ホスホマイシンの前投与がテイコプラニンの効果を增強したと 考えられた重症メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の一症例

川戸順之*, 小西大輔, 明石直子, 水谷伸一, 政道修二, 仲野秀昭
独立行政法人国立病院機構姫路医療センター薬剤科

A Case of Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Infection in Which Efficacy of Teicoplanin Was Enhanced by Pre-administration of Fosfomycin

Nobuyuki Kawato*, Daisuke Konishi, Naoko Akashi, Shinichi Mizutani,
Shuzi Masamichi and Hideaki Nakano

Department of pharmacy, National hospital organization Himeji Medical Hospital

[Received August 11, 2008
Accepted January 13, 2009]

Teicoplanin is a glycopeptide antibiotic that is highly effective against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). However, it is recommended that a loading procedure is used to enable teicoplanin to rapidly reach optimal plasma trough levels. Fosfomycin, a cell wall synthesis-inhibiting antibiotic, prevents biofilm formation through the inhibition of penicillin-binding protein 2' in MRSA.

We report a case in which teicoplanin and fosfomycin had a marked synergistic effect in a patient with a serious MRSA infection, in whom C-reactive protein levels stayed high despite teicoplanin having reached an optimal plasma concentration. The combination of fosfomycin and teicoplanin achieved obvious improvements in inflammatory markers and MRSA was eradicated from the blood and sputum.

Key words teicoplanin, fosfomycin, MRSA infection, combination therapy

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下, MRSA と略す)による感染症は临床上大きな問題点となっている。MRSA 感染症が難治性となる原因として患者が重篤な基礎疾患をもつことが多いことなどが挙げられる。

テイコプラニン(以下, TEIC と略す)は, MRSA に対して有用性の高い薬剤であり, その特徴は腎機能低下例でも腎機能正常例と同様に十分なローディングドーズを必要とし, 腎機能障害をもつ患者では4日目以降に投与量の調整が必要な薬剤であり, 血中濃度の測定を行い適切な投与計画が必要である。

一方, ホスホマイシン(FOM)は, 細胞壁合成阻害能のためばかりでなく, MRSA の主な耐性機構である penicillin-binding protein 2' (PBP 2') の誘導産生をも阻害する点にあり, 耐性菌に対して併用した場合に TEIC 単独時に比べ, より速やかに殺菌効果を期待できると考える。

今回, われわれは TEIC の前投薬として FOM を使用し著効した重症 MRSA 感染症の1例を経験したので報告する。

方 法

テイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェア Ver.1(アステラス製薬(株))を用いて, 初期投与計画を行いそれに従って投与開始後4日目に, 血中濃度を測定した。CRP の再上昇という問題発現後, 再度血中濃度を測定し, TEIC の投与間隔について解析支援ソフトを用いて再検討を行い, また, 併用薬剤として FOM を TEIC の投与1時間前に点滴静注を試みた。

症 例

4月22日に77歳女性, 入院23週間前より発熱, 背部痛, 食欲低下あり(当初は嘔吐あり), その後徐々に倦

* 兵庫県姫路市本町 68 番地 ; 68, Honmachi, Himeji-shi, Hyogo, 670 8520 Japan

急感出現し食事摂取も低下し、入院当日は歩行困難となり救急外来より入院となる。入院時の体重 36.5 kg、血液検査値は、白血球数(以下、WBC と略す)29200/mm³、C 反応性蛋白質濃度(以下、CRP と略す)20.02 mg/dL、尿素窒素(以下、BUN と略す)99 mg/dL、血清クレアチニン値(Scr)6.6 mg/dL、推定クレアチンクリアランス値 4 mL/min、CT にて右下肺に陰影あり、食道狭窄もあり、そして敗血症性ショック、肺炎、慢性腎不全急性増悪、食道がん疑いと診断された。

経過および結果

4月22日の入院後より敗血症ショックに対して抗生剤としてメロペン注[®](大日本住友製薬(株))0.25 g、血圧低下に対してカタボン Hi(0.3% 塩酸ドパミン)注[®](興和(株))投与開始、その後敗血症ショックは改善し、5月1日にメロペン注[®]中止また、5月9日にカタボン Hi(0.3% 塩酸ドパミン)注[®]中止となる。その時の体温は 37 で、収縮期血圧 90 mmHg 前後、WBC 7400/mm³、CRP 0.28 mg/dL、BUN 51 mg/dL、Scr 4.5 mg/dL であった。

5月19日より、WBC 15800/mm³、CRP 1.79 mg/dL となったためユナシン S 注[®](ファイザー(株))1.5 g/日投与開始、5月22日体温 37.8 嘔気あり、WBC 16400/mm³、CRP 0.86 mg/dL、Scr 6.6 mg/dL 誤嚥続いている可能性あり誤嚥性肺炎も疑い、5月23日よりダラシン注[®](ファイザー(株))600 mg 1日2回開始となり、ユナシン

S 注[®]は中止となる。

5月29日 38 の熱発あり、WBC 14200/mm³、CRP 1.54 mg/dL、BUN 63 mg/dL、Scr 9.3 mg/dL となり再びユナシン S 注[®]開始となるが、5月30日 WBC 30800/mm³、CRP 6.95 mg/dL と上昇したため、ユナシン S 注[®]およびダラシン注[®]中止、メロペン注[®]再開となり、6月1日まで継続した。

5月31日 39 程度の発熱持続、WBC 20600/mm³、CRP 12.18 mg/dL、BUN 63 mg/dL、Scr 10 mg/dL であり、5月29日に実施した血培養および喀痰検査結果から MRSA 陽性の報告を受け TEIC 開始することとなった。

TEIC 投与開始に伴い慢性腎不全患者でありかつ感染症が重篤な事態を招く可能性あるために、医師と TEIC の投与設計について検討を行った。

TEIC は腎機能にかかわらずローディングドーズが必要であり、過去の症例報告より¹⁾1 日目 800 mg、2 日目・3 日目は 400 mg を推奨し、4 日目よりテイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェアを用いて投与計画のシミュレーションを行い、結果として3日に1回ごとに 400 mg の投与を実施した(図 1)、そして解析ソフトとの相関性確認するために血中濃度を測定した。

6月3日における TEIC の血中濃度は 17.8 μg/mL であり、シミュレーションとほぼ一致しており TEIC の確実な効果が得られると予測される有効血中濃度であった。6月5日の検査結果では CRP 8.4 mg/dL と低下傾向にあったが、6月6日血液検査で血液中の MRSA は依然

図 1. 初期投与計画(母集団平均による推定血中濃度)

検出されていた。

しかし、6月8日の検査で再びCRP 9.67mg/dLと上昇傾向がみられたため、TEICのトラフ血中濃度を再度測定したが17.7μg/mLと有効血中濃度を保っていた(図2)。

腎機能もやや改善傾向であったため、再度現在の腎機能および測定した血中濃度を元に解析を行い投与計画の見直しおよび併用薬の見直しを行った(図3)。

併用薬としては、TEICの細菌移行性を高めるためにFOMの前投与を医師に推奨し、6月10日よりFOM併用を選択し、TEICおよびFOMの投与間隔を2日に1回とし実施を行った。

6月12日(併用2回目)には、CRP 4.43 mg/dLに大幅な改善がみられ血液中のMRSAは陰性になり、6月16日(併用4回目)にはCRPはTEIC投与開始以前の値に改善し、喀痰のMRSAも消失しScr 4.3 mg/dL、白血球数8200/mm³、体温36.6℃と改善しTEICの投与中止することが可能となった。

また、TEICの副作用として一過性の肝機能障害および重篤な副作用の一つである血小板値の異常もみられなかった(図4)。

考 察

抗菌薬は十分かつ最適な投与法を選び、投与初期に最大効果を狙い、原因菌が消失すれば直ちに投与を中止することが重要である。

MRSA感染症治療薬には、アミノ配糖体のアルベカシン(ABK)やグリコペプチド系のバンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)などが使用されるが、これらの抗菌薬は薬の分布・代謝・排泄の個人差が大きい。うえ、治療域濃度と副作用発現域濃度が近接していることから投与方法に注意を要する薬剤である。

今回使用したTEICは1998年からMRSA感染症の治療薬として承認され、その作用機序は細菌の細胞壁合成阻害によるものでありその作用は殺菌的である。抗菌力などはVCMと類似しているが、VCMに比し血中半減期が約50時間と長く、1日1回の投与が可能である。

効能効果としては、MRSAのうち本剤感受性菌による下記感染症、敗血症、皮下膿瘍、膿皮症、肺炎、膿胸、慢性気管支炎等であり、用法・用量は、成人にはTEIC投与初期の用量調節は不要と考えられ²⁾腎機能障害患者においても3日までは腎機能正常者での投与方法と同様に初日400 mgまたは800 mgを2回に分け、以後1日1回200 mgまたは400 mgを30分以上かけて点滴静注すると記載があるが、現状では初日800 mgを2回に分け、以後1日1回400 mgで投与される使用方法が推奨されており¹⁾、そして、腎機能障害のある患者については投与4日目以降より投与量はそのまま投与間隔の調整が必要な薬剤である。

血中濃度の測定は投与後4日目と以降7日目に一般的に測定され、TEICは時間依存性でありトラフレベルの血中濃度は5~10μg/mLを保つことが投与の目安とな

図2. 症例提示

図3. ベジアン法による血中濃度推定

図4. 肝機能および血小板値

るが、敗血症などの重症感染症においては確実な臨床効果を得るために10μg/mL以上を保つ必要があるといわれている。

副作用としては、血中濃度のピーク値が60 mg/mLを

越した場合に腎障害、聴力障害が出現する場合があります。注意が必要であり、また、トラフ濃度が20μg/mL以上で一過性に肝機能検査値が軽度上昇したとの報告がある³⁾。

FOMは抗菌薬のなかでもホスホマイシン系という独

自の分類として区別されている薬剤であり、時間依存性の殺菌的抗菌薬に分類され、その作用機序は極めてユニークである。

すなわち、細胞質膜の能動輸送系によってFOMが効率的に菌体内に取り込まれ、細菌の細胞壁合成の初期においてFOMは、リン酸化合物であるホスホエノールピルビン酸ノアナログとして作用し、UDP N アセチルグルコサミンがUDP N アセチルムラミン酸に変わる過程の酵素を失活させ、そして細胞壁ペプチドグリカンの生合成を初期段階で阻害することにより抗菌作用を示す⁴⁾。また、腸管への移行性に優れているため、腸炎などの感染症に優れた抗菌効果を示す。

副作用においては、FOMは抗生物質としては極めて簡単な構造式を有し、また、タンパク質とほとんど結合しないという特徴もっており、抗原性が低く、アレルギー性の副作用が少ない。

したがって、過敏反応という点だけをみれば非常に安全な薬であるといえるが、FOMは14.5 mEq/gのナトリウムを含有するので心不全、腎不全、高血圧患者に対して使用時は生理食塩水ではなく注射用蒸留水などで溶解するなど注意が必要である。

抗菌力については、有効菌種は本剤に感性のブドウ球菌属、大腸菌、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌であり、適応症は敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎である。また、MRSAや多剤耐性緑膿菌およびその混合感染に対する併用療法として用いられることがある。

抗菌薬の併用療法を行う目的としては、1)抗菌活性の増強、2)抗菌域の拡大、3)毒性低下、4)耐性化の防止がある。

FOMの併用薬としての有用性は、多剤耐性菌対策としてMRSA、MDRP(多剤耐性緑膿菌)など、FOMを先行投与し、膜の透過性を高めておいて他の抗菌薬の効果を高める(時間差攻撃療法)作用があり、MRSAの場合にFOMの併用効果が優れているのは、細胞壁合成阻害能のためばかりでなく、MRSAの主な耐性機構であるPBP 2'の誘導産生をも阻害する点にある。FOMは、細胞壁

のムレインモノマーの産生を抑える作用があることが知られており、MRSAにFOMを作用させると、ムレインモノマーによって誘導されるPBP 2'およびPBP 2の産生が抑制され、そのためFOMが抗菌力を発揮すると考えられている⁵⁾。バイオフィルム対策としてP.aeruginosa、MRSAなどの感染が長期(1週間以上)にわたるとグリコカリックスによるバイオフィルムが形成され、治療効果が低下し長期間になることがあり、FOMはバイオフィルムの形成阻害、打破作用が認められている⁶⁾。

今回の症例では、投与初日よりTEICの確実なローディングを行い、適正な血中濃度を維持しているにもかかわらず、CRPやWBCの再上昇がみられたが、FOMの前投薬とTEICを4日間という短期間実施することで速やかな炎症反応の低下がみられ血中および喀痰からのMRSAの除菌が可能となった。

また、テイコプラニンTDM解析支援ソフトウェアを用いて投与計画することで適正な血中濃度が保て、TEICによる肝機能障害等の副作用が予防できたと考えられた。FOMとTEICの併用は、TEICの治療効果を増加させるのに有用であると考えられた。

引用文献

- 1) 長谷川廣文, 青木信樹, Teicoplaninの腎機能障害患者における市販後臨床試験成績 - 有効性及び安全性に関する検討 -, 日本化学療法学会雑誌, 53, 686-695 (2005).
- 2) M. Bonati, GL. Traina, R. Rosina, Pharmacokinetics of a single intravenous dose of teicoplanin in subjects with various degrees of renal impairment, *Antimicrob chemother*, 21, 29-37 (1988).
- 3) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 芝田信人, 高田寛治, 門田孝子, MRSA感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点, TDM研究, 18, 328-336 (2001).
- 4) ホスミシンS 静注用医薬品インタビューフォーム, 明治製菓株式会社, 2008年4月(改訂第3版)。
- 5) 斎藤篤, “化学療法剤の副作用軽減に対する検討 - ホスホマイシン - 新たな展開”, 中外医学社, 1995, pp.142-148.
- 6) 小林宏之, 荒明美奈子, “ホスホマイシン - 新たな展開 -”, 中外医学社, 2001, pp.131-134.