

【症例報告】

Vancomycin 無効で linezolid が奏効した MRSA 敗血症の 1 例

坂本 晋¹⁾・本間 栄¹⁾・中谷 龍王¹⁾・川畑 雅照¹⁾・岸 一馬¹⁾・坪井 永保¹⁾成井 浩司¹⁾・五十嵐正博²⁾・林 昌洋²⁾・中田紘一郎³⁾・吉村 邦彦¹⁾¹⁾ 虎の門病院呼吸器科*, ²⁾ 同 薬剤部,³⁾ 東邦大学医学部呼吸器内科

(平成 15 年 6 月 5 日受付・平成 15 年 8 月 6 日受理)

症例は 81 歳男性。脳硬塞のため入院加療中に 39°C 台の発熱が出現。静脈血培養で MRSA が検出され、カテーテル感染にもとづく敗血症と診断された。カテーテルを抜去後 vancomycin (VCM) の投与を開始したが、VCM が有効血中濃度に達していたにもかかわらず臨床症状、検査成績とも改善せず、血液培養でも MRSA は消失しなかった。このため linezolid (LZD) 1,200 mg/day の投与を開始したところ、解熱し炎症反応の改善が得られた。しかしながら血小板減少が出現したため LZD の投与を中止し、VCM の投与を再開したものの、その後誤嚥性肺炎を併発し死亡した。LZD はオキサゾリジノン系に属する新規抗菌薬で日本では 2001 年 vancomycin-resistant enterococci の治療薬として承認された。MRSA 感染症に関しては臨床試験中であるが、本症例のような VCM に抵抗性の MRSA 感染症に対する有効性が期待される。

Key words: linezolid, vancomycin, MRSA

Linezolid (LZD) はオキサゾリジノン系に属する新規抗菌薬で、日本では 2001 年 vancomycin (VCM)-resistant enterococci (VRE) の治療薬として承認された¹⁾。米国では 2000 年 4 月に VRE による腸管感染症、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による肺炎、皮膚軟部組織感染症に適応となっている。MRSA 感染症に関して日本では臨床試験中であるが、37 施設によるリネゾリド感受性サーベイランス研究会の報告では MRSA に良好な抗菌活性を有している²⁾。今回、難治性で VCM 抵抗性の MRSA 感染症に対して LZD が有効であった症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 81 歳, 男性。

主訴: 発熱。

既往歴: 60 歳; 心筋梗塞, 63 歳; 胃癌で胃全摘。

喫煙歴: 10 本/日, 40 年間。

現病歴: 1990 年 (70 歳時) に右不全片麻痺が出現し、左内包の脳硬塞と診断。1999 年 (79 歳) に歩行障害が強くなり某医に入院。その後もリハビリテーションを行いながら 3 か月おきに転院を繰り返していたが、徐々に全身の拘縮が進行し寝たきりとなった。2000 年 8 月 (80 歳) 当院へ転院し加療していたが、中心静脈カテーテルの挿入が困難となったため、2001 年 8 月 (81 歳) に埋め込み式中心静脈カテーテルを挿入した。全身状態が安定したため某医へ転院した後、2002 年 1 月 24 日より 39°C 台の発熱が出現し、カテーテル埋め込み部位

の発赤がみられたため、カテーテル感染が疑われ加療目的で 1 月 29 日当院に再入院した。

入院時現症: 体重 42.6 kg, 体温 39.2°C, 血圧 148/86 mmHg, 脈拍数 110 回/分, 呼吸数 20 回/分, 心雑音なし。胸部にはカテーテル埋め込み部位に軽度の発赤, 圧痛を認めた。聴診所見異常なし。腹部所見に異常所見はなく両側下腿に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見: 末梢白血球数は 14,000/ μ L と増加し, CRP 23.4 mg/dL, ESR 89 mm/h と炎症反応の上昇が認められた。生化学検査上ビリルビン, 肝酵素の上昇を認め, 静脈血培養から MRSA が検出されたが, 尿路感染の所見はなかった。

放射線学的検査所見: 胸部 X 線写真は正常範囲であり, 頭部, 胸腹部 CT スキャンでは明らかな炎症巣を示唆する所見はなく, 心臓超音波検査でも心内膜炎を示唆する所見は認められなかった。

臨床経過: カテーテル先端の感染による MRSA 敗血症と診断し, 埋め込み式カテーテルを抜去し VCM の投与を開始した (Fig. 1)。血清クレアチニン濃度 0.7 mg/dL より Cockcroft 式³⁾を用いて Ccr = 50 mL/min と算出し, Moellering のノモグラム⁴⁾を用いて 750 mg/day を投与した。投与初日の夕方に 375 mg, 2 回目から 750 mg を 24 時間ごとに投与し, 定常状態と考えられる投与 5 日目に血中濃度を確認した (Fig. 1)。この結果, トラフ濃度は 7.9 μ g/mL, ピーク濃度である投与終了 2 時間後の濃度は 20.7 μ g/mL, と両者ともに治療域 (ト

* 東京都港区虎ノ門 2-2-2

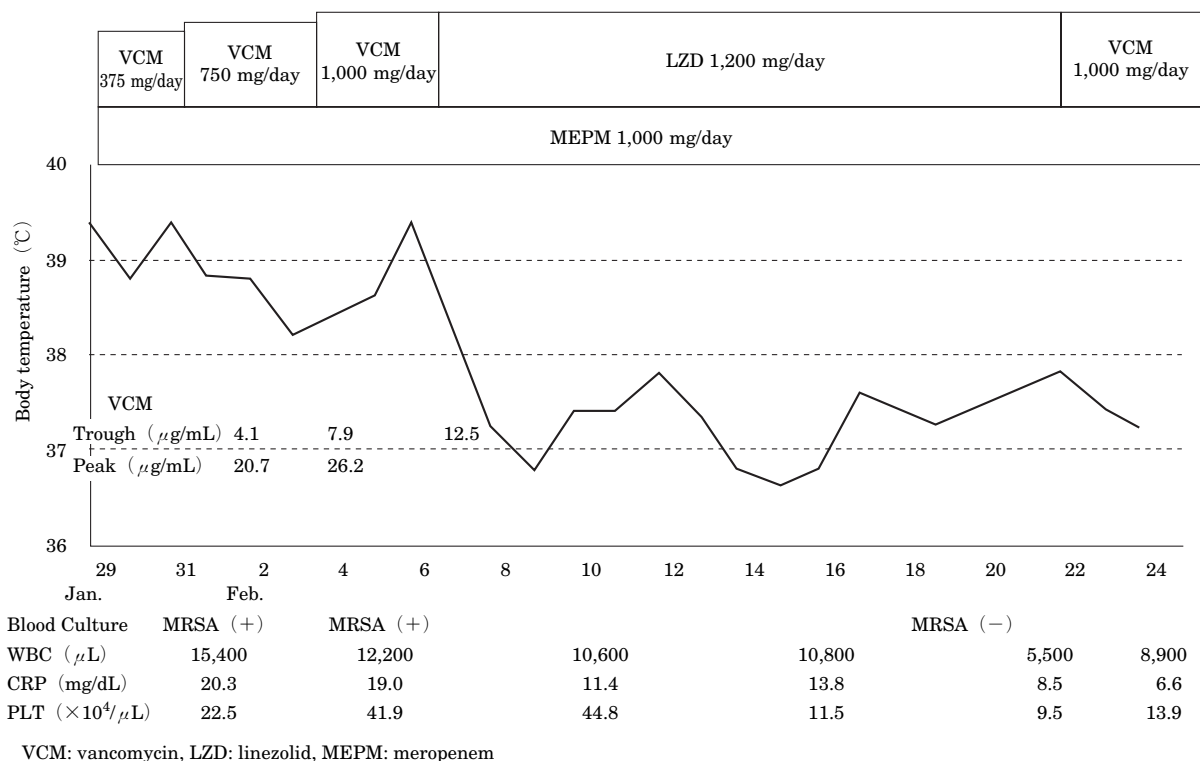


Fig. 1. Clinical course.

ラフ濃度 5~15 μg/mL, ピーク濃度 20~40 μg/mL)⁵⁾に達したものの効果が不十分であった。そこで、血中濃度を Bayesian 法⁶⁾で解析して得られた薬物動態パラメータ (クリアランス=2.1 L/h, 分布容積=41.0 L) を用いて、VCM 1,000 mg, 24 時間ごと投与 (予測ピーク濃度 30.0 μg/mL, トラフ濃度 10.0 μg/mL) に増量したが解熱せず、MRSA も静脈血から繰り返し培養された (Fig. 1)。そこで LZD 1,200 mg/day の投与を開始したところ、翌日より解熱傾向と炎症反応の改善が認められ、血液培養上で MRSA も消失した。しかしながら、投与後 14 日目に血小板数が 95,000/μL まで減少したため、LZD の副作用と考え投与を中止し、VCM 1,000 mg/day の投与を再開した。その後、誤嚥性肺炎、カンジダ血症を併発し死亡した。本症例において分離された MRSA に対する VCM の MIC は 0.5 μg/mL と低く、一方 teicoplanin および LZD に対する MIC はそれぞれ、1 μg/mL, 2 μg/mL であった。

II. 考 察

LZD はオキサゾリジノン系に属する新規抗菌薬であり、VRE, MRSA, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) などを含むグラム陽性球菌に抗菌活性をもつ。その作用機序としてリボゾーム 50 S サブユニットのドメイン V に特異的に結合することにより 50 S および 30 S リボゾーム, mRNA および f-Met-tRNA からなる開始複合体の形成を阻害し、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌力を発揮する^{1,7-9)}。本薬は各組織へ広範囲に速やかに分布し、腎機能障害の程度

に左右されない薬物動態を示し、注射剤から同量の経口薬への切り替えが可能などの特徴をもつ^{1,7-9)}。日本では 2001 年 VRE の治療薬として承認されたが、MRSA 感染症に対しては臨床試験中である²⁾。本症例の起炎菌となった MRSA に対して VCM は *in vitro* で良好な抗菌活性を示したが、しかしながら臨床的には VCM は無効で、*in vitro* ではより MIC 値の大きな LZD が有効であった。

LZD は組織移行が良好で肺では血漿中濃度の約 450 倍、水疱へは 104 倍、骨へは 60%、髄液へは約 71% が移行するといわれており、両薬剤の組織移行性の差がこの臨床効果の差をもたらした可能性がある。Ferrin ら¹⁰⁾は VCM の点滴静注が奏効せずに難聴の副作用が出現したため継続投与が困難となった cystic fibrosis 患者の MRSA による肺感染症の急性増悪に対して、LZD の経口投与が有効であったと報告している。この報告症例における MRSA も *in vitro* での VCM 感受性は良好であり、組織移行性の差異がこのような臨床的効果の差として現れたと考えられている。

本邦でのリネゾリドサーベイランス研究会での報告²⁾によると、MRSA に対する各薬剤の MIC は欧米の報告^{11,12)}と同様に LZD と VCM や teicoplanin, arbekacin はほぼ同等の MIC で、MRSA に対して有効であることが示されている。米国では 2000 年 4 月に VRE による腸管感染症の他に、MRSA による肺炎、皮膚軟部組織感染症、あるいは *Streptococcus pneumoniae* (PRSP を含む) 感染症に適応となっている。Caroline ら¹³⁾は

MRSA 感染症に対して LZD 投与群と VCM 投与群を比較し、両薬剤の効果はほぼ同等であったと報告している。このなかで MRSA による肺炎、皮膚軟部組織感染症に対しては LZD 群の有効性が高く、逆に敗血症や尿路感染症では VCM 群の効果が高い結果が得られている。また、Moise ら¹⁴⁾は MRSA 感染症の VCM 治療無効例に対する LZD の有効性を示し、臨床的にも細菌学的にも約 70% の症例において奏効したと報告している。特に、VCM 無効例から検出された MRSA 53 株のうち、14 株では VCM の MIC が 4 以上と高い結果であったが、残りの株については MIC が 4 未満で本症例のように *in vitro* での抗菌力は良好であった。このような臨床的な治療効果と菌の感受性の乖離は、VCM と LZD の組織移行性の差で説明されている。しかしながら、本症例のような敗血症において、治療効果に差異が認められる理由は不明である。本症例は埋め込み型カテーテルの挿入部位に発赤、疼痛を認めたことから同部位に蜂窩織炎を合併していた可能性があり、検査所見、画像所見からカテーテル挿入部以外の感染巣は否定的であった。この蜂窩織炎に対し皮膚軟部組織への移行性がよい LZD がより有効であったと推測される。このように、敗血症においては感染巣が複数箇所にも存在することも念頭において膿瘍や他の感染巣の検索を入念に行う必要がある。

一方、Moise ら¹⁴⁾の報告のなかで腎機能障害やアレルギーなどにより VCM が使用できない症例においても約 80% の有効性が認められており、今後 MRSA 感染症に対して LZD がひとつの選択肢となりうることを示唆している。しかしながら、LZD 耐性の MRSA も最近報告されており¹⁵⁾、その適応は慎重に決定する必要がある。本症例で実施したように、まずノモグラムを用いた VCM の初期投与設計を行い、得られた血中濃度を Bayesian 法で解析して投与量を修正する therapeutic drug monitoring (TDM) を行うことで、治療早期から VCM 血中濃度を治療域に維持することが可能である^{6,16)}。すでにわれわれは適正に TDM を行って投与した場合の VCM 無効率は 20% に満たないことを報告したが^{16,17)}が、本症例においては TDM 下に VCM を適正量投与したにもかかわらず効果が得られなかったため、LZD による治療を開始し、その結果 MRSA が除菌され、十分な効果が得られた。このように LZD を MRSA 感染症患者に汎用することなく、VCM 無効の MRSA 感染症患者に限定して投与するために、日常診療において VCM の TDM を適正に行って VCM 投与量の過不足による不適切な治療を予防することが重要である^{16~19)}。

最後に LZD の副作用では下痢、嘔吐、頭痛などの頻度が比較的高いといわれているが、投与期間が 2 週間を超える場合は本症例のような血球減少をきたすことがあるため注意が必要である。このような血球減少は可逆性で、薬剤の中止で改善するといわれている²⁰⁾。

以上 VCM 抵抗性で LZD が有効であった MRSA 敗血症を報告した。

文 献

- 1) Moellering R C: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 138: 135~142, 2003
- 2) リネゾリド感受性サーベイランス研究報告書。ファルマシア社内資料, 2002
- 3) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31~41, 1976
- 4) Moellering R C, Krogstad D J, Greenblatt D J: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function. *Ann Intern Med* 94: 343~346, 1981
- 5) Cantu T G, Yamanaka-Yuen N A, Lietman P S: Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 18: 533~543, 1994
- 6) Ohnishi A, Yano Y, Shimamura K, et al.: Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degree of renal function. *Biol Pharm Bull.* 12: 1446~1450, 2002
- 7) Eustice D C, Feldman P A, Zajaz I, et al.: Mechanism of action of DuP-721: inhibition of an early event during initiation of protein synthesis. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1218~1222, 1988
- 8) Daly J S, Eliopoulos G M, Reiszner I, et al.: Activity and mechanism of DuP-105 and DuP-721 new oxazolidinone compounds. *J Antimicrob Chemother* 21: 721~730, 1988
- 9) Shinabarger D L, Marotti K R, Murray R W, et al.: Mechanism of action of oxazolidinones: effect of linezolid and eperezolid on translation reaction. *Antimicrob Agent Chemother* 41: 2132~2136, 1997
- 10) Ferrin M, Jonathan B, Zuckerman B, et al.: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 33: 221~223, 2002
- 11) Henwood C J, Linermore D M, Johnson A P, et al.: Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 46: 931~940, 2000
- 12) Betriu C, Redondo M, Boloix A, et al.: Comparative activity of linezolid and other new agent against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin - intermediate coagulase - negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 48: 911~913, 2001
- 13) Caroline M: A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* 61: 525~551, 2001
- 14) Moise P A, Forrest A, Birmingham M C, et al.: The efficacy and safety of linezolid as treatment *Staphylococcus aureus* infection in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 50: 1017~1026, 2002
- 15) Tsiodras S, Gold H S, Sakoulas G, et al.: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus*

- aureus*. Lancet 358 (9277): 207~208, 2001
- 16) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Therapeutic drug monitoring (TDM) による vancomycin の適正投与方法。日化療会誌 48: 545~552, 2000
- 17) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Cockcroft 式と Moellering のノモグラムに基づく vancomycin 投与と血中濃度に及ぼす肥満度の影響。日化療会誌 49: 170~178, 2001
- 18) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: 母集団パラメータと Bayesian 法による vancomycin 投与設計法の評価。日化療会誌 50: 363~370, 2002
- 19) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: トラフ実測濃度 1 点に基づく Bayesian 法による vancomycin 投与設計の適切性。日化療会誌 50: 826~829, 2002
- 20) Antal E J, Hendershot P E, Batts D H, et al.: Linezolid, a novel oxizalidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. J Clin Pharmacol 41: 552~562, 2001

Sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated successfully with intravenous administration of linezolid

Susumu Sakamoto¹⁾, Sakae Homma¹⁾, Tatsuo Nakatani¹⁾, Masateru Kawabata¹⁾,
Kazuma Kishi¹⁾, Eiyasu Tsuboi¹⁾, Koji Narui¹⁾, Masahiro Igarashi²⁾,
Masahiro Hayashi²⁾, Koichiro Nakata³⁾ and Kunihiko Yoshimura¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, ²⁾Department of Pharmacy, Toranomon Hospital,
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

³⁾Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a significant cause of infection in hospitalized patients, most of whom require intravenous administration of vancomycin because these organisms are frequently multidrug-resistant. We report an 81-year-old man with MRSA sepsis successfully treated with linezolid. Although MRSA isolated from the patient was susceptible to vancomycin *in vitro*, it proved to be clinically ineffective. Linezolid thus appears to be an excellent alternative to vancomycin for patients with MRSA infection.