

Linezolid 耐性 *Enterococcus faecium* が検出された 難治性後腹膜膿瘍の1症例

辻 泰弘^{*1}, 松尾啓左², 大久保和昭³, 羽田野和彦⁴, 佐道紳一¹,

碓 秀樹⁵, 神村英利⁶, 山根一和⁷, 荒川宜親⁷

佐世保中央病院薬剤科¹

佐世保中央病院臨床検査室²

光晴会病院内科³

三川内病院外科⁴

佐世保中央病院外科⁵

福岡大学筑紫病院薬剤部⁶

国立感染症研究所細菌第二部⁷

Case of Refractory Retroperitoneal Abscess in which Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* was Isolated from Stool and Ascitic Fluid

Yasuhiro Tsuji^{*1}, Hirosuke Matsuo², Kazuaki Okubo³, Kazuhiko Hatano⁴, Sinichi Sadoh¹,

Hideki Ikari⁵, Hidetoshi Kamimura⁶, Kunikazu Yamane⁷ and Yoshichika Arakawa⁷

Department of Pharmacy, Sasebo Chuo Hospital¹

Central Laboratory, Sasebo Chuo Hospital²

Department of Internal Medicine, Kouseikai Hospital³

Department of Surgery, Mikawachi Hospital⁴

Department of Surgery, Sasebo Chuo Hospital⁵

Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital⁶

Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Diseases⁷

[Received October 2, 2006
Accepted November 21, 2006]

The new oxazolidinone antimicrobial, linezolid (LZD), has been approved for the treatment of infections caused by gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE). Though LZD-resistant strains have been reported in Europe and the United States, none have yet been discovered in Japan. We report the case of a patient with intractable retroperitoneal abscess infected with *E. faecium* who was initially treated successfully with LZD but *E. faecium* subsequently exhibited resistance to LZD. The patient was a 66-year-old female in whom most of the *E. faecium* infection was detected in the retroperitoneum. Neither teicoplanin (TEIC) nor vancomycin (VCM) had any effect so LZD was then administered at a dose of 1,200 mg/day. The subsequent clinical course was good but following withdrawal of LZD, the infection recurred and was aggravated. The administration of LZD was restarted and the patient recovered when it was continued over the long-term. However, during this period *E. faecium* became LZD-resistant with the resistance stemming from a G2576 T mutation of the 23S rRNA gene, which suggests that long-term administration can be a tolerance-related risk factor and that LZD induces the resistance mechanism at a certain frequency of use. Pharmacists responsible for infection control should therefore conduct sensitivity testing on isolates from the beginning of LZD treatment to monitor for resistance to LZD.

Key words — Linezolid, Linezolid-resistant *Enterococcus faecium*, 23S rRNA gene, drug resistance

* 長崎県佐世保市大和町15番地; 15, Yamato-cho, Sasebo-shi, Nagasaki, 857-1195 Japan

緒 言

医療技術の進歩にともない、免疫不全状態の患者や易感染高齢者が増加しており、現在では多剤耐性菌による院内感染症が大きな問題となっている。グラム陽性球菌の耐性菌のなかで代表的なものとして、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococci*: VRE)およびペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)が知られている。これらのうち VRE は、MRSA 治療における切り札的存在であるバンコマイシン(VCM)に耐性を獲得した腸球菌属で、1980年代の後半にヨーロッパで分離されて以降、近年ではわが国においても VRE に関する報告が散見されるようになった¹⁻³⁾。

2001年に VRE 感染症治療薬として承認されたりネゾリド(LZD)は、化学合成されたオキサゾリジノン系の新規抗菌薬で、VRE や MRSA 等に対して抗菌活性を発揮する。その抗菌作用は、LZD が翻訳開始反応におけるリボゾーム50S サブユニットのドメイン V に特異的に結合し、70S 開始複合体の形成を阻害することによる。また、従来の抗菌薬とは異なる作用機序をもつため、既存の抗菌薬に対して交叉耐性を示さないと考えられている⁴⁾。LZD は既存の抗 MRSA 薬では十分な治療効果が得られなかった難治性の MRSA 感染症や *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 感染症に有用であったとの報告があり⁵⁻⁷⁾、2006年4月には MRSA にも保険適用が拡大された。しかしながら、LZD は米国で2000年4月に上市后、その年の後半にはすでに3施設で計5名の高齢患者から LZD 耐性 VRE が検出され⁸⁾、さらに LZD 耐性 MRSA 感染例も報告されている⁹⁾。オーストリアでは LZD 耐性の *Enterococcus faecalis* および *E. faecium* が検出¹⁰⁾されるなど、グラム陽性球菌による LZD 耐性獲得の報告は少なくない。わが国では未だ LZD 耐性菌に関する報告はないが、われわれは難治性の *E. faecium* 後腹膜膿瘍に胆管炎を併発した症例で、LZD 耐性菌を検出した。そこで、本症例の経過を報告するとともに、LZD 耐性菌の出現を抑制する方策について検討した。なお、本論文は「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、佐世保中央病院(本院)倫理委員会の承認を得て執筆されたものである。

症 例

1. 患者背景

患者：66歳、女性
主訴：右上腹部痛
既往歴：左腎結石(5年前)

現病歴：2003年11月、早朝より右上腹部痛および背部痛があり、本院救急外来を受診した。

入院時現症：体重54.4kg、血圧180/98mmHg、体温34.5℃、貧血・心雑音はなし、意識清明。腹部は膨隆あり肝腫大を認める。腸音やや減弱、腹水はなし。

入院時検査所見：白血球 $14,600/\text{mm}^3$ (好中球76.9%)、赤血球 $454 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量13.9g/dL、ヘマトクリット41.6%、血小板数 $28.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、TP 8.1g/dL、Alb 4.6g/dL、Na 141.6mEq/L、K 5.0mEq/L、Cl 103mEq/L、BUN 18.0mg/dL、Cre 0.59mg/dL、GOT 154IU/L、GPT 92IU/L、LDH 283IU/L、T-Bil 1.1mg/dL、ALP 502IU/L、 γ -GTP 413IU/L、CHE 232IU/L、T-Cho 305mg/dL、CRP 0.1mg/dL、AMY 139IU/L。

2. 経過

検査所見で胆道系酵素の上昇があり、胆道の狭窄が疑われ原因の精査・加療目的で入院となった。核磁気共鳴胆道膵管造影(MRCP)検査にて下部胆管に高度の狭窄を認めた。腹部コンピュータ断層撮影(CT)にて脾頭部腫大・腹水貯留が発見されたため、緊急的に第10病日、胆管切除・胆管空腸吻合術が施行され、同部近傍にドレーンが挿入された。その後も患者は胆汁様の嘔吐を繰り返した。さらに、第16病日にはドレーンから脾液が混じった膿性腹水や後腹膜に多発する膿瘍が生じるようになり、39℃台の発熱および白血球の増多も観察され、多発性後腹膜膿瘍および胆管炎と診断された。なお、ドレーンからの排泄に胆汁は混入しておらず、縫合不全はなかった。MicroScan® WalkAway-40(DADE BEHRING Inc.)の Pos Combo Panel 6.1J を用いて細菌の同定を行ったところ、後腹膜ドレーン排泄から多量の *E. faecium* が検出された。そこで、Clinical and Laboratory Standards Institute(当時は National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS)に準拠した *E. faecium* の感受性試験の結果、VCM と TEIC のみが $< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の感受性を示したので、TEIC400mg/day の投与を開始し、その後、VCM 1,000mg/day に変更した(Fig. 1)。TEIC と VCM は血中トラフ濃度がそれぞれ約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ および約 $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ ¹¹⁾となるように用量設定したが、遷延する高熱と炎症所見は改善が認められず、既存の抗 MRSA 薬では生命に危険を及ぼすと考えられたため、LZD の救急救命的使用の適応と判断し第33病日より投与開始した。なお、この間にも難治性の後腹膜膿瘍が多発し、CT ガイド下に膿瘍腔へのドレーン挿入を繰り返した。

2003年当時、LZD は VRE 感染症に限定した保険適用であったため、患者と家族に必要性和副作用を説明し、同意を得た上で LZD1,200mg/day の投与を開始した。第35病日(LZD 投与開始3日後)には CRP が10mg/dL 未満となった。第45病日(LZD 投与開始13日後)には、全

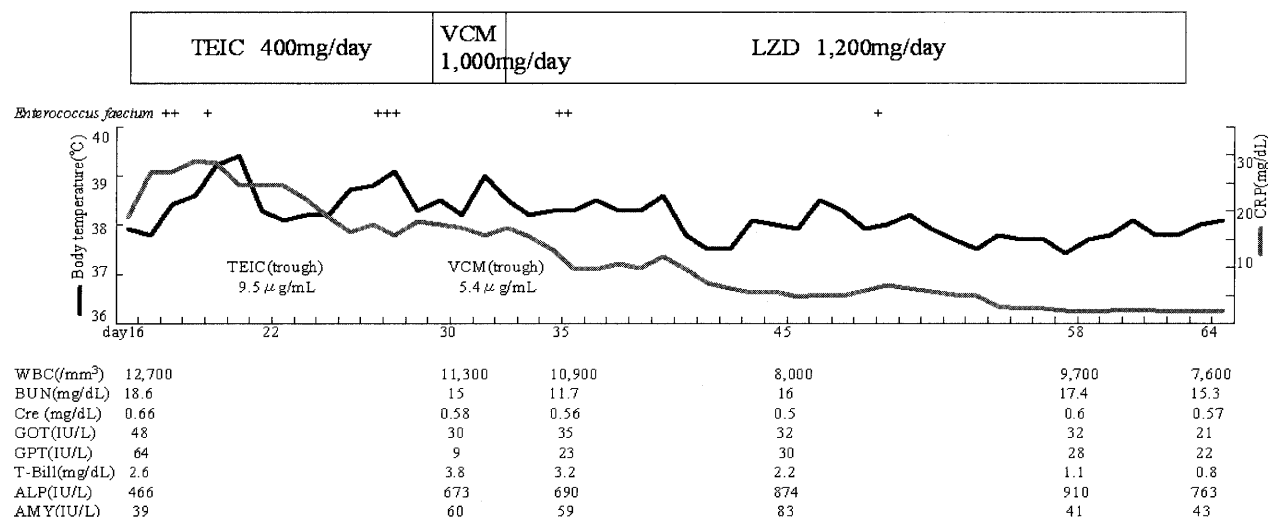


Fig. 1. Clinical Course. The First Time at the Administration of LZD.
TEIC; teicoplanin, VCM; vancomycin, LZD; linezolid

身状態の改善, 白血球数とCRP値の低下がみられ, 体温は38℃を下回るようになり, 膿性の排液は著しく減少した. 第63病日(LZD投与開始31日後)には白血球数が $7.6 \times 10^3/\text{mm}^3$, CRPが2.4mg/dLまで改善したため, LZDを中止した. 第68病日(LZD投与中止5日後)には悪寒戦慄および発熱がみられ, 白血球数とCRP値の上昇が認められたため, LZD1,200mg/dayの投与を再開した. 第77病日(LZD投与再開10日後)には白血球・CRPともに改善したため, アルベカシン(ABK)とピペラシリンNa(PIPC)の併用療法に変更した. しかし, 第83病日には白血球数の再上昇と38℃台の発熱がみられ, ABKとPIPCを中止して, LZDを再開した. 第97病日(LZD投与再開15日後)までLZD投与を継続した結果, 白血球・CRPは正常化し, 体温は微熱で推移するようになった(Fig. 2). LZDの投与期間を通じて, 本剤の重大な副作用である骨髄抑制^{12,13)}は認められなかった.

入院からLZDの最終投与までの期間, 腸球菌属への抗菌力に優れるVCMの経口投与¹⁴⁾も考慮したが, 炎症による十二指腸下行脚の狭窄が高度で, 通過障害が出現していたため不可能であった. また, 発熱が持続する症例であったため, 定期的にカンジタ抗原や β -Dグルカンの測定を実施したが, 入院期間を通じて真菌による感染は認められなかった. 症例はLZDを中止して約1カ月後から内服薬が開始となり, ドレーンからの膿性排液が減少するにともない, 全身状態の改善がみられ, 入院から約10カ月後に退院した.

3. VCM感性LZD耐性*E. faecium*の検出

ファイザー株式会社より分与されたLZDを用いて, 第128病日および138病日にそれぞれ便と後腹膜ドレーン排液から検出された菌株についてLZDの感受性試験を

実施した. その結果, 便からは1株ならびに後腹膜ドレーン排液から6株のLZD耐性*E. faecium*が検出され, それぞれのminimal inhibitory concentrationは $32 \mu\text{g}/\text{mL}$, $128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった(Table 1). 制限酵素SmaI(TAKARA)でサンプルDNAを切断し, パルスタイム3秒~17秒, 6.0V/cm, 泳動時間27時間の条件でパルスフィールド電気泳動を行い, タイピングを行った. その結果, 株間のバンドの差異は最大で4バンドで, Tenoverら¹⁵⁾の基準によると, これら7株のLZD耐性*E. faecium*はほぼ同一の起源に由来することが強く示唆された. Marshallら¹⁶⁾の方法に準拠し, ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)にて23S rRNA遺伝子の一部を増幅後に増幅産物を鋳型としてPCRで使用したプライマーを用い, BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kitおよび3100 sequence analyzer(Applied Biosystems)によって塩基配列を決定したところ, LZD感性株では2576番目の塩基がguanine(G)であるのに対して, 耐性株ではthymine(T)に変異していることが確認された. また, LZD耐性*E. faecium*はLZD以外に交叉耐性を示さず, VCM耐性遺伝子検査はすべて陰性であった¹⁷⁾.

考 察

*Enterococcus spp.*はヒトの腸内細菌叢を形成する常在菌であるが, 造血器腫瘍患者や高齢者における日和見感染原因菌の1つとされ, 尿路感染症や腹腔内感染症に敗血症を併発する症例も報告されている¹⁸⁾. また, 胆嚢炎や胆管炎などの肝・胆道感染症からの分離菌はかつて*E. coli*や*Klebsiella spp.*などのグラム陰性桿菌の分離頻度が高かったが, 1989年以降は*Enterococcus spp.*の分離頻度が最も高くなっている¹⁹⁾. 腸球菌性胆管炎は腎機能障

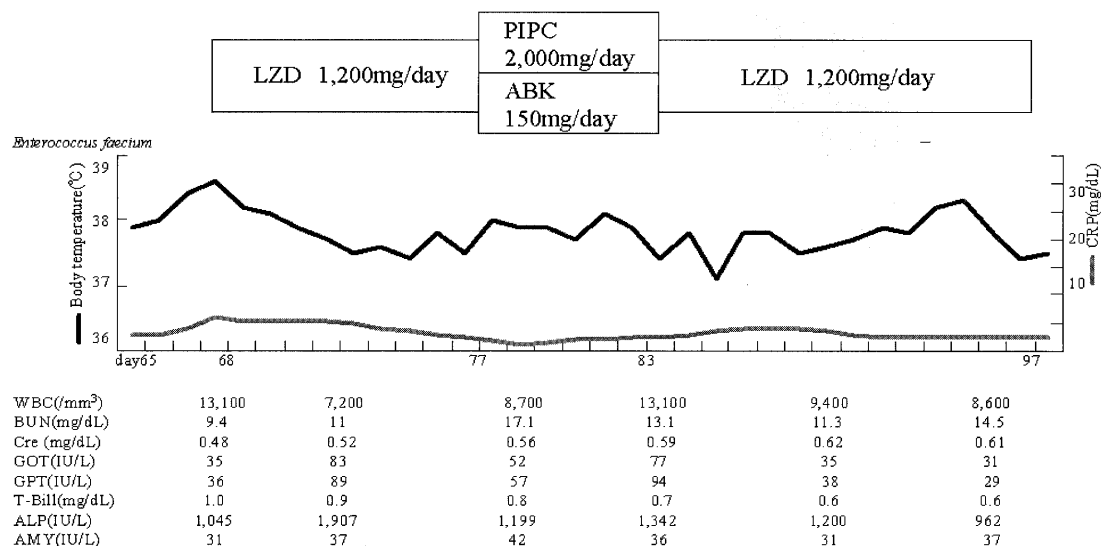


Fig. 2. Clinical Course. The Second Time and Third Time at the Administration of LZD. LZD ; linezolid, PIPC ; piperacillin, ABK ; arbekacin

Table 1. MIC of Antibacterial Agents Against Linezolid-resistant *Enterococcus faecium*.

<i>Enterococcus faecium</i>	MIC:μg/mL						
	LZD	VCM	CPFX	EM	CLDM	TC	ABPC
NO.1(day128;stool)	32	1	8	>64	>64	>64	>64
NO.2(day138;ascitic fluid)	128	1	8	2	0.25	>64	>64
NO.3(day138;ascitic fluid)	128	1	8	2	0.25	>64	>64
NO.4(day138;ascitic fluid)	128	1	8	2	0.25	>64	>64
NO.5(day138;ascitic fluid)	128	1	8	2	0.25	>64	>64
NO.6(day138;ascitic fluid)	128	1	8	1	0.25	>64	>64
NO.7(day138;ascitic fluid)	128	1	8	2	0.25	>64	>64

MIC;minimal inhibitory concentration, LZD;linezolid, VCM;vancomycin, CPFX;ciprofloxacin, EM;erythromycin, CLDM;clindamycin, TC;tetracycline, ABPC;ampicillin

The number from 2 to 7 are isolated from the same ascitic fluid

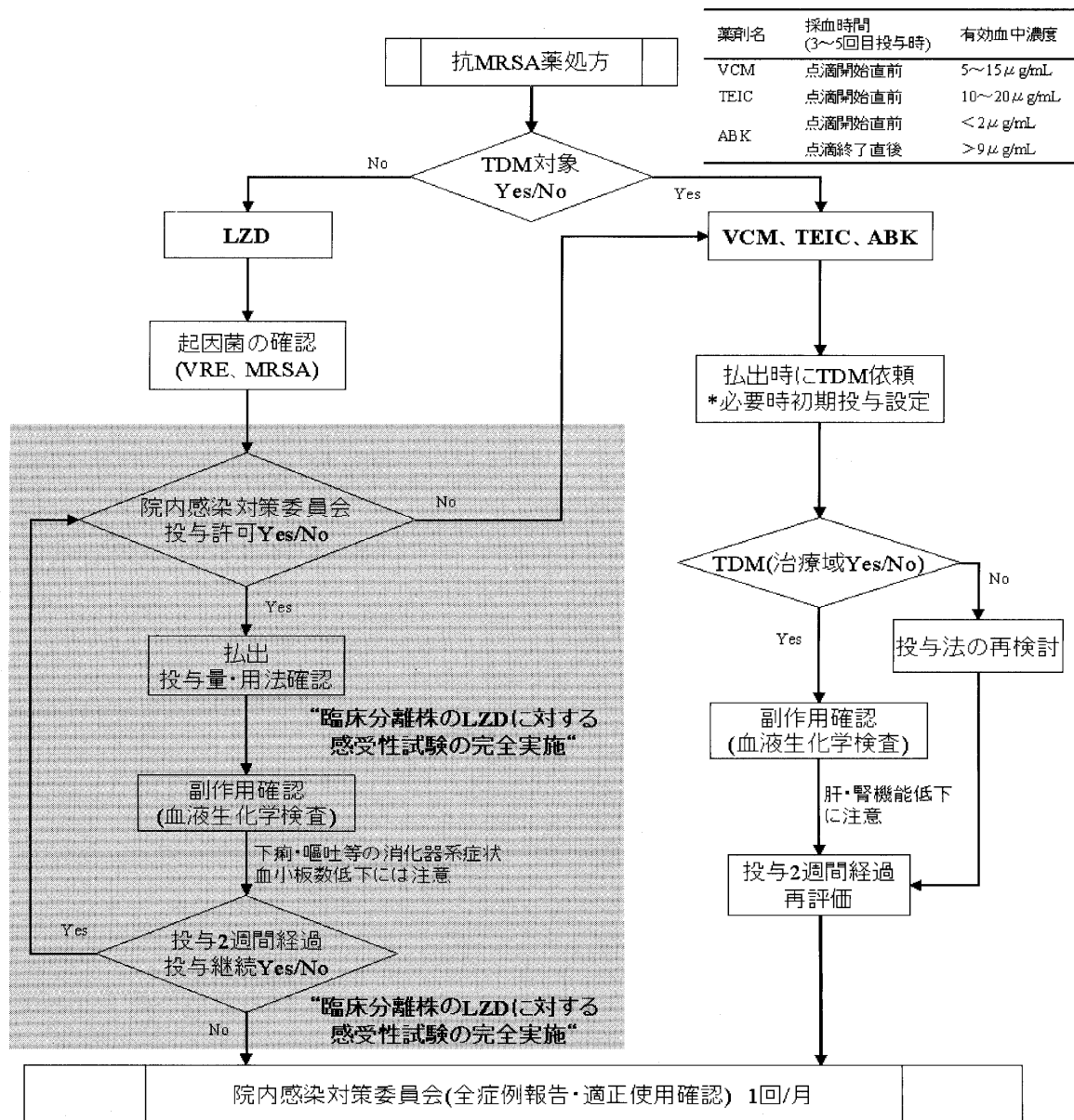
害や肝機能障害を併発する場合や既存の抗 MRSA 薬が効果を示さない場合があり、治療に難渋することが多い⁵⁾。本症例も後腹膜膿瘍と胆管炎を併発し、感染初期から *E. faecium* が多量に検出された症例であり、その治療に TEIC および VCM を投与したが、無効であったため LZD を選択せざるを得なかった。本症例において、LZD のみが有効であったのは、分子量²⁰⁾が VCM や TEIC と比較して小さく、後腹膜や臍頭周囲を含めた各組織への移行性が良好であること^{21,22)}に起因すると考えられる。すなわち、既存の抗 MRSA 薬に反応しない症例に対して、LZD は救命的な抗菌薬になり得ると思われる。

LZD 投与終了後の便および後腹膜ドレーン排液から 7 株の LZD 耐性 *E. faecium* が検出された。これらの耐性菌は 23S rRNA 遺伝子の塩基配列が変異したものであ

り、これまでに報告されている耐性獲得機序²³⁻²⁵⁾と同様であった。すなわち著者らが検出した耐性菌も、LZD が存在する環境に適応するために LZD の標的である 23S rRNA をコードする 23S rRNA 遺伝子に変異したものであり^{17,26)}、今後も本剤を使用すると必然的に一定の頻度で生じる可能性がある。Pai ら²⁷⁾は症例対象研究の結果、LZD 耐性 vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) 感染症の危険因子として入院前の LZD 投与の有無、投与した抗菌薬の剤数、ステロイド投与の有無および入院後の LZD 長期投与日数(中央値:38日)を挙げている。一方、本症例には入院前の LZD 投与歴はなく、わが国では LZD 耐性菌の分離報告例もない。また、検出された耐性菌は 23S rRNA 遺伝子の塩基配列の変異株であり、本症例の LZD 延べ投与日数は 56 日に及んだ。これらのこ

抗MRSA薬の適正使用に関するフローチャート

抗MRSA薬【バンコマイシン®注(VCM)、タゴシッド®注(TEIC)、ハベカシン®注(ABK)、ザイボックス®注(LZD)】は有効性を確保・耐性菌および副作用の発現を避けるため、全症例を対象に適正使用調査およびTDM(薬物血中濃度モニタリング)を実施します。



*血中濃度採血時間
VCM、TEIC、ABKの血中濃度を測定する際の採血時間設定は非常に重要です。
薬剤により望ましい採血ポイントは異なります。
採血時間については、医師より検査オーダー時に指示があります。
*採血部位
注射した側と反対側の腕あるいは足から採血してください。注射した側から採血すると、実際よりも高い血中濃度を示すことがあります。薬剤の投与量設定に関わりますので、正確な採血をお願いします。

院内感染対策委員会

Fig. 3. The New Flow-chart by Infection Control Team for Appropriate Use of Anti-MRSA.

とから、LZDの長期投与が耐性化の危険因子となると推察される。

今後、LZDの保険適用拡大により、わが国でも使用頻度は高くなると考えられる。しかし、LZDを使用する機会が多くなれば、耐性菌が検出される可能性も高ま

と思われる。本症例を経験した当時、市中の医療機関でLZDの感受性検査は実施不可能であったが、現在は可能となっている。そこでわれわれはLZDの院内投与基準を策定し、これまで使用してきた抗MRSA薬の適正使用フローチャートに追加した(Fig. 3)。その投与基

準には、LZDの投与を開始するに当たっては起因菌の確認と院内感染対策委員会の許可が必要であること、および投与期間中は全症例について、各種臨床分離株に対する感受性試験を実施するように定めた。また、LZDの投与は原則として2週間を限度とし、その後も継続使用する場合は、院内感染対策委員会の許可を再度受けることとした。さらに、定例の院内感染対策委員会において、抗MRSA薬の使用状況について薬剤師から全例報告を行うこととした。なお、これらのLZD投与基準は薬剤部で作成され、院内感染対策委員会で承認されて、現在も運用中である。

日本病院薬剤師会では平成17年度より感染制御専門薬剤師認定制度²⁸⁾が発足し、院内感染対策における薬剤師の役割と専門性が明確化された。不適切な抗菌薬の使用による耐性化の抑制や感染拡大の防止に寄与するためにも、薬剤師は薬の専門家として院内感染対策に携わっていく必要がある。今後、LZDの臨床における有用性を継続させ、耐性化を抑制するため、薬剤師は投与開始時から臨床分離株に対する薬剤感受性をモニターし、投与可否の判断に関与するべきと考えられる。

謝辞 本論文の執筆にあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました長崎大学医学部歯学部付属病院検査部の柳原克紀先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Y. Ishi, A. Ohno, K. Yamaguchi, S. Kashitani, M. Iwata, Identification of VanB-Type Vancomycin Resistance in *Enterococcus gallinarum* from Japan, *J. Infect. Chemother.*, **2**, 102-105 (1996).
- 2) N. Fujita, M. Yoshimura, T. Komori, K. Tanimoto, Y. Ike, First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **42**, 2150 (1998).
- 3) 新謙一, 馬場浩介, 藤木協子, 高元俊彦, 西村博行, 本田孝行, 本邦初のバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)アウトブレイクの検討, 日本内科学会雑誌, **89**(臨時増刊号), 272 (2000).
- 4) 柳原克紀, 河野茂, Vancomycin-resistant enterococci (VRE)に対する抗菌化学療法ーリネゾリドを中心にー, 日本化学療法学会雑誌, **50**, 633-639 (2002).
- 5) 柳原克紀, 栗原慎太郎, 金子幸弘, 坂座真博明, 宮崎義継, 平潟洋一, 朝野和典, 大曲勝久, 村瀬邦彦, 田代隆良, 村田育夫, 河野茂, オキサゾリジノン系抗菌薬リネゾリドが有効であった *Enterococcus faecium* 胆管炎の一例, 化学療法の領域, **18**, 110-115 (2002).
- 6) 大河内真也, 五味和紀, 徳江豊, 菊池利明, 藤村茂, 貫和敏博, 渡辺彰, Linezolidにより救命しえたMRSA敗血症の1例, 日本化学療法学会雑誌, **52**, 787-791 (2004).
- 7) 福田雄一, 柳原克紀, 河野茂, MRSA感染症でリネゾリド治療が有効であった症例, 治療学, **40**, 214-218 (2006).
- 8) R.D. Gonzales, P.C. Schreckenberger, M.B. Graham, S. Kelkar, K. DenBesten, J.P. Quinn, Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid, *Lancet*, **357**, 1179 (2001).
- 9) S. Tsiodras, H.S. Gold, G. Sakoulas, G.M. Eliopoulos, C. Wennersten, L. Venkataraman, R.C. Moellering Jr, M. J. Ferrano: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet*, **358**, 207-208 (2001).
- 10) A.P. Johnson, L. Tysall, M.W. Stockdale, N. Woodford, M.E. Kaufmann, M. Warner, D.M. Livermore, F. Asboth, F.J. Allerberger, Emerging Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated from Two Austrian Patients in the Same Intensive Care Unit, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **21**, 751-754 (2002).
- 11) 森田邦彦, 谷川原祐介, TDMに基づく抗MRSA薬と抗VRE薬の適正使用とそのPK/PD上のエビデンス, 化学療法の領域, **20**, 1158-1163 (2004).
- 12) K. Attassi, E. Hershberger, R. Alam, M.J. Zervos, Thrombocytopenia associated with linezolid therapy, *Clin. Infect. Dis.*, **34**, 695-698 (2002).
- 13) S.L. Gerson, S.L. Kaplan, J.B. Bruss, V. Le, F.M. Arelano, B. Hafkin, D.J. Kuter, Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 2723-2726 (2002).
- 14) 永田弘, 東山伊佐夫, 近藤理恵, 小松良英, Vancomycinのin vitro抗菌力の検討, *Chemotherapy*, **40**, 581-591 (1992).
- 15) F.C. Tenover, R.D. Arbeir, R.V. Goering, P.A. Mickelsen, B.E. Murray, D.H. Persing, B. Swaminathan, Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing, *J. Clin. Microbiol.*, **33**, 2233-2239 (1995).
- 16) S.H. Marshall, C.J. Donskey, R. Hutton-Thomas, R.A. Salata, L.B. Rice, Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 3334-3336 (2002).
- 17) 山根一和, 鈴木里和, 柴田尚宏, 加藤はる, 荒川宜親, 臨床から分離された *Enterococcus faecium* のリネゾリド耐性機序の検討, 感染症学雑誌, **79**, 191 (2005).
- 18) 岡慎一, 島田馨, 稲松孝思, 浦山京子, 腸球菌敗血症に関する研究第2報ー腸球菌敗血症46例の臨床的検討ー, 感染症学雑誌, **59**, 545-550 (1985).
- 19) 品川長夫, 水野章, 平田公一, 桂巻正, 秦史壮, 久保正二, 高田信康, 牛島康栄, 牛田知宏, 藤本幹夫, 相川直樹, 葉季久雄, 谷村弘, 谷口勝俊, 高山忠利, 佐藤毅, 加藤高明, 山上裕機, 大西博信, 由良二郎, 田中紀章, 岩垣博巳, 真辺忠夫, 竹山廣光, 淵本定

- 儀, 長谷川正光, 木村秀幸, 谷口正哲, 竹内仁司, 安井義政, 真下啓二, 末田泰二郎, 竹末芳生, 石川周, 桧山英三, 池田靖洋, 安波洋一, 横山隆, 鈴木由美子, 外科感染症分離菌とその薬剤感受性—2003年度分離菌を中心に—, *THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS*, **58**, 123–158 (2005).
- 20) ファイザー株式会社, ザイボックス®注射液600 mg 添付文書, 2006年4月改訂 (第9版).
 - 21) G.G. Rao, A. Steger, C.M. Tobin, Linezolid levels in pancreatic secretions, *J. Antimicrob. Chemother.*, **48**, 931–932 (2001).
 - 22) J.E. Conte Jr, J.A. Golden, J. Kipps, E. Zurlinden, Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 1475–1480 (2002).
 - 23) I.A. Herrero, N.C. Issa, R. Patel, Nosocomial Spread of Linezolid-Resistant, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, *New Engl. J. Med.*, **346**, 867–869 (2002).
 - 24) L. Xiong, P. Kloss, S. Douthwaite, N.M. Andersen, S. Swaney, D.L. Shinabarger, A.S. Mankin, Oxazolidinone Resistance Mutations in 23 S rRNA of *Escherichia coli* Reveal the Central Region of Domain V as the Primary Site of Drug Action, *J.Bacteriol.*, **182**, 5325–5331 (2000).
 - 25) J. Prystowsky, F. Siddiqui, J. Chosay, D.L. Shinabarger, J. Millichap, L.R. Peterson, G.A. Noskin, Resistance to Linezolid: Characterization of Mutations in rRNA and Comparison of Their Occurrences in Vancomycin-Resistant *Enterococci*, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **45**, 2154–2156 (2001).
 - 26) 品川長夫, 病院感染と抗菌薬, 日本化学療法学会雑誌, **53**, 507–511 (2005).
 - 27) M.P. Pai, K.A. Rodvold, P.C. Schreckenberger, R.D. Gonzales, J.M. Petrolatti, J.P. Quinn, Risk Factors Associated with the Development of Infection with Linezolid- and Vancomycin- Resistant *Enterococcus faecium*, *Clin. Infect. Dis.*, **35**, 1269–1272 (2002).
 - 28) 全田浩, がん専門薬剤師および感染制御専門薬剤師の認定申請資格について, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 1182–1183 (2005).