

【総説】

薬剤感受性試験とブレイクポイント，その問題点と今後の展望

石井良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座*

(平成23年7月15日受付・平成23年7月22日受理)

薬剤感受性試験結果は感染症治療に有用な抗菌薬の選択において有用な情報を提供する。投与される抗菌薬は単に最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) を基に選択されるわけではなく、感染部位における抗菌薬濃度も加味して選択されなければならない。微量液体希釈法と Walk-Away や Phoenix, Vitek 2 などの自動機器によってもたらされる感受性試験法結果が異なることがある。それに加えて、正しい薬剤感受性試験成績を得るために重要なことは精度管理を厳密に行うことである。Clinical and Laboratory Standards Institute や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing のブレイクポイントは科学的根拠や臨床的根拠を基に毎年変更されている。本稿では MIC 測定とブレイクポイント改訂の意義および問題点について概説する。

Key words: drug-susceptibility, minimum inhibitory concentration, breakpoint

薬剤感受性試験によって得られる最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) は、抗菌薬療法を行ううえで重要な抗菌薬選択の指標の一つであると考えられている。MIC 値をいかに解釈し、抗菌薬を選択し、そしてその投与設計をするのかによって感染症治療の成否が大きく違ってくることは言うまでもない。感染症の原因微生物に対して小さな MIC 値を示す抗菌薬の治療効果が優れると考える医療従事者が少なくないのも事実である。

MIC 値をはじめとする薬剤感受性試験成績を誰でも簡単に解釈するために提唱されたのがブレイクポイントである。すなわち、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ある。ブレイクポイントには本学会が提唱している呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症に対する抗菌薬ブレイクポイント¹⁻⁴⁾、アメリカの Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) あるいはヨーロッパの European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) が提唱しているブレイクポイントがそれぞれ存在する^{5,6)}。いずれのブレイクポイントにも優れた点はあるが、日本では CLSI のブレイクポイントが多くの施設で使われているのが現状である。

本稿では MIC 測定およびブレイクポイント改訂の意義や問題点について焦点を当てて概説する。

I. 薬剤感受性試験における精度管理の重要性

MIC は、抗菌薬の抗菌力を表す指標の一つである。具体的には、抗菌薬の2倍希釈系列を作成した培地中に一定量の供試菌を接種して一晚培養後、菌の発育を肉眼で

観察して、菌の発育を認めない最小の抗菌薬濃度を MIC とすると定義している (Table 1)⁷⁾。日常検査で MIC 値を求める多くの場合微量液体希釈法が用いられている。正しく薬剤試験成績が得られていることを担保するために精度管理 (Quality control : QC) を実施することが重要である⁵⁾。

しかし、細菌検査の現場で QC を適切に実施することは不可能である。通常、薬剤感受性試験を実施する場合、なるべく多くの抗菌薬のデータを提供するために、後述のブレイクポイント付近の抗菌薬濃度を中心に測定しているのが現状である。多くの場合、QC 株の MIC 値はブレイクポイントとして設定されているレンジと比較して低い値であり、実際の MIC プレートに作成されている希釈レンジにない。すなわち、CLSI のガイドラインに記載されている QC 株で QC を実施しても、正しく MIC 値が報告されていることを担保できない現状がある。

II. 自動菌種同定・感受性測定システム

世界的に汎用されている自動菌種同定・薬剤感受性測定システムである Vitek 2 (Sysmex, 神戸), WalkAway (Siemens, 東京) あるいは Phoenix (日本 BD, 東京) のうち、微量液体希釈法で MIC 値を算出しているのは WalkAway だけである。Vitek 2 や Phoenix は薬剤感受性試験成績を報告するが正確に言えばこれは MIC 値ではない。Bulik らは 46 株のカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌を対象に、CLSI のガイドラインに従った微量液体希釈法による MIC 値と Sensititer, Vitek 2 および Walk-Away などの自動機器で報告された感受性試験成績を比

*東京都大田区大森西 5-21-16

Table 1. Methods and reporting values of antimicrobial susceptibility testing and their interpretations

Method	Report	Interpretation
Difusion method		
Disk method	Sensitive (S), Intermediate (I), Resistant (R)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute
Etest	MIC value (mg/L)	Reading of MIC value using axis of inhibition zone and Etest strip
Dilution method		
Agar dilution methods	MIC value (mg/L)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute
Microbroth dilution methods	MIC value (mg/L)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute

較している⁸⁾。その結果、微量液体希釈法による MIC 値と Vitek 2 および Sensititer による感受性試験成績は大きく異なり、それぞれ 26.1% (12 株/46 株) および 8.7% (4 株/46 株) に上る very major error が発生したと述べている。同じ自動機器でも CLSI のガイドラインに従った方法で MIC 値を測定する WalkAway では 2.2% (1 株/46 株) が very major error となった。すなわち、同じ単位の値が報告される薬剤感受性試験であっても自動機器の場合の違いをよく理解する必要がある。

III. MIC 変動の要因

接種菌量の差が MIC 値に大きな影響を与えることは良く知られている。抗菌薬分解酵素や修飾酵素を産生する菌株において、inoculum effect と呼ばれる接種菌量が多いと MIC が高くなる現象がその 1 例として挙げられる。特に KPC-型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌において接種菌量の僅かな差が MIC 値に大きな影響を与えたことは良く知られている⁹⁾。他にもスキップ現象や僅かな沈殿が認められる場合など、MIC の判定が困難な局面と遭遇することは決して少なくない。

IV. ブレイクポイントとは

報告された MIC 値は、抗菌薬の治療効果を推定(判断)する基準の一つであるブレイクポイントに照らし合わせて抗菌薬が選択される。決して MIC 値が小さいという理由から抗菌薬が選択されることはない。日本では、CLSI あるいは EUCAST といったブレイクポイント定義機関、あるいは日本化学療法学会によって設定されたブレイクポイントが使われている (Table 2)。このうち、多くの施設で使われているブレイクポイントは CLSI のものであろう。CLSI は、菌種 (属) ごとにブレイクポイントを設定しており、単純で使いやすいこと、その値を疫学調査に転用しやすいこと、さらに世界的に使われていることなどが日本でも汎用される理由であろう。

ブレイクポイントは、治療効果を判断するための基準の一つであり、疫学的カットオフとは異なる。疫学的カットオフは野生型と非野生型を分ける基準であるのに対して、ブレイクポイントは、薬剤感受性試験成績に基づき (sensitive : S), 中間 (intermediate : I) および耐性 (resistant : R) に分類するものが多い^{5,6)}。

V. 肺炎球菌におけるペニシリン G のブレイクポイント

ブレイクポイントは正当な理由があれば変更される。その変更理由の例として、投与量の変更、投与方法の変更、耐性菌に対する知見の蓄積、臨床効果に対する知見の蓄積などが挙げられる。CLSI は頻繁にブレイクポイントの変更を行っており、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が変更されたのは記憶に新しい¹⁰⁾。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が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に変更された。これは、米国のペニシリン系薬の投与量を基準に設定されたもので、日本の実情には合わない基準であると考えられる。しかし、髄膜炎以外の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従来のままである。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌のブレイクポイントは、厚生労働省の院内感染対策サーベイランスの耐性菌判定基準 (Ver. 2.0) では 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と定義されている。

http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf

VI. 腸内細菌科におけるセファロsporin薬のブレイクポイント

2010 年に CLSI のドキュメントは、薬物の作用を薬物動態学 (Pharmacokinetics, PK) と薬力学 (Pharmacodynamics, PD : PK-PD) 理論を導入してセファロsporin薬のブレイクポイントを大幅に改訂した¹¹⁾。CLSI の新しいブレイクポイントは、旧ブレイクポイントと比較してセファロsporin薬の臨床効果をより高い精度で推定することが可能になったと考えられる。しかし、このブレイクポイントは、血中の抗菌薬濃度をもとに設定されており、感染臓器によっては抗菌薬濃度は考慮されていない。したがって、感染臓器によっては抗菌薬の選択をこのブレイクポイントのみから行うことはできない場合もある。

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ごとにその投与量が定められている。例えばセファゾリンのブレイクポイントは、S が $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$, I

Table 2. Comparison between breakpoints of the Clinical and Laboratory Standards Institute, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Japanese Society of Chemotherapy and daily dosing in the United States of America, United Kingdom or Japan

Antibiotics	Clinical and Laboratory Standards Institute (5)			European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (6)		Japanese Society of Chemotherapy (1-4)						Daily dosing		
	S	I	R	S	R	Sepsis	Respiratory tract infection (pneumonia)	Respiratory tract infection (chronic airway infection)	Complicated urinary tract infection (cystitis)	Complicated urinary tract infection (pyelonephritis)	United States of America	United Kingdom	Japan	
														United States of America
Piperacillin	≤64	NA	≥128	≤16	>16	1	2	2	16	8	12-24 g	NA	2-8 g	
Tazobactam/Piperacillin	≤64/4	NA	≥128/4	≤16	>16	1	2	2	16	8	13.5-18 g	9-18 g	9-18 g	
Ceftazidime	≤8	16	≥32	≤8	>8	2	4	4	32	16	2-6 g	1-6 g	1-4 g	
Cefepime	≤8	16	≥32	≤8	>8	2	4	4	32	16	2-4 g	NA	1-4 g	
Cefazopran	NA	NA	NA	NA	NA	2	4	4	32	16	2-12 g	NA	1-4 g	
Ceftioxiime	≤8	16-32	≥64	NA	NA	2	4	4	NA	NA	2-12 g	NA	1-4 g	
Imipenem	≤4	8	≥16	≤4	>4	1	2	2	NA	8	3-8 g	1-8 g	1-4 g	
Meropenem	≤4	8	≥16	≤4	>4	1	2	2	32	4	2-4 g	1-4 g	1-2 g	
Doripenem	NA	NA	NA	≤1	>1	0.5	1	1	16	1	1.5-6 g	1.5-6 g	0.5-3 g	
Gentamicin	≤4	8	≥16	≤4	>4	NA	2	2	NA	NA	420 mg	9-20 mg/kg	80-120 mg	
Amikacin	≤16	32	≥64	≤8	>8	NA	4	4	8	4	900 mg	15-1.5 g	200-400 mg	
Tobramycin	≤4	8	≥16	≤4	>4	NA	2	2	NA	NA	420 mg	3-5 mg/kg	120-180 mg	
Ciprofloxacin	≤1	2	≥4	≤0.5	>1	NA	4	4	4	2	400-1,200 mg	400-1,200 mg	600 mg	
Levofloxacin	≤2	4	≥8	≤1	>1	NA	2	2	4	2	250-750 mg	250-500 mg	500 mg	

NA: not available

Table 3. Criteria for defining drug resistant bacteria in the Japan nosocomial infection surveillance program by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Organisms	Criteria
MRSA (methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	Microbroth dilution method*: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for cloxacillin Disk diffusion method**: $\leq 10 \text{ mm}$ for cloxacillin or $\leq 21 \text{ mm}$ for cefoxitin
VRSA (Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk diffusion method: $\leq 14 \text{ mm}$ for vancomycin
VRE (Vancomycin resistant Enterococci)	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk diffusion method: $\leq 14 \text{ mm}$ for vancomycin
PRSP (Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Microbroth dilution method: $\geq 0.13 \mu\text{g/mL}$ for penicillin G Disk diffusion method: $\leq 19 \text{ mm}$ for cloxacillin or exception of sensitive for penicillin G
MDRP (Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and resistance for fluoroquinolones Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and fluoroquinolone resistant
MDRA (Multidrug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and resistance for fluoroquinolones Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and fluoroquinolone resistant

http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf

*: MIC value

** : diameter of inhibition zone using Kirby-Bauer (KB) disk

が $4 \mu\text{g/mL}$, R が $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ と定められている。ただしコメントとして、このクライテリアはセファゾリンを 2 g , 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る¹¹⁾。本邦におけるセファゾリンの 1 日最大投与量は 5 g であることから、日本の投与量に従う限りこのブレイクポイントをそのまま使用するのは困難である。

また、新しいブレイクポイントを採用すれば、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼなどの耐性因子の確認試験をしなくてもブレイクポイントをもとに抗菌薬の選択が可能であるとしている¹¹⁾。しかし、そのブレイクポイントを用いた場合にどの程度の耐性菌を R として判定しているのかなどの検証が十分なされていない。各国、各医療施設間で検出される耐性菌の種類が異なるため、本邦において細菌学および臨床的な検証を実施することは必須であると考えている。

他にも同じような投与量で同様の体内動態をする抗菌薬に対して異なるブレイクポイントが設定されているものがある。反対に同じような投与量で明らかに体内動態が異なる抗菌薬に同じブレイクポイントが設定されているものもある。さらに、セファマイシン薬に対するブレイクポイントはまったく見直されていない⁵⁾。これらの問題点に関しては CLSI における今後の検討課題となると考えている。

VII. 腸内細菌科におけるフルオロキノロン薬のブレイクポイント

2011 年に CLSI は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変更を予定していた。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ス酸スクリーニング試験が実施されていたが⁵⁾、

これを削除する目的で検討されてきた。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た¹²⁾。このような菌株のスクリーニングにナリジクス酸が有用である。このスクリーニング試験によりフルオロキノロン薬に感性を示す菌株のうち、キノロン薬の作用標的に突然変異のある菌株を効率よく検出することが可能である。本年、その変更は見送られたが、近い将来 CLSI はフルオロキノロン薬のブレイクポイントを引き下げ、ナリジクス酸スクリーニング試験を削除すると思われる。

VIII. カルバペネム薬のブレイクポイント

2010 年 6 月にドキュメントのアップデートがなされ、腸内細菌科菌のカルバペネム薬のブレイクポイントの変更とドリベネムのブレイクポイントの追加記載が実施された¹³⁾。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、KPC-型カルバペネマーゼのなかにカルバペネム薬に比較的低い MIC 値を示す菌株が散見されたことがある⁹⁾。そのため、イミペネム、メロペネムのブレイクポイントを引き下げた。ドリベネムのブレイクポイントはイミペネムやメロペネムのブレイクポイントと同一に設定されている。しかし、メロペネムやドリベネムの投与量はイミペネムのものと比較して多いことから、筆者はこれらのブレイクポイント設定に疑問をもっている。また、CLSI は 2012 年にアシネトバクター属菌や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おり、2~3 管引下げられる可能性が高い。

IX. 各種薬剤耐性菌判定基準

厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌

Table 4. Reporting criteria for drug resistant bacteria in the act on prevention of infectious diseases and medical care for patients suffering infectious diseases

Organisms	Criteria
MRSA (methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	Microbroth dilution method*: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for oxacillin Disk diffusion method**: $\leq 10 \text{ mm}$ for oxacillin
VRSA (Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	Microbroth dilution method: $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin
VRE (Vancomycin resistant Enterococci)	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin
PRSP (Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Microbroth dilution method: $\geq 0.125 \mu\text{g/mL}$ for penicillin G Disk diffusion method: $\leq 19 \text{ mm}$ for oxacillin
MDRP (Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for ciprofloxacin Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and $\leq 14 \text{ mm}$ for ciprofloxacin
MDRA (Multidrug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for ciprofloxacin Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and $\leq 14 \text{ mm}$ for ciprofloxacin

*: MIC value

**: diameter of inhibition zone using Kirby-Bauer (KB) disk

判定基準 (Table 3 : http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf) は、基本的に CLSI のドキュメントの数値を参考に設定されたと思われる。しかし、厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準は、臨床的に効果が期待される抗菌薬を選択するための基準ではなく、厳密な意味での疫学的カットオフとも異なる。CLSI のブレイクポイントは科学的根拠に基づいて改定が繰り返される。今後、CLSI の耐性ブレイクポイントと厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準が異なる菌種と抗菌薬の組み合わせが問題になることが予想される。医療現場ではいくつもの基準が使われることは好ましいことではない。今後、本邦でも独自のブレイクポイントを設定することを考慮すべきかもしれない。

さらに、本邦では感染症法の報告基準が定められている (Table 4 : http://www.kenkou.pref.mie.jp/kijyun_new/T-Kijyun/kijun_all.pdf)。この基準は法律に基づく数値であるため、簡単に変更することができない。現時点において厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準と感染症法の報告基準の間に大きな矛盾はない。しかし、今後 CLSI のブレイクポイントが変更された場合、厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準は国際的データと比較するために変更される可能性が否定できないと考えている。

X. ブレイクポイントと取り巻く問題

耐性菌サーベイランスを実施するためには菌種ごとに耐性あるいは感性のカットオフが必要である。その目的に日本化学療法学会のブレイクポイントは適さないため、CLSI のブレイクポイントが長年使われてきた経緯がある。最近になって、アメリカと比較してヨーロッパにおける抗菌薬の投与量が本邦のものに近いことから、

EUCAST のブレイクポイント⁶⁾が注目されている。確かに、いくつかの例外を除けば EUCAST のブレイクポイントは CLSI のものと比較して低く設定されている (Table 2)^{5,6)}。しかし、最近の CLSI のブレイクポイントの変更によって、CLSI のブレイクポイントが EUCAST のものに近づいているように感じられる。これからも毎年 CLSI や EUCAST のブレイクポイントは改正されるが、日本でも菌種 (属) ごとのブレイクポイントを作成する必要があると考えている。その理由として、抗菌薬の投与量が欧米と比較して日本では少ないものが多く、CLSI や EUCAST のブレイクポイントはそのまま用いることができないからである。

さらに、ブレイクポイントが変更されても自動機器のデータベースに組み込まれるには時間を要する。その理由として、感受性試験で用いられる感受性パネルの抗菌薬濃度を変更しなければならないため、新規パネルの開発が必要となることがあげられる。さらに、それに伴う S, I, R のクライテリア判定用プログラムの作成など、自動機器に新たなブレイクポイントを導入するには多くの段階を踏まなければならない。確かにこれらの作業は煩雑で時間のかかるものであるが、自動機器を販売している各社には迅速な対応を期待したい。

XI. 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もと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ある。そして、この基準はさまざまな知見をもとに改定されている。したがって、基本的に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られる。しかし、ブレイクポイントを使うことで治療効果をあげるためには、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

ることが最も重要である。薬剤感受性試験で用いられている QC 株の問題を含めてその試験法をもう一度検討し直すことが必要である。さらに、日本独自の菌種(属)別ブレイクポイントをつくるために、CLSI や EUCAST のブレイクポイントの検証が必要であると考えている。

文 献

- 1) Saito A: Clinical breakpoints for antimicrobial agents in pulmonary infections and sepsis: report of the Committee for Japanese Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing for Bacteria. *J Infect Chemother* 1995; 1: 83-8
- 2) Saito A, Inamatsu T, Okada J, Oguri T, Kanno H, Kusano N, et al: Clinical breakpoints in pulmonary infections and sepsis: new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. *J Infect Chemother* 1999; 5: 223-6
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬ブレイクポイント委員会: 呼吸器感染症, 敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加 (2009年)。日化療会誌 2009; 57: 343-5
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加 (2005年)。日化療会誌 2005; 53: 557-9
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol. 31. M100-S21. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2011
- 6) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. Munich and Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. Vol. 29. M7-A 8. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2009
- 8) Bulik C C, Fauntleroy K A, Jenkins S G, Abuali M, LaBombardi V J, Nicolau D P, et al: Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2402-6
- 9) Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J: Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 776-8
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. Vol. 28. M100-S18. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2008
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Vol. 30. M100-S20. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2010
- 12) Crump J A, Barrett T J, Nelson J T, Angulo F J: Re-evaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 75-81
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update). Vol. 30. M100-S20-U. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2010

Antibiotic susceptibility testing and breakpoint

—Their problems and future prospects—

Yoshikazu Ishii

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

The results of drug susceptibility testing provide useful information for selecting effective antibiotics for patients. The choice of antibiotic to administer should take into consideration not only the minimum inhibitory concentration (MIC) value but also the concentration of antibiotic at the site of infection. Sometimes different methods of antibiotic susceptibility testing such as microbroth dilution method and automated systems including WalkAway, Phoenix or Vitek 2, will show different results. In addition, an important consideration for antibiotic susceptibility testing is reliable quality control. Breakpoints are changed by the Clinical and Laboratory Standards Institute or European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing every year based on scientific and clinical evidence. This review will focus on the reasons for determining MIC values and changing breakpoints.