

【抗菌薬感受性報告】

2012年から2015年に本邦で分離されたMRSAのダプトマイシンに対する感受性調査報告

—特定使用成績調査中間結果—

宮崎 真¹⁾・池田 秀敏¹⁾・黒川 利徳²⁾・田村 克彦²⁾
近藤 孝行²⁾・河井 啓²⁾・原 満良¹⁾¹⁾ MSD株式会社ファーマコビジランス領域*²⁾ 同 メディカルアフェアーズ

(平成28年12月19日受付・平成29年9月4日受理)

Daptomycin (DAP) の市販後から3年間(2012年4月～2015年4月)に日本国内の医療機関において患者より分離された、血液由来株300株および皮膚・軟部組織由来株600株、計900株の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の DAP, vancomycin, teicoplanin, linezolid, arbekacin に対する感受性調査を実施した。感受性測定法および感受性基準は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠し、年度ごとに集計した。その結果、2012, 2013 および 2014 年度に収集した MRSA に対する DAP の MIC₉₀ は、血液、皮膚・軟部組織由来株とも、いずれの年度でも 0.5 μg/mL となり、すべての分離株が DAP に感受性であった。また、各年度の DAP の幾何平均 MIC は血液由来株で 0.48, 0.37, 0.39 μg/mL、皮膚・軟部組織由来株で 0.40, 0.34, 0.42 μg/mL で MIC の幾何平均の各分離年間の変動は2倍以内であった。また、いずれの対照薬についても耐性の分離株はなかった。

これらのことは本邦で分離された MRSA に対し DAP が高い抗菌活性を維持していることを示すものであった。

Key words: daptomycin, vancomycin, MRSA, surveillance, antimicrobial susceptibility

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は薬剤耐性の代表的な菌種で、呼吸器感染症や皮膚・軟部組織感染症を惹起し、院内感染症にとどまらず市中感染症からも分離されている。また、院内感染においては多剤耐性化し、重篤な感染を引き起こし、その程度によっては予後不良となる。そのため、院内の感染対策においては、ハイリスクの患者に対して MRSA 保菌の検出と除菌が重要である¹⁾。最近の MRSA 感染症の頻度を厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) でみると、MRSA の分離率は2010年に9.43%、2014年では6.91%となり、若干減少傾向にあるが、耐性菌のなかで分離頻度が最も多く、未だその対策は重要である。

抗 MRSA 薬として本邦では、daptomycin (DAP), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), linezolid (LZD), arbekacin (ABK) が市販されているが、薬剤数は決して多くはなく、その適正使用の推進が求められている。DAP は、2011年9月に本邦で発売された環状リポペプチド系薬で、細胞膜の脱分極作用により濃度依存的に強い抗菌・殺菌作用をグラム陽性菌に示す²⁾。本邦での適応症は MRSA による敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚

感染症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染である。また、米国では2003年に、欧州では2006年にグラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症の承認を取得し、現在の適応症は皮膚・軟部組織感染症および黄色ブドウ球菌による菌血症、右心系感染性心内膜炎である。

われわれは、2012年4月から患者の血液および皮膚・軟部組織検体から分離された MRSA の DAP に対する感受性調査を実施している。今回、2015年4月までの3年間に収集した MRSA (血液由来株300株、皮膚・軟部組織由来株600株) の感受性調査を実施したので、他の抗 MRSA 薬とともに結果を報告する。

2012年4月から2015年4月の3年間に患者の血液および皮膚・軟部組織より分離・同定された600株の MRSA (血液由来株:100株/1年間ごと、皮膚・軟部組織由来株:200株/1年間ごと) を対象とした。1患者から1株を全国の医療機関(主に関東地方)から収集した。血液由来株は126施設、皮膚・軟部組織由来株は285施設から送付された。測定は年度ごとに1回(おのおの2012年度、2013年度、2014年度)実施し、集計した。実施に

Table 1. Susceptibility to daptomycin of MRSA isolates from blood and skin infection sites in Japan

Specimen (Number isolated)	Isolation year ¹	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				% susceptibility for CLSI
			range	50%	90%	Geometric mean	Susceptible ² (S)
Blood (n = 100/year)	2012	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.48	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.89	100
		TEIC	0.25-8	1	4	1.2	100
		LZD	1-2	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.91	—
		MPIPC	16->128	>128	>128	170	
	2013	DAP	0.25-0.5	0.5	0.5	0.37	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.72	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.86	100
		LZD	0.5-2	2	2	1.6	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.86	—
		MPIPC	8->128	>128	>128	110	
	2014	DAP	0.25-0.5	0.5	0.5	0.39	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.86	100
		TEIC	0.5-8	1	2	0.92	100
		LZD	1-4	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.88	—
		MPIPC	8->128	128	>128	100	
Skin infection site (n = 200/year)	2012	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.40	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.86	100
		TEIC	0.25-8	1	2	1.1	100
		LZD	1-4	2	2	2.0	100
		ABK	0.25-8	1	2	1.0	—
		MPIPC	4->128	128	>128	77	
	2013	DAP	0.25-0.5	0.25	0.5	0.34	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.78	100
		TEIC	0.25-8	1	1	0.78	100
		LZD	1-2	2	2	1.7	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.89	—
		MPIPC	4->128	32	>128	46	
	2014	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.42	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.89	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.98	100
		LZD	1-4	2	2	2.0	100
		ABK	0.5-8	1	4	1.1	—
		MPIPC	4->128	32	>128	56	

DAP: daptomycin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, LZD: linezolid, ABK: arbekacin, MPIPC: oxacillin

¹: 2012; Apr 27, 2012–April 26, 2013

2013; Apr 27, 2013–April 26, 2014

2014; Apr 27, 2014–April 26, 2015

²: MIC interpretive criteria ($\mu\text{g/mL}$) for DAP (S; ≤ 1), VCM (S; ≤ 2), TEIC (S; ≤ 8), LZD (S; ≤ 4), ABK (not applicable)

あたり文部科学省および厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、菌株のみを使用した。

MIC 測定培地は栄研化学で調製した DAP, VCM, TEIC, LZD, ABK, oxacillin (MPIPC) 含有のフローゼンプレート (96well plate) を用い、MRSA の判断基準は MPIPC の MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上とした³⁾。なお、DAP の測定培地には基礎培地である CAMHB にカルシウムイオンが最終濃度で $50 \mu\text{g/mL}$ となるように調整した。薬剤感受性測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M7-A8 に準拠した微量液体希釈法で実

施し、精度管理株には *S. aureus* ATCC29213 および *Enterococcus faecalis* ATCC29212 を用いた。MIC₅₀, MIC₉₀ および幾何平均値を算出し、各薬剤の感受性判定基準(クリニカルブレイクポイント)は CLSI M100-S21 に従って感受性 (susceptible : S), 中間 (intermediate : I), 耐性 (resistant : R), 非感受性 (non susceptible : NS) を判定した。

2012, 2013, 2014 年度の DAP および対照薬の MRSA に対する MIC 測定結果 (MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀) を Table 1 に示す。2012 年度から 2014 年度に患者の血液お

よび皮膚・軟部組織から分離された MRSA に対し、DAP の MIC₉₀ はいずれの年度も 0.5 μg/mL であり、測定した株すべてが感受性であった。また、DAP の MIC が 1 μg/mL の株は、2012 年に 15 株、2014 年に 2 株分離された。対照薬である VCM, TEIC, LZD, ABK の各年度の MIC₉₀ をまとめるとおのおの 1, 1.0~4.0, 2.0, 2.0~4.0 μg/mL であり、感受性判定基準が設定されていない ABK を除いて測定した株すべてが各薬剤に感受性であった。さらに、すべての薬剤の MIC の幾何平均の変動が 2 倍以内であったことから、明らかな経年変化はなかったと考えられた。また、血液と皮膚・軟部組織由来株について比較したところ採取部位による MIC の幾何平均の変動に差はなかった。

DAP の低い耐性率が保持されている一方、DAP 治療中における DAP の MIC 上昇についての報告が散見されており⁴⁾、そのリスク因子として VCM 低感受性である vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) および heterogeneous VISA (hVISA) が DAP の感受性低下と関連していることが、*in vitro*⁵⁾ および *in vivo*⁶⁾ において報告されている。今回のわれわれの調査結果においては、VCM の MIC が 2 μg/mL の株が 7 株あった。その 7 株における DAP の MIC は、6 株が 0.5 μg/mL、1 株が 1 μg/mL であり、本調査では VCM と DAP の感受性の明らかな関連性はみられないと考えられた。

さらに TEIC の前曝露が DAP 非感受性発現のリスクであるとの報告もある⁷⁾ ことから、DAP の感受性低下関連因子として VCM のみならず TEIC 感受性動向に注意が必要である。本調査結果では EUCAST では glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) の誘導を避けるために耐性と分類されている⁸⁾ TEIC の MIC が高い株（4 または 8 μg/mL）が 52 株あった。その 52 株における DAP の MIC は、7 株が 0.25 μg/mL、45 株が 0.5 μg/mL であり、本調査では TEIC においても DAP の感受性との明らかな関連性はみられないと考えられた。

以上、今回の調査結果では 2012 年 4 月から 2015 年 4 月の 3 年間に本邦で分離された血液由来株、皮膚・軟部組織由来株の MRSA の DAP に対する感受性に経年的な変化はなく、すべて感受性であった。また、他の抗 MRSA 薬もすべて感受性と判定された。しかしながら、DAP 治療中における DAP の MIC 上昇についての報告

もみられる⁴⁾ ことから、そのような情報にも留意しつつ、今後も治療上の問題となる MRSA の感受性低下について調査を進める必要がある。

謝 辞

株式会社 LSI メディエンス松本哲氏には本成績を纏めるにあたって多大なご支援を戴きましたことを厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：本調査は MSD 株式会社のキュビシン[®] 静注用の製造販売後特定使用成績調査として、株式会社 LSI メディエンスにて実施され、その費用は MSD 株式会社が負担した。筆頭者を含む著者全員は MSD 株式会社の社員である。

文 献

- 1) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会：MRSA 感染症の治療ガイドライン—2014 年改訂版。日治療会誌 2014; 62: 533-94
- 2) Silverman J A, Perlmuter N G, Shapiro H M: Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2538-44
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. CLSI document M100-S21, CLSI, Wayne, PA, 2011
- 4) Humphries R M, Pollett S, Sakoulas G: A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 759-80
- 5) Cui L, Tominaga E, Neoh H M, Hiramatsu K: Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1079-82
- 6) Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta M L, Cafiso V, Pacini G: Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 278-89
- 7) Bassetti M, Villa G, Ansaldi F, De Florentiis D, Tacchini C, Cojutti P, et al: Risk factors associated with the onset of daptomycin non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 366-8
- 8) EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 7.1, valid from 2017-03-10 (p.24)
http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

In vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
2012 through 2015 in Japan

Makoto Miyazaki¹⁾, Hidetoshi Ikeda¹⁾, Toshinori Kurokawa²⁾, Katsuhiko Tamura²⁾,
Takayuki Kondo²⁾, Akira Kawai²⁾ and Mitsuyoshi Hara¹⁾

¹⁾ Pharmacovigilance Area, MSD K.K., KITANOMARU SQUARE, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Medical Affairs Japan, MSD K.K.

The *in vitro* activity of daptomycin (DAP) along with comparator drugs, vancomycin, teicoplanin, linezolid, and arbekacin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) recovered from blood (n = 300) and skin infection sites (n = 600) from patients in Japan between April 2012 and April 2015 was investigated. The antimicrobial susceptibility of MRSA was tested with the broth microdilution method according to the Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI) M7-A8 for each annual period and the interpretative criteria of CLSI M100-S21 were used for the MIC clinical breakpoints.

The minimum inhibitory concentration of DAP for 90% of isolates (MIC₉₀) against MRSA was 0.5 µg/mL during each annual period (2012, 2013 and 2014) and all isolates from blood and skin infection sites were susceptible to DAP. The geometric mean of MICs during the annual periods of 2012, 2013 and 2014 were 0.48, 0.37, and 0.39 µg/mL for isolates from blood and 0.40, 0.34, and 0.42 µg/mL for isolates from skin infection sites, respectively, and the variation of the geometric mean of MICs for each year were also within 2-fold. All isolates were also susceptible to the comparator drugs.

These results suggested that the *in vitro* activity of DAP against MRSA isolates from blood and skin infection sites remained relatively unchanged during 2012–2015 in Japan.