

## 【症例報告】

チゲサイクリンとコリスチンの併用が奏功した多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる  
カテーテル関連血流感染症の1例山田 武宏<sup>1,4)</sup>・白鳥 聡一<sup>2)</sup>・杉田 純一<sup>2)</sup>・藤本 勝也<sup>2)</sup>・豊嶋 崇徳<sup>2)</sup>・福元 達也<sup>3)</sup>  
岩崎 澄央<sup>3)</sup>・秋沢 宏次<sup>3)</sup>・鳴海 克哉<sup>1)</sup>・石黒 信久<sup>4)</sup>・井関 健<sup>1,5)</sup><sup>1)</sup> 北海道大学病院薬剤部\*<sup>2)</sup> 同 血液内科<sup>3)</sup> 同 検査・輸血部<sup>4)</sup> 同 感染制御部<sup>5)</sup> 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室

(平成 26 年 3 月 1 日受付・平成 26 年 5 月 23 日受理)

34 歳男性, 慢性骨髄性白血病のため骨髄移植を 10 年前に施行され, 外来にて免疫抑制療法を継続中であった。肺炎のため入院し, levofloxacin 等の投与でいったん軽快したものの, その後 40.5°C の高熱および CRP の上昇を認めた。血液培養とカテーテル先端より多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDRAB) が分離され, カテーテル関連血流感染症と診断された。tigecycline (TGC) と colistin (CL) の併用療法を開始したところ, 翌日の血液培養で菌は陰性化し, 患者の体温は平熱に復した。投与開始 10 日目に CRP は正常値となった。CL には重篤な腎機能障害が知られているが, 治療経過中に CL のトラフ血中濃度を測定することにより安全に使用することができた。MDRAB 敗血症は重篤な転帰にいたる場合が多く, TGC に加え CL を使用することで, より確実な効果を期待できるものと考えられた。

**Key words:** tigecycline, colistin, *Acinetobacter baumannii*, blood stream infection

*Acinetobacter* 属の細菌はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に分類され, 臨床検体から分離される株の大半が *Acinetobacter baumannii* である。同じくブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である緑膿菌と同様, *A. baumannii* は菌体外膜のポーリンチャンネル喪失, 抗菌薬排出ポンプ発現などの種々の機序により, 多剤耐性化することが知られている<sup>1)</sup>。緑膿菌と異なり *A. baumannii* は乾燥・低温環境においても 1~5 カ月間生存可能である<sup>2)</sup>。

多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRAB; multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*) は, わが国では多剤耐性緑膿菌と同様, イミペネム, アミカシン, シプロフロキサシンに対する最小発育阻止濃度 (MIC) が, それぞれ 16, 32, 4 μg/mL 以上であることを同時に満たすこと, と定義されており, MDRAB 感染症は 5 類感染症として届出対象 (定点) となっている。近年, MDRAB によるアウトブレイクが国内外で報告されており, ひとたび病院内で発症すると重症化しやすく, また伝播防止について最大の懸念を払わなければならない。現在, 本邦において, MDRAB 感染症に適応を有する抗菌薬としては唯一, tigecycline (TGC) がある。しかし, MDRAB 敗血症は予後が悪く, TGC 単剤療法よりも, TGC に加え他の

抗菌薬も併用した場合に死亡率が低い傾向であるとの報告もある<sup>3)</sup>。一方で, 国内未承認薬ではあるが, colistin (CL) も, 多剤耐性グラム陰性桿菌に感受性を示す<sup>4)</sup>。CL は, MDRAB に対して, *in vitro* で TGC との併用によりシナジー効果を示すことが報告されている<sup>5,6)</sup>。海外では TGC と CL 併用が奏功した症例報告も散見される<sup>7)</sup>が, 国内においては MDRAB 敗血症に対して TGC と CL を併用した報告は検索する限りない。本症例では, MDRAB 敗血症に対して TGC と CL を併用すると同時に, CL 濃度をモニタリングすることで腎機能障害の発現なく治療を行うことができた。

## I. 症 例

34 歳男性。慢性骨髄性白血病の急性転化に対して 10 年前に非血縁者間同種骨髄移植施行後, 慢性 GVHD の治療目的で外来通院中であった。免疫抑制薬として tacrolimus 4 mg/日, prednisolone 12.5 mg/日を用いコントロールされていた。その折, 発熱および全身倦怠感を自覚し, 外来受診時に総合感冒薬や LVFX 等が処方されて帰宅したが, その 4 日後に全身倦怠感が増悪するとともに呼吸困難, 高熱により近位に入院し肺炎疑いとして meropenem (MEPM) の投与を受けていた。翌日, 当

\*北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

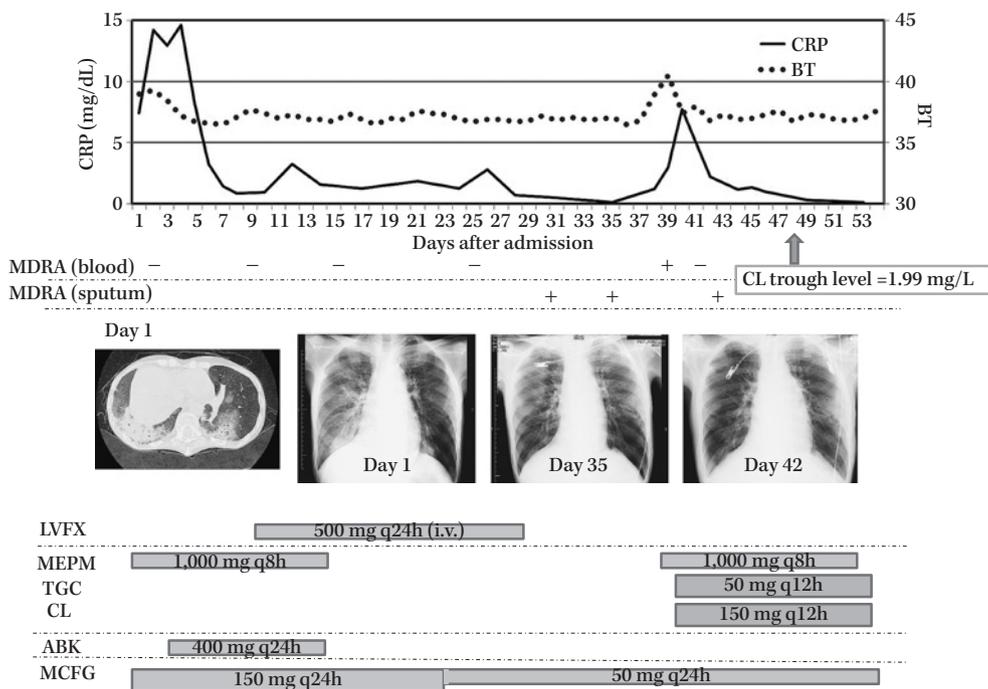


Fig. 1. Clinical time course of this case. Tigecycline (TGC) and colistin (CL) were started 40 days after admission.

院に転院となり、胸部レントゲンにて右肺野全体の透過性低下と左下肺野の浸潤影を認めた。胸部CT検査では右肺全体および左肺下葉に小葉中心性の粒状・斑状影、さらに左肺下葉で広範な浸潤陰影を認めた。入院時検査所見ではPaO<sub>2</sub> 86 torr, PaCO<sub>2</sub> 58 torr, BUN 19 mg/dL, 白血球数 3,400/ $\mu$ L, CRP 7.41 mg/dL, 尿中レジオネラ抗原・尿中肺炎球菌抗原ともに陰性であった。基礎疾患に対する免疫抑制薬の投与、ならびに動脈血二酸化炭素分圧の上昇、レントゲンおよびCT所見にて両側性に広範な肺炎を認めたため、院内肺炎の重症度分類上、中等症群に準じてMEPM 1,000 mg 8時間ごとの投与、さらにCT所見からは真菌症も鑑別に上がったため micafungin (MCFG) 150 mg 24時間ごとの投与が開始された。入院3日目には呼吸性アシドーシスの状態から一時呼吸停止にいたり、気管内挿管での呼吸管理となるとともに、MRSA 感染症も念頭に置いて arbekacin (ABK) 400 mg 24時間ごとの投与が開始された。その後、肺炎から順調に回復したが、GVHDのために呼吸筋が弱く、入院25日目に気管切開を行ったうえで呼吸筋のリハビリを継続していた。MEPM, ABKはそれぞれ計14日間、12日間使用した。入院初日から気管内挿管にいたるまでの間に採取された血液培養からは菌は検出されず、入院3日目の喀痰培養からは常在菌の緑色レンサ球菌とコアグラゼ陰性ブドウ球菌が検出されたのみであった。入院後の経過をFig. 1に示す。

入院39日目、40.5°Cの高熱および悪寒・戦慄あり、心拍数増加(110/分)、血圧低下(72/40 mmHg)、を認め、

ショック状態となり、敗血症を疑い、中心静脈カテーテルを抜去したうえでMEPM(1,000 mg 8時間ごと)を再開した。同日のCRP 2.99 mg/dL, 白血球数 24,100/ $\mu$ Lであった。

翌日(day 40), MEPM再開前に採取した血液培養および中心静脈カテーテル先端の培養からグラム陰性桿菌が分離された。同日行ったMALDI(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization;マトリックス支援レーザー脱離イオン化法)-TOFMS(Time of Flight Mass Spectrometry;飛行時間型質量分析法)の結果より、血液培養から検出されたグラム陰性桿菌は*A. baumannii*であることが判明した。入院36日目に喀痰よりMDRABが分離されていたことから、血液培養より分離された*A. baumannii*はMDRABと推定された(入院43日目にはMDRABと確定した)。そこで、入院後40日目の夕方よりTGCおよびCLの投与を開始した。TGCおよびCLの併用療法開始後(day 41), 血液培養においてMDRABは分離されなかった。入院後42日目の胸部X線画像で肺野に浸潤影等は認められなかった(Fig. 1)。さらに、患者は全身性炎症反応症候群(SIRS)の診断基準(4項目中3項目: 38°C以上の発熱, 90/分以上の心拍数, 白血球数 12,000/ $\text{mm}^3$ 以上)を満たしていた。上記の経過から、MDRABによるカテーテル関連血流感染症と診断された。

本患者から検出されたMDRABの由来であるが、元々の入院の原因となった他の菌種に伴う肺炎の治療の過程で、通常の気道常在菌がMDRABに菌交代し、中心静脈カテーテルを介して血流に侵入したものと推定される。

		MEPM 8 4		CAZ 16 8		AZT 16 8		PIPC 32 16		AMK 16 8	
CPFX	2										
	1										
		MEPM 8 4		CAZ 16 8		AZT 16 8		PIPC 32 16		RFP 4 2	
AMK	16									○	○
	8									○	○
		MEPM 8 4		CAZ 16 8		AZT 16 8		CPFX 2 1		RFP 4 2	
CL	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		MEPM 8 4		CAZ 16 8		AZT 16 8		CPFX 2 1		control	
RFP	4	○	○	○	○	○	○	○	○		
	2	○	○	○	○	○	○	○	○		

Fig. 2. Synergistic effects of antibiotics against MDRAW detected from this case by break-point checkerboard. Each number is the drug concentration (mg/L) on each panel. (○) means that the drug showed an inhibitory effect on the growth of MDRAW obtained from a sample of the patient's blood.

TGCの用量設定は、用量規制因子となる重度の肝機能障害は本症例では認めないため、通常用量（初回のみ100 mg投与、以後12時間ごとに50 mg投与）とした。なお、治療期間中、TGCに関連すると思われる嘔気などの有害事象は認めなかった。

CL開始時（入院40日目）におけるクレアチニンクリアランスは86.0 mL/minと腎機能は良好であり、CLの初回投与量は日本化学療法学会の「コリスチンの適正使用に関する指針<sup>8)</sup>に基づき、CLとして2.5 mg/kg 12時間ごとで投与開始された。使用したCL製剤は米国より輸入した「Colistimeth<sup>®</sup>」を使用した。CL血中濃度は投与開始後7日目の投与直前に採血し、LC-MS/MS (liquid chromatography/tandem mass spectrometry) により血漿中濃度を測定した。CL血中濃度はトラフ値として1.99 mg/Lであり、MIC以上の血中濃度が保たれていることが確認された (Fig.1)。血液培養から検出されたMDRAWの抗菌薬併用効果をBreak-point Checkerboard Plateにより検査したところ、単剤ではCL (単剤でのMIC=1 mg/L以下) のほか rifampicin (RFP) が感受性を示したが、相乗効果を示した組み合わせはなかった (Fig. 2)。RFPのMICは2 mg/Lとその効果が期待されたが、CYP3A4を介した tacrolimus との相互作用の影響を回避するため、使用を避けた。

TGCおよびCLの併用療法開始3日目（入院42日目）には体温は36.8℃に解熱し、CRPは7.2 mg/dL (入院40日目) から2.2 mg/dL (入院42日目) へと低下した。TGC

とCLは計14日間使用した。

## II. 考 察

TGCは2013年に本邦において販売されたグリシルサイクリン系薬であり、適応菌種としてTGCに感受性を示す *Escherichia coli*, *Citrobacter* 属, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Acinetobacter* 属が挙げられている。適応症としては、深在性皮膚感染症や腹腔内感染症等があるが、敗血症には適応をもたない。MDRAW 血流感染症に対してTGC単剤では十分な効果が得られにくい要因とは何であろうか。TGCは分布容積が大きく (7~10 L/kg)、組織への速やかな移行により血中濃度が上昇しにくい薬物であるという点<sup>6,9)</sup>がまず挙げられる。また、TGCの薬物動態は、日本人健康成人を対象とした反復投与の臨床試験において、承認用量（初回100 mg、以後12時間ごと50 mgの投与）での投与では定常状態の最高血中濃度が1.42 mg/Lと報告されている<sup>9)</sup>。また、血漿タンパク結合率は8割前後であり、抗菌活性を示す非結合型薬剤の血漿中濃度はこれよりも低いことが予測される。TGCに対する国内外の *A. baumannii* のMIC<sub>90</sub>は4 mg/LとTGC投与時の最高血中濃度を上回っている<sup>9)</sup>。したがって、MDRAW敗血症に対してTGC単剤で治療を行う場合、慎重な判断が必要と考えられる<sup>10)</sup>。

CLはもともとわが国において発見されたポリペプチド系薬で、多剤耐性グラム陰性桿菌に感受性を示す。CLは細菌細胞膜の透過性を亢進させ、併用抗菌薬の細菌内への移行性を高めることが想定されている<sup>5)</sup>。実際、CL

単剤でMDRAB感染症治療に有効であったとする報告は多い<sup>4,10)</sup>。その一方で、*in vitro*での試験ではTGCとの併用によりMDRABに対して相乗効果を示すことが報告されている<sup>5,6,12)</sup>。*A. baumannii*感染ラット肺炎モデルでは、CL、TGCそれぞれ単剤投与時に比して、TGCとCLの併用投与により肺組織内の菌数が著明に減少することも示されている<sup>13)</sup>。本症例においてもCL単独で効果が得られた可能性はあるが、ショックを呈するなど患者の状態が悪く、相乗効果を期待してTGCとCLの併用療法を行うにいたった。併用療法開始3日以内に解熱、CRPの低下を認め、また血液培養でのMDRABも陰性化したため、本併用療法は有効であったと考えられた。

今回の症例においては、TGCに対するMDRABの薬剤感受性試験が実施されておらず、さらにTGC血中濃度も測定されていないため、効果判定とその根拠については慎重な解釈が必要であると考えられる。MDRAB肺炎に対するTGC投与群とCL投与群の治療成績を比較したコホート研究で、TGCのMICが $2\mu\text{g}/\text{mL}$ の症例で死亡率が高いことが報告されている<sup>14)</sup>。今後は、TGC血中濃度測定や薬剤感受性試験の実施により、PK-PDに基づいた効果の予測や判定を行うことが望ましいと考えられる。

CLは重篤な腎機能障害や末梢神経障害などの副作用発現や、より安全な代替薬の開発により1990年代に承認が取り消された経緯をもつ。CLの安全な使用に際しては腎機能障害等のリスクを管理することが重要となる。2013年にSorliらは、CLのトラフ値と急性腎機能障害発現との関連について報告しており、CLのトラフ血中濃度が、投与開始7日目の時点で $3.33\text{mg}/\text{L}$ 以上では腎機能障害のリスクが高まることを示唆している<sup>15)</sup>。また一方で、トラフ値がMICを下回る時間が長くなると、逆に治療効果が減弱することが指摘されている<sup>16)</sup>。今回、Break-point Checkerboard Plateによる検査にてCLのMICは $1\text{mg}/\text{L}$ 以下と判明したので、CLのトラフ目標値を、 $1\sim 3.3\text{mg}/\text{L}$ と設定した。CL投与開始7日目のトラフ値は $1.99\text{mg}/\text{L}$ であり、良好な血中濃度であると判断し、開始時と同用量で継続した。本症例では血清Crの上昇を認めなかったが、CL投与開始後4日目に測定された尿中のNAG/CREは398.9と施設基準値(0~5.6)を大幅に上回っており、尿細管細胞への障害が示唆された<sup>17,18)</sup>。投与前の尿中NAG/CRE値が不明のために、この上昇がCL投与に伴っているのか否かは不明である。CL使用の際は、投与前と投与中のNAG/CREやCL血中濃度をモニタリングすることで、腎機能障害の発生を未然に防ぐことが可能ではないかと考えられる。

CLは本邦未承認薬であり(2014年3月現在)、その運用に際しては慎重な対応が求められる。当院では、①感染制御部と当該診療科の担当医師により適応を検討する、②患者(もしくは代承者)の同意を得る、③CL使用

開始後は毎週、その効果判定を行う、④治療経過を院内感染対策委員会で報告することを条件に、その使用が承認されている<sup>19,20)</sup>。

MDRAB敗血症は重篤な転帰にいたる場合が多い。本症例ではTGCとCLを使用することで、より確実な効果を得ることができたと考えられる。CLには重篤な腎機能障害が知られているが、治療経過中にCLのトラフ血中濃度を測定することにより安全に使用することができた。TGC、CLの2剤ともにわが国では使用経験が少ない薬であるので、併用療法を行う際には、おのおのの症例における効果判定と副反応のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。

利益相反自己申告：著者 石黒信久はファイザー株式会社から資金援助を受けている。

#### 文 献

- 1) Manchanda V, Sanchaita S, Singh N: Multidrug resistant acinetobacter. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 291-304
- 2) Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rüden H: Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1394-7
- 3) Shin J A, Chang Y S, Kim H J, Kim S K, Chang J, Ahn C M, et al: Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Yonsei Med J* 2012; 53: 974-84
- 4) Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M: Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection* 2014; 42: 37-42
- 5) Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P: In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 18
- 6) Dizbay M, Tozlu D K, Cirak M Y, Isik Y, Ozdemir K, Arman D: In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)* 2010; 63: 51-3
- 7) Taccone F S, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, De Moor V, Deviere J, Vincent J L, et al: Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 257-60
- 8) 公益社団法人日本化学療法学会 コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：コリスチンの適正使用に関する指針。日化療会誌 2012; 60: 447-68
- 9) Yamashita N, Matschke K, Gandhi A, Korh-Bradley J: Tigecycline pharmacokinetics, tolerability, safety, and effect on intestinal microflora in healthy Japanese male subjects. *J Clin Pharmacol* 2013; doi: 10.1002/jcph.236 [Epub ahead of print]
- 10) Stein G E, Babinchak T: Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 331-6
- 11) Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas M E: Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies.

- Clin Microbiol Infect 2008; 14: 816-27
- 12) Ni W, Cui J, Liang B, Cai Y, Bai N, Cai X, et al: In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antibiot (Tokyo) 2013; 66: 705-8
  - 13) Yilmaz E M, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney A K, Guvenc T: Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents 2012; 40: 332-6
  - 14) Chuang Y C, Cheng C Y, Sheng W H, Sun H Y, Wang J T, Chen Y C, et al: Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. BMC Infect Dis 2014; 14: 102
  - 15) Sorli L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero M M, et al: Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. BMC infect Dis 2013; 13: 380
  - 16) Li J, Rayner C R, Nation R L, Deans R, Boots R, Widcombe N, et al: Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4814-5
  - 17) Mizuyachi K, Hara K, Wakamatsu A, Nohda S, Hirama T: Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous colistin methanesulfonate sodium in Japanese healthy male subjects. Curr Med Res Opin 2011; 12: 2261-70
  - 18) Etherington C, Bosomworth M, Cifton I, Peckham D G, Conway S P: Measurement of urinary N-acetyl-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics. J Cyst Fibros 2007; 6: 67-73
  - 19) 神田真聡, 重松明男, 岡田耕平, 笠原郁美, 岩崎純子, 山口圭介, 他: コリスチン併用療法が奏効した同種骨髄移植後の多剤耐性緑膿菌感染症。臨床血液 2011; 52: 118-23
  - 20) 遠藤理香, 石黒信久, 菊田英明: 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例。感染症誌 2005; 79: 945-50

### Effect of combination therapy of tigecycline and colistin against a case of catheter-related bloodstream infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Takehiro Yamada<sup>1,4</sup>, Souichi Shiratori<sup>2</sup>, Junichi Sugita<sup>2</sup>, Katsuya Fujimoto<sup>2</sup>,  
Takanori Teshima<sup>2</sup>, Tatsuya Fukumoto<sup>3</sup>, Sumio Iwasaki<sup>3</sup>, Koji Akizawa<sup>3</sup>,  
Katsuya Narumi<sup>1</sup>, Nobuhisa Ishiguro<sup>4</sup> and Ken Iseki<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital, Kita-14-jo, Nishi-5, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

<sup>2</sup> Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup> Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University

<sup>4</sup> Infection Control Team, Hokkaido University

<sup>5</sup> Laboratory of Clinical Pharmaceutics and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

A 34-year-old man who had undergone bone marrow transplantation 10 years previously due to chronic leukemia was being administered an immunosuppressant on an outpatient basis. He was admitted to hospital due to pneumonia and levofloxacin was administered intravenously. His symptoms improved temporarily, but severe fever and elevation of CRP occurred. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) was detected from his catheter tip, so a diagnosis of catheter-related bloodstream infection of MDRAB was made. Tigecycline treatment concomitant with colistin was started. MDRAB was not detected in a blood culture the day after initiation of therapy, and body temperature decreased to the normal level. The CRP level became normal 10 days after the initiation of tigecycline and colistin treatment. Colistin is known for its severe renal toxicity; however, we monitored its trough blood level, enabling us to use it safely during therapy. Since MDRAB infection often results in sepsis, combination treatment of tigecycline and colistin may be more effective for this condition.