



2019年11月25日放送

「新しい MRSA 感染症治療薬」

長崎大学大学院 病態解析・診断学分野教授 柳原 克紀

MRSA

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 以下 MRSA と略します。)は、1961年に世界で初めて報告されて以来、50年以上にわたり本邦および欧米諸国で脅威となっています。名称はメチシリン耐性となっていますが、実際はカルバペネム系を含めたβ-ラクタム系やニューキノロン系にも耐性であり、多剤耐性の黄色ブドウ球菌です。抗 MRSA 薬以外では、治療効果が期待できないことは、診療上重要な問題となります。

MRSA は医療関連感染を起こす代表的な菌で、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高くなっています。入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の約 60%を MRSA が占めているとされてきましたが、近年は減少傾向が認められます。減ってきているとはいえ、耐性菌の中では最も分離頻度が高く、感染対策上重要な病原体であることは変わりありません。

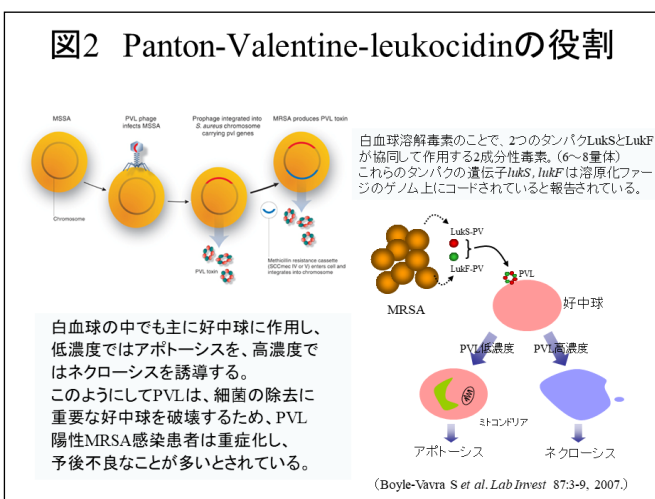
MRSA 感染症

MRSA を含めた黄色ブドウ球菌は身体のいたるところに感染症を起こしますが、主な疾患として、人工呼吸器関連肺炎等を含む肺炎、菌血症、皮膚・軟部組織感染症、手術創感染症、尿路感染症などがあります。MRSA が分離されたとしても感染症の原因菌でなく、定着菌であることもあり、注意

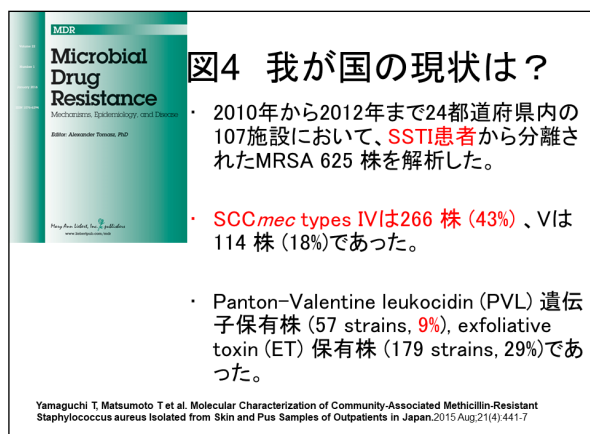
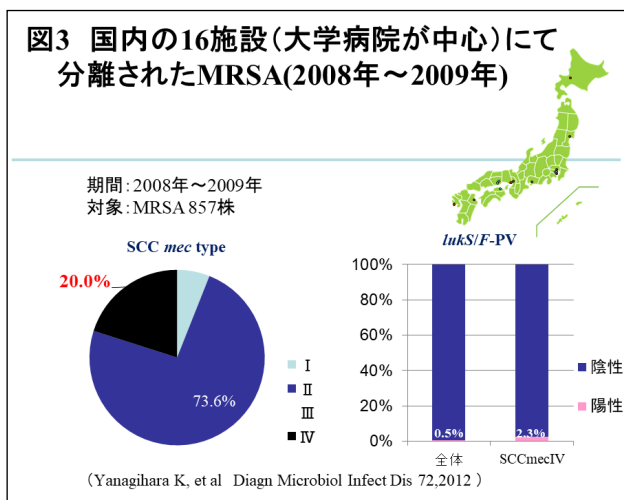
図 1 院内感染型および市中感染型の特徴

	院内感染型	市中感染型
主な SCCmec の遺伝子型	type II (I, III)	type IV
薬剤感受性	多剤耐性	オキサシリンには耐性 他の多くの抗菌薬に感性
主なクローン	New York/Japan	USA300 (主に米国)
毒素	TSST-1など 種々の毒素	PVL、表皮剥離毒素(ET)
感染部位	各種臓器	主に皮膚軟部組織

が必要です。MRSA は院内感染症の原因菌として、入院患者から分離されることが多かったのですが、最近では、健康な人にも感染する分離された強毒型の市中感染型 MRSA も増加しています。院内感染型と市中感染型では、遺伝子型、薬剤感受性ならびに産生する毒素にちがいがあります (図 1)。市中感染型 MRSA は Panton-Valentine leukocidin という毒素を産生し、重篤な感染症を惹き起こすことで知られています。白血球の中でも主に好中球に作用し、低濃度ではアポトーシスを、高濃度ではネクローシスを誘導します。このようにこの毒素は、細菌の除去に必要な好中球を破壊するため、患者は重症化し、予後不良なことが多いとされています (図 2)。



ます (図 2)。私たちが健康成人に発症した市中感染型 MRSA による重症例を経験しています。重症肺炎から全身に拡がるのが典型的な臨床経過です。2008 年から 2009 年にかけて国内の 16 施設を対象に実施した全国調査では、強毒型は 0.5% とごく少数でした (図 3)。しかしながら、東京医科大学のグループが 2010 年から 2012 年に皮膚軟部組織感染症患者から分離された MRSA 625 株を解析したところ、9% に増加していました (図 4)。長崎大学病院において、MRSA 菌血症患者を 2003 年から 2007 年に発症した群と 2008 年から 2011 年に発症した群を比較しました。強毒型ではないものの遺伝子レベルでは市中感染型と判定される MRSA が増加していることが明らかになりました



た (図 5)。市中感染型 MRSA が蔓延していることには注意する必要があります。

抗 MRSA 薬

それでは、治療薬についてお話しします。わが国で使用可能な抗 MRSA 薬は、グリコペプチド系薬であるバンコマイシンおよびテイコプラニン、アミノ

配糖体系薬であるアルベカシン、オキサゾリジノン系薬であるリネゾリド、環状リポペプチド系薬であるダプトマイシンの 4 系統 5 薬品です。個々の抗菌薬で作用機序は異なります。わが国における抗 MRSA 薬は概して幅広い適応症を有していますが、アルベカシンの適応症は敗血症・肺炎に限定されており、ダプトマイシンは肺炎に適応がありません。バンコマイシンおよびテイコプラニンの治療効果と関連の認められている PK/PD パラメータは AUC/MIC、アルベカシンでは C_{peak}/MIC 、リネゾリドでは AUC/MIC、ダプトマイシンでは AUC/MIC および C_{max}/MIC と考えられています。バンコマイシン、テイコプラニンならびにアルベカシンでは、患者の薬物血中濃度を測定し、薬物動態学的な解析をもとに最適な用量ならびに投与方法を設定する治療薬物モニタリングを行う必要があります。

抗 MRSA 薬の選択には、日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で作成した MRSA 感染症の治療ガイドラインを参考にすると良いでしょう。これは、わが国において MRSA 感染症診療の一助となるべく 2013 年に公表されました。その後は、MRSA 感染症を取り巻く様々な変化に対応してアップデートを行っています。このガイドラインでは、バンコマイシンに偏りがちな治療薬選択ではなく、感染臓器別に抗 MRSA 薬を使い分けることを推奨しています。例えば、肺炎の治療にはリネゾリド、菌血症や感染性心内膜炎にはダプトマイシンをそれぞれ第一選択薬としています (図 6)。本ガイドラインは、エ

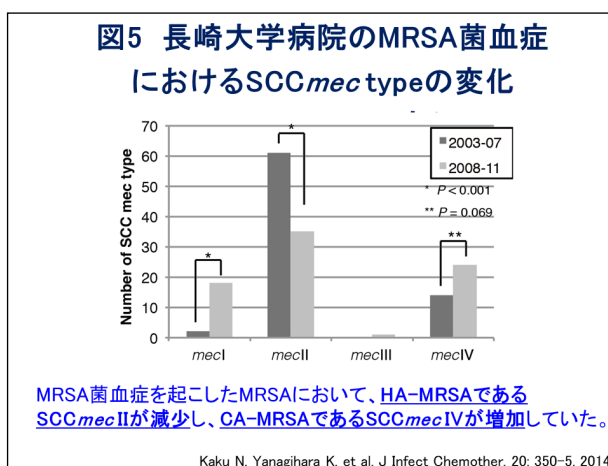


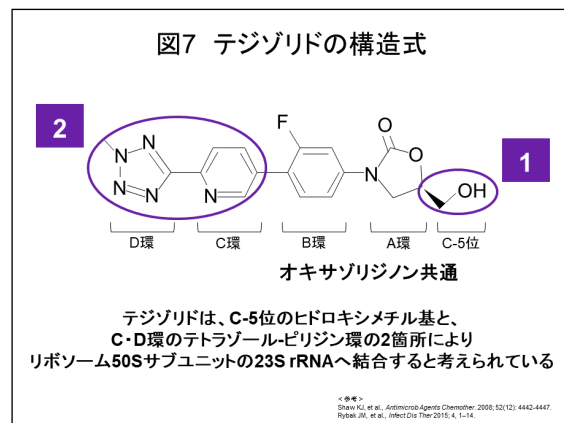
図6 MRSA感染症の治療薬

疾患	第一選択薬	代替薬
肺炎、肺膿瘍、膿胸	LZD (A-I) VCM (A-I) TEIC (A-II)	ABK (B-II)
菌血症	DAP (A-I) VCM (A-II)	ABK (B-II) TEIC (B-II) LZD (B-II)
感染性心内膜炎	DAP (A-I) VCM (A-II)	TEIC (B-II) ABK (B-III) LZD (B-III)

ビデンスを重視するとともにわが国の実情も考慮して作成されており、使いやすい内容になっています。

デジゾリド

MRSA 患者は、減少傾向であるものの高齢者や免疫不全宿主の増加に伴い、治療に難渋する症例もしばしば経験されます。さらに院内感染型 MRSA に加え強毒型市中 MRSA の感染拡大が懸念されることから、抗菌活性が強く、忍容性の高い新たな抗 MRSA 薬の開発が必要とされていました。そのような背景で、新規オキサゾリジノン系抗菌薬であるデジゾリドが開発されました。(図 7) 海外では 2008 年に臨床開発



が開始され、2014年6月に米国においてMRSAを含む黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌に起因する「急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症の適応を取得しました。本邦では2013年よりMRSA感染あるいはその疑いがある日本人の皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験が開始され、適応菌種を「テジゾリドに感性的MRSA」、適応症を「深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染」として2018年3月に製造販売承認されました。

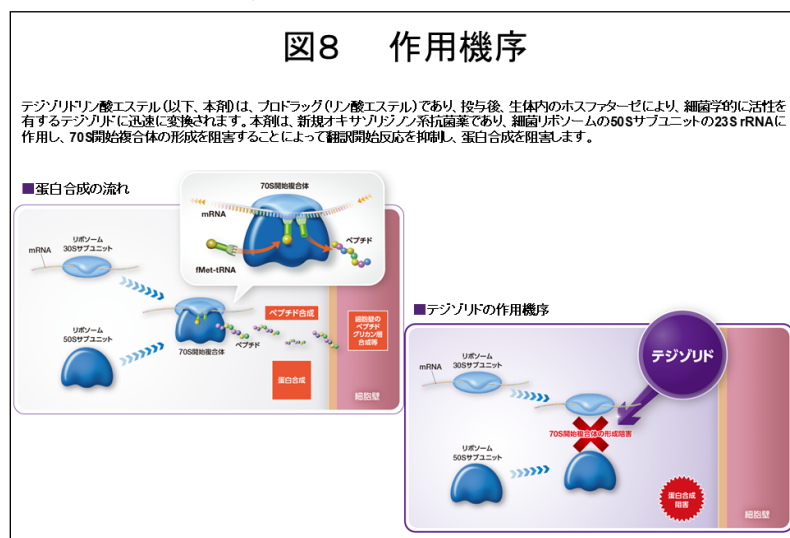
製剤の特徴は3つあります。

(1) オキサゾリジノン系の新しい抗MRSA薬であり、細菌の蛋白質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する。

(2) 国内第Ⅲ相試験において、1日1回の静脈内または経口投与で良好な臨床成績を示した。

(3) 静脈内投与から経口投与へ用量変更なく切り替えることが可能である。

次に薬理作用について、お話しします。本剤の有効成分であるテジゾリドリン酸エステルは、in vitro では抗菌活性を示さないプロドラッ



グですが、生体内のホスファターゼにより細菌学的に活性を有するテジゾリドに迅速に変換されます。テジゾリドは細菌リボソームの 50S サブユニットに結合することによって細菌の蛋白質合成を阻害し、抗菌活性を示します（図 8）。

テジゾリドを含むオキサゾリジノン系抗菌薬の作用機序は他クラス抗菌薬とは異なりますので、他クラス抗菌薬への耐性はテジゾリドに交叉耐性を示しません。一方、リボソーム遺伝子の変異によるオキサゾリジノン耐性は一般的にテジゾリドにも交叉耐性を示します。

なお、テジゾリドの有効性は AUC/MIC に依存し、静菌的に作用します。適応菌種は、テジゾリドに感性の MRSA で、適応症は、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染です。

国内では、日本人 MRSA 感染症患者に対するテジゾリド 200 mg、1 日 1 回投与の有効性、安全性をリネゾリド 600 mg、1 日 2 回投与と比較検討することを目的とした第Ⅲ相試験を実施しました。MRSA が疑われる、または確定した皮膚・軟部組織感染症患者をテジゾリド群またはリネゾリド群に 2:1 で無作為割付し、非盲検下で 7~14 日間投与しました。治癒判定時の有効性は、テジゾリド群 86.2%、リネゾリド群 80.0%でした。リネゾリドは、比較的高い頻度で、骨髄機能不全とくに血小板減少症の副作用が出現するため、中止せざるを得ないことがしばしば経験されていました。この臨床試験でも、5%の患者さんに認められました。一方、テジゾリド群では、骨髄機能不全とくに血小板減少症をきたした患者はみられず、安全性が示されました。

テジゾリドは、オキサゾリジノン系の新しい抗 MRSA 薬として期待されています。現時点では、皮膚・軟部組織感染症しか適応がありませんが、将来的には組織移行に優れたオキサゾリジノン系が強みを発揮しやすい肺炎にも適応が拡大されることが望まれます。大変優れた抗菌薬ですが、ガイドライン等を参考にして適正使用を進めていくことが大切になるでしょう。