



2012年2月29日放送

「CLSI ブレイクポイント改訂の方向性」

東邦大学 微生物・感染症学講師
石井 良和

はじめに

薬剤感受性試験成績を基に誰でも適切な抗菌薬を選択できるように考案されたのがブレイクポイントです。様々な国の機関がブレイクポイントを提唱しています。この中でも、日本化学療法学会やアメリカ臨床検査標準委員会：Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)のブレイクポイントが良く知られています（表1）。

CLSI および EUCAST のブレイクポイントは菌種あるいは菌属ごとに定められているのに対して、日本化学療法学会のブレイクポイントは感染部位別です。したがって、各医療機関が実施する菌種毎の薬剤感受性サーベイランスに日本化学療法学会のブレイクポイントを使

表1. 日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイントと欧米の緑膿菌に対するブレイクポイントMIC ($\mu\text{g/mL}$)

抗菌薬	CLSIのブレイクポイント			EUCASTのブレイクポイント			日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイント(肺炎)
	感性	中間	耐性	感性	中間	耐性	
ピペラシリン	≤ 64		≥ 128	≤ 16		≥ 32	2
タゾバクタム/ピペラシリン	$\leq 64/4$		$\geq 128/4$	≤ 16		≥ 32	2
セフトジジム	≤ 8	16	≥ 32	≤ 8		≥ 16	4
セフェム	≤ 8	16	≥ 32	≤ 8		≥ 16	4
アズトレオナム	≤ 8	16	≥ 32	≤ 1	2-16	≥ 32	4
ゲンタマイシン	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4		≥ 8	2
アミカシン	≤ 16	32	≥ 64	≤ 8	16	≥ 32	4
トブラマイシン	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4		≥ 8	2
シプロフロキサシン	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.5	1	≥ 2	4
レボフロキサシン	≤ 2	4	≥ 8	≤ 1	2	≥ 4	2

うることができません。したがって、日本では、CLSI のブレイクポイントが汎用されています。

CLSI は、科学的あるいは臨床的根拠をもとに毎年のように様々な改定を繰り返していますが、その変更によって現場に混乱が生じることもしばしばあるのも事実です。今

回は CLSI のブレイクポイントを中心に、その改訂の意義および報告性に関して、問題点も交えて述べたいと思います。

薬剤感受性試験とブレイクポイント

薬剤感受性試験成績は、感染症の治療のために使われる抗菌薬を選択するための指標の一つであることは言うまでもありません。薬剤感受性試験成績をどのように解釈して、適正な抗菌薬を選択するのかが極めて大切です。しかし、感染症の治療に対して、最も小さな最小発育阻止濃度を示す抗菌薬の治療効果が優れると考えがちですが、それは正しくありません。治療効果は抗菌力だけでなく、その体内動態や組織内濃度が大きく影響することは良く知られていますが、それらのことを加味して抗菌薬を選択することは容易なことではありません。

抗菌薬は感染症の専門家だけが行うわけではありませんから、薬剤感受性試験成績を基に誰でも簡単に抗菌薬を選択できるようにするためにブレイクポイントが考案されました。繰り返しになりますが、ブレイクポイントは、*in vitro* の薬剤感受性検査結果から、抗菌薬の治療効果を予測するために使用する基準値です。CLSI のブレイクポイントは、感性、中間および耐性といった3種類のクライテリアに分類されています(表1)。すなわち、対象菌株に感性と判定された抗菌薬は、対象菌株による感染症の治療にたいして臨床的效果が見込め、耐性と判定された場合には、治療ではその効果が見込めないことが示唆されます。

実際の薬剤感受性試験には、菌種同定と薬剤感受性測定を同時に実施することができる自動機器が汎用されています。この自動機器を用いると、簡便且つ迅速に結果を得ることができるという利点があります。何れのシステムを用いても、一見最小発育阻止濃度のような数値が報告書に記載されてきます。しかし、本当に CLSI が推奨する方法で薬剤感受性試験を実施しているのは限られた機器であり、そのような機器を用いた場合、報告までの時間を要します。

ブレイクポイント改訂の実際と方向

CLSI は 2008 年の肺炎球菌に対するペニシリン G のブレイクポイントを変更しました。髄膜炎以外の感染症に対する非経口ペニシリンのブレイクポイントを $8 \mu\text{g/mL}$ 以上に変更しましたが、このブレイクポイントは米国におけるペニシリン系薬の投与量をもとに設定されていることに注意しなければな

表2. CLSIの肺炎球菌に対するペニシリンGのブレイクポイントの違い

ドキュメントのバージョン、感染症、投与経路	感受性クライテリア (MIC $\mu\text{g/mL}$)		
	感性	中間	耐性
2007年版以前			
全ての感染症			
全ての投与経路	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
2008年版以降			
髄膜炎			
静脈内投与	≤ 0.06	なし	≥ 1
髄膜炎以外			
静脈内投与	≤ 2	4	≥ 8
経口投与	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2

りません。髄膜炎以外の肺炎球菌感染症に対する経口ペニシリンのブレイクポイントおよび髄膜炎に対する非経口ペニシリンのブレイクポイントは変更されませんでした(表2)。

CLSI は薬物動態学と薬力学理論、いわゆる PK-PD 理論を導入してブレイクポイントの改訂を進めています。その一環としてセファロsporin薬のブレイクポイントが改訂されました。このブレイクポイントに従って抗菌薬を選択すれば、耐性因子の検出が不要になります。先に述べたように、本来ブレイクポイントは臨床効果を予測するための判定基準であり、薬剤感受性試験と耐性因子の検出の両方をする必要はないと、私は考えています。個人的に私は CLSI のブレイクポイント改訂の方向性を支持します。

一方で、このブレイクポイントの改訂が現場に大きな影響を与えていることも事実です。例えば、自動機器で得られる MIC レンジとブレイクポイントの値が異なることから、最新のブレイクポイントを使えない施設も多いと思います。他にも疫学調査の基準値として CLSI のブレイクポイントを用いている施設は、データの継続性に問題が出ています。確かに臨床効果の予測のための基準値を疫学調査に持ち込むことに問題があると言え、その通りかもしれません。しかし、本来疫学調査は、抗菌薬の臨床的有用性を予測したり、あるいは検証するために行われるはずですから、何らかの形で継続性を持たせることが必要だと考えます。

改訂されたセファロsporin薬のブレイクポイントには抗菌薬毎にその投与量が定められています。例えばセファゾリンのブレイクポイントは、感性が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、中間が $4 \mu\text{g/mL}$ 、耐性が $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ と定められました。但しコメントの部分には、「このクライテリアはセファゾリンを2g、8時間間隔で投与した場合に適応される」と記載されています。本邦におけるセファゾリンの1日最大投与量は5gにされていますから、この投与量に従う限り CLSI のブレイクポイントを使って臨床的有用性を予測することはできません。このように CLSI のブレイクポイントを採用する場合は、その感性や耐性の MIC 値やディスク阻止円径だけでなく、コメントも熟読する必要があります。しかし、内容をよく吟味すると、ブレイクポイントが異なるにもかかわらず投与量および体内動態がほぼ同じ抗菌薬や、反対にブレイクポイントが同じでも明らかに体内動態が異なる抗菌薬もあります。これらの点に関しては、今後の臨床効果を加味して再検討されたいと考えますが、場合によっては私どもが修正を促すべきかも知れません。

腸管以外の感染部位から分離されたサルモネラ属菌に対してナリジク酸を用いたスクリーニング試験が実施されています(表3)。

表3. フルオロキノロン感性の腸管外のサルモネラ症患者から分離されたサルモネラ属菌に対するナリジク酸スクリーニング

抗菌薬	ディスク含量 ($\mu\text{g/mL}$)	ディスク法			希釈法	
		阻止円直径 (mm)	耐性	中間耐性	感性	耐性
ナリジク酸	30	≤ 13	14 - 18	≥ 19	≤ 16	≥ 32

これは、フルオロキノロン薬に感性を示すチフス菌による感染症の治療に同系統の薬剤を用いても治療無効例があったことが報告されことから取られた措置です。2011年にCLSIは、このような耐性菌を効率よく検出するために、腸内細菌科菌のフルオロキノロン薬に対するブレイクポイントの大幅な引き下げを検討しました。昨年、ブラジルから出席した委員の強い要請から、その変更は見送られました。しかし、近い将来CLSIはナリジクス酸スクリーニング試験を削除するためのフルオロキノロン薬のブレイクポイントの大幅な引き下げを実施すると考えられます。

2010年6月にドキュメントのアップデートで腸内細菌科菌のカルバペネム薬のブレイクポイントが変更されると共にドリペネムのブレイクポイントが新たに追加記載されました(表4)。カルバペネム薬のブレイクポイントが変更された背景には、各種カルバペネマーゼ産生株の中に感性と判定される菌株が散見されたことがあります

(表5)。そのため、イミペネムおよびメロペネムのブレイクポイントを引き下げました。ドリペネムのブレイクポイントはイミペネムおよびメロペネムのブレイクポイントと同一の値とされました。しかし、メロペネムやドリペネムはイミペネムと比較して高用量投与が可能であると共に、体内動態もそれほど変わりません。したがって、カルバペネム薬のブレイクポイントも再考されるべきであると私は考えています。CLSIは2012年にアシネトバクター属菌および緑膿菌のカルバペネム薬に対するブレイクポイントの変更を予定しています。両菌種(属)のカルバペネム薬に対するブレイクポイントは引下げられると思います。

おわりに

ブレイクポイントは、専門的な知識がなくても抗菌薬感受性試験成績を基に臨床的に有用性が高い抗菌薬を選択できるように定められた判定基準の一つです。そして、この

表4. CLSIの腸内細菌科菌のカルバペネム薬に対するブレイクポイント(μg/mL)

抗菌薬	ディスク法 ディスク含量 (μg/mL)	ディスク法 阻止円直径(mm)			希釈法 最小発育阻止濃度(MIC; μg/mL)		
		耐性	中間耐性	感性	感性	中間耐性	耐性
2009年							
イミペネム	10	≤ 13	14 - 15	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
メロペネム	10	≤ 13	14 - 15	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
2011年							
イミペネム	10	≤ 19	20 - 22	≥ 23	≤ 1	2	≥ 4
メロペネム	10	≤ 19	20 - 22	≥ 23	≤ 1	2	≥ 4
ドリペネム	10	≤ 19	20 - 22	≥ 23	≤ 1	2	≥ 4

表5. 腸内細菌科菌における各種カルバペネマーゼ産生株のMICレンジ

カルバペネマーゼ の種類	MIC (μg/mL)		
	イミペネム	メロペネム	エルタペネム
KPC-型	0.5 - >64	1 - >64	0.5 - >64
NDM-型	0.5 - >64	0.25 - >64	0.5 - >64
OXA-48	1 - >64	0.5 - >64	0.25 - >64

Nordmann et al. 2011. EID. 17:1791

基準は様々な知見をもとに改定されます。したがって、最新のものを使用することが患者の利益に繋がると考えます。ブレイクポイントを使うことで治療効果を上げるためには、適切な薬剤感受性試験が行われ、正しい検査結果が得られていることが重要だと考えます。また、日本の状況を反映した、独自の菌種（属）別ブレイクポイントの作成が必要であると考えています。