

2) リネゾリド ～MRSA 感染症におけるリネゾリドの有効性に関する臨床的・基礎的検討～

¹東邦大学医療センター大森病院 感染管理部、²東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

○吉澤 定子¹、館田 一博^{1,2}

リネゾリド (LZD) は、約 35 年ぶりに開発された全く新しい構造を有するオキサゾリジノン系の抗菌薬である。LZD の抗菌活性は細菌に対する蛋白合成抑制により発揮されるが、従来の蛋白合成阻害薬の作用点が合成後期のペプチド伸長期であるのに対し、LZD は翻訳開始時の 70S 開始複合体の形成を阻害するため、交叉耐性をきたしにくい。優れた bioavailability と組織移行性、そして肝障害・腎障害患者においても投与量を変更することなく使用できることを特徴とし、重症グラム陽性菌感染症において高い臨床効果をあげている。一方、近年いくつかの抗菌薬において抗菌活性のみならず免疫修飾作用を有する事が報告されており、LZD においても病原因子抑制作用を有する可能性が示唆されている。LZD のグラム陽性菌に対する幅広い抗菌力に加え、早期抗炎症作用も有する可能性があることから、患者予後に貢献することが期待される。当院では LZD の使用制限は行っていないが、LZD の使用はグラム陽性球菌感染症に罹患していて、下記のいずれかが認められる場合に投与するよう推奨している：1. 適切に TDM を行っているにもかかわらず、有効とされる抗菌薬が無効、2. 重症深在性感染症、3. 有効とされる抗菌薬へのアレルギーや副反応、4. 腎機能障害がありグリコペプチド系抗菌薬の用量調節が困難、5. 経口投与へのスイッチ。この投与基準に基づき、LZD を投与した 52 症例について臨床効果に関する検討を加えた。対象患者の内訳は、男性 40 名、女性 12 名で、平均年齢は 56 歳であった。投与終了時、39 例(75%)において菌消失および症状改善を認めた。副作用としては、血小板減少を 31%、貧血を 10%に認め、グラム陰性菌による二次感染が 17 例(33%)で認められた。一方、治療経過中に LZD 投与により症例によっては菌消失よりも速やかな解熱が得られたため、発熱を認めた 28 例において、菌消失までの期間と解熱までの期間について検討した。その結果、菌消失(培養陰性化)までの平均期間は 8 日であったのに対し、解熱までの平均期間は 3 日で、菌消失までの期間に比べて有意に短く、64%の症例は投与開始後 3 日以内に解熱していた。LZD 投与例において、菌が陰性化していない状況下でも速やかな解熱が得られる傾向が認められたことから、LZD が何らかの早期抗炎症作用を有する可能性が示唆された。そこで、MRSA 感染症によって産生誘導される炎症性サイトカインが LZD 投与により抑制されるかどうか、バンコマイシン(VCM)を対照とし、マウス肺炎モデルを用いて検討した。その結果、MRSA 感染症によって産生誘導された炎症性サイトカインは LZD 投与群においてのみ有意に抑制された。その機序を解明することを目的として、以下の 2 つの仮説を立て、さらに検討を加えた：1.MRSA 感染により宿主に引き起こされる免疫反応を LZD が抑制、2.MRSA の各種病原因子の発現を LZD が抑制。1 の宿主側への影響については、マウスに LZD を先行投与し、その 1 時間後に MRSA 培養上清(液体培地で 1 晩振盪培養した培養上清)をマウスの腹腔内に投与、2 の細菌側への影響については、MRSA 菌液と sub-MIC 濃度で段階希釈した LZD を 1 晩振盪培養し、その上清をマウスの腹腔内に投与し、炎症性サイトカインを測定した。その結果、菌量の明らかな減少は見られない状況下で、LZD 先行投与群では炎症性サイトカインの有意な産生抑制は認められなかったが、sub-MIC 濃度下の LZD と共培養した MRSA 上清投与群では有意な産生抑制が認められた。これらの検討の結果から、LZD 投与により临床上認められた早期の解熱効果は、LZD が MRSA の病原因子の発現を抑制する結果、炎症性サイトカインの産生誘導が抑制されることによる可能性が示唆された。