

原田 陽介 論文内容の要旨

主 論 文

In vivo Efficacy of Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Mouse Model of Hematogenous Pulmonary Infection

血行性 MRSA 肺感染マウスモデルにおけるダプトマイシンの有効性

原田 陽介、柳原 克紀、山田 康一、右山 洋平、長岡 健太郎、
森永 芳智、中村 茂樹、今村 圭文、長谷川 寛雄、宮崎 泰可、泉川 公一、
掛屋 弘、河野 茂

(Antimicrobial Agents and Chemotherapy 57: 2841-2844, 2013)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂)

緒 言

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA)は、肺炎や敗血症をはじめとする重篤な感染症を引き起こし、院内感染で重要な原因菌である。抗 MRSA 薬である Vancomycin は長年第一選択薬として使用されてきた。しかし、近年 Vancomycin に対する低感受性株の出現により、治療に難渋する症例も多く報告されている。

近年、新しい作用機序を持った Daptomycin が抗 MRSA 薬として使用されているが、Daptomycin は肺胞表面にあるサーファクタントで不活化されるため、肺炎には効果が期待できない。しかしながら、MRSA は気道を介さずに血行性に呼吸器感染症を起こすこともあり、経血流による肺感染症に対する Daptomycin の有効性は不明である。

今回我々は、血行性 MRSA 肺感染マウスモデルを用いて Daptomycin の治療効果の検討を行った。

対象と方法

ddY マウス(雄、6 週齢)に、MRSA(NUMR101 株)を感染させた。菌量は 1.25×10^8 CFU/mouse に設定し、アガービーズ中に NUMR 101 株を包埋した菌液を尾静脈から接種し、血行性肺感染マウスモデルを作成した。感染 12 時間後から治療開始とし、治療薬として Daptomycin(50mg/kg)を 1 日 1 回 24 時間毎、Vancomycin(50mg/kg)を 1 日 2 回 12 時間毎に 7 日間腹腔内投与した。Control として生理食塩水を 1 日 2 回

12 時間毎に腹腔内投与した。血行性肺感染症に対する効果を生存率、肺病理組織像、肺内生菌数を用いて評価した。

結 果

まず、10 日までの生存率を評価した(n=17)。Control 群は感染 4 日後より死亡しはじめ、8 日目までに全マウスが死亡したが、両薬剤治療群は有意に生存率が改善し、10 日目で Vancomycin 治療群は 52.9%($p<0.001$)、Daptomycin 治療群は 94%($p<0.001$)のマウスが生存していた。感染 72 時間後における肺病理組織では、Control 群より両薬剤治療群で膿瘍形成が有意に抑制されており、肺 1mm²あたりの膿瘍数(n=3、平均値±標準偏差)は Control 群の 0.30 ± 0.05 個/mm²に比較して、Vancomycin 治療群で 0.11 ± 0.02 個/mm²($p<0.01$)、Daptomycin 治療群で 0.04 ± 0.01 個/mm²($p<0.01$)であった。また、肺内生菌数(n=6、平均値±標準誤差)では Control 群の $7.25 \pm 0.26 \log_{10}\text{CFU/ml}$ に比較して、Vancomycin 治療群は $4.67 \pm 0.17 \log_{10}\text{CFU/ml}$ ($p<0.01$)、Daptomycin 治療群は $4.36 \pm 0.20\log_{10}\text{CFU/ml}$ ($p<0.01$)で有意に減少していた。

考 察

Daptomycin は MRSA による血行性肺感染マウスモデルで有効であった。呼吸器感染症であるにも関わらず Daptomycin が有効であったのは、本感染症モデルにおける肺膿瘍が血管を中心として形成されたもので、肺胞内のサーファクタントの影響を受けにくいためであると推測された。薬物の体内動態は評価していないが、Daptomycin 治療群が感染後 72 時間の時点で肺膿瘍数と肺内生菌数を抑制した事は、早期より炎症局所に分布し、抗微生物学的効果を発揮したことを示唆しており、その結果生存率の改善をもたらしたものと考えられた。

本研究では、Daptomycin は、Vancomycin と同様に経血流による MRSA 肺感染症に対して有効である可能性が示唆された。以上より、血行性 MRSA 肺感染症に対して、Vancomycin の代替薬として Daptomycin は治療効果が期待でき、治療選択薬の 1 つとなりうると考えられた。