



2017年11月8放送

「ブレイクポイントを再考する」

愛知医科大学大学院 臨床感染症学教授 三嶋 廣繁

はじめに

ブレイクポイントは、抗菌薬の臨床的有効性を推定する上で重要な指標の1つとなっています。臨床で頻用されているブレイクポイントとしては、米国のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)、欧州のEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) によるブレイクポイントがあげられます。日本においても日本化学療法学会が1994年から独自のブレイクポイントを発表してきました。日本化学療法学会の設定するブレイクポイントは菌種別ではなく、疾患別(呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症)に定義されていることが特徴です。現在では、前述したブレイクポイントの設定は、抗菌活性、薬剤の体内動態、動物感染実験における治療効果、臨床的有効性などを総合的に判断して決定されています。したがって、参考とするデータ、薬剤の投与量、人種差、個々の成績の重みづけなどの違いにより国や組織で設定するブレイクポイント間に若干の差異が認められるのも事実です。特に、最近では、抗菌薬の体内動態 (pharmacokinetics) と抗菌薬の生物活性 (pharmacodynamics) の関連から理論的に治療効果を推定する方法、いわゆる PK/PD 理論を用いたブレイクポイントに関して多くの論文が発表され、それらはブレイクポイントの見直しに貢献しています。今回は、de-escalation実施時に標的治療薬として使用されることもあるセファゾリンのブレイクポイントについて再考してみたいと思います。

大腸菌に対するセファゾリンのブレイクポイント

セファゾリンは、第1世代のセファロsporin系薬で、グラム陽性球菌・腸内細菌をカバーし、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌MSSAの第一選択薬として頻用されます。また、溶連菌やプロテウス属、大腸菌、クレブシエラ属などいわゆるPEcK感染症にも使用され、さらには、周術期予防抗菌薬としても頻用されている抗菌薬です。表1には、現在使用されている大腸菌に対するセファゾリンのブレイクポイントを示しました。現在

のところCLSIは、単純性尿路感染症とそれ以外の感染症でブレイクポイントを分けて示しており、CLSI M100-S21以降は、尿路感染症以外では、MIC 2 μ g/mL以下を感性としています。表2に示したように、CLSIは腸内細菌に対するセファゾリンのブレイクポイントの改訂を頻繁に実施してきました。セファゾリンのブレイクポイントは、M100-S19までは30年以上前のデータを用いて策定された定義でしたが、PK/PD理論に基づいた基礎的および臨床的な研究が進み、さまざまなデータが出そろったことを受けて、改訂が行われてきました。2010年の改訂にあたって、当初はAmpCなどの内因性耐性株を除外する目的でブレイクポイントを引き下げました。MIC 1 μ g/mL以下を感性、MIC 2 μ g/mLを中等度耐性、MIC 4 μ g/mL以上を耐性とする基準を用いることによりAmpCなどの内因性耐性を持たない腸内細菌のほとんどに対してセファゾリンが使用できると考えられていました。しかしながら、この基準を用いることにより、これまで感性とされてきた多くの株が、中等度耐性以上に分類されることになり、高次セファロsporin系薬が頻用される可能性がでてきたため、その当時は現在ほど注目されていなかったのですが、最近特に重要視されているantimicrobial resistance (AMR) を抑制するためのantimicrobial stewardshipの遂行に逆行する可能性が懸念されたのです。しかし、一度下げたブレイクポイントを見直すためにはAMRの観点からというだけでは説明不足であり、ブレイクポイント改訂にあたってはそれなりのエビデンスが必要です。その根拠になったのが、表3に示した2つのスタディです。これらの研究によるとセファゾリンの高用量あるいは投与回数の増加を図れば感性基準を2 μ g/mL以下としても十分な成

表1 大腸菌に対するセファゾリン (CEZ) のブレイクポイント

	S	I	R
CLSI (M100-S27) 尿路以外	≤ 2	4	≥ 8
単純性尿路感染	≤ 16		≥ 32
EUCAST (v7.1)			
	-		-
治療学会			
敗血症	2	(1g i.v.)投与	
肺炎	4	(1g i.v.)投与	
慢性気道感染	2	(1g i.v.)投与	
尿路	設定なし		

表2 腸内細菌に対するセファゾリン (CEZ) のCLSIブレイクポイント変遷

Cefazolin and Enterobacteriaceae: Rationale for Revised Susceptibility Testing Breakpoints

John D. Turnidge on behalf of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of the Clinical and Laboratory Standards Institute
Clin Infect Dis 2011; 52(7): 917-924.

CLSI CEZ (腸内細菌)

	S	I	R
M100-S19	≤ 8	16	≥ 32
M100-S20	≤ 1	2	≥ 4
M100-S21(27)	≤ 2	4	≥ 8

表3 腸内細菌に対するセファゾリンのブレイクポイント改訂の根拠となった2つの研究報告

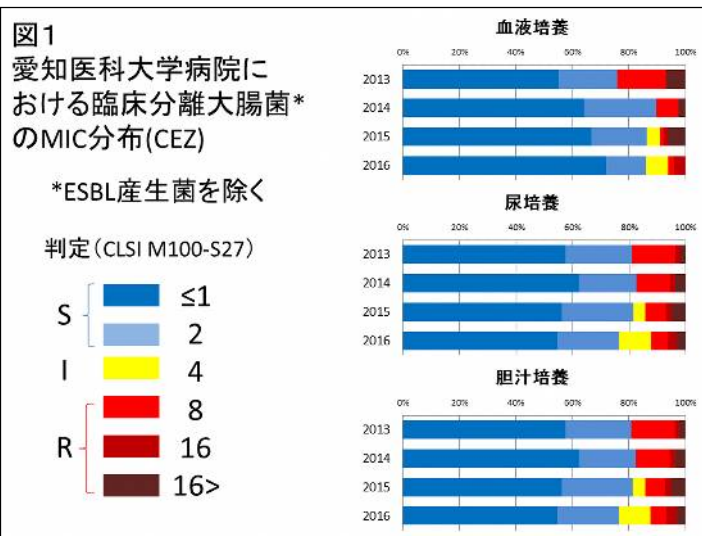
MIC (μ g/mL)	Percentage of Target Attainment (50% T > MIC) (Nightingale et al [11])				Percentage of Target Attainment (50% T > MIC) (Scheidt et al [12])			
	1 g q8h	1 g q6h	1.5 g q6h	2 g q8h	1 g q8h	1 g q6h	1.5 g q6h	2 g q6h
0.5	100	100	100	100	100	100	100	100
1	94	99	100	100	100	100	100	100
2	64	88	98	94	83	97	100	100
4	18	42	74	65	22	51	85	64
8	1	4	19	16	0	3	24	22
16	0	0	1	1	0	0	1	0

セファゾリン高用量投与あるいは投与回数を増加させればセファゾリン感性基準を $\leq 2 \mu$ g/mLとしても十分な成績。

績であることが理解できます。しかしながら、実際にはこれを裏付ける臨床データはほとんどありません。臨床例10例以上のしっかりとした報告は数報のみであり、しかも腎盂腎炎や複雑性尿路感染症での報告例しかありません。尿路系ほど薬剤移行が期待できない部位の感染症に対して、セファゾリンが実際に臨床的効果があるかどうかは未だに確認できていないのが現実であることは重要な事実であり今後の検証が必要であると考えています。ちなみに、欧州のEUCASTは腸内細菌に対するセファゾリンのブレイクポイントは設定していません。彼らは、その理由として、大腸菌はセファゾリンによる治療ターゲットとしては不十分であり、MICの測定を行わず耐性と判定しても良いと考えているようです。このように、ブレイクポイントを策定している機関によっても考え方が大きく異なっています。冒頭にも述べましたが、日本ではde-escalation実施時にセファゾリンが標的治療薬として使用されることもある現状では、私自身は、腸内細菌に対するセファゾリンのブレイクポイントは必要であると思います。さらに、セファゾリンは周術期感染予防抗菌薬としての確固たる位置づけもあるため、適正使用によりセファゾリンの薬剤耐性を可能な限り抑制していくことは予防抗菌薬の有効性を担保する上できわめて重要であると考えられます。

臨床分離大腸菌のMIC 分布

日本における大腸菌のセファゾリンに対する薬剤感受性の現状について、愛知医科大学病院で分離されたESBL産生菌を除いた大腸菌についてCLSI M100-S27基準に従って判定したアンチバイオグラムを図1に示しました。セファゾリン感性和判定されるMIC 2 μg/mL以下の株は検体種別に関わらずおおよそ80%程度、セファゾリン感性和判定される



MIC 1 μg/mL以下の株は検体種別に関わらずおおよそ60%程度になっています。当院でも、大腸菌感染症に対してde-escalation実施時に薬剤感受性試験結果に基づいて標的治療薬としてセファゾリンを用いる場合もありますが、アンチバイオグラムからはセファゾリンが現在も使用に耐え得る抗菌薬であると考えられます。しかし、当院では、現在、ESBL産生大腸菌が約20%程度を占めているため、薬剤感受性成績が判明する前の大腸菌疑い感染症例に対する経験的治療薬としてセファゾリンを選択することは難しいと考えています。

セファゾリンと第3世代セファロスポリン系薬による経験的治療の効果比較

それでは、セファゾリンは、経験的治療薬としては、時代遅れの薬剤なのでしょう。2016年に米国のHobbsらにより非常に興味深い報告が発表されています。急性腎盂腎炎に対して、初期治療として第3世代セファロスポリン薬、キノロン系薬が頻回に投与されることはAST的には好ましくないため、狭域抗菌薬の代表であるセファゾリンが経験的治療として第3世代セファロスポリン系薬に対して非劣勢であるかを検討しています。彼らは、図2に示したように2009年から2015年の期間に、入院を要する腎盂腎炎に対し

て、セファゾリンとセフトリアキソンの2群間の比較検討を、多施設、後方視的、非劣性試験として実施しています。この試験では、一次エンドポイントは、症状改善プラス72時間以内に解熱あるいは白血球数の正常化、二次エンドポイントは入院期間、30日再入院率としています。さらに、画像で腎盂腎炎と診断された群でサブ解析も実施しています。図3に彼らの検討結果を示しましたが、複合アウトカム達成率は、セファゾリン群87.0%、セフトリアキソン群85.9%で非劣性、画像診断群でもセファゾリン群82.1%、セフトリアキソン群84.0%で非劣性、入院日数、30日再入院率でも有意差は認めなかったと報告しています。これらの結果から、急性腎盂腎炎に対する経験的治療においてセファゾリンはセフトリアキソンに対して非劣性である、すなわちセファゾリンは経験的治療薬として時代遅れであるとは言えないとしています。しかし、現実的には、前述したように、大腸菌のESBL産生菌分離率に依存すると考えるのが妥当かと思えます。

その他に、セファゾリンの腸内細菌に対するCLSIブレイクポイントが2010年に改訂されたのを受けて、2013年に台湾の三次病院で大腸菌血症43例についてセファゾリンの

Propensity score-matched analysis comparing the therapeutic efficacies of cefazolin and extended-spectrum cephalosporins as appropriate empirical therapy in adults with community-onset *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* bacteraemia
Chih-Chia Hsieh¹, Chung-Hsun Lee^{2,3}, Ming-Yuan Hong^{4,5}, Yuan-Pin Hung^{6,7}, Nan-Yao Lee^{8,9}, Wen-Chien Ko^{10,11}, Ching-Chi Lee^{12,13,14,15}

図2
腸内細菌による感染症に対する
経験的治療
セファゾリン versus
第3世代セファロスポリン系薬

Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 712-718

E. coli, Klebsiella spp, P. mirabilis (EKP)による市中発症腸内細菌による菌血症(単独感染)に対するセファゾリンと第3世代セファロスポリン系薬(CTX, CTRX, CAZ)による経験的治療の効果比較
台湾の病院(2008-2013年の後方視的解析)

第3世代セダロスポリン系薬群(n = 456)ではCEZ群(n = 135)と比べて菌血症発症時の重症度、重篤な合併疾患を呈していた。

この591例のうち、

①両群各121例を propensity score matching (PSM) score によって選別、

- 致死的な併存疾患 (McCabe classification);
- 発症時Pitt bacteraemia score ≥4
- 初期のseptic shock症状
- 肺炎に続発した菌血症

]によってPropensity matching。

②28日死亡率に関わる予後因子を解析した。

Propensity score-matched analysis comparing the therapeutic efficacies of cefazolin and extended-spectrum cephalosporins as appropriate empirical therapy in adults with community-onset *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* bacteraemia
Chih-Chia Hsieh¹, Chung-Hsun Lee^{2,3}, Ming-Yuan Hong^{4,5}, Yuan-Pin Hung^{6,7}, Nan-Yao Lee^{8,9}, Wen-Chien Ko^{10,11}, Ching-Chi Lee^{12,13,14,15}

図3
腸内細菌による感染症に対する
経験的治療
セファゾリン versus
第3世代セファロスポリン系薬

Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 712-718

結果:

- 早期治療失敗率に有意差はなかった (10.7% vs. 7.4%; $p = 0.37$)
- 重症例の比率(Pitt bacteraemia score ≥4) (0% vs. 0%; $p = 1.00$)
- 3日目の解熱(52.6% vs. 42.6%; $p = 0.13$) では差がない。

同様に、

- 解熱に要した時間 (4.1 days vs. 4.9 days; $P = 0.15$),
- 後期治療失敗率 (18.2% vs. 10.7%; $P = 0.10$),
- 28日死亡率 (0.8% vs. 3.3%; $P = 0.37$)

にも差はなかった。

結論:
腸内細菌(EKP)による市中発症菌血症に対する経験的治療としてCEZは第3世代セファロスポリン系薬と同等の効果があると考えられた。

MIC分布と治療反応性について調査し、新しいブレイクポイントの臨床的アウトカムに及ぼす影響について報告されています。この結果、図4に示したように、セファゾリン1日4g以上の投与で臨床的治癒率が100%であることが確認されています。

今後、このような臨床的検討が進められ、大腸菌による感染症に対するセファゾリンのCLSIブレイクポイントについて検討する必要があると考えています。

図4 大腸菌による菌血症症例におけるセファゾリンの投与量と臨床効果
セファゾリン1日4gで臨床的治癒率がほぼ100%

Dosage	Number of patients with clinical cure (%)			
	≤ 1 µg/mL n = 24	2 µg/mL n = 10	4 µg/mL n = 6	8 µg/mL n = 3
4g/日 1 g every 6 h	13/13 (100)	6/6 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
3g/日 1 g every 8 h	6/6 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	—
2g/日 1 g every 12 h ^a	2/3 (67)	1/1 (100)	2/2 (100)	—
1g/日 1 g every 24 h ^a	2/2 (100)	—	—	1/1 (100)

^a 1 g every 12 hours and 1 g every 24 hours were used for patients with impaired renal function.