

各種 break point 値別に見た new quinolon 系薬の呼吸器感染症起炎菌 に対する感受性判定率の比較検討

永沢 善三¹⁾・柿添 郁子¹⁾・草場 耕二¹⁾・田辺 一郎¹⁾
植田 寛¹⁾・田島 裕¹⁾・只野寿太郎¹⁾・山田 穂積²⁾

¹⁾佐賀医科大学附属病院検査部*, ²⁾同 呼吸器科

(平成7年3月30日受付・平成7年5月22日受理)

当院で分離された呼吸器感染症の主要9菌種について、ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) の5薬剤を対象に、日本化学療法学会、英国化学療法学会、NCCLSの各設定法別による break point 値で、それぞれ感受性に判定される率がどの程度解離するのかを検討した。Break point 値は、おおむね1~2 µg/mlであったが、各設定法ともに多少の差があり、それに伴って結果にもくい違いがみられた。たとえば、日本化学療法学会のクライテリアで判定すると、CPFXでは *Streptococcus pneumoniae* と *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性の判定率が他の設定法より高くなる。なお、*Staphylococcus aureus* と *P. aeruginosa* の2菌種はその感受性率が概して20~30%と低く、他の菌種と大幅に異なる結果を示したので、現行の break point 値で判定する場合には、何らかの特別な「但し書き」をする必要があろう。また、*S. pneumoniae* に対する感受性率では、TFLXがきわめて高く、次にOFLXとCPFXであり、NFLXとLFLXではほとんどが break point 値および喀痰内移行濃度から判定しても臨床的な効果は期待できないと思われる。残りの6菌種、すなわち *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* と *Serratia marcescens* については、どの設定法でも約80%以上が感受性と判定されており、new quinolon系薬剤の場合、菌のMICが break point を越えるか否かで臨床的効果を予測することは可能と思われる。

Key words: break point, MIC, new quinolons, respiratory infection-causative agents

感染症の治療に際して、抗菌薬を適切に使用するために提供される情報のひとつに薬剤感受性試験があり、現在のところ「感受性(S)・「中間(I)・「耐性(R)」と言うように定性的に表す方法と「MICが2 µg/ml」と言うように定量的に表す方法がある。特に後者は、日本化学療法学会(以下、日本化療と略す)で微量液体希釈法の標準法が設定されて方法論的には確立しており、また、実際の診療に際しては、前者のような「効く」・「効かない」と言う表示法よりも、後者のように具体的なMIC値を示した方が、どの薬剤をどの程度使用したら良いかを考えるうえで有利なため、国内の病院でも日常検査でMIC値を測定する施設が増加している。ただし、前者のような表示法もまったく利点がないわけではない。多種類の薬剤のMICを多点で測定するにはコスト的に不利であり、当院では12~24種類の抗菌薬のMICを0.25 µg/mlから32 µg/mlまでの8段階の倍々希釈系列でルーチン測定しているが、1株数千円の費用を要している。もし、なし得れば、いくつかの代表的な値の測定点でMICを測定し、それで実用上さし支えない結論を導き出せば大いに願ったりである。このような時代背景を下に提唱されたのが「break point」で、その菌株の感受性・耐性、ひいては感染症が治療可能かどうかを、菌株のMICがある

値(カットオフ値)を越えたか否かで判定すると言う考え方である。

この時、問題となるのが break point 値の設定の仕方である。すなわち、値を高く設定すれば、より多くの場合が「感受性」と判定されてしまい、薬物の利用価値は向上したかのような錯覚に陥るが、その結果、実は無効な治療を続けている場合が多くなり、患者にとっては不利益なことになる。逆に値を低く設定してしまえば、こんどは薬剤が過小評価されてしまうことになる。このような break point 値の設定の試みについては、過去にはNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA)¹⁾が提唱しただけであったが、英国化学療法学会(以下、英国化療と略す)が1990年に同様の考え方を発表し、また、1994年には日本化療が呼吸器感染症に関する break point 値を独自に設定した²⁾。ところが、それぞれには一長一短があり、それが現実の問題を解決するのにもっともふさわしいかは、まだ比較検討されたことがない。そこで、呼吸器感染症の起炎菌および日和見感染菌として重要な位置を占める9菌種について、new quinolon系の5薬剤を対象に日本化療、NCCLSおよび英国化療³⁾の設定した各 break point 値に従って感受性か否かを判定して、その結果がどの程度解離するかを比較

* 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1番1号

検討した。この成績について、以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 対象菌株と薬剤

1991年4月から1994年3月までの3年間に、佐賀医科大学病院検査部細菌検査室に提出された喀痰および吸引チューブ痰より分離された *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA の両者を含む), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の9菌株の全株を対象とした。ただし、同一患者由来の同一株による重複は除外してある。また、検討した薬剤は、new quinolon系の薬剤である ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) の5種類である。

2. MICの測定

抗菌薬のMICは、日本化療推奨標準法⁴⁾にもとづき、フローズンプレート(栄研化学)およびMIC-2000 Plus System(日本ダイナステック社)を用いた微量液体希釈法で測定した。感受性測定用培地は、Ca²⁺およびMg²⁺を添加した Müller-Hinton broth (CAMHB), またはCAMHB中に馬溶血液, 酵母エキス, nicotinamide

adenine dinucleotideを添加物として加えたものをそれぞれの菌種に応じて使い分けた。なお、被検薬物の濃度は、0.025 µg/mlから50 µg/mlまでの12段階の倍々希釈系列に設定してあり、被検菌の最終接種菌量は各ウエルあたり約10⁶ CFU/mlで、35°Cで18時間培養後、各ウエル内の混濁を肉眼的に観察してMIC値を求めた。

II. 成績

Table 1に、日本化療, NCCLSおよび英国化療が、各5薬剤に対してそれぞれ定めた「感受性」と判定するbreak point値をまとめて示した。さらに、各薬剤が喀痰内へ移行し得る濃度⁵⁻¹²⁾も合わせて表示している。以下、本文中で「感受性と判定した」と述べるのは、「その菌株のMICがこのbreak point値以下であった」という意味である。Break pointの設定については各学会ごとに特徴があり、NCCLSでは、同一薬でも菌種ごとにきめ細かく区分を設けてあるが、英国化療の設定したものは薬物動態に関するパラメーターに重きがおかれている。日本化療のものは、考え方が英国化療のものと非常に近い。

今回検討した5薬剤に関しては、日本化療ではすべてbreak point値が設定されており、その濃度は1~2 µg/mlの範囲であった。NCCLSではOFLX, CPFXおよ

Table 1. *In vitro* break point MICs of new quinolones

		OFLX	CPFX	NFLX	LFLX	TFLX
JSC ^{a)}	Dose (per os)	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	150 mg
	Pneumonia	≤2	≤2	≤1	≤2	≤1
	Chronic bronchial infection	≤2 (≤1.56) ^{c)}	≤2 (≤1.56)	≤1 (≤0.78)	≤2 (≤1.56)	≤1 (≤0.78)
NCCLS	<i>S. pneumoniae</i>	≤2	≤1			
	<i>H. influenzae</i>	≤2 (≤1.56)	≤1 (≤0.78)		≤2 (≤1.56)	
	Others			≤4 (≤3.13)		
BSAC ^{b)}	Dose (per os)	400 mg	500 mg	400 mg		
	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp.	≤2 (≤1.56)	≤1 (≤0.78)	≤1 (≤0.78)		
Concentration in Sputum	Dose (per os)	200 mg/s. a. ^{d)}	200 mg/s. a.	200 mg	200 mg	150~450 mg/day
	Chronic bronchial infection (average)	3.08 (≤3.13)	0.23~0.69 (≤0.78)	0.77 (≤0.78)	0.31~2.7 (≤1.56)	1.55 (≤1.56)

^{a)}JSC: Japan Society of Chemotherapy

^{b)}BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy

^{c)}Values actually used for calculation are shown in parentheses

^{d)}s. a.: Single administration

OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, NFLX: norfloxacin, LFLX: lomefloxacin, TFLX: tosufloxacin

Unit: µg/ml

びLFLXの*S. pneumoniae*以外の菌種、NFLXでは*S. pneumoniae*と*H. influenzae*以外の菌種についてそれぞれ設定されており、その濃度はNFLXの4 µg/mlを除き、1または2 µg/mlであった。英国化療ではOFLX、CPFXおよびNFLXについて設定されており、その濃度は1または2 µg/mlであった。また、各薬剤の喀痰内移行濃度は、文献の報告によると慢性気道感染例で0.78~3.13 µg/mlと考えることができる。なお、当院でのMICの測定は50 µg/mlからの倍々希釈系列であるため、それぞれのbreak point値は表の括弧内の値に置き換えて解析を実施した。

Fig. 1に示したのは、OFLXについて各break point値により、いくつかの代表的な菌が「感受性」と判定される率がどう変わるかを年度別にレーダーチャート状に表したものである。なお、上段は自然喀出痰、下段は吸引痰の成績である。

OFLXの各菌種に対するbreak point値を2 µg/ml(当院でのあてはまる値は1.56 µg/ml)とすると、*S. aureus*と*P. aeruginosa*を除く菌種では、「感受性」と判定される率に年度別および検体別による差は見られず、80%以上の値を示した。一方、*S. aureus*と*P. aeruginosa*は、年度の経過に従い感受性判定率の低下が見られ、93年度では両者共に約20%程度であった。また、薬剤が実際に喀痰中に移行し得る濃度から感受性率を判定すると、*S. aureus*は各学会で設定されたbreak point値で判定したものとほとんど同じ成績であったが、*P. aeruginosa*では感受性判定率が約2倍強に増加し、他菌種においても90%以上の感受性判定率を示した。

CPFXについての感受性判定率をFig. 2に示した。CPFXのbreak point値は、日本化療では2 µg/ml(当院でのあてはまる値は1.56 µg/ml)、他の設定法では1 µg/ml(当院でのあてはまる値は0.78 µg/ml)と設定されている。この2通りの設定法で感受性判定率に解離が見られたのは、*S. pneumoniae*と*P. aeruginosa*の2菌種で、前者の場合はそれぞれ順に10%と40%、後者については10%と20%と言う値が示された。なお、日本化療のbreak point値で判定すると感受性率がより高くなることが認められた。

Fig. 3に、NFLXの感受性判定率を示した。NFLXのbreak point値は、NCCLSでは*S. pneumoniae*と*H. influenzae*以外の菌種について4 µg/ml(当院でのあてはまる値は3.13 µg/ml)と設定されているが、他の設定法では、すべての菌種に対し1 µg/ml(当院でのあてはまる値は0.78 µg/ml)であった。両者を比較すると、感受性判定率に解離差が見られた菌種は*P. aeruginosa*でそれぞれ35%と55%であり、NCCLSの値の方が、他菌種を含めて高い感受性率を示した。なお、NFLXの*S. aureus*と*S. pneumoniae*に対する感受性判定率は、10%以下であった。

Fig. 4に、LFLXの感受性判定率を示した。LFLXのbreak point値は、NCCLSの*S. pneumoniae*以外の菌種および日本化療で設定されており、その値はともに2 µg/ml(当院でのあてはまる値は1.56 µg/ml)であり、喀痰中への移行濃度とほぼ同じであった。感受性判定率は、検体や年度別による差は少ないものの、*S. aureus*と*P. aeruginosa*では30%以下であった。

Fig. 5に、TFLXの感受性判定率を示した。TFLX

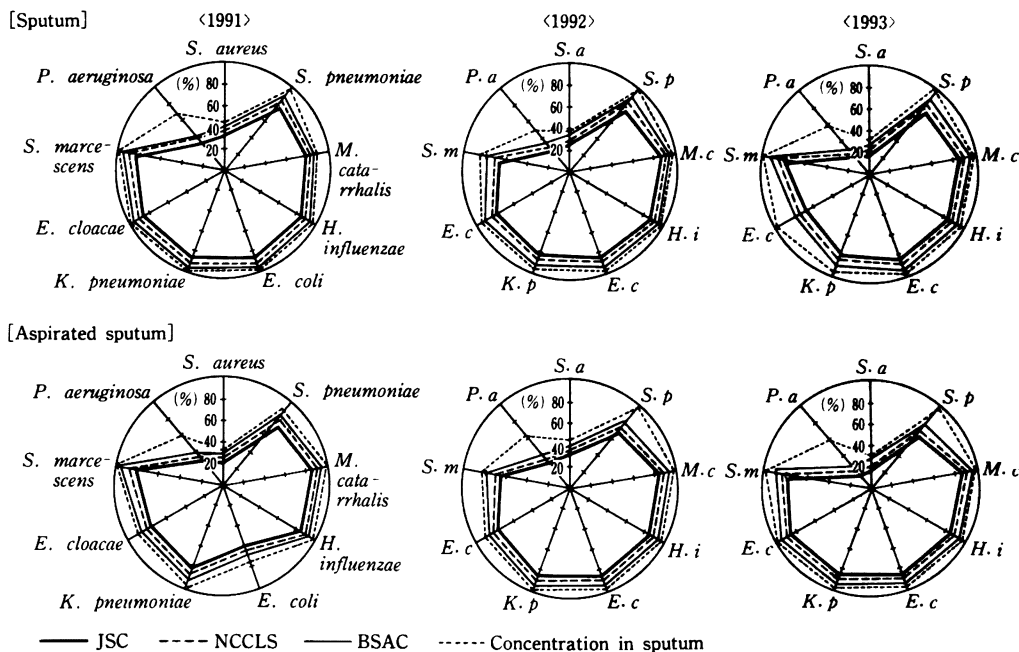


Fig. 1. Effective rates of ofloxacin determined by each break point value.

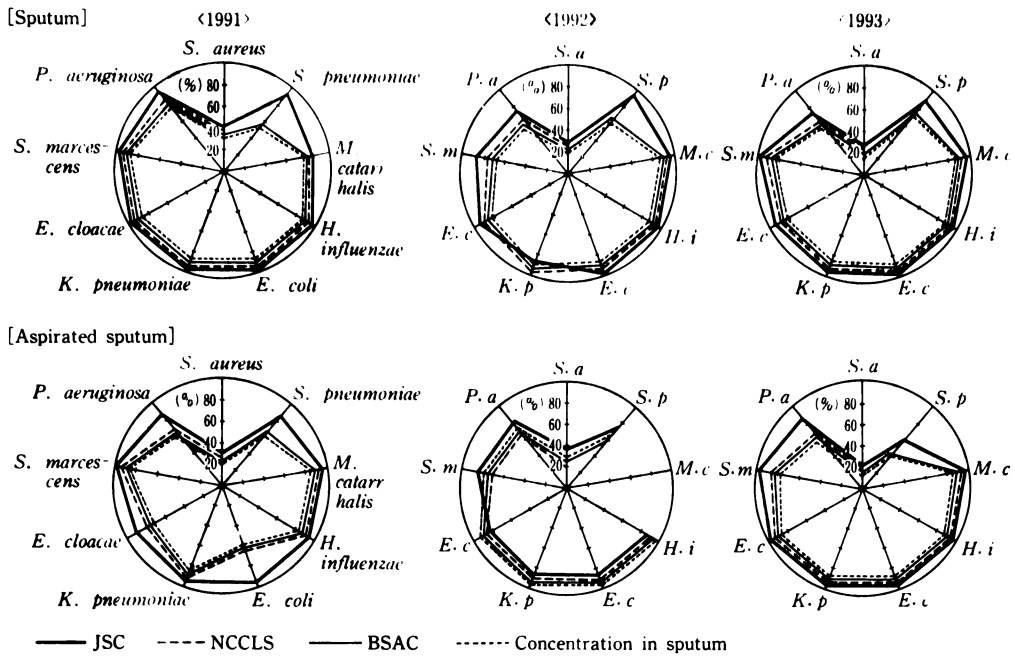


Fig. 2. Effective rates of ciprofloxacin determined by each break point value.

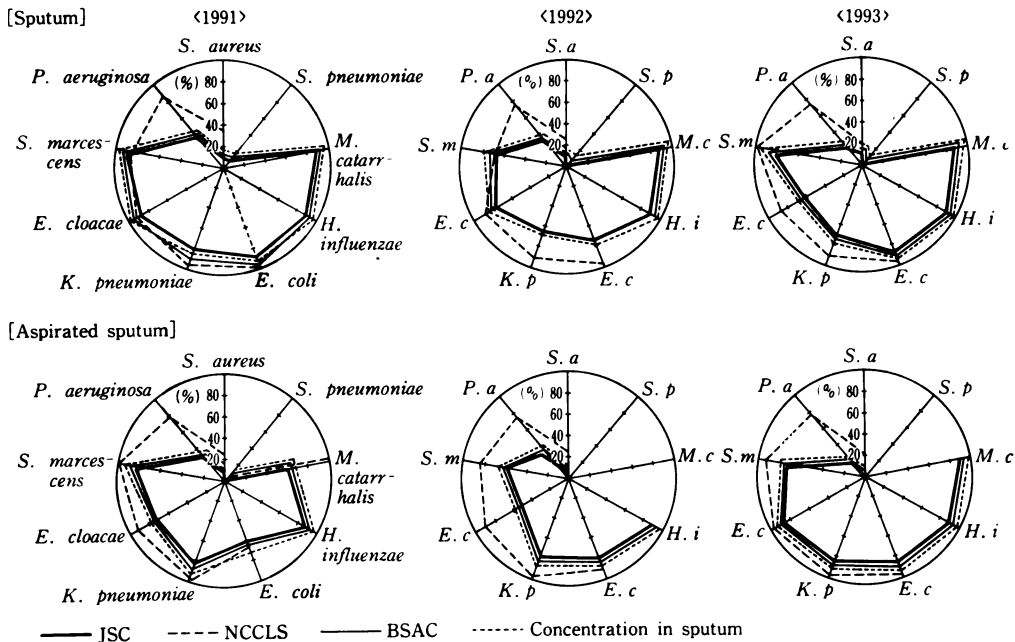


Fig. 3. Effective rates of norfloxacin determined by each break point value.

の break point 値は、日本化療のみで設定されており、その値は $1 \mu\text{g/ml}$ (当院ではまる値は $0.78 \mu\text{g/ml}$) である。喀痰中に移行する濃度を他の new quinolon 系と同様に $1.56 \mu\text{g/ml}$ 程度と仮定すると、*P. aeruginosa* では15%程度の解離があるものの、その他の菌種についてはほとんど同じ感受性判定率であった。また、年度別では *S. aureus* の感受性判定率が低下していることが示唆されるものの、他の菌種に対しては他剤よりも良好な成績が認められた。

III. 考 察

現在のところ、国内の臨床細菌検査室の多くは、NCCLSが設定した break point 値にもとづき、ディスク法¹³⁾、自動機器および微量液体希釈法で得られた成績から抗菌薬の感受性・耐性を判定している。このNCCLSの break point 値は米国における薬剤投与量および米国人での体内動態を基礎資料として作成されたものであり、本邦の実状にそぐわない点も少なからずあるであろう。また、NCCLSの場合には対象菌種のみならず

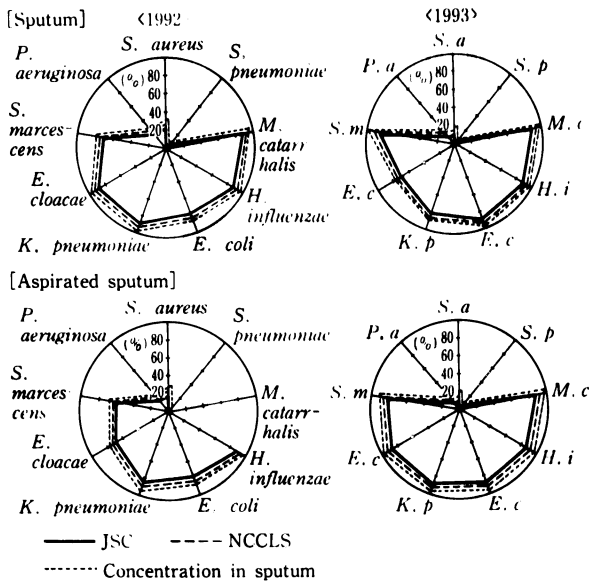


Fig. 4. Effective rates of lomefloxacin determined by each break point value.

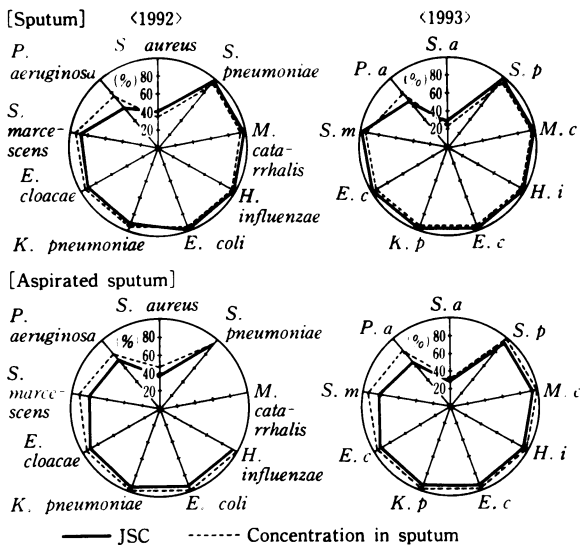


Fig. 5. Effective rates of tosofloxacin determined by each break point value.

件が設定されており、その他の事項は考慮されずに、いくつかの薬剤に対して1つないし2つのbreak point値が設定されている。抗菌薬の組織への移行度は臓器ごとに異なるため、本来であればbreak point値は感染部位・菌種によって、あるいは用いる薬剤の種類・用量によってそれぞれ異なる値に設定する必要がある。英国化療で設定したbreak point値は、菌種情報よりもむしろ薬剤の臓器移行性を強く意識したもので、それぞれの条件に合致する係数を代入すれば、値が求まるようになっている。1994年に日本化療が設定したbreak point値は、考え方が英国のものに近く、呼吸器感染症と敗血症²⁾についての値が発表されている。

これらのbreak point値は、導き出されるまでの経緯が異なるので、ある菌株について同一のMIC値を得たとしても、必ずしも同一の結果が得られるとは限らない。それに、この3者のうち、どの基準を採用したとしても良い結果が得られるのかということが、今までに比較検討されたことはなく、また、将来より優れた考え方が提唱される可能性もあり、現在はまだ「暗中模索」の時期であるのかも知れない。したがって、こうした「break point」の考え方が、より整理されてくるまでの間にはしばらくの間がかかると思われる。過渡期にある我々としては、当面の課題としてこれらの長所と短所とを具体的に把握し、きたるべき将来に対する布石を設けようと考えた。以下に、検討の結果得られた我々の結論を示す。

(1) 呼吸器感染症におけるnew quinolon系薬剤のbreak pointが1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であるというのは、同剤の喀痰中への移行濃度とほぼ同程度の値であること、および若干の例外を除いて呼吸器感染に重要な位置を占めるいくつかの菌種の80%程度が、このMIC値以下であったことより、まず妥当な設定であったと考えられる。すなわち、*M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*と*S. marcescens*の6菌種については、どのクライテリア(ただし、NCCLSのNFLXに関する値は除く、③を参照)で判定しても、「感受性」という結果が得られれば臨床的に治癒が期待できよう。

② Break pointが設定されていないいくつかの薬剤があるが、極端に体内動態が異なるものではない限り、①で述べた事情により全菌種・全薬剤について1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲で差し支えないと思われる。ただし、*P. aeruginosa*および*S. pneumoniae*, *S. aureus*の3菌種に関しては他の菌種と大幅に異なる結果が得られたので、特別にアナウンスをする必要があると考える。

③ 前2者はbreak pointの設定が1管異なる(たとえば1が2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になる等)、感受性判定率の変動が比較的大きく、これはこれらの菌が感受性か耐性かの両極端的な分布をするのではなく、分離される株のMICが中間的な値をとるものが多いためである。また、*S. aureus*については、恐らくMRSAの流行のためだと思われるが、new quinolon系の薬剤には概して耐性であり、同菌による呼吸器系の感染症の場合には十分注意する必要があるだろう。ところが、NCCLSでは*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の2菌種を除外してあり、NFLXには4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という喀痰中への移行度からしても不可解な値を与えている。NCCLSでは、break point値をどのようにして決めたとかの経緯を発表しておらず、こうした例外的措置には理解に苦しむ。

④ 同時に今回検討した5薬剤の*in vitro*での優劣も明らかとなった。平均してもっとも抗菌力が優れてい

たのは TFLX であり、多くの場合で菌株の MIC が喀痰中への移行濃度を下回り、実際の治療に期待が持てよう。次いで薬効の優れたものは OFLX と CFX であり、NFLX と LFLX については残念ながらすでに「過去の薬」となりつつある。これらの優劣がもっとも強く現れているのが *S. pneumoniae* である。

多くの臨床医は細菌検査室に対して、MIC を含めた菌の化学的・生物学的性状を現在以上に詳しく報告することなどは望んでおらず、臨床側の最大の関心事は、自分が使用している薬剤が「治療に見込みが立つか否か」という点にある。これについては冒頭の序文で述べたように、多くの測定点で MIC 値を測定できれば理想的であるが、現実には費用やその他の制約により、いくつかの限られた点で MIC を測定せざるを得ない。それゆえ「感受性」あるいは「耐性」と判定する値の設定はきわめて重要な意味を持っている。多くの先人達の努力により、菌種の分類や薬剤感受性については、現在に至るまでに比較的知見が充足されてきた。今後は「得られた値をどう解釈するか」といった情報管理的な分野を急いで整備していく必要があるのではなからうか。

文 献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Third Edition. NCCLS Approved Standard, M7-A3, 1993
- 2) 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
- 3) J. Antimicrob. Chemother.: A guide to sensitivity testing. 27: Sup. D. 1991
- 4) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 微量液体希釈法による MIC 測定法。Chemotherapy 41: 183~189, 1993
- 5) 山口憲三, 他 (4 施設および関連施設): DL-8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32 (S-1): 487~506, 1984
- 6) 穴戸春美, 他: 慢性呼吸器感染症における BAYo 9867 の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 7) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 黒田芳信, 糸賀 敬: BAYo 9867 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 33 (S-7): 548~588, 1985
- 8) 真宗るり子, 大野 勲, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における T-3262 の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-9): 368~373, 1988
- 9) 那須 勝, 山崎 透, 山崎仁志, 黒田芳信, 後藤陽一郎, 重野秀明, 後藤 純, 田代隆良: T-3262 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-9): 699~709, 1988
- 10) 高橋 純, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究—*Streptococcus pneumoniae* における有用性—。Chemotherapy 36 (S-9): 675~693, 1988
- 11) 重野秀明, 他: AM-715 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4): 359~369, 1981
- 12) 那須 勝, 他: NY-198 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 36 (S-2): 774~783, 1988
- 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, Third Edition. 4: 369~382, NCCLS, Villanova, 1984

A comparative study on the susceptibility to new quinolones of agents causing respiratory track infection as assessed by break point criteria given by three authorities

Zenzo Nagasawa¹⁾, Yuko Kakizoe¹⁾, Kouji Kusaba¹⁾, Ichiro Tanabe¹⁾,
Hiroshi Ueda¹⁾, Yutaka Tajima¹⁾, Jutarō Tadano¹⁾
and Hozumi Yamada²⁾

¹⁾Clinical Laboratory and ²⁾Department of Internal Medicine, Saga Medical School Hospital,
Nabeshima, Saga-shi, Saga 849, Japan

We have studied the susceptibility of nine representative causative agents of respiratory track infection, that were isolated in our hospital, to several new quinolones: ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), ciprofloxacin (CPFX) and tosufloxacin (TFLX). Whether a bacterial strain was resistant or susceptible was assessed by all the break point criteria given by three authorities, namely, the Japan Society of Chemotherapy (JSC), the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) and the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Since the break point values varied slightly, but were generally 1~2 µg/ml, the results also varied according to the criteria. For example, the susceptibility rates of *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* against CPFX, when judged by the JSC criteria, were higher than those judged by the other criteria. From assessing susceptibility with these criteria, we considered that there should be special attention given to two bacterial species, *P. aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, because their susceptibility rates, which were generally low against almost all drugs and approximately 20–30%, were much different from the others. The antibacterial effect of TFLX against *S. pneumoniae* was the most potent, followed by OFLX and CPFX, in that order. Judging by any criterion, and even considering the tissue distribution of the drugs, NFLX and LFLX were expected to have no effect clinically. However, the susceptibility rates of the other six bacterial species, excluding the three mentioned above, was determined to be generally over 80% by all criteria. We considered that clinical decision-making using break point criteria was satisfactory for the therapeutic use of new quinolones in respiratory tract infection, when the infections is caused by *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* or *Serratia marcescens*.