Staphylococcus aureus に対する linezolid の MIC の経年的変化

¹⁾ 東京通信病院臨床検査科, ²⁾ 同 感染症内科

中井 達郎¹⁾ 糸山 智²⁾ 小林 照明¹⁾
橋本 直明¹⁾ 木村 哲²⁾

(平成 22 年 9 月 17 日受付)

(平成 23 年 5 月 19 日受理)

Key words: *Staphylococcus aureus*, linezolid, MIC

はじめに

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は院内感染対策上、最も重要な病原体の一つである。Linezolid (LZD) は我が国において 2006 年に承認された抗 MRSA 薬であり、MRSA 感染症に対する有効な薬剤として期待されている。そこで、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) の LZD 感受性状況の把握を目的として、当院における *S. aureus* の LZD に対する最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の経年的変化を検討した。

対象および方法

2007 年 1 月～2009 年 12 月の期間において当院で分離された Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 811 株と MRSA 351 株を用いた。なお、1 患者につき 1 年間の初回分離株 1 株とした。LZD の MIC は CLSI 法¹⁾に準拠した MicroScan WalkAway 40SI, PMIC6.3J パネル (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス) を用いて測定した。そして、得られた LZD に対する MIC の経年的変化に関して検討を行った。統計学的検討はクロス表の独立性の検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

また、複数年に渡り *S. aureus* が分離されている症例の LZD の MIC の変化を検討した。

なお、当院における MRSA に関する背景として、同期間における *S. aureus* (MSSA + MRSA) 中の MRSA の占める割合、当院における抗 MRSA 薬: LZD, Vancomycin (VCM), Teicoplanin (TEIC), Arbekacin (ABK) の使用量を antibiotic use density (AUD) で求めた。統計学的検討は χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

LZD の MIC を測定した結果を、Fig. 1 に示した。*S. aureus* 全体 (Fig. 1a) および MSSA (Fig. 1b), MRSA (Fig. 1c) とともに LZD に対する MIC が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す耐性株は認められなかったが、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の感受性の範囲内で MIC は上昇しており、すべてにおいて統計学的有意差が認められた。また、MRSA では MIC₅₀ が 2007, 2008 年の 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 2009 年は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと右方偏移がみられた。

複数年に渡り *S. aureus* が分離されている症例は 42 症例であり、その LZD の MIC の変化は +1 管差 7 例、-1 管差 17 例、変化なし 18 例であった。

当院での 2007, 2008, 2009 年における *S. aureus* 中の MRSA の占める割合は、それぞれ 28.7%, 26.6%, 29.6% であった。

抗 MRSA 薬の AUD の経年的変化に統計学的有意差は認められなかった (Fig. 2)。

考 察

今回の検討では *S. aureus* に対する LZD の MIC は、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株は認められず、すべて 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の感受性株であった。しかし、感受性の範囲内においては MIC が 2007 年から 2009 年の 3 年間で上昇する傾向が認められた (Fig. 1)。当院でのこの期間における *S. aureus* 中の MRSA の占める割合は安定しており、また MRSA の大規模な集団感染は確認されていないため、集団感染による MIC の高い株の拡大ではないと考えられる。なお、MSSA と MRSA の間では、MSSA の MIC が高い傾向が見られた。*S. aureus* に対する VCM の MIC においても、同様の傾向が Wang らにより報告されている²⁾。

複数年に渡り *S. aureus* が分離されている 42 症例では LZD の MIC の変化が、すべて ± 1 管差であった。よって、2007 年からの MIC の右方偏移は同一の菌株

別刷請求先: (〒102-8798) 東京都千代田区富士見 2-14-23

東京通信病院臨床検査科

中井 達郎

Fig. 1 Annual changes in MIC of (a) *Staphylococcus aureus*, (b) MSSA, and (c) MRSA to linezolid.

Fig. 2 AUD of anti-MRSA drugs.

での MIC の変化によるものではないことが示唆された。このことから、症例ごとではなく病院全体で MIC の高い株が選択的に増加していると考えられた。

LZD に対する *S. aureus* の MIC に関して、*S. aureus* は低濃度の LZD に暴露されることより MIC が上昇するという報告がある³⁾。また、耐性化した株も LZD の使用を中止することにより感受性化することも報告されている⁴⁾。これらの報告からは耐性化に LZD の投与が関係していることが示唆されるが、当院では、検討期間において LZD が投与されたのは 3 症例のみであり、これらの患者の LZD 投与後の分離株は対象菌株に含まれていない。また、Ikeda-Dantsuji らの報告⁵⁾でも、我が国における LZD 耐性 *S. aureus* 11 株中 6 株は LZD 投与歴がない患者から分離されている。よって、今回の結果に LZD 投与による影響は少ないと考えられた。

LZD は、その作用機序が他の抗 MRSA 薬と異なることから交差耐性を示さず、耐性獲得率も低いと考えられており、それらに関する報告もない。当院においても、検討期間における抗 MRSA 薬の使用状況の経年的変化に統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 2)。よって、今回の結果に抗 MRSA 薬の影響は少ないと考えられた。しかし、LZD の MIC の高い株が選択的に増加していることから、その原因として

抗 MRSA 薬以外の抗菌薬との交差耐性の可能性も考えられるが、原因説明は今後の課題である。

S. aureus の LZD 耐性機構は、23S rRNA の V 領域遺伝子の G2447T, T2500A, G2576T の変異が報告されている⁶⁾。特に G2576T は MIC が 4 µg/mL 以上において、変異数と MIC に相関関係があることが報告されている⁶⁾。また、23S rRNA 以外の耐性に関わる遺伝子として、chloramphenicol-florfenicol resistance gene (cfr) 遺伝子、50S ribosomal subunits proteins L3 (rplC), L4 (rplD) が報告されている⁶⁾。MIC が感受性の範囲内である 4 µg/mL を示す株においても T2500A の変異が報告されている⁷⁾ことから、今回の現象に関しても 23S rRNA の V 領域遺伝子の変異が関与している可能性も考えられる。

当院の *S. aureus* に対する LZD の MIC は上昇傾向である。その原因は明らかではないが MIC 2 µg/mL の株が選択的に増加し、1 µg/mL 以下の株が減少していると考えられる。この現象は、当院に特有の傾向であるかどうかを含め、今後の動向に注意する必要があると考えられた。

謝辞：本研究に御協力をいただいた当院臨床検査科の五十嵐和江氏、池谷範子氏、池田紗若子氏、そして薬剤部の郡妙恵氏に深謝致します。

文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute : 2008: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth Informational Supplement. M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 2) Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA : Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. J Clin Microbiol 2006 ; 44 (11) : 3883–6. Epub 2006 Sep 6.
- 3) Boak LM, Li J, Rayner CR, Nation RL : Pharmacokinetic/pharmacodynamic factors influencing emergence of resistance to linezolid in an in vitro model. Antimicrob Agents Chemother

- 2007 ; 51 (4) : 1287—92.
- 4) Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, *et al.* : Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2004 ; 54 (4) : 818—20.
 - 5) Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F, Tomono K, Takesue Y, Honda J, *et al.* : Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. J Infect Chemother 2011 ; 17 (1) : 45—51.
 - 6) Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA : Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus* : gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. Antimicrob Agents Chemother 2008 ; 52 (4) : 1570—2.
 - 7) Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Nakae T, Takesue Y, Tomono K, Honda J, *et al.* : Emergence of linezolid-resistant mutants in the susceptible cell population of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011 ; 28. [Epub ahead of print].

Shifts in Minimum Inhibitory Concentration of Linezolid to *Staphylococcus aureus* Strains
Isolated from 2007 to 2009

Tatsuro NAKAI¹⁾, Satoru ITOYAMA²⁾, Teruaki KOBAYASHI¹⁾,
Naoaki HASHIMOTO¹⁾ & Satoshi KIMURA²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory and ²⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Teishin Hospital

[J.J.A. Inf. D. 85 : 386~388, 2011]