

我が国の呼吸器感染症に対する抗菌性薬剤の break point に関する研究

渡 辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

(平成3年12月10日受付・平成4年5月19日受理)

我が国の呼吸器感染症における抗菌性薬剤の break point を検討する目的で、最近の治験薬剤 32 剤が投与された呼吸器感染症例の中で起炎菌が判明し、臨床効果と細菌学的効果の判定可能な 1,372 例を対象に解析を加えた。肺炎や気管支炎等の急性型よりも、慢性気管支炎や気管支拡張症等の慢性型の方が break point を見出しやすかった。 β -ラクタム系薬剤では susceptible break point から resistant break point への移行領域が狭いため、break point を見出し易いが、新キノロン系薬剤では移行領域が広くやや見出しにくかった。抗菌性薬剤の喀痰内濃度は呼吸器感染症における break point を規定する最大の要因と考えられた。今回の成績は米国 NCCLS の規準にきわめて近似していたが、精密な break point を設定するためには我が国の成績はまだまだ少なく、今後さらに症例を集積することが必要である。

Key words: 呼吸器感染症, ブレークポイント, 薬剤感受性, 臨床効果, 細菌学的効果

今日の感染症治療は明確な原因療法であり、起炎病原菌に薬剤に対する感受性があれば投与薬剤は十分な効果を発揮し得るはずである。日常の臨床の場で担当医は、検査室から報告された感受性成績を参考としながら、臨床効果や細菌学的効果を推測しつつ投与薬剤を決定する作業を行っているが、その作業のほとんどは担当医師個人の経験に委ねられているのが現状である。もし、抗菌性薬剤の臨床効果や細菌学的効果を正確に比定する break point が設定されていれば、感染症治療学の初心者でも効果的な治療を展開することが可能になり、また、感受性ディスクの濃度段階設定にも応用し得ると考えられる。

break point に関する検討が欧米では種々報告されている^{1,2)}が、我が国の、特に呼吸器感染症の分野でこれを詳細に検討した報告はいまだない。今回、我が国の呼吸器感染症における break point に関して検討する機会を得た³⁾ので、考察を加えて以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 対象症例と対象疾患

最近 10 年間に本邦で開発された薬剤から代表的な 32 薬剤を選択し、その治験開発時の呼吸器感染症の中で、主治医が起炎菌として取り上げた病原細菌の薬剤感受性が測定されていて、臨床効果および細菌学的効果が判明している例を対象としたが、対象とした疾患は急性気管支炎、急性肺炎・肺化膿症、慢性気管支炎および気管支拡張症である。個別の薬剤名は Table

1 に記したが、薬剤投与量が常用量より極端に少ない例については、体重と年齢を勘案しながら原則として除外した。

2. 対象菌種と薬剤感受性

呼吸器で代表的な *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* を対象とした。*Pseudomonas aeruginosa* については、宿主条件の影響が強いと考えられるので、今回の検討からは除外した。薬剤感受性については日本化学療法学会標準法に従った測定値 (10^6 CFU/ml 接種の成績) を採用した。

3. 解析方法

分離菌に対する当該薬剤の MIC 値別の臨床効果と細菌学的効果を、疾患別・菌種別に層別解析した。80%以上の有効率を挙げ得る最大 MIC 値を susceptible break point, 60%の有効率を切る最小の MIC 値を resistant break point と定義して、それらの値を求めた。

II. 結 果

1. 対象症例と菌種, 薬剤

前記の条件に適合した症例は 1,372 例を数えた。疾患別では急性気管支炎 92 例, 肺炎・肺化膿症 563 例, 慢性気管支炎 454 例, 気管支拡張症 263 例であり、前 2 者を急性型 (655 例)、後 2 者を慢性型 (717 例) とした。菌種別には、*S. aureus* 228 例, *S. pneumo-*

* 仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

Table 1. Classification of antimicrobial agents administered according to diagnosis

Antibiotic	Number of cases	Diagnosis			
		Acute bronchitis	Acute pneumonia	Chronic bronchitis	Bronchiectasis
Total	1,372	92	563	454	263
3rd-generation cepheims	320	11	169	83	57
cefotaxime	9		9		
ceftizoxime	43		21	15	7
cefmenoxime	24		12	6	6
ceftazidime	26		16	8	2
ceftriaxone	22	6	11	4	1
cefuzonam	40	1	13	16	10
cefodizime	63		33	13	17
cefprome	21		17	2	2
cefepime	72	4	37	19	12
Cephameyins & Oxacepems	108	4	53	35	16
cefotetan	26		13	12	1
cefbuperazone	26		16	6	4
cefminox	37	4	17	10	6
latamoxef	14		5	6	3
flomoxef	5		2	1	2
Monobactams	46	2	27	7	10
aztreonam	38	2	27	4	5
carumonam	8			3	5
Carbapenems	134		91	24	19
imipenem/cilastatin	34		12	15	7
panipenem/betamipron	37		24	8	5
meropenem	63		55	1	7
New oral cepheims	359	46	112	150	51
cefuroxime-axetil	43	7	2	24	10
cefixime	47	9	15	15	8
cefteram-pivoxil	32	6	13	13	
cefpodoxime-proxetil	26	4	4	9	9
cefdinir	72	10	28	27	7
cefetamet-pivoxil	73	2	29	35	7
ME 1207	66	8	21	27	10
New quinolones	405	29	111	155	110
ofloxacin	66	2	26	25	13
ciprofloxacin	70	1	17	26	26
lomefloxacin	33		17	9	7
tosufloxacin	81	10	15	38	18
fleroxacin	73	12	16	23	22
sparfloxacin	82	4	20	36	24

Table 2. Classification of diagnosis according to causative pathogen

Diagnosis	Number of cases	Causative bacteria			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
Total	1,372	228	390	647	107
Acute bronchitis	92	27	21	37	7
Acute pneumonia	563	112	190	241	20
Chronic bronchitis	454	50	131	221	52
Bronchiectasis	263	39	48	148	28

Table 3. Classification of antimicrobial agents administered according to causative pathogens

Diagnosis	Number of cases	Causative bacteria			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
Total	1,372	228	390	647	107
Cephems for injection	320	59	88	154	19
Cephamecins & Oxacephems	108	18	33	56	1
Monobactams	46	3	5	37	1
Carbapenems	134	44	33	51	6
New oral cepheems	359	53	106	163	37
New quinolones	405	51	125	186	43

niae 390例, *H. influenzae* 647例, *B. catarrhalis* 107例を数えた。個別の薬剤毎の疾患別症例分布をTable 1に示したが、次項以下の解析では注射用第3世代セフェム系, セファマイシン系およびオキサセフェム系薬剤を一括して注射用セフェム剤とした。疾患別の起炎菌構成をTable 2に、薬剤別の起炎菌構成をTable 3に示した。

2. 投与薬剤のMIC分布

Fig. 1には1,372例における起炎菌株に対する投与薬剤のMIC値の累積曲線を各系統毎に示した。モノバクタム系以外ではMIC分布が似通っており、ほぼ2管以内に収まっていた。

3. MICと臨床効果および細菌学的効果

Figs. 2~5には、各菌種毎に各系統別の臨床的有効率と菌消失率をMIC値別に図示した。Fig. 6には全菌種をまとめた成績を示した。各図とも成績の80%と60%の間にシャドウをかけ、それぞれのMIC分布をも示した。なお、解析対象症例数が3例以下の場合には成績を表示しなかった。

4. 病型別の臨床効果および細菌学的効果

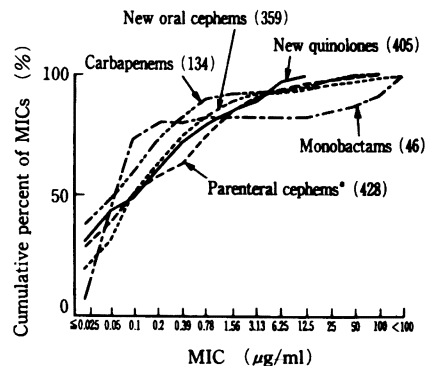


Fig. 1. Distribution and cumulative percent of MICs of antibiotics administered to 1,372 patients with respiratory infections.

* includes 3rd generation cepheems, cephamycins and oxacephems

() = number of cases administered

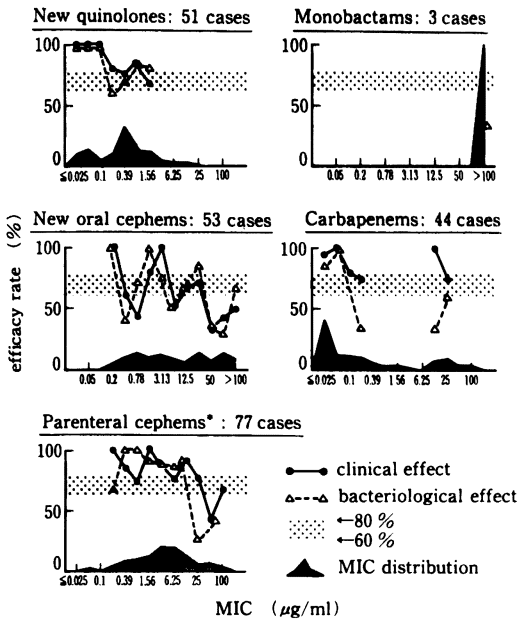


Fig. 2. Clinical and bacteriological effects of antibiotics at various MIC values in 228 patients with respiratory infections caused by *Staphylococcus aureus*.

* includes 3rd generation cepheps, cephamycins and oxaceps

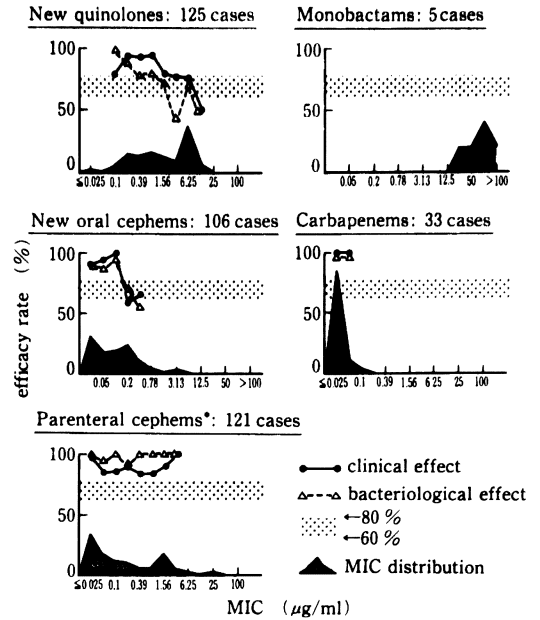


Fig. 3. Clinical and bacteriological effects of antibiotics at various MIC values in 390 patients with respiratory infections caused by *Streptococcus pneumoniae*.

* includes 3rd generation cepheps, cephamycins and oxaceps

Fig. 7には、急性型と慢性型に分けた時の同様の成績を示した。ここではMIC分布は示さなかった。急性型では臨床の有効率と菌消失率の動きに乖離が見られるが、慢性型では乖離は少なかった。

5. 各系統薬剤の break point

Table 4に、以上の成績から求められる susceptible break pointを示した。全菌種の成績にのみ resistant break pointも付記した。成績を記していないものはデータ数が少なくて break pointを設定できないもの、不等号のついているものはデータがもう少し追加できればさらに精密に break pointを設定できるものである。アンダーライン部は NCCLS の設定した基準²⁾から 2段階あるいはそれ以上乖離しているものであるが、*H. influenzae* に対する新キノロン系と経口セフェム系薬剤の成績がこれに該当して NCCLS の基準より 2~3段階小さな厳しい値である。他の組み合わせではほぼ同等の値であった。

III. 考 察

感染症の治療に際して投与薬剤を決定するために利用し得る検査室からの情報は分離菌名と菌量、 β -

lactamase 産生性の有無、薬剤感受性（ディスクあるいは MIC 値）のみであることが多く、担当医はこれら少数の情報を、患者の病態、病歴、臨床所見、臨床検査成績等の情報に加味し、さらに各自の経験に照らし合わせて投与薬剤の種類と剤型、投与量と回数を決しているのが現状である。しかしながら、投与薬剤に対して期待されるべき臨床効果や細菌学的効果に関する情報は断片的であり、感染症治療学の専門家以外はそれらの情報をほとんど保有していない、とさえ言える。この隘路を解決する一つの方策として、各種感染症の病態毎に、十分な有効率を期待し得る各薬剤の最大 MIC 値を設定することができれば、その薬剤の体内動態成績等を参考としながら投与薬剤を決定することが容易になる。具体的には、起炎菌に対する各薬剤の各 MIC 値毎の有効率を算出した場合、MIC 値が大きくなればなるほど有効率が次第に低下すると考えられる。そして、MIC 値がある値を越えた時には有効率が極端に低下して、投与薬剤の有効性がまったく期待できないものとなることが予想され、この値を

break point と考えることができる。そして、分離菌

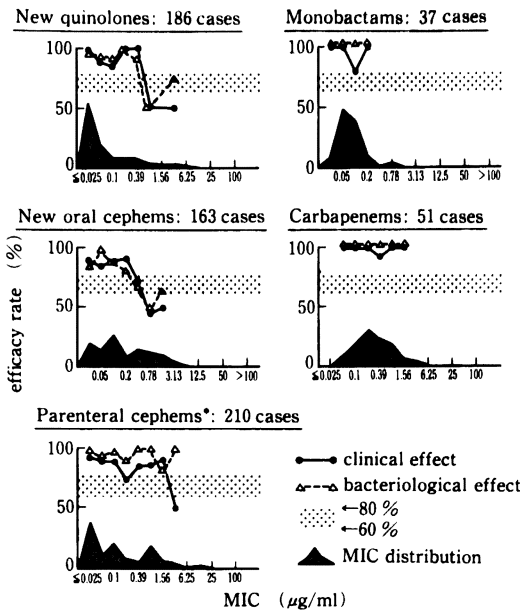


Fig. 4. Clinical and bacteriological effects of antibiotics at various MIC values in 647 patients with respiratory infections caused by *Haemophilus influenzae*.

* includes 3rd generation cepheims, cephamycins and oxacephems

に対する投与予定薬剤のMIC値がこの値以下の場合には、この薬剤の有効性は十分に期待されることになるが、この値、すなわち break point を明確に設定することができれば、感染症の化学療法を実施する上で有用な評価基準になるものと考えられる。しかしながら、break point に関する我が国での検討成績はほとんどない。欧米では検討が種々行われて経時的に改訂されているが、その基準^{1,2)}を我が国に直接応用することには困難が伴う。欧米の検討が主に基礎的検討から導き出されたものであることと共に、欧米での使用薬剤やその投与量が本邦のそれと異なることが多いからである。本邦でも基礎的検討と共に臨床例に基づく break point を新たに設定することが必要と考える。

今回、治験薬剤の開発時の成績から、我が国の呼吸器感染症における各薬剤別の break point を求める試みを行った³⁾。今回の成績は、あくまでも臨床例の解析から得られた値であるが、少数の例外を除き NCCLS の基準²⁾にきわめて近い値であった。*H. influenzae* における新キノロン系と経口セフェム系薬剤の値は2~3管小さな厳しい値であったが、次のことが考えられる。新キノロン系薬剤の欧米での投与量は

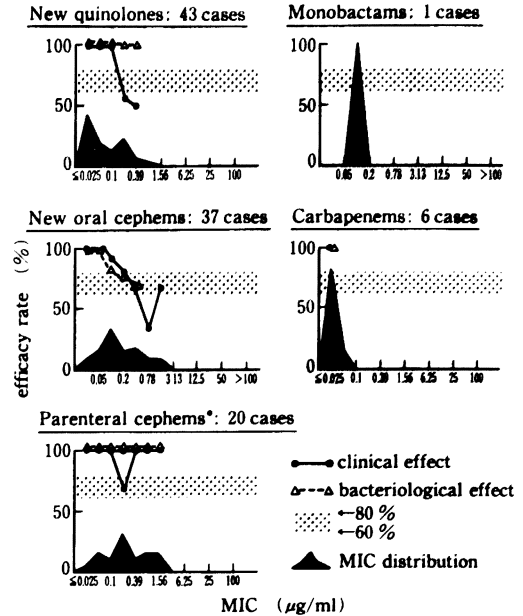


Fig. 5. Clinical and bacteriological effects of antibiotics at various MIC values in 107 patients with respiratory infections caused by *Branhamella catarrhalis*.

* includes 3rd generation cepheims, cephamycins and oxacephems

本邦の投与量より大きく、また、注射剤も実用化されているなど、有利な体内動態によると考えられる。また、欧米の基準に採用されている新世代経口セフェム系薬剤は現在 cefixime のみであり、これに関しても標準的な投与量に大きな違いがあるためと考えられる。これら以外の値は NCCLS の基準値とほとんど同じか、1管程度小さな値であった。

新キノロン系薬剤の有効率は、MIC が上昇しても経口セフェム系薬剤の有効率ほどには低下せず、注射用セフェム系薬剤の成績に近い良好な成績であった。また、susceptible break point から resistant break point への移行領域が広がったが、これは、キノロン系薬剤の喀痰内移行が良く、常用量の経口投与でも注射用セフェム剤の常用量投与時の喀痰内濃度に近い値が得られるためと思われる。そしてこのことから、抗菌性薬剤の喀痰移行の程度は呼吸器感染症における break point を決定する大きな要因であると考えられた。

ところで、今回の検討では、第3世代セフェム系注射剤の *S. aureus* に対する break point は $12.5 \mu\text{g/l}$

Table 4. Susceptible and resistant break point ($\mu\text{g/ml}$) of antimicrobial agents against respiratory tract infections in Japan

Antibiotic	All species		Susceptible break point for each species			
	Susceptible ¹⁾ break point	Resistant ²⁾ break point	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
Cephems for injection ³⁾	12.5	25	12.5	≥ 3.13	1.56	≥ 1.56
Monobactams	—	—	>100	>100	>0.2	—
Carbapenems	>1.56	—	—	≥ 0.1	>1.56	—
New oral cephems	0.1	0.39	—	0.1	0.2	0.2
New quinolones	0.78	6.25	0.78	1.56	0.39	0.1

¹⁾ maximum MIC values at which more than 80% of efficacy rate was achieved

²⁾ minimum MIC values at which less than 60% of efficacy rate was achieved

³⁾ including 3rd generation cepheems, cephamycins and oxacephems

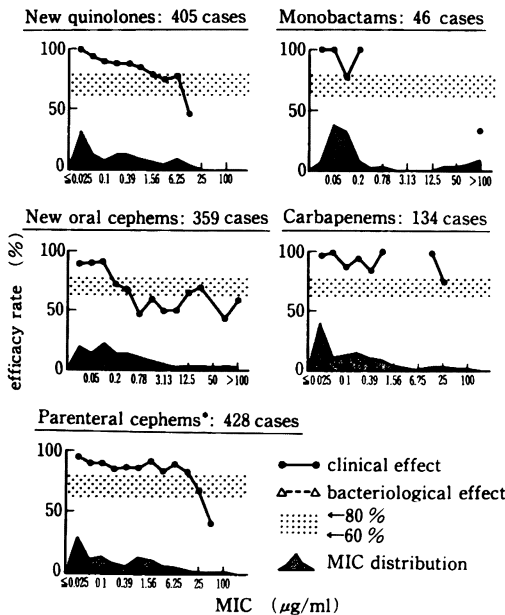


Fig. 6. Clinical effects of antibiotics at various MIC values in 1,372 patients with respiratory infections caused by 4 major respiratory pathogens.

* includes 3rd generation cepheems, cephamycins and oxacephems

mlであると考えられたが、我々が第1世代セフェム系注射剤に関して自験例から同様に求めた break point も同じ $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった^{3,4)}。同じ系統の薬剤であれば、薬剤の世代が異なっても break point はほぼ同じ値を示すものと考えられる。そして、抗菌力

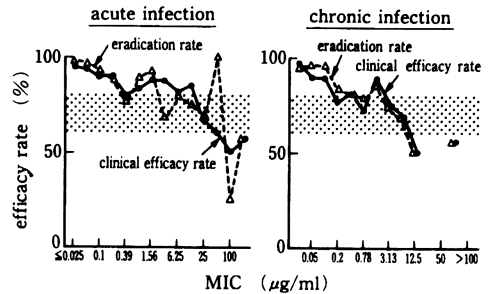


Fig. 7. Clinical and bacteriological effects of antibiotics at various MIC values in 655 patients with acute respiratory infections and 717 patients with acute exacerbations of chronic respiratory infections.

の改善が得られた薬剤では、その MIC のほとんどが break point 以内に入ってくるために有効率が改善するものと考えられる。公文⁵⁾も尿路感染症における第1, 第2, 第3世代セフェム系薬剤の break point が同じ値であることを報告しており、これは普遍的な事実と考えられる。

今回は、個々の薬剤の break point を求めることはできなかった。各薬剤で使用し得る成績が少数のためであったが、個々の薬剤の break point を求めるためには1菌種毎に最低でも50例以上、できれば100例以上の成績が必要であると思われた。したがって、すべての薬剤についてその検討を行えば膨大な作業量となるが、今後は各系統毎に基準となる薬剤の一つ決めて精密な break point を決定し、同系統内の薬剤に関しては、それぞれの抗菌力と体内動態の差を勘案し

て、各薬剤それぞれの break point を設定すれば良いと考える。

以上、我が国の呼吸器感染症における各種薬剤の break point を求める試みを行って一定の成績を挙げ得たが、精密な値を設定するためには我が国のデータはいまだ少なく、今後さらに成績を集積することが必要である。

本論文の要旨は、1991年10月16日に開催された第38回日本化学療法学会東日本支部総会のサテライト・シンポジウム「薬剤感受性試験の反省と展望～break point を中心として～」(司会: 山口恵三, 小栗豊子)において、『呼吸器感染症の立場から』として発表した。

文 献

- 1) Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Break points in *in vitro* antibiotic sensitivity testing. *J. Antimicrob. Chemother.* 21: 701~710, 1988
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters, Proposed guideline, NCCLS document, M 23-P, Villanova, Pa: NCCLS, 1987
- 3) 渡辺 彰: 各種感染症における break point の考え方, a) 呼吸器感染症から. 第38回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集, p.50, 札幌, 1991
- 4) Sasaki M, Oizumi K, Watanabe A, Aonuma S, Konno K: Correlation between drug sensitivities of *S. aureus* and clinical efficacy of β -lactam antibiotics on *Staphylococcal* infection. *Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy*, Kyoto, 1985
- 5) Kumon H: Relationship between minimum inhibitory concentration MIC and clinical effects in the treatment of complicated urinary tract infection. *In Clinical evaluation of drug efficacy in UTI* (Ohkoshi M, Kawada Y ed.), p.79~90, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1990

Break point of antimicrobial agents against respiratory tract infections in Japan

Akira Watanabe

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

An attempt was made to determine the break point of 32 antimicrobial agents administered in Japan to 1,372 patients with respiratory tract infections which the causative pathogens, clinical effects and bacteriological effects were documented. The break point could be easily determined in chronic respiratory infections i.e. chronic bronchitis and bronchiectasis compared with acute respiratory infections i.e. acute bronchitis and acute pneumonia. The break point of β -lactams could be determined easily because the transitional zone from the susceptible to the resistant break point was limited in a narrow range. On the other hand, the break point of new-quinolones could be found only with difficulty because the transitional zone was wide. Sputum concentrations of antimicrobial agents seemed to be one of the major factors which determine the break point against respiratory infections. Although, the results obtained in this study were similar to those of NCCLS in the USA, further study is necessary to determine the precise break point against respiratory infections in Japan, because sufficient data are not yet available.