

【症例報告】

Teicoplanin が奏功した冠動脈バイパス術後に発症した methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 縦隔炎の 1 症例辻 泰弘¹⁾・佐道 紳一¹⁾・神村 英利²⁾・谷口真一郎³⁾¹⁾ 佐世保中央病院薬剤科*²⁾ 福岡大学筑紫病院薬剤部³⁾ 佐世保中央病院心臓血管外科

(平成 19 年 1 月 10 日受付・平成 19 年 3 月 9 日受理)

症例は 78 歳，女性。冠動脈三枝すべてに高度狭窄を有する重症三枝病変のため coronary artery bypass grafting 施行。術後 34 日目に縦隔炎と診断され，縦隔の排液から *Klebsiella pneumoniae* が検出された。このため，cefazopran (CZOP) を投与したが，術後 39 日目に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に菌交代した。その治療には腎機能障害を考慮し，arbakacin と vancomycin を使用せず teicoplanin (TEIC) 単剤投与を選択した。また，添付文書どおりの投与量では重篤な MRSA 縦隔炎には効果が乏しいと判断し，投与初期から薬物血中濃度モニタリング (TDM) を積極的に実施し，TEIC の血中トラフ濃度を投与終了まで $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ ($400 \rightarrow 200 \text{ mg/日}$) に維持することに努めた。その結果，臨床症状・検査成績は改善し，MRSA も消失したため，投与 50 日目で投与中止した。

TEIC の血中濃度を添付文書どおり， $5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ に設定すると多くの MRSA 感染症例には無効とされており，TEIC の用法・用量もしくは基準濃度域については再検証が必要である。MRSA 縦隔炎に対しては，TDM を積極的に行い，TEIC の血中トラフ濃度を $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に設定することが新たな治療手段の一つになると考えられた。

Key words: teicoplanin, TDM, mediastinitis, MRSA

近年，急速な高齢化社会を迎え，基礎疾患や合併症を有する心臓血管外科手術例は増加傾向にあり，術後の感染性心内膜炎や縦隔炎症例も散見される¹⁾。中でも，縦隔炎は開心術の 1~4% 程度に発症し，いったん発症すると重篤で予後不良となる。術後縦隔炎において最も多い起因菌は *Staphylococcus aureus* である。特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が半分以上を占めており，MRSA 縦隔炎に罹患した患者の死亡率は約 20~40% と高い^{2~4)}。また，MRSA 縦隔炎の薬物療法では感染性心内膜炎治療に準じた高用量・併用投与を行うことが知られている⁵⁾。しかし，その至適投与量を設定した投与基準およびガイドラインなど，確定したものはなく議論も多いのが現状である。

一方，teicoplanin (TEIC) は vancomycin (VCM) と同様に MRSA 感染症治療に汎用されているグリコペプチド系の抗菌薬である。本薬剤は VCM に比して腎毒性等の副作用が少なく⁶⁾，半減期が長い⁷⁾ため 1 日 1 回投与が可能であることが利点とされている。また，TEIC の添付文書⁷⁾には「トラフレベルの血中濃度は $5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ に保つことが投与の目安になるが，敗血症や重症感染症においては確実な臨床効果を得るために $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を保つこと。」と記載されており，薬

物血中濃度モニタリング (TDM) が推奨されている。しかしながら，TEIC は画一的に血中トラフ濃度を $10 \mu\text{g/mL}$ に設定しても効果が得られない場合があり⁸⁾，疾患・病態別に治療効果が期待される血中トラフ濃度は明らかとなっていない。

今回われわれは，coronary artery bypass grafting (CABG) 術後に MRSA 縦隔炎を発症し，投与初期から TEIC の血中トラフ濃度を $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の高濃度域に維持することで，良好な結果が得られた症例を経験したので報告する。なお，本論文は佐世保中央病院 (本院) 倫理委員会の承認を得て執筆したものである。

I. 症 例

患者は 78 歳，女性。既往歴として慢性関節リウマチ，高脂血症，高血圧，2 型糖尿病があった。

2006 年 4 月，呼吸困難，胸部圧迫感が出現し近医を受診した。心筋トロポニン T 0.41 ng/mL ，血中ミオグロビン 82 ng/mL と軽度な上昇が観察され，さらに胸部レントゲンにより，心拡大と胸水貯留が認められたため，本院外来を紹介受診し，そのまま入院となった。

入院時現症：身長 152.0 cm ，体重 64.0 kg ，血圧 $120/70 \text{ mmHg}$ ，脈拍 $82/\text{min}$ ，HbA1c 6.2% ，インスリンおよび

*長崎県佐世保市大和町 15 番地

ステロイドの投与歴なし。胸部コンピュータ断層撮影 (CT) にて大動脈弓に壁石灰化が散見された。

入院時検査所見：末梢血検査では白血球数 $5,900/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $380 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量 11.6 g/dL 、ヘマトクリット値 34.1% 、血小板数 $23.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と正常であり、PT (INR) は 1.29 と軽度な上昇を認めた。生化学検査では Alb が 3.2 g/dL と若干減少していたが、Na 140.8 mEq/L 、K 4.1 mEq/L 、Cl 102 mEq/L 、BUN 21.5 mg/dL 、Cr 1.09 mg/dL 、AST 27 IU/L 、ALT 20 IU/L と肝機能・腎機能および電解質は正常範囲内であり、CRP は 0.8 mg/dL と軽度上昇していた。

入院後経過：入院 20 日目の心臓カテーテル検査 (CAG) で、冠動脈全体に高度石灰化と壁不整変化が認められ、RCA #2 99%、#3 100%、LAD #6 90%、#7 90%、#9 90%、LCx #11 99% delay、#14 99% delay、#15 90% と冠動脈三枝すべてに高度な狭窄を有することが明らかとなり、入院 26 日目に CABG 目的で本院心臓血管外科に転科となった。

入院 29 日目に CABG (LITA-LAD #8, Ao-SVG-RCA #4PD, Ao-SVG-LCx #14PL) を施行した。術後の循環血行状態に問題はなく、冠動脈造影 CT で確認したところ、すべてのバイパスグラフトは開存良好であった。しかし、入院 43 日目に左側頭葉に脳梗塞を発症し、徐々に摂食障害がみられるようになり、入院 56 日目より経管栄養を開始した。入院 62 日目には、白血球数 $13,100/\text{mm}^3$ 、CRP 20.1 mg/dL と高値を示した。翌日、胸部 CT を施行したところ縦隔炎を発見し、同日のうちに緊急開胸ドレナージ術を施行した。また、術中培養 (縦隔部) より *Klebsiella pneumoniae* が多量に検出されたため、急性期の重症感染症と判断し、cefazopran (CZOP) 投与を開始した。この時点の生化学検査では BUN 114.6 mg/dL 、Cr 3.24 mg/dL と腎機能障害がみられたので、CZOP の投与量は $1,000 \text{ mg/day}$ で開始した。その後、白血球数と CRP は低下したが発熱は持続したため、再度、細菌培養検査を実施したところ、入院 67 日目の縦隔ドレイン排液より MRSA が検出された。このため、入院 69 日目に大網充填術を施行した。

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠した感受性試験の結果、検出された MRSA は arbekacin (ABK) と VCM および TEIC に感受性を示したが、本症例には腎機能障害があったため、TEIC を選択した^{6,9)} (Fig. 1)。TEIC は、添付文書どおりの投与量では重症の MRSA 縦隔炎には効果が乏しいと判断し、血中トラフ濃度が $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ になるように初期投与量を 400 mg/day と設定し、感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン¹⁰⁾ を参考に 6 週間の予定で開始した。なお、TEIC 投与中、創部の洗浄は生理食塩水のみで行い、他の抗菌薬、超酸化性水およびポピドンヨード希釈溶液等を使用しなかった。入院 74 日目 (TEIC 投与開始 6

日後) の血中トラフ濃度は $18.0 \mu\text{g/mL}$ であり、目標値に達していなかった。そこで、予測値推定の信頼性が高いとされる中山ら¹¹⁾ の母集団パラメータを利用したテイコプラン TDM 解析支援ソフトウェア Ver. 2.0 (アステラス製薬 (株) 提供) で、血中濃度のシミュレーションを実施した。その結果、現状の 400 mg/day を継続した場合でも数日後には $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ が維持できることを確認できたため投与量変更は行わなかった。

入院 80 日目に経鼻胃管から新鮮凝固塊が認められ、出血性胃潰瘍を併発した。また、肝機能の低下がみられた。入院 81 日目 (TEIC 投与開始 13 日後) の血中トラフ濃度は $33.9 \mu\text{g/mL}$ と高値であった。TDM にて投与量を $1/2$ に減量しても $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ が維持できることが判明したため、 200 mg/day へ減量した (Fig. 2)。その後、炎症反応は低下し、創部の状態は改善がみられた。入院 97 日目の血液培養検査および 103 日目の縦隔膿培養検査により、MRSA の消失が確認された。入院 102 日目 (TEIC 投与開始 34 日後) の血中トラフ濃度は $22.0 \mu\text{g/mL}$ であった。その後、呼吸循環動態も安定したので、入院 109 日目に人工呼吸器から離脱した。入院 118 日目 (TEIC 開始 50 日後) に MRSA による縦隔炎は治癒したと判断し、抗菌薬投与を中止した。以後、経口摂取が可能となり、発語も認められるようになったため、入院 152 日目に介護・リハビリ目的で転院となった。なお、TEIC の投与期間中は感受性試験を随時実施し、感受性に変動が認められないことを確認しながら、投与を継続した。

II. 考 察

TEIC は 1988 年にフランス、イタリアで上市されたのをはじめとして、現在世界 50 カ国以上の国々でグラム陽性菌に対する抗菌薬として販売されているが、本邦では 1998 年に MRSA に限定した承認を得たばかりであり、その使用については不明な点も多い。近年、グリコペプチド系抗菌薬の臨床効果と相関する pharmacokinetic/pharmacodynamic パラメータは Time above MIC および AUC/MIC とされ、VCM は治療効果と相関する目標値が報告¹²⁻¹⁴⁾ されている。海外では、感染性心内膜炎を含めた重症感染症の治療における臨床成績をもとに、TEIC の血中トラフ濃度は $20 \mu\text{g/mL}$ が必要であると考えられている¹⁵⁾、未だ、本邦では詳細な検討はなされておらず、本症例が MRSA 縦隔炎に対して血中トラフ濃度を投与初期から $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ を維持設定した初めての報告である。また、本邦では血中トラフ濃度が $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 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¹⁶⁾。しかしながら、樋口ら¹⁷⁾ は TEIC 投与中の肝機能検査値異常の危険因子を多変量解析し、TEIC の血中トラフ濃度が $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ でも、肝機能値に影響を及ぼさないことを示唆している。これらより、TEIC の血中トラフ濃度を $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に設定しても肝障害は一過性であり、安全性に問題ないと考えられるが、本症例でも一過性の肝

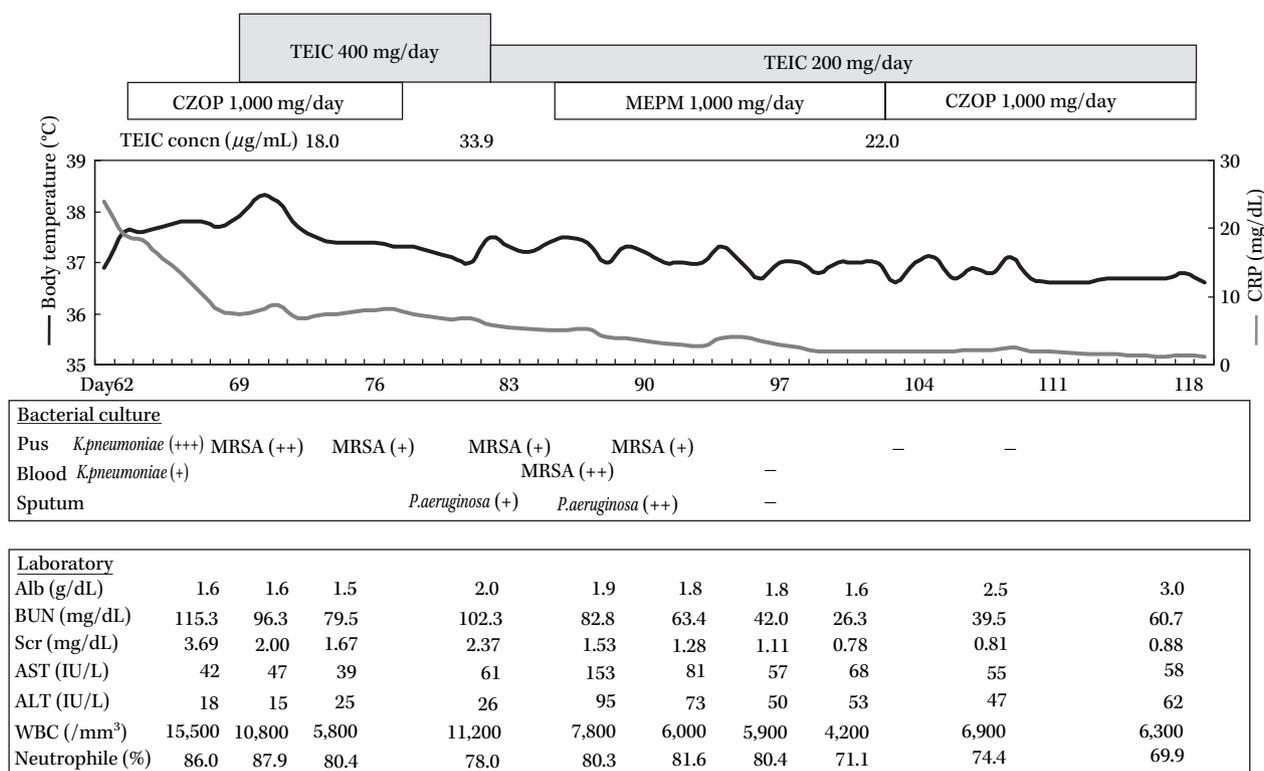
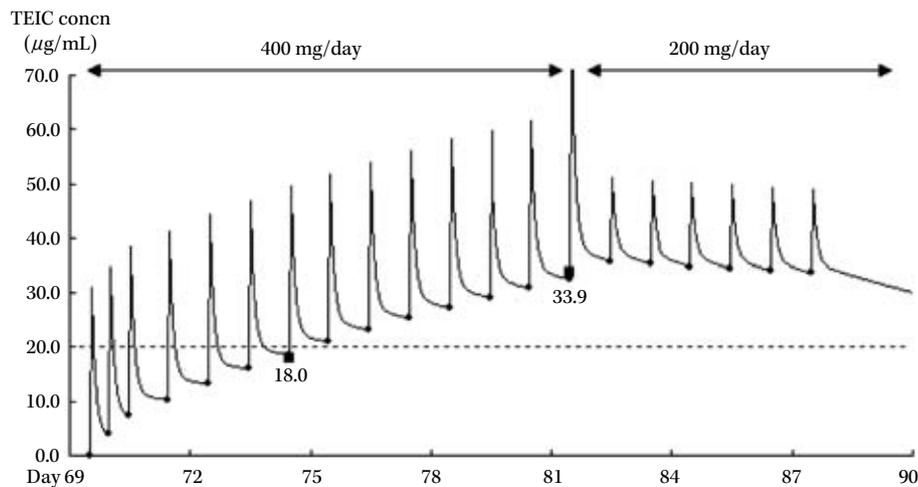


Fig. 1. Clinical course.

TEIC: teicoplanin, CZOP: ceftazidime, MEPM: meropenem.

Fig. 2. Computer simulation of serum concentration of teicoplanin. 400 mg \times 2/day \times 1 day \rightarrow 400 mg \times 1/day \times 11 days \rightarrow 200 mg \times 1/day \times some days.

Simulation was done using software from Astellas Pharma Inc. based on a two-compartment model by Bayesian estimation.

機能低下がみられた。因果関係は不明であるが、本症例で肝機能低下および出血性胃潰瘍を併発した時点と血中トラフ濃度が約 30 μ g/mL の時点がほぼ同時であったことから、安全性の指標として血中トラフ濃度の上限値の検討が今後の課題であると考えられる。

縦隔炎の起原菌が MRSA の場合、抗菌薬が著効せず治療はきわめて困難となる。近年、Dodds¹⁸⁾ は女性、70

歳以上の高齢者および糖尿病患者は MRSA による術後縦隔炎の危険因子であると特定している。本症例はこれらの危険因子をすべて満たしており、重篤な症例であった。さらに、投与初期から TEIC の血中トラフ濃度が \geq 20 μ g/mL の高濃度域を維持していたにもかかわらず、縦隔膿から MRSA が検出され、消失するまで 37 日を要している。この時間的な経過から推察すると、もし血中

トラフ濃度を添付文書どおりに設定していたら、より重篤化・難治化したことが考えられる。

現在までに開心術後の縦隔炎の閉鎖式持続洗浄法として種々の方法が試みられている¹⁹⁻²¹⁾。しかし、局所投与における抗菌薬の組織内薬物動態は検討されておらず、感染局所への抗菌薬の塗布は組織を刺激するだけで必ずしも有効でない場合もある²²⁾。また、縦隔腔の形態が複雑でドレナージが不完全な場合には洗浄法での効果は期待できないことも考えられる。市販後臨床試験により、TEIC は腎機能障害患者に対しても有効性および安全性が高いことが証明されており²³⁾、本症例において本薬剤の単独治療が有効であった理由として、TEIC は VCM と比較して脂溶性が高いため分布容積が VCM の数倍²⁴⁾と大きく、心臓への移行率も高い²⁵⁾こと、および大網充填法により感染局所への血行がより改善²²⁾したことが考えられる。一方、MRSA 縦隔炎のように抗菌薬を長期に使用する場合、耐性菌の発生を念頭に置く必要がある。特に、VCM では近年耐性の報告^{26, 27)}が散見されている。TEIC は腎機能障害にも使用でき、現在のところ耐性化の問題も少ないことから、MRSA 縦隔炎に対する抗菌薬治療として有用であると考えられる。

以上、われわれは CABG 術後 MRSA 縦隔炎に投与初期から TEIC の血中トラフ濃度を $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に維持する新たな試みを行い、治癒できた症例を経験した。TEIC の血中トラフ濃度を添付文書どおりの $5\sim 10 \mu\text{g/mL}$ に設定すると多くの MRSA 感染症例には無効とされており、TEIC の用法・用量もしくは基準濃度域の妥当性について再検証が必要であるが²⁸⁾、MRSA 縦隔炎に対しては積極的な TDM により TEIC の血中トラフ濃度を $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に設定することが新たな治療手段の一つになると考えられる。また、MRSA 縦隔炎は頻繁に起こりうる症例でないが、今後は症例を集積し、今回の治療成績を臨床研究にて検証する必要があると思われる。

文 献

- 1) 光武耕太郎：心内膜炎の治療指針。内科 2005; 96: 854-9
- 2) Gardlund B, Bitkover C Y, Vaage J: Postoperative mediastinitis in cardiac surgery: microbiology and pathogenesis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 825-30
- 3) Siegman-Igra Y, Shafir R, Weiss J, Herman O, Schwartz D, Konforti N: Serious infectious complications of midsternotomy: a review of bacteriology and antimicrobial therapy. Scand J Infect Dis 1990; 22: 633-43
- 4) National nosocomial infection surveillance system report: data summary from January 1992-June 2001. issued August 2001. Am J Infect Control 2001; 29: 404-21
- 5) 抗菌薬使用のガイドライン、第 1 版。日本感染症学会/日本化学療法学会 編。協和企画、東京、2005; 158-62
- 6) Wood MJ: The comparative efficacy and safety of

teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 209-22

- 7) アステラス製薬株式会社：注射用タゴシッド[®]添付文書、第 12 版
- 8) 中山貴美子, 源馬 均, 上村桂一：高齢者の MRSA 下気道感染症におけるテイコプラニン TDM の検討。環境感染 2002; 17: 195-200
- 9) 明治製薬株式会社：ハベカシン[®]注射液添付文書、第 7 版
- 10) 戸塚恭一：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン。化学療法の領域 2006; 22 (Suppl 1): 104-12
- 11) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗：成人における Teicoplanin の母集団薬物動態解析。日化療会誌 2006; 54: 1-6
- 12) 稲垣有佐, 小松 方, 山本育由, 松尾収二：PK/PD パラメータおよびモンテカルロ法を用いた MRSA 肺炎に対する塩酸バンコマイシン治療の効果予測。日化療会誌 2005; 53: 297-301
- 13) Moise P A, Forrest A, Bhavnani S M, Birmingham M C, Schentag J J: Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring systemic for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm 2000; 57 (Suppl 2): S4-9
- 14) 辻 泰弘, 溝口晶子, 玉嶋史朗, 神村英利：MRSA 感染症高齢患者を対象としたバンコマイシンの PK/PD パラメータに関する考察。医療薬学 2006; 32: 1117-23
- 15) British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. J Hosp Infect 1998; 39: 253-90
- 16) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 門田孝子, 芝田信人, 他：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 2001; 18: 328-36
- 17) 樋口則英, 内田華奈子, 柳原克紀, 塚元和弘, 北原隆志, 一川暢宏, 他：テイコプラニン投与中の肝機能検査値異常変動の調査解析。日病薬誌 2006; 42: 1321-4
- 18) Dodds Ashley E S, Carroll D N, Engemann J J, Harris A D, Fowler V G Jr, Sexton D J, et al: Risk factors for postoperative mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 38: 1561-3
- 19) 市原利彦, 藤井玄洋, 江田匡仁, 佐々木通雄, 上田裕一：開心術における超酸化性水洗浄の効果—メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 縦隔炎を中心に—。胸部外科 2004; 57: 1110-2
- 20) Thurer R J, Bognolo D, Vargas A: The management of mediastinal infection following cardiac surgery, An experience utilizing continuous irrigation with povidone-iodine. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68: 962-8
- 21) Bryant L R, Spencer F C, Trinkle J K: Treatment of median sternotomy infection by mediastinal irrigation with an antibiotic solution. Ann Surg 1969; 196: 914
- 22) 松田 暉, 福嶋教偉：心臓血管外科領域の抗菌薬ガイドライン。日外会誌 2001; 102: 842-5

- 23) 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—有効性および安全性に関する検討—. 日化療会誌 2005; 53: 686-95
- 24) Harding I, Sorgel F: Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin. J Chemother 2000; 12 (Suppl 5): 15-20
- 25) Frank U K, Schmidt-Eisenlohr E, Mlangeni D, Schindler M, Hoh A, Beyersdorf F, et al: Penetration of teicoplanin into heart valves and subcutaneous and muscle tissues of patients undergoing open-heart surgery. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2559-61
- 26) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al: Dissemination in Japanese hospitals of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350: 1670-3
- 27) Centers for Disease Control and Prevention(CDC): *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. MMWR 2002; 51: 565-7
- 28) 柴田敏之: 抗菌薬の適正使用と TDM—抗 MRSA 薬を中心として—. 化学療法の領域 2006; 22: 192-9

A case report of successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitis after coronary artery bypass grafting(CABG) with high blood concentration of teicoplanin

Yasuhiro Tsuji¹⁾, Shinichi Sadoh¹⁾, Hidetoshi Kamimura²⁾ and Shinichiro Taniguchi³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Sasebo Chuo Hospital, 15 Yamato-cho, Sasebo, Nagasaki, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital

³⁾ Department of Cardiovascular Surgery, Sasebo Chuo Hospital

A 78-year-old woman with severe stenoses in all of three branches of the coronary artery underwent coronary artery bypass grafting. Cefozopran(CZOP) was administered because it was diagnosed a mediastinitis on day 34th after surgery and also *Klebsiella pneumoniae* was detected from the mediastinal fluid. On day 39th after surgery, the microbial substitution was occurred, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) was detected. In consideration of renal dysfunction, arbekacin and vancomycin were not used and teicoplanin(TEIC) alone was administered. We considered that the initial dosage recommended in the package insert exhibited little effect on severe MRSA mediastinitis and maintained TEIC blood trough levels at ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($400 \rightarrow 200$ mg/day) with therapeutic drug monitoring(TDM) during early administration. Clinical symptoms and test results improved to where MRSA was no longer detected. TEIC administration was halted on administration day 50.

TEIC administration at recommended doses of 5 to 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ exhibits no effect on most MRSA-infected patients, and TEIC dosage and concentration should be reviewed. A new treatment option for MRSA mediastinitis is to maintain TEIC blood trough levels at 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or higher under positive TDM.