

題目：医療関連感染における MRSA 感染症とその治療 ～抗MRSA薬の適正使用に関する研究～

医療・生命薬学専攻

氏名：西 圭史

キーワード：カテーテル関連血流感染症、リネゾリド、血小板減少症、低ナトリウム血症、適正使用

「研究の背景と目的」

医療機関で発生する感染症は医療関連感染症と呼ばれる。カテーテル関連血流感染症 (Catheter-Related Bloodstream Infection : 以下 CRBSI)、人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連尿路感染症、手術部位感染、*Clostridioides difficile* 感染症などが含まれ、これらの感染症が生じると個々の患者への影響に加え医療機関への社会的、経済的な負担を強いることになる。この中でも CRBSI は中心静脈カテーテル留置患者に生じる感染症であり、中心静脈カテーテル留置が多い集中治療室だけでなく、高カロリー輸液による経静脈的栄養療法を施行する患者にも生じるため、全入院病棟での感染管理が必要となる。その CRBSI の治療においてはカテーテル抜去後に、原因菌に有効な抗菌薬の投与が必要とされる。原因菌としては、Coagulase negative Staphylococcus、黄色ブドウ球菌、腸球菌の順とされ (Lindsey et al. Infect Cont Hosp Epidemiol. 2016)、これらの原因菌に有効な抗菌薬として vancomycin (以下 VCM) に代表される抗 MRSA 薬が MRSA 感染症の治療ガイドライン 2019 版で推奨されている。しかし実臨床では、この治療がなされずに予後に影響を及ぼす場合がある。一方、抗 MRSA 薬の選択においては、前出のガイドラインの第一選択薬は VCM であるが、VCM による有害事象が生じる場合では、第二選択薬である linezolid (以下 LZD) が投与される。LZD は他の抗 MRSA 薬に必要な薬物血中濃度モニタリングが不要であり汎用されることが期待されたが、血小板減少などの副作用が起こるため投与症例が限られ (Birmingham et al. Clin Infect Dis. 2003)、さらにその発生機序は解明されていない。そこで今回、医療関連感染における問題点の抽出と比較的安全に使用できるとされる LZD の有害事象や、LZD を投与する際の安全な治療提案をするための研究を行った。すなわち、①CRBSI における抗菌薬の適正使用がその後の菌血症再発に及ぼす影響、②LZD が引き起こす血小板減少について基礎的メカニズムの解明、および③LZD 投与により生じる低ナトリウム血症と血中濃度との関連性について検討した。

「方法」

①CRBSI における抗菌薬の適正使用がその後の菌血症再発に及ぼす影響

杏林大学医学部付属病院において血液培養陽性症例を対象に、検出菌と投与された抗菌薬を調査し、カテーテル抜去のみ症例と抜去後に感受性のある抗菌薬投与を行った症例、抜去後に感受性がない抗菌薬の投与を行った症例の3群を比べ、その後の菌血症再発に対する影響を解析した。

②LZD が引き起こす血小板減少について基礎的メカニズムの解明

ラット血小板を用い血小板破壊時に放出される LDH 活性を測定することで LZD が血小板を破壊

するか、またヒト赤白血球系／巨核球系株化細胞を用い LZD が血小板の増殖過程や分化過程に及ぼす影響を検討した。さらに血小板放出時に関与するミオシン軽鎖 (Myosin Light Chain : 以下 MLC) リン酸化に及ぼす影響も検討した。

③LZD の曝露と低ナトリウム血症の関連性の評価

富山大学附属病院および杏林大学医学部付属病院において LZD を投与した患者のうち LZD 薬物血中濃度を測定した症例を対象に、LZD の血中濃度時間曲線下面積 (Area Under the Curve : 以下 AUC) と、低ナトリウム血症の発症の関連性、加えて低ナトリウム血症が生じた臨床的特徴 (検査データなど) および、治療前血清ナトリウム値を評価した。

「倫理上の配慮」

各研究は各施設の倫理審査委員会の承認を受けて行った。なお () 内は承認番号である。

①杏林大学医学部付属病院 (146) および国際医療福祉大学 (10-145)。

②国際医療福祉大学動物実験実施委員会 (平成 26 年 14106)。

③富山大学 (R2013133)、杏林大学医学部付属病院 (553)、日本大学薬学部 (20-005)、国際医療福祉大学 (12-257)。

「結果」

①検出菌に対しカテーテル抜去後に感受性のある抗菌薬を投与した群の菌血症再発率は、カテーテル抜去のみ群 ($p=0.004$) や、感受性のない抗菌薬が投与された群 ($p=0.031$) に比べて有意に低かった。

②ラット血小板への LZD の曝露では LDH 放出の増加は検出されず、LZD が血小板に破壊的細胞傷害を及ぼさないことを示した。一方、LZD は、ヒト赤白血球系／巨核球系細胞の *in vitro* 増殖を用量依存的に有意に増加させたが、これらの細胞系の分化には影響しなかった。さらに、LZD は、MEG-01 細胞において、血小板放出調節因子の MLC のリン酸化レベルを上昇させた。

③低ナトリウム血症は LZD 患者 89 人中 21 人 (23.6%) で発生した。低ナトリウム血症発症患者と非発症患者の治療前および最低血清ナトリウム値を比較したところ、両群とも LZD 投与中の最低血清ナトリウム値は治療前ナトリウム値と比較し有意に低値であった ($P < 0.05$)。また AUC_{0-12} 、累積 AUC、治療前血清ナトリウム値、および年齢は、低ナトリウム血症発症患者と非発症患者間で有意に異なっていた ($P < 0.05$)。

「考察」

CRBSI の治療では、カテーテル抜去後に感受性のある抗菌薬投与が、菌血症再発リスクを低減することが示された。また、LZD を投与する場合は、LZD 曝露量、年齢、治療前ナトリウム値を評価することで、低ナトリウム血症を低減できる可能性がある。また LZD 誘発血小板減少のリスク、さらに巨核球系細胞の増殖や MLC のリン酸化について詳細に検討することで LZD 誘発血小板減少の低減に寄与できると思われる。

「結語」

菌血症治療は、原因菌に感受性のある抗菌薬投与が必要である。特に CRBSI においては、カテーテル抜去後に抗 MRSA 薬を投与する状況が多く、VCM が投与できない患者の代替薬として LZD を選択する場合がある。本研究が LZD 投与において LZD 誘発血小板減少や低ナトリウム血症の予防のため安全な抗菌薬療法に寄与し、その適正使用につながると考える。