昭和大学藤が丘病院におけるリネゾリド使用状況

田中広紀^{*1,2}, 平林麻里^{1,2}, 並木美加子^{1,2}, 宇賀神和久^{1,3},
丸茂健治^{1,4}, 川野留美子^{1,5}, 田口和三^{1,4}, 菊池敏樹^{1,6}, 長島梧郎^{1,7}
昭和大学藤が丘病院感染対策室¹, 同薬局², 同中央検査部³, 同臨床病理科⁴,
同看護部⁵, 同内科呼吸器⁶, 同脳神経外科⁷

Evaluation of Linezolid for Patients with MRSA Infection in Showa University Fujigaoka Hospital

Hironori Tanaka^{*1,2}, Mari Hirabayashi^{1,2}, Mikako Namiki^{1,2}, Kazuhisa Ugajin^{1,3},
Kenji Marumo^{1,4}, Rumiko Kawano^{1,5}, Kazumi Taguchi^{1,4}, Toshiki Kikuchi^{1,6} and Goro Nagashima^{1,7}

Division of Infection Control¹, Division of Pharmacy², Division of Central Laboratory³,
Department of Clinical Pathology⁴, Division of Nursing⁵, Department of Respiratory Medicine⁶,
Department of Neurosurgery⁷, Showa University Fujigaoka Hospital

[Received April 25, 2008
Accepted September 4, 2008]

In Japan, linezolid (LZD) was approved as a new agent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in April 2006, and its proper use is strongly recommended for preventing the occurrence of MRSA. In this study, we evaluated the efficacy of LZD in patients with MRSA infection who had been admitted to our hospital from April 2006 to March 2007. LZD was administered to 32 patients (sepsis: 14 cases; pneumonia: 11 cases; wound infection: 7 cases) for 12.8 ± 8.4 days (mean $\pm$ standard deviation). Improper use was noted in 4 patients.

LZD proved excellent as regards transfer from blood to lung tissue in patients with MRSA infection. Thrombocytopenia is a major known adverse reaction of LZD and was observed in 6 patients, but they recovered as soon as LZD was withdrawn. Criteria for the administration of LZD will be of great value in ensuring the proper use of LZD as an anti-MRSA agent as well as in hospital infection control measures against MRSA.

Key words linezolid, MRSA, efficacy, thrombocytopenia

緒 言

linezolid(LZD)は、オキサゾリジノン系に分類される新規合成抗菌剤であり、既存の抗菌薬に対して耐性を示すグラム陽性球菌に対しても抗菌力を有している。すでに欧米では臨床使用されており、その有効性は高く評価されている^{1,2)}。わが国においても、2001年に vancomycin-resistant *Enterococcus*(VRE)治療薬として、2006年4月からは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)が適応菌種として追加になり、臨床使用が拡大した。昭和大学藤が丘病院(以下、当院と略す)では、VRE治療薬として LZD を採用していたが、MRSA の追加適応とな

るまで使用例はなかった。LZD は数少ない VRE 治療薬であること、また、経口剤もあることから、乱用による耐性菌発生危険性を考慮し、適正使用が強く望まれている薬剤である。抗 MRSA 薬使用の手引き(http://www.kansensho.or.jp/news/pdf/mrsa_tebiki.pdf)でも、敗血症、院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症、腹腔内膿瘍、膿胸などの重症感染症や、腎機能障害患者に対して選択される場合があるという記載があり、VRE 用薬ということも踏まえて、より慎重な使用が望まれる薬剤となっている。当院では LZD 使用は届出制としている。この中で当院における LZD 使用状況とその評価を行ったので報告する。

* 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30-1, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 227-8501 Japan

方 法

2006年4月から2007年3月までにMRSAに対するLZD注使用症例を対象とし、有効率と適正使用について評価した。体温、白血球(WBC)、C反応性タンパク(CRP)、ヘモグロビン(Hgb)、血小板(PLT)、尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(CRE)へのLZDの影響に対する評価は、Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。LZDのMRSA 適応取得前後1年の抗MRSA薬の使用量(バイアル数)を月別に集計し、Student-T 検定を行った。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

LZDのMRSA追加適応前後1年間の抗MRSA薬の推移と使用量を示した(図1)。月別平均使用量(使用本数 $\pm$ 標準偏差)は、arbekacin(ABK)で 40.0 ± 34.2 本から 46.5 ± 28.0 本($p = 0.617$)、teicoplanin(TEIC)で 32.9 ± 17.2 本から 51.4 ± 33.8 本($p = 0.126$)、vancomycin(VCM)で 447.2 ± 116.6 本から 423.9 ± 148.5 本($p = 0.674$)であり、これらの抗MRSA薬使用量は有意に変化しておらず、特にLZDに偏った使用状況には至っていなかった。対象症例32例(男性29例、女性3例)の内訳は、敗血症14例、肺炎11例、創感染7例で、平均年齢 69.8 ± 6.6 歳、LZD投与平均日数は 12.8 ± 8.4 日であった(表1)。疾患別転帰は敗血症で14例中8例生存(57%)、肺炎で11例中10例生存(91%)、創感染で7例中6例生存(86%)であった(表1)。

生存例におけるLZD第一選択の割合は、肺炎で10例中9例(90%)と高かった(表1)。LZD投与前後における体温、WBC、CRP、Hgb、PLT、BUN、CREの変化を示した(表2)。体温は 38.2 ± 0.8 から 37.3 ± 0.8 ($P < 0.001$)、CRPは 9.4 ± 7.3 mg/dL から 6.7 ± 5.5 mg/dL ($P = 0.032$)、PLTは $267.6 \pm 106.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ から $210.3 \pm 125.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($P = 0.007$)のみが有意に減少した。PLTに関して、LZD使用前に正常範囲内であったものが、使用開始後半減もしくは当院正常下限値($139 \times 10^3/\mu\text{L}$)以下になったのは6例で、このときの使用日数を調査した。投与平均日数は13.5日(範囲、7日～18日)であった。この6例は、PLTがすべて最低となった日にLZD投与を中止しており、その後、全例で正常範囲内に回復した。LZD投与前後のPLT減少率と投与日数の関係を示した(図2)。増加例もあったが、投与日数の長期化に伴いPLTも減少する傾向が認められた($R = 0.525$)。

当院でのLZD投与基準は、細菌検査でMRSAまたはVREが検出されていることを必須とし、他剤で無効例、人工呼吸器関連肺炎を含む重症感染症、重症腎機能障害患者($\text{CRE} > 2.5$ mg/dL)もしくは腎不全進行例、他剤でアレルギーのある患者のいずれかを満たした症例としている。この投与基準に合致していたか調査を行った。LZD投与が不適切と判断された症例は32例中4例(13%)であった。临床上、LZDが有効であったMRSA敗血症の1例を示す(図3)。

症例：60代男性、大動脈弁輪拡張症のため手術(Bentall Operation)を施行した。手術後18病日に発熱しVCM+

抗MRSA薬の使用量の比較

	前	後	p値(t-test)
ABK	40.0 ± 34.2	46.5 ± 28.0	0.617
TEIC	32.9 ± 17.2	51.4 ± 33.8	0.126
VCM	447.2 ± 116.6	423.9 ± 148.5	0.674

単位：平均本数 $\pm$ 標準偏差

図1. 抗MRSA薬使用量の推移

表 1. 患者背景と疾患別転帰, LZD 第一選択の割合

患者背景と疾患別の割合	
平均年齢	69.8±6.6 歳
男/女	29/3
平均投与日数	12.8±8.4 日
疾患別転帰と生存例の LZD 第一選択の割合	
病名	症例数(%)
敗血症	14(44)
肺炎	11(34)
創感染	7(22)

疾患別転帰と生存例の LZD 第一選択の割合

	生存/死亡	第一選択(%)
敗血症	8/6	4(50)
肺炎	10/1	9(90)
創感染	6/1	3(50)

縦隔炎, 腹腔内膿瘍, 創感染を含む

表 2. 体温, 検査値に対する LZD 投与の影響

	前	後	p value
熱(°C)	38.2±0.8	37.3±0.8	<0.001***
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.6±5.8	11.8±9.3	0.169
CRP(mg/dL)	9.4±7.3	6.7±5.5	0.032*
BUN(mg/dL)	35.1±20.7	34.4±23.7	0.814
CRE(mg/dL)	2.3±2.3	2.0±1.8	0.193
Hgb(g/dL)	9.5±2.0	9.1±2.1	0.225
PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)	267.6±106.1	210.3±125.1	0.007**

***; $p < 0.001$, **; $p < 0.01$, *; $p < 0.05$

図 2. 血小板減少率と LZD 投与日数

imipenem/cilastatin(IPM/CS)の投与を開始した。血液培養から MRSA が検出され, MRSA 敗血症と診断された。VCM の血中濃度を測定し, ピーク値 18.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, トラフ値 5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったため, 目標トラフ値を 10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近において, Therapeutic Drug Monitoring(TDM)を

行い, VCM 1.5 g/回/日に増量した。1週間後に再度血液培養と血中濃度を測定したところ, トラフ値は 11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ あったが, 血液から再度 MRSA が検出された。発熱が継続していたこと, 重症例であること, 人工血管感染が強く疑われること, カテーテル類はすでに抜去されていること, VCM の増量に伴う腎障害を考慮に入れ, LZD 1,200 mg/日を開始した。LZD 投与開始から WBC, CRP, 熱が低下し, 18 日の投与で解熱, PLT が低下傾向で 123 $\times 10^3/\text{mL}$ まで減少したが, 有効と判断し, 投与終了となった。

考 察

近年, 院内感染を引き起こす多くの細菌が多剤耐性化しつつある。MRSA はその主要な原因菌で, わが国では 20 年以上にわたり, 院内感染の主役となっている。当院でも LZD は第 4 番目の抗 MRSA 薬として認可されたが, 他の 3 剤に比べて TDM を行わずに使用できること, 腎機能低下時にも用量調節の必要がないことから安易に使用される懸念があった。LZD の適応菌種として MRSA が追加されたのを契機に, LZD の適応と注意点を記載した回覧を感染対策室から配布, 抗菌薬使用届の対象とし, 原則として infection control team(ICT)において, 症例報告とし適正使用に努めている。緊急使用時にさまざまな手続きで LZD 使用の契機を失わないよう, 当院ではあえて LZD を許可制にはしていない。今回の調査では 8 割以上が適正に使用されていた。しかし, 不適切と思われる使用もあり, LZD は他の抗 MRSA 薬が無効な場合に使用する(抗 MRSA 薬使用の手引き http://www.kansensho.or.jp/news/pdf/mrsa_tebiki.pdf)という位置付けからも, 今後も使用の際には注意が必要である。血液毒性に関する Attassi³⁾らの報告では, LZD による PLT 減少や貧血は投与期間に依存しており, PLT に関しては比較的早期から低下していた。当院での LZD 投与例でも, PLT に関しては投与継続の重要な因子であった。今後, LZD がさまざまな診療科で使用されることを考慮すると, 抗癌剤のように, PLT 数による投与可否の指標や定期的な検査を義務付けることも検討しており, 出血傾向が疑われる患者, 抗癌剤投与による血小板低下が起こる可能性がある患者には, より慎重に投与をすべきであると考えられる。Brier らの報告と同様に⁴⁾, LZD 投与による腎機能への影響については, 当院の投与例でも投与前後で有意な悪化は認められなかった。肺炎に関しては高い有効性が得られ, 第一選択で使用されている割合が高かった。人工呼吸器関連肺炎に使用した例もあり, 肺組織への LZD の良好な移行性⁵⁾が有効性に関与していたと推察される。MRSA 肺炎と診断された生存率においては VCM を上回る LZD の有用性がす

図3. 临床上 LZD が有効であった症例

に報告されている¹⁾。当院では、まだ症例が少ないため、さらなる評価が必要であるが、MRSA 肺炎と確定診断された際の LZD の有用性は高いことが予想される。今回提示した症例は、初期治療として VCM で治療を開始した。欧米では、近年 *S. aureus* に対する VCM 感受性が低下しており⁶⁾、Tenover らが示すように VCM の minimum inhibitory concentration(MIC)が 4μg/mL を越えると VCM による治療の有効性が低下することが報告されている⁷⁾。しかし、今回提示した症例では、VCM と LZD の MIC はいずれも 2μg/mL を下回っており、VCM と作用機序の異なる LZD に切り替えたことで有効性が認められた。すでにわが国においても、LZD が有効であった MRSA 感染症についての報告がなされている⁸⁻¹²⁾。TDM を積極的に行うことで、抗 MRSA 薬の有効性、安全性を確保し効果判定を的確に行い、LZD 投与を規制するのではなく、重症例、特に肺炎・敗血症例や薬剤移行性が悪く生命に危険のある症例、適切な治療開始 72-96 時間後で改善しない症例等や腎不全急性増悪例、他剤無効例やアレルギー症例などでは、LZD の絶対適応となることから¹³⁾早い段階に積極的に使用することもあると考える。残念ながら、LZD も他の抗 MRSA 薬と同様に、MRSA に対してはすでに耐性株が存在する¹⁴⁾。したがって、LZD 使用には対象症例の見極めと抗 MRSA 薬使用の手引き (http://www.kansensho.or.jp/news/pdf/mrsa_tebiki.pdf)に沿った適正使用が望まれる。現在当院

で行っている LZD 適正使用のための他の試みとしては、抗 MRSA 薬使用の手引きの紹介や 4 剤ある薬剤の特徴、使用状況も踏まえたセミナーなどの教育、LZD の MIC を測定、耐性についての細菌学的な面からの監視を行っている。また、毎週行っている ICT ラウンドの際に抗 MRSA 薬使用患者一覧を作成、確認を行い、治療であるか、予防投与であるかも含めて検討を行い、必要であれば介入を行うことで VRE の発生予防も含めた適正使用に勤めている。抗 MRSA 薬に関しては、ICT 担当薬剤師が日々使用患者についてのチェックを行い、投与量、TDM の推奨を行っている。通常行っている MRSA 感染対策予防はもちろんのこと、さまざまな感染対策の一環として貴重な LZD を耐性化によって失わないためにも、今後も使用状況の把握と評価を引き続き行い適正使用を推進しなければならない。MRSA 院内感染制御および LZD 耐性化防止の立場から、LZD 使用時には ICT による介入も必要であると考えている。

引用文献

- 1) R.G. Wunderink, J. Rello, S.K. Cammarata, R.V. Croos-Dabrera, M.H. Kollef, Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia, *Chest*, **124**, 1789-1797 (2003).

- 2) J.A. Cepeda, T. Whitehouse, B. Cooper, J. Hails, K. Jones, F. Kwaku, L. Taylor, S. Hayman, S. Shaw, C. Kibbler, R. Shulman, M. Singer, S.P. Wilson, 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).
- 3) K. Attassi, E. Hershberger, R. Alam, M.J. Zervos. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy, *Clin. Infect. Dis.*, **34**, 695 698 (2002).
- 4) M.E. Brier, D.J. Stalker, G.R. Aronoff, D.H. Batts, K. K. Ryan, M. O Grady, N.K. Hopkins, G.L. Jungbluth, Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **47**, 2775 2780 (2003).
- 5) J.E. Jr. Conte, J.A. Golden, J. Kipps, E. Zurlinden, Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 1475 1480 (2002).
- 6) F.C. Tenover, J.W. Biddle, M.V. Lancaster, Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*, *Emerg. Infect. Dis.*, **7**, 327 332 (2001).
- 7) S.K. Fridkin, J. Hageman, L.K. McDougal, J. Mohammed, W.R. Jarvis, T.M. Perl, F.C. Tenover, for the Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group, Epidemiological and Microbiological Characterization of Infections Caused by *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin, United States, 1997 2001, *Clin. Infect. Dis.*, **36**, 429 439 (2003).
- 8) 坂本晋, 本間栄, 中谷龍王, 川畑雅照, 岸一馬, 坪井永保, 成井浩司, 五十嵐正博, 林昌洋, 中田紘一郎, 吉村邦彦, Vancomycin 無効で linezolid が奏効した MRSA 敗血症の 1 例, 日本化学療法学会雑誌, **51**, 579 582 (2003).
- 9) 大河内眞也, 五味和紀, 徳江豊, 菊地利明, 藤村茂, 貫和敏博, 渡辺彰, Linezolid により救命しえた MRSA 敗血症の 1 例, 日本化学療法学会雑誌, **52**, 787 792 (2004).
- 10) 生天目信之, 白井良夫, 畠山勝義, 加藤清, MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)敗血症に対し linezolid(ZYVOX)が著効した 1 例, 新潟医学会雑誌, **118**, 171 174 (2004).
- 11) 番場竹生, 若井俊文, 白井良夫, 横山直行, 畠山勝義, 胆管癌術後の MRSA 肺炎及び Enterococcus による腹腔内感染に対し linezolid が著効した 1 例, 新潟医学会雑誌, **118**, 154 156 (2004).
- 12) 福田雄一, 柳原克紀, 河野茂, MRSA 感染症でリネゾリド治療が有効であった症例, 治療学, **40**, 214 218 (2006).
- 13) 橋本章司, 抗菌薬使用のエビデンス 抗 MRSA 薬をどう使い分けるか?, EBM ジャーナル, **9**, 344 349 (2008).
- 14) S. Tsiodras, H.S. Gold, G. Sakoulas, G.M. Eliopoulos, C. Wennersten, L. Venkataraman, R.C. Moellering, M. J. Ferraro, Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet*, **21**, 207 208 (2001).