

## MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績 (第2報)

注射用塩酸バンコマイシン臨床評価委員会

島田 馨<sup>1)</sup>・小林 寛伊<sup>2)</sup>・砂川 慶介<sup>3)</sup>・稲松 孝思<sup>4)</sup>・山口 恵三<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 社会保険中央総合病院 (現: 東京専売病院\*)<sup>2)</sup> 東京大学医学部感染制御学<sup>3)</sup> 国立東京第二病院小児科<sup>4)</sup> 東京都老人医療センター感染症科<sup>5)</sup> 東邦大学微生物学

(平成7年8月24日受付・平成7年9月26日受理)

注射用塩酸バンコマイシン (VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による重症感染症を適応症として 1991 年 11 月に発売された。その後 3 年間の市販後調査の集計成績は次のとおりである。対象は全国 650 施設で 1991 年 12 月から 1994 年 10 月に本剤を静脈内投与された 1,354 例で、安全性は全例を、有効性は判定不能 99 例を除く 1,255 例を評価対象例とした。本剤の 1 日投与量は小児では 40 mg/kg, 成人では 1 g または 2 g で、1~3 週間投与が多かった。また、経年的に 1 日投与量の減少傾向、投与期間の短縮傾向がみられた。疾患別改善率は、肺炎 78.7%, 敗血症 87.5% など全体で 81.7% であった。また、先行薬なしの症例で改善率が高かったが、1 日投与量、併用薬の有無による改善率の差はみられなかった。MRSA に対する細菌学的効果は、肺炎 64.2%, 敗血症 88.5% など全体で 69.8% の菌消失率が得られた。自他覚的副作用および臨床検査値異常は 191 例 (14.1%) のべ 271 件発現した。特に腎機能検査値異常については、成人、高齢者ともに発現頻度は 1 日 2 g 投与が 1 日 1 g 投与より 2 倍以上高かった。血中濃度モニタリングは 1,354 例中 500 例 (36.9%), 1,082 件 (1 例当たり 2.2 件) 実施された。実施率は経年的に増加していた。薬動学的解析対象は高齢者のクレアチニンクリアランス (Ccr) 低下例が多かった。消失速度定数 (Ke), VCM クリアランスと Ccr には直線関係がみられた。 $\beta$  相半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は Ccr の低下に伴い延長し、腎機能軽度低下例でも健常人の 3 倍近く延長していた。以上の成績より、注射用 VCM は MRSA 感染症に対し適確な効果を示す有用性の高い薬剤であり、起炎菌が MRSA と確認された症例に対しては速やかに投与すべきであると思われる。使用の際には年齢と腎機能を考慮し、血中濃度モニタリングを実施して適正な用法・用量を選択すれば副作用も抑制できると考えられる。

**Key words:** MRSA, 重症感染症, バンコマイシン, 臨床成績

塩酸バンコマイシン (以下 VCM と略す) は好気性および嫌気性のグラム陽性菌に強い抗菌力を有する<sup>1)</sup> グリコペプチド系抗生物質である。特に多くの薬剤に耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し殺菌的に作用し、かつ他剤と交差耐性を示さない<sup>2)</sup> ため本剤は MRSA 感染症に対する第一選択薬として高い評価をうけている。

米国をはじめ世界各国では 1958 年から市販され、有効性、安全性と体内動態、用法・用量などの評価は確立している。日本では 1991 年 11 月注射用製剤が発売され、それと同時に市販後調査が開始された。我々は、発売 1 年次の市販後調査の集計成績を本誌に<sup>2)</sup>、第 2 年次の成績は第 42 回日本化学療法学会総会 (1992 年, 福岡) にてそれぞれ報告したが、今回、3 年次までの市販後調査において全国から集積された多数症例について検討し、患者背景、用法・用量および

有効性、安全性に関する成績を得た。また、一部項目については、各年次の集計成績の経年比較も行い、これらの検討から本剤の適正使用に関する知見を得たので報告する。

## I. 対象と試験方法

## 1. 対象

1991 年 12 月から 1994 年 10 月の間に全国 650 施設において MRSA 感染症と診断され VCM 注射用製剤を投与された 1,354 症例を対象とした。感染症の種類は、主として承認疾患すなわち敗血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、関節炎、熱傷・手術創等の表在性二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、髄膜炎を集積した。起炎菌が MRSA か否かの判定は各施設においてスクリーニング培地、ディスク法、MIC 測定法、PCR 法により行われた。

## 2. 使用薬剤と投与方法

使用薬剤は市販品・塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5 g (塩野義製薬) である。承認された 1 日量は成人には 2 g (力価), 小児には 40 mg (力価)/kg で, 年齢, 体重, 症状により適宜増減, 特に高齢者, 腎機能障害例では腎機能の程度等に応じて通常用量より減量することとなっている。1 日量を 2~4 回に分割し, 生理食塩液などで希釈, それぞれ 60 分以上かけて点滴静注した。投与期間は原則として 1~3 週間としたが, 疾患, 症状, MRSA の存続などによっては主治医の判断で 4 週間あるいはそれ以上の期間投与した。

## 3. 併用薬剤

起炎菌が MRSA の他にグラム陰性菌などが認められる複数菌感染の場合は, 抗菌スペクトラムを勘案して適当な抗菌薬を併用した。ただし, ceftizoxime, cefmenoxime, aztreonam 等本剤と配合変化をおこす薬剤とは同時投与しないこととした。また, アミノ糖系抗生物質等の併用は腎障害, 聴覚障害等の副作用が増強されるおそれがあるので必要最小限に止めることとした。

## 4. 経過観察および検査

体温, CRP, WBC, 赤沈値の他, 喀痰の量・性状, 排膿など各感染症に特有の所見はできる限り頻回に観察した。

また, 副作用と考えられる随伴症状については, その種類, 程度, 経過, 処置, 転帰, 本剤および併用薬あるいは原疾患との因果関係, 主治医のコメントを記録した。

血液検査, 肝・腎機能検査, 尿検査などの臨床検査を可能な限り投与前・中・後に実施し, 本剤に起因すると考えられる異常変動については因果関係などに関する主治医のコメントを記録し, 正常値または投与前値に復するまで追跡調査した。

細菌学的検査は各施設で実施した。投与開始前に分離同定された *Staphylococcus aureus* についてディスク法, MIC 測定, PCR 法あるいはスクリーニング培地により MRSA と確認した。投与期間中, 終了時にも分離同定, 菌量測定, 感受性検査を実施し, 起炎菌である MRSA の消長を調査した。

## 5. 判定方法

全般改善度は MRSA に起因する発熱, 排膿, CRP, WBC, 血沈などの感染症状の推移をもとに主治医が著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化あるいは判定不能と判定した。細菌学的効果は起炎菌である MRSA の消長をもとに主治医が消失, 減少, 不変あるいは不明と判定した。有用度は全般改善度, 細菌学的効果および安全性を勘案して主治医がきわめて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用でないあるいは判定不能と判定した。

## 6. 血中濃度モニタリングおよび動態解析

本剤の「使用上の注意」には有効性を確保し, かつ副作用の発現を避けるため長期間投与中の患者, 未熟児, 新生児および乳児, 高齢者, 腎機能障害または難聴のある患者, アミノ糖系抗生物質等を併用中の患者については, 血中濃度モニタリングを実施することが望ましいと記載されている。市販後調査においても, 各施設で可能な限り血中濃度を測定し, 個々の患者に対する用法・用量の検討に資するとともに, 得られた血中濃度測定値を用い, 患者における体内動態を検討した。なお, 健常成人での体内動態を比較する目的で, phase I study におけるデータ<sup>2)</sup>をも合わせて解析に用いた。血中濃度は主に FPIA 法 (蛍光偏光免疫測定法) によって測定した。VCM の体内動態は 2-コンパートメントモデル (Fig. 1) に従うことが明らかになっているので, 本試験においても, 2-コンパートメントモデルを用いた。解析には薬物速度論解析プログラム NONMEM を用い, 個体間, 個体内・残差変動は相対誤差モデルを仮定して,  $K_e$  (消失速度定数),  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  (コンパートメント間の移行速度定数),  $V_c$  (分布容積 [中心コンパートメント]),  $CL$  (VCM クリアランス),  $t_{1/2\beta}$  ( $\beta$  相半減期) 等の速度論パラメータを推定し, クレアチニンクリアランス (Ccr) との相関を考察した。

解析にあたっては, 投薬, 採血記録が不明確なもの, 透析を受けていると明記されているものは除外した。Ccr は, 次に示す Cockcroft-Gault の式で算出した。

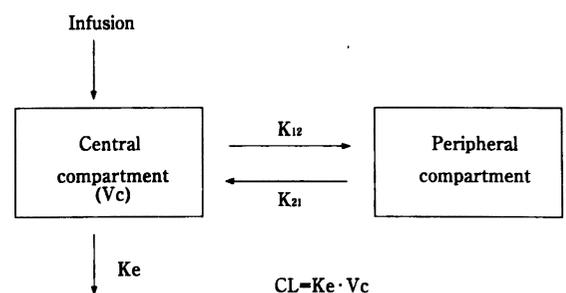
(男性)

$$Ccr (ml/min) = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dl)}}$$

(女性)  $Ccr (ml/min) = Ccr (\text{男性}) \times 0.85$

## 7. 評価委員会

本調査では, 多施設からの症例集積でしかも患者の背景要因が多岐にわたるので, 島田 馨を座長とし,



$K_e$ : Elimination rate constant  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ : Transfer rate constants

$V_c$ : Distribution volume of central compartment

$CL$ : Clearance

Fig. 1. Two-compartment model.

小林寛伊, 砂川慶介, 稲松孝思, 山口恵三を委員とする評価委員会を構成し, すべての症例を詳細かつ客観的に検討した。症例記録の記載内容や主治医の判定に不明もしくは疑義の点がある場合は主治医に確認またはコメントを求めた。なお本研究では特に委員会判定は行わなかった。

## II. 成 績

### 1. 集積症例の背景

全国 650 施設から 1,354 例が集積された。科別でもっとも多かったのは内科 297 施設, 669 例であり, 次いで脳外科 89 施設 237 例, 外科 85 施設 134 例, 整形外科 35 施設 52 例, 救急・ICU 21 施設 49 例の順であった (Table 1)。このうち有効性については MRSA が病原菌とならなかった例すなわち非 MRSA 感染症: 25 例, 基礎疾患重篤: 23 例, 検査不十分: 20 例, 基礎疾患悪化による死亡: 16 例, 副作用による中断: 8 例, MRSA に有効な他抗菌薬の併用: 5 例, 適用不適: 2 例の合計 99 例が判定不能とされ (Table 2), 評価対象例は 1,255 例であった (Table 1)。安全性については, 1,354 例全例を評価対象例とした。

有効性の評価対象例は男 801 例, 女 454 例と男の方が多く, 小児は 48 例 (構成率 3.8%), 16 歳から 64 歳の成人は 376 例 (30.0%), 65 歳以上の高齢者は

Table 1. Number of institutes and patients by department

	No. of institute	No. of patients		
		enrolled	excluded	evaluated
Internal medicine	297	669 (1)	49	620 (1)
Brain surgery	89	237	18	219
General surgery	85	134 (7)	11 (2)	123 (5)
Orthopedics	35	52 (2)	3	49 (2)
Emergency・ICU	21	49 (5)	5	44 (5)
Urology	28	42 (1)	2	40 (1)
Pediatrics	20	37 (34)	1 (1)	36 (33)
Dermatology・Plastic surgery	15	35		35
Chest surgery・Heart surgery	18	21 (1)	1	20 (1)
Dentistry・Oral surgery	8	21	1	20
Anesthesia	7	18 (1)	4 (1)	14
Otolaryngology	12	17	3	14
Others	15	22	1	21
Total	650	1,354 (52)	99 (4)	1,255 (48)

( ): No. of infants

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons	No. of patients excluded
Non-MRSA infections	25
Severe underlying diseases	23
Insufficient laboratory findings	20
Death from underlying diseases	16
Cessation by adverse events	8
Concomitant therapy with effective	5
Antibiotics against MRSA	
Unadequate administration	2
Total	99

831 例 (66.2%) と高齢者が約 2/3 を占めた (Fig. 2)。なお, 最年少は生後 1 日齢, 最年長は 98 歳であった。基礎疾患・合併症は小児 48 例中 41 例 (85.4%) に 80 件 (1 例あたり 2.0 件), 64 歳までの成人 376 例中 336 例 (89.4%) に 660 件 (1 例あたり 2.0 件), 高齢者 831 例中 759 例 (91.3%) に 1,607 件 (1 例あたり 2.1 件) それぞれ有していた。種類別では脳梗塞等の循環器疾患がのべ 2,347 例中 708 例 (20.2%) と多く, 特に高齢者ではのべ 1,607 例中 573 例 (35.7%) と 1/3 以上を占めた。さらに 1,255 例中 913 例 (72.7%) の症例はカテーテル, IVH などが挿入されていた。MRSA 感染症の疾患別では, 肺炎が 1,255 例中 845 例 (67.3%) と約 2/3 を占め, 次いで熱傷・手術創等の表在性二次感染 127 例 (10.1%), 敗血症 120 例 (9.6%) であった。承認外疾患のその他疾患は, 褥瘡感染症 18 例, 尿路感染症 16 例等 69 例であった (Table 3)。重症度別では重症 442 例 (35.2%), 中等症 690 例 (55.0%) であり, 軽症は 123 例 (9.8%) と 1 割に満たなかった。特に, 髄膜炎では例数は少ない (9 例) ものの全例重症であった (Table 3)。先行抗菌薬では, 先行薬ありが, 1,009 例 (80.4%) でのべ 2,238 剤, 1 例当たり 2.2 剤であった。その内訳は, 第 3 世代セフェム 564 剤 (25.2%), カルバペネム 266 剤 (11.9%), ペニシリン 240 剤 (10.7%) の順であった。また, 併用抗菌薬別では併用薬ありが 647 例 (51.6%) で, のべ 978 剤, 1 例当たり 1.5 剤併用されていた。その内訳は第 3 世代セフェム 252 剤 (25.8%), カルバペネム 147 剤 (15.0%), ミノサイクリン等のテトラサイクリン 117 剤 (12.0%) の順であった。VCM 併用例は主治医の判断により吸入, 局所注入, 腹腔内注入等静脈内投与以外の用法で使用された 20 例であった (Table 4)。

### 2. 用法・用量

成人 1,207 例に対する 1 日投与量は 2 g・分 2: 456 例, 1 g・分 2: 421 例が特に多く, 次いで 2 g・分 4: 118 例の順であった。この 3 種の用量では 995 例, 82.4% を占めた。1 日投与量の経年変化をみると, 1 年

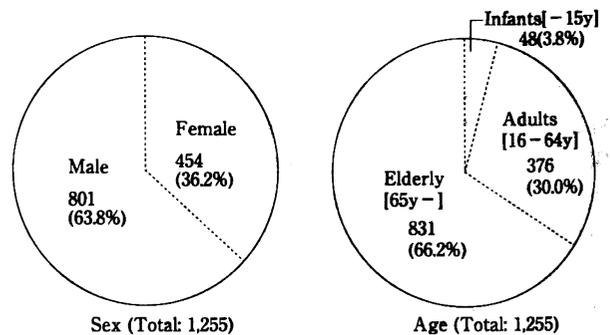


Fig. 2. Number of patients by sex and age.

次では評価対象 176 例中 1 g 投与例 44 例 (年次構成率 25.0%), 2 g 投与例 117 例 (66.5%) と 2 g 例が, 1 g 例の 2 倍以上であったが, 2 年次では評価対象 382 例中 1 g 例 149 例 (39.0%), 2 g 例 189 例 (49.5%) と 1 g 例が増加し, 3 年次では評価対象 649 例中 1 g 例 276 例 (42.5%), 2 g 例 300 例 (46.2%) とほぼ同数になった (Table 5)。投与期間は 8~14 日間がもっとも多く 41.2% (497/1,207 例) を占め, 次いで 7 日以内, 15~21 日間, 22~28 日間の順であり, 28 日間以内が 90.8% (1,096/1,207 例) を占めていた。最長投与は 94 日間で, 73 歳の慢性腎不全を合併した肺炎の症例であった。投与日数についても経年変化をみると, 14 日以内は 1 年次では 50.6%, 2 年次 60.7%, 3 年次 65.3

%と増加しており, 投与期間の短縮傾向がみられた (Table 5)。小児 48 例では 1 日投与量は 3.26~60.00 mg/kg と広範囲に分布していたが, 平均 36.2 mg/kg であった。分割回数は分 3・21 例, 分 4・11 例の順であった。投与期間は 48 例中 32 例 (66.7%) は 14 日以内 (平均 16.5 日) であった。最長投与は 62 日間で, 4

Table 3. Number of patients by diagnosis and severity

Diagnosis	Mild	Moderate	Severe	Total	%
Sepsis	6 ( 1)	42 ( 4)	72 ( 7)	120 (12)	9.6
Infectious endocarditis		1	1 ( 1)	2 ( 1)	0.2
Osteomyelitis	1	14	6	21	1.7
Arthritis		4	6	10	0.8
Secondary infection of burn, operative wounds	21 ( 3)	70 ( 3)	36 ( 3)	127 ( 9)	10.1
Pneumonia	81	496 ( 4)	268 (16)	845 (20)	67.3
Pulmonary abscess		4	4	8	0.6
Pyothorax		3	7 ( 2)	10 ( 2)	0.8
Peritonitis	2	15	17	34	2.7
Meningitis			9 ( 2)	9 ( 2)	0.7
Others*	12	41 ( 2)	16	69 ( 2)	5.5
Total	123 ( 4)	690 (13)	442 (31)	1,255 (48)	100.0
%	9.8	55.0	35.2	100.0	

( ): infants

\*: Decubitus (18), Urinary tract infection (16), Bronchitis (6), Skin infection (5), Parametritis (3), Epidural abscess (3), etc.

Table 4. Number of patients previously or concomitantly treated with other antimicrobial agents

Antibiotic	Pre-treatment	%	Concomitant	%
No	248	19.6	608	48.4
Yes	1,009	80.4	647	51.6
Penicillins	240	10.7	51	5.2
Cephems ( 1st generation) <sup>a)</sup>	93	4.2	8	0.8
Cephems (2nd generation) <sup>a)</sup>	164	7.3	29	3.0
Cephems (3rd generation) <sup>a)</sup>	564	25.2	252	25.8
Cephems (oral)	21	0.9	2	0.2
Aminoglycosides	212	9.5	55	5.6
Arbekacin	128	5.7	27	2.8
Vancomycin	7	0.3	20	2.0
Carbapenems	266	11.9	147	15.0
Monobactams	34	1.5	30	3.1
Fosfomycin	119	5.3	92	9.4
Tetracyclines	201	9.0	117	12.0
Quinolones	61	2.7	23	2.4
Macrolides	79	3.5	17	1.7
Rifampicin	2	0.1	9	0.9
Thiamphenicol	1	0.0	1	0.1
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	15	0.7	20	2.0
Anti-fungals	30	1.3	78	8.0
Others	1	0.0	0	-
Total	2,238	100.0	978	100.0

<sup>a)</sup>cephalothin, cefazolin etc.<sup>b)</sup>cefamandole, cefotiam, cefmetazole etc.<sup>c)</sup>latamoxef, cefotaxime, cefoperazone etc.

Table 5. Number of patients by daily dose, division and duration of vancomycin hydrochloride

Daily dosage(g)	Divided (times)											Total (%)	1st year <sup>a)</sup> (%)	2nd year <sup>b)</sup> (%)	3rd year <sup>c)</sup> (%)	
	1	2	3	4	≤7	8-14	15-21	22-28	29-42	43-72	73-94					
0.25		1							1			1 ( 0.1)		1 ( 0.3)		
0.5	39	9	1	1	17	13	9	6	4			50 ( 4.1)	5 ( 2.8)	17 ( 4.5)	28 ( 4.3)	
0.75	3	2	1		3	2		1				6 ( 0.5)	2 ( 1.1)		4 ( 0.6)	
1.0	47	421		1	120	200	75	35	22	17		469 (38.9)	44 (25.0)	149 (39.0)	276 (42.5)	
1.5	3	19	46		8	26	19	9	4	2		68 ( 5.7)	8 ( 4.5)	24 ( 6.3)	36 ( 5.5)	
2.0	30	456	2	118	100	256	125	65	49	11		606 (50.2)	117 (66.5)	189 (49.5)	300 (46.2)	
2.5		1								1		1 ( 0.1)			1 ( 0.2)	
3.0		5		1				3	3			6 ( 0.5)		2 ( 0.5)	4 ( 0.6)	
Total	122	914	50	121	248	497	231	120	80	30	1	1,207				
(%)	(10.1)	(75.7)	(4.1)	(10.0)	(20.5)	(41.2)	(19.1)	(9.9)	(6.6)	(2.5)	(0.1)					
1st year <sup>a)</sup>	16	130	6	24	29	60	39	25	18	5			176			
(%)	(9.1)	(73.9)	(3.4)	(13.6)	(16.5)	(34.1)	(22.2)	(14.2)	(10.2)	(2.8)						
2nd y. <sup>b)</sup>	36	290	17	39	73	159	82	35	27	6				382		
(%)	(9.4)	(75.9)	(4.5)	(10.2)	(19.1)	(41.6)	(21.5)	(9.2)	(7.1)	(1.6)						
3rd y. <sup>c)</sup>	70	494	27	58	146	278	110	60	35	19	1				649	
(%)	(10.8)	(76.1)	(4.2)	(8.9)	(22.5)	(42.8)	(16.9)	(9.2)	(5.4)	(2.9)	(0.2)					

<sup>a)</sup>Dec. 1991~Oct. 1992, <sup>b)</sup>Nov. 1992~Oct. 1993, <sup>c)</sup>Nov. 1993~Oct. 1994

(Children are not included)

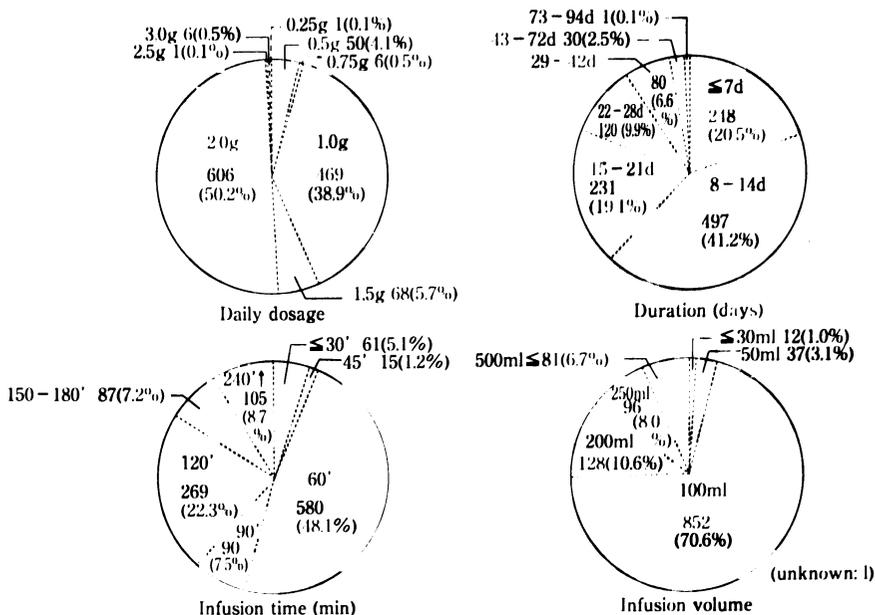


Fig. 3. Use of vancomycin hydrochloride in adults and elderly.

Diagnosis	Total	Efficacy rate %**					Efficacy rate %**
		Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged		
Sepsis	120 (12)	53(7)*		52(5)	7	8	87.5
Infectious endocarditis	2 (1)	1(1)			1		-
Osteomyelitis	21	6		12	2	1	85.7
Arthritis	10	6			4		100
Secondary infection of burn, operative wounds	127 (9)	48(2)		68(7)	10		91.3
Pneumonia	845 (20)	201(5)		464(13)	109(1)	71(1)	78.7
Pulmonary abscess	8	1	4		2	1	-
Pyothorax	10 (2)	2(2)	5		2	1	70.0
Peritonitis	34	8		19	3	4	79.4
Meningitis	9 (2)	3(1)		6(1)			
Others	62 (2)	26(1)		35(1)		8	88.4
<b>Total (%)</b>	<b>1,255 (48)</b>	<b>355(19)</b>		<b>670(27)</b>	<b>143(1)</b>	<b>87(1)</b>	<b>81.7</b>
		<b>(28.3)</b>		<b>(53.4)</b>	<b>(11.4)</b>	<b>(6.9)</b>	

\*No. of patients; ( ) No. of infants. \*\*Markedly improved + Improved / Total

Fig. 4. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride by diagnosis.

歳，体重 3 kg，感染性心内膜炎の女児であった。その他の長期投与例には，膿胸の 7 歳女児に対する 56 日間投与例，敗血症の 4 か月男児に対する 54 日間投与例があった。

点滴時間は成人では 1,207 例中 1,131 例 (93.7%) が 60 分以上であり，30 分以下であったのは 5.1% (61 例) のみで，この点では「使用上の注意」はよく守られていた。また，最長点滴時間は 2,880 分すなわち 48 時間持続点滴例であった。輸液量は 1,157 例，95% 以上の症例で 100 ml 以上であり，50 ml 以下は 49 例 (4.1%) であった (Fig. 3)。小児では点滴時間が 30 分以内の症例は 48 例中 1 例 (2.1%) のみで，43 例，

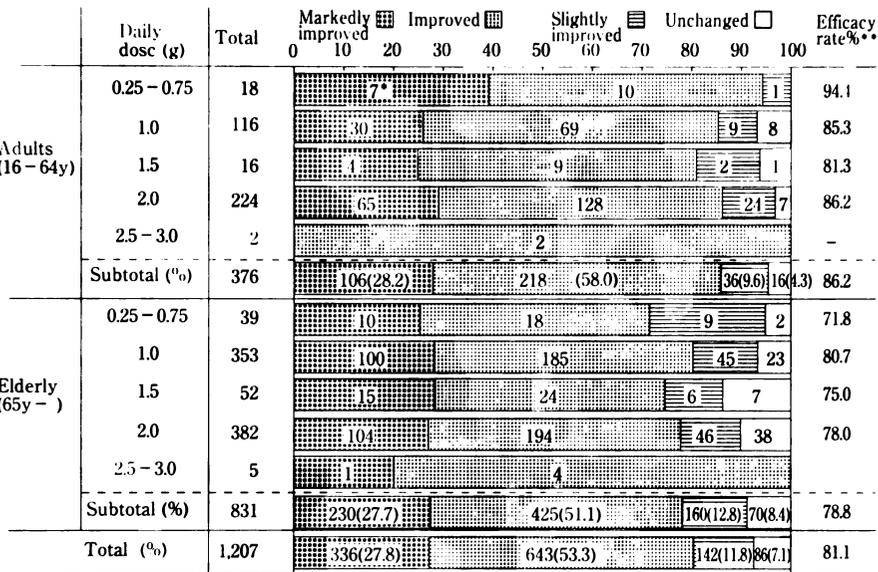
89.6% が 60 分点滴であった。

### 3. 臨床成績

疾患別臨床効果は，症例数は少ないが関節炎 10 例，髄膜炎 9 例 (うち小児 2 例)，感染性心内膜炎 2 例 (うち小児 1 例) はすべて著明改善または改善であった。また，敗血症 87.5% (105/120 例)，骨髄炎 85.7% (18/21 例)，熱傷・手術創等の表在性二次感染 91.3% (116/127 例) でもすぐれた臨床効果がみられた。肺炎 78.7% (665/845 例)，肺化膿症 62.5% (5/8 例)，膿胸 70.0% (7/10 例) で若干改善率が低いものの全体でも 81.7% (1,025/1,255 例) と満足すべき効果がみられた (Fig. 4)。また，その他疾患のうち褥瘡感染症では

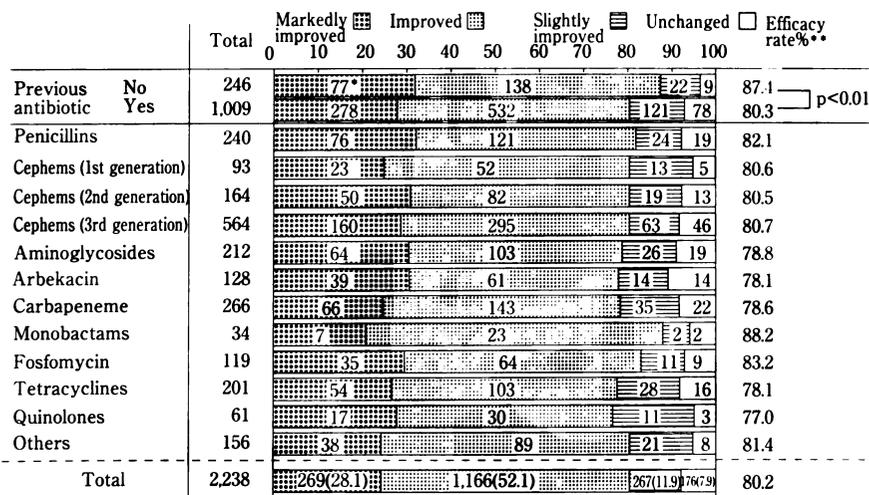
88.9% (16/18 例), 尿路感染症では 87.5% (14/16 例) の改善率が得られた。改善率を年齢層別にみると小児は 95.8% (46/48 例), 64 歳までの成人は 86.2% (324/376 例) であったが, 65 歳以上の高齢者では 78.8% (655/831 例) とやや低かった (Fig. 5)。さらに年齢層別に 1 日投与量別の改善率を検討したところ, 成人では 81~94%, 高齢者では 72~81% に分布し, いずれの投与量においても成人が高齢者よりすぐれていた。また, 投与症例の多い 1 g 投与群と 2 g 投与群で改善率を比較すると, 成人では 1 g 群 85.3% (99/116 例), 2 g 群 86.2% (193/224 例), 高齢者では 1 g 群 80.7% (285/353 例), 2 g 群 78.0% (298/382 例) と, いずれも 1 g 群と 2 g 群では改善率に差はみられ

なかった (Fig. 5)。先行抗菌薬の有無別では, 先行抗菌薬なしは 246 例 (19.6%) で改善率は 87.4%, 先行抗菌薬ありは 1,009 例で改善率は 80.3% であり, 先行抗菌薬なしの症例での改善率が高かった ( $p < 0.01$ )。先行抗菌薬無効例に対する VCM の臨床効果を薬剤別にみると, 77.0~88.2%, 全体では 80.2% (1,795/2,238 件) と高い改善率を示していた (Fig. 6)。また, 併用抗菌薬の有無別では併用薬なしで改善率は 82.7%, 併用薬ありで 80.7% と改善率に差はなかった。併用薬の種類別では, 硫酸アルペカシン 59.3% (16/27 例), キノロン 60.9% (14/23 例) とやや低かったが, ペニシリン 90.2%, 第 2 世代セフェム 86.2%, 第 3 世代セフェム 82.5%, モノバクタム 90.0%, テト



\*No. of patients, \*\*Markedly improved + Improved Total

Fig. 5. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride by daily dosage in adults and elderly.



\*No. of patients, \*\*Markedly improved + Improved/Total Statistical analysis:  $\chi^2$ -test

Fig. 6. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride in patients previously treated with other antimicrobial agents.

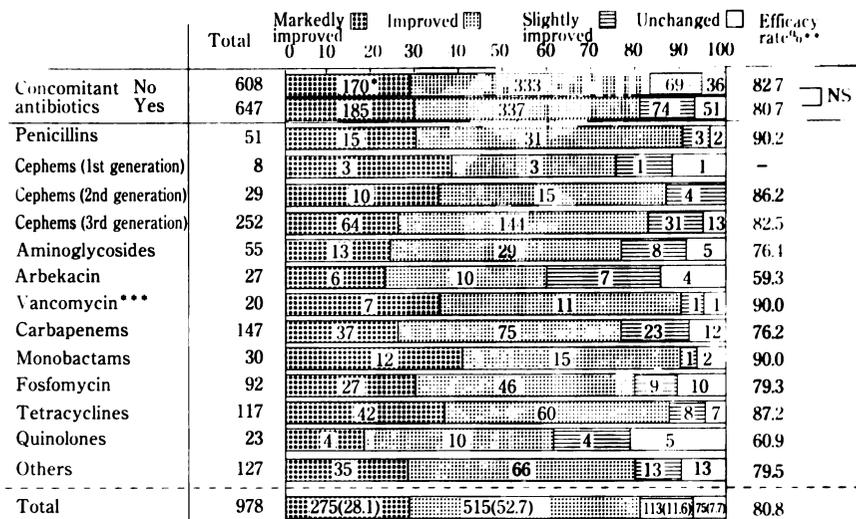
ラサイクリン 87.2%等では高い改善率を示し、全体でも 80.8% (790/978 件) の改善率であった (Fig. 7)。

MRSA に対する細菌学的効果を疾患別にみると関節炎 10 例、髄膜炎 9 例、感染性心内膜炎 2 例では 100% の菌消失率であり、敗血症では 88.5% (100/113 例) であった。肺炎 64.2% (517~805 例)、肺化膿症 37.5% (3/8 例)、膿胸 55.6% (5/9 例) など下部呼吸器感染症では菌消失率が若干低く、全体での菌消失率は 69.8% (838/1,201 例) であった (Fig. 8)。また、その他感染症のうち褥瘡感染症および尿路感染症の菌消失率はそれぞれ 76.5% (13/17 例)、93.8% (15/16 例) であった。

4. 副作用、臨床検査値におよぼす影響

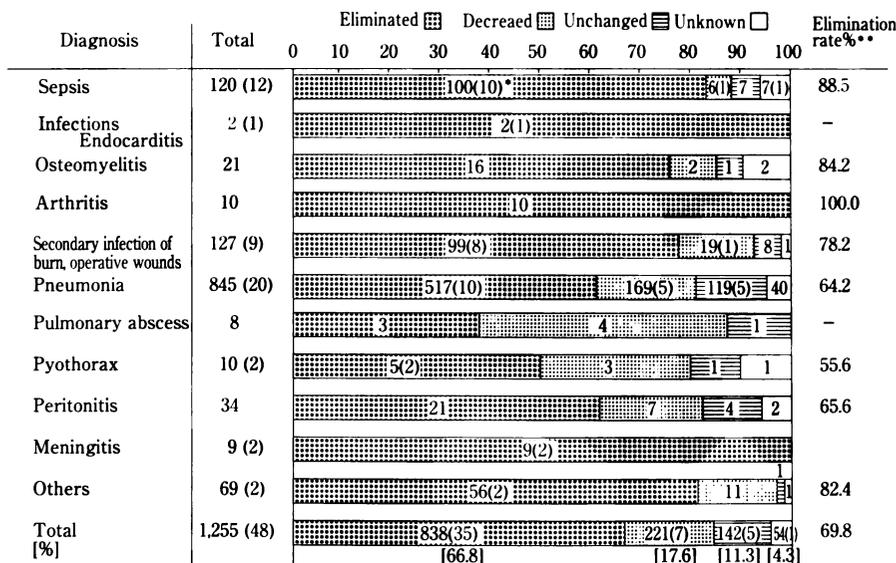
安全性については集積された 1,354 例全例を評価対象とした。

副作用、臨床検査値異常はあわせて 191 例 (14.1%) への 271 件発現した。副作用発現頻度の経年変化をみると、承認時の成績では 32.7% (35/107 例) であったが、市販後調査 1 年次は 14.2% (30/211 例)、2 年次 15.1% (63/416 例)、3 年次 13.5% (98/727 例) と承認時の成績に比べて減少していた。また、発現件数は承認時の成績 56.1% (60/107 例)、1 年次 25.6% (54/211 例)、2 年次 22.4% (93/416 例)、3 年次 17.1% (124/727 例) と市販後調査で承認時の成績に比べて 1/2 以下に減少するとともに市販後調査でも経年的に減少傾向がみられた (Table 6)。



\*No. of patients, \*\*Markedly improved + Improved/Total Statistical analysis:  $\chi^2$ -test

Fig. 7. Clinical efficacy of vancomycin hydrochloride in patients with concomitantly treated with other antimicrobial agents.



\*No. of patients; ( ) No. of infants, \*\*Eliminated/(Total - unknown)

Fig. 8. Bacteriological efficacy of vancomycin hydrochloride against MRSA.

Table 6. Occurrence of adverse events and abnormal changes in laboratory test findings due to vancomycin hydrochloride by year

Year	1st <sup>1)</sup>	2nd <sup>2)</sup>	3rd <sup>3)</sup>	Total
No. of patients evaluated	211	416	727	1,354
No. of patients with adverse reactions	30 (14.2)	63 (15.1)	98 (13.5)	191 (14.1)
Adverse events	9 (4.3)	13 (3.1)	21 (2.9)	43 (3.2)
Abnormal changes in laboratory test findings	24 (11.4)	53 (12.7)	79 (10.9)	156 (11.5)
No. of episodes of adverse reactions	54 (25.6)	93 (22.4)	124 (17.1)	271 (20.0)
Adverse events	16 (7.6)	15 (3.6)	27 (3.7)	58 (4.3)
Abnormal changes in laboratory test findings	38 (18.0)	78 (18.8)	97 (13.3)	213 (15.7)

( ) : Occurrence rate %

<sup>1)</sup>Dec. 1991-Oct. 1992, <sup>2)</sup>Nov. 1992-Oct. 1993, <sup>3)</sup>Nov. 1993-Oct. 1994

自他覚的副作用は43例(3.2%)のべ58件発現した。皮疹・発赤が25例ともっとも多く、次いでred neck症候群8例であった。Red neck症候群は小児2例、64歳までの成人3例、65歳以上の高齢者3例といずれの年齢層においても発現していた。本副作用は点滴時間と関係するとされているが、発現症例8例については、点滴時間30分3例、60分4例、180分1例であった。8例中5例は初期投与で発現していた。また、8例中4例では点滴時間の延長(30分→60~90分、120分・60分→90、120分)によりまた2例では点滴時間はそのまま(180分→180分・60分→60分)でも2回目以降は発現せず投与継続可能であった。皮疹・発赤、red neck症候群以外の副作用として、アナフィラキシー性紫斑、顔面紅潮、筋肉痛、出血性大腸炎等6件が64歳までの成人に、発熱(5件)、痒痒(3件)、倦怠感(2件)、動悸、注射部発赤、舌のしびれ、味覚異常等19件が65歳以上の高齢者に発現した。これら自他覚的副作用の発現頻度は64歳までの成人では4.2%、65歳以上の高齢者では4.1%であり年齢層による差は認められなかった(Table 7)。

臨床検査値の異常変動は156例(11.5%)のべ213件が発現した。その内訳をみると肝機能検査値異常が89件ともっとも多く、次いで腎機能検査値異常77件、血液検査値異常47件の順であった。これを年齢層別にみると、肝機能検査値異常は64歳までの成人6.6%、65歳以上の高齢者6.9%、腎機能検査値異常は高齢者6.1%、成人5.4%、血液検査値異常は成人4.4%、高齢者3.0%であり、年齢別に大きな差はみられなかった。なお、小児は血液検査値異常が2件みられただけであった(Table 7)。

副作用、臨床検査値異常の発現頻度を年齢層別、1日投与量別に検討した。1日投与量別で症例数の多かった1g投与群と2g投与群を比較すると、64歳までの成人では、全体で2g群が若干多い程度であったが、腎

Table 7. Occurrence of adverse events and abnormal changes in laboratory test findings due to vancomycin hydrochloride by age group

Generation	Infants	Adults (18-64y)	Elderly (65y-)	Total
NO. of patients evaluated	52	407	895	1,354
No. of patients affected	6	61	124	191
Occurrence rate %	11.5	15.0	13.9	14.1
No. of episodes	6	84	181	271
Red neck syndrome	2	3	3	8
Palpitation,		1 <sup>1)</sup>	1 <sup>1)</sup>	2
Purpura anaphylactoid				
Eruption, Redness	2	8	15	25
Pruritus		1	3	4
Facial redness		1		1
Fever			5	5
Malaise			2	2
Redness of injection site			1	1
Gastrointestinal disorder		2 <sup>2)</sup>	2 <sup>2)</sup>	4
Miscellaneous		1 <sup>1)</sup>	5 <sup>3)</sup>	6
Subtotal	4	17 (4.2)	37 (4.1)	58 (4.3)
Abnormal hepatic function		15	35	50
Increased GOT		3	8	11
Increased GPT		4	10	14
Increased AIP		3	4	7
Increased bilirubin		1	3	4
Miscellaneous		1 <sup>1)</sup>	2 <sup>2)</sup>	3
Subtotal	0	27 (6.6)	62 (6.9)	89 (6.6)
(Acute) renal failure		3	5	8
Abnormal renal function		12	32	44
Increased BUN		3	5	8
Increased SCr		1	5	6
Decreased Ccr		1	2	3
Miscellaneous		2 <sup>2)</sup>	6 <sup>10)</sup>	8
Subtotal	0	22 (5.4)	55 (6.1)	77 (5.7)
Anemia		2	6	8
Granulocytopenia (Neutropenia, Leucopenia)	1	8	6	15
Thrombocytopenia		3	4	7
Eosinophilia	1	5	8	14
Miscellaneous			3 <sup>11)</sup>	3
Subtotal	2	18 (4.4)	27 (3.0)	47 (3.5)

<sup>1)</sup>Purpura anaphylactoid, <sup>2)</sup>Palpitation, <sup>3)</sup>Hemorrhagic colitis, Nausea (1), <sup>4)</sup>Diarrhea, Anorexia (1), <sup>5)</sup>Myalgia, <sup>6)</sup>Somnolence, Disquieting, Insomnia, Numbness of tongue, Taste abnormality (1), <sup>7)</sup>Increased  $\gamma$ -GTP, <sup>8)</sup>Increased LDH, LAP (1), <sup>9)</sup>Renal tubule dysfunction, Albuminuria (1), <sup>10)</sup>Increased serum K (2), Renal tubule dysfunction, Albuminuria, Metabolic acidosis, Hematuria (1), <sup>11)</sup>Pancytopenia (2), Marrow depression (1)

機能検査値異常については1g群2.4%(3/127例)に対して2g群は7.5%(18/239例)と約3倍の発現率であった。65歳以上の高齢者では、全体で1g群9.5%(7/35例)、2g群17.4%(71/408例)と約2倍の発現頻度であり、有意差が認められた( $p < 0.01$ )。腎機能検査値異常については、1g群3.4%(13/379例)、2g群8.6%(35/408例)と2g群の発現頻度が約2.5倍高く、有意差が認められた( $p < 0.01$ ) (Table 8)。副作用の発現日数をみると、成人では、自他覚的副作

Table 8. Occurrence of adverse events and abnormal changes in laboratory test findings due to vancomycin hydrochloride by daily dose in adult and elderly patients

Daily dose (g)	Adults						Elderly					
	-0.75	1.0	1.5	2.0	2.5-	Subtotal	-0.75	1.0	1.5	2.0	2.5-	Subtotal
No. of cases evaluated	20	127	19	239	2	407	46	379	57	408	5	895
No. of cases occurred	1	16	1	43	0	61	4	36	11	71	2	124
Occurrence rate %	5.0	12.6	5.3	18.0	-	15.0	8.7	9.5	19.3	17.4	-	13.9
		NS					p<0.01					
No. of episodes	1	24	1	58	0	84	5	50	15	109	2	181
Red neck syndrome		1		2		3		2		1		3
Eruption, Redness, Pruritus		3		6		9		2	1	14	1	18
Fever								1		4		5
Miscellaneous		3		2		5		3		8		11
Subtotal		7		10		17		8	1	27	1	37
		(5.5) (4.2) NS					(2.1) (6.6) p<0.01					
Hepatic	1	7		19		27	2	23	4	33		62
		(5.5) (7.9) NS					(6.1) (8.1) NS					
Renal		3	1	18		22	1	13	5	35	1	55
		(2.4) (7.5) NS					(3.4) (8.6) p<0.01					
Hematologic		7		11		18	2	6	5	14		27
		(5.5) (4.6) NS					(1.6) (3.4) NS					

Statistical analysis:  $\chi^2$ -test

Table 9. Onset of adverse events and abnormal changes in laboratory test findings: Days after initial injection in adult and elderly patients [Adults]

Days	-3	4-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-	Total
No. of patients affected	13	12	17	10	4	2	2	1	61
	(68.9%)								
No. of episodes	14	20	24	11	8	3	3	1	84
Red neck syndrome	3								3
Eruption, Redness, Pruritus	3	1	4	1					9
Fever									
Miscellaneous	2	2	1						5
Subtotal	8	3	5	1					17
	(74.1%)								
Hepatic	4	9	7	2	2		3		27
	(72.7%)								
Renal	2	7	7	3	1	1		1	22
	(33.3%)								
Hematologic		1	5	5	4	3			18
[Elderly]									
No. of patients affected	9	36	49	17	6	1	4	2	124
	(75.8%)								
No. of episodes	13	52	71	26	11	1	5	2	181
Red neck syndrome	1	1	1						3
Eruption, Redness, Pruritus	3	2	5	3	2	1	2		18
Fever	1	1	2	1					5
Miscellaneous	2	3	6						11
Subtotal	7	7	14	4	2	1	2		37
	(82.3%)								
Hepatic	3	20	28	7	3		1		62
	(67.3%)								
Renal	1	22	13	11	3		2	2	55
	(74.1%)								
Hematologic	1	4	15	4	3				27

用は約 95% の症例で 14 日以内に発現していたが、血液検査値異常は 14 日以内の発現例が 33.3% と発現が遅れる傾向がみられた。高齢者では、全体的に 14 日以内発現例が多いが、腎機能検査値異常については若干発現までの投与日数が多い傾向にあった (Table 9)。

#### 5. 血中濃度モニタリングおよび動態解析

血中濃度は、1,354 例中 500 例 (36.9%) で測定され、実施件数は 1,082 件、1 例当たりの測定件数は 2.2 件であった。副作用例 191 例では、75 例 (39.3%) で血中濃度が測定され、実施件数は 180 件、1 例当たり 2.4 件であった。実施率の経年変化をみると 1 年次 13.3% (28/211 例)、2 年次 28.4% (118/416 例)、3 年次 48.7% (354/727 例) と段階的な増加を認め、3 年次では約半数の症例で血中濃度が測定されていた (Table 10)。

血中濃度測定症例 500 例のうち、投薬・採血した記録が不明確な症例、透析を受けている症例を除外した 451 例を対象として解析した。これらの患者の背景は男性: 286 例、女性: 165 例、年齢  $70.4 \pm 13.6$  歳 (平均値  $\pm$  標準偏差, 以下同様)、体重  $50.2 \pm 10.1$  kg、血清クレアチニン (SCr)  $1.07 \pm 1.38$  mg/dl、クレアチニンクリアランス (Ccr)  $66.3 \pm 35.6$  ml/min、BUN  $22.6 \pm 20.4$  mg/dl であった。また、総測定ポイントは 911 ポイントであった (Table 11)。なお、Ccr の計算値が正

Table 10. Number of patients participating in TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Year	No. of patients enrolled	No. of patients participating	No. of measurements (per case)	Participation rate (%)
1st <sup>a</sup>	211	28	56 (2.0)	13.3
2nd <sup>b</sup>	416	118	286 (2.4)	28.4
3rd <sup>c</sup>	727	354	740 (2.1)	48.7
Total	1,354	500	1,082 (2.2)	36.9

<sup>a</sup>Dec. 1991 - Oct. 1992, <sup>b</sup>Nov. 1992 - Oct. 1993, <sup>c</sup>Nov. 1993 - Oct. 1994

Table 11. Description of patients population participating in the analysis

Total no. of patients	451
Male	286
Female	165
Age (year)	$70.4 \pm 13.6^a$ [20 ~ 96 <sup>b</sup> ]
Body weight (kg)	$50.2 \pm 10.1$ [35.5 ~ 73.0]
Serum creatinine (SCr) (mg/dl)	$1.07 \pm 1.38$ [0.20 ~ 13.5]
Creatinine clearance (Ccr) (ml/min) <sup>c</sup>	$66.3 \pm 35.6$ [3.44 ~ 320.8]
Blood urea nitrogen (BUN) (mg/dl)	$22.6 \pm 20.4$ [0.3 ~ 168.0]
Dose	250 ~ 1,500 mg/time (mainly 500, 1,000 mg)
Infusion time	0.3 ~ 3.0 h (mainly 1.0h)
Total no. of measurements	911 points

<sup>a</sup>Mean  $\pm$  SD, <sup>b</sup>Minimum ~ maximum values, <sup>c</sup>Creatinine clearance was estimated by the Cockcroft & Gault method.

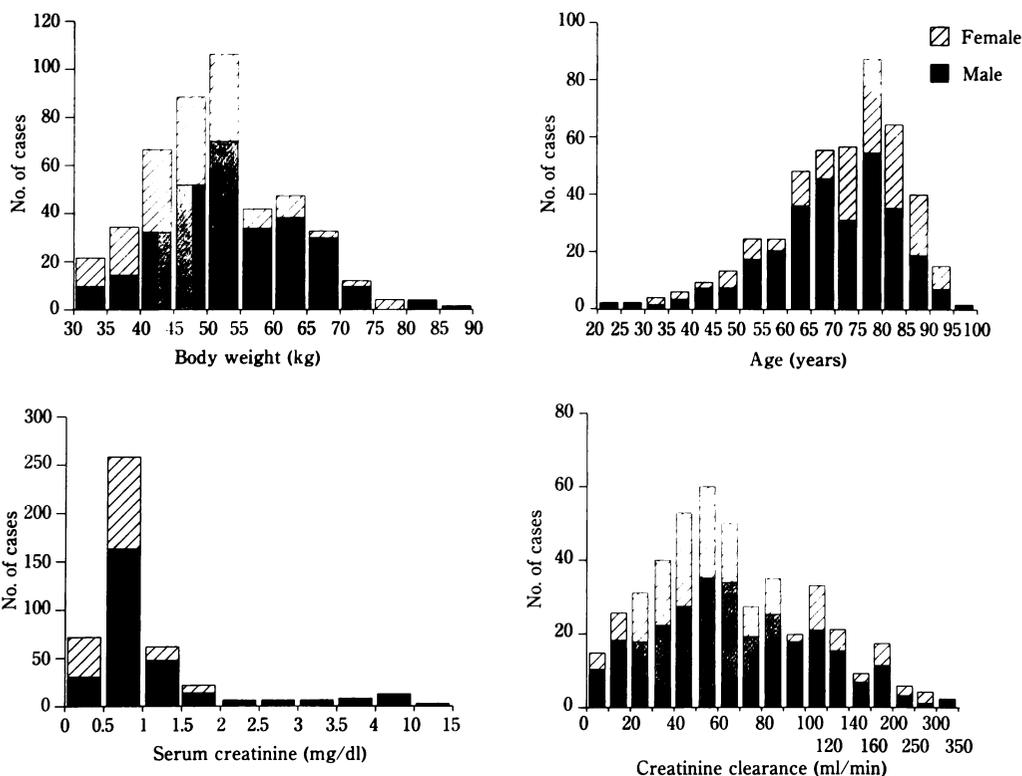


Fig. 9. Distribution of body weight age serum creatinine and creatinine clearance in patients participating in TDM.

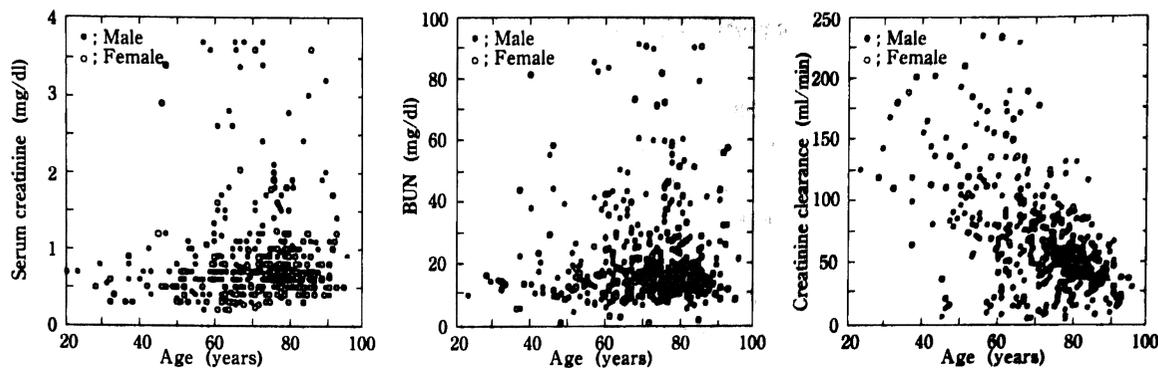


Fig. 10. Relationship of serum creatinine, blood urea nitrogen and creatinine clearance to age.

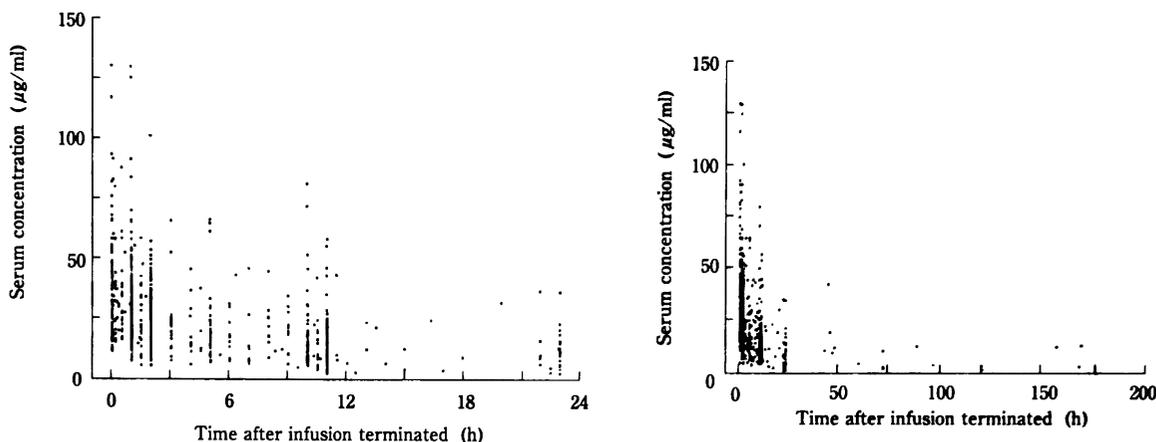


Fig. 11. Serum concentration of vancomycin hydrochloride.

常値の上限 (130 ml/min) を越えるものについては、 $C_{cr} = 130$  ml/min に固定した。解析症例について体重、年齢、SCr、 $C_{cr}$  の分布をみると、体重では 40~55 kg の範囲の比較的体重の例が多く、年齢では 65 歳以上の高齢者、特に 75~80 歳の例が多かった。また、SCr は 0.5~1 mg/dl が過半数を占め正常域の例が多かった。一方、 $C_{cr}$  は半数以上が 70 ml/min 以下の低下例であった (Fig. 9)。年齢別に SCr、BUN、 $C_{cr}$  の分布をみると、SCr、BUN では年齢にかかわらず比較的底値に集中し、年齢との相関はみられなかった。 $C_{cr}$  は年齢が高くなるとともに低下し、この両者には相関がみられた。Cockcroft-Gault の式からもこの相関は納得できるものであろう (Fig. 10)。今回得られた血中濃度測定値の全プロットを Fig. 11 に示す。プロットは点滴終了直後、終了 1 時間後、2 時間後に集中していた。また、5 時間後、10 時間後、11 時間後、23 時間後等トラフ値に相当する時間でもプロット数が多かった。点滴終了後 1、2 時間での血中濃度にかなりばらつきがみられたが、これは投与量が一定でないことにも起因すると思われる。トラフ値では 30  $\mu$ g/ml 以下の症例がほとんどであったが、かなり高濃度を示す例も散見された。

Table 12. Population pharmacokinetic parameters for vancomycin hydrochloride (1)

No. of patients (No. of measurements)	451 (911)	[Volunteers]
Population mean parameters		
CL (l/h)		0.0931 · WT
$C_{cr} \geq 70$	0.0543 · WT	
$C_{cr} < 70$	0.0438 · $C_{cr}$	
$K_{12}$ (h <sup>-1</sup> )	0.216	0.469
$K_{21}$ (h <sup>-1</sup> )	0.116	0.240
Vc (l)	0.452 · WT	0.213 · WT
Interindividual variability		
$\omega$ CL (%)	37.6	7.8
$\omega$ Vc (%)	56.6	12.2
Intraindividual residual variability		
$\sigma$ (%)	44.5	13.7

NONMEM 解析による VCM の Population Pharmacokinetic パラメータ値のうち、CL については腎機能正常患者と低下患者に分け、腎機能正常 ( $C_{cr} \geq 70$  ml/min) の場合は CL が体重 (WT) に比例し、腎機能が低下している ( $C_{cr} < 70$  ml/min) 場合は CL が  $C_{cr}$  に比例するとしてパラメータ値を推測したが、その他のパラメータ  $K_{12}$ 、 $K_{21}$ 、Vc は両群共通とした。健康成人は  $CL = 0.0931 \cdot WT$ 、腎機能正常患者は  $CL = 0.0543 \cdot WT$ 、腎機能低下患者は  $CL = 0.0438 \cdot C_{cr}$  と

Table 13. Population pharmacokinetic parameters for vancomycin hydrochloride (2)

Vancomycin clearance (CL) (l/h)	3.26 [Volunteers] 5.59
$t_{1/2\beta}$ (h)	20.4 6.9
Vc (l)	27.1 12.8

Body weight = 60kg, Ccr (patients) = 70 ml/min

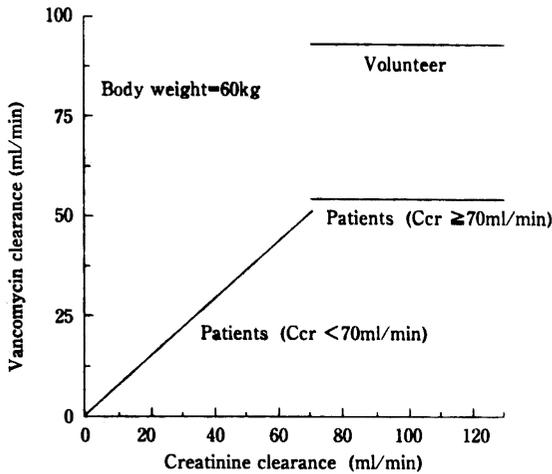


Fig. 12. Relationship of vancomycin clearance to creatinine clearance.

なった (Table 12)。さらに、体重 60 kg, Ccr = 70 ml/min を仮定して計算した CL,  $t_{1/2\beta}$ , Vc について健康成人と患者の成績を比較すると、CL は腎機能正常患者 54.3 (ml/min) [3.46 (l/h)], 健康成人 93.1 (ml/min) [5.59 (l/h)] と患者で 1/2 程度に減少していた。また、 $t_{1/2\beta}$  は患者 20.4 (h), 健康成人 6.9 (h) と患者で 3 倍近く延長しており、Ccr が正常値に近くても、患者では VCM の排泄が低下、遅延していることが示された (Table 13)。Ccr と CL の関係を見ると、健康人、腎機能正常患者では固定されたが、腎機能低下患者では Ccr の上昇とともに CL も上昇し、両者の間には直接関係がみられた (Fig. 12)。

### III. 考 察

MRSA は日本においては 1980 年代の初期から分離頻度が年々増加し、大病院から中小病院へ、入院患者から外来患者へと広がりを見せた。一時は臨床材料から分離される黄色ブドウ球菌のうち MRSA の占める割合が 50~80% に達し、MRSA 感染症による死亡が何例か報告されたことから社会問題にまで発展した。しかし、最近では大病院では問題は解決方向に向かいつつある<sup>9)</sup>。これは、院内感染対策の徹底とともに、1991 年末に発売された注射用 VCM の寄与も少なくないものと思われる。

VCM は米国で 1958 年に承認された歴史のある薬剤である。日本では、1981 年から骨髄移植時の消化管内殺菌およびクロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎に対して経口用製剤のみが承認されていたが、多剤耐性の MRSA 感染症が問題になるに伴い、

MRSA に有効な唯一の薬剤として見直され、1991 年 11 月注射用製剤が発売されるにいたった。

我々は市販後調査開始時より集積された症例を総合的に検討し、その 1 年次および 2 年次の成績についてはすでに報告し医療関係者に feed back している<sup>2)</sup>。今回、1~3 年次までの集積症例についても同様の検討を行った。調査の性格上委員会による統一判定は行わず、調査票を検討した際の疑問点を提起し主治医に照会するに留め、主治医判定をもとに解析を行った。

症例を提供されたのは各科にわたるが、なかでも内科、脳外科、一般外科が多かった。集積症例 1,354 例のうち 99 例が効果判定不能とされた。その内訳でもっとも多かったのは MRSA が起炎菌とならなかったため判定不能とされた 25 例で MRSA の起炎性の判定のむずかしさを改めて認識した。次いで、基礎疾患が重篤のため本剤の薬効判定が不能とされた 23 例であった。MRSA 感染症では、患者が高齢者、重篤な基礎疾患を有する compromised host であることが特徴の 1 つであるが、本剤の評価対象例についても 65 歳以上の高齢者が約 2/3 を占め、平均 2 つの基礎疾患、合併症を有していた。特に肺炎の症例は、大部分が高齢者でしかも脳梗塞等の合併症を有する寝たきり状態の例が多かった。さらに、70%以上の症例で IVH, カテーテル等が挿管されていたが、これらは MRSA 感染の大きな要因として問題になるものである。

用法・用量についてみると、今回の成績では、1 日投与量は発売後経年的に 2 g から 1 g に移行する傾向が認められ、高齢者に対しては 1 日 1 g を標準投与量にすべきであるとの情報が徹底しつつあるものと思われた。MRSA 感染症のうち、敗血症、髄膜炎、骨髄炎では長期投与が必要となるが、肺炎等の呼吸器感染症の colonization 例には漫然と長期投与すべきではない。今回の集積症例では、投与期間も経年的にやや短縮傾向がみられ、長期間投与に対する認識のあらわれと考えられた。最近、加藤ら<sup>6)</sup>によって本剤の 24 時間持続点滴投与の有用性、安全性について報告されているが、集積症例でも 48 時間等の持続点滴例が散見された。これらの投与方法については今後さらに検討が必要であろう。

有効性についてみると、評価対象例 1,255 例の臨床効果は著明改善 355 例 28.3%, 改善 670 例 53.4%, やや改善 143 例 11.4%, 不変・悪化 87 例 6.9%であり、改善率は 81.7%であった。これは 1 年次の改善率 88.2%より若干劣るものの、colonization の問題により改善率の低い肺炎の症例が全体の 2/3 を占めたことを考慮すると満足すべき値であり、多剤耐性の MRSA 感染症に対する第一選択薬との評価に値する成績と考えられた。また、成人、高齢者とも 1 日投与量による改善率の差はみられなかった。したがって、VCM の投与

量を決定する際、高齢者では1日1gを標準とし、成人でも不必要な増量は避けるべきと考えられた。他剤無効例に対しても80.3%の改善率がえられたが、先行薬なしの症例では87.4%とさらに高い改善率がえられ( $p < 0.01$ )、VCMの早期投与の重要性が示唆された。また、併用薬なしの症例では82.7%、ありの症例では80.7%であり、併用薬の有無による改善率の差はみられなかった。

細菌学的効果は菌消失838例(66.8%)、減少221例(17.6%)、不変142例(11.3%)、不明54例(4.3%)であった。不変142例のうち121例は肺炎等の呼吸器感染症の症例で喀痰からの菌消失がみられなかったものである。高齢者では嚥下障害、気道粘膜の荒廃などの易感染要因を有し、慢性気道感染、誤嚥を繰り返すなど、MRSAが鼻腔、咽頭にcolonizationしやすく長期にわたって除菌ではない状態にあるためと思われる。また、本剤の喀痰移行についても今後の検討としたい。なお、褥瘡感染症18例についても改善率88.9%、菌消失率76.5%という効果が得られている。褥瘡感染症は承認されていないが、必要な症例に対しては主治医の判断で使用すべきであろう。

安全性については集積された1,354例全例を検討対象とした。自他覚的副作用、臨床検査値異常が発現したのは191例(14.1%)271件(20.0%)であった。その内訳は多いものから肝機能検査値異常89件(6.6%)、腎機能検査値異常77件(5.7%)、皮疹等の自他覚的副作用58件(4.3%)、血液検査値異常47件(3.5%)であった。外国における臨床経験から本剤の主な副作用としてred neck症候群、聴覚障害、腎障害などが知られている。今回の成績ではred neck症候群は8例であり、いずれの年齢層でも発現していた。これらの症例の点滴時間をみると30分3例、60分以上5例であり、60分以上の点滴でも発現する危険性は皆無ではないことが示された。また、8例中5例では初期投与で発現していた。しかし、8例中6例は点滴時間の延長等により投与継続可能であった。VCMはMRSA感染症に対してもっとも臨床的に有効性が期待できる薬剤であり代替薬がない場合が多い。第1回の投与でred neck症候群が発現した症例でも投与中止を即断するのではなく、再度点滴時間を延長しての投与を検討する必要がある。また、聴覚障害は1例も認められなかった。しかし、外国では腎障害患者やアミノ糖系抗生物質併用例における聴覚障害の発現例の報告があり、これらの症例では、血中濃度モニタリングを実施すると共に適時聴覚検査を行うなどの注意が必要であろう。腎機能検査値異常については、成人、高齢者ともに2g投与群が1g投与群の2倍ないし3倍の発現頻度であり、高齢者では有意差が認められた。また、高齢者では長期投与での発現例が比較的多かった。こ

れらのことより、高齢者では1日1g分2投与を基本とすべきであり、成人でも1日2g投与の際には血中濃度モニタリングを行う等慎重に投与すべきであることを再確認した。また、投与期間中は適時に腎機能検査を実施し異常が認められた場合は減量あるいは中止を検討すべきであろう。

本剤は有効性、安全性を確保するため、特に長期間投与中の患者、高齢者、腎機能障害患者等では血中濃度モニタリングを実施することが望ましいとされている。今回の集積症例では、モニタリング実施率は経年的に上昇し、3年次では約半数の症例でモニタリングが実施されていた。これはVCMの安全性に対する理解の深まりとともに、TDMの必要性が浸透したものと思われる。薬動学的パラメータの解析対象症例は比較的体重の軽い高齢者が多く、また半数以上がCcr低下例であった。CLについては腎機能正常患者と低下患者に分け、低下患者においてはCcrに依存することが推測された。また、VCMクリアランスとCcrの間にはMoelleringら<sup>6)</sup>の報告と同様、直線関係が認められた。 $t_{1/2\beta}$ については、竹中ら<sup>7)</sup>の報告では健常人3.08hに比べ、Ccr50~70(平均60.7)ml/minの軽度腎障害患者で7.41hと2倍以上の延長がみられている。今回の集積症例でも、Ccr70ml/minの患者でも20.4hと健常人6.9hに比べ3倍程度の延長がみられた。高齢者、腎機能低下患者ではVCMの排泄が遅延、低下することが集積症例でも確認され、血中濃度モニタリングの必要性が痛感された。

院内感染対策により、MRSA感染症は減少傾向にあるものの、MRSAは各種病院から外来患者まで蔓延しており、特に高齢者、compromised hostではまだまだ油断ができない状況にある。

本剤の殺菌効果は強力かつ確実ではあるがやや緩徐であり、かつ患者のほとんどがcompromised hostであるため効果発現までにやや時間がかかることを考慮すると、発熱などの感染症状を有し起炎菌がMRSAであることが明らかになった患者に対しては、速やかに本剤による治療を開始すべきである。さらに、不必要な大量・長期投与を避け、血中濃度モニタリングを実施して、適正投与量を検討しながら投与することにより、MRSA感染症に対する安全性、有効性はより確実なものとなるであろう。

この成績は第43回日本化学療法学会総会(松本文夫会長、平成7年6月、東京)において発表した。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 鳥田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 稲松孝思, 山口恵三: MRSA感染症に対する注射用塩酸vancomycinの臨床成績 注射用塩酸バンコマイシン臨床評価委員会。

- Chemotherapy 42: 192~201, 1994
- 3) 島田 馨, 小林寛伊: 抗菌薬見直しシリーズ 塩酸バンコマイシン. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 47: 341~348, 1994
- 4) 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉: 塩酸バンコマイシン点滴注射時の臨床第 I 相試験. Chemotherapy 40: 210~224, 1992
- 5) 加藤研一, 上殿泰成, 赤堀道也, 川村浩子, 山上和寿, 田中孝也: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 感染症に対する vancomycin 持続投与の有用性と安全性. Chemotherapy 42: 729~734, 1994
- 6) Moellering R C, Krogstad D J, Greenblatt D J: Vancomycin Therapy in Patients with Impaired Renal Function; A Nomogram for Dosage. ANNALS OF INTERNAL MEDICINE. 94: 343~346, 1981
- 7) 竹中 皇, 他: 腎機能障害時における注射用塩酸バンコマイシンの薬物体内動態およびその投与設計について. Chemotherapy 41: 1079~1089, 1993

### Clinical summary of intravenous use of vancomycin hydrochloride for severe infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Kaoru Shimada<sup>1)</sup>, Hiroyoshi Kobayashi<sup>2)</sup>, Keisuke Sunakawa<sup>3)</sup>,  
Takashi Inamatsu<sup>4)</sup> and Keizou Yamaguchi<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Social Insurance Central General Hospital, Japan

<sup>2)</sup> Department of control, Faculty of Medicine, University of Tokyo

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Tokyo Second National Hospital

<sup>4)</sup> Infections Diseases, Section Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

<sup>5)</sup> Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Vancomycin hydrochloride (VCM) for injection has been marketed since November 1991 as an indication severe for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The overall results of post-marketing surveillance for the past three years are shown below. The subjects were 1,354 patients to whom the drug was intravenously administered in a study period from December 1991 to October 1994 in 650 facilities, and a total of 1,255 cases were chosen among them as the subjects for evaluation of efficacy excluding 99 cases which the physicians in charge had classified as unable to judge. Daily doses of the drug were 40 mg/kg for children, and 1 g or 2 g for adults for a period of 1-3 weeks. In addition, decrease in daily dose as well as shortening of the administration period were observed with time. When observed improvement rates according to diseases, the improvement rate was 78.7% for pneumonia, and 87.5% for sepsis, exhibiting an improvement rate of 81.7% as a whole. On the other hand, the improvement rates were higher for the patients who had not been given a previous drug, but, no difference was observed in the improvement rates among daily doses or in patients with or without concomitant drugs. The antibacterial effect was 64.2% for pneumonia, and 88.5% for sepsis, 69.8% bacterial eradication rate as a whole. There were 271 episodes of subjective or objective adverse reactions and abnormal laboratory findings in 191 patients (14.1%). Especially for the abnormal laboratory findings on renal function, the incidence in the adult and elderly patients was higher for the patients daily dose of 2 g than that for those with 1 g daily. The plasma level monitoring was performed in 1,082 cases in 500 patients out of 1,354 patients (36.9%) (2.2 cases per 1 patient). The rates of monitoring practice were showing an increasing trend in accordance with progress of year. Pharmacokinetics analysis revealed decrease in creatinine clearance (Ccr) in many cases of the elderly patients. A linear relationship was observed among elimination constant (Ke), VCM clearance, and Ccr. A  $\beta$ -phase elimination half-life ( $t_{1/2\beta}$ ) was extended accompanying with decrease in Ccr, and even for the cases with mild decrease in renal function the elimination half-life was prolonged to nearly three times the value of healthy adults. The above results thus obtained prove that the VCM injection is a highly useful drug showing the sufficient effects for MRSA infection and is thereby considered best to immediately administer to the cases in which phlogogenous bacteria is identified as MRSA. Adverse reaction can be minimized when in use, if appropriate use and dose are applied by performing the plasma level monitoring along with consideration of ages and renal function.