症例報告

重症 MRSA 感染症に対してダプトマイシンとリネゾリドの併用により救命できた維持血液透析患者の 1 例

福永 昇平^{1,2} 石田 千尋¹ 中岡 明久¹ 伊藤 孝史²¹山陰労災病院腎臓内科 ²島根大学医学部附属病院腎臓内科

キーワード：ダプトマイシン，リネゾリド，MRSA，血液透析

〈要旨〉

本邦では抗 MRSA 薬はバンコマイシンの他 5 種類が認可されている。今回重症 MRSA 感染症に対してダプトマイシン+リネゾリドの併用によって救命できた 1 例を経験したので報告する。症例は 47 歳男性。血液透析歴は 13 年。近医にてカテーテル感染症を発症し、当院へ緊急搬送となった。敗血症性肺塞栓症および全身に感染巣があり、血液培養で MRSA を認めたため、バンコマイシンによる治療を行ったが改善しなかった。このため、腸腰筋膿瘍ドレナージおよびダプトマイシンとリネゾリド併用に変更した。その後炎症反応改善し CT 上肺炎・膿瘍が改善したため、リネゾリド、ダプトマイシンを中止した。以後再発は認めず、透析用人工血管移植術施行後にリハビリ転院した。現在 MRSA 感染症に対してはバンコマイシンが第 1 選択となることが多いが、組織移行性が悪いという問題がある。今回、全身に MRSA 感染巣を認めたため、ダプトマイシンとリネゾリドを併用し、救命することができた。重症 MRSA 感染症に対しては抗 MRSA 薬併用療法も選択肢となりうることを示唆された。

Lifesaving combination therapy of daptomycin and linezolid for severe MRSA infection in a hemodialysis patient : A case report

Shohei Fukunaga^{1,2}, Chihiro Ishida¹, Akihisa Nakaoka¹, Takafumi Ito²¹Division of Nephrology Sanin Rosai Hospital, ²Division of Nephrology Shimane University Hospital

Key words : daptomycin, linezolid, MRSA, hemodialysis

〈Abstract〉

In Japan, 6 anti-MRSA drugs have been approved. We report here a hemodialysis patient with severe MRSA infection who received a lifesaving combination therapy of daptomycin and linezolid. The patient was a 47-year-old man. He had been undergoing hemodialysis for 13 years. He developed a catheter infection in a nearby hospital and was admitted to our hospital. The patient had septic pulmonary embolism and systemic infection. Blood culture revealed MRSA, and consequently the patient was treated with vancomycin but did not improve. Therefore, *iliopsoas muscle abscess drainage was performed and the antimicrobial therapy was changed to a combination of daptomycin and linezolid*. Subsequently, the inflammatory response improved, and pneumonia and abscess improved on CT. Thus, daptomycin and linezolid were discontinued. No recurrence occurred thereafter, and the patient was transferred to a rehabilitation clinic after implantation of an artificial vascular prosthesis. Vancomycin is often the first-line therapy for MRSA infection, but it is associated with the problem of poor tissue penetration. In this report, we describe a patient with systemic lesions from MRSA infection. A combination of daptomycin and linezolid was used, and the patient's life was saved. Combination therapy of anti-MRSA drugs can be an effective treatment option for severe MRSA infection.

緒 言

2011 年に新しい抗 MRSA 薬として環状リポペプチド系という新しい作用機序のダプトマイシンが本邦で承認された。今回重症 MRSA 感染症に対してダプトマイシンとリネゾリドの併用によって救命できた 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：47 歳，男性。

主訴：発熱，意識障害。

既往歴：27 歳高血圧症，42 歳外傷性クモ膜下出血，洞不全症候群。

現病歴：慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため 34 歳時に血液透析（hemodialysis：HD）を導入された。近医で HD が行われていたが，シャント閉塞を頻回に繰り返していた。2013 年 7 月にシャント閉塞に対しシャント造設術を施行した。以後近医で HD が行われていたが，シャント未発達のため，ダブルルーメンカテーテル（double lumen catheter：DLC）を用いて HD が続けられていた。9 月上旬より咳嗽，発熱を認め，急性上気道炎として加療開始された。第 3 病日になっても発熱改善せず，DLC 刺入部に感染徴候を認めたため，モキシフロキサシンによる加療が開始された。しかし，幻覚，幻聴が出現し，第 8 病日よりレボフロキサシンに変更，DLC は抜去された。第 10 病日に意識レベル低下が出現，当院救急搬送され，同日当科緊急入院した。

初診時身体所見：JCS I-1，体温 38.8℃，血圧 183/105 mmHg，心拍数 142 回/min，呼吸数 24 回/min，SpO₂ 94%（マスク 6 L/min），呼吸音 rale（+），心音 no murmur，腹部 平坦軟，圧痛なし，項部硬直なし，シャント音聴取せず。

検査所見：血液検査（表 1）では WBC 15,400/ μ L，Ne 87.8%，CRP 29.6 mg/dL，PCT 1.07 ng/mL と著明な炎症反応上昇を認め，敗血症の状態であった。培養検査では血液，DLC 刺入部膿，喀痰，胸水，腸腰筋膿瘍，便のすべてで MRSA が陽性であった。バンコマイシンの MIC は 1 mg/L 未満であった。経胸壁心エコーでは弁膜症や壁運動異常，血栓，疣贅等は認めなかった。胸部腹部骨盤部単純 CT（図 1，2）では胸部に多発性の septic emboli を認め，両側腸腰筋膿瘍，脊柱起立筋膿瘍，右大殿筋炎を認め，Ga シンチグラフィ（図 3）では右肩関節，腸腰筋に有意に集積を認めた。

表 1 血液検査所見

血算		生化学			
WBC	15,400/ μ L	TP	5.4 g/mL	BUN	71.3 mg/dL
Ne	87.8%	Alb	2.5 g/dL	Crea	8.21 mg/dL
Mo	5.6%	AST	24 IU/L	Amy	27 IU/L
Ly	6.5%	ALT	20 IU/L	CPK	46 IU/L
Eo	0.0%	LDH	293 IU/L	Glu	98 mg/dL
Ba	0.1%	T-Bil	0.6 mg/dL	免疫	
RBC	435 $\times 10^4$ / μ L	γ GTP	67 IU/L	CRP	29.6 mg/dL
Hb	12.9 g/dL	Na	136 mEq/L	PCT	1.07 ng/mL
Ht	35.9%	K	4.6 mEq/L		
Plt	27.0 $\times 10^4$ / μ L	Cl	99 mEq/L		

入院経過（図 4）：搬送時，体温，心拍数，呼吸数，白血球数すべてが SIRS の定義を満たし，敗血症と診断した。また DLC が長期間挿入されており，刺入部に膿も認めていたため，DLC 感染症による敗血症の状態と考えられた。両側敗血症性肺塞栓症，腸腰筋膿瘍，脊柱起立筋膿瘍，右大殿筋炎，椎間板膿瘍を認め，重症敗血症に対してメロペネム 0.5 g $\times$ 1 回/day およびバンコマイシン（目標トラフ値 15 $\sim$ 20 μ g/mL）で治療開始した。バンコマイシンは初回 1.0 g を透析後に投与し，以後 HD 前のトラフ値を測定し，15 $\sim$ 20 μ g/mL を目標として HD 後にバンコマイシンの追加投与を行った。解析は TDM データ解析支援ソフトウェア「Shionogi S-Edition」を用いて行った。経過中トラフ値は投与 4 日目が 16.0 μ g/mL，投与 6 日目 16.0 μ g/mL，投与 11 日目 16.4 μ g/mL と目標内でコントロールすることができた。また，長期にわたる血液透析治療によって表在血管は荒廃し，留置した人工血管は閉塞していたため，DLC を再度挿入し，HD を継続した。HD 条件は 4 時間 HD，膜面積 2.5 m²，IV 型膜，ポリスルホン膜，QB 500 mL/min，カーボスター透析液・P[®] 500 mL/min で週 3 回行った。炎症反応は一時改善したが再度増悪した。CT 上両側腸腰筋膿瘍が残存しており，第 23 病日に両腸腰筋膿瘍切開ドレナージを行った。全身に感染巣があり，DLC 留置も避けることができず，バイオフィーム形成が懸念された。このため，第 23 病日よりリネゾリド 600 mg $\times$ 2 回の内服+ダプトマイシン 450 mg（6 mg/kg）透析ごとに点滴静注を開始した。炎症反応は改善傾向であったが，CT 上椎間板膿瘍，脊柱起立筋膿瘍の残存が疑われ，第 45 病日に経皮的髄核出術+脊柱起立筋内膿瘍ドレナージを行ったが，膿瘍はすでに認めなかった。徐々に炎症反応および全身状態は改善し，リネゾリドは第 49 病日（28 日間投与）で投与終了とした。また，表在血管がなく，両内頸静脈，両大腿静脈は狭窄があり DLC の再挿入は困難な状況であったため，炎症反応が落ち着

図 1 胸部単純 CT
両側に敗血症性肺塞栓症を認める。

図 2 腹部骨盤部単純 CT
両側腸腰筋膿瘍，脊柱起立筋膿瘍，右大殿筋炎を認める。

いた第 74 病日に左前腕人工血管移植術を行い，第 80 病日に DLC を抜去した。全身状態，炎症反応は改善および，CT 上の改善を認めたため，第 84 病日ダブトマイシンの投与（63 日間投与）を終了した。経過中に CK の上昇などダブトマイシンの副作用はなかった。リハビリ加療を継続し，第 114 病日にリハビリ目的に

転院した。

Ⅱ．考 察

現在，抗 MRSA 薬として本邦ではバンコマイシン，テイコプラニン，アミノグリコシド，アルベカシン，

シンは組織移行性（肺，皮下組織，皮質骨，髄液）が悪くことが原因と考えられた。このため，全身に感染巣を認める本症例はバンコマイシンでは完治が難しいと考えられた。米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）ガイドライン⁶⁾ではバンコマイシンで治療に失敗した場合に，感受性があれば高容量ダプトマイシン（10 mg/kg/day）を用いるとされ，また，他の薬剤（ゲンタマイシン，リファンピシン，リネゾリド，ST 合剤， β ラクタム）との併用も考慮すべきと示されている。バンコマイシンからの変更薬はダプトマイシンもしくはリネゾリドが選択肢として挙げた。本症例では全身に感染巣を認めるものの，DLC が抜去できない状況であったため，バイオフィルムの形成が懸念された。このためリネゾリド単独での完治は困難であると考えられた。静止期にも効果を示すダプトマイシンを考慮したが，本症例では肺病変も合併していた。前述の通り，ダプトマイシンは肺サーファクタントによって不活化されるため，肺炎治療には適さず，敗血症性肺塞栓症に対する有効性も確立していない。このため，ダプトマイシン単独での治癒は困難と判断し，ダプトマイシンとリネゾリドの併用による治療を行った。ダプトマイシンの併用療法としては RFP^{7,8)}や ST 合剤⁹⁾が有用であったとの報告やダプトマイシンやバンコマイシンで効果不十分であった症例において高容量ダプトマイシン＋ホスホマイシンの併用が有効であったとの報告がある¹⁰⁾。また，ダプトマイシン＋リネゾリドの併用がダプトマイシン単独やリネゾリド単独投与よりバイオフィルムに有効であるとの実験成績の報告がある¹¹⁾。ダプトマイシンと他の抗 MRSA 薬を併用の報告は少数認めるのみである。Kelesidis ら¹²⁾のダプトマイシンとリネゾリド，リファンピシンを MRSA 髄膜炎，菌血症患者に対して使用した報告や，Le ら¹³⁾のダプトマイシンとリネゾリドを VRE 髄膜炎に対して使用した報告がある。いずれもダプトマイシンとリネゾリド併用の有効性を示唆する報告であった。本症例のような重篤な MRSA 感染症の場合は，抗 MRSA 薬の併用療法も 1 つの手段であると考えられる。

結 語

重症 MRSA 感染症の場合，抗 MRSA 薬の併用療法も選択肢の 1 つと考えられる。

文献

1) Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al. Comparative activities

of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1656-60.

- 2) Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52.
- 3) Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 498-503.
- 4) Zainah H, Zervos M, Stephane W, Chamas Alhelo S, Aikthoury G, Weinmann A. Daptomycin Failure for Treatment of Pulmonary Septic Emboli in Native Tricuspid and Mitral Valve Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Case Rep Infect Dis* 2013; 2013: 653582.
- 5) 日本化学療法学会，日本感染症学会．MRSA 感染症の治療ガイドライン．MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会編．東京：杏林舎，2013：24-8.
- 6) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-92.
- 7) Ahmad NM, Rojzman AD. Successful treatment of daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with the addition of rifampin to daptomycin. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 918-21.
- 8) Gomez EO, Jafary A, Dever LL. Daptomycin and rifampin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic pulmonary emboli in the absence of endocarditis. *Microb Drug Resist* 2010; 16: 241-44.
- 9) Avery LM, Steed ME, Woodruff AE, Hasan M, Rybak MJ. Daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis cases complicated by bacteremia treated with high-dose daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5990-93.
- 10) Miró JM, Entenza JM, Del Río A, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-15.
- 11) Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Anti-*

- microb Chemother 2012; 67: 2682-85.
- 12) Kelesidis T, Humphries R, Ward K, Lewinski MA, Yang OO. Combination therapy with daptomycin, Linezolid, and rifampin as treatment option for MRSA meningitis and bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 71: 286-90.
- 13) Le J, Bookstaver PB, Rudisill CN, et al. Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: high-dose and combination daptomycin therapy. Ann Pharmacother 2010; 44: 2001-6.