



察から、linezolidは腎機能低下例や自験例の如く時間的猶予のない重症MRSA感染症が良い適応と考えられる。バンコマイシン(VCM)など既存の抗生物質で治療困難なMRSA感染症に対しては、linezolidの救命的な使用も考慮すべきであろう。

キーワード：linezolid, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA), バンコマイシン耐性腸球菌(VRE), 敗血症, 抗菌薬感受性

## はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)感染症は、1980年代以降増加しつつある重篤な院内感染症である。MRSA感染症は、高齢者、重度外傷患者、悪性腫瘍患者などのcompromized hostが危険群とされ、外科手術後のMRSA感染症は重篤化しやすく治療に難渋することが多い<sup>1)2)</sup>。特に、MRSA菌血症での死亡率は高い<sup>3)</sup>。

linezolid(ZYVOX<sup>®</sup>)はグラム陽性球菌、グラム陰性嫌気性菌に対して活性を有するオキサゾリジノン系の新しい合成抗菌薬である。特に、MRSAやバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci; VRE)に対して強い抗菌作用を有することが知られている<sup>4)–9)</sup>。今回、外科手術後のMRSA敗血症に対しlinezolid(ZYVOX<sup>®</sup>)が著効した1症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：73歳、男性。

主訴：皮膚黄染。

既往歴：1988年に直腸癌にて直腸切断術、2002年に狭心症にて冠動脈バイパス術(3枝)が施行されている。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年10月17日冠動脈バイパス術後の精査目的に当院循環器科に入院し、この際に黄疸を指摘された。

入院時現症：身長165cm、体重75kg、栄養状態良好。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めた。表在リンパ節は触知しなかった。前胸部から下腹部正中にかけて手術癍痕あり、左下腹部に

単孔式人口肛門を認めた。

入院時検査成績：GOT 250IU/l, GPT 361IU/l, ALP 865IU/l, g-GTP 1082IU/l, TB 9.2mg/dl, DB 7.2mg/dlであり、肝機能障害と黄疸を認めた。Cre 1.9mg/dl, BUN 25.6mg/dl, 24時間クレアチニンクリアランス 70.7ml/minと軽度の腎機能低下を認めた。腫瘍マーカーは血清CEA値1.5ng/ml, 血清CA19-9値40u/mlと後者が軽度高値であった。

入院後経過：腹部超音波検査にて肝内胆管の拡張を認め閉塞性黄疸と診断され、経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を施行した。PTBD時の胆道造影にて下部胆管に全周性の狭窄を認めた。内視鏡的逆行性膵管造影にて膵頭部主膵管に不整像と狭窄像を認めたため、膵頭部癌による閉塞性黄疸と診断された。術前のPTBDチューブからの胆汁培養では*Pseudomonas fluorescens*が検出された。画像にて遠隔転移は認められなかったため、2002年11月28日幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(肉眼的には治癒切除)が施行された。

術後感染予防のため、*Pseudomonas fluorescens*に感受性のあるbiapenem(OMEGACIN<sup>®</sup>)を手術当日から6日間点滴静注した。縫合不全などの合併症は生じなかったが、術後10病日より39℃台の熱発が出現したため、中心静脈栄養カテーテルを抜去するとともにbiapenemをさらに6日間投与した。しかし、39℃台の熱発が持続し、術後10病日の血液培養でMRSAが検出された。術後14病日には血圧低下(80mmHg台)と頻呼吸が出現したため、MRSA敗血症によるショックと診断した。術後15病日からlinezolid(ZYVOX<sup>®</sup>)1200mg/日の点滴静注を開始した。linezolid投与開始後48時間以内に解熱が得られ、全身状態も速やかに改善し、術後28病日に軽快退院した。

## 考 察

バンコマイシン（VCM）、ティコプラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）はMRSA感染の基本的治療薬である。VCMが使用される機会が最も多いが、この薬剤には、腎障害の発生、殺菌効果が弱いこと、効果発現が遅い、濃度依存性のため高い血中濃度（25～40mg/ml）が必要、喀痰・胆汁への移行が不良、血中濃度のモニタリングが必要、など様々な問題がある<sup>2)</sup>。さらに、vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA)の出現も報告され、MRSAに有効な新抗菌薬の出現が待望されてきた<sup>10)11)</sup>。

オキサゾリジノン系の新合成抗菌薬である linezolid（ZYVOX®）は、MRSAやVREに対して強い抗菌作用を有する<sup>4)–9)</sup>。その作用機序は、細菌の蛋白合成過程の開始段階に作用し、ペプチド合成の開始複合体（70S開始複合体）形成を阻害することによるとされている<sup>4)–6)</sup>。これは従来の蛋白合成阻害薬（マクロライド系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系など）とは異なる機序であり、既存の抗菌薬と交差耐性を示さないことが示唆される。また、linezolidは腎臓や肝臓だけでなく広範な組織において代謝されるため、腎機能障害例や肝機能障害例でも容量を変更せずに使用可能である<sup>9)</sup>。自験例では、MRSA敗血症と診断された時点でVCMの投与を考慮したが、敗血症性ショックを合併し腎機能も低下していたことを考慮し linezolid を選択した。linezolid 使用後の速やかな解熱は、VCMに比し linezolid の効果発現が早いことを示唆する。さらに、腎機能悪化やその他の副作用も見られなかった。従って、linezolid は腎機能低下例や自験例の如く時間的猶予のない重症MRSA感染症が良い適応と考えられる。

悪性閉塞性黄疸患者において、術前の胆汁中細菌と術後感染症起因菌との関連が報告されており<sup>12)</sup>、自験例では術前胆汁から *Pseudomonas fluorescens* が検出されていたため術後感染予防として本菌に感受性のある抗菌薬を使用した。自験例のMRSA敗血症は、術前から1ヶ月以上留置

されていた中心静脈栄養カテーテル感染によるものと推測される。敗血症の原因としてカテーテル感染は重要であり<sup>3)13)</sup>、前澤ら<sup>3)</sup>は敗血症の原因のうちカテーテル感染が約3割を占め、カテーテル挿入後2週目以降に多く発生し、その起因菌はMRSAを中心としたグラム陽性球菌が多かったと報告した。Wechslerら<sup>14)</sup>は、カテーテル感染は重篤な基礎疾患を持つICU患者に多く、特にマルチルーメン・カテーテルで頻度が高いと報告した。自験例でもトリプルルーメン・カテーテルが使用されていた。中心静脈栄養カテーテル感染による敗血症を防止するためには、不必要なカテーテルは早期に抜去する、長期間留置が必要な場合にはガイドワイヤを用いてカテーテル交換を行う、などの配慮が必要である。

欧米ではMRSA感染症に対する linezolid の有効性は認知されており、実地臨床で広く使用されている<sup>7)8)</sup>。米国においては既に linezolid 耐性MRSAの出現も報告された<sup>15)</sup>。一方、本邦では linezolid の保険適応はVRE感染症に限られており（2004年2月時点）、現在MRSA感染症に対する臨床試験が実施されている段階にある。しかし、臨床の現場ではVCMなど既存の抗生物質で治療困難なMRSA感染症例に遭遇することも稀ではなく、そのような症例（特に、腎機能が低下した症例）には linezolid の救命的な使用も考慮すべきであろう。

## 文 献

- 1) 松島敏晴：内科学。第7版，朝倉書店，東京，pp332-334 1999.
- 2) 志関雅幸：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌。Medical Practice 20: 425–428 2003.
- 3) 前澤浩美，坂本光男，中澤靖，新藤奈邦子，吉川晃司，吉田正樹，柴孝也：当科の過去10年間における菌血症例の臨床的検討。感染症誌 72: 820–826 1998.
- 4) Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Manninen PR, Ulanowicz DA, Garmon SA, Grega KC, Hendges SK, Toops DS, Ford CW and Zurenko GE: Synthesis and antibacterial activity

- of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infection. *J Med Chem* 39: 673 - 679 1996.
- 5) Fines M and Leclercq R: Activity of Linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 45: 797 - 802 2000.
- 6) Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D and Peterson LR: In vitro activities of Linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2059 - 2062 1999.
- 7) Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Debrera RV and Kollef MH: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124: 1789 - 1797 2003.
- 8) Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Shaw S, Kibbler C, Shulman R, Singer M and Wilson AP: 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.
- 9) Diekema DJ and Jones RN: Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 358: 1975 - 1982 2001.
- 10) Center for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin United States, 2002. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 51: 565 - 567 2002.
- 11) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D and Fridkin SK: Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the van A resistance gene. *N Engl J Med* 348: 1342 - 1347 2003.
- 12) Nomura T, Shirai Y and Hatakeyama K: Impact of bacteria on development of postoperative abdominal septic complication in patients with malignant biliary obstruction. *Int Surg* 84: 204 - 208 1999.
- 13) 岡田 正: 高カロリー輸液実施状況に関する全国アンケート調査. *医学のあゆみ* 125: 1140 1983.
- 14) Wechsler RJ, Sprin PW, Conant EF, Steiner RM and Needleman L: Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters: Pathogenesis and imaging findings. *AJR* 160: 467 - 471 1993.
- 15) Tsiodras S, Gold HS, Sakuolas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering RC and Ferraro MJ: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 358: 207 - 208 2001.

(平成16年2月9日受付)

[特別掲載]