

リネゾリドが著効した血行性感染 MRSA 胆嚢炎の一例

京都第二赤十字病院 研修医

土屋 佳子

京都第二赤十字病院 代謝・腎臓・リウマチ内科

成宮 博理 山田 博之 出口 雅子

要旨：症例は53歳男性。主訴は発熱。当院での重症肺炎・急性心不全の治療後、リハビリ入院中に40度台の発熱を認めた。静脈血液培養およびカテーテル先端培養の結果から、MRSAによるカテーテル関連感染症と診断しバンコマイシン（VCM）1.5 g/日の静注を開始した。VCMの投与で一旦は改善傾向にあったが、投与4日目には総ビリルビン、肝・胆道系の酵素の上昇とともに再び発熱した。腹痛などの症状は全くなく、腹部エコー・CT検査でも胆道系の閉塞は認めなかったが、胆嚢の腫脹と壁肥厚を認めたため急性胆嚢炎と診断し、緊急経皮経肝胆汁吸引術を行った。胆汁からMRSAが検出されたため、血行性感染による胆嚢炎と診断し、VCMに比べ胆汁移行性に優れるリネゾリド1200 mg/日に切り替えたところ胆嚢炎は軽快した。治療抵抗性のMRSA胆嚢炎にはリネゾリドの使用を考慮するべきであると考えられた。

Key words：血行性感染胆嚢炎, MRSA, 胆汁移行性, リネゾリド

はじめに

胆嚢炎は腹部救急疾患としては比較的多い疾患であり、その原因としては胆嚢結石、総胆管結石によるものが91.3%と最多である¹⁾。一方、無石性に発症する胆嚢炎も頻度は低いと認められており、その原因としては開腹術後、長期絶食治療中、遠隔感染巣からの感染などが挙げられる。また、無石性の胆嚢炎の中でも逆行性感染ではなく、遠隔感染巣からの血行性感染によるものは極めて稀であり、遠隔感染もしくは血流感染した細菌と同一の細菌が、胆嚢から検出されるという報告は少ない²⁾。今回我々は、MRSA菌血症の経過中に発症した血行性感染のMRSA胆嚢炎に対し、リネゾリドが著効した一例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳男性

主訴：発熱

既往歴：腸閉塞、脂質異常症、痛風、左室緻密化障害

現病歴：重症肺炎と急性心不全で加療目的に緊急

入院し、ICUでの加療後、症状は軽快した。リハビリ目的で一般病棟へ転棟後の第17病日に40度台の発熱を認めた。

身体所見：体温が38.6℃、脈拍は毎分122回と頻脈であったが、その他のバイタルサインには異常を認めなかった。胸腹部聴打診上、心不全による心雑音を聴取する以外、特記すべき異常所見は無かった。右季肋部痛やMurphy徴候など、胆嚢炎に特徴的な所見は認めなかった。

臨床経過：重症肺炎・急性心不全が軽快した後、リハビリ目的でICUから一般病棟へ転棟した日を第1病日とし、体温、WBC、CRPの推移と臨床経過を図1に示した。第5病日に発熱があったためカテーテル関連血流感染症を疑い、挿入されていた中心静脈カテーテルを抜去した。ICUでの治療経過などからMRSAが起炎菌である可能性を考慮して、同日からVCM 1.5 g/日の静注を開始した。第6病日に静脈血液培養およびカテーテル先端培養からMRSAが検出された。VCMの投与により比較的速やかに解熱し、血液検査上でも炎症所見は一旦改善した。

しかし、第7病日より再び発熱し、炎症反応、総ビリルビンと肝胆道系の酵素が上昇した（表

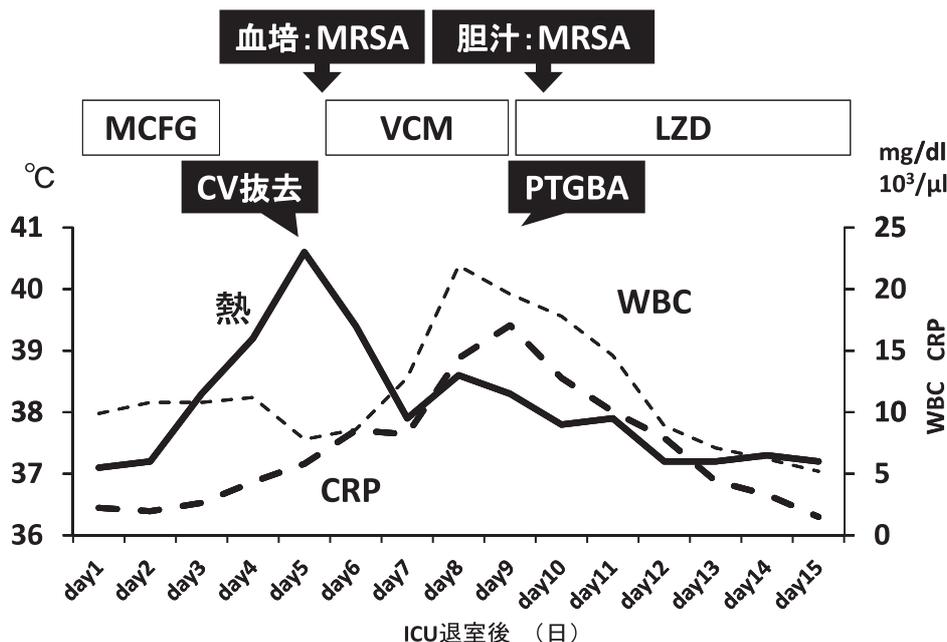


図 1 ICU 退室後からの臨床経過

血培 MRSA および胆汁 MRSA：血培および胆汁から MRSA が検出された日を示す。黒線は熱型，細点線は WBC，太点線は CRP の推移。MCFG：ミカファンギン，VCM：バンコマイシン，LZD：リネゾリド，CV 抜去：中心静脈ラインの抜去。

表 1 第 7 病日 血液検査

血算		生化学		尿一般	
WBC	16400/μl	CRP	13.11 mg/dl	pH5	
RBC	408 × 10 ³ /μl	T.bil	3.1 mg/dl	比重	1.025
Hb	12.5 g/dl	AST	129 IU/l	蛋白	(1+)
Hct	35.8%	ALT	170 IU/l	糖	(-)
Plt	29.8/μl	γ-GTP	394 IU/l	潜血反応	(1+)
		ALP	1533 IU/l	ウロビリノゲン	(2+)
凝固		LDH	342 IU/l	ビリルビン	(2+)
PT-INR	1.57	Na	131 mEq/l	ケトン体	(-)
APTT	38.6 sec	K	4.4 mEq/l	細菌	(-)
Fib	678 mg/dl	Cl	99 mEq/l		
D-dimer	14.1 μg/ml	Ca	8.3 mg/dl		
		BUN	22.8 mg/dl		
		Cre	1.10 mg/dl		

1). 倦怠感があったが，悪心嘔吐や腹痛などの消化器症状は全く認めず，原因の検索を行った。腹部 CT を撮影した結果，胆嚢の腫脹，胆嚢壁の浮腫状の肥厚，周囲の脂肪織濃度の上昇を認めた (図 2)。腹部エコー検査でも胆嚢の腫脹と壁肥厚及び胆泥を認めた。また，胆嚢結石の嵌頓などの可能性を考え magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) を撮影したが，総胆管の拡張は無く，胆道系の閉塞機転は認めなかった。上記の所見から無痛性急性胆嚢炎と診断し，第 8 病日に緊急 PTGBA (Percutaneous Transhepatic Gallbladder Aspiration：経皮経肝胆嚢吸引術) を行っ

た結果，濃縮された非膿性胆汁が吸引された。胆汁の塗抹標本で，白血球による貪食像などの閉塞性の逆行性感染で認められるような炎症所見は認めず，吸引した胆汁からは MRSA が検出された。これらより，MRSA による血行性感染の胆嚢炎と診断した。

VCM 投与中であるにも関わらず炎症所見は増悪傾向であったため，VCM に比べ比較的胆汁移行性に優れるとされるリネゾリド 1200 mg/日に切り替え投与したところ，炎症所見や肝胆道系酵素は徐々に改善し，第 15 病日にはほぼ正常化した (図 1)。

考 察

今回の症例では，MRSA 菌血症の経過中に胆道系の閉塞機転がないにも関わらず，胆嚢炎を発症し，PTGBA で採取した胆汁から MRSA が検出されたことより，MRSA が血行性に胆道系に感染して胆嚢炎を発症したと考えられた。経過中に継続して VCM を投与しており，初期の MRSA 菌血症に対して VCM は効果的であったにもかかわらず，MRSA 胆嚢炎は VCM に対して治療抵抗性であり，リネゾリドに変更したことで速やかに治癒した。VCM を投与中に MRSA による胆

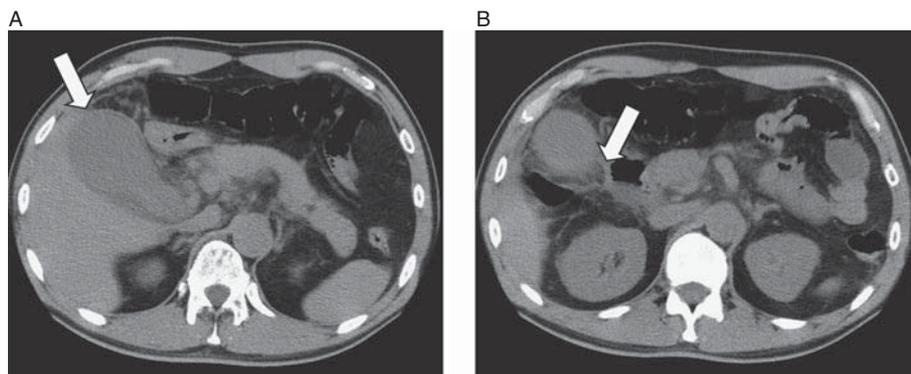


図2 腹部単純 CT

A ⇒ 腫脹した胆嚢及び胆嚢壁の肥厚
B ⇒ 胆嚢周囲の脂肪織の上昇

嚢炎が発症した原因として、VCM の MRSA に対する MIC (minimum inhibitory concentration: 最小発育阻止濃度) が高値であったこと、バンコマイシンの胆道系への移行が不良であったことなどが考えられた。

近年、MRSA 感染について、VCM MIC creep といわれる現象が指摘されている³⁾。これは、この数年間で VCM の MIC が上昇傾向にあり、日本でも MIC が $2 \mu\text{g/ml}$ を超える MRSA が認められるようになった現象のことをいう。VCM の MRSA に対する MIC が $1.5 \mu\text{g/ml}$ 以上であった場合、VCM での治療抵抗性が 2.4 倍上昇するという報告⁴⁾があり、MIC が $2 \mu\text{g/ml}$ であった場合は日常臨床の現場では VCM での治療は極めて困難と考えられている。当院での MRSA に対する VCM の MIC はおおむね $1 \mu\text{g/ml}$ に保たれており、今回の症例でも MIC は $1.0 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC creep はきたしておらず、VCM での治療も可能であったと考えられる。しかしながら、投与 3 日目の血中濃度はトラフ値で $10 \mu\text{g/ml}$ と目標下限であったため、 $15\sim 20 \mu\text{g/ml}$ となるように高用量を使用する必要があったと考えられた。VCM の高用量投与は、腎障害などの副作用に十分注意する必要がある、とくに抗生剤の多剤併用を行っていた症例では VCM 腎症発生からの回復が困難なため (未発表データ)、その投与は慎重に検討しなければならない。

VCM の胆道系への移行についての検討では、MRSA が起炎菌の胆道系感染症では VCM の治療効果が低くなることは報告されており⁵⁾、その移行性は高くないと考えられている。一方でリネ

ゾリドは血中に比べ胆道系での薬物濃度が高くなることが示されており、胆道系への移行性が優れているとされている⁶⁾。さらにリネゾリドは MRSA に対し VCM と同等の効果を有していることが指摘されている⁷⁾。

こうした理由から、本症例では早期に VCM からリネゾリドへ薬剤を変更することで、治療を成功させることができたと考えられた。

結 語

MRSA 菌血症に対し VCM を投与中に発症した血行性感染の MRSA 胆嚢炎に対し、リネゾリドが著効した一例を経験した。菌血症から血行性に感染し発症する胆嚢炎は極めて稀である。また VCM は胆道系への移行性が不良であるため、治療抵抗性の MRSA 胆嚢炎には積極的にリネゾリドの使用を考慮するべきであると考えられた。

本稿の要旨は第 38 回京都医学会にて発表した。

病院薬剤部および感染制御部の方々のご協力を頂き、治療計画を実行させて頂いた。この場を借りてお礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 須藤幸一, 木村 理. 胆道感染症 日臨 2002; 60: 284-288.
- 2) Howard MR, Bashant CG, Muir MRW. Post-traumatic cholecystitis. JAMA 1971; 218: 1006-1007.
- 3) Deresinski S. Counterpoint: vancomycin and Staphylococcus aureus - An Antibiotic Enters Obsolescence. Clin Infect Dis 2007; 44: 1543-1548.
- 4) Lodise TP, Evans JA, Graffunder E, et al. Relation-

- ship between vancomycin MIC and failure among patients with MRSA bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 ; **59** : 3315-3320.
- 5) Hageman JC, Pegues DA, Jepson C, et al. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in home health-care patient. *Emerg Infect Dis.* 2001 ; **7** : 1023-1025.
- 6) Pea F, Viale P, Lugano M, et al. Biliary penetration and pharmacodynamic exposure of linezolid in liver transplant patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009 ; **63** : 167-169.
- 7) Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections : meta-analysis of randomized controlled trails. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 ; **35** : 3-12.

Treatment with Linezolid for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteremia Leading to Cholecystitis

Junior Resident, Kyoto Second Red Cross Hospital
Keiko Tsuchiya

Division of Metabolism, Nephrology and Rheumatology, Kyoto Second Red Cross Hospital
Hiromichi Narumiya, Hiroyuki Yamada, Masako Deguchi

Abstract

A 53-year old man presented to our hospital with pneumonia and acute heart failure was successfully treated. During the recovery period, he experienced an onset of fever with a rise in his body temperature to 40.0°C, accompanied by shaking chills. As catheter tip culture and cultures of 2 venous blood samples exhibited positive results for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), we suspected that these symptoms were associated with central venous catheter-related MRSA bacteremia. Based on this diagnosis, he was administered vancomycin intravenously, following which he was afebrile for 3 days. On the fourth day, his temperature again increased to 39.4°C and direct hyperbilirubinemia and elevated transaminase levels without abdominal symptoms were noted. A computed tomography scan and sonography of the abdomen indicated gallbladder swelling and thickening of the gallbladder wall but no stones or obstruction of the bile duct. Percutaneous transhepatic gallbladder aspiration was performed as a salvage therapy, and culture of the bile juice indicated MRSA growth. We believe that the previous treatment exposure to vancomycin may have selected for MRSA with an increased resistance to antimicrobials. Moreover, as linezolid is known to effectively penetrate into the biliary tract, vancomycin therapy was discontinued and linezolid treatment was initiated. Subsequently, the cholecystitis improved and the patient was afebrile.

Key words : central venous catheter related MRSA bacteremia, cholecystitis, Linezolid