

抗 MRSA 薬

木村有揮[†] 西村富啓 鈴木義彦

IRYO Vol. 67 No. 4 (183-186) 2013

【キーワード】 バンコマイシン塩酸塩, テイコプラニン, リネゾリド, アルベカシン硫酸塩, ダプトマイシン

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)

MRSA は β -ラクタム薬であるメチシリンに耐性を獲得した黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) である。皮膚、鼻腔、消化管などに定着する場合がある。MRSA は院内感染において重要な病原菌の 1 つであり、肺炎、尿路感染、皮膚軟部組織感染 (skin and soft tissue infection: SSTI)、術後感染症などさまざまな感染症を引き起こすことがある。接触感染により伝播するため、標準予防策の遵守が MRSA 感染症の予防において最重要である。近年の院内感染防止対策や抗菌薬適正使用の意識向上により、入院患者から検出される MRSA の割合はやや減少傾向にあるが、現在も MRSA 感染症は重要な位置付けにある。

薬理作用

主な治療薬の薬理作用や適応症、その特徴について解説する (図 1, 表 1)。

1. グリコペプチド系抗菌薬

【バンコマイシン (塩酸バンコマイシン[®]) : VCM, テイコプラニン (タゴシッド[®]) : TEIC】

細菌の細胞壁を構成するムレイン架橋酵素の基質

であるムレインの D-Ala-D-Ala 部位に水素結合することにより、ムレイン架橋酵素と基質との結合を阻害し細胞壁合成を阻害する。さらに細菌の細胞膜の透過性に変化を与え、RNA 合成を阻害する。投与にあたり臨床効果、副作用予防、耐性菌防止を目的に治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) の実施が必要である。TDM における VCM, TEIC の推奨血中濃度 (表 2) は、2012 年に日本化学療法学会と日本 TDM 学会が合同で「抗菌薬 TDM ガイドライン」¹⁾を作成しており、TDM の標準化が求められている。さらに、重症例や複雑性感染症 (心内膜炎、骨関節感染症など) では VCM トラフ値 15-20 $\mu\text{g/ml}$, TEIC トラフ値 20-30 $\mu\text{g/ml}$ が推奨される。VCM の主な副作用は腎機能障害、第 8 脳神経障害である。また、急速な点滴静注によりおこるレッドマン症候群の予防のため VCM 1 g の投与では 1 時間を超える点滴時間が必要である。TEIC の主な副作用は腎機能障害、肝機能障害であるが、VCM に比べ発生は低率であり、TEIC トラフ値 60 $\mu\text{g/ml}$ 以上で発生する可能性があると考えられているため、腎機能障害時には VCM より TEIC が推奨される。

2. オキサゾリジノン系抗菌薬

【リネゾリド (ザイボックス[®]) : LZD】

細菌 50S リボソームとの特異的結合による機能的 70S 開始複合体形成の阻害により、細胞のタンパク

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†] 薬剤師

別刷請求先: 木村有揮 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
(平成 25 年 2 月 19 日受付, 平成 25 年 3 月 8 日受理)

Anti-MRSA Drug

Yuki Kimura, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: vancomycin hydrochloride, teicoplanin, linezolid, arbekacin sulfate, daptomycin

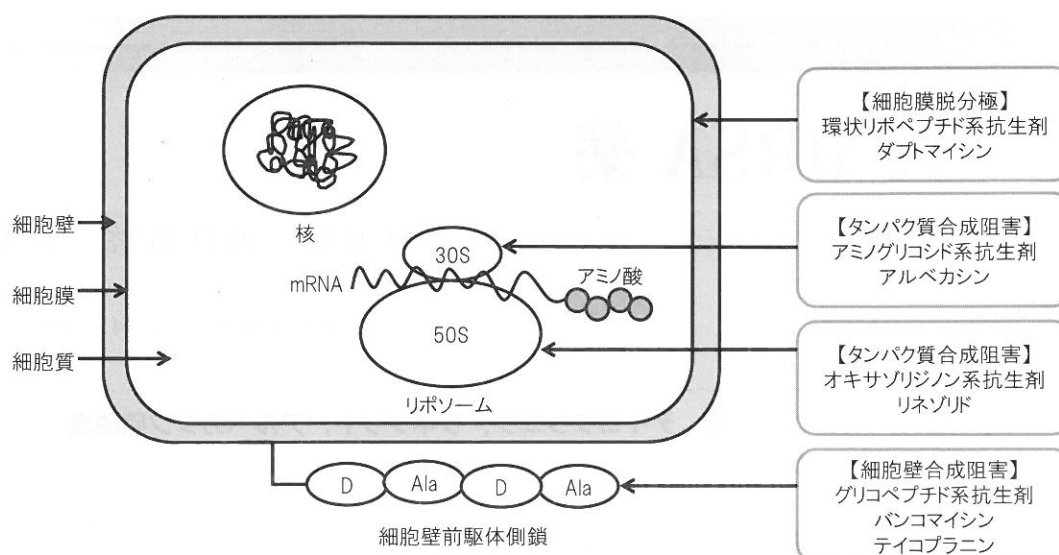


図1 MRSA に対する抗 MRSA 薬の作用部位

表1 抗 MRSA 薬の適応

2013 年 2 月 14 日現在

承認のある適応	VCM	TEIC	LZD	ABK	DAP
敗血症	●	●	●	●	●
肺炎	●	●	●	●	×
皮膚軟部組織感染症	×	●	●	×	●
感染性心内膜炎	●	×	×	×	●
外傷・熱傷および手術創等の二次感染	●	●	●	×	●
骨髓炎・関節炎	●	×	×	×	×
化膿性髄膜炎	●	×	×	×	×
腹腔内感染症	●	×	×	×	×
尿路感染症	×	×	×	×	×

VCM：バンコマイシン，TEIC：テイコプラニン，LZD：リネゾリド，ABK：アルベカシン，DAP：ダプトマイシン

質合成を阻害する（図1，2）。薬物代謝経路は広範な組織での非酵素的酸化反応による不活化であるため，腎機能に応じた投与量の調節を必要としない。ただし主要代謝物の蓄積性において十分な検討がされていないので，高度腎機能障害においては慎重に投与する必要がある。また経口投与における生物学的利用能（bio-availability）が100%であることから，静脈内投与と同用量での使用が可能である。副作用としてはとくに血小板減少が重要であり，投与開始2週間以降の発現が多いため血液検査の実施が推奨される。特徴として組織移行性が優れている点あげられる。とくに肺への高い移行性により，

MRSA 肺炎において LZD が VCM に対して良好な臨床効果を示す報告²⁾もあることからよい適応と考える。

3. アミノグリコシド系抗菌薬

【アルベカシン（ハベカシン[®]）：ABK】

細菌30S リボソームに作用してタンパク質合成を阻害する（図1）。投与方法としては濃度依存的に抗菌活性を示すため分割投与ではなく1日1回投与方法を選択すべきである。投与に際してTDMの実施が必要である。TDM 目標値として，腎機能障害予防のためトラフ値を2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に下げ，有効性の

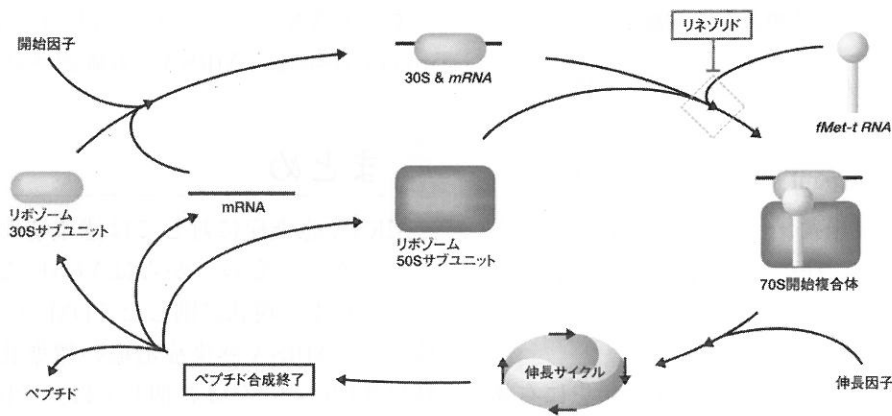


図2 リネゾリド（ザイボックス®）の作用機序

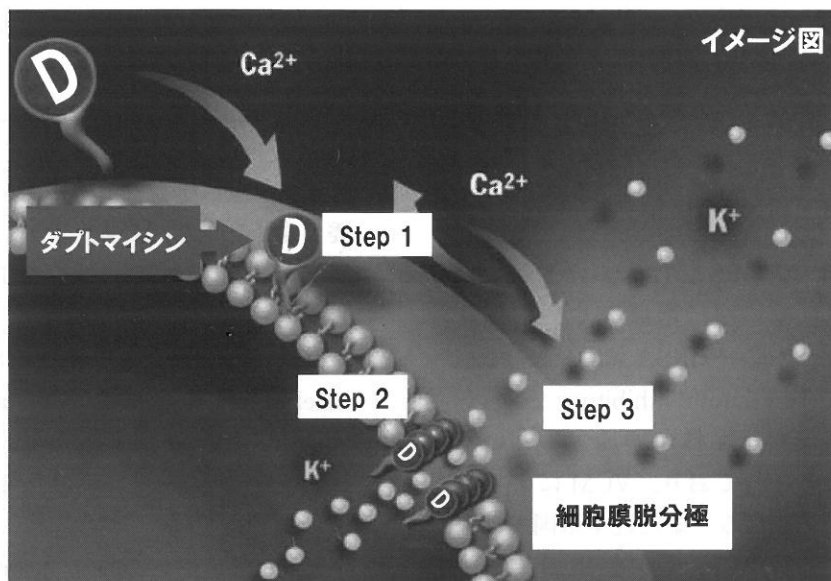


図3 ダプトマイシンの作用機序（文献3）より引用）

- Step 1 : カルシウム濃度依存性の細胞膜への結合／浸透
 Step 2 : ダプトマイシンのオリゴマー形成（ミセル化）
 Step 3 : 膜電位の脱分極，細胞からのカリウムイオンの流出

確保にはピーク値 $9-20 \mu\text{g/ml}$ を達成する必要がある。主な副作用は腎機能障害，不可逆性聴神経障害などがある。他の抗 MRSA 薬にない特徴として，適応にはないが，グラム陰性菌にも抗菌活性スペクトルを有するため，MRSA 以外に緑膿菌等を疑う症例に対しては ABK 単剤でエンピリックな選択ができる。

4. 環状リポペプチド系抗菌薬

【ダプトマイシン（キュビシン®）：DAP】

DAP は細菌の細胞膜にカルシウム濃度依存的に

結合し膜中に挿入される。膜中に挿入された DAP がオリゴマーを形成することにより，イオン透過性の構造が生じ，速やかに膜電位を脱分極させカリウムイオンが細胞から流出し短時間で作用を示すと考えられている（図1，3）³⁾。特徴としては良好な組織移行性と強い殺菌性があげられる。また，複雑性 SSTI に対して有効性と安全性が示されており⁴⁾，VCM に SSTI の適応がないことから，腎機能に問題なければ推奨される。さらに，通常，抗菌薬の殺菌作用は菌の分裂時に発揮されるが，DAP は静菌状態の菌に対しても殺菌的に作用すると考えられ

表2 TDM 推奨血中濃度

	トラフ値 ($\mu\text{g/ml}$)	ピーク値 ($\mu\text{g/ml}$)
VCM	10 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$	通常実施しない
TEIC	10 ~ 30 $\mu\text{g/ml}$	通常実施しない
ABK	2 $\mu\text{g/ml}$ 未満	9 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$

VCM: バンコマイシン, TEIC: テイコブラニン, ABK: アルベカシン

るため、バイオフィルムを形成しやすい疾患に有効性が期待される。ただし、DAPは肺へも移行するが、肺サーファクタントによって不活化されるため肺炎への効果は期待できない。主な副作用はCKの上昇である。CKモニターのため、投与期間中は週1回程度の血液検査が必要とされ、腎機能障害やHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療または併用する症例ではさらに頻回な血液検査が必要となる。

トピックス

本邦では院内感染型MRSA (hospital-acquired MRSA: HA-MRSA) 感染症は増減なく一定の状態にあるといえる。ただ、HA-MRSAにおいてVCMの最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が高値を示す株が増加するというMIC creep現象が認められており、VCMによる治療が困難な症例も散見される。また近年米国では医療施設外の健常者において、市中感染型MRSA (community-acquired MRSA: CA-MRSA) 感染症が問題になっている。CA-MRSAの特徴としては、疾患としてSSTIが多く、前述した薬剤以外(クリンダマイシン・スルファメトキサゾール/トリメトプリム・ミノサイクリンなど)にも比較的薬剤感受性があり、白血球破壊毒素のPanton-Valentine-Leukocidinを産生する高病原性株が認められる点などがあげられる。さらにVCMに関しては β -ラクタム薬併用時にVCM耐性が誘導されるMRSA

であるBIVR (β -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA)⁵⁾も確認されている。

まとめ

MRSA感染症に対しては感染防止対策が最重要であるが、治療の点からはVCM・TEIC・ABKにおいて日本の現状に則したTDMガイドラインが作成され、MRSA感染症治療の標準化が期待される。特にTEICのTDMに関しては、米国で使用されていないことから、米国感染症学会のMRSA治療の臨床診療ガイドラインにも記載がなく、日本独自のTDMといえる。今後HA-MRSAの耐性化、CA-MRSAやBIVRの分離頻度の動向などを確認したうえで、抗MRSA薬の選択が必要になると考える。

[文献]

- 1) 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, 日本化学療法学会, 2012.
- 2) Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et al. Linezolid in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. Clin Infect Dis 2012; 54: 621-9.
- 3) Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM et al. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 283-8.
- 4) Arbeit RD, Maki D et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38: 1673-81.
- 5) Hanaki H, Yamaguchi Y, Nomura S et al. Method of detecting beta-lactam antibiotic induced vancomycin resistant MRSA (BIVR). Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 1-5.