

【原著・臨床】

小児における linezolid 静注薬使用例 37 件の検討

深沢 千絵・朽名 悟・星野 直

千葉県こども病院感染症科*

(平成 25 年 3 月 18 日受付・平成 25 年 7 月 31 日受理)

Linezolid (LZD) は、2012 年 11 月に小児への用法・用量が承認されたが、本邦小児における使用報告例は少ない。そこで、2007 年 6 月～2011 年 10 月に当院で LZD を投与した 15 歳未満の症例について、患者背景、LZD 投与背景、有効性、有害事象等につき診療録をもとに後方視的に検討した。

対象は 26 名 37 件、発症時年齢は 0 歳～15 歳 (平均 6 歳 4 カ月 ± 73 カ月) で、新生児 2 件を含む 16 件が 1 歳以下で、37 件中 36 件で基礎疾患を有していた。対象感染症は、手術部位感染症が 11 件と最も多く、脳脊髄液シャント感染症も 6 件認めた。標的とされた菌種は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 31 件と多かったが、methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) も 8 件で標的とされていた。原因菌として検出された MRSA 14 株、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 6 株における LZD の MIC は vancomycin (VCM) に比べ同等か 1～2 管高かったが、VCM の効果不十分で LZD に変更し治療に成功した症例も認めた。VCM を含む他の MRSA 治療薬からの変更例は 14 件あり、主な変更理由は前投薬の効果不十分が 9 件、有害事象が 3 件であった。また、LZD 選択の理由としては、良好な組織移行性を考慮された例が多かった。臨床効果は、判定した 31 件のうち DIC を併発して死亡した 2 件を除いた 29 件 (94%) がやや有効以上の結果であった。有害事象としては、3 件で白血球減少を認め、いずれも造血幹細胞移植後の患者であった。骨髄抑制は重篤とならず、LZD 投与を中断せざるをえない症例はなかった。

LZD は、小児においても有効性が高く、重篤な副作用なく使用されていた。小児領域においても、LZD を含む抗 MRSA 薬の使い分けを検討していく必要がある。

Key words: linezolid, child, MRSA, adverse effect, surgical site infection

Linezolid (LZD) は、米国では小児においても標準的な methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 治療薬として使用されているが、本邦ではこれまで小児適用が認められていなかった。2012 年 11 月に MRSA および vancomycin-resistant enterococci の治療薬として小児への用法・用量が承認されたが、本邦小児における LZD の使用報告例は少ない^{1,2)}。当院では、治療上必要と考えられた小児患者において、2007 年より LZD 静注薬を使用してきたため、小児における本剤の使用経験について報告する。

I. 材料と方法

2007 年 6 月～2011 年 10 月に当院で保護者の同意のもと LZD を投与した 15 歳未満の症例について、患者背景、LZD 投与背景、有効性、有害事象等につき診療録をもとに後方視的に検討した。LZD 投与背景として、前投薬の有無、標的とした菌、実際に検出された原因菌と主な原因菌の抗菌薬感受性分布、LZD 選択の理由を検討した。当院では、導入当初から LZD を届出対象薬剤としているほか、その使用に際し当科の医師がコンサルテーション

を受けるため、全例の投与状況を把握していたが、標的とした菌、LZD 選択理由については診療録より読み取れたもののみを採用した。有効性については、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾を用い臨床効果を判定した。有害事象は、臨床症状については診療録の記載より判断し、臨床検査については投与期間中～投与終了後一週間の検査値を確認のうえ、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾の安全性判定基準に準じて異常変動を判定した。なお、血球減少について、LZD 投与前より異常値を示している症例は変動評価困難のため、有害事象には含めないものとした。

II. 結果

対象となった症例は 26 名 37 件で男児 7 名、女児 19 名であった。37 件の発症時年齢は 0 歳～15 歳 (平均 6 歳 4 カ月 ± 73 カ月) で、新生児例 2 件を含む 1 歳以下の症例が 16 件と多く、体重は 1 kg～52 kg (平均 18.8 kg ± 16 kg) であった。基礎疾患は Table 1 に示すとおりで、

*千葉県千葉市緑区辺田町 579-1

Table 1. Underlying diseases

Main underlying diseases	No. of patients
Congenital heart disease	7
Neurosurgery disease	5
Hematological malignancy	4
Severe mentally and physically handicapped children	3
Skin and soft tissue disease	2
Orthopedic disease	1
Urologic disease	1
Plastic surgery disease	1
Premature infant	1
Nothing	1

Table 2. Infectious diseases subjected to treatment

Infectious diseases	No. of cases
Surgical site infection	11
heart	4
digestive	3
orthopedic	2
plastic	2
Skin and soft tissue infection	10
Sepsis/bacteremia	8
CSF shunt infection	6
Pneumonia	5
Colitis	1
Osteomyelitis	1
Urinary tract infection	1

最終的に BCG 骨髄炎と診断された 1 件を除き、いずれも基礎疾患を有していた。対象となった感染症を Table 2 に示す。手術部位感染症が 11 件と多く、なかでも人工物が挿入されている症例での感染症が多い特徴があった。次に蜂窩織炎や膿瘍のような皮膚軟部組織感染症が多かった。LZD 投与の標的とした菌は、MRSA が 31 件、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) を含む methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) が 8 件、*Enterococcus* spp. が 2 件であった。原因菌 (Fig. 1) は 37 件中 27 件で判明しており、LZD 投与が適正と考えられた菌は MRSA (15 例)、MRSE (6 例)、*Enterococcus faecium* (1 例) であった。LZD 投与の必要のない菌、LZD 無効の菌が検出された症例では、原因菌判明後すみやかに LZD は中止、変更されていた。

主な原因菌である MRSA と MRSE における LZD と vancomycin (VCM) の MIC 分布を Table 3 に示す。対象は、当院で LZD の MIC 測定を開始した 2007 年 12 月以降に検出された株とした。MRSA においては、VCM の MIC は 1 株を除き $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ であった。これに対し、LZD の MIC は $2 \mu\text{g/mL}$ の株を 4 株認めたが、このうち 2 株は LZD 投与前に VCM が使用されており、VCM の

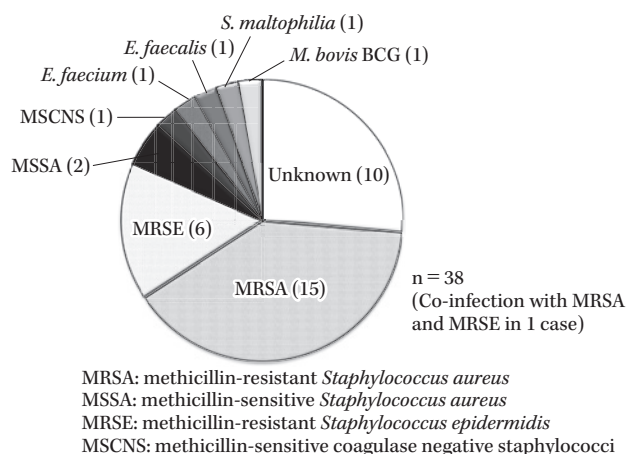


Fig. 1. Infecting organisms (number of cases).

Table 3. MICs of LZD and VCM against MRSA and MRSE

organism (strain)	Antibiotic agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		≤ 1	2	4	≥ 8
MRSA (14)	LZD	10	4	0	0
	VCM	13	1	0	0
MRSE (6)	LZD	2	1	2	1
	VCM	3	2	1	0

MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ であったが効果不十分で LZD に変更され、軽快していた。MRSE においては、両薬剤とも MRSA と比べ MIC の高い株を認めた。LZD の MIC が $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ の株が 1 株あり、この株の VCM の MIC は $4 \mu\text{g/mL}$ で、血液腫瘍患者の皮下膿瘍より検出されていた。この症例は、VCM の効果不十分で LZD に変更後著効した。

LZD の投与に先立ち 14 日以内に MRSA を標的とした他の抗菌薬を投与されていた症例は 37 件中 14 件で、その内訳は VCM 8 件、teicoplanin (TEIC) 4 件、gentamicin + rifampicin (RFP) 1 件、sulfamethoxazole/trimetprim + RFP 1 件であった。これら 14 件における LZD への変更理由は、前治療薬が無効または効果不十分と判断した症例が 9 件、前治療薬による有害事象のために変更した症例が 3 件、組織移行性を考慮して変更した症例が 1 件、MIC を考慮して変更した症例が 1 件であった。MIC を考慮された症例は、VCM で red-man syndrome の既往があり TEIC で開始したが、MRSE の MIC が VCM $< 1 \mu\text{g/mL}$ 、TEIC $8 \mu\text{g/mL}$ 、LZD $2 \mu\text{g/mL}$ であったため、LZD に変更されていた。LZD 選択の理由は、全 37 件のうち診療録より選択理由が読み取れた 34 件について Table 4 にまとめた。MRSA に対する前投薬のなかった症例においては、LZD の良好な組織移行性を考慮した例、腎障害や難聴があり他の MRSA 治療薬が使えにくかった例が多かった。

LZD の投与量は、 $16 \sim 34 \text{ mg/kg/day}$ (平均 27.5 mg/

Table 4. Reason for the choice of linezolid (By the chart, with overlap)

Reason	No. of cases (changed from other anti-MRSA medication)
Excellent penetration in tissue	10 (1)
Ineffectiveness of other anti-MRSA medications	9 (9)
Underlying diseases (renal or hearing impairment)	9 (0)
Adverse effect of other anti-MRSA medications	5 (3)
Previous effectiveness of LZD	4 (0)
Consideration for MIC	1 (1)

Table 5. Three patients who developed linezolid-related neutropenia

Case no.	Age	Body weight (kg)	Underlying diseases, Complications	Dose (mg/kg/day)	Duration (days)	Onset of neutropenia (<500/ μ L) (days after LZD start)	Management and the course of incidence
1	5 y 0 m	16.5	Neuroblastoma, Post Auto-PBSCT, VOD, Renal dysfunction	30	13	13	Recovered with no medication 8 days after the discontinuation of LZD
2	14 y 9 m	35.1	AML, Post u-BMT, GVHD	23	14	13	Recovered with no medication 5 days after the discontinuation of LZD
3	14 y 10 m	32.0	ALL, Post u-BMT, GVHD, Renal dysfunction	34	14	18	Recovered after G-CSF medication

VLBWI, very low birth weight infant; CHD, congenital heart disease; NB, neuroblastoma; Auto-PBSCT, autologous-peripheral blood stem cell transplantation; VOD, veno-occlusive disease; AML, acute myeloid leukemia; UR-BMT, unrelated donor-bone marrow transplantation; GVHD, graft versus host disease; ALL, acute lymphoid leukemia

kg/day)で、今回小児用量として承認された30 mg/kg/dayに近い量で投与されていた。投与日数は、2日~34日(平均9.5日、中央値7日)で、LZD経口薬へのスイッチ療法を行った症例はなかった。

LZDの有効性は、37件のうち予防に用いた2件および短期間投与のため判定できなかった4件の計6件を除外し判定した。その結果、著効19件、有効7件、やや有効3件、無効2件で、判定した31件のうち94%がやや有効以上であった。他のMRSA治療薬よりLZDに変更した14件におけるLZDの有効性は、著効10件、有効1件、やや有効2件、無効1件であった。無効と判定した2件のうち1件目は、4歳の先天性心疾患で人工血管が挿入されていた児で、中心静脈カテーテル感染症に対してVCMにて治療中にseptic shock様となり状態が悪化し、LZDを含めた抗菌薬への変更を行ったものの感染のコントロールがつかずに7日後に死亡した症例であった。原因菌は不明であったが、無効と判断した。2件目は、生後4カ月の超低出生体重児、壊死性腸炎、消化管穿孔術後の患児で、MRSEのカテーテル感染症と汎発性血管内血液凝固症(DIC)を発症し、LZDをはじめとする多剤の抗菌薬を投与されていた。血液培養は2日後に陰性化を確認されたが、DICのコントロールがつかず状態が悪化し10日後に死亡した。細菌学的には有効と考えられたが、臨床的には状態の改善が得られなかったため、無効と判定した。

有害事象としては、診療録の記載より有害臨床症状を認めた症例はなかった。検査値異常としては、白血球減少を3件に認め、Table 5に示す。なお、白血球減少の定義は、安全性判定基準に準じ、好中球数が<500/ μ Lに減少したものとした。3症例とも血液腫瘍性疾患で造血幹細胞移植後の患者で、もともと骨髓抑制のかかった状態であった。いずれもLZD投与開始後5~7日後ごろより白血球数は徐々に減少しはじめ、2週間前後で好中球数<500/ μ Lとなり、LZD投与との因果関係が示唆された。また、3症例とも、約2週間のLZD投与により対象感染症は軽快し治療終了となっており、有害事象のために投与を中止せざるをえない症例はなかった。症例3ではLZD中止後の好中球数が<500/ μ Lで遷延していたためG-CSF製剤を投与したが、そのほかの症例は、LZD治療終了後速やかに自然軽快した。

III. 考 察

LZDは、オキサゾリジノン系の抗菌薬で、わが国の添付文書に記載されている適応菌種はMRSAおよびvancomycin-resistant *Enterococcus faecium*、とされているが、MRSEを含むMRCNS、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*をはじめとする耐性グラム陽性球菌に幅広い抗菌スペクトラムをもち、嫌気性菌の一部や *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.にも有効とされている。2012年9月現在、米国を含む80の国または地域で承認されており、小児の用法・用量についても、2000年4

月に米国において最初に承認され、現在では15以上の国または地域で承認され、標準的な抗MRSA治療薬として使用されている。ヨーロッパ諸国でも off-label use を含め、小児への使用報告が蓄積されつつある^{4,5)}。

本邦におけるLZDの適応症は、敗血症、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、肺炎・肺膿瘍・膿胸であるが、米国感染症学会(IDSA)のMRSA感染症治療ガイドライン⁶⁾では、骨髄炎・化膿性関節炎、髄膜炎についてもエビデンスレベルはBIIであるが推奨薬剤として挙げられている。また、2013年4月に日本化学療法学会・日本感染症学会より発表された本邦の「MRSA感染症の治療ガイドライン」⁷⁾においても、成人の疾患別抗MRSA薬の選択として、LZDは髄膜炎の第1選択薬の一つに、骨・関節感染症においては代替薬として推奨されている。

当院は小児専門病院であり、心臓血管外科・脳神経外科・整形外科をはじめとする外科疾患に伴う重症感染症の頻度が高く、特に手術部位感染症においてMRSAおよびMRCNSは重要な原因菌となる。今回の検討において、手術部位感染症および皮膚軟部組織感染症が多く37件中21件(57%)を占めており、LZDの高い組織移行性が選択の重要な理由となっていた。手術部位感染症のなかでは、心疾患や整形外科疾患などで人工物が挿入されている症例に対し多く使用されていた。人工物におけるバイオフィーム感染症に対してはdaptomycinの有用性が確認されているが、LZDの組織中濃度も高く、*in vitro*のデータでも一定の効果が期待されている⁸⁻¹⁰⁾。

また、LZDの脳脊髄液への移行は非常に良好で移行率は120~230%とのデータがある¹¹⁾。脳脊髄液シャント感染症における有用性の報告もあり^{12,13)}、本検討においても6件のシャント感染症に使用されていた。本邦において化膿性髄膜炎が適応疾患として承認されている抗MRSA薬はVCMのみであるが、VCMの髄液移行は不良であるため、脳脊髄液シャント感染症時には適応外治療として髄腔内注射も行われてきた。これに対し、LZDは良好な髄液移行やバイオフィームに対する効果に加え、腹腔内移行も良好とされる¹⁴⁾ことから、脳脊髄液シャント感染症はLZDの静注はよい適応になると考えられる。このように、保険の適応症と実際の治療効果とが必ずしも一致しないことは本邦のガイドラインでも指摘されており、LZDの適応疾患については小児症例も含め今後さらなる検討が必要であろう。なお、MRSAおよびMRSEに対するLZDのMICは、VCMと同等か1~2管高かった。しかし、MICはVCMのほうが良好であっても、臨床的にはVCMからLZDに変更して治療に成功した症例もあり、これにはLZDの組織移行性の良さが関係していると考えられる。したがって、抗MRSA薬の選択においては、感受性のみならず、感染臓器や薬剤の移行性なども考慮する必要がある。本検討におけるLZD

の選択理由として、有害事象や腎障害・聴覚障害などの合併症のため他の抗MRSA薬が使用しづらいという理由が多くみられた。VCM、TEIC、arbakacinは、いずれも腎障害、聴神経障害の副作用報告があり、腎機能低下時には用法・用量の調整が必要とされているが、LZDのPK-PDは腎機能の影響を受けないとされており、腎機能障害などの合併症を有する際にもLZDは選択肢の一つとなりうる。

LZDの使用による重大な副作用として、好中球減少症、血小板減少症、貧血が知られており、可逆的で投与量依存的であるとされている。特に、血小板減少の頻度は高く、14日以上長期使用で頻度が高くなる。また、腎機能低下時にはLZDの血中濃度が上昇し、血小板減少のリスクが高まるとの報告もある¹⁵⁾。血小板減少のリスク因子としては、低アルブミン血症も指摘されており¹⁶⁾、さらなる解析が必要とされている。小児の報告例でも、血小板減少が多いとされているが、本検討で検討対象とした症例においては、白血球減少を3件に認めたのみであった。LZD投与前より血小板数・赤血球数の低下していた5件については検討から除外したが、この5件を除いた32件においては、血小板数やヘモグロビン値の低下傾向を認めた症例もなかった。白血球減少を認めた3件は、いずれもLZD投与前より血小板数・赤血球数の減少を認め、定期的に輸血をされており、血小板数と赤血球数へのLZD投与による影響は不明であった。これら3件は原疾患が血液腫瘍性疾患で造血幹細胞移植後であり、骨髄抑制を来しやすいリスク状態にあった。LZDの中止を余儀なくされた症例はなかったが、投与前に骨髄抑制が確認されている患者については、添付文書でも慎重投与と記載されており、注意が必要である。小児におけるLZD使用時の有害事象としては、血球減少のほか、下痢、嘔気・嘔吐が多いと報告されている⁴⁾が、本検討では消化器症状を呈した症例は認めなかった。

今回の検討では、DICを併発して死亡した2件を除く全例でやや有効以上と判定された。また、他のMRSA治療薬から変更して治療に成功した症例がそのうち42%を占めており、小児においてもLZDの有用性は高かった。近年、VCM低感受性*S. aureus* (VISA)やVCM耐性*S. aureus* (VRSA)の増加が問題となってきているが、LZDはVCMと交叉耐性がなく、現在のところ*S. aureus*、CNS、EnterococciにおけるLZDの耐性率は非常に低いとされている⁸⁾。しかし、今後耐性菌発現を防ぐためにも適正使用が重要であり、小児においても対象菌の感受性のみならず感染症の種類や患者の基礎疾患・合併症などを考慮し、各抗MRSA薬の特徴をよく認識したうえで、使用適応を考えていく必要がある。

文 献

- 1) 浜田幸宏, 関めぐみ, 田村和敬, 尾島勝也, 松原 肇, 花木秀明, 他: 小児MRSA感染症に対するLZDの使

- 用経験。化学療法の領域 2011; 27: 139-48
- 2) Shinjo M, Iketani O, Watanabe K, Shimomura N, Kudo M, Yamagishi H, et al: Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 591-6
 - 3) 日本化学療法学会：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
 - 4) Chiappini E, Conti C, Galli L, Martino M: Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: A systemic review. *Clin Ther* 2010; 32: 66-88
 - 5) Simon A, Müllenborn E, Prelog M, Schenk W, Holzappel J, Ebinger F, et al: Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities—results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1435-42
 - 6) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-92
 - 7) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編：MRSA 感染症の治療ガイドライン，日本化学療法学会，日本感染症学会，東京，2013
 - 8) Ager S, Gould K: Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Infect Drug Resist* 2012; 5: 87-102
 - 9) Reiter K C, Villa B, Paim T G, de Oliveira C F, d'Azevedo P A: Inhibition of biofilm maturation by linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: comparison with other drugs. *J Med Microbiol* 2013; 62: 394-9
 - 10) Bayston R, Ullas G, Ashraf W: Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculoperitoneal shunts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2842-5
 - 11) Villani P, Regazzi M B, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-7
 - 12) Kallweit U, Harzeim M, Marklein G, Welt T, Pöhlau D: Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis using linezolid without removal of intrathecal infusion pump. *J Neurosurg* 2007; 107: 651-3
 - 13) Yilmaz A, Dalgic N, Müslüman M, Sancar M, Çolak I, Aydin Y: Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 443-8
 - 14) DePestel D D, Peloquin C A, Carver P L: Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1322-6
 - 15) Hiraki Y, Tsuji Y, Matsumoto K, Morita K, Kamimura H, Karube Y: Influence of linezolid clearance on the induction of thrombocytopenia and reduction of hemoglobin. *Am J Med Sci* 2011; 342: 456-60
 - 16) 石田茂伸，前田佳代，西尾千尋，中井由佳：Linezolid 投与による血小板減少症に影響を与える因子の検討。日化療会誌 2013; 61: 1-4

Use of intravenous linezolid in pediatric patients: A study of 37 cases

Chie Fukasawa, Satoru Kutsuna and Tadashi Hoshino

Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital, 579-1 Heta-cho, Midori-ku, Chiba, Japan

The dosage and administration of linezolid(LZD) in pediatric patients was approved in Japan in November 2012. However, only few cases of its use in pediatric patients in Japan have been reported. Based on the medical records, we retrospectively examined the patient backgrounds, background information pertaining to the administration of LZD, as well as its effectiveness and side effects in patients aged less than 15 years who were treated using LZD between June 2007 and October 2011.

The study included 37 patients, of which 26 patients were aged between 0 and 15 years (average age, 6 years and 4 months \pm 73 months) at the time of the onset of disease, including 16 patients aged 1 year or less. Thirty-six of the 37 patients had underlying diseases. Among the infections, surgical site infections were the most common (11 cases), and cerebrospinal fluid shunt infections accounted for 6 cases. LZD was used targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in 31 cases, and also methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci(MRCNS) was targeted in 8 cases. We studied the minimum inhibitory concentration (MIC) of LZD and vancomycin(VCM) against 14 strains of MRSA and 6 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Though the distribution of MIC of VCM was slightly lower than LZD, we experienced the cases in which the medication with LZD succeeded whereas VCM was not effective. The medication of 14 patients was changed from other anti-MRSA antibiotics to LZD; the reasons for the change included insufficient efficacy of the previously administered medication (9 cases) and the occurrence of adverse events (3 cases). In most cases, the reason for selecting LZD was the good tissue penetration of the drug. Clinical efficacy was determined in 31 patients, and LZD treatment was effective in 29 patients (94%) with the exception of 2 patients who died from disseminated intravascular coagulation. As adverse events, neutropenia was observed in 3 patients, who were all recovering from hematopoietic stem cell transplantation. None of the patients showed severe myelosuppression, and the administration of LZD did not have to be suspended in any of the patients.

Thus, LZD is considered generally safe and effective for children in Japan. The indications of anti-MRSA antibiotics including LZD in pediatric patients need to be considered on the basis of the characteristics of each drug.