ゲンタマイシンの高用量投与が有効であった感染性心内膜炎の一症例

寺町ひとみ^{*†1}, 山下裕充^{†1}, 今井幸夫^{†1}, 早川賢一^{†2}, 山藤正弘^{†2}JA 岐阜厚生連中濃病院薬剤科^{†1}, 同内科^{†2}One Case of Infective Endocarditis
That the High Dosage Administration of Gentamicin was EffectiveHitomi Teramachi^{*†1}, Hiromi Yamashita^{†1}, Yukio Imai^{†1}, Kenichi Hayakawa^{†2} and Masahiro Yamato^{†2}Department of Pharmacy^{†1} and Internal Medicine^{†2}, Kouseiren Chun-nou Hospital〔 Received December 21, 2000 〕
〔 Accepted April 7, 2001 〕

A 25-year-old woman diagnosed to have infective endocarditis by *Haemophilus aphrophilus* was treated with gentamicin (GM). An initial GM dose of 40 mg was infused over a period of 1h three times a day. The pharmacokinetic analysis of GM was carried out according to a 1-compartment model by using the Bayesian estimation method. In the pharmacokinetic analysis, the 1h-infusion of 100mg GM 4 times a day was adopted in order to obtain serum concentrations of 6 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$ as the estimated peak levels and less than 2 $\mu\text{g/mL}$ as the trough levels, respectively. The GM therapy was continued for 38 days. The final serum concentrations of 8.4 $\mu\text{g/mL}$ as the peak levels and 1.4 $\mu\text{g/mL}$ as the trough levels were obtained. At 38 days from the start of GM therapy, infective endocarditis was diagnosed as cured after symptoms of stoll appeared. After the administration of GM was stopped and any unexpected episodes were treated, all symptoms of unsteadiness disappeared.

It is thus possible to administer high doses of GM, by performing TDM which allows us to avoid any irreversible adverse events and thus help the patients to recover. In addition, GM should be administered 4 times a day, to allow high density GM to reach the heart in the above case in a timely manner.

Keywords — *Haemophilus aphrophilus*, infective endocarditis, therapeutic drug monitoring, gentamicin, 1-compartment model

緒 言

感染性心内膜炎¹⁾ (infective endocarditis: IE) は、弁膜または心筋を覆う心内膜に細菌や真菌が感染し炎症を生じた状態をいう。菌血症をきたし、心症状以外にも感染症状、血管塞栓症状など多彩な全身症状を呈する重篤な疾患である。放置すれば不幸な転帰をとるため、早期の確実な診断と適切な抗生物質が原則である。内科治療の原則として感受性の強い殺菌性抗生物質を最小発育阻止

濃度 (MIC) の 5 ~ 10 倍の血中濃度を維持するように最低 4 週間以上投与する¹⁾。抗菌薬の投与法は、わが国独自の基準がなく、American Heart Association (AHA)²⁾ の勧告に従っている。心内膜に付着した細菌や真菌の塊である疣贅 (vegetation) を消失させる目的で、抗生物質による治療が必要なのだが、vegetation の外部には、線維素網が付着しており、抗生剤の浸透が極めて困難であり、その菌塊は、増殖期ではなく “rest cell” の状態であるため、抗生剤の抗菌力が弱められる。したがって、

^{†1,2} 岐阜県関市若草通 5-1 ; 5-1, Wakusadori, Seki-shi, Gifu, 501-3802 Japan

大量の抗生剤投与と高濃度の持続が必須である³⁾。

一方、*Haemophilus aphrophilus* は、グラム陰性通性嫌気性桿菌、口腔内の常在菌で、病原菌となることはきわめてまれであるが、重篤な感染症を引き起こすことがあり、心内膜炎・脳膿瘍が最も一般的にみられる感染症で、心内膜炎・脳膿瘍例は20～30歳代の発症が多くを占めている⁴⁾。これらは、いずれも心疾患・免疫不全等の基礎疾患を有している例に多く発症する。

今回、*H. aphrophilus* による IE 患者の長期間に亘る抗生剤投与中、gentamicin (GM) 大量投与に対して治療薬物モニタリング (TDM) を実施した。また、本症例を通して、IE 患者への GM 投与について考察を加えたので報告する。

症 例

症例：25歳、女性

既往歴：歯科治療中、花粉症

主訴：発熱、全身倦怠感

現病歴：1998年3月1日より、38～39℃の発熱が出現し、近医を受診し抗生剤等の内服投与を受けていたが、軽快しないため3月23日当院を受診し、精査加療のため入院となった。

入院時所見：身長168cm、体重54.0kg、体温39.0℃、白血球 (WBC) 19600/ μ L、赤血球 (RBC) 421万/ μ L、血色素 (Hb) 11.9g/dL、ヘマトクリット (Ht) 35.5%、

血小板 (Plt) 15.9万/ μ L、尿素窒素 (BUN) 12.7mg/dL、血清クレアチニン (Scr) 0.5mg/dL、GOT 26 IU/L、GPT 21 IU/L、LDH 433 IU/L、 γ GTP 15 IU/L

副作用・アレルギー歴：なし

入院中の経過 (図1)：3/23の WBC は19600/ μ L、C-reaction protein (CRP) は13.8mg/dLであった。全身検査を実施したところ、心エコーで、僧帽弁に2個の vegetation (16mm×11mm, 9mm×3mm) が、さらに頭部 MRI で小膿瘍が数カ所確認され、血液培養で、*H. aphrophilus* が陽性であった。3/26 *H. aphrophilus* による IE と診断され、パニペネム (PAPM)、次に CP・ABPC・セフトキシム (CTX)、オフロキサシン (OFLX) の大量多種の抗生剤による治療が開始となった。4/6に左下肢動脈に塞栓が出現し、4/14には治療前の菌株 (3/27) ではみられなかった薬剤に対する耐性が治療後株 (4/1) で認められ、ABPC・ペニシリン (PCG)・CTX・イミベネム (IPM) 等の MIC が上昇した (表1)。4/14に感受性のよい GM・ホスホマイシン (FOM) 等の併用に変更となった。その後、CRP の低下、解熱、心エコー上 vegetation size も縮小してきた。5/4に vegetation size が3mm×1mm となったところで、左中大脳動脈に塞栓症をおこし軽い失語症を引き起こした。vegetation が分解して、その一部が頭に飛散したと考えられる。5/7には心エコー上 vegetation は消失した。再開通後に伴い軽い出血、中等度の脳浮腫

図1. 感染性心内膜炎患者の臨床経過

表 1. 3/27と4/1における MIC の変化

単位 $\mu\text{g/mL}$

抗生剤	3月27日	4月1日
ABPC	0.13	>16
PCG	0.13	>4
PIPC	1	>32
CEZ	1	>32
CTM	0.13	>32
CMZ	1	
CTX	0.13	>16
CZX	1	
LMOX	8	
AZT	4	>64
GM	1	1
AMK	4	4
MINO	0.5	0.5
IPM	0.5	>16
OFLX	0.03	0.06
EM	4	4
CLDM	32	>32
FOM		>2

が5/11のMRIで確認され、全身痙攣が1回発現したが、濃グリセリン・果糖注射液、抗痙攣剤で脳浮腫等が軽減し、神経学的な異常も消失した。5/21、ふらつきが出現し、GMによる前庭神経失調と診断されGMが中止となった。6/1にはCRP 0.3mg/dLと低下したが6/3に再び39℃台の発熱があり、CRP 4.5mg/dLと上昇したためレボフロキサシン (LVFX) 600mg/日が開始となった。6/15に解熱、CRP(－)、経食道エコー図上、僧帽弁の肥厚を残すのみとなり、6/30に元気に退院することができた。8/10内科・耳鼻科両診療科内服処方中止、かつ治療も中止となった。

方 法

GM投与直前および投与終了後60分に採血し、外部委託（シオノギ臨床検査ラボラトリー）により血清GM濃度を測定した。なお、検体提出（依頼）から結果報告まで1日を要した。得られた投与直前値と投与終了後60分の血中濃度値からVCM・TDM解析用ソフト Ver 2⁵⁾を用いて、ベイジアン法により血中濃度の解析を行った。解析は1-compartment modelに従って行い、母集団パラメータにはZaskeらの報告した体内動態パラメータ⁶⁾を用いた。体内動態パラメータの平均値と標準偏差を用いて、標準偏差を平均値で割って、それを個体間変動(ω)とした。すなわちクリアランス(CL)に0.088L/hr/kg ($\omega=36\%$)、分布容積(Vd)に0.18L/kg ($\omega=39\%$)

を母集団パラメータとして用いた。固体内変動(σ)は15%と仮定した。解析により得られた患者推定パラメータを用いて血中濃度をシミュレーションし最適投与量および投与間隔の設定を行った。定常状態の目標血中濃度は投与終了後（予測 peak）値を6～10 $\mu\text{g/mL}$ および投与直前（予測 trough）値を2 $\mu\text{g/mL}$ 以下とした⁷⁾。なお、population pharmacokineticsにより算出したpeak値を予測 peak 値、trough 値を予測 trough 値とした。一方、聴力障害の指標として、聴力損失度、腎障害の指標としてBUN、Scr、尿蛋白をモニターした。

結 果

4/14より1回40mgを1時間かけて1日3回の点滴静注が開始となった。4/16の血中濃度は、直前値1.0 $\mu\text{g/mL}$ 以下測定不能、終了後60分1.6 $\mu\text{g/mL}$ より予測されたpeak値は3.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。そこで、1回80mg～100mgを1時間かけて1日4回の点滴静注（予測 peak 値6.3～7.9 $\mu\text{g/mL}$ 、予測 trough 値0.2～0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）を医師に提言した。4/20より1回80mgを1時間かけて1日3回の点滴静注（予測 peak 値6.2 $\mu\text{g/mL}$ 、予測 trough 値0.1 $\mu\text{g/mL}$ ）に変更となった。4/22の血中濃度直前値1.0 $\mu\text{g/mL}$ 以下測定不能、終了後60分1.8 $\mu\text{g/mL}$ より予測されたpeak値は5.2 $\mu\text{g/mL}$ と予測値に比べて低値であったため、1回150mg～160mgを1時間かけて1日4回の点滴静注（予測 peak 値6.6～7.1 $\mu\text{g/mL}$ 、予測 trough 値0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）を医師に提言した。4/23にはvegetation sizeが不変、熱発症状から再燃が懸念されるため、4/29より1回160mgを1時間かけて1日4回の点滴静注（予測 peak 値7.1 $\mu\text{g/mL}$ 、予測 trough 値0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）に変更となった。4/30の血中濃度直前値1.9 $\mu\text{g/mL}$ 、終了後60分8.4 $\mu\text{g/mL}$ より予測したpeak値が13.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。予測 peak 値が有効域上限値を超えていると判断されたので、1回100mgを1時間かけて1日4回の点滴静注（予測 peak 値8.6 $\mu\text{g/mL}$ 、予測 trough 値1.2 $\mu\text{g/mL}$ ）を医師に提言した。ここで、足の痛みの軽減、vegetation sizeが縮小傾向、解熱傾向を示しはじめた。5/2より1回100mgを1時間かけて1日4回の点滴静注に減量変更となった。5/6の血中濃度直前値1.6 $\mu\text{g/mL}$ 、終了後60分5.4 $\mu\text{g/mL}$ より予測されたpeak値が8.4 $\mu\text{g/mL}$ と目標濃度のため、このまま継続することを医師に提言した。5/21の血中濃度直前値1.4 $\mu\text{g/mL}$ 、終了後60分5.2 $\mu\text{g/mL}$ よりpeak値が8.9 $\mu\text{g/mL}$ と目標濃度範囲内であることが予測された。一方、脳浮腫が生じたところよりふらつきが出現し、耳鼻科よりGMによる前庭神経失調と診断され5/21に中止となった(図2)。聴力は、常に正常範囲内であり、8月にはふ

図2. GM の TDM

図3. BUN・Scr・尿蛋白・聴力損失度の推移

らつきが消失した。なお、フェニトインの血中濃度は、5/15に12.4 μg/mLと正常範囲内であり、フェニトイン中止後もふらつきが持続していたことから、耳鼻科医師は、GMによるふらつきであると判断した。BUN, Scr, 尿蛋白は正常値範囲内であった(図3)。

考 察

GM^(7,8)は、血清 trough 値の上限を超えると中毒症状の発生頻度も高くなり、かつ重篤度も大きくなる。聴器毒性は、2～10%の患者で発生し不可逆的な難聴に進行し、初期段階の聴器毒性は通常可逆的で、平衡感覚障害

表 2. GM の 5 時点での薬物動態値と血中濃度

	CL (L/hr/kg)	Vd (L/kg)	T1/2 (hr)	Ke (hr ⁻¹)	Dose (mg/day)	trough(μg/mL)	60分(μg/mL)	peak(μg/mL)	予測trough値(μg/mL)	予測peak値(μg/mL)	
①2000/4/16	0.116	0.175	1.047	0.662	120(40×3)	1.0以下	1.8	3.1			
②2000/4/22	0.206	0.313	1.055	0.657	240(80×3)	1.0以下	1.8	5.2	①のパラメータより算出 0.1	①のパラメータより算出 6.2	
③2000/4/30	0.092	0.177	1.330	0.521	640(160×4)		1.9	8.4	13.3	②のパラメータより算出 0.3	②のパラメータより算出 7.1
④2000/5/6	0.092	0.187	1.414	0.490	400(100×4)		1.6	5.4	8.4	③のパラメータより算出 1.2	③のパラメータより算出 8.6
⑤2000/5/21	0.095	0.178	1.166	0.537	400(100×4)		1.4	5.2	8.9	④のパラメータより算出 1.5	④のパラメータより算出 8.8
文献値5)	0.088±0.032	0.18±0.07	1.6±0.9	0.53±0.20							

は蝸牛障害とほとんど同時に発生し、めまい・ふらつき・悪心・はきけ・眼振などの症状が発現する。腎毒性は、聴器毒性とは異なり、投与中止や血清中濃度の適切なコントロールで回復する。以上より、聴器毒性の初期症状出現時でGMを投与中止したことで、不可逆的な副作用の発現を防止できたといえる。一方、GM大量投与により懸念された腎障害は発現しなかった。BUN・Scr・尿蛋白が正常値範囲内であることから示唆される。

今回、GMのTDMを5時点で実施し、薬物動態に関する結果を得た(表2)。なお、測定値は、Winterが提唱しているように⁹⁾、急激な濃度の変化である点滴終了点ではなく、初期分布相が終了したと考えられる点滴終了後60分値からpeak値を予測する方法を選択した。4/16、4/22、特に4/22のCL、Vdのパラメータが大きく変動しており、4/30、5/6、5/21はあまり変動がない。4/30は、peak値は予測peak値より、1.9倍以上、trough値は予測trough値より6.3倍以上高い濃度を示していた。一方、アミノグリコシド系抗菌剤(AGs)は蛋白結合率が低く水溶性であるため分布容積(Vd)は、細胞外液量に近似するといわれている¹⁰⁾。また、重症感染症患者では、AGsの血管および細胞膜透過性が亢進し、細胞外液量が増加することが知られている¹¹⁾。その結果、AGsのVdが増大すると考えられる^{12,13)}。本症例では、恐らく心機能が低下していることから、Vdが変動し、薬物動態に影響を及ぼしたと考えられる¹⁴⁾。治療前の病態初期には、GMの体内動態が既報のパラメータから大きく変化する可能性があるため、最適投与を設定するためには頻回のTDMが必要である。GMのIE患者における母集団パラメータであれば、より正確な予測が可能となったと考えられる。また、高投与量に伴う副作用発現のリスクが上昇するため、腎機能障害および聴力障害などの副作用をモニタリングする必要性もある。

1回80mg 1日3回投与では、vegetationが不変であっ

たが、1回160mgまたは100mg 1日4回投与へ変更することで、vegetationの消失、CRPの低下、解熱などが認められた。以上より、vegetationの縮小はGMの高い血中濃度による効果の可能性が示唆された。vegetation中央の濃度を上げるためにはMICの5～8倍にする必要があるといわれている^{1,3)}。vegetation中央濃度は、血中濃度より低く、このため、添付文書の用法用量より多い量を頻回かつ長期間投与する必要がある。小林は、GMの1日3～4日投与を提唱している¹⁵⁾。本症例は、GMの大量投与にて、組織への濃度が高くなり、細菌の塊であるvegetation内に浸透することが可能となりvegetation sizeを縮小および消失することができ、治療へと導くことができた。Morrisらは⁸⁾、AGsの1日1回投与を推奨しているが、Winterは、患者の状態などにより異なることを唱えている⁹⁾。また、IEへのGM投与の症例報告は、その多くが、最終的に外科的な弁置換術を施行する場合が多い¹⁶⁻²⁰⁾。本症例は、内科的治療のみで治癒に至った稀少な症例でもあり、また、この症例から、IEのvegetationを消失させるためには、AGs 1日4回投与の有効性が示唆された。

謝辞 本稿の執筆に際してご指導ならびにご校閲いただいた金沢大学薬学部教授辻彰先生、元岐阜大学付属病院薬剤部堀内正先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 北畠顕, “今日の治療指針2001年版 (Volume 43)”, 多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口徹, 北原光夫編, 医学書院, 東京, 2001, pp. 361-363.
- 2) W.R. Wilson, A.W. Karchmer, A.S. Dajani, K.A. Taubert, A. Bayer, D. Kaye, A.L. Bisno, P. Ferrieri, S. T. Shulman, D.T. Durack, Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms, *JAMA*, **274**, 1706-1713 (1995).

- 3) 兼本成斌, “循環器系疾患の基礎と臨床”, 五島雄一郎, 鈴木弘文監修, 薬業時報社, 東京, 1982, pp.203-208.
- 4) 那須勝, “新化学療法ハンドブック”, 上田泰, 清水喜八郎編, 永井書店, 大阪, 1982, pp.519-524.
- 5) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, Visual Basic によるベジアン法に基づく TDM 支援のための体内動態解析ソフトウェアの開発, TDM 研究, **14**, 179-188 (1997).
- 6) D.E. Zaske, R.J. Cipolle, J.C. Rotschafer, L.D. Solem, N.R. Mosier, R.G. Strate, Gentamicin pharmacokinetics in 1640 patients: method for control of serum concentrations, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **21**, 407-411 (1982).
- 7) 伊賀立二, “薬物投与設計のための TDM の実際”, 伊賀立二, 齋藤侑也編, 薬業時報社, 東京, 1993, pp.314-327.
- 8) R.G. Morris, B.C. Sallustio, A.A. Vinks, D.F. Legatt, Z.H. Verjee, E. ElDesoky, Some international approaches to aminoglycoside monitoring in the extended dosing interval era, *Ther. Drug Monit.*, **21**, 379-388 (1999).
- 9) M.E. Winter, “ウインターの臨床薬物動態学の基礎”, 樋口駿監訳, 篠崎公一, 平岡聖樹, 椎名宏吉編, 薬業時報社, 東京, 1999, pp.107-142.
- 10) A.M. Ristuccia, B.A. Cunha, An overview of amikacin, *Ther. Drug Monit.*, **7**, 12-25 (1985).
- 11) H. Ellman, Capillary permeability in septic patients, *Crit. Care Med.*, **12**, 629-633 (1984).
- 12) E.C. Oparaoji, E.E. Cornwell, E. Hekmat, R.L. Cheong, J.S. Adir, S. Siram, Aminoglycoside volume of distribution in postoperative patients with septic shock, *Clin. Pharm.*, **12**, 131-134 (1993).
- 13) J.E. Pennington, D.C. Dale, H.Y. Reynolds, J.D. Mac-Lowry, Gentamicin sulfate pharmacokinetics: lower levels of gentamicin in blood during fever, *J. Infect. Dis.*, **132**, 270-275 (1975).
- 14) D.E. Zaske, “Applied Pharmacokinetics”, ed. by W. E. Evance, J.J. Schentag, W.J. Jusko, Inc., Vancouver, 1992, pp.14-1-14-47.
- 15) 小林芳夫, “「治療」創刊80巻記念増刊号(1998)”, 内山真一郎, 金沢実, 梅村敏, 浅木茂, 杉本元信, 細谷龍男, 斎藤厚, 檀和夫, 千原和夫, 近藤啓文, 森田寛編, 南山堂, 東京, 1998, pp.798-799.
- 16) 湯川尚一郎, 池田寿昭, 池田一美, 鬼塚俊朗, 鈴木秀道, 鈴木克昌, 赫寛雄, MOF で発症した感染性心内膜炎の1例, 日本救急医学会関東地方会雑誌, **20**, 502-503 (1999).
- 17) 磯部光章, 発熱と息切れを訴える24歳男性, 臨床医, **25**, 2098-2099 (1999).
- 18) 野村裕一, 荒武真司, 柳貞光, 西順一郎, 戸田理一郎, 河野幸春, 奥章三, 森山由紀則, 吉永正夫, 宮田晃一郎, Abiotrophia defectiva による感染性心内膜炎の1例, 日本小児循環器学会雑誌, **15**, 570-575 (1999).
- 19) 吉田衣江, 松原弘明, 柴谷伸行, 田村晃浩, 梅田幸久, 西上尚志, 永田登志子, 森泰清, 正木浩哉, 村澤聡, 岩坂壽二, 稲田満夫, 免疫複合体腎炎を合併した巨大大動脈弁 vegetation を伴う感染性心内膜炎の1例, 日本腎臓学会誌, **40**, 359-363 (1998).
- 20) 朝倉利久, 青木啓一, 田所雅克, 田中宏衛, 古田昭一, メチシリン耐性表皮ブドウ球菌による活動期大動脈弁位人工弁心内膜炎の1手術治験例, 日胸外会誌, **44**, 1185-1192 (1996).