

コリスチンの臨床由来株に対する抗菌活性 —抗菌活性経年推移に関する特定使用成績調査—

石田 篤子¹⁾・中島 康夫²⁾・原 輝文¹⁾・安井 大策³⁾

¹⁾ グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部 PMS 部*

²⁾ 同 メディカル本部 MSL 免疫炎症・感染症部

³⁾ 同 開発本部医学安全性評価部

受付日：2019年1月21日 受理日：2019年5月8日

ポリペプチド系抗菌薬のコリスチン（CL）は、複数の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌を原因菌とする各種感染症の治療薬として、2015年に本邦で承認された。本邦での承認に伴い、国内の感染症患者からの臨床分離株に対するCLおよび各種抗菌薬における抗菌活性の経年推移を特定使用成績調査として確認、評価した。

試験菌株は2015年8月～2018年3月までの3年間に国内で分離され、感染症法の耐性基準に準拠した multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) 計150株および multidrug resistant *Acinetobacter* species (MDRA) 計11株を用いた。感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute M07-A10に従い微量液体希釈法で実施し、1年ごとにMICを集計した。

3年間のMDRPおよびMDRAに対するCLのMIC rangeは、それぞれ0.25～2 μg/mL および0.5～2 μg/mLであり、経年的な変動は認められなかった。

感染症患者由来株を対象に抗菌活性の経年推移を確認するために実施した本試験において、2015年からの3年間で、CLのMDRPおよびMDRAに対する抗菌活性の低下が疑われる傾向は認められなかった。

Key words: colistin, MIC, multidrug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

はじめに

腸内細菌科細菌を含むグラム陰性桿菌のうち、各種抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌は治療上の脅威となっており、時として院内で重大なアウトブレイクを引き起こすことがある。2016年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS）の集計によると、multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) は全検体提出患者の0.06%、multidrug resistant *Acinetobacter* species (MDRA) は0.005%から検出されている¹⁾。また、2011年のアメリカ疾

病予防管理センターの集計によると、アメリカでは医療関連感染において緑膿菌感染症の原因菌の13%がMDRPであり、アシネトバクター感染症では原因菌の64%をMDRAが占めていた²⁾。そのため、多剤に対して耐性を獲得したグラム陰性の日和見菌の治療には、標準的に広く使われているβ-ラクタム系、フルオロキノロン系とは異なる作用機序を有し、交差耐性をもたない強力な抗菌薬が必要となる。

コリスチン（CL）は、このような多剤耐性菌に対する治療薬の一つであり^{3,4)}、グラム陰性桿菌の外膜に直接作用し、細胞を溶菌させる機序を有する⁵⁾。

*東京都港区赤坂1-8-1 赤坂インターシティ AIR

CLは1950年代にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（CMS-Na）注射用製剤として開発され、グラム陰性桿菌による感染症の治療に用いられていたが、腎機能障害や神経毒性の発現頻度が高いこと、 β -ラクタム系やアミノグリコシド系等の安全性が高く有効な抗菌薬が新たに開発されたことにより、1980年代以降は使用量が減少し、本邦では1997年3月に薬価削除、2004年6月には承認整理された。

近年、MDRP、MDRA等の既存の抗菌薬では効果が期待できない多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症が増加したことから、最終救済薬としてのCMS-Na注射剤が見直され、公益社団法人日本化学療法学会からの開発要望書を受けて、グラクソ・スミスクライン株式会社が開発に着手し、2015年に多剤耐性グラム陰性桿菌を原因菌とする感染症の治療薬として承認された⁶⁾。

本邦での承認に伴い、国内の感染症患者由来臨床分離株において、感染症法の薬剤耐性基準に合致するグラム陰性桿菌を対象に、CLおよび各種抗菌薬の抗菌活性を経年的に確認する特定使用成績調査を実施したので、その結果を報告する。

I. 材料と方法

1. 試験菌株

本試験は、2015年8月～2018年3月まで（2015年度：2015年8月～2016年3月、2016年度：2016年8月～2017年3月、2017年度：2017年8月～2018年3月）の3年間に、株式会社LSIメディエンスが国内の医療機関（主に関東地方の一般病院）から、感染症に罹患した患者の検体（血液、痰、咽頭ぬぐい液、膿、尿等）を収集し、これらの検体から分離・同定された国内臨床分離株のうち、CLの適応菌種である他の抗菌薬に耐性を示した *Escherichia coli*, *Citrobacter* species, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species, *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter* species を対象菌株として実施した。なお、検体の採取に際し、感染症患者に対するCL使用の有無は確認していない。目標株数は、MDRP 50株/年度、MDRA 5株/年度とし、その他の菌種は可能な限り収集することとした。*P. aeruginosa* および *Acinetobacter* species における耐性の基準は、感染症法をもとにイミペネム（IPM）、アミカシン（AMK）、シプロフロキサシン（CPF）に対するMICが、それぞれ16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、

4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した菌株とした⁷⁾。また、*E. coli*, *Citrobacter* species, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species の4菌種についても、*P. aeruginosa* および *Acinetobacter* species と同様の条件に合致する菌株を耐性菌と定義した。

なお、これらの試験菌株は、文部科学省および厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、患者のプライバシーに抵触しないよう、当該菌株が分離された患者とは連結不可能匿名化して本試験に使用した⁸⁾。

2. 使用薬剤

CL、IPM、AMK、CPF、セフトジジム（CAZ）、アズトレオナム（AZT）、チゲサイクリン（TGC）、タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）の計8薬剤を使用した。これらの薬剤は、栄研化学が調製したフローズンプレートをを用いた。

3. 感受性測定

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A10⁹⁾ および M100-S25¹⁰⁾ に準拠した微量液体希釈法で実施し、精度管理株には *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 および *E. coli* ATCC 35218 を用いた。年度ごとに集計し、MIC range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を算出した。

II. 結果

CLを含む各種抗菌薬の試験菌株に対する各年度の抗菌活性（MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀）をTable 1に示す。CLのMDRPとMDRAに対するMIC rangeは、それぞれ0.25～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と0.5～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であり、2015年から3年間のMDRPに対するCLの各年度におけるMIC₉₀は、それぞれ2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、 β -ラクタム系であるCAZ, AZT, TAZ/PIPCのMDRPとMDRAに対するMICは、CLに比べ高値を示した。なお、MDRAに対するTGCのMIC rangeは0.5～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であり、CLと同程度であった。

また、CLのMDRPおよびMDRAに対するMICの経年推移をFig. 1に示す。本試験期間におけるCLのMDRPおよびMDRAに対する抗菌活性に、大きな経年変化は認められなかった。

なお、本試験における対象菌種のうち、MDRPおよびMDRA以外の *E. coli*, *Citrobacter* species, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species に対する

Table 1. Antimicrobial activities of colistin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and multidrug-resistant *Acinetobacter* species in Japan

Organism	Drugs	Isolation year	MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$				
			range		50%	90%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 50/year)	CL	2015	0.5	-	2	1	2
		2016	0.5	-	2	1	1
		2017	0.25	-	2	1	1
	IPM	2015	16	-	>128	32	>128
		2016	16	-	>128	16	>128
		2017	16	-	>128	32	>128
	AMK	2015	32	-	>128	128	>128
		2016	32	-	>128	128	>128
		2017	32	-	>128	64	>128
	CPEX	2015	8	-	>128	64	>128
		2016	8	-	>128	32	128
		2017	8	-	>128	32	>128
	CAZ	2015	8	-	>128	>128	>128
		2016	16	-	>128	>128	>128
		2017	8	-	>128	>128	>128
	AZT	2015	8	-	>128	32	128
		2016	8	-	>128	32	64
		2017	4	-	>128	16	128
	TGC	2015	8	-	64	32	32
		2016	8	-	64	16	32
		2017	4	-	64	16	32
	TAZ/PIPC	2015	8	-	>128	64	>128
		2016	16	-	>128	64	>128
		2017	16	-	>128	64	128
<i>Acinetobacter</i> species (n = 5; 2015, n = 3; 2016 & 2017)	CL	2015	0.5	-	1	—	—
		2016			1	—	—
		2017	1	-	2	—	—
	IPM	2015	16	-	64	—	—
		2016	16	-	32	—	—
		2017	16	-	32	—	—
	AMK	2015			>128	—	—
		2016			>128	—	—
		2017			>128	—	—
	CPEX	2015	16	-	>128	—	—
		2016	128	-	>128	—	—
		2017			>128	—	—
	CAZ	2015	32	-	>128	—	—
		2016	64	-	128	—	—
		2017	32	-	64	—	—
	AZT	2015	16	-	128	—	—
		2016			32	—	—
		2017	8	-	64	—	—
	TGC	2015	0.5	-	2	—	—
		2016	0.5	-	2	—	—
		2017	1	-	4	—	—
	TAZ/PIPC	2015	64	-	>128	—	—
		2016			>128	—	—
		2017			>128	—	—

耐性菌は、本試験期間を通じて分離されなかった。

III. 考察

特定使用成績調査として、2015年からの3年間

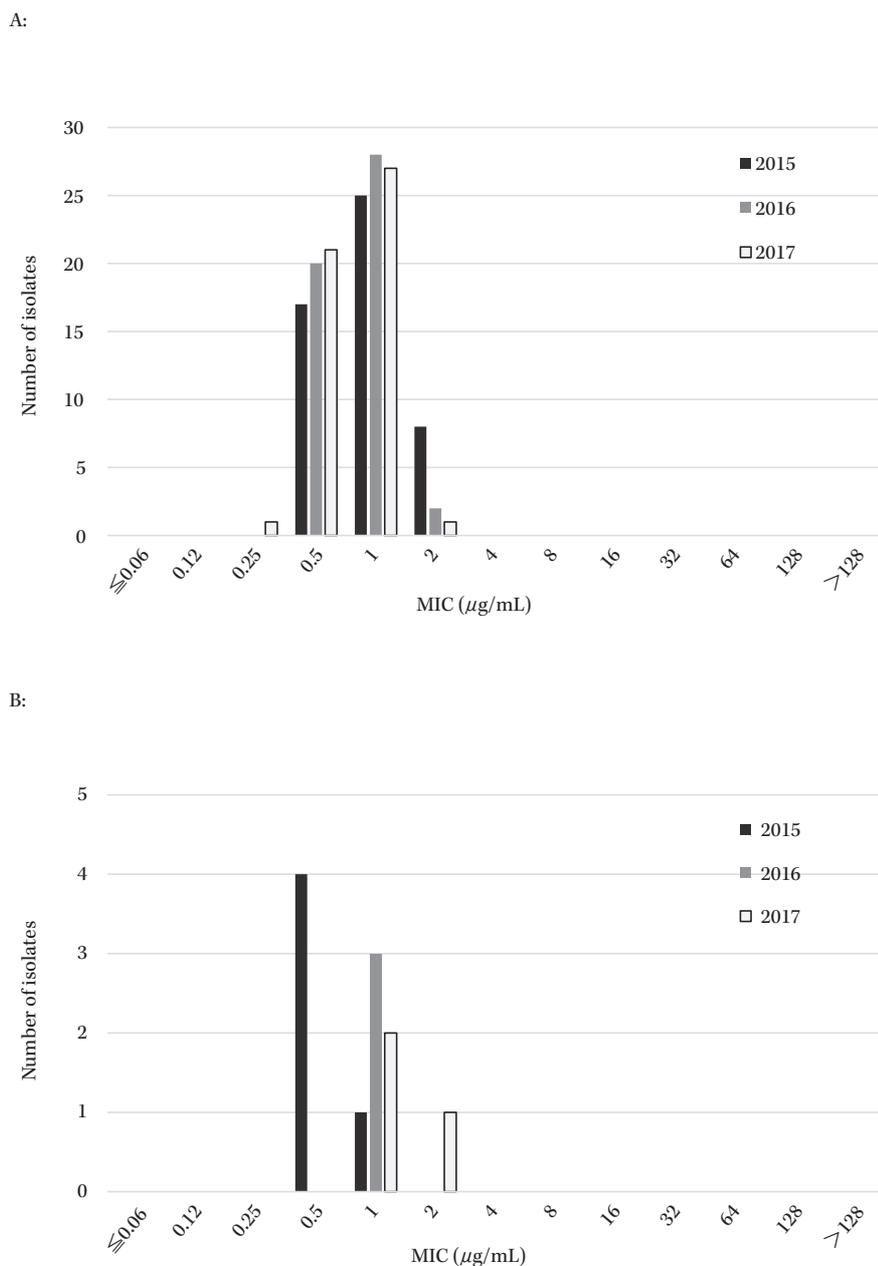


Fig. 1. MIC distribution of colistin for A: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and B: multidrug-resistant *Acinetobacter* species.

に国内で分離されたMDRP 150株およびMDRA 11株に対するCLの抗菌活性を測定したところ、MDRPに対するMIC rangeは0.25~2 μg/mL、MDRAは0.5~2 μg/mLであった。

最新のCLSI M100 28th版の*P. aeruginosa*および*Acinetobacter species*に対するCLのブレイクポイントは、ともに感性(susceptible)が2 μg/mLに設定されている¹¹⁾。本試験におけるCLのMDRPおよびMDRAに対するMICはすべて2 μg/mL以

下であり、CLの感受性は感性と判断された。

2007~2008年に国内で血液から分離された*P. aeruginosa* 83株を対象として、各種抗菌薬のMICを測定した結果、CLのMIC₉₀は2 μg/mLであったと報告されている¹²⁾。また、2008年¹³⁾と2011年¹⁴⁾の国内における尿路感染症分離株の全国サーベイランス試験では、*P. aeruginosa* (2008年; 114株, 2011年; 93株)に対するMIC₉₀はそれぞれ0.5 μg/mL, 1 μg/mLであったことが示されている。さらにこ

これらのサーベイランスでは、MDRP がそれぞれ 2 株と 4 株分離されているが、いずれの菌株についても CL は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、感性を示した。2015 年から実施された本試験における CL の MDRP 分離株に対する MIC_{90} はそれぞれ $2 \mu\text{g}/\text{mL}$, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ と過去に国内で報告された結果と類似するものであり、CL の MDRP に対する抗菌活性は維持されているものと推察された。

また、2008 年に本邦で分離された *Acinetobacter baumannii* complex (93 株) における CL の MIC_{90} は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC range は $0.5\sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、耐性株が 1 株 (1.1%) 検出されたものの、MDRA 4 株中に CL 耐性株はなかった¹⁵⁾。本試験の MDRA 分離株に対する MIC range は $0.5\sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、試験対象菌株数は 11 株と少なくとも十分な検討は困難であったものの、CL 耐性菌の検出は認めず、MDRA に対しても CL の抗菌活性が維持されていると推察された。

なお、各調査年度において、*E. coli* 約 50,000 株/年、*Citrobacter species* 約 4,500 株/年、*Klebsiella species* 約 17,000 株/年、*Enterobacter species* 約 5,000 株/年の対象菌種が感染症患者より分離されたが、これらにおいて耐性菌の定義に合致する株はなかった。

JANIS によると、2013~2017 年における MDRP の分離率は $0.05\sim 0.12\%$ 、MDRA は $0.00\sim 0.01\%$ であり¹⁾、MDRP 又は MDRA に対し CL の感受性を測定した報告はきわめて限定的であった。そのため、過去の CL の抗菌活性に関する報告と本調査結果との比較や CL の経年的な抗菌活性の推移について、十分な検討を行うことは困難であった。

また、本調査の実施期間における CL の使用患者数は約 400 例であり、地域別の累積処方率に大きな偏りはみられなかった。一方本調査では主に関東地方の一般病院より検体が収集されており、地域別の情報を十分に把握できたとはいえ、検出率の低い多剤耐性菌を対象とした本調査の限界と考えられた。

特定使用成績調査として、2015~2018 年までに国内で感染症患者から分離された MDRP および MDRA を対象に CL の MIC を測定した結果、MIC の大幅な経年的変動は認めず、本試験を実施した 3 年間において CL の抗菌活性は維持されていることが示唆された。

今後も CL 耐性株の誘導を避けるため、CL の添付文書および CL の適正使用に関する指針⁶⁾を厳守し適正に使用することが重要と考える。

謝 辞

株式会社 LSI メディエンス松本哲氏には、本試験成績を纏めるにあたり、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：本論文の作成においては、株式会社 LSI メディエンス松本哲氏が執筆を補佐し、その費用はグラクソ・スミスクライン株式会社が負担した。著者らは、グラクソ・スミスクライン株式会社の社員であり、本試験の実施、MIC 測定および論文作成は、すべてグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し、費用を負担した。

文献

- 1) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)：公開情報 2016 年 1 月~12 月年報 (全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス検査部門
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf
- 2) Center for Disease Control and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013
<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 3) Velkov T, Roberts K D, Nation R L, Thompson P E, Li J: Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microb* 2013; 8: 711-24
- 4) Zhang H, Zhang Q: Clinical efficacy and safety of colistin treatment in patients with pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2015; 11: 34-42
- 5) Falagas M E, Kasiakou S K: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-41
- 6) 日本化学療法学会コリスチンの適正使用に関する指針 改訂委員会：コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版。日化療会誌 2015; 63: 289-329
- 7) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則 (平成 10 年 12 月 28 日 厚生省令第 99 号)
- 8) 文部科学省、厚生労働省：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日制定, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正)
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-tenth edition. CLSI document M07-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2015

- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. CLSI document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2015
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-eighth informational supplement. CLSI document M100 28th edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2018
- 12) 金山明子, 貴田美寿々, 伊与田貴子, 松崎 薫, 渋谷俊介, 長谷川美幸, 他: 血液およびその他の臨床材料から分離された緑膿菌の薬剤感受性推移 (2007~2008年)。日化療誌 2010; 58: 7-13
- 13) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al: The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2011; 17: 126-38
- 14) Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H, et al: Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. J Infect Chemother 2015; 21: 623-33
- 15) 池田文昭, 天野綾子, 伊与田貴子, 松崎 薫, 長谷川美幸, 雑賀 威, 他: 臨床分離 *Acinetobacter baumannii* complex の各種抗菌薬に対する感受性および多剤耐性 *Acinetobacter* (MDRA) の性状。感染症誌 2011; 85: 501-7

Antibacterial activity of colistin against clinical isolates from patients with infections in Japan —Outcomes of special drug use investigation on antibacterial activity (annual changes)—

Atsuko Ishida¹⁾, Yasuo Nakajima²⁾, Terufumi Hara¹⁾ and Daisaku Yasui³⁾

¹⁾ Post-marketing Surveillance Department, GlaxoSmithKline K.K., Akasaka Intercity AIR, 1-8-1 Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ MSL Immuno-Inflammation & Infectious Diseases Department, GlaxoSmithKline K.K.

³⁾ PV Medical Evaluation Department, GlaxoSmithKline K.K.

Colistin (CL), a polypeptide antimicrobial agent, was approved in Japan in 2015 for the treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Subsequent to its approval, we conducted a 3-year special drug use investigation (2015-2018), wherein we monitored and assessed the annual changes of the antibacterial activity of CL and other antimicrobial agents in clinical isolates obtained from Japanese infectious disease patients. We isolated 150 strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) and 11 strains of multidrug-resistant *Acinetobacter* species (MDRA). Multidrug resistance was defined according to the Infectious Diseases Control Law of Japan. Susceptibility tests were performed by the broth microdilution method in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute M7-A10 standard. The MIC ranges of CL for the MDRP and MDRA strains during the 3-year study period were 0.25-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 0.5-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. There were no remarkable annual changes in the MICs during the study period.

In the present study, no tendency towards decrease of the antibacterial activity of CL against MDRP and MDRA was observed during the 3-year study period, from 2015 to 2018.