

ダプトマイシンの使用量と薬剤感受性の推移

加藤秀雄・萩原真生・川本柚香・西山直哉・浅井信博・
小泉祐介・山岸由佳・三嶋廣繁
愛知医科大学病院感染制御部

(2017年7月20日受付)

【目的】 抗methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬であるダプトマイシン (DAP) の個々の使用症例において、DAPの長期投与により原因菌が耐性化したという報告がある。しかし、主に各医療施設や地域における抗菌薬使用量の指標である antimicrobial use density (AUD)、抗菌薬の投与日数を評価する指標である days of therapy (DOT) および1日用量を評価する AUD/DOT比と、DAPの薬剤感受性を調査した報告は十分になされていない。そのため、当院におけるDAPの使用量と薬剤感受性の推移の関係を調査した。

【方法】 平成26年9月から平成28年1月までに当院へ入院した患者を対象にして、DAPの使用動向をAUD, DOTおよびAUD/DOTを用いて評価した。また、DAPに対するグラム陽性菌の薬剤感受性について1ヶ月ごとに集計した。そして、使用薬剤など患者情報を収集して、DAP耐性菌の検出を認めた群の特徴を調査した。なお、グラム陽性菌に対するDAPのminimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

【結果】 調査期間中にMICを測定したグラム陽性菌は136株であった (*Enterococcus* sp.; 16株, *Staphylococcus* sp.; 120株)。DAPに耐性の菌が検出された患者は12名 (8.8%) で、DAPに感受性のある菌が検出された患者は124名 (91.2%) であった。DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTとDAPに対するグラム陽性菌の感受性との相関を評価した結果、AUD, DOTおよびAUD/DOTとグラム陽性菌の耐性率との相関係数はそれぞれ $r=0.37$, $r=0.23$ および $r=0.44$ であり、DAPの使用量と薬剤耐性率に相関性は認められなかった。また、DAP投与前にバンコマイシン (VCM) を使用した患者の割合は、耐性菌が検出された患者で、DAPに感受性のある菌が検出された患者よりも有意に高い割合を占めていた (50.0% (6/12) versus 16.9% (21/124), $p=0.01$)。

【考察】 DAPの耐性率は、薬剤の開発当時よりも上昇していたことから、他の抗菌薬と同様に、DAPの全体の使用量はその耐性率に關与することは推測される。しかし、今回の調査結果では、当院の抗菌薬の使用量・使用日数のデータは、患者から検出されたグラム陽性菌のDAPの耐性率と強い相関が認められなかった一方で、VCMの前投与の有無がDAP耐性菌の検出に關与することが示唆された。そのため、抗菌薬の投与歴など個々の患者背景などの抗菌薬使用量以外の交絡因子も考慮する必要があると考えられた。

抗菌薬の開発とともに耐性菌の出現が問題となっている。当初、抗methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬であるバンコマイシン (VCM) は、MRSAを含め、臨床で問題となる細菌に対して抗菌活性があることが特徴であった。しかしながら、VCMの使用量の増加に比例して、VCM耐性菌の増加が認められるようになった¹⁾。

新規の環状リポペプチド系抗菌薬であるダプトマイシン (DAP) は、既存の抗菌薬とは異なる作用機序により、MRSAに対して抗菌活性を示す。そのため、耐性菌が出現する確率が低いと考えられている²⁾。しかしながら、個々の症例に注目してみると、DAPの長期投与によりMRSAが耐性化したという報告がある^{3,4,5)}。

一方、現在、薬剤耐性菌の出現を抑制するために、抗菌薬適正使用の推進が求められており、各病院において抗菌薬使用量の調査が行われている。抗菌薬使用量は1日当たりの投与量、投与日数および使用人数の3つの要素から構成され⁶⁾、抗菌薬の総使用g数に基づいたantimicrobial use density (AUD)、投与日数を評価する指標であるdays of therapy (DOT) および1日用量を評価するAUD/DOT比が抗菌薬使用量の指標に用いられている。しかし、医療施設内におけるDAPの使用量や患者背景が、患者から検出されるグラム陽性菌に対する薬剤感受性へどのような影響を及ぼすのか評価した報告は少ない。そこで、抗菌薬使用量の指標であるAUD, DOTおよびAUD/DOT比を用いて、当院におけるDAPの使用量と薬剤感受性の推移との関係を調査した。

対象および方法

平成26年9月から平成28年1月までのDAPの使用動向をAUD, DOTおよびAUD/DOTにて評価した (Fig. 1に表記した式を使用)。また、DAPに対するグラム陽性菌の薬剤感受性について1ヶ

Fig. 1. AUD, DOT および AUD/DOT 比による抗菌薬使用量の計算式

$$\text{AUD} = \frac{\text{抗菌薬使用量 (g) / DDD (g)}}{\text{入院患者延べ日数}} \times 1000$$

$$\text{DOT} = \frac{\text{抗菌薬使用日数 (日)}}{\text{入院患者延べ日数}} \times 1000$$

$$\text{AUD/DOT} = \frac{\text{AUDによる1ヶ月毎の集計値}}{\text{DOTによる1ヶ月毎の集計値}}$$

DDD: 1日用量 (0.28 g)

月ごとに集計した。なお、グラム陽性菌に対するDAPのMICは微量液体希釈法を用いて測定し⁷⁾、分離菌株の感受性率の判定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の判定基準に従い⁸⁾、*Staphylococcus* 属ではDAPのMICが1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える株を、*Enterococcus* 属ではDAPのMICが4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える株をDAP耐性とした。また、耐性菌の検出の有無における患者背景について比較検討した。

統計解析はJMP version 10.0 (SAS, Tokyo, Japan) を用いてピアソンの積率相関係数により、DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTとDAP耐性率の相関係数を算出した。また、2群間の比較には、 χ^2 検定およびunpaired *t* 検定により行った。なお、有効水準は $p < 0.05$ とした。

結果

調査期間中にMICを測定したグラム陽性菌は、120株の*Staphylococcus* 属および16株の*Enterococcus* 属の合計136株であり、主に*Staphylococcus* 属ではMRSAが29.2%、*Enterococcus* 属では*Enterococcus faecium*が50%を占めていた (Table 1)。また、検出部位は血液 ($n=92$)、膿 ($n=37$) および関節液 ($n=7$) であった。

DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTとDAPの

Table 1. DAPのMICを測定した菌名および菌株数

菌名	株数	菌名	株数	菌名	株数
MRSA	35	<i>S. aureus</i>	16	<i>E. faecium</i>	8
<i>S. epidermidis</i> (MRCNS)	31	<i>S. epidermidis</i>	3	<i>E. faecalis</i>	7
<i>S. caprae</i> (MRCNS)	1	<i>S. caprae</i>	3	<i>E. avium</i>	1
<i>S. hominis</i> (MRCNS)	2	<i>S. haemolyticus</i>	1		
<i>S. haemolyticus</i> (MRCNS)	2	<i>S. lugdunensis</i>	4		
<i>S. lugdunensis</i> (MRS)	1	<i>S. capitis</i>	2		
<i>S. aureus</i> (β-lac+)	16	<i>S. intermedius</i>	3		

耐性率の推移をFig. 2に示した (Fig. 2a; AUD, Fig. 2b; DOT, Fig. 2c; AUD/DOT)。DAP耐性菌の分離は、2014年10月から2015年3月まで認められていたが (2014年9月; 0株, 10月; 1株, 11月; 1株, 12月; 1株, 2015年1月; 1株, 2月; 5株, 3月; 2株), その後, 2015年10月 (1株) を除いて, DAPに耐性を示す菌の分離は認められなかった (2015年4-9月, 11-12月, 2016年1月; 0株)。また, AUDおよびDOTの推移について, DOTでは3.1-9.8, AUDでは5.4-14.9と最大で約3倍の変動を示していたが, AUD/DOTにおいては, 1.4-2.0と大きな変動は認められなかった。

DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTとDAPの耐性率の関係をFig. 3に示した (Fig. 3a; AUD, Fig. 3b; DOT, Fig. 3c; AUD/DOT)。DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTの値が高いほど, DAP耐性菌の検出率は低下傾向を示したが, グラム陽性菌の耐性率との相関係数はそれぞれ $r=0.37$ ($p=0.14$), $r=0.23$ ($p=0.38$) および $r=0.44$ ($p=0.07$) であり, 有意な相関性は認められなかった。

また, 耐性菌の検出におけるその他のリスク因子について比較検討した。DAPの耐性菌が検出された患者は12名で (8.8%), DAPに感受性のある菌が検出された患者は124名であった。なお,

DAP耐性菌の検出の有無によって, DAPの平均投与量に有意な差は認められなかった (有群 6.8mg/kg [3.7-10.4mg/kg] versus 無群 6.6mg/kg [3.6-13.1mg/kg], $p=0.41$)。一方で, 耐性菌を認めた群は, DAPの平均投与期間が有意に短かった (有群6日間 [3-12日間] versus 無群9日間 [3-28日間], $p=0.02$)。また, DAP投与前にVCMを使用した患者の割合は, 耐性菌が検出された患者で, DAPに感受性のある菌が検出された患者よりも有意に高い割合を占めていた (50.0% (6/12) versus 16.9% (21/124), $p=0.01$)。

考察

一般的に抗菌薬の低用量または長期投与などの不適正使用によって耐性菌が出現しやすく⁹⁾, DAPも例外ではなく, 長期投与によって病原菌の耐性化を招いた症例報告も散見されている^{10, 11, 12)}。このことから, 各医療施設における抗菌薬の使用量の増加が, 耐性菌の検出率の上昇につながる事が予想される。しかし, DAPの薬剤感受性を測定している施設が未だ限られていること, 個々の医療施設におけるDAPの使用量と耐性菌の検出率の関係を調査した報告が少ないことから, 月毎の

Fig. 2. DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTと耐性率の推移

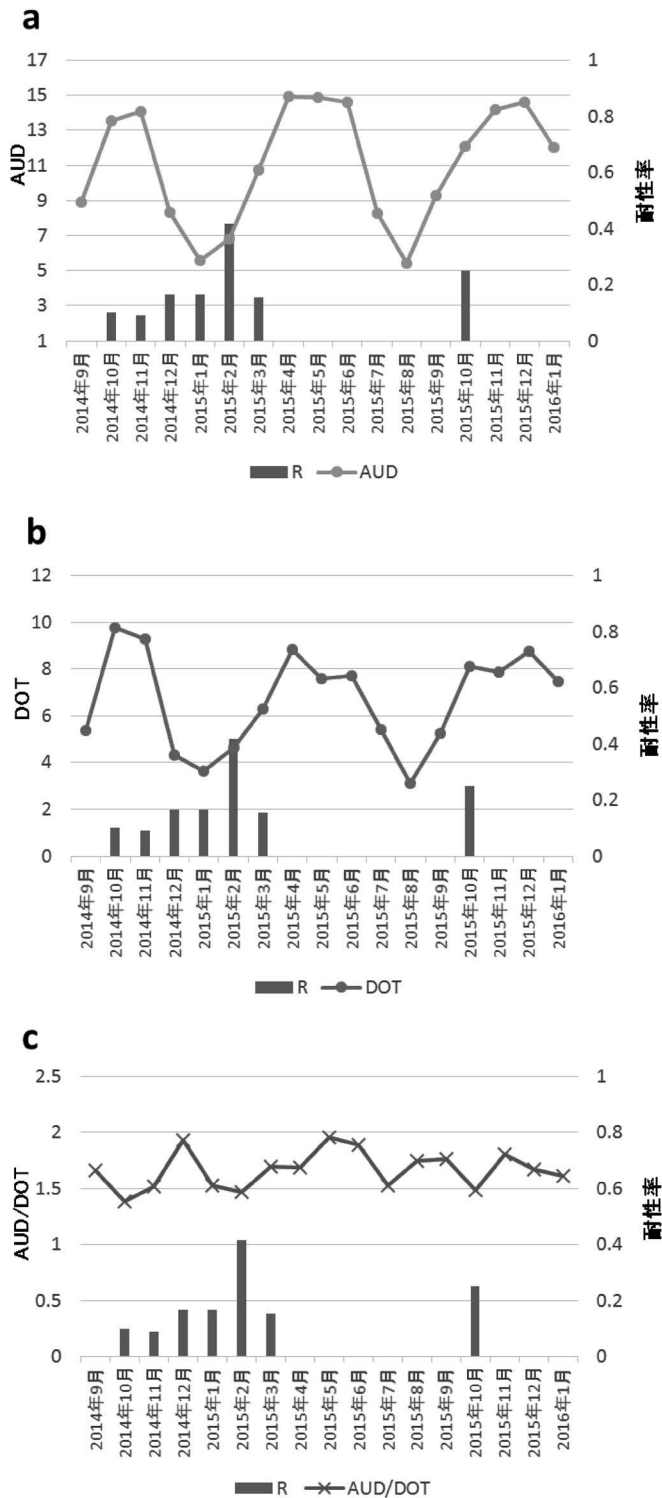
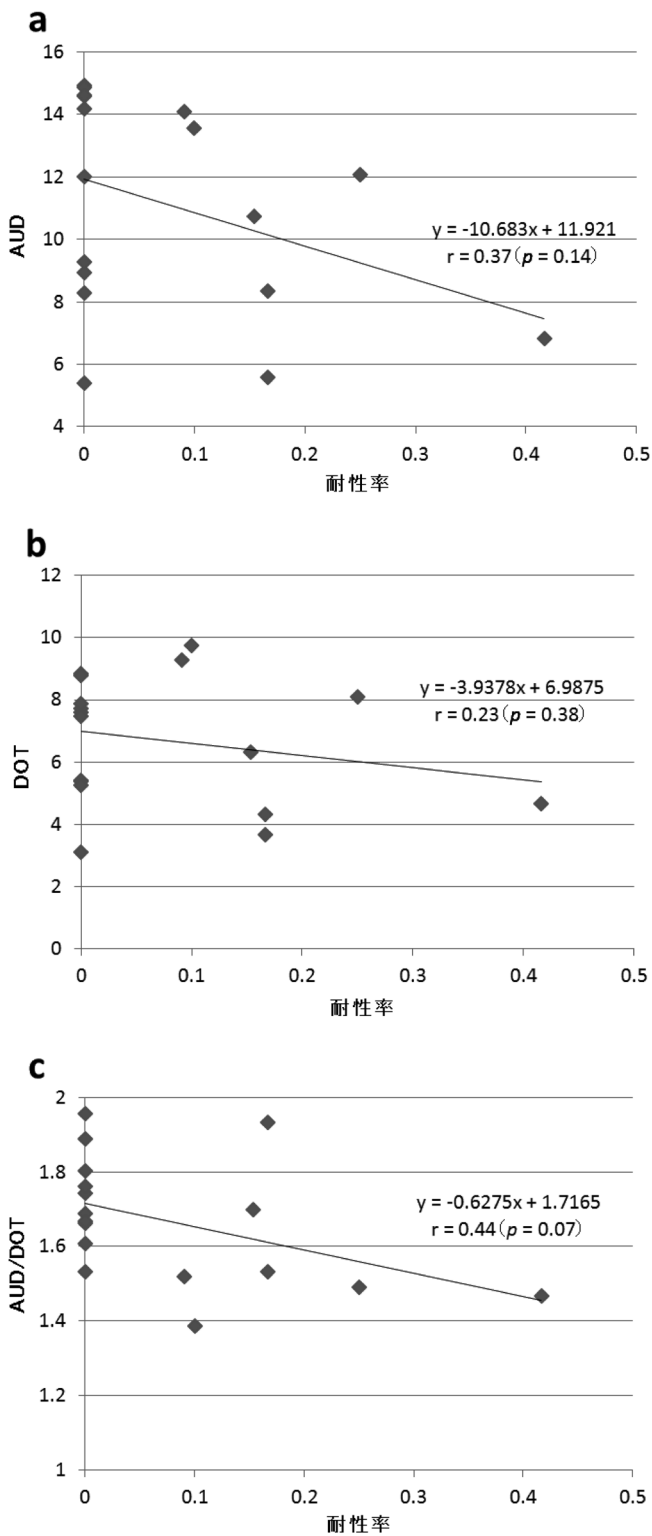


Fig. 3. DAPのAUD, DOTおよびAUD/DOTと耐性率の関係



当院のDAPの使用量 (AUD, DOT, AUD/DOT) と患者から検出されたグラム陽性菌のDAP耐性率を用いて、DAPの使用量と耐性率の相関性を評価した。

その結果、調査期間中にAUDおよびDOTの推移は、最大で約3倍の変動を示していたが、AUD/DOTにおいては、大きな変動は認められなかった。DAPの薬剤耐性率とDAP使用量の相関関係を検討したところ、当院におけるDAPの使用量および投与日数を示す値 (AUD, DOT, AUD/DOT) と薬剤耐性率の間に強い相関性は認められなかった。しかし、有意ではないものの、特にAUDとAUD/DOTの値が大きい程、DAPの薬剤耐性率は低下傾向を示したことから、AUD/DOTは1日用量の指標であるため¹³⁾、1日用量が低下することでDAPの耐性率が上昇することが示唆された。当院では、DAP投与に際して、原則として初回投与8mg/kg、維持投与6mg/kgあるいは初回投与6mg/kg、維持投与4mg/kgなどのローディングドーズ法を採用しており¹⁴⁾、この投与法はDAPの耐性率抑制に有効であると推察される。

現在までに、DAP耐性機序の一つとして、lipid IIのサイクルを阻害する膜蛋白の発現を規定する*liaF*遺伝子の変異の関与が示唆されている^{12, 15)}。また、*Staphylococcus aureus*においても細胞壁合成に関わる*yycFG*遺伝子がDAPの耐性化に関与していることが認められている¹⁶⁾。これらの遺伝子は染色体上に存在しており、菌株を長期間薬剤へ暴露させることにより、発現量は上昇するため、薬剤耐性化することが知られている。しかし、それらの遺伝子は、薬剤の暴露中止後には急速に発現量が低下し、DAPに対する薬剤感受性は回復するといった報告もある¹⁷⁾。このようなDAPの薬剤特性が、当院において検出されたグラム陽性菌のDAP感受性は薬剤使用量に依存しなかった理由と考えられる。

また、本研究の対象となった個々の症例につい

て比較検討したところ、DAPの耐性菌が検出された患者は12名 (8.8%) であり、薬剤の開発当時よりも上昇していた¹⁸⁾。そのため、他の抗菌薬と同様に、DAPの全体の使用量はその耐性率に関与することは推測される。しかし、今回の調査で明らかになったように、1施設の抗菌薬の使用量・使用日数のデータは、DAPの耐性率と相関が認められなかった。そのため、耐性菌が検出された患者の詳細を調査したところ、耐性菌が検出された患者に特徴的な因子として、投与期間およびDAP投与前のVCMの使用が挙げられた。これらの因子のうち、投与期間が有意に短いことについては、感受性が判明した時点で、他剤への変更またはDAPの投与中止を行っているためであると思われる。また、DAP投与前のVCMの使用に関しては、VCMに暴露されたMRSAがDAPへの感受性低下を示したと報告¹⁹⁾されており、その耐性機序として、細胞壁成分の構造変化や細胞壁のターンオーバーが関与していると報告²⁰⁾されている。一方で、細胞壁合成に関与する*vanA*遺伝子に変異をもつ*S. aureus*においては、DAPのMICが感受性 (MIC \leq 1) であると報告されている²¹⁾。本調査において、耐性機序は不明であるが、VCMの前投与がDAP耐性菌の出現のリスク因子の一つである可能性が示唆された。

現在では、PK/PD理論を考慮した抗菌薬の投与方法を用いることにより、早期に抗菌薬の効果を得られることになり、耐性菌による感染症の発生リスクが低下すると考えられている。しかし、本研究結果では、DAPの耐性菌が検出された患者は12名 (8.8%) であり、薬剤の開発当時よりも上昇していたことから、他の抗菌薬と同様に、DAPの全体の使用量はその耐性率に関与することは推測される。しかし、本研究のDAP使用量を表す指標として用いたAUD, DOTおよびAUD/DOTでは、使用量および延べ在院日数のような患者の量的な調整を行っているが、患者背景および投与方法な

ど質的な調整を行っていない。そのため、個々の症例では薬剤の長期投与により耐性菌が惹起されたと報じられているものの、個々の医療施設内におけるDAPの使用量と検出菌の薬剤耐性率の間に強い相関が認められないといった乖離が生じたと考えられる。今後は、併用薬、抗菌薬の投与歴、DAPの投与量などを含めた患者背景を考慮したさらなる詳細な検討が必要である。

以上より、DAPの耐性率は、薬剤の開発当時よりも上昇していたことから、他の抗菌薬と同様に、DAPの全体の使用量はその耐性率に関与することは推測される。しかし、今回の調査結果では、当院の抗菌薬の使用量・使用日数のデータは、患者から検出されたグラム陽性菌のDAPの耐性率と強い相関が認められなかった一方で、VCMの前投与の有無がDAP耐性菌の検出に関与することが示唆された。そのため、抗菌薬の投与歴など個々の患者背景などの抗菌薬使用量以外の交絡因子も考慮する必要があると考えられた。

利益相反

三嶋廣繁は富山化学工業株式会社の顧問として報酬を得ている。三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ミヤリサン株式会社から講演料を得ている。三嶋廣繁は、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社、富士フィルムファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から奨学研究費を得ている。

文献

1) Fujita N, Yoshimura M, Komori T, Tanimoto K, Ike Y: First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

from a patient in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 2150.

- 2) Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM: Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 2538–44.
- 3) Skiest DJ: Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 655–6.
- 4) Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, *et al.*: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006; 355: 653–65.
- 5) Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, *et al.*: Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 568–71.
- 6) 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 他: Infection Control Teamによる全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価。 *医療薬学* 2012; 38: 273–81.
- 7) Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: *In vitro* activities of daptomycin against 2789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agent Chemother.* 2001; 45: 1919–22.
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Seventh Edition, Approved Standard NCCLS Document (M100-S25).
- 9) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, *et al.*: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 159–77.
- 10) 今井清隆, 木瀬大輔, 中永かおり, 他: ダプトマイシン治療中に感受性低下を示したMRSAによる感染性心内膜炎に対してテイコプラニンが奏功した1症例。 *日本病院薬剤師会雑誌* 2015; 51: 1339–42.
- 11) Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas

- G: Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 617–24.
- 12) Arias CA, Panesso D, McGrath DM, *et al.*: Genetic basis for *in vivo* daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med.* 2011; 365: 892–900.
 - 13) 丹羽 隆, 伊藤善規: 抗菌薬使用量の新たな評価指標 Days of Therapy とは?。月刊薬事 2015; 57: 1075–8.
 - 14) Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, *et al.*: Clinical effectiveness of daptomycin loading dose in patients infected with Gram-positive pathogens. *J Infect Chemother.* 2017; 23: 161–4.
 - 15) Munita JM, Panesso D, Diaz L, *et al.*: Correlation between mutations in *liaFSR* of *Enterococcus faecium* and MIC of daptomycin: Revisiting daptomycin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4354–9.
 - 16) Sharma M, Riederer K, Chase P, Khatib R: High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 433–7.
 - 17) Sinel C, Cosquer T, Auzou M, Goux D, Giard JC, Cattoir V: Sequential steps of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* and reversion to hypersusceptibility through IS-mediated inactivation of the *liaFSR* operon. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2793–7.
 - 18) Boucher HW, Sakoulas G: Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 601–8.
 - 19) Patel JB, Jevitt LA, Haheman J, McDonald LC, Tenover FC: An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1652–3.
 - 20) Cui L, Ma X, Sato K, *et al.*: Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 5–14.
 - 21) Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, *et al.*: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 275–80.
-

Change of daptomycin usage and drug sensitivity

Hideo Kato, Mao Hagihara, Yuzuka Kawamoto, Naoya Nishiyama,
Nobuhiro Asai, Yusuke Koizumi, Yuka Yamagishi and Hiroshige Mikamo

Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Hospital, Japan

The action mechanism of daptomycin (DAP) is different from that of existing antimicrobial agents. So, it is said that the resistance rates of DAP is exceptionally low. On the other hand, there are reports that resistant strain result from prolonged administration of DAP. Hence, using antimicrobial use density (AUD) which is index of usage, days of therapy (DOT) which is index of dosing days and AUD/DOT which is index of daily dose, we researched relationship between consumption of DAP and drug sensitivity from September 2014 to January 2016. And, we measured minimum inhibitory concentration (MIC) for DAP in Gram-positive isolates. As a results, we collected 136 isolates during the study (*Enterococcus* sp.; 16 strains, *Staphylococcus* sp.; 120 strains). The coefficients of correlation between AUD, DOT or AUD/DOT of DAP and drug sensitivity were 0.37, 0.23 or 0.44.

The risk factors of resistant isolates are inappropriate use of therapy at low doses or prolonged administration. However, in this study, the consumption of DAP is not associated with resistance rates of Gram-positive isolates. Therefore, we thought that confounding factors other than antimicrobial usage should be considered.