

原著

当院での小児におけるダプトマイシン使用経験

奥井 秀由起¹⁾ 深沢 千絵¹⁾ 徳武 翔子¹⁾ 星野 直¹⁾

要旨 DAPは早期の殺菌性とバイオフィーム透過性を特徴とする抗MRSA薬であるが、小児に対する使用経験は少ない。そこで、われわれのDAPの小児使用例を報告する。症例1:9カ月, 女児。人工弁置換術後にMRCNSによる人工充填物感染を発症。VCMでred man症候群が生じ, LZDに変更したが血液培養が陰性化せず, DAPを用いた。症例2:12歳, 男児。再生不良性貧血に伴う血球貪食症候群の治療中にFNを発症。血液, CVカテーテル先培養にてMRCNSが発育した。TEICで血液培養が陰性化せず, VCMに変更後に再発熱を認めた。VCM増量後もトラフ値が上昇せず, DAPに変更した。症例3:生後1カ月, 女児。急性単球性白血病の治療中にFNを発症。血液培養にてMRCNSが発育し, VCMの投与で血液培養は陰性化した。しかし発熱が続き, VCM増量後もトラフ値が上昇せず, DAPに変更した。いずれの症例も血液よりMRCNSが検出されており, DAPへの変更で軽快した。DAPは小児において他の抗MRSA薬無効時, 有害事象発生時の代替薬として有用であった。また, MRCNS感染症に対する有用性も期待される。

はじめに

Daptomycin (DAP)は新規の環状リポペプチド系抗菌薬で, 他の抗methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)薬とは異なる新しい作用機序をもつ。わが国での適応菌種はMRSAのみであるが, グラム陽性球菌に対し広く抗菌活性を有し, 早期の殺菌性とバイオフィーム透過性が特徴とされる。2014年に改定された日本化学療法学会・日本感染症学会刊行のMRSA感染症の治療ガイドラインでは, 小児におけるDAP投与に関する記載が追加された¹⁾。しかし, 国内では成

人に対する適応はあるが, 小児においてはその安全性が確認されていないことから使用経験が少なく, DAP使用報告はほとんどない。当院では症例を限定してDAPを使用しており, その使用経験を報告する。

I. 症 例

1. 症例1 (図1)

9カ月, 女児。体重5.1 kg。先天性僧帽弁閉鎖不全症に対して人工弁置換術を施行し, 術後31日目に抜管。36日目に一般病棟に転棟した。術後86日目(第1病日)に発熱を認め, vancomycin

Key words: ダプトマイシン, 小児, 抗MRSA薬, MRSA, MRCNS

1) 千葉県こども病院感染症科

[〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1]

表 原因菌と抗菌薬感受性試験結果

	菌種	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		MPIPC	CFX	VCM	TEIC	LZD	ABK	DAP*
症例①	<i>S. capitis</i> subsp. <i>ureolyticus</i>	2	8	≤ 0.5	≤ 0.5	2	≤ 1	0.5
症例②	<i>S. haemolyticus</i>	≥ 4	16	≤ 0.5	8	1	≤ 1	0.5
症例③	<i>S. haemolyticus</i>	≥ 4	≥ 32	2	4	2	≤ 1	1.5
	<i>S. hominis</i>	0.5	8	0.5	0.5	1	≤ 1	0.19

抗菌薬感受性は CLSI 標準法 (M100-S19) に準拠した微量液体希釈法により MIC を測定。

*DAP の MIC は E テストにより測定。

MIC : minimum inhibitory concentration, MPIPC : oxacillin, CFX : ceftoxitin, VCM : vancomycin, TEIC : teicoplanin, LZD : linezolid, ABK : arbekacin, DAP : daptomycin

治療	VCM 30 mg/kg/day, q8h			LZD 30 mg/kg/day, q8h		DAP 6 mg/kg/day, q24h		ABK + RFP		
有害事象	↓ red man 症候群			CPK値 (U/l)	112	220	418	219		
経胸壁心臓超音波検査	異常なし			異常なし	異常なし		異常なし			
血液培養	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>S. capitis</i>			<i>S. capitis</i>						
	発熱									
病日	1	2	3	4	34	40	42	53	70	90
	※									

図 1 症例 1 経過

※人工弁置換術後 86 日目。

VCM : vancomycin, LZD : linezolid, DAP : daptomycin, ABK : arbekacin, RFP rifampicin

(VCM) 30 mg/kg/day, q8h を開始した。同日に採取した血液培養が第 2 病日に陽性となり、*S. capitis* subsp. *ureolyticus* が発育した。抗菌薬感受性結果は表に示す。第 3 病日に解熱したものの、第 2, 第 3 病日に採取した血液培養で同一菌が発育し、人工充填物感染が疑われた。第 3 病日の VCM 投与後に red man 症候群を認めたため、第 4 病日から linezolid (LZD) 30 mg/kg/day, q8h に変更した。治療中に合計 4 回施行した経胸壁心臓超音波検査では疣贅を認めなかったが、感染性心内膜炎 (infectious endocarditis : IE) に準じ長期治療を行う方針とし、LZD を継続した。しかし、第 34 病日の血液培養で再度同一菌が陽性となったため、DAP 6 mg/kg/day, q24h に変更した。第 40 病日に血液培養陰性を確認したが、DAP 開始時の第 34 病日に 112 U/l であった CPK が、

第 42 病日 (DAP 投与 9 日目) には 220 U/l、第 53 病日 (DAP 投与 20 日目) には 418 U/l と上昇したため、第 53 病日で投与を中止した。その後は arbekacin (ABK) + rifampicin (RFP) にて治療を行い、第 70 病日に合計 10 週間の抗菌薬療法を終了した。DAP 中止後は徐々に CPK は低下し、第 90 病日に 219 U/l となった。

2. 症例 2 (図 2)

12 歳、男児。体重 47.2 kg。再生不良性貧血に伴う血球貪食症候群に対して、cyclosporine, dexamethasone, etoposide にて治療を行っており、原病により末梢血好中球数は常に 200/ μl 以下で推移していた。血球貪食症候群に対する治療開始後 29 日目 (第 1 病日) に発熱を認め、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) と診断し、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を開

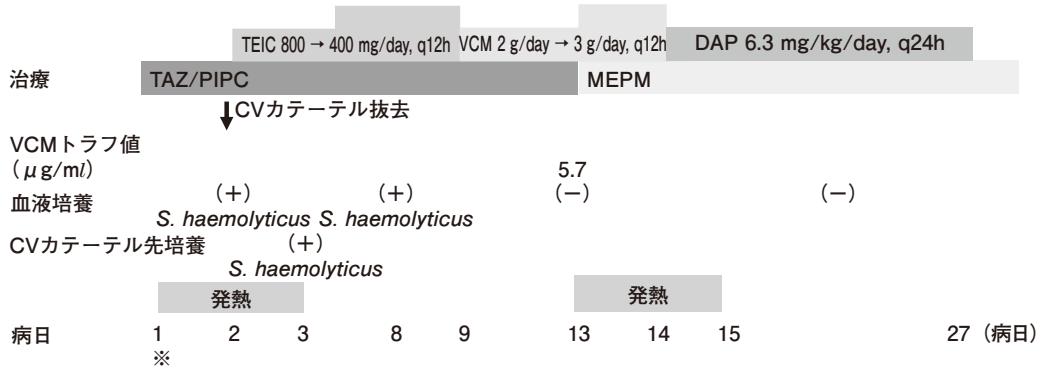


図 2 症例 2 経過

※血球貪食症候群に対する治療開始 29 日目。

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, TEIC : teicoplanin, VCM : vancomycin, MEPM : meropenem, DAP : daptomycin

始した。第 2 病日に第 1 病日に採取した中心静脈 (CV) カテーテル逆流採血による血液培養が陽性となり, *S. haemolyticus* が発育した。抗菌薬感受性結果は表に示す。CV カテーテル抜去のうえで, teicoplanin (TEIC) の併用を開始したところ (800 mg/day, q12h で負荷投与後に 400 mg/day, q24h で維持), 第 3 病日に解熱した。CV カテーテル先培養からも *S. haemolyticus* が発育し, CV カテーテル感染と診断した。第 8 病日に再度血液培養にて *S. haemolyticus* が検出された。第 6 病日の TEIC トラフ値は 14.3 μg/ml と増量の余地はあったが, 原因菌の TEIC に対する minimum inhibitory concentration (MIC) が 8 μg/ml と上昇していたため, 第 9 病日に VCM 2 g/day, q12h に変更した。しかし第 13 病日に再度発熱したため, TAZ/PIPC から meropenem (MEPM) に変更した。また同日の VCM トラフ値が 5.7 μg/ml と低値であったことから, VCM を 3 g/day, q12h に増量した。第 13 病日に採取した血液培養は陰性であったが, 発熱が続いたため, 第 14 病日より DAP 6.3 mg/kg/day, q24h に変更したところ, 第 15 病日に解熱した。DAP は合計 2 週間使用して終了したが, CPK 上昇などの有害事象は認めなかった。

3. 症例 3 (図 3)

生後 1 カ月, 女児。体重 2.3 kg。急性単球性白血病の寛解導入療法開始後 21 日目 (第 1 病日) に

発熱, 同日の末梢白血球数は 200/μl (血液像は分類不能) であり, FN と診断し血液培養採取後に MEPM を開始した。第 2 病日に血液培養にて *S. haemolyticus* が発育したため, VCM 32.6 mg/kg/day, q8h を追加した。第 5 病日の VCM トラフ値が 6.1 μg/ml と低値であったため, VCM 45 mg/kg/day, q8h に増量したが, 第 6 病日の血液培養で *S. haemolyticus* および *S. hominis* が発育した。抗菌薬感受性結果は表に示す。発熱が続くため真菌感染を考慮し第 9 病日より micafungin (MCFG) を追加し, 後に fosfluconazole (F-FLCZ), itraconazole (ITCZ) に変更した。また第 9 病日に VCM トラフ値を再検したが, やはり 4.3 μg/ml と低値であり, 第 10 病日に VCM を 65 mg/kg/day, q8h に増量した。同日採取した血液培養は陰性であったが, 発熱は遷延していた。また VCM 再増量にもかかわらず, 第 11 病日のトラフ値は 5.9 μg/ml と十分な上昇は得られず, *S. haemolyticus* の VCM に対する MIC が 2 μg/ml とやや高値であったことも考慮し, 同日より DAP 6.4 mg/kg/day, q24h に変更したところ第 18 病日に解熱した。第 31 病日に炎症反応の上昇を認め, 第 36 病日に採取した血液培養にて非アスペルギルス様の糸状菌が発育した。フサリウム属を疑い, voriconazole (VRCZ) に変更し, 後に *Acremonium* sp. と同定された。その後も好中球減少が続く, 合計 75 日間 DAP を使用し, 血液培養に

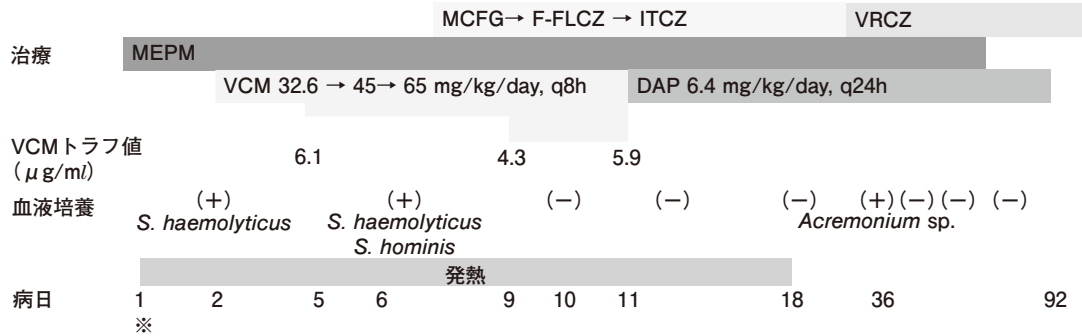


図 3 症例 3 経過

※急性単球性白血病の寛解導入療法 21 日目。

MEPM : meropenem, VCM : vancomycin, DAP : daptomycin, MCFG : micafungin, F-FLCZ : fosfluconazole, ITCZ : itraconazole, VRCZ : voriconazole

て *Staphylococcus* spp. を含むグラム陽性球菌の発育は認めなかった。長期の DAP 使用ではあったが、CPK 上昇などの有害事象は認めなかった。なお、後に骨髄移植を行い、VRCZ は予防投与と合わせて約 7 か月間使用した。

II. 考 察

成人の MRSA 感染症においては、DAP の投与対象として複雑性皮膚軟部組織感染症、菌血症、自然弁における感染性心内膜炎、骨・関節炎が米国感染症学会ガイドラインで推奨されており、その推奨レベルも A~B となっている。小児においても菌血症、自然弁における感染性心内膜炎、骨・関節炎で推奨されているが、その推奨レベルは C と他の抗 MRSA 薬よりも低い²⁾。海外では症例報告が主体であるが、小児に対する DAP の有用性について示されている報告は複数ある。16 例の小児侵襲性感染症 (MRSA 14 例, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 1 例, vancomycin-resistant *Enterococcus* 1 例) に対する DAP 使用例に関する報告によると、全例が DAP 投与前に VCM の単剤あるいは他剤との併用による前投薬を受けており、16 例中 14 例が DAP 使用後に治癒していた³⁾。われわれは、methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. による人工充填物感染や FN など、バイオフィーム浸透性や早期殺菌性が求められるような疾患に対し、VCM や TEIC, LZD などの抗 MRSA 薬で十分な効果が得られな

かった例や、有害事象により治療の継続が困難であった重症感染症に限定し DAP を使用している。また DAP 使用にあたっては第 2 選択薬として位置づけ、保護者に同意のうえで使用している。症例 1 は、人工充填物感染に対して IE に準じた治療を行ったが、VCM により red man 症候群を生じ、さらに LZD にて血液培養の陰性化が得られなかったため、DAP を使用した。CPK 上昇により DAP による治療は完遂できなかったが、DAP への変更により血液培養は陰性化し、その後の ABK+RFP による治療後も再燃することはなく軽快した。

Staphylococcus aureus による小児 IE に対する DAP 投与が有効であった例の報告があり²⁾、またわが国の MRSA 感染症の治療ガイドラインにも、小児の菌血症や IE に対する VCM の代替薬として DAP が記載されるようになった¹⁾。症例 2 では、血液腫瘍性疾患患者における CV カテーテル感染症、症例 3 では、血液腫瘍性疾患患者における FN に対し DAP を投与した。いずれの症例も、VCM 増量にもかかわらず有効なトラフ値に到達しなかった。最終増量後の血中濃度測定のタイミングが早く、さらなる増量のうえで、治療を継続する選択肢もあったが、VCM は静菌的かつ slow-acting であること、小児担がん患者では腎クリアランスの増加により VCM の血中濃度の上昇が得られにくいこと⁴⁾なども考慮し、抗菌薬を変更した。原病や治療により血球減少を認めていたことから、

骨髓抑制をきたし得る LZD の使用は避け、その殺菌性にも期待し DAP を選択した。症例 3 では、*S. haemolyticus* の VCM-MIC が $2 \mu\text{g/ml}$ とやや上昇していたことも考慮し、DAP への変更を行った。成人でのコホートスタディで、VCM-MIC $>1 \mu\text{g/ml}$ の MRSA 菌血症に対する VCM と DAP の治療効果の比較検討がなされ、早期の DAP への変更の有用性が示唆されている⁵⁾。

わが国における DAP の適応菌種は MRSA のみであるが、自験例の 3 症例すべて原因菌は methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) であり、MRCNS に対し DAP を使用することに議論はあろう。小児 MRCNS 感染症に対して DAP を使用したまとまった報告はないが、脳神経外科手術後の MRCNS による中枢神経感染や脳室炎などに対して DAP を使用し、治療した例が報告されている⁶⁾。DAP の MRCNS に対する感受性については、他の抗 MRSA 薬と比較して優れていたとする報告^{7,8)}がある。一方で、VCM 感受性 MRCNS 株の 16% が European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing による DAP の breakpoint を超えていたとの報告⁹⁾もある。また、VCM-MIC 上昇とともに DAP-MIC が上昇するという報告や¹⁰⁾、DAP 投与中にその耐性化がみられるとの報告¹¹⁾などもある。今回原因菌として検出された 4 株の MRCNS は、いずれも DAP に対し VCM と同等以上の感受性を示し臨床的にも有用であったが、必ず感受性測定を行ったうえで DAP を使用すべきである。

DAP は腎臓への安全性が高く、therapeutic drug monitoring (TDM) は不要とされる¹⁾。小児に対する使用で有害事象を認めなかったとする報告も散見されるが^{3,12)}、DAP には骨格筋への影響が知られており、濃度依存性に CPK 上昇が出現する¹³⁾。実際に、自験例 3 例のうち 1 例が CPK 上昇を認め、投与中止となった。われわれは、成人敗血症量に準じ 1 回 6 mg/kg での投与を行ったが、小児 (2~6 歳) では曝露量 (C_{max} および AUC) と $t_{1/2}$ が青年や成人と比較して減少するため、1 回 $8\sim 10 \text{ mg/kg}$ の高用量投与も推奨される^{1,14)}。DAP 投与中は週 1 回以上の CPK のモニタリングが必要であり¹⁾、CPK 上昇には十分に留意

したうえでの使用が望まれる。

小児に対する DAP の使用は安全性が確立されていないことから適応とされていないが、呈示した症例のように、初期治療薬で有害事象が出現し継続が困難である場合や、臨床的に有効でない場合、用量調整によっても有効血中濃度に至らない場合などの代替薬としての位置づけが現時点では適切であると考えられる。しかし、VCM 耐性株や LZD 耐性株の出現の問題もあり¹⁵⁾、その動向によって DAP の適応が変化してくる可能性もある。また、MRCNS 感染症に対する有用性も期待される。症例を蓄積することで小児における適応の確立が望まれる。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 日本感染症学会・日本化学療法学会編：MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2014。杏林社，東京，2014，1-110
- 2) Liu C, et al : Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in adults and children. Clin Infect Dis 52 : 1-38, 2011
- 3) Ardura MI, et al : Daptomycin therapy for invasive gram-positive bacterial infection in children. Pediatr infect Dis 12 : 1028-1032, 2007
- 4) Chang D : Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. Pediatr infect Dis 14 : 667-673, 1995
- 5) Kyle PM, et al : Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration $>1 \text{ mg/L}$: a matched cohort study. Clin Infect Dis 56 : 1562-1569, 2013
- 6) Erritouni M, et al : Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. Case Reports in Medicine. (<http://www.hindawi.com/journals/crim/2012/593578/>) (参照 2015-6-6)
- 7) Olivares MF, et al : Activity of vancomycin, cip-

- rofloxacina, daptomicina y linezolid contra bacteremia por estafilococos gram-negativos coagulasa. *Rev Esp Quimioter* 24 : 74-78, 2011
- 8) Smith PF, et al : Comparative in vitro activities of daptomicin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacterial isolates from a large cancer center. *Diagn Microbiol Infect Disease* 52 : 255-259, 2005
 - 9) Castagnola E, et al : Activity of linezolid and daptomicin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci with increased MIC for vancomycin isolated from blood cultures in pediatric patients. *J Chemother* 26 : 273-275, 2014
 - 10) Patel JB, et al : An association between reduced susceptibility to daptomicin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 42 : 1652, 2006
 - 11) Mangili A, et al : Daptomicin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 40 : 1058-1060, 2005
 - 12) Buck ML, et al : Daptomicin use in infant and children with gram-positive infection. University of Virginia School of Medicine ; Pharmacotherapy Newsletter (<http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/pediatrics/education/pharm-news/current/201304.pdf>) (参照 2015-6-6)
 - 13) Bhavnani SM, et al : Daptomicin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level : data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 50 : 1568-1574, 2010
 - 14) Abdel-Rahman SM, et al : Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomicin 8 to 10 mg/kg in children ages 2 to 6 years with suspected or proved gram-positive infection. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 712-714, 2011
 - 15) Sakoulas G, et al : Increasing antibiotic resistant among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 46 : s360-s367, 2008

Daptomicin use for children

Hideyuki OKUI, Chie FUKASAWA, Shoko TOKUTAKE, Tadashi HOSHINO

Division of Infectious Disease, Chiba Children's Hospital

Daptomicin is characterized by rapid bactericidal activity and penetration of biofilm, and used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. However, it is not used generally in pediatric patients. We present 3 pediatric patients with systemic infection treated with daptomicin. Case 1 was a 9-month-old girl experiencing artificial filling infection with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) after prosthetic valve replacement. Vancomycin treatment resulted in red man syndrome, with no negative findings on blood cultures after linezolid treatment. Consequently, daptomicin was administered. Case 2 was a 12-year-old boy who developed febrile neutropenia while having hemophagocytic syndrome associated with aplastic anemia. MRCNS was noted on blood and central venous catheter cultures. Teicoplanin treatment did not result in negative findings on blood cultures, and he became febrile after switching to vancomycin. As his trough concentration was inadequate after adjusting vancomycin dosage, the treatment was switched to daptomicin. Case 3 was a 1-month-old girl with acute myeloblastic leukemia, who developed febrile neutropenia. MRCNS was noted on her blood culture. Vancomycin treatment produced negative findings on blood culture, but the patient was still febrile, with inadequate trough concentration after adjusting vancomycin dosage. Consequently, her treatment was switched to daptomicin. In all 3 cases, MRCNS was observed on blood culture and the patients' condition was resolved with daptomicin. Daptomicin is a useful alternative drug when

other antimicrobial agents for MRSA infection are ineffective or cannot be continued owing to adverse events. In addition, daptomycin may be useful in MRCNS infection cases.

(受付：2015年1月14日，受理：2015年5月12日)

* * *

第25回日本外来小児科学会年次集会のご案内（第3報）

テーマ：未来を担う子どもたちのために
～小児科医に託されるもの～

会期：2015年8月22日（土），23（日） 前夜セミナー：8月21日（金）

会場：東北大学川内萩ホール・川内北キャンパス

会長：川村和久（かわむらこどもクリニック院長，宮城県仙台市）

年次集会公式ホームページ：<http://sagpj25.umin.jp/>

公式 Facebook ページ：<https://www.facebook.com/sagjp25>



HP QR コード



Facebook QR コード

第25回日本外来小児科学会年次集会を2015年8月22日（土），23（日）に仙台市にある東北大学川内萩ホール，東北大学川内北キャンパスで開催いたします。

メインテーマを『未来を担う子どもたちのために』とし，未来の子どもたちのためにわれわれ小児科医は何をなすべきかを考えてまいります。

2011年3月東北地方は未曾有の東日本大震災に見舞われました。あれから4年，震災後初めて東北地方で開催される年次集会では，震災ならびに復興を避けて通ることはできません。震災の過去・現在・未来について，目に見えるよう・耳に聞こえるよう・そして肌で感じられるような企画をしております。

日本外来小児科学会の特徴ともなっているワークショップをはじめ，特別講演，シンポジウム，ハンズオンセミナーなど，さまざまなプログラムを用意しております。懇親会では地元の食材を使ったお料理とお酒，「お・も・て・な・し」の心で準備しております。

実行委員一同，杜の都・仙台で皆様のご参加を心よりお待ちしております。