

ブレイクポイントの 臨床応用を考える

① フルオロキノロン剤

CLSI-S EUCAST-S MIC distribution

BP

Break Point

Secured-S PK/PD-S Calculated-S

編集 三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会
三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会

発行 公益社団法人日本化学療法学会
一般社団法人日本感染症学会
一般社団法人日本臨床微生物学会

ブレイクポイントの臨床応用—概説

ブレイクポイント (BP) は、抗菌薬の臨床的有効性を推定する上で重要な指標の 1 つとなっています。臨床でしばしば参照される BP としては、米国を中心に利用されている CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に加えて、欧州 EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) による BP が重要です。本邦においても日本化学療法学会が 1994 年から独自の BP を発表してきました。日本化学療法学会の設定する BP は菌種別ではなく、疾患別 (呼吸器感染症, 尿路感染症, 敗血症) に定義されていることが特徴であり、多数の症例の詳細な解析結果を参考としながら以下に示す計算式により算出されています。

化学療法学会 BP 計算式 = $C_m \times t \times R_{tr} \times A$

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 : β -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

BP の設定には、抗菌活性、薬剤の体内動態、動物感染実験における治療効果、臨床的有効性など総合的な判断が求められます。したがって、参考とするデータ、投与量、人種差、個々の成績の重みづけなどの違いにより、国・組織で設定する BP 間には若干の差異が認められています。特に最近では、抗菌薬の体内動態 (Pharmacokinetics) と抗

菌薬生物活性 (Pharmacodynamics) の関連から理論的に治療効果を推定する方法、いわゆる PK/PD 理論を用いた BP に関して多くの論文が発表されています。このような背景のもとに、ブレイクポイント臨床応用検討委員会では、日本化学療法学会が設定する計算式に基づく BP に加えて、PK/PD 解析から得られる BP、さらに臨床例からその有効性が証明されている BP を比較して示し、BP の臨床応用を促進することを検討してきました(後述)。これらの値が CLSI, EUCAST が設定する BP とどのような関係にあるのか、それぞれの BP の特徴を理解し、効果的かつ適正な抗菌薬療法に活用していくことが重要と考えています。それ以外に本冊子では、分離菌の感受性分布と BP との関係、標準薬(ここではレボフロキサシン)を基準にした新規抗菌薬の相対的 MIC についてもまとめています。以下に本冊子の目的と使い方について簡単に説明いたします。

(1) BP の臨床応用の促進と啓発

化学療法学会が設定する BP と、欧米から発表されている CLSI, EUCAST の BP を、菌種別・抗菌薬別の感受性分布の図に併記しました。それぞれの BP の菌種、抗菌薬ごとの相違を確認することができます。

(2) 新しい指標としての SS, PS, CS

前述したように、化学療法学会では計算式による BP を設定し公表してきました。ブレイクポイント臨床応用検討委員会では、これまでの同学会の計算式による感性 BP (CS : calculated S) とともに、PK/PD 理論から推定される感性 BP (PS : PK/PD S) と臨床的有效性から確認される感性 BP (SS : secured S) を設定することを考えました。

CS (calculated S) : 化学療法学会の計算式から得られる感性 BP

PS (PK/PD S) : PK/PD 理論から推定される感性 BP

一般的な投与量から得られる PK パラメータである AUC から、臨床データと関連した $AUC/MIC \geq 30$ となる場合を PS とする

SS (secured S) : 有効性が確認された臨床例から推定される感性 BP

10 例以上の症例において 80% 前後の有効性が確認されたもの

当然のことですが、SS, PS, CS において乖離が生じます。全体の傾向としては、CS がもっとも高く、次いで PS, SS の順になります。SS がもっとも低い理由として、抗菌活性が強く耐性菌がみられていない薬剤においては、臨床的有效性を検証するだけの感染症症例が集まらないことが考えられます。したがって、将来的に感受性分布に変化がみられ、臨床的有效性を評価できる症例が蓄積されてきた場合、SS の値は増加し

次第に PS, CS に近づいてくることも考えられます。

以下に本冊子で使用している BP のマークを一覧で示しました。CLSI, EUCAST における感性 (S) を赤色で示しています。化学療法学会の計算式による感性 BP を CS, PK/PD からの感性 BP を PS, 臨床的有効性からの感性 BP を SS とし, 呼吸器感染症を青, 尿路感染症を緑で色分けしています。

化学療法学会ブレイクポイント		
	呼吸器感染症	尿路感染症
SS	Lung SS	Urine SS
PS	PS	
	Lung PS *	Urine PS *
CS	Lung CS	Urine CS
CLSI ブレイクポイント (感受性あり)		CLSI-S
EUCAST ブレイクポイント (感受性あり)		EUCAST-S

アイコン一覧

日本化学療法学会ブレイクポイント

SS (Secured S) : 臨床的有効性を指標とする値。目安 : 症例数 10 以上, 80% 前後の有効性あるいは細菌学的効果

PS (PK/PD S) : PK/PD 的に有効性が推定される値 (* : 呼吸器感染症と尿路感染症で PS が異なる場合)

CS (calculated S) : 化学療法学会計算式により得られる値

CLSI ブレイクポイント (M100-S27) S : 感受性あり (I 中等度耐性, R 耐性は感受性分布グラフ下に示す)

EUCAST ブレイクポイント (Version 7.1) S : 感受性あり (R 耐性は感受性分布グラフ下に示す)

(3) 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス感受性成績と EUCAST データの比較

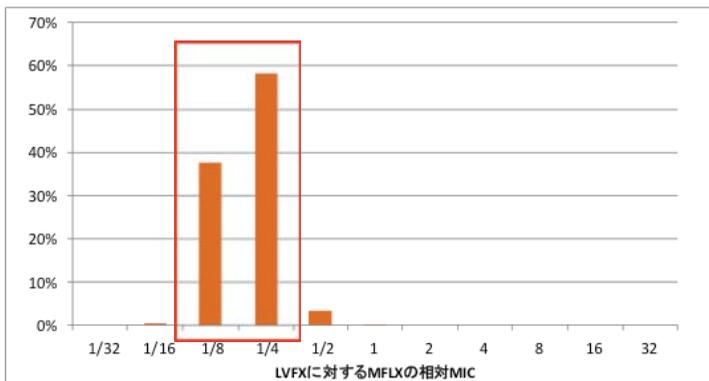
化学療法学会, 感染症学会, 臨床微生物学会は, 2006 年以來, 疾患別に集積された菌株を用いて各種抗菌薬の感受性試験を実施してきました。いわゆる三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスですが, 本冊子ではこの成績を EUCAST のデータと対比して示しました。この解析により, 菌種別, 抗菌薬別の感受性分布を本邦と欧州のもので比較することができます。また, 感受性分布図と BP を対比してみることにより, 感受性あり (S) と判定された菌株の MIC が“ぎりぎりの S”(次頁の上図の場合は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$) であるのか, あるいは“スーパー S”(次頁の上図の場合は $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$) であるのかを認識することができます。

なお, 今回の三学会合同サーベイランス成績は, EUCAST と同様にすべての部位から

トされていることから、相対的にモキシフロキサシンにおいて強い抗菌活性があることが確認できます。

上記の相関成績をもとに、レボフロキサシンの MIC を 1 とした場合のモキシフロキサシンの相対的 MIC 値を下図に示しました。この図から、肺炎球菌に対するモキシフロキサシンの MIC がレボフロキサシンの 1/4, 1/8 となる株がそれぞれ 60%, 40%ほど存在することがわかります(四角で囲んだ部分)。この成績を用いることにより、ルチンでは測定されない新しい抗菌薬の MIC を基準薬との相対的抗菌活性として推定することが可能になります。

さらに、抗菌薬の選択に際しては、MIC の他、組織移行性を含めた体内動態も考慮することが重要です。



レボフロキサシンに対するモキシフロキサシンの相対的 MIC (肺炎球菌)
前図と同一データに基づく。基準薬または比較薬 MIC \leq 0.063 の株は除外して計算

最初に述べたように、BP は抗菌薬の臨床的有効性を推定するための 1 指標です。そして、複数の要因の統合的解析結果として設定される BP 値は決して絶対的なものではありません。この点で、本冊子で示された設定の方法あるいは国・組織による BP の差異は、ブレイクポイント自体の限界を示しているものと考えておく必要があります。各種 BP、菌種別・抗菌薬別の感受性分布、そして新規抗菌薬の相対的 MIC に関する情報を臨床にフィードバックしていきながら、BP の臨床応用・活用の可能性について引き続き検討していく必要があります。

ブレイクポイントの臨床応用

対象菌種

肺炎球菌／黄色ブドウ球菌(MSSA)／大腸菌／肺炎桿菌／緑膿菌

薬剤(フルオロキノロン系)

- 基準薬: レボフロキサシン(LVFX)
- 比較薬: シプロフロキサシン(CPFX)／パズフロキサシン(PZFX)
トスフロキサシン(TFLX)／モキシフロキサシン(MFLX)
ガレノキサシン(GRNX)／シタフロキサシン(STFX)

肺炎球菌

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は現在でももっとも重要な病原菌の1つです。本菌による感染症としては肺炎・副鼻腔炎、気道感染症などの呼吸器感染症の頻度が高く、その他に敗血症、髄膜炎、感染性心内膜炎、骨髄炎、関節炎などの原因菌として分離されることもあります。

肺炎球菌感染症に対して以前はペニシリン系薬が第一選択薬でしたが、近年、ペニシリン低感受性株、マクロライド耐性株などの耐性菌の出現が報告され問題となっており、また、まだ頻度は高くありませんが、キノロン系薬に対しても低感受性を示す株の存在も報告されています。

次頁以降に、キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する MIC 分布を三学会合同サーベイランスと EUCAST で対比して示しました。また、CLSI および EUCAST の感性ブレイクポイントとともに、化学療法学会が設定した呼吸器感染症に関する計算式の感性ブレイクポイント (CS)、PK/PD からの感性ブレイクポイント (PS)、臨床効果から判定した感性ブレイクポイント (SS) を示しました。

レボフロキサシン (LVFX) では、CLSI, EUCAST の基準でほとんどの株が感性に判定されていますが、化学療法学会のブレイクポイントを基準とすると、三学会合同サーベイランスの成績で 20% 前後の株が低感受性に分類されています (図 1)。

シプロフロキサシン (CPF) の抗菌効果は LVFX とほぼ同等であり、LVFX との相対 MIC においても 90% 以上の株が 1/2 ~ 2 に分布しています (図 2-3, 表 1)。

一方、パズフロキサシン (PZFX) においては、三学会合同サーベイランスの成績では CS でほぼ 100%, SS で約 80% の株が感性と判定されています (図 3-1)。相対 MIC では、LVFX の 2 倍の MIC を示す株が約 70% で認められています (図 3-3, 表 1)。

トスフロキサシン (TFLX)、モキシフロキサシン (MFLX) の抗菌活性は同等であり、90% 前後の株の MIC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下でした (図 4-1, 図 5-1)。また LVFX との相対 MIC においても、90% 前後の株が 1/4 以下を示しました (図 4-3, 図 5-3, 表 1)。

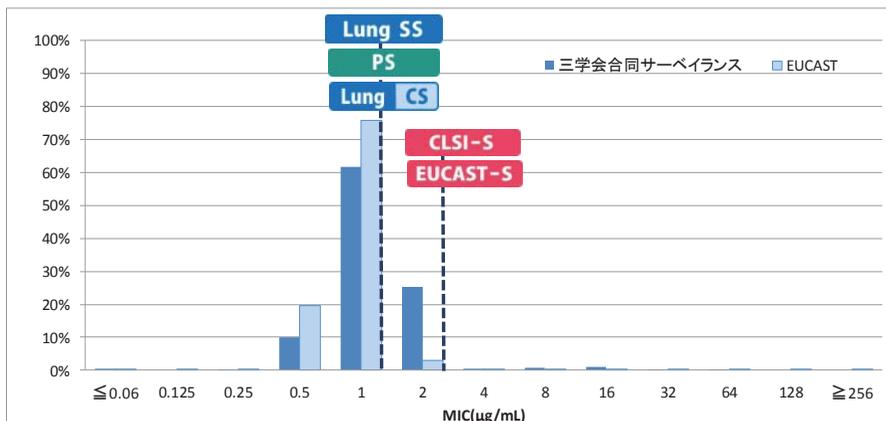
ガレノキサシン (GRNX)、シタフロキサシン (STFX) においては、両薬剤とも 90% 以上の株の MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり (図 6-1, 図 7-1)、LVFX との相対 MIC においてはそれぞれ約 90% (図 6-3)、100% (図 7-3) の株が 1/8 以下を示しました (表 1)。

表1 肺炎球菌:LVFXに対する各薬剤の相対MICの分布

LVFXに対する相対MIC	CPFX	PZFX	TFLX	MFLX	GRNX	STFX
1/32	0%	0%	0%	0%	2%	30%
1/16	0%	0%	1%	1%	40%	60%
1/8	0%	0%	61%	38%	47%	10%
1/4	1%	0%	36%	58%	7%	0%
1/2	18%	0%	1%	3%	1%	0%
1	63%	18%	0%	0%	0%	0%
2	17%	69%	1%	0%	0%	0%
4	1%	12%	0%	0%	0%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%
16	0%	0%	0%	0%	0%	0%
32	0%	0%	0%	0%	0%	0%

■ レボフロキサシン(LVFX)

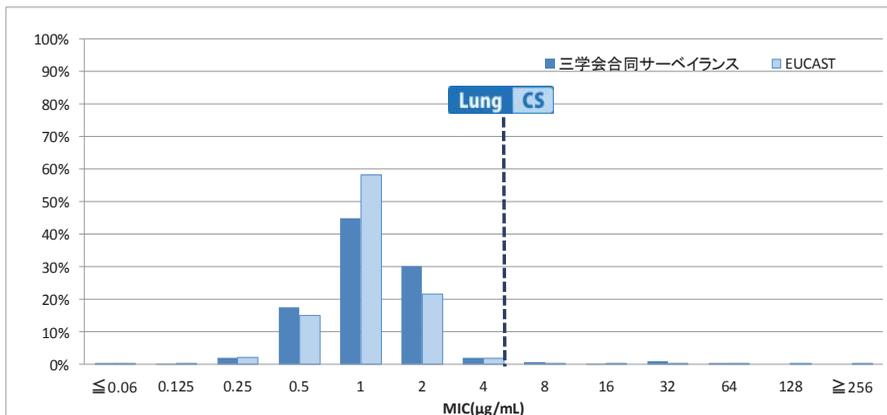
図1 MIC分布とブレイクポイント



CLSI I: $4\mu\text{g/mL}$, R: $\geq 8\mu\text{g/mL}$, EUCAST R: $>2\mu\text{g/mL}$, EUCAST総株数: 85,564株,
 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス総株数: 1,322株 (2006年~2010年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科
 感染症)

■ シプロフロキサシン(CPFX)

図2-1 MIC分布とブレイクポイント

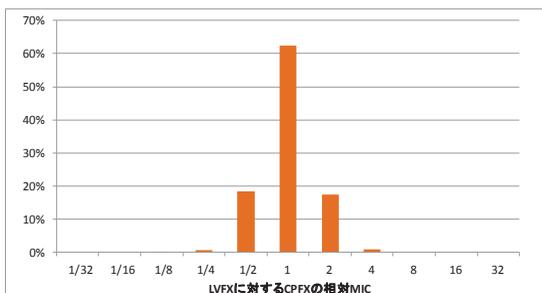


CLSI ブレイクポイント設定なし, EUCAST ブレイクポイント設定なし, EUCAST総株数:73,523株, 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス総株数:1,322株(2006年~2010年/2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症)

図2-2 MIC相関

CPFX MIC (μg/mL)	0.063 ≤	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
32									2	7
16							1	2	1	1
8						3	17	1	2	1
4					1	147	157	1	2	
2				1	15	419	47			
1			1	92	128	4				
0.5			1	22	3					
0.25										
0.125	2					1				
0.063 ≤	4			1	2					

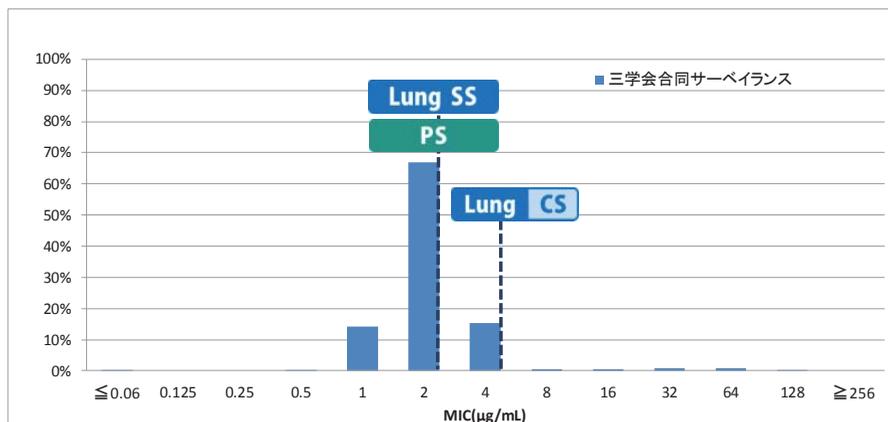
図2-3 相対MIC



三学会合同サーベイランス(2006年~2010年/2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症), 総株数:1,092株, 相対MIC計算1,083株

■ パズフロキサシン(PZFX)

図3-1 MIC分布とブレイクポイント



三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス総株数:984株(2006年~2010年/2012年呼吸器感染症)

図3-2 MIC相関

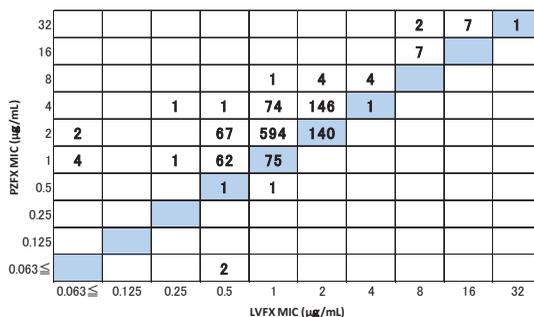
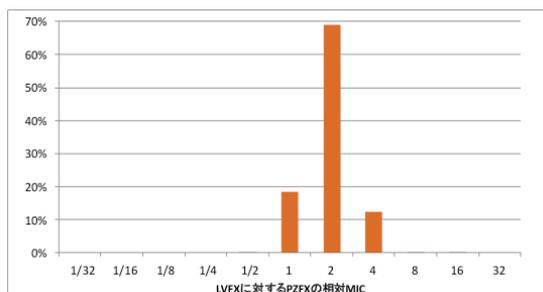


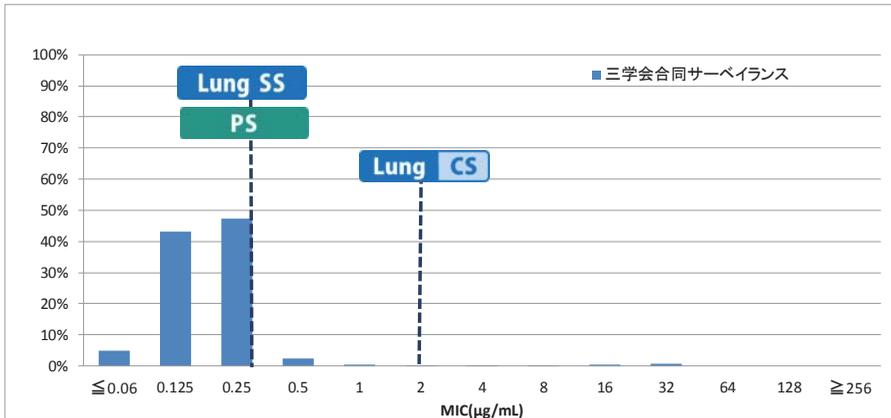
図3-3 相対MIC



三学会合同サーベイランス(2006年~2010年/2012年呼吸器感染症), 総株数1,198株, 相対MIC計算1,190株

■ トスフロキサシン(TFLX)

図4-1 MIC分布とブレイクポイント

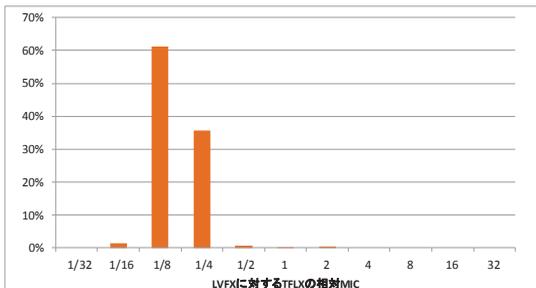


三学会共同抗菌薬感受性サーベイランス総株数:1,322株(2006年~2010年, 2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症)

図4-2 MIC相関

TFLX MIC (µg/mL)	0.063 ≤	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
32									7	
16								2	1	
8								1	1	1
4								1		
2							2	1		
1						3	1	1		
0.5					2	26	1	4		
0.25			1	3	327	294	1			
0.125	1			87	470	12				1
0.063 ≤	5		1	43	16	1				

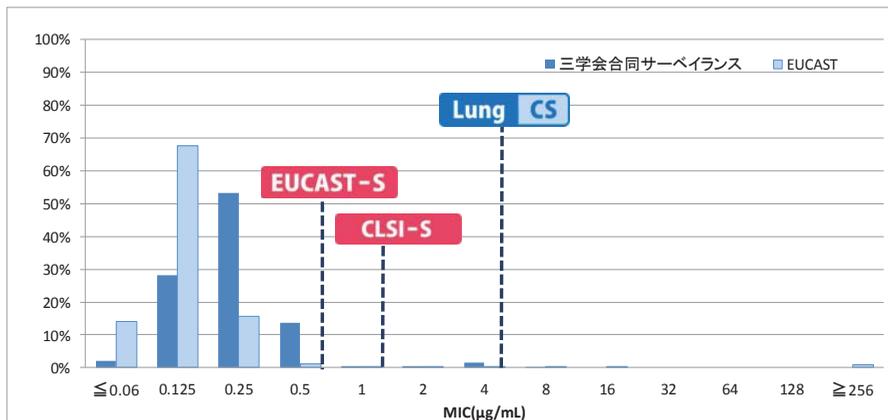
図4-3 相対MIC



三学会共同サーベイランス(2006年~2010年/2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症), 総株数1,318株, 相対MIC計算1,251株

■ モキシフロキサシン(MFLX)

図5-1 MIC分布とブレイクポイント

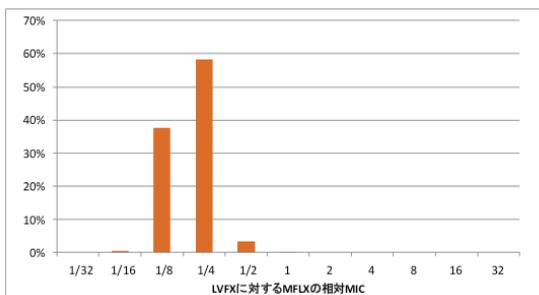


CLSI I: $2\mu\text{g/mL}$, R: $\geq 4\mu\text{g/mL}$, EUCAST R: $>0.5\mu\text{g/mL}$, EUCAST総株数: 26,846株,
三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス総株数: 1,322株 (2007年~2010年/2012年呼吸器感染症)

図5-2 MIC相関

MFLX MIC (μg/mL)	0.063 ≤	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
32										1
16									1	
8								1		
4							1			
2					1	1	1	1		
1				1	1	1	1	1		
0.5				25	113	1				
0.25			1	7	369	158	2			
0.125	1			76	206	2				
0.063 ≤	1			17	2					

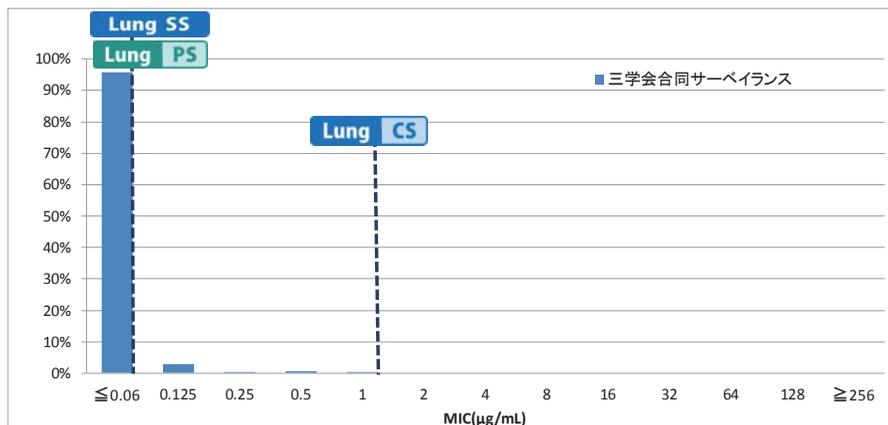
図5-3 相対MIC



三学会合同サーベイランス (2007年~2010年/2012年呼吸器感染症), 総株数1,004株,
相対MIC計算983株

■ シタフロキサシン(STFX)

図7-1 MIC分布とブレイクポイント



三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス総株数: 527株 (2010年/2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症)

図7-2 MIC相関

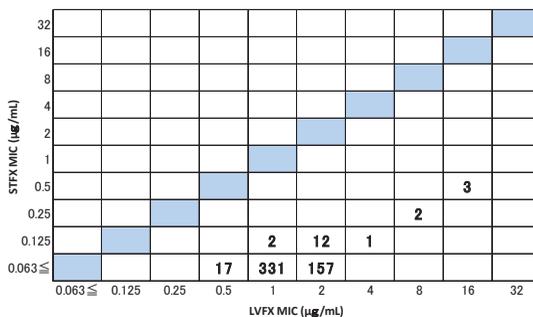
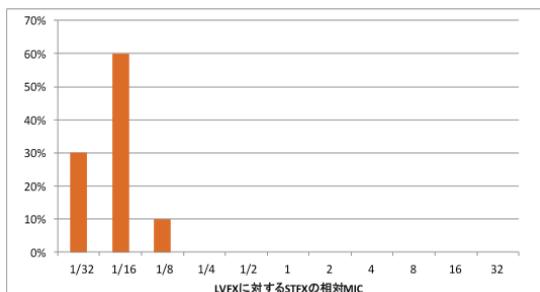


図7-3 相対MIC



三学会合同サーベイランス (2010年/2012年呼吸器感染症, 2011年耳鼻科感染症), 総株数525株, 相対MIC計算20株