

【短報】

Linezolid 使用例の臨床的背景とその臨床効果

加藤 哲朗¹⁾・佐藤 文哉¹⁾・堀野 哲也¹⁾・中澤 靖¹⁾
坂本 光男¹⁾・吉田 正樹¹⁾・小野寺昭一¹⁾・清田 浩²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部*

²⁾ 同 泌尿器科

(平成 19 年 11 月 1 日受付・平成 19 年 12 月 14 日受理)

東京慈恵会医科大学附属病院における linezolid (LZD) 使用例の臨床的背景とその臨床効果について検討した。

2006 年 7 月から 2007 年 8 月までの 13 カ月間に LZD を投与した 15 例を対象とした。その年齢は 0～80 歳(中央値 66 歳)で、抗菌薬投与対象主疾患としては重複も含めて敗血症 4 例、化膿性関節炎 4 例、肺炎 2 例、感染性心内膜炎 2 例、骨髓炎 2 例、深在性皮膚軟部組織感染症 2 例、縦隔炎 1 例、髄膜炎 1 例であった。起炎菌は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 11 株、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 3 株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 株であった。LZD を使用した理由(重複)は前治療が無効であったものが 10 例、腎機能障害によるものが 5 例、前治療の副作用により薬剤の変更を必要としたものが 4 例であった。LZD の臨床的效果は有効 13 例、無効 1 例、判定不能 1 例であった。LZD により軽度の貧血を 4 例に、血小板減少症を 3 例に、そして肝機能障害を 1 例(投与中止)に認めたが、これらはいずれも保存的治療にて改善した。

LZD は薬剤耐性グラム陽性菌感染症において既存薬剤が無効あるいは不耐の状況でも有効であり、副作用も認容できるものであった。しかし、LZD の乱用や不要な状況下での安易な使用により LZD 耐性菌の増加が懸念されることから、その使用にあたっては症例ごとに厳密な検討を行い適正に使用されるべきである。

Key words: linezolid, MRSA

Linezolid (LZD) はグラム陽性球菌に抗菌活性をもつオキサゾリジノン系抗菌薬であり、2006 年 4 月には日本において抗 MRSA 薬としても使用可能となった。東京慈恵会医科大学附属病院では抗菌薬の適正使用のためにも本薬剤投与の際には全症例について感染制御部に依頼を行い、主治医と協議したうえで使用してきた。そこで、今回われわれは当院で現在までに LZD を使用した症例の臨床的背景、LZD の臨床効果と副作用について検討した。

2006 年 7 月から 2007 年 8 月までの 13 カ月間に東京慈恵会医科大学附属病院で LZD を投与した 15 症例を対象に年齢、性、対象感染症、起炎菌、LZD の使用理由、投与日数、臨床効果、そして副作用をレトロスペクティブに検討した。効果に関しては症状の改善・菌消失を有効とし、症状の改善を認めないものまたは菌消失が得られないものを無効とした。

15 例の内訳は男性 12 例、女性 3 例で、患者の年齢は 0 歳～80 歳で、中央値は 66 歳であった。対象感染症は重

複も含めて敗血症 4 例、化膿性関節炎 4 例、肺炎 2 例、感染性心内膜炎 2 例、骨髓炎 2 例、深在性皮膚軟部組織感染症 2 例、縦隔炎 1 例、髄膜炎 1 例、脊椎硬膜下膿瘍 1 例、V-P シヤント感染 1 例、グラフト感染 1 例であった (Table 1)。

初回投与方法は経静脈投与が 9 例、経口投与が 6 例で、前者のうち 2 例が経口投与に変更可能であった。LZD の投与量は成人では 1,200 mg/日、小児では 30 mg/kg/日、投与期間は 5～42 日(平均 20.4 日)であった。

起炎菌は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 11 株、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 3 株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 株であった。LZD を使用した理由は、重複理由を含め、前治療薬が無効であったものが 10 例、腎機能障害によるものが 5 例、前治療薬がその副作用により継続不可能であったものが 4 例、そして LZD の感染巣への良好な移行を期待したものが 3 例であった。LZD の臨床的效果は有効 13 例、無効 1 例、判定不能

Table 1. Clinical features of 15 cases treated with linezolid

Case No.	Age/gender	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated Bacteria	Reasons for LZD use	Administration route	Daily dose	Duration	Effectiveness	Adverse events (time)
1	66/M	Infective endocarditis	Prosthetic valve	MRSE	Renal failure Resistance to previous treatment(VCM) GP intolerance	i.v. → p.o.	1,200 mg	28	Excellent	Anemia (13 th day)
2	74/M	Mediastinitis	CABG	MSSA	Resistance to previous treatment (CEZ)	i.v.	1,200 mg	14	Excellent	Anemia Thrombocytopenia (14 th day)
3	67/M	Pneumonia	Liver lithiasis post ope	MRSA	Tissue penetration Resistance to previous treatment (VCM)	i.v.	1,200 mg	14	Excellent	None
4	55/M	Bacteremia	SAH post ope	MRSA	Renal failure	i.v.	1,200 mg	16	Excellent	Anemia Thrombocytopenia (11 th day)
5	52/M	Pneumonia	Rectal ca. post ope	MRSA	Resistance to previous treatment (VCM)	i.v.	1,200 mg	9	Excellent	None
6	72/M	Infective endocarditis Skin and soft tissue infections	CRF on HD	MRSA	Renal failure (CRF on HD) Resistance to previous treatment (VCM, TEIC, ABK)	i.v.	1,200 mg	13	Poor	None
7	47/M	Prosthetic joint infection	Prosthetic joint	MRSE	GP intolerance	p.o.	1,200 mg	14	Excellent	None
8	29/M	Infectious arthritis Osteomyelitis	None	MRSA	Resistance to previous treatment (ABK, TEIC)	p.o.	1,200 mg	5	Discontinuation	Liver damage (5 th day)
9	80/M	Bacteremia Subdural abscess	Bladder ca. post TUR-BT	MRSA	Tissue penetration Resistance to previous treatment (VCM)	i.v. → p.o.	1,200 mg	35	Excellent	Anemia (13 th day)
10	79/F	Prosthetic joint infection	Prosthetic joint	MRSA	Renal failure GP intolerance	p.o.	1,200 mg	26	Excellent	Thrombocytopenia (15 th day)
11	1/M	Bacteremia Graft infection	TOF post ope	MRSA	Resistance to previous treatment (VCM)	i.v.	30 mg/kg	41	Excellent	None
12	70/M	Infectious arthritis	None	MRSA	Renal failure	p.o.	1,200 mg	14	Excellent	None
13	0/F	V-P shunt infection Meningitis	Congenital hydrocephalus	MRSE	GP intolerance Tissue penetration	i.v.	30 mg/kg	21	Excellent	None
14	63/F	Surgical site infection	Breast ca. post ope	MRSA	Resistance to previous treatment (TEIC)	p.o.	1,200 mg	14	Excellent	None
15	69/M	Osteomyelitis	None	MRSA	Resistance to previous treatment (TEIC)	p.o.	1,200 mg	42	Excellent	None

Abbreviations; VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, ABK: arbekacin, GP: glycopeptides, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, TUR: transurethral resection, SAH: subarachnoid hemorrhage, CABG: coronary artery bypass graft, CRF: chronic renal failure, HD: hemodialysis, TOF: tetralogy of Fallot

1例(副作用のため中断)であった。各起炎菌のLZDによる除菌率は、MRSAでは90.9%(10/11株)、MRSEでは100%(3/3株)、そして、MSSAでは100%(1/1株)であった。無効例の1例(症例6)は血液透析を要する慢性腎不全を基礎疾患にもつ男性に発症したMRSA感染性心内膜炎および深部軟部組織感染症で、vancomycin(VCM)を使用するも血液培養が陰性化しないためLZDを使用した。しかし、使用開始後13日目でも血液培養が陽性であったため、その後VCMとarbakacin(ABK)の併用療法を行ったが無効で、最終的には死亡した。

LZDの副作用は貧血を4例に、血小板減少症を3例に、肝障害を1例に認めた。肝障害例(症例8)はLZDの投与開始後5日目でAST、ALTがそれぞれ283 IU/L、428 IU/Lと上昇したためLZDを中止し薬剤をVCMに変更したところ、4日後に肝障害は回復し、また効果も良好であった。他の症例ではLZDの投与は継続可能であった。

オキサゾリジノン系抗菌薬のLZDは米国では2000年にグラム陽性菌に対する治療薬として認可された。一方、わが国では当初VCM耐性腸球菌に対する治療薬として認可され、2006年4月よりMRSAによる肺炎、敗血症、深在性皮膚感染症への適応が追加された。LZDの抗菌活性の作用起序は蛋白合成阻害であり、これまでの抗菌薬と構造的に異なっているため既存の抗菌薬との交叉耐性を示さず、また体内各組織(肺、皮膚軟部組織[皮下組織、筋肉、水疱]、骨のほか、脳脊髄液)への移行がきわめて良好であるという特徴¹⁻³⁾を有する。

現在までに当院でLZDを投与した症例に対する臨床効果は1例を除き良好であったが、約2割に副作用として骨髄抑制が認められた。この骨髄抑制は中央値で13日目に発現しており、いずれも保存的治療により全例改善した。LZDの副作用の発現頻度は64%、また投与期間が15日以上になると増加するという報告⁴⁾があるが、われわれの検討でも投与期間が2週間近くで副作用が多くみられる同様の傾向であった。したがって、長期的な抗菌薬の投与を必要とする適応疾患、特に2週間を超える投与を行う際には血液検査に注意を払う必要があると思われた。

今回の検討症例では敗血症や呼吸器感染症に限らず、心臓人工弁感染や水頭症に対する脳室-腹腔シャント(V-Pシャント)感染、人工関節置換術後の感染症に対する有効性も認められた。このようなデバイス関連の感染症ではMRSAの他、methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci(MRCNS)が原因菌となることが多く、その治療には通常VCMが使用されるが、副作用のため治療を完遂できない場合もある。わが国ではMRCNSはLZDの適応外菌種であるが、海外ではMRCNSによる人工弁感染症、髄膜炎、化膿性関節炎に対

するLZDの有効性も数件報告されており⁵⁻⁸⁾、さらに基礎的にも臨床から分離されたMRSE 133株に対し、LZDはすべてMICが3.13 mg/mL以下であるとの報告もある⁹⁾。したがって、先に述べたような優れた組織移行性と合わせて、グリコペプチド系抗菌薬が使用できないMRSE感染症では十分なインフォームドコンセントのうえ、LZDの使用も検討すべきと思われる。

以上、今回の検討ではLZDは他薬剤が無効な難治性グラム陽性球菌感染症に有用であった。しかし、LZD耐性菌の発現を予防する意味でも安易な使用は控え、使用の際にはその抗菌スペクトルや組織移行性、副作用といった薬剤のプロファイルとともに、使用する患者の宿主因子なども綿密に検討し、適応症例に対して適正に使用していくことが重要であると考えられる。

なお本稿の要旨は第54回日本化学療法学会総会(仙台)において発表したものに加筆したものである。

文 献

- 1) Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al: Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529-33
- 2) Lovering A M, Zhang J, Bannister G C, Lankester B J, Brown J H, Narendra G, et al: Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50: 73-7
- 3) Villani P, Regazzi M B, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2002; 46: 936-7
- 4) Bishop E, Melvani S, Howden B P, Charles P G, Grayson M L: Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2006; 50: 1599-602
- 5) Wareham D W, Abbas H, Karcher A M, Das S S: Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *Journal of Infection* 2006; 52: 300-4
- 6) Krueger W A, Kottler B, Will B E, Heininger A, Guggenberger H, Unertl K E: Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42: 929-32
- 7) Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefani R, Bergomi R, Colombini P, et al: Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 456-9
- 8) Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al: Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55: 387-90

- 9) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳
則: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベ

イランス。日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 179-208

Clinical features of 15 cases treated with linezolid

Tetsuro Kato¹⁾, Fumiya Sato¹⁾, Tetsuya Horino¹⁾, Yasushi Nakazawa¹⁾,
Mitsuo Sakamoto¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾, Shoichi Onodera¹⁾ and Hiroshi Kiyota²⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Minato-ku, Nishi-Shimbashi, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Urology, Jikei University School of Medicine

We investigated the clinical features of 15 cases treated with linezolid(LZD). The patients ranged in age from 0 to 80 years old (mean; 66 years old). Fifteen strains were isolated as pathogens: 11 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA), 3 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), and 1 strain of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA). The clinical diagnosis was sepsis in 4 cases, infective arthritis in 4, pneumonia in 2, infective endocarditis in 2, osteomyelitis in 2, deep soft tissue and skin infections in 2, mediastinitis in 1, and meningitis in 1 case. The reasons for LZD use were resistance to previous treatment in 10 cases, renal dysfunction in 5, and intolerance to glycopeptides in 4 cases. As for the adverse effects of LZD, anemia in 4 cases, thrombocytopenia in 3, and liver damage in 1 case were recognized. These results suggest that LZD is effective for the complicated infections caused by Gram-positive cocci, such as MRSA or methicillin-resistant coagulase negative Staphylococci(MRCNS), and is better tolerance. However, LZD should be given to carefully selected patients, in order to prevent the appearance of LZD-resistant bacteria.