



2015年7月8日放送

「抗 MRS 薬、最近の進歩」

昭和大学 内科学臨床感染症学部門教授
二木 芳人

はじめに

MRSA 感染症は、今日においてももっとも頻繁に遭遇する院内感染症の一つであり、また時に患者状態を反映して重症化し、そのような症例では予後不良であったり、難治化するなどの可能性を含んだ感染症でもあります。従って、その診断と治療を考える場合、的確な早期診断と適切な抗菌薬療法、および宿主状態に応じた十分な支持療法が必要になります。

MRSA 感染症の診断と患者状態の把握

我が国で臨床医が遭遇する MRSA 感染症の多くは日和見感染的なものであり、何らかの感染発症のリスク因子を有する場合が多いので、抗菌薬療法に加えて、そのようなリスク因子の排除も重要な治療の要素となります。すなわち、基礎疾患として存在する糖尿病のコントロールや呼吸・循環器系疾患の治療、あるいはカテーテル留置症例ではその抜去や差し換えなどが抗 MRSA 薬の選択と投与と同様に患者の治療には重要であることを意識しておく必要があります。

今一つ、MRSA 感染症で専門医として相談を受ける場合、よく思うことであらかじめ担当医の方々に知っておいていただきたいことは、MRSA 感染症の診断が正しいかどうかを確認していただきたいということです。

培養検査は繰り返し行っていただいて、感染巣や病原菌である MRSA の薬剤感受性などを把握しておくことは、治療を行う場合に最も重要な要素となります。抗 MRSA 薬も全く耐性がないわけではありません。同時に患者状態の把握が重要であることはすでに述べたとおりです。患者状態や感染病原菌を的確に把握せずに治療を考えることは、装備不十分で冬山登山をするほどに無謀なことです。

MRSA 感染症の診断で、特に留意していただきたいことは、血液培養の積極的な実施

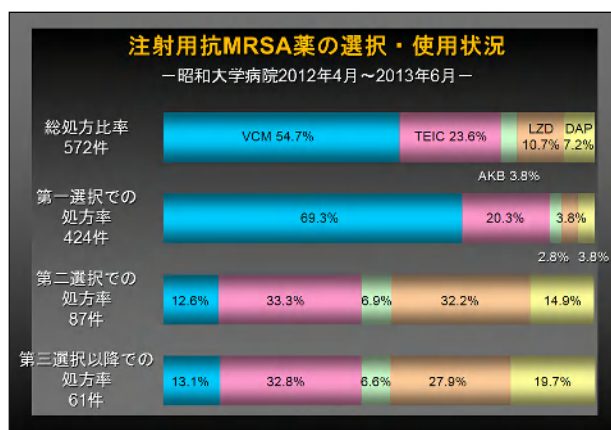
と、喀痰培養で陽性となった MRSA の臨床判断です。前者は言うまでもなく敗血症や感染性心内膜炎の診断に直接関連することですから、繰り返し、それも2セット以上で実施して原因菌の把握に努めてください。しばしば培養も行わずに経験的治療として抗 MRSA 薬が使用されているようなケースに遭遇しますが、とんでもないことです。好中球減少状態の不明熱、いわゆる FN などでは昨今 VCM の経験的治療は認められてはいますが、当然培養検査の実施がなされなければ FN とも言えません。培養を実施したのちに、経験的治療を開始してください。

逆に喀痰培養からの MRSA の培養陽性は、多くの場合、おそらく 80% 以上は単なる保菌であると考えられます。

従って、患者状態や喀痰グラム染色での貪食像の有無あるいは菌数など、幾つかの情報から総合的に判断しなければなりません。培養結果のみを見て、短絡的に抗 MRSA 薬を使うことは不必要な使用となる場合が多く、耐性化や本来生じるものではない副作用の元凶になります。しかし、その判断は必ずしも容易ではありません。適当な判断をすることなく、早期に専門医に相談することをお勧めします。

抗 MRSA 薬の特徴と使用状況

さて、前置きが長くなりましたが、感染症の診断と患者状態の把握が的確になされたという前提で、治療について考えてみましょう。現在抗 MRSA 薬として承認されているものは VCM、TEIC、ABK、LZD そして最も新しい DAP の5種類があります。最近までの考え方では、MRSA 感染症の診断がなされた場合、まず VCM あるいは同系統の TEIC を第一選択し、それが無効あるいは副作用で使用できない場合の第二次選択として、それ以外の抗 MRSA 薬の使用を検討する、というのが一般的でした。事実、私どもの施設でも、主治医におまかせしていると、9割ぐらいの症例でそのようになります。さらに驚くべきことに、VCM 無効例に用いられる第二次選択の抗 MRSA 薬で、最も使用頻度が高いのは、なんと TEIC なのです。安全性の理由で変更したのならわか



主な抗MRSA薬と代表的な耐性機序

VCM耐性MRSA (VRSA)	: van A遺伝子獲得
VCM低感受性MRSA (VISA)	: pro B遺伝子変異
TEIC耐性MRSA	: van A遺伝子獲得 tca A遺伝子変異
ABK耐性MRAS	: aac (6)/aph (2") 遺伝子ABK修飾酵素
LZD耐性MRSA	: 23s rRNA, L3/L4変異 cfi遺伝子の獲得
DAP低感受性MRAS	: mprF遺伝子変異

るのですが、VCM 無効例に同系統の TEIC を躊躇なく使う臨床医や薬剤師がいます。このような方々は基礎から もっと勉強しなくてははいけません。無論、VCM も優れた抗 MRSA 薬で、半世紀以上前に発見され、我が国でも 1981 年から 30 数年にわたって使われてきた薬剤ですが、耐性菌出現はほとんど見られず、今でもそれなりの効果を期待できる力も維持されています。

しかし、昨今ではすでに述べたように VCM や TEIC 以外に、いくつかの優れた抗 MRSA 薬が存在し、それらがどのような特性を持っているか、どのような感染症で、あるいはどのような症例でその良さが発揮されるかは、それぞれ、先生方も既にご存じではないかと思えます。それなのにとりあえず VCM を使ってみて、それがうまくいかなかった場合に考えてみようでは、あまりにも知恵がないとしか言いようがありません。VCM は先にも述べたようにいい薬です。しかし、弱点もあります。分子量が多くて組織移行性は一般に不良です。殺菌力はやや弱い部類に入ります。腎毒性があり、腎機能障害時には使いにくい薬です。また、TDM が必要で、適正投与量が保証されるのは 3 から 4 日後になります。などなど、枚挙にいとまがありません。無論他の抗 MRSA 薬にも長所や短所があり、いずれもそれひとつですべての感染症が賄える理想的な抗 MRSA 薬などはありません。

ですが、明らかに VCM ではなく、例えば当初から DAP を使うほうが良い結果が得られるだろうと、予想されるケースもあります。例えば血流感染症です。早期に殺菌的な DAP をまず使用することで、治療効果が高まり、治療期間の短縮ができるとする報告があります。また、DAP は TDM が不要ですので、3 日後に投与量が少ないとあわてることもありません。くわえて、DAP はバイオフィルム内の菌も殺菌する力が強いので、カテーテルがどうしても抜けない、あるいは人工物の除去ができないケースなどでも重宝します。また、驚くべきことに VCM を先行投与し、その後に DAP を使用する場合、DAP の感受性が VCM によって低下し DAP の有効性までが低下するとの報告もあります。従って、やはりよい治療薬は早い時期に投与することが重要なのであります。

VCMの特徴と問題点

1956年に発見（我国での発売は1981年）され、半世紀以上使用されているMRSA治療の基準薬。

VREなどの耐性菌は問題となっているが、MRSAでの耐性化は極めて稀である。

中広い適応性を有し、夫々での使用経験やエビデンスは豊富である。

ただしMIC Creeping（感受性の範囲でのMIC上昇）は問題視されており、感受性測定やTDMの実施は必須。

分子量が大きく、やや組織・効果移行性が低く、抗MRSA活性は静菌的。PK-PDパラメーターはAUC/MIC。

安全性面では腎毒性などで使用が制限される場合もあり、やはりTDMでの管理が必要。

DAPの特徴と問題点

我国では2012年に発売された環状リポペプチド系の新しい抗MRSA薬。欧米では10年以上の臨床経験。

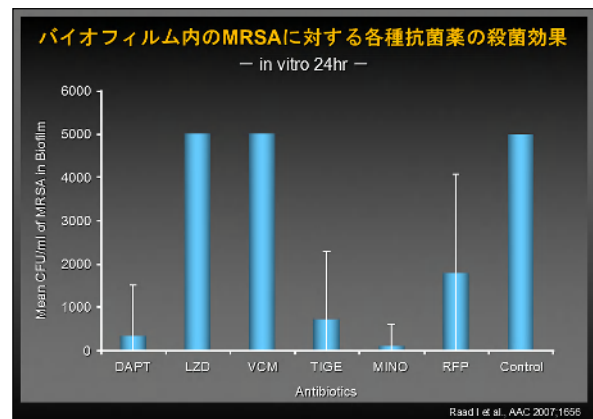
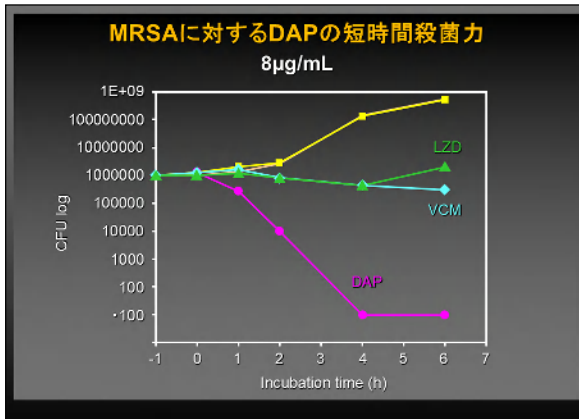
殺菌性に勝れ、バイオフィルム内のMRSAにも強く作用する。K⁺イオンの放出による殺菌で菌体溶解を伴わないとされる。

TDMは不要とされ、組織移行性にも勝れるとされる。

肺のサーファクタントと結合し活性が低下するので、呼吸器感染症では適応されない。

低感受性株の報告が少数ながらあり、VCMとの交叉（？）耐性もみられるとされる。

長期・過剰投与で骨格筋障害（CPK上昇）がみられる。



また、LZDは静菌的ですが、比較的安全性が高く、用量調整も不要です。組織移行性がきわめて高いこともこの薬剤の特性です。血流感染ではDAPに一歩ゆずりますが、呼吸器感染症や整形外科領域感染症でその真骨頂を発揮します。

また、VCMやTEICあるいはABKを用いる場合TDMを実施しますが、その考え方も若干変わってきており、以前のように安全性を担保するためのTDMではなく、より理論的に治療効果を高めるための攻めのTDMが行われるようになっていきます。

LZDの特徴と問題点

我国では2001年にVRE治療薬として発売されたオキサゾリジノン系抗MRSA薬。吸収性に勝れる経口剤型もあり、切り換え療法も可。

TDMや用量調整が不要で使い易い。

組織移行性が良好で、他剤無効例で有効性期待。

短時間殺菌力はやや劣り、バイオフィルム感染症では有効性低下。RFPとの併用で血中濃度が低下する。

長期・反復使用で耐性化の報告があり、プラスミド伝達される耐性遺伝子も話題である。

2週間程度の使用で血小板減少などの骨髓抑制に注意が必要。最も高価である。

TEICの特徴と問題点

VCMと同じグリコペプチド系抗MRSA薬。我国では1998年に発売。米国では臨床応用されていない。

耐性化の問題は顕著ではないが、VCMと同様のMIC creepingなどが指摘されている。

腎毒性はVCMに比して軽度とされ、長期使用に用いられるが、長期の大量投与では注意が必要。

β-ラクタム薬との併用による活性の低下はみられない。

初期負荷（ローディング）、TDMが必要で、血中濃度コントロールがやや難しい。

やはり分子量は大きく、組織移行性はVCMと同様と程高くない。

ABKの特徴と問題点

我国で開発されたアミノ配糖体系抗MRSA薬グラム陰性菌にも活性を有する（1990年発売）。

殺菌性は極めて強く、1日1回投与で良好な臨床成績を示す。肺炎、菌血症に適応。グラム陰性菌にも強い活性。

ブドウ球菌の産生する種々の毒素を抑制するとされる。

β-ラクタム薬との併用で相乗、相加的効果が得られる。

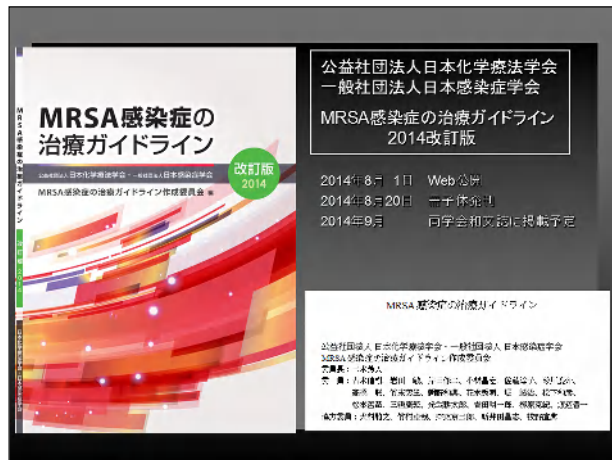
耐性率は施設間で異なるが、5~10%程度存在する。

TDMが必要で、過剰投与（長期）で腎毒性に注意が必要。作用は濃度依存的殺菌を示す。

このように昨今では、それぞれの抗MRSA薬の特性を十分に理解して第一選択薬や経験的治療薬を選択すること、あるいはその使用法についても理論的な裏付けが必要とされる、などが当たり前に行われていることですし、臨床医や薬剤師には当然求められていることでもあるのです。これらを怠ったために訴訟されてしまったケースをも私は知っています。

治療ガイドライン

本日は疾患ごとに詳細に触れる時間はありませんが、2013年に日本感染症学会と日本化学療法学会が合同の委員会を立ち上げ作成した、MRSA感染症の治療ガイドラインにはそのことが詳細に記述されており、どのようなMRSA感染症にはどのような薬剤を選択すべきか、が解説されています。抗菌薬のTDMのガイドラインも公表されています。各々是非一読いただくことをお勧めします。



DAPのような新しい抗MRSA薬も登場しましたし、現在LZDの後継薬の開発も国内で進んでいるようです。また、欧米では市中感染型MRSAが猛威を振るっており、その治療薬としての抗MRSA薬開発も活発なようです。しかし、市中感染型MRSAが多くはない我が国で、開発が試みられている抗MRSA薬は殆どありません。

ただ、やはり新しい抗菌薬の開発は以前に比べると停滞気味で、抗MRSA薬もその例外ではありません。しかし、いずれ現在の各種抗MRSA薬に耐性を示すMRSAが次々と登場してくることは避けられものではありません。それを少しでも遅らせるために抗菌薬の適正使用が強く望まれる時代です。抗MRSA薬の選択や使用についても、十分な配慮や知恵を働かせ、ガイドラインなども活用していただいて、患者さんにとって良い治療が行われるように心がけていただきたいと思います。