

## 【原著・臨床】

## 重症、難治性 MRSA 感染症に対する linezolid の短期投与を目的とした投与計画の検討

高橋 佳子<sup>1)</sup>・竹末 芳生<sup>1)</sup>・中嶋 一彦<sup>1)</sup>・一木 薫<sup>1)</sup>  
和田 恭直<sup>1)</sup>・石原 美佳<sup>2)</sup>・辰己 純代<sup>2)</sup>・木村 健<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 兵庫医科大学病院感染制御部\*

<sup>2)</sup> 同 薬剤部

(平成 23 年 4 月 12 日受付・平成 23 年 7 月 22 日受理)

目的：Linezolid (LZD) は、副作用発現回避と耐性化防止の観点から短期間投与であることが望ましい。そこで LZD を他の抗 MRSA 薬と計画的にスイッチして使用するストラテジー (Scheduled Sequential Therapy : SST) を実施し、その有用性について検討した。

方法：2006 年 7 月～2009 年 6 月に感染制御部が介入し LZD を使用した 18 歳以上の患者を対象とした。SST として① septic shock や人工呼吸器関連肺炎等には初回から LZD を使用し、臨床症状の改善がみられれば他の抗 MRSA 薬へ変更する Step down therapy (SD 群)、②ドレナージ等手術が予定されている場合、それまで他の抗 MRSA 薬の投与を行い、周術期のみ LZD に変更し、その後他の抗 MRSA 薬に戻す周術期限定使用 (use restricted to peri-operative period : URPOP 群) の 2 つの方法を行った。

結果：調査期間中の LZD 使用は 331 例で、SST を行った症例は 70 例 (21.1%、SD 群：28 例、URPOP 群：44 例、2 例重複あり) であった。SST 全治療における LZD 投与期間は  $7.8 \pm 5.4$  日であった。SST 全経過における有効症例は 58/70 例 (82.9%) で、SD 群 71.4%、URPOP 群 90.9% であった。LZD 使用期間に限定した有効症例は 67/70 例 (95.7%) で、SD 群 100%、URPOP 群 93.2% であった。SST における血小板減少発現率は 28.6% (SD 群 35.7%、URPOP 群 25.0%) で、SST を実施しなかった LZD 使用症例における発現率 41.4% と比較し低率な傾向を示した ( $p=0.051$ )。

結論：SST は LZD 使用を短期間にとどめ、血小板減少は低率となった。また、難治、重症患者を対象にしたにもかかわらず高い有効率が得られた。

**Key words:** linezolid, MRSA, sepsis, thrombocytopenia

Linezolid (LZD) は、他の抗 MRSA 薬とは異なり Therapeutic drug monitoring を行う必要がなく、腎機能に応じた用量調節が不要とされている<sup>1)</sup>。また、経口で投与してもバイオアベイラビリティが高く静脈投与と同等の効果が得られ、組織移行性が良いため<sup>2,3)</sup>、グラム陽性球菌による感染症に対し、特に重症感染症に対して使用される。耐性化防止と高額である理由から LZD については使用届出制や許可制を導入している施設が多いが、皮膚軟部組織感染症<sup>4,5)</sup>、菌血症<sup>5)</sup>、肺炎<sup>6,7)</sup>において vancomycin (VCM) と比較しより効果的であることが報告されている。当院では重症肺炎、重症皮膚軟部組織感染、骨関節感染、人工異物などの異物感染、縦隔洞炎、敗血症 (severe sepsis, septic shock)、進行性の腎機能障害、好中球減少患者などには LZD を第 1 選択薬として使用している。しかし、副作用として可逆性の血小板減少や貧血などがあり、特に使用期間が長くなると発現するといった報告<sup>8,9)</sup>や、腎機能低下症例においてより早期に骨髓抑制が発現しやすいといった報告<sup>10-12)</sup>もされており、長期使用は避けなければならない。

そこで今回、LZD による血小板減少などの副作用発現を回避する目的で、計画的に LZD を他の抗 MRSA 薬にスイッチするストラテジー (Scheduled Sequential Therapy : SST) を実施し、短期に使用期間を限定した場合の LZD の有用性について報告する。

### I. 対象と方法

2006 年 7 月から 2009 年 6 月の 3 年間に、感染制御部が介入した LZD 600 mg を 1 日 2 回点滴投与または経口投与した 18 歳以上の患者を対象とし検討した。SST は 2 つに分類した。Step down therapy (SD 群) とは、severe sepsis, septic shock, 重症肺炎などの重症 MRSA 感染症例に対し、初回から LZD を使用し、患者の臨床症状に合わせて VCM などの他の抗 MRSA 薬にスイッチする方法で、周術期限定使用 use restricted to peri-operative period (URPOP 群) とは、ドレナージ手術など予定手術がある場合の難治性 MRSA 感染症に対し、他の抗 MRSA 薬から使用し、手術に合わせて LZD に変更する

\*兵庫県西宮市武庫川町 1-1

Table 1. Patient characteristics at the start of linezolid therapy

Characteristic	Patients with scheduled sequential therapy		Patients without scheduled sequential therapy n = 261
	Step down therapy n = 28	Use restricted to the peri-operative period n = 44	
Age (years)	54.2 ± 23.5	61.8 ± 19.4	57.6 ± 19.9
Sex (male/female)	20/8	31/13	171/90
Serum creatinine (mg/dL)	1.74 ± 2.03	1.54 ± 2.14	1.66 ± 1.83
Severe sepsis/septic shock	7 (25.0%)	2 (4.5%)	12 (12.3%)
Acute renal dysfunction	11 (39.3%)	11 (25%)	89 (34.1%)

Acute renal dysfunction was defined as serum creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL, and serum creatinine increase  $\geq 30\%$  increase of the baseline.

Table 2. Type of infections in patients undergoing scheduled sequential therapy

Type of infection	No of patients (%)		P-value
	Step down therapy n = 28	Use restricted to the peri-operative period n = 44	
Respiratory tract infection	8 (28.6%)	0	<0.001
Postoperative intra-abdominal infection	1 (3.6%)	9 (19.6%)	0.077
Osteomyelitis	2 (7.1%)	9 (19.6%)	0.183
Skin and soft tissue infection	5 (17.9%)	6 (13.0%)	0.881
Pyogenetic arthritis	1 (3.6%)	5 (10.9%)	0.394
Prosthetic infection	3 (10.7%)	5 (10.9%)	—
Postoperative mediastinitis	2 (7.1%)	4 (8.7%)	0.672
Febrile neutropenia	4 (14.3%)	0	0.020
Meningitis	1 (3.6%)	3 (6.5%)	—
other	1 (3.6%)	5 (10.9%)	0.394

方法で、引き続き抗 MRSA 薬の投与が必要な場合には、元の抗 MRSA 薬に戻す。調査項目は、感染症種類、投与期間、有効率、血小板減少の発現率とした。有効率は、投与終了後 7 日目の臨床学的な効果にて判定した。副作用として血小板減少の定義は、投与開始時（ベースライン）と比較し、投与終了時の血小板数が  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上の低下または 30% 以上の低下があった症例とした。

なお、本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認（承認番号：1067 号）を受け実施した。

## II. 結 果

調査期間中に LZD を使用した症例は 331 例（男 221 例/女 110 例）であった。平均年齢は  $58.0 \pm 20.2$  歳、内科系 87 例（26.3%）、外科系 244 例（73.7%）、手術症例は 193 例（58.3%）、骨髄移植施行例は 31 例（9.4%）であった。そのうち SST 実施例は 70/331 例（21.1%）で、SD 群は 28/331 例（8.5%）、URPOP 群は 44/331 例（13.3%）であった。LZD を第 1 選択薬として使用した症例における SD 群の割合は 28/128 例（21.9%）、LZD を第 2 選択薬として使用した症例における URPOP 群は 44/190 例（23.2%）であった（SD、URPOP の両方を実施した症例 2 例を含む）。SD 群において他の抗 MRSA 薬では効果がなく、再び LZD に step up が必要な症例が 3/28 例（10.7%）あった。Severe sepsis/septic shock に対する使

用は、SD 群で 7/28 例（25.0%）、URPOP 群で 2/44 例（4.5%）であった（Table 1）。また、感染症内訳は、SD 群においては肺炎などの呼吸器感染症が 8 例と最も多く、URPOP 群では術後腹腔内感染、化膿性脊椎炎・骨髄炎がおのおの 9 例、化膿性関節炎、人工異物感染がおのおの 5 例であった。また、皮膚軟部組織感染、人工異物感染には両方のストラテジーが使用されていた（Table 2）。

LZD 使用症例全体における投与期間は  $10.5 \pm 8.7$  日であった。おのおのストラテジーにおける投与期間は、どちらのストラテジーにおいても 7 日以内の使用が半数を占めており、SD 群  $8.1 \pm 5.9$  日、URPOP 群  $7.6 \pm 5.1$  日で、SST 期間中の LZD の再投与を含めた投与期間は、おのおの  $9.8 \pm 7.8$  日、 $9.5 \pm 8.4$  日であった（Table 3）。SST 全体の投与期間は  $7.8 \pm 5.4$  日となり、ストラテジー以外の使用症例  $9.4 \pm 7.1$  日と比較し、有意に短縮されていた（ $P=0.042$ ）（Table 4）。しかし、LZD 再投与を含めた投与期間は、SST  $9.6 \pm 8.1$  日、非 SST  $10.7 \pm 8.9$  日、また、全抗 MRSA 薬治療期間は SST  $23.8 \pm 18.6$  日、非 SST  $21.1 \pm 17.1$  日と有意な差はなかった（おのおの  $P=0.318$ ,  $P=0.278$ ）。全抗 MRSA 薬治療期間中における全 LZD の使用割合は、SD 群で 46.0%、URPOP 群で 37.4% であった。

Table 3. Duration of linezolid use and total course in step down therapy and linezolid use restricted to the peri-operative period

Duration	Step down therapy n = 28	Use restricted to the peri-operative period n = 44
Linezolid use (days)	8.1 ± 5.9	7.6 ± 5.1
No of patients (%)		
≤ 7 days	15 (53.6%)	23 (52.2%)
8-14 days	7 (25.0%)	12 (27.3%)
15-20 days	3 (10.7%)	5 (11.4%)
≥ 21 days	3 (10.7%)	4 (9.1%)
Total course (days)	21.3 ± 13.5	25.4 ± 21.3

Table 4. Duration of linezolid use and total course in patients with and without scheduled sequential therapy (SST)

SST	Duration (days)		P-value
	Patients with SST n = 70	Patients without SST n = 261	
Linezolid use	7.8 ± 5.4	9.4 ± 7.1	0.042
Total course	23.8 ± 18.6	21.1 ± 17.1	0.278

Table 5. Outcome in patients undergoing scheduled sequential therapy (SST)

Outcome	No of patients (%)			
	Step down therapy n = 28	Use restricted to the peri-operative period n = 44	Patients with SST n = 70	Patients without SST n = 261
Efficacy of linezolid	28 (100%)	41 (93.2%)	67 (95.7%)	159 (60.9%)
			P < 0.001	
Efficacy of total course of SST	20 (71.4%)	40 (90.9%)	58 (82.9%)	156 (59.8%)
			P < 0.001	
Mortality	4 (14.3%)	3 (6.8%)	7 (10.0%)	84 (32.2%)
			P < 0.001	

LZD 使用症例全体の有効率は 68% (225/331 例) であった。また、各ストラテジーにおける LZD 投与中の有効率は Table 5 に示すように、SD 群 28/28 例 (100%)、URPOP 群 41/44 例 (93.2%) で、SST 全体では 67/70 例 (95.7%) と非 SST の 159/261 例 (60.9%) と比較し、有意に高い有効率であった (P < 0.001)。さらに他の抗 MRSA 薬治療を含めた SST 治療終了時の有効率は 58/70 例 (82.9%) で、非 SST の 156/261 例 (59.8%) と比較し有意に高率であった (P < 0.001)。死亡率については SST 7/70 例 (10.0%)、非 SST 84/261 例 (32.2%) となり、SST 実施例で有意に低い結果となった (P < 0.001)。

副作用である血小板減少の発現率は、LZD 投与症例全体で 38.7% (128/331 例) であった。各ストラテジーにおける血小板減少発現率は Table 6 に示すように、SST

では 20/70 例 (28.6%)、非 SST 108/261 例 (41.4%) と、SST 実施例において低い傾向を示した (P = 0.051)。また血小板減少発現までの期間については、両群間で有意な差は認めなかった (P = 0.950)。血小板輸血を施行した症例は SD 群 2 例、URPOP 群 0 例、非 SST 35 例で、URPOP 群において非 SST と比較し有意に低い結果であった (P = 0.020)。

### III. 考 察

LZD 使用による血小板減少発現のリスク因子の検討<sup>13)</sup>からは、血小板減少発現までの期間は 7.40 ± 4.82 日で、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下に低下した腎機能低下患者であるとその期間は 6.66 ± 4.43 日と有意に短縮した。このことから、このようなりスクを有する症例において LZD を長期使用する場合は、特に血小板減

Table 6. Development of thrombocytopenia after linezolid use in patients with and without scheduled sequential therapy (SST)

	No of patients (%)			
	Step down therapy n = 28	Use restricted to the peri-operative period n = 44	Patients with SST n = 70	Patients without SST n = 261
Patients with Thrombocytopenia	10 (35.7%)	11 (25.0%)	20 (28.6%)	108 (41.4%)
			P = 0.051	
Time to onset of thrombocytopenia (days)	6.2 ± 5.5	8.9 ± 5.9	7.1 ± 5.2	7.1 ± 4.5
			P = 0.950	

少発現に対する注意が必要である。

LZD はどのような感染症であっても、長くても2週間以内に限定使用する必要がある。しかし重症感染症や難治性感染症では長期になる傾向もあり、血小板減少を来して、初めて他の抗 MRSA 薬に変更することがまれではない。短期間使用を行ううえで、計画的投与ストラテジーが必要となってくる。Severe sepsis/septic shock 症例では VCM においては MRSA の MIC 2 μg/mL 株による感染症では予後不良となることが報告されている。このような感染症では初回から適切な治療が必要とされており、当初より LZD の適応となる症例があり、SD 治療が適応となる。実際、severe sepsis/septic shock に対する使用は、SD 群で 25% と高率であった。また VCM の組織移行性が問題となる肺炎などの呼吸器感染症が 8 例と最も多く実施されていた。

人工関節感染や化膿性脊椎炎、術後の腹腔内感染などの難治性感染では外科的デブリドマンやドレナージが必要となるが、LZD 使用は周術期に限定する。手術が決定されれば、それまでの期間 LZD は有効に作用するとは言いがたく、他の抗 MRSA 薬で手術まで治療を行い、術当日から術後1週間程度 LZD を使用し、再び他の抗 MRSA 薬に変更する方法が周術期限定使用である。実際に周術期限定使用は、術後腹腔内感染、化膿性脊椎炎・骨髄炎がおのおの 9 例、化膿性関節炎、人工異物感染がおのおの 5 例であった。当然 LZD で手術回避が可能な症例では当初から LZD の適応となるが慎重な臨床判断が必要となる。また難治性感染で LZD を 1~2 週間使用し、VCM などに変更後再発した症例では、すぐに LZD に戻すのではなく、手術適応があればこの時点から周術期に限定した使用を行う。

SST では約 8 日と短期投与が可能となり、治療コース全体の治療期間中における LZD 使用の占める割合は SD 群 46.0%、URPOP 群 37.4% と短期間に止めることができた。しかし重要な点は、このストラテジーで有効性や予後が損なわれないかである。SST コース全体の有効率は 82.9% で、非 SST の 59.8% と比較し有意に高率であり、死亡率も SST 10.0%、非 SST 32.2% と重症例や難

治例を対象としたストラテジーにもかかわらず良好な成績が得られた。ただし今回の検討では、Table 1 にも示すように患者背景に差を認めていないが、実施する対象が Step down therapy では severe sepsis, septic shock, 重症肺炎などの重症 MRSA 感染症例、周術期限定使用ではドレナージ手術など予定手術がある場合の難治性 MRSA 感染症例であり、ともに実施適応が限定されていること、さらに、LZD 治療が有効であった症例に対して LZD 治療から他の抗 MRSA 薬に変更可能であったことから、これらのストラテジーに基づいた治療を行うにあたり、経過良好な症例において SST が遂行できたことを考慮する必要がある。少なくとも SST の前提は、LZD 治療期間において高い有効性が得られなければならない、LZD 治療が失敗すれば SST は成り立たない。もう一つの問題は SD 群または URPOP 群でも LZD から他の抗 MRSA 薬に変更した場合の感染の増悪や再燃であるが、SD 実施例において他の抗 MRSA 薬では効果がなく、再び LZD に step up が必要な症例は 10.7% にとどまった。

以上のことから、SST は重症、難治例に対するストラテジーにもかかわらず、LZD の使用は短期間にとどまり、血小板減少は低率であった。また、比較的高い有効率が得られ、漫然とした LZD 使用を制限し、短期投与を実践するためのストラテジーとして有用性が証明されたと考える。

#### 文 献

- 1) Brier M E, Stalker D J, Aronoff G R, Batts D H, Ryan K K, O'Grady M, et al: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775-80
- 2) Moellering R C: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 135-42
- 3) Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843-6
- 4) Itani K M, Dryden M S, Bhattacharyya H, Kunkel M J, Baruch A M, Weigelt J A: Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to

- be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Surg 2010; 199: 804-16
- 5) Falagas M E, Siempos I I, Vardakas K Z: Linezolid versus glycopeptides or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet Infect Dis 2008; 8: 53-66
  - 6) Wunderink R G, Rello J, Cammarata S K, Croos-Dabrera R V, Kollef M H: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003; 124: 1789-97
  - 7) Kollef M H, Rello J, Cammarata S K, Croos-Dabrera R V, Wunderink R G: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30: 388-94
  - 8) Gerson S L, Kaplan S L, Bruss J B, Le V, Arellano F M, Hafkin B, et al: Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2723-6
  - 9) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos M J: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. Clin Infect Dis 2002; 34: 695-8
  - 10) Wu V C, Wang Y T, Wang C Y, Tsai I J, Wu K D, Hwang J J, et al: High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis 2006; 42: 66-72
  - 11) Lin Y H, Wu V C, Tsai I J, Ho Y L, Hwang J J, Tsau Y K, et al: High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 345-51
  - 12) Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemi A, Yaji K, et al: Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 98-9
  - 13) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. J Infect Chemother 2011; 17: 382-7

### Treatment strategy aimed towards for the short-term use of linezolid in severe and refractory infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yoshiko Takahashi<sup>1)</sup>, Yoshio Takesue<sup>1)</sup>, Kazuhiko Nakajima<sup>1)</sup>, Kaoru Ichiki<sup>1)</sup>,  
Yasunao Wada<sup>1)</sup>, Mika Ishihara<sup>2)</sup>, Sumiyo Tatsumi<sup>2)</sup> and Takeshi Kimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infection Control and Prevention, The Hospital of Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, The Hospital of Hyogo College of Medicine

**Purpose:** The restricted use of linezolid(LZD) is mandatory to prevent adverse effects and occurrence of resistance. The aim of the present study was to investigate the efficiency of a treatment strategy aimed at short-term LZD use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) infections.

**Methods:** This study was conducted between July 2007 and June 2009. The strategy was referred to as a scheduled sequential therapy(SST) consisted of step down therapy(SD) in severe infections and LZD use restricted to the peri-operative period in refractory infections (use restricted to the peri-operative period; URPOP).

**Results:** Seventy patients undergoing SST (28 patients for SD, 44 patients for URPOP, 2 patients were overlapped) were examined. The duration of LZD was  $7.8 \pm 5.4$  days in patients undergoing SST. The efficacy during the course of SST was 58/70 patients (82.9%) (SD 71.4%, URPOP 90.9%). The efficacy during LZD administration was 95.7% (SD 100%, URPOP 93.2%). The occurrence of thrombocytopenia in SST was 28.6% (SD 35.7%, URPOP 25.0%) and tended to be lower compared with that in LZD use for patients who did not undergo SST ( $p = 0.051$ ).

**Conclusions:** With SST, the duration of LZD use was about 8 days in patients with severe/refractory MRSA infections, and the implementation of SST was not only associated with a low incidence of thrombocytopenia but also showed a high efficacy rate.