

NICU 入院児の MRSA 感染症に対する vancomycin の臨床的検討

柱 新太郎・田島 剛・阿部 敏明
帝京大学医学部小児科*

(平成6年1月21日受付・平成6年5月11日受理)

当科の NICU 入院児の MRSA 感染症に対して、vancomycin (VCM) を単独であるいは他剤と併用して 10 例に使用し臨床評価を行った。10 例中 7 例は著効もしくは有効と判定された。しかし、そのうち 2 例は VCM 中止後に発症した菌交代症で死亡した。この 2 例は、いずれも重篤な基礎疾患を有しており、気管カテーテルや V-P シャントチューブを留置していた。やや有効の 1 例は、cefmetazole (CMZ) と netilmicin (NTL) の併用に変更後治癒した。2 例は無効であった。その内 1 例は minocycline に変更後治癒した。他の 1 例は極小未熟児で、imipenem (IPM) 投与中に重篤化した後に VCM を併用したが救命できなかった。10 例中 1 例に軽度の肝機能検査値異常がみられた以外には、副作用はなかった。臨床分離された MRSA 13 株に対する VCM の MIC は、0.78~1.56 μ /ml と低値であった。日齢 4~50 の成熟児と未熟児各 6 例について、VCM の血中濃度を測定した。成熟児、未熟児における血中濃度半減期は 1 回 14~16 mg/kg, 1 日 1~3 回の 1 時間点滴静注でそれぞれ 3.0~7.4 時間 (平均値 5.4 \pm 1.6 時間), 3.9~7.9 時間 (平均値 5.5 \pm 1.7 時間) を示した。以上より、NICU 入院児の MRSA 感染症に対して、VCM は有用な治療薬剤と考えられる。基礎疾患があり、カテーテル類を留置している児への VCM の使用にあたっては、菌交代症に特別の注意を払う必要がある。特に免疫能の低下した極小未熟児の重症 MRSA 感染の場合は、VCM を含む抗生物質のみでは治療効果を期待できないため免疫強化療法の併用が望まれる。VCM の血液と髄液中濃度の測定結果より、成熟児の MRSA による通常の感染症や髄膜炎では、Schaad らの報告による VCM の投与量、投与法は適切と思われる。しかし、未熟児に関しては、適切な投与量と投与法の決定にはさらに検討が必要である。

Key words: MRSA 感染症, 新生児集中治療施設, パンコマイシン, 薬物動態

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による感染症は成人・小児領域だけでなく、生理的に免疫不全状態にある未熟児や病的新生児を扱う neonatal intensive care unit (NICU) でも、その増加が重大な問題となっている^{1,2)}。当科の NICU では 1986 年以降、cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) あるいは aminoglycosides の併用等では対処できないと思われる MRSA 感染症に対して、vancomycin (VCM) を使用してきた。VCM は優れた抗 MRSA 活性を示し³⁾, *in vitro* 継代培養試験では VCM に対する *S. aureus* の耐性化は低い⁴⁾。新生児・未熟児の MRSA 感染症に対する VCM の有用性と安全性に関する報告はみられるものの^{2,5)}, まだ少数である。また、新生児・未熟児での VCM の適切な投与量、投与方法に関しては意見の一致をみていない⁶⁻¹¹⁾。我々は、

当科の NICU 入院児に VCM を使用した経験にもとづいて、MRSA 感染症に対する有用性と安全性ならびに薬物動態について検討したので報告する。

I. 対象および検討方法

VCM の投与方法は、Schaad らの報告⁶⁾に準じて通常の感染症に対して成熟児では 1 回 10~16 mg/kg, 1 日 2~3 回, 未熟児では 1 回 13~17 mg/kg, 1 日 1~3 回, 化膿性髄膜炎に対しては 1 回 15 mg/kg, 1 日 4 回とし、1 時間の点滴静注で使用した。

MRSA 感染症に対する VCM の有効性と安全性を検討できた対象は日齢 3~21 の新生児 9 例 (未熟児 5 例, 成熟児 4 例) と日齢 106 の乳児 1 例であった。MRSA 感染症の診断は、感染症の症候と検査所見を有し、本来無菌的な検査材料より MRSA が検出され

* 東京都板橋区加賀 2-11-1

るか病変部より純培養的に MRSA が検出され他の病原体による感染症が否定的な場合になされた。臨床効果の判定は主要症状および臨床検査所見が本剤使用後 3 日以内に全面的に改善し 7~10 日までに正常化した場合を著効 (excellent), 本剤使用終了までに正常化した場合を有効 (good), 部分的に改善した場合をやや有効 (fair), 改善を示さないか悪化した場合を無効 (poor) とした。副作用については、生存例では聴性脳幹反応を含む聴覚検査を VCM 投与終了後に施行し、全例に血算、肝機能、腎機能を含む血液検査と検尿を VCM 投与中および投与後に行った。MRSA の判定は、日本化学療法学会標準法¹²⁾に従い 10^6 cells/ml の接種菌量で測定した methicillin (DMPPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した菌株を MRSA とした。MIC を測定できなかった場合には、中央細菌検査室での 1 濃度ディスク感受性試験で cloxacillin (MCIPC) と cefazolin (CEZ) に耐性の菌株を MRSA とした。

VCM を使用しなかった NICU 入院の MRSA 感染症例も含めて臨床分離された MRSA 13 株について、日本化学療法学会標準法に従い、VCM をはじめとする諸種の抗生物質の MIC を測定した。

VCM の血中濃度測定は日齢 4~25 の成熟児 6 例および日齢 6~50 の未熟児 6 例に、髄液中濃度測定は ventriculoperitoneal shunt (V-P シャント) 術後の髄膜炎 2 例に行った。結果的には MRSA 感染症の否定された者も含まれているが、いずれも VCM 投与時は、MRSA 感染症が疑われた症例である。VCM の濃度は高速液体クロマトグラフィー、または微生物学的測定法にて測定した。

なお、本剤投与と検体採取にあたっては保護者の同意を得た。

II. 結 果

1. 治療成績 (Table 1)

10 例中 7 例が臨床的に著効あるいは有効と判定された。その疾患別内訳は、toxic shock syndrome 3 例、敗血症 1 例、急性膈炎 1 例、骨髄炎 1 例、V-P シャント後の髄膜炎 1 例であった。この 7 例中 4 例に imipenem (IPM), aztreonam (AZT) の静注もしくは gentamicin (GM) の気管内注入が併用されており、併用効果の可能性は否定できない。やや有効の 1 例は人工呼吸器使用中に発症した肺炎であり、GM, IPM, netilmicin (NTL) を順次併用したが検査所見の改善が悪く、VCM 中止後 CMZ と NTL の併用に変更して治癒した。本症例から分離された MRSA に対する VCM の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好であっ

た。無効の 2 例はいずれも人工呼吸器使用中の肺炎例である。症例 1 は IPM, GM を併用しても改善みられず、VCM 中止後 minocycline に変更して治癒した。症例 6 は呼吸窮迫症候群を合併した極小未熟児で、人工呼吸器使用中に日齢 2 より MRSA 肺炎を発症した。IPM 投与を開始すると共に、交換輸血を繰り返し施行するも肺出血をきたして重篤化したため、日齢 11 より VCM を併用した。しかし、改善が見られないために VCM と amikacin (AMK) の併用に変更するも無効で、日齢 16 に死亡した。無効の 2 例より分離された MRSA に対する VCM の MIC は、いずれも $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好であった。

10 例中 7 例に、VCM 使用後の MRSA の消失あるいは減少がみられた。しかし、そのうち 2 例で菌交代症が出現した。症例 3 は toxic shock syndrome が治癒したものの、著明な肺気腫のために人工呼吸器から離脱できないでいたところ、VCM 中止後 1 日より緑膿菌肺炎に罹患して死亡した。症例 10 は、Dandy Walker 症候群に伴う水頭症に対する V-P シャント術施行後の MRSA 髄膜炎である。VCM 使用により髄膜炎は治癒したものの、VCM 中止後 3 週に *Candida albicans* の髄膜炎に罹患して死亡した。VCM の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好であったにもかかわらず、MRSA の消失あるいは減少のみられなかった 3 例はいずれも人工呼吸器使用中の肺炎であった。

2. 安全性

VCM 使用中に、発疹や血圧低下などの副作用はみられなかった。生存例について施行した聴覚検査でも異常は認められなかった。臨床検査所見では、1 例に軽度の肝機能検査値異常がみられた。

3. 最小発育阻止濃度 (Table 2)

起因菌としての MRSA 13 株に対する諸種の抗生物質の MIC を Table 2 に示した。VCM の MRSA に対する MIC は $0.78\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と低値であり、高い抗 MRSA 活性を示した。

4. 血中濃度 (Tables 3, 4)

成熟児 6 例 (日齢 4~25)、未熟児 6 例 (日齢 6~50) で、VCM の血中濃度を測定した。未熟児の症例 3 は慢性腎不全 (血清クレアチニン $3.9\sim 5.2 \text{ mg/dl}$) であり、初回投与後の血中濃度をモニターしている間に MRSA による感染症が否定的となったため 1 回投与のみにて中止した。

成熟児では 1 回 $14\sim 16 \text{ mg/kg}$ (平均値 $15\pm 0.6 \text{ mg/kg}$) の投与にて、最高血中濃度は $11.3\sim 32.3 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $23.8\pm 7.3 \mu\text{g/ml}$)、1~17 回投与後の trough level は $3.9\sim 8.8 \mu\text{g/ml}$ (平均値 5.8 ± 2.2

Table 1. Clinical summary of patients administered vancomycin

(1 h d. i. v.)^{b)}

Case no.	Sex	Age (days)	G. A. (weeks)	B. W. (g)	Diagnosis	Causative organism	VCM			Effect		Drugs combined with VCM
							daily dose (mg/kg × times)	duration (days)	total dose (mg)	clinical	bacteriological	
1	F	3	35	2,118	Sepsis Pneumonia	MRSA ^{a)}	17 × 3	8	840	poor	unchanged	IPM/CS → GM
2	M	4	38	2,800	Toxic shock syndrome	MRSA	15 × 2	15	1,120	excellent	eliminated	AZT, γ-glob.
3	F	4	31	1,712	Toxic shock syndrome	MRSA	16 × 3	8	600	good	replaced	IPM/CS → GM (i. t.) γ-glob.
4	M	8	34	2,090	Pneumonia	MRSA	15 × 3	8	630	fair	unchanged	GM → IPM/CS → NTL
5	M	10	40	2,100	Sepsis Acute cellulitis	MRSA	10 × 3	14	975	excellent	eliminated	(-)
6	M	11	30	1,040	Pneumonia	MRSA	14 × 2	6	180	poor	unchanged	IPM/CS → AMK
7	F	12	39	2,680	Toxic shock syndrome	MRSA	15 × 3	7	840	excellent	eliminated	AZT
8	F	13	33	1,418	Acute umbilicilitis	MRSA	13 × 1	10	200	excellent	decreased	(-)
9	M	21	40	2,702	Septic arthritis Osteomyelitis	MRSA	16 × 3	17	2,000	good	eliminated	(-)
10	M	106	39	2,120	V-P ³⁾ shunt meningitis	MRSA	15 × 4	44	12,110	good	replaced	IPM/CS

¹⁾ intravenous drip infusion in 1 h²⁾ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
³⁾ ventriculoperitoneal

M: Male, F: Female, G. A.: Gestational age, B. W.: Birth weight

VCM: vancomycin, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, GM: gentamicin, AZT: aztreonam, NTL: netilmicin, AMK: amikacin

γ-glob: γ-globulin, i. t.: intratracheal injection

Table 2. MICs of various antibiotics for clinical isolates of MRSA¹⁾

Case no.	Diagnosis	Isolation site of MRSA	Inoculum size (cells/ml)	MICs ($\mu\text{g/ml}$)													
				VCM	DMPPC	MCIPC	CEZ	CET	CMZ	FMOX	IPM	FOM	GM	AMK	TOB		
1	Sepsis	Blood	10 ⁶	1.56	100		100			25	12.5				0.10		0.20
2	Pneumonia	Nasal swab	10 ⁶	1.56	200			100			12.5					100	
3	Pneumonia	Tracheal aspirates	10 ⁶	1.56	>200		>200			50	100						0.20
4	Umbiliculus	Umbilical swab	10 ⁶	1.56	400	100	>100			50	50	12.5					
5	V-P ²⁾ shunt meningitis	CSF ³⁾	10 ⁶	1.56	200		200				25						0.78
6	Sepsis	Blood	10 ⁶	1.56		50	200				25	50			25		
7	Sepsis	Blood	10 ⁶	0.78		50	100				12.5	12.5			25		
8	Toxic shock syndrome	Nasal swab	10 ⁶	0.78	>100					25	25				25	6.25	
9	Toxic shock syndrome	Nasal swab	10 ⁶	0.78	200			50			12.5			>200			100
10	Toxic shock syndrome	Nasal swab	10 ⁶	0.78	50			100		12.5	12.5	3.13		>200			
11	Sepsis	Blood	10 ⁶	1.56		50		50		25	12.5			>200	25	6.25	
12	Pneumonia	Lung	10 ⁶	0.78	>100	50	>100			50		25			25	6.25	
			10 ⁶	1.56	>100	>100	>100			50	50	50			25	12.5	
13	V-P shunt meningitis	CSF	10 ⁶	0.78		50	100				25	12.5			25	12.5	
			10 ⁶	1.56		>200	>200				50	25			100	25	

VCM: vancomycin, DMPPC: methicillin, MCIPC: cloxacillin, CEZ: cefazolin, CET: cephalothin, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, IPM: imipenem, FOM: fosfomicin, GM: gentamicin, AMK: amikacin, TOB: tobramycin

¹⁾ MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ²⁾ V-P: ventriculoperitoneal, ³⁾ CSF: cerebrospinal fluid

Table 3. Serum levels of vancomycin (mature infants, 1 h d. i. v.¹⁾)

Case no.	Sex	Age (days)	Study weight (g)	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	Diagnosis	VCM		Serum concentration of VCM ($\mu\text{g/ml}$)								$T_{1/2}$ ²⁾ (h)
							single dose (mg/kg)	daily times	before	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	7 h	8 h	
1	F	4	2,612	39	2,664	Sepsis (suspected)	15	2	7.7	23.6	21.1	19.0	15.8	12.7	8.8	7.4 (6th)*	
2	F	5	2,150	38	2,270	Toxic shock syndrome	15	2		32.3	24.4	21.1	17.5	14.2		7.1 (1st)*	
3	M	6	2,919	40	2,780	Hyperbilirubinemia (post E. T.)	14	2	5.0	26.6	23.1	18.8	14.3	11.0	5.2	4.7 (8th)*	
4	M	16	2,762	40	3,166	Congenital chylothorax	16	3	3.9	28.4	22.5		13.8			3.0 (18th)*	
5	F	24	2,832	40	3,090	V-P ³⁾ shunt meningitis	15	3	3.0	11.3	8.0		9.1	6.2	3.9	4.8 (6th)*	
6	M	25	2,570	40	2,702	Septic arthritis Osteomyelitis	15	3		18.5	20.8	17.1	11.7		7.2	5.3 (12th)*	

M: male, F: female, E. T.: exchange transfusion

* time of dosage

¹⁾ d. i. v.: intravenous drip infusion in 1 h²⁾ $T_{1/2}$: half-life³⁾ V-P: ventriculoperitoneal

VCM: vancomycin

Table 4. Serum levels of vancomycin (premature infants, 1 h d. i. v.¹⁾)

Case no.	Sex	Age (days)	Study weight (g)	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	Diagnosis	VCM		Serum concentration of VCM ($\mu\text{g/ml}$)											$T_{1/2}$ ²⁾ (h)				
							single dose (mg/kg)	daily times	before	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	13 h	24 h	48 h	72 h		96 h			
1	F	6	1,594	32	1,668	R. D. S. (Mechanical ventilation)	16	1	1.3	26.8	21.2	19.5	17.7										7.9 (7th)*	
2	F	13	1,440	33	1,418	Acute umbilicilitis	14	1		23.1	18.5	16.0	10.9		6.2		<3.0							4.6 (1st)*
3	F	16	1,650	34	1,724	Sepsis (suspected) Chronic renal failure	15	1			23.0	22.9	18.3				6.3	3.1	1.75					25.6 (1st)*
4	F	25	1,545	35	1,450	Aspiration pneumonia	14	1	<3.0	17.8	12.9	11.4	7.9		3.3		<3.0							3.9 (5th)*
5	M	47	1,108	27	932	Pneumonia (suspected)	15	2		3.7	14.6	12.5	7.9	4.8										5.6 (8th)*
6	F	50	895	27	886	Pneumonia (suspected)	15	1		5.1	15.8													4.6 (4th)*

M: male, F: female, R. D. S.: respiratory distress syndrome

* time of dosage

¹⁾ d. i. v.: intravenous drip infusion in 1 h²⁾ $T_{1/2}$: half-life

VCM: vancomycin

$\mu\text{g/ml}$), 血中濃度半減期は3.0~7.4時間(平均値 5.4 ± 1.6 時間)であった。未熟児では1回14~16 mg/kg (平均値 $14.8 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$)の投与にて, 最高血中濃度は14.6~26.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均値 $19.6 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$), 1~7回投与後のtrough levelは3.0未満~5.1 $\mu\text{g/ml}$, 血中濃度半減期は3.9~7.9時間(平均値 5.5 ± 1.7 時間)であった(慢性腎不全の症例3は除く)。慢性腎不全例では, 血中濃度半減期が25.6時間と著明に延長していた。

5. 髄液中濃度 (Table 5)

V-Pシャント術後のMRSAによる髄膜炎2例について, 血清と髄液中のVCM濃度を測定した。いずれも1回15 mg/kg , 1日4回の投与であり, VCMの点滴静注開始後1~3時間に検体を採取した。髄液中濃度は0.8~8.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均値 $4.9 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$), 髄液血清比は0.07~0.58(平均値 0.31 ± 0.2)であった。

III. 考 察

MRSAはDMPPCのみならず同時に多くの抗生物質に対しても耐性を示すため, MRSA感染症に的確

に対処できる薬剤がなく治療に困難をきたす場合が少なくない。特に感染防御能の未成熟な未熟児・新生児のMRSA感染症は, 経過が早く重症化しやすいので重大な問題となる。MRSAのFOM感受性が200 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示す時には, CMZ等の β -ラクタム剤とFOMの併用はその協力作用により有効な治療手段となる^{13,14}。しかし, 当科では1986年以降ほとんどのMRSAがFOMのMIC>200 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性となり, これらの併用は実用性を失った。

一方, VCMは優れた抗MRSA活性を示し, 欧米では広く日常の医療に使用されている。本邦でも, VCMのMRSA感染症に対する有用性と安全性が認められ, その必要性が強調されてきた^{15,16}。

今回, 我々は主としてSchaadらの報告にもとづいた投与法で, NICU入院児のMRSA感染症に対してVCMを使用し, その臨床評価と薬物動態の検討を行った。10例中7例は著効もしくは有効であったが, そのうち2例は緑膿菌と*C. albicans*の菌交代症をおこして死亡しており最終的な予後は必ずしも良くない。この2例は, いずれも重篤な基礎疾患を有してお

Table 5. Cerebrospinal fluid and serum levels of vancomycin (1 h d. i. v.¹⁾)

Case no.	Sex	Age (days)	Study weight (g)	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	Diagnosis	Dose (mg/kg)	Concentration of VCM ($\mu\text{g/ml}$)		CSF/serum ratio
								CSF	serum	
1	F	84	3,440	40	3,090	V-P ²⁾ Shunt meningitis	15 (2nd)*	0.8	11.3	0.07
		109	3,822				15 (6th)*	2.1	9.75	0.22
		110	3,822				15 (10th)*	2.1		
		115	3,782				15 (30th)*	4.8		
		130	4,362				15 (94th)*	5.9	23.4	0.25
2	M	106	4,700	39	2,120	V-P Shunt meningitis	15 (2nd)*	6.9	16.0	0.43
		108	4,710				15 (11th)*	8.8		
		110	4,730				15 (19th)*	8.1	14.0	0.58

M: male, F: female, CSF: cerebrospinal fluid

* time of dosage

¹⁾ d. i. v.: intravenous drip infusion in 1 h

²⁾ V-P: ventriculoperitoneal

VCM: vancomycin

り、気管カテーテルやV-Pシャントチューブを留置していた。このように、カテーテル類を留置している児では、特に菌交代症が発症しやすいと考えられるので細心の注意が必要であろう。VCMの治療効果が悪く、細菌学的にも菌の消失もしくは減少がみられなかった3例は、いずれも気管内挿管施行中にMRSA肺炎に罹患している。そのうち1例はIPM使用中に重篤化した肺炎の極小未熟児で、VCMの使用開始が遅れ死亡した。極小未熟児のように著しく免疫能の未成熟な児の重症MRSA感染の場合は、VCMの単独投与あるいはVCMと他の抗生物質との併用療法のみでは治療効果を期待できないと考えられる。それゆえ、交換輸血、顆粒球輸血、リコンビナントG-CSFの使用などの積極的な免疫強化療法の併用が望まれる²¹⁾。他の2例は、VCM中止後にそれぞれCMZとNTLの併用あるいはminocyclineに変更して治癒した。MRSAに対する良好なMICにもかかわらず、VCMの治療効果や除菌効果の悪い症例があった理由として、これらのMRSAに対する最小殺菌濃度(MBC)が高値であった可能性がある。Sorrell等ではVCMのMBC/MIC比が32以上のMRSAの場合には、32未満の場合に比べて治療が無効となる確率が有意に高いことを示している¹⁸⁾。このようにVCMに対してtoleranceを示すMRSAが起因菌の場合は、他の感受性のある抗生物質に早急に変更する必要があるので、今後はMICばかりではなくMBCも念頭に置くことが重要である。

VCM使用中もしくは使用後に、聴覚障害を含めて明らかな副作用は認められなかった。臨床検査では、軽度の肝機能検査値異常が1例にみられたのみである。しかし、1時間点滴静注の場合でも発疹の出現が報告されており¹⁹⁾、発疹、血圧低下、聴覚障害等の副作用に注意する必要がある²⁰⁾。また、好中球減少等の血液検査値異常、肝機能障害、腎機能障害の報告もみられるので¹⁵⁾、VCM使用中は定期的な臨床検査が要求される。

NICU入院児のMRSA感染症例より分離されたMRSA13株についてVCMのMICを測定した結果、0.78~1.56 µg/mlと良好な抗MRSA活性を示した。これは、欧米や本邦の報告結果と一致する^{3,21)}。

日齢4~50の成熟児と未熟児各6例について、VCMの血中濃度を測定した。Schaadらは有効で安全なVCMの最高血中濃度として25~40 µg/ml、trough levelとして12 µg/ml以下を勧告している⁶⁾。成熟児では6例中4例が、未熟児では慢性腎不全例を除く5例中2例がこの最高血中濃度の基準を満たす。

Trough levelについては、成熟児・未熟児ともに全例が基準を満たす。Schaadらは未熟児、成熟児の区別なく日齢0~7では1回15 mg/kg、1日2回、日齢8~30では1回15 mg/kg、1日3回投与を勧告した⁶⁾。しかし、Alpertらの報告によると、特に未熟児ではSchaadらの方法に準じたVCMの連続投与により、最高血中濃度、trough levelともに基準を越えて高くなる場合が多い²²⁾。この報告に刺激されて、Naqviらは生後9週間までの未熟児に対して初回負荷量として15 mg/kg、維持量として1回10 mg/kg、1日3回投与を勧めた⁸⁾。さらに、Reedらは受胎後年齢36週以下の未熟児に対して1回10 mg/kg、1日2回投与を、Leonaedらは超未熟児に対して1回15 mg/kg、1日1回投与を勧めた^{10,11)}。このように、未熟児に対するVCMの適切な投与量、投与方法については意見の一致がない。我々の血中濃度の検討からは、成熟児に関してはSchaadらの勧告による投与量、投与方法が適切と考えられる。未熟児の血中濃度測定では、特に出生体重が少ないこともあってSchaadらの勧告よりも投与回数を減らして1日1~2回投与とした。そのため、trough levelが低くなり連続投与時の最高血中濃度が至適濃度に到達しなかった可能性がある。Grossらによると、VCM投与時の体重が1,000 g以下の未熟児は、1,000 gを越える未熟児よりも分布容量が大きいいため、初回負荷量を25 mg/kg、維持量を1回15 mg/kg、1日2回と、後者に対する投与量よりも増量している⁷⁾。いずれにしても、Schaadらの方法に準じた我々の未熟児に対するVCM投与量と投与間隔では至適血中濃度を得られない可能性があり、1回投与量の増量、投与回数の増加を考慮する必要があると思われる。また、成熟児、未熟児ともに日齢0~3と日齢7以降との間で抗生物質の体内動態が大きく相違するので²³⁾、適切な投与量、投与回数決定には日齢も加味した検討が要求されるだろう。

V-Pシャント術後の髄膜炎2例について、VCMの髄液中濃度を測定した。2例ともにVCMの髄液移行は良好であり、従来の報告結果と一致した⁶⁾。中枢神経系のMRSA感染症に対するSchaadらのVCM投与方法(1回15 mg/kg、1日4回)は適切であろう。

以上より、未熟児・病的新生児を中心としたNICU入院児のMRSA感染症に対して、VCMは有用で安全な治療薬剤と考えられる。しかし、NICU入院児の中でMRSA感染症に罹患しやすいのは、極小未熟児や気管内挿管を施行している者なので²⁴⁾、積極的な免疫強化療法の併用と共に菌交代症の嚴重なモ

ニターリングに留意すべきである。

文 献

- 1) 田中吾郎: 未熟児 MRSA 感染症とその治療効果。順天堂医学 34: 307~312, 1988
- 2) 加部一彦, 仁志田博司, 新井敏彦, 福田雅文, 早順, 高橋尚人, 坂元正一: 超未熟児における多剤耐性ブドウ球菌敗血症の治療。新生児誌 25: 303~307, 1989
- 3) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島遼智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における多剤耐性ブドウ球菌の現況。Chemother. 37: 1334~1341, 1989
- 4) 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。感染症誌 64: 549~556, 1990
- 5) Schaad U B, Nelson J D, McCracken G H: Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. Reviews of Infectious Diseases 3, Suppl: 282~288, 1981
- 6) Schaad U B, McCracken G H, Nelson J D: Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J. Pediatr. 96: 119~126, 1980
- 7) Gross J R, Kaplan S L, Kramer W G, Mason E O: Vancomycin pharmacokinetics in premature infants. Pediatr. Pharmacol. 5: 17~22, 1985
- 8) Naqvi S H, Keenan W J, Reichley R M, Fortune K P: Vancomycin pharmacokinetics in small seriously ill infants. Am. J. Dis. Child. 140: 107~110, 1986
- 9) Koren G, James A: Vancomycin dosing in preterm infants: Prospective verification of new recommendation. J. Pediatr. 110: 797~798, 1987
- 10) Reed M D, Kliegman R M, Weiner J S, Huang M, Yamashita T S, Blumer J L: The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. Pediatr. Res. 22: 360~363, 1987
- 11) Leonard M B, Koren G, Stevenson D K, Prober C G: Vancomycin Pharmacokinetics in very low birth weight neonates. Padiatr. Infect. Dis. J. 8: 282~286, 1989
- 12) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について (1968 年制定, 1974 年改定)。Chemotheraphy 29: 76~79, 1981
- 13) 横田 健: Methicillin resistant *S. aureus* に対する抗菌剤の選定法。小児内科 21: 989~994, 1989
- 14) 野村和代, 尾内一信, 金原洋治, 植田直樹, 倉重弘: メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) による新生児化膿性骨髄炎の 1 例。新生児誌 27: 1009~1015, 1991
- 15) 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。Chemother. 40: 86~101, 1992
- 16) 田島 剛, 西村修一, 目黒英典, 田村健一, 白石裕昭, 有益 修, 柱新太郎, 阿部敏明: MRSA を中心とした小児の耐性菌感染症における Vancomycin 点滴静注の必要性について。小児感染免疫 2, 141~144, 1990
- 17) 堀田成紀, 久保 実, 西尾夏人, 谷口昌史, 上野康尚, 大木徹郎, 小西道雄: MRSA による肺炎に罹患し, 好中球減少症を呈した超未熟児に対する recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rhG-CSF) の効果。小児科 32: 1577~1580, 1991
- 18) Sorrell T C, Packham D R, Shanker S, Folds M, Munro R: Vancomycin therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med., 97, 344~350, 1982
- 19) Odio G, Mohs E, Sklar F H, Nelson J D, McCracken G H: Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. Am. J. Dis. Child. 138, 17~19, 1984
- 20) Lacouture P G, Epstein M F, Mitchell A A: Vancomycin-associated shock and rash in newborn infants. J. Pediatr. 111: 615~616, 1987
- 21) Maple P A C, Hamilton-Miller J M T, Brumfitt W: World-wide antibiotic resistance in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet (i): 537~540, 1989
- 22) Alpert G, Campos J M, Harris M C, Preblud S R, Plotkin S A: Vancomycin dosage in pediatric patients reconsidered. Am. J. Dis. Child. 138: 20~22, 1984
- 23) 豊永義清: 新生児における抗生剤の体内動態。小児科臨床 45: 1031~1039, 1992
- 24) 目黒英典, 田島 剛, 田村健一, 白石裕昭, 西村修一, 柱新太郎: 小児科領域における MRSA 感染症。最新医学 44: 2538~2543, 1989

Clinical evaluation of vancomycin against methicillin-resistant
Staphylococcus aureus in NICU inpatients

Shintaro Hashira, Tsuyoshi Tazima and Toshiaki Abe

Department of Pediatrics, Teikyo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

We performed a clinical evaluation of vancomycin (VCM) used alone or in combination with other drugs for MRSA infection occurring in 10 infants treated at the NICU of our department. VCM was evaluated as having excellent or good efficacy in 7 of the 10 infants. However, 2 of them died due to superinfection after the discontinuation of VCM administration. These 2 patients suffered severe underlying disease and required a tracheal catheter and V-P shunt tube. A fair-efficacy case was cured after the initiation of concomitant administration of cefmetazole (CMZ) and netilmicin (NTL). Two patients showed no response. One of them was cured after changing to minocycline. The other was a very low birth weight infant whose life could not be saved, despite the concomitant use of VCM after his condition became critical during treatment with imipenem (IPM). Other than a slightly abnormal liver function test in one patient, there were no adverse reactions. MIC values of VCM against 13 strains of clinically-isolated MRSA were as low as 0.78–1.56 $\mu\text{g/ml}$. Blood concentration of VCM were measured in 6 mature and 6 premature infants at the age of 4–50 days. VCM was administered at a dose of 14–16 mg/kg over a period of 1 hour 1–3 times a day through intravenous drip infusion. A half life was 3.0–7.4 hours (mean 5.4 ± 1.6 hours) and 3.9–7.9 hours (mean 5.5 ± 1.7 hours) respectively. From these results, VCM was thought to be a useful therapeutic drug in the treatment of MRSA infection in the NICU. However, special care should be taken against superinfection at the time of VCM administration in infants having an underlying disease and an indwelling catheter. Because the use of antibiotics alone, including VCM, could not be expected to provide sufficient therapeutic effects against severe MRSA infection occurring in infants with markedly impaired immunity, such as very low birth weight infants, immunotherapy should actively be used in combination with antibiotics in such cases. The dosage and administration of VCM recommended by Schaad et al. are thought to be adequate based on the measurement of blood and CSF concentrations in our study, if used for common infection or meningitis caused by MRSA in mature infants. However, further studies are necessary to establish adequate dosage and administration of VCM for premature infants.