

感染性心内膜炎に対するベンジルペニシリンカリウム使用に関する調査と血管痛に関する検討

林 誠*, 舟木 弘, 入谷 健, 鈴木達男
国立病院機構名古屋医療センター

Investigation on Use of Benzylpenicillin Potassium for Infectious Endocarditis and Occurrence of Angialgia

Makoto Hayashi*, Hiromu Funaki, Ken Iritani and Tatuo Suzuki

National Hospital Organization Nagoya Medical Center

〔Received March 31, 2004〕
〔Accepted May 9, 2004〕

Benzylpenicillin Potassium (PCG) is effective for infectious endocarditis (IE) but it is necessary to exercise caution when prescribing it for patients. This is because one bottle of PCG contains 1.7 mEq of potassium. We investigated the use of PCG in eight patients to whom it was prescribed for IE from April 2000—October 2003 and examined the occurrence of angialgia. One patient could not be continuously administered with PCG, and the other seven patients received 12 to 20 million units for an average of 33.6 days. Following the administration of PCG, inflammation reactions subsided and no electrocardiogram abnormalities due to aggravation of kidney dysfunction or rise in serum potassium levels, or other adverse reactions were observed. Angialgia was observed in three patients, and was not relieved in two of them when the rate of medication was reduced.

Though the pH of a PCG solution does not change with its concentration, the osmotic pressure rises as the concentration increases. An increase in osmotic pressure was considered to be a cause of the angialgia. It is therefore important for the pharmacist to use concentrations of PCG that do not cause angialgia in medication plans for patients with IE, so that their quality of life may be improved.

Key words — benzylpenicillin potassium, infectious endocarditis, angialgia, osmolarity, pH

はじめに

ペニシリン系抗生物質であるベンジルペニシリンカリウム(以下、PCGと略す)は感染性心内膜炎に有効とされており、その投与量は1日1200万から1800万単位、投与期間は4週から6週間が適当とされている¹⁻³⁾。しかしながら添付文書では「心内膜炎については一般に通常用量より大量に使用する」と曖昧な表現であり⁴⁾、またPCG1瓶(100万単位)中カリウム1.7mEqを含有することから投与に当たっては十分な注意が必要な薬剤である。

また、PCG投与中に患者や、医師、看護師からしばしば血管痛の訴えを聞くことがあるが、それらに関する調査はほとんど行われていない。

そこで今回われわれは感染性心内膜炎に対しPCG治

療が行われた患者を対象に、PCG使用に関する調査と血管痛に関する検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象

2000年4月から2003年10月までに感染性心内膜炎に対してPCGが投与された8例の患者を対象とした。

2. PCG使用方法と血液検査の変動

PCGの投与量、投与方法、投与速度、また投与前後における検査値(WBC, CRP, 血清クレアチニン値, BUN, 血清カリウム値)の変動をカルテより調査した。

3. 血管痛の有無

血管痛はカルテに記載されている患者の訴えより抽出

* 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1; 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, 460-0001 Japan

した。

また、投与1時間あたりのPCG濃度と血管痛の関係について検討した。

4. PCG 溶解液の物理学的性質

PCGの注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖液に対する各溶解液のpHおよび浸透圧を調査した。pH測定にはBECKMAN社製pH 44pH Meter、浸透圧測定にはアークレイ社製osm stat om 6040を用いて行った。

5. 統計処理

投与前後における各検査値の変動についてはpaired t-Test、またPCG溶解液濃度とpHおよび浸透圧の関係については相関分析を行い、それぞれ危険率5%以下を有意水準とした。論文中のデータはすべて平均値±標準偏差で表示した。

結 果

1. PCG 使用方法と血液検査の変動

調査期間中投与された8例のうち、症例1はPCG投与7日後に保存的療法の継続不能により投与中止となった。継続投与された7例においては1日1200万から2000万単位の投与量を1日4回から6回に分けて、あるいは24時間持続点滴にて投与されていた。投与期間は21日から51日間であり平均 33.6 ± 3.8 日であった。また症例1と6ではGEM、症例2ではMEPM、症例8ではMEPM

とVCMがそれぞれ併用されていた(表1)。

PCG投与前後における血液検査値の変動では、感染の指標となるCRP(mg/dL)は 11.7 ± 9.2 から 0.87 ± 0.86 、WBC($/\mu\text{L}$)は $10,314 \pm 3,060$ から $7,014 \pm 1,385$ といずれも有意に低下した(図1)。一方腎機能を示す検査値として血清クレアチニン値(mg/dL)は 1.02 ± 0.54 から 0.98 ± 0.43 、BUN(mg/dL)は 21.0 ± 16.5 から 20.1 ± 9.0 、また血清カリウム値(mEq/L)は 3.9 ± 0.47 から 4.3 ± 0.38 とこれら3項目での投与前後における変化は認められなかった。しかし、投与前検査値が血清クレアチニン値で 1.51 mg/dL 、BUNで 20 mg/dL と軽度の腎機能低下例では、投与後に血清カリウム値が 3.9 mEq/L から 5 mEq/L まで上昇した症例があった(図2)。

2. 血管痛について

症例1は血管痛の有無が確認出来なかった。残りの調査可能症例で血管痛の訴えがあったのは症例3・4・5の3例であり、症例3・4は1日4回、症例5は1日6回の分割投与であった。症例3は投与翌日より血管痛を訴えており、その後投与速度を減少させても血管痛は消失しなかった。症例4・5は投与初日より血管痛を訴えており、症例4は投与速度を減少しても血管痛は消失しなかったが、症例5では投与7日後に消失した(表2)。PCG溶解液の1時間あたりの投与濃度と血管痛有無の関係をグラフに示す(図3)。血管痛を起こした症例の方が1時間あたりの投与量がより高濃度であることがわかった。

表1. PCG 使用方法

No.	年齢	性別	投与量・投与方法	投与期間(日)	併用抗生剤
1	61	男	400万単位／生食100mL 4回／日	7	GEM
2	78	男	2000万単位／5%ブドウ糖500mL 24時間持続点滴	29	
3	76	女	500万単位／生食100mL 4回／日	51	
4	37	男	500万単位／生食100mL 4回／日	29	
5	61	男	200万単位／生食50mL 6回／日	21	MEPM
6	39	女	2000万単位／5%ブドウ糖500mL 24時間持続点滴	28	GEM
7	55	男	400万単位／生食250mL 4回／日	35	
8	75	女	2000万単位／生食1000mL 24時間持続点滴	49	MEPM・VCM

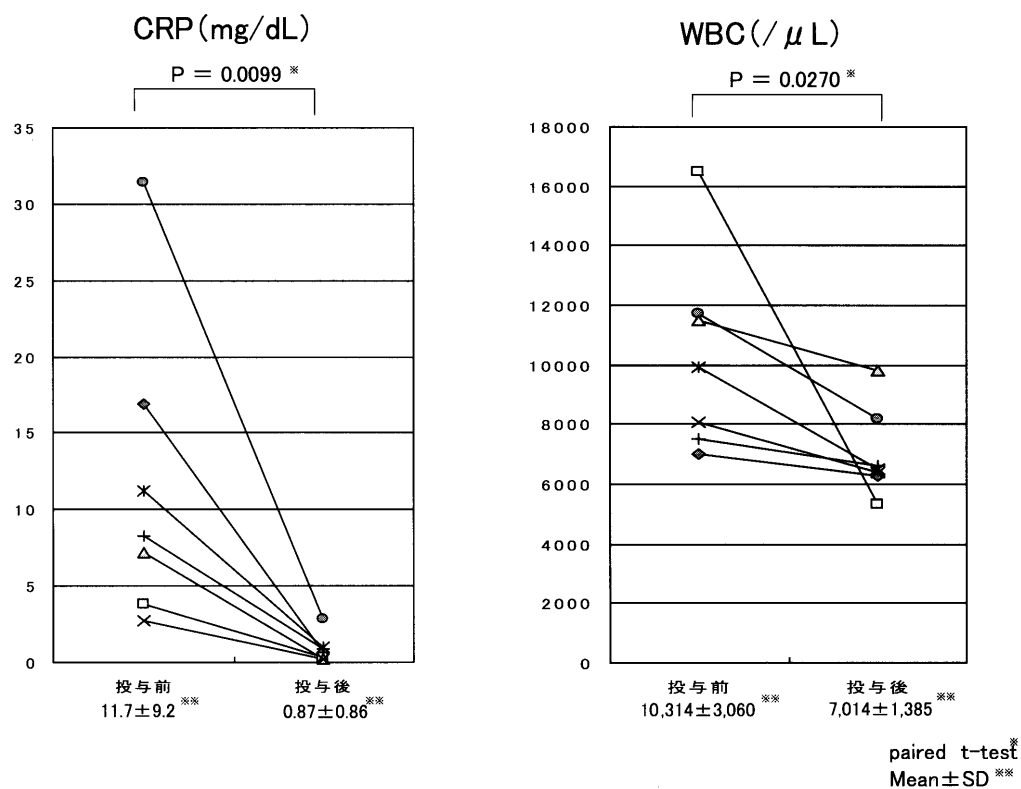


図1. 投与前後におけるCRP・WBCの変動

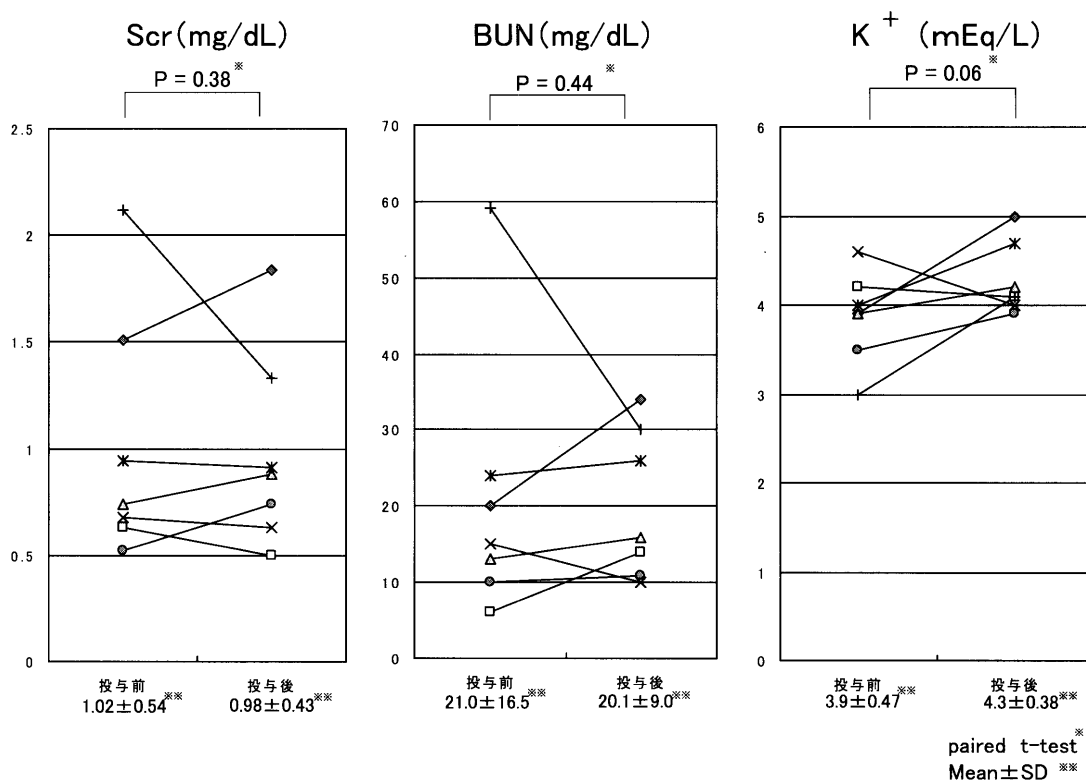


図2. 投与前後における腎機能、血清カリウム値の変動

表 2. PCG 使用方法と血管痛の有無

No.	投与方法	投与速度	血管痛の有無
1	1日4回投与	100mL/時間	不明
2	24時間持続	20mL/時間	無
3	1日4回投与	100mL/時間	有 投与翌日より出現 速度落としても消失しない
4	1日4回投与	100mL/時間	有 投与初日より出現 速度落としても消失しない
5	1日6回投与	50mL/時間	有 投与初日より出現 7日後に消失
6	24時間持続	20mL/時間	無
7	1日4回投与	250mL/時間	無
8	24時間持続	40mL/時間	無

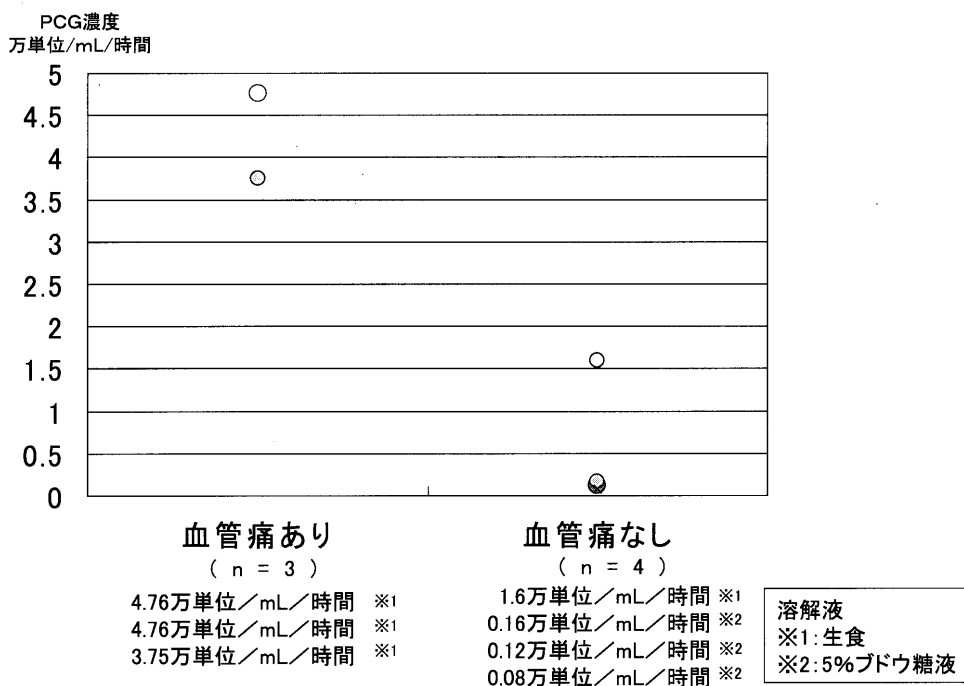


図 3. PCG 溶解液の投与濃度(万単位/mL/時間)と血管痛の関係

3. PCG 溶解液の物理学的性質

浸透圧は注射用水, 生食, 5%ブドウ糖液のいずれの溶解液においても濃度依存的に上昇していた。pH はいずれの溶解液においても濃度による変化はなかった(図4)。

考 察

感染性心内膜炎の治療にはPCGを1日1200万から

1800万単位を連続静注, または4時間毎に分けて, 4から6週間投与とされている⁵⁾。今回の調査では1日1200万から2000万単位を平均33.6日投与されており, また継続投与された7例においては, 投与前後における感染を示す検査値が正常化し, また投与終了時には, 感染性心内膜炎の指標となる心エコー上の疣贅(vegetation)が消失していることから, 適正に投与されていたと考えられた。PCGと他の抗生物質の併用による投与期間の短縮がはかれるとの報告もあるが⁵⁾, 今回の調査では, 併

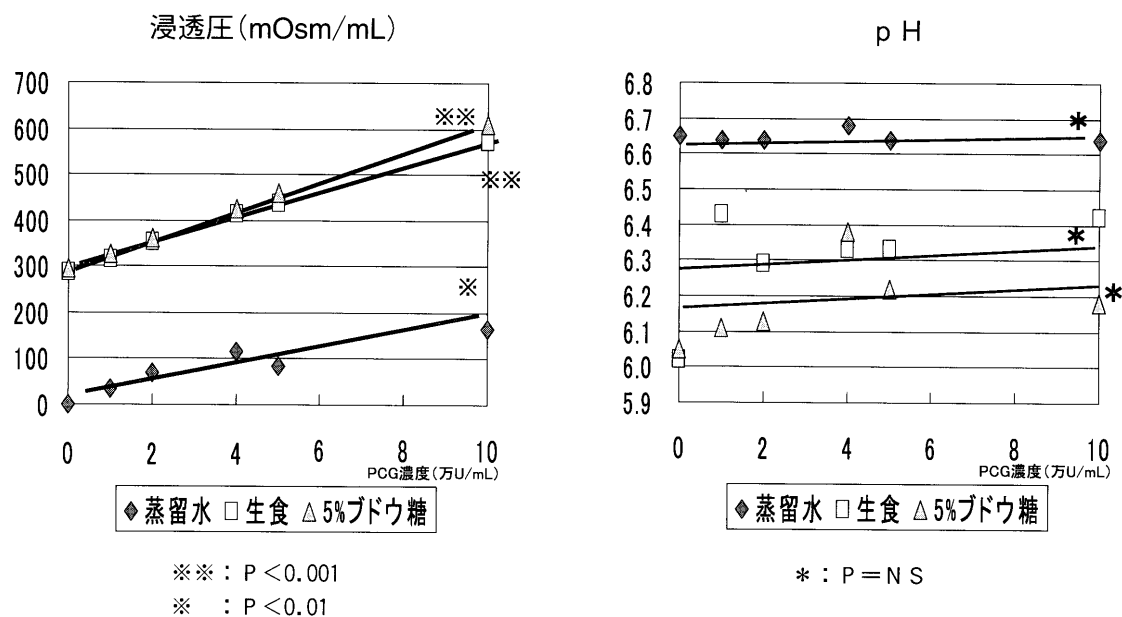


図4. PCG 溶解液の浸透圧と pH

用した症例で PCG 投与期間が特に短縮した例は見られなかった。

安全性においては、PCG 1 瓶(100万単位)あたりにカリウムが1.7mEq 含有しており、大量投与の場合は腎機能の悪化、血清カリウム値の上昇による重篤な不整脈が危惧されている⁶⁾。今回の調査では PCG 投与後における血清クレアチニン値、BUN、血清カリウム値の有意な上昇は認められなかった。しかし、投与前より軽度の腎機能低下があった1例では血清カリウム値が正常上限の5 mEq/L まで上昇した。この症例では PCG 使用中の心電図異常は認められず、投与終了1カ月後には血清カリウム値は4.3mEq/L まで低下していたが、投与期間中の腎機能および心電図のモニタリングの重要性が再認識された。

血管痛に関係する因子としては pH、浸透圧、投与速度が主であるといわれている⁷⁾。今回の調査では血管痛を起こした症例の投与方法はすべて分割投与であり、24時間持続点滴にて投与された症例では血管痛は認められなかった。各症例の投与速度は血管痛があった症例で50から100mL/時間、血管痛がなかった症例で20から250 mL/時間とあまり影響はないと考えられた。血管痛のあった症例で1時間当たりの投与量が高濃度であったことから、PCG 溶解液は濃度依存的に浸透圧が上昇することから、PCG 投与時における血管痛は PCG 溶解液における浸透圧が大きく影響していると考えられた。Timmerらは浸透圧が84-99mOsm/hr で4-27%に血管痛が出現すると報告している⁸⁾。血管痛の有無は個人差が大きく、また時間経過とともに消失する場合もあり、さらに多くの症例での検討が必要であるが、PCG を投与する

場合は2万単位/mL/時間以下の濃度では血管痛を引き起こしにくいと考えられた。感染性心内膜炎ではしばしば心不全を合併し水分制限が必要となることがあり、水分量を増加させることにより1時間当たりの投与濃度を低下させることは、心臓に負担をかけることからすすめられない。このため感染性心内膜炎に対する PCG 投与方法は、24時間持続点滴が血管痛予防のために良い方法であると示唆された。

感染性心内膜炎の治療に PCG を使用する場合は4週間以上の長期使用が必要となる。血管痛は個人差があるというものの、血管痛の出現した患者にとっては、この期間は長く治療上大きな負担となる。今回の調査でも血管痛を投与終了時まで起こしていた2例では点滴液を看護師が病室に運んでくるだけで吐き気がするなどの苦痛を訴える症例が見られた。PCG の濃度を調節しこれらの苦痛を取り除き治療中の患者負担を少しでも軽減するために、PCG の投与设计に関わることは薬剤師の重要な役割であると考えられる。

引用文献

- 1) 松本慶蔵, 私の感染症と化学療法, 化学療法の領域 (6), 12, 1075-1084 (1996).
- 2) 松本慶蔵, 横山紘一, 斉藤順治, 新井澄夫, 新井一男, 西岡きよ, 中村隆, 難治性呼吸器感染症と重症細菌性感染症の化学療法, 最新医学, 25, 1750-1761 (1970).
- 3) 久野完, 山田朗, 早田暢, 川崎千之, 蔵本潔, ペンジルペニシリンカリウム(PC-G)投与により著効を呈した感染性心内膜炎の1例, 広島医学, 141, 20-22

- (1988).
- 4) 結晶ペニシリン G カリウム「萬有」インタビューフォーム.
 - 5) 福島雅典監修, “メルクマニュアル第17版日本語版”, 日経 BP 社, 東京, 2001, pp.1769-1775.
 - 6) 貝瀬昌昭, 佐藤友英, 宮沢良道, 馬場茂樹, 宮下英夫, 紺野昌俊, 生方公子, 細菌性心内膜炎治療における Penicillin G カリウムと Cefazolin の薬動力学的解析, 臨床薬理, **10**, 553-554 (1979).
 - 7) 倉本敬二, 渡辺暁子, 東海林徹, 仲川義人, 末梢静脈栄養輸液に起因する血管痛の防止策に関する検討ータンデム法における検討ー, 病院薬学, **25**, 511-516 (1999).
 - 8) J.G. TIMMER, H.G. SCHIPPER, Peripheral venous nutrition the equal relevance of volume load and osmolarity in relation to phlebitis, *Clinical Nutrition*, **10**, 71-75 (1991).