

リネゾリドが著効した高齢者 MRSA 肺炎の 1 例

加藤 真理,¹ 久田 剛志,^{1,2} 石塚 全²
青木 悠,² 柳谷 典子,² 解良 恭一²
宇津木 光克,² 清水 泰生,² 砂長 則明²
土橋 邦生,³ 森 昌朋,² 桑原 英真¹

要 旨

症例は 79 歳, 男性. 咳嗽, 喀痰, 全身倦怠感などを主訴に前医を受診した. 肺炎を指摘され, 前医にてセフピロムの点滴静注を受けたが, 改善せず紹介入院となった. 入院時採取された喀痰より MRSA が培養され, バンコマイシンなどの抗菌剤投与が行われた. しかし, 肺炎は改善せず, 人工呼吸管理を必要とし, 肝機能障害なども出現したため, リネゾリド投与を開始した. 2 週間の投与で肺炎は著明に改善し, その後は再燃などもなく退院可能となった. リネゾリド投与期間中に一過性の貧血および血小板減少を認め, 赤血球輸血を必要としたが, その他の副作用は認めず, 有用であった. リネゾリドは, 高齢者においても認容性に優れた有用な抗 MRSA 薬であることが示唆されたが, その使用に際しては, 薬剤耐性化などの問題も考慮した上で, 適切に選択していくことが必要であると思われる. (Kitakanto Med J 2008 ; 58 : 81~86)

キーワード : MRSA 肺炎, リネゾリド, 高齢者, バンコマイシン, 薬剤耐性

はじめに

呼吸器科領域におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA と略す) 感染症のほとんどは院内肺炎として発症する. MRSA は緑膿菌と同様に院内肺炎の原因菌として頻度が高く, その診断ならびに治療は重要である. また, VAP (ventilator-associated pneumonia) の原因としても重要であり, 従来の抗 MRSA 薬による治療では, 難治である症例も少なくないことが問題とされる. リネゾリド (LZD) は, MRSA 感染症に対しても, 平成 18 年 4 月より本邦で使用可能となった抗菌薬である. 今回, LZD が高齢者の重症 MRSA 肺炎に対して著効を示した一例を経験したので報告する.

症 例

症 例 : 79 歳, 男性.

主 訴 : 労作時呼吸困難, 咳嗽, 喀痰.

既往歴 : 平成 8 年, 虚血性心疾患のため CABG (冠動脈バイパス手術) 施行. 平成 11 年, 腹部大動脈瘤に対して

手術. 平成 15 年, 前立腺癌.

アレルギー : そばアレルギーあり.

嗜 好 : 喫煙歴なし.

現病歴 : 平成 18 年 4 月中旬頃より全身倦怠感が出現し, 5 月上旬には労作時呼吸困難も自覚するようになった. 徐々に増悪したため 5 月 6 日近医を受診した. 胸部レントゲンで肺炎像を認め, セフピロム (CPR) 2 g/日の点滴治療を受けた. 咳嗽, 喀痰も続き, 画像所見の改善もないため, 5 月 10 日当科へ紹介され, 転院となった.

入院時現症 : 身長 159cm, 体重 57kg, BMI 22.5, 体温 36.8°C, 呼吸数 20 回/分. 意識清明. 両肺で coarse crackle を聴取. 入院時検査所見 (表 1) : 軽度の貧血と低蛋白血症を認めた. 肝機能, 腎機能に異常なし. 好中球分画の上昇は認めしたが, 白血球数は 7,100/ μ l と正常範囲内であった. CRP は 14.39mg/dl と上昇していた. 血液ガス所見は, 酸素 1 リットル投与下で PaO₂ 53.3mmHg, PaCO₂ 29.5mmHg と低酸素血症, I 型呼吸不全の状態を示していた. 入院時の胸部レントゲン検査 (図 1) では, 左上葉と右下葉に浸潤影を認め, 胸部 CT 検査でも同部位に air broncho-

1 群馬県沼田市上原町1551-4 独立行政法人国立病院機構沼田病院内科 2 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学呼吸器・アレルギー内科 3 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部保健学科
平成19年11月8日 受付
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学呼吸器・アレルギー内科 久田剛志

表1 入院時検査所見.

〈CBC〉		〈Chemistry〉	
WBC	7.1×10 ³ /ul	TP	6.2 g/dl
(Neu86% Lym 8%)		Alb	2.8 g/dl
Ht	31.1%	GOT	19 IU/l
Hb	10.6 g/dl	GPT	13 IU/l
RBC	330×10 ⁴ /ul	LDH	278U/l
Plt	24.5×10 ⁴ /ul	γ-GTP	29 U/l
		ALP	216 IU/l
〈BGA〉		BUN	16.5 mg/dl
(O ₂ 1 l /min, nasal canule)		Cr	0.94 mg/dl
pH	7.49	T-Chol	126 mg/dl
PaCO ₂	29.5mmHg	CRP	14.39 mg/dl
PaO ₂	53.3mmHg	〈Sputum〉	
HCO ₃ ⁻	24mmol/l	MRSA	
BE	-0.4mmol/l	<i>Candida albicans</i>	
SaO ₂	90.1%		



図1 入院時の胸部レントゲン所見.

gram を伴う consolidation を認めた (図2).

臨床経過 (図3) : 当科入院前, 前医で5日間セフピロム 2g/日の投与を受けていたため, 入院後は, イミペネム (IPM/CS) 1g/日, クリンダマイシン (CLDM) 1,200mg/日にて治療を開始した. 入院時に採取した喀痰の培養結果で MRSA, *Candida albicans* が検出されたことが第3病日に判明したため, バンコマイシン (VCM) 1g/日, ホスフルコナゾール (F-FLCZ) へ変更した. しかし, 呼吸状態はさらに悪化し, レントゲン上も両側上肺野, 右下肺野の陰影の拡大, 葉間胸水の出現を認め (図4A), 第6病日に気管内挿管の上, 人工呼吸管理となった. 重症肺炎および ARDS と考え, 同日よりメチルプレドニゾロン

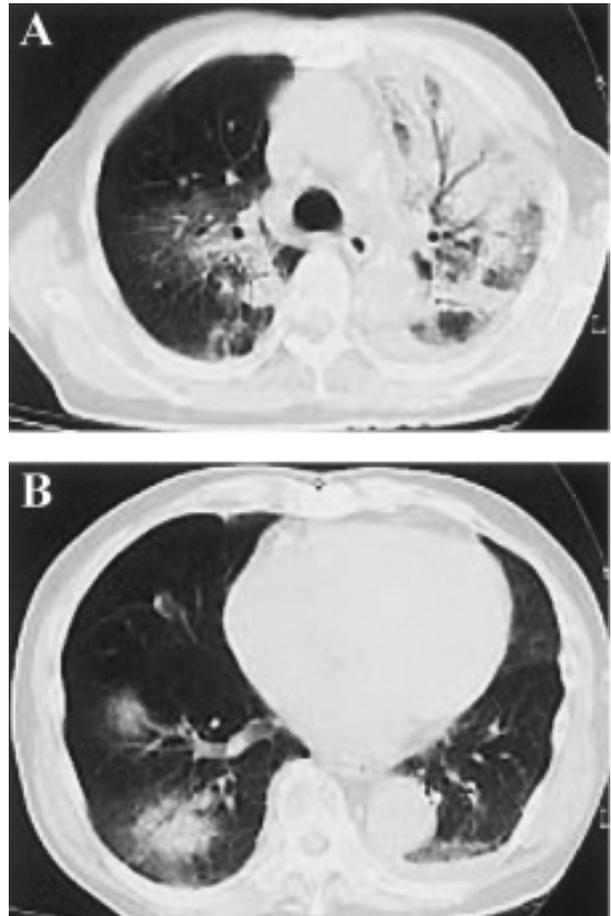


図2 入院時の胸部 CT 所見. (A) 左上葉および (B) 右下葉に浸潤影を認めた.

によるステロイドパルス療法およびエラスターゼ阻害剤であるシベレスタットナトリウムの投与を開始した. 一時, 改善傾向も認めたため (図4B), 第8病日に抜管, 第14病日に食事開始とした. しかし, 第18病日に38°C台の発熱が出現し, 喀痰培養からは引き続き MRSA が検出され, グラム染色による検鏡検査で好中球による貪食像も認められたため, またさらに肝機能障害の出現も認められたため, 第25病日にバンコマイシンをアルベカシン (ABK) に変更した. しかし, 改善傾向が認められず, 肺炎像の悪化を認め (図4C), 従来の抗 MRSA 薬では効果不十分と考え, 第29病日にリネゾリド (LZD) 1,200mg/日に変更した. LZD 投与開始後は, 速やかに臨床症状の改善およびレントゲン等の画像所見の改善を認めた (図4D, 4E). しかし, 血液検査で, 貧血, 血小板減少の所見を認め, LZD 投与13日後に計4単位の赤血球輸血を行った. その後は骨髄抑制と思われるこれらの所見も改善し, 他の副作用も認めず経過した. 14日間の LZD 投与終了後は, 肺炎の再燃もなく経過し, 長期臥床に伴う廃用症状に対するリハビリテーションなどを経て, 第200病日 (図5) 独歩にて退院可能となった. 退院後, 2ヶ月経過時 (図4F) においても, 著変なく外来通院中である.

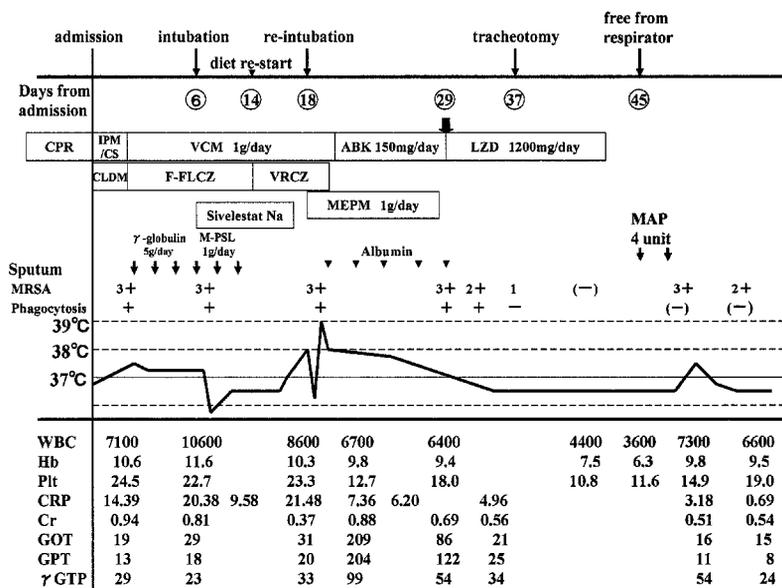


図3 臨床経過.

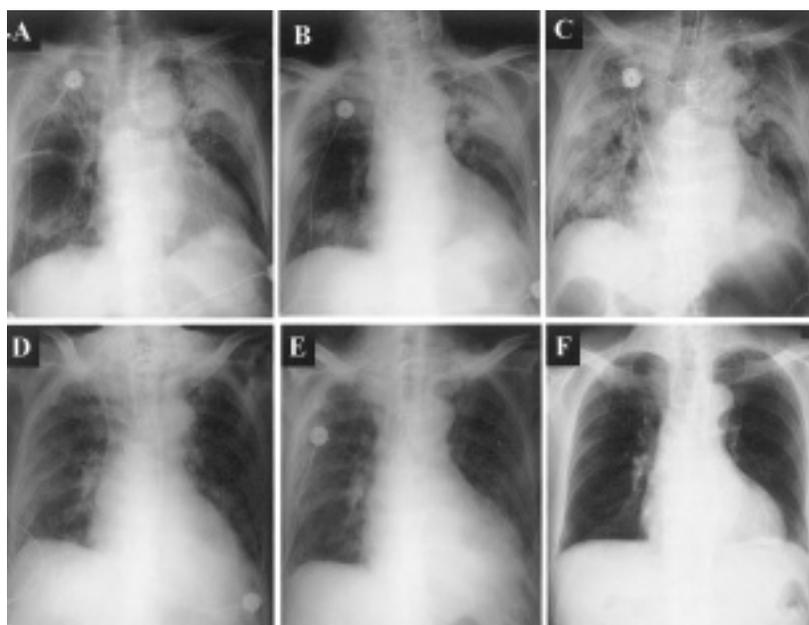


図4 リネゾリド治療前後の胸部レントゲン所見の変化。(A) 第6病日。(B) バンコマイシン治療後。(C) 第29病日。リネゾリド投与開始8日後 (D), 14日後 (E) の胸部レントゲン検査。(F) 2007年1月。

考 察

重症 MRSA 肺炎に対して、LZD が著効した高齢者の症例を経験した。本例では、LZD 投与以前に、VCM、ABK で治療されたが、十分な効果が得られず、肝機能障害なども出現し、薬剤を変更した。MRSA 肺炎に対する薬剤としては、現在わが国では、VCM、ABK、テイコプラニン (TEIC) に加えて LZD が使用可能となっている。それぞれの薬剤には特徴があり、その使用を考慮する必要がある。MRSA 感染症は難治性であり、抗 MRSA 薬は比較的副作用が出やすいため、TDM (therapeutic drug

monitoring) を行うことが大切である。この際に、ABK はアミノ配糖体系薬であり、濃度依存性 (dose dependent) に効果が得られるため、血中薬剤濃度のピーク値を有効域にあげる工夫が行われる。VCM や TEIC はグリコペプチド系薬であり、有効濃度を長時間保つことが必要な薬剤である。1日の血中最高値 (ピーク値) と最低値 (トラフ値) を考え、薬剤の効果と安全性を同時に確保するために TDM が行われる。本症例においては、薬剤の安全使用を考え VCM のトラフ値のモニタリングを行っていたが、残念ながらピーク値をモニタリングできなかった。そのため、有効性が十分であったかは評価できない。こ

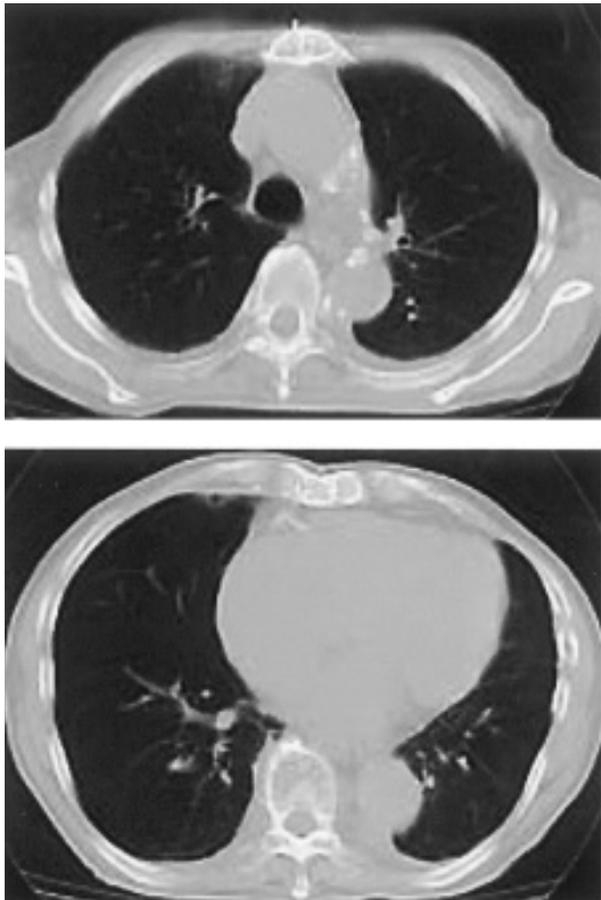


図5 胸部CT所見(2006年11月).

左上葉および右下葉のエアープロンコグラムを伴う陰影は消失した。

のことは、反省点として考えられる。臨床経過上、肝機能障害が出現してきたこともあり、VCM, ABK での治療継続を断念し、LZD を使用することとなった。LZD は、平成18年4月より本邦でもMRSA感染症に対して使用可能となった抗菌剤であるが、従来の抗MRSA薬と違って、オキサゾリジノン系抗菌薬に分類される新規作用機序の薬剤である。LZD は、MRSA、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) といった多剤耐性グラム陽性菌に対して良好な抗菌力を発揮する。¹⁻³ バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VISA) に対しても、優れた効果が期待される。⁴ LZD は、細菌のタンパク合成過程の早期段階を標的として、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを示す。その特有の作用機序としては、次の3つが挙げられる。

- ① リボゾーム 50S サブユニットと特異的に結合して、機能性 70S 開始複合体の形成を阻害する。また、LZD は既存の抗菌薬とは異なる様式で 50S サブユニットと相互作用を示しており、新規分類に属する抗菌薬である。
- ② LZD は細菌のタンパク合成過程の早い段階を標的とする。

③ LZD の *in vivo* 耐性機構は、23S rRNA の突然変異によるものと考えられ、その耐性獲得は緩徐である。そのため、VCM を対照薬としたMRSA院内肺炎に対する海外の臨床試験でも優れた成績が報告されている。⁵ また、副作用の面でもLZDには特徴があり、腎機能障害、肝機能障害などがあっても使用量の調節の必要がない点で使いやすいが、骨髄抑制が認められ、⁶ 注意が必要である。本症例においても、LZD 投与第13日目に貧血と血小板減少が認められており、低栄養および炎症性の貧血の影響も考えられるが、LZD による骨髄抑制の可能性は十分に考えられる。しかし、他の報告と同様、これらは一過性であり、投与終了後は問題なく経過した。

本症例において、VCM で十分な効果が得られなかった理由については、薬剤血中濃度および作用部位における薬剤濃度のことも考えなければならない。LZD は、肺炎におけるその薬剤分布がユニークであり、気道への移行もよく(血漿中濃度よりも高い)、気道中の細胞への移行も極めて良いことが報告⁷ されている。VCM では、一時的に改善傾向がみられたにも拘らず再度増悪したのに対して、LZD では再燃なく軽快した。このことは、両剤の喀痰中MRSA消失率の違い⁵ が関連しているのかもしれない。しかしながら、VCM を無効と判断する前に、使用中のピーク値およびトラフ値のモニタリングをしっかりと行った上で、薬剤変更の必要性を検討する必要があると思われる。

今後は、MRSA 肺炎に対する薬剤の選択について、十分に考慮する必要がある。LZD を投与する基準として①適切な治療にもかかわらず、従来の抗MRSA薬が無効である場合、②抗菌薬移行が不良な部位の重症感染症である場合、③有効抗菌薬に対して過敏症あるいは副作用を認め、使用が不可能である場合、などを考えた上で使用することも必要と思われる。LZD に関しては、上市後間もないが、既にVRE耐性だけでなく、MRSAの耐性菌も臨床から分離されていることが海外から報告^{8,9} された。LZD が数少ない抗VRE薬であることを考慮すると、新たなLZD耐性菌を増やさないためにもその使用について検討のうえで行われるべきであると考えられる。

結 語

LZD が著効した高齢者MRSA肺炎の1例を経験した。本例は、重症肺炎で、他剤で治療効果不十分であり、また副作用の面でも他剤が使用困難になった症例であったが、リネゾリドは著効し、有用であった。抗MRSA薬の選択に関しては、それぞれの薬剤の特徴を理解し、耐性菌の出現にも考慮したうえで行われるべきであると考え

える。

本論文の要旨は、第 173 回日本呼吸器学会関東地方会 (平成 19 年 2 月 17 日) にて発表した。

引用文献

1. Kaatz GW, Seo SM. *In Vitro* activities of oxazolidinone compounds U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 799-801.
2. Fines M, Leclerc R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 45 : 797-802.
3. 柳原克紀, 河野 茂. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) に対する抗菌化学療法—リネゾリドを中心に—. *日本化学療法学会雑誌* 2002 ; 50 : 633-645.
4. Yanagihara K, Kaneko Y, Kohno S, et al. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 3288-3291.
5. Wunderink RG, Rello J, Kollef MH, et al. *Chest* 2003 ; 124 : 1789-1797.
6. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. World-wide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability : comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 1824-1831.
7. Conte JE, Golden JA, Kipps J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 1475-1480.
8. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001 ; 358 : 207-208.
9. Bassetti M, Farrel PA, Callan DA, et al. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus Faecium* during treatment of enterococcal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 21 : 593-594.

An Elderly Case of Severe MRSA Pneumonia Successfully Treated with Linezolid

Mari Kato,¹ Takeshi Hisada,^{1,2} Tamotsu Ishizuka²
Haruka Aoki,² Noriko Yanagitani,² Kyoichi Kaira²
Mitsuyoshi Utsugi,² Yasuo Shimizu,² Noriaki Sunaga²
Kunio Dobashi,³ Masatomo Mori² and Hidemasa Kuwabara¹

1 Department of Internal Medicine, The National Hospital Organization, Numata Hospital

2 Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine

3 Faculty of Health Sciences, Gunma University School of Medicine

A 79-year-old man was referred to our hospital because of intractable pneumonia. Cefpirome was administered before the treatment in our hospital. Sputum cultures showed MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) with neutrophil phagocytosis of bacteria. Vancomycin (VCM) was used, but his pneumonia was not improved, and moreover, respiratory condition worsened gradually. Intubation was needed and sputum culture still showed MRSA. Antibiotic agent was changed to Linezolid (LZD) because of failure of the treatment with VCM against MRSA pneumonia and liver dysfunction. Two weeks after the LZD treatment, consolidation on the chest roentgenogram was clear and respirator was not needed any more. Although blood transfusion was needed for his anemia (Hb 6.0mg/dl) on the 13th day of his LZD administration, other side effects were not revealed. LZD is a useful antibiotic agent against MRSA pneumonia even in the elderly. On the other hand, we have to be very careful when we select LZD, to prevent drug resistance. (Kitakamto Med J 2008 ; 58 : 81~86)

Key Words : MRSA pneumonia, Linezolid, elderly patients, vancomycin, drug resistance