

【症例報告】

Linezolid により救命しえた MRSA 敗血症の 1 例

大河内眞也¹⁾・五味 和紀¹⁾・徳江 豊^{1,2)}・菊地 利明¹⁾
藤村 茂³⁾・貫和 敏博¹⁾・渡辺 彰¹⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野*

²⁾群馬大学医学部附属病院感染制御部

³⁾宮城大学看護学部微生物学

(平成 16 年 9 月 22 日受付・平成 16 年 11 月 24 日受理)

Vancomycin (VCM) による methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 腸炎治療後に発症した teicoplanin (TEIC), arbekacin (ABK) 無効かつ linezolid (LZD) 著効の MRSA 敗血症を経験した。症例は難治性肺炎として紹介入院し、広域スペクトラム抗菌薬の併用治療にて肺炎は改善したが MRSA 腸炎を併発した。VCM 内服により改善したが、続いて MRSA 敗血症を発症し、急性腎不全併発のため、透析導入となった。血液から分離された MRSA は VCM, TEIC, ABK に感受性を示し、トラフ値を参考に TEIC を投与するも無効であり全身状態が悪化した。LZD 投与で臨床症状は速やかに改善した。血液中の MRSA も消失したため LZD 投与を中止したところ再び MRSA 敗血症を併発した。トラフ値を参考に ABK を投与したものの改善は得られず再度 LZD を投与したところ今回も速やかな改善が得られた。開始前からあった腎、肝機能障害を悪化することなく使用可能であった。

Key words: linezolid, MRSA, septicemia

MRSA 感染症の治療には従来から VCM, TEIC, ABK などが用いられてきた。これらの薬剤はトラフ値を測定しながら治療を行うことにより治癒率を向上させることができるという報告がある¹⁾一方、実際の医療現場ではトラフ値を参考に治療を行っても十分な効果を得られない症例が存在することも事実である。また施設が整わない中小規模の病院にトラフ値を参考にしながらの治療を求めるのは現実的ではない。また、これらの薬剤では重篤な副作用が問題となることがあって投与を中断せざるをえない症例も相当数存在する。したがって、これらの薬剤より安全性が高く有効な抗菌薬の導入が必要であると考えられる。

Linezolid (LZD) は米国で 2000 年 4 月に、① VRE 感染症(菌血症を含む)、② MRSA, メチシリン感受性ブドウ球菌, ペニシリン感受性肺炎球菌による院内肺炎、③ メチシリン感受性ブドウ球菌, ペニシリン感受性肺炎球菌による市中肺炎(菌血症を含む)、④ MRSA, メチシリン感受性ブドウ球菌, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* による複雑性皮膚軟部組織感染症、⑤ メチシリン感受性ブドウ球菌, *Streptococcus pyogenes* による単純性皮膚軟部組織感染症、に適応となった抗菌薬である²⁾。本邦では 2001 年 6 月に VRE 感染症(菌血症を含む)にのみ適応となった。本薬は腎機能障害の程度に左右されない薬物動態と良好な組織移行性を有するた

め、従来の薬剤でコントロールできなかった MRSA 感染症に有効を示す可能性が高い³⁾。本邦では LZD の MRSA に対する適応は未だ承認されていないが、複数の施設における臨床試験で、LZD が MRSA 感染症に対して高い有効性を示すことが報告されている^{4,5)}。また、VCM 無効の MRSA 敗血症に対しても LZD が有効であったという報告がある^{6,7)}。MRSA 敗血症は、MRSA 感染症の中でも特に難治性であるが、われわれは VCM, TEIC, および ABK が無効でありながら LZD の投与によって救命しえた MRSA 敗血症の 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例は 77 歳男性。主訴は発熱。既往歴として、10 年ほど前に「肺炎で右肺が真っ白になり入院した」というが、当時の病院は閉院しており詳細は不明であった。2003 年 5 月初旬に労作時呼吸困難のため自宅近くの総合病院呼吸器内科を受診したところ慢性肺気腫と診断され、抗コリン薬吸入等で治療を受けていた。

喫煙歴：40 本/日、60 年間。

飲酒歴：日本酒 2 合/日、60 年間。

職業歴：国鉄勤務(車掌区)、粉塵曝露歴なし。

現病歴：2003 年 7 月 1 日、39.5 の発熱を主訴として自宅近くの総合病院呼吸器内科を受診した。胸部エック

*宮城県仙台市青葉区星陵町 4 1

ス線写真で左全肺野に広がる浸潤影が認められ肺炎と診断され、喀痰培養が行われたが起因菌は決定できなかった。異型肺炎や膠原病等を疑わせる所見は認められなかった。入院のうえ、piperacillin (PIPC) 4,000 mg/日、分2とclindamycin (CLDM) 1,200 mg/日、分2の併用投与が開始されたが改善は得られずに重症化したため、2003年7月14日に当科に紹介されて転入院となった。

入院時現症：身長165.8 cm、体重49.0 kg、血圧138/86 mmHg、脈拍72/分、呼吸回数20/分、体温36.4℃、Hugh-Jones 1度、Performance-Status (PS) 1度、頭頸部リンパ節腫脹なし、胸部の聴診上特記すべき所見はなく、リンパ節腫脹なし、腹部に特記すべき所見なし、四肢にパチ指・末梢チアノーゼ認めず、神経学的所見・眼・皮膚とも異常なし。

入院時検査所見：赤血球 $354 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素11.6 g/dL、ヘマトクリット35.7%、血小板 $27.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $4,200/\text{mm}^3$ (好酸球7.0%、リンパ球9.0%、好中球75%、好塩基球1.0%、単球8.0%)、総蛋白6.6 g/dL、アルブミン3.2 g/dL、GOT 40 IU/L、GPT 36 IU/L、LDH 361 IU/L、ALP 281 IU/L、BUN 13.0 mg/dL、Cr0.6 mg/dL、CRP 11.5 mg/dL、Na 136 mEq/L、K 4.7 mEq/L、Cl 97 mEq/L、Ca 8.9 mg/dL、CEA 7.9 ng/mL、KL-6 394 U/mL、Sp-D 417.6 ng/dL、血液ガスPH7.461、PaCO₂ 35.7 mmHg、PaO₂ 69.9 mmHg、HCO₃⁻ 25.1 mm/L、SaO₂ 94.6%、喀痰細胞診Class I、喀痰培養では有意菌が分離されずnormal floraのみを認めた。MRSAは認めなかった。以後の経過中の分離菌に対する各種薬剤のMICはNCCLSに準拠し、ドライプレート (栄研化学) を用いた微量液体希釈法により測定した。耐性の判定についてはNCCLSに準じた。

肺機能 (入院1カ月前) : 肺活量 (VC) 3.18 L、パーセント肺活量 (%VC) 100.9%、1秒量 (FEV_{1.0}) 1.27 L、FEV_{1.0} (G) 39.9%。

入院後経過：起因菌は不明のままであったが、7月14日から25日までmeropenem (MEPM) 1,000 mg/日、分2とminocycline (MINO) 200 mg/日、分2を、7月25日から8月8日まではciprofloxacin (CPF) 1,000 mg/日、分2とCLDM 1,200 mg/日、分2をそれぞれ併用投与した。これらの治療によって発熱は軽減するとともにCRPの低下や胸部エックス線写真の改善などが徐々に得られ、肺炎は改善の方向に向かった。しかしながら8月11日から下痢が出現し、便培養でMRSAが多量に検出されてMRSA腸炎と診断した。VCM 2,000 mg/日、分4の内服を開始したところ緩徐ながら改善が得られて、9月8日までには下痢も消失した。便からもMRSAは消失したため、治癒と判断してVCMを中止したところ、2日後の9月10日に40℃の発熱が出現し、CRPも21.0 mg/dLに再上昇した。血圧も一時76/50 mmHgまで低下した。乏尿とともに急性腎不全が出現し、浮腫、喘鳴、

体重増加が認められたため大腿静脈にCVカテーテルを挿入して人工透析療法を開始した (Fig. 1)。同日の血液培養からMRSAが検出されてMRSA敗血症と診断した。分離されたMRSAは感受性試験でVCM、TEIC、ABKのいずれにも感受性を示した (Table 1)。TEIC静注30分前のトラフ値を測定して、トラフ値を5~10 μg/mLに調整することを目標にしながら、TEIC 200 mg/日~隔日、分1を投与したが改善は得られず、CRPは10 mg/dL前後を推移しながら全身状態は次第に悪化した。9月25日にはDICの併発もみられ、既存の抗MRSA薬の有効性および救命は困難と判断して同日からLZD 600 mg/日、分1の経静脈投与を開始した。LZDは本来腎機能に左右されない薬剤だが、当患者における重度の腎機能障害の存在を考慮してLZDの投与量は通常用量の半量とした。投与直後から著明に全身状態が改善し、併発したDICも軽快した。10月15日にはCRPも1.4 mg/dLへ改善したもので、LZDの投与は中止した (Fig. 2)。なお、LZDの投与開始直後には肝機能検査値の悪化がみられたものの1週間ほどで改善したため治療は継続した (Table 2)。また、LZD投与に伴う腎機能の変化はみられなかった。

その後、慢性透析の導入を考慮して右橈骨、皮静脈間にシャント形成術を行ったが、シャント形成部に発赤・腫脹がみられるとともにシャント血流が途絶したため、CVカテーテルを用いて人工透析を続けた。血流途絶の原因については後日、手術血管に感染が発生したものと考察している。この時期、患者は便秘傾向であり、腹部単純写真上、および理学所見上も腸管の動きは減弱していた。10月27日、悪寒戦慄・発熱がみられて血液培養より再度MRSAが検出されたためMRSA敗血症の再発と診断した。分離されたMRSAはVCM、TEIC、ABKのいずれにも感受性を示したため、ABK静注30分前のトラフ値を測定して、トラフ値を2~5 μg/mLに調整することを目標にしながら、ABK 100 mg/day~隔日を投与したものの改善は得られず、全身状態は悪化してDICを併発した。11月3日よりLZD 600 mg/日、分1を再度経静脈的に投与したところ再び全身状態と炎症反応の著明な改善が得られ、血液からはMRSAも分離されなくなり、11月16日にLZDを中止することができた (Fig. 2)。以後、MRSA敗血症、MRSA腸炎等の出現はみられなかった。なお、LZD再開時にも肝機能障害がみられたが、前回とは異なってLZDの投与中には肝機能障害がむしろ改善した (Table 2)。また、前回と同様にLZDによる腎機能の変化は認めなかった。透析を必要とする回数も減少し、リハビリテーションを行って全身状態の改善が得られたため、2004年2月10日に紹介元の総合病院へ転院した。

II. 考 察

近年、MRSAや多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌による院内感染症が問題となっている。重症患者、手術患者などにこれらの感染が起きた場合、死亡の危険性は数十

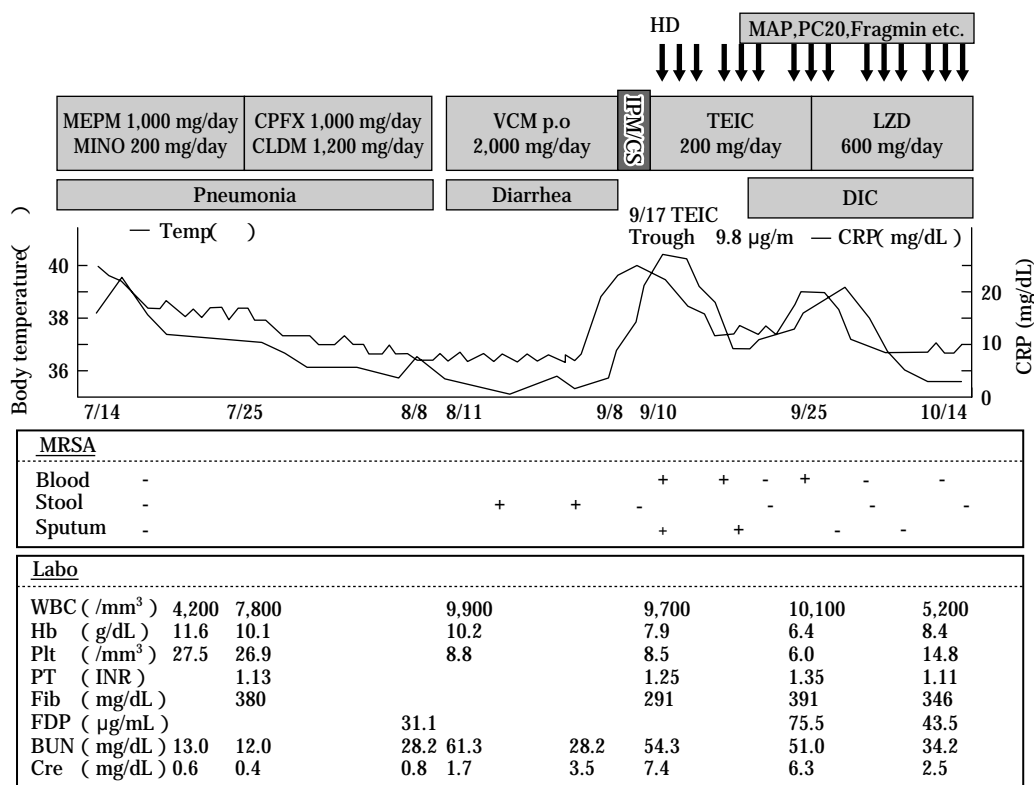


Fig. 1. Although, the medication of MEPM/MINO and CPFX/CLDM improved pneumonia, MRSA enterocolitis happened consecutively.

Table 1. Susceptibility of antimicrobial agents to MRSA strain isolated from arterial blood in this patient. The MIC value of linezolid was measured to use the criopreserved samples

Antimicrobial agent	MIC (μg/mL)		
	16. Sep. 2004	24. Sep. 2004	27. Oct. 2004
Linezolid	2	2	not tested
Vancomycin	1	2	2
Teicoplanin	1	1	not tested
Arbekacin	< = 4	< = 4	< = 4
Gentamicin	< = 2	< = 2	< = 2
Minocycline	> = 16	> = 16	> = 16

倍に跳ね上がることが指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。また、院内感染による経済的損失は、1,000床規模の病院で11億円とする試算もあり、医療経済の面からも院内感染対策は重要である¹¹⁾。院内感染対策には、予防が重要であることはもちろんであるが、重篤な院内感染を発症した患者を安全かつ速やかに改善させえる薬剤の開発・探索と臨床現場への導入が既開発の薬剤をも含めて必要である。われわれは今回、VCM、TEICおよびABKが無効を示し、LZDを投与して治癒させえたMRSA敗血症の1例を経験し、本邦では未だ適応の得られていない本剤が重症のMRSA感染症に高い有用性を保持していることを確認した。

本症例から検出されたMRSAは*in vitro*ではVCM、TEIC、ABKのすべてに感受性を示した。MRSAに対するこれらの薬剤のMICはほぼ同等であることが報告されている¹²⁻¹⁵⁾。本症例の治療前後におけるTEIC、LZDのMIC値の変化は検査データの不足により追跡不可能であるが、治療前後で測定したVCM、ABK、gentamicinのMIC値をみると治療においても変化がみられないことより、当患者から分離されたMRSAの抗菌薬に対する感受性は、大きくは変化しなかったのではないかと推測される(Table 1)。しかしながら、トラフ値を参考にしながらこれら薬剤を相次いで投与したにも関わらず臨床的に十分な効果は得られず、結局LZDのみが有効であっ

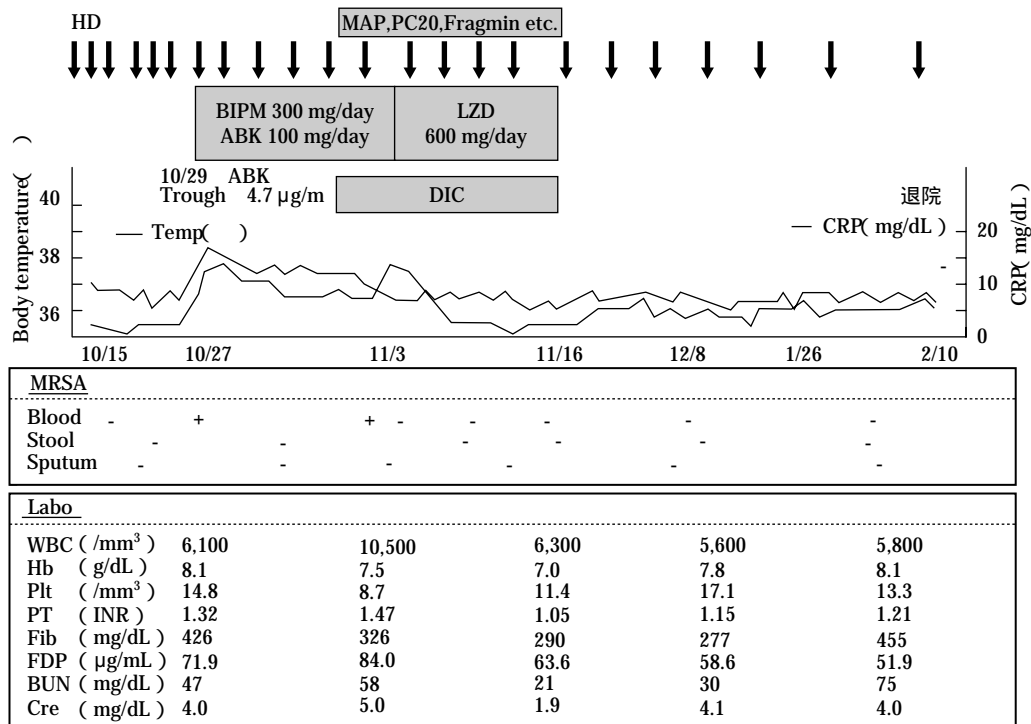


Fig. 2. Clinical course. A) The first time at the administration of LZD, B) The second time at the administration of LZD

Table 2. Although, mild liver damage appeared by the first use of LZD, this damage was improved immediately (left). Liver damage was improved by the second use of LZD (right)

	First use of LZD (9/25-10/14)				Second use of LZD (11/3-11/16)		
	9/26	9/30	10/3	10/8	11/4	11/7	11/14
T-bil	0.7	0.7	0.6	0.6	4.8	1.7	0.8
ALP	296	489	385	310	1,403	657	476
GTP	43	147	83	59	221	104	89
GOT	54	285	42	34	89	28	29
GPT	39	311	101	44	95	26	20

た。LZD のみが有効性を示した理由として、LZD のみが感染病巣に良好に移行しえた可能性が考えられる。本症例では LZD の血中濃度や組織内濃度等を測定することはできなかったが、他の抗 MRSA 薬と比較して LZD の組織移行性が良好であるという報告があり¹⁶⁾、本症例における LZD の有効性を示唆するものである。なお、本症例の MRSA 敗血症の感染機序として考えられるのは、活動の低下した腸管からの bacterial translocation やシャント血管作成不能のため長期留置した透析用 CV カテーテルに起因する感染などであるが、最終的には不明である。

LZD の副作用として、当症例では初回使用時に一過性の肝機能障害を経験したが、投与中に回復に向かい、認容可能であった。2 回目の投与時には肝機能はむしろ最初から改善に向かった (Table 2)。このことは、本症例における肝機能障害は LZD に起因するというよりはむしろ

る全身状態の増悪と改善を反映したものであった可能性が強い。おそらく肝機能障害は感染増悪に伴う多臓器不全の 1 症状として出現し、LZD により感染コントロールが快方に転じた時点で軽快したのであろう。また、人工透析試行下ではあったが、重度の腎機能障害にも関わらず LZD は腎機能に対して影響を及ぼさなかった。LZD の薬物動態は腎機能障害の程度によらず⁶⁾、腎機能障害のため VCM が使用できない症例の 80% においても有効性が認められるという報告がある¹⁷⁾。当症例においても、LZD の副作用は臨床問題ではなく、重症患者にも安全に使用することができた。本来、LZD は腎機能に左右されない動態を示す薬剤であることを考えると、重度の腎機能障害に対しても半量投与でなく全量投与も可能であったと考えられるが、当症例では LZD の半量投与で十分な治療効果を得た。

LZD は現在の本邦では MRSA 感染症に対する保険適

応が認められていないが、従来の抗 MRSA 薬が無効な症例に対して非常に有望な治療薬であると考えられる。しかしながら、LZD 耐性を示す MRSA の報告もあり¹⁸⁾、現時点では LZD は MRSA 感染症に対する第 2 選択として位置づけるべきと考える。以上より、LZD は VCM、TEIC、ABK 無効の MRSA 感染症患者に対しての積極的な適応とともに、重篤な臓器障害のためにこれらの薬剤の投与が不可能な症例にも安全かつ有効に投与しうる薬剤と考えられた。

謝 辞

分離された MRSA に対する各薬剤の MIC を測定していただいた東北大学病院検査部細菌検査室の皆様へ感謝いたします。

文 献

- 1) 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
- 2) Moellering R C: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 138: 135 ~ 142, 2003
- 3) Paladino J A: Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 59: 2413 ~ 2425, 2002
- 4) 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
- 5) 草場耕二, 高柳 恵, 永沢善三, 他: グラム陽性球菌に対する linezolid の抗菌力. 日化療学会誌 51: 574 ~ 578, 2003
- 6) 坂本 晋, 本間 栄, 中谷龍王, 他: vancomycin 無効で linezolid が奏効した MRSA 敗血症の 1 例. 日化療学会誌 51: 579 ~ 582, 2003
- 7) Wunderink R G, Rello J, Kollef M H, et al: Linezolid vs Vancomycin: Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia. *Chest* 124: 1789 ~ 1797, 2003
- 8) Farr B M: Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 17: 317 ~ 312, 2004
- 9) Rapp R P: Overview of resistant gram-positive pathogens in the surgical patient. *Surg Infect (Larchmt)*: 39 ~ 47, 2000
- 10) Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, et al: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 36: 53 ~ 59, 2003
- 11) 木村 哲: 病院感染対策と医療経済. 日化療会誌 52 (増刊) 101, 2004
- 12) Cepeda J A, Whitehouse T, Cooper B, et al: Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 53: 345 ~ 355, 2004
- 13) Livermore D M: Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother* 51 (Suppl 2) ii9 ~ 16, 2003
- 14) Betriu C, Redondo M, Boloix A, et al: Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 48: 911 ~ 913, 2001
- 15) Henwood C J, Livermore D M, Johnson A P, et al: Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. The Linezolid Study Group. *J Antimicrob Chemother* 46: 931 ~ 940, 2000
- 16) Ferrin M, Zuckerman J B, Meagher A, 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
- 17) Moise P A, Forrest A, Birmingham M C, et al: The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 50: 1017 ~ 1026, 2002
- 18) Sakoulas G, Gold H S, Venkataraman L, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of mecA-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol* 39: 3946 ~ 3951, 2001

Sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
without effects of vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC)
and arbekacin (ABK) treated successfully and safely with
intravenous administration of linezolid (LZD)

Shinya Ohkouchi¹⁾, Kazunori Gomi¹⁾, Yutaka Tokue^{1,2)}, Toshiaki Kikuchi¹⁾,
Shigeru Fujimura³⁾, Toshihiro Nukiwa¹⁾ and Akira Watanabe¹⁾

¹⁾Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institution of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾Bacteriology and Infection Control, Graduate School of Medicine, Gunma University

³⁾Department of Microbiology, School of Nursing, Miyagi University

A 77 year old man with sepsis caused by MRSA, that could not be treated by VCM, TEIC or ABK suffered severe renal failure and required immediate hemodialysis. He also suffered DIC and liver dysfunction. The administration of LZD 600 mg/day by intravenous injection ameliorated sepsis and DIC, and renal and liver function improved. LZD is thus effective in patients with sepsis caused by MRSA for whom other are ineffective drugs or who suffer severe organ dysfunction.