

ダプトマイシン非感受性 MRSA の臨床学のおよび細菌学的検討

石 雄 介¹⁾²⁾ 前 崎 繁 文²⁾ 三 橋 彩 乃³⁾
 大神田 敬⁴⁾ 大 楠 清 文⁴⁾ 松 本 哲 哉⁴⁾

¹⁾東京医科大学微生物学分野 社会人大学院 4 年次

²⁾埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

³⁾東京薬科大学

⁴⁾東京医科大学微生物学分野

【要旨】 【背景および目的】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* : MRSA) は代表的な耐性菌の 1 つであり、院内感染の原因菌として最も多く分離されている。2011 年に承認されたダプトマイシン (DAP) は使用量が増加傾向にあるも、非感受性株は極めてまれである。今回、単施設において 8 例の DAP 非感受性株が分離例されたため、臨床のおよび細菌学的な検討を行った。

【方法】 埼玉医科大学病院で 2013 年から 2016 年に DAP 非感受性株 (MIC > 1 µg/ml) が分離された入院患者 8 例を対象とし、病歴を基に臨床的背景を検討した。個々の症例から分離された菌株は、Polymerase chain reaction-based open reading frame typing (POT) 法による疫学的解析、抗菌薬曝露による最小発育濃度 (MIC) の変化について検討した。

【結果】 全例に DAP が投与され、5 症例は治癒、2 症例は軽快、1 症例は無効であった。基礎疾患に全例がコントロール不良の糖尿病があり、7 例は高齢者でかつアルブミン値が 3.5 g/dL 以下であった。POT 法では、8 株中 5 株の相同性が一致した。抗菌薬曝露により曝露により MIC の上昇を認めた。

【結論】 DAP 非感受性株が高い頻度で分離された背景に、院内での同一由来の菌株の伝播が示唆された。

DAP 非感受性 MRSA 株の出現するリスクに、血糖コントロール不良な糖尿病、末期慢性腎不全や外科的処置を要する抗 MRSA 感染症、抗 MRSA 薬の曝露が示唆された。これらのリスクを有する症例が MRSA 感染症管理では、DAP 非感受性 MRSA 株の出現に十分な配慮が必要と考えられた。

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* : MRSA) は耐性菌感染症の原因菌として多くを占め、特に院内で分離される抗菌薬耐性菌としては最多である¹⁾。国内では 1960 年代では入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の 50~70 を MRSA が占めていとされてき

たが、近年は減少傾向である¹⁾。厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査部門の報告では施設間の差はあるものの、MRSA の分離率はいずれの施設でも耐性菌の中で最多である²⁾。また、全入院患者部門サーベイランスでは全ての耐性菌による新規感染症患者のうち、MRSA は約 95 を占めている³⁾。

本邦ではバンコマイシン (VCM) やテイコプラ

平成 29 年 10 月 10 日受付、平成 30 年 1 月 29 日受理

キーワード: MRSA、ダプトマイシン、非感受性、難治性感染症、院内伝播

(別冊請求先: 〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1 東京医科大学微生物学教室)

TEL: 03-3351-6141 FAX: 03-3226-3070

ニン (TEIC)、アルベカシン (ABK)、リネゾリド (LZD) に次いで、2011年にダプトマイシン (DAP) が5番目の抗MRSA薬として承認された。本剤は既存の抗MRSA薬とは異なるメカニズムによる抗菌作用を示し他の抗菌薬と比べて耐性菌の出現は低いとされ、呼吸器系を除く各種のMRSA感染症に高い推奨度が示されている⁴⁾。その背景もあり、近年では国内外でDAP非感受性MRSAの感染症の報告が散見され、埼玉医科大学病院において、2013年12月から2016年4月までの期間に8例からDAP非感受性MRSAが分離された。

これらのDAP非感受性MRSAを対象に、臨床学的背景を調べるとともに、DAP非感受性の要因について、細菌学的検討にも検討した。

材料と方法

臨床的背景の検討

2013年12月から2016年4月までの期間にDAP非感受性MRSA株が分離された埼玉医科大学病院に入院患者8例を対象とし、病歴を入手、臨床的検討を行った。

本研究は、埼玉医科大学病院倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 16-068)。

使用菌株および細菌学的検討

対象症例8例の患者から分離されたDAP非感受性MRSA株8株を用い、標準株はATCC29213株を用いた。埼玉医科大学病院でのDAPの薬剤感受性試験はバイオメリューで行い (E-test[®]・シスメックス・バイオメリュー株式会社)、DAPのMICが1 µg/dlを超える菌を非感受性株と判定した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法で行い、市販のプレートと自施設で調整したプレートの両方で検討した。

POT法による菌株の相同性の検討

菌株の相同性は、シカジーニアス[®]分子疫学解析POTキットを用いて行った (黄色ブドウ球菌用、関東化学)。シカジーニアスDNA抽出試薬を用いて各菌株のDNAを抽出し、2種類のマルチプレックスPCRを行った。得られたPCR産物をアガロースゲル電気泳動 (PFGE) で解析し、発現したバンドパターンからPOT値を算出して菌株間の比較解析を行った。

抗菌薬曝露による耐性化の誘導

POT法による分子疫学的解析の結果より、同一クローンの可能性が高いと判定した5株のうち1株

と、相同性の低い3株を検討した。

各菌株を1/2MIC濃度のVCMを含有したミューラーヒントン寒天培地 (MHA) で2週間継代培養した。曝露前、曝露1週間後、および曝露2週間後の菌株を用いてE-test法でVCM、TEIC、DAPのMICを測定した。

結 果

調査対象期間に分離されたMRSAを含む黄色ブドウ球菌株は2,122株で、MRSAは1,443株が検出された。そのうちDAPが投与された症例は193例とおおよそ1割に該当した。埼玉医科大学病院ではDAP低感受性の臨床分離株が10株認められたが、自施設で調整したプレートでの再測定の結果、2株はDAP感受性と判断出来、8株で検討した⁵⁾。

DAP非感受性MRSA分離症例の臨床背景と経過

8症例の臨床背景と経過をTable 1に示した。年齢は8症例中7症例が60歳以上で、基礎疾患は全例が血糖コントロール不良の糖尿病であった。糖尿病性腎症による透析施行は7症例で、6症例は血液透析、1症例は腹膜透析であった。7症例が血清アルブミン値は3.0 g/dL以下と低栄養状態であった⁶⁾。入院期間は、8症例中6症例が100日以上、他の2症例は60日代と全例が長期入院例であった。

抗MRSA薬による治療経過

8症例の再燃を含む抗MRSA薬投与は17エピソードであった。全例にDAPが投与され、うち3症例はDAP以外にもVCMあるいはLZDが投与されていた。8例に対してDAPが投与された感染エピソードは10件で、そのうち5エピソードは治癒、4エピソードは有効、1エピソードは不変であった。VCMは3症例、5エピソードに投与され、3エピソードで治癒、有効と不変が各1エピソードであった。LZDは2症例2エピソードに投与され、2エピソードとも治癒した。DAP、VCMおよびLZD以外の抗MRSA薬が投与された症例はみられなかった。

MRSAによる菌血症または敗血症に至った症例は認めなかった。

抗MRSA薬以外の抗菌薬投与

抗MRSA薬以外に投与された抗菌薬についてTable 2に示す。全例でMRSA以外の菌が分離されたが、抗MRSA薬以外の抗菌薬が投与された症例は7症例であった。この7症例のうち、セファロスポリン系抗菌薬が5症例と最も多く、次にカルバペ

Table 1 DAP 非感受性 MRSA 分離例の背景と治療経過

症例	年齢	性別	疾患	既往	MRSA 分離検体	抗 MRSA 薬①	臨床効果	抗 MRSA 薬②	臨床効果	抗 MRSA 薬③	臨床効果	抗 MRSA 薬④	臨床効果	入院期間
1	60歳代	女	膝関節炎	糖尿病 血液透析	関節液	VCM	不変	LZD	治癒 (菌消失)	DAP	再検せず	VCM	治癒 (菌消失)	156日
2	70歳代	男	下腿熱傷	糖尿病 血液透析 膠原病	膿	DAP	有効 (菌減少)	DAP	再検せず	VCM	治癒 (菌消失)	VCM	治癒 (菌消失)	84日
3	70歳代	男	足底部 潰瘍	糖尿病 血液透析	膿	DAP	治癒 (菌消失)							201日
4	80歳代	女	足底部 潰瘍	糖尿病 血液透析	膿	DAP	不変	VCM	有効 (菌減少)	DAP	有効 (軽快)	LZD	治癒 (菌消失)	199日
5	60歳代	男	骨髓炎	糖尿病 腹膜透析	膿	DAP	治癒 (菌消失)							207日
6	60歳代	男	骨髓炎	糖尿病 血液透析	膿	DAP	治癒 (菌消失)							64日
7	80歳代	男	足底皮下 腫瘍	糖尿病 慢性腎炎	膿	DAP	治癒 (菌消失)							144日
8	30歳代	男	壊死性 筋膜炎	糖尿病性 網膜症	膿	DAP	治癒 (菌消失)							128日

ネム系抗菌薬が3症例、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬が2症例であった。

抗 MRSA 薬に対する薬剤感受性

臨床分離株8株のうち、7株はVCMに感受性を示したが、1株(症例6)は4.0 μg/mlとVCM中度耐性黄色ブドウ球菌に分類された(Table 3)。TEICの薬剤感受性は8株中4株で2.0 μg/mlのMICを示し、他4株は4.0 μg/mlのMICであったが、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)の基準では全て感受性と判定された。LZDは、8株全てが感受性を示し、ABKは1株のみが耐性であった(症例6)。

DAP投与と菌の分離について確認を行った結果、8症例中3症例(症例2, 4, 7)がDAP投与中にDAP非感受性MRSA株が分離されていた。また、VCM投与中にDAP非感受性MRSA株が分離されていたのは2症例(症例1, 4)であった。

POT法による相同性の検討

各菌株のPOT値(Table 4)により、対象株8株のうち5株(症例2, 3, 4, 5, 8)が同一のクローンである可能性が高く、残り3株についてはいずれも異なる由来であることが示唆された。

抗菌薬曝露によるMICの変化

上記のPOT法の結果より、8株中5株(症例2, 3, 4, 5, 8)は同一由来株と考えられたため、その内の1株(症例8)と、由来の異なる他の3株(症例1, 6, 7)について検討した(Table 5)。

1/2MICのVCM存在下で24時間毎に新たな培地を用いて継代培養を続けた結果、VCMに対するMIC値の上昇が2週間の曝露後に1株にのみ認められた(症例1)。また、VCM曝露1週間後にTEICのMICが上昇した株が1株認められた(症例1)。一方、DAPは、4株全てがVCM曝露1週間後

Table 2 DAP 非感受性 MRSA 分離例における抗 MRSA 薬以外の抗菌薬投与

症例	MRSA 以外の分離菌	抗 MRSA 薬以外の抗菌薬
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤)
2	MSSA	① ドリベネム ② タゾバクタム・ピペラシム ③ セフトリアキソン ④ セフトチジム ⑤ レボフロキサシム
3	<i>Corynebacterium</i> spp	セフォペラゾン
4	<i>Streptococcus aureus</i>	① セフメタゾール ② ドリベネム ③ セフオンペラゾン ④ ミカファンギン (抗真菌薬)
5	<i>Serratia marcescens</i>	メロペネム
6	<i>Corynebacterium</i> spp	① タゾバクタム・ピペラシム ② セファゾリン
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	なし
8	<i>Corynebacterium</i> spp	セファゾリン

Abbreviations : MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)
MSSA (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*)

Table 3 DAP 非感受性 MRSA の抗 MRSA 薬に対する薬剤感受性

症例	薬剤名略称				
	VCM	TEIC	LZD	DAP	ABK
1	2	<2	<2	2	4
2	2	<2	<2	2	4
3	2	4	4	1.5	2
4	2	<2	1	2	4
5	2	<=2	<1	2	4
6	2	<=2	<=2	1.5	>8
7	2	<=2	<=2	1.5	4
8	2	<=2	2	3	2

Abbreviations: VCM (vancomycin), TEIC (teicoplanin), LZD (linezolid), DAP (daptomycin), ABK (arbakacin)

当施設(埼玉医科大学病院)で測定した MIC を示しているが、DAP については再検討した結果を表示した。(単位: $\mu\text{g/ml}$)

Table 4 POT 法による菌の相同性の解析

症例	POT 型		
	POT1	POT2	POT3
1	93	209	109
2	92	191	98
3	92	191	98
4	92	191	98
5	92	191	98
6	106	183	32
7	93	191	103
8	92	191	98

Abbreviations: POT (Polymerase chain reaction-based open reading frame typing)

Table 5 VCM 曝露による抗 MRSA 薬の薬剤感受性の変化

症例	曝露前			曝露 1 週間後			曝露 2 週間後		
	VCM	TEIC	DAP	VCM	TEIC	DAP	VCM	TEIC	DAP
1	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
6	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
7	2.0	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	2.0	4.0	2.0
8	2.0	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	2.0	4.0	2.0

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

Abbreviations: VCM (vancomycin), TEIC (teicoplanin), DAP (daptomycin)

に MIC が 2 $\mu\text{g/ml}$ から 4 $\mu\text{g/ml}$ に上昇したが、2 週間曝露後には 2 株が 2 $\mu\text{g/ml}$ へ低下していた(症例 7, 8)。

考 察

今回の調査で分離された DAP 非感受性 MRSA 株は 0.8 を占めていた。既報では、分離された MRSA 42,261 株のうち、DAP 非感受性 MRSA はわずか 43 株 (0.1%) で⁷⁾、Yoshizumi らは 200 株、Takesue らは 103 株の MRSA を対象にそれぞれ検討したが、DAP 非感受性 MRSA は 1 株も検出されなかったと報告している⁸⁾⁹⁾。これらの結果からも、今回検討した DAP 非感受性 MRSA 株の検出率が極めて高率であり、その菌株が分離された 8 症例の臨床的評価を行うとともに、MRSA 株の細菌学的検討を行った。その結果、今回の検討対象となった 8 株の相同性について検討した結果、8 株中 5 株は同一由来株であることが明らかとなり、院内伝播の可能性が示唆された。なお、約 2 年 6 か月の調査対象期間に散発的

に分離されてはいるが、さらなる調査の結果、8 例全例が同一病棟に入院していたことが判明し、5 株については菌の相同性が一致したため、アウトブレイクに相当すると考えられた。また、同一由来株をまとめて 1 株に扱って、同一由来でなかった他の 3 株の合計 4 株で評価しても、MRSA に占める DAP 非感受性 MRSA の割合は約 0.4 と前述の報告に比べると明らかに高い分離頻度であった。Hanaki らは本邦で分離された MRSA 菌株の薬剤感受性試験を行い、820 株中 10 株 (1.2%) が DAP 非感受性であったと報告している¹⁰⁾。この分離率は既報に比べて極めて高い検出率であるが、その原因として、MRSA 感染症の治療経過中に分離された菌株が多く含まれていた可能性が高いと考察している¹⁰⁾。

抗 MRSA 薬、とりわけ DAP 曝露中に採取された菌株は、DAP に対して低感受性を示しやすいという報告¹¹⁾もあるため、個々の症例に関する治療と菌の分離の状況を調査した結果、8 株中 3 株(症例 2, 4, 7)は DAP 投与中に提出された検体から分離され

た MRSA 株であることが判明した。

MRSA 感染症の臨床学的背景では、皮膚・軟部組織感染症や骨髄炎、関節炎、熱傷が大半を占め、いずれの症例も抗菌薬投与だけでの治癒が困難な感染症であり、デブリドマンや腐骨除去など外科的処置が必要な疾患であった。また、全例が血糖コントロール不良の糖尿病を基礎疾患に有し、透析中の症例が大多数であったことも特徴的であった。

糖尿病患者では好中球機能の低下に伴って感染症が難治化する例が多いが¹²⁾、今回の検討例でも抗 MRSA 薬で治療期間が長期化して DAP 非感受性 MRSA 株を分離しやすい状況であった可能性が考えられた。さらに、透析療法下には DAP が通常とは異なる体内動態を示し、これにより血中濃度が非透析患者よりも低い、または高いことで DAP 非感受性 MRSA を誘導しやすいとの報告もあり¹³⁾、末期慢性腎臓病患者が多かった事も DAP 非感受性 MRSA が高頻度に検出された原因の一つと考えられた。

DAP 非感受性 MRSA 株の感染が感染症の治療の失敗や抵抗性に関連したかは不明であるが、今回の検討で投与された 10 の感染エピソードのうち 5 エピソードは治癒、4 エピソードは有効であり、DAP 非感受性の MRSA 株の感染症に対しても、DAP は有効な場合が多い。

DAP は筒状のミセルを形成し、陽性にチャージされた細胞膜上の陰性チャージ部分に結合することで細胞膜を貫通して殺菌的に作用する抗菌薬であり¹⁴⁾¹⁵⁾、DAP 非感受性の産生メカニズムに MRSA 細胞膜上の陽性チャージ部分が増える事で結合できなくなり、その結果、抗菌力が低下すると考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。この細胞膜のチャージの変化は遺伝子変異により起こるが、さらに細胞壁の肥厚も非感受性の原因になるとの報告もある¹⁸⁾。細胞壁肥厚は VCM に対する耐性化の機序として報告されており¹⁹⁾、VCM への曝露が DAP の非感受性を示す原因になり得るか否かについて VCM 存在下で MRSA 株の継代培養より得られた細胞株を用いて検討を行った。その結果、4 株全ての DAP の MIC が上昇した。この結果は、VCM の曝露でも DAP の感受性を低下させる交差耐性の要因になる可能性が示唆された²⁰⁾。

DAP 非感受性 MRSA 株は稀であるが、糖尿病や透析などの基礎疾患を有し、外科的処置が必要な MRSA 感染症を呈している場合、さらには VCM や

DAP などの抗 MRSA 薬への曝露があることなどで、より DAP 非感受性 MRSA 株が多く分離される可能性がある。

MRSA 感染症患者の治療に携わる場合、DAP 非感受性 MRSA 株が出現する可能性を考慮しながら管理する必要があると考えられる。

利益相反について；本研究に当たっての利益相反はない

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—改定版—。2017。http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/guideline_mrsa_2017revised-edition.pdf
- 2) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス検査部門公開情報（2015年報）。https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500(cls2012).pdf
- 3) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス全入院患者部門公開情報（2016年報）。https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/2/2/zen_Open_Report_201601.pdf
- 4) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children **52**: e18-55, 2011
- 5) Friedman L, Alder JD, Silverman JA: Genetic change that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **50**: 2137-2145, 2006
- 6) 星野 隆：低栄養状態に影響を及ぼす要因の検討。別府大学紀要 **49**: A71-82, 2008
- 7) Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN: Daptomycin activity tested against 164457 bacterial isolates from hospitalised patients: summary of 8 years of a worldwide surveillance programme (2005-2012). *Int J Antimicrob Agents* **43**: 465-469, 2014
- 8) Yoshizumi A, Ishii Y, Iwata M, Murakami H, Yumoto S, Yasui K, Maehara C, Fukuzawa S, Enokizono K, Tateda K: Daptomycin susceptibility of 833 strains of Gram-positive cocci from a university hospital in Japan (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* **80**: 151-153, 2014
- 9) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, Totsuka K, Sunakawa K, Yagisawa M, Sato J, Oguri T, Nakanishi K, Sumiyama Y, Kitagawa Y, Wakabayashi G, Koyama I, Yanaga K, Konishi T, Fukushima R, Seki S, Imai S, Shintani T, Tsukada H, Tsukada K, Omura K, Mika-

- mo H, Takeyama H, Kusunoki M, Kubo S, Shimizu J, Hirai T, Ohge H, Kadowaki A, Okamoto K, Yanagihara K : Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* **18** : 816-826, 2012
- 10) Hanak, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, Takesue Y, Matsumoto T, Sunakawa K, Kaku M, Tomono K, Fukuchi K, Kusachi S, Mikamo H, Takata T, Otsuka Y, Nagura O, Fujitani S, Aoki Y, Yamaguchi Y, Tateda K, Kadota J, Kohno S, Niki Y : Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother Sep* **20** : 527-534, 2014
- 11) Baxi SM, Chan D, Jain V : Daptomycin Non-Susceptible, Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Endocarditis Treated with Ceftaroline and Daptomycin : Case Report and Brief Review of the Literature. Published in final edited form as *Infection* **43** : 751-754, 2015
- 12) 荒木栄一 : 糖尿病と感染症、シックデイ : 科学に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013。糖尿病学雑誌別巻 : 279-286, 2013
- 13) Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW : Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis : an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **60** : 334-340, 2007
- 14) Straus SK, Hancock RE : Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin : comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta* **1758** : 1215-1223, 2006
- 15) Bayer AS, Schneider T, Sahl HG : Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus* : role of the cell membrane and cell wall. *Ann NY Acad Sci* **1277** : 139-158, 2013
- 16) Mishra NN, Yang SJ, Sawa A, Rubio A, Nast CC, Yeaman MR, Bayer AS : Analysis of cell membrane characteristics of *in vitro*-selected daptomycin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **53** : 2312-2318, 2009
- 17) Boucher HW, Sakoulas G : Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **45** : 601-608, 2007
- 18) Gasch O, Pillai SK, Dakos J, Miyakis S, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM : Daptomycin In Vitro Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Is Enhanced by D-Cycloserine in a Mechanism Associated with a Decrease in Cell Surface Charge. *Antimicrob Agents Chemother* **57** : 4537-4539, 2013
- 19) Levy DT, Steed ME, Rybak MJ, Guo Y, Gialanella P, Hanau L, Muggia V, Ostrowsky B : Successful treatment of a left ventricular assist device infection with daptomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* case report and review of the literature. *Transpl InfectDis* **14** : E89-96, 2012
- 20) Murthy MH, Olson ME, Wickert RW, Fey PD, Jalali Z : Daptomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 isolate. *J Med Microbiol* **57** : 1036-1038, 2008

Clinical and Bacteriological Study of Daptomycin Non-susceptible MRSA

Yusuke ISHI¹⁾²⁾, Shigefumi MAESAKI²⁾, Ayano MITSUHASHI³⁾, Takashi OKANDA⁴⁾,
Kiyofumi OKUSU⁴⁾, Tetsuya MATSUMOTO⁴⁾

¹⁾Fourth Year, Department of Microbiology, Tokyo Medical University Graduate School

²⁾Department of Infectious Disease/Infection Control, Saitama Medical University Hospital

³⁾Tokyo University of Pharmacy and Life Science

⁴⁾Department of Microbiology, Tokyo Medical University Graduate School

Abstract

Background and objectives : Although the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection has recently started decreasing in Japan, it remains the most common resistant bacterial infection. Daptomycin (DAP) was approved as a new anti-MRSA drug in 2011, and cases of DAP non-susceptible MRSA (DAP-NS) infection have recently been reported both in Japan and overseas. We conducted a bacteriological analysis and clinical study of eight strains of DAP-NS isolated at a single hospital to examine background factors and risk factors for development of DAP-NS.

Methods : DAP-NS (MIC > 1 µg/ml) was isolated from eight patients hospitalized at Saitama Medical University Hospital between 2013 and 2016. Analysis for the clinical study was performed using medical records. Drug sensitivity measurements and measurement of MIC changes due to antibiotic exposure were performed for the bacteriological study.

Results : All eight patients in this study were treated with DAP. Five recovered completely and tested negative for MRSA, and two began recovering. The remaining one patient did not respond to treatment. The three patients treated with vancomycin (VCM) recovered, began recovering, and showed no change in condition. Similarly, the two patients treated with linezolid (LZD) both recovered completely. Clinical analysis revealed that all patients had diabetes and seven were aged 60 years or older and were undernourished. Analysis by the POT method for the bacteriological study showed that five of the eight strains were identical clones. Measurements of MIC changes due to antibiotic exposure suggested that exposure may increase the MIC of other drugs.

Conclusion : Seven of the eight strains of DAP-NS responded to treatment with DAP. Results of bacteriological analysis showed that more than half of the strains were identical clones, indicating a high likelihood of hospital-acquired infection. This finding suggests a further need to prevent hospital-acquired infection and MRSA resistance in the future.

〈Key words〉 : MRSA, Daptomycin, Non-susceptible, Intractable infection, Nosocomial spread
