

【原著・臨床】

マイクロスキャン[®]Pos Combo 3.1J パネルを用いたプロンプト法で
MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 株に対する
vancomycin の有効性

田杭 直哉¹⁾・鈴木 美子²⁾・近藤 匡慶¹⁾・長野 慎彦¹⁾・吉田 真人¹⁾
菅谷 量俊¹⁾・丸山 弘³⁾・中南 秀将⁴⁾・野口 雅久⁴⁾・村田 和也¹⁾

¹⁾ 日本医科大学多摩永山病院薬剤部*

²⁾ 同 中央検査室

³⁾ 同 外科

⁴⁾ 東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

(平成 27 年 9 月 3 日受付・平成 28 年 1 月 19 日受理)

近年, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対し vancomycin (VCM) を投与する場合, $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} \geq 400$ が臨床的および細菌学的効果を予測する指標となるとされており, MIC 測定結果が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の場合は VCM による治療失敗率が高くなるということが知られている。しかし指標となる MIC 測定結果は測定方法によって異なり, 2015 年 4 月以前に製造されたマイクロスキャン[®]Pos Combo 3.1J パネルを用いたプロンプト法では, 基準濁度法よりも VCM の MIC 値が高値になるという報告がある。

本研究では 2011 年 4 月から 2014 年 12 月に当院に入院し, マイクロスキャン[®]Pos Combo 3.1J パネルを用いたプロンプト法にて感受性測定を行った MRSA 感染症患者 49 例を対象として, [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群および [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群に分類し, 本法で測定された MIC と VCM の治療効果との関連性を検証するため, 有効性の比較評価を行った。

両群の有効率比較において, MRSA 感染症全例で (40.7% vs. 63.6%, $p=0.114$), MRSA 肺炎症例で (47.1% vs. 70%, $p=0.347$), MRSA 敗血症症例で (50% vs. 50%, $p=1.000$) と, それぞれ両群間の治療効果に有意な差を認めなかった。この結果から, プロンプト法で測定された MIC は両群間に治療効果との関連性は認められず, 測定結果をそのまま治療効果予測に用いるのは不適当と考えられ, MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告された株に対しても $\text{AUC}_{0-24} \geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$ を満たすことで MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株と同等の治療効果が得られる可能性が示唆された。このことから測定された MIC を鵜呑みにするのではなく, 施設ごとの検査法の特徴を把握し治療薬を選択する必要があると思われる。

Key words: MRSA, vancomycin, area under the curve, MIC, efficacy

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) 感染症は, methicillin に耐性の *S. aureus* による感染症であり, methicillin だけでなく数多くの抗菌薬に対し抵抗性を示すことが広く知られている。近年 MRSA 感染症に対し daptomycin (以下 DAP) や linezolid (以下 LZD) などが使用可能となり治療選択肢が増えてきたが, 依然として vancomycin (以下 VCM) が MRSA 治療薬の第一選択薬として位置づけられている¹⁾。

VCM は $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} \geq 400$ が臨床的および細菌学的効果を予測する指標となることが報告されており^{2,3)}, MIC 1 $\mu\text{g}/$

mL の MRSA に対しては $\text{AUC}_{0-24} \geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$ に設定することが推奨されている。しかし, $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株に対しては $\text{AUC}_{0-24} \geq 800 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$ に設定する必要がある¹⁾, その際の $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ から換算される VCM の治療量は高用量であり腎毒性の危険性が高くなる¹⁾。そのため, Clinical and Laboratory Standards Institute (以下 CLSI) 標準法¹⁾におけるブレイクポイントでは, VCM の MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA は感受性(susceptible)に分類されるにもかかわらず, 現実的な治療は困難とされている¹⁾。このような理由から, MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA と比較して MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA に対する

VCM の有効性は低く、治療失敗が高率になることが予測される^{1,2)}。

また、VCM の MIC を測定する方法として微量液体希釈法、寒天平板希釈法などの検査法があり、その測定結果は測定機器や測定方法によって異なることが知られている^{1,2,5)}。しかし、それぞれの検査法での検討が行われた報告は少なく、MIC の判定と評価には注意が必要であり、自施設の測定装置と測定法で得られる MIC の相関を確認することが重要であるとされている¹⁾。

当院においては MRSA の感受性測定検査を行う際は原則、微量液体希釈法に分類されるマイクロスキャン[®] Pos Combo 3.1J パネルおよび測定機器としてマイクロスキャン[®] Walk-Away 40 Plus を用いたプロンプト法にて行っている。しかしプロンプト法による薬剤感受性検査は MIC が高く測定されやすいと報告されていることから⁵⁻⁷⁾、真の MIC と乖離する測定結果が報告されている可能性が考えられた。さらにプロンプト法による MIC 測定結果が、実際の臨床的および細菌学的効果に与える影響について検討を行った報告は少ないため、さらなる検討が必要と考えた。

そこで本研究では、プロンプト法にて測定された MRSA に対する VCM の MIC ごとの有効性を評価するため、MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA と MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA 間での、VCM 投与による臨床的および細菌学的な有効性について比較検討を行った。

I. 材料と方法

1. 対象薬

点滴静注用バンコマイシン[®]0.5「MEEK」(製造販売元: Meiji Seika ファルマ株式会社)を使用した。

2. 対象症例

2011年4月から2014年12月に当院に入院した MRSA 感染症患者のうち、VCM にて4日間以上治療を行い、ベイズ推定法を用いた再投与設計にて $400 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L} \leq \text{AUC}_{0-24} < 800 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$ にコントロールされた患者とし、さらに VCM による治療期間内に MRSA のみが検出された患者 49 例を対象とした。なお VCM 投与期間内に副腎皮質ステロイドを併用していた症例、VCM 投与中に他の抗 MRSA 薬を併用した症例は対象から除外した。

3. 検査方法

微量液体希釈法による VCM の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は、当院中央検査室にて血液、喀痰、尿、胸水、開放膿から検出された菌株を 18~24 時間培養した非選択培地から形態学上同一のコロニーを用いた。

日常検査においては、2015年4月以前に製造のマイクロスキャン[®] Pos Combo 3.1J パネル (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) を使用し、添付文書に従ってプロンプト法にて菌液を調製し、マイクロスキャン[®] WalkAway 40 Plus を用いた。

なお、基準となる測定法として、同菌株を用いて CLSI

標準法に準拠した寒天平板希釈法⁸⁾にて測定した。精度管理菌株は、*S. aureus* ATCC 29213 (JCM2874) を用いた。

4. 評価方法

まず、当院で行われているプロンプト法による MIC 測定結果が CLSI 標準法に準拠した測定法⁸⁾による測定結果とどの程度乖離しているか検証するため、プロンプト法および寒天平板希釈法による VCM の MIC 測定結果を比較し、両法の測定結果による MIC の分布および一致率の検討を行った。

そしてプロンプト法による MIC の測定結果ごとの VCM の治療効果を評価するため、性別、年齢、体重、血清 Cr 値、VCM の実測トラフ値、採血日、ベイズ推定による再設計後のトラフ値および AUC_{0-24} 、投与期間、さらに成人市中肺炎診療ガイドライン⁹⁾や平野らの報告¹⁰⁾を参考に、VCM 投与前後の WBC 数、CRP、体温を調査項目とし、レトロスペクティブにカルテ調査を行った。なお肺炎と診断され、喀痰培養から MRSA のみが検出された症例を MRSA 肺炎症例、および敗血症と診断され、血液培養から MRSA のみが検出された症例を MRSA 敗血症症例とそれぞれ定義し、その際に検出された MRSA を感染症の起原菌と判定した。

有効性の判定は「VCM 投与終了日の①WBC 数 9,000/ μL 以下、②体温 37.0°C 以下、③CRP が 70% 以上減少もしくは基準範囲の 0.3 mg/dL 以下」の3項目のうち、3項目すべてを満たした症例を「著効」、2項目満たした症例を「有効」、1項目以下の症例を「効果不十分」と分類し、プロンプト法にて測定された [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群に分け比較検討した。また、併せて細菌学的効果を評価するため、VCM 投与後に MRSA が陰性となった症例を「消失」、臨床効果にて有効以上で抗菌薬治療が終了かつ細菌検査オーダまたは検査依頼がなかった症例を「推定消失」、効果不十分かつ細菌検査オーダまたは検査依頼がなかった症例を「推定存続」、MRSA が継続して認められている症例を「存続」と分類し、プロンプト法にて測定された [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群、群間での MRSA 感染症患者全例、MRSA 肺炎症例、MRSA 敗血症症例ごとに比較検討した。なお再設計後の AUC_{0-24} および血中トラフ濃度は、VCM 血中濃度シミュレーションソフト「バンコマイシン [MEEK] TDM 解析ソフト ver.2.1」を用い、実測の血中濃度を基にベイズ推定法にて予測した。

5. 統計処理

IBM SPSS[®] Statistics 21 を用いて、t-検定、fisher の正確確率検定および Mann-Whitney の U 検定にて解析し、有意水準を $p < 0.05$ とした。

6. 倫理的配慮

本研究は当院の倫理委員会の承認を得て実施された。

Table 1. Background of all patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 27)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 22)	P value
Sex (male/female)	21/6	18/4	0.506 ^{*5}
Age (years)	75.0 \pm 14.2	75.3 \pm 13.4	0.951 ^{*6}
Body weight (kg)	52.1 \pm 11.4	55.4 \pm 12.1	0.324 ^{*6}
Serum Cr (mg/dL)	0.77 \pm 0.45	0.75 \pm 0.36	0.843 ^{*6}
Days of TDM ^{*1} blood withdrawal ^{*2} (days)	4.1 \pm 1.5	3.4 \pm 0.7	0.057 ^{*6}
VCM dose on the first day of administration (g)	1.28 \pm 0.49	1.34 \pm 0.46	0.698 ^{*6}
WBC count ^{*3} (μL)	9,611 \pm 3,751	10,668 \pm 4,799	0.391 ^{*6}
CRP ^{*2} (mg/dL)	9.98 \pm 6.40	11.13 \pm 7.35	0.562 ^{*6}
Body temperature ^{*3} ($^{\circ}\text{C}$)	37.8 \pm 0.94	37.79 \pm 0.78	0.844 ^{*6}
VCM trough level in blood ^{*4} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	13.65 \pm 5.24	13.80 \pm 5.74	0.924 ^{*6}
VCM trough level in blood by Bayesian estimation ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	17.09 \pm 4.22	15.00 \pm 2.84	0.51 ^{*6}
AUC ₀₋₂₄ /MIC by Bayesian estimation (mg·h/L)	543.65 \pm 103.87	502.68 \pm 69.75	0.107 ^{*6}
Duration of VCM administration (days)	11.9 \pm 4.2	11.4 \pm 4.5	0.689 ^{*6}
Infection type	Pneumonia: 20 Pleurisy: 1 Sepsis: 4 Peritonitis: 2 Unidentified fever: 1 Others: 2	Pneumonia: 11 Pleurisy: 1 Sepsis: 6 Infective endocarditis: 1 Purulent arthritis: 1 Urinary tract infection: 1 Empyema: 1 Bacteremia: 1	

*1: Therapeutic drug monitoring

*2: After initial VCM administration

*3: Before the initial VCM administration

*4: Actual measurement by TDM

*5: Fisher's exact test

*6: Student's t-test

mean \pm S.D

II. 結 果

1. 患者背景

対象期間内に MRSA 感染症に対し VCM を投与した症例のうち、VCM 投与期間内にステロイドの使用がなく、VCM 投与中に他の抗 MRSA 薬を併用していない症例で、VCM の血中濃度が $400 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L} \leq \text{AUC}_{0-24} < 800 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$ に到達したのは 49 例であった。そのうち VCM に対する [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 27 例、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 22 例であり、患者背景を Table 1 に示した。また、そのうち MRSA 肺炎患者では [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 17 例、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 10 例、MRSA 敗血症患者では [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 4 例、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群が 6 例であり、患者背景をそれぞれ Table 2, Table 3 に示した。

MRSA 感染症患者全例、MRSA 肺炎症例、MRSA 敗血症症例のいずれにおいても、男女比、年齢、体重、血清 Cr 値、VCM 投与前 WBC 数、投与前 CRP (mg/dL)、投与前体温 ($^{\circ}\text{C}$)、実測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、ベイズ推定法による再設計後トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、および再設計後 AUC₀₋₂₄ (mg·hr/L)、投与期間において [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群と [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群の間に有意な差は認められなかった。

2. VCM MIC 測定の検討結果

対象菌株 49 株を各測定法にて MIC の測定を実施した

ところ、プロンプト法では VCM MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 27 株 (55.1%)、VCM MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 22 株 (44.9%) 検出されたのに対し、寒天平板希釈法では VCM MIC $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ が 34 株 (69.4%)、VCM MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 15 株 (30.6%) であり、VCM MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株は検出されなかった。また、*S. aureus* ATCC 29213 株は、プロンプト法では MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、寒天平板希釈法では MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

また、寒天平板希釈法を基準として、プロンプト法の VCM MIC 測定結果比較を Table 4 に示した。これらの結果、プロンプト法は寒天平板希釈法よりも高値になる傾向がみられ、さらに MIC $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株の一致率は 55.1% であった。

3. 臨床的有効性の比較

VCM 投与終了後の臨床的有効性を、日常検査のプロンプト法による MRSA 分離株に対する VCM の MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 2 群に分けて比較し Table 5 に示した。

MRSA 感染症全例での各有効段階 (「著効」「有効」「効果不十分」) における MIC 測定値の割合は、「著効」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (3.7%)、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 4 例 (18.2%)、「有効」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 10 例 (37.0%)、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 10 例 (45.4%)、「効果不十分」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 16 例 (59.3%)、[MIC

Table 2. Background of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia

Baseline characteristic	[MIC 1 $\mu\text{g/mL}$] (n = 17)	[MIC 2 $\mu\text{g/mL}$] (n = 10)	P value
Sex (male/female)	12/5	10/0	0.077* ⁴
Age (years)	77.8 \pm 13.9	79.6 \pm 6.3	0.718* ⁵
Body weight (kg)	50.2 \pm 10.3	54.7 \pm 9.2	0.258* ⁵
Serum Cr (mg/dL)	0.72 \pm 0.44	0.83 \pm 0.48	0.577* ⁵
Days of TDM blood withdrawal* ¹ (days)	4.1 \pm 1.8	3.4 \pm 0.7	0.223* ⁵
VCM dose on the first day of administration (g)	1.25 \pm 0.45	1.35 \pm 0.51	0.602* ⁵
WBC count* ² (/ μL)	9,582 \pm 3,877	10,200 \pm 3,931	0.694* ⁵
CRP* ² (mg/dL)	10.27 \pm 6.09	9.47 \pm 7.82	0.768* ⁵
Body temperature* ² ($^{\circ}\text{C}$)	38.01 \pm 0.87	37.62 \pm 0.92	0.281* ⁵
VCM trough level in blood* ³ ($\mu\text{g/mL}$)	13.80 \pm 5.59	14.38 \pm 5.86	0.802* ⁵
VCM trough level in blood by Bayesian estimation ($\mu\text{g/mL}$)	17.3 \pm 4.04	15.70 \pm 3.45	0.306* ⁵
AUC ₀₋₂₄ /MIC by Bayesian estimation (mg-h/L)	541.30 \pm 103.89	523.58 \pm 87.12	0.654* ⁵
Duration of VCM administration (days)	11.9 \pm 4.6	11.6 \pm 3.9	0.872* ⁵

*¹: After initial VCM administrationmean \pm S.D*²: Before the initial VCM administration*³: Actual measurement by TDM*⁴: Fisher's exact test*⁵: Student's t-testTable 3. Background of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis

Baseline characteristic	[MIC 1 $\mu\text{g/mL}$](n = 4)	[MIC 2 $\mu\text{g/mL}$] (n = 6)	P value
Sex (male/female)	4/0	4/2	0.333* ⁴
Age (years)	68.5 \pm 17.6	70.1 \pm 21.2	0.900* ⁵
Body weight (kg)	55.0 \pm 16.8	63.3 \pm 14.8	0.432* ⁵
Serum Cr (mg/dL)	0.95 \pm 0.62	0.77 \pm 0.28	0.548* ⁵
Days of TDM blood withdrawal* ¹ (days)	3.75 \pm 0.9	2.8 \pm 0.4	0.067* ⁵
VCM dose on the first day of administration (g)	1.25 \pm 0.64	1.33 \pm 0.41	0.807* ⁵
WBC count* ² (/ μL)	10,425.0 \pm 2,248.5	14,250.0 \pm 6,010.9	0.265* ⁵
CRP* ² (mg/dL)	11.70 \pm 6.71	15.86 \pm 6.13	0.341* ⁵
Body temperature* ² ($^{\circ}\text{C}$)	38.40 \pm 0.82	38.28 \pm 0.63	0.805* ⁵
VCM trough level in blood* ³ ($\mu\text{g/mL}$)	12.10 \pm 6.50	14.60 \pm 7.90	0.619* ⁵
VCM trough level in blood by Bayesian estimation ($\mu\text{g/mL}$)	16.90 \pm 3.43	13.90 \pm 2.37	0.143* ⁵
AUC ₀₋₂₄ /MIC by Bayesian estimation (mg-h/L)	568.07 \pm 95.81	473.50 \pm 49.14	0.071* ⁵
Duration of VCM administration (days)	13.2 \pm 5.2	9.3 \pm 3.4	0.185* ⁵

*¹: After initial VCM administrationmean \pm S.D*²: Before the initial VCM administration*³: Actual measurement by TDM*⁴: Fisher's exact test*⁵: Student's t-test

Table 4. Comparison of the VCM MIC measured by the Prompt method and Agar plate dilution method

	VCM MIC	Prompt method ($\mu\text{g/mL}$)	
		1	2
Agar dilution method ($\mu\text{g/mL}$)	≤ 0.5	22	12
	1	5	10
	2	0	0

(number of strains)

2 $\mu\text{g/mL}$] 群で 8 例 (36.4%) であった。「著効」・「有効」を合わせて「有効以上」とし、「効果不十分」との 2 群に区分し VCM の有効性について比較したところ、有効性

の傾向は MIC 測定値によって有意な差は認められなかった ($p = 0.114$)。

また、疾患ごとの両群間の有効性においては、MRSA 肺炎症例での各有効段階における MIC 測定値の割合は、「著効」が [MIC 1 $\mu\text{g/mL}$] 群では 1 例 (5.9%)、[MIC 2 $\mu\text{g/mL}$] 群では 2 例 (20.0%)、「有効」が [MIC 1 $\mu\text{g/mL}$] 群では 7 例 (41.2%)、[MIC 2 $\mu\text{g/mL}$] 群では 5 例 (50.0%)、「効果不十分」が [MIC 1 $\mu\text{g/mL}$] 群では 9 例 (52.9%)、[MIC 2 $\mu\text{g/mL}$] 群では 3 例 (30.0%) であり、「有効以上」と「効果不十分」との 2 群間での VCM の有効性比較では、有効性の傾向は MIC 測定値によって有意な差は認められなかった ($p = 0.347$)。

MRSA 敗血症症例での各有効段階における MIC 測定

Table 5. Clinical efficacy of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

All patients with MRSA infection* ¹	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 27)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 22)	P value
Clinical efficacy	N (%)	N (%)	
Success	11 (40.7)	14 (63.6)	0.114* ²
Cured	1 (3.7)	4 (18.2)	
Improved	10 (37.0)	10 (45.4)	
Failure	16 (59.3)	8 (36.4)	
<hr/>			
Patients with MRSA pneumonia	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 17)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 10)	P value
Clinical efficacy	N (%)	N (%)	
Success	8 (47.1)	7 (70.0)	0.347* ²
Cured	1 (5.9)	2 (20.0)	
Improved	7 (41.2)	5 (50.0)	
Failure	9 (52.9)	3 (30.0)	
<hr/>			
Patients with MRSA sepsis	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 4)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 6)	P value
Clinical efficacy	N (%)	N (%)	
Success	2 (50.0)	3 (50.0)	1.000* ²
Cured	0 (0.0)	1 (16.7)	
Improved	2 (50.0)	2 (33.3)	
Failure	2 (50.0)	3 (50.0)	

*¹: Pneumonia, Pleurisy, Sepsis, Infective endocarditis, Purulent arthritis, Urinary tract infection, Empyema, Bacteremia

*²: Mann-Whitney's U test

値の割合は、「著効」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 0 例 (0.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (16.7%), 「有効」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (50.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (33.3%), 「効果不十分」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (50.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 3 例 (50.0%) であり, 「有効以上」と「効果不十分」との 2 群間での VCM の有効性比較では, 有効性の傾向は MIC 測定値によって有意な差は認められなかった ($p = 1.000$).

4. 細菌学的有効性の比較

細菌学的評価については Table 6 に示した。

MRSA 感染症全例での各消失段階 (「消失」「推定消失」「推定存続」「存続」) ごとの MIC 測定値の割合は, 「消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 5 例 (18.5%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 12 例 (54.5%), 「推定消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (7.4%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (9.1%), 「推定存続」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (3.7%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (4.5%), 「存続」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 19 例 (70.4%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 7 例 (31.8%) であった。また「消失」・「推定消失」と「存続」・「推定存続」の 2 群間に区分し菌の消失率を比較したところ, 消失率の傾向は MIC 測定値によって有意な差は認められなかった ($p = 0.009$).

MRSA 肺炎症例での, 喀痰から検出された MRSA における各消失段階ごとの MIC 測定値の割合は, 「消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 3 例 (17.6%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 3 例 (30.0%), 「推定消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (5.9%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (10.0%),

「推定存続」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (5.9%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (20.0%), 「存続」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 12 例 (70.6%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 4 例 (40.0%) であった。また「消失」・「推定消失」と「存続」・「推定存続」の 2 群間の菌の消失率比較では, 消失率の傾向は MIC 測定値によって有意な差は認められなかった ($p = 0.481$).

また, MRSA 敗血症症例での, 血液から検出された MRSA における各消失段階ごとの MIC 測定値の割合は, 「消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (25.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 5 例 (83.3%), 「推定消失」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 1 例 (25.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 0 例 (0.0%), 「推定存続」では [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群 [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群の両群とも 0 例 (0.0%), 「存続」が [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では 2 例 (50.0%), [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群 1 例 (16.7%) であった。「消失」・「推定消失」と「存続」・「推定存続」の 2 群間の菌の消失率比較では, 消失率の傾向は MIC 測定結果によって有意な差は認められなかった ($p = 0.383$).

III. 考 察

MRSA 感染症に対する VCM の臨床的な有効性には, PK/PD パラメータのうち $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ が関係し, 臨床効果を期待するためには $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} \geq 400$ の血中濃度を保つ必要があるとされており²⁾, VCM 感受性と臨床効果との有意な相関関係も報告されている^{11~15)}.

しかし, 指標となる VCM の MIC 測定結果は測定方法によって異なることが知られており, 宮原らの報告では

Table 6. Microbiological efficacy of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

Source of infection: Total* ¹ All patients with MRSA infection	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 27)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 22)	P value
Microbiological efficacy	N (%)	N (%)	
Success	7 (25.9)	14 (63.6)	0.009* ²
MRSA eradication	5 (18.5)	12 (54.5)	
Presumed MRSA eradication	2 (7.4)	2 (9.1)	
Failure	20 (74.1)	8 (36.4)	
Presumed MRSA persistence	1 (3.7)	1 (4.5)	
MRSA persistence	19 (70.4)	7 (31.8)	
Source of infection: Sputum Patients with MRSA pneumonia	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 17)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 10)	P value
Microbiological efficacy	N (%)	N (%)	
Success	4 (23.5)	4 (40.0)	0.481* ²
MRSA eradication	3 (17.6)	3 (30.0)	
Presumed MRSA eradication	1 (5.9)	1 (10.0)	
Failure	13 (76.5)	6 (60.0)	
Presumed MRSA persistence	1 (5.9)	2 (20.0)	
MRSA persistence	12 (70.6)	4 (40.0)	
Source of infection: Blood Patients with MRSA sepsis	[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$](n = 4)	[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (n = 6)	P value
Microbiological efficacy	N (%)	N (%)	
Success	2 (50.0)	5 (83.3)	0.383* ²
MRSA eradication	1 (25.0)	5 (83.3)	
Presumed MRSA eradication	1 (25.0)	0 (0.0)	
Failure	2 (50.0)	1 (16.7)	
Presumed MRSA persistence	0 (0.0)	0 (0.0)	
MRSA persistence	2 (50.0)	1 (16.7)	

*¹: Sputum, Pleural effusion, Blood, Urine, Abscess*²: Mann-Whitney's U test

微量液体希釈法（ドライプレート法）の測定結果を基準とした場合、当院でも採用しているマイクロスキャン® Pos Combo 3.1J パネルを用いた検査法の一致率は、プロンプト法で 40.7%、基準濁度法で 81.3% とされており⁵⁾、プロンプト法では全体の 6 割程度が本来の値と一致していない可能性があった。そのため、まず本研究では寒天平板希釈法による測定結果を基準とし、同菌株を用いたプロンプト法による MIC 測定結果と比較したところ、MIC \leq 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ での一致率は 55.1% と、宮原らの報告と同様に低いものであった。さらにプロンプト法にて MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と測定された株は、寒天平板希釈法ではすべて MIC \leq 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と測定されており、プロンプト法による MIC 測定結果の信頼性に欠けるおそれが示唆された。

さらに本研究では MIC による治療効果の違いについて評価するため、400 mg \cdot hr/L \leq AUC₀₋₂₄<800 mg \cdot hr/L の範囲で保ち、[MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では計算上 AUC₀₋₂₄/MIC \geq 400、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群では計算上 AUC₀₋₂₄/MIC<400 となるよう症例を選別し評価を行ったところ、臨床効果および細菌学的効果において MIC 測定値の違いによる VCM の有効性には有意な差はなかった。

また、他の測定法において VITEK2®（シスメックス社）を用いた微量液体希釈法による MIC \leq 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA 感染症の治療成功率は 75% であるが、MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA による感染症の治療成功率は 44.7% であるといった阪野らの報告や¹⁴⁾、Auto-Scan W/A および Combo Panel（シーメンス社）を用いた微量液体希釈法にて測定した場合、MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA 感染症に対する VCM を含むグリコペチド系薬による治療成功率は 78.1% であるが、MIC=2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA による感染症の治療成功率は 31.3% であるといった竹末らの報告¹⁵⁾がある。

本研究では MRSA 感染症患者全例における [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群と [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群に対する VCM の治療効果は、有効以上の結果が得られた症例の割合がそれぞれ 40.7%、63.6% であり、肺炎症例では [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 47.1%、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 70.0%、敗血症症例では [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 50.0%、[MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群で 50.0% と、いずれの疾患においても両群とも阪野らの調査¹⁴⁾における MIC 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA に対する治療有効率に近い結果が得られた。

また、両報告のように MIC 測定値が高くなると、VCM

の有効率が低下するような傾向もみられなかった。なお有効性の判定の際に、2項目のみ満たして「有効」と定義したいずれの症例も、残り1項目も大きな悪化はみられなかった。

細菌学的評価においては、MRSA 感染症患者全例では [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群における VCM 治療後の MRSA の消失率が有意に高かったものの、疾患ごとの比較においては MRSA 肺炎症例、MRSA 敗血症症例ともに、両群間に有意差は認められなかった。このことから、臨床的有効性だけでなく細菌学的有効性も、プロンプト法で測定された [MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群と [MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 群間においては、VCM による有効性に差はなかった。

これらの結果から、マイクロスキャン®Pos Combo 3.1J パネルおよびマイクロスキャン®Walk Away 40 Plus を用いたプロンプト法で MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と測定されていても、実際には相当数の MIC 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である MRSA が、プロンプト法で MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と測定されたなかに含まれている可能性が示唆された。このため、プロンプト法で測定された MRSA においては、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であっても MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA と治療有効性に差がなかったものと考えられた。加えて、薬剤感受性検査における測定誤差は少なからず生じるものであり、微量液体希釈法を含む希釈法による MIC 値は ± 1 管差は誤差範囲とされていることから、今回の結果と合わせ、プロンプト法にて測定された VCM に対する MIC 値をそのまま治療効果予測に用いることは適切ではないと考えられる。

また、2011年に改定された米国感染症学会による成人および小児における MRSA 感染症の治療に関する診療ガイドラインにも、VCM の MIC 値が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は区別できないこと、測定法によっては MIC 値が高く出やすいことから、VCM の MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の場合には MIC 値にかかわらず治療を受けている患者の臨床経過が VCM による治療の継続を決定する、と記載されている¹⁶⁾。このことから、従来は MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA に対しては VCM の有効性が乏しいといわれているものの^{2,5)}、プロンプト法で測定された MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA に対しては、代替薬として通常用いられる DAP や LZD にただちに必要変更の必要性は乏しく、VCM も治療選択肢の一つとして選択しえるものと考えられた。しかし測定法や感染部位によっては、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合、VCM の治療効果が劣るという報告もあり、菌血症や重症肺炎では代替療法を検討する必要があるとされていることから^{15,17-21)}、いったん MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と測定されると、プロンプト法による結果であっても“真の VCM MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ”の株である可能性を考慮せざるをえず、VCM を治療選択肢に加えることは困難となる。そのため、MRSA 感染症に対して精度の高い治療を行うためには、より正確な薬剤感受性結果の測定が必要不可欠

である。プロンプト法とマイクロスキャンパネルによる VCM の MIC 値が高い傾向があることを受け、2015年4月からは改良された Combo パネルが使用されており、改良パネルでは VCM の MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株の割合は減少している。今後もより精度の高い検査法を選択することが、VCM を用いた MRSA 感染症治療を行ううえで必要であると考えられる⁵⁾。

このことから、 $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} \geq 400$ が臨床的および細菌学的効果を予測する指標となるとされているものの、ただ報告された MIC を鵜呑みにするのではなく、施設ごとの検査法によって得られた MIC の相関を検証し、差異とその特徴を把握したうえで、治療薬を選択する必要があると言える。

なお、本論文の主要な部分は、第62回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

利益相反自己申告：著者 野口雅久はファイザー株式会社から資金援助を受けている。筆頭著者を含むその他の著者は申告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本化学療法学会, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編: MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2014, 日本化学療法学会/日本感染症学会, 2014; 6-16
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域— 編: 抗菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会/日本 TDM 学会, 2012; 19-25
- 3) Moise-Broder P A, Forrest A, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-42
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement, CLSI document M100-S22, CLSI, Wayne, Pa, USA, 2012
- 5) 宮原悠太, 敷地恭子, 古谷裕美, 阿座上匠, 原田美紀, 水野秀一, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の VCM MIC 測定における細菌懸濁液調整手法の重要性. *医学検査* 2014; 63: 331-6
- 6) Nakashima H, Kameko M, Takahashi H, Saito H: Comparing antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin using Microscan® (Pos Combo 3.1J) and conventional methods. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 291-3
- 7) Hsua D I, Hidayat L K, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusof A, et al: Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 378-85
- 8) 永山在明, 山口恵三, 渡邊邦友, 田中正利, 小林寅喆, 永沢善三: 抗菌薬感受性測定法検討委員会最終報告 2007年. *日化療会誌* 2008; 56: 49-57

- 9) 日本呼吸器学会, 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2008; 38-9
- 10) 平野龍一, 手代森隆一, 立花直樹: 当院における Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring 実施率改善に向けた取り組みと臨床評価。環境感染誌 2014; 29: 117-21
- 11) Rybak M J: The pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006; 42 (Suppl 1): S35-9
- 12) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501
- 13) Sakoulas G, Moise-Broder P A, Schentag J, Forrest A, Moellering R C Jr, Eliopoulos GM: Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004; 42: 2398-402
- 14) 阪野和重, 三木康弘, 山内悠起子, 中西俊介, 籾 忠宏, 口広智一, 他: バンコマイシンの血中トラフ濃度と MIC による MRSA 肺炎治療の評価。TDM 研究 2010; 27: 158-62
- 15) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J Infect Chemother 2011; 17: 52-7
- 16) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: 1-38
- 17) Wang J L, Wang J T, Sheng W H, Chen Y C, Chang S C: Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC= $2 \mu\text{g}/\text{L}$, by the broth microdilution method. BMC Infect Dis 2010; 10: 159
- 18) Soriano A, Marco F, Martínez J A, Pisos E, Almela M, Dimova V P, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46: 193-200
- 19) Van Hal S J, Lodise T P, Paterson D L: The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2012; 54: 755-71
- 20) Lodise T P, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro B M, et al: Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3315-20
- 21) Moise P A, Sakoulas G, Forrest A, Schentag J J: Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2582-6

Efficacy of vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains with minimum inhibitory concentration of 1 and 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the Prompt method using a MicroScan[®] Pos Combo 3.1J panel

Naoya Tagui¹⁾, Yoshiko Suzuki²⁾, Masayoshi Kondo¹⁾, Makihiko Nagano¹⁾,
Masato Yoshida¹⁾, Kazutoshi Sugaya¹⁾, Hiroshi Maruyama³⁾, Hidemasa Nakaminami⁴⁾,
Norihisa Noguchi⁴⁾ and Kazuya Murata¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Central Clinical Laboratory, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

³⁾ Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

⁴⁾ Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

In recent years, the index, an $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$, of $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ has been considered as a predictor for the clinical and bacteriological efficacy of vancomycin (VCM) treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. In addition, an MIC of $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ is associated with a higher rate of failed VCM treatment. However, the $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ values vary depending on the method used for their measurement. It has been reported that the Prompt method revealed higher VCM MIC values than the reference turbidity method when the MicroScan[®] Pos Combo 3.1J panels manufactured before April 2015 were used.

In this study, we compared the efficacy of VCM treatment in 49 patients with various MRSA infections admitted to our hospital between April 2011 and December 2014. Patients were divided into two groups according to the MIC of either 1 or 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ measured using MicroScan[®] Pos Combo 3.1J panels (Prompt method). The relevance of MICs measured by this method to the therapeutic efficacy of VCM was examined.

Comparison of the efficacy rates between the two MIC groups (1 vs. 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) showed no significant difference in the therapeutic efficacy of VCM among all patients with MRSA infections (40.7% vs. 63.6%, $p = 0.114$), patients with MRSA pneumonia (47.1% vs. 70%, $p = 0.347$), and patients with MRSA sepsis (50% vs. 50%, $p = 1.000$). Consequently, no correlation was found between MIC measured by the Prompt method and therapeutic efficacy of VCM in the two groups. Thus, these measurements were considered difficult for direct use when predicting the therapeutic efficacy of VCM. However, the results also suggest that a therapeutic efficacy comparable with that for MRSA strains with an MIC of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ can be obtained for strains with MIC of 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ by achieving an $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ of $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$. This represents another basis to suggest that appropriate therapeutic agents should be selected after completely understanding the characteristics of the test method used, rather than solely relying on the measured MIC values.