



# CLSI における *Streptococcus pneumoniae* の ブレイクポイント変更とその影響

佐藤 かおり

近畿大学医学部附属病院：大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (〒 589-8511)

**Key Words** CLSI, *Streptococcus pneumoniae*, ブレイクポイント

## はじめに

本邦の臨床微生物検査室の多くは、抗菌薬感受性検査の結果を CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) のブレイクポイント (BP) に基づいて判定・報告していると思われる。実際の調査結果は存在しないが、日本臨床衛生検査技師会の外部精度管理調査では CLSI の BP を基に評価を実施していることから、このことは明らかであろう。

CLSI では微生物の抗菌薬耐性化を背景に、臨床効果や安全性を考慮した BP の改訂が継続されている<sup>1-4)</sup>。近年は *Streptococcus pneumoniae* の penicillin<sup>3)</sup> や腸内細菌群の cephalosporin 系抗菌薬<sup>4)</sup> など大きな改訂が続いている。

表 1 に *S. pneumoniae* における新旧の penicillin BP をまとめた。M100-S17<sup>1)</sup> までの脚注には髄膜炎治療

時の BP であること、肺炎の治療時には中間を感性と判定し、MIC1  $\mu\text{g/mL}$  以下の株は penicillin で治療することとある。この BP は世界各国で広く用いられ、実際のところ臨床分離株の大半は非髄膜炎由来の株であるにもかかわらず、多くの大規模サーベイランス<sup>5,6)</sup> でもこれを基に penicillin 耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) として分類・報告されてきた。

しかし、脚注部分あまり浸透していない<sup>7,8)</sup> と考えた CLSI は、2008 年の M100-S18<sup>2)</sup> において投与方法と感染症により 3 種類に分類してそれぞれ異なる BP を提案し、M100-S19<sup>3)</sup> にて承認した。本来、CLSI の BP は細菌学的 BP であり、細菌ごとに 1 種類の BP が設定されていたが、近年の PK/PD を治療に反映させる風潮から臨床的 BP も併せて設定されるようになってきた。

表 1 CLSI における penicillin の新旧 BP

		感性 ( $\mu\text{g/mL}$ )	中間 ( $\mu\text{g/mL}$ )	耐性 ( $\mu\text{g/mL}$ )
M100-S19	非経口 penicillin (髄膜炎以外)	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	非経口 penicillin (髄膜炎)	$\leq 0.06$	—	$\geq 0.12$
	経口 penicillin	$\leq 0.06$	0.12-1	$\geq 2$
M100-S17	penicillin	$\leq 0.06$	0.12-1	$\geq 2$

今回の改訂の最大の影響は、臨床分離株の MIC 測定結果が同じでもカテゴリー判定が異なる点であろう。そのため検査室においては過去の疫学統計データの連続性が失われ、臨床においてはカテゴリーの解釈を切り替える必要が生じた。本稿においては過去の疫学統計にどのような変化が生じたのか、近畿耐性菌研究会のサーベイランス結果と本改訂への対応状況について述べたい。

## BP 変更によるカテゴリー割合の変化

BP 変更により、各カテゴリーの割合は変化した。図 1 に日米それぞれの変化をまとめた。米国のデータ<sup>9)</sup>は Active Bacterial Core surveillance による米国 10 州

の 2006 年から 2007 年の非髄膜炎由来株 6,423 株によるものである。一方、日本のデータは近畿耐性菌研究会による 2000 年から 2009 年の非髄膜炎由来株 3,627 株によるものである。新 BP においては感性の割合が米国 93.2%，日本 96.9%と同様であった。しかし新旧 BP におけるカテゴリー割合を比較すると、米国ではもともと感性株の分離割合が高いため、グラフを見てもそう大きな違いを感じない。一方、日本ではその変化は大きい。この理由は、日本の臨床分離株の penicillin G (PCG) における MIC 分布を考えると判りやすい(図 2)。旧 BP 付近の 0.06  $\mu\text{g/mL}$  および 1 ~ 2  $\mu\text{g/mL}$  にピークがあり、旧 BP において米国に比較して中間の割合が高いため、新 BP における感性の割合がより高くなるのである。

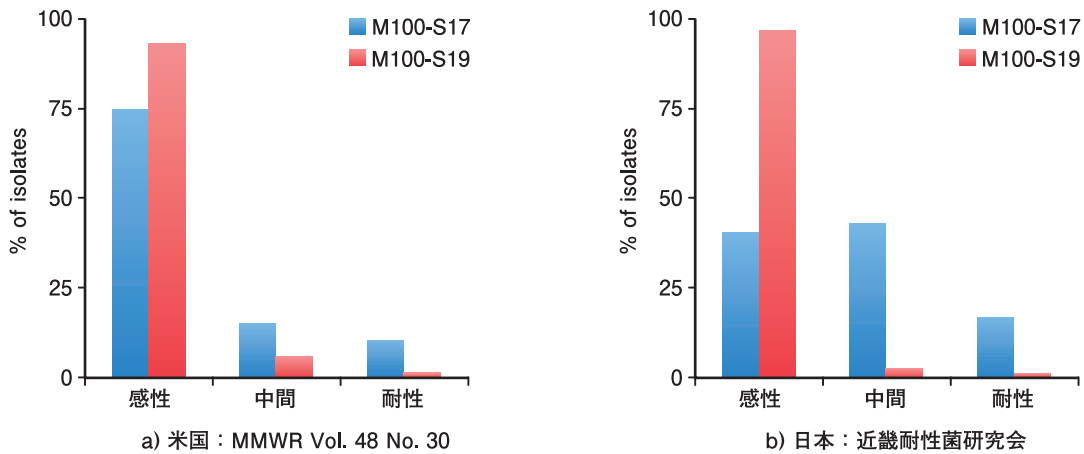


図 1. 新旧 BP における各カテゴリー割合の違い

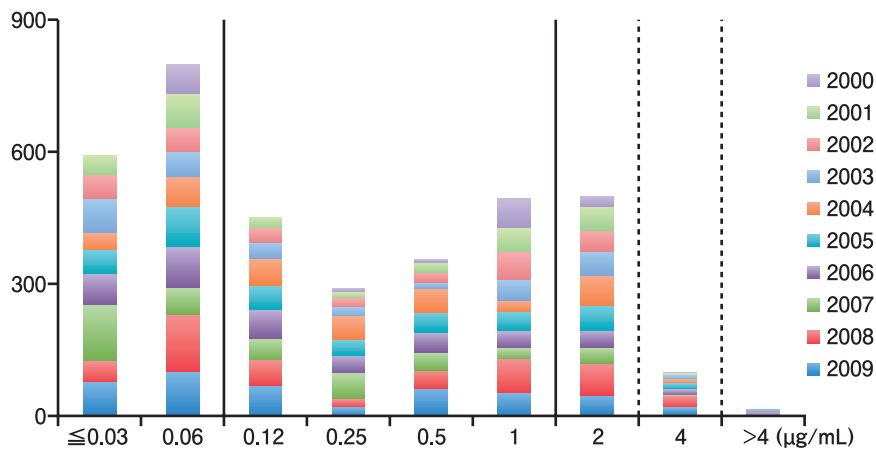


図 2. 非髄膜炎由来株における PCG の MIC 分布 (n=3,627)

一方、近畿耐性菌研究会による同時期分離された髄液由来 23 株においては、M100-S17 の BP では感性 (S): 21.7%, 中間 (I): 52.2%, 耐性 (R): 26.1% と分類されるが、M100-S19 では中間のカテゴリーが無くなったため 78.3% の株が R と分類される。髄膜炎の治療に関してはもともと carbapenem 系などが選択される場合が多く、今回の BP 変更による大きな影響はないと思われる。

## BP 変更による疫学統計データの変化

近畿耐性菌研究会が実施した 2000 年から 2009 年までの 10 年間に分離された 3,627 株について

M100-S17<sup>1)</sup> の BP で PCG における S, I, R を分類した (図 3)。全体に penicillin 感受性 *S. pneumoniae* (PSSP) が減少傾向にあるように見えるが、調査年ごとに各カテゴリーの割合は変動した。これは前述したように全体の MIC 分布において、旧 BP 付近に分布のピークがほぼ重なっているため、測定年ごとのばらつきが影響したと考える。

同じ菌株群について M100-S19<sup>3)</sup> の非経口 penicillin、非髄膜炎時の BP で S, I, R を分類したところ、93.2% から 100% が感性となった (図 4)。つまり旧 BP では 40% 前後で推移していた PSSP の割合が、新 BP では 95% 前後となった。ただし、非髄膜炎症例における抗菌薬の治療効果の実感としてはこちらの BP

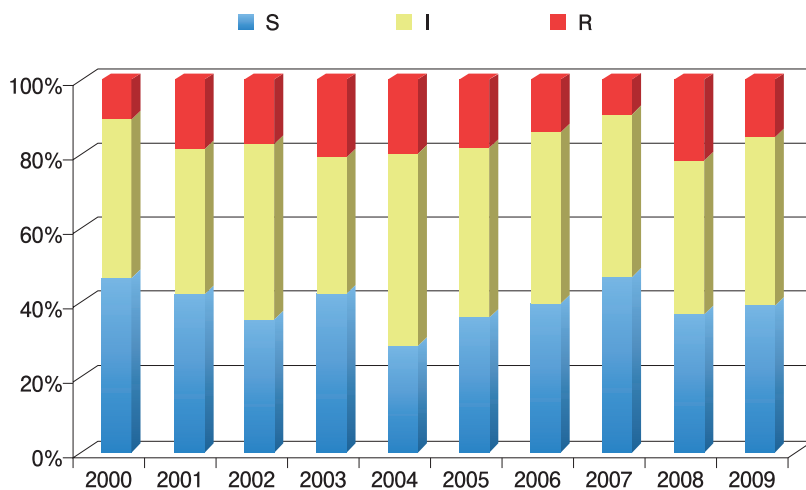


図 3. M100-S17 における PCG S・I・R の割合

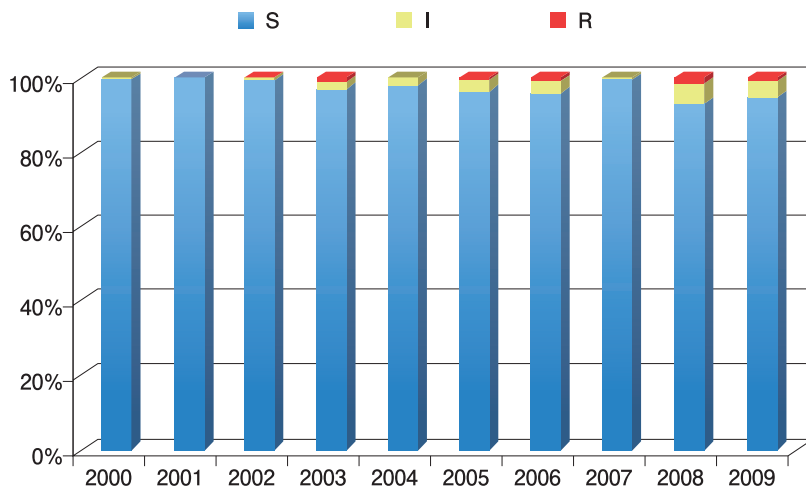


図 4. M100-S19 非経口ペニシリン・非髄膜炎カテゴリーにおける PCG S・I・R の割合

の方があっていると思われる。

また M100-S19 の非髄膜炎由来株に対する非経口 penicillin の BP はピークからずれたところにあるため、高度耐性株の割合を確実にとらえているものと思われる。経年変化をみると感性株の割合が年々減少しており、PSSP の割合は 2000 年の 99.6% から 2009 年の 95.0% へと有意に減少していた ( $p < 0.05$ )。つまり肺炎などの非髄膜炎感染症において penicillin 系抗菌薬では治療ができない高度耐性株の割合はそう高くないものの、確実に増加しているということである。

このようにカテゴリー分類に頼ったサーベイランスは、使用する BP が変更されると異なる解釈が生まれる可能性がある。そのため今後のサーベイランスでは MIC レベルでの推移をモニターしながら議論する必要があると考える。

## ■ 新 BP への対応

当研究会所属施設における S100-M19 対応状況を図 5 に示す。アンケートに回答のあった 17 施設のうち、BP の変更済みが半数の 8 施設、機器更新時変更予定が 1 施設であった。臨床への提案を行うも反応が鈍く“検討中”が 1 施設、変更せずまた予定もなしが 5 施設であった。その他 1 施設とあるのはもと CLSI の BP を使用していない施設であるが、PRSP, penicillin 低感受性 *S. pneumoniae* (PISP), PSSP

といった呼び方は廃止したとのことであった。

S100-M19 に変更した施設にその理由を尋ねてみたところ、CLSI の勧告基準に従うため、最新版に準拠するためといった理由が多く挙げられた。一方、“以前の BP は髄膜炎以外の感染症に適用した場合厳しすぎるため”や、“以前から *S. pneumoniae* の耐性を臨床的に疑問に考えていた”などの理由から、今回の BP へ積極的に変更した施設もあった。逆に“もともと臨床側は治療に際し、MIC を参考にしており、カテゴリーを気にしていなかったため最新版に変更しても混乱はない”と判断された施設もあった。また、“旧 BP で PSSP 以外の分離株による肺炎に対し、carbapenem 系抗菌薬を乱用する傾向があったのでその抑制のために変更した”という施設もあった。変更に際しては、過去の疫学統計データを新旧 BP で比較した資料を添付するなど、臨床側に充分説明することで大きな混乱はなかったとのことであった。

一方、変更しなかった施設にその理由を尋ねたところ、“ICT と協議の結果、現時点では不要と判断した”、“髄膜炎や重症肺炎では PCG 単剤で治療することは稀なため”、“臨床的には PISP でも penicillin の投与量を増やせば、効果があることは以前から判っていたため”、“疫学統計において PSSP, PISP, PRSP の分類が不可能となり、データの連続性が失われる”、“厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) で特に変更の指示がない”などの理由が挙げられた。

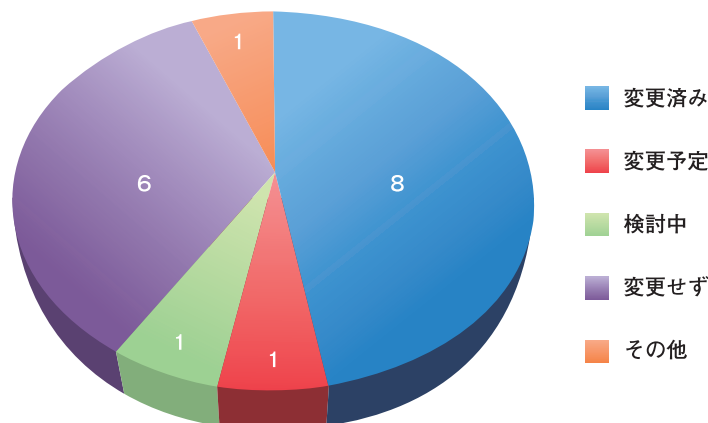


図 5. 近畿耐性菌研究会所属施設における M100-S19 対応状況

日常高頻度に遭遇する *S. pneumoniae* 感染症, 特に肺炎の治療に関しては, これまでも MIC を判断基準とし, penicillin 系抗菌薬を使用する際は増量を行うなどの対応, つまり M100-S17 までの脚注を十分認識・実行していたため, 従来の BP のままでも適切な治療は可能で, 新しい BP に変更しても従来の感覚との整合性が良くなるだけであり, 変更にあたり充分説明すれば混乱はないということのようである.

## 日本における BP の現状と問題

本邦独自の BP として日本化学療法学会が定めた臨床的 BP<sup>10-12)</sup> があるが, BP が設定された感染症が限られていることなどから, 一般の検査室には普及していないのが現状である. また感染症ごとに設定された臨床的 BP を使用する場合, 感受性検査を実施・報告する検査室は複雑なシステムを構築する必要がある. 一方, CLSI の BP はシステム的には単純で, 検査室にとって運用が容易である. しかし, 米国と日本では抗菌薬の種類, 投与方法, 用量の違いが著しく, 米国の BP をそのまま日本の治療の現場に導入することについては多くの問題点が指摘されてきた. 表2に penicillin 系抗菌薬 4 剤の用法用量の違いを示す. 経口薬の amoxicillin を除き, 米国の用量は日本の約 2 倍, 加えて投与間隔が短いことが判る. penicillin 系抗菌薬の抗菌効果は Time above MIC に依存するため, PK/PD の考え方に基づいても米国の投与方法の方が理にかなっていると思われる.

また日本で penicillin として認可されている PCG

注射薬は筋注用であり, 静注用としては認可されていない. さらに日本における *S. pneumoniae* 感染症の治療に PCG が使用されることは一般的でなく, 多くの医師は penicillin 系抗菌薬で治療する場合は注射薬であれば ampicillin か ampicillin/sulbactam, 経口薬では amoxicillin を選択しているのが現状であろう.

旧 BP では, 実際に治療に使用しない PCG の感受性結果を報告することにより, penicillin 系抗菌薬で治療可能な症例に対して fluoroquinolone 系や carbapenem 系を安易に使用することにもつながっていたと思われる. 新 BP に変更することにより, 非髄膜炎症例における penicillin 系抗菌薬の使用頻度は高くなることが予想される. しかし米国と日本における用法用量の違いについて議論することなく CLSI の新 BP にそのまま変更することは問題も多く, 国際的な BP との整合性をとりながらも PK/PD 理論に基づいた用法用量別の BP を国内向けに定める必要がある.

日本化学療法学会の臨床的 BP<sup>10-12)</sup> は早くから提唱されていたが, 設定されていない感染症が存在する. 現在本学会においては PK/PD 検討委員会が設置され, 新規に開発される抗菌薬について PK/PD 理論に基づく治験を行い, 適正な用法用量を設定しようという動きもあるので今後は注目される. 日本呼吸器学会の成人院内肺炎診療ガイドライン 2008<sup>13)</sup> には PK/PD に基づいて抗菌薬の種類と用法用量別に BP が細かく設定されている. 同じ手法を使って, 他の感染症にも設定を広げることは有用であると考ええる.

表2. 日米における投与方法・用量の違い

	米国*	日本**
PCG	低用量: 60万~120万単位/day筋注 高用量: 2,000万単位以上を24時間ごとに静注	1回30万~60万単位を1日2~4回筋注 髄膜炎, 敗血症, 感染性心内膜炎: 1回500万~1,000万単位を1日3~4回
ABPC	150~200mg/kg/day	1回0.5~2gを1日1~2回 (1日最大4g)
ABPC/SBT	1.5~3gを6時間ごと静注	1日6gを2回に分割静注
AMPC	250mg~1gを1日3回	1回250mgを1日3~4回

\* : The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009 (39<sup>th</sup>edition)

\*\* : 各抗菌薬添付文書

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) はヨーロッパ, EU 圏における国際的な感受性試験評価委員会である。各国まちまちであった BP の調和を目指して検討が行われており, 2009 年に Ver.1<sup>14)</sup> の BP が発表された。EUCAST の BP は基本的には細菌学的 BP であるが, 複数の国が使用しやすいように投与量に合わせた解釈を可能にするため, 脚注で表 3 のように複数のパターンが提示されている。またヨーロッパでの抗菌薬投与量は米国よりも日本に近く, 日本には CLSI よりも EUCAST の方が合うのではないとも言われている。すでに一部の自動機器メーカーも EUCAST への対応を始めており, 今後の推移を見守りたい。

## おわりに

今回の CLSI BP の改訂は, 日本における BP のあり方を再考する良い機会になったのではないだろうか。抗菌薬感受性検査の成績は治療効果の予測を反映

させるものであるべきである。今後は現在の MIC とカテゴリーの画一的な報告や耐性菌検出のための抗菌薬の報告ではなく, 感染症ごとの BP によるカテゴリー, あるいは推奨される抗菌薬とその用法用量の提示などの報告形態が求められる。そのためのシステムの構築および運用は非常に複雑になることが予想されるが, 検査室にはその努力をし, より効果的な検査結果報告を行う義務がある。また現在国内で使用されている機器・試薬は基本的に CLSI に対応しているため, パネルによっては PCG の濃度が 2 μg/mL までのものがあるのが現状である。今後の CLSI の改訂によっては *S. pneumoniae* 以外の抗菌薬感受性検査においても各メーカーによる対応が必要になるだろう。

従来の細菌学的 BP からの移行に際しては, 報告形態やカテゴリーが変わるため, 臨床では混乱が生じるのは当然である。しかし混乱を最小限にとどめるために検査室は臨床側に対して必要なデータを示す責任があり, 今後どのようにその責任を果たしていくのかが重要である。

表 3. *S. pneumoniae* における PCG の BP (EUCAST)

		S	R
		≤0.06mg/L	>2mg/L
	PCG用量	PCG用量 (力価換算)	判定
肺炎	1.2g×4/day	200万単位×4/day	S : MIC ≤0.5mg/L
	2.4g×4/day	400万単位×4/day	S : MIC ≤1mg/L
	or	or	
	1.2g×6/day	200万単位×6/day	
髄膜炎	2.4g×6/day	400万単位×6/day	S : MIC ≤2mg/L
	—	—	S : MIC ≤0.06mg/L

## 参考文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; 17<sup>th</sup> informational supplement ( M100-S17 ). Wayne, PA : 2007.
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; 18<sup>th</sup> informational supplement ( M100-S18 ). Wayne, PA : 2008.
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; 19<sup>th</sup> informational supplement ( M100-S19 ). Wayne, PA : 2009.
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; 20<sup>th</sup> informational supplement ( M100-S20 ). Wayne, PA : 2010.
- 5) Johnson DM et al. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* : report from the SENTRY Surveillance Program ( 1999-2003 ). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 ; 56 ( 1 ) : 69-74.
- 6) Schito AM et al. Antibacterial resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Hemophilus influenzae* from Italy and Spain : data from PROTEKT surveillance study, 1999-2000. *J Chemother.* 2003 ; 15 ( 3 ) : 226-234.
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Summary Minutes ; Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Grand Hyatt Tampa Bay. Tampa, FL : 2007-01. 21-23.
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Summary Minutes ; Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Hyatt Harborside Hotel. Boston, MA : 2007-07. 10-12.
- 9) CDC. Effects of New Penicillin Susceptibility Breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*-United States, 2006-2007. *MMWR.* 2008-12-19 ; 57 ( 50 ) : 1353-1355.  
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5750a2.htm>
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 ( 1992 年 ) : 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント . *日化療会誌* . 1994 ; 42 : 905-914.
- 11) 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 - 新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加 ( 1997 年 : 案 ). *日化療会誌* . 1997 ; 45 : 757-761.
- 12) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 ( 1996 年 ) : 尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント ( 案 ). *日化療会誌* . 1996 ; 44 : 664-679.
- 13) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会」編 . 成人院内肺炎診療ガイドライン . 東京 : 2008. 72p.
- 14) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 1.0. 2009.  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/EUCAST\\_breakpoints\\_v1.0\\_20091221.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.0_20091221.pdf)

## Influence of Updated penicillin-breakpoint for *Streptococcus pneumoniae* on CLSI Document M100-S19

Kaori SATOH

Kinki University Faculty of Medicine, Osakasayama Hospital, 377-2 Oono-Higashi, Sayama-shi, Osaka 589-8511

**Key Words** CLSI, *Streptococcus pneumoniae*, Breakpoint