

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1997 年）

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会は、尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイントについての検討を行い、その計算式を設定し、本式より予測される尿路感染症に対する各抗菌薬のブレイクポイント（案）を提示した。それらは、日本化学療法学会雑誌第 44 巻 664～679（1996）に掲載され、本年 4 月 30 日までを公示期間として会員の意見を聴取した。今回、公示期間に寄せられた意見をもとに修正を加え、最終報告として「尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント」をここに示す。

委員長	守 殿 貞 夫	神戸大学医学部泌尿器科
委員	河 田 幸 道	岐阜大学医学部泌尿器科
	公 文 裕 巳	岡山大学医学部泌尿器科
	平 井 敬 二	杏林製薬(株)創薬企画部
	広 瀬 崇 興	札幌医科大学泌尿器科
	松 本 哲 朗	九州大学医学部泌尿器科
	山 口 恵 三	東邦大学医学部微生物学
	吉 田 正	塩野義製薬(株)医薬研究開発部
	渡 辺 邦 友	岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設
担当理事	上 野 一 恵	岐阜大学
アドバイザー	斎 藤 厚	琉球大学医学部第一内科
解析担当	寺 西 孝 司	塩野義製薬(株)解析センター
委員会事務取り扱い	荒 川 創 一	神戸大学医学部泌尿器科
	松 井 隆	神戸大学医学部泌尿器科

尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント

はじめに

抗菌薬の臨床的有用性を評価するひとつの方法として、近年、臨床的ブレイクポイントの概念が普及しつつある。既に欧米では、National Committee for Clinical Laboratory Standards (米国臨床検査標準委員会、以下 NCCLS とする)^{1) 2)}、および British Society for Antimicrobial Chemotherapy³⁾ において、また本邦では日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (呼吸器感染症および敗血症；斎藤 厚委員長)⁴⁾ において、それぞれ独自の臨床的ブレイクポイントが設定され、臨床に応用され始めている。これらのブレイクポイントを新薬開発や実地臨床の場で適正に活用していくためには、ブレイクポイントとは何たるかを明確に把握しておく必要がある。ブレイクポイントの意義としては次のことが考えられる。

1) 感染症に対して、抗菌薬を選定する際のよりどころとなる因子には、原因菌の最小発育阻止濃度 (MIC)、常用量投与時の感染病巣内での薬剤濃度、患者の感染抵抗能 (免疫能) などがある。MIC が判明すれば、患者の病態と薬物の体内動態とを勘案して、適合抗菌薬を決定するという作業が行われる。尿路感染症ではこれまで、薬剤の一般的尿中濃度推移等から、漠然と薬効を推定して化学療法が行われてきたのが実状といえる。迅速な判断を求められる実地診療の場において、より科学的な薬剤選択のため、簡便で普遍性のある境界値として設定されるのがブレイクポイント MIC である。治療しようとする感染症の原因菌の MIC が分かれば、各種薬剤因子を個別に勘案しなくても、単にブレイクポイントとその MIC を照らし合わせることにより適切な抗菌薬を選択できる。つまりブレイクポイントは、医師が臨床の現場で抗菌薬を選定する際のひとつの目安になる。

2) 一般にブレイクポイント MIC とは、その抗菌薬のブレイクポイント以下の MIC 値を示す菌であれば、高い割合 (たとえば 80 % 以上) で臨床効果が期待される MIC と定義される。すなわち、ブレイクポイント MIC を境にして、分離菌に対する MIC が小さいほどその抗菌薬により除菌される割合は高く 100 % に近づき、それより大きい MIC を示す分離菌ほどその割合は低下する。すなわち、分離された細菌に対する当該薬の MIC とブレイクポイントとを対比することで、その臨床効果を推測することができる。

3) ブレイクポイントが高い薬剤とは、有効性を期待できる MIC 幅が広いことを意味している。よって同一系統の抗菌薬を相対的に評価する際の一助となる。ただしブレイクポイントだけで薬剤の優劣は決定できるものではなく、その時点での臨床分離一般細菌に対する当該薬の MIC 分布を考慮して評価されなければならない。

今回このような視点に立って、上記の本邦での呼吸器感染症と敗血症における報告に続いて、日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (尿路感染症；守殿貞夫委員長) は、複雑性尿路感染症に対する抗菌薬のブレイクポイントの計算式の作成を試みた。方法は、臨床試験成績から事後的に割り出された各抗菌薬のブレイクポイント (以下、経験的ブレイクポイントとする) を設定し、統計的手法によりこの経験的ブレイクポイントを体内動態指標で特徴付け、その代表的な指標を組み合わせ、経験的ブレイクポイントを推定する計算式を導いた (以下、計算式から推定されるブレイクポイントを推定ブレイクポイントとする)。経験的ブレイクポイントを求めるのに留まらず、計算式を作成する目的と必要性は下記の通りである。

1) 経験的ブレイクポイントは、結果的に特定の臨床試験から設定されたものである。これらの試験では対象症例数が限定されることなどから、その成績から導かれた経験的ブレイクポイントが当該薬の真のブレイクポイントを表しているとは言い切れない。すなわち、その臨床試験の対象症例数が分析に足るほど十分に多く、かつこれら対象症例から分離された原因菌の当該薬に対する MIC 分布が普遍的なものであれば、導かれた経験的ブレイクポイントは適切なものとして臨床に応用できるが、実際はそうとは限らない。そこで、より普遍的なブレイクポイントを導くには、多くの薬剤で設定された経験的ブレイクポイントをもとに、抗菌薬のもつ客観的指標、すなわちその作用特性や抗菌力、組織移行性、尿・血中濃度、半減期などでモデルを構成し、そのモデルのもとでの計算式から、統計的手法を用いてブレイクポイントを推定することが必要である。ただし、こうして推定されたブレイクポイントは、腎機能障害患者や宿主免疫不全に伴う緑膿菌感染のような特殊な因子を持つ症例には、そのままでは適用できないことも、付帯事項として銘記すべきである。

2) 体内動態指標に基づいて計算式が作成されれば、新薬の開発において、第 1 相試験で観測されたそれらの指標を用い、臨床試験を開始する以前にその薬剤のブレイクポイントを計算式から予測することにより、至適用量設定の参考にできる。

3) 英国や米国では既に抗菌薬のブレイクポイントが設定されているが、特に対象疾患を限定していない。しかし、抗菌薬の体内動態として、例えば尿路感染症では尿中濃度、呼吸器感染症では組織および血中濃度が重要であり、それら疾患群間でブレイクポイントは自ずと異なるものと考えられる。また、薬剤 1 回使用量や体内動態の相違から、欧米のブレイクポイントをそのまま本邦に適用することには問題がある。これらの視点から、本邦においては呼吸器感染症および敗血症に対する独自のブレイクポイントが設定されている。そして、それに引き続き、尿路感染症に対する抗菌薬のブレイクポイントを求める必要性が唱えられてきている。

以上のことから、臨床試験成績の科学的分析に立脚して、尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイントの計算式を導き、その有用性を検証していくことは重要な命題であり、このことは抗菌薬の評価と適正使用に大きく資するものと考えられる。

本報告書では、上記の観点に立って論理を展開し導かれた複雑性尿路感染症に対する常用量投与時の抗菌薬のブレイクポイントを呈示するとともに、その作成過程で生じた種々の問題点について、解説と考察を加えた。

対象およびデータ

1) 対象

複雑性尿路感染症を対象として実施された抗菌薬（経口薬、注射薬）の比較臨床試験のうち、その試験成績が過去 10 年間に日本化学療法学会誌に掲載された下記の 48 種の抗菌薬を対象とした。

- (1) ペニシリン系 (5 剤): PIPC, TIPC, CVA/TIPC, SBT/ABPC, SBTPC
- (2) セファロsporin 系 (11 剤): CPM, CFS, CTX, CPZ, CAZ, CPIZ, CDZM, CPR, CZOP, CFCL, SBT/CPZ
- (3) セファマイシン系 (2 剤): CMZ, CMNX
- (4) オキサセフェム系 (2 剤): LMOX, FMOX
- (5) カルバペネム系 (3 剤): IPM/CS, PAPM/BP, MEPM
- (6) モノバクタム系 (1 剤): CRMN
- (7) アミノグリコシド系 (3 剤): AMK, ISP, ABK
- (8) 経口セフェム系 (11 剤): CEX, CCL, CDX, CTM-HE, CFDN, CETB, CFIX, CFTM-PI, CPDX-PR, CFPN-PI, CDTR-PI
- (9) キノロン系 (10 剤): PPA, NFLX, OFLX, ENX, CPMX, LFLX, TFLX, FLRX, SPFX, LVFX

2) 比較臨床試験のデータ

- (1) 収集症例数: 9,150 例
- (2) 各薬剤における試験データ (表 1)

それらの試験における治験薬だけでなく、対照薬（例えば、CPZ, CAZ, CEX, CCL など）の試験成績も対象とした。また、同一薬剤が複数回の試験で用いられている場合（主に、対照薬の場合）は、それらの試験データを併合して取り扱った。ただし、当該薬剤の 1 日投与量が試験によって異なっている場合（例えば CPZ, CAZ, CPR, CETB など）は、常用量で実施された試験のみを採用した。そのため、解析対象例は 8,635 例となった。

(3) 検討項目

(i) 臨床試験

疾患分類: 複雑性膀胱炎, 複雑性腎盂腎炎

有効性の評価指標: UTI 薬効評価基準第 3 版⁵⁾ による総合臨床効果（以下、UTI 総合臨床効果とする）、主治医臨床効果、細菌学的効果

起炎菌に対する各抗菌薬の投与前 MIC 値

(ii) 第 1 相試験で観測された常用量の単回投薬時の体内動態指標（被験者の平均値を採用）

最高血中濃度 (C_{max})、血中濃度の半減期 ($T_{1/2}$)、血中濃度曲線下面積 (AUC)、蛋白結合率 (Protein)、最高尿中濃度 (U_{max})、1 日累積尿中排泄量 (UV)、 U_{max}/C_{max} (U_{tr})

解析方法

1) 抗菌薬の経験的ブレイクポイントの設定

手順 1: 有効性の評価指標（以下、「指標」とする）の選定

原因菌に対する各抗菌薬の投与前 MIC 値と 3 種の「指標」すなわち、UTI 総合臨床効果、主治医臨床効果および細菌学的効果との相関性を、診断検査の分野でよく知られている ROC (receiver operating characteristic) 分析⁶⁾

表 1. 各薬剤の試験データの内訳 (複雑性膀胱炎)

薬剤系統	薬 剤	1 回投与量	1 日投与回数	投与期間 (日)	症例数
ペニシリン	PIPC	2 g	2	5	98
	TIPC	1.5 g	2	5	124
	CVA/TIPC	1.6 g	2	5	110
	SBT/ABPC	1.5 g	2	5	101
	SBTPC	375 mg	3	5	113
セファロスポリン	CPM	1 g	2	5	244
	CFS	1 g	2	5	118
	CTX	1 g	2	5	203
	CPZ	1 g	2	5	454
	CAZ	1 g	2	5	509
	CPIZ	1 g	2	5	123
	CDZM	1 g	2	5	105
	CPR	1 g	2	5	136
	CZOP	1 g	2	5	116
	CFCL	1 g	2	5	126
	SBT/CPZ	1 g	2	5	285
セファマイシン	CMZ	1 g	2	5	99
	CMNX	1 g	2	5	109
オキサセフェム	LMOX	1 g	2	5	135
	FMOX	1 g	2	5	125
カルバペネム	IPM/CS	0.5 g	2	5	281
	PAPM/BP	0.5 g	2	5	102
	MEPM	0.5 g	2	5	78
モノバクタム	CRMN	1 g	2	5	113
アミノグリコシド	AMK	200 mg	2	5	201
	ISP	200 mg	2	5	118
	ABK	100 mg	2	5	115
経口セフェム	CEX	1,000 mg	2	5~14	287
	CCL	500 mg	3	5	428
	CDX	250 mg	3	5~7	252
	CTM-HE	200 mg	3	5	122
	CFDN	200 mg	3	5	95
	CETB	200 mg	3	5	111
	CFIX	200 mg	2	5~14	217
	CFTM-PI	100 mg	3	5~7	363
	CPDX-PR	200 mg	2	5	152
	CFPN-PI	100 mg	3	7	112
	CDTR-PI	100 mg	3	5	98
キノロン	PPA	500 mg	4	5	220
	NFLX	200 mg	4	5~7	376
	OFLX	200 mg	3	5	344
	ENX	200 mg	3	5	252
	CPFX	200 mg	3	7	140
	LFLX	200 mg	3	5, 6	122
	TFLX	150 mg	3	5	129
	FLRX	300 mg	1	5	122
	SPFX	300 mg	1	5	123
	LVFX	100 mg	3	5	129

を用いて評価し、経験的ブレイクポイントの設定に有用と考えられる「指標」を選定した。

手順 2: 経験的ブレイクポイントの設定

原因菌に対する各抗菌薬の投与前 MIC 値と上記で選定した「指標」の間で 2 元表を構成し、昇順に配した各 MIC 値での「指標」の割合 (例えば、有効率あるいは消失率) が一定の値以上を示した MIC 値の境界を経験的ブレイクポイントとした。

2) 抗菌薬のブレイクポイント計算式の作成

手順3: 体内動態指標の選定

体内動態指標間の相関関係と経験的ブレイクポイントの体内動態指標上への回帰関係を吟味し、経験的ブレイクポイントに強く関与すると考えられる体内動態指標を選定した。

手順4: ブレイクポイントの計算式の作成

カテゴリカル回帰分析(数量化理論1類)⁷⁾に基づき、上記で選定された体内動態指標の回帰係数を推定した。推定した回帰係数を簡約化し、その簡約値を用いてブレイクポイントの計算式を作成した。また、この計算式による抗菌薬のブレイクポイントの予測性能を吟味した。

解析結果

最初に、複雑性膀胱炎の解析結果を提示し、その後に複雑性腎盂腎炎のそれを示す。

1) 複雑性膀胱炎における抗菌薬の経験的ブレイクポイントの設定

(1) 「指標」の選定

まず、抗菌薬の経験的ブレイクポイントを設定するうえで有用と考えられる「指標」を選定するために、抗菌薬ごとに3種の「指標」、すなわち UTI 総合臨床効果、主治医臨床効果、細菌学的効果と投与前 MIC 値との間で2元表を構成し、各2元表についてROC分析を行った。例えば、キノロン系抗菌薬のOFLXにおける2元表(表2)およびROC分析の適用結果(図1)において、ROC曲線は、感度(真の陽性率)と特異度(真の陰性率)との散布図から描かれ、ROC曲線の視察により、投与前の原因菌に対するMIC値で「指標」(例えば、有効または無効)をどの程度に説明できるかを推察することができる。とくに、値が0から1の範囲からなるROC曲線下面積は、値1に近いほど予測性能が高いことを意味する。この薬剤でのROC曲線下面積は、UTI 総合臨床効果で0.801、主

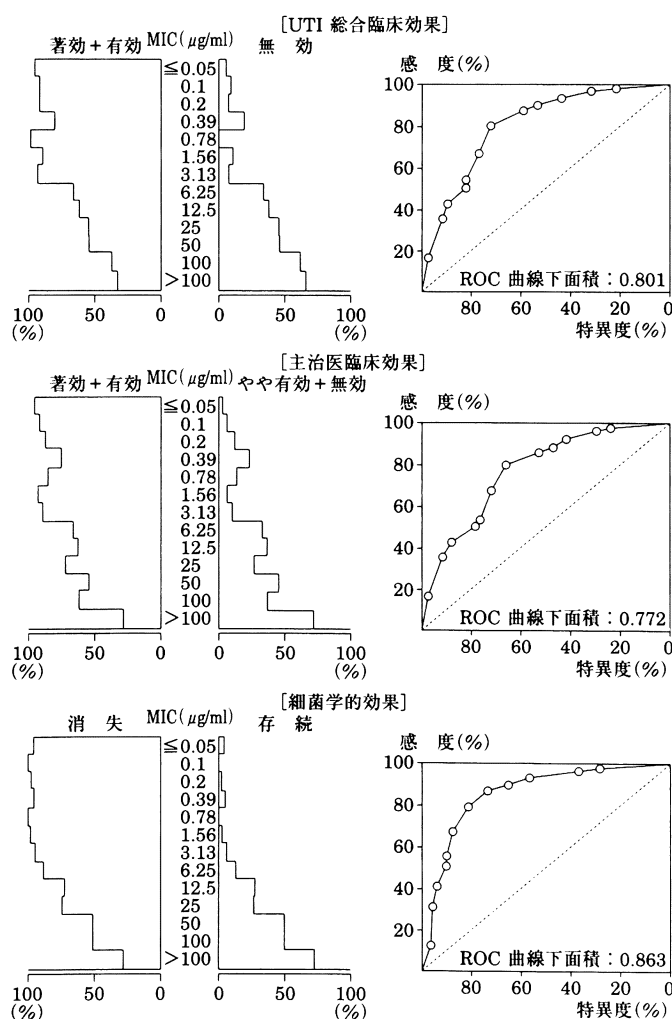


図1. OFLXにおけるROC分析の適用結果(複雑性膀胱炎)

表 2. OFLX における投与前 MIC と 3 種の有効性評価指標との 2 元表 (複雑性膀胱炎)

[UTI 総合臨床効果]

投与前 MIC 値 (μg/ml)	著効+有効 (有効率)	無効	合計	感度	特異度
≤0.05	34 (97.1 %)	1	35	16.3 %	98.1 %
0.1	40 (93.0 %)	3	43	35.6 %	92.3 %
0.2	15 (93.8 %)	1	16	42.8 %	90.4 %
0.39	17 (81.0 %)	4	21	51.0 %	82.7 %
0.78	7 (100.0 %)	0	7	54.3 %	82.7 %
1.56	27 (90.0 %)	3	30	67.3 %	76.9 %
3.13	27 (90.0 %)	2	29	80.3 %	73.1 %
6.25	14 (66.7 %)	7	21	87.0 %	59.6 %
12.5	5 (62.5 %)	3	8	89.4 %	53.8 %
25	6 (54.5 %)	5	11	92.3 %	44.2 %
50	7 (53.8 %)	6	13	95.7 %	32.7 %
100	3 (37.5 %)	5	8	97.1 %	23.1 %
>100	6 (33.3 %)	12	18		
合 計	208 (80.0 %)	52	260		

[主治医臨床効果]

投与前 MIC 値 (μg/ml)	著効+有効 (有効率)	やや有効+無効	合計	感度	特異度
≤0.05	34 (97.1 %)	1	35	16.3 %	98.1 %
0.1	40 (93.0 %)	3	43	35.6 %	92.3 %
0.2	14 (87.5 %)	2	16	42.3 %	88.5 %
0.39	16 (76.2 %)	5	21	50.0 %	78.8 %
0.78	6 (85.7 %)	1	7	52.9 %	76.9 %
1.56	28 (93.3 %)	2	30	66.3 %	73.1 %
3.13	26 (89.7 %)	3	29	78.8 %	67.3 %
6.25	14 (66.7 %)	7	21	85.6 %	53.8 %
12.5	5 (62.5 %)	3	8	88.0 %	48.1 %
25	8 (72.7 %)	3	11	91.8 %	42.3 %
50	7 (53.8 %)	6	13	95.2 %	30.8 %
100	5 (62.5 %)	3	8	97.6 %	25.0 %
>100	5 (27.8 %)	13	18		
合 計	208 (80.0 %)	52	260		

[細菌学の効果]

投与前 MIC 値 (μg/ml)	消 失 (消失率)	存 続	合計	感 度	特異度
≤0.05	45 (95.7 %)	2	47	13.1 %	95.9 %
0.1	66 (100.0 %)	0	66	32.3 %	95.9 %
0.2	36 (97.3 %)	1	37	42.7 %	93.9 %
0.39	34 (94.4 %)	2	36	52.6 %	89.8 %
0.78	15 (100.0 %)	0	15	57.0 %	89.8 %
1.56	42 (97.7 %)	1	43	69.2 %	87.8 %
3.13	40 (93.0 %)	3	43	80.8 %	81.6 %
6.25	26 (86.7 %)	4	30	88.4 %	73.5 %
12.5	10 (71.4 %)	4	14	91.3 %	65.3 %
25	11 (73.3 %)	4	15	94.5 %	57.1 %
50	10 (50.0 %)	10	20	97.4 %	36.7 %
100	4 (50.0 %)	4	8	98.5 %	28.6 %
>100	5 (26.3 %)	14	19		
合 計	344 (87.5 %)	49	393		

治医臨床効果で 0.772, 細菌学的効果で 0.863 であり, いずれの「指標」も ROC 曲線下面積が高かった。すなわち, この薬剤では MIC 値で有効性の評価指標をかなり精度よく予測できることがうかがわれる。48 薬剤の ROC 曲線下面積はほぼ 0.6 以上であり, ほとんどの薬剤において, 細菌学的効果での ROC 曲線下面積が他の「指標」よりも高い傾向にあった。したがって, 抗菌薬の経験的ブレイクポイントは細菌学的効果を用いて設定することにした。

(2) 抗菌薬の経験的ブレイクポイントの設定

抗菌薬の投与前 MIC 値と細菌学的効果の 2 元表 (表 2) において, 昇順に配した各 MIC 値での全薬剤の消失率を調べ, 一定の消失率以上を示した投与前 MIC 値を経験的ブレイクポイントとして設定した。ここでは, 一定の消

表 3. 各抗菌薬 (42 剤) の経験的ブレイクポイント (複雑性膀胱炎)

薬剤系統	薬 剤	1 日投与量 (投与回数)	株 数	ROC 曲線下 面 積	経験的ブレイク ポイント ($\mu\text{g/ml}$)
ペニシリン	PIPC	4 g (2)	130	0.702	6.25
	TIPC	3 g (2)	124	0.679	6.25
	CVA/TIPC	3.2 g (2)	126	0.659	100
	SBT/ABPC	3 g (2)	139	0.778	12.5
	SBTPC	1,125 mg (3)	118	0.792	50
セファロスポリン	CPM	2 g (2)	196	0.709	25
	CTX	2 g (2)	185	0.718	6.25
	CPZ	2 g (2)	464	0.706	1.56
	CAZ	2 g (2)	571	0.725	100
	CPIZ	2 g (2)	103	0.603	12.5
	CDZM	2 g (2)	78	0.757	12.5
	CPR	2 g (2)	143	0.798	12.5
	CZOP	2 g (2)	166	0.868	50
オキサセフェム	LMOX	2 g (2)	125	0.766	100
	FMOX	2 g (2)	124	0.764	100
カルバペネム	IPM/CS	1 g (2)	311	0.57	100
	PAPM/BP	1 g (2)	121	0.717	25
	MEPM	1 g (2)	96	0.866	100
モノバクタム	CRMN	2 g (2)	101	0.813	100
アミノグリコシド	AMK	400 mg (2)	229	0.695	3.13
	ISP	400 mg (2)	148	0.744	1.56
経口セフェム	CEX	2 g (2)	294	0.838	100
	CCL	1.5 g (3)	392	0.742	12.5
	CDX	750 mg (3)	253	0.67	12.5
	CTM-HE	600 mg (3)	101	0.809	25
	CFDN	600 mg (3)	115	0.708	6.25
	CETB	400 mg (2)	78	0.962	3.13
	CFIX	400 mg (2)	252	0.81	12.5
	CFTM-PI	300 mg (3)	384	0.748	0.78
	CPDX-PR	400 mg (2)	122	0.808	6.25
	CFPN-PI	300 mg (3)	145	0.867	25
	CDTR-PI	300 mg (3)	79	0.734	0.78
キノロン	PPA	2 g (4)	236	0.832	25
	NFLX	800 mg (4)	379	0.819	3.13
	OFLX	600 mg (3)	393	0.864	6.25
	ENX	600 mg (3)	246	0.843	6.25
	CPFX	600 mg (3)	135	0.934	3.13
	LFLX	600 mg (3)	147	0.845	12.5
	TFLX	450 mg (3)	164	0.889	25
	FLRX	300 mg (1)	138	0.9	12.5
	SPFX	300 mg (1)	151	0.944	1.56
	LVFX	300 mg (3)	150	0.927	6.25

失率として、80 %を採用した。例えば、OFLX の細菌学的効果（表 2）は投与前 MIC 値の 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ との間に境界がみられたことにより、その経験的ブレイクポイントを 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と設定した。

48 薬剤中、CFS, CFCL, SBT/CPZ, CMZ, CMNX, ABK の 6 薬剤は、投与前 MIC 値の測定症例が少なかったこと、対象疾患が不明であったこと、承認申請が取り下げられたこと、あるいは投与前 MIC 値別の除菌率が 80 %を超えなかったことなどのいずれかの理由により、経験的ブレイクポイントの設定対象から除外し、これらを除く 42 薬剤の経験的ブレイクポイント（表 3）を設定した。したがって、以降の解析ではこの 42 薬剤を解析対象とした。

2) 複雑性膀胱炎における抗菌薬のブレイクポイントの計算式

表 4. 各抗菌薬（42 剤）の体内動態指標と MIC₈₀（複雑性膀胱炎）

薬剤系統	薬 剤	1 日投与量 (投与回数)	体内動態指標							MIC ₈₀ ($\mu\text{g/ml}$)	
			C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Protein (%)	U _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	UV (mg)	Utr	膀胱炎	腎盂腎炎
ペニシリン	PIPC	4 g (2)	98.3	0.78	100.1		7,211	3.004	73.46	>100	12.5
	TIPC	3 g (2)	73	0.88	161		7,334	2.1	100.47	>100	>100
	CVA/TIPC	3.2 g (2)								>100	50
	SBT/ABPC	3 g (2)								>100	50
	SBTPC	1,125 mg (3)								>100	50
セファロスポリン	CPM	2 g (2)	154				485	0.316	3.15	>100	>100
	CTX	2 g (2)	27.7				2,549	1.19	92.02	100	25
	CPZ	2 g (2)	125	2.67		86.3	651	0.51	5.21	100	100
	CAZ	2 g (2)	77.0	1.6	64.2	20.9	3,378	1.526	43.87	>100	>100
	CPIZ	2 g (2)	117.4	1.45			4,300	1.542	36.63	>100	>100
	CDZM	2 g (2)	96.1	2.43	308	86	1,496	1.622	15.57	50	0.78
	CPR	2 g (2)	53	1.69	111.4		4,965	1.216	93.68	25	50
	CZOP	2 g (2)	79.3	1.59	180	8.1	2,803	1.88	35.35	25	50
オキサセフェム	LMOX	2 g (2)	85	2.2	223		2,990	1.93	35.18	>100	>100
	FMOX	2 g (2)	45.2	0.86	66.6	28.5	3,258	1.784	72.08	>100	>100
カルバペネム	IPM/CS	1 g (2)	35.6	0.87	45.3		4,337	0.694	121.83	6.25	6.25
	PAPM/BP	1 g (2)	27.5	1.19	45.2	7	617	0.285	22.44	6.25	3.13
	MEPM	1 g (2)	26.9	1.03	33.9	2.4	2,098	0.642	77.99	12.5	12.5
モノバクタム	CRMN	2 g (2)	64	1.15	119.6		3,826	1.594	59.78	25	6.25
アミノグリコシド	AMK	400 mg (2)	5.1	1.7			347	0.2812	68.04	>100	100
	ISP	400 mg (2)	11.1	1.79	36.1	3	559.2	0.338	50.38	100	25
経口セフェム	CEX	2 g (2)	13.6				3,795	1.98	279.04	>100	>100
	CCL	1.5 g (3)	13.04	0.5	18.7		2,631	1.113	201.76	100	100
	CDX	750 mg (3)	6.72				85.2	0.6255	12.68	>100	>100
	CTM-HE	600 mg (3)	2.06	0.77	5.81	8	496.3	0.2298	240.92	>100	>100
	CFDN	600 mg (3)	1.74	1.78	9.23	73	132.2	0.1554	75.98	12.5	3.13
	CETB	400 mg (2)	10.4	1.48	43.2	65.2	523.3	0.268	50.31	0.39	25
	CFIX	400 mg (2)	1.95	2.29	15	63	82.7	0.0848	42.41	100	100
	CFTM-PI	300 mg (3)	1.11	0.83	3.59	74.6	86.9	0.0687	78.29	>100	>100
	CPDX-PR	400 mg (2)	2.8	1.9	15.2	30	109.9	0.178	39.25	50	50
	CFPN-PI	300 mg (3)	1.08	1.1	3.07		114.3	0.1038	105.83	>100	>100
	CDTR-PI	300 mg (3)	1.66	0.8	3.67		52.66	0.0597	31.72	>100	3.13
キノロン	PPA	2 g (4)	4.4	1.58		30	1,116	0.788	253.64	>100	>100
	NFLX	800 mg (4)	1.15	2.74	4.29	4.3	348	0.3408	302.61	50	12.5
	OFLX	600 mg (3)	2.46	4.13	18.7	29.1	285.8	0.4524	116.18	6.25	25
	ENX	600 mg (3)	2.2	5.9	9.9	32	217	0.3858	98.64	12.5	25
	CPFX	600 mg (3)	1.2	3.68	4.59	30	255.6	0.2946	213.00	1.56	1.56
	LFLX	600 mg (3)	2.12	8.1	13.8	21.4	238.7	0.4086	112.59	25	25
	TFLX	450 mg (3)	0.54	4.85	4.95	37.4	64.1	0.1773	118.70	12.5	1.56
	FLRX	300 mg (1)	4.16	10.2	57.5	32	153	0.1869	36.78	12.5	6.25
	SPFX	300 mg (1)	1.2	15.4	26.5	42.2	22.7	0.18	18.92	3.13	0.78
	LVFX	300 mg (3)	0.98	3.96	7.46	46.5	235.9	0.2559	240.71	3.13	6.25

表 5. 31 剤に基づく体内動態指標間の相関係数とその有意性検定（複雑性膀胱炎）
（右上：相関係数，左下：p値）

体内動態指標	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
① $\log (C_{\max})$		-0.4010	0.9130	0.9044	0.8734	-0.3659	0.1985	0.8321	0.5515
② $T_{1/2}$	0.0254		-0.0839	-0.5196	-0.2498	-0.1956	-0.4294	-0.3591	-0.2496
③ $\log (AUC)$	near 0	0.6537		0.7418	0.8124	-0.5172	-0.0022	0.7284	0.4659
④ $\log (U_{\max})$	near 0	0.0027	near 0		0.9164	0.0661	0.2083	0.8428	0.5820
⑤ $\log (UV)$	near 0	0.1753	near 0	near 0		-0.0436	0.1087	0.8822	0.5547
⑥ $\log (U_{tr})$	0.0430	0.2917	0.0029	0.7237	0.8157		-0.0101	-0.1076	-0.0201
⑦ MIC_{80}	0.2843	0.0159	0.9904	0.2609	0.5607	0.9572		0.3719	0.0263
⑧ 1 日投与量	near 0	0.0472	near 0	near 0	near 0	0.5646	0.0394		0.3756
⑨ $\log (B. P.)$	0.0013	0.1757	0.0083	0.0006	0.0012	0.9145	0.8882	0.0373	

注）主な 5 項目間の相関係数のまとめ
 $\log (C_{\max})$

$\log (AUC)$	0.913	$\log (AUC)$	
$\log (U_{\max})$	0.904	0.742	$\log (U_{\max})$
$\log (UV)$	0.873	0.812	0.916
投与量	0.832	0.728	0.843
			0.882

B. P.: 経験的ブレイクポイント

■: 相関係数が 0.80 以上の組み合わせ

□: 有意水準 0.05 で有意な組み合わせ

(1) 体内動態指標の選定

抗菌薬の経験的ブレイクポイントに関与すると思われる体内動態指標を選定するために、最初に体内動態指標間の相関係数を求め、相関関係の強い体内動態指標を探索した。

42 薬剤の体内動態指標（表 4）において、1 項目でも欠測した薬剤は上記の検討対象から除外した。Protein は、その値の欠測したものが 18 薬剤もあるため、解析対象項目から除外した。その結果、検討対象薬剤および対象項目は、それぞれ 31 薬剤および 6 項目となった。これらの体内動態指標間の相関行列の検討（表 5）には、体内動態指標の 6 項目以外に、臨床試験で用いられた 1 日投与量と MIC_{80} の 2 項目、および上記で設定した経験的ブレイクポイントを追加した。体内動態指標で濃度に関する項目（例えば、 $C_{\max}$ 、 AUC 、 $U_{\max}$ など）および経験的ブレイクポイントには対数変換を施した。なお、 MIC_{80} は収集された臨床試験成績から求めた。

その結果、 $C_{\max}$ 、 AUC 、 $U_{\max}$ 、 UV 、1 日投与量の 5 項目間の相関係数はいずれも 0.7 以上と互いに相関関係の強いことが明らかとなった。そこでこれら 5 項目のうちで、経験的ブレイクポイントとの相関係数が最も高かった $U_{\max}$ （相関係数 0.582、寄与率 33.9 %）を代表項目とした。体内動態指標として $T_{1/2}$ は、上記 5 項目とは相関しないこと、 MIC_{80} は抗菌特性として客観性があることから、これら二者を加えた 3 項目を選定した。

(2) ブレイクポイントの計算式

抗菌薬のブレイクポイントの計算式を作成するために、まず上記で選定された体内動態指標および抗菌特性の 3 項目（ $U_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 MIC_{80} ）に薬剤特性を加えた 4 項目を説明変数とし、経験的ブレイクポイントを応答としたカテゴリカル回帰分析を行った。その際、 $U_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 MIC_{80} の 3 項目の観測値をできるだけ客観的にカテゴリー化するために、カテゴリー間で薬剤数が等しくなるような値で分割した。その結果、 $T_{1/2}$ (hr) で 3 分割（ <1 、 $1 \leq$ <2 、 $2 \leq$ ）、 $U_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$) で 5 分割（ <100 、 $100 \leq$ <300 、 $300 \leq$ $<1,000$ 、 $1,000 \leq$ $<3,000$ 、 $3,000 \leq$ ）、 MIC_{80} ($\mu\text{g/ml}$) で 2 分割（ <50 、 $50 \leq$ ）を選定した。薬剤特性は、対象薬剤を注射剤と経口剤に 2 分割した場合（タイプ A）および注射剤、キノロン系、経口セフェム系に 3 分割した場合（タイプ B）の 2 通りのタイプを設定した。2 通りのタイプにカテゴリカル回帰分析を適用した結果（表 6）、偏相関係数と範囲は、タイプ A とタイプ B でともに $U_{\max}$ と薬剤特性の 2 項目で高く、これらの 2 項目が特に経験的ブレイクポイントに関与していたことが示唆される。すなわち、回帰係数の符号と大きさより吟味すると、 $U_{\max}$ の値が大きいほど経験的ブレイクポイントが高く設定さ

表 6. カテゴリカル回帰分析の適用結果 (複雑性膀胱炎)

〔タイプ A〕

項目	カテゴリー	頻度（構成率）	回帰係数	-1	0	1	偏相関係数	範 囲
$T_{1/2}$ (hr)	<1	8 (0.258)	-0.341				0.174	0.460
	1≦ <2	11 (0.355)	0.118					
	2≦	12 (0.387)	0.119					
U_{max} (μ g/ml)	< 100	5 (0.161)	-0.788				0.320	1.487
	100≦ < 300	9 (0.290)	-0.122					
	300≦ <1,000	5 (0.161)	-0.414					
	1,000≦ <3,000	5 (0.161)	0.699					
	3,000≦	7 (0.226)	0.516					
MIC_{80} (μ g/ml)	<50	16 (0.516)	0.097				0.089	0.201
	50≦	15 (0.484)	-0.104					
薬剤特性	経口剤	19 (0.613)	-0.444				0.340	1.147
	注射剤	12 (0.387)	0.703					
定数項			2.459					

寄 与 率=0.5109
重相関係数=0.7148 (*)
標本サイズ=31

*p<0.05

〔タイプ B〕

項目	カテゴリー	頻度 (構成率)	回帰係数	-1	0	1	偏相関係数	範 囲
$T_{1/2}$ (hr)	<1	8 (0.258)	-0.459				0.265	0.865
	1≤ <2	11 (0.355)	-0.109					
	2≤	12 (0.387)	0.406					
U_{max} (μ g/ml)	< 100	5 (0.161)	-0.895				0.368	1.525
	100≤ < 300	9 (0.290)	-0.111					
	300≤ <1,000	5 (0.161)	-0.395					
	1,000≤ <3,000	5 (0.161)	0.603					
	3,000≤	7 (0.226)	0.630					
MIC_{80} (μ g/ml)	<50	16 (0.516)	0.208				0.195	0.429
	50≤	15 (0.484)	-0.222					
薬剤特性	キノロン系	9 (0.290)	-0.875				0.382 *	1.650
	経口セフェム系	10 (0.323)	-0.141					
	注射剤	12 (0.387)	0.774					
定数項			2.459					

寄 与 率=0.5186
重相関係数=0.7202 (*)
標本サイズ=31

*p<0.05

れ、薬剤特性では経口剤で経験的ブレイクポイントが低く、注射剤で経験的ブレイクポイントが高く設定される傾向にあった。

次に、上記のカテゴリカル回帰分析で推定された各項目カテゴリーの回帰係数に基づいて各抗菌薬の経験的ブレイクポイントの予測式を検討した。その際に、この予測式の簡略化をはかるために、推定された回帰係数を簡約値に変換した。すなわち、推定された回帰係数を指数変換して原スケールにもどし、その原スケール上の回帰係数を簡約値に変換した (表 7)。2通りのタイプでの各項目のカテゴリーに対する簡約値は、原スケールにもどした回帰係数を 0.5 間隔で丸めた値を用いた。例えば、タイプ A において $T_{1/2}$ で「<1」に対応するカテゴリーの回帰係数は 0.711 であり、その近傍のまるめ値として 0.5 を割りあてた。なお、 MIC_{80} の簡約値は、その大きさに関係なく両タイプで 1 であり、結果的に MIC_{80} はタイプ A, B とも予測式には関与しなかったため、予測式の採用項目から除外した。

これらの簡約値を用い、2通りのタイプで各抗菌薬のブレイクポイントの予測値を計算した成績 (表 8 の第 4 列 (タイプ A) と第 6 列 (タイプ B)) のうち、タイプ A における PIPC のその求め方を例示する。PIPC の $T_{1/2}$ と U_{max} は 0.78 hr と 7,221 μ g/ml (表 4) であり、それらに対応する簡約値は、それぞれ 0.5 と 2 (表 7) である。また、PIPC は注射剤であるから、簡約値は 2 である。これより、PIPC の予測値 = 定数 $\times U_{max} \times T_{1/2} \times$ 薬剤特性 (タイプ A) = $12 \times 2 \times 0.5 \times 2 = 24$ と推定され、PIPC のブレイクポイントは 24 μ g/ml となる。

このようにして推定されたブレイクポイントが実際の経験的ブレイクポイントとの間でどの程度のずれがあるかを点検するために、全薬剤 (31 剤) について $\log_2$ (経験的ブレイクポイント/推定ブレイクポイント) を計算した。この結果 (表 8)、全薬剤で求めたこれらの計算値の平均値は、タイプ A で 1.481 管およびタイプ B で 1.297 管で

表 7. カテゴリカル回帰分析により推定された回帰係数とその簡約値 (複雑性膀胱炎)

項 目	カテゴリー	平均 BP* (対数)	タイプ A			タイプ B		
			b	回帰係数 exp (b)	簡約値 C	b	回帰係数 exp (b)	簡約値 C
T _{1/2} (hr)	<1	2.265	-0.341	0.711	0.5	-0.459	0.632	0.5
	1≤	2.904	0.118	1.125	1.0	-0.109	0.897	1.0
	2≤	2.179	0.119	1.126	1.0	0.406	1.501	1.5
U _{max} (μg/ml)	< 100	1.138	-0.788	0.455	0.5	-0.895	0.409	0.5
	100≤ < 300	2.064	-0.122	0.885		-0.111	0.895	
	300≤ <1,000	1.833	-0.414	0.661		-0.395	0.674	
	1,000≤ <3,000	3.635	0.699	2.012	2.0	0.608	1.837	2.0
	3,000≤	3.516	0.516	1.675		0.630	1.878	
MIC ₅₀ (μg/ml)	<50	2.612	0.097	1.102	1.0	0.208	1.231	1.0
	50≤	2.094	-0.104	0.901		-0.222	0.801	
薬剤特性	キノロン系	1.833	-0.444	0.641	0.5	-0.875	0.417	0.5
	経口セフェム	1.624		2.020	2.0	-0.141	0.868	1.0
	注射剤	3.623				0.774	2.168	2.0
定 数			2.459	11.693	12	2.459	11.693	12

ブレイクポイントの計算式

$$\begin{aligned}
 \log y &= b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n \\
 y &= \exp (b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n) \\
 &= \exp (b_0) \exp (b_1x_1) \dots \exp (b_nx_n) \\
 &= C_0 \cdot C_1 \cdot C_2 \cdot C_3 \cdot C_4 \quad (\text{定数} \times T_{1/2} \times U_{\max} \times \text{MIC}_{50} \times \text{薬剤特性})
 \end{aligned}$$

*BP: 経験的ブレイクポイント

あり、推定ブレイクポイントと経験的ブレイクポイントのずれは、タイプ A よりもタイプ B の方で若干小さかった。このことから、最終的にタイプ B を複雑性膀胱炎に対する抗菌薬のブレイクポイントの計算式として採用することにした (表 9)。参考として、タイプ B での推定ブレイクポイントに基づいて、寒天平板希釈法用と NCCLS 法用に換算したブレイクポイント MIC 値、すなわち推定ブレイクポイント以下の値でしかもそれに最も近い MIC 値を併記した (表 8)。なお、解析の対象とした 42 薬剤の内、ブレイクポイントの計算式作成の対象薬剤から除外した 11 薬剤中 4 薬剤については、本計算式で採用した体内動態指標が観測されていることから、それを適用した推定ブレイクポイントを参考のために記載した (表 8, 下段)。

3) 複雑性腎盂腎炎における抗菌薬のブレイクポイント

複雑性腎盂腎炎においても、上記の複雑性膀胱炎の場合と同様に、抗菌薬の投与前 MIC 値と細菌学的効果の 2 元表に基づいて経験的ブレイクポイントを設定した。ただし、複雑性腎盂腎炎では複雑性膀胱炎に比して極端に患者数の少ない試験が多く、そのような試験では複雑性膀胱炎のように経験的ブレイクポイントを明確に定められなかった。ここでは、(1)分離菌の測定株数が 20 株未満の試験、(2)ROC 曲線下面積が 0.6 未満の試験、(3)MIC 別の消失率が一定の傾向を示さなかった試験での薬剤を除く 22 薬剤を対象として、各抗菌薬の複雑性腎盂腎炎に対する経験的ブレイクポイントを設定した。これらの設定値をもとに、複雑性膀胱炎と同様の統計的方法で、推定ブレイクポイントの計算式を求める作業を試みたが、症例数が少ないなどの問題から、十分な解析ができなかった。そこで、複雑性膀胱炎のブレイクポイントとの対比により、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントを求めることとした。すなわち、複雑性腎盂腎炎の経験的ブレイクポイントが、対応する複雑性膀胱炎での経験的ブレイクポイントと何管ずれているかを、両疾患間の経験的ブレイクポイントの差として求め、それらの差の平均値を算出した。22 薬剤について設定した複雑性腎盂腎炎での経験的ブレイクポイントと、対応する複雑性膀胱炎での経験的ブレイクポイントとの差、すなわち $\log_2$ (複雑性膀胱炎での経験的ブレイクポイント/複雑性腎盂腎炎での経験的ブレイクポイント) を算定すると、それら経験的ブレイクポイントの差の平均値±標準偏差は、 0.863 ± 1.859 (管)であった (表 10)。これより、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントは、複雑性膀胱炎でのブレイクポイント (表 8) に対して 1 管小さく見積もることに決定した。

以上のように決定した計算式を介して求めた各抗菌薬の推定ブレイクポイントを一括して記載した (附表)。なお本附表には、参考のため NCCLS の MIC 表示法に読みかえたブレイクポイント MIC 値も書き入れた。

表 8. 各抗菌薬の経験的ブレイクポイントと推定ブレイクポイント (複雑性膀胱炎)

薬剤系統	薬 剤	BP ₁ ($\mu\text{g/ml}$)	タイプ A		タイプ B		タイプ B			
			BP ₂ ($\mu\text{g/ml}$)	BP ₁ 対BP ₂	BP ₂ ($\mu\text{g/ml}$)	BP ₁ 対BP ₂	寒天平板希釈法		NCCLS法	
							BP ₃ ($\mu\text{g/ml}$)	BP ₁ 対BP ₃	BP ₄ ($\mu\text{g/ml}$)	BP ₁ 対BP ₄
ペニシリン	PIPC	6.25	24	-1.941	24	-1.941	12.5	-1	16	-1.356
	TIPC	6.25	24	-1.941	24	-1.941	12.5	-1	16	-1.356
セファロスポリン	CAZ	100	48	1.059	48	1.059	25	2	32	1.644
	CDZM	12.5	48	-1.941	72	-2.526	50	-2	64	-2.356
	CPR	12.5	48	-1.941	48	-1.941	25	-1	32	-1.356
	CZOP	50	48	0.059	48	0.059	25	1	32	0.644
オキサセフェム	LMOX	100	48	1.059	72	0.474	50	1	64	0.644
	FMOX	100	24	2.059	24	2.059	12.5	3	16	2.644
カルバペネム	IPM/CS	100	24	2.059	24	2.059	12.5	3	16	2.644
	PAPM/BP	25	12	1.059	12	1.059	6.25	2	8	1.644
	MEPM	100	48	1.059	48	1.059	25	2	32	1.644
モノバクタム	CRMN	100	48	1.059	48	1.059	25	2	32	1.644
アミノグリコシド	ISP	1.56	12	-2.943	12	-2.943	6.25	-2.002	8	-2.358
経口セフェム	CCL	12.5	6	1.059	12	0.059	6.25	1	8	0.644
	CTM-HE	25	1.5	4.059	3	3.059	1.56	4.002	2	3.644
	CFDN	6.25	3	1.059	6	0.059	3.13	0.998	4	0.644
	CETB	3.13	3	0.061	6	-0.939	3.13	0	4	-0.354
	CFIX	12.5	3	2.059	9	0.474	6.25	1	8	0.644
	CFTM-PI	0.78	1.5	-0.943	3	-1.943	1.56	-1	2	-1.358
	CPDX-PR	6.25	3	1.059	6	0.059	3.13	0.998	4	0.644
	CFPN-PI	25	3	3.059	6	2.059	3.13	2.998	4	2.644
	CDTR-PI	0.78	1.5	-0.943	3	-1.943	1.56	-1	2	-1.358
キノロン	NFLX	3.13	3	0.061	4.5	-0.524	3.13	0	4	-0.354
	OFLX	6.25	3	1.059	4.5	0.474	3.13	0.998	4	0.644
	ENX	6.25	3	1.059	4.5	0.474	3.13	0.998	4	0.644
	CPFX	3.13	3	0.061	4.5	-0.524	3.13	0	4	-0.354
	LFLX	12.5	3	2.059	4.5	1.474	3.13	1.998	4	1.644
	TFLX	25	3	3.059	4.5	2.474	3.13	2.998	4	2.644
	FLRX	12.5	3	2.059	4.5	1.474	3.13	1.998	4	1.644
	SPFX	1.56	3	-0.943	4.5	-1.528	3.13	-1.005	4	-1.358
	LVFX	6.25	3	1.059	4.5	0.474	3.13	0.998	4	0.644
絶対偏差の平均				1.481		1.297		1.516		1.413
ブレイクポイントの 計算式作成の対象から 除外していた4薬 剤	CPZ	1.56	12	-2.943	18	-3.528	12.5	-3.002	16	-3.358
	CPIZ	12.5	48	-1.941	48	-1.941	25	-1	32	-1.356
	AMK	3.13	12	-1.939	12	-1.939	6.25	-0.998	8	-1.354
	PPA	25	12	1.059	12	1.059	6.25	2	8	1.644

注1) BP₁: 経験的ブレイクポイント, BP₂: 推定ブレイクポイント注2) BP₃とBP₄は, それぞれ推定ブレイクポイント (BP₂) よりも小さく, かつ寒天平板希釈法とNCCLS法によるMIC表示に最も近い値。注3) BP₁対BP₂, BP₁対BP₃, BP₁対BP₄は, それぞれ $\log_2 (BP_1/BP_2)$, $\log_2 (BP_1/BP_3)$, $\log_2 (BP_1/BP_4)$ を表す。

考 察

欧米における抗菌薬のブレイクポイントとして, 冒頭に記した英国の British Society for Antimicrobial Chemotherapy³⁾ および, 米国の NCCLS¹⁾²⁾ による報告が知られている。これらのブレイクポイントは, 感染部位別に設定されたものではなく, また欧米での抗菌薬の常用量は, 我が国のそれより一般にかなり多いため, 本邦での日常の臨床に, より実用的なブレイクポイントの設定が望まれる。

これらのことから, 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (斎藤 厚委員長) により, 呼吸器感染症および敗血症における抗菌薬のブレイクポイントの計算式が検討され, 各種抗菌薬のブレイクポイントが設定されている⁴⁾。その報告では, 臨床家が抗菌薬を選択する際の指標となる臨床的ブレイクポイントを決定することを目的

表 9. タイプ B における簡約値による複雑性膀胱炎に対する抗菌薬ブレイクポイントの計算方法

計算式: ブレイクポイント = 定数 $\times T_{1/2} \times U_{max} \times$ 薬剤特性

項目	カテゴリー	簡約値
$T_{1/2}$ (hr)	<1	0.5
	$1 \leq <2$	1.0
	$2 \leq$	1.5
U_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$<1,000$	0.5
	$1,000 \leq$	2.0
薬剤特性	キノロン系	0.5
	経口セフェム系	1.0
	注射剤	2.0
定 数		12

表 10. 感染症別の各抗菌薬 (22 剤) の経験的ブレイクポイント (BP) と両感染症間の差

薬剤系統	薬 剤	複雑性膀胱炎			複雑性腎盂腎炎			感染症間の BPの差 ($\log_2$)
		株 数	ROC 面積	BP ($\mu\text{g/ml}$)	株 数	ROC 面積	BP ($\mu\text{g/ml}$)	
ペニシリン	PIPC	130	0.702	6.25	31	0.795	3.13	0.998
	TIPC	124	0.679	6.25	59	0.654	6.25	0.0
	CVA/TIPC	126	0.659	100	31	0.828	50	1.0
セファロsporin	CPM	196	0.709	25	65	0.742	3.13	2.998
	CPZ	464	0.706	1.56	164	0.775	1.56	0.0
	CAZ	571	0.725	100	202	0.796	100	0.0
	CDZM	78	0.757	12.5	24	0.826	3.13	1.998
オキサセフェム	FMOX	124	0.764	100	47	0.922	50	1.0
カルバペネム	PAPM/BP	121	0.717	25	43	0.775	3.13	2.998
モノバクタム	CRMN	101	0.813	100	54	0.609	6.25	4.0
アミノグリコシド	ISP	148	0.744	1.56	47	0.775	6.25	-2.002
経口セフェム	CETB	78	0.962	3.13	29	0.655	25	-2.998
	CFIX	252	0.81	12.5	53	0.820	0.78	4.002
キノロン	PPA	236	0.832	25	58	0.766	3.13	2.998
	NFLX	379	0.819	3.13	115	0.845	1.56	1.005
	OFLX	393	0.864	6.25	112	0.898	12.5	-1.0
	ENX	246	0.843	6.25	63	0.842	3.13	0.998
	CPFX	135	0.934	3.13	42	0.957	1.56	1.005
	TFLX	164	0.889	25	41	0.818	6.25	2.0
	FLRX	138	0.9	12.5	41	0.850	12.5	0.0
	SPFX	151	0.944	1.56	34	0.883	3.13	-1.005
	LVFX	150	0.927	6.25	40	0.950	12.5	-1.0
感染症間の BP の差の平均 ($\log_2$)								0.863

として、抗菌薬の治療効果に影響を及ぼす薬剤の体内動態特性と薬剤特性の中から、ブレイクポイントに関与すると考えられる C_{max} , $T_{1/2}$, 組織移行性および抗菌作用特性の 4 項目を利用して計算式を作成したことが示されている。なお、この報告では菌種の区別はせず、一括して取り扱われている。

今回、同じく日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会にて、尿路感染症におけるブレイクポイント計算式の作成を試みた。この作成過程で、委員会で問題となり議論された点を以下に整理し、考察を加えたい。

(1) 経験的ブレイクポイントの設定

本委員会では、臨床試験成績に基づく経験的ブレイクポイントの設定を出発点とし、ROC 分析、相関分析、カテゴリカル回帰分析などの統計的方法を用いて、客観的かつ科学的に抽出された情報に基づいて、抗菌薬のブレイクポイント計算式の作成を試みた。

この計算式の作成過程で重要な役割を担った経験的ブレイクポイントは、その薬剤にとり平均的な MIC 分布を示

付表 計算式から導かれる推定ブレイクポイント

Group	Drug	Route	Dose (1回投与量)	Breakpoint MIC (μg/ml)		
				複雑性膀胱炎		複雑性腎盂腎炎
				計算値	NCCLS 法	NCCLS 法
PCs	PIPC	IV	2 g	24	16	8
	TIPC	IV	1.5 g	24	16	8
CEPs	CAZ	IV	1 g	48	32	16
	CDZM	IV	1 g	72	64	32
	CPR	IV	1 g	48	32	16
	CZOP	IV	1 g	48	32	16
	CPZ	IV	1 g	18	16	8
	CPIZ	IV	1 g	48	32	16
	LMOX	IV	1 g	72	64	32
Oxacephems	FMOX	IV	1 g	24	16	8
	IPM/CS	IV	0.5 g	24	16	8
Carbapenems	PAPM/BP	IV	0.5 g	12	8	4
	MEPM	IV	0.5 g	48	32	16
	CRMN	IV	1 g	48	32	16
AGs	AMK	IM	200 mg	12	8	4
	ISP	IM	200 mg	12	8	4
CEPs	CCL	PO	500 mg	12	8	4
	CTM-HE	PO	200 mg	3	2	1
	CFDN	PO	200 mg	6	4	2
	CETB	PO	200 mg	6	4	2
	CFIX	PO	200 mg	9	8	4
	CFTM-PI	PO	100 mg	3	2	1
	CPDX-PR	PO	200 mg	6	4	2
	CFPN-PI	PO	100 mg	6	4	2
	CDTR-PI	PO	100 mg	3	2	1
	PPA	PO	500 mg	12	8	4
NQs	NFLX	PO	200 mg	4.5	4	2
	OFLX	PO	200 mg	4.5	4	2
	ENX	PO	200 mg	4.5	4	2
	CPFX	PO	200 mg	4.5	4	2
	LFLX	PO	200 mg	4.5	4	2
	TFLX	PO	150 mg	4.5	4	2
	FLRX	PO	300 mg	4.5	4	2
	SPFX	PO	300 mg	4.5	4	2
	LVFX	PO	100 mg	4.5	4	2

す臨床試験成績から設定されたものであれば、片寄った数値に設定されることはなく特に問題はない。しかし、今回対象とした試験のなかには、その MIC 分布が偏ったものが混在していたことも否定できず、それら試験から設定された経験的ブレイクポイントに異論がないとはいえない。

しかしながら、過去 10 年間という比較的広範囲に期間を定め、50 薬剤に近い抗菌薬を対象としたことから、個々の薬剤の試験で MIC 分布等に多少の隔たりがあっても、それらを総合した資料の上に立って求められた本計算式は、実地臨床に十分な妥当性を持つものと期待している。

言い換えれば、今回検討した一部の薬剤において、経験的ブレイクポイントと、設定された計算式から導かれた推定ブレイクポイントとの間でかなり大きな乖離がみられたことは、本計算式が完成されたものではないことを示すものと思われるが、一方で、前述のように経験的ブレイクポイントの基礎資料とした臨床試験の対象に偏りがあった可能性も考えられる。

なお、経験的ブレイクポイントの設定には、ROC 分析の結果に基づいて、細菌学的効果を用いたが、このことは臨床的観点からも妥当な選択と考えられる。すなわち、UTI 総合臨床効果は膿尿効果がからむ点、主治医臨床効果は症状その他を総合した主観が影響する点で、細菌学的効果ほど一元的には MIC と相関しないことが臨床にも想定できる。

(2) 体内動態指標について

本計算式の構成要素となった体内動態指標は、第 1 相臨床試験の健常成人男子での少数例の成績から算出されたものであり、絶対的で普遍的なものとは言い切れない。今後の開発における同試験では、例数を増やし、かつ体内動態指標の測定方法を統一化し、より標準性のあるものにしていくことが、計算式から推定されるブレイクポイントの信頼性をいっそう高めることにつながる。

また、これら健常人の体内動態指標から導き出された計算式で推定したブレイクポイントは、当然、実際の患者にそのまま当てはまらないこともありうる。例えば、腎機能障害のある患者では、 U_{max} の低下や $T_{1/2}$ の延長がみられ、しかも常用量が投薬されないことなどから、本計算式によるブレイクポイントをそのまま適用はできない。また、白血球減少症などにおける重篤な感染症には、宿主条件の相違から、直接本計算式を適用するには無理がある。すなわち、基礎資料とした臨床試験の対象症例が、重症例を除いた中等症を中心とする病態でほぼ統一されている以上、それらより導かれた本計算式は、特殊な病態に単純には適用できないことに留意したい。

(3) 1 日投与回数について

委員会では、経口剤においては、1 日投与回数を計算式に盛り込むべきではないかとの意見も出た。しかし、投与回数は本来、薬剤の各種体内動態指標を総合的に勘案して設定されたものであり、 $T_{1/2}$ や U_{max} と密接に関係していることから、これらと並列に計算式に入れ込むべきでないと結論された。

(4) カテゴリカル回帰分析における利用項目のカテゴリー化について

例えばキノロン系の 9 薬剤の計算式から導かれる推定ブレイクポイントは、すべて 4.5 と同一であった (表 8)。一方、これら 9 薬剤の経験的ブレイクポイント間には、最大 4 管の開きがあった。これらの不一致について委員会で議論された。その結果、これら薬剤間の経験的ブレイクポイントの相違を推定ブレイクポイントの上にも再現するには、カテゴリカル回帰分析において各項目のカテゴリーを変更したり、新しい項目を追加したりする主観的操作を加えなければならず、これらの操作は、客観的作業の積み重ねを至上原則としている本委員会の理念に反するものであること、また、経験的ブレイクポイントが前述のごとく絶対的なものではないことなどを考え合わせ、今回の選定項目による本カテゴリー化方式を採用する以外ないということで合意された。

(5) 菌種別のブレイクポイントについて

局所または全身的易感染病態を背景として成立する感染症、特に緑膿菌感染などにおいては、宿主条件すなわち免疫能その他の感染に対抗する諸因子が、健常人とは異なっている。したがって、多くが一般的な細菌感染症例での臨床成績の集合である今回の基礎資料 (経験的ブレイクポイント) から誘導された本計算式によるブレイクポイントを、それら特殊な病態下の感染症に一律には適用できない。現に、米国 NCCLS におけるブレイクポイントは、緑膿菌のそれを別枠で設定している。この問題を解決するためには、既存の臨床試験から、たとえば緑膿菌感染症例群のみを抽出して、今回のような分析を行い、専用の計算式を作成することが考えられるが、症例数のサイズが小さいなどの問題から実際には困難であり、今後の課題であろう。

(6) 薬剤特性について

本計算式では薬剤特性として、結果的にキノロン系、経口セフェム系、注射剤の 3 カテゴリーを採用し、それぞれに 0.5, 1.0, 2.0 の簡約値が算出された。これらの値は、経験的ブレイクポイントと体内動態指標の関係をもとに、統計的手法により導かれたものであり、抗菌作用の特性 (PAE の有無、殺菌作用、静菌作用など) とどのように関係するかについては、現時点では説明し得ない。また、今後まったく新しい系統の薬剤が開発された際にどのような簡約値を与えるかという問題が残る。

委員会では、特性のひとつとして抗菌力を計算式に反映させるべきとの意見があり、議論を重ねた。その結果として、 MIC_{90} を検討項目に加えた。実際には、臨床試験で分離された細菌の MIC_{90} を抗菌力の指標として、体内動態指標とともにカテゴリカル回帰分析を行ったが、 MIC_{90} の回帰係数は各カテゴリーでその値が 1 に近く、経験的ブレイクポイントに影響していないという成績が得られた。その結果、 MIC_{90} は計算式の対象項目から実質的に除外された。このように、 MIC_{90} を計算式に加えないとなると、MIC がいかに高く分布する薬剤であろうとも、ブレイクポイントが計算できることになる。このことは、理論的には問題のないことであるが、ブレイクポイントが抗菌薬の評価の表現法的一端を担うとすると、思わぬ誤解を招きかねないともいえる。すなわち、臨床的にはほとんど有用性のない極めて高い MIC しか示さない薬剤でも、他の抗菌薬と同様にブレイクポイント値は成立し、抗菌薬のような顔ができることになるからである。今回の計算式設定の基礎資料を担った薬剤は、すべて市販され臨床的有用性の確立している抗菌薬であり、どの分離菌株にも飛び抜けて高い MIC (たとえば 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上) のみを示したような薬剤は含まれていない。いいかえれば、このように高い MIC しか示さない薬剤にもこの計算式が適用できるかどうかは検証されていない。したがって、今後はこの計算式の適用条件として、抗菌力の特性や位置付け (たとえば一定レベル以下の MIC_{90} であること) を明らかにしていくことが必要であろう。

(7) 推定ブレイクポイントの表示法

本計算式から算定される推定ブレイクポイントは、2 倍系列の数値表示になっていない。すなわち、寒天平板希釈法あるいは NCCLS の MIC 記載法とは異なる数値として表現される。したがって、推定ブレイクポイントをこれらの MIC 表示に照らすには、それ（計算値）より大きくなく、かつそれに最も近い MIC 値で代行表示するという「当てはめ作業」が必要である。便宜上、本報告ではブレイクポイントの推定値以外に、寒天平板希釈法と NCCLS 法による換算値を併記している（表 8）。その見方は一見複雑であるが、意味するところが理解されれば、特に問題はないものと思われる。なお本計算式は、寒天平板希釈法で求められた MIC 表示による基礎資料から分析・誘導されたものであるため、ブレイクポイントも本来は同法による表示に書き換えられることが妥当とも考えられるが、現時点での臨床検査における MIC 表示の実際および国際的ハーモナイゼーションを考慮して、付表には NCCLS の MIC 記載法に当てはめた値のみ併記した。

(8) 複雑性腎盂腎炎のブレイクポイント計算式について

複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントの計算式についても、複雑性膀胱炎と同様の手順で検討し、その作成を試みた。しかし、その対象症例数は極めて少なく、適切な統計的処理ができなかったため、複雑性膀胱炎のそれと等質の計算式を作ることは、現時点では不可能と判断された。幸い、腎、膀胱は連続する尿路を構成し、両疾患の起炎菌分布や適応薬剤もほぼ同様であること、さらに、複雑性腎盂腎炎で検討した薬剤の体内動態指標間の相関係数が複雑性膀胱炎のそれに類似していた（具体的データは不掲）ことから、複雑性腎盂腎炎における計算式として、複雑性膀胱炎のそれと同じ項目を採用することは理論的に矛盾するものではない。すなわち、複雑性膀胱炎の推定ブレイクポイントに何らかの修飾を加えることにより複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントを設定することは、許容される範囲の方策と判断される。この立場から、両疾患に対する各薬剤の経験的ブレイクポイントをそれぞれ対比したところ、平均的に約 1 管の隔たりを見出したことから、複雑性腎盂腎炎における推定ブレイクポイントは、複雑性膀胱炎の計算式から推定されたブレイクポイントより 1 管小さく設定することとした。

おわりに

ブレイクポイントの計算式は、本来ならば、その設定を目的として計画された臨床試験の成績を基にして適切な解析法により導かれるべきである。理想論としては、同一の対象集団、対象感染症で、それぞれの抗菌薬を使用して、その成績を基礎資料とすれば、真に客観的な分析が可能であろう。しかし、これらは現実的ではなく、実際には、過去に蓄積された臨床試験成績をよりどころとするほかはない。今回導かれた計算式は、幾つかの課題を残してはいるが、過去 10 年間に本邦において、尿路感染症の研究者により厳正に施行された膨大な各種抗菌薬の臨床試験成績を多角的に解析し、よく咀嚼された基礎資料とすることを出発点とし、統計的手法による論理的解析の上に立って、臨床の実際に矛盾しないように作成されたものである。今後、新しい薬剤で逐次、本計算式によるブレイクポイントが設定され、臨床成績との対比が行われることにより、その真価が定められていくとともに、必要に応じた改正作業が施されることを願うものである。

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 M7~A2, NCCLS, Villanova, 1990
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; Tentative guideline, NCCLS document M23~T, NCCLS, Villanova, 1990
- 3) A Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Break point in *in vitro* antibiotic sensitivity testing. J Antimicrob Chemother 21: 701~710, 1988
- 4) 斎藤 厚ほか: 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—. Chemotherapy 42: 905~914, 1994
- 5) 大越正秋ほか: UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34: 408~423, 1986
- 6) 長谷川敏彦: 検査を検査する; 3. ROC 曲線とは。臨床医; 136~141, 1986
- 7) 林 知己夫（監修）・駒澤 勉: 数量化理論とデータ処理。朝倉書店, 1982