

# MRSA感染症の 治療ガイドライン

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 編

改訂版  
2019

# MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2019

## 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：松本哲哉（国際医療福祉大学医学部感染症学講座）
- 副委員長：竹末芳生（兵庫医科大学感染制御学）
- 委員：岩田 敏（国立がん研究センター中央病院感染症部）  
植田貴史（兵庫医科大学病院感染制御部）  
内山勝文（北里大学医学部整形外科学）  
小林昌宏（北里大学薬学部）  
高橋 聡（札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座）  
田村 豊（酪農学園大学動物薬教育研究センター）  
朝野和典（大阪大学医学部感染制御部）  
中嶋一彦（兵庫医科大学感染制御部）  
中嶋秀人（日本大学医学部内科学系神経内科学分野）  
花木秀明（北里大学感染制御研究センター）  
藤村 茂（東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室）  
堀 誠治（東京慈恵会医科大学感染制御科）  
松下和彦（川崎市立多摩病院（指定管理者：聖マリアンナ医科大学）整形外科）  
松元一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）  
三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）  
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）  
峯 嘉子（柏厚生総合病院皮膚科）  
柳原克紀（長崎大学病院検査部）  
山岸由佳（愛知医科大学病院感染症科/感染制御部）  
山田浩司（関東労災病院整形外科・脊椎外科）  
山本善裕（富山大学附属病院感染症科）  
吉田耕一郎（近畿大学病院安全管理部感染対策室）  
渡辺晋一（帝京大学医真菌研究センター）
- オブザーバー：佐藤淳子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
- 顧問：二木芳人（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

## 序 文

「MRSA 感染症の治療ガイドライン 2019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、および一般社団法人日本感染症学会は、2013年に「MRSA 感染症の治療ガイドライン」の第一版を公表しました。以後、2014年、2017年と続けて改訂版を作成し公表しておりますが、これはMRSAをはじめ感染症を取り巻く状況の変化に対応することが主な目的でした。

国内の各種サーベイランスにおいて、黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合は減少傾向を示しており、医療機関における感染対策が功を奏している結果であると考えます。ただし、それでも耐性菌の中でMRSAが分離される頻度はいまだに群を抜いて最も高く、診療面で、また感染対策において重要な耐性菌であることに違いありません。また、2016年に政府が提唱した薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合を2020年に20%以下にする目標が掲げられておりますが、現状としてその目標の達成はかなり難しく、MRSAの問題が解決したとは到底言いがたい状況です。

MRSA そのものも変化を遂げており、例えば、市中感染型のMRSAは増加傾向を示し、市中の本来健康な方の診療においてもMRSAを考慮に入れる必要性が高まっています。また、院内においても、従来の院内感染型に加えて、市中感染型のMRSAが入り込んで来ています。さらに海外では家畜関連型のMRSAが問題となっており、MRSA感染症の多様化が進んでいます。

診療面では2018年に新しい抗MRSA薬のテジゾリドが発売となり、治療の選択肢が増えました。これによりさらに各薬剤の特徴を理解して、個々の症例に適した薬剤を選択する必要性が増しています。

このような状況を考慮して、今回、マイナーチェンジではありますが、2019年改訂版を公表することになりました。

なお、これまで本ガイドラインの作成委員会の委員長を務めてこられた二木芳人先生、および委員としてご尽力いただいた先生方、さらに作成にご協力いただいた関係各位にここで改めて感謝いたします。

本ガイドラインを臨床の現場でさらに有効に活用していただけることを望んでおります。

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 松本哲哉

## 略語一覧表

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

抗菌薬		
略語	英	和
AZT	aztreonam	アズトレオナム
CEZ	cefazolin	セファゾリン
CLDM	clindamycin	クリンダマイシン
DOXY	doxycycline	ドキシサイクリン
FA	fusidic acid	フシジン酸
FOM	fosfomycin	ホスホマイシン
FRPM	faropenem	ファロペネム
GM	gentamicin	ゲンタマイシン
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
MINO	minocycline	ミノサイクリン
MUP	mupirocin	ムピロシン
NDFX	nadifloxacin	ナジフロキサシン
NFPC	nafticillin	ナフシリン
QPR/DPR	quinupristin/dalfopristin	キノプリスチン/ダルホプリスチン
RFP	rifampicin	リファンピシン
SBT/ABPC	sulbactam/ampicillin	スルバクタム/アンピシリン
ST	sulfamethoxazole-trimethoprim	スルファメトキサゾール-トリメトプリム
TC	tetracycline	テトラサイクリン
TGC	tigecycline	チゲサイクリン
TOB	tobramycin	トブラマイシン

その他		
略語	英	和
ABU	asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿
AUC	area under the blood concentration time curve	薬物血中濃度-時間曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
CA-MRSA	community acquired MRSA	市中感染型 MRSA
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
CNS	coagulase negative staphylococcus	コアグラールゼ陰性ブドウ球菌
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CORE	The Cubicin Outcomes Registry and Experience	キュビシン海外市販後試験
CPIS	Clinical pulmonary infection score	臨床肺感染スコア
cSSTI	complicated skin and soft tissue infection	複雑性皮膚軟部組織感染
ET	exfoliative toxin	表皮剥離性毒素

EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会
HA-MRSA	hospital-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	院内感染型 MRSA
HCAP	Healthcare Associated Pneumonia	医療施設関連肺炎
IDSA	Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会
JANIS	Japan Nosocomial Infection Surveillance	厚生労働省院内感染対策サーベイランス
JHAIS	Japan Healthcare Associated Infections Surveillance	
LA-MRSA	livestock-associated MRSA	家畜関連 MRSA
MIC	minimal (minimum) inhibitory concentration minimally inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRCNS	methicillin-resistant coagulase negative staphylococci	メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
NHCAP	Nursing and Healthcare Associated Pneumonia	医療・介護関連肺炎
NTED	Neonatal TSS-like Exanthematous Disease	新生児 TSS 様発疹症
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PSB	protected specimen brush	検体採取用ブラシ
PVL	Panton-Valentine leukocidin	白血球溶解毒素
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群
SSI	surgical site infections	手術部位感染
SSSS	Staphylococcal Scalded Skin Syndrome	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群
TSST-1	toxic shock syndrome toxin 1	毒素性ショック症候群毒素-1
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VISA	vancomycin-intermediate resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌

## 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, 第二選択薬について

第一選択薬	初期治療に推奨される薬剤を記載
第二選択薬	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, わが国の臨床現場で現実的により使用されているほうを優先して記載することとした。

本ガイドラインでは保険適応症外あるいは適応用法・用量外の抗菌薬使用には※を付記した。

# 目 次

序文

略語一覧表・推奨度とエビデンスレベルの設定規準・第一選択薬，第二選択薬について

I.	MRSA の疫学と感受性	
a.	疫学	1
b.	感受性	5
II.	MRSA の院内感染対策	14
III.	人獣共通感染としての MRSA	17
IV.	抗 MRSA 薬の種類と特徴，選択の基準	21
V.	抗 MRSA 薬の併用療法	27
VI.	疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用	
a.	呼吸器感染症	34
b.	菌血症	41
c.	感染性心内膜炎	46
d.	皮膚・軟部組織感染症	
(1)	皮膚科領域	51
(2)	手術部位感染を中心とした	60
e.	腹腔内感染症	72
f.	骨・関節感染症（整形外科領域感染症）	77
g.	中枢神経系感染症	94
h.	尿路感染症	102
i.	小児領域感染症	107
j.	術後感染予防投与	115
k.	経験的治療	122
VII.	抗 MRSA 薬の TDM	125
附-1.	各薬剤の特徴について	
a.	VCM の特徴	131
b.	TEIC の特徴	132
c.	ABK の特徴	135
d.	LZD の特徴	137
e.	DAP の特徴	139
f.	TZD の特徴	141



# I. 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、代表的な耐性菌の一つである。
2. MRSA は臨床的および細菌学的背景を基に、院内感染型 MRSA, 市中感染型 MRSA（CA-MRSA ; community-acquired MRSA）, および家畜関連型 MRSA に分けることができる。
3. 院内感染型 MRSA は近年、減少傾向を認め、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は全国集計の平均で 50%程度となり、それ以下の施設も認められる。
4. 入院患者において MRSA が分離される主な疾患として、呼吸器感染症, 菌血症, 皮膚・軟部組織感染症, 手術創感染症, 尿路感染症などが挙げられる。
5. CA-MRSA は主に皮膚・軟部組織感染症の患者から分離されやすく、国内でも外来患者を中心に分離例が増加傾向にある。
6. CA-MRSA のうち、米国で最も多く分離されている USA300 のタイプは国内ではまれにしか分離されていない。
7. CA-MRSA の病原因子として重要な PVL（Panton-Valentine leukocidin）産生株は以前国内ではほとんど検出されていなかったが、最近は増加傾向を示している。

### Literature review

MRSA 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るが、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、近年は減少傾向が認められる<sup>1)</sup>。国内の診療報酬請求と JANIS のデータを用いた解析結果によると、MRSA 感

表 1. 院内感染型および市中感染型 MRSA の比較

	院内感染型 (HA-MRSA)	市中感染型 (CA-MRSA)
臨床的定義	入院患者から分離される MRSA	市中の健康人から分離される MRSA
細菌学的定義 (SCCmec による分類)	主に type II (他に type I, III)	主に type IV (他に type V)
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 (国内では少ない)
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
薬剤感受性	多剤耐性	比較的多くの抗菌薬に感性
治療経過	難治性	反応良好 (ただし肺炎は重症化)

染症の罹患率は 10 (年間 10 万人あたり) と推定される<sup>2)</sup>。

JANIS (厚生労働省院内感染対策サーベイランス) の検査部門の 2017 年報<sup>1)</sup>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 6.48% を示し、耐性菌のなか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 93.88% を占めている<sup>3)</sup>。

MRSA が分離される主な疾患として、VAP (人工呼吸器関連肺炎) 等を含む肺炎、菌血症、皮膚・軟部組織感染症、手術創感染症、尿路感染症などがある<sup>3)</sup>。ただし MRSA が分離されたとしても実際に感染症の原因菌であったと確定することは困難である。例えば MRSA は呼吸器検体からしばしば分離されるが、実際に肺炎の起因菌かどうかはさらに評価を行って慎重に判断する必要がある<sup>4,5)</sup>。

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-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) および家畜関連 MRSA (LA-MRSA : livestock-associated MRSA) が存在している (LA-MRSA については他の項参照)。

HA-MRSA と CA-MRSA の鑑別については、臨床的な観点からは入院患者から分離された MRSA を HA-MRSA、市中の健康人から分離された MRSA を CA-MRSA とそれぞれ定義している (表 1)。

一方、細菌学的には SCCmec の遺伝子型を調べて I, II, III 型を HA-MRSA, IV 型, V 型を CA-MRSA とそれぞれ定義している。このように臨床的な定義と細菌学的な定義が異なるため、どちらの定義を用いるかによって判断が異なる可能性がある。両者を厳密に鑑別するためには、SCCmec に基づいた細菌学的な判定が重視されるが、一般の検査室で確認することは困難である。そこで、実際には臨床的な鑑別を参考にしながら、薬剤感受性が比較的良好な MRSA を CA-MRSA と簡易的に判定するケースが多い。

一般的に HA-MRSA 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を有する人から分離されるケースが多い。一方、CA-MRSA は主に小児や若



年層の健康人が感染し、学校などで広がりやすい傾向がある<sup>6)</sup>。ただし最近では、入院患者からも細菌学的に CA-MRSA と判断される菌が分離されることも少なくなく、患者背景のみで HA-MRSA と CA-MRSA を明確に分けることは困難である<sup>7,8)</sup>。

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る。その予後は良好であるが、まれに肺炎を起こすと致死率が高い<sup>9)</sup>。米国をはじめとして海外では USA300 という流行株が存在し、白血球溶解毒素 (Panton-Valentine leukocidin : PVL) を産生する株が多い<sup>10)</sup>。一方、国内では USA300 のタイプの CA-MRSA 株はまれであり、PVL 産生株も少ないとされているが、最近では増加傾向が認められる<sup>11~14)</sup>。

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が<sup>15)</sup>、その割合は不明である。

#### 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（2017年報），2018  
[https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2017/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201700.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf)
- 2) Tanihara S, Suzuki S: Estimation of the incidence of MRSA patients: evaluation of a surveillance system using health insurance claim data. *Epidemiol Infect* 2016 ; 144: 2260-7
- 3) 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（2017年報），2018  
[https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2017/3/2/zen\\_Open\\_Report\\_201700.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/2/zen_Open_Report_201700.pdf)
- 4) Enomoto Y, Yokomura K, Hasegawa H, Ozawa Y, Matsui T, Suda T: Healthcare-associated pneumonia with positive respiratory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* culture: Predictors of the true pathogenicity. *Geriatr Gerontol Int* 2016 Feb 5 [Epub ahead of print]
- 5) Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migiyama Y, Morinaga Y, et al: Predictors of the pathogenicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Respirology* 2014; 19: 556-62
- 6) Montravers P, Snauwaert A, Welsch C: Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 131-8
- 7) 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
- 8) Inomata S, Yano H, Tokuda K, Kanamori H, Endo S, Ishizawa C, et al: Microbiological and molecular epidemiological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 729-36
- 9) Karampela I, Poulakou G, Dimopoulos G: Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 930-40
- 10) Glaser P, Martins-Simões P, Villain A, Barbier M, Tristan A, Bouchier C, et al: Demography and Intercontinental Spread of the USA300 Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Lineage. *MBio* 2016; 7: e02183-15
- 11) Mine Y, Higuchi W, Taira K, Nakasone I, Tateyama M, Yamamoto T, et al: Nosocomial outbreak of multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and carbuncles in Japan. *J Dermatol* 2011; 38: 1167-71
- 12) Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T: Molecular Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan. *Microb Drug Resist* 2015; 21: 441-7
- 13) Uehara Y, Ito T, Ogawa Y, Hirotsuki S, Shoji T, Tame T, et al: Molecular epidemiologic study of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin gene among family members in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 700-2
- 14) Kawaguchiya M, Urushibara N, Ghosh S, Kuwahara O, Morimoto S, Ito M, et al: Genetic diversity of emerging Panton-Valentine leukocidine/arginine catabolic mobile element (ACME)-positive ST8 SCCmec-IVa methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(MRSA) strains and ACME-positive CC5 (ST5/ST764) MRSA strains in Northern Japan. J Med Microbiol 2013; 62: 1852-63

- 15) 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), テジゾリド (TZD) 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GMで代用した。)
2. ABKとDAPは強い殺菌力を有す。VCMとTEICの殺菌力は弱く、LZDとTZDは静菌的作用を示す。
3. MRSAに対するTEICとLZDのMIC<sub>90</sub>は2μg/mL, ABK, VCM, DAPは1μg/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2μg/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が、近年は減少傾向にある。
5. 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MIC<sub>90</sub>は0.125と≤0.06μg/mLであるが、近年は極少数ではあるが耐性菌が認められる。
6. CA-MRSAはβ-ラクタム薬に感性を示すことがあるが、容易に高度耐性化するので使用しない。
7. 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。
8. 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。
9. 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。
10. いずれの抗菌薬にも耐性菌が存在するので適切にMICを測定すべきである。

## Literature review

わが国で認可されている抗 MRSA 薬は、VCM, TEIC, ABK, LZD, DAP, TZD の 6 種類である。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>1)</sup>と European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>2)</sup>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 のほうが厳しい基準を設けている。

3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスのデータ<sup>3~9)</sup>を参考にした表 3 から、CLSI 基準では耐性菌は存在しないが、EUCAST では TEIC で 3.0%、DAP で 0.8% の耐性菌が存在することになる。ABK に基準はないが、2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を breakpoint とすると 2.1% 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<sup>10,11)</sup>。特に DAP はバイオフィーム形成時のような増殖の遅い菌に対しても殺菌する能力を有している<sup>12,13)</sup>。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<sup>11,14)</sup>。LZD と TZD の殺菌力はほとんどなく静菌的に作用するが、これは完全に蛋白合成を止めた結果である。この状態は死ぬことさえできない冬眠状態であり<sup>12)</sup>、貪食細胞への抵抗性を奪った捕食されやすい状態になっていると考えられる。

表 3 に三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて収集された MRSA 株に対する各種抗菌薬の感受性結果を示す<sup>3~9,16)</sup>。TEIC と LZD の MIC<sub>90</sub> は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ABK, VCM, DAP は 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ST は 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、RFP は  $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$  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。

表 2. 各種抗 MRSA 薬の *S. aureus* に対する breakpoint (CLSI と EUCAST の比較)

	CLSI			EUCAST	
	S	I	R	S	R
VCM	$\leq 2$	4, 8	$\geq 16$	$\leq 2$	$> 2$
TEIC	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 2$	$> 2$
LZD	$\leq 4$	—	$\geq 8$	$\leq 4$	$> 4$
DAP	$\leq 1$	—	—	$\leq 1$	$> 1$
GM (ABK)	$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 1$	$> 1$
TZD	$\leq 0.5$	—	—	$\leq 0.5$	$> 0.5$

S : susceptible, I : intermediate, R ; resistant  
 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)

表 3. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて収集された MRSA 株に対する各種抗菌薬の感受性

Antibacterial agent		MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )															
		strains	$\leq 0.06$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	$\geq 256$	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
ABK	n	1,005		4	109	467	326	78	15	5	1					0.5	1
	%			0.4	11.2	57.7	90.1	97.9	99.4	99.9	100.0						
VCM	n	1,005			1	117	797	90								1	1
	%				0.1	11.7	91.0	100.0									
TEIC	n	1,005		3	29	387	432	121	23	10						1	2
	%			0.3	3.2	41.7	84.7	96.7	99.0	100.0							
LZD	n	1,005				5	234	691	75							2	2
	%					0.5	23.8	92.5	100.0								
DAP	n	241			64	144	34	2								0.5	1
	%				26.2	85.2	99.2	100.0									
RFP	n	221	218	1	1			1								$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	%		98.6	99.1	99.5	99.5	99.5	100.0									
ST	n	418	292	114	7	1			1		3*					$\leq 0.06$	0.125
	%		69.9	97.1	98.8	99.0	99.0	99.0	99.3	99.3	100.0						

原因菌のみで評価。\*  $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$  : 最高測定濃度  
(文献 3~9, 16 より引用改変)

表 4. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて収集された 1,005 株の VCM MIC  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  の分離率

	SA (株)	MRSA (株)	VCM $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ (株)	VCM $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 割合 (%)
2006 RTI	205	130	13	10.0
2007 RTI	226	135	20	14.8
2008 RTI	189	113	13	11.5
2009 RTI	130	76	10	13.2
2010 RTI	206	104	6	5.8
2010 SSI	142	103	10	9.7
2011 UTI		55	3	5.5
2011 ENT	112	29	0	0.0
2012 RTI	232	119	9	7.6
2013 DMT	579	141	6	4.3
合計	2,076	1,005	90	9.0

原因菌のみで評価。  
(文献 16 より引用改変)

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<sup>17~19)</sup>。この MIC creeping が無いとの報告もあるが<sup>20, 21)</sup>、長期保存後に再測定した株はほとんどが感化するもので、「無いとの報告」はこれら再測定株の結果に起因するとの報告もある<sup>22, 23)</sup>。さらに、同系統の TEIC にも同様の現象が報告されている<sup>24)</sup>。

さらに、VCM の MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  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<sup>25~29)</sup>。この MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  の株の検出は、表 4 に示すように近年になっての減少傾向が認められる。

世界的には 10% 程度存在しているが<sup>30)</sup>、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<sup>1,2)</sup>。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 で除する 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<sup>31,32)</sup>。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<sup>22,23)</sup>。

MIC creep による VCM の MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  を有する株の増加は、ヘテロ VISA の増加と密接に関連していると報告されている<sup>33,34)</sup>。このヘテロ VISA は、2 段階希釈で VCM の MIC が  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を有す極少数の細胞 (vancomycin-intermediate 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、 $\beta$ -ラクタム薬によって VCM 耐性が誘導される MRSA (BIVR) も報告されている<sup>35~38)</sup>。この株は  $\beta$ -ラクタム薬と 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 の性質も併せもっている<sup>38)</sup>。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。また、最近になって slow VISA 株が報告されており、この株は 72 時間以上の培養で VCM の MIC が  $8\sim 24 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示している<sup>39)</sup>。

また、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 MIC<sub>90</sub> は 0.125 と  $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。RFP の単独使用は耐性化しやすく ST 合剤との併用によって RNA 合成を 3 段階で阻害する結果 (図 1)、耐性菌出現率が抑制されると報告されている<sup>40,41)</sup>。

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。表 3 に 3 学会 (日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会) 合同抗菌薬感受性サーベイランスで収集された結果を示す<sup>3~9,16)</sup>。いずれの抗菌薬も良好な感受性を示しているが、各施設間で特有の MRSA が存在するため、それぞれで異なった MIC 値を取る場合があるので、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。

CA-MRSA は  $\beta$ -ラクタム薬に感性を示す場合があるが、 $\beta$ -ラクタム薬で容易に高度耐性化するので  $\beta$ -ラクタム薬は使用しない<sup>42,43)</sup>。CA-MRSA は SCC<sub>mec</sub> 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<sup>44)</sup>。

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  $1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の MRSA 感染患者の治療効果は低下するとの報告<sup>45~49)</sup>があるが、E-test で得ら



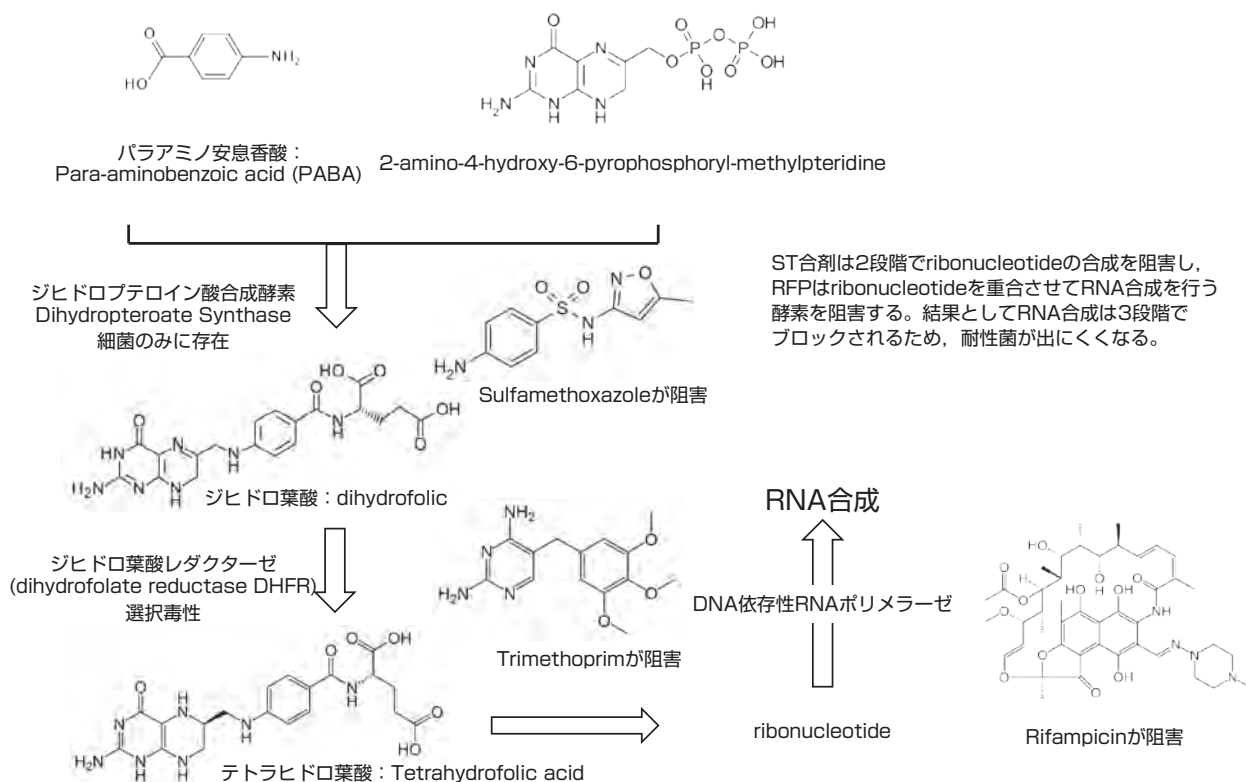


図 1. ST 合剤と RFP 併用による RNA 合成阻害機構

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<sup>50-53)</sup>。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 の相関を確認することも重要である<sup>51)</sup>。LZD 耐性は、自己遺伝子内の 23S rRNA domain V の変異 (G2576T, T2500A 等) に起因していたが<sup>54)</sup>、近年では伝達可能なプラスミド上の *cfr* 遺伝子 (23S rRNA adenine 2503 をメチル化する酵素) による耐性も報告されている<sup>55, 56)</sup>。

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<sup>57, 58)</sup>。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。耐性株は、*mprF* の変異によって細胞膜上の (+) が多くなるため、DAP の (+) と反発しあって DAP は膜に結合できなくなる<sup>59, 60)</sup>。DAP の耐性機序は数多く報告されているが<sup>61)</sup>、*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合わせた全例では DAP で 5.8% (7/120)、VCM で 13.2% (7/53) であった<sup>61)</sup>。また、同様に治療失敗例のみ の評価では DAP が 31.6% (6/19)、VCM が 44.4% (4/9) であったと報告されているた

め、双方ともに治療中でも非感性もしくは耐性細胞の出現には注意が必要である<sup>61)</sup>。またDAPの感受性はCa<sup>++</sup>濃度に大きく影響を受けるので、測定培地中のCa<sup>++</sup>濃度には充分に気をつける必要がある<sup>62)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100S 26<sup>th</sup> Edition. Wayne, Pennsylvania, 2016
- 2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. Munich and Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2016
- 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) 第89回日本感染症学会総会（京都）日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会 3学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業 委員会報告, 2015年4月17日
- 8) 第63回日本化学療法学会総会（東京）日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会 3学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業 委員会報告, 2015年6月5日
- 9) 第27回日本臨床微生物学会総会（仙台）日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会 3学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業 委員会報告, 2015年1月31日
- 10) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and postantibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 471-6
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegville 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
  - 20) 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
  - 21) 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
  - 22) 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
  - 23) Kruzel 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
  - 24) Zhuo C, Xu YC, Xiao SN, Zhang GY, Zhong NS: Glycopeptide minimum inhibitory concentration creep among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from 2006–2011 in China. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 578-81
  - 25) 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
  - 26) 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
  - 27) 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
  - 28) 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
  - 29) 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
  - 30) 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
  - 31) 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
  - 32) 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/pharmacodynamics analysis. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 273-80
  - 33) 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
  - 34) 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
  - 35) 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
  - 36) 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
  - 37) 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
  - 38) 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
  - 39) Saito M, Katayama Y, Hishinuma T, Iwamoto A, Aiba Y, Kuwahara-Arai K, et al: “Slow VISA,” a novel phenotype of vancomycin resistance, found in vitro in heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain Mu3. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5024-35

- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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 2 microg/mL and risk factors, costs, and outcomes in inpatients undergoing hemodialysis. *Clin Ther* 2006; 28: 1208-16
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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<sup>®</sup> and an automated testing method. *South Med J* 2010; 103: 1124-8
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) LaMarre J M, Locke J B, Shaw K J, Mankin A S: Low fitness cost of the multidrug resistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3714-9
- 56) Cuny C, Arnold P, Hermes J, Eckmanns T, Mehraj J, Schoenfelder S, et al: Occurrence of *cfr*-mediated multiresistance in staphylococci from veal calves and pigs, from humans at the corresponding farms, and from veterinarians and their family members. *Vet Microbiol* 2017; 200: 88-94
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) Boucher H W, Sakoulas G: Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 601-8
- 61) 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

- 62) Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 51-8
- 63) Bensaci M, Flanagan S, Sandison T: Determination of Tedizolid susceptibility interpretive criteria for gram-positive pathogens according to clinical and laboratory standards institute guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 214-20
- 64) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019  
<http://www.eucast.org>.

## II. MRSA の院内感染対策

### Executive summary

1. MRSA は医療機関における感染対策の最も主要な菌である (A-I)。
2. MRSA の伝播予防策として接触予防策が用いられる (A-I)。
3. 日常の診療や看護業務における標準予防策の徹底, 特に適切な手指衛生が重要である (A-I)。
4. 抗菌薬の適正使用も MRSA の感染対策上必要であり, Antimicrobial Stewardship を取り入れた積極的な取り組みが重要である (A-I)。
5. MRSA 保菌患者に対して, 単なる除菌を目的とした抗 MRSA 薬の投与は行うべきではない (B-II)。
6. MRSA を保菌した術前患者に対して, ムピロシン (MUP) による除菌 (B-II) やクロルヘキシジンを用いたシャワーや入浴 (B-III) が有用である。
7. 手術部位感染のリスクが高い MRSA 保菌者には VCM など抗 MRSA 薬の予防投与の適応となる (B-II)。
8. 院外からの持ち込みへの対策の一つとしてアクティブサーベイランスの有用性が報告されている (A-I)。

### Literature review

近年, MRSA の分離頻度の減少傾向が多くの施設で認められているものの, 耐性菌のなかでは最も分離頻度が高く, 感染対策上重視すべき病原体であることには変わりはない。MRSA が問題となる理由として, 個々の入院患者において難治性感染症の原因となりえるだけでなく, 院内でのアウトブレイクを起こす点が挙げられる。そこで, MRSA の感染対策においてまず重要になるのは MRSA の伝播を防ぐことである<sup>1)</sup>。MRSA の感染源となりうる保菌者や感染者に対して, 接触感染予防策が実施される<sup>2)</sup>。ただし, すべての患者が MRSA の保菌の有無が明らかになるわけではないので, 接触感染予防策の対象者を明確に



区別することは困難である。そのため、実際には手指衛生をはじめとする標準予防策の徹底が院内における MRSA の伝播を防ぐ有効な手段となる<sup>3~5)</sup>。標準予防策の徹底においては、特に適切な手指衛生が重要である。5つのタイミングの遵守をはじめとして、適切な方法で手指衛生を実施できるように医療スタッフへの教育や手指衛生が行いやすい環境の整備、実施状況の把握と現場へのフィードバックなどが必要である<sup>3,6~9)</sup>。

MRSA の伝播予防策に加えて、さらに保菌者において感染症の発症リスクを高めないことも重要な対策となりえる。MRSA に抗菌活性を有しない抗菌薬を投与された場合、常在菌が抑制され MRSA の選択的な増殖が可能となり、MRSA による感染リスクを高める要因となる。そのため、抗菌薬の適正使用は MRSA による感染のリスクを減らすためにも必要であり、Antimicrobial Stewardship を取り入れて多職種連携を図りながら、組織としての積極的な取り組みが望ましい<sup>3,10~12)</sup>。

MRSA 保菌者に対して、単なる除菌を目的として抗 MRSA 薬を投与することは控えるべきである。ただし、MRSA を保菌し術後感染のリスクが高いと考えられる患者においては、手術の際に用いられる予防的な抗菌薬として抗 MRSA 薬が適応となり、主に VCM が用いられ、執刀前2時間以内に投与を開始する<sup>13,14)</sup>。なお、MUP による MRSA の除菌<sup>15,16~19)</sup> やクロールヘキシジンシャワーや入浴<sup>18,20~22)</sup> が術後感染の予防に有用であると報告されている。

MRSA のアウトブレイクに対する対策としては、まず日常的に院内における MRSA の保菌者や感染者の状況把握が必要である。各病棟における保菌者および感染者数が通常のレベルを上回った場合は、院内伝播によるアウトブレイクが発生した可能性を考慮して、積極的に対策を講じる必要がある。なお、院内伝播が発生したことを適切に把握するためには、必要に応じて同一病棟の患者のスクリーニング検査や分離株の薬剤感受性の比較、さらにパルスフィールド電気泳動や POT 法による同一性の検討などが行われる<sup>23,24)</sup>。なお、入院前に保菌の有無を確認するアクティブサーベイランスが感染対策上、有用であると報告されている<sup>25~27)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Hansen S, Schwab F, Asensio A, Carsaw H, Heczko P, Klavs I, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? *Infection* 2010; 38: 159-64
- 2) Mangini E, Segal-Maurer S, Burns J, Aviccoli A, Urban C, Mariano N, et al: Impact of contact and droplet precautions on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1261-6
- 3) Kim Y C, Kim M H, Song J E, Ahn J Y, Oh D H, Kweon O M, et al: Trend of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in an institution with a high rate of MRSA after the reinforcement of antibiotic stewardship and hand hygiene. *Am J Infect Control* 2013; 41: e39-43
- 4) Woollard K V: Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust* 2006; 184: 253
- 5) MacDonald A, Dinah F, MacKenzie D, Wilson A: Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotic costs. *J Hosp Infect* 2004; 56: 56-63
- 6) Chun H K, Kim K M, Park H R: Effects of hand hygiene education and individual feedback on hand hygiene behaviour, MRSA

- acquisition rate and MRSA colonization pressure among intensive care unit nurses. *Int J Nurs Pract* 2015; 21: 709-15
- 7) Johnson P D, Martin R, Burrell L J, Grabsch E A, Kirsa S W, O'Keeffe J, et al: Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust* 2005; 183: 509-14
  - 8) Lederer J W Jr, Best D, Hendrix V: A comprehensive hand hygiene approach to reducing MRSA health care-associated infections. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35: 180-5
  - 9) Marimuthu K, Pittet D, Harbarth S: The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 34
  - 10) Aldeyab M A, Scott M G, Kearney M P, Alahmadi Y M, Magee F A, Conlon G, et al: Impact of an enhanced antibiotic stewardship on reducing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in primary and secondary healthcare settings. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 494-500
  - 11) Bertrand X, Lopez-Lozano J M, Slekovec C, Thouverez M, Hocquet D, Talon D: Temporal effects of infection control practices and the use of antibiotics on the incidence of MRSA. *J Hosp Infect* 2012; 82: 164-9
  - 12) Lawes T, Lopez-Lozano J M, Nebot C, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare C R, et al: Turning the tide or riding the waves? Impacts of antibiotic stewardship and infection control on MRSA strain dynamics in a Scottish region over 16 years: non-linear time series analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006596
  - 13) Alexander J W, Solomkin J S, Edwards M J: Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011; 253: 1082-93
  - 14) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編：術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン，日本化学療法学会/日本外科感染症学会，2016
  - 15) Kallen A J, Wilson C T, Larson R J: Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 916-22
  - 16) van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J: Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD006216
  - 17) Hebert C, Robicsek A: Decolonization therapy in infection control. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 340-5
  - 18) Thompson P, Houston S: Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections with chlorhexidine and mupirocin. *Am J Infect Control* 2013; 41: 629-33
  - 19) Wilcox M H, Hall J, Pike H, Templeton P A, Fawley W N, Parnell P, et al: Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2003; 54: 196-201
  - 20) Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al: Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2743
  - 21) Bode L G, Kluytmans J A, Wertheim H F, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls C M, Roosendaal R, et al: Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362: 9-17
  - 22) 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
  - 23) Maeda T, Saga T, Miyazaki T, Kouyama Y, Harada S, Iwata M, et al: Genotyping of skin and soft tissue infection (SSTI)-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains among outpatients in a teaching hospital in Japan: application of a phage-open reading frame typing (POT) kit. *J Infect Chemother* 2012; 18: 906-14
  - 24) Kondoh K, Furuya D, Yagihashi A, Uehara N, Nakamura M, Kobayashi D, et al: Comparison of arbitrarily primed-polymerase chain reaction and pulse-field gel electrophoresis for characterizing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35: 62-7
  - 25) Awad S S, Palacio C H, Subramanian A, Byers P A, Abraham P, Lewis D A, et al: Implementation of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevention bundle results in decreased MRSA surgical site infections. *Am J Surg* 2009; 198: 607-10
  - 26) Kawamura H, Matsumoto K, Shigemi A, Orita M, Nakagawa A, Nozima S, et al: A bundle that includes active surveillance, contact precaution for carriers, and ceftazolin-based antimicrobial prophylaxis prevents methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in clean orthopedic surgery. *Am J Infect Control* 2016; 44: 210-4
  - 27) Lawes T, Edwards B, López-Lozano J M, Gould I: Trends in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006–2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open* 2012; 2: pii: e000797

## III. 人獣共通感染としての MRSA

### Executive summary

1. 最近，従来の人由来 MRSA とは区別される家畜関連 MRSA（LA-MRSA）が世界各地で豚から高頻度に分離され，人にも伝播している。
2. LA-MRSA の主な性状は ST398/*spa* t011 or t034/SCC*mec* IVa or V である。
3. わが国では ST221，ST97，ST5 の MRSA が豚から分離されているが，現時点で欧米で流行する ST398 は国内の豚で報告されていない。
4. 一方，犬からの MRSA 分離率は低く，主に膿皮症の原因菌である MRSA と類似するメチシリン耐性の *Staphylococcus pseudintermedius* が分離される。
5. 伴侶動物病院に勤務する獣医師や動物看護師の MRSA 保菌率は医療従事者より高く，分離される MRSA の遺伝子型は人の病院内で流行する MRSA と類似している。

### Literature review

#### 家畜関連 MRSA の特徴と疫学

MRSA は人の院内感染の原因菌として重要視されている。近年，病院由来の MRSA（HA-MRSA：hospital-acquired MRSA）と性状が異なる健康人あるいは市中感染で見られる MRSA（CA-MRSA：community-acquired MRSA）が問題となっている。MRSA は人ばかりでなく犬，猫，牛，豚および鳥類などさまざまな動物からも分離されてきたが，詳しい解析は実施されておらず由来も明確でなかった。最近，オランダの養豚従業者の家族である 4 歳の少女から従来とは異なる家畜関連 MRSA（LA-MRSA：livestock-associated MRSA）が分離され注目された<sup>1)</sup>。LA-MRSA の明確な定義はなされていないが，家畜に関連し，HA-MRSA および CA-MRSA の遺伝子型と区別される MRSA である（表 5）。

LA-MRSA は短期間に全ヨーロッパの牛や家禽の農場に拡散し（図 2），人にも伝播した<sup>2-5)</sup>。したがって，LA-MRSA は従来 MRSA とともに公衆衛生上も注目すべき細菌と考えられる。LA-MRSA の遺伝学的性状は MLST（multi locus sequence typing）が主に ST398 であり，黄色ブドウ球菌の病原因子である protein A 遺伝子（*spa*）の多変領域の塩基配列を基にした *spa* 型は t011 あるいは t034 で，MRSA の分子疫学上の重要なマーカーである SCC*mec* 型は IVa 型あるいは V 型であり，人由来 MRSA と明確に区別された<sup>1,3-6)</sup>。

表 5. HA-MRSA/CA-MRSA/LA-MRSA の主な性状の比較

性状	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
由来	医療施設	不明	家畜
薬剤感受性	多剤耐性	多くの抗菌薬に感受性	多剤耐性
SCCmec 型	I, II, III 型	IV, V 型	IVa, V 型
spa 型	t002	t018, t019, t021	t011 or t034
MLST 型	ST5	ST30	ST398

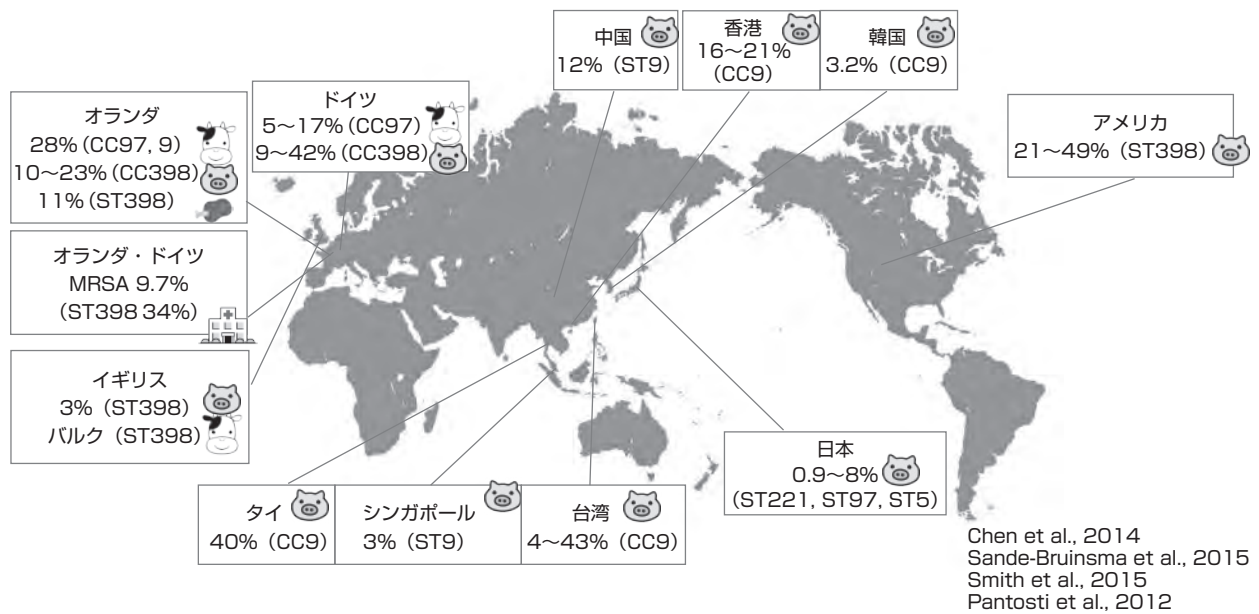


図 2. LA-MRSA の地理的分布

ST 型バリエントが多数存在すると clonal complex (CC) が形成され、LA-MRSA CC398 が最も広く世界に拡散し、CC9 が次いでいる。MRSA ST398 のヨーロッパや北アメリカで飼育される豚の保菌率は、24.9 から 85.7% と報告され、豚の飼育者で 9.3 から 64% が陽性であり、本菌が広く養豚農場に浸潤していることが明らかとなった<sup>1,3-5,7)</sup>。さらに、オランダの MRSA ST398 に感染している豚の多い農場の地域において、病院の MRSA 分離率が 3 倍上昇した<sup>8)</sup>。同様な現象はドイツでも観察された。現時点でヨーロッパにおいて豚は、人、乳牛、小牛のレゼルポア (病原巣) となっている。さらに MRSA ST398 は香港の患者や、タイの獣医師、イランの家禽、カナダの豚、米国や韓国からも分離報告がなされている。ほとんどの分離株はテトラサイクリン系、β-ラクタム系、マクロライド系、リンコサミド系、ストレプトグラミン系薬に対して多剤耐性を示す。

わが国では 2005 年に鶏肉から SCCmec IV 型の MRSA が分離された (0.45%)<sup>9)</sup>。その後、鶏肉 (1.3%)、豚肉 (1.5%) から MRSA が分離され SCCmec IV 型のサブタイプであった<sup>10)</sup>。2010 年に豚の鼻腔スワブから MRSA (0.9%) が分離され、SCCmec 型別はできな



かったが、ST221 で *spa* 型は t002 であり、アンピシリン、メチシリン、ストレプトマイシンに耐性を示した<sup>11)</sup>。その後の調査で養豚地帯の豚の鼻腔スワブから MRSA (8%) が分離された<sup>12)</sup>。分離された MRSA は ST97/*spa* t1236/SCC*mec* V と ST5/*spa* t002/非定型 SCC*mec* であり、アンピシリン、オキサシリン、テトラサイクリンに耐性を示した。したがって、現時点でヨーロッパを席卷している MRSA ST398 を国内の豚で確認したとの報告はないが、動物検疫所で海外から搬入された豚より ST398 が検出されており<sup>13)</sup>、わが国での蔓延を警戒する必要がある。なお、致死感染を起こした日本に在住する中国人女性の血液などから ST398 が分離されたとの報告がなされているが、分離株の性状が中国分離株に近く感染経路や動物との関連は不明であった<sup>14)</sup>。また、牛の乳房炎から MRSA が分離され、ST5/*spa* t002 or t375/SCC*mec* II と ST89/*spa* t5266/SCC*mec* IIIa の性状を示し人由来 MRSA と類似したとの報告もある<sup>15)</sup>。

LA-MRSA の動物と人との間での伝播は、第一義的に物理的な接触による。また、MRSA が定着した豚農場では、MRSA に汚染した塵埃により飼育員に感染するとの報告がある。ただし、LA-MRSA の人-人の伝播はきわめてまれとされる。

## 伴侶動物病院における MRSA の拡散

MRSA の犬や猫からの分離報告は多くなされている。しかし、日本での分離率は思いのほか低く、犬から 0.44% (1/225) にすぎなかった<sup>16)</sup>。人から分離されるブドウ球菌の大部分が黄色ブドウ球菌であるのに対し、伴侶動物では *Staphylococcus intermedius* group (SIG) が大半を占め、特に近年提唱された *S. pseudintermedius* が重要とされている。SIG は MRSA と生化学性状や遺伝学的性状が類似しており、16S-rRNA 遺伝子でも同定することは困難である。医学領域では SIG の分離報告が少ないためあまり認知されておらず、黄色ブドウ球菌と性状が似ているために誤同定されていることがある。したがって、伴侶動物からの MRSA 分離率を調べる場合は注意を要する。*S. pseudintermedius* は犬の膿皮症の原因菌でありメチシリン耐性を示す場合が多い。また人における再発性副鼻腔炎の報告があり、頻度は低いながら伴侶動物病院に勤務する獣医師や動物看護師が保菌することがある<sup>17)</sup>。

伴侶動物病院における MRSA の特徴は、獣医師や動物看護師の保菌率が医療従事者以上に高いことである<sup>16)</sup>。日本の調査でも獣医師の 22.9%、動物看護師の 10% から検出された。なお、興味あることに産業動物獣医師からは分離されなかった。伴侶動物病院に由来する MRSA は、SCC*mec* 型が II 型、MLST が ST5、*spa* 型が t002 を示す株が多く HA-MRSA と示唆された。同一の伴侶動物病院の獣医師や動物看護師、飼育犬、病院環境からパルスフィールド・ゲル電気泳動像で区別できない MRSA も検出されていることから院内感染も示唆されている。またリスク因子について解析したところ、男性の獣医師が有意であった<sup>18)</sup>。したがって、何らかのルートで人の病院から伴侶動物病院に伝播し、動物病院内での院内感染により拡散され維持したものと考えられた。

## 引用文献

- 1) De Neeling A J, van den Broek, M J M, Spalburg E C, van Santen-Verheuevel M G, Dam-Deisz W D, Boshuizen H C: High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* 2007; 122: 3660-372
- 2) Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1965-6
- 3) Lewis H C, Moelbak K, Reese C, Aarestrup F M, Selchau M, Sørum M, et al: Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1383-9
- 4) Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese J S: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol* 2008; 128: 298-303
- 5) Smith T C, Male M J, Harper A L, Kroeger J S, Tinkler G P, Moritz E D, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One* 2009; 4: e4258
- 6) Li S, Skov R L, Han X, Larsen A R, Larsen J, Soerum M, et al: Novel types of staphylococcus cassette chromosome *mec* elements identified in clonal 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3046-50
- 7) Morcillo A, Castro B, Rodriguez-Alvarez C, Gonzalez J C, Sierra A, Montesinos M I, et al: Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborn Pathog Dis* 2012; 9: 207-10
- 8) Van Rejen M M, van Keulen P H, Kluytmans J A: Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 261-3
- 9) Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, et al: Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 107-10
- 10) 緒方喜久代, 成松浩志, 鈴木匡弘, 樋口 渉, 山本達男, 谷口初美: 市中感染型 MRSA の分子疫学調査—市販流通食肉がその感染媒体である可能性の検討—。産業医大誌 2014; 36: 179-90
- 11) Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swaine in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 352-4
- 12) Sato T, Usui M, Motoya T, Sugiyama T, Tamura Y: Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. *J Global Antimicrob Resistance* 2015; 3: 283-5
- 13) Furuno M, Uchiyama M, Nakahara Y, Uenoyama K, Fukuhara H, Morino S, et al: A Japanese trial to monitor methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in imported swine during the quarantine period. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 14: 182-4
- 14) Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K, et al: A fatal infection caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leucocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 541-3
- 15) Hata E, Katsuda K, Kobayashi H, Uchida I, Tanaka K, Eguchi M: Genetic variation among *Staphylococcus aureus* strains from bovine milk and their relevance to methicillin-resistant isolates from humans. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2130-9
- 16) Ishihara K, Saito M, Shimokubo N, Muramatsu Y, Maetani S, Tamura Y: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among veterinary staff and dogs in private veterinary clinic in Hokkaido, Japan. *Microb Immun* 2014; 58: 149-54
- 17) Ishihara K, Shimokubo N, Sakagami A, Ueno H, Muramatsu K, Kadosawa T, et al: Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital. *Appl Environ Microb* 2010; 76: 5165-74
- 18) Ishihara K, Saito M, Shimokubo N, Muramatsu Y, Maetani S, Tamura Y: Epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among veterinary staff of companion animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1627-9



## IV. 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，TZD），環状リポペプチド系薬（DAP）の4系統6薬品である。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AUC/MICおよび $C_{max}/MIC$ 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，海外で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。TZDは硫酸転移酵素により代謝され，非活性代謝物が主に糞便中に排出される。
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。
10. すべての抗MRSA薬で，耐性化あるいは低感受性化の問題が存在している（疫学の項参照）ので，それぞれ選択の際には注意する。

## Literature review

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 6 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。オキサゾリジノン系の LZD は非酵素的に、TZD は肝の硫酸転移酵素により代謝を受け、非活性代謝物がそれぞれ尿もしくは糞便にて排泄される<sup>3,4)</sup>。

したがって、尿路系感染症に対して通常オキサゾリジノン系薬は選択されない。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<sup>5)</sup>。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さまざまな事情、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。また、現在ではすべての抗 MRSA 薬で、耐性化あるいは低感受性化の問題が存在している（疫学の項参照）ので、それぞれの薬剤の選択の際には感受性を確認するなど注意を要する。

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 薬の治療効果と相関する 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、TZD では AUC/MIC、DAP では AUC/MIC および  $C_{max}/MIC$  と考えられている<sup>6~11)</sup>。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<sup>6)</sup>。LZD、TZD では腎機能障害時にも用量調節は不要とされており、DAP では高度の腎機能障害時のみ調整が必要とされ、おのおの通常は TDM も実施されないが、一部の副作用は濃度依存的に出現

表 6. 抗 MRSA 薬の承認されている適応症

適応症	VCM	TEIC	ABK	LZD	TZD	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、または MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症	○					

する可能性があるので、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さまざまであり<sup>12~18)</sup>、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づ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、さまざま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薬の標準的な投与法、投与量については、標準投与量の項、および附-1のそれぞれの薬剤の特徴にも示されているので参照されたい。抗MRSA薬ではないがST合剤について、わが国で臨床分離される*S. aureus* (MRSAを含む)の80%がST耐性のsmall colony variants (SCVs)を含むヘテロ耐性株との報告がある<sup>19)</sup>。

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つきで推奨するものもある<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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、MRCNS感染症など、抗MRSA

表 7. 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)	<input type="checkbox"/> LZD (A-I) <input type="checkbox"/> VCM (A-I) <input type="checkbox"/> TEIC (A-II)	<input type="checkbox"/> ABK (B-II)
	(気道感染症)	<input type="checkbox"/> TEIC (B-III) <input type="checkbox"/> LZD (B-III)	VCM (C-III)
菌血症		<input type="checkbox"/> DAP (A-I) <input type="checkbox"/> VCM (A-II)	<input type="checkbox"/> ABK (B-II) <input type="checkbox"/> TEIC (B-II) <input type="checkbox"/> LZD (B-II)
感染性心内膜炎		<input type="checkbox"/> DAP (A-I) <input type="checkbox"/> VCM (A-II)	TEIC (B-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)	<input type="checkbox"/> DAP (A-I) <input type="checkbox"/> LZD (A-I) <input type="checkbox"/> TZD (A-I) <input type="checkbox"/> VCM (A-I)	<input type="checkbox"/> TEIC (B-II) <input type="checkbox"/> ABK (B-II)
	(外傷・熱傷および手術創の二次感染)	<input type="checkbox"/> VCM (A-I) <input type="checkbox"/> LZD (A-I) <input type="checkbox"/> TZD (A-I) <input type="checkbox"/> DAP (A-I)	<input type="checkbox"/> TEIC (B-II) <input type="checkbox"/> ABK (B-II)
	(びらん・潰瘍の二次感染)	<input type="checkbox"/> DAP (A-I) <input type="checkbox"/> TZD (A-I) <input type="checkbox"/> VCM (A-II) <input type="checkbox"/> LZD (A-II)	TEIC (B-II) ABK (B-II)

は保険適応を有するもの

表 8. 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)	<input type="checkbox"/> VCM (B-II) <input type="checkbox"/> DAP (B-II)	LZD (B-III) TEIC (B-III)
腹腔内感染症	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> VCM (B-II) <input type="checkbox"/> LZD (B-II)	TEIC (C-III) DAP (C-III)
尿路感染症	VCM (B-III)	TEIC (B-II) DAP (B-III) ABK (B-III) LZD (B-III)
好中球減少症患者の 経験的治療	<input type="checkbox"/> VCM (B-III)	LZD (C-III) DAP (C-III)

は保険適応を有するもの

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。

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 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<sup>1, 2, 22, 23)</sup>、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。

以上のさまざまな要素を勘案して、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7, 8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) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin H J, Locke J B, Bartizal K, et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. Drug Metab Dispos 2014; 42: 1275-84
- 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) 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。日治療会誌 2016; 64: 431-44
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501
- 10) 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
- 11) Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL: *In vivo* pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3453-60
- 12) Landersdorfer C B, Bulitta J B, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F: Penetration of antibacterials into bone. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 89-124
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Sato T, Kawamura M, Furukawa E, Fujimura S: Screening method for trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant small colony variants of *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 15: 1-5
  - 20) 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
  - 21) 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
  - 22) 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
  - 23) Breedt 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

## V. 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. VCM, TEIC, ABK, DAP とβ-ラクタム薬との併用効果が *in vitro*, *in vivo* で確認されているが、臨床的有用性に関してはさらなる検討が必要である (B-II)。
3. VCM とβ-ラクタム系薬の併用に関しては、一定程度みられるBIVR株に注意を要する (A-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レベルの臨床成績はないので注意を要する (B-II)。
5. バイオフィーム感染症に対し、VCMを主軸とした治療を行う場合はRFPの併用を考慮する (B-II)。
6. RFPは単独使用で耐性化しやすいため併用で使用する (A-III)。

### Literature review

国内の臨床現場で使用可能な抗MRSA薬は、VCM, TEIC, ABK, LZD, DAP, TZDの6薬剤に限られる。なかでもVCMには長い使用経験があり、エビデンスも豊富であることから、さまざまな病態に対してVCMが第一選択薬として使用されてきた。しかし近年、VCMのMIC creeping<sup>1)</sup>は現実的な問題として注目されており、本薬の低い組織移行性やバイオフィーム感染症へ効果の限界なども、高い臨床的障壁と認識されている。したがって常にVCMで治療を開始するのではなく、感染症の病態や基礎疾患に応じて、適切に初期治療薬を選択することが重要である。ただし、黄色ブドウ球菌による血流感染症や心内膜炎においては、新規抗MRSA薬のVCMに対する非劣性のエビデンス<sup>2,3)</sup>は認められるものの、統計学的有意差をもってVCMを上回る優れた成績を示した論文はないのが現状である。これらのMRSA感染症の予後は必ずしも十分に満足できるものではなく、症例に応じて抗MRSA薬とその他の抗菌薬との併用も考慮すべきである。

近年、抗MRSA薬と他の抗菌薬との論文も少なからず蓄積されてきているが、多くは

*in vitro*, もしくは *in vivo* の実験結果を示したものであり, 高いエビデンスレベルの臨床検討成績は十分とは言えない<sup>4~7)</sup>。

Dilworth ら<sup>8)</sup>は血流感染症の原因菌である 20 株の MRSA と 4 株の VISA を対象として, *in vitro* で VCM と TAZ/PIPC, もしくは oxacillin の併用効果を検討し, 相乗効果が認められたと報告している。また, Climo ら<sup>9)</sup>はラビットの心内膜炎と腎膿瘍の動物実験で VCM と nafcillin の併用効果を示している。VCM と  $\beta$ -ラクタム系薬の併用に関する *in vitro*, *in vivo* の成績を示した論文では概ね良好な相乗効果が得られている<sup>10~13)</sup>。ただし, 臨床分離株のなかには一定の割合で BIVR 株が存在する<sup>14)</sup>ことが明らかにされているので, 臨床現場では注意を要する。一方, 波多野ら<sup>15)</sup>は *in vivo* で BIVR 株に対する TEIC と  $\beta$ -ラクタム系薬の併用で相乗効果が得られたと報告している。

一方, Werth ら<sup>16)</sup>は DAP と ceftaroline の hVISA, および DAP 耐性 VISA に対する併用効果を *in vitro* で評価し, 双方に相乗効果が認められたと述べている。その他の DAP と  $\beta$ -ラクタム系薬との併用に関する *in vitro* の検討<sup>17~20)</sup>でも相乗効果を報告しているものが多い。同時に Mehta ら<sup>17)</sup>は *in vitro* で DAP と  $\beta$ -ラクタム系薬との併用により DAP 耐性化の防止効果があることを示している。

また, ABK に関しては *in vitro* で VCM, TEIC, SBT/ABPC などの併用が h-VISA に対して相乗効果を示したとする論文<sup>21)</sup>がある。

他方, RFP は臨床現場で VCM と併用で用いられることが少なくなかったが, *in vitro* の成績では拮抗, または不変と評価されているものが多い<sup>4)</sup>。しかし近年, Jørgensen ら<sup>22)</sup>はマウス黄色ブドウ球菌骨髄炎モデルでバイオフィーム感染に対する VCM, LZD, DAP, TGC の単独, および RFP, VCM, LZD, DAP などの併用での効果を検討し, RFP を含んだ併用が他剤同士の併用より優れた効果を示したと報告している。

MRSA 血流感染症における VCM もしくは DAP と  $\beta$ -ラクタム系薬との併用効果の臨床検討では概ね良好な成績が示されている<sup>4~7)</sup>。

Dilworth ら<sup>23)</sup>は MRSA 菌血症の患者で VCM 単独群と VCM と  $\beta$ -ラクタム系薬の併用群で治療効果を比較している。同一施設での後ろ向きコホート研究であり, 十分に高いエビデンスとは言えないが, 50 例の併用群では 96% の除菌率を示し, VCM 単独群の 80% と比して有意差をもって優れた成績が示されている。また, 感染性心内膜炎のみのサブ解析では併用群で 11 例中 11 例 (100%) の除菌率, 単独群では 11 例中 9 例 (81.8%) の除菌率であったと述べている。ただし, 両群とも MRSA 菌血症による死亡が 4 人ずつ認められ, この点では有意差はなかったとされる。一方, Davis ら<sup>24)</sup>は多施設でのランダム化比較試験を実施して, MRSA 菌血症に対する VCM と flucloxacillin 併用の初期治療での効果を報告している。VCM 群 29 例, 併用群 31 例で MRSA 菌血症の持続期間を比較した試験で, VCM 群は平均 3.00 日, 併用群は平均 1.94 日であったとされる。併用群で 65% 程度菌血症の期間を短縮していたが有意差はなく, 28 日, 90 日時点での死亡率にも差はなかったとされる。

DAPとβ-ラクタム系薬の併用に関するランダム化比較試験はない。Dhandら<sup>25)</sup>はVCMやDAPの先行治療で効果がなく、遷延するMRSA菌血症7例に高用量DAPとnafcillinやoxacillinなどの抗ブドウ球菌性β-ラクタム系薬を用いて治療を試み、良好な臨床効果が得られたと述べている。また、Moiseら<sup>26)</sup>は多施設後ろ向き観察研究を実施し、106例の軽度から中等度の腎機能障害を有する黄色ブドウ球菌菌血症の患者を対象として、DAPの治療効果を検討している。全体のβ-ラクタム系薬の併用時の臨床効果は87%とDAP単独治療の78%より良好であった。MRSA症例のみでは併用82%、DAP単独79%と報告されているが、いずれも有意差は認められていない。また、併用効果は感染性心内膜炎や骨関節感染症のある症例でより高く認められる傾向にあったと述べている。一方、Sakoulasら<sup>27)</sup>は14例の感染性心内膜炎を含む26例のブドウ球菌菌血症(MRSA 20例、VISA 2例、MSSA 2例、MRSE 2例)をDAPとceftarolineの併用でサルベージ治療を行った成績を報告している。初期治療で菌血症が遷延した期間の中間値は10日間(3~23日間)であったのに対し、DAPとceftarolineの併用開始後2日間(1~6日間)で菌血症が改善したと述べている。

現時点ではVCMやDAPとβ-ラクタム系薬の併用療法のエビデンスレベルは十分に高いとは言えず、評価されたβ-ラクタム系薬の大部分は国内で使用できない。Tongら<sup>28)</sup>はMRSAが血液培養で分離された患者を対象として、VCMまたはDAPと、flucloxacillin, cloxacillin, およびCEZの併用効果を検討する多施設ランダム化比較試験(CAMERA 2)を計画し、現在進行中である。VCM, およびDAPと黄色ブドウ球菌に抗菌活性を有するβ-ラクタム系薬の併用のエビデンス確立に期待したい。

臨床現場ではMRSA菌血症に対して経験的にVCMとRFPの併用が行われることがある。Levineら<sup>29)</sup>はMRSAによる心内膜炎42例に対してVCM単独, もしくはVCMとRFPの併用で治療を行い, 菌血症の持続期間は併用群で9日間であり, VCM単独群の7日間より長期間であったと報告し, 最終的な治療不成功率も同等であったと論じている。同様にRiedelら<sup>30)</sup>は, 黄色ブドウ球菌による生体弁の感染性心内膜炎84例においてRFPとVCMの併用について後方視的に検討し, RFP併用が菌血症の遷延化や死亡率の上昇と関係していると述べている。一方, Jungら<sup>31)</sup>はMRSA院内肺炎に対するランダム化比較試験で, VCMとRFPの併用群では, 治療14日目で41例中22例(54%), VCM単独群では42例中13例(31%)の治療成功率であったと述べている。この検討ではVCMとRFPの併用の有用性が示されているものの, VCMが比較的低用量で用いられていた点はこの論文の問題である<sup>4)</sup>。VCMとRFPの併用については必ずしも常に良好な臨床成績が得られてきたわけではない。しかし, 特に人工弁の感染性心内膜炎は死亡率が高く<sup>32)</sup>, その病態をバイオフィルム感染症と捉える必要がある<sup>33)</sup>。これまでも人工弁の感染性心内膜炎ではRFPのバイオフィルムへの効果を狙った併用が行われてきている。

一方, Lichterfeldら<sup>34)</sup>は初期のVCM, 次いでDAP 6 mg/kgに効果を認めなかったMRSAによる三尖弁の心内膜炎患者に12 mg/kgの高用量DAPとRFPの併用で臨床効果



が得られたと症例を報告している。また、Rose ら<sup>35)</sup>は5例の骨髄炎、1例の人工弁心内膜炎を含む12例の侵襲性MRSA感染症例をDAPとRFPの併用で治療し、10例で改善が得られたと報告している。また、チェッカーボード法で相乗効果が認められた9例ではすべて治療に成功し、拮抗作用を示した株はなかったと述べている。Stein ら<sup>36)</sup>もMSSA 9株とMRSA 49株についてチェッカーボード法でDAPとRFPの併用効果を検討し、すべての株で相加効果が認められ、拮抗、相乗効果は認めなかったと報告し、両者の併用を避けなければならない科学的根拠はないと論じている。現時点で、RFP併用に関する高いレベルのエビデンスはないが、Thwaites ら<sup>37)</sup>は現在、黄色ブドウ球菌性菌血症の患者に対し、標準薬にRFPを併用する有用性を検討する多施設ランダム化比較試験、ARREST studyを実施中であり、その結果が待たれる。

他方、Steed ら<sup>38)</sup>は、DAP非感受性株を感染させた疑似心内膜炎贅PK/PDモデルに対するDAPとST合剤併用の成績を示し、高用量DAPとST合剤の14日間の併用群、および7日間の高用量DAPとST合剤併用の後、それぞれの単独療法7日間で治療した群は、いずれもDAP単独群、ST合剤単独群より優れた抗菌効果を示していたと報告している。また、Claeys ら<sup>39)</sup>は多施設で後方視的にMRSA感染症にDAPとST合剤を併用された28症例を検討している。10例(35.7%)が骨・関節感染症であったとされる。21例は先行してVCMで治療が行われていたが、VCMのMICが2 $\mu$ g/mLであったなどの理由でDAPに変更されていた。DAP単独での使用期間中間値は5日間、1日使用量中間値は9.9 mg/kg/日であったとされる。28例中26例はMRSA菌血症を認めており、20例ではST合剤開始時に菌血症が遷延していた。しかしST合剤併用後、中間値2.5日(1~6.75日)で菌血症の改善が認められたと述べており、DAPとST合剤の併用の可能性を示唆している。

FOMの抗MRSA薬の併用に関する報告は少ない。Shi ら<sup>40)</sup>はラットMRSAバイオフィルム慢性感染モデルを用いた実験でFOMとVCMの併用により相乗効果が得られたと報告している。また、Linasmith<sup>41)</sup>はVCMのMIC 1.5 $\mu$ g/mLのMRSAによる菌血症症例で、VCMの治療にもかかわらず10日以上遷延した菌血症がFOM併用後3日で改善した症例を報告している。一方、Lee ら<sup>42)</sup>はVCMのMIC 1.5 $\mu$ g/mLのMRSAによる骨髄炎・菌血症症例で、VCM、TEICの治療が奏効せず、TEICとFOMの併用で改善した症例を報告している。いずれも症例報告であり、MRSA感染症治療の選択肢となるか、今後の十分な臨床検討が必要である。

他方、Miró ら<sup>43)</sup>は3例の左心の黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎(MSSA人工弁感染1例、MRSA自然弁感染2例)の治療に高用量DAPとFOMの併用を試み、良好な治療効果が得られたと報告している。同時にMSSA 7株、MRSA 5株、GISA 2株を用いて*in vitro*の検討も実施し、11株で相乗効果が確認されたと論じており、今後の臨床検討が望まれる。Shaw ら<sup>44)</sup>はMRSA菌血症例に対する高用量DAP群と、高用量DAPとFOM併用群の多施設ランダム化試験を計画し、実施中である。



MRSA 感染症に対する併用の臨床検討成績は蓄積されつつある。現時点ではこのエビデンスは十分ではないが、重症・難治例や病態をバイオフィルム感染症としてとらえるべき人工弁感染性心内膜炎，化膿性骨髄炎などには併用を考慮する。ただし，LZD と RFP の併用では LZD の血中濃度は低下することが知られているので注意する必要がある<sup>45)</sup>。また RFP は，単独での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使用すべきではない<sup>46~48)</sup>。他方，VCM や nafcillin と低用量 GM の併用群で，GM を使用しなかった群より腎機能障害がより多く認められたとする報告がある。VCM と GM の併用には十分な注意を要する<sup>49)</sup>。

#### 引用文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Wilcox M H, Tack K J, Bouza E, Herr D L, Ruf B R, Ijzerman M M, et al: Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 203-12
- 4) Davis J S, Van Hal S, Tong S Y: Combination antibiotic treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 3-16
- 5) Holubar M, Meng L, Deresinski S: Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. New therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 491-507
- 6) Gould I M, Miró J M, Rybak M J: Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 202-10
- 7) Dhand A, Sakoulas G: Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Ther* 2014; 36: 1303-16
- 8) Dilworth T J, Sliwinski J, Ryan K, Dodd M, Mercier R C: Evaluation of vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or oxacillin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolates and vancomycin-intermediate *S. aureus* isolates in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1028-33
- 9) Climo M W, Parton R L, Archer G L: Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 1747-53
- 10) Silva L V, Araújo M T, Santos K R, Nunes A P: Evaluation of the synergistic potential of vancomycin combined with other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 44-50
- 11) Hagihara M, Wiskirchen D E, Kuti J L, Nicolau D P: In vitro pharmacodynamics of vancomycin and ceftazolin alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 202-7
- 12) Fernandez J, Abbanat D, Shang W, He W, Amsler K, Hastings J, et al: Synergistic activity of ceftobiprole and vancomycin in a rat model of infective endocarditis caused by methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1476-84
- 13) Werth B J, Vidailiac C, Murray K P, Newton K L, Sakoulas G, Nonejuie P, et al: Novel combinations of vancomycin plus ceftaroline or oxacillin against methicillin-resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2376-9
- 14) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, et al: Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014; 20: 527-34
- 15) 波多野和男, 横田好子, 花木秀明, 砂川慶介:  $\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin resistant MRSA (BIVR) によるマウス感染モデルに対する vancomycin あるいは teicoplanin と  $\beta$ -lactam 薬との併用効果。 *感染症誌* 2006; 80: 243-50
- 16) Werth B J, Barber K E, Ireland C E, Rybak M J: Evaluation of ceftaroline, vancomycin, daptomycin, or ceftaroline plus daptomycin against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3177-81

- 17) Mehta S, Singh C, Plata K B, Chanda P K, Paul A, Riosa S, et al:  $\beta$ -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
- 18) Barber K E, Werth B J, Ireland C E, Stone N E, Nonejuie P, Sakoulas G, et al: Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3006-10
- 19) Leonard S N, Rolek K M: Evaluation of the combination of daptomycin and nafcillin against vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 644-7
- 20) Rose W E, Schulz L T, Andes D, Striker R, Berti A D, Hutson P R, et al: Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5296-302
- 21) Lee J Y, Oh W S, Ko K S, Heo S T, Moon C S, Ki H K, et al: Synergy of Arbekacin-based Combinations Against Vancomycin Hetero-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 188-92
- 22) Jørgensen N P, Skovdal S M, Meyer R L, Dagnæs-Hansen F, Fuursted K, Petersen E: Rifampicin-containing combinations are superior to combinations of vancomycin, linezolid and daptomycin against *Staphylococcus aureus* biofilm infection in vivo and in vitro. *Pathog Dis* 2016; 74: ftw019
- 23) Dilworth T J, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier R C:  $\beta$ -Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 102-9
- 24) Davis J S, Sud A, O'Sullivan M V, Robinson J O, Ferguson P E, Foo H, et al: Combination of Vancomycin and  $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 173-80
- 25) Dhand A, Bayer A S, Pogliano J, Yang S J, Bolaris M, Nizet V, et al: Use of antistaphylococcal beta-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
- 26) 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  $\beta$ -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1192-200
- 27) Sakoulas G, Moise P A, Casapao A M, Nonejuie P, Olson J, Okumura C Y, et al: Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014; 36: 1317-33
- 28) Tong S Y, Nelson J, Paterson D L, Fowler V G Jr, Howden B P, Cheng A C, et al: CAMERA2-combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 170
- 29) 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
- 30) Riedel D J, Weekes E, Forrest G N: Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2463-7
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) Lichterfeld M, Ferraro M J, Davis B T: High-dose daptomycin for the treatment of endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with intermediate susceptibility to glycopeptides. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 96
- 35) Rose W E, Berti A D, Hatch J B, Maki D G: Relationship of *in vitro* synergy and treatment outcome with daptomycin plus rifampin in patients with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3450-2
- 36) Stein C, Makarewicz O, Forstner C, Weis S, Hagel S, Löffler B, et al: Should daptomycin-rifampin combinations for MSSA/MRSA isolates be avoided because of antagonism? *Infection* 2016; 44: 499-504
- 37) Thwaites G, Auckland C, Barlow G, Cunningham R, Davies G, Edgeworth J, et al: Adjunctive rifampicin to reduce early mor-

- tality from *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13: 241
- 38) Steed M E, Werth B J, Ireland C E, Rybak M J: Evaluation of the novel combination of high-dose daptomycin plus trimethoprim-sulfamethoxazole against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5709-14
- 39) Claeys K C, Smith J R, Casapao A M, Mynatt R P, Avery L, Shroff A, et al: Impact of the combination of daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole on clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1969-76
- 40) Shi J, Mao N F, Wang L, Zhang H B, Chen Q, Liu H, et al: Efficacy of combined vancomycin and fosfomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms in vivo. *PLoS One* 2014; 9: e113133
- 41) Linasmita P: Successful management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia unresponsive to Vancomycin by adding fosfomycin: a case report. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 960-3
- 42) 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* 2016; 49: 600-3
- 43) Miró J M, Entenza J M, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al: High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-5
- 44) Shaw E, Miró J M, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al: Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open* 2015; 5: e006723
- 45) Ashizawa N, Tsuji Y, Kawago K, Higashi Y, Tashiro M, Nogami M, et al: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis with combination therapy using linezolid and rifampicin under therapeutic drug monitoring *J Infect Chemother* 2016; 22: 331-4
- 46) 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
- 47) 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
- 48) Forrest G N, Tamura K: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 14-34
- 49) Cosgrove S E, Vigliani G A, Fowler V G Jr, Abrutyn E, Corey G R, Levine D P, et al: Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713-21

## VI. 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，原因菌の一つとして 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にも注意が必要である。
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 を肺炎の原因菌の一つとして考慮する。
5. 品質の良い喀痰や気管内採取痰を用いたグラム染色で，ブドウ球菌が確認され，貪食像が認められた場合には MRSA を原因菌の一つとして疑う。
6. 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。
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集用ブラシ (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ほうがよい。
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、本ガイドラインの推奨する投与方法で開始する。
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 のほうが VCM より臨床効果および細菌学的効果が優れる (A-I)。
12. 第二選択薬として 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、治療への反応を見て 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鼻腔培養の検体から 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<sup>1)</sup>。MRSA は、医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の分離菌としても高頻度である<sup>2)</sup>。近年、CA-MRSA による市中肺炎の症例報告もある<sup>3)</sup>。

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<sup>2,4,5)</sup>。黄色ブドウ球菌による肺炎では、組織の破壊による空洞や化膿病巣、膿胸などの壊死病変がみられることが多い<sup>6)</sup>。これらの病変の形成には病原因子の一つとしてPVLが関与しているとされている<sup>7,8)</sup>。HA-MRSAはPVLの産生株の頻度は低く<sup>9,10)</sup>、さらに日本では、CA-MRSAでもPVLの産生は少なかった<sup>11)</sup>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。しかし、最近、日本でもPVLを産生するMRSAが増加傾向にあるとする報告もみられ<sup>12)</sup>、重症肺炎におけるMRSAの鑑別にも留意すべきである。MRSA肺炎の危険因子としては、MRSA保菌や感染症の既往、繰り返す皮膚感染症、および重症肺炎が挙げられる<sup>13)</sup>。ガイドライン<sup>14)</sup>で重症例や薬剤耐性菌による肺炎の可能性のある患者に対する抗MRSA薬の経験的治療が推奨されているために、米国のCAP患者に対して1%以下の分離率にもかかわらず、約30%にVCMもしくはLZDが3日以内に投与されており、MRSA分離患者の予後は肺炎球菌分離患者よりも悪いものの、抗菌薬選択の適正化のために迅速な診断法の開発が必要であるとの報告もある<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</sup>。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薬を投与した群と投与しなかった群の後方視的比較試験で、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ほうが悪かったとの報告が日本から出されている<sup>17)</sup>。

MRSAに限らないが、下気道由来の痰を汚染の少ない状態で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 $10^4$  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呼吸器学会 (ATS/IDSA) ガイドライン<sup>18)</sup>、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<sup>19)</sup>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<sup>20)</sup>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。人工呼吸器関連肺炎 (VAP) においては、後方視的研究であるが、MRSAをPCRで迅速診断して、抗菌薬を選択する時期と、そうでない時期では、迅速診断を行った時期のほうが、予後が改善し、抗菌薬の費用も安くなったという報告がなされている。ただ、この報告は、フランスからの報告で、24時間365日PCRが可能な検査体制が組まれていることから、PCRの効果の解釈と導入には注意が必要である<sup>21)</sup>。

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<sup>22)</sup>。

## 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 があり、その他メタアナリシス<sup>23~27)</sup>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<sup>28~30)</sup>。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 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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比較試験が報告されている<sup>31,32)</sup>。

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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満と判明していれば、トラフ 10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に保つ。VCM の MIC が 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上もしくは不明の場合、トラフを 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  にすることが推奨されており、VCM の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上では、他の治療薬を考慮する<sup>33)</sup>。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<sup>26)</sup>。おそらくは、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ケア関連肺炎の治療で 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ランダム化比較試験の結果が報告されている<sup>26)</sup>。特に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<sup>34)</sup>。LZD と VCM の上記の比較試験では、腎機能障害が VCM 群に有意に多かったと報告されている。LZD に耐性の MRSA の報告<sup>35,36)</sup>もあり、薬価と合わせて、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 週間程度の投与で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オープンラベル比較試験が報告されている<sup>37)</sup>。

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<sup>38)</sup>ため肺炎には適応がない。

感受性試験の結果、キノロン系、テトラサイクリン系、CLDM などが感受性のことがあがるが、これらの感受性抗菌薬を用いた治療の有効性は不明である。

医療施設関連肺炎 (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、初期治療で経験的に投与されていた 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<sup>39)</sup>。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<sup>40,41)</sup>。

抗MRSA薬のなか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良いが、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。一般に、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<sup>41)</sup>。MRSAを含む多剤耐性菌による重症のCOPD（慢性閉塞性肺障害）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<sup>42)</sup>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。RFPは感性で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<sup>43)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T; HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med* 2008; 47: 245-54
- 2) 医療・介護関連肺炎（NHCA）診療ガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎（NHCA）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，東京，2007
- 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 Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9
- 8) Prince A, Wang H, Kitur K, Parker D: Humanized mice exhibit increased susceptibility to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Infect Dis* 2016; DOI: 10.1093/infdis/jiw425 [Epub ahead of print]
- 9) Vandenesch F, Naimi T, Enright M C, Lina G, Nimmo G R, Heffernan H, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T: Molecular Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan. *Microb Drug Resist* 2015; 21: 441-7
- 13) Aliberti S, Reyes L F, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez A H, et al: Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1364-76
- 14) Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72

- 15) Self W H, Wunderink R G, Williams D J, Zhu Y, Anderson E J, Balk R A, et al: Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 300-9
- 16) Kawanami T, Yatera K, Yamasaki K, Noguchi S, Fukuda K, Akata K, et al: Clinical impact of methicillin-resistant staphylococcus aureus on bacterial pneumonia: cultivation and 16S ribosomal RNA gene analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 155
- 17) 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
- 18) Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D A, Palmer L B, et al: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-111
- 19) 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
- 20) Luna C M, Vujacich P, Niederman MS, 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
- 21) Dureau A F, Duclos G, Antonini F, Boumaza D, Cassir N, Alingrin J, et al: Rapid diagnostic test and use of antibiotic against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in adult intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 267-72
- 22) Luna C M, Videla A, Matterna 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
- 23) 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
- 24) Wunderink R G, Rello J, Cammarata SK, 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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 doubleblind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388-94
- 28) 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, multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 345-55
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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—: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016, 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, 東京, 2016
- 34) Equils O, da Costa C, Wible M, Lipsky B A: The effect of diabetes mellitus on outcomes of patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: data from a prospective double-blind clinical trial comparing treatment with linezolid versus vancomycin. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 476
- 35) 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
- 36) 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



- 37) 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
- 38) 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
- 39) Boyce J M, Pop O F, Abreu-Lanfranco O, Hung W Y, Fisher A, Karjoo A, et al: A Trial of Discontinuation of Empiric Vancomycin Therapy in Patients with Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Healthcare-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1163-8
- 40) Tilahun B, Faust A C, McCorstin P, Ortegón A: Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Crit Care* 2015; 24: 8-12
- 41) 豆鞆伸昭, 富岡洋海, 俣木陽子, 山下修司, 金子正博: 市中肺炎, 医療・介護関連肺炎における入院時鼻腔MRSA培養検査の意義。日呼吸誌 2017; 6: 136-43
- 42) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会: 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
- 43) 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
- 44) Sekiguchi J, Fujino T, Araake M, Toyota E, Kudo K, Saruta K, et al: Emergence of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tuberculosis wards. *J Infect Chemother* 2006; 12: 47-50



## 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 6 mg/kg 1 日 1 回 (A-I) または 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 を第二選択薬とする (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、専門医と相談のうえ、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. 適切な治療がなされても72時間以上発熱が続く際には、複雑性菌血症として、対応する。
14. 複雑性菌血症でDAP\*を用いる場合、耐性を抑止し、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<sup>1)</sup>。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、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(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併用群のほうが長かったとする報告もあり、有用性には疑問もある<sup>2)</sup>。

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十分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 μg/mLレベルに維持するようにすべきである。

感性和判定されるVCMのMICが2 μg/mLの株による菌血症では、MICが1 μg/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<sup>3)</sup>。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の再測定を行い、抗菌薬の変更も考慮する。

DAP 6 mg/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の有効性が31.8%であったのに対して、DAP群は44.4%であり、非劣性の結果であった<sup>4,5)</sup>。VCMのMICが1 μg/mL以上のMRSA 菌血症症例においては、DAP投与群の有効性が高かったことが報告されている<sup>6)</sup>。また、VCMのMICが>1 μg/mLの症例では、VCMを継続した例より、DAP

表 9. 非複雑性の MRSA 菌血症患者（以下のすべてを満たす患者群）

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検体が採取されてから 2～4 日の間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

を早期に変更した症例の予後が優れていた<sup>7)</sup>。

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 9 のような条件を満たすいわゆる非複雑性の MRSA 菌血症患者に対しては、DAP 6 mg/kg 1 日 1 回 (A-I) または VCM (A-II) を第一選択薬とし、最低 2 週間投与する<sup>8)</sup>。非複雑性と判断するためには、症状がない場合でもフォローアップの血液培養を実施し、陰性を確認する必要がある。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。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 (8～10 mg/kg)\*投与が報告されている<sup>9)</sup>。さらに、 $\beta$ -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成績が報告され<sup>10,11)</sup>、前向き臨床研究も進められている<sup>12)</sup>。併用効果の機序に関しても、研究が進められており、明らかにされつつある<sup>13,14)</sup>。

TEIC, ABK, LZD を代替薬とし、第一選択薬が無効あるいは何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  $\mu$ g/mL に到達させる必要がある。TEIC は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<sup>15)</sup>。

ABK も TDM を行い、 $C_{peak}/MIC$  を 8 以上ならびにトラフ値は 2  $\mu$ g/mL 未満にすることが推奨されている。ABK の 5.5～6 mg/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<sup>16)</sup>、安全性については今後の検討課題である<sup>17)</sup>。

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、臨床的有効性ならびに細菌学的効果は同等であった<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

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日目を超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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

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 感染症モデルを用いた基礎研究でバイオフィーム抑制効果が報告されている<sup>22)</sup>。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おり<sup>23)</sup>、グラム陽性菌によるカテーテル感染症を発症した患者に対しても、VCM より高い有効性を示した<sup>24)</sup>。RFP もバイオフィーム感染症に対する効果を期待して併用される。

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 (5 mg/kg, 1 日 2 回) やキヌプリスチン/ダルホプリスチン (7.5 mg/kg, 1 日 3 回, 8 時間ごと) などを推奨している<sup>8)</sup>。

#### 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 µg/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, Campion 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-Kiyan 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) Murray K P, Zhao J J, Davis S L, Kullar R, Kaye K S, Lephart P, et al: Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 11: 1562-9
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Mehta S, Singh C, Plata K B, Chanda P K, Paul A, Riosa S, et al:  $\beta$ -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
- 11) 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  $\beta$ -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1192-200
- 12) Tong S Y, Nelson J, Paterson D L, Fowler V G Jr, Howden B P, Cheng A C, et al: CAMERA2-combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 170
- 13) Berti A D, Theisen E, Sauer J D, Nonejuie P, Olson J, Pogliano J, et al: Penicillin Binding Protein 1 Is Important in the Compensatory Response of *Staphylococcus aureus* to Daptomycin-Induced Membrane Damage and Is a Potential Target for  $\beta$ -Lactam-Daptomycin Synergy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 451-8
- 14) Dhand A, Bayer A S, Pogliano J, Yang S J, Bolaris M, Nizet V, et al: Use of antistaphylococcal beta-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.
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Domínguez-Herrera J, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Pichardo C, Ruiz-Valderas R, Lepe J A, 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
- 24) Chaftari A M, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly R F, Adachi J, Jacobson K, et al: Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 182-6



## c. 感染性心内膜炎

## Executive summary

## 診 断

1. 不明熱の患者や感染巣不明の敗血症患者，心雑音や弁膜症を有する患者の持続性または繰り返す発熱では，積極的に心エコー図検査を行う（A-II）。
2. 血液培養で MRSA が検出された患者は，心エコー図検査（経胸壁）を推奨する。特に感染源・侵入門戸が不明な場合や抗 MRSA 薬投与中にもかかわらず菌血症が持続する時は心エコー図検査を行う（A-III）。
3. 経胸壁心エコー図検査で心内膜炎が疑わしい場合や，本症を強く疑うも十分な所見が得られない場合は，診断感度の高い経食道心エコー図検査が推奨される（A-II）。
4. 分離された MRSA は抗 MRSA 薬，アミノグリコシド系薬，RFP などについて抗菌薬感受性を確認する。

## 治 療

5. 第一選択薬として，DAP 1 日 1 回（A-I）または VCM（A-II）を血液培養の陰性化後 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）を要する。
6. TEIC\*（B-II），LZD\*（B-III），ABK\*（B-III）は代替薬とする。
7. DAP を選択する場合，8～10 mg/kg の高用量投与\*で開始する（B-II）。DAP と  $\beta$ -ラクタム系薬やアミノグリコシド系薬，RFP 等が併用されることがある（B-II）。
8. VCM に GM を併用した 2 剤，さらに RFP を加えた 3 剤併用療法は，人工弁心内膜炎で経験的に行われるものの，GM では腎障害に，RFP では耐性化に十分注意する（C-III）。自己弁の場合，GM の併用は推奨されない（B-II）。
9. 効果判定においては，治療開始後数日以内に血液培養を行い，菌の陰性化を確認する（A-III）。

10. 感染性心内膜炎では、手術適応の評価を診断後すぐに行う (A-III)。
11. 緊急性の高い手術適応として、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、持続する菌血症がある (A-II)。サイズ10 mm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)。
12. 活動性心内膜炎に対する術後の抗菌薬投与期間に関して、定まった推奨期間はない (C-III)。
13. 本症の診療において、関連する複数領域の専門家による連携が重要である (B-III)。

## Literature review

### 診断

感染性心内膜炎において、院内死亡に関連するリスク因子の一つとして黄色ブドウ球菌が挙げられる<sup>1,2)</sup>。中でもMRSAは死亡率が30~70%と高率である<sup>3,4)</sup>。黄色ブドウ球菌による菌血症を呈した症例のうち、5~22%に心内膜炎の合併が認められ<sup>5,6)</sup>、黄色ブドウ球菌/MRSA菌血症を認めた場合は、患者の弁膜症の有無にかかわらず、心エコー図検査(経胸壁)を実施すべきである。さらに、血液培養で繰り返し黄色ブドウ球菌/MRSAが検出されたり、感染源・侵入門戸が不明な場合<sup>5,6)</sup>、抗MRSA薬投与にもかかわらず菌血症が持続する時は、心エコー図検査は必須であり、併せて体部CTやMRIの実施も考慮する。なお、経胸壁心エコー図検査で心内膜炎が疑わしい場合や、本症を強く疑うも十分な所見が得られない場合は経食道心エコー図検査が推奨される。経胸壁心エコー図検査に比べ診断感度が高く、特に人工弁置換術後の患者で感度・特異度とも90%程度と高い<sup>7)</sup>。なお、PET/CTは、感染性心内膜炎を疑う患者(特に人工弁心内膜炎や心内デバイスに関連した発症)における画像検査として、感染源の特定や遠隔巣の探索において有用性が認められている<sup>7,8)</sup>。

### 治療

第一選択薬として、DAPまたはVCMを選択する。DAPは、VCMとの比較試験において非劣性の報告がある<sup>9)</sup>。投与期間は血液培養の陰性化後4~6週間だが、人工弁心内膜炎の場合は8週を要する。疣腫にはきわめて多量の菌が存在しているため、感染性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<sup>10)</sup>である。DAPは、1日1回6 mg/kgと比較して、より高用量の8~10 mg/kg投与で高い有効性を示した報告がある<sup>11,12)</sup>。DAP

を選択する場合、治療成績向上の目的で8~10 mg/kg\*で開始する。また長期にわたる治療期間中に、DAP非感受性株が出現しやすいことが報告<sup>9)</sup>されており、高用量投与は非感受性株出現を抑える可能性もある。DAPに、β-ラクタム系薬や、アミノグリコシド系薬、RFP、ホスミシン、ST合剤の併用が有用とする基礎的、臨床的検討もあるが<sup>13-17)</sup>、十分な比較試験は行われておらず、推奨度は一般的推奨にとどまる。なお、DAPの国内での適応は右心系心内膜炎であるが、左心系心内膜炎でも用いられている<sup>18,19)</sup>。VCMはMRSA感染症治療において、最も使用経験豊富な薬剤である。VCMを投与する場合、TDMを実施し目標とする血中トラフ値は、重症感染症として15~20 μg/mLが推奨される<sup>20)</sup>。分離されたMRSAに対するVCMのMICが>1 μg/mLの場合、効果不十分となる可能性があり<sup>21)</sup>、血液培養（陰性化）と臨床経過に基づいた効果判定を慎重に行う。なお、自己弁心内膜炎では、短期間であっても腎障害のリスクを高めるため<sup>22)</sup>VCMとGMの併用は推奨されない。人工弁心内膜炎においては、従来からVCMにGM、さらにRFPの併用も行われてきたが、十分な臨床研究に基づくものではない<sup>23)</sup>。その他、代替薬としてTEIC\*やABK\*、LZD\*がある<sup>24-27)</sup>。オキサゾリジノン系のLZDはMRSAに対して静菌的とされており、長期投与で血球系の減少を来しやすいこと、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がある<sup>27)</sup>。代替療法として、また併用も含めた短期的な使用は可能と考えられる。なおTZDも感染性心内膜炎に適応を有しておらず、現時点で感染性心内膜炎における有効性は検討されていない。TEICはグリコペプチド系薬であるが、血中半減期が約50時間ときわめて長いのが特徴で、VCMより数倍長い。血中トラフ値は、重症感染症として20 μg/mL以上を設定する<sup>20)</sup>。

感染性心内膜炎の効果判定において、血液培養の陰性化を確認する必要がある。抗菌薬治療開始後数日以内（3日を目安）に血液培養を提出し、陰性化するまで繰り返す。

黄色ブドウ球菌/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十分とはいえず、内科的治療と外科的治療を併せて行うほうが治療成績は良好である<sup>28,29)</sup>。原因菌が多剤耐性菌というだけで手術適応とする意見<sup>7)</sup>もあり、診断がつきしだい手術適応について評価する。特に人工弁心内膜炎については、外科的治療を優先的に考慮すべきである。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10 mm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<sup>7,8)</sup>。

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から考慮する<sup>30)</sup>。手術時検体が培養陽性の場合、当初の投与予定期間を最初から再開する（4~8週間）。

感染性心内膜炎の診療においては、チーム医療として循環器内科と心臓外科のみならず、感染症医、脳卒中内科・外科、薬剤師を含む多領域の専門家の参加が望ましく、スムーズな連携によって治療成績の向上につながる<sup>31,32)</sup>。

## 引用文献

- 1) Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, Yamamoto H, Mitsutake K, Hanai S; CADRE investigators: 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* 2010; 10: 2688-94
- 2) Murdoch D R, Corey G R, Hoen B, Miró J M, Fowler V G Jr, Bayer A S, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators: 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; International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group: *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 Formosan Med Assoc* 2010; 109: 788-99
- 5) Rasmussen R V, Host 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 multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003; 82: 322-32
- 7) 中谷 敏, 芦原京美, 泉 知里, 岩永史郎, 江石清行, 大北 裕, 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 (2017年改訂版)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf)
- 8) Bruun N E, Habib G, Thuny F, Sogaard P: Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014; 35: 624-32
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 13: 66
- 13) Nadrah K, Strle F: Antibiotic combinations with daptomycin for treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 619321
- 14) Dhand A, Bayer A S, Pogliano J, Yang S J, Bolaris M, Nizet V, et al: Use of antistaphylococcal beta-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
- 15) Mehta S, Singh C, Plata K B, Chanda PK, Paul A, Riosa S, et al:  $\beta$ -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
- 16) LaPlante K L, Woodmansee S: Activities of daptomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an experimental model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3880-6
- 17) Miró J M, Entenza J M, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al; Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group: High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-5
- 18) Carugati M, Bayer A S, Miró J M, Park L P, Guimarães A C, Skoutelis A, et al; International Collaboration on Endocarditis: High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6213-22
- 19) Guleri A, Utili R, Dohmen P, Petrosillo N, Piper C, Pathan R, et al: Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin (®) Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther* 2015; 4: 283-96
- 20) 日本化学療法学会日本 TDM 学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 431-44

- 21) Bae I G, Federspiel J J, Miro J M, Woods C W, Park L, Rybak M J, et al: International Collaboration on Endocarditis-Microbiology Investigator: 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
- 22) Cosgrove S E, Vigliani G A, Fowler V G Jr, Abrutyn E, Corey G R, Levine D P, et al: Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713-21
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) Morris A J, Drinković D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005; 15: 187-94
- 31) Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Polesel E, Olivari Z: Management of patients with infective endocarditis by a multidisciplinary team approach: an operative protocol. *J Cardiovasc Med* 2013; 14: 659-68
- 32) Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, et al: Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart* 2017; 4: e000699



## d. 皮膚・軟部組織感染症 (1) 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、疼痛、熱感があるため、このような症状がある場合は皮膚軟部組織感染症を疑う。
2.  $\beta$ -ラクタム薬に反応しない皮膚軟部組織感染症はMRSA感染症を疑う。
3. MRSAは入院患者、過去1年以内に入院したことがある患者、過去4週間以内に抗菌薬の投与を受けた患者から分離されることが多い。
4. 皮膚科で治療される皮膚軟部組織感染症で、膿瘍を形成する頻度が最も高いのが炎症性粉瘤であるが、炎症性粉瘤からMRSAが分離されることはほとんどない。
5. MRSAは皮膚に定着することが多いため、皮膚軟部組織感染症の原因菌か定着かの鑑別が重要である。
6. 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。
7. 丹毒や蜂窩織炎の細菌培養のためには、病変部位の生検組織片や吸引組織液を検査材料とする。
8. 起炎菌の検索のために血液培養が行われることがあるが、血液培養の際に皮膚に付着している細菌を分離していることが少なくない。
9. 血液から分離された細菌が本当に起炎菌だった場合は、蜂窩織炎や丹毒ではなく、敗血症か壊死性筋膜炎となっている可能性が高い。
10. 血液培養の際に得られた細菌が、起炎菌か皮膚に付着していた細菌かの鑑別は、臨床症状から判定する。

## 治療

11. 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ある (A-II)。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。
12. 皮膚科の皮膚軟部組織感染症では、過去1年以内に入院したことがある患者から分離されたMRSAと入院歴のない患者から得られたMRSAの薬剤感受性は、ほぼ同じである。
13. 重症でない限り、皮膚軟部組織感染症に抗MRSA薬を投与する必要はあまりない。
14. 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)。
15. 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)。
16. 皮膚軟部組織感染症の患者で、MRSAが分離された場合は、入院外来を問わずCA-MRSAの可能性が高いため、中等症以下であれば、ST合剤 (A-II)、MINO (A-II)を投与する。またカルバペネム系薬、ファロペネム、キノロン系薬が有効なことも少なくない。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。
17. 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)。
18. 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、日本では保険適用がないので、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)。
19. 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、LZD 600 mgを1日2回経口あるいは静注 (A-I)、DAP 4 mg/kgを1日1回静注 (A-I) が推奨される。第二選択にはTEIC (B-II) やABK (B-II) が用いられる。治療期間は原則1~2週間であるが、個々の患者に応じて変更してもよい。

20. 2018年、抗MRSA薬としてLZDと同系統のTZDが深在性の皮膚軟部組織感染症に認可された(A-I)。現時点で、全世界的にみても臨床成績等のデータが十分でないこともあり、臨床的な有効性については今後の成績の集積が待たれる。

注) ST合剤はわが国では、適応菌種としてブドウ球菌が含まれていない。また皮膚軟部組織感染症や伝染性膿痂疹の適応症も取得していない。

注) VCMはわが国では、皮膚科領域では「外傷・熱傷および手術創等の二次感染」にしか保険の適応はない。

## 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(表10)。

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起こしたものである。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

### 1) 臨床所見

単純性皮膚軟部組織感染症はその臨床像から表11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。

表 10. 皮膚軟部組織感染症の分類

A. 単純性皮膚軟部組織感染症(膿皮症)
1) 表在性皮膚感染症
a) 付属器関連感染症(毛包炎, 化膿性汗孔周囲炎など)
b) 非付属器関連性感染症(伝染性膿痂疹など)
2) 深在性皮膚感染症
a) 付属器関連感染症(癬, 癰腫症, 癰など)
b) 非付属器関連性感染症(蜂巣炎, 丹毒, リンパ管炎・リンパ節炎など)
B. 複雑性皮膚軟部組織感染症
1) 慢性膿皮症(感染性粉瘤, 化膿性汗腺炎など)
2) 皮膚二次感染症(外傷・熱傷・手術創などの二次感染)

表 11. 膿皮症の分類

原因菌	黄色ブドウ球菌性		連鎖球菌性	
	付属器感染症		非付属器感染症	非付属器感染症
部位	汗腺	毛包		
表皮	汗孔炎	Bockhart 膿痂疹	伝染性膿痂疹	伝染性膿痂疹
表皮		毛包炎		
		尋常性毛瘡		
真皮	乳児多発性汗腺膿瘍	癩, 癩腫症, 癰	ブドウ球菌性丹毒	丹毒
	化膿性汗腺炎		蜂窩織炎	蜂窩織炎
皮下				
浅層筋膜			壊死性筋膜炎	壊死性筋膜炎

表 12. 蜂窩織炎と丹毒の鑑別点

	蜂窩織炎	丹毒
病原菌	主に黄色ブドウ球菌	$\beta$ 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
皮疹	境界	不鮮明
	水疱	なし
	化膿	あり
進行	やや緩慢	急速

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 12 を目安にする。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み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いたることが多いため、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みられない場合は、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。

## 2) 細菌培養

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<sup>1)</sup>。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。なぜ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。さらに膿があれば、ほぼ確実に断定でき、膿のみを細菌培養して、細菌が分離されれば、その細菌を起炎菌とする。そのほか、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える。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。例えば菌量では分離された黄色ブドウ球菌が1 cm<sup>2</sup>あたり10<sup>7</sup> cfu以上となった場合が一つの目安になるが<sup>2)</sup>、确实ではない。

最近ではcritical colonization<sup>3)</sup>という概念が提唱され、これは臨床的には創部に定着した細菌が増殖し、創傷治癒が遅延している状態を指す。つまり感染兆候（発赤・腫脹などの炎症所見）はないが、感染に移行しそうな状態を意味する。そして褥瘡などの潰瘍面ではしばしば細菌が培養され、これらの細菌はこのcritical colonizationであることが多い。

具体的には褥瘡や熱傷の潰瘍面の細菌培養を行うとほぼ確実に細菌が分離されるが、critical colonizationか否かの判断は難しいことが多い。例えば、黒色期の場合は下床に波動を触れたりした場合は細菌感染を起こしているので、切開排膿をし、抗菌薬の全身投与が必要である。また黄色期では細顆粒状の肉芽が浮腫を伴って粗大結節状となってきたり、肉芽の色が鮮紅色からくすんだ色に変化したり、表面にぬめりを伴ってきた場合は、細菌感染を疑わなければならない。あるいは浸出液が増加して膿性や粘稠性になった場合も細菌感染を疑う。また感染がなくなると浸出液は減少し淡血性や漿液性となることも一つの目安となる。

起炎菌の同定は細菌培養を行うと确实であるが、創部の臭いやガーゼに付着する浸出液の色でもある程度同定は可能である。例えば表皮ブドウ球菌の場合はガーゼが灰白色、黄色ブドウ球菌の場合は黄緑色となり、緑膿菌ではガーゼが淡い緑青色となり、甘酸っぱい臭いがすることが多い。また嫌気性菌の感染があると、茶褐色になり腐った臭いがすることが多い。

なお創面表面から細菌培養をすると、表面に付着している常在菌を拾うことが多いので、なるべく深部の壊死組織や深部から得られた浸出液を検査材料とする。また深い褥瘡では黄色ブドウ球菌や緑膿菌などとともに、大腸菌、腸球菌、変形菌などの混合感染を生じていることが多い。

また丹毒、蜂窩織炎では、膿瘍があれば、膿・浸出液の培養を行うが、通常の丹毒、蜂窩織炎では膿瘍がみられないことが多いので、この場合は生検組織片や吸引組織液を細菌培養する。ただし細菌の検出率は低い。また膿瘍がみられた場合は壊死性筋膜炎となっていることが多い。そのため蜂窩織炎や丹毒の起炎菌の検索のために血液培養がしばしば行われているが、血液培養の際に皮膚に定着している細菌を分離していることが少なくないので、注意する。血液から分離された細菌が本当に起炎菌だった場合は、敗血症か壊死性筋膜炎となっていることが多い。そのため血液培養の際に得られた細菌が、起炎菌か皮膚に付着していた細菌かの判定は、臨床症状から決める。つまり血液培養で細菌が得られて



も、重篤な全身症状がなく、皮疹部位に壊死や出血などの壊死性筋膜炎を疑わせる症状がない場合は、血液培養で得られた細菌は皮膚に定着していた細菌と見なしたほうがよいことが多い。また皮膚に強い炎症を伴う結節性紅斑などの非感染性疾患がしばしば蜂窩織炎と誤診されているので、診断に迷う場合は皮膚科専門医に相談したほうがよい。

### 3) 起炎菌

皮膚軟部組織感染症の起炎菌は多岐にわたるが、半数近くを黄色ブドウ球菌が占める。そしてその黄色ブドウ球菌の20~40%がMRSAである。わが国では皮膚軟部組織感染症から分離されるMRSA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<sup>4,5)</sup>、最近CA-MRSAという概念が出てきた<sup>6~8)</sup>。そして今回皮膚科領域で初めての三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスが行われ<sup>9)</sup>、わが国のCA-MRSAの実態が明らかにされた。

その結果、皮膚軟部組織感染症から分離されるMRSAは黄色ブドウ球菌の24.4%を占め、MRSAは入院患者、過去1年以内に入院したことがある患者、過去4週間以内に抗菌薬の投与を受けた患者から分離されることが多かった。しかし過去1年以内に入院したことがある患者から分離されたMRSAと入院歴のない患者から得られたMRSAの薬剤感受性は、ほぼ同じで、いずれも多剤耐性ではなかった。このことから皮膚科領域の皮膚軟部組織感染症から分離されるMRSAは、入院、外来患者を問わず、ほとんどがCA-MRSAである可能性が高い。

今回のサーベイランスから、わが国でもCA-MRSAにはST合剤やMINOが有効であることがわかったが、わが国ではCLDMばかりでなくキノロン系薬やカルバペネム系薬、FRPMが有効なことが示唆された。しかしIDSAガイドライン<sup>10)</sup>ではキノロン系薬やカルバペネム系薬の記載がないので、わが国のCA-MRSAは抗菌活性でみる限り、米国といくつかの違いがあると思われる。

## 治療

### 1. 浅在性皮膚軟部組織感染症

#### 1) 単純性皮膚軟部組織感染症

一般に浅在性皮膚軟部組織感染症の治療には、抗菌薬の外用もしくは内服で十分のことが多い。特に表皮に限局している皮膚付属器感染症は自然治癒もありえる。ただし伝染性膿痂疹は治療が必要で、特に全身状態がよく、比較的限局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CA-MRSAに有効である<sup>11,12)</sup>。

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多いので、注意を要する。

伝染性膿痂疹の起炎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ST合剤はわが国では皮膚軟部組織感染症には保険の適用がない。さらに最近薬剤感受性の測定法を変えるとST合剤の70%程度が黄色ブドウ球菌に対して耐性であるとの報告もあるので、今後の検討課題となっている<sup>13)</sup>。またMINOは8歳未満には使用できない。なおキノロン系薬が有効なことがあるが、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<sup>14,15,16)</sup>。実際わが国での皮膚科領域で分離されるMRSAの薬剤感受性をみるとCLDMは米国と比べ抗菌活性が劣ることがある<sup>9,11,12)</sup>。むしろわが国ではCLDMよりFRPMがCA-MRSAに有効なことが多い<sup>9,11,12)</sup>。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、本剤の承認を受けた適応症は深在性皮膚感染症、慢性膿皮症であり、浅在性皮膚軟部組織感染症は保険で認められていない。

## 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、糜爛の二次感染に対してIDSAのガイドライン<sup>10)</sup>ではMUPの外用が推奨されている。しかしわが国では、MRSAを鼻腔に保菌するものに対し、MUP軟膏を3日間使用することは保険で認められているが、感染症に対する使用は保険では認められていない。なぜならばMUPの安易な使用は、MUP耐性の細菌を誘導するからである。

一般に湿疹などの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い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自然に消失する<sup>1)</sup>。逆に湿疹病変に抗菌薬の外用を行うと、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、外用抗菌薬に耐性の細菌が定着するようになる。したがって湿疹や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、湿疹や糜爛以外に発赤、腫脹、疼痛、熱感とい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となっていることが多いので、抗菌薬の外用ではなく、抗菌薬の全身投与が必要なことが多い。この場合投与する薬剤は、MRSAが分離された場合、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CA-MRSAに有効な経口薬でもよいが、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 15~20 mg/kg 1日2回静注 (A-I)、LZD 600 mg の経口または注射を1日2回 (A-I)、DAP 4 mg/kg/dose 静注1日1回 (A-I) を選択する。第二選択薬には 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、カルバペネム系薬か MINO やニューキノロンの点滴でもよいことがある。

2018年、抗MRSA薬として LZD と同系統の TZD が深在性の皮膚軟部組織感染症に認可された (A-I)。TZD は米国でも認可されて日が浅く、米国感染症学会感染症ガイドラインでも取り扱われていない。現時点で、全世界的にみても臨床成績等のデータが十分でないこともあり、臨床的な有効性については今後の成績の集積が待たれる<sup>17)</sup>。

壊死性筋膜炎、ガス壊疽の場合は、ただちにデブリドマンを行い、充分量の抗菌薬の投与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。さらに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検査材料に供し、診断の確認を行う。この時に投与する抗菌薬は「JAID/JSC 感染症ガイド2011」<sup>18)</sup> 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、特に MRSA が分離されることが多いが、MRSA は定着していることが多い。そのためこれらの MRSA は皮膚潰瘍が治れば自然に消失することが少なくない。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、潰瘍の治癒も遷延化する。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。化学的な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<sup>19)</sup>。ピオクタニンは殺菌効果ばかりでなく、化学的な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 の増加がみられた場合は、全身状態を考慮して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する経口抗菌薬でも治療が可能であるが、重症あるいは病変が深部に及ぶ場合、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。

## 引用文献

- 1) 渡辺晋一, 大原国章, 大路昌孝, 中西 浩, 久木田淳: トブシムクリーム (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) 立花隆夫: 皮膚疾患の病態 Critical colonization とは。臨皮 2009; 63: 42-4
- 4) 多田譲治: 皮膚 MRSA 感染対策。Medicina 2003; 40: 968-72
- 5) 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
- 6) Chambers H F: The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis 2001; 7: 178-82
- 7) Diederer B M, Kluytmans J A: The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2006; 52: 157-68
- 8) Eady E A, Cove J H: Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*—an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 103-24
- 9) Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, et al: The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. J infect Chemother 2017; 23: 503-11
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Sato T, Kawamura M, Furukawa E, Fujimura S: Screening method for trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant small colony variants of *Staphylococcus aureus*. J Grob Antimicrob Resist 2018; 15: 1-5
- 14) Martinez-Aguilar G, Hammerman W A, Mason EO 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) O'Riordan W, Green S, Mehra P, De Anda C, Fang E, Prokocimer P: Tedizolid phosphate for the management of acute bacterial skin and skin structure infections: efficacy summary. Clin Infect Dis 2014; 58 (Suppl 1): S43-50
- 18) 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 感染症ガイド 2011 (JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編), ライフサイエンス出版, 東京, 2012; 143-7
- 19) 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



## d. 皮膚・軟部組織感染症 (2) 手術部位感染を中心とした

### Executive summary

#### 診断

1. 複雑性皮膚軟部組織感染 (complicated skin and soft tissue infection : cSSTI) は皮下組織深部に広がる膿瘍, 潰瘍感染, 外傷に伴う感染, 熱傷部感染, 糖尿病性足感染, 切開創の手術部位感染 (surgical site infection : SSI) が含まれる。本セクションでは切開創の SSI を中心に記載する。
2. SSI の診断は術後 5 日目以降の発熱, 末梢白血球数, CRP 上昇などがあれば創部の観察を行い, 切開部の発赤, 硬結があれば SSI を疑う (B-III)。
3. 膿が得られればグラム染色, 培養, 感受性検査を行う (A-II)。
4. 手術後 48 時間以内は壊死性筋膜炎も疑う。

#### 治療

5. 膿瘍に対しては, 切開, ドレナージを行う。SSI では縫合創を開放し, ドレナージを行う (A-II)。
6. SSI における抗菌薬投与の適応は  $38^{\circ}\text{C}$  以上, 白血球数  $\geq 12,000 \mu/\text{mL}$ , 発赤, 硬結, 腫脹が  $\geq 75 \text{ cm}^2$ , 紅斑や硬結の広がりが創縁より  $\geq 5 \text{ cm}$ , 皮膚の壊死がみられるときである (B-II)。
7. 切開創 SSI ではドレナージが適切に行われた場合は通常, 抗菌薬は 1~2 日間投与する。ただし, 重症度を鑑み, さらなる延長も行う (B-I)。
8. 抗菌薬は VCM の点滴静注 (A-I), LZD の経口または点滴静注 (A-I), TZD 200 mg の経口または点滴静注 (A-I), DAP の点滴静注 1 日 1 回 (A-I) を選択する。



9. 投与量はVCM；初回のみ25～30 mg/kg，以後は15～20 mg/kgを1日2回（B-I），LZD；600 mgを経口または点滴静注を1日2回（A-I），TZD 200 mgを経口または点滴静注を1日1回（A-I），DAP 4 mg/kg/日 点滴静注1日1回（A-I）。VCM，LZD，DAPは腎機能により調整が必要である。
10. TEIC（B-II），ABK（B-III）\*は代替薬とする。
11. オキサゾリジノン系薬の長期使用が見込まれる場合や血小板数の低下のリスクを有する場合にはLZDよりTZDを選択する（B-II）。
12. ① sepsis/septic shock，②壊死性筋膜炎，③重症熱傷，④骨髄炎合併の際にDAP，LZDを選択する。TZDではさらなる臨床評価が必要である（B-III）。その際DAPは6～8 mg/kg/日の高用量を考慮する\*（B-II）。菌血症，化膿性脊椎炎を伴うcSSTIではそれらの項に従って治療を行う。
13. LZD，TZDは経口薬へのstep downも行う（A-II）。

## Literature review

### 1) cSSTIの定義

複雑性皮膚軟部組織感染症（cSSTI）は合併症や感染症の程度など混在した定義であるが，感染部位が皮膚の比較的深層部で生じる感染で，皮下組織深部に広がる膿瘍，皮膚潰瘍の感染，外傷に伴う感染，褥瘡感染，熱傷部感染，糖尿病性足感染，手術部位感染（SSI）などが相当する<sup>1,2)</sup>。

米国のFood and Drug Administration（FDA）は2013年にガイダンスでacute bacterial skin and skin structure infections（ABSSSI）の概念を示した。ABSSSIは痲疹，小さな皮膚膿瘍および，壊死性筋膜炎，糖尿病性足感染症，熱傷，慢性の創傷感染，筋壊死，壊疽性膿瘡，動物や人間による咬傷は除外したうえで，発赤，腫脹，硬結の面積が75 cm<sup>2</sup>以上の面積をもつ蜂巣炎，丹毒，皮膚膿瘍，創感染といった皮膚軟部組織感染を抗菌薬の有効性の評価する際のエントリー基準とし，重症度が低く，切開などで自然に改善する可能性が高いものは除外している<sup>3)</sup>。

### 2) cSSTIによるMRSAの検出率

cSSTIで検出される原因菌は*Staphylococcus aureus*（*S.aureus*）が44.6%を占めるとされる<sup>4)</sup>。また欧州19カ国でのcSSTIからの検出菌は32%が*S. aureus*であり，このうち51%がMRSAと報告されているが，地域差が大きい<sup>5)</sup>。糖尿病性足感染では*S. aureus*の検出は

38.4%, MRSA は 5.9% に検出されるとしている<sup>6)</sup>。

日本における SSI の原因菌として、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の 2014~2016 年の結果では、SSI で検出される全原因菌の中で *S. aureus* は 2 番目に多く 10.4~11.3% であり、その中で *S. aureus* における MRSA の割合は 46.8~55.9% である<sup>7)</sup>。日本における経年的変化の報告では、切開創からの全菌種のうちの *S. aureus* の検出は 2010 年では 14.2%, 2014~2015 年では 11.0% と大きな変化はないが、*S. aureus* における MRSA の占める割合は 65.4% から 48.8% に減少している<sup>8,9)</sup>。

### 3) MRSA による cSSTI のリスク因子

MRSA による cSSTI を生じるリスクは、MRSA の保菌、保菌者との接触、過去 12 カ月以内の抗菌薬の使用、過去 12 カ月以内の入院、MRSA 感染の既往、ラテンアメリカ、アフリカ、東南アジアへの渡航、長期療養施設への入所、医療機関へ繰り返しの通院、集中治療室への入室歴、高齢者、糖尿病、慢性の創部の存在、免疫抑制状態、中心静脈カテーテル、慢性腎不全、血液透析、人工異物の挿入などが報告されている<sup>10~17)</sup>。

MRSA による SSI のリスク因子として術前の MRSA の保菌、頭頸部手術においては術前の化学療法、免疫抑制剤、手術より以前の入院歴、栄養不良、長時間手術、広域抗菌の使用、手術前の入院、年齢>65、喫煙が報告されている<sup>18~22)</sup>。

### 4) MRSA のタイプ

米国では SCCmec IV 型で PVL 遺伝子を有する強毒性の MRSA が重大な問題となっている。SCCmec IV 型をもつ MRSA は市中型 (CA-MRSA) として当初検出されていたが、近年では院内での検出も増えており、HA-MRSA と CA-MRSA の区別がなくなっている<sup>23)</sup>。

日本での検討では、2008~2009 年の MRSA では SCCmec II 型は外来患者で 59.8%, 入院患者では 75.8%, SCCmec IV 型は外来患者で 33.3%, 入院患者で 17.8% と報告されている<sup>24)</sup>。また、2005~2011 年の皮膚および軟部組織から検出された 90 株の検討では SCCmec II 型は 22.2%, SCCmec IV 型は 65.6% であったとしている<sup>25)</sup>ほか、関東と中部地方を中心とした 2010~2013 年の外来患者の皮膚、膿から得られた 625 株の MRSA 解析では、SCCmec II 型は 35.2%, SCCmec IV 型は 42.6% であったとしている<sup>26)</sup>。

Panton-Valentine leukocidine (PVL) は多形核白血球、単球、マクロファージを標的として細胞破壊をもたらし、炎症性サイトカイン、NF-κB を誘導するビルレンス因子である<sup>27)</sup>。PVL 遺伝子の日本の菌株での検出は、2008~2009 年では SCCmec II 型では 0%, SCCmec IV 型で 2.3%<sup>24)</sup>、2010~2013 年では SCCmec II 型で 0%, SCCmec IV 型は 18.8% であったとしている<sup>26)</sup>。

### 5) 重症度の評価

cSSTI を診断する際、局所所見のほか、発熱または低体温、頻脈、低血圧など全身症状を有する患者には、血液培養を行う。また、ドレナージ・デブリドマンの必要性を外科にコンサルトすべきである。

感染症が関与する全身状態の重症度の指標として、Sepsis-3 の基準が用いられている。

感染症が疑われる場合で、ICU患者では、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアとして Glasgow coma scale,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , 平均血圧, 血漿ビリルビン値, 血漿クレアチニン値, 尿量, 血小板数をスコア化し2点以上の急上昇は sepsis として診断され, 十分な輸液にもかかわらず平均血圧 $\geq 65$  mmHg の維持に血管作動薬が必要で血清乳酸値が $>2$  mmol/L の場合は septic shock と診断される。また, 一般病床などでは quick SOFA (qSOFA) が用いられ, 意識変容, 呼吸数 $\geq 22$  回/分, 収縮期血圧 $\leq 100$  mmHg のうち2項目以上を満たす際は sepsis が疑われるため, SOFA スコアにて評価を行う必要がある<sup>28)</sup>。

CA-MRSA による壊死性筋膜炎も報告されている。一般に壊死性筋膜炎は糖尿病, 腎不全, 動脈閉塞症, 静脈の薬物乱用, BMI $>30$ ,  $>65$  歳年齢, 肝臓病, 免疫抑制状態, 手術, 外傷などの背景が報告されている<sup>29-31)</sup>。症状は発赤, 腫脹, 身体所見に比べ激的な痛み, 赤褐色水泡, 皮下出血, 急速な病勢の進展がみられ, 緊急的な外科治療が必要である<sup>32)</sup>。局所所見や全身所見, 壊死性筋膜炎の有無などをみて外科医にコンサルトする。

## 6) 診断

切開創の SSI は通常5日目以降に生じることから, 術後5日目以降の発熱, 末梢白血球数, CRP 上昇などがあれば創部の観察を行い, 切開部の発赤, 硬結があれば SSI が疑われる。ただし, 術後48時間以内にも CA-MRSA による壊死性筋膜炎が生じることがある<sup>2)</sup>。ドレナージやデブリドマンの滲出液, 排液, 局所からの穿刺吸引, 生検からの検体採取とグラム染色, 培養検査, 感受性試験を実施する。また超音波検査, CT, MRI などの画像診断も感染部位の広がりや深さを知るうえで有用である。

## 7) 治療

### a. 治療方針

切開創の SSI では, 発熱, 創部の紅斑, 硬結がみられる際には縫合創の開放とドレナージを行う。切開とドレナージを行わなかった患者は57%, 行った患者は29%が治療に失敗したとしており, 切開, ドレナージがきわめて重要である<sup>33)</sup>。ただし, 抗菌薬治療が全例に適応となるのではなく, 体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ , 白血球数 $\geq 12,000$   $\mu\text{/mL}$ , 発赤, 硬結, 腫脹が $\geq 75$   $\text{cm}^2$ , 紅斑や硬結の広がり創縁より $\geq 5$  cm, 皮膚の壊死があればドレナージに加え抗菌薬を使用する。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短期間(1~2日間)を行う<sup>2, 34)</sup>。ドレナージ, 重症度を鑑み, さらなる延長も行う。MRSA が検出された場合, 抗菌薬は VCM, LZD, TZD, DAP を選択し, 代替薬としては TEIC, ABK が使用可能である。

CLDM は, *S. aureus* の毒素産生を増殖期, 静止期ともに抑制することが示されている<sup>35-37)</sup>。臨床的な検討として, ABSSSI と診断された入院患者で, 点滴治療開始後48時間以内に VCM 単独療法と VCM+CLDM の併用量を行った結果, 全体では入院期間に差はないものの, 膿瘍の患者では単独療法  $4.4 \pm 2.3$  日, 併用療法  $3.6 \pm 1.5$  日で有意に短縮し, ABSSSI 全体で90日間の再入院は併用療法で有意に少なかったと報告されている(単独療法; 15.5%, 併用療法; 5.4%)<sup>38)</sup>。壊死性筋膜炎では, 毒素産生抑制効果のないグリコペブ

チド系薬として CLDM 点滴 900 mg, 1日3回の併用も考慮するか, 抗毒素活性を有する LZD の単独治療を行う<sup>39)</sup>。

壊死性筋膜炎では早期かつ積極的なデブリドマンが必要である。CLDM の併用, LZD などの抗毒素産生を有する抗菌薬の使用を検討する<sup>40)</sup>。

#### b. LZD

cSSTI に対する VCM と LZD の有効性を調査したランダム化比較試験では, 培養により MRSA が確認された蜂窩織炎, 膿瘍, 熱傷を含む cSSTI で, 局所所見や全身症状を有するものを対象としている。VCM 投与群は体重あたり 15 mg/kg×2 回を基準として投与し, 効果を検討している。治療効果は調査終了時の per-protocol では LZD 92%, VCM 88% で有意な差は認めなかったが, modified intent-to-treat (MITT) では LZD 84%, VCM 80% で LZD に高い成績が得られた<sup>41)</sup>。前述のランダム化比較試験を含む9つのランダム化比較試験を集積したメタ解析においても, MRSA による cSSTI では LZD は VCM と比較し有意に臨床効果, 細菌学的効果に優れ, それぞれ (RR 1.09, 95% CI 1.03~1.17), (RR 1.17, 95% CI 1.04~1.32) であったとしている。これらの研究対象は膿痂疹, 皮膚膿瘍, 手術, SSI を含み, FDA の示す ABSSSI に基づいたものではないが, LZD は cSSTI に対し VCM と同等以上の有効性を示している<sup>42)</sup>。

メタ解析での平均入院期間の比較では, MRSA が原因である場合 LZD 7.1 日間に対し, VCM 10.2 日間と報告している<sup>43)</sup>ほか, LZD を使用した際の入院期間は, VCM の使用と比較し 3.5 日の短縮, コストは LZD で 4,510 ドルに対し, VCM は 6,478 ドルと LZD は有意なコストの低減を示した<sup>44)</sup>。糖尿病または末梢血管障害を伴う MRSA による cSSTI を VCM および LZD で加療した際の入院期間は VCM ; 22.6±13.6 日, LZD ; 17.9±13.6 日, 治療期間は VCM ; 16.4±8.3 日, LZD ; 12.9±7.9 日で LZD はいずれの期間も短縮している<sup>45)</sup>。

外来治療での選択となる LZD の経口薬へのスイッチでは, LZD のバイオアベイラビリティは 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。Retrospective な研究ではあるが, 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報告では, LZD が有効であるオッズ比は 4.0, 細菌学的効果は 2.7 で, VCM に比べ LZD で良好な成績が得られたとしている<sup>46)</sup>。

ランダム化比較試験のメタ解析においても, 外来患者でのコストは VCM の静脈投与が LZD の経口より高額であったが, 入院患者での LZD による治療は VCM より 1 日あたりのコストは高額であった。しかし, 入院期間の中央値は 3 日間短縮され, 全体の入院コストは LZD が少なくなるとしている<sup>42)</sup>。LZD の抗菌活性以外の付加的な効果として LZD は末梢多核球からのサイトカイン誘導, PVL 産生を抑制すると報告されている<sup>47~49)</sup>。

LZD の有害事象で問題となる血小板減少は, 腎機能障害患者では血小板減少が生じやすいことが示されている<sup>50)</sup>。また, 腎機能障害の存在, 低流量持続的腎代替療法の実施下では, LZD は通常の投与量では過量となることが示されている<sup>51)</sup>。その他, 14 日>の投与



(オッズ比；3.04, 95% CI；1.73～5.34), クレアチニンクリアランス<50 mL/min (オッズ比；2.32, 95% CI；1.45～3.74), 呼吸器感染 (オッズ比；1.75, 95% CI；1.05～2.91) が血小板減少のリスクであることも報告されている<sup>52)</sup>。

### c. TZD

TZDは皮膚軟部組織感染に適用を有する第2世代のオキサゾリジノン系薬である。プロドラッグであるテジゾリドリン酸エステルは投与後急速に脱リン酸化され、94.5～98.2%が抗菌活性を有するTZDに変換される<sup>53)</sup>。本薬剤は注射薬と経口薬の剤型があるが、91.5%の高いバイオアベイラビリティを有するため<sup>54)</sup>、経口薬でも十分な薬剤濃度が期待でき、注射薬から経口薬へのstep downも可能である。またAUC/MICが相関し、経口、注射ともに1日1回の200 mgの投与である。*In vitro*での抗菌活性は、ABSSSIあるいは肺炎から得られたMRSAのMIC<sub>90</sub>がTZDは0.5 µg/mLと報告されており、LZDの2 µg/mLより低い<sup>55)</sup>。

ABSSSI/cSSTIに対するTZDとLZDの有効性と有害事象を比較した無作為化比較試験は、海外で2つ、日本で1つ報告されている。

ESTABLISH-1では経口TZDを200 mg 1日1回、6日間と経口LZD 600mg 1日2回、10日間が投与された。投与開始後48～72時間の早期臨床効果はTZD群；79.5% (95% CI, 74.8～83.7%), LZD群；79.4% (95% CI, 74.7～83.6%) にみられTZD群はLZD群に対して非劣性である。また、MRSAが原因のABSSSIでは、治療終了後の効果判定はTZD群；85.2%, LZD群；85.6%で同等であった。治療のもとで発現した有害事象であるTreatment-emergent adverse events (TEAE)はTZD群；40.8%, LZD群；43.3%にみられたが、重篤なものはTZD群；1.5%, LZD群；1.2%としている。TEAEの主な種類はTZD群, LZD群でそれぞれ、嘔気 (8.5%, 13.4%), 頭痛 (6.3%, 5.1%), 下痢 (4.5%, 5.4%) などであり、胃腸障害はTZD群に少なかった。血小板減少はTZD群；2.3%, LZD群；4.9%にみられている<sup>56)</sup>。

ESTABLISH-2ではTZD群は200 mg 1日1回6日間、LZDは600 mg 1日2回10日間を点滴静注で投与を開始し、経口薬への変更が可能なプロトコールで行われている。治療開始後48～72時間後の早期臨床反応はTZD群；85%, LZD群；83% (差異2.6%, 95% CI；-3.0～8.2) にみられ、治療終了時改善はTZD群；87%, LZD群；88% (差異-1.0%, 95% CI；-6.1～4.1) でTZDはLZDに対し非劣性であった。何らかのTEAEがみられたものはTZD群；45%, LZD群；43% (差異1.6%, 95% CI；-6.0～9.2) で、少なくとも1つ以上の重篤なものはTZD群；2%, LZD群；3%で両群に差はない (差異0.6%, 95% CI；-3.3～1.9)。嘔気、下痢などの消化器症状はTZD群；16%, LZD群；20%であった。15万/µL未満への血小板減少はTZD群；9%, LZD群；13%でLZD群に多い傾向があり、好中球数<1,600/µLへ低下したものはTZD群；3%, LZD群；7%で有意にLZD群に多かったとしている<sup>57)</sup>。

前述の2つの無作為化試験をプールした検討では、治験薬の開始後48～72時間での有効



性はTZD群；81.6%，LZD群；79.4%（95% CI；-2.0~6.5），EOTではTZD群；87.0%，LZD群；87.9%（95% CI；-4.4~2.7）で非劣性を示しており，TZDの6日間の治療は，LZDによる10日間の治療と同等であった。また，治療終了時の血小板減少（15万/ $\mu$ L未満）はTZD群；4.9%，LZD群10.8%でTZD群が有意に低いことが示され，TZD群6日間投与はLZD群10日間の投与と同様の効果と血小板減少リスクの低減を示しており<sup>58)</sup>，オキサゾリジノン系薬の長期使用が見込まれる場合や血小板数の低下のリスクを有する場合にはTZDの使用が考慮される。

日本における無作為化比較試験は，MRSAが確認または強く疑われるSSTIを対象とし，SSTIに関連する菌血症を伴うものも含まれている。この試験ではSSI，熱傷，皮膚潰瘍だけでなく，蜂巣炎，丹毒，リンパ管炎，慢性膿痂疹等も含まれているが，直径5 cm以上の発赤，体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$ ，白血球数 $>10,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ ，CRP上昇，リンパ節の腫脹と圧痛などを伴う。有効性は治療終了後7~14日（菌血症では4~6週後）での評価は，TZD投与群；25/27例（92.6%），LZD群；8/9例（88.9%）で高い割合で治癒していた。細菌学的効果においてもTZD群；27/28（96.4%），LZD群；9/9（100%）の有効性がみられた。治療終了時の臨床効果〔end-of-therapy（EOT）〕は，TZD群；27/29（93.1%），LZD群；9/10（90.0%）で両群間の差はない（95% CI；-14.9~34.8）。TEAEはTZD群；79.5%，LZD群；75.6%としている。消化管症状はTZD群；21.7%，LZD群；26.8%で，TZD群は発生率が低く，骨髄抑制の発生率はTZD群；2.4%，LZD群；22.0%でTZD群での骨髄抑制の発生率は低い数値を示した<sup>59)</sup>。

VCM，DAPとTZDの無作為化比較試験を行ったものはない。15の報告のネットワークメタアナリシスでは，TZDはVCMより治療終了時の臨床的反応でオッズ比；1.7（確信区間，1.0，3.0），治療後評価でオッズ比1.6（確信区間，1.1，2.5）で優れていたとしている<sup>60)</sup>。

糖尿病性足感染に限定したTZDの効果を比較した報告はない。TZDの皮膚軟部組織への移行性を糖尿病性足感染患者と健常者との比較では，TZDを200 mg経口投与した際の最高血中濃度（Cmax）は糖尿病患者； $1.5 \pm 0.5$  mg/L，健常人； $2.7 \pm 1.1$  mg/L（ $P=0.005$ ），Cmaxまでの所用時間は糖尿病患者；5.9（1.2~8.0）時間，健常人；2.5（2.0~3.0）時間，投与間隔の血漿中AUCは糖尿病患者； $18.5 \pm 9.7$  mg·h/L，健常人 $28.7 \pm 9.6$  mg·h/Lでいずれも有意に糖尿病患者は健常人より低かった。しかし，組織AUCは糖尿病患者； $3.4 \pm 1.5$  mg·h/L，健常人； $5.2 \pm 1.6$  mg·h/L（ $P=0.075$ ），透過性（組織中濃度時間曲線下面積/遊離体血中濃度時間曲線下面積；AUCt/fAUCp）は糖尿病患者；1.1，健常人；0.8とされる<sup>61)</sup>。また，TZDも免疫モデュレーション作用，毒素産生抑制作用を有する可能性を示している<sup>62,63)</sup>。

TZDを長期間投与した際の影響に関して，現在のところ症例報告など報告数は少なく<sup>64)</sup>，今後の症例集積が必要である。

#### d. DAP

ランダム化比較試験のみのメタ解析では，DAP群とVCM群の比較では両群間に有意な

差はなく、DAPの使用はオッズ比1.19、95% CI 0.77~1.83であり、10 mg/kg/日の高用量を用いたランダム化比較試験を除いてもオッズ比1.39、95% CI 0.88~2.19であり<sup>65)</sup>、DAPはVCMと同等の効果を示すとしている。

cSSTIでのDAPが4 mg/kg/日の投与を支持するランダム化比較試験として、VCMまたは半合成ペニシリンと比較したところ、有効率はDAPが83.4%、対象群は84.2%でありDAPの4 mg/kg/日の非劣性が示されている。しかし、この研究ではIII度熱傷、菌血症、骨髄炎、感染性関節炎、心内膜炎、四肢離断などの外科手術が必要なものは除外している<sup>66)</sup>。

糖尿病性足感染では、過去にMRSA感染があったか、過去数年内にMRSAのコロニゼーションの既往がある患者、地域におけるMRSAの占める割合が高くMRSAの感染を考慮する妥当性がある場合や、MRSAをエムピリックに治療しなければ許容できない治療の失敗が生じる場合には抗MRSA薬の投与を考慮すべきである<sup>67)</sup>。糖尿病ではVCMの皮膚組織への移行は良好でなく、糖尿がない場合、VCM濃度は血清濃度が37.6 µg/mL、軟部組織は11.9 µg/mLであるのに対し、糖尿を有する場合は血清濃度が36.5 µg/mL、軟部組織では3.7 µg/mLであったと報告されている<sup>68)</sup>。一方、DAPの組織中への移行性は4 mg/kgを投与した際に、AUC<sub>0-∞</sub>では健常人が33.5±8.1 µg・h/mLに対し糖尿病患者でも45.1±40.6 µg・h/mLで有意な差はない<sup>69)</sup>。

DAPの治療効果についてPK/PDより検討した報告では、58例のうちDAPの投与量<6 mg/kg/日を2例、6 mg/kg/日を18例、7 mg/kg/日を13例、8 mg/kg/日を15例、8 mg/kg/日<を10例に投与したところ、AUC/MICが検討された41例では、静菌的作用を示すAUC/MIC>400であったものは92.7%、殺菌的作用を示すAUC/MIC>800であったものは75.6%であったとしている<sup>70)</sup>。また、日本人におけるcSSTIに対し、DAPを4 mg/kg/日を投与しPK/PDを解析した報告では、AUC<sub>0-24</sub>/MIC分布の四分位と細菌学的有効性は、AUC<sub>0-24</sub>/MICが147~484未満は76.9%、484~625未満は78.6%と殺菌作用に届かない値であったにもかかわらず高い有効性が示されていた。これはcSSTIに蜂窩織炎、膿瘍、外傷、手術創部、熱傷、潰瘍、褥瘡が含まれているほか、創部の大きさはエントリー基準に入れられていないことが原因であると推定された<sup>71)</sup>。以上のことから、ドレナージが行われている場合では、DAPの投与量は4 mg/kg/日でも治療は可能であると考えられるが、前述の4 mg/kg/日の投与を支持する研究で除外された症例では6~8 mg/kg/日の高用量の使用が必要である<sup>72)</sup>。

DAPによる有害事象の検討として、CPKの上昇は、治療前のCPKが正常値の際は2回連続して正常値の3倍以上の上昇したものを、治療前から正常値より高値の際は2回連続して正常値の5倍以上のCPKの上昇したものと定義し、その発生率は1.2%であったとしている<sup>72)</sup>。同条件にて6 mg/kg/日を投与した検討では5.56%であり、トラフ値が24.3 mg/mLより大きい際にはCPKの上昇と相関すると報告している。また、DAPの投与量とCPK上昇のシミュレーションを行った結果、8 mg/kg/日の投与では3.57%、10 mg/kg/日では

5.11%の発生が予測されると報告している<sup>73)</sup>。

#### e. その他の抗 MRSA 薬

ABK, TEIC による cSSTI に対するランダム化比較試験はなく、代替薬としての位置づけである。チゲサイクリンも抗 MRSA 活性を有するが、日本ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、多剤耐性アシネトバクターへ適応を有するのみで、MRSA の標的治療としては使用されない。

#### 引用文献

- 1) Guidance for Industry, Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infection—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1998
- 2) Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Dellinger E P, Goldstein E J, Gorbach S L, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: 147-59
- 3) Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2013
- 4) Moet G J, Jones R N, Biedenbach D J, Stilwell M G, Fritsche T R: Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 7-13
- 5) Morrissey I, Leakey A, Northwood J B: In vitro activity of ceftaroline and comparator antimicrobials against European and Middle East isolates from complicated skin and skin-structure infections collected in 2008-2009. Int J Antimicrob Agents 2012; 40: 227-34
- 6) Abdulrazak A, Bitar Z I, Al-Shamali A A, Mobasher L A: Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complications 2005; 19: 138-41
- 7) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業ホームページ  
<http://www.nih-janis.jp/report/ssi.html>
- 8) Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, et al: Antimicrobial Susceptibility of Pathogens Isolated from Surgical Site Infections in Japan: Comparison of Data from Nationwide Surveillance Studies Conducted in 2010 and 2014-2015. J Infect Chemother 2017; 23: 339-348
- 9) 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
- 10) Bandyk D F: Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. Semin Vasc Surg 2008; 21: 119-23
- 11) Yano K, Minoda Y, Sakawa A, Kuwano Y, Kondo K, Fukushima W, et al: Positive nasal culture of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a risk factor for surgical site infection in orthopedics. Acta Orthop 2009; 80: 486-90
- 12) Tacconelli E, De A G, Cataldo M A, Pozzi E, Cauda R: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 26-38
- 13) Viallon A, Marjollet O, Berthelot P, Carricajo A, Guyomarç'h S, Robert F, et al: Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in patients admitted to the ED. Am J Emerg Med 2007; 25: 880-6
- 14) Ibelings M M, Bruining H A: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. Eur J Surg 1998; 164: 411-8
- 15) Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M, Kitayama J, Matsuda H, Nakamori Y, et al: Assessment of risk factors related to health-care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection at patient admission to an intensive care unit in Japan. BMC Infect Dis 2011; 11: 303
- 16) Harbarth S, Huttner B, Gervaz P, Fankhauser C, Chraïti M N, Schrenzel J, et al: Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 890-3
- 17) Napolitano LM: Early appropriate parenteral antimicrobial treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Surg Infect (Larchmt) 2008; 9 (Suppl 1): s17-27
- 18) Thakkar V, Ghobrial G M, Maulucci C M, Singhal S, Prasad S K, Harrop J S, et al: Nasal MRSA colonization: impact on surgical

- site infection following spine surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125: 94-7
- 19) Lin S, Melki S, Lisgaris M V, Ahadzadeh E N, Zender C A: Post-operative MRSA infections in head and neck surgery. *Am J Otolaryngol* 2017; 38: 417-21
  - 20) Shiomori T, Miyamoto H, Udaka T, Okochi J, Hiraki N, Hohchi N, et al: Clinical features of head and neck cancer patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 180-5
  - 21) Morimoto Y, Sugiura T, Tatebayashi S, Kirita T: Reduction in incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after radical surgery for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 209-13
  - 22) Gaszyńska E, Tyndorf M, Manowska B, Arkuszewski P: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections of soft tissues of the oral cavity, face and neck in patients hospitalized at the Cranio-Maxillofacial Surgery Department. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 212-5
  - 23) Otter J A, French G L: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect* 2011; 79: 189-93
  - 24) 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
  - 25) Kimura Y, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Yamaryo T, Kawakami K, et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Japanese secondary care facility. *J Infect Chemother* 2016; 22: 14-8
  - 26) Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T: Molecular Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan. *Microb Drug Resist* 2015; 21: 441-7
  - 27) Ma X, Chang W, Zhang C, Zhou X, Yu F: Staphylococcal Panton-Valentine leukocidin induces pro-inflammatory cytokine production and nuclear factor-kappa B activation in neutrophils. *PLoS One* 2012; 7: e34970
  - 28) Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10
  - 29) Misiakos E P, Bagias G, Papadopoulos I, Daniais N, Patapis P, Machairas N, et al: Early Diagnosis and Surgical Treatment for Necrotizing Fasciitis: A Multicenter Study. *Front Surg* 2017; 4: 5
  - 30) Chen K J, Klingel M, McLeod S, Mindra S, Ng V K: Presentation and outcomes of necrotizing soft tissue infections. *Int J Gen Med* 2017; 10: 215-20
  - 31) Dryden M S: Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl 3): iii35-44
  - 32) May A K: Skin and soft tissue infections: the new surgical infection society guidelines. *Surg Infect (Larchmt)* 2011; 12: 179-84
  - 33) Frei C R, Miller M L, Lewis J S 2nd, Lawson KA, Hunter JM, Oramasionwu CU, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med* 2010; 23: 714-9
  - 34) López J, Gómez G, Rodríguez K, Dávila J, Núñez J, Anaya L: Comparative Study of Drainage and Antibiotics versus Drainage Only in the Management of Primary Subcutaneous Abscesses. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 345-51
  - 35) Coyle E A, Cha R, Rybak M J: Influences of linezolid, penicillin, and clindamycin, alone and in combination, on streptococcal pyrogenic exotoxin A release. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1752-5
  - 36) van Langevelde P, van Dissel J T, Meurs C J, Renz J, Groeneveld P H: Combination of flucloxacillin and gentamicin inhibits toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus* in both logarithmic and stationary phases of growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1682-5
  - 37) Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller K P, Hell W, Wichelhaus T A, Hacker J: Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on alpha-toxin (hla) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2817-23
  - 38) Wargo K A, McCreary E K, English T M: Vancomycin Combined With Clindamycin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1148-54
  - 39) Edlich R F, Cross C L, Dahlstrom J J, Long W B 3rd: Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010; 39: 261-5
  - 40) Esposito S, Bassetti M, Concia E, De Simone G, De Rosa F G, Grossi P, et al: Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother* 2017; 29: 197-214
  - 41) 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



- 42) Yue J, Dong B R, Yang M, Chen X, Wu T, Liu G J: Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD008056
- 43) 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* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 442-8
- 44) McCollum M, Sorensen S V, Liu L Z: A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly US patients. *Clin Ther* 2007; 29: 469-77
- 45) Eckmann C, Nathwani D, Lawson W, Corman S, Solem C, Stephens J, et al: Comparison of vancomycin and linezolid in patients with peripheral vascular disease and/or diabetes in an observational European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 (Suppl 2): S33-9
- 46) 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
- 47) Lambers C, Burian B, Binder P, Ankersmit H J, Wagner C, Müller M, et al: Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 419-24
- 48) Garcia-Roca P, Mancilla-Ramirez J, Santos-Segura A, Fernández-Avilés M, Calderon-Jaimes E: Linezolid diminishes inflammatory cytokine production from human peripheral blood mononuclear cells. *Arch Med Res* 2006; 37: 31-5
- 49) Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy M E, et al: Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-9
- 50) Boak L M, Rayner C R, Grayson M L, Paterson D L, Spelman D, Khumra S, et al: Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2334-43
- 51) Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, et al: Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 745-51
- 52) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382-7
- 53) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin H J, Locke J B, Bartizal K, et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1275-84
- 54) Flanagan S, Fang E, Muñoz K A, Minassian S L, Prokocimer P G: Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 891-900
- 55) Karlowsky J A, Hackel M A, Bouchillon S K, Alder J, Sahn D F: *In Vitro* activities of Tedizolid and comparator antimicrobial agents against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* collected in 12 countries from 2014 to 2016. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 89: 151-7
- 56) Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 559-69
- 57) Moran G J, Fang E, Corey G R, Das A F, De Anda C, Prokocimer P: Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 696-705
- 58) Shorr A F, Lodise T P, Corey G R, De Anda C, Fang E, Das A F, et al: Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 864-71
- 59) Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan-Results of a randomised, multicentre phase 3 study. *J Infect Chemother* 2018; 24: 434-42
- 60) McCool R, Gould I M, Eales J, Barata T, Arber M, Fleetwood K, et al: Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 39
- 61) Stainton S M, Monogue M L, Baummer-Carr A, Shepard A K, Nugent J F, Kuti J L, et al: Comparative Assessment of Tedizolid Pharmacokinetics and Tissue Penetration between Diabetic Patients with Wound Infections and Healthy Volunteers via *In Vivo* Microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 62. pii: e01880-17
- 62) Kaku N, Morinaga Y, Takeda K, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, et al: Antimicrobial and immunomodulatory effects of tedizolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model of hematogenous pulmonary infection. *Int J Med Microbiol* 2016; 306: 421-8
- 63) Le V T, Le H N, Pinheiro M G, Hahn K J, Dinh M L, Larson K B, et al: Effects of Tedizolid Phosphate on Survival Outcomes



- and Suppression of Production of Staphylococcal Toxins in a Rabbit Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Necrotizing Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 ; 61. pii : e02734-16
- 64) Nigo M, Luce A M, Arias C A: Long-term Use of Tedizolid as Suppressive Therapy for Recurrent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Graft Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1975-6
- 65) Wang S Z, Hu J T, Zhang C, Zhou W, Chen X F, Jiang L Y, et al: The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4: e004744
- 66) 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
- 67) Lipsky B A, Berendt A R, Cornia P B, Pile J C, Peters E J, Armstrong D G, et al; Infectious Diseases Society of America: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73
- 68) Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, et al: Impaired Target Site Penetration of Vancomycin in Diabetic Patients following Cardiac Surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1372-5
- 69) 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
- 70) Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen E I, Bocci G, et al: Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 250-5
- 71) Takesue Y, Mikamo H, Kusachi S, Watanabe S, Takahashi K, Yoshinari T, et al: Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic indices and clinical outcomes in Japanese patients with skin and soft tissue infections treated with daptomycin: analysis of a phase III study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83: 77-81
- 72) Seaton R A: Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: iii 15-23
- 73) Bhavnani S M, Rubino C M, Ambrose P G, Drusano G L: Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1568-74

## e. 腹腔内感染症

## Executive summary

## 診 断

1. 本邦では 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

3. 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)。
4. 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)。
5. 腹腔内感染における抗菌薬投与ルートに関しては、注射用抗菌薬が推奨される。早期退院目的で、初期注射用抗菌薬から経口薬への変更も考慮する (B-III)。
6. MRSA による腹腔内感染を対象とした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)。
7. TEIC<sup>\*</sup>、LZD<sup>\*</sup>、DAP<sup>\*</sup>、ABK<sup>\*</sup>は代替薬とする (C-III)。
8. 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

9. 減黄目的で術前における胆道ドレナージ施行例では、術前胆汁から MRSA が検出された場合、術後感染予防抗菌薬として抗 MRSA 薬の使用を考慮する (B-II)。

## 診断

2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<sup>1)</sup>。市中腹腔内感染と、病院腹腔内感染を比較した検討<sup>2)</sup>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しており、通常市中腹腔内感染ではMRSAは経験的治療の対象とはならない。特に日本ではCA-MRSAは高率ではなく<sup>3)</sup>、通常市中腹腔内感染症は、腸内細菌科細菌と *Bacteroides fragilis* グループなどの嫌気性菌の混合感染である<sup>4)</sup>。

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<sup>5,6)</sup>や、重症急性膵炎における膵壊死部感染<sup>7)</sup>、腹膜透析患者における腹膜炎<sup>8,9)</sup>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が検出された場合に診断されるが、ドレナージ留置例においてMRSAが検出された場合、コロニーゼーションのことが多く、必ずしも治療の対象とはならない。

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<sup>5)</sup>では、腹腔内感染症などの臓器・体腔SSI分離菌は、腸球菌、*B. 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MRSAの割合は72.0%であったが、4年後の2014～2015年に実施された同様のサーベイランス<sup>10)</sup>では、53.4%と有意の減少を認めた。Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance（JHAIS）システムサーベイランス<sup>6)</sup>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で特に胆管手術において最も検出が高率であった。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<sup>11)</sup>。

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<sup>12)</sup>。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<sup>8,9)</sup>。特に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<sup>8)</sup>、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<sup>13)</sup>。

予防的ドレナージ使用の功罪として、長期留置によりドレナージ挿入部の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<sup>14)</sup>や肝切除術<sup>15)</sup>、胆のう摘出術<sup>16)</sup>では、特定のハイリスク症例を除き、ドレナージ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、特に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<sup>17)</sup>。しかし日本では、消化器手術後にドレナージが長期使用されることが多く、第4病日での抜去は46%に留まり<sup>18)</sup>、MRSAによるドレナージ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日の遅れは許される<sup>19)</sup>。限局した膿瘍や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、抗菌薬治療に失敗または長期抗菌薬投与でMRSA感染のリスクのある場合は、MRSAをカバーした治療を行う<sup>1,19)</sup>。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、特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、②MRSA感染/保菌の既往、③MRSA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<sup>20)</sup>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。なお、術前胆道ドレナージ施行例では、術前胆汁中に検出された細菌とSSIの原因菌に関連がみられることが多い<sup>21,22)</sup>ことから、直近の胆汁培養によって検出された細菌を考慮して抗菌薬を選択することが勧められる。

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<sup>19)</sup>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。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、DAPも使用可能であるが、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。なお*in vitro*で抗MRSA活性を有するTGCは嫌気性菌やextended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌にも抗菌活性を有し、CA-MRSAが高率な米国では軽症～中等症の市中発生腹腔内感染症に推奨されているが、日本ではMRSAに保険適応はない。

術後感染では、抗MRSA薬の経験的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<sup>8)</sup>。MRSAによる腹膜炎に対し、経験的治療での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<sup>9)</sup>。

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%でそのなかの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<sup>23)</sup>。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<sup>24)</sup>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。

治療期間に関しては、MRSAに限った報告はほとんどない。しかし、ドレナージが適切に行われた腹腔内感染治療で、通常の治療期間（発熱、白血球増多、腸管麻痺が改善後2日間、最大10日まで）と4日 $\pm$ 1日と決められた短期間コースと比較したところ、SSI、腹腔内感染再発、死亡が対照群（中央値8日）22.3%、短期間コース（中央値4日）21.8%と差を認めなかった<sup>25)</sup>。

## 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結果報告 [2012.1~2014.12]  
[http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content\\_id=5](http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=5)
- 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 B C, 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) 竹末芳生 : 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告 手術部位感染分離菌感受性サーベイランス, 第64回日本化学療法学会総会抄録集, 2016
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Gurusamy K S, Samraj K, Mullerat P, Davidson B R: Routine abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006004
- 17) 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
- 18) 竹末芳生 : 消化器手術における創閉鎖法と腹腔内ドレーン使用法の標準化。日外感染症会誌 2014; 11: 93-101
- 19) 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
- 20) Takara D, Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nagino M: Preoperative biliary MRSA infection in patients undergoing hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy: incidence, antibiotic treatment, and surgical outcome. *World J Surg* 2011; 35: 850-7
- 21) Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yui R, et al: Clinical impact of preoperative cholangitis after biliary drainage in patients who undergo pancreaticoduodenectomy on postoperative pancreatic fistula. *Am Surg* 2014; 80: 36-42
- 22) Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al: Perioperative antibiotics covering bile contamination prevent abdominal infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients with preoperative biliary drainage. *World J Surg* 2014; 38: 2952-9



- 23) 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
- 24) 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
- 25) Sawyer R G, Claridge J A, Nathens A B, Rotstein O D, Duane T M, Evans H L, et al: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1996-2005

## f. 骨・関節感染症（整形外科領域感染症）

### Executive summary

#### [化膿性骨髄炎]

#### 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. 無菌的な手法で感染部位から採取した培養結果は診断に重要である。
4. 血行性骨髄炎では血液培養は診断に重要である。

#### 治療

5. 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ある（A-III）。
6. MRSA 骨髄炎に対する点滴加療では VCM，DAP\*（1 回 6～8 mg/kg 1 日 1 回），LZD\*，TEIC\*のいずれかを用いる（B-III）。
7. VCM，DAP\*，TEIC\*についてはより高用量を用いたほうがよいとする意見がある（B-II）。
8. 投与期間は，手術の有無，臨床経過により異なる。MRSA 骨髄炎の場合の投与期間について十分なエビデンスはないが，一般的な骨髄炎治療での投与期間より長くしたほうがよいと考えられている（B-III）。
9. RFP\*に対する MRSA の感受性は通常良好である。また，抗 MRSA 薬と RFP\*を併用したほうがよいとする報告がある（B-III）。

10. 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可能性がある（B-II）。セメントの強度の点から粉末で、熱に対する安定性のある抗菌薬が選択される。MRSA に対しては VCM\*が使用されることが多い。

### [化膿性関節炎]

#### 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. 関節組織は無菌組織であり，関節液培養の結果は診断に重要である。

#### 治療

4. 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（B-II）。関節鏡が可能な部位では鏡視下に行う場合もある。
5. 抗菌薬の滑膜や関節液への移行性は比較的良好である。抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髄炎の項に準ずる。
6. 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により異なる。骨髄炎まで進展しなかった場合は3～4週間の投与，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（B-III）。

### [骨・関節のインプラント感染]

#### 診断

1. 人工関節周囲感染の診断基準は，Musculoskeletal Infection Society の診断基準による。
2. 人工関節周囲に液体が貯留している場合は，穿刺にて検体を採取することが重要である。
3. 血液培養が診断に有用な場合がある。

## 治療

4. 人工関節に緩みのない、発症後比較的早期の場合は、DAIR (debridement, antibiotics, and implant retention), 交換可能なモジュラー・コンポーネントの交換は試みてよい術式である (B-II)。
5. 抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髄炎の項に準ずる (B-III)。
6. 人工関節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。静脈内投与と経口抗菌薬を合わせた投与期間として人工股関節で3カ月、人工膝関節で6カ月間投与を推奨する専門家の意見もある (B-III)。
7. これらの治療により感染が鎮静化しない場合、人工関節にゆるみのある場合、抜去しなければ十分なデブリドマンが期待できない場合などは人工関節を抜去することを考慮する (A-III)。

## Literature review

### 【化膿性骨髄炎（以下、骨髄炎）】

#### 診断

成人の骨髄炎では臨床所見での診断は困難であることが多く、急性例では発熱、全身倦怠感などの全身症状、および急な痛みの出現、紅斑、熱感、腫脹、圧痛などの局所所見が認められることがある。小児でも初診時の診断は難しいことが多いが、数日から1週以内に上述の症状が出現する。また患肢の機能障害を来し、上肢であれば使いたがらず、下肢であれば跛行や歩こうとしないこともある。慢性骨髄炎は小児では少なく、多くは開放骨折、菌血症、軟部組織からの感染の波及である。診断は、これらの臨床所見、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髄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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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、無菌的操作で採取した培養結果が陽性とな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<sup>1)</sup>があり、血液培養も診断に重要である。瘻孔を有する慢性骨髓炎では、骨髓炎病巣部と瘻孔部では嫌気度など環境が異なるため、瘻孔部より黄色ブドウ球菌以外の細菌を検出しては、血液培養の病原菌としての信頼性は低いとされている<sup>3)</sup>。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

骨髓炎を診断した場合、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例の小児急性骨髓炎を比較し、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<sup>4)</sup>。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が、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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>から、良好に移行するという報告<sup>7)</sup>まで、報告により結果が異なる原因となっている。

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<sup>8)</sup>。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とばらつきが大きく<sup>9~14)</sup>、骨髓炎例では投与後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<sup>15~17)</sup>、4から16時間で0.5~0.64である<sup>18,19)</sup>。グリコペプチドの平均骨対血清濃度比は約0.2である<sup>8)</sup>。LZD\*の骨対血清濃度比は、0.2~0.5（平均値は約0.4<sup>8)</sup>）であり<sup>20,21)</sup>、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<sup>22)</sup>。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<sup>23~26)</sup>（平均値は約0.25<sup>8)</sup>）であるが、ST\*の骨対血清濃度比の報告はない。MINOの骨対血清濃度比についての報告もないが、同じテトラサイクリン系薬であるDOXYの骨対血清濃度比は、投与後3時間で0.02~0.72と報告されている<sup>27,28)</sup>。このように、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どの抗MRSA薬の治療成績が優れているか判断することは困難である。

MRSAによる骨髓炎の治療で最も一般的に使用されるのがVCMである<sup>29)</sup>。VCMは最も



歴史が古い抗MRSA薬で、世界中で長期にわたり多くの患者に使用されてきたがバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）感染症の報告は限られている。MIC creepの問題はあるものの<sup>30~32</sup>，長期投与を余儀なくされるMRSA骨髄炎治療では，その豊富な使用経験から優先的に検討すべき抗菌薬といえる。しかしながら，VCMの骨移行性に関する報告にはばらつきが大きく<sup>8,33</sup>，ブドウ球菌骨髄炎治療における再発率は，β-ラクタム系薬に比べ相対リスク2.5（1.1~5.7）と有意に高かったなど<sup>34</sup>，その臨床的有効性を疑問視する報告も複数ある<sup>35~37</sup>。また，MIC>2 μg/mLの原因菌ではAUC/MIC>400の達成が難しく良好な治療効果が得にくいことから，その他の抗MRSA薬の使用を検討すべきとされる<sup>38</sup>。2010年の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは，本邦での手術部位感染原因菌（MRSA）の9.7%がMIC 2 μg/mLであったとしており<sup>39</sup>，国内でも一部のMRSAに対してはVCM以外の抗MRSA投与を検討する必要があるが出てきている。

近年，骨髄炎領域ではDAP\*の有用性に関する報告を複数認める。MRSA骨関節感染症（骨髄炎82%，関節炎18%）を対象とした1:2 nested case-control studyでは，傾向スコアマッチング後の解析で有意ではないものの，6カ月評価でDAP\*の臨床的有効性（臨床所見や機能の改善，かつ炎症マーカーの正常化，かつ退院後再手術なし，かつ治療開始後8週以内の再入院なし）は70%とVCMの58%より高かった<sup>40</sup>。また，人工関節周囲感染（periprosthetic joint infection：PJI）に対して二次的再置換術を行う患者を対象にDAP\*の安全性評価を主要アウトカムとしたRCTでは，二次的置換術施行後の短期治療成績（2週間以内）はVCMを中心とした標準的治療を行ったコントロール群に比べ（有効性38.1%），DAP\*群のほうが良好であり（有効性：6 mg/kg/日投与群58.3%，8 mg/kg/日投与群60.9%），深刻な有害事象や治療開始後の有害事象発生割合は6~8 mg/kg/日投与群とコントロールの3群で有意差はなかった<sup>41</sup>。米国を中心としたCubicin Outcomes Registry and Experience（CORE）Registryや欧州を中心としたEU-COREの大規模な報告では，人工物関連感染の臨床的有効性（治癒，あるいは改善）は75.9%であり，骨髄炎（N=994）の77.7%とともに比較的良好であった<sup>42</sup>。さらに，人工物周囲感染を含めた骨髄炎治療におけるDAP\*の臨床的有効性（治癒，あるいは改善）は，<6 mg/kg/日で約75%程度，>6 mg/kg/日で60~96%と報告されており，用量依存性に治療効果が高くなる可能性が報告されている<sup>42~45</sup>。ただし，10 mg/kg/日投与の有用性は十分に示されておらず<sup>46</sup>，高用量投与はCK上昇リスクが高くなるため<sup>47</sup>，より慎重に経過を観察する必要がある。また，本レジストリーは標準的治療を行ったコントロール群のデータがなく，MRSA以外の原因菌による感染症も含まれているなどさまざまナリミテーションがあり，その解釈には十分な注意が必要である。しかしながら，比較的大きなデータに裏づけられた報告であり<sup>42~45</sup>，標準的治療に比べやや改善率が高くなる可能性が複数の報告で示されていることから<sup>40,41</sup>，MRSA骨髄炎治療においてDAP\*は重要な選択肢の一つとなりえる。

一方，LZD\*は主要な抗MRSA薬の中で唯一経口投与可能な薬剤であり，高い組織移行性などさまざまな利点を備えており，MRSA骨髄炎治療における重要な選択肢の一つとい

える。その有用性についても、規模は小さいが骨髓炎治療における複数の報告がある<sup>48-55</sup>。しかしながら、投与開始後比較的早期に血小板減少などの副作用が生じやすく<sup>56,57</sup>、長期投与が行いにくいことから、長期投与を前提とする骨髓炎治療ではその臨床的有効性に関するエビデンスを構築しにくい側面がある。そのため、骨髓炎治療ではVCMなどの標準的治療薬と比較した良質なデータに乏しいという問題がある。さらに、VCMと同じグリコペプチド系薬に分類されるTEIC<sup>\*</sup>も、その有用性を示唆する複数の報告がある<sup>58-61</sup>。342人中、評価可能であった220人の臨床的有効性は急性骨髓炎90%（81/90）、慢性骨髓炎88.6%（70/79）、化膿性関節炎82.4%（42/51）であったとする報告があり<sup>61</sup>、その他複数の報告でも臨床的有効性は84~92%と一貫して高い<sup>58-61</sup>。そのため、TEIC<sup>\*</sup>もMRSA 骨髓炎治療において重要な選択肢の一つといえる。しかしながら、VCMやその他の抗MRSA薬と比較した良質なデータに乏しいなどの問題がある。

米国感染症学会（IDSA）のガイドライン<sup>29</sup>では、MRSA 骨髓炎に有効な抗MRSA薬としてVCM、DAP<sup>\*</sup>、LZD<sup>\*</sup>が同じ推奨度・エビデンスレベルで記載されており、ABK<sup>\*</sup>、TEIC<sup>\*</sup>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良質な研究は不足しており、今後さらに検討が必要である。

化膿性骨髓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、静脈内投与のほう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2016<sup>62</sup>では、骨髓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 µg/mLを推奨している。TEIC<sup>\*</sup>ではトラフ値20 µg/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 µg/mL以上に設定している。トラフ値30 µg/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 µg/mLのトラフ値を推奨している。投与量はVCMでは点滴静注15 mg/kg 1日2回、TEIC<sup>\*</sup>では点滴静注1回400 mg（6.7 mg/kg）、1日2回・2日間、以後1日1回が一般に行われているが、さらなる高用量での初期3日間の投与設計（1回10~12 mg/kg、1日2回・1~2日間、3日目1回）が提案されている。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<sup>\*</sup>は点滴静注1回600 mg 1日2回、DAP<sup>\*</sup>は点滴静注1回6~8 mg/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<sup>63</sup>。しかし、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<sup>29</sup>。

RFP<sup>\*</sup>に対するMRSAの感受性は通常良好とされている。バイオフィーム中のMRSAに

対して抗菌薬を24時間作用させた報告<sup>64)</sup>では、VCMやLZD\*に効果は認められなかったが、MINO、DAP\*、RFP\*はバイオフィーム中の生菌数を減少させたとしている。しかし、LZD\*の濃度を上昇させるとバイオフィーム中の生菌数が減少したとの報告<sup>65)</sup>もある。抗バイオフィーム効果に関してはさらなる検討が必要である。一方、併用療法に関しては、人工膝関節置換術の術後感染の治療でRFP\*併用群と非併用群を比較し、RFP\*併用群のほうが有意に再発率が低かったとする報告がある<sup>66)</sup>。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 $\beta$ -ラクタム系薬を併用したほうがよいとする報告がある<sup>67,68)</sup>。LZD\*に関しては、RFP\*を併用するとLZD\*の血中濃度が低下することが知られており<sup>69)</sup>、39例のPJI治療における寛解率は、LZD\*単独群82%、LZD\*とRFP\*の併用群64%と有意差はないが、若干併用群で低くなるとの報告<sup>55)</sup>がある。しかし、バイオフィーム中のMRSAに対する効果はLZD\*とRFP\*を併用したほうがRFP\*単独より増強するとの実験結果も報告されている<sup>64)</sup>。このように、LZD\*とRFP\*の併用に関しては議論があり、RFP\*ではなくその他の薬剤との併用のほうがよいのかを含め今後の検討課題である。RFP\*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。

これまで、黄色ブドウ球菌は骨基質に定着してバイオフィームを形成するなど、宿主の細胞外のみで増殖できる細胞外寄生菌とされてきた<sup>70)</sup>。しかし、黄色ブドウ球菌は細胞内でも増殖できる細胞内寄生菌でもあるとの報告が散見され<sup>70~73)</sup>、骨芽細胞内にも侵入し増殖することが確認されている<sup>70,71,73)</sup>。CEZなどの $\beta$ -ラクタム系薬の宿主細胞内への移行性は不良とされ<sup>74)</sup>、細胞内寄生菌に対する抗菌活性は劣るとされている。一方、ヒト骨芽細胞内のMSSAに対する抗菌活性を調べた報告によると、VCM、DAP\*では生菌数は有意に減少せず、TEIC\*、LZD\*、RFP\*では有意に減少し、RFP\*が最も顕著に減少している<sup>75)</sup>。RFP\*は細胞内外で増殖する通性細胞内寄生菌である結核菌の治療薬であり、宿主細胞内への移行性が良好と考えられている。骨芽細胞ではないが、ヒト多形核白血球内への抗菌薬の移行性をみた報告で、ST\*の成分であるトリメトプリムの細胞内への移行性が良好であったとする報告もある<sup>76)</sup>。しかし、これらの細胞内移行性に関する報告は、すべて*in vitro*での結果である。細胞内移行性を考慮した抗菌薬の使用法について、今後さらに検討が必要である。

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、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などの抗菌薬のdelivery systemが考案された。

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<sup>77)</sup>。

抗菌薬含有セメントビーズおよびセメントスパーサーは骨セメント



(polymethylmethacrylate : PMMA) に、原因菌に対して感受性のある抗菌薬を混合して、ビーズ状あるいは人工関節の形状に合わせたスペーサーを作製し、病巣搔爬・洗浄後の死腔に充填させ、抗菌薬を局所へ徐放させる方法である。使用される抗菌薬は混入量やセメントの強度の点から液体より粉末が選択されることが多い<sup>78,79)</sup>。いままでに骨髓炎やPJIに対する抗菌薬含有骨セメントに関する質の高い比較研究はないが、臨床成績および基礎研究により、抗菌薬含有セメントビーズやセメントスペーサーの有用性は数多く示されている。骨セメントは液剤と粉剤を混合し、重合反応により熱が生じ気泡が形成され硬化する。骨セメントはこの気孔率により抗菌薬の徐放効果に変化するが、抗菌薬の種類・量<sup>78,79)</sup>、セメントの種類<sup>80)</sup>、攪拌方法、セメントの粘度<sup>81)</sup>、セメントの重合熱<sup>82)</sup>にも依存する。VCM<sup>\*</sup>は耐熱性に優れ、60℃・遮光環境で6カ月間保存する苛酷試験においても残存力価が85.4%であったことから<sup>83)</sup>、骨セメントの重合熱が60℃以下に抑えられている骨セメントの使用が望ましいと考える。また気孔率が高いセメントは、抗菌薬の徐放を増加させるが、機械的強度の低下を引き起こす。初期の骨セメントからの抗菌薬の徐放は、主に表面からの溶出であり、その後は拡散現象で生じる<sup>81)</sup>。治療に難渋するインプラント周囲のMRSA感染に対しては、これまでVCM<sup>\*</sup>含有骨セメントを用いたセメントビーズやセメントスペーサーを用いた二次的再置術の有用性が報告されてきた<sup>84~86)</sup>。その成功率は88%から98%と報告されているが<sup>86~89)</sup>、耐性菌に対する二次的再置換術の成績は66%から79%と低く報告されている<sup>90~92)</sup>。失敗例は初回の原因菌の再燃だけでなく、新たな原因菌が同定されることもあり、易感染性な患者集団の可能性も考えられている。

また抗菌薬が局所にどの程度の期間、徐放し続けるかについては、セメント40gにTOB<sup>\*</sup>1.2~4.8gとVCM<sup>\*</sup>1~2gの抗菌薬を含有させたスペーサーを留置した49人の患者において、平均118日後の二次的再置換術時における関節液の抗菌薬濃度は高濃度(TOB : 1.98~6.88 μg/mL, VCM : 0.97~2.28 μg/mL)であった報告<sup>93)</sup>や、セメント40gにVCM<sup>\*</sup>4gとAZT<sup>\*</sup>4gの比率で抗菌薬を含有させたスペーサーを留置した46人の患者において、平均107日後の二次的再置換術時における関節液のVCM濃度は黄色ブドウ球菌のMIC値を超える濃度であった報告がある<sup>94)</sup>。このスペーサー留置後24時間の血清抗菌薬濃度は非常に低く、局所に高濃度の抗菌薬が血中には移行せず、全身に与える影響はないと報告されている<sup>94)</sup>。またVCM<sup>\*</sup>含有セメントスペーサー留置後6週間において、スペーサー周囲組織のVCM<sup>\*</sup>濃度はMIC(原因菌)以上であったと報告<sup>95)</sup>されており、局所濃度は十分に高値であると考えられる。

一般的に人工関節術後MRSA感染症に対する二次的再置換術において、抗菌薬含有セメントスペーサーやビーズに使用される抗菌薬の量はPMMAセメント40gに対してVCM<sup>\*</sup>2gから4gである。近年、DAP<sup>\*</sup>を含有させたセメントスペーサーの臨床的な有効性が報告されているがさらなる検証が必要である<sup>96,97)</sup>。

抗菌薬含有セメントによる毒性についてはほとんど報告されていないが、抗菌薬含有セメント留置による急性腎不全の症例報告<sup>98,99)</sup>がある。しかし、いずれも人工関節術後感染例

で生じていたため、直接の原因とは断定できない。骨セメントにおける抗菌薬の局所送達に関連する腎毒性の危険性は、全身投与と比較しはるかに低く、低用量で使用される場合には問題ないと思われる<sup>100)</sup>。

## 【化膿性関節炎】

### 診 断

新生児や乳児では機嫌が悪い、ミルクの飲みが悪い、皮膚の感染、感染源不明の発熱などの症状がみられ、患肢を動かさず、一定の姿勢を取り、おむつ交換での不快感や片側性の下肢腫脹などを呈することがある。成長すると、罹患関節の腫脹、熱感、発赤、圧痛、運動制限などの局所所見以外に発熱や全身倦怠感、食思不振などを認めることがある。成人では関節部の疼痛、腫脹、熱感、発赤、疼痛性の可動域制限などの局所所見を認め、発熱、発汗、悪寒などの全身症状を認めることもある。診断は、これらの臨床所見、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、やがて骨破壊へといたる。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。無菌的な手法で感染部位から採取した培養結果は診断に重要である。特に関節内は無菌であり、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<sup>101)</sup>。診断確定後、できるだけ早期に手術的に洗浄する<sup>102)</sup>。関節鏡が可能な部位では早期に関節鏡視下に洗浄する<sup>102)</sup>。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や関節液への移行性は、いずれの抗菌薬でも比較的良好とされている<sup>21,103~106)</sup>。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<sup>29)</sup>、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

2014年1月より米国疾病予防管理センター（CDC）も Musculoskeletal Infection Society（MSIS）のPJI診断基準を採用しており、世界的にも同診断基準をゴールドスタンダードとする流れがある。MSISのPJI診断基準は、以下の3項目のうち1項目を満たすことである。①人工関節周囲から採取した2つの培養（組織、もしくは液体）で同一の病原体が分離されること、②人工関節と交通する瘻孔形成、③以下の5項目のうち3つにあてはま



表 13. CDC/NHSN サーベイランスにおける人工関節周囲感染（PJI）の定義

PJI-人工関節周囲感染 [HPRO（人工股関節）、KPRO（人工膝関節）のみに適応] 関節、もしくは滑液包の感染が以下の少なくとも1つを満たす：	
1.	人工関節周囲から採取した2つの培養（組織、もしくは液体）で同一の病原体が分離される。
2.	関節と交通する瘻孔形成。
3.	以下の小項目のうち3つにあてはまる：
a.	血清CRPの上昇（CRP>10 mg/dL）、かつ赤血球沈降速度の亢進（ESR>30 mm/hr）
b.	関節液中の白血球数上昇（WBC>10,000 cells/ $\mu$ L）、もしくは関節液の白血球エステラーゼ試験で（++）以上
c.	関節液中の好中球%（PMN%）上昇（PMN%>90%）
d.	人工関節周囲組織の病理学的所見陽性（400倍1視野あたり好中球が>5個確認できる）
e.	人工関節周囲の培養（組織、もしくは液体）が1つ陽性
コメント	
・	同一の病原体とは、属や種のレベルまで同一であることを言う。薬剤感受性が同一である必要はない。
・	瘻孔とは、皮膚の小さな穴、もしくは皮膚の下を通る細い通路で、軟部組織のなかをどの方向にでも広がることができ、死腔や膿瘍を形成する可能性があるものと定義する。
・	NHSNのPJI定義は、Musculoskeletal Infection Society (MSIS)のPJI定義（Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, 2013）を引用した。しかし、3aと3dのカットオフ値は、HPROとKPROのSSIサーベイランスで使用するためだけにNHSNで作成した。NHSNで定めたカットオフ値は、臨床の現場で実際に急性、もしくは慢性のPJIを診断や治療するために使用することを想定していない。実際に臨床の現場で使用する場合は、MSISでコンセンサスの得られた定義を使用すべきである。

ることである。5項目とは、a) 血清CRPの上昇、かつ赤血球沈降速度の亢進、b) 関節液中の白血球数上昇、もしくは関節液の白血球エステラーゼ試験（細菌尿検査試験紙を用いる検査）で（++）以上、c) 関節液中の好中球%（PMN%）上昇、d) 人工関節周囲組織の病理学的所見陽性、e) 人工関節周囲の培養（組織、もしくは液体）が1つ陽性、の小基準である<sup>107)</sup>。CDCではこれを表13のとおり改変して使用している<sup>108)</sup>。

早期診断が重要であり、人工関節周囲に液体が貯留している場合は、穿刺にて検体を採取することが重要である。穿刺液の細菌培養の感度（50～93%）、特異度（82～97%）は報告により幅がある<sup>109)</sup>。抗菌薬を少なくとも2週間休薬して検体を採取すると細菌の検出率が上昇するとの専門家の意見もある<sup>110)</sup>。また、 $\alpha$ -Defensin（国内未承認、抗菌ペプチドの一種）がMSIS基準で診断したPJIで感度96～100%、特異度95～99%であったと報告されている。全体を合わせると感度98%、特異度98%であり、簡易検査キットもあり非常に有用である可能性があるが、国内では研究用試薬としてのみ使用可能である<sup>111～113)</sup>。一方、血液培養が診断に有用な場合がある<sup>114)</sup>。

## 治療

DAIR（debridement, antibiotics, and implant retention）、すなわちデブリドマン、抗菌薬の投与により、緩みのない人工関節は温存できるとの報告が散見される<sup>115～120)</sup>。さらに、人工膝関節の場合、ポリエチレンインサートを抜去しないと膝関節後面の偽膜や壊死組織が残存しやすいため、ポリエチレンインサートを抜去してデブリドマンを行い、バイオフィルムが付着したポリエチレンインサートは新たなインサートに交換（polyethylene

exchange : PE) することで温存率が有意に高まるとされている<sup>115, 119)</sup>。人工股関節や人工骨頭でも、ネックや骨頭などの交換可能なモジュラー・コンポーネントは交換したほうが、温存率が有意に高まるとされている<sup>115)</sup>。このような DAIR, モジュラー・コンポーネントの交換を行っても、人工関節の温存率は 30~100%と幅がある<sup>116, 120)</sup>。MRSA による PJI に限ると温存率は 0~54%<sup>115, 116, 121)</sup>と低下する。人工股関節の PJI に関する 39 論文, 1,296 例のメタアナリシスによると、有意にインプラントの温存に関与する因子は、発症後 7 日以内の DAIR (72.0% VS. 51.8%) と、モジュラー・コンポーネントの交換 (73.9% VS. 60.7%) としている<sup>122)</sup>。

抗菌薬の選択・投与法は化膿性骨髄炎の項に準ずる。MRSA による PJI で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。2~6 週の抗菌薬の静脈内投与と RFP\*の併用、その後感受性のある経口抗菌薬と RFP\*の併用を人工股関節で 3 カ月、人工膝関節で 6 カ月間投与するとの専門家の意見もある<sup>110)</sup>。

DAIR 後感染が鎮静化しない場合や慢性の PJI は、人工関節を抜去することを考慮する。人工関節抜去後の再置換術には二次的再置換術と一次的再置換術がある。二次的再置換術は、人工関節を抜去して感染が鎮静化するのを待って二次的に再置換する方法である。人工関節のゆるみを伴う慢性感染例の治療では、二次的再置換術が行われることが多い<sup>88, 123~136)</sup>。感染した人工関節やセメントの除去、および人工関節周囲組織のデブリドマンを行い、生じた死腔にビーズ状の抗菌薬含有セメントビーズあるいは人工関節の形状に合わせたセメントスペーサーを挿入する。感染が鎮静化した後、二次的に再置換術を行うが、その適応は慢性感染例のうち再建可能な骨が残存していて、最低 2 回の手術を受ける意思があり、また全身状態が耐えうる患者とされている。瘻孔があり、原因菌が MRSA などの耐性菌の場合も適応である。抗菌薬含有骨セメントビーズ・スペーサー挿入後、再置換するまでの待機期間に関しては、4~6 週間の抗菌薬投与後、2~8 週間の休薬期間を経ると成功率が高いとする報告がある<sup>113, 124, 126, 137)</sup>。

一次的再置換術とは人工関節を抜去してデブリドマンした後、一次的に新たな人工関節に再置換する方法である。1 回の手術ですむ利点はあるが、一次的再置換術の適応は、患者が比較的健康で、十分な骨や軟部組織が残存している場合、原因菌が耐性菌ではなく瘻孔がない場合に限られる<sup>107)</sup>。

切除関節形成術は感染した人工関節の抜去を行うが再置換術は行わない治療方針である<sup>138~144)</sup>。人工膝関節置換術の抜去後、感染の鎮静化を得たのちに関節固定術を行うこともある<sup>145, 146)</sup>。関節固定術は、このほかに再建の試みに複数回失敗した患者、人工関節置換術後の再感染リスクが非常に高い患者、あるいは膝伸展機構が欠損している患者などで考慮される<sup>107)</sup>。

切断術が施行される状況は限られているが、最初の人工関節抜去術後も感染コントロールが困難な場合には切断術が考慮される。また、人工関節の抜去術あるいは関節固定術よりも切断術のほうが長期的にみてよいと考えられる歩行不能患者の場合なども、切断術が

考慮される。このほかに、積極的なデブリドマンの効果がない壊死性筋膜炎、関節固定術が不可能な重篤な骨欠損、軟部組織の被覆が不十分、末梢血管疾患、神経血管損傷、段階的置換や切除関節形成術に複数回失敗している患者などで考慮される<sup>107)</sup>。

#### 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, Shirliff 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, Viviani 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, Koeppe 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: Teicoplaninspiegel 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, 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
- 23) Roth B: Penetration of parenterally administered rifampicin into bone tissue. *Chemotherapy* 1984; 30: 358-65
- 24) 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
- 25) 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
  - 26) 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
  - 27) 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
  - 28) 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
  - 29) 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
  - 30) 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
  - 31) 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
  - 32) Kehrmann J, Kaese 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
  - 33) Spellberg B, Lipsky B A: Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 393-407
  - 34) Tice A D, Hoaglund P A, Shoultz D A: Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1261-8
  - 35) Daver N G, Shelburne S A, Atmar R L, Giordano T P, Stager C E, Reitman C A, et al: Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect* 2007; 54: 539-44
  - 36) Dombrowski J C, Winston L G: Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect* 2008; 57: 110-5
  - 37) Al-Nammari S S, Lucas J D, Lam K S: Hematogenous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis. *Spine* 2007; 32: 2480-6
  - 38) 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
  - 39) 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
  - 40) Liang S Y, Khair H N, McDonald J R, Babcock H M, Marschall J: Daptomycin versus vancomycin for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 659-64
  - 41) 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
  - 42) Seaton R A, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland K O, Couch K A, Pathan R, Hamed K: Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 18
  - 43) 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
  - 44) Seaton R A, Malizos K N, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E, et al: Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE (SM) database. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1642-9
  - 45) Seaton R A, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al: Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin<sup>®</sup> Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-205
  - 46) Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodriguez-Pardo D, Barberán J, Ribera A, Tornero E, et al: High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80: 66-71
  - 47) He W, Zhang Y, Chen H, Zhao C, Wang H: Efficacy and safety of daptomycin for the treatment of infectious disease: a



- meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3181-9
- 48) Broder K W, Moise P A, Schultz R O, Forrest A, Schentag J J: Clinical experience with linezolid in conjunction with wound coverage techniques for skin and soft-tissue infections and postoperative osteomyelitis. *Ann Plast Surg* 2004; 52: 385-90
  - 49) 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
  - 50) Howden B P, Ward P B, Charles P G, Korman T M, Fuller A, du Cros P, et al: Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-8
  - 51) Rao N, Hamilton C W: Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 173-9
  - 52) Rayner C R, Baddour L M, Birmingham M C, Norden C, Meagher A K, Schentag J J: Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004; 32: 8-14
  - 53) Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al: Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1163-9
  - 54) Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al: Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4308-10
  - 55) Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzelér R, Druon J, et al: A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther* 2014; 3: 235-43
  - 56) Gerson S L, Kaplan S L, Bruss J B, Le V, Arellano F M, Hafkin B, et al: Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-6
  - 57) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382-7
  - 58) Lazzarini L, Tramarin A, Bragagnolo L, Tositti G, Manfrin V, de L F: Three-times weekly teicoplanin in the outpatient treatment of acute methicillin-resistant staphylococcal osteomyelitis: a pilot study. *J Chemother* 2002; 14: 71-5
  - 59) Testore G P, Uccella I, Sarrecchia C, Mattei A, Impagliazzo A, Sordillo P, et al: Long-term intramuscular teicoplanin treatment of chronic osteomyelitis due to oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients. *J Chemother* 2000; 12: 412-5
  - 60) Graninger W, Wenisch C, Wiesinger E, Menschik M, Karimi J, Presterl E: Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 643-7
  - 61) LeFrock J, Ristuccia A: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. *J Infect Chemother* 1999; 5: 32-9
  - 62) 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 2016. 日治療会誌 2016; 64: 387-477
  - 63) Lew D P, Waldvogel F A: Current concepts osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1007
  - 64) 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
  - 65) 花輪智子, 新庄克也, 中里仁美, 米澤英雄, 大崎敬子, 蔵田 訓, 他: 黄色ブドウ球菌の形成するバイオフィルムに対するリネゾリドの影響. *BACTERIAL ADHEREN & BIOFILM* 2014; 27: 27-30
  - 66) Holmberg A, Thórhallsdóttir V G, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A: 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop* 2015; 86: 457-62
  - 67) 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
  - 68) 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  $\beta$ -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1192-200
  - 69) 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
  - 70) Mohamed W, Sommer U, Sethi S, Domann E, Thormann U, Schütz I, et al: Intracellular proliferation of *S. aureus* in osteoblasts and effects of rifampicin and gentamicin on *S. aureus* intracellular proliferation and survival. *Eur Cell Mater* 2014; 28: 258-68
  - 71) Ellington J K, Elhofy A, Bost K L, Hudson M C: Involvement of mitogen-activated protein kinase pathways in *Staphylococcus*



- aureus invasion of normal osteoblasts. *Infect Immun* 2001; 69: 5235-42
- 72) Fraunholz M, Sinha B: Intracellular *Staphylococcus aureus*: live-in and let die. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 43
  - 73) Hamza T, Dietz M, Pham D, Clovis N, Danley S, Li B: Intra-cellular *Staphylococcus aureus* alone causes infection in vivo. *Eur Cell Mater* 2013; 25: 341-50; discussion 350
  - 74) Darouiche R O, Hamill R J: Antibiotic penetration of and bactericidal activity within endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1059-64
  - 75) Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J P, et al: Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2029-36
  - 76) Koga H: High-performance liquid chromatography measurement of antimicrobial concentrations in polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1904-8
  - 77) 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
  - 78) Lautenschlager E P, Marshall G W, Marks K E, Schwartz J, Nelson C L: Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res* 1976; 10: 837-45
  - 79) Seldes R M, Winiarsky R, Jordan L C, Baldini T, Brause B, Zodda F, et al: Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87-A: 268-72
  - 80) Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, et al: The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study. *J Arthroplasty* 2002; 17: 619-26
  - 81) van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn J R, van Der Mei H C, Busscher H J: *Staphylococcus aureus* biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials* 2001; 22: 1607-11
  - 82) 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 Spacer を用いた二期的人工股関節置換術。整形外科 2000; 51: 605-9
  - 83) 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 0.5 g, 改訂第 13 版, 2015 年 7 月, 塩野義製薬
  - 84) Fink B: Revision of late periprosthetic infections of total hip endoprostheses: pros and cons of different concepts. *Int J Med Sci* 2009; 6: 287-95
  - 85) Garvin K L, Hanssen A D: Current concepts review: Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1576-88
  - 86) Takahira N, Itoman M, Higashi K, Uchiyama K, Miyabe M, Naruse K: Treatment outcome of two-stage revision total hip arthroplasty for infected hip arthroplasty using antibiotic-impregnated cement spacer. *J Orthop Sci* 2003; 8: 26-31
  - 87) Kim Y H, Kim J S, Park J W, Joo J H: Cementless revision for infected total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93: 19-26
  - 88) Biring G S, Kostamo T, Garbuz D S, Masri B A, Duncan C P: Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 1431-7
  - 89) Oussedik S I, Dodd M B, Haddad F S: Outcomes of revision total hip replacement or infection after grading according to a standard protocol. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1222-6
  - 90) Leung F, Richards C J, Garbuz D S, Masri B A, Duncan C P: Two-stage total hip arthroplasty: How often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 469: 1009-15
  - 91) Murray T G, Cochran J, Klika A K, Krebs V E, Barsoum W K: Do resistant organisms affect success of two-stage reimplantation for prosthetic hip infections? *Curr Orthop Pract* 2011; 22: 180-4
  - 92) Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin M S, Rothman R H: Periprosthetic infection due to resistant *Staphylococci*: Serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 1732-9
  - 93) Masri B A, Duncan C P, Beauchamp C P: Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty* 1998; 13: 331-8
  - 94) Hsieh P H, Chang Y H, Chen S H, Ueng S W, Shih C H: High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res* 2006; 24: 1615-21
  - 95) Fink B, Vogt S, Reinsch M, Büchner H: Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 3141-7
  - 96) Kuo F C, Yen S H, Peng K T, Wang J W, Lee M S: Methicillin-resistant *Staphylococcal* periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local daptomycin. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 48
  - 97) Hsu Y M, Liao C H, Wei Y H, Fang H W, Hou H H, Chen C C, et al: Daptomycin-loaded polymethylmethacrylate bone cement for joint arthroplasty surgery. *Artif Organs* 2014; 38: 484-92

- 98) Patrick B N, Rivey M P, Allington D R: Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2037-42
- 99) Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, Chronopoulou I, Papavasiliou V, Atmatzidis E, et al: Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. *Clin Nephrol* 2008; 69: 207-12
- 100) Mounasamy V, Fulco P, Desai P, Adelaar R, Bearman G: The successful use of vancomycin-impregnated cement beads in a patient with vancomycin systemic toxicity: a case report with review of literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23 (Suppl 2): S299-302
- 101) Esterhai J L, Ruggiero V: Adult septic arthritis. *In Musculoskeletal Infection*, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, 1992; 409-19
- 102) Armstrong R W, Bolding F, Joseph R: Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors. *Arthroscopy* 1992; 8: 213-23
- 103) Schurman D J, Hirshman H P, Nagel D A: Antibiotic penetration of synovial fluid in infected and normal knee joints. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 136: 304-10
- 104) Roy M E, Peppers M P, Whiteside L A, Lazear R M: Vancomycin concentration in synovial fluid: direct injection into the knee vs. intravenous infusion. *J Arthroplasty* 2014; 29: 564-8
- 105) Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, et al: Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study. *J Arthroplasty* 2003; 18: 342-6
- 106) Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al: Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3991-6
- 107) Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, 2013  
<http://www.msis-na.org/wp-content/themes/msis-temp/pdf/ism-periprosthetic-joint-information.pdf>
- 108) 日本骨・関節感染症学会 監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/骨・関節術後感染予防ガイドライン策定委員会 編: 骨・関節術後感染予防ガイドライン 2015 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2015: 16
- 109) Spangehl 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
- 110) 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
- 111) Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B: The Alpha Defensin-1 Biomarker Assay can be Used to Evaluate the Potentially Infected Total Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 4006-9
- 112) Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J: Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 3254-62
- 113) Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J: Combined Measurement of Synovial Fluid  $\alpha$ -Defensin and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 1439-45
- 114) Petti C A, Sanders L L, Trivette S L, Briggs J, Sexton D J: Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 305-8
- 115) Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren J A, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu J M, et al: A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 182-94
- 116) Sukeik M, Patel S, Haddad F S: Aggressive early débridement for treatment of acutely infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 3164-70
- 117) Gardner J, Gioe T J, Tatman P: Can this prosthesis be saved?: implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 970-6
- 118) Engesaeter L B, Dale H, Schrama J C, Hallan G, Lie S A: Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2011; 82: 530-7
- 119) Choi H R, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson S B, Malchau H: Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 961-9
- 120) Van Kleunen J P, Knox D, Garino J P, Lee G C: Irrigation and débridement and prosthesis retention for treating acute periprosthetic infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 2024-8
- 121) Kilgus D J, Howe D J, Strang A: Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 404: 116-24
- 122) Tsang S J, Ting J, Simpson A H R W, Gaston P: Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the

- management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J* 2017; 99: 1458-66. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1
- 123) Bejon P, Berendt A, Atkins B L, Green N, Parry H, Masters S, et al: Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 569-75
  - 124) Brandt C M, Duffy M C, Berbari E F, Hanssen A D, Steckelberg J M, Osmon D R: Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 553-8
  - 125) Cui Q, Mihalko W M, Shields J S, Ries M, Saleh K J: Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 871-82
  - 126) Hanssen A D, Rand J A, Osmon D R: Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res* 1994; (309): 44-55
  - 127) Jiranek W A, Hanssen A D, Greenwald A S: Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 2487-500
  - 128) Mabry T M, Hanssen A D: Articulating antibiotic spacers: a matter of personal preference. *Orthopedics* 2007; 30: 783-5
  - 129) McKenna P B, O'Shea K, Masterson E L: Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 489-94
  - 130) Rand J A, Bryan R S: Reimplantation for the salvage of an infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 1081-6
  - 131) Sanchez-Sotelo J, Berry D J, Hanssen A D, Cabanela M E: Midterm to long-term followup of staged reimplantation for infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 219-24
  - 132) Springer B D, Lee G C, Osmon D, Haidukewych G J, Hanssen A D, Jacofsky D J: Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (427): 47-51
  - 133) Stockley I, Mockford B J, Hoad-Reddick A, Norman P: The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 145-8
  - 134) Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, Salvati E, Bostrom M, Brause B, et al: Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1051-60
  - 135) van Raaij T M, Visser L E, Vulto A G, Verhaar J A: Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002; 17: 948-50
  - 136) Pagnano M W, Trousdale R T, Hanssen A D: Outcome after reinfection following reimplantation hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (338): 192-204
  - 137) Westrich G H, Walcott-Sapp S, Bornstein L J, Bostrom M P, Windsor R E, Brause B D: Modern treatment of infected total knee arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty* 2010; 25: 1015-21, 1021.e1-2
  - 138) Senthil S, Munro J T, Pitto R P: Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop* 2011; 35: 253-60
  - 139) Canner G C, Steinberg M E, Heppenstall R B, Balderston R: The infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 1393-9
  - 140) Kantor G S, Osterkamp J A, Dorr L D, Fischer D, Perry J, Conaty J P: Resection arthroplasty following infected total hip replacement arthroplasty. *J Arthroplasty* 1986; 1: 83-9
  - 141) Grauer J D, Amstutz H C, O'Carroll P F, Dorey F J: Resection arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 669-78
  - 142) McElwaine J P, Colville J: Excision arthroplasty for infected total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 168-71
  - 143) Bittar E S, Petty W: Girdlestone arthroplasty for infected total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1982; (170): 83-7
  - 144) Falahee M H, Matthews L S, Kaufer H: Resection arthroplasty as a salvage procedure for a knee with infection after a total arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 1013-21
  - 145) Mabry T M, Jacofsky D J, Haidukewych G J, Hanssen A D: Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 464: 11-5
  - 146) Rand J A, Bryan R S, Chao E Y: Failed total knee arthroplasty treated by arthrodesis of the knee using the Ace-Fischer apparatus. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 39-45

## 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)。  
1日最大投与量を 2.0~3.0 g とし, 体重あたりでは 30~60 mg/kg/日を目安に, 8~12 時間ごとに点滴静注 (腎機能正常の場合) を行う (トラフ値 15~20  $\mu\text{g/mL}$  を維持することが望ましい)。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. 第二選択薬として LZD\*が推奨される (B-II)。
6. その他 TEIC\*, DAP\*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. シャント感染の場合には, シャントの抜去を行い, 脳脊髄液培養で繰り返し陰性になるまで, シャ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%を占めるにすぎない。わが国の化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班の解析では細菌性髄膜炎の原因菌として1カ月未満で1%未満，1～3カ月で5%未満，4カ月～5歳で1%未満，6～49歳で1%未満，50歳以上で5%未満であった<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。ほとんどは頭部外傷，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，菌血症に続発して発症する院内感染性細菌性髄膜炎である<sup>1,3,4)</sup>。近年MRSAの占める率が増加してきている<sup>4-7)</sup>。したが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。したがって脳膿瘍に対しては外科的ドレナージ，シャ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ほとんどないため，その結果をふ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<sup>8,9)</sup>，わが国のガイドライン<sup>1)</sup>，さらに2011年発表された米国の抗MRSA薬のガイドライン<sup>10)</sup>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良いからではない。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のほかに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時間ごと/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<sup>9,10)</sup>。

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<sup>10~13)</sup>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15 mg/kgの後、50~60 mg/kg/日の持続投与後に髄液に48%移行したとの報告がある<sup>14)</sup>。また脳外科手術後患者7例にVCM 1 g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<sup>15)</sup>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70~100 mL/分)であれば血清VCMトラフ値を維持するために1日45~60 mg/kgの高用量が推奨され、そして $\text{MIC} < 2 \mu\text{g/mL}$ 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<sup>10,16)</sup>。86例のMRSA髄膜炎を検討した報告<sup>7)</sup>によると、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 10~20 mg/日の髄注ないし脳室内投与が行われることがある<sup>7,11,17)</sup>。

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<sup>18~20)</sup>。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600 mg 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0.54~5.3  $\mu\text{g/mL}$ 、脳脊髄液中トラフ濃度は1.46~7.0  $\mu\text{g/mL}$ で、血漿中濃度の平均1.6倍であったとの報告がある<sup>21)</sup>。さら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。Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*髄膜炎患者にLZD 600 mg $\times$ 2回/日6週間投与した時の血清ならびに髄液での濃度を測定した研究<sup>22)</sup>では、4回目以降のピークおよびトラフ値は血清でそれぞれ11.45, 0.14  $\mu\text{g/mL}$ 、髄液でそれぞれ3.19, 2.39  $\mu\text{g/mL}$ であり、LZD投与19日目の血清および髄液トラフ値はそれぞれ1.53, 2.98  $\mu\text{g/mL}$ 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17例のMRSA髄膜炎に対するLZDの累積細菌学的有効率が88%に認められ、MRSA髄膜炎治療にLZDはVCMの代替薬になりえるとしている報告がある<sup>23)</sup>。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おり、LZDはMRSA髄膜炎の治療選択薬となりえる<sup>4~26)</sup>。

DAPは多剤耐性のほとんどの好気性グラム陽性菌に対して強い殺菌力を有し、濃度依存性に臨床効果が得られる。しかし本剤はタンパク結合率が高く(90%)髄液移行性は低いと考えられ、中枢神経感染症には期待できないと思われる。インタビューフォームに

よると、サルにおいて、DAP 10 mg/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 10 mg/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。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 家兎髄膜炎モデルではDAP 15 mg/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より優れているという報告がある<sup>27)</sup>。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 10 mg/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が、タンパク結合率で補正すれば、11.5%の組織移行性が認められるとしている<sup>28)</sup>。一般推奨量4~6 mg/kg/日より多い9 mg/kg/日の経静脈投与で血中の5%の移行率を認めている報告<sup>29)</sup>もある。MRSA 中枢神経感染症に対しDAP有効例(6 mg/kg/日)の報告が集積されてきているが、多くはRFPやLZDが併用投与されている<sup>30~33)</sup>。DAPは非溶菌的に殺菌作用を現すために、中枢神経内の炎症を抑えダメージを軽減する可能性が指摘されており、他剤無効例に対し治療オプションの可能性があるとされている<sup>34~36)</sup>。

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400~800 mg/日の経静脈的投与のみで効果があったとの報告<sup>37)</sup>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 20 mg/kg 12時間ごと投与群とTEIC 6 mg/kg 12時間ごと投与群で同等の髄液中細菌消失率であったとの報告<sup>38)</sup>や、また人体でもシャント関連髄膜炎3例でTEIC 12 mg/kgを持続静脈投与し約10%の移行率を認めたとの報告<sup>39)</sup>がある。しかしStahlら<sup>40)</sup>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400 mgの点滴投与7名中1例以外0.3 µg/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、脳室内投与のほうがより有効であったと述べている<sup>41)</sup>。一般的にTEICの髄液移行性は乏しいと考えられる<sup>42)</sup>。

ABKは脂溶性が低く、イオン化しやすいというえ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と考えられるが、エビデンスは乏しく<sup>43)</sup>、ABKの点滴静脈注射と髄注(10 mg/日)により成人MRSA 髄膜炎の治療が奏功したとの報告がまれにある程度である<sup>44,45)</sup>。

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 600 mgを経静脈的に投与した後、髄液で0.57~1.24 µg/mLの濃度を認め、血清に対する髄液のAUCに基づく、平均22%の髄液浸透率が認められた<sup>46)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>47,48)</sup>。ST合剤もTMPで13~53%, SMXで17~63%と髄液移行が良いことが知られている<sup>10)</sup>。MRSA中枢神経感染にVCMとST合剤やRFPの併用が推奨され<sup>10)</sup>、VCM単独より死亡率が低いという成績もあるが<sup>4)</sup>、症例数が少なく有用性を示す証拠に乏しい<sup>7)</sup>。

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<sup>4,37)</sup>、2011年に発表されたIDSAガイドライン<sup>10)</sup>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<sup>4)</sup>。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<sup>6,7)</sup>。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的治療が効果的であり、86例のMRSA髄膜炎の症例解析の結果、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ている<sup>7)</sup>。

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5~20 mg、通常10~20 mg、TEICは1日5~40 mg (48~72時間ごとに5~10 mgの報告あり)、DAPは24~72時間ごとに5~10 mg、ABKは1日10 mgである<sup>8,36,44,49)</sup>。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<sup>11,17)</sup>、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ついての指針はない。

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2.5 cm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うえでも有用である。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<sup>50,51)</sup>。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<sup>50~52)</sup>、IDSAのガイドライン<sup>10)</sup>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命的となる。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<sup>52)</sup>。CT/MRIでの画像検査が診断に欠かせず、診断後ただ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<sup>52)</sup>。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。



脊髄硬膜下膿瘍はまれではあるが、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<sup>53,54</sup>。  
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) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会：細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014，南江堂，東京，2014
- 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, et al: Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 864-8
- 4) Aguilar J, Urday-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 Task Force: 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; 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
- 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, 佐々木繁：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) Myrianthefts 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 postneurosurgical 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. *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) Burdette S D: Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections of the spine. *Spine J* 2009; 9: e5-8
- 32) Kelesidis T, Humphries R, Ward K, Lewinski M A, Yang O O: Combination therapy with daptomycin, linezolid, and rifampin as treatment option for MRSA meningitis and bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 286-90
- 33) Taglietti F, Campanile F, Capone A, Di Caro A, Grilli E, Stazi G, et al: Daptomycin efficacy in the central nervous system of a patient with disseminated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 264
- 34) Brouwer M C, Tunkel A R, van de Beek D: Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 467-92
- 35) Liechti F D, Grandgirard D, Leib S L: Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies. *Future Microbiol* 2015; 10: 1195-213
- 36) Nau R, Djukic M, Spreer A, Ribes S, Eiffert H: Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13: 1401-23
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 43) Norrby R: A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance. *Scand J Infect Dis Suppl* 1978; (14): 296-309



- 44) 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
- 45) Fujita T, Kayama T, Sato I, Fukai H, Sobue H, Nakai O: MRSA meningitis and intrathecal injection of arbekacin. Surg Neurol 1997; 48: 69
- 46) 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
- 47) Perloth 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
- 48) Forrest G N, Tamura K: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 14-34
- 49) 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 Report Med 2012; 2012: 593578
- 50) Cavuşoglu 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
- 51) 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
- 52) Kastenbauer S: Infectious intracranial mass lesions. In Noseworthy J H (ed.), Neurological Therapeutics. Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> ed., Informa Healthcare, Oxon, 2006; 981-94
- 53) Darouiche R O: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 2006; 355: 2012-20
- 54) 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えるが，単純性尿路感染症の原因菌となることはきわめてまれである（B-III）。

#### 治療

3. 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）。
4. 無症候性細菌尿には，原則として抗 MRSA 薬による治療は不要である（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 1 g（15～20 mg/kg），1日2回投与が推奨されるが（B-III），その他の抗 MRSA 薬（TEIC，ABK，LZD，DAP）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、医療関連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時、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こと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では、すで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<sup>1)</sup>。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えるが、単純性尿路感染症の原因菌となることはきわめてまれである<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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まったくないにもかかわらず細菌尿が検出される状態を言う。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回のみを検出では感度が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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6,7)</sup>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（無症候性細菌尿）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<sup>8)</sup>。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（無症候性細菌尿）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（無症候性細菌尿）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ないわけだが、従来からの経験的、かつ、専門の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 1 g (15~20 mg/kg)、1日2回投与が推奨される。MRSA 尿路感染症に対する第二選択薬は、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1 g投与24時間後に85%、TEICの2~8 mg/kg投与96時間後に46~54%、200 mgのABK投与24時間後で80%、600 mgのLZD投与24時間後に未変化体として30~40%（代謝物は50%）、DAPの12 mg/kg投与48時間までに73.4%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<sup>9)</sup>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時には、水腎、もしくは水尿管の状態となる。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（無症候性細菌尿）に対する治療としては、確立された投与方法はない。無症候性尿路感染（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<sup>10)</sup>とされており、通常と同様の抗菌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<sup>11)</sup>。つまり、尿路上皮の正常化とともに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<sup>12)</sup>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、感受性が確認されれば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: 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: 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 (Naber K G, S.A., Heyns C F, Matsumoto T, Shoskes D A, Bjerklund Johansen T E, eds), 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, Gülmezoglu 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. 対象となる疾患のうち、成人でもみられる疾患の診断については、成人の各領域の記載に準ずる。
2. 新生児 TSS (toxic shock syndrome) 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 2~3 mm 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. 小児および新生児に推奨される抗 MRSA 薬の用法・用量は表 14 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、 $\beta$ -ラクタム系薬が無効の場合には MRSA の関与を疑う (B-III)。
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。なお ST の皮膚軟部組織感染症およびブドウ球菌属に対する適応は国内未承認である。

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（B-II）、DAP（B-I）を選択する。
10. 菌血症・感染性心内膜炎に対しては、VCMを1回15～20 mg/kgを1日4回（6時間ごと）で投与する（A-II）。代替薬としてDAP 1回7～12 mg/kg 1日1回（B-I）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能であり、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、原則として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-III）もしくはCLDM（CLDM感性的の場合；A-III）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）。経過により初期の経静脈的治療からCLDM（感性的の場合）、ST合剤、LZDの内服による治療に切り替えることができる（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15～20 mg/kgを1日4回（6時間ごと）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15～20 mg/kgを1日4回で投与する（A-II）。代替薬としてDAP（B-I）、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)<sup>1-3)</sup> やブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS)<sup>4)</sup> がある。NTED は新生児でみられる疾患で、発熱、全身に及ぶ発疹 (通常径 2~3 mm 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<sup>5)</sup>、約 80% という報告もある<sup>6)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。

## 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<sup>9-33)</sup> 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<sup>9-23)</sup>。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<sup>9-23)</sup>。

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 14 に示したとおりである<sup>9-37)</sup>。

VCM の用法・用量については、従来から推奨されている 15 mg/kg 1 日 4 回を投与した場合、1~6 歳の小児では目標トラフ値である 10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を達成できない場合が多く<sup>11,34)</sup>、また年長児~青年期、肥満児では逆に過量投与になるリスクがあるため<sup>35,36)</sup>、抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 (公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会)<sup>37)</sup> では、小児の用法・用量を年齢群別に詳細に分けて推奨している。

DAP の小児適応は国内未承認であるが<sup>38)</sup>、海外においては複雑性皮膚軟部組織感染症および MRSA による菌血症に対して承認が得られている。小児の場合、低年齢の群では曝露量 (Cmax および AUC) および t<sub>1/2</sub> が青年期や成人と比較して減少するため<sup>39,40)</sup>、用法・用量が年齢によって異なっている<sup>41,42)</sup>。複雑性皮膚軟部組織感染症の場合は、12~17 歳が 5 mg/kg、7~11 歳が 7 mg/kg、2~6 歳が 9 mg/kg、1~2 歳未満が 10 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注<sup>41)</sup>、黄色ブドウ球菌による菌血症の場合は、12~17 歳が 7 mg/kg、7~11 歳が 9 mg/kg、1~6 歳が 12 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注<sup>42)</sup> となっている。DAP の小児 MRSA

表 14. 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： 1～12カ月 1回 15 mg/kg 1日4回 (6時間ごと) 1～6歳 1回 20 mg/kg 1日4回 (6時間ごと) 7～12歳 1回 15 mg/kg 1日4回 (6時間ごと) 13～17歳 1回 15 mg/kg 1日3回 (8時間ごと) 18歳以上 1回 15～20 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 新生児： 生後1週までの新生児：1回 10～15 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 生後1週以後の新生児：1回 10～15 mg/kg 1日3回 (8時間ごと)	トラフ値 10～20 μg/mL (重症感染症では 15～20 μg/mL)  投与量について、今後の臨床的検証が必要
TEIC	小児：1回 10 mg/kg 12時間ごとに3回、以後1日1回 新生児：初回 16 mg/kg、以後 8 mg/kg 1日1回	トラフ値 10～20 μg/mL
ABK	小児：1回 4～6 mg/kg 1日1回 (必要に応じて1回 2～3 mg 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 μg/mL以下 ピーク値 9～20 μg/mL
LZD	12歳未満：1回 10 mg/kg 1日3回 (8時間ごと) 12歳以上：1回 10 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) (最大 600 mg 1日2回)	
DAP	複雑性皮膚軟部組織感染症 1～2歳未満：1回 10 mg/kg 1日1回 2～6歳：1回 9 mg/kg 1日1回 7～11歳：1回 7 mg/kg 1日1回 12～17歳：1回 5 mg/kg 1日1回 菌血症 1～6歳：1回 12 mg/kg 1日1回 7～11歳：1回 9 mg/kg 1日1回 12～17歳：1回 7 mg/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)。表中の記載は海外で承認された用法・用量。

感染症に対する効果は良好と考えられる<sup>41, 42)</sup> (B-I)。

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用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<sup>43)</sup>。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用性は必ずしも示されていない<sup>44)</sup>。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<sup>45, 46)</sup>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<sup>47)</sup>。

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 の有用性も報告されている<sup>41)</sup>。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、感染性心内膜炎に対しては、他の抗 MRSA 薬が無効であるか使用できない場合を除き、原則として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。TEICは1日1回の投与でよいので、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の改善につながると考えられるが、TEICの骨髄炎・化膿性関節炎に対する適応は国内未承認である。他の代替薬としては、CLDM（CLDM感性的の場合）、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<sup>32)</sup>。DAPについても小児の骨髄炎に対して有効であったとする報告がある<sup>48,49)</sup>。経過により初期の経静脈的治療からCLDM（CLDM感性的の場合）、ST合剤、LZDの内服による治療に切り替えることができる。

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 µg/mL程度である<sup>50~52)</sup>。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 µg/mL、トラフ値で2.5~6.0 µg/mLといわれている<sup>53~55)</sup>。

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<sup>56,57)</sup>、RFPとの併用も推奨されている<sup>58,59)</sup>。LZD<sup>60~64)</sup>、DAP<sup>65)</sup>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 µg/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 29 例の臨床的検討。 *周産期医* 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), サノファイ
- 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 25 mg/ハベカシン注射液 75 mg/ハベカシン注射液 100 mg/ハベカシン注射液 200 mg 添付文書, 2015年5月改訂(第8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 600 mg 添付文書, 2014年8月改訂(第18版), ファイザー
- 25) ザイボックス錠 600 mg 添付文書, 2014年8月改訂(第17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。 *化療の領域* 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) Yogeve 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) Rankie D, Ensom M H, Carr R: Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a Retrospective Review. *Paediatr Drugs* 2015; 17: 245-53
- 35) Madigan T, Sieve R M, Graner K K, Banerjee R: The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1264-72
- 36) Heble D E Jr, McPherson C, Nelson M P, Hunstad D A: Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1273-7
- 37) 竹末芳生, 大曲貴夫, 岡田賢二, 笠原 敬, 関 雅文, 高倉俊二, 他: 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会: 抗菌薬TDMガイドライン2016。日化療会誌 2016; 64: 387-477
- 38) キュビシン静注用350mg添付文書, 2015年10月(第4版改訂), MSD
- 39) 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
- 40) 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
- 41) Bradley J, Glasser C, Patino H, Arnold S R, Arrieta A, Congeni B, et al: Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2017; 139. pii: e20162477. doi: 10.1542/peds.2016-2477. Epub 2017 Feb 15
- 42) Arrieta A C, Bradley J S, Popejoy M W, Bensaci M, Grandhi A, Bokesch P, et al: Randomized Multicenter Study Comparing Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard-of-care in Pediatric Patients With Staphylococcal Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: 893-900
- 43) 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
- 44) 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
- 45) Cenizal M J, Skiest D, Luber 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) Erturan G, Holme H, Smith R, Dodds R, Iyer S: Successful use of daptomycin in Panton-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* paediatric osteomyelitis. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 238-41.
- 49) Billups K L, Stultz J S: Successful daptomycin use in a pediatric patient with acute, bilateral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 397-402
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, Nakashima K, Noda M, Itokawa H, et al: Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother* 2008; 14: 147-50
- 56) Lu C H, Chang W N: Adults with meningitis caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 723-7
- 57) 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 com-

- parison of infections caused by methicillin-resistant and ethicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29: 245-50
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) Kessler A T, Kourtis A P: Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007; 35: 271-4
- 62) 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
- 63) Ntziora F, Falagas M E: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308
- 64) Yonezawa R, Kuwana T, Kawamura K, Inamo Y: Invasive Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Japanese girl with disseminating multiple organ infection: a case report and review of Japanese pediatric cases. *Case Rep Pediatr* 2015; 2015: 291025
- 65) Lee D H, Palermo B, Chowdhury M: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 588-90

## j. 術後感染予防投与

### Executive summary

#### 適 応

1. 術前 MRSA 保菌患者に対して抗 MRSA 薬による予防投与を行う (A-II)。
2. 術前 MRSA 保菌チェックは下記の場合に実施を考慮する (C-III)。MRSA 感染/保菌の既往, 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, 外来における点滴治療, 血液透析など。
3. 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, 熱傷創, 尿路など) は, 抗 MRSA 薬の予防投与を行う (B-II)。
4. MRSA 感染ハイリスク手術 (心臓手術, 人工関節置換術, 脊椎インストゥルメンテーション手術など) において, 同一病棟で 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 (C-III)。

#### 方 法

5. 一般的に予防投与には VCM\* が用いられ 1 時間以上かけて点滴するため, 通常の 1 時間より早期に執刀前 2 時間以内に投与開始する。
6. 透析導入されていない高度腎機能障害患者においては TEIC\* も考慮する (B-III)。
7. グリコペプチド系薬を使用する場合,  $\beta$ -ラクタム系薬の併用を行う (A-II)。グリコペプチド系薬は単回から 2 回投与に留めるが,  $\beta$ -ラクタム系薬は各手術で推奨されている投与期間に従う (A-II)。
8. MRSA 保菌者に対しては, 抗 MRSA 薬予防投与に加え, 術前における MRSA 除菌も考慮する (B-II)。除菌法としては, 鼻腔へのムピロシン (MUP) 軟膏塗布や 4% クロルヘキシジングルコン酸塩液を用いたシャワー/入浴が行われる。



9.  $\beta$ -ラクタム系薬にアレルギーの場合、VCMが代替薬として推奨される (B-III)。ただし準清潔創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 [下部消化器手術では、さらにメトロニダゾール (MNZ) を追加]。

#### 10. 整形外科領域におけるバンコマイシン局所投与\*

- 1) 初回人工関節置換術に対するルーチンの抗菌薬含有骨セメント使用は推奨しない (B-III)。ただし人工関節感染に対する人工関節抜去時の死腔へのスプレーとしての使用や、再置換術においてはその適応を考慮する (C-III)。
- 2) 脊椎手術に対する術中 VCM パウダー散布に関してはさらなる検討が必要である (C-III)。

### Literature review

ルーチンの VCM 予防は推奨されないが<sup>1)</sup>、Centers for Disease Prevention and Control (CDC) の VCM 耐性化予防に関する勧告<sup>2)</sup>では、MRSA 感染 (心臓手術後の縦隔洞炎など) やメチシリン耐性のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 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ンに加えてもよいかもしれないと述べている。一方、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シングホーム入所者、血液透析患者など)<sup>3-5)</sup>では、より強い勧告として、VCM 予防投与を考慮しなければならないとしている。日本化学療法学会、日本外科感染症学会が協力して作成した「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」<sup>6)</sup>でも同様であり、単回使用の場合 VCM では 15 mg/kg、TEIC では通常より高用量の 12 mg/kg が推奨されている<sup>6)</sup>。

心臓手術においてグリコペプチド系薬と  $\beta$ -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<sup>5)</sup>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。しかしサブ解析において、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低率であった (相対リスク 0.54, 95%信頼区間 0.90~0.33)。Garey ら<sup>7)</sup>は MRSA や 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。

Bull ら<sup>8)</sup>は心臓バイパス手術、人工関節置換術において、 $\beta$ -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、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (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。Pham ら<sup>9)</sup>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。

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」<sup>10)</sup>では、MSSA も含めた黄色ブドウ球菌による SSI 予防効果を目的とし 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、単回投与が推奨されている。

また米国の胸部外科学会が発表したガイドライン<sup>11)</sup>では、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、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<sup>12)</sup>、術後感染の原因となる<sup>13~15)</sup>。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、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<sup>16~20)</sup>。

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<sup>21,22)</sup>。Active surveillance の実施の対象を入院全患者とする universal screening<sup>21,23)</sup> とハイリスクの病棟や患者に限って行う targeted screening<sup>24,25)</sup> 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 が实际的である。日本の術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン<sup>6)</sup>では心臓手術、胸部大血管手術、人工関節置換術、脊椎インスツルメンテーション手術（インプラント挿入）など MRSA 感染高リスク手術においては、MRSA を保菌している可能性が高い患者（MRSA 感染の既往、転院または最近の入院歴、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、血液透析施行中など）を対象として術前に鼻腔などの MRSA 保菌のスクリーニングを考慮するとした。

近年、整形外科領域では周術期の手術部位感染（SSI）予防を目的とした抗菌薬の局所投与が注目されている。人工関節置換術では抗菌薬含有骨セメントの使用が、脊椎手術では術中バンコマシン（VCM）パウダー散布が世界中で普及しつつあり、国内でもその使用頻度が増えてきている。前者は人工関節を設置する際に使用する骨セメントに、予め抗菌薬

を混ぜておくことで抗菌薬局所濃度を高め SSI 予防効果を期待する方法である。

初回人工関節置換術の SSI 予防を目的とした抗菌薬含有骨セメントの有用性については、特に欧州を中心に報告されている<sup>26-31)</sup>。初回人工股関節置換術 (THA) を対象としたメタアナリシスでは、SSI をアウトカムとした 15,137 件の解析でオッズ比 0.51 (95% CI ; 0.34~0.75) と明らかな SSI 予防効果を認め、再置換術をアウトカムとした 55,600 件の解析でも同様にオッズ比が 0.72 (95% CI ; 0.63~0.83) と有意な抑制効果を認めた<sup>29)</sup>。しかしながら、引用された研究はすべて観察研究でありランダム化比較試験 (RCT) でのメタアナリシスではない。一方、初回人工膝関節置換術 (TKA) を対象としたメタアナリシス (3 RCT, N=3,366) では、抗菌薬含有骨セメント使用のオッズ比は 0.65 (95% CI ; 0.38~1.14) と明らかな予防効果を認めなかった<sup>32)</sup>。さらに、64,566 件の初回 TKA を対象とした多変量解析で人工関節周囲感染に対して再置換術を行うリスクは、抗菌薬含有骨セメントを使用した場合に調整オッズ比 1.93 (95% CI ; 1.19~3.13) と、むしろ有意に高くなることが報告された<sup>33)</sup>。

初回人工関節置換術の SSI 予防を目的とした抗菌薬含有骨セメントの使用は、①使用すべき抗菌薬の種類と量、②対費用効果、③ SSI 原因菌の耐性化、④骨セメント強度の低下とそれに伴う障害などさまざまな問題が未だ十分に解明されていない。2013 年に行われた人工関節周囲感染対策における国際コンセンサスでは<sup>34)</sup>、抗菌薬含有セメントは待機的首回人工関節全置換術後の人工関節周囲感染を減少させるという強いコンセンサス (90% の同意) が得られているが、その補足説明のなかで抗菌薬含有セメントは再置換術 (特に感染症例に対して) に対する使用は推奨されるものの、初回人工関節置換術における有用性は再置換術ほど明らかでないことを指摘している。以上のことから、初回人工関節置換術を行う場合の SSI 予防として抗菌薬含有骨セメントを使用することは、まだ十分なコンセンサスは得られていないと考える。特に MRSA に限定した SSI 予防に関しては明確な根拠はない。

SSI 予防を目的とした術中 VCM パウダー散布は、2011 年に Sweet ら<sup>35)</sup>により脊椎手術を対象とした大規模後ろ向き研究でその有用性が報告されて以来、多数の研究が行われた。複数のメタアナリシス<sup>36-39)</sup>のオッズ比は 0.16~0.43 で一貫して高い予防効果が報告されている。しかしながら、これらで引用されている研究のほとんどは観察研究であり、その多くは historical control を対照としている。さらに SSI の定義と追跡期間が異なり、インストゥルメンテーション手術 (インプラント挿入) の有無など研究間の不均一性が指摘されている<sup>36-39)</sup>。また、VCM の局所投与量や投与部位はさまざまである<sup>40)</sup>。唯一の RCT<sup>41)</sup>において、SSI 率は VCM パウダー群で 1.62% (7/433)、コントロール群で 1.69% (8/474)、オッズ比 0.96 (95% CI 0.34~2.66, p=0.93) と差を認めていない。

有害事象としてアレルギー性ショックを指摘する報告がある<sup>42)</sup>。その他、腎毒性<sup>43)</sup>、無菌性漿液腫<sup>44)</sup>、一過性聴力障害<sup>43)</sup>、骨癒合障害<sup>35,45)</sup>、耐性菌選択<sup>44)</sup>、グラム陰性菌感染リスクの増大<sup>46)</sup>などが報告され、高濃度 VCM 局所使用による骨や周囲組織 (神経や軟部組織) へ

の影響については、*in vitro* では VCM パウダーが骨芽細胞活性を阻害したとする報告があるが<sup>46)</sup>、ラットでの実験で骨癒合率は変わらなかった<sup>47)</sup>。これら有害事象の発生率は 0.3% (23/6,701) 程度と報告されているが<sup>48)</sup>、安全性に関してさらなる検討が必要である。

なお、抗 MRSA 薬の骨セメントへの混入や術野への局所散布という使用法は、いずれも保険適応外使用となる。一部、アミノグリコシド系薬を pre-mix した骨セメントのみ、二期的再置換術の二期目の手術において保険適応がある。

#### 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. *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](http://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: 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, Koplán 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) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会：術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン。日化学療法誌 2016; 64: 154-232
- 7) 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
- 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) 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
- 10) 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
- 11) Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy T S, Bratzler D, Edwards F, et al; Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1569-76
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Huang S S, Platt R: Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281-5
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Wendt C, Schinke S, Württemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley 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
  - 19) 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
  - 20) Takahashi Y, Takesue Y, Uchino M, Ikeuchi H, Tomita N, Hirano T: Value of pre- and postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in patients undergoing gastroenterological surgery. *J Hosp Infect* 2014; 87: 92-7
  - 21) 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
  - 22) Bode L G, Kluytmans J A, Wertheim H F, Bogaers D, Vandembroucke-Grauls C M, Roosendaal R, et al: Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362: 9-17
  - 23) 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
  - 24) 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
  - 25) 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
  - 26) Chiu F Y, Chen C M, Lin C F, Lo W H: Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 759-62
  - 27) Chiu F Y, Lin C F, Chen C M, Lo W H, Chaung T Y: Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 691-5
  - 28) Espehaug B, Engesaeter L B, Vollset S E, Havelin L I, Langeland N: Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 590-5
  - 29) Parvizi J, Saleh K J, Ragland P S, Pour A E, Mont M A: Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop* 2008; 79: 335-41
  - 30) Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin L I, Engesaeter L B: Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2009; 80: 639-45
  - 31) Dale H, Fenstad A M, Hallan G, Havelin L I, Furnes O, Overgaard S, et al: Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2012; 83: 449-58
  - 32) Zhou Y, Li L, Zhou Q, Yuan S, Wu Y, Zhao H, et al: Lack of efficacy of prophylactic application of antibiotic-loaded bone cement for prevention of infection in primary total knee arthroplasty: results of a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 183-7
  - 33) Tayton E R, Frampton C, Hooper G J, Young S W: The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64 566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J* 2016; 98-B: 334-40
  - 34) Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, 2013  
<http://www.msis-na.org/wp-content/themes/msis-temp/pdf/ism-periprosthetic-joint-information.pdf> [Accessed January 29, 2016]
  - 35) Sweet F A, Roh M, Sliva C: Intrawound Application of Vancomycin for Prophylaxis in Instrumented Thoracolumbar Fusions. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 2084-8
  - 36) Bakhsheshian J, Dahdaleh N S, Lam S K, Savage J W, Smith Z A: The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg* 2015; 83: 816-23
  - 37) Khan N R, Thompson C J, DeCuyper M, Angotti J M, Kalobwe E, Muhlbauer M S, et al: A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine* 2014; 21: 974-83
  - 38) Chiang H Y, Herwaldt L A, Blevins A E, Cho E, Schweizer M L: Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J* 2014; 14: 397-407
  - 39) Evaniew N, Khan M, Drew B, Peterson D, Bhandari M, Ghert M: Intrawound vancomycin to prevent infections after spine surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2015; 24: 533-42



- 40) Kang D G, Holekamp T F, Wagner S C, Lehman R A: Intraspinal vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J* 2015; 15: 762-70
- 41) Tubaki V R, Rajasekaran S, Shetty A P: Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: 2149-55
- 42) Mariappan R, Manninen P, Massicotte E M, Bhatia A: Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2013; 19: 381-3
- 43) Molinari R W, Khera O A, Molinari W J 3rd: Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period *Eur Spine J* 2012; 21 (Suppl 4): S476-82
- 44) Ghobrial G M, Thakkar V, Andrews E, Lang M, Chitale A, Oppenlander M E, et al: Intraoperative vancomycin use in spinal surgery: single institution experience and microbial trends. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: 550-5
- 45) Pahys J M, Pahys J R, Cho S K, Kang M M, Zebala L P, Hawasli A H, et al: Methods to decrease postoperative infections following posterior cervical spine surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 549-54
- 46) Eder C, Schenk S, Trifinopoulos J, Külekci B, Kienzl M, Schildböck S, et al: Does intrawound application of vancomycin influence bone healing in spinal surgery? *Eur Spine J* 2016; 25: 1021-8
- 47) Mendoza M C, Sonn K A, Kannan A S, Bellary S S, Mitchell S M, Singh G, et al: The effect of vancomycin powder on bone healing in a rat spinal rhBMP-2 model. *J Neurosurg Spine* 2016; 25: 147-53
- 48) Ghobrial G M, Cadotte D W, Williams K Jr, Fehlings M G, Harrop J S: Complications from the use of intrawound vancomycin in lumbar spinal surgery: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2015; 39: E11

## 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、ルーチンの経験的治療は行わない (B-III)。
2. 宿主の MRSA 感染症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場合がある (B-III)。
3. 診断確定前に経験的治療を開始する場合、原則として治療開始前に複数の適切な検体を採取 (血液培養では複数セット採取) 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、セプシス、菌血症、臓器障害を来した症例、循環動態の不安定な症例、あるいはそれらの可能性の高い症例である (B-III)。
5. MRSA 感染症の発症リスクとして、入院後 48 時間以降の症例、MRSA 保菌症例、最近の MRSA 感染症の既往がある症例、血液培養でブドウ球菌と推定されるグラム陽性菌が認められた症例、グラム陰性菌に有効な抗菌薬が無効である症例などが挙げられる (B-III)。
6. 発熱性好中球減少症においては、初期からの抗 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. MRSA を原因菌とする感染症を疑う経験的治療には、各薬剤の特性 (組織移行性、殺菌力など) を考慮して各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)。
8. 経験的抗 MRSA 薬投与を実施した場合には、細菌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、即座に投与を中止または他剤への変更を考慮する (B-III)。
9. MRSA が同定され感染症が確定された場合、感染症の種類、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

黄色ブドウ球菌の医療施設における分離頻度は原因菌別に見ると第1位もしくは第2位を占めることが多い。抗MRSA薬の乱用は、副作用出現リスク、VISAや少数のLZD耐性MRSAなど薬剤耐性菌・低感受性菌の出現リスク、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の選択リスクなどが存在することに加え、抗MRSA薬の薬価が高額であり、社会的および医療経済的に乱用には大きな問題がある。したがって、抗MRSA薬は、原則としてMRSAが原因菌であることが診断された後に使用することが望まれる。しかし、重篤な感染症患者の治療においては、原因微生物が不明な段階において、抗菌薬の経験的投与を考慮せざるをえない場合がある。このような場合では、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。例えば、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を原則とする。なお、原因微生物判明前に、抗MRSA薬による経験的治療を行う感染症としては、臨床的に重篤な感染症であることが条件となる。肺炎診療における重症度分類には、PSI(=PORT study): the pneumonia severity index, CURB65: the modified British Thoracic Society severity score, A-DROP: Japan Respiratory Society community associated pneumonia severity index, I-ROAD: Japan Respiratory Society hospital community associated pneumonia severity index, rATS: the revised American Thoracic Society scoreなどがある。敗血症は、感染症に対して制御不能な宿主反応を起こし、生命を脅かす臓器障害を伴う状態と定義されている<sup>1-3)</sup>。敗血症の診断基準は、ICU患者とそれ以外(院外, ER, 一般病棟)で区別されており、ICU患者では、感染症が疑われSOFAスコアが2点以上増加した状態、非ICU患者では、quick SOFAスコア(qSOFA)で2点以上増加した状態と定義されている<sup>4-6)</sup>。肺炎や敗血症以外の臨床的に重篤な感染症とは、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等が挙げられる。また、MRSA感染症に関しては、早期の治療開始が予後を改善するというエビデンスがある<sup>4-7)</sup>。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。例えば、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<sup>8-10)</sup>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<sup>11,12)</sup>ため、未だに科学的なエビデンスは確立していない。

経験的治療の標的となるMRSA感染症は、入院後48時間以降の症例、MRSA保菌症例、最近のMRSA感染症の既往がある症例、血液培養でブドウ球菌と推定されるグラム陽性菌が認められた症例、グラム陰性菌に有効な抗菌薬が無効である症例などが挙げられる。これらの場合でも、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、原則として抗MRSA薬の投与を控える。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<sup>13,14)</sup>、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<sup>15)</sup>。また、初期に緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に有効な抗菌薬を投与したにもかかわらず発熱が続き、好中球の増加が認められない場合には、グラム陽性菌による感染症の可能性も鑑みて抗MRSA薬の投与を考慮する。抗菌薬の選択は、薬剤の殺菌性、臓器移行性、副作用などを考慮し、各臓器感染症ならびに病態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) Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10
- 2) Seymour C W, Liu V X, Iwashyna T J, Brunkhorst F M, Rea T D, Scherag A, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 762-74
- 3) Shankar-Hari M, Phillips G S, Levy M L, Seymour C W, Liu V X, Deutschman C S, et al; Sepsis Definitions Task Force: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 775-87
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Combes A, Luyt C E, Fagon J Y, Wolff M, Trouillet J L, Gibert C, et al; PNEUMA Trial Group: Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 786-92
- 12) 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
- 13) 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 randomized controlled trials. Lancet Infect Dis 2006; 5: 431-9
- 14) Jaksic B, Martinelli G, Perez-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
- 15) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al; Infectious Diseases Society of America: 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

## VII. 抗MRSA薬のTDM

TDMが必要な抗MRSA薬としてVCM, TEIC, ABKがある。本稿ではTDMに関し、①薬物動態・薬力学 (PK/PD), ②TDMの方法, ③TDMの目標値 (表15) を記載する。詳細は抗菌薬TDMガイドライン2016<sup>3)</sup>を参照すること。目標血中濃度を達成するための推奨投与量 (表16) を記載する。

### Executive summary

#### VCM

##### PK/PD

1. 臨床および細菌学的効果を予測する指標として、Area under the plasma concentration time curve (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC)  $\geq 400$  が報告されているが、実臨床ではトラフ値をAUCの代替指標とする (B-II)。
2. 副作用の指標としてトラフ値がある (B-II)。

##### TDMの方法

3. 腎機能正常で1日2回投与の場合、定常状態に達していると考えられる4~5回投与直前 (3日目) に初回のTDMを行う (B-II)。

4. トラフ値測定に際しては投与前30分以内に採血を実施する。

##### TDMの目標値 (表15)

5. 初回目標トラフ値は10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に設定する (B-II)。
6. 効果不良例や複雑性感染症では、TDM評価後に改めて15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を目標とした投与設計を行う (B-III)。
7. トラフ値20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の場合、腎毒性の発現が高率となる (B-III)。



## TEIC

### PK/PD

1. 臨床および細菌学的効果に関連する PK/PD パラメータは確立していないが、実臨床ではトラフ値で評価を行う。

### TDMの方法

2. 通常、血中濃度は定常状態で評価すべきであるが、TEIC は半減期が非常に長く、定常状態到達に長時間を要する。そのため実臨床では定常状態を待つことなく、4 日目の TDM にて用法・用量の適切性を評価する (B-II)。
3. トラフ値測定に際しては投与前 30 分以内に採血を実施する。

### TDMの目標値 (表 15)

4. VCM と比較し TEIC は腎機能障害のリスクが少なく、より高いトラフ値の設定が可能である。初回目標トラフ値は 15~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に設定する (B-II)。
5. 重症例や複雑性感染症では、より良好な効果を得るためにトラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上が望ましい (B-II)。
6. 初回の TDM でトラフ値を 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を達成するためには、従来一般的な初期投与設計 (初日のみ 400 mg を 1 日 2 回) では不十分である。
7. トラフ値 40~60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上での血小板減少、腎障害の発現頻度の増加が報告されている。

## ABK

### PK/PD

1. 臨床的効果および細菌学的効果を得るためにピーク値/最小発育阻止濃度 (MIC)  $\geq 8$  が必要とされている (C-III)。
2. 腎毒性はトラフ値と相関する (C-III)。

## TDMの方法

3. VCMやTEICなどよりも早期に定常状態に達するため、初回投与から18～20時間以上経過すればTDM実施可能である（C-III）。
4. ピーク値測定に際しては点滴開始1時間後（30分で投与した場合、終了30分後）に採血を実施する。トラフ値測定に際しては投与前30分以内に採血を実施する（C-III）。

## TDMの目標値（表15）

5. ピーク値/MIC $\geq$ 8を達成するために、目標ピーク値は15～20 $\mu$ g/mLが推奨される（C-III）。
6. 腎機能障害発現抑制の観点から目標トラフ値は1～2 $\mu$ g/mL未満とする（C-III）。

表15. 各抗菌薬における測定TDM項目と目標値

抗菌薬	測定TDM項目と目標値（ $\mu$ g/mL）		
	臨床的、細菌学的効果		有害事象を防ぐ目的
VCM	トラフ値 10～20	初回目標値は10～15。効果不良例や複雑性感染症ではTDM評価後に改めて15～20を目標とした投与設計を行う。	トラフ値<20
TEIC	トラフ値 15～30	初回から15～30を目標。複雑性感染症では $\geq$ 20が望ましい。	トラフ値<40～60
ABK	ピーク値 15～20	臨床的効果とピーク値/MIC $\geq$ 8が有効性と相関する。	トラフ値<1～2

MIC：最小発育阻止濃度

表16. 成人、腎機能正常例における推奨投与量

薬剤	投与量
VCM	eGFR $\geq$ 120 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 負荷投与（初回のみ）：30 mg/kg, 1日投与量：20 mg/kg $\times$ 2回 eGFR 90～120 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 負荷投与（初回のみ）：25 mg/kg, 1日投与量：15 mg/kg $\times$ 2回
TEIC	初期投与設計（初日～3日目） 高用量①：初日～2日目 10 mg/kg $\times$ 2回, 3日目 10 mg/kg $\times$ 1回 高用量②：初日 12 mg/kg $\times$ 2回, 2日目～3日目 12 mg/kg $\times$ 1回 維持投与設計（4日目以降）：6.7 mg/kg $\times$ 1回
ABK	5.5～6.0 mg/kg $\times$ 1回
LZD	600 mg $\times$ 2回
DAP	菌血症（重症例） 6（8～10*） mg/kg $\times$ 1回 感染性心内膜炎 8～10* mg/kg $\times$ 1回 皮膚軟部組織感染症 4 mg/kg $\times$ 1回 骨・関節感染症* 6～8 mg/kg $\times$ 1回
TZD	200 mg $\times$ 1回

## Literature review

わが国では、抗MRSA薬投与時のTDMの標準化を目的として、TDMの実態調査等<sup>1)</sup>を経て2012年に抗菌薬TDMガイドラインが公表された<sup>2)</sup>。その後、さらなるTDMの実用化を目的として、2016年に改訂版の抗菌薬TDMガイドライン2016が公表された<sup>3)</sup>。本ガイドラインの記載事項はこの抗菌薬TDMガイドライン2016との間に整合性を保つことを原則とした。小児や、腎機能低下、間歇的血液透析、持続的血液濾過透析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2016を参考にすること。

## VCM

一般にTDMは定常状態で実施することが望ましく、定常状態に達する時間はおよそ半減期の4~5倍とされている。VCMの半減期は正常腎機能者では6~12時間であり、1日2回投与した場合、48時間後には定常状態に達する。臨床および細菌学的効果を予測する指標として、実臨床ではトラフ値をAUCの代替指標とする。ただし、1日3回以上分割投与、腎機能低下例、小児においてはトラフ値がAUC/MIC $\geq$ 400達成の指標にならないことも留意し評価を行う必要がある。

米国感染症学会のTDMコンセンサスレビュー<sup>4)</sup>およびMRSA感染症治療ガイドライン<sup>5)</sup>ではMRSAによる菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、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 $\mu$ g/mLが推奨されている。VCMの投与設計について、12時間ごとに15mg/kgを投与した場合、3日目のトラフ値の中央値は12.3 $\mu$ g/mLであることが報告されており<sup>6)</sup>、初回からトラフ値15~20 $\mu$ g/mLを期待できない。日本の抗菌薬TDMガイドライン2016では初回目標トラフ値を10~15 $\mu$ g/mLとし、複雑性感染症においては、TDM評価後に改めて目標値を15~20 $\mu$ g/mLに設定することを推奨している<sup>3)</sup>。腎機能障害の発現率は初回トラフ値の上昇に相関して増加し、10 $\mu$ g/mL未満では5%、10~15 $\mu$ g/mLでは21%、15~20 $\mu$ g/mLでは20%、20 $\mu$ g/mL以上では33%であることが報告されている<sup>7)</sup>。また、日本人においてもトラフ値 $>$ 20 $\mu$ g/mLで腎機能障害のリスクが上昇することが報告されている<sup>8)</sup>。一方、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

通常、TDMは定常状態で測定することが望ましいとされているが、TEICは半減期が非常に長いため、定常状態到達に長時間を要する<sup>9)</sup>。そのため、実臨床では定常状態を待つことなく、4日目のTDM結果をもって評価する。目標トラフ値について、腎機能低下のあるMRSA感染症患者を対象とした検討では、4日目のトラフ値 $\geq$ 15 $\mu$ g/mLは治療終了時の有効率を高める独立した因子であった<sup>10)</sup>。トラフ値20~30 $\mu$ g/mLを設定した際の臨床的効果および安全性は報告されており<sup>11)</sup>、トラフ値30 $\mu$ g/mL以上で、さらに有効率が高まるという報告はないことから、目標トラフ値は15~30 $\mu$ g/mLが推奨されている<sup>3)</sup>。ま

た、重症例<sup>12)</sup>、心内膜炎例<sup>13)</sup>、骨関節感染症<sup>14)</sup>では、トラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下において治療失敗例が報告されている。一方、副作用として、トラフ値 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で血小板減少などの有害反応の頻度が増加し、60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で腎障害を認めたと報告されている<sup>15,16)</sup>。

## ABK

ABK の半減期は、腎機能正常者 ( $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 80 \text{ mL}/\text{min}$ ) では平均 3.5 時間、軽度腎機能障害患者 ( $\text{CL}_{\text{cr}} 50 \sim 80 \text{ mL}/\text{min}$ ) では 4 時間であることが報告されており<sup>17)</sup>、これらの半減期を用いて定常状態到達時間を算出すると 18~20 時間となる。そのためグリコペプチド系薬より早期の投与開始翌日での TDM 実施が可能である。

ピーク値は組織への分布が完了し、血液-組織間濃度が平衡状態となった時点における血中濃度とし、投与開始 1 時間後 (30 分で投与した場合、終了 30 分後) に TDM のための採血を行う。以前は投与終了直後の最高血中濃度が測定され、それによる臨床効果との相関性の検討がなされてきた。そのため、以前測定された投与終了直後の最高血中濃度よりピーク値は低値を示すことを留意した評価が必要である。アミノグリコシド系薬のピーク値/MIC  $\geq 8$  で臨床効果が期待できることが報告されており、ピーク値 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が得られれば、理論的に MIC 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  株にも有効性は期待できることになる。ピーク値 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を達成するための投与設計として 5.5~6.0 mg/kg  $\times$  1 回が提案されているが、安全性に関する成績は限られている<sup>18~20)</sup>。

副作用発現抑止の面から、他のアミノグリコシド系薬 (ゲンタマイシン、トブラマイシン) は 1 日単回投与では目標トラフ値として 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満が設定されているが、ABK は副作用発現とトラフ値に関する臨床的評価が十分なされておらず、従来から報告されている 1~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満を目標値とした。アミノグリコシド系薬における耳毒性は血中濃度より総投与量と関係するため投与期間が長期になる場合はその有害反応に留意する<sup>21)</sup>。また、耳毒性にはミトコンドリアの 12S ribosomal RNA の A1555G 変異が関係するといった遺伝的要因も報告されている<sup>22)</sup>。

### 引用文献

- 1) 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。日治療会誌 2010; 58: 119-24
- 2) 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。日治療会誌 2012; 60: 393-445
- 3) 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 2016。日治療会誌 2016; 64: 387-477
- 4) 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
- 5) 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

- 6) 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
- 7) Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-14
- 8) Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al: Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients. *Chemotherapy* 2013; 59: 319-24
- 9) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 10) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Doita A, Wada Y, et al: Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1501-9
- 11) 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
- 12) Schaison G, Graninger W, Bouza E: Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl 5): 26-33
- 13) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 4): S23-38
- 14) Matthews P C, Taylor A, Byren I, Atkins B L: Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J Infect* 2007; 55: 408-13
- 15) Frye R F, Job M L, Dretler R H, Rosenbaum B J: Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 240-2
- 16) Wilson A P R, Gruneberg R N: Safety. *In* Teicoplanin nephrotoxicity: The first decade, The Medicine Group, Abingdon, 1997; 137-44
- 17) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染患者に対する arbekacin 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験—. 日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 18) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一亥, 他: 硫酸アルベカシンの至的血中濃度を達成するための用量設定試験。日化療会誌 2011; 59: 597-604
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Ariano R E, Zelenitsky S A, Kassum D A: Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1282-9
- 22) Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, Griffiths K, Gopinath B, Wang J J, et al: Prevalence of mitochondrial 1555A->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med* 2009; 360: 642-4



## 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・用量および目標トラフ値については抗菌薬 TDM ガイドライン 2016<sup>1)</sup>参照）。

#### 作用機序

1. 細胞壁合成を阻害する<sup>2)</sup>。

#### 体内動態・組織移行

2. 腎機能が正常な成人（ $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）には通常1回 15~20 mg/kg（実測体重）を12時間ごとに投与し、2日間投与後3日目（4~5回投与直前）にTDMを行う。
3. TDM時の血中濃度の指標としてはトラフ値をAUCの代替指標とする<sup>1)</sup>。
4. 従来安全性の面からトラフ値は10  $\mu\text{g/mL}$ 以下が好ましいとされてきたが<sup>3)</sup>、抗菌薬TDMガイドライン2016<sup>1)</sup>では、初期投与量の目標トラフ値は10~15  $\mu\text{g/mL}$ に設定している。なお、低感受性MRSA選択リスクを避け、治療効果を高めるため10  $\mu\text{g/mL}$ 以上を維持する<sup>4)</sup>。重症、複雑性の感染症では、必要に応じトラフ値15~20  $\mu\text{g/mL}$ を目標に投与量の調整を行う。
5. 腎機能低下の場合は、投与量の減量、あるいは投与間隔を48時間を上限に延長して調整する。なお、定常状態前に薬物血中濃度を測定した場合は、コンピュータソフトウェアなどの評価を考慮する<sup>1)</sup>。小児の場合、1回15 mg/kg、6時間ごと投与が基本であるが、小児における半減期は一定でないことを考慮して投与設計を行う。初回トラフ値は4回目投与直前（6時間ごとであれば2日目）に測定する。
6. 血清蛋白結合率は $34.3 \pm 3.6\%$ であった<sup>5)</sup>。一方、組織移行性は、肺組織<sup>6)</sup>・骨髓血<sup>7)</sup>・心膜液<sup>3)</sup>・感染患者の髄液等<sup>8)</sup>には血中濃度の約20~50%、喀痰<sup>9)</sup>・骨組織<sup>7)</sup>等には血中濃度の約10~15%が移行するとの報告がある<sup>10)</sup>。授乳中の母親にVCM 1 gを1日2回投与時、点滴終了4時間後の母乳中濃度は12.7  $\mu\text{g/mL}$ であった<sup>11)</sup>。
7. 点滴静注（60分点滴）後、72時間までに90%以上が尿中に未変化体として排泄された<sup>5)</sup>。

#### 有効性

8. 肺炎を含むMRSA感染症治療における標準薬と位置づけられている<sup>12,13)</sup>。
9. VCMは最も多くの適応症がある。

## 安全性

10. トラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で腎毒性は増加する傾向がある。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<sup>14)</sup>。
11. 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<sup>15)</sup>。

### 出典一覧

- 1) 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016。日化療会誌 2016; 64: 388-477
- 2) Perkins H R: Vancomycin and related antibiotics. Pharmacol Ther 1982; 16: 181-97
- 3) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R: Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. Clin Pharmacokinet 1986; 11: 257-82
- 4) 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
- 5) 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉: 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 1992; 40: 210-24
- 6) Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al: Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 865-9
- 7) 倉田和男: 注射用塩酸バンコマイシンの骨組織, 骨髓血, 関節液移行について。化療の領域 1993; 9: 138-44
- 8) 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。医のあゆみ 1993; 164: 915-6
- 9) 新妻一直, 斎藤美和子: VCM 吸入療法 VCM の体内動態と臨床的検討。化療の領域 1996; 12: 123-35
- 10) 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
- 11) Reyes M P, Ostrea E M Jr, Cabinian A E, Schmitt C, Rintelmann W: Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 977-81
- 12) 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
- 13) Segarra-Newnham M, Church T J: Pharmacotherapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. Ann Pharmacother 2012; 46: 1678-87
- 14) 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
- 15) 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

## b. TEICの特徴

グリコペプチド系の抗 MRSA 薬である。

### 作用機序

1. 細胞壁合成を阻害する<sup>1)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。
3. 血中濃度予測が困難なため<sup>3~10)</sup>TDM を実施し、投与量調節が必要である<sup>11)</sup>。
4. VCM と比べて腎機能障害のリスクが少なく<sup>12,13)</sup>、より高いトラフ値の設定が可能である。
5. 目標トラフ値は15~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を推奨する<sup>14~22)</sup>。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<sup>3,8,11,16,23~33)</sup>。
6. VCM と比べて脂溶性が高く<sup>34)</sup>、分布容積が大きい<sup>7,8,35)</sup>ため、良好な組織移行<sup>8)</sup>が期待できるが、髄液への移行は不良である<sup>8,36,37)</sup>。
7. 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<sup>38~40)</sup>。

## 有効性

8. 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<sup>13)</sup>。
9. BIVR に対し、 $\beta$ -ラクタム薬との併用はVCM と異なり拮抗作用を示さず、相乗作用を示す<sup>41)</sup>。
10. 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<sup>42)</sup>。

## 安全性

11. 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<sup>13)</sup>。
12. 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<sup>35,43)</sup>。
13. トラフ値上昇に伴う肝機能障害<sup>44,45)</sup>、トラフ値40~60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上での血小板減少、腎障害の発現頻度増加が報告されている<sup>46~48)</sup>。
14. 副作用として、肝障害、腎障害、聴覚（第8脳神経）障害など<sup>49)</sup>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 teichomyeticus* 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。日治療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 110-4
- 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) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971-5
- 5) Traina G L, Bonati M: Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 119-28

- 6) Murray B E: Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), Lipopeptides (Daptomycin), and Lipoglycopeptides (Telavancin). In Bennet J E, Dolin R, Blaser M J, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2014; 377-400
- 7) Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 184-209
- 8) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 9) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗: 成人における teicoplanin の母集団薬物動態解析. *日化療会誌* 2006; 54: 1-6
- 10) Reinoso R F, Telfer B A, Brennan B S, Rowland M: Uptake of teicoplanin by isolated rat hepatocytes: comparison with in vivo hepatic distribution. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 453-9
- 11) 日本化学療法学会 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 2016, 日本化学療法学会, 東京, 2016; 21-7
- 12) Spencer C M, Bryson H M: Teicoplanin. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 357-74
- 13) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and metaanalysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 14) Tobin C M, Lovering A M, Sweeney E, MacGowan A P: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-7
- 15) Brink A J, Richards G A, Cummins R R, Lambson J: Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 455-8
- 16) Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, et al: Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 405-15
- 17) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有効性と血中濃度. *日化療会誌* 2007; 55: 8-16
- 18) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
- 19) Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K: Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 71-5
- 20) Lamont E, Seaton R A, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson A H: Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 181-7
- 21) Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al: Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 775-9
- 22) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki 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
- 23) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41
- 24) 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
- 25) Schaison G, Graninger W, Bouza E: Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl 5): 26-33
- 26) Gordts B, Firre E, Jordens P, Legrand J C, Maertens J, Struelens M: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 585-92
- 27) Schmit J L: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 302-6
- 28) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 (Suppl 1): 1-30
- 29) Gould F K, Denning D W, Elliott T S, Foweraker J, Perry J D, Prendergast B D, et al: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89
- 30) Greenberg R N: Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2392-7
- 31) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 4): S23-38

- 32) LeFrock J L, Ristuccia A M, Ristuccia P A, Quenzer R W, Haggerty P G, Allen J E, et al: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. Eur J Surg Suppl 1992; 567: 9-13
- 33) Matthews P C, Taylor A, Byren I, Atkins B L: Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? J Infect 2007; 55: 408-13
- 34) Parenti F: Structure and mechanism of action of teicoplanin. J Hosp Infect 1986; 7 (Suppl A): 79-83
- 35) 中島光好, 金丸光隆, 澤居米市, 橋本泰行: Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討。Chemotherapy 1993; 4 (S-2): 88-102
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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。日治療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 115-25
- 39) 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
- 40) 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。日治療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 134-45
- 41) 波多野和男, 横田好子, 花木秀明, 砂川慶介:  $\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin resistant MRSA (BIVR) によるマウス感染モデルに対する vancomycin あるいは teicoplanin と  $\beta$ -lactam 薬との併用効果。感染症誌 2006; 80: 243-50
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 芝田信人, 高田寛治, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点。TDM 研究 2001; 18: 328-36
- 45) Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al: Development of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. J Infect Chemother 2015; 21: 449-55
- 46) Wilson A P: Comparative safety of teicoplanin. Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 143-52
- 47) Wilson A P R, Gruneberg R N: Safety. In Teicoplanin nephrotoxicity: The first decade, The Medicine Group, Abingdon, 1997; 137-44
- 48) Frye R F, Job M L, Dretler R H, Rosenbaum B J: Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. Pharmacotherapy 1992; 12: 240-2
- 49) 注射用タゴシッド 200mg インタビューフォーム (2012 年 10 月改定), サノフィ

## c. ABKの特徴

日本で最初に上市された抗 MRSA 薬であり, 抗 MRSA 薬のなかで唯一のアミノグリコシド系の薬剤である。

### 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<sup>1,2)</sup>である。MRSA の産生する各種のアミノグリコシド不活化酵素に対して安定であるが, 二機能酵素 (AAC (6')/APH (2'')) では失活することが報告されている<sup>3)</sup>。
2. MRSA<sup>4)</sup>, MRSE (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*)<sup>5)</sup>, グラム陰性菌<sup>4)</sup>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<sup>6)</sup>。

### 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、抗菌薬 TDM ガイドラインでは  $C_{\text{peak}}$  15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を推奨している。
5. 成人の慢性気道感染症患者に ABK 100 mg 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<sup>7)</sup>。200 mg 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<sup>8)</sup>。
6. 成人の腹膜炎患者2例に ABK 75 mg 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<sup>9)</sup>。
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<sup>10)</sup>。
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<sup>11,12)</sup>。
10. 血液悪性腫瘍患者のハイリスク感染症に対し、広域 $\beta$ -ラクタム系薬と併用投与した時の有効率は80%であり、最高血中濃度が16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上まで到達した群および TDM に従って用量を調整した群で有意に高かった<sup>13)</sup>。
11. 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300 mg (5.5~6.0 mg/kg) が必要という報告がある<sup>14,15)</sup>。

### 安全性

12. 主な副作用として、腎障害、肝障害などが報告されている。
13. 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。
14. 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<sup>16)</sup>。

## 出典一覧

- 1) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and postantibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 471-6
- 2) 歳園瑞代, 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。日治療会誌 2002; 50: 494-9
- 3) Kondo S, Hotta K: Semisynthetic aminoglycoside antibiotics: Development and enzymatic modifications. J Infect Chemother 1999; 5: 1-9
- 4) 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
- 5) 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。信州医誌 2005; 53: 209-20
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日治療会誌 2004; 52: 469-73
- 13) Miura K, Nakagawa M, Takahashi H, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin for high-risk infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol 2016; 103: 334-40
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 山嵜達也: ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害。耳鼻臨床 2011; 104: 533-40

## d. LZD の特徴

オキサゾリジノン系に属する合成抗菌薬である。

### 作用機序

1. 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<sup>1)</sup>。

### 体内動態・組織移行

2. 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<sup>2)</sup>。
3. タンパク結合率は 31% と低く<sup>2)</sup>、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%<sup>3)</sup>、髄液160%<sup>4)</sup>、皮膚(炎症性水泡)104%<sup>5)</sup>、筋肉94%および骨60%<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。

4. 腎機能低下患者では、主要代謝物のAUCが上昇するとの報告がある<sup>8)</sup>。腎機能の低下と血小板減少の発現頻度の間に相関関係が認められた報告<sup>9,10)</sup>や、腎機能低下時は用量調節を行う必要があるとする報告がある<sup>11)</sup>。腎機能低下患者への投与にあたっては、副作用の発現について観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。
5. 透析膜により30~50%が除去されることが報告されている<sup>8)</sup>。
6. 点滴静注用剤と経口剤の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とTZDである。

## 有効性

7. 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%)<sup>12)</sup>。
8. MRSAによる皮膚・軟部組織感染症を対象としたメタアナリシスの結果、臨床効果、細菌学的効果ともに、LZDの効果はVCMと比較して有意に高かった。全死亡率は同等であった<sup>13)</sup>。
9. 複数の報告において、抗炎症作用を有することが示されている<sup>14~18)</sup>。

## 安全性

10. 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<sup>19,20)</sup>。
11. 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<sup>21)</sup>。
12. 視神経障害があらわれることがある<sup>22)</sup>。
13. 乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがある<sup>23,24)</sup>。

### 出典一覧

- 1) Shinabarger D: Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1195-202
- 2) 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
- 3) Conte J E Jr, Golden J A, Kipps J, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
  - 8) 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
  - 9) Wu V C, Wang Y T, Wang C Y, Tsai I J, Wu K D, Hwang J J, et al: High Frequency of Linezolid-Associated Thrombocytopenia and Anemia among Patients with End-Stage Renal Disease. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 66-72
  - 10) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382-7
  - 11) Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al: Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 242-7
  - 12) 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
  - 13) Yue J, Dong B R, Yang M, Chen X, Wu T, Liu G J: Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD008056
  - 14) Matsumoto K, Obara S, Kuroda Y, Kizu J: Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *J Infect Chemother* 2015; 21: 889-91
  - 15) Takahashi G, Sato N, Yaegashi Y, Kojika M, Matsumoto N, Kikkawa T, et al: Effect of linezolid on cytokine production capacity and plasma endotoxin levels in response to lipopolysaccharide stimulation of whole blood. *J Infect Chemother* 2010; 16: 94-9
  - 16) Diep B A, Equils O, Huang D B, Gladue R: Linezolid effects on bacterial toxin production and host immune response: review of the evidence. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012; 73: 86-102
  - 17) Bhan U, Podsiad A B, Kovach M A, Ballinger M N, Keshamouni V, Standiford T J: Linezolid has unique immunomodulatory effects in post-influenza community acquired MRSA pneumonia. *PLoS One* 2015; 10: e0114574
  - 18) Yoshizawa S, Tateda K, Saga T, Ishii Y, Yamaguchi K: Virulence-suppressing effects of linezolid on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible contribution to early defervescence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1744-8
  - 19) Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1867-73
  - 20) Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, et al: Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 179-81
  - 21) 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
  - 22) Migliori G B, Eker B, Richardson M D, Sotgiu G, Zellweger J P, Skrahina A, et al: A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 387-93
  - 23) Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, Ozsurekci Y, Karadag Oncel E, Ceyhan M, et al: Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 334-6
  - 24) Apodaca A A, Rakita R M: Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 86-7

## e. DAPの特徴

環状リポペプチド系の薬剤であり、濃度依存的（AUC/MIC または  $C_{max}/MIC$ ）な薬力学的特性を有する抗 MRSA 薬である<sup>1)</sup>。

### 作用機序

1. 他の抗菌薬とは異なる作用機序をもつ。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で速やかに殺菌する<sup>2)</sup>。

## 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（緩徐に静脈内注射）も選択できる。
3. 日本人健康成人に DAP 4 mg/kg および 6 mg/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 µg/mL, 75~85 µg/mL 程度に達し、主に腎からゆっくりと排泄される<sup>2)</sup>。血中半減期は約 7~10 時間である<sup>3)</sup>。ボラス投与の場合も体内動態に大きな違いはない<sup>16)</sup>。
4. DAP の皮膚や骨への組織移行は良好である<sup>4,5)</sup>。糖尿病患者においても健康人と同様の組織移行が確認されている<sup>4)</sup>。
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<sup>6)</sup>。

## 有効性

6. 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（6 mg/kg/日）の非劣性が認められた<sup>7)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。
7. 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（4 mg/kg/日）の非劣性が認められたほか、DAP 群ではより短期間で治癒することが示された<sup>9)</sup>。
8. 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<sup>10~14)</sup>。
9. 感染性心内膜炎、異物感染/人工物感染症において DAP 6 mg/kg 以上の投与でより良好な成績につながる可能性が示唆されている<sup>12,15)</sup>。

## 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<sup>7,9,16)</sup>。腎機能障害がある患者では腎機能を頻回にモニタリングすること<sup>16)</sup>。
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<sup>16)</sup>。DAP 治療中における無症候性 CPK 上昇への対処法として、1日休薬期間を設ける治療戦略の検討が試みられている<sup>17)</sup>。
12. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、横紋筋融解症、好酸球性肺炎、末梢性ニューロパシー、腎不全、偽膜性大腸炎が報告されている<sup>16)</sup>。



## 出典一覧

- 1) Safdar N, Andes D, Craig W A: In vivo pharmacodynamics activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 63-8
- 2) 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
- 3) 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。化療の領域 2011; 27: 2323-36
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Rehm S J, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein B I, Vighiani 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
- 9) 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
- 10) Lalani T, Boucher H W, Cosgrove S E, Fowler V G, Kanafani Z A, Vighiani 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Seaton R A, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al: Evaluation of effectiveness and safety of high-dose daptomycin: Results from patients included in the European Cubicin Outcomes Registry and experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-205
- 16) キュベシン静注用 350mg 添付文書, 2015 年 10 月改訂 (第 5 版), MSD
- 17) Burdette S D, Oleson F, McDanel P M, Benziger D, Patel H N: Dosing strategy to allow continued therapy with daptomycin after asymptomatic increases in creatine kinase levels. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 1101-7

## f. TZDの特徴

オキサゾリジノン系に属する合成抗菌薬である。経口と注射薬が利用可能で、用法用量はともに 1 回 200 mg, 1 日 1 回投与である。

### 作用機序

1. TZD は細菌リボソームの 50S サブユニットの 23S rRNA domain V に 1 カ所の疎水結合と 3 カ所の水素結合で結合し、70S 開始複合体の形成を阻害することによって翻訳

開始反応を抑制し、蛋白合成を阻害する。TZDはLZDよりも結合個所が多いため、耐性菌出現率も抑えられている<sup>1~3)</sup>。

2. リボソーム遺伝子の変異によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にTZD交叉耐性を示す。一方、LZD耐性を示す*cfr*遺伝子を有する黄色ブドウ球菌に対して、TZDは良好な抗菌活性を有している<sup>1,2,4)</sup>。

### 体内動態・組織移行

3. プロドラッグであるテジゾリドリン酸エステルが、生体内のホスファターゼにより活性型のTZDに変換される<sup>3)</sup>。
4. 点滴静注剤と経口剤の2剤形を有し、経口剤のバイオアベイラビリティは91.5%である<sup>5)</sup>。
5. 健康成人において、テジゾリドリン酸エステル点滴静注後の血漿中TZD濃度は点滴終了時点でCmaxに達し、半減期は11時間である。経口剤の場合、Tmaxは約3時間である<sup>5)</sup>。効果発現に関しては、AUC/MICに相関する濃度依存的な抗菌薬である<sup>6)</sup>。
6. タンパク結合率は約80%<sup>7)</sup>とLZDに比べて高い。組織移行性は良好であり、平均AUC比（組織/血漿濃度）は、皮下脂肪組織で1.08、骨格筋組織で1.22であった<sup>8)</sup>。
7. 経口投与後は便中に多くが硫酸抱合体として排泄される。テジゾリドリン酸エステル単回経口後、81.5%が便中、18.0%が尿中に排泄された<sup>9)</sup>。
8. 重度腎機能障害患者（血液透析未施行または血液透析施行）へ200 mg単回点滴静注したとき腎機能正常対照群と比較してTZDのAUCは臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、透析前TZD投与および透析後TZD投与のAUCの比較においても臨床的に意味のある変化はみられなかった。以上より腎機能による用量調整は必要ないと考えられる<sup>10)</sup>。

### 有効性

9. MRSAによる皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を含む）の患者を対象としたLZDとの国内第III相臨床試験において、治癒判定時（投与終了後7~14日）の臨床効果として、治癒率（治癒症例/対象症例）はTZD群86.2%（25例/29例）、LZD群80.0%（8例/10例）であった。また、同試験における微生物学的効果として消失率（消失症例/対象症例）は、TZD群93.1%（27例/29例）、LZD群90.0%（9例/10例）であった<sup>5,11)</sup>。
10. MRSAによる急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした国外第III相試験においては、TZD群（1回200 mg, 1日1回, 6日間, 経口投与）とLZD群（1回600 mg, 1日2回, 10日間, 経口投与）の比較において、治癒率はそれぞれ85.2%、85.6%と同等であった<sup>12~14)</sup>。

11. 基礎的検討において、炎症性サイトカインの抑制作用を有することが報告されている<sup>15)</sup>。
12. 現在の臨床検査の現場では、TZDの薬剤感受性検査は実施されていない。そのため、LZDのMIC値を参考にTZDの薬剤感受性を推定する必要がある。

## 安全性

13. 副作用として、国内第III相実薬対照試験におけるテジゾリドリン酸エステル点滴静注では83例中25例(30.1%)に副作用を認め、主な副作用はALT上昇4件(4.8%)、AST上昇3件(3.6%)、注射部位紅斑3件(3.6%)等であり、重篤な副作用は認めなかった。また、骨髄抑制に関連する副作用として貧血1例(非重篤)を認めたのみであった<sup>5,11)</sup>。
14. 本剤と同じオキサゾリジノン系抗菌薬のLZDでは骨髄抑制として血小板減少症の発現頻度が高いが、TZDはその頻度が低いと考えられる。その違いはTZDの投与量が少ないことや細胞のミトコンドリア分画には安定して存在していないことなどにより、ミトコンドリア毒性(蛋白合成阻害)が少ないためだという考察がなされている<sup>16)</sup>。ただしこの現象についてはさらに科学的検証が必要である。
15. 主な副作用として、ALT上昇、AST上昇、注射部位紅斑などが報告されている(承認時)。さらに、偽膜性大腸炎、骨髄抑制、代謝性アシドーシス、視神経症などがあらわれるおそれがある<sup>7)</sup>。

## 出典一覧

- 1) Locke J B, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, et al: Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5337-43
- 2) Shaw K J, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar C M, et al: In Vitro Activity of TR-700, the Antibacterial Moiety of the Prodrug TR-701, against Linezolid-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4442-7
- 3) Locke J B, Hilgers M, Shaw K J: Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and torezolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5265-74
- 4) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Woodford N: Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid -susceptible and -resistant staphylococci and enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 713-5
- 5) Flanagan S, Fang E, Muñoz K A, Minassian S L, Prokocimer P G: Single-and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 891-900
- 6) Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano G L: *In vivo* pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3453-60
- 7) シベクトロ錠 200mg, シベクトロ点滴静注用 200mg インタビューフォーム. 2018年8月改訂(第2版), MSD
- 8) Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, Deanda C, Prokocimer P, et al: Skin and soft tissue concentrations of tedizolid(formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 51-4
- 9) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin H J, Locke J B, Bartizal K, et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1275-84
- 10) Flanagan S, Minassian S L, Morris D, Ponnuraj R, Marbury T C, Alcorn H W, et al: Pharmacokinetics of tedizolid in subjects

with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6471-6

- 11) Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan - Results of a randomised, multicentre phase 3 study. *J Infect Chemother* 2018; 24: 434-42
- 12) Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 559-69
- 13) Moran G J, Fang E, Corey G R, Das A F, De Anda C, Prokocimer P: Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 696-705
- 14) Shorr A F, Lodise T P, Corey G R, De Anda C, Fang E, Das A F, et al: Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 864-71
- 15) Kaku N, Morinaga Y, Takeda K, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, et al: Antimicrobial and immunomodulatory effects of tedizolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model of hematogenous pulmonary infection. *Int J Med Microbiol* 2016; 306: 421-8
- 16) Flanagan S, McKee E E, Das D, Tulkens P M, Hosako H, Fiedler-Kelly J, et al: Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 178-85

## 【利益相反自己申告】

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

松本哲哉は、キューピー(株)より研究費を受けている。

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

竹末芳生は、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、塩野義製薬(株)、アステラス製薬(株)、MSD(株)、ファイザー(株)より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

岩田 敏は、Meiji Seika ファルマ(株)、大正富山医薬品(株)、MSD(株)、ファイザー(株)、ジャパンワクチン(株)、アステラス製薬(株)、田辺三菱製薬(株)より講演料を受けている。

岩田 敏は、Meiji Seika ファルマ(株)、セフィエド合同会社より研究費を受けている。

岩田 敏は、大正富山医薬品(株)、ファイザー(株)より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

高橋 聡は、第一三共(株)より原稿料を受けている。

高橋 聡は、アボットジャパン(株)より研究費を受けている。

高橋 聡は、(株)シノテストより奨学(奨励) 寄付金を受けている。

田村 豊は、ミヤリサン製薬(株)より研究費を受けている。

朝野和典は、MSD(株)より講演料を受けている。

花木秀明は、MSD(株)より講演料を受けている。

花木秀明は、極東製薬工業(株)より寄付講座の資金援助を受けている。

藤村 茂は、MSD(株)、大正富山医薬品(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より講演料を受けている。

藤村 茂は、(株)平山製作所より研究費を受けている。

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、旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、富山化学工業(株)、ファイザー(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、ミヤリサン製薬(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、杏林製薬(株)、富士フィルム富山化学(株)より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、東ソー(株)、(株)大塚製薬工場、エーディア(株)、サラヤ(株)、杏林製薬(株)、富山化学工業(株)、プレジジョン・システム・サイエンス(株)、ミヤリサン製薬(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、積水メディカル(株)、(株)ティ・アシスト、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、ニッターボーメディカル(株)、MSD(株)、バイエル薬品(株)より研究費を受けている。

三嶋廣繁は、旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エネフォレスト(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、富山化学工業(株)、ファイザー(株)、富士フィルムファーマ(株)、ミヤリサン製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

光武耕太郎は、MSD(株)より講演料を受けている。

柳原克紀は、第一三共(株)、ファイザー(株)、MSD(株)、大正富山医薬品(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、アステラス製薬(株)、ピオメリュー・ジャパン(株)より講演料を受けている。

柳原克紀は、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、塩野義製薬(株)、杏林製薬(株)より研究費を受けている。

柳原克紀は、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、MSD(株)、富山化学工業(株)、ファイザー(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

山岸由佳は、MSD(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)より講演料を受けている。

山岸由佳は、東ソー(株)、(株)大塚製薬工場、エーディア(株)、サラヤ(株)、杏林製薬(株)、富山化学工業(株)、プレジジョン・システム・サイエンス(株)、ミヤリサン製薬(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、積水メディカル(株)、ニッターボーメディカル(株)、MSD(株)、バイエル薬品(株)より研究費を受けている。

山岸由佳は、旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エネフォレスト(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、富山化学工業(株)、ファイザー(株)、富士フィルムファーマ



マ(株), ミヤリサン製薬(株), Meiji Seika ファルマ(株) より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

山本善裕は, 大正富山医薬品(株), MSD(株), ファイザー(株), 大日本住友製薬(株) より講演料を受けている。

山本善裕は, 塩野義製薬(株) より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

吉田耕一郎は, 大日本住友製薬(株), MSD(株), ファイザー(株) より講演料を受けている。

渡辺晋一は, 科研製薬(株) より医学専門家として報酬を受けている。

二木芳人は, ファイザー(株), 第一三共(株), アステラス製薬(株), MSD(株), 大正富山医薬品(株), 大日本住友製薬(株), 旭化成ファーマ(株) より講演料を受けている。

二木芳人は, アステラス製薬(株), 武田薬品工業(株), 第一三共(株), 大正富山医薬品(株), 大正製薬(株), 大日本住友製薬(株), MSD(株), 塩野義製薬(株) より奨学(奨励) 寄付金を受けている。

二木芳人は, 杏林製薬(株), Meiji Seika ファルマ(株), 第一三共(株), 塩野義製薬(株), 富山化学工業(株), 富士フィルムファーマ(株) より寄付講座の資金援助を受けている。

植田貴史, 内山勝文, 小林昌宏, 中嶋一彦, 中嶋秀人, 堀 誠治, 松下和彦, 松元一明, 峯 嘉子, 山田浩司, 佐藤淳子は申告すべきものなし。

# **MRSA感染症の治療ガイドライン—改訂版—2019**

---

2019年6月14日 公開  
2019年7月4日 改訂版公開

編集●**MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会**

発行●**公益社団法人 日本化学療法学会**

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 B1  
TEL (03) 5842-5533 FAX (03) 5842-5133  
E-mail : karyo@jc4.so-net.ne.jp  
<http://www.chemotherapy.or.jp/>

**一般社団法人 日本感染症学会**

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 2 階  
TEL (03) 5842-5845 FAX (03) 5842-5846  
E-mail : info@kansensho.or.jp  
<http://www.kansensho.or.jp/>

---

●本書に掲載する著作物の複製権、翻訳権、上映権、譲渡権、公衆送信権（送信可能化権を含む）など、すべての著作権（第28条含む）は公益社団法人日本化学療法学会および一般社団法人日本感染症学会に帰属するものとします。

---

©日本化学療法学会 日本感染症学会