

〈抄録〉第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10~11日 大阪

MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法 —多施設共同ランダム化比較試験—

山田 浩*¹ 大橋 京一*^{1,2} 立石 正登*³ 原田 和博*⁴
 清水 貴子*⁵ 渥美 哲至*⁵ 李 暁東*² 西尾 信一郎*²
 小菅 和仁*^{1,2} 渡邊 裕司*^{1,2} 原 征彦*⁶

【目的】

メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) は、各種抗生物質に抵抗性を持つ菌であり、その予防、治療対策は、医療・福祉上の大きな課題である。最近茶の成分であるカテキンが、MRSA に対する直接的な殺菌効果のみでなく他抗生物質との併用による相乗効果を有することが基礎的実験により解明されつつあるが、臨床に於いて科学的に実証された報告はほとんど無い。既に我々は、痰から MRSA が検出された患者に対し、カテキンの吸入療法(カテキン溶解濃度 2.2mg/mL)を行い、少なくとも一時的に MRSA 感染に有効であることを報告した¹⁾。さらに、より高濃度(カテキン溶解濃度 3.7mg/mL)のカテキン吸入では、低濃度の場合と比較し、菌の減少・消失例が多く、効果の持続が長いことを報告した^{2, 3)}。以上の成果を踏まえ、今回、高濃度カテキン吸入による MRSA 感染対策効果を、多施設共同ランダム化比較試験で検証することとした。

【対象および方法】

入院中の痰検査で MRSA が検出された患者(感染者および保菌者)に対し、患者あるいは家族からインフォームド・コンセントを取得後、カテキン群、placebo(生食)群に無作為に割付けた。カテキン群ではカテキン生食混合液 2 ml (カテキン溶解濃度 3.7mg/mL)、生食群では生食 2 ml をハンドネブライザーにて1日3回、1週間吸入後、痰からの MRSA 消失の有無を比較検討した。試験前に行なわれていた治療は MRSA 感染者に対する抗生物質治療を含め試験期間中、用法・用量を変更すること無く継続した

。カテキンは、ポリフェノン 60A ®(カテキン類含有率 73.0 %、東京フードテクノ製)を使用した。無作為化は、浜松医大治験管理センターの公正な基準の下で行った。各施設の実施においては院内倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】

痰から MRSA が検出された患者 42 例中、感染者は 14 名、保菌者は 28 名であった。感染者にはバンコマイシンあるいはアルベカシン、テイコプラニンが単独で、またはカルバペネム系抗菌薬が併用で投与されていた。吸入 1 週間後の MRSA 消失率は、カテキン群 31%(26 例中 8 例)、生食群 6%(16 例中 1 例)であり、カテキン群の方が生食群と比較し菌の消失が多い傾向があったが、統計学的に有意ではなかった ($p = 0.14$) (Fig.1)。感染者、保菌者別の MRSA 消失者においても、カテキン群(感染者 9 例中 3 例、保菌者 17 例中 5 例)の方が生食群(感染者 5 例中 0 例、保菌者 11 例中 1 例)と比較し菌の消失が多い傾向があったが、統計学的に有意ではなかった(感染者 $p = 0.44$ 、保菌者 $p = 0.42$)。カテキン群、生食群共、吸入療法による副作用は認めなかった。

【考察】

MRSA は β -ラクタム系抗生物質を始め各種抗生物質に抵抗性を持つ菌であり、免疫力の低下している患者あるいは高齢者等においては、肺炎、腸炎、敗血症等の生命を脅かす疾患を合併しやすくなる。さらに入院患者においては病期期間の延長や、入院の長期化に繋がり、感染者や保菌者は院内感染の最も大きな原因となり得る。従って、MRSA の予防、治療対策は、保健・医療・福祉上の重要な課題である。既に我々は、少数例の pilot study ながらカテキン吸入療法がコントロール群(ブロムヘキシシン+生食吸入群)と比べ菌の減少・消失を多く認め、菌数の減少

*¹ 浜松医科大学治験管理センター

〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

*² 浜松医科大学臨床薬理学 *³ 国立療養所福岡東病院薬剤部*⁴ 笠岡第一病院内科 *⁵ 聖隷浜松病院神経内科*⁶ 東京フードテクノ

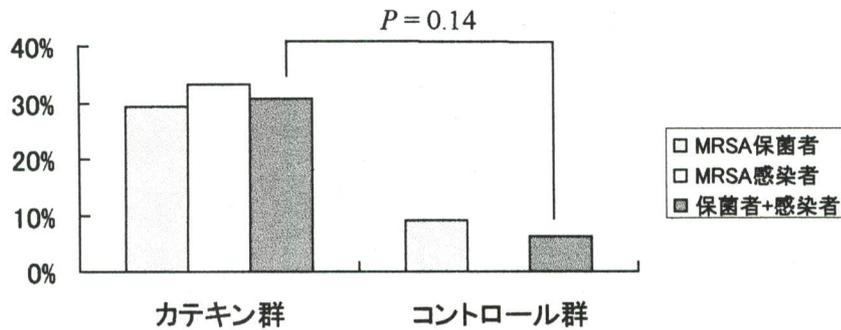


Fig. 1. カテキン吸入1週間後の喀痰からのMRSA消失率

の持続期間も長く、病悩期間および入院期間の短縮化をもたらすことを報告した⁴⁾。本研究は、より科学的なランダム化比較試験を進め、かつ多くの症例数による検証を目指している。

今回の結果では、吸入1週間後のMRSA消失率は、生食群に比べカテキン群で高い傾向を示したが統計学的に有意ではなかった。また感染者、保菌者別の吸入1週間後のMRSA消失者においても、生食群に比べカテキン群が高い傾向があったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。しかしながら症例数が少ないためのβエラーによる可能性が否定できないため、さらに例数を増やすことにより検証していく予定である。また、今回カテキン群に比してコントロール群の症例数が少ない結果を示したが、その理由は患者あるいは家族がコントロール群に割り付けられたにも関わらずカテキン群での治療を望んだことによる患者の意思を尊重した一部ランダム化患者重視デザイン (partially randomized patient-centered design) となったことによる。今後はインフォームド・コンセントの徹底により試験計画の向上に努めたい。

カテキンの安全性に関しては、茶工場での吸入により非常に稀に喘息発作の出現が報告されているが、今回の研究では吸入による気道閉塞症状は1例も経験しなかった。カテキン吸入に伴ったその他の副作

用も認めず、安全性は高いと考えられる。

【結語】

カテキン吸入療法は、痰にMRSAを有する患者に対する除菌の補助療法となる可能性がある。今後の症例数の蓄積による検証を要する。

(参考文献)

- 1) 岡部浩典、西尾信一郎、山田浩他:MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法の検討. 臨床薬理 32: 293S-294S, 2001.
- 2) Yamada H, Okabe H, Shimizu T, et al. A clinical study of tea catechin inhalation effects on methicilline resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of 2001 International Conference on O-CHA(tea) culture and science. Session III. Health and Benefits. pp. 241-242, 2001.
- 3) 岡部浩典、山田浩、大橋寿彦他; MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法: 第2報. 臨床薬理 33: 359S-360S, 2002.
- 4) Yamada H, Ohashi K, Atsumi T, et al. Effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly patients in a hospital ward. J Hosp Infect, 2002 (in press).