

【ガイドライン】

MRSA 感染症の治療ガイドライン—2014 年改訂版

「MRSA 感染症の治療ガイドライン 2014 年改訂版」公表にあたって

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会
MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 委員長 二木芳人

公益社団法人日本化学療法学会と一般社団法人日本感染症学会が合同で運営する「MRSA 感染症の治療ガイドライン」作成委員会では、昨年、2013 年 4 月にガイドラインの初版を作成し両学会のホームページ上で公開するとともに、6 月には両学会会員に冊子体の配布も行いました。その後、MRSA 感染症とその治療をめぐる環境は、一年を待たずしてさまざまな変化を遂げています。一部の抗 MRSA 薬では適応疾患の追加があったり、新しい投与法が承認されたりしていますし、いくつかの評価すべき臨床研究の成果も報告されています。さらに、抗 MRSA 薬の耐性化に関する新知見も新たになるなど、会員諸氏に伝えなければならない情報が数多くありました。そこで、MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会は、これらの新しい情報を織り込んだ「MRSA 感染症の治療ガイドライン 2014 年改訂版」を作成し、すでに 8 月 1 日にウェブ上で公表いたしました。素早い変化に対応が求められる感染症診療の世界では、昨今電子媒体を利用した情報伝達が理にかなったものと考え、今回は冊子体の全会員への配布は予定いたしておらず、今回の学会誌掲載をもって会員諸氏へのご報告とさせていただきたいと存じます。公開に先立ち、短期間ではありますが会員の皆様にはパブリックコメントをお願いし、幾つかの有益なご意見やご示唆を頂戴し、改訂版のガイドライン上に反映させていただいたものもあります。この場をお借りしてお礼申し上げます。また、今回の公開は改めて広く多くの方々に内容をご覧いただきご評価いただくためのものでもあります。ぜひ、忌憚のないご意見やご希望を両学会宛てにお寄せいただければと思っています。どうぞよろしくお願いいたします。

公益社団法人 日本化学療法学会・一般社団法人 日本感染症学会

MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会

委員長：二木芳人（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

委員：青木信樹（信楽園病院）

岩田 敏（慶應義塾大学医学部感染症学教室）

岸田修二（初石病院神経内科）

小林昌宏（北里大学病院薬剤部）

佐藤淳子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第 2 部）

砂川慶介（北里大学感染制御研究機構）

高橋 聡（札幌医科大学医学部泌尿器科）

竹末芳生（兵庫医科大学感染制御学）

朝野和典（大阪大学医学部感染制御部）

花木秀明（北里大学抗感染防御学講座・抗感染症薬研究センター）

堀 誠治（東京慈恵会医科大学感染制御部）

松下和彦（川崎市立多摩病院整形外科）

松本哲哉（東京医科大学微生物学講座）

三嶋廣繁（愛知医科大学病院感染症科/感染制御部）

光武耕太郎（埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科）

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院安全管理部・感染対策室）

柳原克紀（長崎大学病院検査部）

渡辺晋一（帝京大学医学部皮膚科）

協力委員：大村雅之（MSD（株）メディカルアフェアーズ）

竹村卓哉（塩野義製薬（株）医薬情報センター）

齋藤京二郎（ファイザー（株）メディカルアフェアーズ統括部）

新井田昌志（Meiji Seika ファルマ（株）感染・免疫・腫瘍領域部）

牧野直典（サノフィ（株）新製品&ポートフォリオ戦略部）

抗菌薬一覧表

■抗MRSA薬

和	英	略語
バンコマイシン	vancomycin	VCM
テイコプラニン	teicoplanin	TEIC
アルベカシン	arbekacin	ABK
リネゾリド	linezolid	LZD
ダプトマイシン	daptomycin	DAP

■その他

和	英	略語
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	sulfamethoxazole/trimethoprim	ST 合剤
リファンピシン	rifampicin	RFP
クリンダマイシン	clindamycin	CLDM
ミノサイクリン	minocycline	MINO

推奨度とエビデンスレベルの設定規準

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	1件以上の適正なランダム化比較試験から得られたエビデンスが存在
B	一般的な推奨	II	ランダム化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在, コホート解析研究または症例対照解析研究(複数施設が望ましい), 多重時系列, 劇的な結果を示した非対照試験, のいずれかから得られたエビデンスが存在
C	主治医の任意	III	権威者の意見, 臨床経験, 記述的研究, または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在

第一選択薬, 代替薬について

第一選択薬	初期治療に推奨される薬剤を記載
代替薬	患者背景などの理由により第一選択薬の使用が制限される場合, あるいは第一選択薬が無効の場合に推奨される薬剤を記載

また, 同一選択内での薬剤の記載順は, 我が国の臨床現場で現実的により使用されている方を優先して記載することとした。

MRSA 感染症の治療ガイドライン—2014 年改訂版

目 次

1. MRSA の疫学と感受性	
a. 疫学	536
b. 感受性	537
2. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の基準	544
3. 抗 MRSA 薬の併用療法	548
4. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用	
a. 呼吸器感染症	551
b. 菌血症	555
c. 感染性心内膜炎	558
d. 皮膚・軟部組織感染症	
1. 皮膚科領域	560
2. 外傷・熱傷・手術創の二次感染など	564
e. 腹腔内感染症	568
f. 骨・関節感染症 (整形外科領域感染症)	570
g. 中枢神経系感染症	576
h. 尿路感染症	581
i. 小児領域感染症	584
j. 術後感染予防投与	589
k. 経験的治療	592
5. 抗 MRSA 薬の TDM	595
附-1: 各薬剤の特徴について	
a. VCM の特徴	597
b. TEIC の特徴	598
c. ABK の特徴	599
d. LZD の特徴	600
e. DAP の特徴	601

1. MRSA の疫学と感受性

a. 疫学

Executive summary

1. MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) は、院内で分離される代表的な耐性菌の1つである。
2. 入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の50~70%をMRSAが占めていたが、近年は減少傾向にある。
3. MRSA 感染入院患者の疾患別にみたおおよその割合は、VAP (人工呼吸器関連肺炎) 等を含む肺炎が40%、菌血症が20%、皮膚・軟部組織感染症が10%、手術創感染症が10%、尿路感染症が5%程度である。
4. 外来患者から分離される黄色ブドウ球菌のうち10~30%をMRSAが占めている。
5. 特に、皮膚・軟部組織感染症の患者から分離される市中感染型MRSA (CA-MRSA) の分離率は増加傾向にある。
6. 感染拡大の防止には標準予防策に加えて、感染患者等には接触予防策の実施が重要である。

Literature review

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) は医療関連感染を起こす代表的な菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。各医療機関によってその頻度は異なり、入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の50~70%をMRSAが占めているとされてきたが、近年は院内感染対策の充実により減少傾向にある¹⁾。

JANIS (厚生労働省院感染対策サーベイランス) の検査部門の2011年報によると、MRSA の分離率 (MRSA 分離患者数/検体提出患者数×100) は施設により異なるが、中央値として8.8%を示し、耐性菌の中で最も高い割合であった。全入院患者部門サーベイランスでは、全耐性菌の新規感染症患者のうちMRSAは約90%を占めている¹⁾。

MRSA が分離された症例の疾患別割合は、VAP (人工呼吸器関連肺炎) 等を含む肺炎が40%、菌血症が20%、皮膚・軟部組織感染症が10%、手術創感染症が10%、尿路感染症が5%となっている¹⁾。ただしMRSA が分離されたとしても原因菌であるとは限らない。そのため例えば呼吸器検体から最も多く分離されているが、それらの菌の中で実際に肺炎の原因菌である割合は低いと考えられている。

MRSA は従来から院内感染型として知られている hospital-associated methicillin-resistant *S. aureus* (HA-MRSA) と別に、市中感染型として community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) が存在している (表1)。一般的にCA-MRSAは、臨床的には入院歴や透析、カテーテル挿入、抗菌薬の使用など院内感染に関連するリスクがない人から分離されるMRSAとしてとらえられている。ただし細菌学的な特徴では、SCCmecの遺伝子型でHA-MRSAは主にII型 (I, III型を含む) であるのに対し、CA-MRSAは主にIV型 (V型を含む) に分類される。CA-MRSAは主に小児や若年層の健常人が感染し、学校などでの流行が認められる³⁾。

CA-MRSAによる主な疾患として、皮膚・軟部組織感染症が挙げられその予後は良好であるが、肺炎を起こすと致死率が高い^{4,5)}。米国ではUSA300という流行株が存在し、白血球溶解毒素 (Panton-Valentine leukocidin: PVL) を産生する株が大半を占めている^{6,7)}。国内のCA-MRSAのPVL産生株は3~5%と米国に比べるとかなり低いが増加傾向にある^{8~10)}。

国内の外来患者から分離される黄色ブドウ球菌のうち10~30%をMRSAが占めている。外来におけるMRSAはHA-MRSAとCA-MRSAが混在していると考えられる^{11,12)}が、その割合は不明である。

MRSAの感染拡大の防止には他の耐性菌と同様、標準予防策に加えて接触予防策の実施が重要である。また入院時などに保菌の有無を積極的に確認し、その後の感染予防に役立てるアクティブ・サーベイランス (active surveillance) も有効とされている。

引用文献

- 1) 厚生労働省: 院内感染対策サーベイランス検査部門公開情報 (2011年報)
http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2011/3/1/ken_Open_Report_201100.pdf
- 2) 厚生労働省: 院内感染対策サーベイランス全入院患者部門公開情報 (2011年報)
http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2011/3/2/zen_Open_Report_201100.pdf
- 3) Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth B N: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 451-5

表 1. 病院感染型と市中感染型 MRSA の比較

	HA-MRSA	CA-MRSA
薬剤感受性	多剤耐性	比較的多くの抗菌薬に感性
主な SCCmec の遺伝子型	主に type II	主に type IV
主なクローン	NewYork/Japan	USA300 (米国が中心)
毒素	種々の毒素	PVL が特徴的 (日本ではまれ)
流行の場所	院内	学校, 幼稚園, 家庭
感染 (保菌) 者の年齢	主に高齢者	主に若年者, 小児
感染部位	各種臓器	主に皮膚, 軟部組織
治療経過	難治性	反応良好 (ただし肺炎は重症化)

- 4) Watkins R R, David M Z, Salata R A: Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 2012; 61: 1179-93
- 5) Chen L F, Chastain C, Anderson D J: Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections: Management and Prevention. Curr Infect Dis Rep 2011; 13: 442-50
- 6) Farr A M, Aden B, Weiss D, Nash D, Marx M A Trends in hospitalization for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in New York City, 1997-2006: data from New York State's Statewide Planning and Research Cooperative System. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 725-31
- 7) Mediavilla J R, Chen L, Mathema B, Kreiswirth B N Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Curr Opin Microbiol 2012; 15: 588-95
- 8) Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother 2010; 16: 225-54
- 9) Isobe H, Takano T, Nishiyama A, Hung W C, Kuniyuki S, Shibuya Y, et al: Evolution and virulence of Pantone-Valentine leukocidin-positive ST30 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the past 30 years in Japan. Biomed Res 2012; 33: 97-109
- 10) Kawaguchiya M, Urushibara N, Yamamoto D, Yamashita T, Shinagawa M, Watanabe N, et al: Characterization of PVL/ACME-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (genotypes ST8-MRSA-IV and ST5-MRSA-II) isolated from a university hospital in Japan. Microb Drug Resist 2013; 19: 48-56
- 11) Yamaguchi T, Nakamura I, Chiba K, Matsumoto T: Epidemiological and microbiological analysis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a Japanese hospital. Jpn J Infect Dis 2012; 65: 175-8
- 12) Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 72: 253-7

b. 感受性

Executive summary

1. 抗 MRSA 薬のバンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC), アルベカシン (ABK)*, リネゾリド (LZD), ダプトマイシン (DAP) に CLSI 基準の耐性菌はほとんど存在しない。*(ABK は CLSI 基準がないのでゲンタマイシン (GM) で代用した。)
2. 濃度依存性に臨床効果が得られる ABK と DAP は強い殺菌力を有す。時間依存性と濃度依存性の両方の性質を有す VCM と TEIC の殺菌力は弱く, LZD は静菌的作用を示す。
3. MRSA に対する VCM, TEIC, LZD, ABK の MIC₉₀ は 2 μ g/mL, DAP は 0.5 μ g/mL であるが, これらの感受性は施設間で若干の差が認められる。
4. VCM の MIC が僅かずつだが年々上昇している現象 (MIC creep) の報告が多数ある。
5. VCM の MIC が 2 μ g/mL の株に対して VCM の臨床効果は期待できないとの報告が多数ある。
6. 抗 MRSA 薬以外のスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) とリファンピシン (RFP) の MIC₉₀ は

≦0.06μg/mLである。

7. CA-MRSA はβ-ラクタム系薬に感性を示す事があるが、容易に高度耐性化するので使用しない。
8. CA-MRSA は抗 MRSA 薬以外に、クリンダマイシン (CLDM), ミノサイクリン (MINO), キノロン系薬, アミノグリコシド系薬に感性を有す場合が多い。
9. 抗 MRSA 薬を含めて抗菌薬を選択する場合は、施設による薬剤感受性パターンが異なるので各施設のアンチバイオグラムを把握する必要がある。
10. MIC の測定方法 (装置) によって、特に VCM と DAP の MIC が変動するので注意を要する。
11. VCM と同様に DAP の治療中に抗菌力が低下する株がいくつか報告されているので注意を要する。

Literature Review

わが国で認可されている抗 MRSA 薬は、VCM, TEIC, ABK, LZD, DAP の 5 種類である。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁾と European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)²⁾基準の感受性分類を表 2 に示した。ABK の基準はないので GM の基準を代用した。CLSI と EUCAST の (S) 分類を比較すると VCM, LZD, DAP は同一であるが、TEIC は 4 倍の開きがある。CLSI は (I) の項目があるが EUCAST にはない。両者を (R) で比較すると VCM は 8 倍、TEIC は 16 倍の差があり、EUCAST の方が厳しい基準を設けている。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスのデータ³⁻⁶⁾を参考にすると、CLSI 基準では耐性菌は存在しないが、EUCAST では TEIC でのみ 3.1% の耐性菌が存在する事になる。ABK に基準はないが、2μg/mL をブレイクポイントとすると 2.9% の耐性菌が存在する。

6 時間程度の短時間で殺菌力を有す抗 MRSA 薬は、ABK と DAP の 2 剤のみである^{7,8)}。特に DAP はバイオフィルム形成時の様な増殖の遅い菌に対しても殺菌する能力を有している^{9,10)}。VCM と TEIC の短時間殺菌力はほとんど期待できない。これらの抗 MRSA 薬の殺菌力は概ね 24 時間程度の時間が必要である^{8,11)}。LZD の殺菌力はほとんどなく静菌的に作用する¹²⁾。

図 1 に三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスで収集された累積百分率を示す^{3-6,13)}。VCM, TEIC, LZD, ABK の MIC₉₀ は 2μg/mL, DAP は 0.5μg/mL であるが、各施設で特有の MRSA が存在するため、施設間で若干異なった値を取る場合もある。自施設の各抗 MRSA 薬に対する感受性を把握する必要がある。

VCM の最小発育阻止濃度 (MIC) が徐々に上がってきている現象、MIC creep が各国から報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。この MIC creeping がないとの報告もあるが^{17,18)}、長期保存後に再測定した株はほとんどが感性化するので、「ないとの報告」はこれら再測定株の結果に起因するとの報告もある^{19,20)}。

また、VCM の MIC が 2μg/mL の株に対して、その治療効果が芳しくないとの報告も相次いでいる²¹⁻²⁵⁾。この MIC が 2μg/mL の株は日本 (三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス呼吸器領域の 2006 年~2009 年収集 454 株から 56 株 (12.3%)³⁻⁶⁾手術部位感染領域の 2010 年収集 103 株から 10 株 (9.7%)¹³⁾; 表 3) でも世界的にも 10% 程度存在しているが²⁶⁾、CLSI でも EUCAST でも感性に分類される。しかし、付帯事項には臨床効果は期待できない場合もあるとの記載がある^{1,2)}。さらに、薬物血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve: AUC) を MIC で割る AUC/MIC から換算される VCM の治療量は腎毒性の危険性が高くなるため、現実的な治療は困難である^{27,28)}。ただし、VCM の MIC 測定方法によっては、その判定と評価には注意を要する^{19,20)}。

MIC creep による VCM の MIC が 2μg/mL を有す株の増加は、ヘテロ VISA の増加と密接に関連していると報告

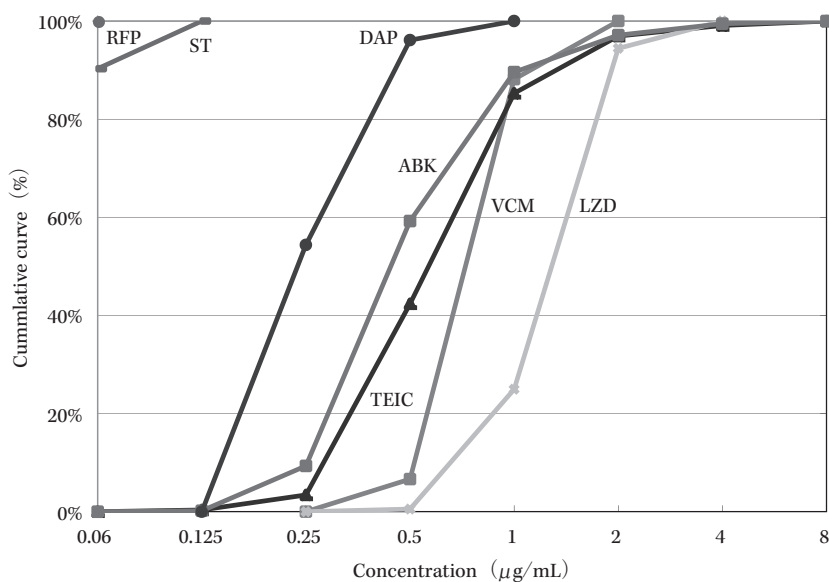
表 2. 各種抗 MRSA 薬の *Staphylococcus spp* に対する breakpoint
CLSI と EUCAST の比較

	CLSI			EUCAST	
	S	I	R	S	R
VCM	≦2	4, 8	≧16	≦2	>2
TEIC	≦8	16	≧32	≦2	>2
LZD	≦4	-	≧8	≦4	>4
DAP	≦1	-	-	≦1	>1
GM (ABK)	≦4	8	≧16	≦1	>1

S: susceptibility, I: intermediate, R: Resistance

ABK の breakpoint 記載はないので GM で代用した。

文献 1, 2 より引用改変



VCM, TEIC, ABK, LZD : 557 株, ST, RFP, DAP : 103 株
ST 合剤の割合 SMX : TMP=19 : 1 表示は TMP 濃度

文献 3 ~ 6, 13 より引用改変

図 1. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス収集
MRSA 株に対する各種抗菌薬の感受性

表 3. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス
収集 716 株の VCM MIC 2µg/mL の分離率

三学会合同抗菌薬感受性 サーベイランス		MRSA VCM 2µg/mL	
	MRSA (株)	VCM 2µg/mL (株)	割合 (%)
2006 年	RTI 130	13	10.0
2007 年	RTI 135	20	14.8
2008 年	RTI 113	13	11.5
2009 年	RTI 76	10	13.2
2010 年	SSI 103	10	9.7
2010 年	RTI 104	6	5.8
2011 年	UTI 55	3	5.5
Total 716		75	10.1

感染症の起炎菌でのみ評価。

文献 13 より引用改変

されている^{29,30)}。このヘテロ VISA は、2段階希釈で VCM の MIC が 4µg/mL 以上を有す極少数の細胞 (Vancomycin-intermediated-resistant *Staphylococcus aureus* : VISA 細胞) を含む MRSA を意味し、VISA 細胞の population が増えれば増えるほど VISA 株に近づく。一方で、β-ラクタム系薬によって VCM 耐性が誘導される MRSA (β-lactam antibiotic induced VCM-resistant MRSA) も報告されている³¹⁻³⁴⁾。この株は β-ラクタム系薬と VCM との併用によって VCM の効果が減弱されてしまう株である。臨床分離された MRSA の 6.5~18.5% がヘテロ VISA であり、Mu3 株と同様に、そのヘテロ VISA の 60.0~83.3% が BIVR の性質も併せ持っていた (MRSA フォーラム収集血液分離株データ)³⁴⁾。また、これらの株の検出率は施設間で大きく異なっており、自施設の状態は自施設で把握する必要がある。

上記の抗 MRSA 薬以外にも治療効果が期待できる抗菌薬がある。ST 合剤と RFP の MIC₉₀ は 0.125 と ≤0.06µg/mL である。RFP の単独使用は耐性化しやすく ST 合剤との併用で耐性菌出現率が抑制されると報告されている^{35,36)}。しかし、僅かながら耐性菌も存在するので薬剤感受性試験は必要である (三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスで収集された累積百分率を示す^{3-6,13)}。VCM, TEIC, LZD, ABK の MIC₉₀ は 2µg/mL, DAP は 0.5µg/mL であり、RFP と ST 合剤は全株が MIC 0.125µg/mL 以下の良好な感受性を示している。しかし、各施設で特有の MRSA が存在し、

施設間で夫々若干異なった MIC 値を取る場合もあるので、自施設の各抗 MRSA 薬に対する感受性を把握する必要がある。(図 1)。

CA-MRSA は β -ラクタム系薬に感性を示す場合があるが、 β -ラクタム系薬で容易に高度耐性化するので β -ラクタム系薬は使用しない^{37,38)}。CA-MRSA は SCCmec type II 以外が多いので、多剤耐性化は type II ほど進んでいない。そのため、CLDM, MINO, キノロン系薬, アミノグリコシド系薬にも感性を示す株が存在する³⁹⁾。

院内で蔓延している MRSA の特徴は各施設で異なっており、抗菌薬に対する感受性も異なっている。自施設の MRSA に対して、抗 MRSA 薬を含む各種抗菌薬の感受性 (アンチバイオグラム) を把握して対応する必要がある。また、E-test で VCM の MIC が 1.5 μ g/mL 以上の MRSA 感染患者の治療効果は低下するとの報告^{21, 22, 40~44)}があるが、E-test で得られる VCM の MIC は寒天平板希釈法 (Agar dilution method) や液体培地希釈法 (Broth dilution method) よりも若干耐性側に傾く傾向がある^{45~47)}。したがって、通常用いられている自動機器を用いた微量液体希釈法ではより低い MIC となる危険性がある。さらに、各社の測定装置や測定培地による差も認められることから、自施設の測定装置と E-test で得られる MIC の相関を確認する事も重要である⁴⁸⁾。

DAP は筒状のミセルを形成して細胞膜を貫通し、菌体内の K⁺ イオン等を菌体外に濾出して殺菌的に作用する⁴⁹⁾。DAP は (+) にチャージしているため細胞膜上の (-) 部分に結合するが、mprF の変異によって細胞膜上の構成比率が変わる事で (+) が多くなるため、(+) 同士が反発しあって DAP は膜状に結合できなくなる⁵⁰⁾。DAP の耐性機序は数多く報告されているが⁵¹⁾、mprF の変異が DAP 耐性菌の多くを占めている。これらの変異が確認されなくても、DAP の使用中に抗菌力が低下する株が報告されているが、このような現象は VCM でも同様に確認されている。その出現率は治療成功例と失敗例をあわせた全例では DAP で 5.8% (7/120), VCM で 13.2% (7/53) であった⁵²⁾。また、同様に全例での出現率が DAP で 5.0% (6/120), VCM で 7.5% (4/53) の時の治療失敗例のみの評価では DAP が 31.6% (6/19), VCM が 44.4% (4/9) であったと報告⁵³⁾されているため、双方ともに治療中でも注意が必要である。

引用文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol. 31. M100-S21. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2011
- 2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. Munich and Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011
- 3) Niki Y, Hanaki H, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, et al; Japanese Society of Chemotherapy: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2008; 14: 279-90
- 4) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2009; 15: 156-67
- 5) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2011; 17: 510-23
- 6) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2012; 18: 609-20
- 7) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 471-6
- 8) Flandrois J P, Fardel G, Carret G: Early stages of *in vitro* killing curve of LY146032 and vancomycin for *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 454-7
- 9) Mascio C T, Alder J D, Silverman J A: Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 4255-60
- 10) Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in

- biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1656-60
- 11) Asseray N, Jacqueline C, Le Mabecque V, Batard E, Bugnon D, Potel G, et al: Activity of glycopeptides against *Staphylococcus aureus* infection in a rabbit endocarditis model: MICs do not predict *in vivo* efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 857-9
 - 12) Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville A F, Donnio P Y, Bugnon D, et al: *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 857-64
 - 13) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 816-26
 - 14) Steinkraus G, White R, Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 788-94
 - 15) Wang G, Hindler J F, Ward K W, Bruckner D A: Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3883-6
 - 16) Kehrmann J, Kaase M, Szabados F, Gatermann S G, Buer J, Rath P M, et al: Vancomycin MIC creep in MRSA blood culture isolates from Germany: a regional problem? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 677-83
 - 17) Holmes R L, Jorgensen J H: Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 757-60
 - 18) Alós J I, García-Cañas A, García-Hierro P, Rodríguez-Salvanés F: Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 773-5
 - 19) Edwards B, Milne K, Lawes T, Cook I, Robb A, Gould I M: Is vancomycin MIC “creep” method dependent? Analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility trends in blood isolates from North East Scotland from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 318-25
 - 20) Kruzal M C, Lewis C T, Welsh K J, Lewis E M, Dundas N E, Mohr J F, et al: Determination of vancomycin and daptomycin MICs by different testing methods for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2272-3
 - 21) Lodise T P, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro B M, et al: Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3315-20
 - 22) Soriano A, Marco F, Martínez J A, Pisos E, Almela M, Dimova V P, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200
 - 23) Choi E Y, Huh J W, Lim C M, Koh Y, Kim S H, Choi S H, et al: Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 639-47
 - 24) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 2011; 17: 52-7
 - 25) Jacob J T, DiazGranados C A: High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e93-100
 - 26) Tenover F C, Moellering R C Jr: The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1208-15
 - 27) Gomez D S, Campos E V, de Azevedo R P, Silva-Jr J M, Ferreira M C, Sanches-Giraud C, et al: Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Burns* 2013; 39: 445-50
 - 28) Fernández de Gatta Mdel M, Santos Buelga D, Sánchez Navarro A, Dominguez-Gil A, García M J: Vancomycin

- dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 273-80
- 29) Musta A C, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson L B, et al: Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1640-4
 - 30) Rybak M J, Leonard S N, Rossi K L, Cheung C M, Sader H S, Jones R N: Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2950-4
 - 31) Hanaki H, Yamaguchi Y, Nomura S, Haraga I, Nagayama A, Sunakawa K: Method of detecting beta-lactam antibiotic induced vancomycin resistant MRSA (BIVR). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 1-5
 - 32) Yanagisawa C, Hanaki H, Matsui H, Ikeda S, Nakae T, Sunakawa K: Rapid depletion of free vancomycin in medium in the presence of β -lactam antibiotics and growth restoration in *Staphylococcus aureus* strains with β -lactam-induced vancomycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 63-8
 - 33) Hirao Y, Ikeda-Dantsuji Y, Matsui H, Yoshida M, Hori S, Sunakawa K, et al: Low level β -lactamase production in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains with β -lactam antibiotics-induced vancomycin resistance. *BMC Microbiol* 2012; 12: 69
 - 34) Takata T, Miyazaki M, Futo M, Hara S, Shiotsuka S, Kamimura H, et al: Presence of both heterogeneous vancomycin-intermediate resistance and β -lactam antibiotic-induced vancomycin resistance phenotypes is associated with the outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 203-12
 - 35) Mandell G L, Moorman D R: Treatment of experimental staphylococcal infections: effect of rifampin alone and in combination on development of rifampin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 658-62
 - 36) Aubry-Damon H, Soussy C J, Courvalin P: Characterization of mutations in the *rpoB* gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2590-4
 - 37) Chambers H F, Hackbarth C J: Effect of NaCl and nafcillin on penicillin-binding protein 2a and heterogeneous expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1982-8
 - 38) Kampf G, Adena S, Rüden H, Weist K: Inducibility and potential role of *MecA*-gene-positive oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from colonized healthcare workers as a source for nosocomial infections. *J Hosp Infect* 2003; 54: 124-9
 - 39) David M Z, Daum R S: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 616-87
 - 40) Sakoulas G, Moise-Broder P A, Schentag J, Forrest A, Moellering R C Jr, Eliopoulos G M: Relationship of MIC bactericidal activity to efficacy of vancomycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2398-402
 - 41) Hidayat L K, Hsu D I, Quist R, Shriner K A, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44
 - 42) Maclayton D O, Suda K J, Coval K A, York C B, Garey K W: Case-control study of the relationship between MRSA bacteremia with a vancomycin MIC of 2microg/mL and risk factors, costs, and outcomes in inpatients undergoing hemodialysis. *Clin Ther* 2006; 28: 1208-16
 - 43) Moise-Broder P A, Sakoulas G, Eliopoulos G M, Schentag J J, Forrest A, Moellering R C Jr: Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1700-5
 - 44) van Hal S J, Lodise T P, Paterson D L: The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 755-71
 - 45) Prakash V, Lewis J S II, Jorgensen J H: Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4528
 - 46) Bland, C M, Porr W H, Davis K A, Mansell K B: Vancomycin MIC susceptibility testing of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates: a comparison between etest[®] and an automated testing method. *South Med J* 2010; 103: 1124-8

- 47) Ip M, Chau S S, Lui S L, Leung E, Ling T: Vancomycin minimum inhibitory concentrations (MICs) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Hong Kong. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 386-7
- 48) Hsu D I, Hidayat L K, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusof A, et al: Comparison of method-specific vancomycin inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 378-85
- 49) Straus S K, Hancock R E: Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758: 1215-23
- 50) Bayer A S, Schneider T, Sahl H G: Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1277: 139-58
- 51) Mishra N N, Yang S J, Sawa A, Rubio A, Nast C C, Yeaman M R, et al: Analysis of cell membrane characteristics of *in vitro*-selected daptomycin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2312-8
- 52) Boucher H W, Sakoulas G: Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 601-8
- 53) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al; *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65

2. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の基準

Executive Summary

1. わが国で使用可能な抗 MRSA 薬は, グリコペプチド系薬 (VCM・TEIC), アミノグリコシド系薬 (ABK), オキサゾリジノン系薬 (LZD), 環状リポペプチド系薬 (DAP) の 4 系統 5 薬剤である。それらの作用機序・作用様式は個々の抗菌薬で異なる。
2. わが国における抗 MRSA 薬は概して幅広い適応症を有しているが, ABK の適応症は敗血症・肺炎に限定されており, DAP は肺炎に適応はない。
3. VCM, TEIC の治療効果と相関の認められている PK-PD パラメータは AUC/MIC, ABK では C_{peak}/MIC , LZD では AUC/MIC, DAP では C_{max}/MIC および AUC/MIC と考えられている。
4. TDM の実施が必要とされるものに, VCM, TEIC, ABK がある。
5. わが国では適応はないが, MRSA 感染症に使用されている抗菌薬には, RFP, ST 合剤, MINO などがある。それぞれの抗菌薬の効果と相関する PK-PD パラメータは明らかではない。
6. 抗 MRSA 薬の組織移行性は, 抗菌薬により異なる。
7. VCM, TEIC, ABK, DAP は, ほとんどは生体内で代謝を受けず腎より排泄される。LZD は非酵素的に代謝を受け, 非活性代謝物が腎より排泄される。
8. VCM, TEIC, ABK, DAP では, 腎機能に応じた用法・用量調整が推奨されている。
9. 個々の抗 MRSA 薬の特徴的副作用・薬物相互作用には注意する必要がある。

Literature Review

わが国で使用可能な抗 MRSA 薬は, グリコペプチド系薬の VCM, TEIC, アミノグリコシド系薬の ABK, オキサゾリジノン系薬の LZD, そして環状リポペプチド系薬の DAP の 4 系統, 5 薬剤である。それぞれの薬剤としての特徴については附-1 にまとめて記載した。このうち ABK はわが国と限られた地域での使用に限定され, TEIC は米国では使用されていない。また, 海外ではこれら抗 MRSA 薬は必ずしも MRSA 感染症に限定して使用されるものではなく, それぞれ感受性のあるグラム陽性菌感染症に幅広く適応されている。また, 欧米では RFP や MINO, CLDM, ST 合剤などが抗 MRSA 薬として一般的に用いられており, ガイドラインなどでもその選択基準や適応が記述されているが^{1,2)}, わが国ではいずれも MRSA 感染症の治療薬としての保険適応を有していない。しかし, 特定の状況下ではこれらの抗菌薬も有用な場面があると考えられており, 本ガイドラインでは十分な検証試験が不足であるため推奨レベルは低い, 各々の使用されるべき状況や疾患についても記述されている。

表 4. 抗 MRSA 薬の承認されている適応症

適応症	VCM	TEIC	ABK	LZD	DAP
肺炎・肺膿瘍・膿胸	○	○	○	○	
慢性呼吸器病変の二次感染		○			
敗血症	○	○	○	○	○
感染性心内膜炎	○				○
深在性皮膚感染症 慢性膿皮症		○		○	○
外傷・熱傷および手術創の二次感染	○	○		○	○
びらん・潰瘍の二次感染					○
骨髄炎・関節炎	○				
腹膜炎	○				
化膿性髄膜炎	○				
MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性 好中球減少症	○				

表 5. 疾患別抗 MRSA 薬の選択 (成人・総括)-1

疾患	第一選択薬	代替薬
呼吸器感染症 (肺炎, 肺膿瘍, 膿胸)	LZD (A-I)	ABK (B-II)
	VCM (A-I)	
	TEIC (A-II)	
(気道感染症)	TEIC (B-III)	VCM (C-III)
	LZD (B-III)	
菌血症	DAP (A-I)	ABK (B-II)
	VCM (A-II)	TEIC (B-II)
		LZD (B-II)
感染性心内膜炎	DAP (A-I)	TEIC (B-II)
	VCM (A-II)	ABK (B-III)
		LZD (B-III)
皮膚・軟部組織感染症 (深在性皮膚感染症, 慢性膿皮症)	DAP (A-I)	TEIC (B-II)
	LZD (A-I)	ABK (B-II)
	VCM (A-I)	
(外傷・熱傷および 手術創の二次感染)	VCM (A-I)	TEIC (B-II)
	LZD (A-I)	ABK (B-II)
	DAP (A-I)	
(びらん・潰瘍の二次感染)	DAP (A-I)	TEIC (B-II)
	VCM (A-II)	ABK (B-II)
	LZD (A-II)	

■ は保険適応を有するもの

わが国におけるそれぞれの抗 MRSA 薬の保険上の適応症は表4に示すように概して幅広いが、尿路系感染症はわが国の適応症に含まれていない。抗 MRSA 薬の多くは生体内で代謝を受けることなく、主に腎から排泄される。唯一 LZD は非酵素的に代謝を受け、主に非活性代謝物が腎から排泄される³⁾。従って、尿路系感染症に対して通常 LZD は選択されない。また、ABK は承認申請当時、わが国にはまだ抗 MRSA 薬がなく、医療現場にて早急に求められていたことから、肺炎と敗血症に限定した申請がなされた経緯があり適応症が限定的となっている。DAP は肺での不活化による効果の減弱がみられるため肺炎には適応を有していない⁴⁾。また、それ以外の保険上の適応症も、必ずしもそれぞれの薬剤の有効性に基づくものではなく、時には承認申請時の症例数の不足や開発企業の様々な事情、種々の時代背景などが反映されている場合もあるので、時には柔軟に解釈する必要がある。

抗菌薬の PK-PD 理論の臨床応用は、現在では一般的に行われているが、それぞれの抗 MRSA 薬の治療効果と関連する PK-PD パラメータはいずれも濃度依存的殺菌と考えられ、VCM, TEIC では AUC/MIC, ABK では C_{peak}/MIC , LZD では AUC/MIC, DAP では C_{max}/MIC および AUC/MIC と考えられている⁵⁻⁹⁾。なお、 C_{max} は投与終了直後の血中濃度であり、 C_{peak} は投与終了 30~60 分後の血中濃度を意味する。また、臨床で TDM が実施可能な抗 MRSA 薬は VCM, TEIC それに ABK の 3 剤である⁵⁾。LZD では腎機能障害時にも用量調節は不要とされており、DAP では高度の腎あるいは肝機能障害時のみ調整が必要とされ、各々通常は TDM も実施されないが、一部の副作用は濃度依存的に出現する可能性があるため、臓器障害がある場合や循環動態が不安定な患者での使用時には注意を要する。それぞれの TDM あるいは PK-PD 解析の目標値および TDM の実際については附-1 および TDM の項目を参照のこと。なお、RFP, ST 合剤, MINO などの治療効果予測のための PK-PD パラメータ、およびその目標値などは明らかでない。

それぞれの抗 MRSA 薬の組織移行性については抗菌薬によって様々であり¹⁰⁻¹⁶⁾、特定の抗菌薬間の比較データも必ずしも十分ではない。附-1 にはそれぞれの抗 MRSA 薬の組織移行性に関する記述があるが、原則的に保険適応を有している感染症に該当する臓器への移行性は、治療効果を期待するに足るものと理解してよい。しかし、必ずしも保険適応がそのような裏付けに基づいていない場合もあり、適応がなくても移行性に優れ、有効性が期待できる感染症もある。比較的移行性が制限される臓器や感染巣、例えば髄液や骨・関節あるいは喀痰などでは、薬剤の移行性が治療効果を左右する場合もあるので、慎重な薬剤選択が求められる。ただ、それぞれの感染症に対する適正な薬剤選択は、やはり良質な臨床成績に基づいて行われるべきで、移行性のみで論じられるものではない。例えば、短時間殺菌性など PK-PD パラメータのみでは十分に評価できない抗 MRSA 薬の特性もあり、それらが臨床効果として総合的に評価されるべきである。PK-PD パラメータに基づく具体的な薬剤選択については感染症の各論を参照されたい。抗 MRSA 薬の代謝については先に述べたが、腎排泄型の VCM, TEIC, ABK, DAP では、腎機能に応じた用法・用量

表 6. 疾患別抗 MRSA 薬の選択 (成人・総括)-2

疾患	第一選択薬	代替薬
骨・関節感染症 (化膿性骨髄炎・関節炎)	VCM (B-II)	LZD (B-III)
	DAP (B-II)	TEIC (B-III)
腹腔内感染症	VCM (B-III)	TEIC (B-III)
		LZD (B-III)
		DAP (B-III)
		ABK (B-III)
中枢神経系感染症 (髄膜炎)	VCM (B-II)	TEIC (C-III)
	LZD (B-II)	
尿路感染症	VCM (B-III)	TEIC (B-III)
		DAP (B-III)
		ABK (B-III)
		LZD (B-III)
好中球減少患者の 経験的治療	VCM (B-II)	LZD (B-III)
		DAP (B-III)

■ は保険適応を有するもの

調節が推奨されている。その詳細は附-1 に記述した。

個々の抗 MRSA 薬の特徴的副作用・薬物相互作用についても附-1 に記述したが、MRSA 感染症を発症する患者では、様々な基礎疾患や合併症を有することが多いので、安全な治療を実施するためには患者状態の確実な把握や抗菌薬以外の併用薬の有無なども含めて十分な配慮が必要である。また、副作用の多くは用量依存的（曝露量依存的）に出現しやすくなるので、TDM などを活用した適正な投与量・投与方法を常に心がけ、長期投与なども極力避けることが望ましい。なお、それぞれの抗 MRSA 薬の標準的な投与方法、投与量については、附-1 のそれぞれの薬剤の特徴に示されているので参照されたい。

また、抗 MRSA 薬の予防的投与については、開胸手術などにおける保菌者での術中投与で有益とするものもあるが、エビデンスは未だ十分でない。他方、経験的投与については、特定の状況下、例えば発熱性好中球減少患者などで、一部の欧米のガイドラインは比較的早期の使用を条件付きで推奨するものもある¹⁷⁾。しかし、その有用性には十分なエビデンスがあるわけではなく、抗 MRSA 薬の経験的投与が予後に影響しないとする報告もある¹⁸⁾。わが国でも、今後その必要性や実施の条件、選択薬剤などを議論していくべきであろう。さらに、欧米では抗 MRSA 薬は MRSA 以外のグラム陽性菌感染症にも適応されることが多い。むやみに適応拡大することは望ましくないが、メチシリン耐性のコアグラエゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）感染症など、抗 MRSA 薬による治療を必要とする場合もある。この点も今後のわが国での検討課題の一つであろう。

なお、VCM に関しては「MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症」の効能・効果が追加承認された（2014 年 5 月）。

また、わが国では多剤耐性グラム陰性菌治療薬として承認されたチゲサイクリン（TGC）は、優れた組織移行性を示すために欧米では MRSA による複雑性腹腔内感染症や皮膚・軟部組織感染症の有用な治療薬の一つとしてガイドラインでも推奨されているが^{19,20)}、国内での安全性を含めた十分な評価がなされていないので、本ガイドラインでは MRSA 感染症での適応は評価していない。

以上の様々な要素を勘案して、本ガイドラインで推奨される具体的な保険病名に準じた疾患別薬剤選択（成人領域）について表 5, 6 にまとめて示したが、これらに加えて患者状況、背景因子などの各要素を考慮して最終的な薬剤選択がなされるべきである。個々の感染症についての詳細は各論を参照されたい。

引用文献

- 1) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55
- 2) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the UK. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589-608

- 3) Brier M E, Stalker D J, Aronoff G R, Batts D H, Ryan K K, O'Grady M, et al: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775-80
- 4) Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52
- 5) 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高倉俊二, 高橋佳子, 他: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 6) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 7) 戸塚恭一: Teicoplanin の臨床例における血中濃度の検討。 *Chemotherapy* 1993; 41 (Suppl 2): 110-4
- 8) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501
- 9) Bowker K E, Noel A R, MacGowan A P: Comparative antibacterial effects of daptomycin, vancomycin and teicoplanin studied in an *in vitro* pharmacokinetic model of infection. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1044-51
- 10) Landersdorfer C B, Bulitta J B, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F: Penetration of antibacterials into bone. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 89-124
- 11) Ricard J D, Wolff M, Lacherade J C, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, et al: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 250-5
- 12) Stahl J P, Croize J, Wolff M, Garaud J J, Leclercq P, Vachon F, et al: Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 141-2
- 13) Hayashi M, Ooi K, Yamada S, Wakabayashi H, Imanishi T, Kondo M, et al: [Arbekacin sulfate concentrations in peripheral lymph and in serum after intravenous injection: report of four cases]. *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 207-15
- 14) Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843-6
- 15) Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al: Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1093-100
- 16) Traunmüller F, Schintler M V, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popovic M, et al: Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1252-7
- 17) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 18) Vardakas K Z, Samonis G, Chrysanthopoulou S A, Bliziotis I A, Falagas M E: Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431-9
- 19) Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al: Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; 3: 35-47
- 20) Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz F J, Vaasna T, Ross D P, et al: Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agent Chemother* 2005; 49: 4658-66

3. 抗 MRSA 薬の併用療法

Executive Summary

1. 混合感染のない MRSA 感染症に対しては、抗 MRSA 薬は原則として単独で使用する (A- I)。
2. 人工弁の感染性心内膜炎や骨・関節のインプラント感染症などの異物感染症、化膿性骨髄炎、中枢神経系感染症では抗 MRSA 薬と他の抗菌薬の併用を考慮する (B- II)。
3. VCM と β -ラクタム系薬併用の有用性を示す報告があるが、BIVR 株に注意を要する (B- II)。
4. VCM と RFP の併用は経験的に行われる場合があるが、VCM 単独療法を上回る高いエビデンスの臨床成績はないので注意を要する (B- I)。
5. RFP, ST 合剤は単独では使用しない (A- III)。

Literature review

現在、国内で MRSA 感染症の治療薬として適応を有するいわゆる抗 MRSA 薬は、VCM, TEIC, ABK, LZD, DAP の 5 薬剤に限られる。MRSA 感染症の宿主には全身状態や免疫状態の不良な者が少なくない。このような宿主では MRSA 感染症にグラム陰性菌感染症を合併している場合が多い。しかし、ABK を除く各々の抗 MRSA 薬はグラム陰性菌に対する活性を有していない。したがって、緑膿菌などのグラム陰性菌の混合感染が疑われる、または併存する症例では、ABK 以外の抗 MRSA 薬には抗緑膿菌活性を示す抗菌薬の併用を考慮する。

ブドウ球菌による菌血症に対して VCM 単剤による治療を行った場合、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) による菌血症の予後が悪化することが知られている。ブドウ球菌性菌血症が考えられる場合、患者の発症状況によっては、感受性の結果が判明するまで VCM と抗ブドウ球菌 β -ラクタム系薬との併用も考慮する¹⁾。

MRSA 感染症に対する抗 MRSA 薬どうしの併用に関するエビデンスは十分ではない。抗 MRSA 薬どうしの併用効果については、今後、十分に臨床的な研究がすすめられなければならないが、現時点では、明らかに MRSA の単独感染症であると診断できる場合には、原則として抗 MRSA 薬を単独で使用する。

一方、*in vitro* の試験や動物実験で VCM とナフシリン (NFPC) やセファゾリン (CEZ) などの β -ラクタム系薬との併用効果を示した論文²⁾がある。また、MRSA 菌血症において、VCM 単独療法に比して VCM とさまざまな β -ラクタム系薬の併用で有意に血液培養の陰性化率が高かったとする報告³⁾がある。ただし、治療期間など臨床的な検討が不十分であり、今後の詳細な臨床検討が待たれる。臨床分離株には一定の割合で BIVR 株が存在することが明らかにされている⁴⁾。BIVR 株では VCM と β -ラクタム系薬の併用で臨床効果が低下するので、MRSA 菌血症に対する安易な VCM と β -ラクタム系薬の併用には注意が必要である。

ABK とスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) の併用が MRSA 感染症に対する効果を高めるとの小規模な臨床研究⁵⁾や症例報告⁶⁾がある。ただし、前向きランダム化試験はなく、臨床的なエビデンスとしては十分でない。

MRSA 感染症のうち、人工弁の感染性心内膜炎、骨・関節のインプラント感染などの異物感染症や化膿性骨髄炎、中枢神経系感染症では、抗 MRSA 薬とその他の抗 MRSA 活性を有する抗菌薬の併用が推奨される。また、初期治療不応例に対しても併用療法を考慮する場合がある。

人工弁の感染性心内膜炎は死亡率が高い⁷⁾ため、VCM を主軸とした治療を行う場合、VCM と RFP などの併用が行われることがある。この併用療法は経験的に長く行われてきたが、人工弁の感染性心内膜炎は、その病態をバイオフィーム感染症として捉える必要があり、RFP のバイオフィームへの効果⁸⁾を期待するものである。一方、生体弁の感染性心内膜炎では、VCM と RFP の併用で予後の悪化や菌血症の遷延がみられたとする報告⁹⁾や、予後や菌血症の持続期間に有意差がなかったとする報告¹⁰⁾がある。ただし、生体弁の感染性心内膜炎症例でも初期治療の効果が十分でない場合は、他の組み合わせで併用療法を考慮する場合もある。エビデンスは十分ではないが、承認用量の DAP や VCM による初期治療の効果が十分でなかった感染性心内膜炎症例において、高用量の DAP とホスホマイシン (FOM) の併用が有効であったとする症例報告¹¹⁾がある。また、VCM と GM の併用が無効であった感染性心内膜炎の症例に DAP と高用量 ST 合剤の併用が有効であったとする症例報告¹²⁾もみられる。これは DAP と ST 合剤の併用で DAP 単剤よりも殺菌作用が早期に認められたとする実験成績¹³⁾と合致する。

VCM による初期治療が奏効しない MRSA 菌血症では、その理由を考察する必要があり、必要に応じて、薬剤の増量や変更、医療デバイスの除去、外科的処置などを行う。VCM の病巣内濃度が十分でなかった場合やバイオフィーム感染症があれば、VCM 単剤での効果を期待しがたい。また、VCM で初期治療を開始したにも拘らず菌血症が遷延する場合、VCM に RFP を併用することで予後は改善しなかったとする報告¹⁴⁾がある。このような場合、DAP を他剤と併用で用いることも考慮する。臨床エビデンスは不十分であるが、DAP と RFP の併用^{15,16)}、あるいは高用量 DAP

と ST 合剤の併用¹⁷⁾で、臨床効果が認められるとする論文がある。また、感染性心内膜炎、骨・関節感染症などに由来する MRSA 菌血症で DAP と β -ラクタム系薬の併用で有効性が向上するとの報告¹⁸⁾もある。

化膿性骨髄炎は、VCM は骨への移行性が低く、単剤での治療成績は不良である¹⁹⁾。このため、高いエビデンスはないが、専門家は骨への移行性に優れ、バイオフィームに対する効果も期待できる RFP などの併用を推奨している²⁰⁾。また、同様に骨への移行性に優れる FOM と TEIC の併用が有効であったとの報告²¹⁾がある。

人工関節関連感染症では難治化が予想されるので、バイオフィームに効果を期待できる RFP の併用が推奨される。エビデンスレベルとしては低いが、RFP とレボフロキサシン (LVFX) などとの併用で良好な成績を示した論文もある²²⁾。

VCM は髄液への移行性が不良である。そのため、中枢神経系感染症に対して VCM を主軸とした治療を行う場合は、髄液移行性に優れる RFP や ST 合剤の併用が推奨される。高いエビデンスの論文ではないが、RFP、または ST 合剤と VCM の併用群で、VCM 単独治療群よりも死亡率が低かったとするものがある²³⁾。

上記のように病態によっては、抗 MRSA 薬と RFP や ST 合剤を併用することが推奨される。ただし、RFP は、単独使用で早期の耐性化が認められることが知られているので単独で治療に用いるべきではない^{24~26)}。また、RFP と LZD の併用で LZD の血中濃度が低下することが知られている²⁷⁾ので注意を要する。ST 合剤についても単独使用での十分なエビデンスはなく、抗 MRSA 薬との併用が望ましい。

引用文献

- 1) McConeghy K W, Bleasdale S C, Rodvold K A: The empirical combination of vancomycin and β -lactam for Staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1760-5
- 2) Rybak J M, Barber K E, Rybak M J: Current and prospective treatments for multidrug-resistant gram-positive infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1919-32
- 3) Dilworth T J, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier R C: β -Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agent Chemother* 2014; 58: 102-9
- 4) Hanaki H, Yamaguchi Y, Yanagisawa C, Uehara K, Matsui H, Yamaguchi Y, et al: Investigation of β -lactam antibiotic-induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR). *J Infect Chemother* 2005; 11: 104-6
- 5) 三条裕泰, 後藤靖和, 林由佳子, 池田和世, 水谷 光: MRSA 感染症に対する ABK, SBT/ABPC 併用療法の臨床効果. *大労医誌* 2000; 24: 51-5
- 6) 武田多一, 村田厚夫, 三島史朗, 岡崎充宏, 田中秀治, 行岡哲男, 他: 気道熱傷後に MRSA 肺膿瘍を合併し, ABK と ABPC/SBT の併用療法を施行した 1 例. *熱傷* 2000; 26: 145-9
- 7) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434
- 8) Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer A S, Miller L G: Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008; 168: 805-19
- 9) Riedel D J, Weekes E, Forrest G: Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2463-7
- 10) Levine D P, Fromm B S, Reddy R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Int Med* 1991; 115: 674-80
- 11) Miró J M, Entenza J M, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, et al: High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 6: 4511-5
- 12) Di Carlo P, D'Alessandro N, Guadagnino G, Bonura C, Mammina C, Lunetta M, et al: High dose of trimethoprim-sulfamethoxazole and daptomycin as a therapeutic option for MRSA endocarditis with large vegetation complicated by embolic stroke: a case report and literature review. *Infez Med* 2013; 21: 45-9
- 13) Steed M E, Vidailac C, Rybak M J: Novel daptomycin combinations against daptomycin-nonsusceptible

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5187-92
- 14) Seah J, Lye D C, Ng T M, Krishnan P, Choudhury S, Teng C B: Vancomycin monotherapy vs. combination therapy for the treatment of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Virulence* 2013; 4: 734-9
 - 15) Ahmad N, Rojzman A D: Successful treatment of daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with the addition of rifampin to daptomycin. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 918-21
 - 16) Gomez E O, Jafary A, Dever L L: Daptomycin and rifampin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic pulmonary emboli in the absence of endocarditis. *Microb Drug Resist* 2010; 16: 241-4
 - 17) Avery L M, Steed M E, Woodruff A E, Hasan M, Rybak M J: Daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis cases complicated by bacteremia treated with high-dose daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5990-3
 - 18) Moise P A, Amodio-Groton M, Rashid M, Lamp K C, Hoffman-Roberts H L, Sakoulas G, et al: Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1192-200
 - 19) Dombrowski J C, Winston L G: Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect* 2008; 57: 110-5
 - 20) Darley E S, MacGowan A P: Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 928-35
 - 21) Lee W S, Chen Y C, Chen H P, Chen T H, Cheng C Y: Vertebral osteomyelitis caused by vancomycin-tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience with teicoplanin plus fosfomycin combination therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.09.002>
 - 22) Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M J, Sánchez B, Martínez D, et al: Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006; 119: 993. e7-10
 - 23) Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zerros M: *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 117-25
 - 24) Canawati H N, Tuddenham W J, Sapico F L, Montgomerie J Z, Aeilts G D: Failure of rifampin to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Ther* 1982; 4: 526-31
 - 25) O'Neill A J, Cove J H, Chopra I: Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 647-50
 - 26) Forrest G N, Tamura K: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 14-34
 - 27) Hoyo I, Martínez-Pastor J, Garcia-Ramiro S, Climent C, Brunet M, Cuesta M, et al: Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 548-50

4. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用

a. 呼吸器感染症

Executive Summary

診断

1. 肺炎患者の胸部 X 線写真で空洞，肺化膿症，膿胸などの壊死性肺炎の所見があれば，原因菌のひとつとして MRSA を含めた黄色ブドウ球菌を疑う。
2. CA-MRSA による市中肺炎症例も報告されている。
3. 院内肺炎としての MRSA 肺炎では，胸部 X 線写真上での黄色ブドウ球菌肺炎に特異的所見に乏しい。
4. 以前に入院歴のある場合，あるいは鼻前庭，咽頭拭いや喀痰から MRSA の分離陽性の既往歴のある場合には MRSA を肺炎の原因菌のひとつとして考慮する。
5. 院内肺炎で呼吸器検体から MRSA が分離培養されても，必ずしも原因菌とは限らない。
6. 院内肺炎で品質の良い喀痰や気管内採取痰を用いたグラム染色で，グラム陽性ブドウ球菌が確認され，貪食像が認められた場合には MRSA を原因菌のひとつとして疑う。
7. 気管支鏡を用いて気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL) あるいは保護された検体採取用ブラシ (protected specimen brush ; PSB) によって得られた下気道由来検体を定量培養し，基準となる菌数以上ならば，肺炎の原因菌としての感度，特異度が高くなる。
8. 肺炎を疑った場合には，喀痰培養と同時に少なくとも 2 セット以上の血液培養を行う方がよい。
9. 喀痰から培養され，かつ血液培養が陽性であれば，肺炎の原因菌と診断できる。

治療

10. MRSA 肺炎の治療には，第一選択薬として LZD (A- I) もしくは VCM (A- I)，TEIC (A- II) を選択し，標準投与量で開始する。
11. 人工呼吸器関連肺炎 (VAP) や糖尿病患者の多い集団の解析では，LZD の方が VCM より臨床効果および細菌学的効果が優れる (A- I)。
12. 代替薬として，ABK (B- II) も選択される。
13. DAP は，肺炎には適応がない。
14. 抗 MRSA 薬による治療は，病変の広がりや，治療への反応をみて 7 日間から 21 日間行う (A- III)。
15. MRSA 肺炎を疑い抗 MRSA 薬を開始しても，治療前の品質の良い喀痰やその他の検体から MRSA が培養されなければ抗 MRSA 薬を中止してもよい (C- III)。
16. 抗菌薬投与前の品質の良い喀痰や気管内採取痰を用いた培養結果で，MRSA が分離されても，同時に，グラム染色で有意の貪食像の認められない場合には，抗 MRSA 薬の中止を考慮する (C- III)。
17. 肺炎のない患者の喀痰から MRSA が分離されても，ほとんどが定着であり，慢性気道感染症の急性増悪など特別な病態を除いて治療の適応にならない (C- III)。
18. 気道感染症で保険適応のある薬剤は，慢性気道感染症の二次感染に対する TEIC のみである。

Literature review

疫学と診断

MRSA は，院内肺炎の患者呼吸器検体から分離される最も頻度の高い細菌である¹⁾。MRSA は，医療・介護関連肺炎 (Nursing and Healthcare Associated Pneumonia ; NHCAP) の分離菌としても高頻度である²⁾。近年，CA-MRSA による市中肺炎の症例報告もある³⁾。

肺炎の診断は，胸部 X 線写真で新たな浸潤陰影が認められる場合であり，かつ肺炎による炎症症状としての発熱，咳嗽，膿性痰の出現および検査所見としての白血球数の増多，のうち複数の所見と症状があれば，肺炎と診断する^{2,4,5)}。黄色ブドウ球菌による肺炎では，肺化膿症，膿胸などの壊死性病変がみられることが多い⁶⁾。これらの病変の形成には病原因子の一つとして Pantone-Valentine leukocidin (PVL) が関与しているとされている⁷⁾。HA-MRSA は PVL の産生はほとんどみられず^{8,9)}，さらに日本では，CA-MRSA でも PVL の産生は少ない¹⁰⁾ため，典型的な黄色ブドウ球菌による肺炎像を形成する MRSA 肺炎症例は院内，市中ともに少ないと考えられる。MRSA 肺炎の危険因子としては，入院の既往，以前の培養にて MRSA が分離されているなどがあげられる。

MRSA は鼻腔や咽頭などの上気道に定着 (colonize) するばかりではなく，気管，気管支の下気道にも定着する細菌である。そのため，喀出痰を用いた検査では肺炎の原因菌の確定診断はできない。MRSA が分離された人工呼吸器

関連肺炎 (VAP) について、患者に抗 MRSA 抗菌薬を投与した群と投与しなかった群の後方視的比較研究で、肺炎の重症度を評価する臨床肺感染スコア (Clinical pulmonary infection score : CPIS) は変わらなかったが、予後は治療を行った方が悪かったとの報告が日本から出されている¹¹⁾。

MRSA に限らないが、汚染を少なくして下気道由来の痰を採取する方法としては、気管支鏡を用いた BAL や PSB を用いた採痰方法がある。原因菌診断方法は各種ガイドラインでも評価は定まっておらず、気管支鏡を用いた、あるいは気管支鏡を用いない BAL 液の定量培養によって 10^6 CFU/mL 以上の細菌が培養された場合は原因菌である可能性が高いとする米国感染症学会と米国呼吸器学会 (ATS/IDSA) ガイドライン¹²⁾、さらに BAL 液中の細菌を貪食した白血球の割合が 2%~5% 以上であるという条件を加えると感度、特異度が上昇するとする英国化学療法学会ガイドライン¹³⁾ などさまざまである。しかし、たとえ侵襲的な検査を行い、抗菌薬を適正化しても、院内肺炎の場合、その予後に影響を与えなかったとする報告¹⁴⁾ もあり、侵襲的な検査による原因菌診断は、必ずしも臨床的予後の改善には結びつかない。

血液培養から呼吸器検体と同じ細菌が培養されれば原因菌であるとする考え方が一般的であるが、血液培養陽性のみでは必ずしも肺炎の原因菌ではないとする報告もある¹⁵⁾。

治療

これまで、MRSA 肺炎に対してはランダム化比較試験を行われている薬剤としては VCM と LZD のランダム化二重盲検試験およびメタアナリシス¹⁶⁻²⁰⁾ が報告され、TEIC は MRSA 肺炎を含む MRSA 感染症に対する治療およびメタアナリシスが報告されている²¹⁻²³⁾。ABK に関しては PK-PD 理論に基づいて 1 日 1 回投与、ピーク値 $15\sim 20\mu\text{g/mL}$ 、トラフ値 $2\mu\text{g/mL}$ 以下に調節して投与し、90% の有効率であったとする少数例のオープンラベル試験が報告されている^{24, 25)}。

以上の結果から、MRSA 肺炎の治療には、VCM (A- I) もしくは LZD (A- I)、TEIC (A- II)、ABK (B- II) を選択する。

VCM の MIC が $1\mu\text{g/mL}$ 未満と判明していれば、トラフを $10\sim 15\mu\text{g/mL}$ に保つ。VCM の MIC が $1\mu\text{g/mL}$ 以上もしくは不明の場合、トラフを $15\sim 20\mu\text{g/mL}$ にすることが推奨されている²⁶⁾。VCM の MIC が $2\mu\text{g/mL}$ 以上では、他の治療薬を考慮する²⁶⁾。一方、VCM のトラフ濃度と臨床効果は関連しないとする報告もある¹⁹⁾。おそらく、原因菌としての診断の精度の問題がこれらの結果には影響している可能性がある。

LZD は VCM より院内肺炎および医療施設関連肺炎 (HCAP) の治療で 30 日後の予後は変わらなかったものの、臨床的な効果および細菌学的な効果が有意に優れているとの二重盲検比較試験の結果が報告されている¹⁹⁾。しかし、同時に行われたサブ解析の結果から、糖尿病の患者ではこの傾向が顕著であり、糖尿病以外の患者集団では VCM と LZD の細菌学的、臨床的有用性に有意差はなかったとの報告もある²⁷⁾。さらに、LZD と VCM の上記の比較試験を含めた MRSA 院内肺炎治療に関するメタ解析が 2 つ行われており^{28, 29)}、臨床的有効性、予後、安全性において両薬剤に相違がないと結論されている。ただし、細菌学的効果では、効果判定の指標のとり方の違いから、一方は LZD が有意に良好である²⁷⁾ とし、もう一方は、細菌学的効果にも差が無いと結論している²⁸⁾。VCM の MIC creeping や、LZD 耐性の MRSA の報告^{30, 31)} もあり、総合的な判断に基づいた適正な抗菌薬選択が望ましい。

MRSA 肺炎の治療期間は、明確なエビデンスはないものの病態によって異なる。菌血症を伴う場合や空洞などの形成を伴う壊死性の肺炎の場合には 2 週間以上の投与期間が必要であるが、壊死性でなくかつ菌血症を伴わない院内肺炎の場合には低感受性化、耐性化の抑制のために 1 週間程度の投与の後、継続するか否かを判断する。

RFP を併用すると予後が改善するという少数例の非盲検比較試験が報告されているが³²⁾、十分なエビデンスはない。

DAP は、肺胞においてサーファクタントに包含され不活化される³³⁾ため肺炎には適応がない。

感受性試験の結果、キノロン系薬、テトラサイクリン系薬、CLDM などが感性的ことがあるが、これらの感受性となった抗菌薬を用いた肺炎の治療の有効性は不明である。

HCAP の患者を対象として、適切な下気道由来検体を得られなかった患者の咽頭と鼻腔の培養で MRSA が検出されなかった場合には、初期治療でエンピリックに投与されていた VCM を de-escalation して中止してもこれまでの臨床研究と比較し、予後は変わらなかったと報告されている³⁴⁾。そのため、良質の喀痰、もしくは喀痰が得られない場合には咽頭、鼻前庭部の拭い検体で MRSA が培養陰性ならば、抗 MRSA 薬の中止が可能である。

抗 MRSA 薬の中で急性気管支炎に適応を有する薬剤はなく、慢性呼吸器感染の二次感染に対して TEIC が適応を有するのみである。VCM は気道感染症の適応はなく、かつ気道への移行性は悪い。LZD は気管支内への移行はよいが、保険適応はない。喀痰から MRSA が分離されても、咽頭、気管への定着の場合がほとんどであり、治療の適応にならない。急性気管支炎では、マイコプラズマ、百日咳など他者に感染伝播するものを除いて、自然治癒傾向のため治療の適応とならない³⁵⁾。MRSA を含む多剤耐性菌による重症の慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary

Disease : COPD) 急性増悪患者の予後は、不適切な初期抗菌薬が予後規定因子になっているとの報告³⁶⁾があり、MRSA によると診断できた慢性気道感染症の急性増悪は治療の適応となる。CLDM やキノロン系薬も感受性を確認後選択できる。ST 合剤や RFP は感受性があっても耐性が誘導されるので、単独で使用すべきではない。

引用文献

- 1) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med* 2008; 47: 245-54
- 2) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会編: 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2012
- 3) 富田雄介, 河野 修, 一安秀範, 福島敬和, 福田浩一郎, 杉本峯晴, 他: 市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による壊死性肺炎の2例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 395-403
- 4) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編: 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編: 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2008
- 6) Nguyen E T, Kanne J P, Hoang L M, Reynolds S, Dhingra V, Bryce E, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: radiographic and computed tomography findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 13-9
- 7) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J C, Lina G, Bes M, et al: Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9
- 8) Vandenesch F, Naimi T, Enright M C, Lina G, Nimmo G R, Heffernan H, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84
- 9) Naimi T S, LeDell K H, Como-Sabetti K, Borchardt S M, Boxrud D J, Etienne J, et al: Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-84
- 10) Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 253-7
- 11) Sakaguchi M, Shime N, Fujita N, Fujiki S, Hashimoto S: Current problems in the diagnosis and treatment of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Anesth* 2008; 22: 125-30
- 12) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 13) Masterton R G, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34
- 14) Luna C M, Vujacich P, Niederman M S, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-85
- 15) Luna C M, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al: Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-84
- 16) Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group: Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-12
- 17) Wunderink R G, Rello J, Cammarata S K, Croos-Dabrera R V, Kollef M H: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97

- 18) Wunderink R G, Cammarata S K, Oliphant T H, Kollef M H; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group: Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980-92
- 19) Wunderink R G, Niederman M S, Kollef M H, Shorr A F, Kunkel M J, Baruch A, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-9
- 20) Kollef M H, Rello J, Cammarata S K, Croos-Dabrera R V, Wunderink R G: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388-94
- 21) Cepeda J A, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al: Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 345-55
- 22) Wilcox M, Nathwani D, Dryden M: Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 335-44
- 23) Kalil A C, Murthy M H, Hermsen E D, Neto F K, Sun J, Rupp M E: Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1802-8
- 24) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. *J Infect Chemother* 2012; 18: 241-6
- 25) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. *J Infect Chemother* 2013; 19: 128-37
- 26) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会 (抗菌薬領域) 編: 抗菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会, 東京, 2012
- 27) Rubinstein E, Huang D B, Equils O: Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcome of Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Treated With Linezolid or Vancomycin. 51th ICAAC 2011, Chicago, USA
- 28) Jiang H, Tang R N, Wang J: Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1121-8
- 29) Kalil A C, Klompas M, Haynatzki G, Rupp M E: Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e003912
- 30) Sánchez García M, De la Torre M A, Morales G, Peláez B, Tolón M J, Domingo S, et al: Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303: 2260-4
- 31) Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F, Tomono K, Takesue Y, Honda J, et al: Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17: 45-51
- 32) Jung Y J, Koh Y, Hong S B, Chung J W, Ho Choi S, Kim N J, et al: Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38: 175-80
- 33) Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52
- 34) Boyce J M, Pop O F, Abreu-Lanfranco O, Hung W Y, Fischer A, Karjoo A, et al: A trial of discontinuation of empiric vancomycin therapy in patients with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1163-8
- 35) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会編: 咳嗽に関するガイドライン第2版, 日本呼吸器学会, 東京, 2012
- 36) Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, et al: Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2959-66

b. 菌血症

Executive Summary

診 断

1. 適切な手技によって採取された血液から MRSA が検出された場合に診断する。
2. 血液培養からグラム陽性球菌が分離され、ブドウ球菌が疑われる際は、感受性結果が判明するまで、MRSA 菌血症として治療する。
3. 菌血症患者に対して侵入門戸となる感染部位の検索は重要である (A- II)。

治 療

4. 非複雑性の成人菌血症患者については、DAP 6mg/kg 1日1回 (A- I) 又は VCM (A- II) を第一選択薬とし、最低2週間投与する。
5. その他 TEIC, ABK, LZD を代替薬とする (B- II)。
6. カテーテルの留置患者では、原則抜去を行う。
7. 人工物の体内埋め込み症例では、専門医と相談の上、除去もしくは交換などを考慮する。
8. 化膿性病巣のドレナージ、デブリドマンも推奨する。
9. 感染源を除去できない菌血症については、4~6週間の治療を推奨する。
10. これらの症例ではバイオフィルムの関与を考慮した治療を検討する。
11. 菌血症における培養陰性化を確認することが重要である (A- II)。
12. 感染症状あるいは培養陽性が持続する症例では、抗菌薬の変更や追加あるいは併用療法を検討する。
13. 複雑性菌血症で DAP を用いる場合、耐性化を抑制し、有効性を高める方法として高用量投与を考慮する。

Literature review

診 断

MRSA 菌血症は重篤な疾患であり、その診断は大切である。血液採取にあたっては適切な消毒ならびに2セット採取といった基本事項を遵守すべきである¹⁾。MRSA 菌血症は予後が悪いことを考慮し、血液培養陽性検体のグラム染色でブドウ球菌が疑われる症例では、感受性成績が判明するまで、MRSA 菌血症として治療する。感染源の特定と進展の程度、および他の感染部位の除去や、必要であればデブリドマンについて臨床的評価を行う。

治 療

VCM は MRSA 菌血症の抗菌薬治療において第一選択薬として重要な役割を果たしてきた。しかしながら、MSSA による菌血症では VCM は β -ラクタム系薬と比べて治療成績は劣ると報告されており、その殺菌作用は β -ラクタム系薬よりも弱い。また、RFP や GM が VCM と併用されることがあるが、臨床データは十分でない。菌血症の持続期間は VCM 単剤よりも RFP 併用群の方が長かったとする報告もあり、有用性には疑問もある²⁾。

MRSA 菌血症の治療には、抗菌薬の十分な血中濃度が必要であり、特に感受性成績の不明な初期には投与量の決定が重要である。VCM の場合は、トラフ値を 15~20 μ g/mL レベルに維持するようにすべきである。

感性と判定される VCM の MIC が 2 μ g/mL の株による菌血症では、MIC が 1 μ g/mL 以下の株による症例に比較して予後が悪くなることが報告されている³⁾。そのため、可能な限り MIC 測定を実施すべきである。治療経過中に MIC 値が高くなることもあるため、菌血症が一週間以上持続する症例や再発する症例では、MIC の再測定を行う。

DAP 6mg/kg 1日1回は成人の菌血症に対して有効とするエビデンスがある。成人の MRSA 菌血症と心内膜炎を対象にしたランダム化試験では、VCM もしくはブドウ球菌用ペニシリンに低用量の GM を併用した群と比較して、DAP は非劣性の結果であった^{4,5)}。また、VCM の MIC が 1 μ g/mL 以上の MRSA 菌血症症例においては、DAP 投与群の予後が優れていたとする報告もある⁶⁾。

このようなエビデンスに基づき、成人の菌血症において、表7のような条件をみたすいわゆる非複雑性の MRSA 菌血症患者に対しては、DAP 6mg/kg 1日1回 (A- I) 又は VCM (A- II) を第一選択薬とし、最低2週間投与する⁷⁾。上記の条件に合致しない複雑性の場合や血液培養の陰性化が遅れる症例では、長期投与が必要で、感染症の程度に応じて治療期間は4~6週間、あるいはそれ以上の治療期間も推奨される。また、複雑性の MRSA 菌血症患者に対しては、DAP を用いる場合、耐性化を抑制し、有効性を高める方法として高用量 (8~10mg/kg) 投与が報告されている⁸⁾。さらに、 β -ラクタム系薬を併用することで耐性化抑制につながるとの基礎研究や有効性を向上させるとの臨床成績も報告されている^{9,10)}。

TEIC, ABK, LZD を代替薬とし、第一選択薬が無効あるいはなんらかの理由で使用できない症例に投与する。

TEIC は VCM と同じグリコペプチド系薬であり、交叉耐性の観点から VCM 無効症例に対しては薦められない。効果を高めるために初期ローディングに加え、TDM を行い、トラフ値を 20 μ g/mL に到達させる必要がある。TEIC は

表7. 非複雑性のMRSA菌血症患者

以下の全てを満たす患者群
1. 感染性心内膜炎がない
2. 埋め込み型の人工物がない
3. 最初の血液培養陽性から治療開始後2-4日以降に施行された血液培養でMRSAが分離されない
4. 適正な治療開始後72時間以内に解熱
5. 遠隔感染巣がない

好中球減少患者に発症したグラム陽性菌による菌血症に対するランダム比較試験においてVCMと同程度の有効性を示し、安全性はTEICが優れていた¹¹⁾。

ABKもTDMを行い、 C_{peak}/MIC を8以上ならびにトラフ値は $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満にすることが推奨されている。ABKの $5.5\sim 6\text{mg}/\text{kg}$ の高用量投与では多施設共同試験において有効性が確認されているが¹²⁾、安全性については今後の検討課題である¹³⁾。

LZDについては、ランダム化試験5件においてプール分析を行い、LZDまたはVCMを投与した黄色ブドウ球菌患者に対する成績を比較したところ、臨床の有効性ならびに細菌学的効果は同等であった¹⁴⁾。グラム陽性菌感染症を対象にしたランダム化非盲検多施設試験においてLZDとTEICの有効性と安全性を比較したところ、菌血症に対する有効性はLZDが優れていた¹⁵⁾。

LZDは、組織移行性に優れており深部組織や肺などVCMの移行性が十分でないと考えられる部位に感染巣を形成している菌血症例、グリコペプチド系薬にアレルギーを示す症例や腎機能障害患者には投与を考慮すべきである。ただし、長期投与に伴い、血小板減少などの副反応がしばしばみられることに注意する。

治療の失敗は、初期治療後の菌血症の持続あるいは進行性の感染徴候の存在と定義される。初期治療開始3日目を越えて菌血症が持続する症例では、①菌の供給源としての感染巣が存在する、②抗菌薬の血中濃度が不十分である、③原因菌が抗菌薬に耐性である、の可能性を考える。

持続する菌血症の原因として多いのは血管内留置カテーテルなどのデバイス感染で、次いで、蜂窩織炎ならびに心内膜炎などである。このような症例ではドレナージや外科的デブリドマンが必要となる。CT、MRI、PETならびにシンチグラムなどの画像診断により、深部膿瘍などを検索する。

VISA株による菌血症は無効例がしばしば経験されるが、VCM感受性株であっても治療失敗例がみられる。VCMの骨、肺ならびに髄液への移行性は良好でないため、肺に感染巣を有する菌血症症例ではVCMが効きにくい¹⁶⁾。VCMは、有効性を発揮するためには菌体への長時間の接触が必要とされるのも一因である。MRSA菌血症の初期治療薬としてグリコペプチド系薬が投与された症例において、分離株に対するVCMの殺菌活性と菌分離後30日以内の生命予後とは密接な関係が認められた。この報告では、VCMの殺菌活性が低い株は中心静脈カテーテルなどの血管内異物留置例で高頻度に検出されることも示し、MRSA菌血症におけるデバイス除去の重要性も明らかにしている¹⁷⁾。

中心静脈カテーテルなどの抜去が何らかの理由でできない症例ではバイオフィーム形成を考慮した抗菌薬選択を行う。LZDはMRSA感染症患者を用いた臨床研究でバイオフィーム抑制効果が報告されている¹⁸⁾。メチシリン耐性表皮ブドウ球菌を用いた基礎研究でDAPはバイオフィーム感染症に対する有効性が示されている¹⁹⁾。RFPの併用もバイオフィーム感染症に対する効果を期待して用いられる。

VCMとDAPへの感受性が低下している場合には、IDSAガイドラインでは、ST合剤(5mg/kg, 1日2回)やキヌプリスチン/ダルホプリスチン(7.5mg/kg, 1日3回, 8時間毎)などを推奨している⁷⁾。

引用文献

- 1) Baron E J, Weinstein M P, Dunne W M J, Yagupsky P, Welch D F, Wilson D M, eds: Cumitech 1C, blood cultures IV, ASM Press, Washington, DC, 2005
- 2) Levine D P, Fromm B S, Reddy B R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 674-80
- 3) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of $2\mu\text{g}/\text{ml}$ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 2011; 17: 52-7
- 4) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus

- standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355: 653-65
- 5) Rehm S J, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein B I, Vigliani G A, et al: Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1413-21
 - 6) Moore C L, Osaki-Kiyon P, Haque N Z, Perri M B, Donabedian S, Zervos M J: Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis 2012; 54: 51-8
 - 7) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55
 - 8) Kullar R, Casapao A M, Davis S L, Levine D P, Zhao J J, Crank C W, et al: A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2921-6
 - 9) Mehta S, Singh C, Plata K B, Chanda P K, Paul A, Riosa S, et al: β -lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6192-200
 - 10) Moise P A, Amodio-Groton M, Rashid M, Lamp K C, Hoffman-Roberts H L, Sakoulas G, et al: Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1192-200
 - 11) Rolston K V, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey G P: A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. J Infect Dis 1994; 169: 350-5
 - 12) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. J Infect Chemother 2013; 19: 128-37
 - 13) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM 研究 2010; 27: 55-71
 - 14) Shorr A F, Kunkel M J, Kollef M: Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 923-9
 - 15) Wilcox M, Nathwani D, Dryden M: Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 335-44
 - 16) Walraven C J, North M S, Marr-Lyon L, Deming P, Sakoulas G, Mercier R C: Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2386-92
 - 17) Miyazaki M, Takata T, Yoshimura H, Matsunaga A, Ohta D, Ishikura H, et al: Vancomycin bactericidal activity as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1819-20
 - 18) Fernández-Barat L, Ferrer M, Sierra J M, Soy D, Guerrero L, Vila J, et al: Linezolid limits burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilm of tracheal tubes. Crit Care Med 2012; 40: 2385-9
 - 19) Domínguez-Herrera J, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Pichardo C, Ruiz-Valderas R, Lepe JA, et al: Efficacy of daptomycin versus vancomycin in an experimental model of foreign-body and systemic infection caused by biofilm producers and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 613-7

c. 感染性心内膜炎

Executive Summary

診 断

1. 持続性発熱、心雑音などの心内膜炎特有の症状を有する患者では、積極的に心エコー検査を行う。
2. 血液培養で MRSA が検出され、とくに感染源・侵入門戸が不明な場合、また抗 MRSA 薬投与中にもかかわらず菌血症が持続するときには心エコー検査を実施する。
3. 経胸壁心エコー検査で心内膜炎が疑わしい場合には、診断感度の高い経食道心エコー検査が推奨される。とくに、人工弁置換術後の患者では診断感度が極めて高い。

治 療

4. 第一選択薬として、DAP 1日1回 (A- I) または VCM (A- II) を4~6週間投与する。人工弁心内膜炎の場合はより長期間の治療(8週間)を必要とする。
5. VCMにGM, RFPの併用は、人工弁心内膜炎については経験的に行われるものの、前者では副作用に、後者では耐性化に十分注意する (C- III)。
6. TEIC (B- II), ABK (B- III), LZD (B- III) は代替薬とする。
7. DAP を選択する場合、8~10mg/kg の高用量投与を考慮するが (B- III), アミノグリコシド系薬や RFP, β -ラクタム系薬等との併用に関してはコンセンサスが得られていない (C- III)。
8. 効果判定においては、治療開始後数日以内、またその後も必要に応じて血液培養を行い、菌の陰性化を確認する (A- II)。
9. MRSA による感染性心内膜炎では手術適応について早期に評価しておく (A- II)。
10. 心不全の発現、肺高血圧を伴う急性弁逆流、弁輪部膿瘍や仮性大動脈瘤形成、房室伝導障害の出現、持続する菌血症は緊急性の高い手術適応であり (A- II), サイズ 10mm 以上の疣腫、塞栓症発症の既往がある場合も速やかに外科手術となる場合が多い (A- III)。
11. 活動性心内膜炎に対する外科手術後の抗菌薬投与期間に関する十分なエビデンスはない (C- III)。

Literature review

診 断

感染性心内膜炎において、原因菌が黄色ブドウ球菌であることは、院内死亡に関連するリスク因子のひとつである^{1,2)}。なかでも MRSA は死亡率が 30~70% と高率である^{3,4)}。感染性心内膜炎の特徴のひとつは、持続する菌血症だが、黄色ブドウ球菌による菌血症を呈した症例のうち、5~22% が心内膜炎を合併していたとする報告^{5,6)}がある。菌血症となった感染源・侵入門戸が不明な場合や^{5,6)}、患者が弁膜症を有していたり、血液培養で繰り返し黄色ブドウ球菌/MRSA が検出されたりする場合、とくに抗 MRSA 薬投与中にもかかわらず菌血症が持続するときは、心内膜炎を疑って心エコー検査を実施すべきである。なお、経胸壁心エコー検査で心内膜炎が疑わしい場合は、経食道心エコー検査が推奨される。経胸壁心エコー検査に比べ診断感度が高く、とくに人工弁置換術後の患者で感度・特異度も高い⁷⁾。

治 療

MRSA 感染症治療において、VCM は最も使用経験豊富な薬剤であり、これまで MRSA による感染性心内膜炎の第一選択薬として用いられてきた。VCM の投与期間は 4~6 週間で、人工弁心内膜炎の場合はより長期間の治療(8週間)を必要とする。目標とする血中トラフ値は、重症感染症として 15~20 μ g/mL が推奨されるが⁸⁾、分離された MRSA に対する VCM の MIC が >1 μ g/mL の場合、臨床効果は不十分となる可能性がある⁹⁾。VCM と GM の併用は、自己弁心内膜炎の場合は必ずしも必要としない。従来から、人工弁心内膜炎において VCM に GM, RFP の併用が行われてきたが、十分な臨床研究に基づくものではない¹⁰⁾。GM の併用は、短期間であっても、腎毒性上昇のリスクと関連する¹¹⁾。DAP は、VCM との比較試験において非劣性の報告がある¹²⁾。投与期間は 4~8 週間とするが、投与量は 1日1回 6mg/kg より、8~10mg/kg の高用量投与で有効性が高いとする報告^{13~15)}がある。極めて多量の菌が存在する疣腫が標的となる心内膜炎は、骨髄炎とならんで治療不成功となりやすい疾患¹⁶⁾であり、なおかつ長期投与を要するため治療期間中に DAP 非感受性株が出現することが報告されている¹²⁾。非感受性株出現を抑えるため、また治療成績向上の目的で、当初から 8~10mg/kg の高用量投与を考慮する。さらに、アミノグリコシド系薬や RFP, β -ラクタム系薬等との併用の有用性を示した基礎的、臨床的検討もあるが^{17~19)}、十分な根拠に基づく推奨のレベルには至っておらず今後の検討を要する。なお、DAP の左心系心内膜炎や人工弁心内膜炎における有効性については、検討対象症例数が限られていたため¹²⁾、米国と同様に国内での適応は右心系心内膜炎となっているが、左心系心内膜炎における有効性を示した報告も見られる^{13,14,20)}。その他、代替薬として TEIC や ABK, LZD がある^{21~23)}。LZD は MRSA に対して静菌的とされており、国内では感染性心内膜炎に適応を有していないこともあり第一選択薬としては推奨されていない。

しかしながら VCM 不耐容例や治療失敗例を対象とした検討で、有効性を示した報告は少なくない²⁴⁾。LZD は代替薬として、また手術を考慮した短期的な使用等においては有用と考えられる。

心内膜炎の効果判定において、血液培養の陰性化は必須であり、抗菌薬治療開始後数日以内、またその後も必要に応じて血液培養を提出し陰性化を確認する。

黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎では、内科的治療と外科的治療を併せて行うほうが良好な治療成績が得られる^{25, 26)}。基本的に、MRSA による感染性心内膜炎の治療成績は内科的治療のみでは芳しいものではない。原因菌が耐性菌というだけで手術適応とする意見⁷⁾もあり、手術適応について早期に評価しておく必要がある。とくに人工弁心内膜炎については、外科治療を優先すべきと考えられる。心不全の発現、肺高血圧を伴う急性弁逆流、弁輪部膿瘍や仮性大動脈瘤形成、房室伝導障害の出現、持続する菌血症は予後不良因子であり、緊急性の高い手術適応である。サイズ 10mm 以上の疣腫、塞栓症発症の既往がある場合も速やかに外科手術となることが多い⁷⁾。

外科手術後の抗 MRSA 薬投与期間について、定まった方法はなく、手術時の所見や手術時検体の培養結果などから考慮する²⁷⁾。

引用文献

- 1) Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, Yamamoto H, Mitsutake K, Hanai S: Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: results of CARDiac Disease REGistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2688-94
- 2) Murdoch D R, Corey G R, Hoen B, Miró J M, Fowler V G Jr, Bayer A S, et al: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73
- 3) Miro J M, Anguera I, Cabell C H, Chen A Y, Stafford J A, Corey G R, et al: *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 507-14
- 4) Takayama Y, Okamoto R, Sunakawa K: Definite infective endocarditis: clinical and microbiological features of 155 episodes in one Japanese university hospital. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 788-99
- 5) Rasmussen R V, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen H K, Korup E, et al: Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 414-20
- 6) Chang F Y, MacDonald B B, Peacock J E Jr, Musher D M, Triplett P, Mylotte J M, et al: A prospective multi-center study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 322-32
- 7) 宮武邦夫, 赤石 誠, 中谷 敏, 石塚尚子, 丹羽公一郎, 江石清行, 他: 日本循環器学会合同研究班報告 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008年改訂版) <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008>
- 8) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会 (抗菌薬領域) 編: 抗菌薬 TDM ガイドライン Executive summary, 2012 http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_executive-summary.pdf
- 9) Bae I G, Federspiel J J, Miró J M, Woods C W, Park L, Rybak M J, et al: Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009; 200: 1355-66
- 10) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434
- 11) Cosgrove S E, Vigliani G A, Fowler V G Jr, Abrutyn E, Corey G R, Levine D P, et al: Initial lowdose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713-21
- 12) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus

- standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355: 653-65
- 13) Kullar R, Casapao A M, Davis S L, Levine D P, Zhao J J, Crank C W, et al: A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2921-6
 - 14) Lai C C, Sheng W H, Wang J T, Cheng A, Chuang Y C, Chen Y C, et al: Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. BMC Infect Dis 2013; 13: 66
 - 15) Dohmen P M, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton R A, González-Ramallo V J, et al: Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 936-42
 - 16) Sakoulas G, Brown J, Lamp K C, Friedrich L V, Lindfield K C: Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin Outcomes Registry and Experience. Clin Ther 2009; 31: 1936-45
 - 17) Nadrah K, Strle F: Antibiotic Combinations with Daptomycin for Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. Chemother Res Pract 2011; 2011: 619321
 - 18) Dhand A, Bayer A S, Pogliano J, Yang S J, Bolaris M, Nizet V, et al: Use of antistaphylococcal β -lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. Clin Infect Dis 2011; 53: 158-63
 - 19) Mehta S, Singh C, Plata K B, Chanda P K, Paul A, Riosa S, et al: β -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6192-200
 - 20) Levine D P, Lamp K C: Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. Am J Med 2007; 120 (10 Suppl 1): S28-33
 - 21) Huang J H, Hsu R B: Treatment of infective endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: teicoplanin versus vancomycin in a retrospective study. Scand J Infect Dis 2008; 40: 462-7
 - 22) Lee D G, Chun H S, Yim D S, Choi S M, Choi J H, Yoo J H, et al: Efficacies of vancomycin, arbekacin, and gentamicin alone or in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* infective endocarditis model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3768-73
 - 23) To K, Miyake N, Nagasaki Y, Shimono N: Successful combination therapy with vancomycin and arbekacin against infective endocarditis caused by MRSA. Jpn J Antibiot 2011; 64: 389-94
 - 24) Falagas M E, Manta K G, Ntziora F, Vardakas K Z: Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 273-80
 - 25) Remadi J P, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta J P, et al: Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. Ann Thorac Surg 2007; 83: 1295-302
 - 26) Fernández Guerrero M L, González López J J, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M: Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 1-22
 - 27) Morris A J, Drinković D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr A R, West T: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. Clin Infect Dis 2005; 41: 187-94

d-1. 皮膚・軟部組織感染症（皮膚科領域）

Executive Summary

診断

1. 皮膚科領域の細菌感染症は、一般に局所の発赤、腫脹と痛みおよび局所熱感があるため、このような症状がある場合は黄色ブドウ球菌や連鎖球菌の感染を疑う。とくに皮膚・軟部組織感染症の分離菌の特徴としてCA-MRSAによるものが増えており、 β -ラクタム系薬で反応しない場合はMRSA感染症を想定する。
2. 皮膚感染症の病型とその原因菌は比較的よく対応していることが多いため、臨床診断から原因菌を推定すること

がある程度可能である。

3. 感染創から膿が得られればグラム染色を行い、陽性球菌で形状からブドウ球菌が推定される場合、MRSA のリスク評価を行い、抗 MRSA 薬の選択を考慮する。
4. MRSA は皮膚に定着することが多く、感染の原因菌が定着かの鑑別が重要である。
5. 褥瘡や皮膚潰瘍からも MRSA が分離されるが、critical colonization のことが多い。

治療

6. MRSA による感染症の場合は、適切なドレナージの有無、病変の範囲、全身症状から抗菌薬の投与を考慮する (B- II)。
7. 膿瘍を形成している場合、膿瘍の程度に応じて切開やドレナージが必要で (A- II)、特に炎症性粉瘤で膿瘍を形成した場合は切開やドレナージは必須である。ただし重症化と遷延化の防止、および治療期間の短縮、手術創癒痕の軽減のため、抗菌薬の全身投与が勧められる。
8. MRSA が定着している場合は、抗菌薬の全身投与は行わない (A- II)。
9. ただし褥瘡や皮膚潰瘍では分離された細菌は critical colonization のことが多いので、外科的デブリドマンや抗菌作用を有する抗潰瘍薬で創面の清浄化を図る (B- III)。
10. 重症例、全身症状を伴う皮膚・軟部組織感染症で、MRSA 感染症が疑われる場合は、ただちに抗 MRSA 薬の投与を行う。この場合は VCM の静注 (A- I) か、LZD600mg を 1 日 2 回経口あるいは静注 (A- I)、DAP 4mg/kg を 1 日 1 回静注 (A- I) が推奨される。第二選択には TEIC や ABK (B- III) が用いられる。治療期間は原則 1~2 週間だが、個々の患者に応じて変更しても良い。
11. 皮膚・軟部組織感染症の外来患者で、MRSA が分離された場合は、CA-MRSA の可能性が高いので、ST 合剤 (A- II)、MINO (A- II) を投与する。キノロン系薬が有効な場合もある。ただし CLDM は米国と比べ耐性率が高く、感受性試験での確認が必要である。
12. テトラサイクリン系薬は 8 歳以下の小児に使用すべきではない (A- II)。
13. 伝染性膿痂疹には、2% ムピロシン (MUP) 軟膏 (A- III) が有効であるが、日本では保険適応がないので、ナジフロキサシン (NDFX) 軟膏かフシジン酸 (FA) 軟膏の外用を行う (B- III)。

Literature review

皮膚軟部組織感染症の分類

皮膚軟部組織感染症は、原発性と続発性に分かれ、前者は直接皮膚に細菌が感染したもので、化膿球菌によるものが多いことから膿皮症 (pyoderma) と呼ばれることもある。後者は創傷、熱傷、褥瘡などすでに皮膚損傷があった部位に細菌感染をおこしたものである。また原発性の皮膚軟部組織感染症を単純性皮膚軟部組織感染症、続発性の皮膚軟部組織感染症を複雑性皮膚軟部組織感染症と呼ぶこともある。さらに皮膚軟部組織感染症は治療の観点から抗菌薬の外用あるいは内服で治療可能な表在性と抗菌薬の点滴が必要なことが多い深在性に分けることができる。

診断

単純性皮膚軟部組織感染症はその臨床像から表 8 のように分類されているが、病変の深さと病変部位を理解することによりその病態を理解できるようになる。例えば丹毒と蜂窩織炎は病変が真皮浅層かそれより深いかで鑑別するが、時に鑑別が困難なことがあるため、表 9 を目安に鑑別する。さらに丹毒は病変が浅いため、時に接触皮膚炎などの湿疹・皮膚炎と紛らわしいことがある。確かに両者とも発赤や水疱が見られることがあるが、湿疹・皮膚炎では痒みを伴うのに対し、丹毒では痒みはなく、疼痛や熱感があることから鑑別可能である。また壊死性筋膜炎は適切な治療をしないと死に至ることが多いため、その鑑別が重要である。そのため①丹毒あるいは蜂巣炎症状があり、皮疹が悪化

表 8. 単純性皮膚軟部組織感染症

部 位	付属器感染症		非付属器感染症
	汗腺	毛包	
表皮	汗孔炎	Bockhart 膿痂疹	伝染性膿痂疹
表皮 真皮 皮下 浅層筋膜	乳児多発性汗腺膿瘍 化膿性汗腺炎	毛包炎 尋常性毛瘡 癬、癬腫症、癰	丹毒 蜂窩織炎 壊死性筋膜炎

表9. 蜂窩織炎（蜂巣炎）と丹毒の鑑別点

	蜂窩織炎（蜂巣炎）	丹毒
病原菌	主に黄色ブドウ球菌	β 溶血性連鎖球菌
病変部位	深在性	表在性
好発部位	四肢	顔面, 頭部
リンパ管炎	あり	なし
境界	不鮮明	鮮明
水疱	なし	あり
化膿	あり	なし
進行	やや緩慢	急速

し、急激に拡大した場合、②病変部に壊死傾向や激痛があり、全身症状を伴う場合、③適切と思われる抗菌薬を投与したにもかかわらず、治療開始後48時間経っても効果が見られない場合は、躊躇することなく病変部を広範囲に切開し、皮下組織の壊死性変化の有無を観察する。皮下に病変が見つからなかった場合は、壊死性筋膜炎と診断できないので、切開部分の縫合を行っても良い。

皮膚表面には表皮ブドウ球菌をはじめとする種々の細菌が常在している。さらに糜爛や潰瘍があれば、ほとんどの症例で細菌が培養される。実際湿疹・皮膚炎群の病変から細菌培養を行うと、種々の細菌が分離されることが多いが、単に菌が付着しているだけのことが多く、ステロイドの外用で湿疹・皮膚炎病変を治療すると細菌も自然に消失する¹⁾。そのため、細菌培養で細菌が得られたからといって抗菌薬の全身投与を行うべきではない。

そこで、細菌が分離された場合、それが感染か定着かを鑑別することが大切である。何故ならば感染であれば、抗菌薬の全身投与が必要であるが、定着であれば、抗菌薬の全身投与は必要ないからである。鑑別には病変部に感染症状、つまり発赤、腫脹、疼痛、熱感などの感染症状があることが重要である。その他、膿のグラム染色で好中球の貪食像の有無も有用であるが、貪食像の見落としもあり得る。あるいは培養した菌量が多いか少ないかで、感染か定着かを判定することもある。たとえば菌量では分離された黄色ブドウ球菌が1cm²あたり10⁷cfu以上となった場合が一つの目安になるが²⁾、確実ではない。

治療

1. 浅在性皮膚軟部組織感染症

1) 単純性軟部組織感染症

一般に浅在性皮膚軟部組織感染症では抗菌薬の外用もしくは内服で十分のことが多い。特に表皮に局限している皮膚付属器感染症は自然治癒もあり得る。ただし伝染性膿痂疹は治療が必要であるが、特に全身状態がよく、比較的局限した伝染性膿痂疹では、抗菌外用薬でも治癒が可能である。MRSAによる伝染性膿痂疹では、2% MUP軟膏 (A-III) が有効であるが、日本では保険の適用がないので、NDFX軟膏かFA軟膏の外用を行う (B-III)。ただしNDFXはFAより耐性菌の誘導が少なく、FAよりMRSAに有効である^{3,4)}。

一方、広範囲に存在する伝染性膿痂疹や、アトピー性皮膚炎など湿疹に合併した伝染性膿痂疹では経口抗菌薬の投与が必要である。抗菌薬の外用はアトピー性皮膚炎などの湿疹・皮膚炎を悪化させるからである。特にわが国では、純粋な伝染性膿痂疹の頻度は減少し、アトピー性皮膚炎に合併している伝染性膿痂疹が増えている。

伝染性膿痂疹の原因菌の多くは黄色ブドウ球菌で、MRSAの場合はその多くがCA-MRSAであるので、ST合剤 (A-II) かMINO (A-II) を投与する。ただしMINOは8歳未満には使用できない。またキノロン系薬も有効であるが、16歳未満には使用しづらい。その他CLDMが米国では推奨されているが、地域により耐性化率の頻度が異なることが報告されている⁵⁻⁷⁾。実際わが国での皮膚科領域で分離されるMRSAの薬剤感受性を見るとCLDMは米国と比べ抗菌活性が劣るものが多い^{3,4)}。むしろわが国ではCLDMよりFRPMがCA-MRSAに有効なことが多い^{3,4)}。またホスホマイシン (FOM) がCA-MRSAに対し有効との報告もある⁸⁻¹⁰⁾。いずれにせよわが国の皮膚軟部組織感染症におけるCA-MRSAの大規模な薬剤感受性調査は実施されていないので、まだ不明なことが多いが、今後の検討課題である。LZDの経口投与 (A-II) はCA-MRSA, HA-MRSAにかかわらず、有効であるが、わが国では保険適応となっていないため、外来患者には使用しづらい。

2) 湿疹、糜爛の二次感染（複雑性軟部組織感染症）の場合

湿疹、糜爛に対してIDSAのガイドライン¹¹⁾ではMUPの外用が推奨されている。しかし湿疹、糜爛面では黄色ブドウ球菌をはじめとする種々の細菌が定着しているため、細菌培養を行うとほとんど陽性となる。そして細菌感染を助長すると言われるステロイドの外用を行うと、湿疹が良くなり、そこに定着していた細菌は消失する¹⁾。逆に湿疹病

変に MUP 軟膏を外用すると、細菌が培養されなくなるが、湿疹病変はむしろ悪化する。その結果バリア機能がさらに破綻し、種々の細菌が増殖し、MUP 耐性の細菌が定着するようになる。したがって湿疹、糜爛面から細菌が培養されても、抗菌薬の外用は行うべきではない。二次感染があると判定するのは、湿疹、糜爛以外に発赤、腫脹、熱感、疼痛と言った感染症状がある場合だけである。ただしこのような感染症状がある場合は丹毒や蜂窩織炎を合併しているため、MUP の外用ではなく、抗菌薬の全身投与が必要である。この場合投与する薬剤は、上記の CA-MRSA に有効な経口薬である。

2. 深在性皮膚軟部組織感染症

1) 単純性皮膚軟部組織感染症

膿瘍がある場合は、必要に応じて切開・排膿し、ドレナージを行う。特に癰や大きな炎症性粉瘤では切開・ドレナージは必須である。投与する抗菌薬は、軽症であれば上記の経口薬でもよいが、全身症状を伴う場合や、病変が広範囲に及ぶ場合は、静注投与が必要である。点滴静注の場合は、VCM 15~20mg/kg 1日2回静注 (A- I), LZD 600mg の経口または注射を1日2回 (A- I), DAP 4mg/kg/dose 静注1日1回 (A- I) を選択する。代替薬には ABK (B- II), TEIC (B- II) があるが、ABK は皮膚軟部組織感染症に保険の適用がない。CA-MRSA に対しては CLDM も選択可能であるが (A- III), わが国では CLDM が無効例も多いので、MINO やキノロン系薬の点滴の方がよいかもしれない。しかし CLDM との比較試験が行われていないためエビデンスはないということになる。

壊死性筋膜炎、ガス壊疽の場合は、直ちにデブリドマンを行い、充分量の抗菌薬とγ-グロブリン製剤の静注と注意深い全身管理を行う。またガス壊疽の場合は高圧酸素療法が有効であることが示されている。その他治療と同時に細菌培養を行うとともに、壊死組織の一部を病理学検査材料に供する。この時に投与する抗菌薬は「JAID/JSC 感染症ガイド 2011」¹²⁾を参考にして、用法用量を決定するが、MRSA によることは少ない。

2) 創傷・潰瘍などの二次感染(複雑性皮膚軟部組織感染症)の場合

皮膚潰瘍面からも種々の細菌が分離されるが、特に MRSA が分離されることが多い。しかしこれらの MRSA は皮膚潰瘍が治れば自然に消失することが多い。しかしもともと局所の循環不全や虚血性変化がある場合、皮膚潰瘍はなかなか治癒しないし、MRSA の定着があると、潰瘍の治癒も遅延する。さらに、入院患者では付着している MRSA が他の患者への感染源となるので、MRSA を除去する必要がある。特に創面が清浄化されていない褥瘡などの潰瘍面ではほぼ確実に細菌が培養されるので、抗菌作用がある外用薬による創面の清浄化を図ることが褥瘡治療の基本となる。

MRSA を除去する方法としては、外科的デブリドマンが第一選択となるが、症状が落ち着いている場合は、壊死組織の化学的デブリドマンでもよい。化学的デブリドマンとしては、ピオクタニンなどを含有した軟膏が有用であることが報告されている¹³⁾。ピオクタニンは殺菌効果ばかりでなく、化学的デブリドマン効果があるからである。ただし濃度が高いと、より深い潰瘍面になることに注意しなければならない。

勿論発熱、白血球増加や CRP の増加が見られた場合は、抗菌薬の点滴静注が必要であり、また褥瘡や潰瘍部位の下床やその周囲に発赤、腫脹、疼痛、熱感などの感染症状がみられた場合も、抗菌薬の全身投与が必要である。軽症の場合は単純性皮膚軟部組織感染症で使用される経口抗菌薬でも治療が可能であるが、重症あるいは広範囲に皮疹が生じている場合、あるいは全身症状を伴う場合は、上記の深在性皮膚軟部組織感染症に使用する薬剤を投与する。

外来患者の皮膚軟部組織感染症から分離される MRSA は、わが国では院内で分離される MRSA と薬剤感受性が異なることが古くから知られていたが^{14,15)}、最近になってようやく従来の MRSA と異なる CA-MRSA という概念が出てきた。この CA-MRSA は地域によって薬剤感受性に差があることが報告されていて、わが国の CA-MRSA も米国と同じではない。確かにわが国でも CA-MRSA には ST 合剤や MINO が有効であるが、わが国では CLDM はそれほど有効ではない。またわが国ではキノロン系薬が CA-MRSA に有効であるが、IDSA ガイドライン¹¹⁾では一切キノロン系薬の感受性に触れられていない。このようにわが国の CA-MRSA は抗菌活性で見ると、米国といくつかの違いが見られる。本ガイドラインは今までのわが国の皮膚科領域で分離された MRSA の薬剤感受性に基づいたものであるが、現在皮膚科領域で全国規模のサーベイランスが行われているので、その結果が出れば、このガイドラインの内容が変更になるかもしれない。臨床試験が行われていないという理由でエビデンスがないということであれば、わが国では CA-MRSA に対する臨床試験が行われていないので、エビデンスがないことになる。そのため、本ガイドラインが IDSA ガイドラインをそのまま日本語に訳しただけになる可能性があるため、以下に IDSA のガイドライン¹¹⁾の問題点を述べることにする。

テトラサイクリン系薬として IDSA ではドキシサイクリン (DOXY), MINO が推奨されているが、わが国では MINO も薬価が安いので、DOXY より耐性誘導が少ない MINO が使用されている。いずれにせよテトラサイクリン (TC) は歯牙の着色の副作用があるため8歳未満には使用できない。

TMP-SMX はわが国にはないためわが国では ST 合剤が使用されている。いずれも経口薬であるため、重症の皮膚軟部組織感染症には使用できない。また TMP-SMX, ST 合剤は高カリウム血症をきたす可能性があるため、腎不全やレニン・アンジオテンシン拮抗薬を投与している患者、そして生後 2 ヶ月未満の乳幼児には使用できない。

CLDM は IDSA では CA-MRSA に有効で、 β 溶連菌もカバーする薬剤として推奨されているが、CA-MRSA に対する感受性に関しては、地域による差があるとも指摘されている。実際わが国では CA-MRSA に対する感受性は必ずしも良好でなく^{3,4)}、CLDM と同等かそれ以上の抗菌活性を示す薬剤として、FRPM がある^{3,4)}。

キノロン系薬はわが国で分離されている CA-MRSA に対し高い抗菌活性があることが示されているが^{3,4,14,15)}、CA-MRSA を対象とした臨床試験が行われていないため、エビデンスがないと判定されるかもしれない。

引用文献

- 1) 渡辺晋一, 大原国章, 大野昌孝, 中西 浩, 久木田淳: トプシムクリーム (FAPG 基剤) の湿潤型湿疹・皮膚炎群に対する有用性。西日皮膚 1984; 46: 1186-92
- 2) 秋山尚範, 多田譲治, 鳥越利加子, 戸井洋一郎, 神崎寛子, 荒田次郎: アトピー性皮膚炎の皮膚病変部における *Staphylococcus aureus* の定量的検討。日皮会誌 1994; 104: 1249-57
- 3) Nakaminami H, Noguchi N, Ikeda M, Hasui M, Sato M, Yamamoto S, et al: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 273 exfoliative toxin-encoding-gene-positive *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo in Japan. J Med Microbiol 2008; 57: 1251-8
- 4) 白濱茂穂: 皮膚細菌感染症と外用薬の使い方 最近治しにくいトビヒが増えていると思いませんか?。日小皮会誌 2009; 28: 165-8
- 5) Martínez-Aguilar G, Hammerman W A, Mason E O Jr, Kaplan S L: Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 593-8
- 6) Hultén K G, Kaplan S L, Gonzalez B E, Hammerman W A, Lamberth L B, Versalovic J, et al: Three-year surveillance of community onset health care-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 349-53
- 7) Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware K L, Cushion N, Cavuoti D, et al: Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2283-8
- 8) 渡辺重朗, 成相昭吉, 石田 華, 藤田秀次郎, 菅井和子, 鏑木陽一, 他: 小児伝染性膿痂疹の細菌学的検討。小児科臨床 2004; 57: 2079-84
- 9) 濱崎せり, 佐々木りか子: 当科における最近の小児の皮膚感染症についての検討。日小皮会誌 2000; 19: 125-30
- 10) 多田譲治: ホスホマイシン, ペプチド系抗生物質の使い方。デルマ 2003; 76: 39-47
- 11) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55
- 12) 三嶋廣繁, 相野田祐介, 岩田健太郎, 竹末芳生, 細川直登, 渡辺晋一: 壊死性筋膜炎。JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編, JAID/JSC 感染症ガイド 2011, ライフサイエンス出版, 東京, 2012; 143-7
- 13) 佐藤綾子, 山本 崇, 稲富 徹: MRSA 感染を伴う褥瘡に対する, ピオクタニン・ソルベース軟膏 (GVS 軟膏) の有用性の検討—使用経験を含めて。褥瘡会誌 2005; 7: 132-5
- 14) 多田譲治: 皮膚 MRSA 感染対策。Medicina 2003; 40: 968-72
- 15) 秋山尚範, 大野貴司, 岩月啓氏: MRSA 感染症の対処法。デルマ 2003; 76: 67-73

d-2. 皮膚・軟部組織感染症 (外傷・熱傷・手術創の二次感染など)

Executive summary

診断

1. 蜂窩織炎や膿瘍で皮下組織深部に広がる場合、潰瘍感染、熱傷部感染、糖尿病性足感染、手術部位感染 (surgical site infections: SSI) は、複雑性皮膚軟部組織感染 (complicated skin and soft tissue infection: cSSTI) に分類される。
2. 日本においては CA-MRSA による cSSTI はまれであり、通常医療関連感染で MRSA が問題となる。

3. 血圧低下や全身炎症反応症候群などを呈する場合や壊死性筋膜炎などの重症皮膚軟部組織感染症の所見を認めれば、入院し、穿刺吸引などによる検体採取とグラム染色実施、ドレナージ・デブリドマンの必要性など外科医へのコンサルトを行う。
4. SSI では MRSA は高率であり、術後 5 日目以降の発熱、末梢白血球数、CRP 上昇があれば創の観察を行う。発赤、硬結があれば皮切部 SSI を疑う。

治療

5. 膿瘍に対して、切開やドレナージ（排膿）を行う（A- II）。蜂窩織炎の場合は排膿が得られないことも多い。
6. SSI において、排膿があればグラム染色を行いブドウ球菌が疑われれば抗 MRSA 薬投与を考慮する。
7. 皮切部 SSI において、発赤の直径が $\geq 5\text{cm}$ または全身感染兆候中等症以上（ $\geq 38.5^\circ\text{C}$ かつ脈拍 ≥ 100 回/分）であれば、抗菌治療の適応となるが、それ以外ではドレナージのみで抗菌治療は不要である（B- II）。
8. 皮切部 SSI において、ドレナージが適切に行われた場合、通常では抗菌薬治療は 1~2 日間とする。
9. MRSA が検出された場合、VCM 15~20mg/kg 1 日 2 回静注（A- I）、LZD 600mg の経口または注射を 1 日 2 回（A- I）、DAP 4mg/kg/dose 静注 1 日 1 回（A- I）を選択する。ABK（B- II）、TEIC（B- II）は代替薬とする。CA-MRSA に対しては CLDM も選択する（A- III）。
10. cSSTI に対しては注射薬による治療が原則となるが、LZD では経口薬への変更も行われ、入院期間短縮、コスト削減効果が認められている（B- II）。

Literature review

診断

皮膚軟部組織感染症は市中ならびに医療ケア関連感染として一般的であるが、蜂窩織炎や膿瘍で皮下組織深部に広がる場合、潰瘍感染、熱傷部感染、糖尿病性足感染、手術部位感染は、cSSTI に分類される¹⁻³⁾。cSSTI は一般に入院加療を要し、注射用抗菌薬投与や、外科的治療が必要となってくる。とくに治癒を妨げる併存疾患（糖尿病など）を有する場合には cSSTI を念頭に置いた治療を行う。日本においては CA-MRSA による cSSTI はまれであり⁴⁾、通常医療関連感染で MRSA が問題となる。

局所所見に加え、発熱または低体温、頻脈（ >100 /分）、低血圧（ $<90\text{mmHg}$ または基礎値より 20mmHg 以上低下）など全身症状を有する患者では、血液培養、感受性試験ならびに末梢血液検査、血液生化学検査を行う。血清クレアチニン高値、acidosis、creatinine phosphokinase 高値（正常値の 2~3 倍）、C 反応性蛋白 $>13\text{mg/dL}$ では、入院し、穿刺吸引やパンチ生検による検体採取とグラム染色実施、ドレナージ・デブリドマンの必要性など外科医へのコンサルトを行う⁵⁾。まれに CA-MRSA による壊死性筋膜炎もある。一般的な重症皮膚軟部組織感染症の所見として、①身体所見に比べ激しい痛み、②赤褐色水泡、③皮下出血、④急速な進展、があり、緊急的な外科的治療が必要となってくる⁶⁾。

手術部位感染では MRSA が高率に分離される。Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance (JHAIS) では全分離株中の黄色ブドウ球菌の比率は 3,269/25,883 株 (12.6%) で腸球菌、緑膿菌について 3 番目に高率であり、全黄色ブドウ球菌中の MRSA の割合は 61.9% であった⁷⁾。術後 5 日目以降の発熱、末梢白血球数、CRP 上昇があれば創の観察を行い、発赤、硬結の存在と排膿があれば、培養の結果も参考にして皮切部 SSI を診断する。術後 48 時間以内に発熱があり創に所見を有する場合は、通常の MRSA 感染症よりも A 群連鎖球菌またはクロストリジウム属などによる壊死性筋膜炎を疑う⁵⁾。

治療

切開部の手術部位感染 (SSI) を診断した場合、創開放ドレナージを行う。発赤の直径が $\geq 5\text{cm}$ または全身感染兆候中等症以上（ $\geq 38.5^\circ\text{C}$ かつ脈拍 ≥ 100 回/分）であれば、抗菌治療の適応となるが、それ以外ではドレナージのみで抗菌治療は不要である⁵⁾。ドレナージが適切に行われた場合、通常では抗菌薬治療は 1~2 日間とする。MRSA が検出された場合、VCM、LZD^{8,9)}、DAP¹⁰⁾ を選択し、代替薬としては TEIC、ABK が使用される。

CA-MRSA でも切開ドレナージは必要で、Frei ら¹¹⁾ は非実施の場合、治療失敗は 2 倍となったとしている。切開ドレナージを行った症例のみを対象とすると、CLDM と TMP-ST の治療効果は同等であった。また入院加療を要した CA-MRSA による SSTI で VCM と CLDM で同等の臨床効果、細菌学的効果が報告されているが、93.4% の症例で切開ドレナージが行われた¹²⁾。

Weigelt ら⁸⁾ は MRSA 感染確定診断例、疑いの cSSTI を対象として LZD と VCM (1g \times 2 回/日) によるランダム化比較試験を行い、primary endpoint である intent-to-treat での臨床的治癒率は LZD で 92.2%、VCM で 88.5% と、LZD で高い傾向を示したものの有意差は認めなかった。ただし MRSA 感染に限った検討では LZD で有意に良好な成績が得られた (88.6% vs 66.9%)。副作用の発現率は同等であったが、LZD で下痢、嘔気、血小板減少が有意に高率で

あった。その後 Itani ら⁹⁾は、Weigelt らの臨床試験で問題となったいくつかの点を修正したデザインで LZD と VCM のランダム化試験を実施した。①登録基準を培養で確認された MRSA 感染例に限定、②アミノグリコシド系薬など抗 MRSA 活性の可能性がある抗菌薬の登録前の使用は 24 時間以内、③ VCM 投与量は一律 1g×2 回でなく、体重計算 (15mg/kg×2 回) し、腎機能やトラフ値で調節。

臨床効果は、primary endpoint の per-protocol 症例では差を認めなかったため、LZD 治療の VCM と比較し非劣性のみが証明されたが、modified intent-to-treat 症例では LZD で有意に高い成績が得られた。per-protocol 症例における治療終了時の細菌学的効果は、LZD で有意に高率であった。これは MRSA 持続検出例が VCM で高率であったことに起因する (60 vs 25 例)。しかし試験終了時 (治療終了 7~10 日後) には、遅れて VCM 群でも MRSA 持続検出例が減少し、さらに LZD 群で再燃した症例が VCM 群より多く、最終的な細菌学的効果に差を認めなかった。このランダム化試験ではトラフ値による投与量の調節を行ったが、興味深いことに、試験終了時の VCM トラフ値と臨床効果に相関は認められなかった。Bounthavong ら¹³⁾はメタ分析で、臨床効果は有意差を認めなかったが、細菌学的効果は LZD で VCM より有意に高率であったとしている (オッズ比 2.90)。

Itani ら⁹⁾の臨床研究では VCM 群で患者負担なく、自宅での注射治療可能としたにもかかわらず、経口へのスイッチが可能であった LZD 群で入院期間が有意に短縮化された。同様に open-label 試験で、LZD で入院期間の短縮が報告され、治療 7 日目の退院率は LZD で VCM より有意に高率であった¹⁴⁾。Li ら¹⁵⁾はランダム化試験の結果を多変量解析し、LZD で VCM と比較し、入院期間の短縮は intention-to-treat で平均 3.1 日、臨床評価可能例で 6.5 日得られたことを報告している (SSI では 2.5 日だが有意差なし)。また McKinnon ら¹⁶⁾は入院費の削減が得られたとしている。

LZD の bioavailability は 100% であり、経口投与でも経静脈投与と同等の効果が期待できる。Itani ら¹⁷⁾は retrospective に経口 LZD と VCM 静脈投与の MRSA による cSSTI 治療の臨床効果を比較した。背景が同等の propensity score-matched, case-control 分析を行い、LZD の有効のオッズ比は 4.0、細菌学的効果は 2.7 で、VCM に比し LZD で良好な成績が得られた。

cSSTI を対象疾患とした DAP の評価も多くの臨床試験が行われている。VCM またはペニシリナーゼ安定ペニシリンを対照薬とした phase III のランダム化試験における cSSTI は、創感染が 44% を占めており、次いで軟部組織膿瘍、感染性潰瘍であった。臨床効果や細菌学的効果は同等であったが、この試験の分離菌は MSSA が半数を占め、MRSA は 10% にとどまった¹⁰⁾。糖尿病性足感染では、他の cSSTI と比較し治癒率は低下したものの DAP の対照薬との同等性が示された¹⁸⁾。しかし、DAP では臨床効果が早期に得られ、治療期間が 4~7 日の症例は DAP では 63%、対照薬では 33% であった¹⁰⁾。Subset 分析で、3~4 日目に評価した皮膚硬結や発赤などの所見も DAP で早期に改善した。Davis ら¹⁹⁾は、MRSA のリスクのある cSSTI を prospective に、VCM 年齢、APACHE II、Charlson スコア一、感染タイプをマッチさせ評価した試験で、治癒までの期間は DAP で有意に短縮され、入院コストも有意に減少した。

多くの cSSTI に対して、DAP の投与量は 4mg/kg で妥当であるが¹⁰⁾、セプシスを呈する場合、菌血症の併発例、壊死性筋膜炎、骨髄炎合併、糖尿病性足感染、熱傷感染では 6mg/kg 以上の投与を考慮すべきである²⁰⁾。67 例の骨髄炎例で臨床効果は ≤4mg/kg と比較し、>4mg/kg 使用した症例で有意に高率であった (88% vs. 65%, p=0.013)²¹⁾。The Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) 2005 で、cSSTI に対する DAP による治療失敗の独立したリスク因子は、セプシス、ICU 在室、creatinine clearance <30mL/分であった²²⁾。

DAP の有害事象の発現率は、多くの臨床試験で対照薬と同等である。骨格筋の副作用は特徴的であり、無症候性の creatinine phosphokinase 上昇に留まることが主で、まれに筋肉痛、脱力、筋炎などが発症する。CPK 上昇に関して、cSSTI で推奨されている 4mg/kg では、対照薬と差を認めず、2.1% の発現率であったが¹⁰⁾、菌血症に対する 6mg/kg では対照薬と比較し有意に高率で 6.7% となった²³⁾。

複雑性皮膚軟部組織感染症に対し TGC と VCM/aztreonam の併用治療のランダム化比較試験が 2 つ行われ、全体の臨床的有効率は各々 79.7%、81.9%、MRSA に対しては各々 78.1%、75.8% と有意差を認めなかった²⁴⁾。この第 3 相試験の結果により、TGC は MRSA による感染を含む複雑性皮膚軟部組織感染に対する適応を欧米では有している。しかし日本での適応菌種は他の抗菌薬に耐性の腸内細菌とアシネトバクターに限定されており、MRSA に対する使用は承認されていない。

引用文献

- 1) Food and Drug Administration. 1998. Guidance for industry: Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment. [online] <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>.
- 2) Nichols R L: Optimal treatment of complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother

- 1999; 44: 19-23
- 3) Wilson S E: Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2001; 2: 25-35
 - 4) Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 253-7
 - 5) Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Everett E D, Dellinger P, Goldstein E J, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406
 - 6) May A K: Skin and soft tissue infections: the new surgical infection society guidelines. *Surg Infect (Larchmt)* 2011; 12: 179-84
 - 7) SSI サーベイランス委員会 : JHAIS システムサーベイランスサマリー [No. 14 2012.1~2012.12]
http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=4
 - 8) Weigelt J, Itani K, Stevens D, Law W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group: Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260-6
 - 9) Itani K M, Dryden M S, Bhattacharyya H, Kunkel M J, Baruch A M, Weigelt J A: Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010; 199: 804-16
 - 10) Arbeit R D, Maki D, Tally F P, Campanaro E, Eisenstein B I; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81
 - 11) Frei C R, Miller M L, Lewis J S 2nd, Lawson K A, Hunter J M, Oramasionwu C U, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med* 2010; 23: 714-9
 - 12) Frei C R, Miller M L, Lewis J S 2nd, et al: Retrospective cohort study of hospitalized adults treated with vancomycin or clindamycin *Staphylococcus aureus* skin infections. *Clin Ther* 2010; 32: 2024-9
 - 13) Bounthavong M, Hsu D I: Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 407-21
 - 14) Itani K M, Weigelt J, Li J Z, Duttagupta S: Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 442-8
 - 15) Li J Z, Willke R J, Rittenhouse B E, Rybak M J: Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4: 57-70
 - 16) McKinnon P S, Sorensen S V, Liu L Z, Itani K M: Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1017-23
 - 17) Itani K M, Biswas P, Reisman A, Bhattacharyya H, Baruch A M: Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-complicated skin and soft tissue infections: a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis. *Clin Ther* 2012; 34: 1667-73. e1
 - 18) Lipsky B A, Stoutenburgh U: Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 240-5
 - 19) Davis S L, McKinnon P S, Hall L M, Delgado G Jr, Rose W, Wilson R F, et al: Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1611-8
 - 20) Seaton R A: Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob*

Chemother 2008; 62 (Suppl 3): iii15-23

- 21) Lamp K C, Friedrich L V, Mendez-Vigo L, et al: Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* 2007; 120 (10 Suppl 1): S13-20
- 22) Lamp K C, Friedrich L, Lindfield K: Clinical factors associated with daptomycin outcomes in skin and soft-tissue infections. In: Abstract of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, Germany, 2007. Poster 837, S213. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Basel, Switzerland
- 23) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al; *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65
- 24) Ellis-Grosse E J, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5): S341-53

e. 腹腔内感染症

Executive Summary

診断

1. MRSA 腹腔内感染は主として術後感染として発症し、市中の穿孔性腹膜炎や骨盤腹膜炎の原因菌として MRSA の関与は少ない。
2. 腹腔内ドレーン長期留置例では、MRSA による挿入路感染も問題となる。

治療

1. 抗菌薬治療に加え、感染巣のドレナージによる適切な感染源のコントロールが、ほとんどの腹腔内感染症例で必要である (A- II)。
2. ドレーン挿入路感染は、ドレーン抜去や洗浄が行われ、通常抗菌薬治療は不要である (B- III)。
3. 抗菌薬投与ルートに関しては、腹腔内感染患者では経口摂取不能なことが多く注射用抗菌薬が推奨される。症例により初期注射用抗菌薬治療から経口薬への変更も考慮する (B- III)。
4. MRSA による腹腔内感染を対象とした抗菌薬の比較試験は行われておらず、抗菌薬選択に関する根拠となる成績は限られている。第一選択薬としては、一般に注射用 VCM が推奨される (B- III)。
5. TEIC, LZD, DAP, ABK は代替薬とする (B- III)。
6. 抗菌薬治療期間は、もし適切なドレナージが行われていれば4~7日とする (B- III)。

その他

1. 術前における胆道ドレナージは術後感染のリスクを高めるので、術前胆汁から MRSA が検出された症例では、術後感染予防抗菌薬として抗 MRSA 薬の使用を考慮する (B- III)。

Literature review

診断

二次性細菌性腹膜炎は、市中感染と院内発症に大別され、さらに臨床的重症度と消化管穿孔の有無や腹膜炎が限局性か汎発性かによって分類される¹⁾。市中腹膜炎感染と、院内発症腹膜炎感染を比較した検討²⁾で、前者において全分離菌のうち、黄色ブドウ球菌は7%であり、MRSAは検出されなかったとされており、通常市中腹膜炎感染ではMRSAはエンピリック治療の対象とならない。特に日本ではCA-MRSAは高率ではなく³⁾、通常市中腹膜炎感染は、腸内細菌科と *Bacteroides fragilis* グループなどの嫌気性菌の混合感染である⁴⁾。

MRSA が問題となるのは、消化器術後の縫合不全などによる腹腔感染^{5,6)}や、重症急性膵炎における膵壊死部感染⁶⁾、腹膜透析患者における腹膜炎^{8,9)}などに限られてくる。開腹時採取された検体または腹腔内ドレナージ排液からMRSAが検出された場合診断されるが、ドレーン留置例においてMRSAが検出された場合、定着のことが多く、必ずしも治療の対象とならない。

日本の多施設で行われた手術部位感染 (SSI) 分離菌感受性サーベイランス⁵⁾では、腹腔内感染などの臓器・体腔 SSI 分離菌は、腸球菌、*Bacteroides fragilis* グループについて黄色ブドウ球菌が3番目に高率であり、黄色ブドウ球菌中80.6%がMRSAを占めていた。MRSAの全分離菌中の比率は13.4%であった。JHAIS システムサーベイランス⁶⁾においてMRSAが高率に術後感染で分離される手術は肝胆膵手術、胆嚢摘出術、胃手術であった。膵十二指腸切除でも術後腹腔内感染としてMRSAが高率に分離される¹⁰⁾。その他の腹腔内感染では、117例のMRSAによる肝膿瘍の報告が

あり、経皮的膿瘍ドレナージが最も高率に行われ、胆道疾患や、最近の開腹手術が原因となっていた¹¹⁾。

腹膜透析ではコアグラゼ陰性ブドウ球菌ほど高率ではないが、MRSA の関与も報告されている^{8,9)}。とくに MRSA による腹膜炎治療の臨床効果は他の細菌と比較し有意に低率であり⁸⁾、腹膜透析から慢性血液透析への移行の独立したリスク因子となっていた¹²⁾。

予防的ドレーン使用の功罪として、長期留置によりドレーン挿入部の MRSA などによる外因性感染が問題となってくる。欧米では待機的結腸切除術¹³⁾や肝切除術¹⁴⁾、胆嚢摘出術¹⁵⁾では、特定のハイリスク症例を除き、ドレーンのルーチン使用は推奨されない。使用した場合でも一般に2日間での抜去が行われ、とくに MRSA が術後感染として高率に分離される膵切除術でも4日以内の早期抜去が推奨されている¹⁶⁾。しかし日本では、消化器手術後にドレーンが長期使用されることが多い。小林ら¹⁷⁾の下部消化管手術における周術期管理の全国アンケート調査結果では結腸手術におけるルーチン使用が66%である。留置期間は2日以内10%、3~5日間72%、1週間以上が18%と長期使用が問題で、MRSA によるドレーン挿入路感染の原因となっている。

治療

腹腔内感染では、抗 MRSA 薬による治療だけではなく、感染源のドレナージによるコントロールが不可欠である。ただし限局し、血行動態が安定している場合は保存的治療により、ドレナージの必要性を判断するための1日遅れは適切とされている¹⁸⁾。限局した液貯留の場合は経皮的ドレナージがCTや超音波ガイド下に行われる。

MRSA 保菌が判明している患者や、抗菌薬治療に失敗した患者や長期抗菌薬曝露で、MRSA 感染のリスクがある場合は、MRSA をカバーした治療を行う^{1,18)}。具体的には MRSA 分離の高率な施設において術後ドレーン排液のグラム染色で、ブドウ球菌が推定された場合、とくに下記の条件を有する場合は早期に適応を判断する必要がある。①術前 MRSA 保菌患者、② MRSA 感染/保菌の既往、③ MRSA 感染リスク患者（長期抗菌薬曝露、ドレーン長期留置例など）。Takara ら¹⁹⁾は胆道再建を伴う肝切除の術前胆道ドレナージを行った症例の4%で MRSA が胆汁中から検出され、多変量解析で術前胆汁中 MRSA 陽性は独立した術後 MRSA 感染のリスク因子であったとしている。

米国外科感染症学会や米国感染症学会の腹腔内感染診断治療ガイドラインでは MRSA による腹腔内感染が確定または疑われた場合、VCM 治療を推奨している¹⁸⁾。腎機能障害患者では TEIC が適応となり、他の代替薬として LZD、TGC（日本では多剤耐性グラム陰性菌感染での適応）、DAP、キヌプリスチン/ダルホプリスチンも使用可能との報告もあるが¹⁹⁾、腹腔内感染症に対する抗 MRSA 薬の選択に関する臨床研究は少ない。

術後感染では、抗 MRSA 薬のエンピリック治療が行われることはまれでなく、その場合も VCM が推奨される。初回選択された抗菌薬が VCM の場合、CEZ と比較し良好な成績が得られており（98.0% vs. 85.2%, $p=0.001$ ）、RFP の併用は再燃が低率であった⁸⁾。MRSA による腹膜炎に対し、エンピリック治療での VCM 使用は65%、培養結果判明後の VCM 使用は84%であり、1例で TEIC が使用され、グリコペプチド以外の治療は15%であったとの報告もある⁹⁾。

VCM 以外の抗 MRSA 薬の報告は少ない。SSI に対する DAP の臨床効果に関する報告では原因菌は黄色ブドウ球菌が68%でその中の61%が MRSA であり、腹腔内感染などの臓器体腔感染28例中25例で有効、VCM 無効例での有効率が91%であった²⁰⁾。他に腹膜透析患者において、DAP と RFP の併用が有効であったとの報告²¹⁾などが散見されるものの、腹腔内感染症を対象とした比較試験は行われていない。

引用文献

- 1) Blot S, De Waele J J, Vogelaers D: Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* 2012; 72: e17-32
- 2) Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al: Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 785-94
- 3) Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 253-7
- 4) Goldstein E J, Solomkin J S, Citron D M, Alder J D: Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with *in vitro* susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1074-80
- 5) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, et al: Nationwide surveillance of

- antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 816-26
- 6) SSI サーベイランス委員会 : JHAIS システムサーベイランスサマリー [No. 14, 2012.1~2012.12]
http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=4
 - 7) Behrman S W, Bahr M H, Dickson P V, Zarzaur B L: The microbiology of secondary and postoperative pancreatic infections: implications for antimicrobial management. *Arch Surg* 2011; 146: 613-9
 - 8) Szeto C C, Chow K M, Kwan BC, Law M C, Chung K Y, Yu S, et al: *Staphylococcus aureus* peritonitis complicates peritoneal dialysis: review of 245 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 245-51
 - 9) Govindarajulu S, Hawley C M, McDonald S P, Brown F G, Rosman J B, Wiggins K J, et al: *Staphylococcus aureus* peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: predictors, treatment, and outcomes in 503 cases. *Perit Dial Int* 2010; 30: 311-9
 - 10) Sanjay P, Fawzi A, Kulli C, Polignano F M, Tait I S: Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection on patient outcome after pancreatoduodenectomy (PD) --a cause for concern? *Pancreas* 2010; 39: 1211-4
 - 11) Ferreira J P, Abreu M A, Rodrigues P, Carvalho L, Correia J A: [Meticilin resistant *Staphylococcus aureus* and liver abscess: a retrospective analysis of 117 patients]. *Acta Med Port* 2011; 24 (Suppl 2): 399-406
 - 12) Davenport A: Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int* 2009; 29: 297-302
 - 13) Jesus E C, Karliczek A, Matos D, Castro A A, Atallah A N: Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002100
 - 14) Liu C L, Fan S T, Lo C M, Wong Y, Ng I O, Lam C M, et al: Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg* 2004; 239: 194-201
 - 15) Gurusamy K S, Samraj K, Mullerat P, Davidson B R: Routine abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006004
 - 16) Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, et al: Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 1-7
 - 17) 小林美奈子, 竹末芳生, 北川雄光, 草地信也, 大村健二, 小野 聡, 他 : 下部消化管手術における周術期管理の現状 全国アンケート調査結果. *日外感染症会誌* 2009; 6: 587-94
 - 18) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
 - 19) Takara D, Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nagino M: Preoperative biliary MRSA infection in patients undergoing hepatobiliary resection with choledochojejunostomy: incidence, antibiotic treatment, and surgical outcome. *World J Surg* 2011; 35: 850-7
 - 20) Chamberlain R S, Culshaw D L, Donovan B J, Lamp K C: Daptomycin for the treatment of surgical site infections. *Surgery* 2009; 146: 316-24
 - 21) Lin S Y, Ho M W, Liu J H, Liu Y L, Yeh H C, Hsieh T L, et al: Successful salvage of peritoneal catheter in unresolved methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peritonitis by combination treatment with daptomycin and rifampin. *Blood Purif* 2011; 32: 249-52

f. 骨・関節感染症（整形外科領域感染症）

Executive Summary

[化膿性骨髓炎]

診断

1. 臨床所見, 血液検査での炎症所見, 画像所見による。
2. MRI は早期診断に有用である。
3. 骨組織は無菌組織であり, 細菌が証明されれば診断は確定する。
4. 血行性骨髓炎では血液培養は診断に重要である。

治療

- 膿瘍や血行が途絶した腐骨を形成した場合は、抗菌薬の投与のみで治癒することは困難で、病巣搔爬術が必要である (A- II)。
- 血行が途絶した腐骨を除けば、いずれの抗 MRSA 薬も骨組織への移行は期待できる (B- III)。
- 抗菌薬の骨対血清濃度比は、報告によりばらつきが大きく、どの抗 MRSA 薬の治療成績が優れているかに関しては、エビデンスが少ない (B- III)。
- VCM, TEIC, LZD, DAP (1 回 6~8mg/kg 1 日 1 回) 点滴静注を用いる。
- VCM, TEIC についてはより高用量を用いた方がよいとする専門家の意見がある (B- II)。
- 初期治療には静脈内投与が主に選択される。経過が良好な場合は、経口投与へ変更する (B- II)。
- 投与期間は、手術の有無、臨床経過により異なる。一般的に骨髓炎の場合は 4~6 週間の投与が必要とされているが、十分なエビデンスはない。MRSA 骨髓炎の場合の投与期間は明らかではないが、それより長期の投与が必要とされることが多い (B- III)。
- RFP, ST 合剤に対する MRSA の感受性は良好である。また、RFP, MINO, CLDM は骨への移行性が良いので、抗 MRSA 薬と感受性のあるこれらの抗菌薬を併用するとよいとの意見がある (B- III)。
- 病巣搔爬後の死腔をコントロールすることが重要である。持続洗浄療法、骨セメントに抗菌薬を含有させて徐放させる抗菌薬含有セメントビーズやセメントスプレーは、補助療法として有用である (B- II)。

[化膿性関節炎]

診断

- 臨床所見、血液検査での炎症所見、画像所見による。
- MRI は早期診断に有用である。
- 関節組織は無菌組織であり、関節液から細菌が証明されれば診断は確定する。

治療

- 診断確定後、できるだけ早期に外科的に洗浄するが、進行した場合は滑膜切除も必要となる (A- II)。関節鏡が可能な部位では鏡視下に行う。
- 抗菌薬の滑膜への移行性は、いずれの抗菌薬でも良好である。抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髓炎の項に準ずる。
- 抗菌薬の投与期間は、感染が骨組織まで波及し骨髓炎を併発したか否かより異なる。骨髓炎まで進展しなかった場合は 3~4 週間の投与、骨髓炎が併発した場合は化膿性骨髓炎の項に準じ、より長期の投与が必要である (B- III)。

[骨・関節のインプラント感染]

診断

- 臨床所見、血液検査所見、画像所見による。
- 造影 CT はインプラント周囲の膿瘍形成の診断に有用である。
- 骨・関節組織は無菌組織であり、インプラント周囲の関節液や組織から細菌が証明されれば診断は確定する。
- 血行性感染では血液培養は診断に重要である。

治療

- できるだけ早期に診断し、診断確定後、直ちに手術 (病巣搔爬) する (A- II)。
- インプラントに緩みがない場合は温存するが、交換可能な部品は新たな部品に交換する (B- III)。
- 抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髓炎の項に準ずる (B- III)。
- インプラントを温存した場合の抗菌薬の投与期間に関して、明確な基準はない。MRSA 骨髓炎の場合より、さらに長期の投与を要するとの意見もある (B- III)。
- 抗 MRSA 薬に RFP の併用を推奨する報告がある (B- III)。
- これらの治療により感染が鎮静化しない場合は、インプラントを抜去して病巣搔爬せざるを得ない (A- II)。

Literature Review

[化膿性骨髓炎 (以下、骨髓炎)]

診断

診断は、臨床所見、血液検査での炎症所見、画像所見による。骨の変化を単純 X 線像でとらえられるには 30~50% 以上の骨基質の吸収が必要である。したがって、単純 X 線像上の骨萎縮像、骨破壊像、骨膜反応などの急性骨髓炎の初期変化が出現するまで 10 日以上かかるとされている¹⁾。MRI では T1 強調像およびその脂肪抑制造影像、T2 強調

像, STIR 像などを組み合わせることにより, X 線像が異常を呈する以前に骨髄の炎症による充血や浮腫をとらえることができる²⁾。MRI のみで骨髄炎と診断はできないが, 臨床所見, 血液検査での炎症所見と併せれば MRI は早期診断に有用である。

骨組織は無菌組織であり, 細菌が証明されれば診断は確定する。臨床的に局所の波動を触知し膿瘍の形成が疑われる場合や, MRI で膿瘍を形成している急性骨髄炎の場合は積極的に穿刺し検体を採取する。一方, 血行性骨髄炎 39 例において, 初回入院時に血液培養を施行した 23 例中 13 例 (57%) は血液培養が陽性であったとの報告¹⁾がある。血液培養も診断に重要である。瘻孔を有する慢性骨髄炎では, 骨髄炎病巣部と瘻孔部では嫌気度など生活環境が異なるため, 瘻孔部より黄色ブドウ球菌以外の細菌を検出しても骨髄炎の病原菌としての信頼性は低いとされている³⁾。したがって, 可能な限り深部骨病巣より検体を採取することが重要である。

治療

早期に抗菌薬の投与を開始することが治療上重要である。膿瘍を認めない 48 時間以内に治療した 55 例と, 膿瘍を形成した 12 例の小児急性骨髄炎を比較し, 前者は 92% が治癒したが後者は切開排膿しても 25% しか治癒しなかったとの報告がある⁴⁾。膿瘍や血行が途絶した腐骨を形成した場合は, 抗菌薬の投与や排膿のみで治癒することは困難で, 病巣搔爬術が必要となる。

治療にあたっては抗菌薬の組織内濃度が重要である。抗菌薬の骨組織内濃度の測定に関しては, 種々の問題がある。皮質骨においては Havers 管内を血管が走行しており, 海綿骨は血管性髄腔内に散在する骨梁である。したがって, これら血管内の血液は全身投与された抗菌薬を含んでいるため, 測定にあたってはこれら血液成分の混入を防ぎながら骨組織より抗菌薬を抽出しなければならない。しかし, その方法が各抗菌薬において標準化されておらず, 測定法も年代により異なっている。また骨内の濃度の単位が $\mu\text{g/g}$ であるのに対し血中濃度は $\mu\text{g/mL}$ であるなど種々の問題がある⁵⁾。したがって, 骨組織内濃度は血清濃度に比べて著しく低いとする報告⁶⁾から, 良好に移行するという報告⁷⁾まで, 報告により結果が異なる原因となっている。これらの問題はあつたものの今までの報告をまとめると, 血行が途絶した腐骨を除けば, 移行率に差はあるがどの抗菌薬も骨組織へ移行する⁷⁾。移行性が悪い抗菌薬であっても投与量を増やせば組織内濃度は増加する。しかし, 投与量を増やせば副作用の増加が危惧され, 少ない投与量で高い組織内濃度が得られることに越したことはない。

過去に報告された各抗 MRSA 薬の骨対血清濃度比をまとめたレビューによると, 抗 MRSA 薬の骨対血清濃度比は報告によりばらつきが大きい⁸⁾。VCM の骨対血清濃度比は, 投与後 0.7 から 6 時間で 0.05~0.67 とばらつきが大きい^{9~14)}。骨髄炎は投与後 1 から 7 時間で 0.27 である。TEIC の骨対血清濃度比は, 投与後 0.5 から 3.2 時間で 0.15~0.85^{15~17)}, 4 から 16 時間で 0.5~0.64 である^{18,19)}。グリコペプチドの平均骨対血清濃度比は約 0.2 である⁸⁾。LZD の骨対血清濃度比は, 0.2~0.5 (平均値は約 0.4) である^{20,21)}。VCM と比較して, データのばらつきが少ないのが特徴である。DAP の骨対血清濃度比は投与後 2 から 16 時間は定常状態で 0.1 前後である²²⁾。ABK の骨対血清濃度比についての報告はない。

抗 MRSA 薬以外の抗菌薬では, RFP の骨対血清濃度比は, 投与後 2 から 14 時間で 0.08~0.56^{24~27)} (平均値は約 0.25²⁴⁾) である。ST 合剤の骨対血清濃度比の報告はない。テトラサイクリン系薬の骨移行性に関する報告は少ないが, DOXY の骨対血清濃度比は 0.72 と非常に高値との報告もある²⁸⁾。さらに TGC は投与後 4 から 24 時間後に 0.35~1.95 と報告されている²⁹⁾。TC は, 骨組織内のカルシウムと結合するので, 骨代謝の研究でラベリングに用いられており, 骨移行性は高いと考えられる。また, 皮膚軟部組織への移行性は良好であり, 軟部組織感染を合併する骨髄炎には適していると思われる。CLDM の骨対血清濃度比は, 投与後 1 から 2 時間で 0.21~0.45^{30~33)} である。

バイオフィーム中の MRSA に対する抗菌薬の効果をみた報告²³⁾によると, VCM や LZD では効果は認められなかった。しかし, MINO, DAP, RFP は, バイオフィーム中の MRSA に対して効果が認められたとしている。バイオフィームを形成しやすい骨髄炎, 生体材料の感染においては, 抗バイオフィーム効果の有無も抗菌薬選択の際の参考となる。

ブドウ球菌を検出した 74 例の骨髄炎の治療において, DAP 群 49 例 (6mg/kg/日投与群: 25 例, 8mg/kg/日投与群 24 例) とコントロール群 25 例の治療成績を比較した randomized controlled trial³⁴⁾がある。対象は人工関節置換術後の感染で, 人工関節除去後 6 週間抗菌薬を投与, その後 2~6 週間抗菌薬を休薬してから人工関節再置換術を施行しかつ抗菌薬の投与を再開, その 1~2 週後に治療効果を判定する臨床比較試験である。インプラント感染の治療ではあるが, 人工関節除去後の骨髄炎の治療が主でありこの項で述べる。治療の成功率は DAP 6mg/kg 投与群 (58.3%), DAP 8mg/kg 投与群 (60.9%), コントロール群 (38.1%) であった。DAP 群の方がコントロール群より効果を認める傾向があったと報告している³⁴⁾。コントロール群 25 例中 23 例が VCM であり, ほとんど DAP と VCM の比較と言える。しかし, 症例数が少ないため統計的処理はなされておらず, ブドウ球菌の内訳についてみると, MRSA の比率は

6mg/kg/日投与群 3 例 (12.5%), 8mg/kg/日投与群 7 例 (30.4%), コントロール群 3 例 (14.3%) と低く, MRSA による骨髄炎の治療成績とは言えない問題点がある。

どの抗 MRSA 薬の治療成績が優れているかに関して, 上記報告以外にエビデンスレベルの高い臨床比較試験は認められない。骨対血清濃度比はばらつきが大きく, これらのデータのみで各抗 MRSA 薬の治療効果を判断することは困難である。米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン³⁵⁾では, MRSA 骨髄炎に有効な抗 MRSA 薬として VCM, DAP, LZD が同じ推奨度・エビデンスレベルで記載されており, ABK, TEIC は米国で販売されていないため記載されていない。抗 MRSA 薬の治療成績の優劣に関しては, 臨床比較試験を行わないと結論がでない問題と思われる。

化膿性骨髄炎における抗菌薬の投与経路は, 病巣部の抗菌薬濃度を高めるため, すみやかに十分な血中濃度を得やすい静脈内投与が主に選択されている。一般的に, 静脈内投与の方が骨組織への移行が確実であり, 経口投与は静脈内投与による寛解後の維持療法に用いられることが多い。

抗菌薬 TDM ガイドライン³⁶⁾では, 骨髄炎の治療において良好な臨床効果を得るための目標トラフ値は VCM では 15~20 μ g/mL を推奨している。TEIC ではトラフ値 20 μ g/mL 以下における失敗例が報告されているため, 目標値を 20 μ g/mL 以上に設定している。トラフ値 30 μ g/mL 以上で, さらに有効性が高まるとの報告はなく, 治療に要する薬剤費用を考慮して 20~30 μ g/mL のトラフ値を推奨している。投与量は VCM では点滴静注 15mg/kg 1 日 2 回, TEIC では点滴静注 1 回 600mg (6~12mg/kg), 1 日 2 回・2 日間, 以後 1 回 400mg・1 日 1 回などで, 目標トラフ値を早期に達成し, かつ維持するために専門家に相談してローディング投与や維持投与を工夫する必要がある。両者とも TDM で調整し, 高用量での治療が必要とされる。LZD は点滴静注 1 回 600mg 1 日 2 回, DAP は点滴静注 1 回 6~8mg/kg 1 日 1 回投与する。

投与期間は, 手術の有無, 臨床経過により異なる。成人の場合, 病巣搔爬後の骨が血行のある組織で覆われるのに約 4~6 週間を要すると考えられることより, 症状出現後あるいは病巣搔爬後 4~6 週間の静脈内投与が必要とされてきた³⁷⁾。しかし, 十分なエビデンスはない。MRSA 骨髄炎の場合の投与期間は明らかではないが, それより長期の投与が必要とされることが多い³⁵⁾。

RFP, ST 合剤に対する MRSA の感受性は良好である。また, RFP, MINO は骨への移行性がよく, かつ抗バイオフィルム効果を有する²²⁾。この領域における併用療法に関して, 明らかなエビデンスはないが, 抗 MRSA 薬と感受性のあるこれらの抗菌薬を併用するとよいとの意見がある³⁵⁾。また, 相乗効果や耐性化防止の観点より, DAP においては RFP あるいは β -ラクタム系薬を併用した方がよいとする報告がある^{38,39)}。しかし, RFP, ST 合剤は単剤で使用すると耐性化する危険性があるので, 単剤では使用しないことが基本である。

病巣搔爬後に生じた死腔へ抗菌薬を移行させることは困難であり, いかに死腔をコントロールするかがポイントとなる。骨へ抗菌薬を浸潤させるためには, 骨の周囲や生じた死腔の抗菌薬濃度を高めることが重要である。そのため, 抗菌薬の局所への delivery system が考案された。持続洗浄療法, 抗菌薬含有セメントビーズやセメントスパーサーは, 死腔をコントロールし補助療法として有用である。

持続洗浄療法は, 病巣搔爬後の死腔に流入用チューブと流出用チューブを留置し, 抗菌薬を含んだ洗浄液を一方から点滴注入し他方から吸引することより, 局所に高濃度の抗菌薬を作用させつつ, 持続的に洗浄する方法である⁴⁰⁾。

抗菌薬含有セメントビーズ・セメントスパーサーは, 骨セメント (polymethylmethacrylate) に, 感受性のある抗菌薬の粉末を混合してビーズ状あるいは死腔や人工関節の形状に合わせたスパーサーを病巣搔爬後の死腔に充填する方法である。骨セメントの重合熱に対する抗菌薬の安定性より, 重合熱が 60 $^{\circ}$ C 以下に抑えられている骨セメントの使用が望まれる⁴¹⁾。MRSA による化膿性骨髄炎に対して VCM 含有セメントビーズを用い, 挿入後 2 週間以上にわたり MIC の 2 倍以上の濃度を保ち良好な成績を得たとの報告がある⁴²⁾。抗菌薬の用量は, セメント 40g に対して VCM 2g 程度である⁴²⁾。

[化膿性関節炎]

診 断

診断は, 臨床所見, 血液検査での炎症所見, 画像所見による。初期には X 線像の変化は認められず, 進行すると関節軟骨の消失による関節裂隙の狭小化, 軟骨下骨の萎縮像が認められるようになり, やがて骨破壊へと至る。MRI は関節液の貯留や化膿性骨髄炎の合併など病巣の局在の早期診断に有用である。関節組織は無菌組織であり, 関節液から細菌が証明されれば診断は確定する。

治 療

関節液中のサイトカインやある種の菌体成分が軟骨を破壊するとされており, 抗菌薬の投与のみで関節軟骨の損傷を防ぐことは困難である⁴³⁾。診断確定後, できるだけ早期に手術的に洗浄する⁴⁴⁾。関節鏡が可能な部位では早期に関節

鏡視下に洗浄する⁴⁴⁾。進行した場合は滑膜切除も必要となる。

一般的に抗菌薬の滑膜への移行性は、いずれの抗菌薬でも良好とされている⁴³⁾。抗菌薬の選択・投与法は骨髄炎の項に準ずる。

抗菌薬の投与期間は、感染が骨組織まで波及し骨髄炎を併発したか否かより異なる。骨髄炎まで進展しなかった場合は3~4週間の投与³⁵⁾、骨髄炎が併発した場合は化膿性骨髄炎の項に準じ、より長期の投与が必要である。

[骨・関節のインプラント感染]

診 断

骨・関節のインプラントの感染は、術後早期に発症する早期感染と、術後の経過は順調であったが術後3カ月以降に発症する遅発性感染の2つに大別される。診断は、臨床所見、血液検査所見、画像所見によるが、早期感染例においては、造影CTはインプラント周囲の膿瘍や関節液の貯留の有無の診断に有用である^{45,46)}。金属製のインプラントを挿入した場合、MRIは診断に適していない。

骨・関節組織は無菌組織であり、インプラント周囲の関節液・穿刺液や組織から細菌が証明されれば診断は確定する。しかし、穿刺液の細菌培養の感度(50~93%)、特異度(82~97%)で報告により幅がある⁴⁷⁾。関節穿刺の信頼性をあげるためには一時的な抗菌薬を中止など様々な努力が必要である。また、十分な関節液が得られない場合は、滅菌生理的食塩水で洗浄して洗浄液を検査に提出す必要がある⁴⁷⁾。術中採取した組織の迅速凍結標本で判断する場合もある。強拡大視野中に5個以上の多核白血球が存在するときは感染の可能性が高く、多くの報告で80%以上の感度、90%以上の特異度が報告されている⁴⁷⁾。感染か否かを術中に判断する場合に有用とされている。血液培養も診断に重要である。

治 療

人工関節などのインプラントは異物である。異物の存在下では、わずかな細菌数でも細菌感染症を発症することが実験的に証明されている⁴⁸⁾。さらに、一度感染を起こすとインプラントに付着した細菌はバイオフィルムを形成し、抗菌薬に対して抵抗性を示し難治性となる。できるだけ早期に診断し、診断確定後、直ちに手術(病巣搔爬)する^{45,49)}。

骨内に挿入されたインプラントは、緩みがない場合は温存を試みる⁴⁹⁾。その他の交換可能な部品は術中に無菌化することが困難であり、新たな部品に交換する。

抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髄炎の項に準ずる。この領域では抗MRSA薬にRFPの併用を推奨するとの意見がある⁴⁹⁾。インプラントを温存した場合の抗菌薬の投与期間に関して、明確な基準はない。MRSA骨髄炎の場合より、さらに長期の投与を要するとの意見もある⁴⁹⁾。

これらの治療により感染が鎮静化しない場合は、インプラントを抜去して病巣搔爬せざるを得ない。

引用文献

- 1) Waldvogel F A, Medoff G, Swartz M N: Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (First of three parts). *N Engl J Med* 1970; 282: 198-206
- 2) Morrison W B, Schweitzer M E, Bock G W, Mitchell D G, Hume E L, Pathria M N, et al: Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 189: 251-7
- 3) Mackowiak P A, Jones S R, Smith J W: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 1978; 239: 2772-5
- 4) Cole W G, Dalziel R E, Leitel S: Treatment of acute osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64: 218-23
- 5) Mader J T, Shirtliff M E, Bergquist S C, Calhoun J: Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360: 47-65
- 6) 林浩一郎: 骨関節感染症。臨床成人病 1987; 17 (増刊号): 270-4
- 7) Fitzgerald R H, Whalen J L, Peterson S A: Pathophysiology of osteomyelitis and pharmacokinetics of antimicrobial agent in normal and osteomyelitic bone. *In Musculoskeletal Infection, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, 1992; 387-99*
- 8) Landersdorfer C B, Bulitta J B, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F: Penetration of antibacterials into bone. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 89-124
- 9) Vuorisalo S, Pokela R, Satta J, Syrjälä H: Internal Mammary Artery Harvesting and Antibiotic Concentrations in Sternal Bone During Coronary Artery Bypass. *Int J Angiol* 2000; 9: 78-81

- 10) Graziani A L, Lawson L A, Gibson G A, Steinberg M A, MacGregor R R: Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1320-2
- 11) Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, Irry S, Sharony R, Amar R, et al: Pharmacokinetics of vancomycin administered as prophylaxis before cardiac surgery. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 661-7
- 12) Massias L, Dubois C, de Lentdecker P, Brodaty O, Fischler M, Farinotti R: Penetration of vancomycin in uninfected sternal bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2539-41
- 13) Martin C, Alaya M, Mallet M N, Viviand X, Ennabli K, Said R, et al: Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 396-9
- 14) Borner K, Hahn F, Koeppel P: Concentrations of vancomycin in human bone. *J Chemother* 1989; 1 (4 Suppl): 588-9
- 15) Wilson A P, Taylor B, Treasure T, Grüneberg R N, Patton K, Felmingham D, et al: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: serum and tissue levels of teicoplanin, flucloxacillin and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 201-12
- 16) de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, et al: Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2693-8
- 17) Nehrer S, Thalhammer F, Schwameis E, Breyer S, Kotz R: Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 118: 32-6
- 18) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 19) Lenders H, Walliser D, Schumann K: Teicoplanin Spiegel in Tonsillen-, Schleimhaut-, Knorpel-, und Knochengewebe. *Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother* 1991; 10: 119-21
- 20) Lovering A M, Zhang J, Bannister G C, Lankester B J, Brown J H, Narendra G, et al: Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 73-7
- 21) Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton R A, Tobin C M: Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 747-50
- 22) Traunmüller F, Schintler M V, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al: Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1252-7
- 23) Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1656-60
- 24) Roth B: Penetration of parenterally administered rifampicin into bone tissue. *Chemotherapy* 1984; 30: 358-65
- 25) Cluzel R A, Lopitiaux R, Sirot J, Rampon S: Rifampicin in the treatment of osteoarticular infections due to staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 (Suppl C): 23-9
- 26) Sirot J, Lopitiaux R, Cluzel R, Delisle J J, Sauvesie B: [Rifampicin diffusion in non-infected human bone (author's transl)] (in French). *Ann Microbiol (Paris)* 1977; 128: 229-36
- 27) Sirot J, Prive L, Lopitiaux R, Glanddier Y: [Diffusion of rifampicin into spongy and compact bone tissue during total hip prosthesis operation] (in French). *Pathol Biol (Paris)* 1983; 31: 438-41
- 28) Gnärpe H, Dornbusch K, Hägg O: Doxycycline concentration levels in bone, soft tissue and serum after intravenous infusion of doxycycline. A clinical study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1976; (9): 54-7
- 29) Bystedt H, DAhlbäck A, Dornbusch K, Nord C E: Concentrations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 442-9
- 30) Rodvold K A, Gotfried M H, Cwik M, Korth-Bradley J M, Dukart G, Ellis-Grosse E J: Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1221-9
- 31) Schurman D J, Johnson B L Jr, Finerman G, Amstutz H C: Antibiotic bone penetration. Concentrations of methicillin and clindamycin phosphate in human bone taken during total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1975; (111): 142-6
- 32) Dornbusch K, Carlstrom A, Hugo H, Lidström A: Antibacterial activity of clindamycin and lincomycin in human bone. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3: 153-60

- 33) Nicholas P, Meyers B R, Levy R N, Hirschman S Z: Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 220-1
- 34) Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al: Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5626-32
- 35) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 36) 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関口雅文, 高倉俊二, 高橋佳子, 他: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 37) Lew D P, Waldvogel F A: Current concepts osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1007
- 38) Lefebvre M, Jacqueline C, Amador G, Le Mabecque V, Miegerville A, Potel G, et al: Efficacy of daptomycin combined with rifampicin for the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acute osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 542-4
- 39) Moise P A, Amadio-Groton M, Rashid M, Lamp K C, Hoffman-Roberts H L, Sakoulas G, et al: Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1192-200
- 40) 川島真人: 慢性化膿性骨髄炎に対する私の持続洗浄(灌流)療法。伊丹康人, 猪狩 忠編, 骨・関節感染症, 金原出版, 東京, 1990; 118-25
- 41) 東 計, 関口昌和, 橋本彰子, 糸満盛憲: MRSA 感染股関節にバンコマイシン含有セメントスパーサーを用いた二期的人工股関節置換術。整形外科 2000; 51: 605-9
- 42) 金城 聡, 砂川秀之, 安里 潤, 金谷文則, 茨木邦夫: バンコマイシン含有骨セメントビーズの使用経験。整形外科と災害外科 1996; 45: 774-7
- 43) Esterhai J L, Ruggiero V: Adult septic arthritis. *In Musculoskeletal Infection, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, 1992; 409-19*
- 44) Armstrong R W, Bolding F, Joseph R: Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors. *Arthroscopy* 1992; 8: 213-23
- 45) Cyteval C, Hamm V, Sarrabere M P, Lopez F M, Maury P, Taourel P: Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology* 2002; 224: 477-83
- 46) 松下和彦, 佐藤琢哉, 松本 浩, 伊藤龍登, 石郷岡秀哉, 別府諸兄, 他: 生体材料・再建靱帯を温存できた多剤耐性菌による手術部位感染例の検討。日骨関節感染会誌 2012; 26: 70-2
- 47) Spanghel M J, Younger A S, Masri B A, Duncan C P: Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect* 1998; 47: 285-95
- 48) 小早川宏典: 実験的化膿性骨髄炎に関する研究。日整外会誌 1979; 53: 761-75
- 49) Osmon D R, Berbari E F, Berendt A R, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg J M, et al: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e1-25

g. 中枢神経系感染症

Executive Summary

診 断

1. 頭部外傷, 脳や脊髄などに関連した手術後や脳室-腹腔シャントなどを造設した脳外科手術患者, 中心静脈カテーテル感染, 菌血症に続発した患者などに生じた院内発生の中枢神経感染症(髄膜炎, 膿瘍など)の場合に MRSA を原因菌として疑う。
2. 脳脊髄液あるいは膿瘍穿刺液からの細菌検査の結果をもって診断する。

治療

[成人髄膜炎]

3. 第一選択薬としてVCMが推奨される (B- II)。腎機能に応じて1回10~15mg/kg, 1日2~4回, TDMに基づいて点滴静注を行う。至適投与期間は明らかではないが, 通常約2週間投与する。
4. VCMにRFP, あるいはST合剤のいずれかを併用ないし3者を併用するとよいとの報告がある (B- III)。
5. 代替薬としてLZDが推奨される (B- II)。
6. その他TEICを考慮してもよい (C- III)。
7. 抗菌薬の有効性を評価するために治療開始後48時間での髄液細菌学的検査が推奨される (A- III)。
8. シェント感染の場合には, シェントの抜去を行い, 脳脊髄液培養で繰り返し陰性になるまで, シェントを再設置してはならない (A- II)。

[脳膿瘍, 硬膜下蓄膿, 脊髄硬膜外膿瘍]

9. 脳膿瘍, 硬膜下蓄膿, 脊髄硬膜外膿瘍に対して切開とドレナージを考慮する (A- II)。
10. 抗菌薬と投与量はMRSA髄膜炎に準じる (B- II)。
11. 通常4~8週間と髄膜炎よりも長期間の投与が必要である。臨床症状, 画像所見の評価を行い治療する。臨床症状の改善と画像所見が改善するまで治療を継続する。

Literature review

診断

黄色ブドウ球菌は細菌性髄膜炎の原因菌の1~9%を占めるに過ぎない。我が国の1999~2004年に行われた細菌性髄膜炎全国サーベイランス研究班の成績では細菌性髄膜炎の原因菌として4ヶ月未満で5%未満, 4ヶ月~5歳で1%未満, 6~49歳で2%未満, 50歳以上で5%であった¹⁾。一方, 2004年~2007年の全国調査では, 16歳以上成人は肺炎球菌について多い原因菌で7%との報告がある²⁾。殆どは頭部外傷, 脳や脊髄などに関連した手術後や脳室-腹腔シェントなどを造設した脳外科手術患者, 中心静脈カテーテル感染, 菌血症に続発して発症する院内感染性細菌性髄膜炎である^{1,3,4)}。近年MRSAの占める率が増加してきている^{4~7)}。従って院内発生の髄膜炎, 特に脳外科手術後の場合, MRSAを原因菌として疑う必要がある。

治療

中枢神経感染症の治療は薬剤の全身投与は血液脳関門の存在のため, 薬剤の中枢神経への移行が制限され, 感染部位に薬剤が十分移行しないので困難である。従って脳膿瘍に対しては外科的ドレナージ, シェントなど感染した異物は可能な限り除去する必要がある。

中枢神経系感染症に対しては, 他の臓器感染症と異なり, 抗菌薬の選択は, 前向き・ランダム化二重盲検比較臨床試験が殆ど無いため, その結果を踏まえて構築することができない特徴がある。VCMは現在国内で髄膜炎に適応のある唯一の薬剤である。これは欧米の細菌性髄膜炎のガイドライン^{8,9)}, わが国のガイドライン¹⁾, さらに2011年発表された米国の抗MRSA薬のガイドライン¹⁰⁾で第一選択薬として推奨されているが, 多数例の使用経験からであり, 決して中枢神経移行性がよいからではない。臨床成績の蓄積が不足しているため適応が取得できていない薬剤もある。欧米ではVCMの他にLZD (1回600mg×2回/日, 点滴静注または経口) やST合剤 (1回5mg/kg, 8~12時間毎/日, 点滴静注または経口), あるいはVCMにRFP (600mg×1回/日, または300~450mg×2回/日) の併用も推奨されている^{9,10)}。

抗菌薬の髄液移行性は薬剤の脂溶性・分子量・蛋白結合能, 髄膜の炎症の度合いで異なる。VCMの髄液移行性は髄膜炎を起こしていない場合せいぜい約1%, 髄膜炎を起こしている場合に約5%と乏しい^{10~13)}が, 人工呼吸管理を行っている髄膜炎患者で, 初期負荷投与15mg/kgの後, 50~60mg/kg/日の持続投与後に髄液に48%移行したとの報告がある¹⁴⁾。また脳外科手術後患者7例にVCM 1gを60分かけて点滴した後の薬物動態を検討したものでは, 髄液のVCMの最高濃度 (C_{max}) は $2.1 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ で血漿中の C_{max} の4.7%, 血漿中消失半減期は4.4時間で髄液からの消失時間は見かけ上血漿中消失半減期に一致, 0~12時間の髄液中濃度曲線下面積 (AUC) は $16.33 \pm 3.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ で血漿中AUCの12.6%と血液脳関門の破壊された状態では経静脈投与で十分効果があると述べている¹⁵⁾ように, 炎症の程度, 投与方法によってVCMの髄液移行性は異なる。VCMは短時間の接触よりMIC以上での接触時間を長くすることが重要である。MRSA髄膜炎の標準的治療として, 成人で正常腎機能 (クレアチニンクリアランス70~100mL/分) であれば血清VCMトラフ値を維持するために1日45~60mg/kgの高用量が推奨され, そしてMIC < $2 \mu\text{g/mL}$ であればトラフ値は15~20 $\mu\text{g/mL}$ の重要性が示唆されている^{10,16)}。Pintadoら⁷⁾は86例のMRSA髄膜炎を検討した結果, MRSA髄膜炎の初期治療は推奨量で十分良好な結果が得られたとしている。通常の投与方法で効果の乏しい場合, 高用量持続投与も考慮してもよいが, 腎毒性に注意を払う必要がある。経静脈投与で十分反応しない場合は, VCM 10~

20mg/日の髄注ないし脳室内投与が行われることがある^{7,11,17)}。

LZD の髄液移行率は約 70%，LZD を反復投与後のトラフ値は髄液/血漿 >1 と優れている^{18~20)}。脳神経系手術後に髄膜炎または脳室炎を発症した患者 5 例に LZD を 1 回 600mg 1 日 2 回、1 時間かけて点滴投与した時の血清トラフ値は 0.54~5.3μg/mL，脳脊髄液中トラフ濃度は 1.46~7.0μg/mL で、血漿中濃度の平均 1.6 倍であったとの報告がある²¹⁾。更にこの値は血液脳関門の通過性が正常化する傾向にある 6 日目以降の結果であった。Shaikh ら²²⁾は VRE 髄膜炎患者に LZD 600mg×2 回/日 6 週間投与した時の血清並びに髄液での濃度を測定した。4 回目以降のピーク及びトラフ値は血清でそれぞれ 11.45, 0.14μg/mL，髄液でそれぞれ 3.19, 2.39μg/mL であり、LZD 投与 19 日目の血清及び髄液トラフ値はそれぞれ 1.53, 2.98μg/mL を認め、髄液中濃度は血清中濃度が低下しても維持されていた。臨床的にも Sipahi ら²³⁾は 17 例の MRSA 髄膜炎に対して LZD の累積細菌学的有効率は 88% に認め、MRSA 髄膜炎治療に LZD が VCM の代替薬になり得るとしている。そのほか MRSA を含む髄膜炎例で VCM など前投与が無効であった症例に対し LZD に変更後全例治癒を認めたなど、VCM に比べ LZD が予後改善に優れている報告が増加している^{24~26)}。

DAP の髄液移行性は低いと言われている。インタビューフォームによると、サルにおいて、DAP 10mg/kg を静脈内投与後 2 時間に採取した脳脊髄液に抗菌活性は認められなかった。ウサギに DAP 10mg/kg を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与した結果、DAP の脳脊髄液への移行は血清中濃度の 5% 未満と VCM より低かった。MSSA 家兎髄膜炎モデルでは DAP 15mg/kg の単回経静脈投与後炎症性髄膜で 5%、非炎症性髄膜で 2% の髄液移行を認め、MSSA 髄膜炎では VCM より優れていると報告がある²⁷⁾。人体を用いた DAP の薬物動態では、脳外科手術後感染性髄膜炎ないし脳室炎患者 6 例に DAP 10mg/kg の単回投与後の平均浸透率は、平均髄液中 AUC は血清の AUC の 0.8% と著しく低値であった²⁸⁾。Riser ら²⁹⁾は一般推奨量 4~6mg/kg/日より多い 9mg/kg/日の経静脈投与で血中の 5% の移行率を認めているが、MRSA 髄膜炎に関する DAP 有効例の報告はきわめて少ない^{29,30)}。

TEIC は半減期が長いなど薬物動態は良好であるが、MRSA 中枢神経感染症に TEIC が有効であった報告は、6 例の MRSA 髄膜炎に TEIC の 400~800mg/日の経静脈的投与のみで効果があったとの報告³¹⁾以外きわめて少ない。実験的家兎 MRSA 髄膜炎で VCM と TEIC を比較した成績では VCM 20mg/kg 12 時間毎投与群と TEIC 6mg/kg 12 時間毎投与群で同等の髄液中細菌消失率であったとの報告³²⁾や、また人体でもシャント関連髄膜炎 3 例で TEIC 12mg/kg を持続静脈投与し約 10% の移行率を認めたとの報告³³⁾がある。しかし Stahl ら³⁴⁾は 7 名の非 MRSA 性細菌性髄膜炎患者 7 名で髄液中濃度を測定したが、1 日 1 回 400mg の点滴投与 7 名中 1 例以外 0.3μg/mL を超えることはなかった。脳外科手術後に TEIC を全身投与と脳室内投与を行った 7 例の検討では、TEIC の経静脈投与では髄液への移行は乏しく、脳室内投与の方がより有効であったと述べている³⁵⁾。一般的に TEIC の髄液移行性は乏しいと考えられる³⁶⁾。

ABK は脂溶性が低く、イオン化しやすい上に分子量が大きく分子構造が複雑なために髄液移行は不良である。また副作用のために増量は困難で、点滴静注では通常髄液中有効濃度を得ることは困難である³⁷⁾。ABK の点滴静脈注射と髄注 (10mg/日) により成人 MRSA 髄膜炎の治療が奏功したとの報告が稀にある程度である^{38,39)}。

RFP は、成人で血液髄液関門が損傷されていない脳外科患者 7 名に RFP 600mg を経静脈的に投与した後、髄液で 0.57~1.24μg/mL の濃度を認め、血清に対する髄液の AUC に基づくと、平均 22% の髄液浸透率が認められた⁴⁰⁾。RFP は髄膜の透過性は良好であるので、VCM に RFP を併用投与する場合がある。特にシャント感染例は予後を改善する可能性がある⁸⁾。しかし RFP と VCM は *in vitro* では MRSA に対してごく一部にしか共同的作用を認めず多くは拮抗的か無作用であり、VCM・RFP の併用治療は必ずしも VCM 単独投与より優れているという証拠はなく、また他の LZD, DAP との併用に関しても十分なデータがない^{41,42)}。ST 合剤も TMP で 13~53%, SMX で 17~63% と髄液移行がよいことが知られている¹⁰⁾。MRSA 中枢神経感染に VCM と ST 合剤や RFP の併用が推奨され¹⁰⁾、VCM 単独より死亡率が低いという成績もあるが⁴⁾、症例数が少なく有用性を示す証拠に乏しい⁷⁾。

MRSA 髄膜炎の最適な治療期間は明らかではない。約 3 週間の治療を支持している報告があるが^{4,31)}、2011 年に発表された IDSA ガイドライン¹⁰⁾では最低約 2 週間治療をすべきとしている。通常黄色ブドウ球菌性髄膜炎では、髄液培養での無菌化は平均 1 週間である⁴⁾。治療期間は基礎疾患や全身状態により異なる。

シャント感染の場合には、シャントの抜去と外脳室ドレナージの設置が治療に重要である^{6,7)}。シャントの再設置は繰り返し髄液細菌培養陰性化の後に行うべきである。シャントの除去により全身の治療が効果的であり、Pintado ら⁷⁾は 86 例の MRSA 髄膜炎の症例解析から、脳外科手術後ではデバイスの抜去が死亡率の著しい改善につながったと述べている。

脳室内へ到達できるルートのある場合や、全身投与のみで効果が乏しい場合には脳室内/髄腔内投与を考慮する場合がある。VCM は 1 日 5~20mg、通常 10~20mg、TEIC は 1 日 5~40mg (48~72 時間毎)、DAP は隔日 5~10mg、ABK は 1 日 10mg である^{8,38,43)}。脳室内への VCM の投与が安全かつ有効な治療であるとの報告があるが^{11,17)}、VCM を含め他の抗 MRSA 薬の脳室内/髄腔内投与量・投与方法や安全性に関する指針はない。

脳膿瘍の治療は抗菌薬による化学療法を基盤とし、膿瘍の神経外科的ドレナージ術を適応に従って併用する。膿瘍径2.5cm以上の大きな膿瘍はCTまたはMRIガイド下に定位的にドレナージ、時に摘出する。ドレナージは、治療と同時に原因菌同定に必要な検体を得る上でも有用である。膿瘍内への抗菌薬の移行は低いので、抗菌薬の選択、用量・用法に対する考え方は、細菌性髄膜炎に準じる。かつては死亡率30~60%といわれていたが、最近では抗菌薬と定位的ドレナージの併用により10%台に減少している^{44,45)}。抗菌薬の適切な投与期間は不明である。通常原因菌に感受性があれば膿瘍治癒と再発を防ぐために少なくとも4週~8週間が必要との指摘があるが^{44~46)}、IDSAのガイドライン¹⁰⁾では4~6週間の投与を推奨している。抗菌療法は臨床症状の改善とCT/MRI画像所見が改善するまで治療を継続する。中枢神経への播種源となる感染創を除去するための評価と治療を同時に行う必要がある。

硬膜下蓄膿は神経学的・神経外科的緊急症である。早期に診断し、治療を開始しないと致死性的となる。強力な神経外科療法を駆使しても死亡率は約10%に認める⁴⁶⁾。CT/MRIでの画像検査が診断に欠かせず、診断後直ちに蓄膿の外科的ドレナージ（開頭ないし複数穿頭）と感染源の外科的治療ならびにドレナージによって得た検体の培養結果に基づいた抗菌療法が基本である。外科治療の目標は脳の減圧と膿を吸引することにある。抗菌薬の選択と投与方法・量は細菌性髄膜炎に準じる⁴⁶⁾。脳CT/MRIで術後再発がないかどうか定期的に検査する。通常少なくとも3週間以上の抗菌療法が行われる。

脊髄硬膜下膿瘍は稀ではあるが、対麻痺など高度な脊髄障害が数時間以内に発症しうるために緊急的に膿のドレナージを伴う減圧術と経静脈的に抗菌薬投与が必要となる疾患である。しかし近年MRIなどによる早期診断により抗菌薬治療のみで良好な結果が得られてきている。一次的、続発的膿瘍いずれも原因菌の2/3は黄色ブドウ球菌で、MRSAの率が高まっている。抗菌薬の選択と投与方法・量は細菌性髄膜炎に準じる。通常少なくとも3~4週間、骨髄炎を伴っている場合には6週間以上の抗菌薬投与が必要といわれている^{47,48)}。治療開始後は注意深く神経症状、敗血症のサイン、画像所見をモニターすべきである。

引用文献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン，医学書院，東京，2007
- 2) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, et al: Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2010; 16: 396-406
- 3) Pintado V, Meseguer M A, Fortún J, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al: Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 864-8
- 4) Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M: *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 117-25
- 5) Federico G, Tumbarello M, Spanu T, Rosell R, Iacoangeli M, Scerrati M, et al: Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 533-7
- 6) van de Beek D, Drake J M, Tunkel A R: Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 146-54
- 7) Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías M E, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz J M, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 10-7
- 8) Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84
- 9) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy P G, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al: EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649-59
- 10) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 11) Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, et al: Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98: 1040-4
- 12) Jorgenson L, Reiter P D, Freeman J E, Winston K R, Fish D, McBride L A, et al: Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 449-55

- 13) Wang Q, Shi Z, Wang J, Shi G, Wang S, Zhou J: Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients. *Surg Neurol* 2008; 69: 126-9
- 14) Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem M L, Lacarelle B, Martin C: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1356-8
- 15) 美原 盤, 佐藤周三, 菅 貞郎, 五味慎太郎, 尾熊隆嘉: 静注バンコマイシンの髄液移行 くも膜下出血患者における検討。医学のあゆみ 1993; 164: 915-6
- 16) Huang W C, Lee C H, Liu J W: Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with meningitis caused by *Staphylococcus aureus* and vancomycin minimal inhibitory concentrations against these isolates. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 470-7
- 17) 後藤和也, 大井長和, 南波明子, 上村紀仁, 北口浩史: バンコマイシン髄注療法が奏功した MRSA 髄膜炎の 1 症例。Brain Nerve 2011; 63: 417-21
- 18) Myrianthefs P, Markantonis S L, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3971-6
- 19) Beer R, Engelhardt K W, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al: Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 379-82
- 20) Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, Nakashima K, Noda M, Itokawa H, et al: Effect of linezolid against post-neurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother* 2008; 14: 147-50
- 21) Villani P, Regazzi M B, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-7
- 22) Shaikh Z H, Peloquin C A, Ericsson C D: Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 375-9
- 23) Sipahi O R, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, et al: Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 757-64
- 24) Sabbatani S, Manfredi R, Frank G, Chiodo F: Linezolid in the treatment of severe central nervous system infections resistant to recommended antimicrobial compounds. *Infez Med* 2005; 13: 112-9
- 25) Ntziora F, Falagas M E: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308
- 26) Saito N, Aoki K, Sakurai T, Ito K, Hayashi M, Hirata Y, et al: Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50: 515-7
- 27) Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P: Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 720-3
- 28) Kullar R, Chin J N, Edwards D J, Parker D, Coplin W M, Rybak M J: Pharmacokinetics of single-dose daptomycin in patients with suspected or confirmed neurological infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3505-9
- 29) Riser M S, Bland C M, Rudisill C N, Bookstaver P B: Cerebrospinal fluid penetration of high-dose daptomycin in suspected *Staphylococcus aureus* meningitis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1832-5
- 30) Lee D H, Palermo B, Chowdhury M: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 588-90
- 31) Arda B, Yamazhan T, Sipahi O R, Islekel S, Buke C, Ulusoy S: Meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): review of 10 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 414-8
- 32) Sipahi O R, Arda B, Yurtseven T, Sipahi H, Ozgiray E, Suntur B M, et al: Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 412-5
- 33) Jourdan C, Convert J, Peloux A, Boussaid O, Grando J, Tigaud S: [Adequate intrathecal diffusion of teicoplanin

- after failure of vancomycin, administered in continuous infusion in three cases of shunt associated meningitis]. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44: 389-92
- 34) Stahl J P, Croize J, Wolff M, Garaud J J, Leclercq P, Vachon F, et al: Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 141-2
 - 35) Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, Andreoni M, Danzi M C, Concia E, et al: Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 285-9
 - 36) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
 - 37) Norrby R: A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance. *Scand J Infect Dis Suppl* 1978; (14): 296-309
 - 38) 梶原浩司, 織田哲至, 泉原昭文, 鶴谷 徹: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による髄膜炎に対するアルベカシン (ABK) 髄注療法。腫瘍と感染 1993; 6: 21-4
 - 39) Fujita T, Kayama T, Sato I, Fukai H, Sobue H, Nakai O: MRSA meningitis and intrathecal injection of arbekacin. *Surg Neurol* 1997; 48: 69
 - 40) Nau R, Prange H W, Menck S, Kolenda H, Visser K, Seydel J K: Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 719-24
 - 41) Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer A S, Miller L G: Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008; 168: 805-19
 - 42) Forrest G N, Tamura K: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 14-34
 - 43) Erritouni M, Ktaich N, Rahal J J, Figueroa D, Nieto J, Urban C, et al: Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. *Case Rep Med* 2012; 2012: 593578
 - 44) Cavaşoglu H, Kaya R A, Türkmenoglu O N, Colak I, Aydin Y: Brain abscess: analysis of results in a series of 51 patients with a combined surgical and medical approach during an 11-year period. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E9
 - 45) Nathoo N, Nadvi S S, Narotam P K, van Dellen J R: Brain abscess: management and outcome analysis of a computed tomography era experience with 973 patients. *World Neurosurg* 2011; 75: 716-26
 - 46) Kastenbauer S: Infectious intracranial mass lesions. *In* Noseworthy J H (ed.), *Neurological therapeutics. Principles and practice*, 2nd ed., Informa Healthcare, Oxon, 2006; 981-94
 - 47) Darouiche R O: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 2006; 355: 2012-20
 - 48) Avilucea F R, Patel A A: Epidural infection: Is it really an abscess? *Surg Neurol Int* 2012; 3 (Suppl 5): S370-6

h. 尿路感染症

Executive Summary

診断

1. MRSA による症候性尿路感染症は、尿から MRSA が 10^4 CFU/mL 以上 (有意菌数) 分離され、さらに、排尿痛、下腹部痛、尿路に起因する発熱などの症状と、鏡検または尿自動分析装置による膿尿の存在により診断される。
2. MRSA は、尿路に尿流停滞を引き起こすような疾患が存在したり、尿路カテーテルが留置されていたりするような、いわゆる、複雑性尿路感染症の原因菌となり得るが、単純性尿路感染症の原因菌となることはきわめて稀である (B-III)。
3. 無症候性尿路感染には、原則として抗 MRSA 薬による治療は不要である (B-III)。

治療

4. MRSA 尿路感染症に対する抗 MRSA 薬治療の臨床効果に関する十分な評価は行われていない (B-III)。
5. MRSA の無症候性細菌尿でも、尿路カテーテル留置時、もしくは、抜去時に急性腎盂腎炎を発症する可能性がある (B-III)。
6. 尿路カテーテル留置、もしくは、尿路に何らかの基礎疾患が存在しており、有意の菌数で MRSA が尿中から分離される場合、治療が必要かどうか、検討する必要がある (B-III)。
7. 治療が必要な MRSA 尿路感染症に対する第一選択薬は、VCM 1g (15~20mg/kg)、1日2回投与が推奨されるが (B-III)、その他の抗 MRSA 薬も用いられる (B-III)。

8. MRSA 尿路感染症への注射用抗 MRSA 薬による治療後に、感受性がある経口抗菌薬に変更して治療を続ける場合もある (B- III)。
9. 尿路カテーテル留置状態の MRSA 尿路感染症で治療が必要な場合、尿路カテーテルを交換してから抗菌薬による治療を始める (B- II)。

その他

10. 尿から分離される MRSA は、病院感染の原因となりうる (A- III)。
11. MRSA 尿路感染症で尿流停滞があるとき、菌血症へと進展する場合がある (B- II)。

Literature review

はじめに

臨床的には、MRSA を原因菌とする発熱を伴う尿路感染症を経験する事があると思われるが、そのような状況は菌血症とほぼ同じとも考えられる。したがって、治療が必要と判断した場合には、抗 MRSA 薬を投与する訳だが、いずれの抗 MRSA 薬もその保険診療上の「適応症」に尿路感染症は含まれていないことを知っておく必要がある。

診断

尿路感染症の診断は、検尿所見、細菌尿の有無、尿路感染症に特異的な症状の有無などから判断される。しかし、MRSA が尿から分離されるような場合には、既に他の抗菌薬による治療が先行して行われていることが多い。したがって、一般的な尿路感染症の定義には必ずしも当てはまらない場合も少なからずある。一般的には、症候性尿路感染症は、尿から原因菌が 10^4 CFU/mL 以上 (有意菌数) 分離され、さらに、排尿痛、下腹部痛、尿路に起因する発熱などの症状と、鏡検または尿自動分析装置による膿尿の存在により診断される¹⁾。MRSA を原因菌とする症候性尿路感染症も、この定義により同様に診断される。ただし、臨床現場では、前述したように、このような厳密な定義にあてはまらない場合も多く、柔軟な対応が必要となる。

MRSA は、尿路に尿流停滞を引き起こすような疾患が存在したり、尿路カテーテルが留置されているような、いわゆる、複雑性尿路感染症の原因菌となり得るが、単純性尿路感染症の原因菌となることはきわめて稀である²⁾。また、単純性尿路感染症における尿路に対する MRSA の病原因子は明らかになっていない³⁾。つまり、急性単純性膀胱炎と診断した患者の尿から原因菌として、もしくは、原因菌の一つとして MRSA が分離された場合には、コンタミネーションを考えて再検するか、尿路の基礎疾患を精査する必要がある。

無症候性尿路感染には、原則として抗 MRSA 薬による治療は不要である。無症候性尿路感染は、無症候性細菌尿 (asymptomatic bacteriuria ; ABU) とほぼ同義と考えられるが、尿路感染症の症状が全くないにも関わらず細菌尿が検出される状態をいう。無症候性細菌尿は、細菌尿の程度が 10^5 CFU/mL 以上とされ、1 回だけの検出では感度が 80% 程度であることから、原則として 2 回以上で検出された場合としている⁴⁾。無症候性細菌尿に対する治療の適応は、妊婦と尿路の処置と手術を施行する予定の症例のみである。妊婦であれば、無治療で経過を見た場合、15~45% の確率で腎盂腎炎へと進行し、さらに、腎盂腎炎は早産の危険性を高めるとされている⁵⁾。また、泌尿器科領域では、術前の細菌尿、特にその分離菌が MRSA であった場合には手術創感染症の発症頻度が高くなると報告^{6,7)}されている。したがって、妊婦と尿路処置・手術施行前の症例がスクリーニングの適応となる。

治療

MRSA 尿路感染症に対する抗 MRSA 薬治療の臨床効果に関する十分な評価は行われていない。各抗 MRSA 薬の尿路感染症に対するランダム化比較試験も残念ながら行われていない。

MRSA の無症候性尿路感染 (細菌尿) では、尿路カテーテル (もしくは、ステント) 留置時、もしくは、抜去時に急性腎盂腎炎を発症する可能性がある⁸⁾。したがって、何らかの予防投与を考慮すべきであるが、十分に評価された予防投与法は確立されていない。

尿路カテーテル (もしくは、ステント) 留置、もしくは、尿路に何らかの基礎疾患が存在しており、有意の菌数で MRSA が尿中から分離される場合、そのような病態に対して抗 MRSA 薬による治療が必要か否かを、検討する必要がある。つまり、MRSA を原因菌とする症候性尿路感染症なのか、無症候性尿路感染 (細菌尿) なのか、単なるコンタミネーションなのかを慎重に判断すべきである。無症候性尿路感染 (細菌尿) に対しては、その治療適応を厳密に判断し、安易に抗 MRSA 薬投与をしてはならない。

MRSA 尿路感染症に対する適切な抗 MRSA 薬治療のエビデンスは無いわけだが、従来からの経験的、かつ、専門的見地からの考察により、治療が必要な MRSA 尿路感染症に対する第一選択薬としては、VCM 1g (15~20mg/kg)、1 日 2 回投与が推奨される。MRSA 尿路感染症に対する代替薬は、VCM 以外の抗 MRSA 薬である。ちなみに、各抗 MRSA 薬の尿中排泄率は、VCM の 1000mg 投与 24 時間後に 85%、TEIC の 2~8mg/kg 投与 96 時間後に 46~54%、200mg の ABK 投与 24 時間後で 80%、600mg の LZD 投与 24 時間後に未変化体として 30~40% (代謝物は 50%) と

なる（各添付文書参照）。VCM と ABK の腎障害には注意を要する。

MRSA 尿路感染症への治療開始時に注射用抗 MRSA 薬を投与し、感受性結果が明らかになるまで投与を続け、その後、感受性がある経口抗菌薬に変更して治療を続ける場合もある。投与期間は、複雑性尿路感染症に対する標準的な治療期間で考慮すると、注射用抗 MRSA 薬の投与開始から感受性のある経口抗菌薬に変更した後の併せて 14 日間程度が妥当である。

尿路カテーテル留置状態の MRSA 尿路感染症で治療が必要な場合、抗菌薬治療の有効性を高めるために、他の菌種同様、尿路カテーテルを交換してから抗菌薬投与を行う⁹⁾ことが推奨される。尿路カテーテルを交換してからの治療は、交換をしない場合よりも細菌尿の減少、解熱までの期間の短縮、再発率低下と関連する。

MRSA 尿路感染症でカテーテル閉塞も含めた尿流停滞があるときには、水腎、もしくは尿管の状態となる。そして、腎盂内圧の急激な上昇から細菌尿が腎盂粘膜内を経て血管内に侵入し、菌血症へと進展する場合がある。このような尿路閉塞を伴う急性尿路感染症では、抗 MRSA 薬投与と同時に、迅速な尿路のドレナージも重要な初期対応である。尿路閉塞が解除されないままでの抗 MRSA 薬治療は、尿路閉塞が軽度であれば有効である場合も多いが、閉塞の程度によっては、抗 MRSA 薬治療の有効性が損なわれる可能性が高い。

MRSA による無症候性尿路感染（細菌尿）に対する治療としては、確立された投与法は無い。無症候性細菌尿に対して、抗菌薬の単回投与は有効性が低い¹⁰⁾とされており、通常と同様の抗菌薬化学療法が妥当と考えられる。

MRSA 尿路感染症では、尿路のカテーテル、尿路の基礎疾患、尿流停滞などが、その発症に関与する。したがって、それらの因子を取り除くことが、最も適切な対応である。尿路の手術後に尿から MRSA が分離された症例では、外来での経過観察中に無治療でも MRSA が消失していくことが示されている¹¹⁾。つまり、尿路上皮の正常化と共に MRSA が陰性化すると考えられる。異なった視点から考えると、尿路カテーテルや尿路の基礎疾患を除けない状況では、バイオフィルムの関与¹²⁾もあり、抗 MRSA 薬投与によっても完全に除菌することは困難であると考えられる。

その他

尿から分離される MRSA は、病院感染の原因となる。したがって、症候性か無症候性かを問わず、接触感染予防を第一に考える。患者には多剤耐性菌が尿に含まれていることを伝え、尿の取り扱いに注意することと積極的に手洗いをするように指導する。医療従事者は、尿路カテーテルの取り扱い、尿の廃棄、など処置時に注意すること、また、MRSA が分離されていることを周知していくべきである。もちろん、可能な限り早期のカテーテル抜去と退院を検討する。そして、外来スタッフへの申し送り、外来処置のための監視培養など必要な対応を考慮する。

また、腎周囲膿瘍等には DAP、VCM、TEIC、LZD とともに、感受性が確認できれば ST や MINO との併用も考慮する。

引用文献

- 1) 松本哲朗, 高橋 聡, 清田 浩, 安田 満, 石川清仁, 高橋 彰, 他: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン (第1版)。日化療会誌 2009; 57: 511-25
- 2) 松本哲朗, 濱砂良一, 石川清仁, 高橋 聡, 安田 満, 速見浩士, 他: 尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日化療会誌 2010; 58: 466-82
- 3) Takahashi S: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in urology (ed. Naber K G, S.A., Heyns C F, Matsumoto T, Shoskes D A, Bjerklund Johansen T E) European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands, 2010
- 4) Rubin R H, Shapiro E D, Andriole V T, Davis R J, Stamm W E: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl 1): S216-27
- 5) Villar J, Gulmezoglu A M, de Onis M: Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 575-85
- 6) Takeyama K, Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S, Hotta H, Nishiyama N, et al: Incidence of and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. J Infect Chemother 2005; 11: 177-81
- 7) Kyoda Y, Takahashi S, Takeyama K, Masumori N, Tsukamoto T: Decrease in incidence of surgical site infections in contemporary series of patients with radical cystectomy. J Infect Chemother 2010; 16: 118-22
- 8) Hashimoto J, Takahashi S, Kurimura Y, Takeyama K, Kunishima Y, Tsukamoto T: Clinical relevance of single administration of prophylactic antimicrobial agents against febrile events after removal of ureteral stents for

- patients with urinary diversion or reconstruction. *Int J Urol* 2010; 17: 163-6
- 9) Raz R, Schiller D, Nicolle L E: Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000; 164: 1254-8
 - 10) Widmer M, Gülmezoglu A M, Mignini L, Roganti A: Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD000491
 - 11) Takahashi S, Hirose T, Takeyama K, Satoh T, Tsukamoto T: Follow up of urology patients discharged with urinary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1997; 37: 249-51
 - 12) Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M, Takahashi S, Hotta H, Itoh N, et al: Biofilm in complicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 233-6

i. 小児領域感染症

Executive Summary

診断

1. ほとんどの対象となる疾患は成人と同様であるので、診断についても、成人の各領域の記載に準ずる。
2. 新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like Exanthematous Disease : NTED), ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS) は、小児に特異的な黄色ブドウ球菌による疾患である。
3. NTED は、新生児で、発熱、全身に及ぶ発疹 (通常径 2~3mm で始まり融合傾向のある紅斑), 血小板減少, CRP 上昇を認め、鼻腔・体表から黄色ブドウ球菌が分離され、MRSA の関与が多い。
4. SSSS は、口囲の潮紅と眼脂、水疱・びらんを伴うとびひ様の皮膚炎で、ニコルスキー現象を伴い、鼻腔、咽頭、眼脂などから黄色ブドウ球菌が検出され、MRSA の関与が多い。

治療

5. 小児及び新生児に推奨される抗 MRSA 薬の用法・用量は表 10 に示す。
6. VCM, TEIC, ABK では十分な有効性と安全性を確保するために、必ず TDM を実施し、用法・用量を調節することが重要である (A- III)。
7. 皮膚軟部組織感染症では、 β -ラクタム系薬が無効の場合には MRSA の関与を疑う。
8. 伝染性膿痂疹などの浅在性皮膚軟部組織感染症に対しては、CA-MRSA が原因となることが多いので ST, MINO (B- II) を選択するが、MINO は 8 歳未満の小児には使用してはならない。
9. 入院治療の対象となる皮膚軟部組織感染症に対しては、VCM を投与する (A- II)。VCM の代替薬としては、LZD を選択する (B- II)。
10. 菌血症・感染性心内膜炎に対しては、VCM を 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回 (6 時間毎) で投与する (A- II)。代替薬として DAP 1 回 6~10mg/kg 1 日 1 回 (C- III) も推奨される。投与期間は感染源、血管内感染巣の有無、転移性感染巣の有無等の病態に応じて 2~6 週間。
11. LZD は、血管内感染巣がなく速やかに菌が消失することが予測される場合のみに使用可であり、感染性心内膜炎には、他の抗 MRSA 薬が無効であるか使用できない場合を除き、使用するべきではない (B- III)。
12. 肺炎に対する治療は、VCM (A- II) を用い、代替薬は LZD (B- II) を用いる。
13. 膿胸を伴っている場合は、必ずドレナージを行う。
14. 骨・関節感染症に対する治療は、VCM (A- II) を、化膿性関節炎では少なくとも 3~4 週間、骨髄炎では少なくとも 4~6 週間投与する。代替薬として DAP もしくは LZD が推奨される (C- III)。
15. 骨髄炎・化膿性関節炎では外科的なデブリドマン、ドレナージを積極的に行う (A- II)。
16. 中枢神経感染症に対しては、VCM を 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回 (6 時間毎) で投与する (B- II)。代替薬として LZD も考慮する (C- III)。
17. SSSS, NTED に対しては、VCM 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回で投与する (A- II)。代替薬として DAP (B- III), LZD (B- III) も推奨される。

Literature review

診断

小児において MRSA 感染症の治療対象となる疾患は、成人領域と同様に、菌血症、感染性心内膜炎、院内肺炎、市中肺炎、骨・関節感染症、中枢神経系感染症、皮膚・軟部組織感染症などがある。また小児領域で特徴的な疾患として、新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like Exanthematous Disease : NTED)¹⁻³⁾ やブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS)⁴⁾ がある。NTED は新生児で見られる疾患で、発熱、全身に及ぶ発

表 10. 小児に対する抗 MRSA 薬の用法・用量

薬剤	投 与 量	TDM 目標値
VCM	小 児：1 回 10～15mg/kg 1 日 4 回 新生児：1 回 10～15mg/kg 1 日 2～3 回 生後 1 週間までの新生児：12 時間ごとに 2 回 生後 1 か月までの新生児：8 時間ごとに 3 回	トラフ値 10～20 μ g/mL (重症感染症では 15～20 μ g/mL)
TEIC	小 児：1 回 10mg/kg 12 時間毎に 3 回、以後 1 日 1 回 新生児：初回 16mg/kg、以後 8mg/kg 1 日 1 回	トラフ値 10～20 μ g/mL
ABK	小 児：1 回 4～6mg/kg 1 日 1 回 (必要に応じて 1 回 2～3mg 1 日 2 回) 新生児：小児と同量 (TDM により投与間隔を調節)	トラフ値 2 μ g/mL 以下 ピーク値 9～20 μ g/mL
LZD	12 歳未満：1 回 10mg/kg 1 日 3 回 12 歳以上：1 回 10mg/kg 1 日 2 回 (最大 600mg 1 日 2 回)	
DAP	小 児：1 回 6～10mg/kg 1 日 1 回	

- ・対象となる疾患は成人と同様。
- ・VCM, TEIC, ABK では十分な有効性と安全性を確保するために、必ず TDM を実施し、用法・用量を調節することが重要である。
- ・DAP は国内未承認 (小児)。

疹 (通常径 2～3mm で始まり融合傾向のある紅斑), 血小板減少, CRP 上昇を認め, 鼻腔・体表から MRSA が分離される。黄色ブドウ球菌の産生する Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) が原因となって起きる疾患で, 原因菌のほとんどは MRSA である。SSSS は, 口囲の潮紅と眼脂, 水泡・びらんを伴うとびひ様の皮膚炎で, ニコルスキー現象を伴い, 鼻腔, 咽頭, 眼脂などから MRSA が検出される。感染した黄色ブドウ球菌が産生する表皮剥離性毒素 (exfoliative toxin: ET) が血流を介して全身の皮膚に達し, 広範な熱傷様の表皮の剥離を起こすものである。伝染性膿痂疹 (とびひ) も同じく黄色ブドウ球菌の産生する ET により起きる疾患であるが, こちらは皮膚局所に感染した黄色ブドウ球菌が産生する ET により, その部位に水泡が生じるものである。国内では SSSS の原因となる黄色ブドウ球菌のうち MRSA が占める割合は高く⁵⁾, 約 80% という報告もある⁶⁾。伝染性膿痂疹においては, 国内での MRSA の分離率は 20～30% と報告されている^{7,8)}。

治 療

現在国内で小児に対する適応が認められている抗 MRSA 薬は, VCM, TEIC, ABK, LZD の 4 剤で, DAP は小児については国内未承認である。小児においても, 成人と同様に, VCM, TEIC, ABK では十分な有効性と安全性を確保するために, 必ず TDM を実施し, 用法・用量を調節することが重要である⁹⁻²³⁾。実際の TDM の実施方法については, 抗 MRSA 薬の TDM の項を参照されたいが, 小児では分布容積や薬物代謝の関係から, より慎重に用法・用量の調節を行う必要がある⁹⁻²³⁾。

小児への用法・用量, 目標とする VCM, TEIC, ABK のトラフ値, ピーク値は表 10 に示したとおりである⁹⁻³³⁾。

DAP は国内未承認であり, 海外においても小児に対する安全性・有効性は確立されていないが, 海外での小児における体内動態の検討によれば, 小児患者において本剤の単回投与は安全であり, 忍容性は良好であったとされている^{34,35)}。ただ低年齢の群 (2～6 歳) では, 曝露量 (C_{max} 及び AUC) 及び $t_{1/2}$ が青年期や成人と比較して減少するので, 低年齢の小児 (2～6 歳) に対する DAP の投与量は, 成人での 1 回 6mg/kg よりも高用量の 1 回 8～10mg/kg が推奨される^{34,35)}。DAP の小児 MRSA 感染症に対する効果は良好と考えられるが, 使用経験は少なく, 今後の症例の蓄積が必要である³⁶⁾。(C-III)

小児の膿瘍形成を伴う皮膚軟部組織感染症に対する経口抗菌薬の投与については, ST 合剤を用いたランダム化比較試験が実施されているが, 明らかな抗菌薬の有効性は示されておらず, 切開排膿の重要性が述べられている³⁷⁾。また CA-MRSA による皮膚軟部組織感染症における検討においても, 経口抗菌薬投与の有効性は必ずしも示されていない³⁸⁾。しかし成人では, ST 合剤やテトラサイクリン系薬が有効であったとする報告^{39,40)}もあり, 経口抗菌薬の投与が必ずしも否定されているわけではない。深在性皮膚軟部組織感染症に対しては, 成人で使用されている VCM, LZD を選択する⁴¹⁾。

感染性心内膜炎の場合, 小児では先天性心疾患に伴うものが問題となる場合が多い。疑った場合は心エコー検査を積極的に行い診断する必要がある。小児の MRSA による感染性心内膜炎/菌血症に対する抗菌薬の選択は, 基本的に成人と同様と考えてよい。小児に対して最も使用経験の多い VCM を第一選択薬として使用する。小児領域での DAP

の有効性、安全性のデータは不十分ではあるが、VCMの代替薬として、DAPの有効性も報告されている³⁶⁾。LZDは、他の抗MRSA薬が無効であるか使用できない場合を除き、使用するべきではない。

小児MRSA肺炎は、インフルエンザ等のウイルス感染に続発する場合、人工呼吸器関連の肺炎として発症する場合、術後感染症として発症する場合などが考えられる。一般的には院内肺炎の原因菌として重要であるが、疑った場合は、気道検体の培養、複数回の血液培養を確実に実施してから、抗MRSA薬を開始する。VCMが第一選択となる。LZDが代替薬となるが、小児のVAPにおいては、LZDとVCMの比較試験は実施されていない。膿胸を伴っている場合はドレナージを必ず実施することが重要である。

小児のMRSAによる骨髄炎・化膿性関節炎における抗菌薬の選択も成人と同様である。通常VCMを使用するが、TEICは1日1回の投与で良いので、長期間の投与が必要とされる骨髄炎などの場合は患者のQOLの改善につながる。他の代替薬としては、LZD、DAPが挙げられる。組織移行の良いLZDは、少数例での検討であるが、小児の骨髄炎における有効性が確認されている³²⁾。

MRSAによる中枢神経系感染症は、脳神経外科的処置、中枢神経系の近くの感染巣からの直接浸潤、感染性心内膜炎や菌血症に伴う感染性塞栓などが原因で起きる。脳室内シャントチューブなどの異物が中枢神経系に挿入されている場合は異物の除去、膿瘍形成を伴う場合はドレナージを行うことが推奨される。良好な治療効果を得るためには、中枢神経系での十分な抗菌薬濃度を確保する必要があるが、第一選択薬として使用されるVCMの中枢神経系への移行は悪く、血中から髄液中への移行率は1.5%、髄液中濃度は2~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度である^{42~44)}。一方LZDの中枢神経系への移行は良好で、移行率は66%、髄液中濃度はピーク値で7~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値で2.5~6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ といわれている^{45~47)}。

ランダム化比較試験はないが、これまでMRSAの中枢神経系感染症に対してVCMが使用されてきたものの、VCMの単独治療による成績は必ずしも良いものではなく^{48,49)}、RFPとの併用も推奨されている^{50,51)}。LZD^{52~55)}、DAP⁵⁶⁾の有効性についても期待できるが、今後症例を集積して検討する必要がある。

中枢神経系感染症の場合のVCMの投与量はトラフ値を15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に保つように調整する。

引用文献

- 1) Takahashi N, Kato H, Imanishi K, Miwa K, Yamanami S, Nishida H, et al: Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *J Clin Invest* 2000; 106: 1409-15
- 2) Takahashi N, Uehara R, Nishida H, Sakuma I, Yamasaki C, Takahashi K, et al: Clinical features of neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease emerging in Japan. *J Infect* 2009; 59: 194-200
- 3) 板倉敬乃: 新生児 TSS 様発疹症 29 例の臨床的検討。周産期医学 2007; 37: 276-8
- 4) Gemmell C G: Staphylococcal scalded skin syndrome. *J Med Microbiol* 1995; 43: 318-27
- 5) Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, Sasatsu M: Antimicrobial agent of susceptibilities and antiseptic resistance gene distribution among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2119-25
- 6) 西嶋攝子, 東田敏明, 大島 茂, 中矢秀雄: 水疱性膿痂疹とブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群から分離した黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型と表皮剥脱毒素 MSSA と MRSA の比較検討。日皮会誌 2001; 111: 1485-8
- 7) 大石智洋: 小児伝染性膿痂疹における治療薬の検討 分離された黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の薬剤感受性および治療薬の感受性と臨床効果との相関。新薬と臨床 2008; 57: 826-33
- 8) 古村 速, 竹川剛史, 川崎浩三, 尾内一信: 小児の伝染性膿痂疹の細菌学的、臨床的検討。小児感染免疫 2007; 19: 405-12
- 9) 藤井良知, 砂川慶介, 横田隆夫, 岩田 敏, 豊永義清, 中村弘典, 他: 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。日化療会誌 1994; 42: 863-70
- 10) 今野秀樹, 上野和行, 井倉 恵, 吉村尋典, 光武耕太郎: 新生児および乳児における vancomycin 体内動態にもとづく投与指針の構築。日化療会誌 2003; 51: 87-90
- 11) Frymoyer A, Hersh A L, Benet L Z, Guglielmo B J: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402
- 12) Broome L, So T Y: An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 470364

- 13) Kim D I, Im M S, Choi J H, Lee J, Choi E H, Lee H J: Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 1000-5
- 14) Ito H, Shime N, Kosaka T: Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 352-5
- 15) 注射用タゴシッド 200mg 添付文書, 2012年10月改訂 (第17版), サノフィ株式会社
- 16) 砂川慶介, 野々山勝人, 岩井直一, 豊永義清, 佐野友昭, 内藤 敦, 他: 小児・新生児における MRSA 敗血症に対する Teicoplanin の薬物動態及び臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 2002; 55: 656-77
- 17) 小林昌宏, 有馬三佐代, 木村利美, 石井正浩, 矢後和夫, 砂川慶介: 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析。 *日化療会誌* 2007; 55: 17-22
- 18) Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, Carillo A, Moral R: Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 407-9
- 19) Reed M D, Yamashita T S, Myers C M, Blumer J L: The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-96
- 20) Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega J J: Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 494-8
- 21) ハベカシン注射液 25mg/ハベカシン注射液 75mg/ハベカシン注射液 100mg/ハベカシン注射液 200mg 添付文書, 2011年4月改訂 (第7版), Meiji Seika ファルマ
- 22) 木村利美, 国分秀也, 野々山勝人, 島田慈彦, 松浦信夫, 砂川慶介: 小児における arbekacin の母集団パラメータ解析。 *日化療会誌* 2003; 51: 18-23
- 23) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行者に対する特定使用成績調査。 *TDM 研究* 2010; 27: 55-71
- 24) ザイボックス注射液 600mg 添付文書, 2012年11月改訂 (第16版), ファイザー
- 25) ザイボックス錠 600mg 添付文書, 2012年11月改訂 (第15版), ファイザー
- 26) 浜田幸宏, 関めぐみ, 田村和敬, 尾島勝也, 松原 肇, 花木秀明, 他: 小児 MRSA 感染症に対する LZD の使用経験。 *化学療法の領域* 2011; 27: 2103-12
- 27) Shinjoh M, Iketani O, Watanabe K, Shimojima N, Kudo M, Yamagishi H, et al: Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 591-6
- 28) Kaplan S L, Patterson L, Edwards K M, Azimi P H, Bradley J S, Blumer J L, et al; Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group, Pharmacia and Upjohn: Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 488-94
- 29) Wible K, Tregnaghi M, Bruss J, Fleishaker D, Naberhuis-Stehouwer S, Hilty M: Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 315-23
- 30) Yogev R, Patterson L E, Kaplan S L, Adler S, Morfin M R, Martin A, et al: Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S172-7
- 31) Kaplan S L, Afghani B, Lopez P, Wu E, Fleishaker D, Edge-Padbury B, et al: Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (9 Suppl): S178-85
- 32) Chen C J, Chiu C H, Lin T Y, Lee Z L, Yang W E, Huang Y C: Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 985-8
- 33) Garazzino S, Krzysztowiak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, et al: Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2393-7
- 34) Abdel-Rahman S M, Benziger D P, Jacobs R F, Jatri H S, Hong E F, Kearns G L et al: Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 330-4
- 35) Abdel-Rahman S M, Chandorkar G, Akins R L, Bradley J S, Jacobs R F, Donovan J, et al: Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 712-4
- 36) Ardura M I, Mejías A, Katz K S, Revell P, McCracken G H Jr, Sánchez P J: Daptomycin therapy for invasive

- Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1128-32
- 37) Lee M C, Rios A M, Aten M F, Mejias A, Cavuoti D, McCracken G H Jr, et al: Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 123-7
- 38) Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S: Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 401-7
- 39) Cenizal M J, Skiest D, Lubner S, Bedimo R, Davis P, Fox P, et al: Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2628-30
- 40) Ruhe J J, Menon A: Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3298-303
- 41) Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C: Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260-6
- 42) Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, et al: Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98: 1040-4
- 43) Jorgenson L, Reiter P D, Freeman J E, Winston K R, Fish D, McBride L A, et al: Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 449-55
- 44) Wang Q, Shi Z, Wang J, Shi G, Wang S, Zhou J: Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients. *Surg Neurol* 2008; 69: 126-9; discussion 129
- 45) Myrianthefs P, Markantonis S L, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3971-6
- 46) Beer R, Engelhardt K W, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al: Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 379-82
- 47) Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, Nakashima K, Noda M, Itokawa H, et al: Effect of linezolid against post-neurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother* 2008; 14: 147-50
- 48) Lu C H, Chang W N: Adults with meningitis caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 723-7
- 49) Chang W N, Lu C H, Wu J J, Chang H W, Tsai Y C, Chen F T, et al: *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29: 245-50
- 50) von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, Gutkind G, Mollerach M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 267-9
- 51) Dylewski J, Martel G: A case of spontaneous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in a health care worker. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004; 15: 336-8
- 52) Gallagher R M, Pizer B, Ellison J A, Riordan F A: Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. *J Infect* 2008; 57: 410-3
- 53) Kessler A T, Kourtis A P: Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007; 35: 271-4
- 54) Naesens R, Ronsyn M, Druwe P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A: Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1247-51
- 55) Ntziora F, Falagas M E: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308
- 56) Lee D H, Palermo B, Chowdhury M: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* menin-

gitis with daptomycin. Clin Infect Dis 2008; 47: 588-90

j. 術後感染予防投与

Executive Summary

1. ルーチンの抗 MRSA 薬による術後感染予防は原則行わない (A- II)。
2. 術前 MRSA 保菌患者に対して、抗 MRSA 薬の予防投与とともに、術前における鼻腔への MUP 軟膏塗布による除菌を考慮する (B- II)。除菌法として4%クロルヘキシジングルコン酸塩液を用いたシャワー/入浴も行われている (B- III)。
3. 全手術患者に対するルーチンの術前 MRSA 保菌チェックは推奨しない (B- III)。
4. MRSA 保菌高リスク患者 (MRSA 感染の既往、転院または最近における病院への入院、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、血液透析など) においては術前に MRSA 保菌チェック (鼻腔内など) を考慮する (B- III)。
5. 術前に手術操作の及ぶ部位から MRSA が検出されている場合 (胆道、ドレナージ時の胆汁、熱創傷、尿路など) は、抗 MRSA 薬の予防投与を行う (B- III)。
6. 特定の重篤/難治感染のハイリスク手術 (心臓手術、人工関節置換術など) において、同一施設で MRSA による手術部位感染の集団発生が認められた場合、抗 MRSA 薬の予防投与や術前 MRSA 保菌チェックを感染対策チームまたは感染症の専門家とともに検討する (B- III)。
7. 一般的に抗 MRSA 薬の予防投与には VCM が用いられ、執刀前2時間以内に投与開始し、単回使用とする (B- II)。
8. 心血管手術 (B- II) や準清潔手術 (A- II) で、抗 MRSA 薬による予防投与を行う場合、 β -ラクタム系薬との併用を行う。 β -ラクタム系薬使用は推奨されている投与期間に従う (A- I)。
9. セファロスポリン系薬またはペニシリン系薬が第一選択の予防抗菌薬となる手術において、これらの抗菌薬にアレルギーの場合、VCM が代替薬として推奨される (B- II)。ただし準清潔手術ではアミノグリコシド系薬、アズトレオナム (AZT)、フルオロキノロン系薬などの併用投与が必要である。

Literature review

ルーチンの VCM 予防はいかなる手術でも推奨されないが¹⁾、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の VCM 耐性化予防に関する勧告²⁾では、MRSA 感染 (心臓手術後の縦隔洞炎など) や MRCNS (メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌) による手術部位感染の集団発生が認められた施設においては予防抗菌薬選択のレジメに加えてもよいかもしいと述べている。やや強めの勧告として、MRSA 保菌が証明された患者や、MRSA 保菌の高リスク患者 (最近における入院やナースিংホーム入所者、血液透析患者など)³⁻⁵⁾では VCM 予防投与を考慮しなければならないとしている。

心臓手術においてグリコペプチド系薬と β -ラクタム系薬による予防投与の有効性に関するメタ分析⁵⁾では、全体の SSI では差を認めなかったため、ルーチンの VCM 予防投与の根拠はないとしている。しかしサブ分析において、メチシリン耐性グラム陽性菌感染による SSI はグリコペプチド系薬において有意に高い予防効果を示した (相対リスク 0.54, 95% 信頼区間 0.90~0.33)。Garey ら⁶⁾は MRSA やコアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) などのメチシリン耐性ブドウ球菌による SSI が高率となり、病院全体の MRSA 率 (MRSA/全黄色ブドウ球菌) が 60% を超えため、冠動脈バイパスグラフト手術の予防投与を VCM に変更したところ有意に SSI が減少し、特に CNS と MRSA による感染が減少したことを報告した。

VCM 予防投与の効果は当該施設 (病棟) における MRSA 分離率に影響される。Miller ら⁷⁾は decision analysis model を用いて、黄色ブドウ球菌中の MRSA 率が 0%, 10%, 20%, 30%, 40% の場合における SSI 発生頻度を評価し、 β -ラクタム系薬による予防投与では各々 3.49%, 3.98%, 4.48%, 4.97%, 5.47% であり、VCM 予防投与の場合、MRSA 率が 0% で SSI は 3.64% で、MRSA 率が上昇しても変化しなかったとしている。

VCM 予防投与に関するランダム化比較試験の問題点は、VCM 単独の予防であり、耐性グラム陽性菌感染は低率になるものの、メチシリン感受性グラム陽性菌感染やグラム陰性菌感染が高率になる問題があった。Bull ら⁸⁾は心臓バイパス手術、人工関節置換術において、 β -ラクタム系薬と比較し VCM 予防投与において MRSA 感染は低率になったが、MSSA による SSI が高率となり、SSI 全体でも VCM 予防投与が独立したリスク因子になったことを報告した。治療においても MSSA が原因の菌血症/心内膜炎に対する VCM と β -ラクタム系薬による治療の比較では、3 日以上持続する菌血症、再燃、細菌学的治療失敗、死亡率などが、VCM で有意に高率であったことが報告されている⁹⁾。Pham ら¹⁰⁾は多変量解析で、VCM 使用は独立した腸内細菌による胸骨・縦隔洞 SSI 発生リスク因子であったとしている。

る。

米国の4学会が共同で作成した「手術における抗菌薬予防の臨床実践ガイドライン」¹¹⁾では、VCMによる黄色ブドウ球菌のSSI予防効果がCEZより低い施設ではVCMはCEZと併用使用することを推奨し、もしグラム陰性菌がSSIの原因の可能性があれば、VCMとCEZなどの併用を考慮するとしている。一般的にβ-ラクタム系薬による予防抗菌薬は術後24時間以内投与、心臓手術では48時間以内投与に留めることが推奨されているが、VCMにおいては、半減期が長くほとんどの症例では単回投与とされている。心臓手術でもVCMを48時間使用することに関する証拠はない。

また米国胸部外科学会が発表したガイドライン¹²⁾では、CEZ予防投与が主体となるが、心臓手術における主なSSI原因菌はブドウ球菌であるため、polymerase chain reaction (PCR)による迅速検査が広く普及するまでは、ブドウ球菌感染の高リスク患者においてはセファロスポリン系薬に加えVCMの補助的使用も妥当かもしれないと述べている。現在のところVCMの予防投与の適応は、①β-ラクタム系薬アレルギー患者において、グラム陰性菌に活性のある抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬、AZT)に加えて使用する場合と、②MRSA術前保菌が証明された場合となる。またハイリスク手術でMRSAによる感染が高率な場合も考慮されるが、感染対策チームや感染症専門家と相談し期間限定で実施することが勧められる。

鼻腔内MRSA保菌者では、しばしば皮膚や患者周囲の環境からMRSAが検出され¹³⁾、術後感染の原因となる¹⁴⁻¹⁶⁾。皮膚汚染は手術患者のMRSAによる内因性感染の原因となり、それに加え鼻腔内保菌者はMRSA伝播のリザーバとなり、他の患者への外因性感染の原因ともなる。術前保菌者に対する除菌はMRSAによる細菌負荷を減少させることにより、内因性感染や他の患者への伝播予防を意図している。またVCM予防投与はMRSA保菌者の術後感染予防をねらって行われる。除菌に関しては、最近鼻腔内MUP軟膏塗布に加えクロルヘキシジンによるシャワー/入浴の必要性が報告されている¹⁷⁻²¹⁾。

MRSA術後感染対策としてのactive surveillanceの有効性は報告により異なっている^{22,23)}。Active surveillanceの実施の対象を入院全患者とするuniversal screening^{22,24)}とハイリスクの病棟や患者に限って行うtargeted screening^{21,25,26)}があるが、検査に要する業務量、コストの面から日本ではtargeted screeningが実際的である。どのような患者をtargeted screeningの対象とするのかに関しては、一般的には、MRSA保菌の高リスクとされる①MRSA感染の既往、②最近における病院への入院、③長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、④血液透析などが対象となると考えられている。これらに加え、通院にて継続的に血管内治療(抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等)を行っている患者もリスクとなる可能性があるが、明確な証拠は少ない。

先述の米国から発表された「手術における抗菌薬予防の臨床実践ガイドライン」¹¹⁾では、心臓手術においてはMRSA保菌患者ではVCMを予防的に使用することを推奨し、黄色ブドウ球菌保菌が証明されているすべての患者に鼻腔内MUP軟膏を塗布するとしている。同様に、人工関節置換術においても、MRSAによるSSIが高率な施設では、MRSA保菌患者に対してVCMはCEZと併用またはルーチン使用される予防抗菌薬の代替薬とすることを推奨し、黄色ブドウ球菌保菌が証明されているすべての患者に鼻腔内MUP軟膏塗布を勧めている。このようにこの両手術においては保菌者対策が重要であり、少なくとも前述したMRSA保菌の高リスク患者に対して監視培養の導入を考慮することが推奨される。

引用文献

- 1) Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4412.PDF (accessed 2013 July 22)
- 3) Anderson D J, Kaye K S, Classen D, Arias K M, Podgorny K, Burstin H, et al: Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl 1): S51-61
- 4) Bratzler D W, Houck P M; Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, et al: Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706-15
- 5) Bolon M K, Morlote M, Weber S G, Kaplan B, Carmeli Y, Wright S B: Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect*

- Dis 2004; 38: 1357-63
- 6) Garey K W, Lai D, Dao-Tran T K, Gentry L O, Hwang L Y, Davis B R: Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 446-51
 - 7) Miller L G, McKinnell J A, Vollmer M E, Spellberg B: Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence among *S. aureus* isolates on surgical site infection after coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 342-50
 - 8) Bull A L, Worth L J, Richards M J: Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* surgical site infections: report from Australian Surveillance Data (VICNISS). *Ann Surg* 2012; 256: 1089-92
 - 9) Gould I M: Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl 2): 1-9
 - 10) Pham A D, Mouet A, Pornet C, Desgue J, Ivascau C, Thibon P, et al: Enterobacteriaceae surgical site infection after cardiac surgery: the hypothetical role of vancomycin. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 596-601
 - 11) Bratzler D W, Dellinger E P, Olsen K M, Perl T M, Auwaerter P G, Bolon M K, et al: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14: 73-156
 - 12) Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy T S, Bratzler D, Edwards F, et al: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1569-76
 - 13) Chang S, Sethi A K, Stiefel U, Cadnum J L, Donskey C J: Occurrence of skin and environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* before results of polymerase chain reaction at hospital admission become available. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 607-12
 - 14) Fierobe L, Decré D, Müller C, Lucet J C, Marmuse J P, Mantz J, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1231-8
 - 15) Huang S S, Platt R: Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281-5
 - 16) Milstone A M, Goldner B W, Ross T, Shepard J W, Carroll K C, Perl T M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of subsequent infection in critically ill children: importance of preventing nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 853-9
 - 17) Huang S S, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery T R, et al: CDC Prevention Epicenters Program, AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program: Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2255-65
 - 18) Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M: Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1155-61
 - 19) Wendt C, Schinke S, Württemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hersley O, von Baum H: Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1036-43
 - 20) Simor A E, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin H R, et al: Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 178-85
 - 21) Takahashi Y, Takesue Y, Uchino M, Ikeuchi H, Tomita N, Hirano T, et al: Value of pre-and postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in patients undergoing gastroenterological surgery. *J Hosp Infect* 2014; 87: 92-7
 - 22) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al: Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008; 299: 1149-57
 - 23) Bode L G, Kluytmans J A, Wertheim H F, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls C M, Roosendaal R, et al: Prevent-

ing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2010; 362: 9-17

- 24) Robicsek A, Beaumont J L, Paule S M, Hacek D M, Thomson R B Jr, Kaul K L, et al: Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. Ann Intern Med 2008; 148: 409-18
- 25) Kalmeijer M D, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen P M, Bogaers-Hofman D, de Baere G A, Stuurman A, et al: Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Infect Dis 2002; 35: 353-8
- 26) Hacek D M, Robb W J, Paule S M, Kudrna J C, Stamos V P, Peterson L R: *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 1349-55

k. 経験的治療

Executive Summary

1. 抗 MRSA 薬の投与は原則として診断確定後に行い経験的治療は行わない (B- III)。
2. MRSA 感染症の発症リスクと感染症の重篤度から経験的治療の適応は考慮される (B- III)。
3. 診断確定前に経験的治療を開始する場合、それ以前に適切な検体を複数セット採取し、細菌学的検査を行うべきである (B- III)。
4. 重篤度の高い感染症とは、全身性炎症反応症候群 (SIRS) の基準を満たし、菌血症や臓器障害を伴ったり、循環動態の不安定な病態となった、あるいはなる可能性の高い感染症である (B- III)。
5. MRSA 感染症の発症リスクには、院内発症 (入院後 48 時間以降) である、発症前に MRSA の保菌が確認されている、MRSA 感染症の既往が最近ある、血液培養でブドウ球菌と思われるグラム陽性菌が同定された、グラム陰性菌に有効な抗菌薬が前投与され無効である、などがある (B- III)。
6. 発熱性好中球減少症においては、初期から抗 MRSA 薬の投与は推奨されていないが、カテーテル関連感染症、皮膚軟部組織感染症、肺炎、血行動態不安定などの場合には考慮する (B- II)。
7. 発熱性好中球減少症で MRSA 感染症を疑う場合、保険適応のある抗菌薬は VCM のみである (B- III)。
8. MRSA を原因菌とする感染症を疑う経験的治療には、VCM をはじめとして、それぞれの臓器感染症の項で推奨された抗 MRSA 薬の選択を参考にする (B- II)。
9. 経験的抗 MRSA 薬投与が行われた場合、培養結果を早期に確認し MRSA 感染症の可能性が否定されれば直ちに投与を中止する (B- III)。
10. MRSA が同定され感染症が確定された場合、それぞれの感染症、患者状態などに応じて抗 MRSA 薬の選択を再考する (B- III)。

Literature review

MRSA 感染症の治療薬は、一定の副作用が起こりうること、VISA や少数の LZD 耐性 MRSA など薬剤耐性菌、低感受性菌の出現 (1b. 感受性の項参照) や、VRE の選択などのリスクが存在すること、かつ薬価が高額であることのため、MRSA が原因細菌であることが診断された後に使用する。

しかし、感染症の治療においては、原因微生物が不明な段階において、抗菌薬を経験的に投与する場合がある。このような場合でも、必ず、抗菌薬の投与前に適切な検体を複数検体採取すべきである。たとえば、血液培養を行う場合には、異なる部位から 2 セット以上の検体を採取し、診断確率を高め、かつ汚染菌の鑑別を行うことが原則である。

原因微生物判明前に経験的治療を行う感染症は、重篤な感染症であることが条件となる。重篤な感染症とは SIRS の条件を満たし、かつ感染症によって臓器障害を呈する、あるいは循環動態が不安定な病態の患者状態を指す。また、早期の治療開始が予後を改善するというエビデンスに基づいて実施される¹⁻⁴⁾。そのような感染症としては、菌血症と菌血症の原因となる心内膜炎、髄膜炎を含む中枢神経系感染症、肺炎、腎盂腎炎、腹膜炎、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎などの臓器感染症がある。

適切な抗菌薬の経験的な治療は、不適切な抗菌薬治療を行った場合より予後が良好であるという報告は多いが、抗 MRSA 薬を含む抗菌薬の選択が必ずしも予後を改善するとは限らない。たとえば、菌血症では初期の MRSA のカバーが MRSA 菌血症症例には有用であるとの報告⁵⁻⁷⁾があるが、人工呼吸器関連肺炎では、MRSA のカバーが予後に影響しないとする報告もある^{8,9)}ため、未だに科学的なエビデンスは確立していない。

MRSA がエンピリック治療の標的となるのは、院内発症 (入院後 48 時間以降) である、発症前に MRSA の保菌が確認されている、MRSA 感染症の既往が最近ある、血液培養でブドウ球菌と思われるグラム陽性菌が同定された、グラム陰性菌に有効な抗菌薬が前投与され無効である、などが合理的である。この場合でも、適切な検体を抗菌薬投与前に採取し、グラム染色などでブドウ球菌の関与が否定できる場合には、抗 MRSA 薬の投与を控える。

発熱性好中球減少症において、初期から抗MRSA薬の投与は有効性を高めることはなく、むしろ副作用や耐性菌の問題があり、推奨されない¹⁰⁻¹²⁾。MRSAを含むグラム陽性菌感染が疑われる場合、すなわちカテーテル関連感染症、皮膚軟部組織感染症、肺炎、血行動態不安定、72時間以上の初期治療無効症例などの場合には抗MRSA薬の投与を考慮する¹³⁻¹⁵⁾。LZDはVCMとの二重盲検比較試験でグラム陽性菌感染症を疑う抗がん剤による発熱性好中球減少症に対して、同程度の有効性と安全性を示した¹⁶⁾。これらの結果から、肺炎や皮膚軟部組織感染症などの感染病巣が原因と考えられる発熱性好中球減少症に対しては、それぞれの臓器感染症の項で推奨された抗MRSA薬の選択も参考にす。ただし、MRSAもしくはMRCNSを疑った発熱性好中球減少症に対して、保険適応があるのはVCMのみである。

抗菌薬の選択は副作用や殺菌性、臓器移行性などを考慮する。抗菌薬の選択は、それぞれの臓器感染症に応じて、本ガイドラインの推奨を参考とする。抗菌薬投与前の検体から原因微生物が判明した場合には、その結果に応じて抗菌薬の中止、継続、変更を行う。

引用文献

- 1) Chow J W, Fine M J, Shlaes D M, Quinn J P, Hooper D C, Johnson M P, et al: Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90
- 2) Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik S D: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86
- 3) Kollef M H, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412-20
- 4) Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse J P, Fichelle A, Desmots J M: Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-94
- 5) Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo J J: Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1417-23
- 6) Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al: Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 239-45
- 7) Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkühl H, Seaton R A, Loeffler J, Chaves R L: Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 912-9
- 8) Combes A, Luyt C E, Fagon J Y, Wollf M, Trouillet J L, Gibert C, et al: Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 786-92
- 9) Kim J W, Chung J, Choi S H, Jang H J, Hong S B, Lim C M, et al: Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012; 16: R28
- 10) Vardakas K Z, Samonis G, Chrysanthopoulou S A, Bliziotis I A, Falagas M E: Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431-9
- 11) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L: Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003914
- 12) Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L: Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003914
- 13) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-31
- 14) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版, 2012
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansentanri.pdf>
- 15) 日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2012
- 16) Jaksic B, Martinelli G, Peter-Oteyza J, Hartman C S, Leonard L B, Tack K J: Efficacy and safety of linezolid

compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer.
Clin Infect Dis 2006; 42: 597-607

5. 抗MRSA薬のTDM

Executive Summary

- ① TDMが必要な抗MRSA薬としてVCM, TEIC, ABKがある。
- ②腎機能低下など特殊病態下におけるTDMに関しては、抗菌薬TDMガイドラインを参考にする。

VCM

1. タイミング
腎機能正常者では、4~5回目の投与直前(3日目)にTDMを行う(B-II)。
2. 採血ポイント
トラフ値を評価する(B-II)。トラフ値の採血は投与前30分以内に行う(C-III)。
3. 目標濃度
目標トラフ値は10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する(B-II)。

TEIC

1. タイミング
負荷投与を含め3日間投与後、4日目にTDMを行う(B-II)。
2. 採血ポイント
トラフ値を評価する(B-II)。
3. 目標濃度
目標トラフ値は10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する(C-III)。

ABK

1. タイミング
2日間投与後、3日目にTDMを行う(C-III)。
2. 採血ポイント
トラフ値とピーク値を評価する(B-II)。トラフ値の採血は投与前30分以内に行う(C-III)。ピーク値は、投与開始1時間後(30分で投与した場合、終了30分後)に採血を行う(C-III)。
3. 目標濃度
 - ①目標ピーク値は9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。専門家は15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨している(C-III)。
 - ②目標トラフ値は2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に設定する(B-II)。

Literature review

抗MRSA薬においてTDM実施が必要なものは、VCM, TEIC, ABKの3剤である。近年、TDMは標準化が勧められており¹⁻⁴⁾、わが国では実態調査等⁵⁾を経て2012年に抗菌薬TDMガイドライン⁶⁾が公表された。抗菌薬TDMガイドラインには上記3剤が含まれ、本ガイドラインの記載事項は抗菌薬TDMガイドラインとの間に整合性を保つことを原則とし、TDMにおいて重要な①TDMのタイミング、②採血ポイント、③目標濃度を記載した。薬物動態一般論や腎機能低下など特殊病態下におけるTDMに関しては、抗菌薬TDMガイドラインを参考にすることを推奨する。

VCM

成人、腎機能正常者においてVCMを1日2回投与する場合、実臨床ではトラフ値の評価を推奨する。ピーク値単独の評価は推奨しない。VCMの有効性はAUC/MICと相関することが報告されているが、AUCを正しく評価するためには、少なくとも2ポイント以上の血中濃度を測定して算出する必要がある。日常臨床でルーチンに実施することは実際的ではない。AUCから得られる情報は、通常の場合トラフ値で代替可能である。VCMの有効性を高めるためにトラフ値は10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が必要である。米国のTDMコンセンサスレビュー¹⁾およびMRSA感染症治療ガイドライン²⁾では菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎(院内肺炎、医療・介護関連肺炎)、重症皮膚軟部組織感染における目標トラフ値は15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されている。一方、VCM投与中の腎障害発現はトラフ値と関係することが報告され、目標トラフ値を15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした場合の安全性に関する報告は限られている。耳毒性の指標としてのTDMの有用性に関しては、コンセンサスが得られていない。

TEIC

低用量投与や血中濃度の不足した患者で治療失敗が報告されている。TEICは薬物動態が複雑で血中濃度が予測困難であることから、TDM実施の第一の目的は有効性の確保である。半減期が長く定常状態に到達するのが遅れるた

め、十分な負荷投与を行った上で初回の TDM を実施する。臨床効果はトラフ値によって評価可能であり、ピーク値の測定は推奨しない。目標トラフ値は 10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定するが、専門家は 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を推奨している。重症例や複雑性感染症（心内膜炎、骨関節感染症など）では 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とすることを推奨する。一方、日常診療で使用される投与量と管理される血中濃度域では、血中濃度に依存した副作用発現は一般的ではなく、安全性を確認するためにルーチンで TDM を実施する必要性はコンセンサスが得られていない。

ABK

ピーク値とトラフ値を評価する。ピーク値は有効性の確認のために評価し、投与開始 1 時間後（30 分で投与した場合、終了 30 分後）に採血することを推奨する。一般に目標ピーク値は 9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する。最近では 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とした投与も報告されている。ただし上限値に関しては明確な証拠はない。トラフ値は安全性の確認のために評価する。ABK 投与中の腎障害は、トラフ値の上昇と共に発現リスクが高くなることが報告されており 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を目標に管理することを推奨する。耳毒性に関しては、血中濃度との関連性は明らかではない。

引用文献

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 2) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 3) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608
- 4) 竹末芳生, 谷川原祐介, 小林昌宏, 三嶋廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: Vancomycin の Therapeutic drug monitoring (TDM) 実施に関する抗菌化学療法認定薬剤師制度認定委員会ならびに抗菌薬 TDM 標準化ワーキングの見解. *日化療会誌* 2010; 58: 18-9
- 5) 小林昌宏, 竹末芳生, 谷川原祐介, 三嶋廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国アンケート調査. *日化療会誌* 2010; 58: 119-24
- 6) 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高倉俊二, 高橋佳子, 他: 抗菌薬 TDM ガイドライン. *日化療会誌* 2012; 60: 393-445

附-1 各薬剤の特徴について

a. VCM の特徴

グリコペプチド系の薬剤で、抗 MRSA 薬として最も早期に開発され、使用経験が豊富である（用法・用量及び目標トラフ値については抗菌薬 TDM ガイドライン参照）。

作用機序

1. 細胞壁合成を阻害し、殺菌的に作用する¹⁾。

体内動態・組織移行

2. 腎機能が正常な成人には通常 1 回 15~20mg/kg（実測体重）を 12 時間毎に投与する。
3. 腎機能が正常な成人では、2 日間投与後 3 日目（4~5 回投与直前）に TDM を行う。血中濃度の指標としてはトラフ値を評価する。
4. 目標トラフ値は、従来安全性の面から 10 μ g/mL 以下が好ましいとされてきたが、低感受性 MRSA の発現リスクを避けるために、また治療効果を高めるため 10~20 μ g/mL に設定する²⁾。重症例や複雑性の感染症では目標トラフ値を 15~20 μ g/mL とする。腎機能低下例には投与間隔を調整することにより目標トラフ値を達成する。
5. 小児には、初期に 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回投与する。しかし、遅くとも VCM 投与開始 3 日目までには血中濃度を測定し、必要に応じて増量するなどの方策が必要である。
6. 組織移行
腹水には移行性が良く血中濃度の約 50%、肺組織・骨髓血・心膜液・感染患者の髄液等には血中濃度の約 20~50%、喀痰・骨組織等には血中濃度の約 10~15% が移行するとの報告がある^{3,4)}。

有効性

7. 肺炎を含む MRSA 感染症治療における標準薬と位置付けられている^{5,6)}。
8. VCM には他の抗 MRSA 薬に比較し最も多くの適応症がある。

安全性

9. トラフ値 20 μ g/mL 以上で腎毒性は増加する傾向があるため、目標トラフ値は 10~20 μ g/mL とする⁷⁾。アミノグリコシド系、アムホテリシン B (AMPH-B)、造影剤、フロセミド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の併用による腎毒性発現リスクの高い患者においては注意が必要であるとの報告がある⁸⁾。
10. 急速に投与するとヒスタミン遊離による red neck (red man) 症候群、血圧低下等の副作用が発現することがあるので、60 分以上かけて点滴静注をすること¹⁾。

出典一覧

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 2) Kullar R, Davis S L, Taylor T N, Kaye K S, Rybak M J: Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 195-201
- 3) 医薬品インタビューフォーム 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g, 改訂第 9 版, 2009 年 10 月, 塩野義製薬
- 4) Ricard J D, Wolff M, Lacherade J C, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, et al: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 250-5
- 5) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 6) Segarra-Newnham M, Church T J: Pharmacotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1678-87
- 7) Van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Anti-microb Agents Chemother* 2013; 57: 734-44

- 8) Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P: Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101

b. TEIC の特徴

VCM 同様、グリコペプチド系の抗 MRSA 薬である。

作用機序

1. 細胞壁合成を阻害し、殺菌的に作用する¹⁾。

体内動態・組織移行

2. 十分な治療効果を発揮させるためには、投与初期のローディングが必須である²⁾。
3. TDM を実施し、投与量調節が必要である (抗菌薬 TDM ガイドライン参照)。
4. 目標トラフ値は 10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定するが、専門家は 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を推奨している^{3~5)}。重症例や複雑性感染症では目標トラフ値を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定する (抗菌薬 TDM ガイドライン参照)。
5. VCM と比べて脂溶性が高く、分布容積が大きいいため、良好な組織移行が期待できるが、髄液への移行は不良である⁶⁾。
6. 血中半減期から維持用量として 1 日 1 回の投与で十分な治療効果が期待できる^{7~9)}。

有効性

7. 複数の臨床試験のメタアナリシスの結果、VCM と同等の治療効果を有することが認められている¹⁰⁾。
8. 重篤なグラム陽性菌感染症を対象とした LZD との比較試験において、臨床効果は TEIC と LZD では同等であった¹¹⁾。

安全性

9. 複数の比較試験のメタアナリシスの結果、VCM より有意に腎障害の発現率が低いことが、報告されている¹⁰⁾。
10. ヒスタミン遊離作用が VCM より少ないことが報告されており、red neck (red man) 症候群のリスクが低いとされている¹²⁾。
11. トラフ値と副作用は関連がある (抗菌薬 TDM ガイドライン参照)。
12. 副作用として、肝障害、腎障害、聴覚 (第 8 脳神経) 障害などが報告されている。

出典一覧

- 1) Somma S, Gastaldo L, Corti A: Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 917-23
- 2) 戸塚恭一: Teicoplanin の臨床例における血中濃度の検討。日化療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 110-4
- 3) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度。日化療会誌 2007; 55: 8-16
- 4) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Tsuchida T, et al: Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother* 2012; 18: 296-302
- 5) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高橋佳子, 他: 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会報告「テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の臨床的効果, 安全性」。日化療会誌 2012; 60: 501-5
- 6) Stahl J P, Croize J, Wolff M, Garaud J J, Leclercq P, Vachon F, et al: Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 141-2
- 7) 副島林造: Teicoplanin の敗血症・感染性心内膜炎・呼吸器感染症に対する臨床的検討。日化療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 115-25
- 8) 伊藤 章, 小田切繁樹, 住友みどり, 吉池保博, 庄司 晃, 入交昭一郎, 他: 黄色ブドウ球菌によると思われる呼吸器感染症に対する Teicoplanin の臨床用量設定に関する検討。Chemotherapy 1993; 41 (Suppl 2): 126-33
- 9) 由良二郎, 久木田淳: Teicoplanin の皮膚軟部組織感染症に対する臨床評価。日化療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 134-45
- 10) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 11) Cepeda J A, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al: Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimi-*

crof Chemother 2004; 53: 345-55

- 12) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Polk R: Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 765-9

c. ABK の特徴

アミノグリコシド系の抗 MRSA 薬であり、日本で最初に上市された抗 MRSA 薬である。

作用機序

1. 細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示し、その作用は殺菌的^{1,2)}である。MRSA の産生する各種の不活化酵素に対して安定である。
2. MRSA³⁾、MRSE (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌, Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*)⁴⁾、グラム陰性菌³⁾に高い感受性を有する。
3. TSST-1 (毒素性ショック症候群毒素-1, Toxic shock syndrome toxin 1), ヘモリシンの産生抑制作用を有する⁵⁾。

体内動態・組織移行

4. 最高血中濃度は薬効と関係している。本剤では、その標準的な目安は 9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と考えられているが、専門家は $C_{\text{peak}}15\sim20\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨している (抗菌薬 TDM ガイドライン参照)。
5. 成人の慢性気道感染症患者に ABK 100mg を 1 時間点滴静注した時の喀痰中および局所痰中濃度の最高値は 1.15 および 1.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁶⁾。200mg を 1 時間点滴静注した時の健常成人における ABK の最高気道上皮被覆液 (ELF) 中濃度は、約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁷⁾。
6. 成人の腹膜炎患者 2 例に ABK 75mg を 30 分点滴静注した時の最高腹水中濃度は 1.86~5.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁸⁾。
7. 皮膚・軟部組織感染症患者の滲出液中濃度は (24 時間あたり) 平均値 7.8~14.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与開始 60 分後の血中濃度を高めることで浸出液中濃度が上昇することが報告されている⁹⁾。
8. 筋肉内注射することもできる。

有効性

9. TDM 施行患者を対象とした調査の結果、敗血症で 83.3%、肺炎で 79.3% の有効率を示した。また $C_{\text{max}}/\text{MIC}\geq 8$ 以上で期待する臨床効果が得られるものと考えられている¹⁰⁾。
10. 腎機能正常者における重症感染症では、目標濃度を達成するために 300mg (5.5~6.0mg/kg) が必要という報告がある^{11,12)}。

安全性

11. 主な副作用として、腎障害、肝障害などが報告されている。
12. 最低血中濃度 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が繰り返されると、第 8 脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなる可能性がある。
13. アミノグリコシド系による耳毒性の感受性亢進には、ミトコンドリア遺伝子 A1555G 変異が関与するとの報告がある¹³⁾。

出典一覧

- 1) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 471-6
- 2) 蔵園瑞代, 山田恵子, 平井洋子, 井田孝志, 井上松久: MRSA の疫学動向と各種抗菌薬の抗菌活性について。日化療会誌 2002; 50: 494-9
- 3) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2012; 18: 609-20
- 4) 古本雅宏, 本田孝行, 山崎善隆, 佐野健司, 上原 剛, 塩原真弓, 他: 信州大学医学部附属病院において分離された *Staphylococcus* 属の薬剤感受性。信州医学雑誌 2005; 53: 209-20
- 5) 細坂泰子, 花木秀明: グラム陽性球菌によるセプシス。治療学 2006; 40: 509-12
- 6) 吉田俊昭, 山本真志, 大石和徳, 田口幹雄, 井手政利, 渡辺貴和雄, 他: 新アミノ配糖体系抗生物質 HBK の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 1986; 34 (S-1): 332-43
- 7) Funatsu Y, Hasegawa N, Namkoong H, Fujiwara H, Betsuyaku T, Iwata S, et al: Penetration of arbekacin Sulfate

- to the lung tissue. Proceedings of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012; Abstract No.2068
- 8) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎: 点滴静注法による胆嚢炎・腹膜炎に対する HBK の臨床的研究。薬理と治療 1986; 14: 7115-30
 - 9) Hayashi M, Ooi K, Yamada S, Wakabayashi H, Imanishi T, Kondo M, et al: [Arbekacin sulfate concentrations in peripheral lymph and in serum after intravenous injection: report of four cases]. Jpn J Antibiot 2012; 65: 207-15
 - 10) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM 研究 2010; 27: 55-71
 - 11) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. J Infect Chemother 2012; 18: 241-6
 - 12) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. J Infect Chemother 2013; 19: 128-37
 - 13) 山唄達也: ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害。耳鼻咽喉科臨床 2011; 104: 533-40

d. LZD の特徴

作用機序

オキサゾリジノン系に属する合成抗菌薬である。LZD は細菌の蛋白合成過程の開始段階に作用することにより抗菌力を発揮することから、既存の抗菌薬と交叉耐性を示さないことが示唆される。

体内動態・組織移行

1. 経口剤の生物学的利用率はほぼ 100% であり、半減期は約 6 時間である¹⁾。
2. タンパク結合率は 31% と低く¹⁾、良好な組織移行性を示し、組織への移行率（組織/血漿濃度）は、肺胞被覆液（ELF）で 415%²⁾、髄液 160%³⁾、皮膚（炎症性水泡）104%⁴⁾、筋肉 94% および骨 60%⁵⁾ である。また、糖尿病患者での炎症皮膚組織への移行性も変化はない⁶⁾。
3. LZD の薬物動態は腎機能に影響されず、腎機能障害者においても用量調節を必要とない⁷⁾。
4. 透析膜により 30~50% が除去されることが報告されている⁷⁾。
5. 点滴静注剤と経口剤の 2 剤形を有し、投与量はともに 1 回 600mg の 1 日 2 回投与である。現在、経口投与可能な抗 MRSA 薬は LZD のみである。

有効性

6. MRSA による院内肺炎を対象とした VCM との比較試験において、試験終了時の臨床効果で統計学的な有意差を示している（有効率、LZD 57.6%、VCM 46.6%）⁹⁾。
7. MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした VCM との比較試験において、試験終了時の臨床効果は VCM と LZD で同等であった⁹⁾。
8. グラム陰性菌に対して抗菌活性を示さないため、経験的治療に用いる場合にはグラム陰性菌をカバーする薬剤の併用が必要となる。

安全性

9. 副作用として、血小板減少、貧血などが報告されており、投与期間が 14 日間を超えると血小板減少の頻度が増加することが報告されている。
10. セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）の発生がまれに報告されている¹⁰⁾。

出典一覧

- 1) Welshman I R, Sisson T A, Jungbluth G L, Stalker D J, Hopkins N K: Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. Biopharm Drug Dispos 2001; 22: 91-7
- 2) Conte J E Jr, Golden J A, Kipps J, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1475-80
- 3) Villani P, Regazzi M B, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentra-

- tions in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-7
- 4) Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843-6
 - 5) Lovering A M, Zhang J, Bannister G C, Lankester B J, Brown J H, Narendra G, et al: Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 73-7
 - 6) Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al: Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1093-100
 - 7) Brier M E, Stalker D J, Aronoff G R, Batts D H, Ryan K K, O'Grady M, et al: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775-80
 - 8) Wunderink R G, Niederman M S, Kollef M H, Shorr A F, Kunkel M J, Baruch A, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infect Dis* 2012; 54: 621-9
 - 9) Itani K M, Dryden M S, Bhattacharyya H, Kunkel M J, Baruch A M, Weigelt J A: Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010; 199: 804-16
 - 10) Butterfield J M, Lawrence K R, Reisman A, Huang D B, Thompson C A, Lodise T P: Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 494-502

e. DAP の特徴

作用機序

1. 新規の環状リポペプチド系抗菌薬で、他の抗菌薬とは異なる新しい作用機序を持つ。MRSA をはじめとするグラム陽性菌の細胞膜に結合し、膜電位の脱分極を引き起こすことにより、速やかに殺菌する¹⁾。

体内動態・組織移行

2. 投与方法は1日1回30分間の点滴静注のほか、短時間かつ少ない液量で投与が可能なボラス投与（静脈内注射）も選択できる。
3. 日本人健康成人にDAP 4mg/kg および6mg/kg を1日1回30分間で点滴静注した際の最高血中濃度は、それぞれ50~60 μ g/mL, 75~85 μ g/mL 程度に達し、主に腎からゆっくりと排泄される²⁾。血中半減期は約7~10時間である²⁾。ボラス投与の場合も体内動態に大きな違いはない¹⁴⁾。
4. DAPの皮膚や骨への組織移行は良好である^{3,4)}。糖尿病患者においても健常人同様の組織移行が確認されている³⁾。
5. DAPは、肺サーファクタントと結合する性質があるため、肺炎に対して有効性を期待できない⁵⁾。
6. DAPのTDMは不要である。

有効性

7. MRSAを含む黄色ブドウ球菌による敗血症および感染性心内膜炎において、標準治療群（VCMまたは半合成ペニシリン、いずれも最初の4日間GM併用）に対しDAP（6mg/kg/日）は同等の効果が認められた⁶⁾。MRSA患者における有効率はDAP治療群で44.4%、VCM+GM群で32.6%であった^{6,7)}。
8. MRSAを含むグラム陽性菌による複雑性皮膚軟部組織感染症において、標準治療群（VCMまたは半合成ペニシリン）に対してDAP（4mg/kg/日）は同等の効果が認められたほか、DAP群ではより短期間で治癒することが示された⁸⁾。
9. 骨髄炎や敗血症性関節炎に対する有効性が報告されている⁹⁻¹³⁾。DAP 6mg/kg以上の投与でより良好な成績に繋がる可能性が示唆されている¹¹⁾。

安全性

10. 腎機能への安全性は高く、全般的に良好な安全性プロファイルを有する^{6,8,14)}。
11. 骨格筋への影響が知られているため、DAP治療中は週1回以上のCPKのモニタリングを行う¹⁴⁾。
12. まれな副作用として好酸球性肺炎が報告されている¹⁵⁾。

出典一覧

- 1) Silverman J A, Perlmutter N G, Shapiro H M: Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2538-44
- 2) 長谷川節雄, 三木 恵, 温 恵子, 青木郁夫: ダプトマイシン (MK-3009) の第 I 相単回および反復静脈内投与試験。化学療法の領域 2011; 27: 2323-36
- 3) Kim A, Suecof L A, Sutherland C A, Gao L, Kuti J L, Nicolau D P: *In vivo* microdialysis study of the penetration of daptomycin into soft tissues in diabetic versus healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3941-6
- 4) Traunmüller F, Schintler M V, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al: Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1252-7
- 5) Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52
- 6) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65
- 7) Rehm S J, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein B I, Vigliani G A, et al: Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1413-21
- 8) Arbeit R D, Maki D, Tally F P, Campanaro E, Eisenstein B I: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81
- 9) Lalani T, Boucher H W, Cosgrove S E, Fowler V G, Kanafani Z A, Vigliani G A, et al: Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 177-82
- 10) Lamp K C, Friedrich L V, Mendez-Vigo L, Russo R: Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* 2007; 120 (10 Suppl 1) S13-20
- 11) Crompton J A, North D S, McConnell S A, Lamp K C: Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. *J Chemother* 2009; 21: 414-20
- 12) Forrest G N, Donovan B J, Lamp K C, Friedrich L V: Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with document gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 213-7
- 13) Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al: Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5626-32
- 14) キュビシン静注用 350mg 添付文書, 2013 年 8 月改訂 (第 3 版), MSD
- 15) Phillips J, Cardile A P, Patterson T F, Lewis J S 2nd: Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 804-8

【利益相反自己申告】

二木芳人は、ファイザー（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、第一三共（株）、アステラス製薬（株）、大正富山医薬品（株）、塩野義製薬（株）、MSD（株）、大日本住友製薬（株）より講演料を受けている。

二木芳人は、武田薬品工業（株）、ファイザー（株）、第一三共（株）、バイエル薬品（株）、大正富山医薬品（株）、大正製薬（株）、大日本住友製薬（株）、田辺三菱製薬（株）、中外製薬（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、富士フィルムファーマ（株）、MSD（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

二木芳人は、アステラス製薬（株）、杏林製薬（株）、第一三共（株）、塩野義製薬（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、富山化学工業（株）、テバ製薬（株）より寄付講座の資金援助を受けている。

青木信樹は、第一三共（株）、大正富山医薬品（株）、杏林製薬（株）、バイエル薬品（株）より講演料を受けている。

岩田 敏は、アステラス製薬（株）、大正富山医薬品（株）、ファイザー（株）、MSD（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、第一三共（株）、ジャパンワクチン（株）、大日本住友製薬（株）より講演料を受けている。

岩田 敏は、（株）ニコンより研究費を受けている。

砂川慶介は、大正富山医薬品（株）、富山化学工業（株）、Meiji Seika ファルマ（株）より講演料を受けている。

高橋 聡は、第一三共（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

竹末芳生は、MSD（株）、ファイザー（株）、大正富山医薬品（株）、アステラス製薬（株）、第一三共（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、大日本住友製薬（株）、塩野義製薬（株）より講演料を受けている。

竹末芳生は、大正富山医薬品（株）、塩野義製薬（株）、アステラス製薬（株）、大日本住友製薬（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

朝野和典は、ファイザー（株）、MSD（株）より講演料を受けている。

花木秀明は、コージンバイオ（株）より寄付講座の資金援助を受けている。

堀 誠治は、第一三共（株）より講演料を受けている。

堀 誠治は、第一三共（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

松本哲哉は、ファイザー（株）、MSD（株）、Meiji Seika ファルマ（株）より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、富山化学工業（株）より顧問料を受けている。

三嶋廣繁は、ファイザー（株）、大日本住友製薬（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、大正富山医薬品（株）、MSD（株）、第一三共（株）、アステラス製薬（株）、ミヤリサン製薬（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、塩野義製薬（株）より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、ファイザー（株）、大日本住友製薬（株）、大正富山医薬品（株）、MSD（株）より原稿料を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬（株）、MSD（株）、杏林製薬（株）、富山化学工業（株）、バイエル薬品（株）より研究費を受けている。

三嶋廣繁は、MSD（株）、アステラス製薬（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、セフェイド合同会社、第一三共（株）、大日本住友製薬（株）、ファイザー（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

吉田耕一郎は、ファイザー（株）、MSD（株）より講演料を受けている。

柳原克紀は、ファイザー（株）、MSD（株）より講演料を受けている。

柳原克紀は、ファイザー（株）、MSD（株）より研究費を受けている。

渡辺晋一は、マルホ（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、佐藤製薬（株）よりコンサルタント料を受けている。

渡辺晋一は、(株)ポーラファルマより講演料を受けている。

岸田修二、小林昌宏、佐藤淳子、松下和彦、光武耕太郎は申告すべきものなし。

大村雅之は、MSD (株) の社員である。

竹村卓哉は、塩野義製薬 (株) の社員である。

齋藤京二郎は、ファイザー (株) の社員である。

新井田昌志は、Meiji Seika ファルマ (株) の社員である。

牧野直典は、サノフィ (株) の社員である。