

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
23(4) 283 - 288 (1997)

塩酸バンコマイシン軟膏の無菌調製とその臨床応用

池田博昭*^{†1}, 田中直美^{†1}, 角山政之^{†1}, 新井茂昭^{†1}, 三宅勝志^{†1}, 北浦照明^{†1},
木平健治^{†1}, 川本仁志^{†2}, 栗栖 薫^{†2}
広島大学医学部附属病院薬剤部^{†1}, 同脳神経外科^{†2}

Aseptic Preparation and the Clinical Application of Vancomycin Ointment

HIROAKI IKEDA*^{†1}, NAOMI TANAKA^{†1}, MASAYUKI KADOYAMA^{†1}, SHIGEAKI ARAI^{†1},
KATSUSHI MIYAKE^{†1}, TERUAKI KITAURA^{†1}, KENJI KIHIRA^{†1},
HITOSHI KAWAMOTO^{†2}, and KAORU KURISU^{†2}
Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital^{†1}
Department of Neurosurgery, Hiroshima University School of Medicine^{†2}

(Received December 2, 1996)
(Accepted January 31, 1997)

Both the pharmaceutical evaluation and clinical utilization of vancomycin ointment have been investigated in the topical treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) infection. An ointment containing 2.5% of vancomycin hydrochloride was prepared using a base consisting of white petrolatum and liquid paraffin. The spreadability was 324 dyn/cm² at 25±2°C and 65±5% RH. The particle sizes of vancomycin hydrochloride in the ointment were distributed within 10–30 μm. Vancomycin hydrochloride was stable for 4 weeks at 5, 20 and 40°C. The ointment was topically applied to the infectious region of a artificial bone graft. The treatment with the vancomycin ointment was found to be effective against MRSA infection. Since no substantial distribution was observed in the blood, the effect was also shown to be regionally restricted. In addition, no appearance of vancomycin resistance after using the ointment has yet been observed in this patient.

These above findings thus indicate that vancomycin ointment is effective, useful and safe for the treatment of topical MRSA infection.

Key words — vancomycin ointment, MRSA infection, artificial bone graft, stability, spreadability, clinical utilization

緒 言

脳神経外科術後の患者は、重篤な疾患を有する compromised host に陥ることが少なくなく種々の

^{†1,2} 広島市南区霞 1-2-3 ; 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 Japan

院内感染を発症する¹⁾。特に、くも膜下出血などの出血性脳血管障害の手術における感染の発生頻度が高いといわれている²⁾。また、高齢者における methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) 感染は、脳血管障害などの中枢性神経疾患患者や悪性腫瘍患者、開頭術後による長期臥床状態の重症患者に、呼吸器感染、皮膚、褥創感染、尿路感染、菌血症および創部感染を契機として起こってくる事が報告されている³⁾。

術後、創部感染が頭皮にとどまる限り、患者の術後神経症状に及ぼす影響は少ないと考えられるが、皮膚常在菌や空中落下細菌による術野の汚染、人工骨、骨蠟やシャントチューブなどの異物の使用がこれら感染症の危険因子としてあげられる¹⁾。特に、頭蓋形成に人工骨を挿入した場合、全身投与した抗生物質の人工骨部位への移行性の問題から、有効な組織濃度に到達しにくいと考えられる。

今回、我々は塩酸バンコマイシン (VCM) の点滴静注治療により MRSA を除菌できなかった人工骨を用いた1症例に、塩酸バンコマイシン軟膏 (VCM 軟膏) を調製する機会を得たので、その製剤評価と臨床応用について検討した。

実 験

1. 試薬

VCM は塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g (塩野義製薬)、基剤として白色ワセリン(局方品、丸石製薬) および流動パラフィン(局方品、丸石製薬) を使用した。その他の試薬はいずれも特級品を使用した。

2. 処方および調製法

VCM 軟膏の処方を表1に示した。VCM の濃度は Barker ら⁴⁾、Collins⁵⁾ および Jordan ら⁶⁾ の報告を参考に2.5%を選択した。また、基剤として安定性に優れ、粘膜に刺激のない油脂性基剤である流動パラフィンおよび白色ワセリンを用いた。

VCM 軟膏の調製は塗布部位が頭蓋内であるこ

とから、第13改正日本薬局方(日局13)の眼軟膏剤の製剤総則を参考に無菌操作法で行った。調製法としては、あらかじめエチレンオキサイド・ガス滅菌しておいた乳鉢にVCMの凍結乾燥粉末を取り出して微細な粉末に粉碎後、流動パラフィンを少量ずつ加えて約10分間練合し、溶解した白色ワセリンを加えてさらに10分間練合した。流動パラフィンおよび白色ワセリンは120℃、2時間の乾熱滅菌したものを使用した。調製したVCM軟膏はエチレンオキサイド・ガス滅菌した5g入り軟膏チューブ(矢沢科学)に充填した。

表1. 塩酸バンコマイシン軟膏の処方

Rp.		
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	5	バイアル
流動パラフィン	20.0	g
白色ワセリン	77.5	g
	全量	100.0 g

3. 軟膏の展延性

測定は、東洋精機製作所製スプレッドメーター (JIS規格) で最大広がり直径の測定を行い降伏値を求めた⁷⁾。測定方法は「平版インキおよびとっ版インキの試験法 JIS K5701-1980」を用いた。また、測定条件は室温25±2℃、湿度65±5%で行い、3回の平均値として求めた。なお、降伏値 (YV) は次式より算出した⁸⁾。

$$YV(S) = (48 \times G \times V \times 980) / (\pi^2 \times D_{\infty}^3)$$

$$YV(S) : \text{スプレッドメーター降伏値 (dyn/cm}^2\text{)}$$

$$G : \text{荷重板の重量 (g)}$$

$$V : \text{試料の容積 (cm}^3\text{)}$$

$$980 : \text{標準自由落下の加速度 (cm/sec}^2\text{)}$$

$$D_{\infty} : \text{最大広がり直径 (cm)}$$

4. 軟膏の細菌試験

無菌ろ過したミリスチン酸イソプロピル100ml (東京化成工業製) に調製したVCM軟膏1gを加え35℃に加温溶解後、試料液とし、メンブランフィルター法により軟膏中の生菌数を調べた。メンブランフィルターはポリカーボネイト0.22μm (Coster社製、輸入元マイクロサイエンス(株))、培

地はSCD-LP寒天培地(日本製薬製)を用いた。培養は32°Cで7日間行った。生菌数試験の判定を行ったときにメンブランフィルターの上面に光沢があり微小コロニーの識別が困難であったため、メンブランフィルターを寒天平板上からはがし100mlのSCD液体培地中(日本製薬製)に入れ、更に7日間培養した。

5. 軟膏の顕微鏡による観察

顕微鏡(ニコン社製)を用いて軟膏中のVCMの粒子径、均一性および気泡の有無について観察を行った。顕微鏡倍率は100倍とした。

6. 軟膏中VCMの安定性

VCM軟膏を滅菌した5g入り軟膏チューブに充填後、5°C、20°Cおよび40°Cで保存し、調製直後、調製2日後、1週間後および4週間後のVCMの残存量を高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により測定を行った。HPLCシステムは、ウォーターズ社製を使用した。

定量操作：VCM軟膏1gにクロロホルム5mlを加え、5分間激しく振り混ぜた後、水10mlを添加した。更に10分間激しく振り混ぜ遠心分離後、ろ過し上清を試料溶液とした。

HPLC条件：カラム；ウルトラスフェアー ODS (250×4.6mm i.d., 5μm), 移動相 A；0.2% トリエチルアンモニウムリン酸溶液・アセトニトリル・テトラヒドロフラン混合液 (96：6：1), 移動相 B；0.2% トリエチルアンモニウムリン酸

溶液・アセトニトリル・テトラヒドロフラン混合液 (70：29：1)。

移動相の混合は移動相 A100%の条件で試料溶液を注入した。その移動相 Aを12分間保った後、移動相 Aから移動相 Bに8分間直線勾配で変え、移動相 B100%で12分間保った。なお、0.2% トリエチルアンモニウムリン酸溶液は水2000mlにトリエチルアミン4mlを加えた後、リン酸でpH 3.2に調整した。検出波長は280nm, カラム温度は25°C, 流速は1.6ml/minとした。

7. 臨床応用

VCM軟膏を使用にあたって医師は患者に使用目的、予想される効果および副作用を説明し承諾と依頼を得た。

VCM軟膏の使用した対象患者はくも膜下出血による術後感染症の63歳の女性でJapan Coma Scaleは3-Aと意識レベルは低下していた。表2に示すように患者は平成6年5月にくも膜下出血のため開頭血腫除去、クリッピングおよび外減圧術が、同年6月には頭蓋形成術が施行された。その後、同年7月に骨片除去術を行った際に、その術中穿刺液よりMRSAを検出した。検出菌を培養した結果、最も感受性を示したVCMの点滴静注を行ったところ、MRSAは陰性化した。翌平成7年6月に左前頭部の骨片除去後に人工骨(アパセラム, 15×8cm, 旭光学工業製)を用いて頭蓋形成術を施行後(図1), その挿入部位の膿

表2. 塩酸バンコマイシン軟膏塗布前の治療経過

日付	処置	培養部位	治療経過	治療後 MRSA培養
平成6年5月	開頭血腫除去および脳動脈瘤 クリッピング、外減圧術			
平成6年6月	頭蓋形成術(自家骨)			
平成6年7月	骨片除去術	術中穿刺液	VCM 2g/日×23日間 IVD	—
平成6年8月		気管チューブ		—
平成7年6月	人工骨を用いた頭蓋形成術			
平成7年7月		膿(非開放性)	VCM 2g/日×10日間 IVD	—
平成7年9月		膿(開放性)	VCM 2g/日×10日間 IVD	卍
平成7年10月		膿(開放性)		卍

VCM; vancomycin hydrochloride. MRSA; methicillin-resistant *staphylococcus aureus*.

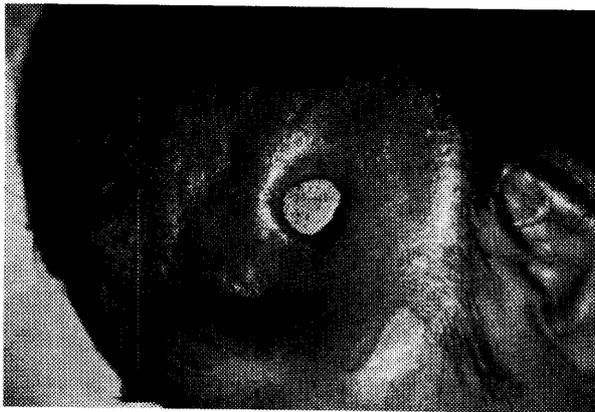


図1. 治療対象患者の患部

から MRSA を検出したため VCM の点滴静注を開始し MRSA の陰性化を認めた。平成7年9月、頭蓋形成術を行った開放部位より再び MRSA を検出し VCM の点滴静注を行ったが、除菌効果は不十分だった。このため、同7年11月より VCM 軟膏の塗布を開始した。

VCM 軟膏は1日1回の処置時に患部をポビドンヨード液で消毒した後、その5gを滅菌ガーゼに塗布し、患部の周りに挿入した。

MRSA 感染部位の細菌試験は広島大学病院中央検査室において VCM 軟膏の塗布前、投与24時間後および塗布中に随時行った。

軟膏塗布中の VCM 血中濃度測定は蛍光偏光免疫測定法 (TDX アナライザー, ダイナボット社製) を用いて行った⁹⁾。

結果と考察

1. 軟膏の展延性

流動パラフィンの濃度は最初7%に設定したが、医師より患部に分布しやすく、また塗布しやすい柔らかい製剤への改善要望があり、最終的に20%の濃度にした¹⁰⁾。一般的に市販軟膏剤のレオロジー的特性値は4000—10000 dyn/cm²であるのに対して¹¹⁻¹³⁾、調製した VCM 軟膏は324 dyn/cm²を示し、伸びのよい性状であることが認められた。

2. 軟膏の細菌試験

軟膏中の生菌数は日局13の無菌試験法を参考に

してメンブランフィルター法および液体培地中で32°C、7日間培養して判定を行った。その結果、細菌数は0 cfu/gと菌は検出されず、VCM 軟膏は無菌であることが認められた。

3. 軟膏の顕微鏡による観察

図2に示すように VCM 軟膏中の結晶径は10—30 μmであった。市販の軟膏剤のそれは3.5—160 μm¹²⁾であるのに対して、VCM 軟膏は微細な結晶径を持つ性状であることが認められた。このことは眼軟膏剤の製剤総則の規格(日局13)にある「医薬品粒子の大きさは通例75 μm以下である」にも適合していた。また、その結晶は均一に分散し、気泡も認められなかった。

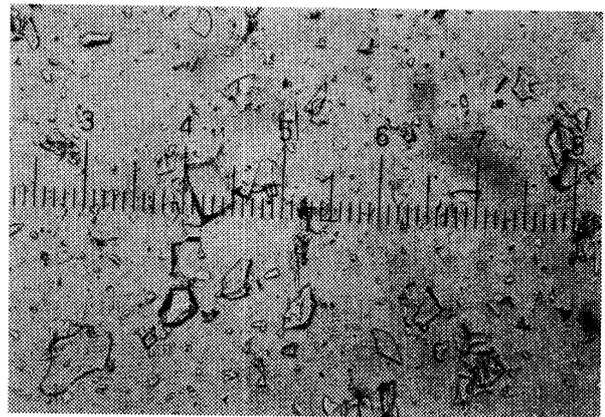


図2. 軟膏中塩酸バンコマイシンの結晶径
(倍率10×10, 1目盛り10 μm)

4. 軟膏中の VCM の安定性

軟膏中 VCM の残存率を表3に示した。なお、VCM の残存率は調製直後の VCM 含量を100%として求めた。調製4週間後までは5°Cから40°Cまでのいずれの保存条件下においても、残存量には

表3. 塩酸バンコマイシン軟膏の安定性

保存温度	塩酸バンコマイシンの残存率 (%)			
	調製直後	2日後	1週間後	4週間後
5°C	100.0	101.2	101.0	101.5
20°C	100.0	100.9	101.3	101.0
40°C	100.0	100.6	100.9	99.5

(n=3)

ほとんど変化が認められなかった。このことから、VCM 軟膏は室温保存で4週間安定な製剤であることが明らかになった。

5. 治療経過

VCM 軟膏の塗布直前および塗布直後の臨床経過を図3に示した。VCM 軟膏の塗布直前に採取した膿はMRSA陽性であったが、軟膏塗布2日後にはMRSA陰性となった。さらに、軟膏を塗布した翌日から患者の体温は正常化し臨床状態の改善が認められた。また、VCM 軟膏を患者に塗布後、定期的に血中濃度測定を行ったがいずれも検出限界以下であることが確認された。これらの

ことから、VCM 軟膏の除菌効果は局所作用であることが認められ、またVCMの体内への吸収も極めて低く、安全性の高い外用剤であることが確認された。

表4にVCM 軟膏を適用開始してからの臨床経過を示した。平成7年11月よりVCM 軟膏5gを連日塗布後、翌平成8年3月より肉芽形成促進を目的としてブクラデシン軟膏との隔日塗布に変更となった。しかしながら、その後MRSAが検出されたため、再び連日塗布となりMRSAは陰性化した。平成8年5月に胃瘻を造設した際にチューブ固定部位よりMRSAを検出したが、VCM 軟

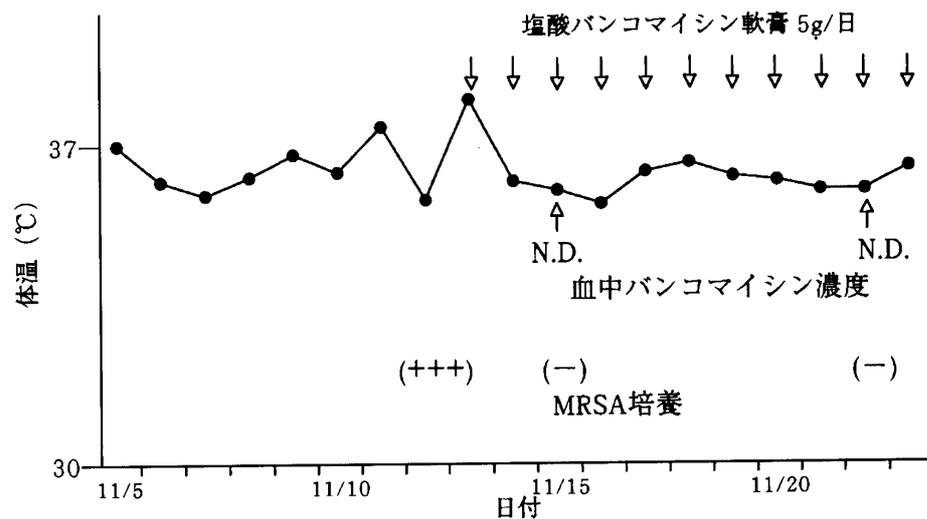


図3. 塩酸バンコマイシン軟膏塗布前後の臨床経過

表4. 塩酸バンコマイシン軟膏塗布後の治療経過

日付	処置	培養部位	治療経過	治療後 MRSA 培養
平成7年11月		膿 (開放性)	VCM 軟膏 5g/日	—
平成8年1月		創部浸出液	VCM 軟膏 5g/日	—
平成8年3月		膿 (開放性)	VCM 軟膏 5g/日(隔日) ブクラデシン軟膏(隔日)	+
平成8年4月		膿 (開放性)	VCM 軟膏 5g/日	—
平成8年5月	胃瘻造設術	膿 (チューブ)	VCM 2g/日×10日間 IVD VCM 軟膏 5g/日	++ —
平成8年8月		膿 (開放性)	VCM 軟膏 5g/日(週2日) ブクラデシン軟膏(週5日)	—

VCM; vancomycin hydrochloride. MRSA; methicillin-resistant *staphylococcus aureus*.

膏塗布後に陰性化した。また、患者の状態が安定したため平成8年8月よりVCM軟膏は週2日の塗布に変更されたが、その後、MRSAは検出されないまま現在に至っている。

VCMは細菌の細胞壁合成の初期段階を阻害し、好気性および嫌気性グラム陽性菌に優れた抗菌活性を有しているが、その殺菌力は濃度ではなく菌との接触時間に依存するので短時間内殺菌力は弱い¹⁴⁾。また、ムピロシンの臨床検討の中でMRSAを含む黄色ブドウ球菌の除菌に鼻腔用軟膏を用いる有用性は、除菌の持続性が再感染を防止する上で最も重要な因子であるとしている¹⁵⁾。これらの報告はVCMを持続的に使用することの重要性を示唆している。今回の症例もVCM軟膏を継続的に塗布することによりMRSAの発現を押さえることが可能となった。

VCM軟膏を継続的に使用した場合には耐性菌の出現や菌交代現象を懸念しなければならないが、VCMに対する細菌の耐性化は低く^{14,16)}、さらにVCMは分子サイズが大きく、また体内にVCMの分解酵素が欠乏しているために局所治療に安全であることが報告されている⁵⁾。また、VCMのpasteを口腔内に用いたとき、菌交代現象によるグラム陰性菌の増加を認めないことも報告されている⁴⁾。今回の症例においても、耐性菌の出現や菌交代現象は認められなかったことからVCM軟膏の長期使用は可能であることが示唆された。

結 語

脳神経外科手術は開放性脳損傷や脳膿瘍を除き、原則的には無菌的に行われている。しかし、いったん、ここに感染が生じるときわめて難治性である¹⁾。今回のMRSA感染は異物である人工骨の使用を余儀なくされたことが感染の誘因になったと考えられた。これに対して、われわれは積極的な感染治療法として、VCM軟膏を使用したことにより局所におけるMRSAの除菌は可能となった。

今回の検討からVCM軟膏は4週間安定な無菌の製剤で、早期の局所MRSA除菌効果を示し、耐性菌の出現や菌交代現象を認めなかった。また、体内への吸収は低く、VCM軟膏に起因する副作用や随伴症状は全く認められなかったことから、本製剤は極めて安全な局所MRSA治療剤であると評価することができた。

引用文献

- 1) 高久晃, 栗本昌紀, 化学療法の領域, **9**, 1529-1534 (1993).
- 2) 磯野光夫, 堀重昭, 中野忠夫, 化学療法の領域, **10**, 1897-1903 (1995).
- 3) 力富直人, 化学療法の領域, **9**, 1489-1495 (1993).
- 4) G. J. Barker, S. K. Call and A. S. Gamis, *J. Pediatr. Hemato. Oncol.*, **17**, 151-155 (1995).
- 5) J. F. Collins, *J. Oral. Med.*, **23**, 99-103 (1968).
- 6) H. V. Jordan and P. F. DE Paola., *J. Dent. Res.*, **53**, 115-120 (1974).
- 7) 岩奥玲子, 中野真汎, "病院薬局実務大系, 7 薬品試験実務", 田村善蔵, 西垣貞男, 平岡栄一, 堀了平編, 朝倉書店, 東京, 1984, pp.130-150.
- 8) JIS K 5701, 平版インキ及びとっ版インキの試験法, 日本規格協会, 1980.
- 9) 小西雅治, 木村靖雄, 佐々木繁, 江崎剛, 化学療法の領域, **9**, 307-313 (1993).
- 10) 大塚昭信, "理論薬剤学", 大塚昭信, 藤原洋編, 廣川書店, 東京, 1973, pp.195-197.
- 11) 石崎智子, 藤丸千恵, 高野正彦, 日本病院薬剤師会雑誌, **20**, 955-958 (1984).
- 12) 高野正彦, 永瀬一郎, 近藤明, 病院薬学, **8**, 175-181 (1982).
- 13) 土屋雅勇, 井上弓子, 黒川陽介, 今井一洋, 横溝正幸, 手島泰治, 井上直彦, 三石りか, 病院薬学, **15**, 43-48 (1989).
- 14) 齊藤篤, 医薬ジャーナル, **32**, 1458-1461 (1996).
- 15) 生方公子, *CHEMOTHERAPY*, **41**, 1125-1138 (1993).
- 16) 中島光好, 片桐謙, 尾熊隆嘉, *CHEMOTHERAPY*, **40**, 210-223 (1992).