

2015年4月から2017年4月に分離されたMRSAのダプトマイシンに対する感受性調査（追加報告）

—特定使用成績調査結果—

近藤 孝行¹⁾・黒川 利徳¹⁾・池田 秀敏²⁾・木股 正博¹⁾・前川慎一郎²⁾

¹⁾ MSD 株式会社メディカルアフェアーズ*

²⁾ 同 ファーマコビジランス

受付日：2018年11月27日 受理日：2019年2月26日

2015年4月から2017年4月の2年間に、国内における患者の血液および皮膚・軟部組織検体より分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA；それぞれ各年100株および200株) に対する、daptomycin (DAP), vancomycin, teicoplanin, linezolid, arbekacin の抗菌力を Clinical and Laboratory Standards Institute に従って測定した。また、2012年4月から2015年4月におけるMRSAのDAPに対する感受性結果（日化療会誌2017；65：821-4）と併せて5年間の年次推移を集計した。その結果、2015年および2016年に収集したMRSAに対するDAPのMIC₉₀は、血液、皮膚・軟部組織由来株とも0.5 μg/mLですべての分離菌はDAPに感受性となり、DAPの幾何平均MICも両年度で変化は認められなかった。また、2012年度から2014年度の分離株と比較しても、MIC₉₀および幾何平均MICの変化は少なかった。さらに、いずれの対照薬についても耐性の分離株はなく、年度による幾何平均MICの変動もなかった。これらのことは本邦においてDAPに対しMRSAの感受性は高く、経年的な変化が少ないことを示すものであった。

Key words: daptomycin, vancomycin, MRSA, surveillance

抗菌薬の適正な使用により耐性菌の出現頻度の低下や出現そのものを遅延させることは可能と考えられる。一方で、疫学調査により耐性菌の分離状況およびその経年変化を把握することは耐性菌対策上必要であり、特に、新規抗菌薬において上市後の国内での耐性菌の出現の有無を幅広く調査することが重要である。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は国内で最も多く分離される薬剤耐性菌で、主に呼吸器感染症、深部皮下感染症、創傷感染症を惹起し、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¹⁾。また、易感染状態の患者においては重症化し、さらに多剤耐性化は予後不良の要因となる。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）の結果でみると、2016年におけるMRSAの分離率は6.48%で2012年からは経年的に減少傾向にあるが、未だに分離頻度が高いことからその感染対策は大きな課題である。

Daptomycin (DAP) は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環状リポペプチド系抗菌薬である²⁾。本邦では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・潰瘍の二次感染を適応症として、2011年9月から発売が開始された。

われわれは、2012年4月から2015年4月までの国内における患者の血液および皮膚・軟部組織検体

*東京都千代田区九段北一丁目13-12 北の丸スクエア

Table 1. Susceptibility to anti-MRSA drugs of MRSA isolates from blood and skin/soft tissue in 2015 and 2016

Specimen (No. of isolation)	Isolation year	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				% susceptibility for CLSI
			range	50%	90%	Geometric mean	Susceptible ³⁾ (S)
Blood (n = 100/year)	2015 ¹⁾	DAP	0.25-0.5	0.5	0.5	0.42	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.83	100
		TEIC	0.5-8	1	1	0.90	100
		LZD	1-2	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-4	1	2	0.88	—
	2016 ²⁾	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.43	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.99	100
		TEIC	0.5-8	1	2	1.1	100
		LZD	1-2	2	2	1.8	100
		ABK	0.25-8	1	2	0.91	—
Skin/soft tissue (n = 200/year)	2015 ¹⁾	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.43	100
		VCM	0.5-1	1	1	0.90	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.98	100
		LZD	1-4	2	2	1.9	100
		ABK	0.25-8	1	2	1.0	—
	2016 ²⁾	DAP	0.25-1	0.5	0.5	0.44	100
		VCM	0.5-2	1	1	0.97	100
		TEIC	0.25-8	1	2	0.93	100
		LZD	1-2	2	2	1.8	100
		ABK	0.25-8	1	2	1.0	—

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

¹⁾ April 27, 2015-April 26, 2016

²⁾ April 27, 2016-April 26, 2017

³⁾ MIC interpretative criteria ($\mu\text{g/mL}$) for DAP (S; ≤ 1), VCM (S; ≤ 2), TEIC (S; ≤ 8), LZD (S; ≤ 4), ABK (not applicable)

から分離・同定された MRSA の DAP に対する感受性調査を特定使用成績調査中間結果として報告した³⁾。今回、報告済みの3年間の感受性調査に引き続き、2015年4月から2017年4月までの2年間に収集した MRSA の感受性を測定したので、他の抗 MRSA 薬とともに結果を報告する。また、報告済みの3年間の感受性結果とも比較した。

2015年4月から2017年4月の2年間に国内医療機関における患者の血液および皮膚・軟部組織の検体より分離・同定された MRSA（血液由来株：100株/1年間、皮膚・軟部組織由来株：200株/1年間）を対象とした。検体は全国の医療機関（主に関東地方）から血液由来株は95施設、皮膚・軟部組織由来株は228施設から、年間12カ月に偏りなく1患者より1株を収集した。測定は年度ごとに2回（おのおの2015年度、2016年度）実施し集計した。実施に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, van-

comycin (VCM), teicoplanin (TEIC), linezolid (LZD), arbekacin (ABK), oxacillin (MIPIC) 含有のフローズンプレート（96 well plate）を用い、MRSA の判断基準は MIPIC の MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上とした。なお、cation-adjusted Mueller-Hinton Broth (CAMHB) を基礎培地として、DAP の測定には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、その他の薬剤は CAMHB (MIPIC 測定培地には 2% NaCl 添加) を使用した。薬剤感受性測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-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* ATCC 29213 および *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 を用いた⁴⁾。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⁵⁾。また、TEIC の感受性判定には、DAP 低感受性株発現と TEIC の関連性を考察するために EUCAST の基準も用いた⁶⁾。

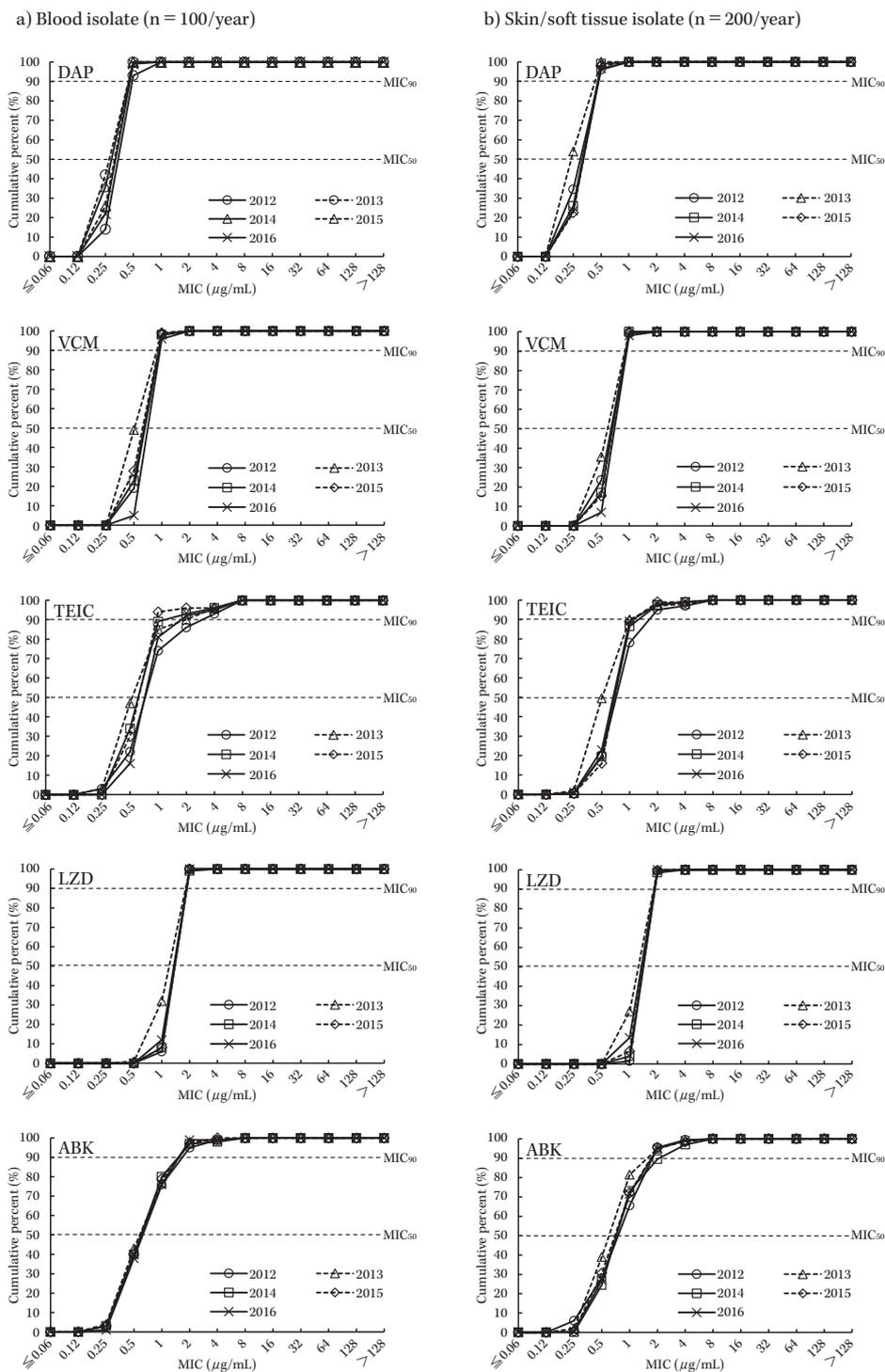


Fig 1. *In vitro* activities of DAP and comparators against MRSA isolated from blood and skin/soft tissue from 2012 to 2016 in Japan.

DAP: daptomycin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, LZD: linezolid, ABK: arbekacin, MIC: minimum inhibitory concentration, MIC_{50/90}: MIC required to inhibit 50% and 90% of the isolates

Each study period is shown as below

2012; April 27, 2012-April 26, 2013

2013; April 27, 2013-April 26, 2014

2014; April 27, 2014-April 26, 2015

2015; April 27, 2015-April 26, 2016

2016; April 27, 2016-April 26, 2017

DAP および対照薬の MIC 結果 (MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀) を Table 1 に示す。2015 年度, 2016 年度に血液および皮膚・軟部組織検体から分離された MRSA に対する DAP の MIC₉₀ はいずれも 0.5 μg/mL で, すべての菌株が DAP に感受性であった。対照薬の VCM, TEIC, LZD, ABK の MIC₉₀ も分離材料および測定年度により変化はなく, それぞれ 1, 1~2, 2, 2 μg/mL で, CLSI の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 CLSI の基準で各薬剤に感受性であった。

また, 報告済みの感受性調査結果に今回の感受性調査結果を加え, DAP および対照薬 (VCM, TEIC, LZD, ABK) の 2012 年度から 2016 年度における 5 年間の感受性変化 (MIC₅₀, MIC₉₀) を分離材料別に Fig. 1 に示す。DAP の MIC₅₀, MIC₉₀ は 2013 年の皮膚・軟部組織由来株の MIC₅₀ を除いてすべて 0.5 μg/mL であり, 両分離材料由来株とも 5 年間の MIC₅₀ および MIC₉₀ の変化は認められなかった。さらに, DAP の各年度 (2012 年度から 2016 年度) における MIC の幾何平均値は, 血液由来株でそれぞれ 0.48, 0.37, 0.39, 0.42, 0.43 μg/mL, 皮膚・軟部組織由来株でそれぞれ 0.40, 0.34, 0.42, 0.43, 0.44 μg/mL で経年的にもまた分離材料別にも大きな変化はなかった³⁾。加えて, 対照薬においても, 血液由来株の TEIC に対する MIC₉₀ が低下傾向にあることを除いて, 経年的な変動は観察されなかった。

DAP の低感受性 MRSA は治療中に低感受性を獲得した分離例が散見されるが詳細な分離頻度等はわかっていない⁷⁾。一方, DAP の MIC 上昇リスク因子として VCM の低感受性との関連が示唆されていることから⁷⁾, 2012 年度から 2014 年度の調査において検討したが VCM 低感受性株との関連性は認められなかった³⁾。今回の調査 (2015 年度および 2016 年度) においては, VCM の MIC が 2 μg/mL の株が 9 株分離されたが, DAP の MIC は 1 株が 0.25 μg/mL, 8 株が 0.5 μg/mL となり, VCM と DAP に感受性の明らかな関連性はみられなかった。

TEIC についても DAP の低感受性発現との関連が指摘されており⁸⁾, 感受性動向が注目される。5 年間の調査をまとめると血液由来株の TEIC に対する MIC₉₀ が低下傾向にある (Fig. 1)。各年度の TEIC の EUCAST における耐性 (MIC : >2 μg/mL) に該当する株は, 2012 年度から 2016 年度の血液由来

株でそれぞれ 14, 10, 7, 4, 8 株, 皮膚・軟部組織由来株でそれぞれ 10, 6, 5, 2, 4 株が分離されており³⁾, 分離株数からもその傾向が認められた。いずれの株も DAP に対する感受性は 0.25 または 0.5 μg/mL で, 1 μg/mL の分離株はなく, TEIC の低感受性と DAP の感受性の低下に明らかな相関は認められなかった。

以上, 2015 年 4 月から 2017 年 4 月までに患者の血液および皮膚・軟部組織検体から本邦において分離された MRSA の DAP に対する感受性の経年的な変化は認められず, すべて感受性であった。その他の MRSA 薬においても耐性化傾向は認められず, また, 調査を実施した全期間 (2012 年から 2017 年) を通じた結果においても同様であった。しかし海外および本邦においても DAP 治療中に感受性が低下した菌株の分離が報告されていることから, 今後も情報の収集が必要と考えられる。

謝 辞

株式会社 LSI メディエンス松本哲氏, 天野綾子氏には本成績を纏めるにあたって多大なご支援をいただ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[®]点滴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—2017 年改訂版。日化療会誌 2017; 65: 323-425
- 2) Miller W R, Bayer A S, Arias C A: Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and Enterococci. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; doi:10.1101/cshperspect.a026997
- 3) 宮崎 真, 池田秀敏, 黒川利徳, 田村克彦, 近藤孝行, 河井 啓, 他: 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—。日化療会誌 2017; 65: 821-4
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—eighth edition. CLSI document M07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2009
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute:

- Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2011
- 6) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Basel. 2018
- 7) Heidary M, Khosravi A D, Khoshnood S, Nasiri M J, Soleimani S, Goudarzi M: Daptomycin. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1-11
- 8) Bassetti M, Villa G, Ansaldi F, De Florentiis D, Tascini 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

Survey of the susceptibility to daptomycin of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from April 2015 to April 2017 (additional report) —results of the special drug use survey

Takayuki Kondo¹⁾, Toshinori Kurokawa¹⁾, Hidetoshi Ikeda²⁾,
Masahiro Kimata¹⁾ and Shinichiro Maekawa²⁾

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

²⁾ Pharmacovigilance, MSD K.K.

The antibacterial activities of daptomycin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, and arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from skin and soft tissue specimens from April 2015 to April 2017 (100 and 200 MRSA strains for each year, respectively) were tested by methods recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute. By including the results of the susceptibility of MRSA to DAP between April 2012 and April 2015 (Japanese Journal of Chemotherapy 2017; 65: 821-4), the yearly changes during the 5-year period of 2012-2016 were summarized. The MIC₉₀ values of DAP for all the blood-, skin-, and soft tissue-derived MRSA strains collected in 2015 and 2016 were 0.5 μg/mL, thus showing that all isolates were susceptible to DAP. The geometric mean of the MICs of DAP also showed no changes in both between the two years. Comparison with the results obtained between 2012 and 2014 also revealed few changes in the MIC₉₀ and geometric mean values. Furthermore, no isolates were found to be resistant to any of the control drugs, and no differences in the geometric mean MICs were noted among the years. These results demonstrated that MRSA strains are highly susceptible to DAP and that the susceptibility levels remained relatively unchanged during the 5-year-period of 2012-2016 in Japan.