チゲサイクリンによる皮膚障害を呈した日本人症例

坂倉 広大*, 中蔵 伊知郎, 今西 嘉生里, 佐光 留美, 土井 敏行, 山崎 邦夫
国立病院機構 大阪医療センター 薬剤部

Occurrence of Drug Eruption following Tigecycline Treatment in a Japanese Patient

Kota Sakakura*, Ichiro Nakakura, Kaori Imanishi, Rumi Sako, Toshiyuki Doi and Kunio Yamazaki
Department of Pharmacy, Osaka National Hospital

〔 Received June 13, 2017
Accepted November 14, 2017 〕

Tigecycline (TGC) is a glycylcycline antibiotic that arises from the cooperation of the t-butylglycylamido in position 9 of minocycline and is used to treat various bacterial infections. Side effects such as rash, itching, and other severe drug eruption have all been reported outside of Japan; however, symptomatic treatment of Japanese patients with TGC-related drug eruption is not well studied. Here, we present the first report on the symptomatic treatment of drug eruption in a TGC-treated Japanese patient. A man in his 70s with liver abscess, caused by metallo- β -lactamase producing *Escherichia coli*, was treated with TGC. On day 10 post-treatment, erythema accompanied by itching occurred on the back, precordium, cervix, and upper limb. As the irritation could be TGC-related, the treatment was discontinued and replaced with injectable hydrocortisone, oral fexofenadine, and topical corticosteroids. Following the symptomatic treatment, symptoms of erythema and itching showed improvement. This case report described the occurrence of drug eruption in a Japanese patient following TGC treatment was observed in Japanese patients as well, and discontinuing the TGC treatment and providing symptomatic treatment might be an effective therapy in such cases. In addition, the drug eruption caused by TGC improved at a much slower rate after discontinuing the respective treatments.

Key words — tigecycline, side effect, drug eruption, Japanese patient, steroid

緒 言

チゲサイクリン (tigecycline: TGC) は、ミノサイクリン (minocycline: MINO) の9位をグリシルアミド基に置換させたグリシルサイクリン系抗菌薬である。その抗菌スペクトルは広域であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、多剤耐性グラム陰性菌、偏性嫌気性菌そして非定型菌へ活性を示す。¹⁾ US Food and Drug Administration から報告されている主な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢を主症状とした消化器症状であるが、皮膚有害事象として発疹も報告されている ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s021lbl.pdf)

021821s021lbl.pdf, 2017年2月18日)。また、インタビューフォームには、海外において実施された第3相試験および市販後安全性情報に基づいて発疹、掻痒感、重症皮膚反応が記載されている (タイガシル® 点滴静注用 50 mg, ファイザー株式会社, 2015年9月改訂第4版)。しかし、日本人に対する臨床試験データの記載はなく、症状の程度および対症療法の詳細は不明である。今回、TGCにより皮膚有害事象が出現し、TGCの投与中止および一般的な対症療法により効果を示した日本人症例を経験したので報告する。なお、本症例報告は、「個人情報の保護に関する法律」に従い、患者プライバシーに十分配慮したうえで行った。

*〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14

症 例

70歳代，男性．入院後，十二指腸乳頭部がん，総胆管結石および胆嚢結石に対し亜全胃温存膵頭十二指腸切除が施行された．術後にはウインスロー孔，膵臓上縁および下縁のドレーン排液より *Enterococcus faecalis* が検出された．術後合併症として，胆管炎，肺炎および腹腔内感染に対する治療を継続していた．術後196日目に悪寒を伴う38.3℃の発熱を生じ，経験的治療としてスルバクタム/アンピシリン（sulbactam/ampicillin: SBT/ABPC）1.5 g 8時間毎で治療が開始された．血液培養より *Bacteroides fragilis* が検出され，腹部CTより液貯留を肝右葉に認めた．肝膿瘍が疑われ，経皮経肝膿瘍ドレーンが留置された．肝膿瘍ドレーナージ検体から *Bacteroides fragilis* および metallo- β -lactamase（MBL）産生 *Escherichia coli* が検出された．膿瘍は縮小し肝膿瘍ドレーナージは良好と判断され，熱型も安定したことから術後213日目に SBT/ABPC は一旦終了された．しかし，翌日に39.1℃の悪寒を伴う発熱が出現した．このため，術後214日目に *Bacteroides fragilis* に対してセフメタゾール（cefmetazole: CMZ）1 g 8時間毎が開始された．また，MBL 産生 *Escherichia coli* も治療の対象とし，感受性のあったスルファメトキサゾール/トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim: ST）合剤4 g/日（配合顆粒，1日2回，朝夕食後）の投与が開始された．なお，MBL 産生 *Escherichia coli* の薬剤感受性結果は，表1に示した．

術後216日目に解熱し，術後228日目にCMZおよびST合剤の投与は終了された．術後230日目に38.6℃の発熱を認め，肝膿瘍ドレーン排液より検出された *Candida glabrata* に対してミカファンギン（micafungin: MCFG）150 mg 24時間毎による治療が5日間行われた．しかし，術後235日目に再び38.5℃の発熱を認めたためメロペネム（meropenem: MEPM）2 g 8時間毎，ST合剤4 g/日（配合顆粒，1日2回，朝夕食後）およびMCFGによる治療が5日間行われた．この治療による改善を認めなかったため，術後240日目にST合剤からTGC初回のみ100 mg，以後50 mg 12時間毎へ変更し，MEPMおよびTGCによる併用療法と

表1 検出された MBL 産生 *Escherichia coli* の感受性

抗菌薬名	MIC, μ g/mL	S, I, R
アンピシリン	≥ 32	R
ピペラシリン	≥ 128	R
セファゾリン	≥ 32	R
セフォチアム	≥ 32	R
セフトジジム	≥ 64	R
メロペネム	≤ 1	R
アミカシン	≤ 4	S
ミノサイクリン	= 4	S
スルバクタム/アンピシリン	≥ 32	R
セフメタゾール	≥ 64	R
セフェピム	≥ 32	R
スルバクタム/セフォペラゾン	≥ 64	R
アズトレオナム	≥ 32	R
レボフロキサシン	≥ 8	R
シプロフロキサシン	≥ 8	R
スルファメトキサゾール /	—	S
トリメトプリム	—	S
ゲンタマイシン	—	I
トブラマイシン	—	R

薬剤感受性試験は，BD Phoenix Automated Microbiology System により行った．ブレイクポイントは，Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines, M100-S22 を使用した．メロペネムの感受性に関して，MBL 産生菌であるため，表記は，R となっている．MBL: metallo- β -lactamase, MIC: minimum inhibitory concentration, I: intermediate, R: resistant, S: susceptible.

なった．TGC 投与開始前の所見は，身長159 cm，体重45 kg．投与前日からの臨床検査値の経過は，表2に示す．TGCの投与開始時に併用されていた薬剤は，アムロジピンベシル酸塩錠，シルニジピン錠，耐性乳酸菌製剤，ランソプラゾール口腔内崩壊錠，大建中湯，D-ソルビトール，ミアンセリン塩酸塩錠，ニトラゼパム錠であった．これらの併用薬剤は，半年以上前より服用されていた．TGC 投与開始初期において，TGCの主な副作用とされている消化器症状やその他の症状²⁾を認めず経過していた．しかし，投与10日目に背部，前胸部，前額部，頸部および両上肢に掻痒感を伴う蕁麻疹様紅斑を認めた．熱発を生じ，最高温度は39.3℃まで上昇したが，脈拍は95拍/分で比較的徐脈³⁾であった．血液培養を採取のうえ，全身性の掻痒感を伴う発疹の被疑薬としてTGCの投与を中止し，同日よりヒドロコルチゾン100 mgを単回静脈投与およびフェキソフェナジン錠120 mg/日（1日2回，朝夕食後）の定期内服が開始された．しかし，血液検査は行われなかった．なお，同日に提出された血液培養は陰性であった．点滴静注後，

表 2 臨床検査値の経過

	皮膚障害発現 11 日前 (TGC 投与開始前日)	皮膚障害発現 3 日前 (TGC 投与開始 8 日目)	皮膚障害発現 3 日後 (TGC 投与中止 3 日目)	皮膚障害改善日 (TGC 投与中止 7 日目)	皮膚障害消失日 (TGC 投与中止 17 日目)
AST (IU/L)	25	32	47	35	82
ALT (IU/L)	25	24	30	27	54
T-Bil (mg/dL)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3
γ-GTP (IU/L)	34	—	—	—	—
Alb (g/dL)	1.9	2	1.8	1.5	2.8
SCr (mg/dL)	0.76	0.54	0.55	0.54	0.51
CRP (mg/dL)	7.64	1.64	2.17	1.96	1.65
WBC (/μL)	8,600	9,600	8,900	13,100	8,300
Lymph (/μL)	4,100	4,300	3,100	3,500	2,900
Eos (/μL)	200	600	2,400	5,400	2,000
Aty-Lym (%)	—	3.7	—	—	0.5
Hb (g/dL)	8.6	9.7	10.3	10.6	10.5
PLT (/μL)	350,000	307,000	276,000	277,000	285,000

TGC: チゲサイクリン, AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素, ALT: アラニンアミノ基転移酵素, T-Bil: 総ビリルビン値, γ-GTP: γ-グルタミルトランスペプチターゼ, Alb: アルブミン値, SCr: 血清クレアチニン値, CRP: C 反応性タンパク, WBC: 白血球数, Lymph: リンパ球数, Eos: 好酸球数, Aty-Lym: 異型リンパ球, Hb: ヘモグロビン値, PLT: 血小板数

紅斑は軽減し掻痒感も軽快した。加えてクーリングが行われたところ、熱は 37.3℃まで低下した。TGC の投与中止 2 日目、掻痒感は治まった。しかし、顔面の紅斑に関しては、改善を認めたものの、背部、前胸部、頸部および両上肢の紅斑について改善はしなかった。TGC の投与中止 3 日目、ステロイド外用剤（顔面はアルクロメタゾン酸プロピオンエステル、それ以外はベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）が追加され、MBL 産生 *Escherichia coli* の治療を目的にアミカシン硫酸塩 600 mg 48 時間毎が開始された。同日の好酸球数は、2,400 /μL (27%) であった。TGC の投与中止 7 日目に皮膚障害は改善を認め、17 日目に消失した。好酸球数は、TGC 投与中止 7 日目に 5,400 /μL (41.1%) まで上昇し、皮膚障害の消失した TGC 投与中止 17 日目に 2,000 /μL (24.2%) まで低下した。TGC 投与中止 21 日目には、当院基準値内 900 /μL (6.9%) となった (図 1)。しかしながら、TGC 投与前の好酸球数であった 200 /μL に低下するまでに、最終的に 93 日間を要した。皮膚障害消失後、再発は認められていない。ヒトヘルペスウイルス 6 に代表されるようなウイルス性発疹症検査は行っていないものの皮膚障害発現時およびそれ以後もリンパ球および異型リンパ球の上昇は観察されなかった (図 1)。また、本症例で脳症、腹水、リンパ節腫大、多臓器障害はなかった。

考 察

本症例は、日本人においても TGC による皮膚有害事象が確認された初めての報告である。臨床所見においても 2 点の有益な点が観察された。1 点は、皮膚障害出現時の一般的な対症療法であるステロイド静注薬、経口抗アレルギー薬およびステロイド外用剤が有効であった。もう 1 点は、皮膚障害の遷延が認められた。

TGC 投与後に一般的な副作用である消化器症状は認めなかったが、TGC による掻痒感を伴う皮膚障害が出現したものと考えられた。皮膚障害発生時の服用薬は、いずれも 6 カ月以上前から服用されており、MEPM に関しても TGC の投与中止後も継続されたが、対症療法により症状は改善された。このため、TGC 使用時に併用された薬剤に関しては、皮膚障害の被疑薬である可能性は低いと考えられる。また、血流感染による発疹は、皮膚障害出現時の血液培養は陰性であり、否定的であった。

US Food and Drug Administration の報告によると、海外の臨床試験の集積データより掻痒感の頻度は、3% である (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s021lbl.pdf, 2017 年 2 月 18 日)。中国人のみを対象にした臨床試験では、97 症例中 1 例で報告されている。⁴⁾ しかし、いずれの報告も皮膚障害の経過や対処に関して、詳

図1 皮膚障害発現前後の白血球数、リンパ球数、好酸球数および異型リンパ球のパーセンテージおよび使用薬剤の経過表

a) 初回量のみ 100 mg. 横軸は、TGC による皮膚障害が発現した日を 0 日とし、経過前後の日数を示している。TGC: チゲサイクリン, AMK: アミカシン, MEPM: メロベナム, MCFG: ミカファンギン, ◆白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) ●リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) ◇好酸球数 ($10^3/\mu\text{L}$) ○異型リンパ球 (%)

細は報告されていない。また、筆者らが調べた限り、TGC による皮膚障害に関して、人種差に言及した報告はなかった。本症例は、皮膚障害の改善までに 7 日間、消失までにその後 10 日間を要した。TGC は、健常人に対し 50 mg を 12 時間毎に投与した際の血中半減期は 36.9 時間であり、⁵⁾ 健常人であれば、理論上⁶⁾ 約 185 時間、約 7 日間で血中から消失すると考えられる。しかし、皮膚障害の消失までにさらなる時間を要した。TGC のクリアランスに関して、腎障害、年齢および性別においては影響を受けないが肝障害では影響を受けることが知られている。^{7,9)} 肝障害に関しては、Child-Pugh スコア B 以上でクリアランスが低下すると報告されている。⁹⁾ 本報告では、後方視的調査であり、プロトロンビン時間のデータが欠損しているため Child-Pugh スコアを算出することができなかった。しかし、皮膚障害発現日から消失日までの間、アルブミン値は 2.8 g/dL 以下であったため、少なくとも Child-Pugh スコアは B 以上であることが考えられた。よって、TGC の肝クリアランスの低下も要因の 1 つとして考えられた。ほかに考慮すべき要因として TGC の組織移行性が

高いことが挙げられた。^{10,11)} TGC 投与 5~7 時間後の皮膚組織における TGC 濃度は、血清における TGC 濃度の 5.2 倍であったと報告されている。¹²⁾ このため、投与中止後も組織に薬物が滞留し、皮膚障害消失が遷延した要因の 1 つとして考えられた。

体内滞留以外の皮膚障害の原因および遷延の要因として、TGC は MINO と類似構造であることから drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) および drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS) を疑った。DIHS に関しては、診断基準の主要所見である肝機能障害やその他の重篤な臓器障害、リンパ節の腫脹は認められず、¹³⁾ 二峰性の皮膚障害¹⁴⁾ も確認されなかったため、その可能性は低いと考えられた。しかし、DRESS に関しては、その可能性を否定することができなかった。本症例は、TGC 投与中止日の好酸球値を欠損しているが、TGC 投与開始前日では、好酸球値は $200/\mu\text{L}$ であったが、皮膚障害発現 3 日前に $600/\mu\text{L}$ 、TGC 投与中止 3 日目に $2,400/\mu\text{L}$ まで上昇を認めた (図 1, 表 2)。TGC 投与中止日が $700/\mu\text{L}$ 以上であったと考えると DRESS の診断スコア

は、2~3点となる。¹⁵⁾ このため、本症例は、DRESSの可能性のある症例に分類されると考えられた。また、好酸球数が長期間安定しなかったことからTGCによる薬剤アレルギー反応以外の免疫応答が起きている可能性も考えられた。

以上より、日本人においてもTGCによる皮膚有害事象が確認され、初期治療として、TGCの中止、一般的な対症療法が有効な手段の1つであった。しかしながら、本症例で確認された皮膚障害の遷延に関しては、TGCの肝クリアランスの低下やTGCの皮膚組織移行性の高さから体内に滞留していたためであるのか、TGCの薬剤アレルギーがDRESSのような複雑な免疫応答によるものであるのか判断をつけることができなかった。現在、国内におけるTGCの使用頻度が低いことから、使用経験の報告は非常に限られている。²⁾ 今後の症例の集積により、本症例で確認された皮膚障害の遷延が、TGCによる皮膚障害において一般的な事象であるか検討されることが望まれる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Noskin GA, Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections, *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, S303-S314.
- 2) チゲサイクリン適正使用のための手引き作成委員会, チゲサイクリン適正使用のための手引き, 化学療法学会雑誌, 2014, **62**, 311-366.
- 3) Cunha BA, The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease, *Clin Microbiol Infect*, 2000, **6**, 633-634.
- 4) Chen Z, Wu J, Zhang Y, Wei J, Leng X, Bi J, Li R, Yan L, Quan Z, Chen X, Yu Y, Wu Z, Liu D, Ma X, Maroko R, Cooper A, Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial, *BMC Infect Dis*, 2010, **10**, 217, doi: 10.1186/1471-2334-10-217.
- 5) Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D,

Troy S, Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**, 220-229.

- 6) 灘井雅行, 薬物動態の基礎と薬物投与設計への応用, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2006, **19**, 111-123.
- 7) Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ, The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline, *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, S333-S340.
- 8) Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M, Raible DG, Troy SM, Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**, 1656-1659.
- 9) Korth-Bradley JM, Baird-Bellaire SJ, Patat AA, Troy SM, Böhmer GM, Gleiter CH, Buecheler R, Morgan MY, Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis, *J Clin Pharmacol*, 2011, **51**, 93-101.
- 10) Agwuh KN, MacGowan A, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines, *J Antimicrob Chemother*, 2006, **58**, 256-265.
- 11) Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ, Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose, *J Antimicrob Chemother*, 2006, **58**, 1221-1229.
- 12) Montravers P, Bassetti M, Dupont H, Eckmann C, Heizmann WR, Guirao X, García MS, Capparella MR, Simoneau D, Bodmann KF, Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies, *J Antimicrob Chemother*, 2013, **68**, ii15-ii24.
- 13) Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K, The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations, *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 1083-1084.
- 14) 藤山幹子, 橋本公二, 薬剤性過敏症候群とHHV-6の再活性化について, ウイルス, 2009, **59**, 23-30.
- 15) Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?, *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 609-611.