

# 抗菌薬感受性ブレイクポイントの有用性と問題点

石井良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座 (〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16)

## 1. はじめに

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、抗菌薬療法を行う上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 を如何に解釈し、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 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 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考案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日本化学療法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]。何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。

## 2. 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株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 と定義している (Table 1) [7]。日常検査で MIC を求める場合は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感染情報を提供するために、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 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からである。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 が報告されていることを担保できない現状がある。

## 3. 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 を算出しているのは WalkAway だけである。Vitek や Phoenix は薬剤感受性試験成績を報告するが, 正確にはこれらは MIC 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 と Sensititer, Vitek 2 および WalkAway などの自動機器で報告された感受性試験成績を比較している [8]。その結果, 微量液体希釈法による MIC 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 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, その特性をよく理解する必要がある。

#### 4. MIC 変動の要因

接種菌量の差は MIC 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一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 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。

#### 5. ブレイクポイントとは

報告された MIC 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 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。日本で使うことができる主要なブレイクポイントとして CLSI, EUCAST, 日本化学療法学会が挙げられる (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 のものである。CLSI は, 菌種 (属) 毎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使いやすいこと, 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を基に感性 (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]。

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

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

Table 2. Comparison between breakpoints of the Clinical and Laboratory Standards Institute, European Committee on Antimicrobial

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	R	S	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
Piperacillin	≤64	NA	≥128	≤16	>16	>16	>16	1	2	2	2	16	8	12-24g	NA	2-8g
Tazobactam/ Piperacillin	≤64/4	NA	≥128/4	≤16	>16	>16	>16	1	2	2	2	16	8	13.5-18g	9-18g	9-18g
Ceftazidime	≤8	16	≥32	≤8	>8	>8	>8	2	4	4	4	32	16	2-6g	1-6g	1-4g
Cefepime	≤8	16	≥32	≤8	>8	>8	>8	2	4	4	4	32	16	2-4g	NA	1-4g
Cefozopran	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	4	4	4	32	16	2-12g	NA	1-4g
Ceftizoxime	≤8	16-32	≥64	NA	NA	NA	NA	2	4	4	4	NA	NA	2-12g	NA	1-4g
Aztreonam	≤8	16	≥32	≤1	>16	>16	>16	2	4	4	4	NA	NA	3-8g	1-8g	1-4g
Imipenem	≤4	8	≥16	≤4	>8	>8	>8	1	2	2	2	16	8	2-4g	1-4g	1-2g
Meropenem	≤4	8	≥16	≤2	>8	>8	>8	1	2	2	2	32	4	1.5-6g	1.5-6g	0.5-3g
Dpripenem	NA	NA	NA	≤1	>4	>4	>4	0.5	1	1	1	16	1	0.25g-1.5g	1.5g	0.5-1.5g
Gentamicin	≤4	8	≥16	≤4	>4	>4	>4	NA	2	2	2	NA	NA	420mg	9-20mg/kg	80-120mg
Amikacin	≤16	32	≥64	≤8	>16	>16	>16	NA	4	4	4	8	4	900mg	15-1.5g	200-400mg
Tobramycin	≤4	8	≥16	≤4	>4	>4	>4	NA	2	2	2	NA	NA	420mg	3-5mg/kg	120-180mg
Ciprofloxacin	≤1	2	≥4	≤0.5	>1	>1	>1	NA	4	4	4	4	2	400-1200mg	400-1200mg	600mg
Levofloxacin	≤2	4	≥8	≤1	>2	>2	>2	NA	2	2	2	4	2	250-750mg	250-500mg	500mg

NA: not available

## 6. 日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイント

日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイントは、呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症に対して定められている。そして、呼吸器感染症は肺炎および慢性気道感染症のブレイクポイントが、尿路感染症は複雑性膀胱炎および複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントがそれぞれ定められている (Table 2)。日本化学療法学会のブレイクポイントは Table 3 に示した計算式から求められている。このブレイクポイントについての評価は十分になされているとは言えず、今後の評価が望まれる。

Table 3. Equation of the theoretical breakpoint in Japanese Society of Chemotherapy

Equation: Breakpoint MIC = Cm x T x Rtr X A			
Cm: Constants are defined from the maximum blood concentration (Cmax)			
32	:	Cmax	> 400 ( $\mu\text{g/mL}$ )
16	:	200 < Cmax	< 400
8	:	30 < Cmax	< 200
4	:	10 < Cmax	< 50
2	:	1 < Cmax	< 10
1	:	Cmax	< 1
T: Constants are defined from the half-life (T1/2)			
1	:	3 < T1/2	< 18
0.5	:	1 < T1/2	< 3
0.25	:	T1/2	< 1
Rtr: Tissue penetration (Constants are defined from the ratio of maximum tissue concentration/maximum blood concentration (R))			
4	:	R	> 10
2	:	1.2 < R	< 10
1	:	0.12 < R	< 1.2
0.5	:	0.012 < R	< 0.12
0.25	:	R	< 0.012
A: Characteristics of antibiotic action (post antibiotic effect, bactericidal activity, bacteriostatic activity etc.)			
2	:	Aminoglycosides	
1	:	beta-lactams, fluoroquinolones	
0.5	:	tetracycline, macrolides, lincosamides	

## 7. 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。その理由として、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  $8\mu\text{g/mL}$  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ものである。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  $0.13\mu\text{g/mL}$  以上と定義されている ([http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf))。

## 8. 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、感染病巣の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。

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毎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 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、Iが $4 \mu\text{g/mL}$ 、Rが $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ と定められている。但しコメントとして、このクライテリアはセファゾリンを2g、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5g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 $\beta$ 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は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の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全く見直されていない [5]。これらの問題点に関しては今後の検討課題となると考えている。

## 9. 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。ナリジクス酸スクリーニングは、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報告で検討されると思われる。

## 10. 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ペネムのブレイクポイントの追加記載がなされた [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中に比較的低いMIC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。ドリペ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とされている。しかし、メロペネムやドリペ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持っている。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。

## 11. 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判定基準 (Table 4: [http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](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 5 : [http://www.kenkou.pref.mie.jp/kijyun\\_new/T-Kijyun/kijun\\_all.pdf](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。

## 12. 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

種毎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) 毎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。

Table 4. 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 difusion method **: $\leq 10 \text{ mm}$ for cloxacillin or $\leq 21 \text{ mm}$ for ceftiofuran
VRSA (Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk difusion method: $\leq 14 \text{ mm}$ for vancomycin
VRE (Vancomycin resistant <i>Enterococci</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk difusion 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 difusion 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 difusion 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 difusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and fluoroquinolone resistant

[http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf)

\*: MIC value

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

Table 5. 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 <i>Enterococci</i> )	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

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。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。

### 13. 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、この基準は様々な知見をもとに改定されている。したがって、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挙げるためには、適切な薬剤感受性試験が行われ [14]、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作るために、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。

### 要 旨

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) をもとに選択されるのではなく、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 WalkAway 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。

## 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*, 1, 83-88 (1995)
- 2) Saito A, Inamatsu T, Okada J, Oqri T, Kanno H, Kusano N, Kumon H, Ymaguchi K, Watanabe A, Watanabe K: Clinical breakpoints in pulmonary infections and sepsis; new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. *J Infect Chemother*, 5:223-226 (1999)
- 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). *日本化学療法学会雑誌*, 57, 343-345 (2009)
- 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). *日本化学療法学会雑誌*, 53, 557-559 (2005)
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol. 31. Wayne, Pennsylvania, USA; CLSI, M100-S21 (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. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M7-A8 (2009)
- 8) Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Abuali M, LaBombardi VJ, Nicolau DP, Kuti JL: Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. *J Clin Microbiol*, 48, 2402-2406 (2010)
- 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*. 49:776-8 (2005)
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. Vol. 28. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S18 (2008)
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Vol. 30. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S20 (2010)
- 12) Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ: Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* Enterica serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis*, 37, 75-81 (2003)
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update). Vol. 30. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S20-U (2010)
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Tenth Edition. Vol. 26. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M2-A10 (2009)

## 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 143-8540, 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 focuses on the reasons for determining MIC values and changing breakpoints.

### 討 論 (座長：小久江栄一，前理事長)

**質問** (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

市販後調査の株の情報を集めるとき MIC の情報以外にどのような情報が得られますか。

**答** (石井良和，東邦大学)

地域，参加施設名，患者の年齢・性別，材料（尿，血液など），診療科（内科，外科），患者の原疾患などが分かる。これらは，外には出しません。

このサーベイランス時は各病院で倫理委員会を通してもらい，参加の意思などを含めて同意を得ており，法的な問題はなく，完全に患者を特定できないようにすることになっています。

**質問** (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

それ以外に患者への薬の量だとかその後の治療成績などは付いておりますか。

**答** (石井良和，東邦大学)

治療成績は付いておりません。それが付いていれば臨床的な治療の有用性が分かるかもしれません。

**質問** (小久江栄一，前理事長)

臨床効果を正しく組み込むのは大変ですか？

**答** (石井良和，東邦大学)

日本で臨床効果を正しく評価したものはほぼ皆無であり，海外 CLSI でもやっているといいながら数例（3～5例）にすぎません。不要なところは500～1,000と多く収集されています。肝心なところが少ない。いらなところばかりが多くて大事なところが集まっていません。そうならざるを得ないのかもしれませんが，日本でもぜひ実施したいと思います。