

【症例報告】

Teicoplanin 投与が有効であった再燃性 MRSA 骨髄炎の 1 例

継田 雅美¹⁾・吉川 博子²⁾¹⁾新潟市民病院薬剤部*, ²⁾同 内科

(平成 14 年 1 月 7 日受付・平成 14 年 1 月 16 日受理)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 骨髄炎を発症し腎機能障害を有する 59 歳の女性に対し、TDM を実施しながら teicoplanin (TEIC) の投与を行い軽快した。症例は当初 vancomycin (VCM) の全身ならびに局所投与を受けたが一時的に軽快するも再発し、軽度の腎機能障害を併発した。骨移行性の高さや腎機能への影響が少ないことから TEIC を選択し、TDM により投与量と間隔を設定した。TEIC は腎機能を低下させることなく長期投与にも耐えうる薬剤であり、TDM により安全かつ有効に投与できる。したがって MRSA 骨髄炎において選択しうる薬剤と考える。

Key words: MRSA, teicoplanin, TDM, osteomyelitis

慢性細菌性骨髄炎の起因菌は *Staphylococcus aureus* が大多数であり、近年 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染の増加が指摘されている。病巣の搔爬・洗浄とともに抗生物質の投与が行われるが、その投与期間は少なくとも 4 週間必要であり、他の細菌感染症に比べ長期投与となる。また、MRSA 感染症のなかでも骨髄炎はもっとも難治性の疾患といわれており、現在治療に用いることができるのは保険適応薬である vancomycin (VCM) のみである。今回、MRSA 骨髄炎に対し、VCM の全身投与と局所投与を行ったが改善傾向のみられない腎機能低下患者に対し TEIC を投与し TDM を実施した。その結果有効であったので報告する。

I. 症 例

症例: 59 歳, 女性

既往歴: 糖尿病, 子宮癌

現病歴: 2001 年 1 月上旬, 自宅内で滑って 2 回転倒した。その後大腿部の痛みがとれずに当院を受診し右大腿骨頸部内側骨折の診断にて 1 月 19 日手術目的で整形外科入院となった。

入院時所見: 体重 29.2 kg, GOT 39 IU/L, GPT 33 IU/L, ALP 2,334 IU/L, LDH 459 IU/L, TP 6.8 g/dL, BUN 11.4 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, CRP 1.68 mg/dL, WBC 3,500/ μ L, RBC 307 \times 10⁶/ μ L, Hgb 9.6 g/dL, Hct 29.6%, PLT 292 \times 10³/ μ L。

入院中の経過 (Fig. 1): 2001 年 1 月 25 日人工骨頭置換術, 2 月 8 日創部洗浄ならびにデブリドーマン手術施行され, 2 月 10 日ドレーンが抜去された。2 月 8 日手術創と 2 月 13 日ドレーンより MRSA が検出され, VCM 0.5 g \times 2/day の全身投与が開始となった。2 月 20 日, 3 月 13 日と VCM ビーズ充填が行われ, 3 月 13 日手術創部からは MRSA 1+ と *Escherichia coli* 1+ が検

出された。3 月 28 日ドレーン抜去後の培養では MRSA は検出されず, *E. coli* 2+ と *S. aureus* ごく少数, 4 月 6 日の手術創部からは MRSA と *E. coli* が 1+ 検出された。4 月 12 日クロロマイセチンガーゼとイソジンガーゼを充填し, 4 月 23 日に VCM 全身投与が終了した。同日より clavulanic acid・amoxicillin と minocycline の内服が開始され, 5 月 2 日の開放膿からは *E. coli* のみの検出であり, cefcapene pivoxil の内服が追加投与となった。その後 5 月 23 日, 7 月 2 日の培養は陰性であった。7 月 13 日骨搔爬術と洗浄・デブリドーマンが行われ, 7 月 24 日のドレーン培養では陰性であったが, 7 月 25 日開放膿より MRSA 1+, *Enterococcus faecalis* 1+ が検出された。7 月 30 日の検査では CRP 0.88 と若干の上昇であったが, 38 $^{\circ}$ C を超える発熱があった。Cr は 1.0 mg/dL であり, 腎機能の低下がみられた。まず VCM が再投与され, 1.0 g \times 2/day で投与されたところ血中濃度が上昇し, 8 月 5 日で中止した。しかし, 8 月 20 日 CRP 10.02 と上昇し, 8 月 28 日骨搔爬術とともに局所洗浄のための髄腔内チューブ留置ならびに VCM ビーズ充填が行われ, 8 月 30 日 VCM 0.5 g の 1 回投与を行った。Cr に大きな変動はなく腎機能の悪化はみられなかったが, CRP の低下もなく発熱も続くため, 他の抗 MRSA 薬の投与を考慮する必要があり, TEIC を投与することとなった。400 mg 1 日, 200 mg 2 日間のローディングを行ったあと 3 日ごとに 200 mg を投与した。投与 24 時間後の血中濃度が 9/10 14.67 μ g/mL, 9/25 15.41 μ g/mL, 投与前値が 9/21 9.27 μ g/mL, 10/1 8.36 μ g/mL とローディングドーズを負荷したことにより早期に定常状態に達した。CRP は順調に低下し, 腎機能への影響も見られず軽快した。

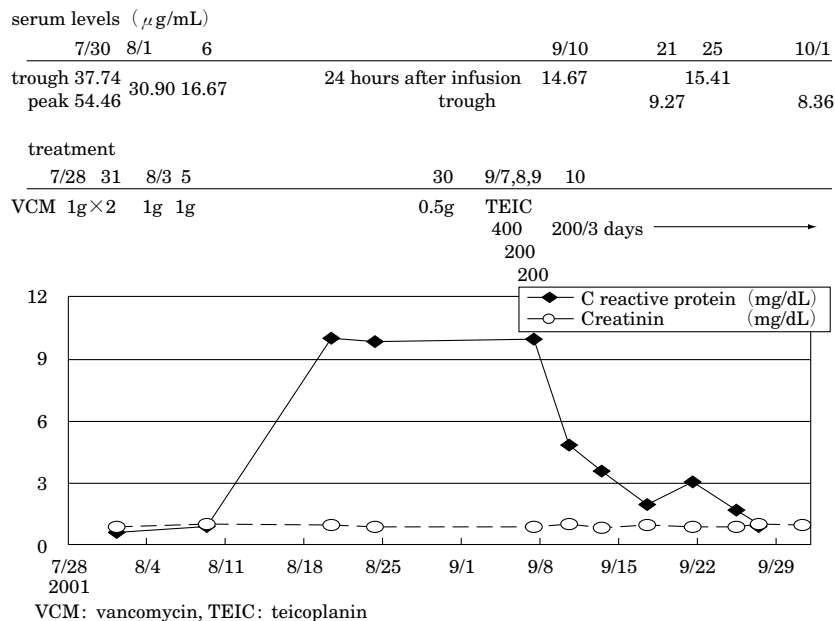


Fig. 1. Clinical course.

II. 考 察

骨髄炎の治療において抗生物質の投与期間は4~8週¹⁾, 成人の慢性骨髄炎ではESRが正常化するまで3か月以上の投与を要する場合もある²⁾, といわれており, 他の感染症に比べ長期投与となる。MRSA感染であると治療薬はVCMしか適応がなく, 長期投与においては腎障害などの副作用も懸念される。VCMのMRSA骨髄炎における有効性は85.7%であり³⁾非常に有効な薬剤ではあるが, 骨組織への移行率は高くなく, 症例によっては1日量を3gまで増量して改善したとする報告⁴⁾もある。このような背景から整形外科領域では「VCMビーズ充填法」⁵⁾が行われることがあり, 本症例においても3回施行された。「VCMビーズ充填法」はセメントにVCMを練り込んだものをビーズ状にし, 手術にて患部に埋め込む方法である。直接患部にVCMが接し, 徐々に放出されるため2週間程度はMRSAのMICを上回る組織濃度が維持されるとのことだが, 有効性についての評価は定まっていない。本症例においては全身投与にVCMビーズ充填法の併用によって一時的に軽快したように見えたが, 再手術により骨組織に侵襲がおよぶと再燃した。VCM全身投与においては血中濃度管理を行い, 骨への移行を考慮した上で目標トラフ濃度を高値(15~20 $\mu\text{g/mL}$)に設定した。2/13からの投与で期間は約10週間にわたったが, この間Crは0.6mg/dLから若干上昇し, 投与量が同一にもかかわらず血中濃度トラフ値も上昇したことから腎機能障害が疑われた。4/23のVCM投与終了後もCrは0.9~1.1mg/dLと変化なく, 7/25MRSA検出時のVCM投与ではトラフ値が37.74 $\mu\text{g/mL}$ と上昇し投与を中止せざるを得なかった上, 今後十分量を投与することが難しいと判断された

ため9/7よりTEICを投与することとした。TEICは骨髄炎の適応はないが, 米国でのオープンスタディにおける慢性骨髄炎79例での有効率は88.6%と報告されており⁶⁾, 本邦における治験段階でも73.5%⁷⁾と高い有効率をもっている。さらに骨組織への移行については海綿質では投与8時間後から, 緻密質では12時間後から血中濃度を上回る濃度となり, 高い骨移行性がある⁸⁾。腎機能への影響については, トラフ値が60 $\mu\text{g/mL}$ 以上になった場合に腎障害などの副作用に注意する必要がある⁸⁾とされており, 通常目標トラフ値である5~10 $\mu\text{g/mL}$ と大きな差があることから, より安全といえる。骨髄炎に対するTEICの投与方法には数件の報告がある。400mg/body/dayを最低でも4か月の投与を行った報告では76人中70人軽快し, 中止または減量が必要な患者は3人であった⁹⁾。また, 他の報告では4mg/kg/dayでは効果がなく, 15mg/kg/dayまでの範囲で増量が必要であったが, 12mg/kg/day以上ではTEICが原因と思われる副作用で中止となった例が28%であった¹⁰⁾。血中濃度に関する報告では, 目標トラフ濃度を10 $\mu\text{g/mL}$ として平均値で15mg/kgを週3回投与した44例中37例(84%)が軽快した¹¹⁾。米国のオープンスタディでは6mg/kg/dayと12mg/kg/dayの投与では後者の方が倍以上の頻度(13.1%)で副作用としての発熱がみられ, 発疹も同様に高用量で起こりやすかった⁶⁾。このような報告より, 投与量は6mg/kgとし, 目標トラフ濃度を10 $\mu\text{g/mL}$ 前後として投与計画をたてるのがよいと考えた。本症例では, 患者のCcrを約40mL/min弱と計算し, 添付文書上の用法用量にのっとり初期投与3日までは腎機能正常者と同量の400mg-200mg-200mgを投与し, 4日目以降は1日の用量を

3日ごとに投与方法を選択した。用量については、患者の体重が約30kgと通常成人の半分ということで初回投与量を400mgとしたが、血中濃度からみて至適投与量であったといえよう。また、投与間隔をあける方法を選択したのは、骨への移行を高めるためには1回投与量を多くし、ピーク値を上げる必要があると考えたからである。この投与方法により早期に血中濃度が定常状態に達し、腎機能に影響をおよぼすことなく軽快させることができた。本症例でのTEIC投与は11/11現在約9週間になるが、CRPは徐々に低下しており、Crに変化はない。このような軽度腎機能障害患者においてTEICは安全に長期投与が可能であり、TDMを行うことで有効性を期待することもできる。したがって、TEICはMRSA骨髄炎において有用な選択肢のひとつであると思われる。

謝辞

本論文の執筆に際してご指導いただきました新潟市民病院整形外科白旗正幸先生（現新潟大学）ならびに八木和徳先生に深謝致します。

文献

- 1) Mark H B, Robert B, 福島雅典（日本語版総監修）：メルクマニュアル第17版日本語版，p.463～464，日経BP社，東京，1999
- 2) David N G, Robert C M, Jr, Merle A S: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2001 (31st edition), p.50, Antimicrobial Therapy, U.S.A., 2001
- 3) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 他: MRSA感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績（第2報）。日化療会誌 43: 1048～1061, 1995
- 4) 草間真紀子, 中村悦子, 野川聖子, 他: MRSA 骨髄炎・関節炎における塩酸バンコマイシン投与設計の一症例。TDM 研究 18: 187～188, 2001
- 5) 金城 聡, 砂川秀行, 安里 潤, 他: バンコマイシン含有骨セメントビーズの使用経験。整形外科と災害外科 45: 774～777, 1996
- 6) LeFrock J, Ristuccia A, The Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. J Infect Chemother 5: 32～39, 1999
- 7) 林浩一郎, 河路 渡, 星野 孝: 整形外科領域の感染症に対する Teicoplanin の治療成績。Chemotherapy 41: 146～153, 1993
- 8) 注射用タゴシッド インタビューフォーム
- 9) Testore G P, Uccella I, Sarrecchia C, et al.: Long-term intramuscular teicoplanin treatment of chronic osteomyelitis due to oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients. J Chemother 12: 412～415, 2000
- 10) Greenberg R N: Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 34: 2392～2397, 1990
- 11) Graninger W, Presterl E, Wenisch C, et al.: Management of serious staphylococcal infections in the outpatient setting. Drugs 54: 21～28, 1997

A case of teicoplanin medication in reinfected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis

Masami Tsugita¹⁾ and Hiroko Yoshikawa²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Internal Medicine,
Niigata General Hospital, 2-6-1 Shichikuyama, Niigata, Japan

A 59-year-old woman with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis treated using teicoplanin (TEIC) had moderate chronic renal failure, so she was treated carefully with therapeutic drug monitoring (TDM) of TEIC. At first, she was treated with vancomycin (VCM) by intravenous infusion and VCM bead replacement therapy. Short-term remission was achieved, but only 2 months of treatment for renal failure was exacerbated, so the interruption of treatment led her osteomyelitis to recur. TEIC has 2 advantages over other anti-MRSA drugs—little influence on the kidneys, and good treatment of bone—so we chose TEIC for this patient, using TDM to set the adequate dose and interval. TEIC can be used in long-term medication without reducing kidney function and can be used safely and effectively with TDM, meaning TEIC is a possible alternative in treating MRSA osteomyelitis.