

# MRSA 感染が疑われた発熱性好中球減少症の 2 次治療に対する Daptomycin および Linezolid の有効性・安全性に関する 後方視的研究

櫻井 紀宏<sup>1,3)</sup>・中村 安孝<sup>1)</sup>・川口 博資<sup>1,3)</sup>・山田 康一<sup>2,3)</sup>・永山 勝也<sup>1)</sup>・掛屋 弘<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪市立大学医学部附属病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 同 感染制御部

<sup>3)</sup> 大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学講座

受付日：2017 年 8 月 3 日 受理日：2018 年 2 月 14 日

発熱性好中球減少症（FN：febrile neutropenia）治療において薬剤耐性グラム陽性菌感染が疑われる状況下等では抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）薬としてグリコペプチド系抗菌薬（GPs）の使用が推奨されている。しかしながら、GPs 継続不可時の FN に対する 2 次治療として、daptomycin（DAP）や linezolid（LZD）の有効性を検討した報告はない。そこで今回、GPs 不応性の FN に対する 2 次治療薬として DAP と LZD の有効性と安全性について比較検討した。

2010 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に大阪市立大学医学部附属病院で FN 治療に対して GPs が投与された患者のうち、効果不十分等の理由で DAP または LZD による 2 次治療が実施された症例を対象とした。診療録より患者背景、臨床検査値、バイタルサインの推移、解熱効果、投与終了 30 日後の生存率、臨床効果、細菌学的効果について後方視的に調査した。対象症例は、DAP 群 20 例、LZD 群 13 例であり、患者背景、投与期間、前治療で使用された GPs および投与期間に有意差は認められなかった。両群とも投与終了時の臨床効果や投与終了 30 日後の生存率に両群間で有意差は認めなかったが、投与開始後 4 日目までの解熱効果が LZD 群で有効率 81.8% と DAP 群の有効率 31.3% と比較して有意に高いことが確認された。有害事象が原因による投与中止例が両群とも 1 例ずつに認められたが、いずれも軽微で重篤な副作用は確認されなかった。

本検討から GPs の継続が困難な FN 症例に対して LZD および DAP はどちらも治療選択肢の一つとしてなりえる可能性がある。特に LZD には FN のような好中球数の減少した病態に対しても抗炎症作用が発揮され、早期の解熱効果が得られると考えられる。

**Key words:** daptomycin, linezolid, efficacy, safety, febrile neutropenia

がん化学療法に伴う発熱性好中球減少症（FN）は、血液疾患や固形がんの治療経過中に好中球減少を来して発熱を伴い、時として重篤な感染症に発展し、死にいたることもある病態である。そのため、適切な抗菌薬治療を速やかに開始することが重要である。近年、FN

の原因菌として、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）や methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci（MRCNS）などの薬剤耐性グラム陽性菌の頻度が増加傾向にあり<sup>1,2)</sup>、国内外の FN 診療ガイドライン<sup>3,4)</sup>において薬剤耐性グラム陽性菌感染

\*大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

が疑われる場合には vancomycin (VCM) などの抗 MRSA 薬の使用が推奨されている。しかしながら、比較的新しい抗 MRSA 薬である linezolid (LZD) は骨髄抑制の副作用があり、FN に対する初期治療としての使用は推奨されていない。また、daptomycin (DAP) についても同様に初期治療に用いる根拠はなく、本邦のガイドラインでは、これらの抗菌薬はバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE: vancomycin-resistant enterococci) などの特定の病原体に標的を定めた治療時のみに使用が限定されている。しかし、実地臨床においてグリコペプチド系抗菌薬 (GPs) では治療継続が困難な状況 (効果不良、副作用の発現等) をしばしば経験し、FN 治療に DAP あるいは LZD を使用せざるをえない症例が存在する。これまで FN に対する DAP や LZD 治療の報告は VCM との比較検討や経験的治療に関する検討<sup>5,6)</sup>は確認されているが、GPs 治療後の 2 次治療薬として両薬剤を比較検討した報告はわれわれが知る限り存在しない。

このため、FN 治療において GPs 治療が継続不能あるいは無効症例への DAP や LZD の使用実態を調査することは、今後の FN 治療の選択肢を広げるうえで非常に有用である。そこで、本研究では GPs 不応性の FN に対して DAP および LZD の使用実態を調査し、有効性や安全性について後方視的に検討したので報告する。

## 1. 材料と方法 (Materials and methods)

### 1. 対象

2010 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に、大阪市立大学医学部附属病院 (当院) において、DAP および LZD を投与された患者を抽出した。抽出した症例の中から日本臨床腫瘍学会で定義されている「①好中球数が  $500/\mu\text{L}$  未満、または  $1,000/\mu\text{L}$  未満で 48 時間以内に  $500/\mu\text{L}$  未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温  $37.5^\circ\text{C}$  以上 (口腔内温  $38^\circ\text{C}$  以上) の発熱を生じた場合」に従い FN と確認され、かつ FN 治療の抗 MRSA 薬として 1 次治療に GPs を投与された症例を対象とした。ただし、DAP および LZD の投与期間が 3 日以内、18 歳未満の症例は除外した。

### 2. 調査項目

対象症例の患者背景 (性別、年齢、体重、基礎疾患、DAP および LZD の投与量・投与期間、前治療で使用した GPs および投与期間)、DAP および LZD への変更理由、開始時の併用広域抗菌薬、投与期間中の臨床検査値 [白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、

ヘモグロビン濃度 (Hb)、血小板数 (Plt)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン濃度 (T-Bil)、血清クレアチニン (Scr)、クレアチンキナーゼ (CK)、C 反応性タンパク (CRP)] およびバイタルサイン (体温、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧) について診療録より後方視的に調査した。GPs から DAP および LZD への変更理由は、変更時点における診療録の記載内容から確認した。診療医が GPs 開始後も発熱持続や炎症所見の改善を認めない等の理由で GPs の効果不十分と診断した症例を「効果不良」、GPs による有害事象が確認され変更となった症例を「有害事象」、感染臓器や起炎菌が特定された後、標的となる臓器への移行性や起炎菌に対する抗菌スペクトルを考慮した変更症例をそれぞれ「組織移行性」、「抗菌スペクトル」、その他の変更理由や不明な症例をそれぞれ「その他」、「不明」に分類した。

### 3. 有効性評価

有効性の主要評価項目は DAP および LZD 投与開始 4 日目まで、および投与終了時点での解熱効果とし、さらに好中球絶対数 (ANC)  $500/\mu\text{L}$  を基準に 2 群に分けて評価した。解熱効果は、投与開始後 4 日目まで、および投与終了時点までに 1 日の最高体温が  $37.5^\circ\text{C}$  未満への低下を認めた症例を「有効」、それ以外を「無効」と判定した。ただし、DAP および LZD 開始時に  $37.5^\circ\text{C}$  以上の発熱がなかった症例は除外した。また、解熱効果以外の副次評価項目は投与終了 30 日後の生存率、DAP および LZD 投与終了時の臨床効果、細菌学的効果とした。投与終了時の臨床効果判定は当院感染症専門医 2 名が実施し、「効果あり」「効果不良」「有害事象」「その他」に分類した。細菌学的効果はグラム陽性菌を対象として、DAP および LZD 投与前後における検出菌、菌量および検体材料について調査した。DAP および LZD 投与前後における細菌学的効果判定は、同一検体材料で半定量 (3+, 2+, +, ±, - の 5 段階評価) による培養の結果、投薬終了後 7 日目までに陰性化した場合を「消失」、2 段階の減少で「減少」、1 段階の減少または増加、菌量に変化がない場合は「不変」、2 段階の増加で「増加」、細菌検査が実施されなかった場合は「測定なし」とした。

Table 1. Characteristics of patients

	Daptomycin group	Linezolid group	P-value
Number of patients	18	13	
Gender (Male/Female)	10/8	6/7	0.31 <sup>a)</sup>
Number of cases	20	13	
Age (year)	44.6 ± 14.0	44.9 ± 13.8	0.96 <sup>b)</sup>
Body weight (kg)	63.0 ± 14.5	59.6 ± 14.1	0.51 <sup>c)</sup>
Dose	6.1 ± 0.9 mg/kg/day	600 mg × 2/day	
Duration	11.3 ± 6.6	12.5 ± 6.3	0.60 <sup>c)</sup>
Previous GPs (VCM/TEIC)	0/20	3/10	0.052 <sup>d)</sup>
Duration of previous GPs	10.4 ± 8.9	7.8 ± 6.5	0.51 <sup>b)</sup>
Underlying disease	(n = 20)	(n = 13)	
Acute myeloid leukemia	12	7	
Acute lymphoblastic leukemia	3	2	
Myelodysplastic syndrome	3	1	
Adult T-cell leukemia	1	0	0.50 <sup>a)</sup>
Aplastic anemia	1	0	
Agranulocytosis	0	1	
Biphenotypic acute leukemia	0	1	
Malignant soft tissue tumor	0	1	

a) Chi-square test, b) Mann-Whitney's U test, c) Student's t-test, d) Fisher's exact test

#### 4. 安全性評価

有害事象は、臨床症状については当院感染症専門医の判定および診療録の記載内容より総合的に判断し、臨床検査値については日本化学療法学会の「抗菌薬による治療症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>7)</sup>に準じ、DAP および LZD 投与前後の値を比較し、評価を行った。評価方法は、AST、ALT、T-Bil、Scr、CK の 5 項目について当院施設基準正常上限値の 120% 以上へ上昇した場合を「異常変動」とした。ただし、前値が異常値の場合（当院では、AST > 33 IU/L、ALT：男 > 42 IU/L、女 > 27 IU/L、T-Bil > 1.0 mg/dL、Scr：男 > 1.1 mg/dL、女 > 0.9 mg/dL、CK：男 > 200 IU/L、女 > 140 IU/L）は、前値の 200% 以上へ上昇した場合を「異常変動」とした。これらの情報は、すべて病院情報システムより収集した。

#### 5. 統計解析

統計解析は、連続変数に関しては正規性や分散性を確認後、等分散の場合は Student's t-test、不等分散の場合は Welch's t-test、ノンパラメトリックの場合は Mann-Whitney's U test、DAP および LZD 投与前後における臨床検査値の比較は Wilcoxon 符号付順位和検定、カテゴリー変数に関しては  $\chi^2$  検定または Fisher の直接確率検定により評価を行った。いずれも危険率 5% 未満を統計学的に有意とした。

本研究は、大阪市立大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮して行った（受付番号：3265）。

## II. 結果 (Results)

### 1. 患者背景

対象症例となった患者背景については Table 1 に示した。

対象症例数は DAP 群 20 例、LZD 群 13 例であった。ただし、同一患者が異なる時期に投与されていた場合は、それぞれ個別の症例として扱った。性別、年齢、体重、投与期間、前治療で使用した GPs および投与期間のいずれの項目も両群間で統計学的有意差は認められなかった。最も多かった基礎疾患は、両群とも急性骨髄性白血病（DAP 群 12 例、LZD 群 7 例）であった。

DAP および LZD への変更理由と投与開始時点で併用されていた抗緑膿菌活性を有する抗菌薬については Table 2 に示した。DAP および LZD への変更理由は、GPs の効果不良が両群とも最も多かった。また、感染巣が明らかとなった症例は DAP 群 11 例（菌血症 7 例）、LZD 群 8 例（菌血症 5 例）であった（データ未掲載）。その中で感染臓器への移行性を目的として DAP および LZD への変更となった症例は、DAP 群 3 例（皮膚・軟部組織 2 例、関節組織 1 例）、LZD 群 2 例（皮膚・軟部組織 1 例、肺組織 1 例）であった。さらに、抗菌スペクトルを考

Table 2. Causes of change of previous GPs and concomitant broad spectrum antimicrobial agents at the start of daptomycin or linezolid administration

	Daptomycin group (n = 20)		Linezolid group (n = 13)	
Ineffective at previous GPs	12	60.0%	7	53.8%
Adverse effect at previous GPs	5	25.0%	1	7.7%
Tissue penetration	3	15.0%	2	15.4%
Antibacterial spectrum	0	0.0%	1	7.7%
Other	0	0.0%	1	7.7%
Unknown	0	0.0%	1	7.7%

  

Antimicrobial agent	(n = 20)		(n = 13)	
Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC)	7	35.0%	2	15.4%
Meropenem (MEPM)	6	30.0%	5	38.4%
Cefepime (CFPM)	3	15.0%	0	0.0%
Doripenem (DRPM)	3	15.0%	3	23.1%
Cefozopran (CZOP)	1	5.0%	0	0.0%
Imipenem/Cilastatin (IPM/CS)	0	0.0%	1	7.7%
Biapenem (BIPM)	0	0.0%	1	7.7%
Pazufloxacin (PZFX)	0	0.0%	1	7.7%

慮して LZD へ変更となった 1 症例は、腸球菌のカバー目的であった。

DAP および LZD 開始時点において使用されていた抗菌薬は DAP 群では tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), LZD 群では meropenem (MEPM) がそれぞれ最も多かった。抗菌薬を使用していなかった症例は 1 件もなかった。

DAP および LZD 投与前後の臨床検査値、バイタルサインの推移は、CRP と体温が両群とも投与終了後に有意に低下した。また、DAP 群では、WBC, Plt, T-Bil が投与終了後に有意に上昇し、LZD 群では、脈拍数が投与終了後に有意に低下した (Table 3)。

## 2. 有効性評価

投与開始後 4 日目までの解熱率は、LZD 群では 81.8% と DAP 群の 31.3% と比較して有意に高かった (Table 4)。また、有意差は認めなかったが、ANC が 500 未満の症例でも LZD 群のほうが早期に解熱効果を得られることが確認された。投与終了 30 日後の生存率には、両群間での有意差は認められなかった。

DAP および LZD 投与終了時の臨床効果は、両群とも「効果あり」が最も多く (DAP 群 55.0%, LZD 群 69.2%), 「効果不良」は DAP 群 25.0%, LZD 群 7.7% であった。「有害事象」が原因による投与中止も確認され、DAP 群の 1 例が薬剤性アレルギーの疑い、LZD 群の 1 例が血球減少の遷延となっていた。また、「その他」には、非感染性疾患のため投

与終了となった症例 (DAP 群 2 例, LZD 群 1 例)、効果判定が困難であった症例 (DAP 群 1 例)、輸液量の減量目的での投与中止症例 (LZD 群 1 例) が含まれる (Table 5)。

検出されたグラム陽性菌および検体材料については Table 6 に示した。検出菌は両群とも MRCNS が最も多く (DAP 群 19 株, LZD 群 10 株)、DAP および LZD 投与後の評価は測定なしが最多を占めた。血液培養から分離・同定されたグラム陽性菌 23 株 (DAP 群 12 株, LZD 群 11 株) の消失率は 100% であった。しかし、DAP 群の MRCNS 6 株, LZD 群の methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 株は血液培養 1 セットのみからの検出であった。

## 3. 安全性評価

投与前後における臨床検査値の異常変動は、両群とも肝機能障害の指標として検討した ALT 上昇が最も多かった (DAP 群 35.0%, LZD 群 15.4%) が、すべての項目において両群間での統計学的有意差は認められなかった (Table 7)。

## III. 考察 (Discussion)

今回の検討では、GPs 治療が継続不能となった FN 症例の 2 次治療として DAP および LZD の有効性や安全性を後方視的に検討した。両群とも投与終了時の臨床効果や投与終了 30 日後の生存率に両群間で有意差は認めなかったが、投与開始後 4 日目までの解熱効果が LZD 群で有効率 81.8% と、DAP 群の有効率 31.3% と比較して有意に高い ( $P < 0.05$ )



Table 3. Laboratory values before and after daptomycin or linezolid administration

	Daptomycin group (n = 20)			Linezolid group (n = 13)		
	before administration	after administration	P-value*	before administration	after administration	P-value*
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	1.0 (1.0-20.0)	5.5 (1.0-73.0)	< 0.05	2.0 (1.0-168.0)	14.0 (1.0-103.0)	0.11
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	257.5 (208.0-332.0)	285.5 (205.0-343.0)	0.10	254.0 (203.0-332.0)	271.0 (212.0-329.0)	0.92
Hb (g/dL)	7.9 (6.6-9.8)	8.5 (6.8-10.5)	0.29	7.7 (6.1-11.0)	8.2 (6.8-10.7)	0.92
Plt ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	2.0 (0.6-8.4)	3.7 (0.9-9.1)	< 0.05	2.2 (0.8-67.0)	3.7 (1.7-15.0)	0.55
Scr (mg/dL)	0.7 (0.4-1.3)	0.7 (0.4-2.3)	0.30	0.8 (0.4-2.1)	0.8 (0.4-1.3)	0.70
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.2-1.8)	0.6 (0.3-3.1)	< 0.05	0.7 (0.2-5.4)	0.6 (0.3-7.6)	0.51
AST (IU/L)	14.0 (8.0-337.0)	24.0 (12.0-500.0)	0.06	28.0 (11.0-116.0)	26.0 (6.0-86.0)	0.31
ALT (IU/L)	17.0 (7.0-396.0)	29.0 (6.0-305.0)	0.08	32.0 (12.0-99.0)	40.0 (4.0-81.0)	0.33
Alb (g/dL)	3.0 (1.8-3.3)	3.0 (1.9-3.5)	0.81	3.0 (1.7-4.0)	3.1 (1.9-4.0)	0.22
CK (IU/L)	24.0 (11.0-81.0)	26.0 (7.0-216.0)	0.23	32.0 (6.0-88.0)	27.0 (11.0-138.0)	0.92
CRP (mg/dL)	11.1 (0.9-27.8)	3.3 (0.2-31.4)	< 0.05	8.6 (1.0-31.4)	1.5 (0.0-18.6)	< 0.05
Body temperature ( $^{\circ}\text{C}$ )	38.4 (36.4-41.1)	37.1 (36.3-39.6)	< 0.05	38.6 (36.4-41.2)	37.1 (36.6-38.4)	< 0.05
Heart rate (/min)	107.0 (69.0-150.0)	105.5 (70.0-140.0)	0.30	112.0 (96.0-137.0)	103.5 (78.0-122.0)	< 0.05
Systolic blood pressure (mmHg)	129.5 (107.0-165.0)	136.5 (117.0-181.0)	0.16	126.0 (96.0-146.0)	139.0 (110.0-178.0)	0.10
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.5 (64.0-105.0)	84.5 (73.0-102.0)	0.15	78.0 (58.0-100.0)	79.0 (68.0-125.0)	0.94

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, Scr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Alb: albumin, CK: creatine kinase, CRP: C-reactive protein  
Data are shown by median (min-max).

\*Wilcoxon signed-ranks test

Table 4. Defervescence rates after daptomycin or linezolid administration and 30 days survival after completion of administration

	Daptomycin group (n = 16)			Linezolid group (n = 11)			P-Value*
	Defervescence outcome		Effective rate (%)	Defervescence outcome		Effective rate (%)	
	Effective	Ineffective		Effective	Ineffective		
Within 4 days of administration	5	11	31.3	9	2	81.8	< 0.05
ANC ( $/\mu\text{L}$ ) < 500	5	8	38.5	5	2	71.4	0.17
ANC ( $/\mu\text{L}$ ) $\geq$ 500	0	3	0.0	4	0	100.0	< 0.05
At the end or stop of administration	11	5	68.8	11	0	100.0	0.054
ANC ( $/\mu\text{L}$ ) < 500	7	5	58.3	4	0	100.0	0.18
ANC ( $/\mu\text{L}$ ) $\geq$ 500	4	0	100.0	7	0	100.0	-

  

30 days after completion of administration	Daptomycin group (n = 20)			Linezolid group (n = 13)			P-Value
	Judgment		Survival rate (%)	Judgment		Survival rate (%)	
	Survival	Death		Survival	Death		
	19	1	95.0	10	3	76.9	0.15

ANC: absolute neutrophil count

\*Fisher's exact test

ことが確認された。

FN 治療における抗 MRSA 薬の第 1 選択薬として海外や本邦のガイドラインでは、VCM や teicoplanin (TEIC) といった GPs が推奨されている。DAP や LZD は細菌の耐性化や副作用の観点から FN 治療における使用は限定的である。しかしなが

ら、実地臨床においては VCM や TEIC に対して不応性の発熱が持続する場合や有害事象の発現によって投与継続が困難となり DAP や LZD へ変更せざるをえない症例が存在する。FN 治療に対する VCM や TEIC に関する過去の検討においても、Vazquez らの血液がん患者の FN 治療に対する VCM および TEIC の有効性及び安全性を比較した報告<sup>8)</sup>では、治療失敗例 (VCM 群: 21/38, TEIC 群: 20/38) が認められ、有害事象として腎機能障害 (VCM 群: 1/38, TEIC 群: 1/38) やレッドマン症候群 (VCM 群: 4/38) が報告されている。本検討でも DAP および LZD への変更理由として両群とも GPs による効果不良が最多を占めた。それ以外の変更理由として、GPs による有害事象 (TEIC 群: 薬疹 4 例, 肝機能障害 1 例, VCM 群: レッドマン症候群 1 例) 発現や感染巣および病原微生物判明後の組織移行性

Table 5. Clinical judgments at the end of daptomycin or linezolid administration

	Daptomycin group (n = 20)		Linezolid group (n = 13)		P-value*
Effective	11	55.0%	9	69.2%	
Ineffective	5	25.0%	1	7.7%	
Adverse event	1	5.0%	1	7.7%	
Other	3	15.0%	2	15.4%	

\*Chi-square test

Table 6. Types of bacteria detected with detection sites and microbiologic outcomes within 7 days after the end of daptomycin or linezolid administration

Daptomycin group	Material						Assessment					Total
	Blood	Oral secretion	Throat secretion	Sputum	Urine	Other	Disappearance	decrease	No change	increase	No measurement	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
MRCNS	10	2	1	2	-	4	12 (10)*	-	-	-	7	19
Other Staphylococci	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	2
Streptococci	-	1	2	1	-	-	-	-	-	-	4	4
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Other Enterococci	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Corynebacteria	2	1	2	3	-	1	2 (2)*	-	-	-	7	9
Total	12	5	5	9	-	8	14 (12)*	-	-	-	25	39
Linezolid group	Blood	Oral secretion	Throat secretion	Sputum	Urine	Other	Disappearance	decrease	No change	increase	No measurement	Total
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1	1	-	-	-	-	1 (1)*	-	-	-	1	2
MRCNS	6	1	-	1	1	1	9 (6)*	-	-	-	1	10
Other Staphylococci	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2	2
Streptococci	-	2	3	-	-	1	3	-	-	-	3	6
<i>Enterococcus faecium</i>	4	-	-	-	-	2	4 (4)*	-	-	-	2	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1
Other Enterococci	-	1	1	-	1	-	1	-	-	-	2	3
Corynebacteria	-	-	2	-	1	1	2	-	-	-	2	4
Total	11	6	6	2	4	6	21 (11)*	-	-	-	14	35

\*It shows blood culture positive case.

Table 7. Abnormal variations in laboratory values during administration period

	Daptomycin group		Linezolid group		P-value*
AST	15.0%	(3/20)	7.7%	(1/13)	0.48
ALT	35.0%	(7/20)	15.4%	(2/13)	0.20
T-Bil	10.0%	(2/20)	7.7%	(1/13)	0.66
SCr	5.0%	(1/20)	7.7%	(1/13)	0.64
CK	5.0%	(1/20)	0.0%	(0/10)	0.67

\* Fisher's exact test

や抗菌スペクトルを考慮した理由となっていた。よって、本研究での DAP および LZD の FN 治療への使用は GPs による治療継続が不能となったことや感染臓器および起病菌判明後の definitive therapy への切り替えによる変更と考えられた。

今回の検討では ANC で層別化した解熱効果において、ANC が 500 未満の症例でも LZD 群のほうが投与開始 4 日以内の有効率が DAP 群と比較して高い傾向にあり、LZD には FN のような ANC が少ない病態に対しても早期に解熱効果を発揮する可能性がある。これまでも LZD にはグラム陽性菌に対する抗菌作用だけでなく、炎症性サイトカインの産生抑制を介した抗炎症作用を有することが報告<sup>9)</sup>されている。炎症性サイトカイン産生抑制の機序には、細菌の各種病原因子の発現を LZD が抑制する機序と宿主に引き起こされる免疫反応を LZD が抑制する機序の 2 つが考えられている。細菌側への影響に関する検討<sup>10-12)</sup>では、LZD が黄色ブドウ球菌や化膿レンサ球菌が産生する病原因子の発現を有意に抑制したと報告している。一方、宿主側への影響について Garcia-Roca らは、健常男子から得た末梢血単核細胞に Lipopolysaccharide (LPS) 刺激で誘導される TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$ , IL-6 等の炎症性サイトカイン産生が LZD によって有意に抑制されたと報告している<sup>13)</sup>。本検討にて確認された LZD の早期の解熱効果は、これまでに報告されていた LZD による抗炎症作用が臨床症例においても寄与したことで得られた可能性がある。また、Jaksic らは、LZD の早期の解熱効果と ANC の回復遅延との関係は、好中球が感染部位への遊走に起因すると報告<sup>5)</sup>しているが、今回の検討では、後方視的研究の限界により、DAP および LZD の ANC の回復期間に関する十分な検討は行えなかった。

これまでの DAP と LZD の有効性・安全性を比

較した報告は、VRE による血流感染や菌血症を治療対象とした検討に限られるが、両群間での死亡率や臨床効果、細菌学的効果、VRE 血流感染の再発率に有意差はないとする報告<sup>14)</sup>や LZD のほうが DAP より死亡率が有意に低いとする報告<sup>15)</sup>があり、一致した見解とはなっていない。本検討は、GPs 不応時の FN に対する 2 次治療での比較であるが、投与終了時の臨床効果は DAP 群 55.0%、LZD 群 69.2% とほぼ同程度の有効性が確認された。また、投与終了 30 日後の生存率も DAP 群 95.0%、LZD 群 76.9% と両群間に有意差はなく、DAP および LZD はともに FN 治療に対してそれぞれ一定の効果が期待できると考えられる。ただ、今回の検討で確認された LZD の早期の解熱効果が投与終了 30 日後の生存率向上には繋がっていないため、FN 治療において早期の解熱効果と生存率に因果関係はない可能性がある。しかし、投与終了後 30 日以内に死亡となった 4 例 (DAP 群 1 例、LZD 群 3 例) はいずれも原疾患の悪化による死亡であり、本検討の対象症例はターミナル期の患者も多かったため、早期の解熱効果と生存率との関係は検討の余地があると考えられる。

本検討にて、DAP および LZD 投与開始前に血液培養から分離・同定されたグラム陽性菌の消失率は 100% であった。検出された一部の MRCNS や MSSA は、1 セットのみの陽性であったため、コンタミネーションの可能性が高く細菌学的効果を評価するには困難な症例も含まれる。しかし、両群とも血液培養 2 セットで陽性となった起炎菌においても全株で消失を認めたことから DAP および LZD はともに一定の細菌学的効果を発揮したと考えられる。また、GPs 治療中にこれらの起炎菌が陰性化しなかった理由としては、好中球減少期間が長期化することで免疫機能が低下し、腸管からの bacterial translocation が持続していた可能性が考えられる。血液以外の検体材料から検出されたグラム陽性菌は DAP および LZD 開始以降、定期的に検査が実施されていない症例が多く、本検討から細菌学的効果を評価するのは困難であった。

臨床症状による有害事象のため、両群とも 1 例ずつ投与中止例が確認された。DAP 群の 1 例は薬剤性アレルギー疑いによる薬疹の出現、LZD 群の 1 例は血球減少の持続によるものであった。DAP 群

の 1 例は DAP や他の被疑薬を中止し、適切な治療を実施することで軽快し、LZD 群の 1 例は VCM へ変更することで改善が得られた。また、今回の検討では投与前後において両群間に、臨床検査値の異常変動による有意差はなかった。しかし、肝機能障害の指標として検討した AST, ALT, T-bil の異常変動の発現頻度が両群とも上位を占め、国内で実施された第 III 相対照薬比較試験時の発現頻度 (AST 上昇: DAP 7.1%, LZD 2.0%, ALT 上昇: DAP 7.1%, LZD 2.0%, T-Bil 上昇: DAP 0.0%, LZD 0.0%) (キュピシン®, ザイボックス®インタビューフォーム) と比較してもそれぞれ高い結果であった。この理由として、臨床試験と本検討とでは患者背景や併用薬剤が異なっていること、また、抗がん剤投与に伴う影響であった可能性が考えられる。しかしながら、本検討においては臨床検査値異常による中止症例は確認されなかったことから、DAP および LZD には FN 患者に対する忍容性があると考えられる。

今回の検討は、単施設における後方視的研究のため、症例数も少なく詳細な評価が行えていない項目がある。このため、今後は多施設による前向き研究にて症例数を集積し、精度を上げていく必要があると考えられる。

本検討から GPs 治療の継続が困難な FN の 2 次治療に対して DAP および LZD はどちらも治療選択肢の一つとしてなりえる可能性があり、特に LZD には抗炎症作用による早期の解熱効果が期待できると考えられる。

利益相反自己申告: 著者 掛屋弘は、アステラス製薬(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、大正富山医薬品(株)、ファイザー(株)、MSD(株)、Meiji Seika ファルマ(株)から講演料を受けている。

## 文献

- 1) Zinner S H: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-4
- 2) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10
- 3) 日本臨床腫瘍学会 編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2012; 24-5
- 4) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 5) Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman C S, Leonard L B, Tack K J: Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 597-607
- 6) Bubalo J S, Kullar R, Maziarz R T: A pilot study of the efficacy and safety of empiric daptomycin therapy in oncology patients with fever and severe neutropenia. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1: 183-90
- 7) 国月乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 1991; 39: 687-9
- 8) Vázquez L, Encinas M P, Morin L S, Vilches P, Gutiérrez N, García-Sanz R, et al: Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica* 1999; 84: 231-6
- 9) Yoshizawa S, Tateda K, Saga T, Ishii Y, Yamaguchi K: Virulence-suppressing effects of linezolid on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible contribution to early defervescence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1744-8
- 10) Gemmell C G, Ford C W: Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 665-72
- 11) Coyle E A, Cha R, Rybak M J: Influences of linezolid, penicillin, and clindamycin, alone and in combination, on streptococcal pyrogenic exotoxin a release. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1752-5
- 12) Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermöhlen O, Krut O, et al: Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 546-55
- 13) Garcia-Roca P, Mancilla-Ramirez J, Santos-Segura A, Fernández-Avilés M, Calderon-Jaimes E: Linezolid diminishes inflammatory cytokine production from human peripheral blood mononuclear cells. *Arch Med Res* 2006; 37: 31-5
- 14) Zhao M, Liang L, Ji L, Chen D, Zhang Y, Zhu Y, et al: Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 231-8
- 15) Chuang Y C, Wang J T, Lin H Y, Chang S C: Daptomycin versus linezolid for treatment of



vancomycin-resistant enterococcal bacteremia:  
systematic review and meta-analysis. BMC In-  
fect Dis 2014; 14: 687

## Retrospective study on the efficacy and safety of daptomycin and linezolid for secondary treatment of febrile neutropenia with suspected MRSA infection

Norihiro Sakurai<sup>1,3)</sup>, Yasutaka Nakamura<sup>1)</sup>, Hiroshi Kawaguchi<sup>1,3)</sup>,  
Koichi Yamada<sup>2,3)</sup>, Katsuya Nagayama<sup>1)</sup> and Hiroshi Kakeya<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Osaka City University Hospital, 1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control, Osaka City University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Infection Control Science, Osaka City University Graduate School of Medicine

Glycopeptide antibiotics (GPs) as effective agents against anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are recommended for use in the treatment of drug-resistant gram-positive bacterial infection in febrile neutropenia (FN). However, there is no study that has investigated the efficacy and safety of daptomycin (DAP) or linezolid (LZD) as secondary treatments for FN. Therefore, in this study, we compared the efficacy and safety of DAP and LZD as second-line therapy for GPs refractory FN. This single-center, retrospective study included adult patients who received either DAP or LZD as secondary treatment for FN. From their medical records, we investigated retrospectively the characteristics of the patients and their clinical laboratory values, vital signs, survival rate, clinical judgments and microbiological effects.

A total of 33 patients were included in the analysis. 20 patients received DAP and 13 patients received LZD as secondary treatment. No significant differences were observed in the characteristics of the patients between the groups. Body temperature and CRP levels after administration were significantly lowered, and no significant differences in the 30-day survival rate and clinical effects were identified between the groups. However, the defervescence rates within 4 days after initiating administration were significantly higher in the LZD group than in the DAP group (81.8% vs. 31.3%;  $p < 0.05$ ).

This study suggests that DAP and LZD are both reasonable options for secondary treatment of FN patients. In particular, LZD has an early defervescence effect in FN patients through its anti-inflammatory properties.