラメータを算出した。すなわち compartment 1 から compartment 2 への移行速度定数 (K₁₂), compartment 2 から compartment 1 への移行速度定数 (K₂₁), compartment 1 からの消失速度定数 (K₁₀), 分布容積 (V), またそれらの値より, 消失半減期 (T_{1/2}(α) および T_{1/2}(β)), ならびに血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC), トータルクリアランス (CL_{total}) をそれぞれ以下の式により算出した。

$$T_{1/2}(\beta) = 1.105 \ln 2 / \beta$$

$$AUC = \text{Dose} / K_{10} \cdot V$$

$$CL_{total} = \text{Dose} / AUC$$

4. 判定

臨床効果の判定は藤井らの "小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準"⁸⁾に準じて行った。

II. 結果

1. 臨床試験成績

Table 1 に症例を提示する。年齢は 1 歳未満 8 例, 1 歳以上 3 歳未満 6 例, 3 歳以上 7 例と分布しており, 最年少症例は 8 日齢, 最年長症例は 13 歳であり, 平均 3.5 歳であった。疾患別では, 肺炎 6 例, 敗血症 3 例, 熱傷性皮膚症候群 3 例, 化膿性髄膜炎 2 例, 関節炎 2 例, 膿胸, 熱傷, 中耳炎, 咽頭炎および咽喉頭炎が各 1 例であった。重症度別判定においては, 21 例中 14 例が重症, 4 例が中等症であり, 軽症例は僅か 3 例にすぎなかった。また, 基礎疾患に関しては, 特に 3 歳未満の 14 例中 7 例に先天性異常が認められ, 他に悪性腫瘍, 熱傷, 喘息等があげられており, 基礎疾患を有さない症例は 7 例であった。

Table 1-1. Cases enrolled

No. of cases	Sex	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Severity	Duration (days)	Evaluation	
								clinical	bacteriological
1	M	8 D	3.3	Sepsis	MOF*	Severe	1	Unevaluable	Unknown
2	M	16 D	1.7	Arthritis	(Absent)	Severe	5	Good	Eliminated
3	F	1 M	2.3	Periarthritis	(Absent)	Moderate	20	Unevaluable	Unknown
					Patent ductus arteriosus				
4	M	1 M	2.7	Pneumonia	Atrial septal defect Ventricular septal defect Corrected transposition of the great artery	Severe	15	Poor	Unchanged
5	M	1 M 27 D	3.0	Purulent meningitis	Meningomyelocele	Severe	12	Excellent	Eliminated
6	F	2 M	2.1	Sepsis	Malrotation Diabetes mellitus	Severe	8	Excellent	Eliminated
7	M	3 M	3.8	Pneumonia	Chromosomal aberration Psychomotor retardation	Severe	5	Unevaluable	Unknown
8	M	9 M	8.9	Recurrent otitis media	(Absent)	Slight	8	Excellent	Eliminated
9	M	1 Y	10.0	Staphylococcal scalded skin syndrome	(Absent)	Moderate	8	Good	Eliminated
10	M	1 Y 4 M	9.5	Aspiration pneumonia	Cerebral palsy Gastroesophageal reflux SIADH** Status epilepticus	Severe	5	Good	Eliminated
11	F	1 Y 10 M	10.0	Staphylococcal scalded skin syndrome	(Absent)	Moderate	9	Good	Eliminated
12	M	2 Y 1 M	8.2	Purulent meningitis	Congenital hydrocephalus Forebrain vesicle Measles	Severe	12	Good	Unchanged
13	M	2 Y 9 M	8.0	Acute pneumonia	Down syndrome Atrial septal defect	Severe	12	Excellent	Eliminated

* MOF: multiple organ failure, ** SIADH: Syndrome for inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Table 1-2. Cases enrolled

No. of cases	Sex	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Severity	Duration (days)	Evaluation	
								clinical	bacteriological
14	F	2 Y 10 M	15.0	Staphylococcal scalded skin syndrome	(Absent)	Moderate	6	Good	Eliminated
15	M	5 Y	26.0	Pneumonia	Coma	Severe	15	Good	Eliminated
16	M	5 Y 10 M	15.0	Purulent pleurisy	Rhabdomyosarcoma	Severe	11	Poor	Unchanged
17	M	6 Y 7 M	20.0	Pharyngitis	Meningoencephalitis	Slight	16	Unevaluable	Unchanged
18	M	8 Y 10 M	25.5	Burn infection	Burn injury	Severe	3	Excellent	Eliminated
19	M	9 Y 8 M	23.0	Pharyngolaryngitis	Acute encephalitis	Slight	18	Good	Eliminated
20	M	11 Y	37.5	Sepsis	Asthma bronchiale	Severe	14	Excellent	Eliminated
21	M	13 Y 3 M	17.5	Pneumonia	Psychomotor retardation	Severe	12	Good	Unchanged

* MOF: multiple organ failure, ** SIADH: Syndrome for inappropriate secretion of antidiuretic hormone

〈除外症例と除外理由〉

集積された 21 症例のうち 7 例は臨床効果または細菌学的効果判定を行うことが不適当であったため、有効性評価対象より除外し、安全性のみを評価した。その理由は、本薬投与時すでに多臓器不全が悪化し、死亡した症例（症例 1）、imipenem/cilastatin (IPM/CS) との併用により感染症状は軽快したが、再検査の結果、起炎菌は併用薬剤に対しても感受性試験（#）であり、VCM か IPM/CS のいずれの薬剤が奏効したのか断定できなかった症例（症例 3）、同様に ceftazidime (CAZ) との併用により軽快した症例（症例 7）、PCR 法により *mecA* 遺伝子が確認されなかった症例（症例 11）、MRSA は分離同定されたものの、感染部位以外で本疾患と無関係と判定された症例（症例 17 および 19）、また、*mecA* は検出されたものの methicillin (DMPPC) に対する感受性が（#）であり、VCM の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった症例（症例 20）であった。

すなわち、評価対象とした症例はすべて MRSA を検出したもので従来の我々の多施設試験で A 群に分類したものであり B 群該当例はない。

臨床効果判定においては、有効性評価対象 14 例中、著効 5 例 (35.7%)、有効 7 例 (50.0%) と有効以上 12 例 (85.7%) であり、無効 2 例 (14.3%) の成績であった。また、細菌学的効果において、消失 10 例 (71.4%)、不変 4 例 (28.6%) であった。有効性評価において、無効と判定された 2 例は VCM 治療に奏効せず、ともに胸腔からの MRSA が消失できなかった症例 4 (M, 1m, 肺炎) と症例 16 (M, 5y 10m, 膿胸) であり、両症例とも細菌学的効果判定も不変であった。

2. 副作用および臨床検査値異常変動

本薬に起因した副作用はなかったが、21 例中 3 例 (14.2%) に臨床検査値異常変動が発現した。しかし、いずれの症例も基礎疾患、併用薬剤に起因した異常変動も考えられ、VCM の関与も断定できないと判定された。また、その内容は、好酸球増多 (症例 6)、血小板減少 (症例 15)、尿蛋白・血尿・血清 Na 低下 (症例 7) であった。

3. 薬物体内動態試験成績

血漿中濃度測定が可能であった症例において、各測定ポイントで得られた血漿中濃度から速度論的解析によって求めた各種パラメータを以下に示す (Table 2)。血漿中濃度の C_{max} は $27.4 \pm 10.9 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) であり、聴覚障害、腎機能障害等に関して注意が必要とされている $80 \mu\text{g/ml}$ ⁹⁾ の濃度に対して約

Table 2. Pharmacokinetic parameters

Case	Age	K 12 (1/h)	K 21 (1/h)	K 10 (1/h)	V (L/kg)	C _{max} (μ g/ml)	T _{1/2} (α) (h)	T _{1/2} (β) (h)	AUC (μ g h/ml)	CL _{101st} (ml/min/kg)
3	1 M	0.115	0.994	0.293	0.70	16.1	0.60	2.73	63	3.43
9	1 Y	0.969	1.080	0.607	0.21	29.0	0.29	2.52	78	2.13
11	1 Y 10 M	1.040	0.801	0.600	0.22	27.0	0.31	3.21	75	2.23
12	2 Y 1 M	0.135	1.172	0.387	0.44	20.7	0.51	2.08	59	2.81
13	2 Y 9 M	0.462	0.372	0.346	0.43	19.8	0.65	5.70	67	2.49
18	8 Y 10 M	1.035	0.307	0.595	0.17	30.4	0.38	6.96	99	1.68
20	11 Y	1.296	0.738	0.543	0.16	49.1	0.29	4.17	113	1.47
Mean	3.94	0.722	0.781	0.482	0.33	27.4	0.43	3.91	79	2.32
\pm SD	4.22	0.478	0.337	0.135	0.20	10.9	0.15	1.81	20	0.67

40%までにしか達していなかった。それぞれのパラメータについて回帰分析を行ったが、年齢との相関は見出せなかった。なお、別に測定した新生児1例(No 1)は、T_{1/2}(β)が41.25 h、C_{max}が11.6 μ g/mlであるが、MOFを併発した重症例であったため参考として付記するにとどめる。

III. 考 察

MRSA 感染症に対して VCM が有用であることはすでに確立されており、腎機能正常成人に対しての投与方法としては、0.5 g 1日2回、および1.0 g 1日2回の投与方法が推奨されている。成人患者に対する優れた臨床効果に関しては多数報告されているが、小児科領域における試験成績の報告は数少なく、また系統的に行われたものはない。他方、特にアミノ糖系抗菌剤との併用による副作用の発現の可能性および危険性についての報告はなされている¹⁰⁾、体内動態の検討を含めての報告はまれである。今回、我々は小児に対する10 mg/kg 1日3~4回の投与方法が臨床的に、かつ体内動態からも有用であるか否かについて、成人での報告を参考にして検討を加えた。臨床的にはこの投与方法によって、参加した21症例中評価対象となった14例において有効率(有効以上)は85.7%、菌消失率は71.4%であった。この成績は島田らの報告した成人領域の臨床試験成績の有効率89.2%、菌消失率77.4%⁹⁾とほぼ同等であり、本試験においてもVCMのMRSA 感染症に対する高い臨床効果と菌消失率を得ることができた。

臨床効果は有効でありながら、細菌学的には不変と判定された2症例のうち、症例12(M, 2y 1m, 化膿性髄膜炎)は基礎疾患に全前脳症、先天性水頭症があり、V-Pシャント術を施行されていたが、2度

にわたる化膿性髄膜炎発症のため体外ドレナージにより管理されていた。髄液からの細菌学的検査(MIC測定)結果は、VCM: 1.56 μ g/ml, DMPPC: >100 μ g/ml, oxacillin (MPIPC): >100 μ g/ml, ampicillin (ABPC): 25 μ g/ml, amikacin (AMK): 50 μ g/ml, minocycline (MINO): 12.5 μ g/mlであった。VCM点滴静注時の髄液移行に関する検討は美原らの報告¹¹⁾があり、VCMの単独投与の有効性が期待できる。そこで本症例においてはVCMの単独投与が選択された。VCMの投与により、炎症所見の改善と髄液中細胞数の減少(262/3x \rightarrow 54/3x)をみたが、髄液からのMRSAは不変のままであった。しかし、MRSAはシャントチューブの交換により消失したことから、シャントチューブ自体にMRSAがbiofilmを形成していたと想定され、化膿性髄膜炎自体に本剤は有効に作用したと考えられる。症例21(M, 13y 3m, 肺炎)は重症心身障害児で入院中に肺炎を発症し、MINOとnetilmicin (NTL)の併用療法によりいったん軽快した後、再発した。そのときの細菌学的検査(MIC測定)結果は、VCM: 1.56 μ g/ml, DMPPC: >100 μ g/ml, MPIPC: >100 μ g/ml, MINO: 12.5 μ g/ml, IPM: 25 μ g/ml, ofloxacin (OFLX): 50 μ g/mlであり、VCM投与により感染症状は改善したが、喀痰中のMRSAは消失せず不変のままであった。喀痰中のMRSAと病因との関連性は明確ではないが、咽頭粘膜に付着しているMRSAと病原性の発現することとの因果関係は必ずしも直結しないとの報告¹²⁾もあり、本症例もその因果関係について明確な判定を与えることは必ずしも容易でない。

体内動態に関し、中島らの報告した腎機能正常成人に対する1回0.5 g 1日2回の投与方法によるパラメー

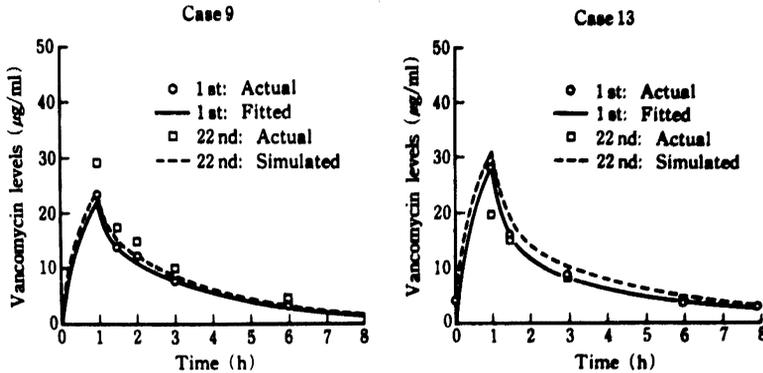


Fig. 1. Twenty-second actual and simulated values compared with first dose.

タ⁵⁾と本試験で得られた小児のパラメータを比較すると、両者はきわめて近似していた。一方、繰り返し投与による蓄積の有無を検討するために、第1投目のパラメータを用いて反復投与後(第22投目)の計算値と実測値との比較を症例9(M, 1y, ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群)と症例13(M, 2y 9m, 急性肺炎)において行った結果、両症例とも、第1投目と第22投目の計算値はほぼ同値を示し、実測値も計算値とほぼ一致することから、この投与方法による限り蓄積は無視できると考えられた(Fig. 1)。

今回得られた結果から、小児に対するVCM 10 mg/kg 1日3~4回投与は、成人に対する0.5g 1日2回投与時とほぼ同様の体内動態を示すことが明らかとなった。

以上の臨床成績、体内動態試験成績より、小児に対するVCM 1回10 mg/kg 1日3~4回の投与方法は、点滴時間に注意すれば重篤な副作用はみられず、小児MRSA感染症の治療に有用な投与方法であると考えられる。

文 献

- 1) 島田 馨, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 2) 後藤 元, 他: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球

菌の現状. *Chemotherapy* 37: 1334~1341, 1983

- 3) 菅野治重: MRSA. *日本臨牀* 48: 203~212, 1990
- 4) 島田 馨, 他: 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
- 5) 中島光好, 他: 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第1相試験. *Chemotherapy* 40: 210~224, 1992
- 6) 徳江 豊: Polymerase Chain Reaction (PCR)を用いたMethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)の判定. *化学療法の領域* 18: 24~30, 1992
- 7) Metzler C M, et al.: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn Co., Mich, 1974
- 8) 藤井良知, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *Jpn J Antibiot* 46: 411~420, 1993
- 9) Cook F V, et al.: Vancomycin revised. *Ann Intern Med* 88: 813~818, 1978
- 10) Tania C S, et al.: A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother* 16: 235~241, 1985
- 11) 美原 盤, 他: 静注バンコマイシンの髄液移行. *医学のあゆみ* 164: 915~916, 1993
- 12) 青木泰子, 他: 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

Prospective study to examine the clinical efficacy of vancomycin hydrochloride
against pediatric infections caused by methicillin-cephem
resistant *Staphylococcus aureus*

Ryochi Fujii

Research Institute of Chemotherapy for Mother and Child, Tokyo Japan

Keisuke Sunagawa and Takao Yokota

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

Yoshikiyo Toyonaga

Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital

Hironori Nakamura

Department of Pediatrics, International Sagami Hospital

Hironobu Akita

Department of Pediatrics, Yamato City Hospital

Yoshitake Satoh

Department of Pediatrics, Ohta General Hospital

Hidenori Meguro

Department of Pediatrics, Teikyo University Ichihara Hospital

Naoichi Iwai and Haruhi Nakamura

Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

Takashi Motohiro, Yasutaka Sakata and Syuji Yamada

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kurume University

Among the few antimicrobial agents approved for the treatment of infections caused by methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin hydrochloride (VCM), in particular, has been shown to be safe and effective against MRSA infections when given in appropriate and recommended doses. Although its usefulness in adults has been certified, no adequate studies have yet been conducted to establish the usefulness of VCM in pediatric patients in Japan. We performed a prospective study to examine the usefulness of VCM treatment against pediatric MRSA infections. A total of twenty-one patients were enrolled in the study, each receiving a dose of 10 mg/kg three or four times daily. Both the clinical and bacteriological effects of the drug were evaluated, along with its pharmacokinetic results, and these results were compared with those obtained in adult patients. Clinical effects were evaluated in the fourteen evaluable patients, and results of "excellent" in 5 (35.7%), "good" in 7 (50.0%), and "poor" in 2 (14.3%) were obtained. Bacteriological results were "eliminated" in 10 (71.4%) and "unchanged" in 4 cases (28.6%), in good agreement with the clinical results of preceding studies. Pharmacokinetic analysis showed that almost all the pediatric parameters obtained in this study were nearly identical to those obtained in a preceding adult study where a dose of 0.5 g twice daily was used. The highest serum level attained was 49.1

mcg/ml (mean \pm SD=27.4 \pm 10.9), which was within recommended levels. No adverse reaction attributable to VCM administration was observed. Slight abnormal changes in laboratory data were observed in three cases: eosinophilia, thrombocytopenia, decrease in serum sodium, urinary protein and hematuria. These results suggest that VCM is both effective and safe in treating pediatric patients with MRSA, when given at a dose of 10 mg/kg three or four times daily.