フルニエ壊疽術後症例における 抗 MRSA 薬を中心とした治療への支援

高野尊行^{*1}, 堀中大輔¹, 中丸 朗¹, 稲瀬 實¹, 原 智²

大田原赤十字病院薬剤部¹

大田原赤十字病院泌尿器科²

Pharmacist Support of Postoperative Anti-MRSA Drug-based Treatment for Patient with Fournier's Gangrene

Takayuki Kohno^{*1}, Daisuke Horinaka¹, Akira Nakamaru¹,

Minoru Inase¹ and Satoshi Hara²

Department of Pharmacy, Ohtawara Red Cross Hospital¹

Department of Urology, Ohtawara Red Cross Hospital²

[Received September 21, 2007]
[Accepted December 25, 2007]

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections have developed into a major social issue and while the media have become quieter in reporting on it, MRSA remains a significant nosocomial pathogen for the healthcare system. In the treatment of MRSA infections it is crucial to prevent the development of bacterial strains with increased drug resistance, such as VRE and VRSA.

We report on a patient who had surgery for Fournier's gangrene due to MRSA infection. The affected area had been difficult to treat, blood flow was low as a result of necrosis, and bacteria had caused pustules to develop. The attending pharmacist selected antibiotics and drew up an administration plan in which they were administered based on substantiated evidence available from the Physicians' Desk Reference and up-to-date clinical information. The outcome of treatment was satisfactory, the patient experienced no adverse events and no increased drug resistance was observed. We therefore conclude that it is important for pharmacists to be involved in the treatment of MRSA infections in consideration of several factors including the pharmacological characteristics of various antibiotics, the patient's disease and general condition, transferability to tissues, and minimum inhibitory concentration (MIC).

Key words Fournier's gangrene, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin, arbekacin, transferability to tissues

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症は、1970年代にヨーロッパを中心に病院の院内感染菌として散発的な流行がみられたが、その後1970年代後半には米国も含めて頻繁に流行するようになった。わが国では1980年代半ば以降、院内感染によるMRSA感染症が急速に広がりを見せるようになり、一時期大きな社会問題にまで発展した。現在でも、MRSAは依然として院内感染菌の主要菌であることには違いない。

フルニエ壊疽は、1883年に原因不明の陰茎、陰嚢壊疽を、Fournierが報告した¹⁾ことに始まり、現在では会陰部に発生する壊死性筋膜炎と定義されている。男女比は、10:1と男性に多く発症する²⁾。起病菌は、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*などが報告されているが、すでに抗生物質が投与され菌が検出されないことや、混合感染のため原因菌が同定されないこともある³⁾。感染経路としては、外陰部周辺から皮下組織への感染による進展、尿路感染症による尿道周囲腺からの進展、肛門周囲や後腹膜からの感染による進展が指摘される⁴⁾が、原因不明なことも多

* 栃木県大田原市住吉町2-7-3; 2-7-3, Sumiyosi-cho, Ohtawara-shi, Totigi, 324-8686 Japan

い。糖尿病，腎不全，肝不全，重症感染症，悪性腫瘍など免疫力が低下した状態や，低栄養状態が誘発となるとされている。なかでも，糖尿病の関連性は重要視されており，半数以上と，高率に糖尿病を合併していることが多い^{5,6)}。発症早期より，敗血症，播種性血管内凝固症候群，多臓器不全へ移行する確率が高く，死亡率は外国文献で13～45%，わが国の統計でも12%と，優れた抗生物質が存在する現在でも高い⁶⁾。治療は，広域スペクトルの抗生剤投与，外科的処置，基礎疾患の改善，創部の洗浄が必要となる⁴⁾。また，広範囲な皮膚欠損への治療も必要となる疾患である。

今回，われわれは，フルニエ壊疽術後の患者において，一度は退院したが，重症感染症により再入院となり，壊疽の起因菌がMRSAであったため，治療に難渋した症例を経験した。患部は，壊死を起こしているため血流量は低下し，細菌は膿疱を形成していた。われわれにとって不利な条件がそろったなかで，MRSAにこれ以上の耐性を持たせないよう配慮しながら，抗生剤の使用を検討していった。本症例は，抗MRSA薬を薬剤師が選択，用法用量を設定し，医師へ提供することにより，良好な経過を得ることが出来た一例である。

症 例

患者

76歳，男性，身長165cm，体重45kg

家族歴

特記すべきことなし。

生活歴

飲酒 焼酎1合/日，喫煙20本/日

既往歴

フルニエ壊疽術後，糖尿病，慢性腎不全

現病歴

入院日2004年10月(1病日目)，感染症による発熱により泌尿器科外来を受診し，重症感染症と診断され入院。

入院現症

体温38.9℃，血圧120/60mmHg

臨床検査所見

入院時：WBC 40600/mm³，CRP 18.21mg/dLと炎症反応の著明な上昇を認めた。BUN 99.9mg/dL，Scr 6.9mg/dLと高度の腎機能障害および低下，またRBC 249×10⁴/mm³，Hb 8.2g/dLと腎機能低下による貧血があった。TP 8.3g/dL，AST 83IU/L，ALT 39IU/L，ALP 412IU/L，LDH 255IU/L，TC 120mg/dL，Na 135mEq/L，K 6.4mEq/L，Cl 109mEq/L，Glucose 176mg/dL。

尿所見では，PRO(1+)，GLU(-)，KET(-)，BIL(-)であった。

細菌検査では，血液，糞便ともに細菌は検出されなかった。

治療および経過

7カ月前フルニエ壊疽により手術を施行されていた。この時，細菌培養によりMRSA，*Enterococcus faecium*が検出されていた。半年後には症状が軽快したため退院し，外来での通院となっていた。

1病日目，発熱と貧血が出現し，重症感染症と診断され入院となった。感染部位は，尿路が疑われた。1病日目より，グロブリンを3日間(2.5g/day - 5g/day - 5g/day)と，メロペネム0.5g/dayを17病日目まで使用した。5病日目と9病日目には，濃厚赤血球2単位の輸血を施行していた。18病日目の臨床所見は，WBC 9000/mm³，CRP 3.43mg/dL，BUN 46.2mg/dL，Scr 3.7mg/dL，RBC 236×10⁴/mm³，Hb 7.2g/dLで，抗生剤はパニペネム0.5g/dayへと変更になり，38病日目まで使用した。細菌検査は適宜行っていた(表1，表2)。

33病日目生殖器膿よりMRSA検出。腎機能低下があり，抗MRSA薬を使用するにあたり，薬剤の選択および用量の設定を医師より依頼された。抗菌スペクトルの広さと殺菌力の強さからアルベカシン(ABK)を選択することとなった。39病日目から，1回ABK 100mg隔日投与で開始，2週間の使用となった。この時50病日目の

表1. 細菌検査

日付	検体	検出菌
1病日目	尿	<i>Serratia marcescens</i> (3+)
	血液	<i>Candida tropicalis</i> (3+)
	便	(-)
3病日目	開放性膿	CNS(Coagulase-negative- <i>Staphylococcus</i>) (1+)
11病日目	開放性膿	真菌 (1+)
18病日目	開放性膿	(-)
25病日目	外陰部	(-)
	生殖器膿	(-)
32病日目	開放性膿	(-)
33病日目	生殖器膿	MRSA (+)
47病日目	外陰部	MRSA (3+)
53病日目	外陰部	MRSA (3+)

表2. 薬剤感受性試験

日付	検出菌	MIC(μ g/mL)								
		ABPC	PIPC	IPM	LVFX	ABK	ST	VCM	TEIC	FOM
1病日目	<i>Serratia marcescens</i> (3+)	>16	>64	≤ 1	>4					>16
33病日目	MRSA (+)		>8	>8	>4	≤ 1	≤ 2	≤ 2	≤ 2	>16
47病日目	MRSA (3+)		>8	>8	>4	≤ 1	≤ 2	≤ 2	≤ 2	>16
53病日目	MRSA (3+)		>8	>8	>4	≤ 1	≤ 2	≤ 2	≤ 2	>16

臨床検査所見は、WBC 8000/mm³, CRP 2.00 mg/dL, BUN 36.7 mg/dL, Scr 4.62 mg/dL であった。

2週間経過後、医師より、外泊や自宅療養を考慮していきなさいとのことで、52病日目より内服薬のST合剤に変更となった。初回ST合剤 200 mg/day であったが、途中54病日目、BUN 36.5 mg/dL, Scr 4.8 mg/dL とScrの上昇がみられたため100 mg/day に減量、さらに58病日目にはBUN 37.9 mg/dL, Scr 5.3 mg/dL となりST合剤の投与は中止となった。60・61病日目とミノマイシン 100 mg + 生食 40 mL での局所洗浄を施行し、62・63病日目に、2日間外泊をした。

65病日目、手術(生殖器膿デブリードマン)を施行するとのことで、再び抗生剤の選択および用量設定を依頼された。医師からは、可能であれば、ABKを前回と同様に使用することであったが、CRP 2.22 mg/dL, BUN 47.7 mg/dL, Scr 6.1 mg/dL と上昇し、ABKでは腎不全に陥る可能性があることを説明し、バンコマイシン(VCM)を選択した。VCM 初回 1000 mg/day 投与(66病日目)、以後6日おきに700 mg/day の投与となった。初回用量を多めにし、負荷投与とすることにより、血中濃度を初回から上昇させ十分な効果が得られるように配慮した。さらに、ホスホマイシン(FOM)2 g/day 隔日投与も施行することとなった。2週間投与終了後、82病日目の採血検査で、WBC 8900/mm³, CRP 1.85 mg/dL, BUN

36.4 mg/dL, Scr 4.8 mg/dL と症状も落ち着き、若干の腎機能回復も得られたため、外泊となった(図1, 図2)。

この後、患者は外泊を繰り返し、その後、無事退院することとなった。

考 察

わが国の抗菌薬の添付文書は、「理想的な」投与法が記載されていないことが多い。ABKもVCMも添付文書に記載されている用法用量では、期待する効果を得ることが出来ないのは広く知られている⁷⁾。

ABKの添付文書記載には、「1日150～200 mgを2回に分け筋注又は点滴静注する」とある。ABKの臨床効果は、濃度依存でありC_{max}に相關するため十分高くなるようにし、副作用はtroughに相關するためできるだけ低くする必要がある。分割投与は、C_{max}の低下やtroughの上昇を起こすため、添付文書記載の用法用量で、ABKのC_{max}を7 μ g/mL以上、troughを2 μ g/mL以下にコントロールすることは困難である⁸⁾。この条件を満たすには、分割せずに1回で投与する方法が有用である。Parinsらの報告⁹⁾でも、同じアミノグリコシド系のゲンタマイシンで、1日量を1回で投与するほうが、多数回投与する方法に比較し、同等の有効性があり、腎毒性が低いことが示されている。ABKの呼吸器感染症患者での有効

図1. 治療経過

図2. 治療経過

率は, C_{max} 7 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 80%, C_{max} 9 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 93% との報告¹⁰⁾がある. このことから, ABK の C_{max} は 9 $\mu\text{g/mL}$ 以上が必要であり, 腎障害や第 8 脳神経障害等の副作用が懸念される 12 $\mu\text{g/mL}$ 以下が最適であると考えられる.

VCM の添付文書には, 「最低血中濃度が 10 $\mu\text{g/mL}$ を超えないことが望ましい」と記載されている. VCM は, 最小発育阻止濃度(MIC)以上の時間が持続する時間, すなわち, time above MIC が長くなるほど殺菌作用も増加することが知られている. MRSA に対する VCM の MIC は 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/mL}$ であり¹¹⁾, 一見, 添付文書の記載は条件を満たしているかのようにみえる. しかし, 実際には, 各組織の移行性を考慮しなければならない. 例えば, 肺では血中の 41% が, 骨格筋では 23% が, 喀痰では 12% が VCM の組織内濃度である¹¹⁾. このことを考慮し, 各組織中の VCM の濃度が 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/mL}$ になるように血中の VCM の濃度を求めると, 肺では 3.80 ~ 7.6 $\mu\text{g/mL}$, 骨格筋では 6.78 ~ 13.6 $\mu\text{g/mL}$, 喀痰では 13.0 ~ 26.08 $\mu\text{g/mL}$ となる. よって, 最低血中濃度を 10 $\mu\text{g/mL}$ 以下にすると, 効果を得られない場合も多々ある. つまり, 薬効を得るためには, VCM の trough を 10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ に維持しなければならない. 副作用に関しては, この範囲内の持続投与で腎機能の増悪は認められなかったとの報告があり¹²⁾, 重篤な副作用が起こることは少ないと考えられる. よって, 本疾患は, 壊死性筋膜炎の一種であることから, 最低血中濃度を 10 $\mu\text{g/mL}$ 前後に維持することとした.

本症例では, 慢性腎不全患者ということを加味しつつ, ABK は, C_{max} を 9 $\mu\text{g/mL}$ ~ 12 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で, trough を 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下とし, VCM の trough は, 10 ~ 15 $\mu\text{g/mL}$ の条件を満たすように配慮した. ABK の投与設計時には, 100 mg を 2 日に 1 回の投与とすることで, C_{max} が 9.70 $\mu\text{g/mL}$, trough が 2.03 $\mu\text{g/mL}$ であることが

予想された. 後日の採血結果(43 病日目: peak 7.90 $\mu\text{g/mL}$ trough 2.10 $\mu\text{g/mL}$)からベイズ推定によりシミュレーション解析を行ったところ, C_{max} 10.58 $\mu\text{g/mL}$, trough 2.34 $\mu\text{g/mL}$ であった(図 3)^{*1}. VCM の投与設計では, 初回の投与量を 1000 mg と負荷投与し, 後の維持量は 6 日おきに 700 mg とすることで, C_{max} 41.72 $\mu\text{g/mL}$, peak 30.91 $\mu\text{g/mL}$, trough 10.39 $\mu\text{g/mL}$ であると予想した. 後日の採血結果(78 病日目: peak 21.62 $\mu\text{g/mL}$ trough 9.26 $\mu\text{g/mL}$)からベイズ推定によりシミュレーション解析を行ったところ, C_{max} 34.48 $\mu\text{g/mL}$, peak 26.48 $\mu\text{g/mL}$, trough 9.42 $\mu\text{g/mL}$ であった(図 4)^{*2}. ここでの peak とは, 薬剤投与終了 1 時間後の血中濃度である.

本疾患は, フルニエ壊疽という特殊な疾患であり, 起因菌が MRSA で膿疱を形成していたこと, 糖尿病患者で創部の治癒が悪いこと, 患部の血流量が低下していることを考慮し, デブリードマン, 洗浄, 抗生剤の投与で対応した. 抗生剤は, ABK を第 1 選択薬として用いた. これは, ABK が濃度依存性の殺菌力と幅広い抗菌スペクトルを示すことから, 患者の全身状態の早期回復を期待したためである. 腎機能低下により, 2 日に 1 回の投与となったが, ABK には Postantibiotic Effect(PAE)もあるため有用性が十分に見込まれた. 南原らの報告¹³⁾でも, 腎機能が低下している患者に 2 日に 1 回の投与法で, 有効率 100% と高い有用性が示されている. 使用上の注意点としては, 腎機能障害者では, 総投与量が約 2000 mg を超えると腎障害が悪化するとの報告¹³⁾もあったため, われわれは使用に際して, 2 週間の投与とし, 総投与量 700 mg に留めた.

手術前後には, 組織移行性に優れる VCM を使用することで, 血中および各組織への MRSA の飛散防止に貢献した. このとき FOM を併用することで VCM の腎毒性軽減と陰性菌への対応を図った. VCM と FOM の併用は, 現在でも筆者らが VCM のネガティブな要素を補

図3. Arbekacin 血中濃度シミュレーション曲線および TDM 実測値

図4. Vancomycin 血中濃度シミュレーション曲線および TDM 実測値

うために、最も好んで推奨する方法であり、良好な結果を得ている。また、VCM と ラクタム系抗生剤の併用に、拮抗現象を示す株の報告もあるため¹⁴⁾、使用の際には、細心の注意を要する。

今回の症例では、MRSA の陰性化は困難であると考えられたため、抗 MRSA 薬の使用目的を、全身状態の改善と術後感染予防として用いた。投与を2週間と限定したことで、VRSA のような新たな多剤耐性菌の出現を起こさずに治療への後押しができた。

今後、薬剤師は、薬の専門家としての立場から、抗生剤を使用する際、単に細菌に感受性のある薬剤を医師に勧めるのではなく、各抗生剤の特徴、患者の疾患および全身状態、各組織への移行性、MIC など考慮して、治療への支援を行うべきである。そして、最新の研究を、いかに医療の現場に生かしていくかが、これからの薬剤師には重要であると考えられる。

引用文献

- 1) J. A. Fournier, Gangren foudroyante de la verge, *Sem. Med.*, **3**, 345-348 (1883).
- 2) E. Carruyo, Urdaneta, A. Parra, Mendez, AV. Contreras. Urdaneta, Fournier's gangrene. Current perspectives, *An Med. Interna.*, **24**, 190-194 (2007).
- 3) 吉田利夫, 尿路・性器の炎症性疾患(フルニ工壊疽), *臨床泌尿器科*, **59**, 63-65 (2005).
- 4) 村上康一, 坂井健彦, 河野孝史, 安藤研, 服部義博, 吉田豊彦, フルニ工壊疽の2例, *泌尿器科外科*, **12**, 53-55 (1999).
- 5) H. Yanar, K. Taviloglu, C. Ertekin, R. Guloglu, U. Zorba, N. Cabioglu, I. Baspinar, Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management, *World J. Surg.*, **30**, 1750-1754 (2006).
- 6) 児島康行, 井上彦八郎, 藤原祥子, 西村彰一, 西田豊, 櫛渕統一, 池原進, 糖尿病に合併した Fournier's gangrene の1例, *泌尿器外科*, **6**, 1133-1136 (1993).
- 7) 川島篤志, 注意すべき添付文書の用法・用量, *medicina*, **43**, 580-583 (2006).

- 8) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 賀来満夫, 今栄雅文, 西澤宣典, 中村洋, わが国における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態, 日本化学療法会雑誌, **51**, 717-730 (2003).
 - 9) J.M. Prins, H.R. Buller, E.J. Kuijper, R.A. Tange, P. Speelman, Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections, *Lancet.*, **6**, 335-339 (1993).
 - 10) 松野恒夫, 抗生物質の TDM, 薬局, **55**, 69-79 (2004).
 - 11) 鷺見正宏, 齋藤正志, 山元俊憲, “薬剤師・薬学生のための実践 TDM マニュアル”, 伊賀立二, 乾賢一編, じほう, 2004, pp.167-182.
 - 12) 加藤研一, 上殿泰成, 赤堀道也, 川村浩子, 山上和寿, 田中孝也, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 感染症に対する vancomycin 持続投与の有効性と安全性, 日本化学療法会雑誌, **42**, 729-734 (1994).
 - 13) 南原誠, 池上英文, 川寄英二, 富岡さつき, 下川福子, 田部和久, 硫酸アルベカシンにおける 1 日 1 回及び 2 日に 1 回投与法の有用性と副作用, TDM 研究, **20**, 241-248 (2003).
 - 14) 花木秀明, バンコマイシンとラクタム薬併用の問題点, 化学療法の領域, **22**, 183-190 (2006).
- 使用ソフト
- *¹ ハベカシン TDM 解析ソフト Ver 1.0, 明治製菓株式会社.
- *² SHIONOGI-VCM-TDM S_edition Ver.1.0 x, 塩野義製薬株式会社.