

# 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告

## —呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会（前委員長: 五島瑛智子）は好気性の一般細菌を対象とした微量液体希釈法について検討を加え、測定方法や培地などについて報告し、それを日本化学療法学会標準法として制定した（Chemotherapy 38: 102~105, 1990）。さらに、栄養要求性の厳しい菌種を対象とした培地成分や嫌気性菌を対象とした微量液体希釈法などについても検討し、学会標準法に追加・修正した（Chemotherapy 41: 183~189, 1993）。今回は抗菌薬のブレイクポイントについて検討を行い、呼吸器感染症と敗血症における臨床的なブレイクポイントを設定し、学会におけるブレイクポイント（案）として第41回日本化学療法学会総会（1993年、東京）において提案し、学会員から意見を広く求めた。その後、原案に若干の修正を加え、ここに日本化学療法学会において規定した呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイントとして報告する。

委員長	齋藤 厚	琉球大学医学部第一内科学教室
委員	稲松 孝思	東京都老人医療センター感染症科
	岡田 淳	関東通信病院臨床検査科
	小栗 豊子	順天堂大学医学部附属病院中央臨床検査科
	菅野 治重	千葉大学医学部附属病院検査部
	草野 展周	琉球大学医学部附属病院検査部
	公文 裕巳	岡山大学医学部泌尿器科学教室
	山口 惠三	東邦大学医学部微生物学教室
	渡辺 彰	東北大学抗酸菌研究所内科
	渡辺 邦友	岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

\*本ブレイクポイントに関してご意見がおありの方は、日本化学療法学会事務局・抗菌薬感受性測定法検討委員会まで文章にてご連絡下さい。

[宛先] 〒141  
東京都品川区上大崎 2-20-8  
日本化学療法学会事務局  
抗菌薬感受性測定法検討委員会  
TEL: 03-3493-7129

## はじめに

薬剤感受性の定量的表現である MIC (minimum inhibitory concentration) が測定可能であれば、各臓器感染において各薬剤のブレイクポイントが設定されるのが理想である。抗菌薬の組織への移行性は臓器によってかなり異なっており、本来は感染症の部位によって設定する必要がある。しかし、諸外国で利用されているブレイクポイントは感染症の病態は考慮せず、各薬剤において1ないし2つのブレイクポイントが設定されているだけであった。

また、現在最も利用されている NCCLS (米国臨床検査標準委員会) のブレイクポイントは基礎資料が米国の薬剤投与量および体内動態にもとづいて作成されたものであり、わが国の実状とやや異なっている。そのため、本邦における常用投与量に合わせたブレイクポイントを検討する必要がある。

以上のようなことより日本化学療法学会ではわが国における抗菌薬の常用投与量および組織移行性などの基礎データにもとづいて、感染部位別にブレイクポイントの設定を行うことにした。今回の検討ではまず、呼吸器感染症と敗血症について解析を試みた。

## 呼吸器感染症における抗菌薬のブレイクポイント

### 1) 抗菌薬のブレイクポイント

ブレイクポイントの概念としては対象の菌が抗菌薬に対して耐性あるいは感性であるかを判定する細菌学的なブレイクポイントと、感染症の患者に投与して臨床的に有効かどうかのための判定を行う臨床的なブレイクポイントの2つがある。今回、設定したブレイクポイントは臨床家が抗菌薬を選択する際の指標となることを前提とした臨床的なブレイクポイントである。

### 2) 臨床的ブレイクポイントの定義

本委員会における臨床的ブレイクポイントの定義としては、感染症に対して抗菌薬の臨床的効果 (80%以上の有効率) が期待できる MIC 値をブレイクポイント (Breakpoint MIC) とした。

### 3) 対象とした感染症および菌種

今回の検討で対象とした感染症は呼吸器感染症であるが、これを病態および治療効果が異なる肺炎と慢性気道感染症の2疾患群に分け、それぞれの疾患における各薬剤のブレイクポイントを設定した。

対象とした菌種は一般的な好気性菌とした。この際、菌種を区別せず、一括して取り扱った。また、嫌気性菌については十分な臨床データが得られなかったため、今回は除外した。

### 4) 臨床症例からのブレイクポイントの求め方

各製薬メーカーから提供された呼吸器感染症における新薬治験の二重盲検比較試験のデータから得られた症例のうち、起炎菌と推定された分離菌の MIC が測定され、かつ臨床的効果が判定されていた症例を解析対象とした。起炎菌と推定された分離菌の MIC と臨床的効果 (有効率) をもとに各薬剤グループの臨床的なブレイクポイントを設定した。

例として注射用セフェム系とカルバペネム系の薬剤の MIC と臨床効果の関連を表1, 2に示した。これによると注射用セフェム系薬剤の肺炎におけるブレイクポイントは  $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  となり、カルバペネム系薬剤では肺炎は  $1.56$  または  $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  となる。

表 1. 分離菌のMICと臨床効果との関係 (注射用セフェム系薬剤)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	肺 炎 (n=339)	慢性気道感染症 (n=393)
$\leq 0.025$	31/44 (70.5)	52/60 (86.7)
0.05	40/51 (78.4)	47/53 (88.7)
0.1	52/57 (91.2)	54/70 (77.1)
0.2	31/38 (81.6)	34/42 (81.0)
0.39	23/29 (79.3)	11/14 (78.6)
0.78	25/29 (86.2)	27/33 (81.8)
1.56	20/26 (76.9)	11/17 (64.7)
3.13	14/17 (82.4)	20/32 (62.5)
6.25	5/10 (50.0)	3/15 (20.0)
12.5	6/11 (54.5)	11/17 (64.7)
25.0	5/8 (62.5)	3/5 (60.0)
50.0	3/4 (75.0)	3/7 (42.9)
$\geq 100$	11/15 (73.3)	12/28 (42.9)
	266/339 (78.5)	288/393 (73.3)

( ) : 有効率

表 2. 分離菌のMICと臨床効果との関係 (カルバペネム系薬剤)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	肺 炎 (n=56)	慢性気道感染症 (n=119)
$\leq 0.025$	25/26 ( 96.2)	28/32 ( 87.5)
0.05	6/7 ( 85.7)	3/5 ( 60.0)
0.1	4/4 (100 )	9/11 ( 81.8)
0.2	4/6 ( 66.7)	13/13 (100 )
0.39	7/7 (100 )	14/15 ( 93.3)
0.78	1/1 (100 )	12/14 ( 85.7)
1.56	2/2 (100 )	8/12 ( 66.7)
3.13		5/11 (45.4)
6.25	0/1 ( 0.0)	0/1 ( 0.0)
12.5		1/3 ( 33.3)
25.0	1/2 ( 50.0)	0/2 ( 0.0)
$\geq 50$		
	50/56 ( 89.3)	93/119 ( 78.2)

( ) : 有効率

### 5) 臨床的ブレイクポイントに関与する因子の検討

抗菌薬の治療効果に影響を及ぼす因子として表3のようなものが考えられる。抗菌薬の臨床的効果は薬剤の感染組織移行濃度と抗菌活性 (MIC) に最も左右されると考えられるが、ブレイクポイントに強く関与するそれ以外の因子としては薬剤体内動態では最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、血中半減期 ( $T_{1/2}$ )、AUC (area under the curve), time above MIC, 蛋白結合率などが考えられる。

また、薬剤の抗菌特性 (静菌的か殺菌的か、PAEの有無、など)、患者要因 (感染防御機構に影響を及ぼす基礎疾患や薬剤の使用、医療操作の有無、など)、さらに感染の重症度なども重要である。AUC に関しては  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  にて代用可能であるが、time above MIC については原因菌の MIC がそれぞれ異なるので、各症例毎に異なるものである。薬剤の蛋白結合率は因子としての比重が低いものと考えられた。患者側の要因は患者個人における選択要因が増え過ぎるということと普遍的な因子となりにくいという点から除外した。

最終的にブレイクポイントに関与する因子として① $C_{max}$  (常用投与量時)、② $T_{1/2}$  (常用投与量時)、③感染部位 (組織移行性)、④抗菌剤の抗菌特性 (殺菌、静菌、PAE) の4つの因子を採択し、これによるブレイクポイントの設定を試み、最終的に次項の計算式を作成した。

表 3. 抗菌薬の治療効果に影響する因子

#### 1. 薬剤動態

血中濃度: 最高血中濃度,  $T_{1/2}$ , AUC, time above MIC, など  
 組織内濃度 (または検体中濃度)  
 薬剤の安定性 (代謝および排泄)  
 蛋白結合率  
 対象者: 健常人, 感染患者, 年齢, 体重, 臓器障害の有無と程度  
 薬剤濃度の測定方法

#### 2. 薬剤

薬剤の安定性 (培養および保存温度での安定性)  
 MICに影響する因子: 測定方法, 培地, 培地pH  
 抗菌特性  
 耐性機序

#### 3. 患者

易感染性: 感染防御機構に影響を及ぼす基礎疾患や治療  
 感染の重症度  
 基礎疾患の有無と程度  
 侵襲的医療行為の有無

## 6) ブレイクポイント理論値計算式の設定

前記の4因子を定数化して代表的抗菌薬の臨床データから算出されたブレイクポイントと一致するように計算式を設定した。最終的なブレイクポイントの理論値計算式を図1に示した。

図 1. ブレイクポイント理論値の計算方法

$$\text{計算式: Breakpoint MIC} = C_m \times t \times R_{tr} \times A$$

$C_m$ : 最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) より規定される定数

- 32 :  $C_{max} > 400 \mu\text{g/ml}$
- 16 :  $200 < C_{max} \leq 400$
- 8 :  $50 < C_{max} \leq 200$
- 4 :  $10 < C_{max} \leq 50$
- 2 :  $1 < C_{max} \leq 10$
- 1 :  $C_{max} \leq 1$

t: 作用時間 (半減期) より規定される定数

- 1 :  $T_{1/2} > 3 \text{ h}$
- 0.5 :  $1 < T_{1/2} \leq 3$
- 0.25 :  $T_{1/2} \leq 1$

$R_{tr}$ : 組織移行性 (最高組織内濃度/最高血中濃度比 (R) より規定)

- 4 :  $R > 10$
- 2 :  $1.2 < R \leq 10$
- 1 :  $0.12 < R \leq 1.2$
- 0.5 :  $0.012 < R \leq 0.12$
- 0.25 :  $R \leq 0.012$

A: 抗菌作用特性

(PAE, 殺菌および静菌作用等の特性を勘案して決定)

- 2 : アミノ配糖体系
- 1 :  $\beta$ -ラクタム系 (ペニシリン, セフェム, モノバクタム, カルバペネム), ニューキノロン系
- 0.5 : テトラサイクリン系, マクロライド系, クリンダマイシン系

7) 計算式からのブレイクポイントの設定

設定したブレイクポイントの計算式にもとづき、得られた数値がブレイクポイントの定義を満たした場合、あるいは満足すると推定するに十分な資料が存在した場合、これを各薬剤のブレイクポイントとした。計算式によって得られたブレイクポイント算出例のデータの一部分を表4に示した。

表4. ブレイクポイントの算出例

Drug	C <sub>max</sub>	C <sub>sp</sub>	T <sub>1/2</sub>	R <sub>sp</sub>	C <sub>m</sub>	t	R <sub>tr</sub>		A	Breakpoint MIC	
							PN	CB		肺炎	慢性気道感染症
A	143.8	2.2	1.67	0.015	8	0.5	1	0.5	1	4	2
B	69.5	2.1	1.64	0.030	8	0.5	1	0.5	1	4	2
C	13.0	0.44	0.42	0.033	4	0.25	1	0.5	1	1	0.5
D	1.95	0.22	2.29	0.112	2	0.5	1	0.5	1	1	0.5
E	2.9	0.76	0.98	0.262	2	0.25	1	1	1	0.5	0.5
F	92.0	1.8	0.68	0.019	8	0.25	1	0.5	1	2	1
G	40.1	1.6	0.97	0.039	4	0.25	1	0.5	1	1	0.5
H	93.4	1.2	1.8	0.012	8	0.5	1	0.5	1	4	2
I	11.5	2.3	1.82	0.2	4	0.5	1	1	2	4	4
J	11.5	1.6	1.75	0.139	4	0.5	1	1	2	4	4
K	5.6	0.3	2.0	0.2	2	0.5	1	1	2	2	2
L	1.11	2.81	3.53	2.531	2	1.0	1	2	0.5	1	2
M	2.83	2.75	4.6	0.971	2	1.0	1	1	1	2	2
N	1.04	0.4	3.0	0.384	2	1.0	1	1	1	2	2
O	1.69	1.72	8.0	1.017	2	1.0	1	1	1	2	2
P	1.22	1.44	4.0	1.180	2	1.0	1	1	1	2	2
Q	2.62	0.79	6.1	0.301	2	1.0	1	1	0.5	1	1

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度 (μg/ml)

C<sub>sp</sub>: 最高喀痰中濃度 (μg/ml)

T<sub>1/2</sub>: 血中薬剤半減期 (h)

R<sub>sp</sub>: 最高喀痰中濃度/最高血中濃度比

C<sub>m</sub>: 最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) より規定される定数

t: 作用時間 (半減期より規定される定数)

R<sub>tr</sub>-PN: 肺組織移行性 (血中濃度のほぼ0.2~1.2倍)

R<sub>tr</sub>-CB: 喀痰移行性 (最高喀痰中濃度/最高血中濃度比 (R) より規定)

A: 抗菌薬の作用特性

Drug: 注射用セフェム系 (A,B), 経口用セフェム系 (C~E), 注射用ペニシリン系 (F), カルバペネム系 (G), モノバクタム系 (H), アミノ配糖体系 (I~K), マクロライド系 (L), ニューキノロン系 (M~P), テトラサイクリン系 (Q)

## 8) 各薬剤におけるブレイクポイント

各薬剤における最終的なブレイクポイントを表5, 6に示した。

ここに示した各々の薬剤のブレイクポイントは実際の症例（二重盲検比較試験）の臨床効果（有効率80%以上）をすべて満足するものであった。但し、基礎データおよび条件に合致する症例数が不足した薬剤においてはブレイクポイントが設定できなかった。そのなかには現在でも重要な薬剤でもあるEM, TC, CLDM, PCGなどの薬剤が含まれている。

表5. 呼吸器感染症におけるブレイクポイント (1)

Group	Drug	投与経路	Dose (1回投与量)	Breakpoint MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
				肺炎	慢性気道感染症
CEPs	CEZ	IV	1.0 g	4	2
	CTM	IV	1.0 g	4	1
	CPZ	IV	1.0 g	4	2
	CMX	IV	1.0 g	4	2
	CTX	IV	1.0 g	2	0.5
	CZX	IV	1.0 g	4	2
	CDZM	IV	1.0 g	4	2
	CAZ	IV	1.0 g	4	2
	CCL	PO	500 mg	1	0.5
	CFIX	PO	200 mg	1	0.5
	CPDX-PR	PO	200 mg	1	0.5
	CXM-AX	PO	500 mg	1	0.5
	CFDN	PO	200 mg	1	0.5
	CEMT-PI	PO	500 mg	1	0.5
	CFPZ	PO	250 mg	1	0.5
	CTM-HE	PO	400 mg	0.5	0.25
	CETB	PO	200 mg	1	0.5
	CCMT-PI	PO	200 mg	1	0.5
	CFTM-PI	PO	200 mg	0.5	0.5
	CDTR-PI	PO	200 mg	1	0.5
PCs	ABPC	IV	1.0 g	2	1
	PIPC	IV	2.0 g	2	1
	TIPC	IV	1.0 g	2	1
	ASPC	IV	1.0 g	4	2
	SBT/ABPC	IV	1.5 g	4	2
	CVA/TIPC	IV	1.6 g	4	2
	ABPC	PO	500 mg	0.5	0.125
	AMPC	PO	250 mg	1	0.5
Carbapenems	IPM/CS	IV	500 mg	1	0.5
Monobactams	AZT	IV	1.0 g	4	2
	CRMN	IV	1.0 g	4	2

表 6. 呼吸器感染症におけるブレイクポイント (2)

Group	Drug	投与経路	Dose (1回投与量)	Breakpoint MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
				肺炎	慢性気道感染症
AGs	GM	IV	60 mg	2	2
	TOB	IM	60 mg	2	2
	DKB	IV	100 mg	2	2
	AMK	IM	200 mg	4	4
	SISO	IM	75 mg	2	2
	MCR	IM	60 mg	2	2
	ASTM	IM	200 mg	4	4
	NTL	IM	75 mg	2	2
	ISP	IM	200 mg	4	4
	ABK	IM	75 mg	2	2
MLs	RKM	PO	200 mg	1	1
	MDM	PO	400 mg	2	2
	RXM	PO	150 mg	2	2
	CAM	PO	200 mg	1	2
	MOM	PO	600 mg	0.5	0.5
NQs	NFLX	PO	200 mg	1	1
	ENX	PO	200 mg	2	2
	OFLX	PO	200 mg	2	2
	CPFX	PO	200 mg	2	2
	TFLX	PO	150 mg	1	1
	LFLX	PO	200 mg	2	2
	SPFX	PO	200 mg	1	2
	FLRX	PO	200 mg	2	2
	LVFX	PO	100 mg	2	2
TCs	MINO	PO	100 mg	1	1
	DOXY	PO	100 mg	1	1

## 9) 特殊な菌種および薬剤について

今回は菌種別の評価は行わなかった。しかし、*Moraxella catarrhalis* や *Haemophilus influenzae* などの  $\beta$ -lactamase 産生菌、PBP (penicillin-binding protein) の変化によるペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* や methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、そして嫌気性菌などに関しては別途に設定する必要があると思われるが、今後の検討課題とした。

## 敗血症における抗菌薬のブレイクポイント

## 1) 検討症例と方法

敗血症は1施設の症例について検討し、*Pseudomonas aeruginosa*または*S. aureus*敗血症の単独薬剤治療例のみを対象とした。分離菌のMICの測定については日本化学療法学会標準法に基づく寒天平板希釈法または微量液体希釈法に準じて行った。薬剤については $\beta$ -lactam系薬剤を中心に検討し、アミノ配糖体やニューキノロン系薬剤では臨床的データによる裏付けがないため、除外した。

## 2) 敗血症における臨床的ブレイクポイントの設定

個々の症例における最高血中濃度/分離株MIC (P/M比)を求め、臨床効果と対比した。80%以上の臨床効果が得られるP/M比を仮のブレイクポイントとした。但し、解析対象症例のほとんどが高齢者であり、実際の薬剤濃度は健康成人の約1.5倍と考えられるため、実際のブレイクポイントは仮のブレイクポイントの約1.5倍として推定した。

検討した106例のP/M比と臨床効果との関係(表7)ではP/M比32以上の症例で100%近い臨床効果が得られ、それ以下では有効率が大幅に減少した。これより仮のブレイクポイントはP/32と考えられたが、対象症例が高齢者であるための補正を行い、実際のブレイクポイントをP/50と決定した。

表7. 敗血症における治療薬の推定最高血中濃度/MIC比と臨床効果

P/M*	起炎菌		Total (n=106)
	<i>P.aeruginosa</i> (n=50)	<i>S.aureus</i> (n=56)	
<2	0/14 ( 0.0)	6/12 ( 50.0)	6/26 ( 23.1)
2~4	2/3 ( 66.7)	2/6 ( 33.3)	4/9 ( 44.4)
4~8	4/10 ( 40.0)	5/7 ( 71.4)	9/17 ( 52.9)
8~16	5/9 ( 55.6)	5/9 ( 55.6)	10/18 ( 55.6)
16~32	3/5 ( 60.0)	5/7 ( 71.4)	8/12 ( 66.7)
32~64	6/6 (100 )		6/6 (100 )
64~128	3/3 (100 )	4/4 (100 )	7/7 (100 )
≥128		10/11 ( 90.9)	10/11 ( 90.9)

\*P/M: 治療薬の推定最高血中濃度/MIC

( ): 有効率

## 3) ブレイクポイントの計算式の設定

臨床症例から得られた各薬剤のブレイクポイントは呼吸器感染症のブレイクポイント計算式の $R_{tr}$ (組織移行性)を0.5とすることによって、多くの薬剤で一致し、若干差が認められた薬剤でも1管以内であった。このことより敗血症においては $R_{tr}=0.5$ にすることによって呼吸器感染症の計算式をそのまま利用可能であった。

このようにして求めた敗血症における臨床的な各薬剤のブレイクポイントを表8に示した。

今回の検討では多施設における検討成績でなく、高齢者に偏った症例が対象であったこと、他薬剤併用の扱い、菌種間の差を無視したこと、 $\beta$ -lactam系薬剤以外の薬剤については未検討であること、などの問題点が残っており、今後、検討が必要である。

表 8. 敗血症におけるブレイクポイント

Group	Drug	投与経路	Dose (1回投与量)	Breakpoint MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
CEPs	CEZ	IV	1.0 g	2
	CTM	IV	1.0 g	2
	CPZ	IV	1.0 g	2
	CMX	IV	1.0 g	2
	CTX	IV	1.0 g	1
	CZX	IV	1.0 g	2
	CDZM	IV	1.0 g	2
	CAZ	IV	1.0 g	2
PCs	ABPC	IV	1.0 g	1
	PIPC	IV	2.0 g	1
	TIPC	IV	1.0 g	1
	ASPC	IV	1.0 g	2
	SBT/ABPC	IV	1.5 g	2
	CVA/TIPC	IV	1.6 g	2
Carbapenems	IPM/CS	IV	500 mg	0.5
Monobactams	AZT	IV	1.0 g	2
	CRMN	IV	1.0 g	2

## おわりに

わが国におけるブレイクポイント設定ははじめての試みである。わが国独自の定義の設定やどのようなタイプのブレイクポイント (High, Low または Sensitive, Resistant など) を使用するか, 感染部位別か菌種別かなどの検討を行った後, 最終的にここで示したようなブレイクポイントを日本化学療法学会の呼吸器感染症および敗血症のブレイクポイントとして規定した。

ここであげたブレイクポイントの計算式は現在最も信頼のおける二重盲検比較試験の成績を基にして作成されたものである。従って, これに値する資料が得られなかった PCG, EM, CLDM, TC, 等の薬剤についてのブレイクポイントは設定できなかった。しかし, 今後信頼性の高い基礎資料等が報告された場合には, その資料に基づいてブレイクポイントを設定する予定である。また, 今後開発される薬剤についても, その都度本計算式によってブレイクポイントを設定し, 報告していく予定である。

最後に各製薬メーカーには膨大な資料の提出をお願いしたが, 快く応じていただいたことに謝意を表したい。

## 主要参考文献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically—second edition; Approved Standard. NCCLS document M 7-AS. NCCLS, Villanova, 1990
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Development for in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; Tentative Guideline. NCCLS document M 23-T. NCCLS, Villanova, 1990
- 3) A Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Breakpoint in in-vitro antibiotic sensitivity testing. J Antimicrob Chemother 21: 701~710, 1988
- 4) Baquero F: European standards for antibiotic susceptibility testing; Towards a theoretical consensus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 9: 492~495, 1990