

【症例報告】

Vancomycin, rifampicin, sulfamethoxazole/trimethoprim の併用が著効した
MRSA による感染性心内膜炎の一例島本 祐子¹⁾・西谷 肇²⁾・山岡 利守¹⁾・小湊 陽司¹⁾・松本かおる²⁾
杉山 肇¹⁾・宮下 琢¹⁾・斧 康雄²⁾・國井 乙彦¹⁾・佐藤 友英¹⁾¹⁾帝京大学医学部内科学講座*²⁾同 微生物学講座

(平成 12 年 11 月 7 日受付・平成 13 年 1 月 10 日受理)

最近、難治性 MRSA 感染症の治療が問題となっている。今回、vancomycin (VCM), rifampicin (RFP), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) の併用が有効であった MRSA による重症感染性心内膜炎の症例を報告する。症例は 50 歳の男性。2000 年 2 月、肺炎球菌性髄膜炎で入院した。髄膜炎は治癒したが、3 月下旬に血液培養より MRSA が分離された。VCM を約 3 週間投与し、sulbactam/ampicillin, arbekacin に変更したが MRSA は陰性化しなかった。4 月中旬、心臓超音波検査で感染性心内膜炎と診断し、難治性 MRSA 感染症と考え、VCM, RFP, ST の併用を開始した。その 10 日後の血液培養から MRSA は消失し、約 3 か月間の継続投与により治癒した。今後、MRSA による重症感染症の症例で VCM により除菌に難渋する症例には、VCM, RFP, ST の 3 剤併用が有用である可能性がある。

Key words: MRSA, 感染性心内膜炎, vancomycin, rifampicin, sulfamethoxazole/trimethoprim

Vancomycin (VCM) 低感受性 MRSA を含め難治性 MRSA 感染症の増加が臨床問題となっている。今回われわれは、肺炎球菌性髄膜炎後に MRSA による難治性感染性心内膜炎を合併し、VCM 単剤では効果を示さず、VCM, rifampicin (RFP), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) の 3 剤併用で MRSA が消失した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例は 50 歳の男性。

既往歴: 1988 年より、慢性関節リウマチを指摘され、prednisolone 10 mg の内服でコントロールは良好であった。1994 年に胃潰瘍、腎結石に罹患した。

家族歴: 特記事項はなし。

現病歴: 2000 年 2 月 9 日より感冒症状があり、11 日頃より食欲が低下したため、14 日に当院の救急外来を受診した。翌 15 日には高熱、項部硬直が出現し、検査所見上も CRP 16.2 mg/dL であり、髄膜炎が疑われ精査目的で即日入院となった。

入院時身体所見: 意識レベルは JCS II-30~III-100, 血圧 178/90 mmHg, 脈拍 90/分整, 体温 39.8℃ で眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄染はなかった。右下肺野で fine crackle が聴取されたが、心雑音は聴取されず、腹部に異常所見はなかった。項部硬直を認めた。入院後の髄液検査で、細胞数は 3,600/3 μL と上昇し、グラム染色でグラム陽性双球菌を多数認めた。そのため肺炎球菌性髄膜炎と診断し、panipenem/betamipron (PAPM/BP) 4 g/day で治療を開始した (Fig. 1)。翌

日には、血液・髄液培養より penicillin 感性の *Streptococcus pneumoniae* が分離された。また、3 日目の髄液中の PAPM/BP 濃度のトラフ値は 1.7 μg/mL, ピーク値は 60.2 μg/mL であった。PAPM/BP 投与後、発熱も 38℃ 前後まで改善し CRP も 3.3 mg/dL まで低下したことより、4 日後には PAPM/BP を 3 g/day に減量した。しかし、薬剤性と思われる肝機能障害が出現したため、第 15 病日の 2 月 29 日より penicillin G (PCG) 2,400 万単位/day に変更した。その後、38℃ 前後の発熱は続いたが、意識レベルは JCS I~II まで改善した。また、髄液検査で細胞数の低下を認め、*S. pneumoniae* も消失し、3 月 13 日に PCG を中止した。しかし、3 月中旬より再度 39℃ の高熱が出現し、血液培養より、*Escherichia coli*, MRSA が分離された。21 日から cefazolin (CEZ) 2 g/day, VCM 1.5 g/day の併用で治療を開始した。その結果、*E. coli* は消失したが、約 3 週間にわたり血液培養から MRSA は分離され続けた。4 月 11 日には sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 4.5 g/day と arbekacin (ABK) 200 mg/day の併用に変更したが MRSA は消失しなかった。そのため 17 日に心臓超音波検査を施行したところ僧帽弁後尖に直径約 10 mm の疣贅を認め (Fig. 2), MRSA による難治性感染性心内膜炎と診断し、VCM 2 g/day, RFP 600 mg/day, ST 6 g/day の 3 剤併用を開始した。その 10 日後には血液培養から MRSA は消失し、5 月 11 日の心臓超音波検査では疣贅の消失が認められた。また、4 月 20 日の脳

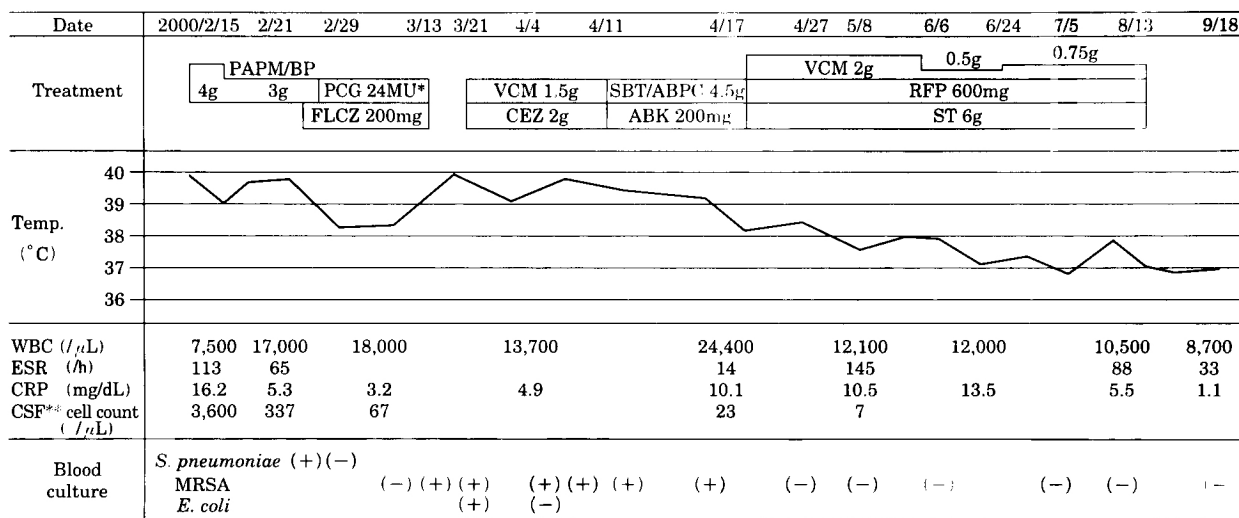
核磁気共鳴画像 (MRI) は、重症髄膜炎の経過中に合併した血管炎に伴うと考えられる脳梗塞が両側頭頂葉に多発していたが、5月31日の脳MRIでは感染性心内膜炎の合併症と思われる脳膿瘍が疑われる所見が左頭頂葉に出現した (Fig. 3 a)。この時点での血液培養は陰性であったが、経過より MRSA による脳膿瘍と考え3剤併用を続けた。定期的に血液培養を行い、15週間培養陰性が持続したため、8月13日に3剤を中止した。その後も血液培養から MRSA は分離されず、9月の時点で意識障害は残っていたが、脳MRIでは脳膿瘍が認められた部位は炎症後の嚢胞を形成するまでに改善していた (Fig. 3 b)。

VCM の therapeutic drug monitoring (TDM) については、4月7日の VCM 1.5 g/day の際のトラフ値は

4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値は 11.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。そのため3剤併用時には、VCM 1.5 g/day では十分な血中濃度が維持できないと判断し、VCM 2 g/day で治療開始した。経過中、RFP による肝機能障害などの副作用は認められなかったが、ST も併用したためか、5月中旬より薬剤による腎機能障害が出現した。検査で、Cr が 80 mL/min から 30 mL/min にまで低下したため、再度 TDM を施行した。その際のトラフ値は 55.0 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値は 63.5 $\mu\text{g/mL}$ と非常に高値であった。そのため5月31日より VCM を 0.5 g に減量し、その後も頻回に TDM を調べ VCM の量を調整した。

II. 分離された MRSA の population 解析

臨床分離された MRSA 4 株 (3/18, 3/27, 4/8, 4/16) を HI 寒天培地上で 18 時間培養した。形成された各コ



PAPM/BP: panipenem/betamipron, PCG: penicillin G, FLCZ: fluconazole, VCM: vancomycin, CEZ: cefazolin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, ABK: arbekacin, RFP: rifampicin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim
 * million units, ** cerebrospinal fluid

Fig. 1. Clinical course.

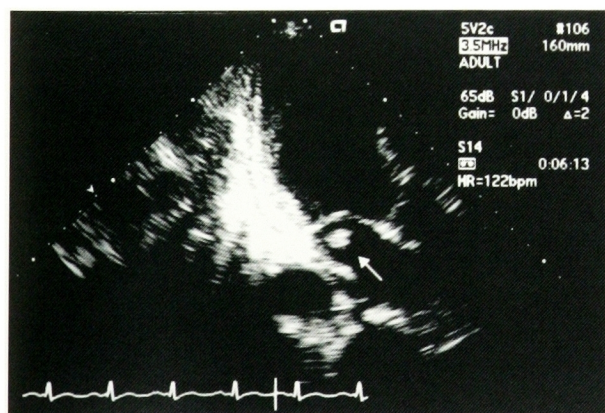


Fig. 2. Transthoracic echocardiography showed vegetation on the mitral valve.

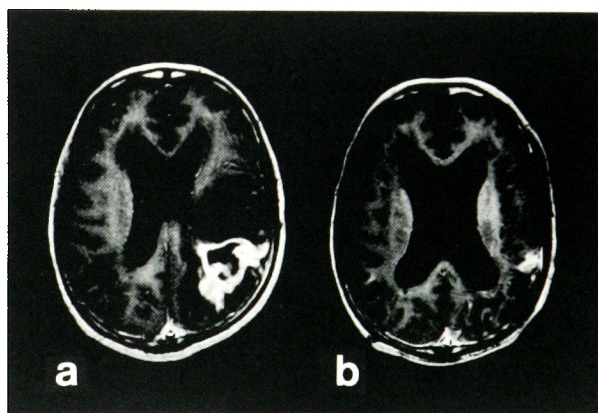


Fig. 3. Magnetic resonance imaging showed ring enhancement, suggesting brain abscesses caused by infective endocarditis. (a: during treatment with vancomycin, rifampicin, sulfamethoxazole/trimethoprim (5/31). b: after treatment (9/22))

ロニーを HI 液体培地中に懸濁して、37℃ で 18 時間培養し、約 1×10^9 CFU/mL の濃度の菌懸濁液を調整した。菌懸濁液は段階希釈して、0, 1, 2, 3, 4 μ g/mL の VCM を含有する HI 寒天培地上に塗布し、37℃ で 48 時間培養した。培地上に形成されたコロニー数をカウントし、VCM 濃度と形成されたコロニー数の関連を population 解析で検討した²⁾。その結果、この 4 株はヘテロ VRSA ではなかった。

III. 考 察

最近、VCM 低感受性および耐性の MRSA の増加が臨床上問題となっており¹⁾、志関らは VCM 使用前の 1990 年に分離された MRSA と、VCM が使用されはじめてからの 1996~1997 年に分離された MRSA を比較し、VCM に対する感受性の低下を報告している²⁾。また一方で、MRSA 保菌患者および局所感染の除菌治療において、RFP と ST の併用や ST の単剤治療の有効性が報告されている³⁻⁶⁾。また、重症 MRSA 感染症では、VCM 単剤には治療抵抗性を示したが、VCM, RFP, ST の 3 剤を併用し著効を呈した症例も報告されている⁶⁾。

本症例も、VCM 単剤および SBT/ABPC, ABK の併用療法でも血液培養からの MRSA の除菌が困難であったため、VCM, RFP, ST の 3 剤併用を試みた。その結果、3 剤併用直後は明らかな熱型、血液検査所見上の改善は認められなかったが、10 日後の血液培養では MRSA が陰性化した。また、5 月の脳 MRI で認められたリング状の造影効果を示した左頭頂葉の病変については、経過より MRSA による脳膿瘍と考え 3 剤併用を続けた。その後、9 月の脳 MRI では炎症後の嚢胞を形成するまでに改善したことより、MRSA による脳膿瘍と考えられた。本症例では、約 4 か月で解熱傾向また CRP の低下を示したため 3 剤併用を中止した。

また、髄膜炎後に感染性心内膜炎を合併した原因の 1 つとして、この患者は意識障害が遷延し長期にわたり中心静脈栄養管理をしていたことが考えられる。

VCM, RFP, ST の必要性については、VCM 2 g/day の際の VCM 濃度が非常に高値であり、MRSA も 10 日目には血液培養より消失したことを考えると、VCM 単剤時の量を増量させることにより MRSA が陰性化した可能性も否定はできないと思われる。また、今回経過中に血中から分離された MRSA の VCM に対する耐性を調べるために施行した population 解析の検討では、経過中に分離された MRSA 株はヘテロ VRSA に変化していなかった。しかしながら、MRSA による感染性心内膜炎は難治であり、以前にわれわれが VCM 長期投与中の感染性心内膜炎で MRSA がヘテロ VRSA に変化した症例を経験した（第 47 回日本化学療法学会総会、1999 年 6 月口演）ことを考慮すると、今後、VCM 単剤また他の併用療法でも効果を示さない症例には、今回の症例のように VCM, RFP, ST の 3 剤の併用が効果を示す可能性が示唆された。ただし VCM で治療する際には、頻回に TDM を施行し、投与計画を変更しながら VCM を使用する必要があると考える。

文 献

- 1) 西谷 肇: バンコマイシン低感受性 MRSA の現状とその対策。INFECTION CONTROL 9: 50~52, 2000
- 2) 志関雅幸, 松井由香, 菊池 賢, 他: MRSA 臨床分離菌株の vancomycin 感受性に関する検討。日化療会誌 47: 335~338, 1999
- 3) 古川正信, 岡田良典, 小田垣勝世, 他: MRSA 保菌患者に対するリファンピシンと ST 合剤の併用療法—公立八鹿病院神経内科入院 20 症例における検討—。医薬ジャーナル 34: 1088~1092, 1998
- 4) 小西一夫, 中川隆之, 山根英雄, 他: MRSA 局所感染に対する ST 合剤の効果。日耳鼻感染誌 13: 63~68, 1995
- 5) 田島 裕: リファンピシン+ST 合剤。Mod Phys 19: 1198~1199, 1999
- 6) 古川恵一: 重症 MRSA 感染症に対する抗菌薬の併用療法について。INFECTION CONTROL 9: 40~43, 2000

A case of infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
successfully treated with vancomycin in combination with rifampicin
and sulfamethoxazole/trimethoprim

Yuko Shimamoto, Hajime Nishiya, Toshimori Yamaoka, Yoji Koshibu,
Kaoru Matsumoto, Hajime Sugiyama, Taku Miyashita, Yasuo Ono,
Otohiko Kunii and Tomohide Sato

Department of Internal Medicine, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

A 50-year-old man with MRSA septicemia due to infective endocarditis was treated using therapy combining vancomycin (VCM) with rifampicin (RFP) and sulfamethoxazole/trimethoprim (ST). He was admitted to our hospital with a diagnosis of acute pneumococcal meningitis in February 2000. In mid March, he had a high grade fever and MRSA was isolated from the blood. The isolated MRSA was susceptible to VCM and arbekacin (ABK). Intravenous VCM administration was started. MRSA bacteremia continued even after 3 weeks of VCM therapy. Subsequent combination therapy with intravenous ABK and sulbactam/ampicillin also failed to eradicate the organism from the blood. In mid April, transthoracic echocardiography revealed vegetation, suggesting infective endocarditis. Antibacterial therapy was immediately changed to intravenous VCM with both oral RFP and ST. After 10 days of aggressive antibiotic treatment, the blood culture was negative, and after 3 months, the outcome was a success. This case emphasizes the efficacy of therapy combining RFP and ST in addition to VCM in a case of severe MRSA infection, especially involving infective endocarditis.