

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

感染性心内膜炎の治療中に生じた薬剤熱

多賀野正嗣^{1,2}, 松本崇宏³, 辻本雅之⁴, 藤村保夫¹, 楠本正明^{5*}

¹ 国家公務員共済組合連合会 舞鶴共済病院 薬剤科

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 公衆衛生学分野

⁴ 京都薬科大学 臨床薬学分野

⁵ 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

問題点 (P) : *Streptococcus oralis* が起炎菌の感染性心内膜炎 (IE) をペニシリン G (PCG) で治療中に熱発した。主治医と治療方針の協議を行い, セフトリアキソン (CTRX) とテイコプラニン (TEIC) に変更となったが解熱に至らなかった。

評価 (A) : UCG にて疣贅を認めず, IE の悪化は否定的であった。血液培養陰性, 好酸球上昇, 比較的徐脈, 投与後 72 時間以内の解熱, 発熱しているが全身状態良好と薬剤熱を疑う所見を認めたため PCG の薬剤熱を疑った。抗菌薬は *S. oralis* を対象に CTRX 単剤での治療が可能と判断した。

実施内容 (P) : 主治医と治療方針の再検討を行い, TEIC を中止し, CTRX 単剤への変更となった。

成果 (O) : 初期治療は適切な治療を提案し感染をコントロールできた。抗菌薬変更時は薬剤熱を想起できなかった点が反省点として挙げられる。薬剤熱診断後は速やかに検査依頼を行い, 早期に不要な薬剤の中止を提案でき, 治療を終了して退院された。今後, 原因が不明の発熱があった際には必ず薬剤熱を想定したい。

キーワード: 感染性心内膜炎, 抗菌薬, 薬剤熱

受付日: 2022 年 3 月 15 日, 受理日: 2022 年 3 月 25 日

症例の背景

患者: 60 代男性

現病歴: 腰痛で近医受診, 感染性心内膜炎 (IE) の診断となり, アモキシシリン (AMPC) を処方

方されて当院に紹介となった。

既往歴: 慢性腎臓病, 尿路結石

内服歴: ポラプレジック 75 mg, スボレキサント 15 mg, プロチゾラム 0.25 mg

症例の臨床経過

腰痛にて近医を受診し, 体温は 39.0°C, CRP

* 連絡先:

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学臨床薬学教育研究センター

が4.9 mg/dL, Duke 診断基準¹⁾における大基準2つ(血液培養より *Streptococcus oralis* 検出, UCGにて疣贅と疑われる所見)を満したためIEと診断され当院紹介となった。検出された*S. oralis*のMICについてはペニシリンG(PCG)が0.06 µg/mL, アンピシリン(ABPC)が0.12 µg/mLであった。

入院日に体温が37.0℃まで解熱し, CRPが0.15 mg/dLまで低下していた。主治医と治療方針について協議し, PCGを1回400万単位1日6回²⁾, 期間は4週間³⁾を提案し了承された。PCG投与後は発熱もなく, 白血球やCRPも正常値のまま推移した。全身状態良好で食事もほぼ10割摂取, 表情も活気があった。

病日19日目に体温が38.2℃まで上昇, 主治医と発熱について検討を行った。検査値はCRPが1.16 mg/dLであったがその他異常なし, UCGにて疣贅はなし, 患者の訴えは血管炎のみであった。血液培養の実施とセフトリアキソン(CTRX)1回2gを1日1回, テイコプラニン(TEIC)1回500mgを1日2回, 投与後3日目にTDMで投与量を調整⁴⁾することを提案し了承された。

病日22日目に体温が38.0℃と解熱せず, 抗菌剤変更による効果は認められなかったため, PCGによる薬剤熱を疑った。主治医に好酸球数の確認のために白血球分画の測定を依頼した。病日23日目に体温は36.5℃まで解熱, 好酸球は16.6%でPCGによる薬剤熱の可能性が高いと判断した。*S. oralis*を対象にCTRX単剤に変更, 病日28日までの投与を提案し了承された。

その後病状は軽快し予定の治療期間を終了し退院となった。

考察

今回は抗菌薬投与による薬剤熱の症例を経験した。抗菌薬選択は入院時に炎症反応は改善していたことで, 前医より処方されたAMPCは有効と判断した。しかしIEの経口投与について参照した文献では最低10日間の抗菌薬の静注をした上で経口投与へ移行していた⁵⁾ため変更の必要があると考えた。期間はPCGの感受性がある場合は4週間投与で98%以上の治癒が期待できる³⁾ことで設定した。また投与量は入院日の推定CCrが45.3 mL/minであり減量の必要⁶⁾があったが減量せず投与し, 経過を確認しながら調整を行うのが妥当と判断した。

病日19日目の発熱について, 原因は点滴ルートから皮膚常在菌による感染⁷⁾, 口腔内からHACEKの感染などの2次感染, 起炎菌の*S. oralis*が耐性化⁸⁾, ウイルス性感冒などを想定したが, ルート感染は点滴刺入部に発赤等がなかったこと, ウイルス性感冒も同じく症状がなかったこと, HACEKによる二次感染や*S. oralis*の耐性化については該当する文献がなかったことから可能性は低いと推測された。しかしこの時点では発熱に対する他の要因が予想できず, 想定した事態を全て抑える必要があると判断した。抗菌薬の選択について, まずルート感染に対しては起炎菌を *Staphylococcus epidermidis* と想定, MRSEの場合も考慮しVCMが適切と考察した。VCMは, アレルギーなどでペニシリン系が使用できない場合も³⁾, ガイドラインで推奨¹⁾されている。しかしこの時期はVCMの供給が停止⁹⁾しており代替薬としてTEICを選択した。TEICの報告は多くないがVCMの代替として¹⁰⁾使用可能と判断した。口腔内のHACEK感染についてはCTRXが¹¹⁾が推奨されているため適切と判断した。しかし, 治療効果が認められずPCGによる薬剤熱を疑った。

薬剤熱を疑う所見としては、①血液培養陰性②白血球上昇③好酸球上昇④比較的徐脈⑤薬剤中止後48時間から72時間以内の解熱⑥発熱しているが全身状態良好の6つがあげられる^{12,13)}。病日22日目でTEICの測定値は21.76 µg/mLと有効血中濃度に到達、CTRの半減期は8時間¹⁴⁾のため定常状態に達していると推察され抗菌薬の効果は十分であると考えた。しかし、体温は38.0℃と解熱せず治療効果は認められなかった。尿培養は陰性、血液培養は検出菌なし、培養後3日目のため陰性と推定した。食事はほぼ全量摂取、心拍数は高熱にもかかわらず異常なし、患者は特に訴えず表情は活気があった。病日23日目で解熱、好酸球上昇を確認できたため、薬剤熱の所見5つの項目を満たしており、PCGによる薬剤熱の可能性が濃厚と考えられた。PCGがアレルギーを引き起こす反応は3つの経路があり一つ目はタンパク質に薬剤が結合することで薬剤熱などの遅発型過敏反応に関与する経路¹⁵⁾、その他が重合体などの夾雑物¹⁶⁾や代謝物¹⁷⁾によるアナフィラキシーショックなどに関与する経路である。

入院中の非感染性の発熱要因としては薬剤、偽膜性腸炎、デバイス、深部静脈血栓、褥瘡感

染、偽痛風のいわゆる6Ds¹⁸⁾があげられる。面談の際の様子は発熱している割には活気もあり、薬剤熱を想起できなかったことは反省点としてあげられる。発熱した場合は非感染性の要素を常に念頭に置いて病状を評価する必要がある。薬剤師として臨床症状を確認し評価することの重要性を再認識した。

薬剤アレルギーについては近年、作用機序が徐々に判明し、従来のアレルギータイプに分類する意義が減少しており、薬物による免疫反応を抗原認識と免疫応答の視点から解明することが重要となる¹⁹⁾。一例としてバカンピシリンによる接触性皮膚炎におけるIL-5とIFN-γの関与などがあげられる²⁰⁾。薬剤熱についても発症機序の詳細は不明だがcianidanolによる薬剤熱におけるIL-1の関与²¹⁾、β-ラクタム系抗菌薬による遅延型過敏反応におけるIFN-γの関与²²⁾などが判明している(図1)。このように、β-ラクタム系抗菌薬はアレルギー性の高い医薬品であり、さらに、アレルギー症状の見られた患者に対する代替薬選択時には、β-ラクタム系抗菌薬間の交差性について配慮する必要がある。ペニシリン系抗菌薬アレルギー患者に対する交差性について、白血球遊走試験を用いて評

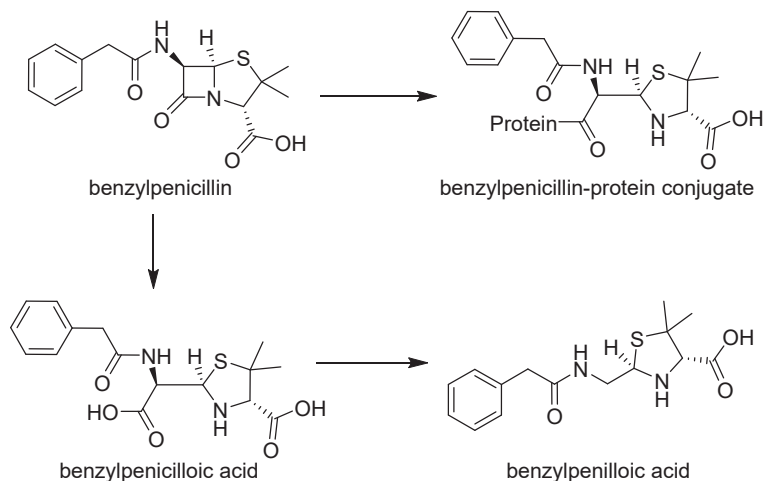


図1 ペニシリンGとアレルギーについて

価した研究では、ペニシリン系の6位、セフェム系の7位に類似した置換基を有する抗菌薬間では、高い交差反応性を示すことが明らかとされている。本症例においては、PCGの6位とは異なった置換基を7位に有するCTRは交差性が低いと考え、使用可能であると判断した(図2)²³⁾。

一般的に薬剤熱は3型アレルギーといわれているが、判明した機序により3型と4型はTh0からTh1の分化まで経路が共通しており、ともにIFN- γ でサイトカインが活性化されるため4型の機序も関わっている可能性も考えられた。近年は関節リウマチで様々なサイトカインを阻害する薬剤^{24, 25)}が上市されている。将来的にその阻害薬を薬剤熱に使用できることに期待したい。

症例の成果

本症例において、初期治療は適切な治療を提案し感染をコントロールできた。病日19日目の発熱について薬剤熱を想起できなかった点が

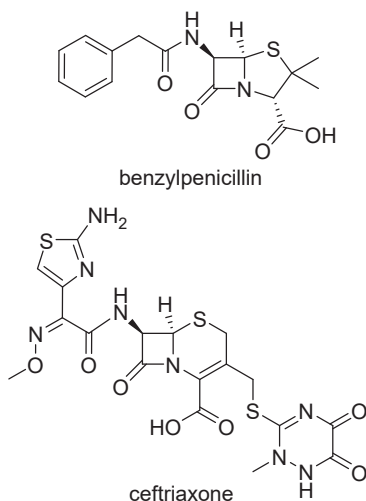


図2 ベンジルペニシリンおよびセフトリアキソンの化学構造

反省点として挙げられる。薬剤熱診断後は速やかに検査依頼を行い、早期に不要な薬剤の中止を提案でき最終的に感染は治癒し治療を終了して退院された。今後、原因が不明の発熱があった際には必ず薬剤熱を想定したい。

Lehmann プログラムを振り返って

京都府北部のような地方の地域は大学との関係性は薄く、臨床経験を積むことはある程度できて、原著論文などから情報収集するといった学術的なことについては指導を仰ぐことのできる先生も少なく、研鑽を積むことができなかった。情報収集は主に三次資料で一次資料はそれを読み解くには経験が乏しく、また力不足であると感じ敬遠していた。

本 Lehmann プログラムでは症例報告、ジャーナルクラブを通じて論文の読み方、統計処理の方法などの基礎を学ぶことができた。今後は本プログラムで得たことを基に、様々な臨床から得た情報を学術的な切り口からの視点でも見ていきたいと考えている。またリーダーシップ論やコーチング論で学んだことを生かして、学術的なことはもちろん、様々なことを病院や地域に還元していければと思う。

【引用文献】

- 1) 日本循環器学会など. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン2017年改訂版. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf (閲覧日2021年12月17日).
- 2) J. A. T. Sandoe, P. A. Patel, M. W. Baig, R. West. What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis? *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, 68(11), 2660-2663.
- 3) W. R. Wilson, E. R. Giuliani, J. E. Geraci. Treatment of penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis.

- Mayo Clin. Proc.* **1982**, 57(2), 95–100.
- 4) 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会. 抗菌薬 TDM ガイドライン. **2016**, 杏林舎.
 - 5) Kasper Iversen, Nikolaj Ihlemann, Sabine U. Gill, Trine Madsen, Hanne Elming, Kaare T. Jensen, Niels E. Bruun, Dan E. Høfsten, Kurt Fursted, Jens J. Christensen, Martin Schultz, Christine F. Klein, Emil L. Fosbøll, Flemming Rosenvinge, Henrik C. Schönheyder, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Jannik Helweg-Larsen, Niels Tønder, Claus Moser, Henning Bundgaard. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N. Engl. J. Med.* **2019**, 380(5), 415–424.
 - 6) D. N. Gilbert, H. F. Chambers, G. M. Eliopoulos, M. S. Saag, A. T. Pavia, 菊池 賢, 橋本正良, 日本語版 Sanford 感染症治療ガイド 2016 (第 46 版). **2016**, ライフサイエンス出版株式会社.
 - 7) Walter Zingg, Didier Pittet. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2009**, 34 Suppl 4, S38–42.
 - 8) Stephanie Wo, Yanina Dubrovskaya, Justin Siegfried, John Papadopoulos, Shin-Pung Jen. Clinical outcomes of ceftriaxone vs penicillin G for complicated viridans group streptococci bacteremia. *Open Forum Infect. Dis.* **2020**, 8(1), ofaa542.
 - 9) 小林化工株式会社. 一部製品の出荷再開に関するお知らせ. <https://ajhc.or.jp/siryo/f-20210222-2.pdf> (閲覧日 2021 年 7 月 20 日).
 - 10) D. Pittet, I. Harding. Infective endocarditis and glycopeptides. *J. Infect.* **1998**, 37(2), 127–135.
 - 11) Sima L. Sharara, Ralph Tayyar, Zeina A Kanafani, Souha S. Kanj. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2016**, 14(6), 539–545.
 - 12) 医学書院. 原因不明の発熱が持続するとき：特に薬剤熱の考えかた. https://www.igakushoin.co.jp/paper/archive/y2008/PA02792_08 (閲覧日 2021 年 7 月 20 日)
 - 13) 東京都病院薬剤師会. そこが知りたい 2015 (平成 27) 年 2 月号. <https://www.thpa.or.jp/content/magazine20150201> (閲覧日 2021 年 7 月 20 日).
 - 14) 太陽ファルマ株式会社：ロセフィン[®]添付文書 (2020 年 12 月改定, 第 29 版).
 - 15) Bernard B. Levine. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. I. Delayed allergic cross-reactions among penicillin G and its degradation products. *J. Exp. Med.* **1960**, 112(6), 1131–1156.
 - 16) F. R. Batchelor, J. M. Dewdney, J. G. Feinberg, R. D. Weston. A penicilloylated protein impurity as a source of allergy to benzylpenicillin and 6-aminopenicillanic acid. *Lancet.* **1967**, 1(7501), 1175–1177.
 - 17) Hayao Ueno, Masao Nishikawa, Shuji Suzuki, Masaharu Muranaka. Eliciting IgE-mediated passive cutaneous anaphylactic reaction by synthetic D-benzylpenilloic acid analogs. *Mol. Immunol.* **1984**, 21(1), 37–42.
 - 18) 酒見英太／監, 上田剛士／著. ジェネラリストのための内科診断リファレンス. **2014**, 医学書院.
 - 19) 宇野勝次. 薬剤アレルギーの発症機構とその診断検査への取り組み. 薬学雑誌. **2018**, 138, 151–167.
 - 20) K. Cederbrant, M. Marcusson-Ståhl, P. Hultman. Characterization of primary recall in vitro lymphocyte responses to bacampicillin in allergic subjects. *Clin. Exp. Allergy.* **2000**, 30(10), 1450–1459.
 - 21) P. T. Daniel, J. Holzschuh, P. A. Berg. The pathogenesis of cyanidanol-induced fever. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1988**, 34(3), 241–247.
 - 22) Isabelle Gaspard, Marie-Thérèse Guinépain, Jérôme Laurent, Nicolas Bachot, Saadia Kerdine, Jacques Bertoglio, Marc Pallardy, Hervé Lebre. IL-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J. Clin. Immunol.* **2000**, 20(2), 107–116.
 - 23) 宇野勝次：医薬品過敏症の臨床解析. 医薬品情報学. **2010**, 12(1): 9–23.
 - 24) 中外製薬株式会社：アクテムラ[®]添付文書 (2022 年 1 月改定, 第 2 版).
 - 25) プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社：オレンシア[®]添付文書 (2022 年 1 月改定, 第 2 版).