

造血器腫瘍患者における MRSA 敗血症

—Vancomycin 早期投与の重要性について—

吉田 稔・伊藤 真美・和泉 透・倉田 寛一
 角田 三郎・星野 充明・岡田 誠治・角田 純一
 今川 重彦・鈴木 俊之・小松 則夫・室井 一男
 畠 清彦・三輪 哲義・須田 年生・坂本 忍
 林 和¹⁾・三浦 恭定

自治医科大学血液科*, ¹⁾同 臨床病理細菌検査室

(平成5年12月17日受付・平成6年5月18日受理)

1985年から1991年の間に18例の血液悪性疾患に合併したMRSA敗血症を経験した。全体の死亡率は55.6% (18例中10例)で、DICの合併が有意な予後不良因子であった ($P=0.02$)。標準的な経験的抗生物質療法 (empiric therapy) に加え、vancomycinの経静脈投与が10例で行われた。1日投与量は1.5gを3分割し、60分間点滴静注を原則とした。60歳以上の高齢者は1日量を1.0gに減量した。このうち敗血症発症後4日以内に本剤が投与された6例を、発症後5日以降に本剤が投与され4例および本剤が投与されなかった8例と比較したところ、前者の予後が有意に良好であった (死亡率1/6 vs 9/12; $p=0.04$)。副作用は肝機能異常が5例、腎機能異常が3例にみられ、前者の1例で投与を中止し、後者の1例で投与量を減量した。本症の予後が重篤であり他に有効な薬剤が乏しいことを考慮すると、vancomycinは血液悪性疾患に合併したMRSA敗血症に対してきわめて有用な薬剤であると考えられた。

Key words: MRSA, sepsis, hematological malignancies, vancomycin

近年、血液悪性疾患に伴う敗血症の起炎菌の主体は従来のグラム陰性菌から黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌に変化しており^{1,2)}、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下MRSA)は有効な抗生物質が少なく治療に難渋することが多い³⁾。1991年、注射用 vancomycin (以下VCM)が、MRSA治療薬として認可されたが、基礎に血液悪性疾患を有する immunocompromised host での有効性の検討は乏しい。今回我々は当科で経験したMRSA敗血症の予後を検討したところ、VCMの早期投与が救命に重要との結果を得たので報告する。

I. 対象および方法

1985年から1991年の間に自治医科大学血液科で経験したMRSA敗血症18例を対象とした。MRSAの定義は日常のKirby-Bauer法による薬剤感受性検査と同時に昭和1濃度法による感受性検査を別に行い、ceftizoxime (CZX) 耐性のものとした⁴⁾。敗血症の発症日は菌の検出日ではなくその感染エピソードの発熱第1日とした。発熱後の治療は原則として2か所か

らの静脈血培養を含む各種培養を施行後、 β -ラクタム剤とアミノ配糖体の2ないし3剤併用で開始し (empiric therapy)、以後は薬剤感受性結果と臨床効果により適宜変更した。VCMを投与する場合も immunocompromised host の敗血症であることを考慮し、抗緑膿菌効果を有する他剤 (1~2剤) を併用した。予後に関与する因子として敗血症発症時の年齢、性、中心静脈カテーテルの有無、臨床病期 (寛解の有無)、顆粒球数、ヘモグロビン値、血小板数、血清蛋白値、血清アルブミン値、血清 γ -グロブリン値、肝機能、腎機能、肺炎やDIC合併の有無およびVCM投与の有無について検討した。統計処理はFisherの正確確率検定を用いた。

II. 結果

1) MRSA敗血症の頻度と予後因子

MRSA敗血症の第1例は1985年にみられ、これは同年の当科での総敗血症56例中1.8%であった (以下同)。その後87年に2例 (62例中3.2%)、88年に

* 栃木県河内群南河内町薬師寺 3311-1

3例 (58例中5.2%), 89年に2例 (49例中4.1%), 90年に4例 (53例中7.5%), 91年には6例 (50例中12.0%) と増加傾向を示した。全18例の年齢は19歳から77歳に分布し、中央値は51歳, 男女比8対10。基礎疾患は急性骨髄性白血病 (AML) 8例, 急性リンパ性白血病 (ALL) 2例, 悪性リンパ腫6例, 骨髄腫2例。いずれも抗癌剤の先行投与があり, 発症前の病期は完全寛解期が7例, 不応ないし寛解導入期が11例であった。

MRSA 敗血症により18例中10例が死亡した (死亡率55.6%)。これは当科で1978年から1991年の間に経験した methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 敗血症の死亡率34.8% (23例中8例) に比し高かったが, 統計学的な有意差はなかった。予後因子の検討ではDICを合併すると統計学的に有意に予後不良であり, 肺炎の併発も同様の傾向がみられた。また高齢者やLDH高値群 (主に基礎疾患の重篤度を反映すると考えられる) に死亡例が多かった (Table 1)。

2) MRSA 敗血症に対する VCM 早期投与の重要性

今回我々は特に VCM 投与の有無およびその開始時期について検討した (Table 2)。当科では本剤を臨床的に重篤で他に感受性薬剤がない MRSA 敗血症

に対して1987年より使用してきたが, それら10例中6例は救命し得た。投与法は原則として1回量0.5gを生食100mlに溶解後60分間で点滴静注し, 1日量は1.5gとした。60歳以上の高齢者では1日2回投与 (1日量1.0g) で開始した。使用期間は3日から25日で中央値は14.5日であった。VCMの投与開始は発症後1から18日の間に行われ, 中央値は4日であった。特に発症後4日以内に本剤を投与した6例での死亡は1例 (16.7%) のみで, 5日以後の投与4例と非投与8例の計12例では9例 (75%) が死亡した ($P=0.04$)。死亡日はそれぞれ発症後第4, 4, 5, 8, 9, 12, 17, 20, 25, 29病日であった。

3) MRSA の薬剤感受性

当科で経験した18例の敗血症から分離された MRSA の Kirby-Bauer 法による薬剤感受性試験では, VCM はいずれも S, Susceptible の判定区分を示した。(13/13; 感受性株数/検索株数, 以下同)。その他の薬剤に関しては minomycin の感受性が61.1% (11/18) と比較的良好であったが, gentamicin, amikacin, cephalosporin, cefmetazole, norfloxacin ではそれぞれ26.7% (4/15), 9.1% (1/11), 0% (0/15), 6.7% (1/15), 9.1% (1/11) にのみ感受性を認めた。Arbekacin に関しては3濃度ディスク法

Table 1. Risk factors in relation to death in patients with MRSA sepsis

Risk factors	No. of death/total (%)	P value
Total	10/18 (55.6)	
Age	<60 6/13 (46.2)	NS
>60	4/5 (80.0)	
Complete remission	3/7 (42.9)	NS
No remission	7/11 (63.6)	
Neutrophil count (/ μ l)	<500 7/13 (53.8)	NS
>500	3/5 (60.0)	
Total protein (g/dl)	<6.0 5/10 (50.0)	NS
>6.0	5/8 (62.5)	
Pneumonia	yes 6/7 (85.7)	0.07
no	4/11 (36.4)	
DIC	yes 7/8 (87.5)	0.02
no	3/10 (30.0)	
LDH*	normal 4/11 (36.4)	NS
elevated	5/6 (83.3)	
Early administration of VCM**	yes 1/6 (16.7)	0.04
no	9/12 (75.0)	

*1 One patient was excluded because the data were not available.

** Intravenous administration within 4 days of the onset of sepsis.

VCM: vancomycin

Table 2. Summary of 18 patients with MRSA sepsis

Case no.	Age/Sex	Underlying disease	Vancomycin			Side effect***	Results
			initial administration after the onset (day)	dose* (g/day)	duration** (days)		
A. Patients with early administration of VCM							
1	27/F	AML	1	1.5/0.75	9/4	L	Recovery
2	56/M	NHL	1	1.5	15		Recovery
3	64/F	MM	2	1.0	10	K	Recovery
4	64/F	MM	3	1.0	14	K	Dead (day 17)
5	59/M	AML	4	1.5/1.0	11/14		Recovery
6	50/F	NHL	4	1.5/1.0	10/17	L	Recovery
B. Patients with late administration of VCM							
7	50/F	NHL	6	1.5	19	L	Recovery
8	60/M	AML	6	1.0/0.5	2/18	L, K	Dead (day 25)
9	66/M	AML	7	1.5	5	L	Dead (day 12)
10	46/F	NHL	18	2.0	2		Dead (day 20)
C. Patients with no administration of VCM							
11	58/F	AML	—	—	—		Recovery
12	53/F	NHL	—	—	—		Recovery
13	39/F	AML	—	—	—		Dead (day 4)
14	22/M	ALL	—	—	—		Dead (day 5)
15	41/M	AML	—	—	—		Dead (day 5)
16	19/M	ALL	—	—	—		Dead (day 8)
17	37/F	AML	—	—	—		Dead (day 9)
18	77/M	NHL	—	—	—		Dead (day 29)

AML: acute myelogenous leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, MM: multiple myeloma, ALL: acute lymphoblastic leukemia

* initial dose/reduced dose

** duration of initial dose/reduced dose

*** L: liver, K: kidney

VCM: vancomycin

(栄研化学) で検討したが全例 (+++) であった (5/5)。Minomycin は生存例 8 例中 5 例に, 死亡例 10 例中 6 例に投与されており arbekacin はそれぞれ 1 例ずつに投与された。

4) 副作用

VCM 投与群での副作用は肝機能異常が 5 例 (50.0%) に, 腎機能異常が 3 例 (30.0%) にみられた (Table 2)。このうち症例 1 は総ビリルビン値が治療開始時既に 8.0 mg/dl と高かったが, さらに 13.0 mg/dl まで上昇したため, 本剤を減量, 中止した。また症例 8 は血清クレアチニン値が 1.0 mg/dl から 1.4 mg/dl に上昇したため本剤を減量した。これ以外の症例については特に重篤なものはなく, またいずれも併用薬剤があるため必ずしも本剤によるものとは断定できなかった。また症例 5, 6 については十分な臨床効果がみられた後に, 好中球が回復するまでの間, 本剤を減量して継続投与した。

III. 考 察

血液疾患に伴う敗血症の起炎菌として MRSA は緑膿菌などとならび, 現在臨床的にもっとも難治な菌種と考えられる^{6,7)}。従来, 本菌には有効な抗生物質が少なかったが, 近年 arbekacin と VCM が登場した。今回の検討で重篤な基礎疾患を有する immunocompromised host の MRSA 敗血症においても発症早期に VCM を投与すれば救命が可能なが示された。血液領域では一般に菌同定以前に empiric therapy が行われるが^{6,7)}, MRSA については通常の β -ラクタム剤とアミノ配糖体を中心とする empiric therapy は無効のことが多い^{7,8)}。したがって発熱第 1 日に血液培養が適切に行われても MRSA と同定され, 感受性結果が判明するまでに 2~3 日経過し, この間に病状が進行する。第 4 ないし第 5 病日に抗生物質の再検討が行われるが, この時点までに VCM を選択するか否かが MRSA 敗血症の予後に重大な意義を持つこ

となる。また臨床的にもっとも頻度の高いいわゆる敗血症疑い例のうち、empiric therapy にもかかわらず第4ないし第5病日で解熱傾向を示さない症例についても同様の注意が必要である。敗血症の診断は血液培養により確定するが、血液疾患においては必ずしもその陽性率は高くなく¹⁾、我々の症例でも発熱第1日目の培養は陰性で後に陽性となる例が散見された。このような症例は菌が検出されない限り敗血症の疑いとして治療されるが、これらの中で特に Surveillance culture において MRSA が検出されている場合や、標準的な empiric therapy にもかかわらず全身状態が急速に悪化しつつある場合は MRSA 敗血症と確定できなくとも、本剤の早期投与が必要であろう。米国ではすでにそのような治療ガイドラインが提唱されている^{10,11)}。

本剤の副作用については我々の症例では過敏症状や静脈炎などは観察されなかった。肝機能異常や腎機能異常の頻度は島田ら⁹⁾の報告と比較し高いが、これは我々の対象症例に末期期や多臓器不全例を含むこと、また投与期間が長いこと、さらにアミノ配糖体や amphotericin B の併用も行われていることなどによると思われる。特に腎機能異常が観察された我々の3症例は、もともと腎機能の低下傾向のある多発性骨髄腫例と60歳以上の高齢者であり、このような high-risk 症例については血中濃度のモニタリング等も含めた細心の注意が必要であろう。

本論文の要旨は第34回日本臨床血液学会総会において発表した。

文 献

- 1) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定: 血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討。臨床血液 28: 65~69, 1987
- 2) Whimbey E, Kiehn T E, Brannon P, Blevins A, Armstrong D: Bacteremia and fungemia in

patient with neoplastic disease. Am J Med 82: 723~730, 1987

- 3) 伊藤真美, 他: 血液悪性疾患に合併した黄色ブドウ球菌敗血症の臨床的検討—特に MRSA 敗血症の増加について—。臨床血液 32: 115~120, 1991
- 4) 森安惟一郎, 猪狩 淳, 山根誠久, 小栗豊子, 高橋綾子, 戸坂雅一, 竹森紘一, 豊嶋俊光, 南出和喜夫: セフトゾキシム1濃度ディスク法によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) の検出: 国内複数施設による共同評価。臨床病理 42: 271~277, 1994
- 5) 河合泰一, 上田孝典, 今村 信, 浦崎芳正, 岩崎博道, 津谷 寛, 中村 徹: 造血器腫瘍患者における methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 検出例の検討。Chemotherapy 41: 1098~1103, 1993
- 6) 浦部晶夫: Empiric therapy, 2) 敗血症—白血病患者の感染症を中心に—。難治感染症治療の現況 (上田泰編), p 34~41, ライフサイエンス, 東京, 1990
- 7) Klastersky J: Empiric antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. Eur J Cancer 29 A Suppl: s 6~s 10, 1993
- 8) Mulligan M E, Murray-Leisure K A, Ribner B S, Standiford H C, John F J, Korvick J A, Kauffman C A, Yu V L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 94: 313~328, 1993
- 9) 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
- 10) Hughes W T, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161: 381~396, 1990
- 11) Pizzo P A: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Eng J Med 328: 1323~1332, 1993

MRSA sepsis in patients with hematological malignancies: importance of early administration of intravenous vancomycin

Minoru Yoshida, Mami Ito, Toru Izumi, Hirokazu Kurata,
Saburo Tsunoda, Yoshiaki Hosino, Seiji Okada, Junichi Tsunoda,
Shigehiko Imagawa, Toshiyuki Suzuki, Norio Komatsu, Kazuo Muroi,
Kiyohiko Hatake, Akiyoshi Miwa, Toshio Suda, Shinobu Sakamoto,
Mutsumu Hayashi* and Yasusada Miura

Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical School,
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi-ken 329-04, Japan

*Department of Clinical Pathology, Jichi Medical School

From 1985 to 1991, MRSA sepsis was identified in 18 patients with hematological malignancies. The mortality rate was 55.6% (10/18), and the presence of DIC was significantly associated with high mortality ($p=0.02$). In addition to the use of standard empiric therapy, vancomycin was intravenously administered to 10 patients. The daily dose of 1.5 g was divided into 3 times, and was administered in 60-minute infusions. Patients 60 years of age or older received a daily dose of 1.0 g. The prognosis of 6 patients who received vancomycin within 4 days of the onset of sepsis was significantly better than that of 4 patients who received it 4 or more days after the onset of sepsis and that of 8 patients who did not receive it (mortality was 1/6 vs. 9/12; $p=0.04$). As for the side effects, liver dysfunction was observed in 5 patients and renal dysfunction was observed in 3 patients. The administration of VCM was discontinued in one of the former and was continued at a reduced dose in one of the latter. Because of the severity of the illness and the lack of effective drugs, we concluded that vancomycin is a highly useful drug for the treatment of MRSA sepsis in patients with hematological malignancies.