

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2014年7月9日放送

「薬剤耐性菌の動向と最近の CLSI 標準法の変更点」

順天堂大学 臨床検査部係長
三澤 成毅

薬剤耐性菌の動向

まず、薬剤耐性菌の動向についてお話しします。

薬剤耐性菌の歴史は、1940年代に抗菌薬の第一号としてペニシリンが臨床応用された頃から始まったと言えます。以来、新しい抗菌薬の開発・導入と、これに対する薬剤耐性菌の出現が繰り返され、今日に至っています。

薬剤耐性菌の近年の特徴は、1990年台後半からのグラム陰性桿菌の薬剤耐性の多様化と世界的な拡散が注目されます。グラム陰性桿菌の薬剤耐性は、 β -ラクタム系抗菌薬を分解する β -ラクタマーゼという酵素を産生する耐性菌が特に注目されています。すなわち、基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌、KPC型 β -ラクタマーゼ産生菌、メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌、OXA型 β -ラクタマーゼ産生菌です。これらの多くは国外で出現し、短期間で世界中に広まったことが報告されています。

KPC型 β -ラクタマーゼ産生菌、メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌、OXA型 β -ラクタマーゼ産生菌は、カルバペネム系薬を分解できる β -ラクタマーゼである、カルバペネマーゼを産生します。カルバペネマーゼは最も強力な β -ラクタマーゼであり、米国ではこれらの薬剤耐性菌が増加し、悪魔の細菌と名付けられるに至っていることは既にご承知のことと思います。しかし、日本は米国とは異なり、現在のところ、これらの薬剤耐性菌はきわめて低い頻度を維持できています。

増加続ける ESBL 産生菌

現在、日本で着実に増加している薬剤耐性菌は、基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌です。基質拡張型 β -ラクタマーゼはESBLと略され、ESBL産生菌と呼ばれます。ESBL産生菌は大腸菌に最も多く、その割合は15~20%で年次的に増加しています。大腸菌に

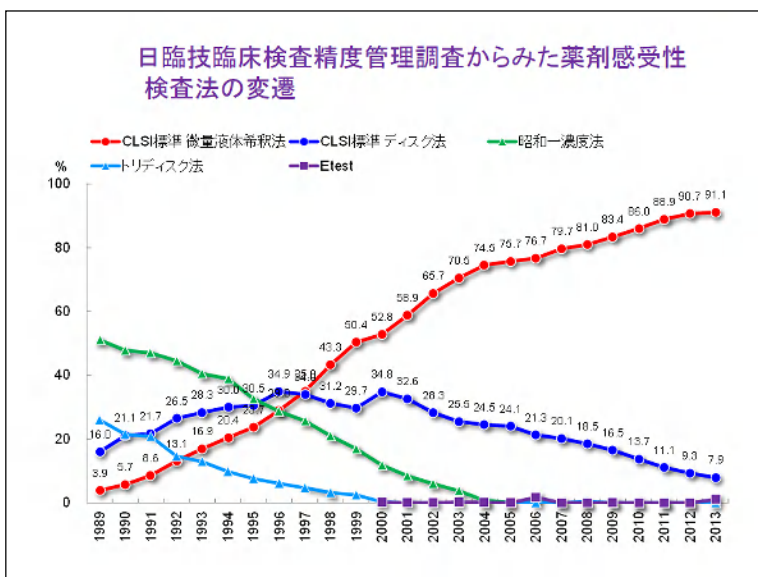
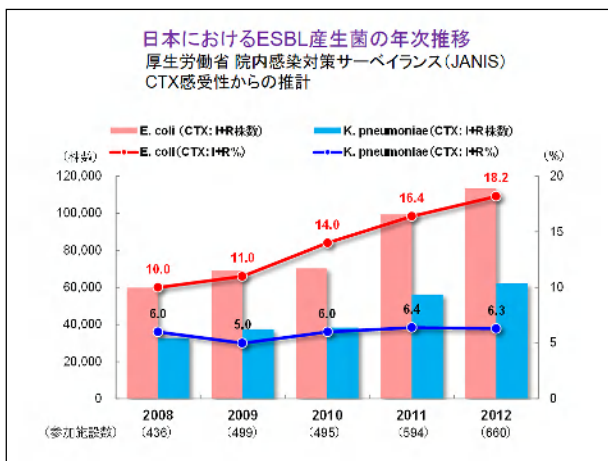
よる感染症は、これまでは多くの有効な抗菌薬がありました。ESBL 産生菌による場合はカルバペネム系薬でないと治療困難という状況になっています。

CLSI 標準法

さて、このような薬剤耐性菌を患者検体から検出するには、微生物検査という臨床検査が不可欠です。微生物検査は、患者検体から感染症の原因となる起炎病原体を見つけ出す病原体診断と、起炎病原体にどの抗菌薬が有効かを調べ、治療抗菌薬の決定をガイドするための情報提供が目的です。起炎病原体に対する抗菌薬の有効性を評価するには、薬剤感受性検査が行われます。薬剤感受性検査は、国の内外で米国 Clinical and Laboratory Standards Institute、

頭文字をとって CLSI と略される機関によって制定された標準法が広く普及しています。日本では 1980 年台後半から導入され、1990 年台に入り自動分析装置の普及に伴い、この標準法に準拠した微量液体希釈法を採用する検査室が増えました。2013 年の全国調査では、参加施設の 91%が微量液体希釈法によって検査しています。

CLSI 標準法の微量液体希釈法による検査では、結果は MIC 値と解釈の両方が報告されます。MIC は最小発育阻止濃度の略で、菌の増殖を抑えるのに必要な抗菌薬の最小濃度を意味します。解釈はブレイクポイントと呼ばれる数値によって、MIC 値に応じて S (感性)、I (中間)、R (耐性) の 3 種に区別されます。ブレイクポイントは抗菌



CLSI標準法による薬剤感受性検査結果の解釈	
カテゴリー	解釈
S (susceptible) 感性	推奨される投与方法・投与量で、その抗菌薬が到達する体内濃度で菌の増殖を阻止でき、治療による臨床効果が期待できる。
I (Intermediate) 中間	SとRの中間の成績。一般には治療に選択しない方がよい。その菌のMIC値が通常到達可能な血中および組織内濃度に近いMICを示すので、その効果は感性の菌よりも低い。ただし、抗菌薬が生理的に濃縮される場合(尿中の新キノロン系薬やβ-ラクタム系薬)や大量投与が可能な抗菌薬(β-ラクタム系薬等)は使用できる可能性がある。
R (resistant) 耐性	通常の投与スケジュールでは、その抗菌薬が到達する体内濃度で菌の増殖を阻止できず、治療による臨床効果が期待できない。

薬に対する感性と耐性の境目の値を意味します。S（感性）とは、推奨される投与方法、投与量で、その抗菌薬が到達しうる体内濃度で菌の増殖を阻止でき、治療による臨床効果が期待できることを意味します。一方、R（耐性）は、通常の投与スケジュールでは、その抗菌薬が到達しうる体内濃度で菌の増殖を阻止できず、治療による臨床効果が期待できないことを意味します。

ブレイクポイントの変更

このように、薬剤感受性検査は治療抗菌薬の決定に重要ですが、薬剤耐性菌の検出もまた重要な役割です。

薬剤感受性検査に関する CLSI 標準法は毎年アップデートされますが、検査の現場に反映されるのは、3年ごとの Approved Standard と呼ばれる承認標準法です。現在、検査機器に搭載されている承認標準法は 2009 年版ですが、昨年ソフトウェアが 2012 年版へバージョンアップされたので、国内の検査室は移行の段階であります。

先に述べました薬剤耐性菌の多様化と世界的な拡散の背景から、2010 年から 2014 年の CLSI 標準法のアップデートでは、ブレイクポイントが頻回に変更されています。

変更のポイントは以下の 2 点です。

1 つ目は、カルバペネマーゼ産生の耐性菌の検出感度を向上させるため、大腸菌などの腸内細菌科に対するイミペネムやメロペネムの感性のブレイクポイントを $4\mu\text{g/ml}$ 以下から $1\mu\text{g/ml}$ 以下へ、緑膿菌とアシネトバクターでは $4\mu\text{g/ml}$ 以下から $2\mu\text{g/ml}$ 以下へ引き下げられました。この理由は、カルバペネマーゼ産生菌に対するカルバペネム系薬の MIC 値は低いことが多く、感性和判定され見逃される危険性があるからです。

CLSI標準法による腸内細菌科、緑膿菌およびアシネトバクターに対するカルバペネム系薬ブレイクポイントの変更

腸内細菌科 抗菌薬	2010年			2010年(6月)		
	S	I	R	S	I	R
IPM	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4
MEPM	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4
DRPM	—	—	—	≤ 1	2	≥ 4

緑膿菌 アシネトバクター 抗菌薬	2011年			2012年 2014年(アシネトバクター)		
	S	I	R	S	I	R
IPM	≤ 4	8	≥ 16	≤ 2	4	≥ 8
MEPM	≤ 4	8	≥ 16	≤ 2	4	≥ 8
DRPM	—	—	—	≤ 2	4	≥ 8

2 つ目は、腸内細菌科に対するセフェム系薬とアズトレオナムのブレイクポイントの引き下げです。たとえば、大腸菌などの腸内細菌科に対するセフトリアキソンの MIC 値が $8\mu\text{g/ml}$ 以下から $1\mu\text{g/ml}$ 以下へ変更されました。その理由は、ESBL 産生菌を中心に薬剤耐性菌が増加している状況から、薬剤耐性菌の検出よりも、通常の抗菌薬治療が適応可能な菌かどうかを見極めることに主眼が置かれたことです。すなわち、S（感性）の結果であれば、その菌株は薬剤耐性を獲得していない、一方 R（耐性）はなんらかの薬剤耐性機構を獲得していると解釈されます。また、ここで述べる通常の抗菌薬治療についても CLSI 標準法では、抗菌薬治療における PK-PD に基づいたコメントが追加され

ています。たとえば、大腸菌に対するセフトリアキソンのMIC値が $1\mu\text{g/ml}$ 以下でS(感性)という結果が得られた場合、S(感性)を保証するのはセフトリアキソンを 1g 1日1回の投与が前提となっていることです。また、緑膿菌に対するメロペネムのMIC値が $1\mu\text{g/ml}$ でS(感性)と判定された場合は、メロペネムを 1g 8時間ごとの投与が前提となっています。

さらに、2014年1月の変更では、腸内細菌科におけるセフェピム感受性の解釈に、I(中間)の代わりにSusceptible Dose Dependent : SDD(用量依存的感性)という新たな基準が導入されました。I(中間)はS(感性)とR(耐性)の間にあり、本来はMIC値の測定誤差を緩衝する目的で設定されます。CLSIでは、セフェピムによる治療の臨床的な失敗は、分離株のMIC値がI(中間)である $4\sim 8\mu\text{g/ml}$ で、特に投与量が少ない場合であるとのエビデンスをもとに再検討が行われました。そして、S(感性)を保証する投与量よりも高い投与が臨床的に許容されること、それを裏付ける十分な臨床データがあることをもとに、I(中間)に替えてSDD(用量依存的感性)という感受性解釈を導入し、治療のオプションと位置づけました。最新のセフェピムのブレイクポイントは、S(感性)が $2\mu\text{g/ml}$ 以下で、 1g 12時間ごとの投与が前提となっています。SDDはMIC値が $4\sim 8\mu\text{g/ml}$ と設定され、この範疇の結果が得られた場合の治療は 1g 12時間ごとよりも高用量の投与が前提となります。SDDの解釈は最新の標準法では、腸内細菌科におけるセフェピムのみですが、今後SDDの解釈が他の菌種と抗菌薬へも導入される可能性があります。この新しい解釈を現場へ導入するには、臨床側への十分な説明が必要です。

まとめ

本日のお話しは以上です。最後にもう一度ポイントを述べます。

近年の薬剤耐性菌は、グラム陰性桿菌において顕著であり、カルバペネマーゼ産生菌が注目されます。

薬剤感受性検査の標準法として使用されているCLSI標準法のバージョンは、2012年版へ移行中です。カルバペネマーゼ産生菌の現状における特徴から、検出感度を上げるためカルバペネム系薬感受性のブレイクポイントの引き下げが図られています。

また、最近のCLSI標準法には、S(感性)を保証する抗菌薬の投与計画がコメントされています。

2014年版のCLSI標準法では、腸内細菌科に対するセフェピム感受性の

本日のまとめ

- 近年の薬剤耐性菌は、グラム陰性桿菌において顕著で、カルバペネマーゼ産生菌が注目される。
- 薬剤感受性検査の標準法として使用されているCLSI標準法のバージョンは、2012年版へ移行中である。
- カルバペネム系薬感受性のブレイクポイントが引き下げられている。
- CLSI標準法には、S(感性)を保証する抗菌薬の投与計画がコメントされている。
- 2014年版のCLSI標準法では、腸内細菌科に対するセフェピム感受性の解釈に、I(中間)の代わりにSDD(用量依存的感性)が導入された。

解釈に、I（中間）の代わりに SDD（用量依存的感性）の解釈が導入されました。

以上、薬剤耐性菌の動向と最近の CLSI 標準法の変更点について解説しました。