

## 化膿性関節炎に対する塩酸バンコマイシンの投与設計

多根総合病院 薬剤部

松浦 大輔 其田 学士 森本 明美 西山 辰美

### 要 旨

整形外科領域でのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; 以下, MRSA) 感染症は化膿性脊椎炎を含む骨髄炎や化膿性関節炎など感染症としての病態と, 手術や治療に伴う感染によるものがある。本来, 骨・関節組織は無菌組織であり, 人工骨頭置換術のように人工物を永久設置した場合など, 異物が存在すると感染を起こすのに必要な細菌数は著しく少なくなる。これらの治療を行う場合, 感染巣への血流が少ないので抗菌薬が移行しにくく, 抗菌薬の経静脈投与期間が長期になる傾向がある。

MRSA は鼻腔や皮膚に存在する常在菌の一種であり健常成人には感染症が起こらないが, 易感染性宿主においては難治性であり, 肺炎や敗血症など重篤な感染症を引き起こす。

MRSA 感染症に対して塩酸バンコマイシン (以下, VCM) が使用されるが VCM は髄液, 骨, 軟部組織, 膿瘍などへは移行が悪いため, 菌血症, 心内膜炎, 骨髄炎, 髄膜炎, 院内肺炎や重篤な感染症の場合はやや高めのトラフ値  $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  を目標に投与設計を行っている。

2012年4月, 左肩化膿性肩関節炎の皮下膿瘍再発で入院となった79歳女性の症例について検討を行った。入院当日に切開排膿施行し膿瘍を細菌検査提出し, 皮下膿瘍よりMRSAが検出された。主治医よりVCMの投与設計の依頼があり, 薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring; 以下, TDM) シミュレーションソフトを使用して, 初期投与量の設定及びVCMの血中濃度に基づく継続投与時の投与量, 投与間隔を設計した。約2ヶ月間にわたり血中濃度のモニタリングを行った結果, 症状改善し内服薬のスルファメトキサゾール/トリメトプリム (以下, ST合剤) へ変更後, 7月に軽快し退院となった。

TDMシミュレーションはあくまで予測値であり, 実測値との乖離がみられることも多い。年齢, 性差, BMI, アルブミン値などの影響も考えられるが, 濃度に影響する病態を加味した上で, より臨床に則した投与設計が必要と考える。

**Key words** : 塩酸バンコマイシン ; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ; 化膿性関節炎

### はじめに

整形外科領域でのMRSA感染症は化膿性脊椎炎を含む骨髄炎や化膿性関節炎など感染症としての病態と, 手術や治療に伴う感染によるものがある。本来, 骨・関節組織は無菌組織であり, 人工骨頭置換術のように人工物を永久設置した場合など, 異物が存在すると感染を起こすのに必要な細菌数は著しく少なくなる。

これらの治療を行う場合, 感染巣への血流が少ないので抗菌薬が移行しにくい。そのため抗菌薬の経静脈投与期間が長期になる傾向があり, レンサ球菌属, インフルエンザ菌, グラム陰性球菌の場合は2週, ブドウ球菌属やグラム陰性桿菌の場合は3週間とする報告や<sup>1)</sup> 病巣搔爬後の骨が血行のある組織で覆われるのに約4～6週間要すると考えられていることより, 鎮静化に4～6週間程度の経静脈全身投与を要したとする報告<sup>2)</sup> など様々である。C反応性蛋白 (C-Reactive protein;

表 1 薬歴

VCM					ST 合剤
第 1～4 病日 1000 mg 24 hr 間隔	第 6,7 病日 1000 mg 36 hr 間隔	第 10～14 病日 750 mg 36 hr 間隔	第 22 病日 OP 中 1000 mg	第 26～70 病日 500 mg 48 hr 間隔	第 71～80 病日

以下、CRP)の陰転化後1週間程度の経静脈全身投与が推奨されている<sup>3)</sup>。

MRSAはβラクタム系抗菌薬に耐性化したブドウ球菌と定義され、出現の原因として広域抗菌薬の頻用、長期使用が指摘されている。鼻腔や皮膚に存在する常在菌の一種であり健常成人には感染症が起らないが、易感染性宿主においては難治性であり、肺炎や敗血症など重篤な感染症を引き起こす。また、患者家族、医療従事者が伝播に関わっていることもある。

MRSA感染症に対してVCMが使用されるがTDMの対象となる理由として、治療濃度域と中毒域の幅が狭いこと、2-コンパートメントモデルのため投与後に組織へ分布するα相(分布相)、その後組織と平衡状態となり消失するβ相(消失相)の2相性をもち減衰に個人差があることがあげられる。そのため分布が終了した時点での濃度をピークとみなし、当院では投与終了2時間後に採血を行っている。

VCMの添付文書上では推奨治療濃度はピーク値(点滴終了後2時間後;C2hr)25～40μg/mL、投与直前のトラフ値(Cmin)10μg/mL以下とされているが、髄液、骨、軟部組織、膿瘍などへは移行が悪いため、菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、院内肺炎や重篤な感染症の場合はトラフ値15～20μg/mLを目標とすることが推奨されている<sup>4)</sup>。本症例ではトラフ値15～20μg/mLを目標とし約2ヶ月間にわたり血中濃度のモニタリングを行い、投与設計し治療行い良好な結果を得たので報告する。

## 方 法

VCMの血中濃度の採血は投与3日目の投与直前と投与終了2時間後の2点で、投与間隔が24時間以上の場合は2回目以降で採血を行った。投与方法に変更がない場合は投与直前のみの採血とした。

投与設計・解析には、塩野義製薬株式会社「TDMデータ薬物速度論的解析支援用ソフトウェアVCM-TDM on Excel Ver.2.01」を使用した。

## 症 例

症例：79歳女性(43.4 kg)

主訴：左肩化膿性肩関節炎の皮下膿瘍再発

既往歴：糖尿病・認知症にて内服加療中

現病歴：2011年9月、左肩関節周囲の筋腫脹あり、関節液からMRSAが検出、化膿性関節炎と診断された。クリニックで2週間に1回、肩関節注射を受けていた。関節搔爬、洗浄しVCM点滴、ST合剤に切り替え治療を行った。2012年1月、左肩皮下膿瘍が再発し外来にて切開排膿、VCM投与でCRP陰性転化し軽快した。

2012年4月に左肩化膿性肩関節炎の皮下膿瘍再発で入院となる。入院当日よりVCM1000mg24hr間隔で投与開始となった。今回使用した薬剤の薬歴を表1に示す。入院時のCREは1.6であった。入院中の臨床経過については図1に示す。投与開始後3日目に1回目TDM行った。採血結果より実測トラフ値14.2、投与2時間後31.7であったが、処方継続した場合、定常状態は予想トラフ値27.23と高値になるため、VCM1000mg36hr間隔の投与を検討した。定常状態の予想トラフ値は16.24であり翌日からVCM1000mg36hr間隔へ投与方法変更となる。

第8病日に2回目TDM行った。採血結果より実測トラフ値26.5、投与2時間後44.3とトラフ値の著大な上昇が認められたため休薬が必要であると考えられた。投与再開時期については、シミュレーション上では第10病日の21時以降であればトラフ値15付近まで降下している予測となったため、それまで休薬することになった。その後の投与方法についてVCM1000mg36hr間隔の投与を継続した場合、予想トラフ値25.35となるため、減量もしくは投与間隔の延長が必要と考えられた。第10病日の21:00から750mg36hr間隔(予想トラフ値19.01)へ変更とした。

第15病日に3回目TDM行った。前日の採血結果では実測トラフ値24.5、投与2時間後43と再びトラフ高値であったため休薬が必要と考えられた。シミュレーション上では第18病日の21時頃にはトラフ値が15台に下がる予測であった。VCM投与は中断のまま、感染を制御するためには手術が必要と判断され、第22病日に腐骨摘出術が施行された。術中に採取され

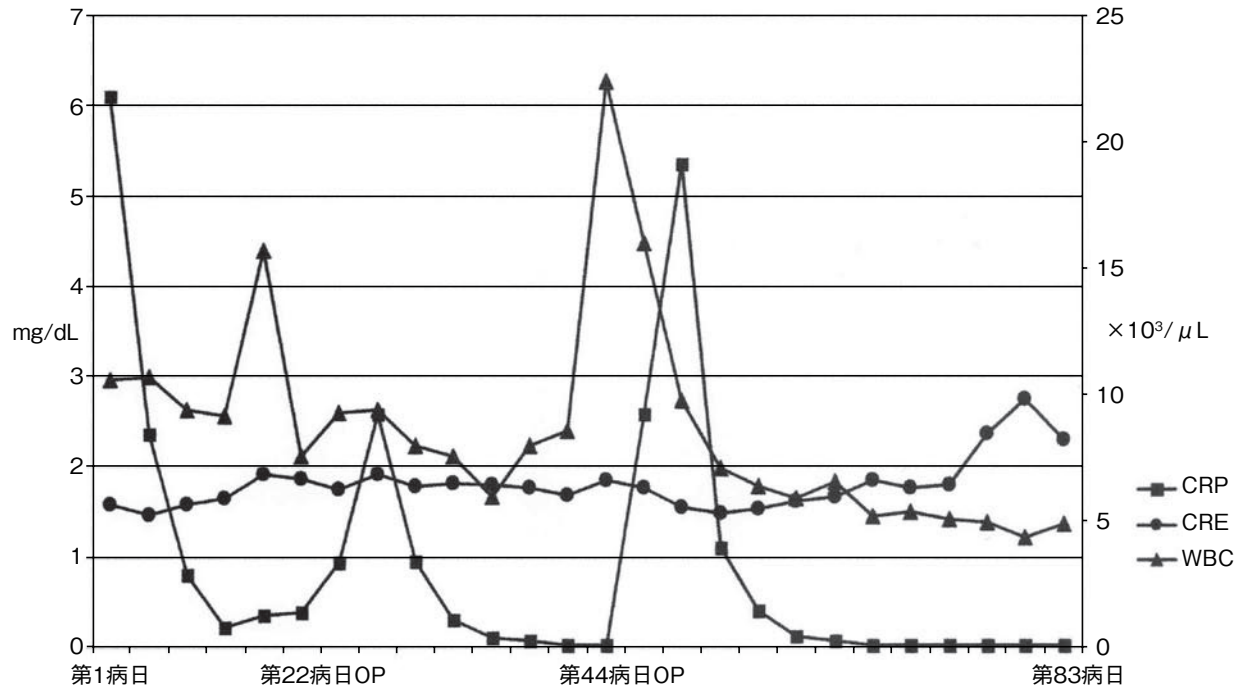


図1 臨床経過

表2 第47病日以降の採血データ

	第47病日	第50病日	第53病日	第57病日	第60病日	第64病日	第67病日	第71病日	第74病日	第79病日	第83病日
CRP	5.35	1.11	0.42	0.13	0.08	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
CRE	1.56	1.5	1.54	1.63	1.67	1.85	1.77	1.81	2.37	2.75	2.31
WBC	9.8	7.1	6.4	5.9	6.6	5.2	5.4	5.1	5	4.4	4.9

た関節液，上腕骨骨頭，上腕骨腱板が細菌検査に提出されたが，いずれの検体からも菌は検出されなかった。術中にはVCM1000 mgが投与され，VCM2 g入りのセメントビーズが関節内に留置された。術後のVCM再開時の投与量について投与前シミュレーションを行った（CRE：1.76）。トラフ値15～20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標としたが，500 mgの48 hr間隔投与では予測トラフ値14.52となりやや目標に届かず，750 mg48hr間隔投与では予測トラフ値21.78と超えてしまうため，500 mgと750 mgを48時間毎に交互に投与する方法も検討した。VCMの濃度コントロールが困難な状態であり主治医と相談した結果，VCMを継続することとなったがセメントビーズによる血中濃度への影響も考えて，VCMを500 mgの48hr間隔で投与することになった。

第31病日に4回目TDM結果報告を行った。シミュレーション上の予想トラフ値は14.04であるが，第26病日，第30病日の実測のトラフ値は両日とも16.4であり予想値よりやや高い濃度であるが，現在の

投与量で定常状態に入っていると考えられた。臨床症状的にも改善傾向の状態であると医師の判断により現在の投与量を継続することとなった。

第39病日に5回目TDM結果報告。前日の採血結果の実測のトラフ値は16.5であり，腎機能の変動もなく，血中濃度も安定しているため現状続行となる。第44病日に感染部位を血流のよい組織で被覆し感染再発の予防を目的に，広背筋を肩関節内に移行する手術が施行された。

手術3日後の第47病日，6回目TDM結果報告。実測のトラフ値は15.6であり血中濃度は安定しているため，次回から定期的なVCM血中濃度の採血は行わず，CREをチェックし変動があれば主治医へ濃度測定を依頼しTDMを行う方針とした（表2）。第70病日にVCM投与終了し，翌日よりST合剤へ切り替えとなった。常用量の処方であったが，CLcr30 mL/min以下のため常用量の半量へ変更となる。その後の採血結果でCRE：2.37（第74病日），CRE：2.75（第79病日）と腎機能障害が疑われたため，第80病日に

表3 TDM 結果

		投与量 (mg)	投与間隔 (hr)	実測 C2hr ( $\mu\text{g/mL}$ )	予測 C2hr ( $\mu\text{g/mL}$ )	実測 Cmin ( $\mu\text{g/mL}$ )	予測 Cmin ( $\mu\text{g/mL}$ )
1 回目	実際の投与法	1000	24	31.7	44.69	14.2	27.23
TDM	推奨投与法	1000	36		34.25		16.24
2 回目	実際の投与法	1000	36	44.3	45.01	26.5	25.35
TDM	推奨投与法	750	36		33.76		19.01
3 回目	実際の投与法	750	36	43	37.58	24.5	21.78
TDM	推奨投与法	500	48		25.05		14.52
4 回目	実際の投与法	500	48	採血なし	24.36	16.4	14.04
TDM	変更なし						
5 回目	実際の投与法	500	48	採血なし	26.04	16.5	15.64
TDM	変更なし						
6 回目	実際の投与法	500	48	採血なし	25.91	15.6	15.55
TDM	変更なし						

ST 合剤は投与中止となった。抗菌薬は投与終了とし経過観察となり第 84 病日に軽快退院となった。退院 1 ヶ月後の再診では肩関節の熱感、発赤なく、CRE: 1.51 と腎機能も改善傾向であった。

### 結 果

シミュレーションの予測値と実測値の乖離が見られたが、TDM を行うことにより VCM 投与期間中は腎機能の悪化もなく、適切な血中濃度にコントロールすることができた (表 3)。

### 考 察

VCM 投与時の腎機能障害と血中濃度の関係については明確にされていないが、 $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  の血中濃度は  $10 \sim 15 \mu\text{g/mL}$  では発生しなかった腎毒性が 12% 発生したことも報告<sup>5)</sup> されている。本症例ではトラフ値が  $20 \mu\text{g/mL}$  を超えることがあったが、休薬することで濃度の蓄積による腎機能の悪化は回避できたと考える。高齢者等の腎機能低下症例では、通常 3～4 日で定常状態となるとところが、半減期の延長によりそれ以上の日数を要する場合もあるため、初期 TDM によるトラフ値の過小評価には注意喚起されている<sup>6)</sup>。しかし、高齢者における CRE は腎機能に由来するものか筋肉量に由来するものか正確な腎機能を推定することが困難であり、本症例では CRE が実際の腎機能より良く評価されていたため初回投与の濃度が高い結果となったと推察される。また、1 回目、2 回目 TDM 結果で休薬を行い、再投与時の投与量・投与間隔を変更したがその後の実測トラフ値が予想濃度より高い結果となったことから、再投与前の濃度低下が十分ではなかった可能性もあり、シミュレーションソフトの濃度低下の予想値より排泄が遅延傾向にある

と考えられた。より安全に投与するならば、投与再開前に血中濃度を測定しトラフ値を確認してから投与することが必要であると考え。また同用量の継続投与の場合、安全性のチェックのための血中濃度測定であれば、トラフ値のみの測定で可能と考える。VCM 入りのセメントビーズが関節内に留置された後の予想トラフ値は 14.04 であったが、実測のトラフ値は 16.4 であり、シミュレーション結果より濃度がわずかに高い状態が維持されていたことから VCM 入りのセメントビーズが血中濃度に影響を与えていることが示唆された。

VCM で濃度コントロールが困難な場合やアレルギー症状の出現時には、アルベカシン硫酸塩 (以下、ABK) への投与変更も考慮できる。ABK の血中濃度のトラフ値は  $2 \mu\text{g/mL}$  以下、ピーク値は  $9 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  が推奨<sup>7)</sup> されており、ABK シミュレーションソフトを使用した結果、本症例では 150 mg を 48hr 間隔投与でピーク値 14.67、トラフ値 1.68 と予測された。ABK は VCM とは異なりグラム陰性菌に対しても抗菌活性があることや筋肉内注射が可能であるが、関節炎に対しては適応がないこと、当院での血中濃度測定は外注であり検査結果に数日かかるため効果的な TDM が困難である。

シミュレーションの結果、適切な濃度コントロールのためには 36 時間、48 時間等の投与間隔が必要な場合もあるため、医師が処方する際には時間指定のコメント入力や看護師への認知を促す必要がある。VCM の開始時に医師から投与前の TDM シミュレーションの依頼も増えてきているが、TDM シミュレーションはあくまで予測値であり、実測値との乖離がみられることも多く、年齢、性差、BMI、アルブミン値などの影響も考えられるが、濃度に影響する病態を加味した

上でより臨床に則した投与設計が必要と考える。

### おわりに

VCM は血中濃度の治療濃度域と中毒域の幅が狭く患者個々でも推奨投与量が異なるため、最大限の効果を発揮させるには血中濃度を測定し、薬剤師が投与設計に関与することが求められている。適切な投与設計は、耐性菌の出現を防止することや投与日数の短縮にもつながり、TDM の実施は院内感染対策や医療経済の面からも有用である。より臨床症状に即した投与設計を行っていけるように、TDM 対象症例を累積し解析と考察を今後も継続していく必要がある。

### 文 献

- 1) 鳥巢岳彦：感染性関節炎 標準処方ガイド '96. 治療, 78 (増刊) : 1407, 1996
- 2) Smith JW, Piercy EA : Infectious arthritis. Mandel GL, et al (eds), Principles and Practice of Infectious Disease, Fourth edition, Churchill Livingstone, New York, 1032, 1995
- 3) Esterhai JL, Ruggiero V : Adult septic arthritis. Esterhai JL, et al (eds), Musculoskeletal Infection, AAOS, Park Ridge, 409, 1992
- 4) 6) 7) 日本化学療法学会抗菌薬ガイドライン作成委員会：抗菌薬 TDM ガイドライン, 14, 2012
- 5) Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. : High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections : efficacy and toxicity. Arch Intern Med, 166 : 2138-2144, 2006