

同種造血幹細胞移植患者における多剤耐性緑膿菌による感染症治療

河添 仁,^{*,a,c} 滝口祥令,^c 井上達也,^a 山口佳津騎,^a 田中裕章,^a 加地雅人,^a
辻 繁子,^a 二宮昌樹,^a 福岡憲泰,^a 大西宏明,^b 石田俊彦,^b 芳地 一^a

Infection Treatment Caused by Multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Patient Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Hitoshi KAWAZOE,^{*,a,c} Yoshiharu TAKIGUCHI,^c Tatsuya INOUE,^a Kazunori YAMAGUCHI,^a
Hiroaki TANAKA,^a Masato KAJI,^a Shigeko TSUJI,^a Masaki NINOMIYA,^a
Noriyasu FUKUOKA,^a Hiroaki OHNISHI,^b Toshihiko ISHIDA,^b and Hitoshi HOUCHI^a
^aDepartment of Pharmacy, Kagawa University Hospital, ^bDepartment of Internal Medicine, Division of
Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Faculty of
Medicine, Kagawa University, 1750-1 Ikenobe Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan,
and ^cDepartment of Clinical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokushima, 1-78-1 Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan

(Received October 25, 2007; Accepted December 21, 2007; Published online December 21, 2007)

Infections caused by multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) are a clinically significant problem. We reported here the effective use of combination therapy in a patient with infection caused by MDRP according to an interventional treatment strategy suggested by a pharmacist. The patient was a 70-year-old male who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. On day 45 after transplant, MDRP was newly isolated from urine, but the diagnosis at that time was colonization. On day 61, the patient developed a fever ($\geq 38.0^\circ\text{C}$). In addition, laboratory data showed that C-reactive protein (CRP) was also increased. At the medical team conference, the pharmacist proposed the following treatment strategy for this infection. Aztreonam and amikacin were intravenously administered at doses of 2 g/day and 800 mg/day, respectively. The subsequent clinical course was well controlled, but the infection recurred and was aggravated. Aztreonam and ciprofloxacin were then intravenously administered at doses of 4 g/day and 600 mg/day, respectively, resulting in the alleviation of fever in the patient as well as a decrease in CRP and disappearance of MDRP isolates from urine on day 67; that is, MDRP infection was consequently well controlled. In conclusion, the combination therapy between aztreonam and amikacin, or ciprofloxacin may be clinically useful for severe infections of MDRP in compromised hosts.

Key words—*Pseudomonas aeruginosa*; multiple-drug-resistant; infection; combination therapy

緒 言

医療技術の進歩に伴い、免疫不全状態の患者や感染防御能力の低下した易感染宿主が増加しており、現在では methiciline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に代表される多剤耐性菌による日和見感染症が大きな問題となっている。近年、多剤耐性緑膿菌 (multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) による感染症の増加が懸念されて

いる。特に易感染宿主において、MDRP による感染症は致死的である。MDRP は、従来から緑膿菌に対して強い抗菌活性を示してきたカルバペネム系、ニューキノロン系、アミノグリコシド系の3系統の抗菌薬に対し、すべて耐性の緑膿菌であり、^{1,2} 日本において、現実的には単独で有効性が期待できる抗菌薬がないことを意味する。したがって、抗菌薬の併用療法が現時点で対応可能な治療戦略となるが、*in vitro* における抗菌薬の有効な併用効果の報告はあるものの、³⁻⁵ 海外においても明確な治療ガイドラインはなく、実施医療において苦慮しているのが現状である。

現在、日本において病院薬剤師の中心業務は薬剤

^a香川大学医学部附属病院薬剤部, ^b香川大学医学部内
分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科, ^c徳島大学大学院
薬科学教育部臨床薬理学講座

*e-mail: k-hitoshi@umin.net

管理指導業務にシフトし、病棟において薬剤師は米国における臨床薬剤師のような活動を展開している。特に、がん治療においてチーム医療⁶⁾が前提であり、薬剤師はチーム医療の一員としての役割を担っている。支持療法、緩和ケア、及び感染症の薬物療法を行う上で、薬剤師が積極的に処方設計に参画していくことが求められている。⁷⁻¹¹⁾

今回、われわれは同種造血幹細胞移植後の患者で、MDRP による感染症を発症した症例に対して、モノバクタム系とアミノグリコシド系、さらにモノバクタム系とニューキノロン系抗菌薬の併用療法を実施した結果、有効な治療効果が得られた。本報は薬剤師が処方設計に参画して、有効な治療戦略の介入を行った難治性感染症の症例報告である。

症 例

本報告に当って、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」¹²⁾を遵守し、患者の個人情報及びプライバシーの保護に配慮したデータの取り扱いを行った。患者：70歳、男性、身長：162 cm、体重：55 kg、体表面積：1.54 m²

主訴：特記事項なし

診断：急性骨髄性白血病

既往歴：虫垂炎、胃潰瘍、慢性副鼻腔炎

現病歴：2004年に急性骨髄性白血病（M4）と診断され、寛解導入療法及び地固め療法3クール施行され完全寛解を維持していた。2005年に再発し、サルベージ療法施行するも、完全寛解得られず。今回、患者希望により臍帯血移植目的で香川大学医学部附属病院（以下、当院）に入院となった。

経過：2005年に臍帯血をソースとするミニ移植を施行し、移植後 day 22 にてドナー幹細胞は生着した。Day 45 にて、尿からメタロ-β-ラクタマーゼ産生の MDRP が検出された。当院検査部のグラム陰性菌感受性試験結果を Table 1 に示す。結果はほぼすべての抗菌薬に対して耐性であった。そこで、薬剤師は MDRP による感染症に対する治療戦略を計画し、文献及びガイドラインの検索を行った。移植チームカンファレンスにて、薬剤師は血液内科医に該当株の感受性試験結果（Table 1）、文献³⁻⁵⁾及びガイドライン¹⁾を参考にアズトレオナム（AZT）と、併用による相加・相乗効果を考慮しアミカシン

Table 1. Sensitivity Information of Each Antimicrobial Agent against Isolated *Pseudomonas aeruginosa* (metallo-β-lactamase+)

Antimicrobial agents	MIC (μg/ml)	Sensitivity
PIPC	>64	R
CTM	>64	*
CAZ	>64	R
CPR	>64	R
CPZ/SBT	>32	R
IPM/CS	64	R
AZT	16	I
TOB	>64	R
AMK	>64	R
MINO	>32	R
CPFX	64	R
LVFX	>64	R

PIPC: piperacillin, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CPZ/SBT: cefoperazone/sulbactam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, MIC: minimal inhibitory concentration, R: resistant, I: intermediate, *: not determined.

(AMK) あるいはシプロフロキサシン (CPFX) の併用を提案した。さらに、薬剤師は抗菌薬の効果的な適正使用として、抗菌薬の特性に基づいた投与量・投与間隔を提案した。抗菌薬は作用様式から、時間依存性と濃度依存性抗菌薬に大別される。また、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータとしては、time above minimal inhibitory concentration (MIC), area under the concentration versus time curve (AUC)/MIC, 及び maximal concentration (C_{max})/MIC が用いられている。そこで、時間依存性抗菌薬である AZT は time above MIC を考慮し、投与間隔を短くし投与回数を増やした1日複数回の点滴静注、濃度依存性抗菌薬である AMK 及び CPFX は C_{max}/MIC, AUC/MIC を考慮し、投与間隔を長くし1回投与量を増やした1日単回の点滴静注を提案した。¹³⁾ さらに、AMK の投与量は、本症例において体重 55 kg の約 20% を分布容積と仮定した場合、800 mg/day 単回の点滴静注で C_{max} は 72.7 μg/ml 前後と推定し、主治医が決定した。

MDRP による感染症の臨床経過を Fig. 1 に示す。該当株の検出当初は発熱及び C-reactive protein (CRP) の上昇もみられなかったため、コロニゼーションと診断された。Day 51 にて、39°C 以上の発熱がみられ、エンピリックセラピー¹⁴⁾としてセ

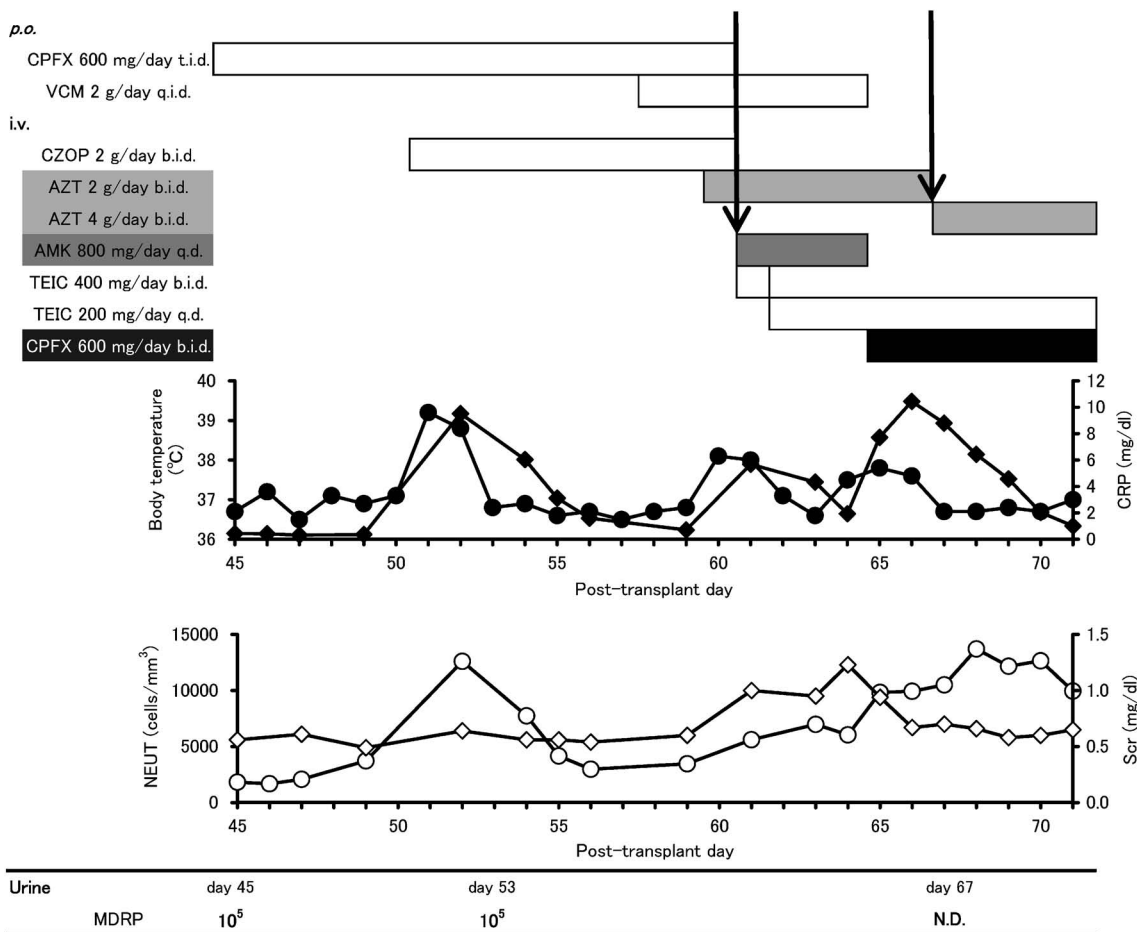


Fig. 1. Clinical Course of Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Arrows show an interventional treatment strategy developed by a pharmacist. Closed circles and squares show body temperature and CRP, respectively. Open circles and squares also show NEUT and Scr, respectively. CPFX: ciprofloxacin, VCM: vancomycin, CZOP: ceftazidime, AZT: aztreonam, AMK: amikacin, TEIC: teicoplanin, p.o.: per os administration, i.v.: intravenous administration, q.d.: once a day, b.i.d.: twice a day, t.i.d.: three times a day, q.i.d.: four times a day, CRP: C-reactive protein, NEUT: neutrophils of peripheral blood, Scr: serum creatinine, MDRP: multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, N.D.: not detected.

フォゾプララン (CZOP) の投与が開始された。その後、いったん解熱し、CRPは低下したが、day 60にて再燃し、以前口腔内より検出されていた *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* 等のグラム陽性菌を対象にエンピリックセラピーとしてテイコプラニン (TEIC), MDRPを考慮したグラム陰性菌を対象に AZT と AMK の併用療法が開始された。前回同様に、解熱し、CRPは低下したが、day 64にて発熱、さらに day 65にて CRP 上昇がみられたため、AMKは CPFXに変更した。その後も CRP 上昇がみられたため、AZTは治療効果を優先し増量にて対応した結果、解熱し、CRP値は 2.0 mg/dl 未満まで低下した。さらに、尿から MDRPは検出されなくなり、感染症治療は成功したものと考えられた。この間、静脈血及びカテーテル先の血

液培養から菌は検出されず、起炎菌は同定できなかった。

本症例は同種造血幹細胞移植後であり、移植片対宿主病予防に免疫抑制剤であるタクロリムス及びブステロイドが併用されており、細菌のみならず各種ウイルス及び真菌感染症も考慮しなければならない。^{8,11)} そのため、定期的にサイトメガロウイルス抗原やβ-D-グルカン及びカンジタ抗原を測定していたが、本調査期間における感染症は認められなかった。

なお、本症例は高齢者のハイリスク移植患者であったが、調査期間中軽度の腎障害がみられたものの、特に重大な副作用は認められなかった。また、同種移植に伴う移植片対宿主病は生着後、重篤なもののみはみられなかったが、day 64より肝障害が進行

し調査期間中は stage 2 で経過した。

考 察

MDRP による感染症は日本において現在、単独で有効性が期待できる抗菌薬がないことが MRSA 感染症との大きな違いであり、その治療戦略において明確なガイドラインはなく、実施医療において苦慮する。MDRP による感染症に対して、わが国において抗菌薬の併用療法が現時点で対応可能な治療戦略となる。In vitro において、有効性が期待できる抗菌薬の併用療法の組み合わせとして、AZT と AMK,³⁾ AZT と CPFX,⁴⁾ β -ラクタム薬とアミノグリコシド系、あるいはニューキノロン系抗菌薬⁵⁾が報告されている。海外においては、コリスチンやポリミキシン B が有効な抗菌薬として使用されているが、⁶⁾ わが国においてコリスチン注射剤は未承認であり、ポリミキシン B は内服薬と外用薬しか存在しない。結果的に国内における抗菌薬使用のガイドラインは明確な記載を避け、「分離株毎に抗菌薬感受性が異なることから、その結果を参考に抗菌薬の選択を行う。単独での有効性が期待できないような場合には、 β -ラクタム薬とアミノグリコシド系抗菌薬等の併用療法を行う¹⁾」¹⁾としている。今回、有効な治療効果が得られた背景として、添付文書による AZT の薬物動態は 1 g を点滴静注した場合、 C_{max} は 93 $\mu\text{g/ml}$ であり、該当株の MIC (Table 1) 以上となる点、また、抗菌薬の併用療法として、AZT と AMK 又は CPFX という組み合わせが相加・相乗効果につながり、単独では高値を示した MIC が併用により低下し、有効血中濃度以下になった可能性は考えられる。最適抗菌薬併用療法の探索に「Break-point checkerboard plate」が考案され、MDRP に対して AZT とアミノグリコシド系抗菌薬の併用療法の有用性が MIC 低下という理論的根拠に基づいて推定されている。¹⁵⁾

われわれは同種造血幹細胞移植後の易感染宿主で、MDRP による難治性感染症を発症したハイリスク例に対して、有効性が期待できる抗菌薬の併用療法の提案のみに留まらず、効果的な抗菌薬の適正使用として、抗菌薬の特性に基づいた投与量・投与間隔を提案した。抗菌薬は作用様式から、 β -ラクタム薬のように作用時間を延長させることによりその効果の増大が期待できる時間依存性抗菌薬と、アミノ

グリコシド系やニューキノロン系抗菌薬のように薬物濃度とともにその効果が増大する濃度依存性抗菌薬に大別される。しかしながら、医療の現場においては、添付文書に準じた処方設計が一般的であり (AMK の場合、1 回 100–200 mg を、1 日 2 回点滴静脈内投与)、PK/PD パラメータの考え方に従った治療は広く普及しておらず、きちんとなされた臨床試験も極めて少ないのが現状である。当院において、AMK の therapeutic drug monitoring (TDM) は実施しておらず、AMK の投与量は、分布容積から血中濃度を推定して決定した。論点の 1 つとして、今回 TDM による PK/PD 解析ではなく、薬剤師は抗菌薬の効果的な適正使用として、PK/PD パラメータを考慮した処方設計を行った。しかし、TDM による PK/PD 解析を考慮した治療が最良であることから、現在当院において AMK の TDM を検討している。

本報は症例報告に過ぎないが、同種造血幹細胞移植後の易感染宿主で、MDRP による感染症を発症したハイリスク例に対して、AZT と AMK 又は CPFX の併用療法により、治療に成功した。感染症治療は適切な抗菌薬の選択と、効果的な投与量・投与間隔が key となる。重要なこととして、われわれ薬剤師は抗菌薬の特性に基づき、PK/PD パラメータ (time above MIC, AUC/MIC, C_{max}/MIC) を考慮した処方設計による介入を果たす立場にあるのではなかろうか。

REFERENCES

- 1) The Japanese Association for Infection Diseases and Japanese Society of Chemotherapy, “Koukinnyaku Siyou no Gaidorainn,” Kyowa Kikaku Co., Tokyo, 2005, p 231.
- 2) Gotou S., “Q&A de Yomu Saikinn Kannsen-shou no Rinsyou to Kennsa”, Kokusai Igaku Shuppan Co., Tokyo, 2005, pp. 162–165.
- 3) Maesaki S., Yamaguchi T., Sasaki K., Hashikita G., Shibuya S., Watanabe M., Takayama S., Kawakami S., Nagasawa M., Suzuki N., Uchida T., Okabe T., Kobayashi S., Kanto-koushinetsu MDRP study group, *Jpn. J. Antibiot.*, **59**, 11–20 (2006).
- 4) Oka Y., *Jpn. J. Chemother.*, **53**, 476–482 (2005).
- 5) Obritsch M. D., Fish D. N., MacLaren R.,

- Jung R., *Pharmacotherapy*, **25**, 1353–1364 (2005).
- 6) Shimizu C., Ueno N., *Hematol. Oncol.*, **49**, 609–612 (2004).
- 7) Kawazoe H., Kubo T., Iihara N., Doi C., Okujyoh M., Fukuoka N., Fujimoto S., Kanaji N., Bandoh S., Ishida T., Takiguchi Y., Houchi H., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 629–642 (2006).
- 8) Kawazoe H., Takiguchi Y., Tanaka H., Fukuoka N., Ohnishi H., Ishida T., Houchi H., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 2528–2531 (2006).
- 9) Kawazoe H., Takiguchi Y., Tanaka H., Doi C., Fukuoka N., Kanaji N., Bandoh S., Ishida T., Houchi H., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1001–1006 (2007).
- 10) Doi C., Iihara N., Kawazoe H., Fukuoka N., Houchi H., Kurosaki Y., Morita S., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1027–1033 (2007).
- 11) Kawazoe H., Takiguchi Y., Tanaka H., Ninomiya M., Fukuoka N., Ohnishi H., Ishida T., Houchi H., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1301–1307 (2007).
- 12) Privacy protection guideline: <http://www.jssoc.or.jp/aboutus/relatedinf/privacy.html> Japan Surgical Society Web, 23 October, 2007.
- 13) Fujimoto T., “Kansennshou rejidento manyuaru,” Igakushoinn Co., Tokyo, 2004, pp. 13–18.
- 14) Masaoka T., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, S49–S52 (2004).
- 15) Tateda K., Ishii Y., Matsumoto T., Yamaguchi K., *Scand. J. Infect. Dis.*, **38**, 268–272 (2006).