

## 【症例報告】

Teicoplanin の TDM が有用であった *Corynebacterium jeikeium* による感染性心内膜炎の 1 例継田 雅美<sup>1)</sup>・塚田 弘樹<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 新潟医療センター病院薬剤局\*<sup>2)</sup> 新潟市民病院呼吸器科・感染症科

(平成 20 年 1 月 16 日受付・平成 20 年 5 月 1 日受理)

大動脈弁置換術後に *Corynebacterium jeikeium* による細菌性心内膜炎を発症した症例に対し、薬剤感受性結果より teicoplanin (TEIC) を投与した。血中トラフ濃度を測定し、TEIC 解析ソフトにて解析し投与量を調節した。開始時に 3 回ローディングを行ったが 3 日目トラフ値が低値であったため 4 日目に再ローディングを行った。トラフ値は 17  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となり目標値に達したが CRP の上昇と発熱が認められたため目標値を変更しながら再ローディングを繰り返し、最終的に 23~24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に調節した。約 7 週間の投与でベジテーションは消失し、副作用の発現はみられなかった。自己弁感染例に比べ、人工弁置換術後の感染性心内膜炎は予後不良例が多く、TDM により効果的に TEIC を投与できた例と考える。

**Key words:** infectious endocarditis, teicoplanin, therapeutic drug monitoring, *Corynebacterium jeikeium*

Teicoplanin (TEIC) はグリコペプチド系抗菌薬で、MRSA に有効な薬物である。TDM を行うことにより有効に使用でき、腎障害の発現がバンコマイシン (VCM) やアルベカシンに比べ少ないといわれている。また比較的組織移行が良く、心内膜炎を含む深部感染においても良い選択薬である<sup>1)</sup>。添付文書上の至適トラフ血中濃度は 5~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と記載されているが、実際に効果を期待できる濃度としては 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上必要であるケースもあると報告されている<sup>2)</sup>。

*Corynebacterium jeikeium* はグラム陽性桿菌で耐性度の高い菌である。このたび、耐性 *C. jeikeium* による感染性心内膜炎に対し TEIC が投与された症例について TDM を行い、外科手術を行わずに退院できた症例を経験したので報告する。

TEIC 血中濃度測定は FPIA 法により行い、TEICTDM 解析支援ソフトウェア Ver.1.2 (アステラス製薬株式会社) にて解析を行った。

### I. 症 例

患者：79 歳，男性，体重 51.6 kg。

主訴：発熱。

既往歴：高血圧症，前立腺肥大症。

身体所見：特記すべきことなし。

現病歴：平成 18 年 10 月 4 日大動脈弁置換術施行。術後は合併症なく，外来にて抗凝固治療が行われていた。平成 19 年 1 月 12 日より 39℃ の発熱があり，1 月 15 日に新潟市民病院循環器科を受診された。CRP は 10.48 mg/dL と高値を示し，血液培養よりグラム陽性桿菌が検出されたことと経食道心エコーにて疣贅が確認されたため，感染性心内膜炎の疑いにて 1 月 17 日に入院となっ

た。

入院後経過：1 月 15 日に血液より分離された菌は *C. jeikeium* と同定された。その後 17 日と 18 日にも同じ菌が血液培養より検出された。薬剤感受性結果で感受性が認められた薬剤はアミカシン・アルベカシン・エリスロマイシン・クリンダマイシン・ミノサイクリン・VCM・TEIC であり，TEIC を選択した。1 月 19 日 400 mg 投与，1 月 20 日 400 mg 12 時間ごとに 2 回投与，以後 1 日 1 回 400 mg を投与した。TEIC は生理食塩液 100 mL に溶解し，30 分で点滴静注した。1 月 22 日 TEIC 血中濃度トラフ値を測定したところ 10.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と低値であったが，CRP と熱が改善傾向であったため 400 mg を 1 回ローディングし濃度を上昇させてから 400 mg/日 の投与を継続することにした。1 月 25 日のトラフ濃度は 17.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と目標濃度に到達していたが，CRP は 11.48 mg/dL と上昇し，39℃ と熱の再上昇もみられたため，濃度の不足と判断し 400 mg を 1 回ローディングした後 500 mg/日投与に増量した。1 月 29 日のトラフ濃度は 19.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と上昇していたが CRP は 8.00 mg/dL と依然高く 38℃ の発熱も持続したため，さらに血中濃度を上昇させることが必要と思われ 1 日 600 mg 投与に増量した。2 月 1 日のトラフ濃度は 23.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり CRP 5.99 mg/dL と減少，熱は 37℃ と解熱傾向を示したことより，以後 1 日 600 mg 投与を継続した。熱は 2 月 5 日より 36℃ 台になり，CRP も順調に低下し 2 月 22 日に陰性化した。同日の血液培養の結果は陰性であった。3 月 2 日の経食道心エコーでは疣贅の消失を認め (Fig. 1)，3

\*新潟県新潟市秋葉区古田 610

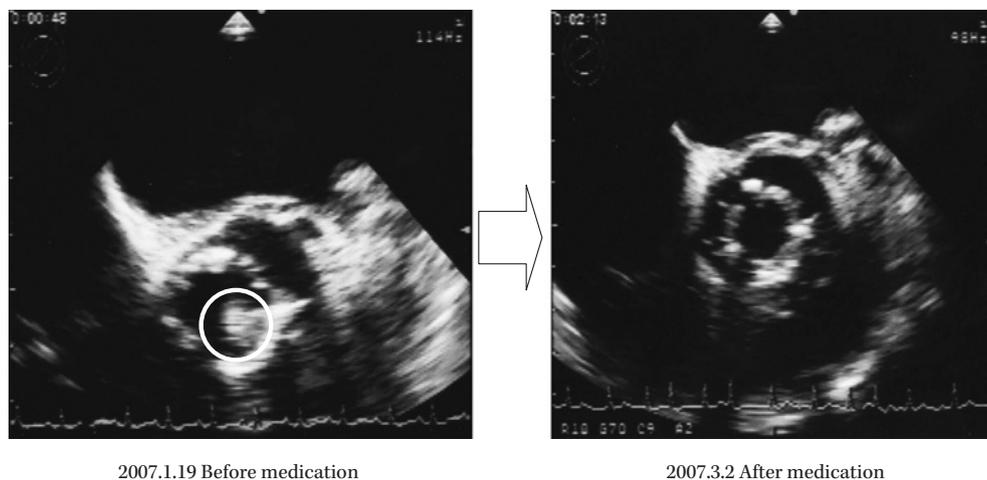


Fig. 1. Cardiac echo.

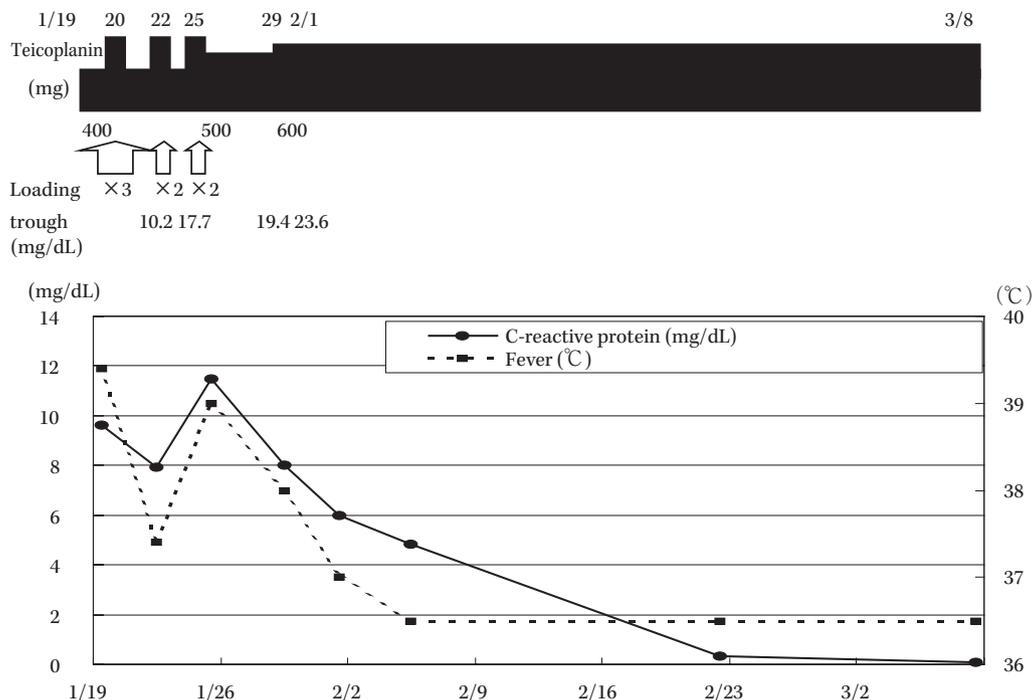


Fig. 2. Clinical course.

月8日にTEICの投与を終了し、薬剤感受性結果でMIC<0.5であり組織移行性が比較的良好で内服薬があるため外来通院可能であることを考慮しミノサイクリンの内服に切り換えた。その後症状の悪化なく退院した(Fig. 2)。

## II. 考 察

感染性心内膜炎(infectious endocarditis: IE)の中で人工弁置換術後に発症するIE, prosthetic valve endocarditis (PVE)は1~4%に生じ<sup>3)</sup>, 自然弁の感染よりも重症になる可能性が高いとされる。合併症の率も高く, 発症した場合手術適応になることも多い。PVEは弁置換

から2カ月以内の早期PVEと2カ月以上の晩期PVEの2種類に分類され, 晩期PVEの原因菌はViridans streptococci, HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*)などが一般的である<sup>4)</sup>。このたびの症例は術後2カ月以上経過しており晩期PVEといえるが原因菌は*C. jeikeium*であった。*Corynebacterium*属はグラム陽性桿菌で, ヒトの皮膚の常在菌である。ジフテリア菌を除く*Corynebacterium*属は病原性が弱く感染症の原因菌としてはまれであるといわれていたが, 医療の高度化に伴い人工弁や人工関節の植え込みがされた

患者や高度免疫不全状態にある患者において敗血症や骨髄炎の原因菌として報告されるようになった。グリコペプチド以外の抗菌薬において多剤耐性を示すため、原因菌である場合はきわめて難治である<sup>5)</sup>。本邦では *C. jeikeium* は原因菌としてあまり注目されていなかったが、薬剤耐性度が高いことと予後不良例が多いことから注意が必要である。*Corynebacterium* による感染性心内膜炎の報告はいくつかある。疫学データとして代表的なものに、129例の *Corynebacterium* による心内膜炎症例を解析した結果、28%に弁置換術が施行されており、うち43.5%が死亡したという報告<sup>6)</sup>がある。それに加えて、本邦では、急性リンパ性白血病の化学療法中に発症した *C. jeikeium* による活動期感染性心内膜炎に対しアルベカシン投与後僧帽弁置換術を施行し救命された症例<sup>7)</sup>、VCM投与後手術された症例<sup>8)</sup>、イミペネム/シラスタチンとゲンタマイシン投与にて軽快した症例<sup>9)</sup>の3例報告がある。一方、TEICによる感染性心内膜炎の治療の報告としては、平均7.3 mg/kg/日、20.3日間の投与で10/13例に有効であった報告<sup>10)</sup>、600または400 mg/日、平均6週間の投与で21/26例が薬物治療のみで治癒したが、PVEでは6/8例の治癒であり、血中TEIC濃度は5.3~17.7  $\mu\text{g/mL}$ であったという報告<sup>11)</sup>、3~14.4 mg/kg/日、平均48.2日間の投与で21/23症例に血液培養の陰性化がみられた報告<sup>12)</sup>、3~6 mg/kg/日を投与された115例の検討で、PVEについては併用療法75%、単独療法79%の有効率であり、平均トラフ濃度は5~10  $\mu\text{g/mL}$ であったという報告<sup>13)</sup>、200 mg/日の投与で心内膜炎の治癒率は70%であったという報告<sup>14)</sup>などがある。以上のようにTEICは感染性心内膜炎の治療に有効であるが、*C. jeikeium* によるPVEに対して使用されたという報告はない。

本症例は薬剤感受性検査結果にてTEICのMICが0.5  $\mu\text{g/mL}$ 未満でありVCMのMIC1  $\mu\text{g/mL}$ よりも低値であったこと、また長期投与の必要性からTEICの使用を選択した。目標血中濃度については当初トラフ値15~20  $\mu\text{g/mL}$ としていたが、1/29の血中濃度が19.4  $\mu\text{g/mL}$ であり定常状態の濃度と考えられたが、発熱が38°C・CRPが8.00 mg/dLと効果発現が遅いと思われたため目標濃度を20  $\mu\text{g/mL}$ 以上とした。その結果効果を得たことから、TEICを *C. jeikeium* による感染性心内膜炎に投与する場合はトラフ濃度20  $\mu\text{g/mL}$ 以上が必要であることが示唆された。有害事象については、トラフ濃度20  $\mu\text{g/mL}$ 以上で7週間投与されたが腎障害・肝機能障害などの異常は認められなかった。また、TEICの投与方法については再ローディングが有用であると考えられた。1/22の初回血中濃度測定時、定常状態の濃度は17  $\mu\text{g/mL}$ になることと同時に到達に2週間程度必要であることも予測された。同日再ローディングを行うことで翌日には17  $\mu\text{g/mL}$ 程度の濃度が得られると予測され、その後の1/25の血中濃度結果を加えたシミュレー

ションでもそのように解析できたため再ローディングにより早期に血中濃度を上昇させることができたと考えられる。1/25は目標値を20  $\mu\text{g/mL}$ 以上としたうえでの再ローディングであった。結果的に目標濃度には達しなかったが再ローディングによりこちらも翌日には20  $\mu\text{g/mL}$ 付近の濃度が得られたであろうと推測された。投与量の増量時に目標濃度に早く到達させるために再ローディングを繰り返すことが効果的であったと考えられる。

以上、難治性の *C. jeikeium* による感染性心内膜炎に対しTDMを効果的に利用し、必要十分量のTEIC使用により内科的治療のみで治癒せしめた貴重な1例であると考へ報告した。

#### 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循環器科高橋和義先生、梅香満先生、臨床検査科今井由美子先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209-22
- 2) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度. *日本化学療法学会雑誌* 2007; 55: 8-16
- 3) 高久史磨, 和田 攻 監訳: ワシントンマニュアル第10版, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2005; 371-5
- 4) 岩田健太郎 監訳: WM 感染症科コンサルト, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2006; 72-5
- 5) 紺野昌俊: 抗菌薬療法の考え方—第1巻—検出細菌から考える抗菌薬療法, *ミット*, 大阪, 2001; 64-5
- 6) Belmares J, Detterline S, Pak J B, Parada J P: *Corynebacterium endocarditis species-specific risk factors and outcomes*. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 4
- 7) 田中宏衛, 宮本 巍, 八百英樹, 向井資正, 山村光弘, 中川隆司, 他: 急性リンパ性白血病の化学療法中に発症した *Corynebacterium jeikeium* による活動性感染性心内膜炎に対する僧帽弁置換術の1手術例. *心臓* 2003; 35: 339-42
- 8) 細川直登, 熊坂一成, 矢内 充, 上原由紀, 矢越美智子, 下口和雄, 他: *Corynebacterium jeikeium* による感染性心内膜炎の1例. *感染症学雑誌* 2003; 77: 272
- 9) 宮川倫子, 三木 隆, 七星雅一, 前川浩一, 奥田正則, 名村宏之, 他: *Corynebacterium* による感染性心内膜炎の1例. *Circulation Journal* 2004; 68: 934
- 10) Cruciani M, Concia E, Perri G D, Adami T, Navarra A, Fendt D, et al: Teicoplanin in the treatment of Gram-positive bacteremia and endocarditis. *Curr Ther Res* 1992; 51: 704-14
- 11) Presterl E, Graninger W, Georgopoulos A: The Efficacy of teicoplanin in the treatment of endocarditis caused by Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 755-66
- 12) Martino P, Venditti M, Micozzi A, Brandimarte C, Gentile G, Santini C, et al: Teicoplanin in the treat-

- ment of Gram-positive bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1329-34
- 13) Lewis P J, Martino P, Mosconi G, Harding I: Teicoplanin in endocarditis: a multicentre, open European study. *Chemotherapy* 1995; 41: 399-411
- 14) Williams A H, Gruneberg R N, Webster A, Ridgway G L: Teicoplanin in the treatment of infection caused by Gram-positive organisms. *J Hosp Infect* 1986; 7: 101-3

### Therapeutic drug monitoring of teicoplanin in infective endocarditis caused by *Corynebacterium jeikeium*

Masami Tsugita<sup>1)</sup> and Hiroki Tsukada<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Niitsu Medical Center Hospital, 610 Koda, Akiha-ku, Niigata, Japan

<sup>2)</sup> Department of Respiratory and Infectious Disease, Niigata City General Hospital

We report a case in which teicoplanin (TEIC) was administered to a man aged 79 years who had infective endocarditis caused by *Corynebacterium jeikeium* 100 days after aortic valve replacement after drug sensitivity was verified. The blood trough concentration was measured and analyzed with TEIC analysis software and the administered dose adjusted as needed. Although loading was done 3 times at the beginning, reloading was necessary on 4 days after drug was administered because drug concentration in blood takes time. The trough reached the target value of 17  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , but CRP was elevated and fever developed. Reloading was repeated changing the target, leading to a final adjustment of 23–24  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Vegetation disappeared after 6 months of administration, and no adverse events were seen. Compared to cases of autologous infection, those with infective endocarditis after prosthetic valve replacement often result in a poor prognosis, this case was an example in which TEIC was administered effectively with TDM.