

[短 報]

MRSA に対する Vancomycin の MIC 値の測定方法による差異と臨床的有用性

口広智一¹⁾・平井一成²⁾・蓬台克之¹⁾・阪野和重³⁾・山家宏宣⁴⁾

¹⁾ 公立那賀病院中央検査科

²⁾ 公立那賀病院乳腺・呼吸器外科

³⁾ 公立那賀病院薬剤部

⁴⁾ 公立那賀病院小児科

(平成 26 年 5 月 29 日受付, 平成 26 年 10 月 24 日受理)

MRSA において Vancomycin の MIC 2.0 µg/mL を示す株は CLSI 基準では感性に分類されるが, 米国感染症学会などが勧告している $AUC_{24}/MIC \geq 400$ の達成が難しく VCM 治療が効果的でない場合がある。そのため VCM の MIC 値は正確に測定する必要があるが, 測定方法により差異が生じる事が問題となっている。今回われわれは MRSA 感染症を疑い抗 MRSA 薬が使用されていた症例から分離された 49 株を対象に VITEK2, Etest, ドライブプレート (DP) の 3 法にて VCM の MIC 値を測定し, 比較検討を行った。その結果, 各測定法での MIC₅₀ と MIC₉₀ は VITEK2 法では 0.5, 1 µg/mL, Etest 法では 1, 2 µg/mL, DP 法では 0.75, 1 µg/mL であり差異を認めた。また, 対象内で真の MRSA 感染症と診断された 28 症例について, 各法で得られた MIC 値と TDM の結果から AUC_{24}/MIC を算出し, VCM 治療の臨床的有効性との関係を解析して各測定法の評価を行った。その結果, 最も臨床効果と相関を認めたのは DP 法であり, 次いで VITEK2 法, Etest 法の順であった。MRSA 感染症における VCM 治療の際は, 測定方法による MIC 値の差異とその特徴を考慮する必要がある。

Key words: MRSA, Vancomycin, MIC, PK/PD 理論, AUC_{24}/MIC

序 文

Vancomycin (VCM) は多剤耐性菌の 1 つである MRSA 感染症の治療薬として使用されている重要な抗菌薬の一つである。Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のプレイクポイントでは, VCM の MIC 値が 2 µg/mL 以下の株は感性 (Susceptible) に判定されているが¹⁾²⁾, MIC 2 µg/mL を示す株については治療失敗例や死亡率の上昇などの報告がなされ問題となっている³⁾⁴⁾。近年の抗菌薬治療においては, 薬力学 (Pharmacokinetic ;

PK) と薬物体内動態学 (Pharmacodynamics ; PD) を用いた PK/PD 理論に基づいた考え方が普及し, 臨床応用が広まりつつある。この理論による VCM の有効性には, PK/PD パラメータの 1 つである 24 時間の薬物血中濃度下面積 (area under the concentration-time curve ; AUC) と MIC 値との比である AUC_{24}/MIC が相関することが知られている⁵⁾。2009 年に米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America ; IDSA) などの 3 学会合同により発表された VCM 治療ガイドラインでは, MRSA 感染症に対する VCM の治療には PK/PD 理論より血中トラフ濃度は 15~20 µg/mL, AUC_{24}/MIC が 400 以上を達成すること (以下 $AUC_{24}/MIC \geq 400$) などが推奨されている⁶⁾。しかし, 感性と判定されても MIC 2 µg/mL の株では推奨トラフ値を満たしても $AUC_{24}/MIC \geq 400$ の達成が困難であることや, またその達成のために増量を行うとトラフ値が高くなりすぎて腎障害等の副作用発現頻度が高率になってしまうため, 実際には VCM による治

著者連絡先 : (〒649-6414) 和歌山県紀の川市打田 1282

公立那賀病院中央検査科

口広智一

TEL: 0736-77-2019 (内線 1264)

FAX: 0736-77-7171

E-mail: tk_kensa@nagahp.jp

表1. 各法で測定した MRSA の VCM の MIC 値結果

	MIC ($\mu\text{g/mL}$) (n=49)					MIC ₅₀	MIC ₉₀
	<=0.5	0.75	1.0	1.5	2.0		
VITEK2	33 (67.3)	NA	13 (26.6)	NA	3 (6.1)	0.5	1.0
Etest	0 (0.0)	5 (10.2)	18 (36.7)	17 (34.7)	9 (18.4)	1.0	2.0
DP	6 (12.2)	27 (55.1)	12 (24.5)	3 (6.1)	1 (2.1)	0.75	1.0

NA : not applicable DP : dry plate 'Eiken'

療が困難となる場合が多い。そのために VCM の治療効果の判定には、正確な MIC 値の測定が必要不可欠である。S. aureus における VCM の MIC 値は、検査方法の違いによって差異が生じていることが報告されているが^{7)~12)}、それらの MIC 値の差異が臨床効果に対しどのような影響を与えたかを調査した報告は少ない。そこで、今回われわれは 3 種類の方法にて VCM の MIC 値を測定して比較を行い、さらに MRSA 感染症における MIC 値や PK/PD パラメータと VCM 治療の臨床的有効性との関係を解析し、各測定方法の評価を行ったので報告する。

対象と方法

2010 年 10 月から 2013 年 12 月の期間において、当院で分離された MRSA のうち担当医により MRSA 感染症が疑われ抗 MRSA 抗菌薬が使用された症例から分離された 49 株（血液由来 8 株、呼吸器由来 19 株、膿瘍由来 5 株、創部由来 13 株、関節液由来 3 株、胸水由来 1 株）について、3 種類の測定方法を用いて VCM の MIC 値を測定した。測定方法は VITEK2 compact（シスメックス）により AST-P596 カードを用いた自動機器による迅速測定法（以下 VITEK2 法）と、Etest（シスメックス）を用いた Etest 法、そして栄研ドライプレート（以下 DP）（栄研化学）を用いた微量液体希釈法の 3 法により MIC 値を測定した。VITEK2 法は機器測定マニュアルに従い McFarland No.0.50~0.63 に菌液を調整し、その希釈液を機器にセットして測定を行った。Etest 法はミューラーヒントン培地（栄研化学）にて CLSI ディスク測定法の要領で菌液を塗布し、Etest ストリップを配置した。DP 法は測定濃度を 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 $\mu\text{g/mL}$ に設定したカスタムプレートを作成し、Etest と同様の測定濃度にて CLSI 指針に準拠した方法で測定した。判定は VITEK2 法では自動機器により行い、Etest 法と DP 法は 35°C 好気培養で 24 時間後に目視にて行った。被検株には凍結保存株は使用せず、全て分離後に純培養を行い 24 時間以内に発育した集落を

用いて測定を行なった。各測定法の精度管理として、S. aureus ATCC29213 株と Enterococcus faecalis ATCC29212 株を用いて CLSI の管理限界値を確認した。

49 症例の中で真の MRSA 感染症に対し VCM 投与と血中トラフ濃度測定を行い薬物治療モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring ; TDM）が実施されていた 28 症例を対象とし、シュミレーションソフト（SHIONOGI VCM-TDM S_edition Ver.2009 R2）を用いて最大血中濃度（Cmax）、AUC₂₄、最小血中濃度（Cmin）、血中消失速度（Ke）、T1/2 および分布容積（VD）の PK パラメータを計測し、さらに各測定法における AUC₂₄/MIC を算出した。そして、VCM 治療有効群（24 例）と無効群（4 例）における PK/PD パラメータ、各法での MIC 値や AUC₂₄/MIC \geq 400 達成度など推定される臨床的有効性への影響因子について統計学的解析を行い、各測定法の評価を行った。解析は単項分析としてノンパラメトリック検定として Mann-Whitny の U 検定を、 χ^2 検定として Fisher の直接確率計算法を用いて行い、P<0.05 を統計学的有意因子として判定した。各症例の VCM の投与量はトラフ値 15 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値 50 $\mu\text{g/mL}$ を目標に TDM 結果に基づき投与設計を行った。真の MRSA 感染症の診断と VCM の臨床的有効性の判定は、当院の 2 名の Infection Control Doctor（ICD）によって検査データや臨床経過等による総合的診断により判定を行った。

結 果

1. 各法における MIC 値の測定結果

表 1 に各法で測定された MIC 値の結果を示した。対象株の MIC 値は各法全てで MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示したため感性和分類され、Vancomycin-intermediate S. aureus（VISA）は検出されなかった。表 2 に各法の MIC 値の比較を示した。Etest 法は VITEK2 法と DP 法より顕著に高値傾向を示した。VITEK2 法は DP 法との比較において低い MIC 値の傾向を示した。

表2. 各測定法の MIC 値の比較

A	DP MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	≤ 0.5	0.75	1.0	1.5	2.0
VITEK2					
≤ 0.5	6	20	6	1	
0.75	-	-	-	-	-
1.0		7	4	1	1
1.5	-	-	-	-	-
2.0			2	1	

B	DP MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	≤ 0.5	0.75	1.0	1.5	2.0
Etest					
≤ 0.5					
0.75	2	1	1		
1.0	3	14	2		
1.5	1	11	3	2	
2.0		1	6	1	1

C	Etest MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	≤ 0.5	0.75	1.0	1.5	2.0
VITEK2					
≤ 0.5		5	13	12	3
0.75	-	-	-	-	-
1.0			5	4	4
1.5	-	-	-	-	-
2.0				1	2

A : VITEK2 VS DP B : Etest VS DP C : VITEK2 VS Etest

2. 各測定法における AUC_{24}/MIC と VCM 治療の臨床的有効性ととの解析

真の MRSA 感染症例 28 例において各測定方法から算出された $AUC_{24}/MIC \geq 400$ 達成度を比較すると、未達成症例の割合は DP 法では 4 株 (11.1%), VITEK2 法では 1 株 (2.8%), Etest 法では 15 株 (41.7%) であった。28 症例のうち VCM 治療の臨床的有効例は 24 例であり、無効例は 4 例 (人工関節感染 2 例, 感染性心内膜炎 1 例, 創部感染 1 例) であった。臨床的有効例と各法における $AUC_{24}/MIC \geq 400$ 達成症例との一致率は、VITEK2 法が 89.3%, Etest 法が 71.4%, DP 法が 92.9% であった。VCM 治療の臨床的有効例と無効例の 2 群における統計学的解析結果を表 3 に示した。有意差を認めた因子は PK パラメータにおいては V_d ($P=0.03$) のみであり、その他のパラメータにおいては認められなかった。DP 法による測定結果では、MIC 値 ($P=0.01$), AUC_{24}/MIC ($P=0.04$) および $AUC_{24}/MIC \geq 400$ の達成 ($P<0.01$) 共に有意差を

認めた。VITEK2 法の結果では MIC 値 ($P=0.31$), AUC_{24}/MIC ($P=0.32$) では有意差を認めず、 $AUC_{24}/MIC \geq 400$ の達成 ($P=0.01$) のみ有意差を認めた。Etest 法の結果ではいずれの項目にも有意差を認めなかった。

考 察

VCM は MRSA 感染症に対する抗菌薬として多くの症例で第一選択として推奨されている重要な薬剤である¹³⁾。CLSI と EUCAST のブレイクポイントでは VCM の MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ の株は感性和判定される¹²⁾ が、これらの株では IDSA 等が治療指標として推奨している $AUC_{24}/MIC \geq 400$ が未達成となる場合が多くなり、その治療効果は芳しくないとの報告がある³⁾⁴⁾。本調査においても $AUC_{24}/MIC \geq 400$ の達成例と比較して未達成症例での VCM 治療の有効率の低下が認められた。TDM 調査の結果、MIC $2 \mu\text{g/mL}$ を示す場合は 85.3%, $1.5 \mu\text{g/mL}$ を示す場合は 58.8% の症例で $AUC_{24}/MIC \geq 400$ 未達成となっており、 $MIC > 1 \mu\text{g/mL}$ 株においては治療指標を達成できず VCM 治療が無効となる可能性が高くなることが示唆された。

MRSA の VCM が CLSI ブレイクポイントによって感性和判定されたとしても、治療有効性が低下する可能性があることから、MIC $2 \mu\text{g/mL}$ 以下においても高い精度の MIC 値を測定することや、PK/PD 理論を用いた有効性の高い治療が必要となってくる。しかし、VCM の MIC 値が測定方法による差異を生じてしまうと、PK/PD 理論に基づく治療を行う際にも測定方法による AUC_{24}/MIC の差異を生じることとなり、VCM 治療の臨床効果予測に対して大きな影響を与えてしまうこととなる。そのため、臨床効果予測には各測定法の MIC 値の特徴を考慮して判定する必要がある。これまでに報告されている VCM の MIC の各測定方法と CLSI 標準法の微量液体希釈法との比較では、Microscan Walkaway (Simens) では Prompt 法を用いると高値傾向を示し、基準濁度法ではまずまずの一致率を示したとの報告があり、Etest 法では高値傾向を示し、VITEK2 と Phenix (日本ベクトンディッキンソン) の自動機器による迅速法は低値傾向を示したとの報告がなされている^{8)~11)}。RAISUS (日本製薬) においては 24 時間法と迅速法では差異があり、後者が低めを示すとの報告がある¹²⁾。今調査における各法の結果を比較すると、Etest 法は高値傾向を、自動機器の迅速法である VITEK2 法ではやや低値傾向を示し、DP 法はそれらの中間を示す結果であった。

表3. MRSA 感染症における VCM 治療の臨床的有効性に対する影響因子の解析

	No. (%) of patients		p value	OR (95% CI)
	VCM 治療有効群 (n=24)	VCM 治療無効群 (n=4)		
Mean age in years (SD)	79 (8.4)	73.5 (5.2)	0.27	
Male gender	13 (54.2)	1 (25.0)	0.28	3.5 (0.3-39)
PK parameters				
Median Cmax ($\mu\text{g/mL}$) (IQR)	53.8 (48.7-56.5)	54.9 (51.9-56.5)	0.53	
Median AUC ₂₄ ($\mu\text{g/mL}$) (IQR)	6182 (5466-6786)	5242 (4620-5921)	0.34	
Median Trough ($\mu\text{g/mL}$) (IQR)	16.0 (13.9-16.7)	13.2 (12.9-14.7)	0.35	
Median Ke (/hr) (IQR)	0.16 (0.08-0.18)	0.11 (0.11-0.13)	0.51	
Median Vd (L) (IQR)	17.46 (17.29-17.55)	17.77 (17.72-17.83)	0.03	
Median T _{1/2} (hr) (IQR)	22.2 (15.4-32.0)	23.2 (21.4-24.9)	0.59	
PK/PD parameters				
VITEK2				
Median AUC ₂₄ /MIC ratio (IQR)	1096 (666.5-1281.3)	795 (457-1171.5)	0.32	
AUC ₂₄ /MIC ratio of ≥ 400	24 (100)	3 (75.0)	0.01	12.5 (0.9-172)
DP				
Median AUC ₂₄ /MIC ratio (IQR)	743 (679.3-1019.5)	372 (356.5-510)	0.04	
AUC ₂₄ /MIC ratio of ≥ 400	23 (95.8)	1 (25.0)	<0.01	69 (3.3-1416)
Etest				
Median AUC ₂₄ /MIC ratio (IQR)	545 (360.3-642.8)	372 (336.5-453)	0.35	
AUC ₂₄ /MIC ratio of ≥ 400	17 (70.8)	1 (25.0)	0.86	7.2 (0.6-82)
MIC				
Median VITEK2 MIC (IQR)	0.5 (0.5-0.625)	0.75 (0.5-1.0)	0.31	
Median DP MIC (IQR)	0.75 (0.75-0.75)	1.25 (0.9375-1.5)	0.01	
Median Etest MIC (IQR)	1.0 (1.0-1.5)	1.25 (1.0-1.625)	0.64	

IQR, interquartile range ; PK, Pharmacokinetic ; PD, Pharmacodynamic ; Ke, elimination constant ; Vd, volume of distribution

Etest 法は機器を使用せずに詳細な測定濃度を簡便に測定することが可能であり、日常検査で測定の難しい菌種でも MIC 値が測定できる点を長所とする方法である。本調査における Etest 法による VCM の MIC 値の結果は、これまでの報告と同様に高くなる傾向を示した。他法と比較して MIC > 1 $\mu\text{g/mL}$ 株も多く認められており、AUC₂₄/MIC ≥ 400 未達成症例も多くあったが、VCM 治療有効群・無効群の 2 群の比較では有意差は認められなかった。これらのことから、Etest の MIC を用いる場合には臨床的有効性との相関が低いことや偽耐性に注意する必要があるが、MIC 値 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ であれば臨床的有効性が高いと推測することが可能であると思われた。

VITEK2 法は、約 8 時間で MRSA の MIC 値が測定可能な迅速性に優れた方法である。本調査では VCM 治療有効群・無効群の 2 群の比較では MIC 値には有意差を認めなかったが、AUC₂₄/MIC ≥ 400 の達成状況では有意差を認める結果となった。本調査に

における VCM 治療有効群・無効群の 2 群の比較は、無効症例が 4 例と少ないため多項分析を実施していないことから結果解釈には限界があるが、TDM を実施して PK/PD 理論に基づき AUC₂₄/MIC ≥ 400 を治療指標に用いることは、VITEK2 を用いた有用な判定方法の一つである可能性が示唆された。

DP 法は本調査にて最も臨床的有効性と相関を示した方法である。多項分析が未実施であるため一概には言えないが、臨床効果への影響因子として最も高い相関を示したのは、DP 法の結果から算出した AUC₂₄/MIC ≥ 400 の達成状況であった。AUC₂₄/MIC ≥ 400 を達成しても VCM 無効と判断された不一致例は 24 例中 1 例のみであった。この 1 症例は人工関節感染で抜去術を行わず保存的治療を行った症例であったため、菌のバイオフィーム形成や組織移行濃度が不十分であったなどの理由によって VCM 治療が無効であったものと推測された抗菌薬治療の難しい症例であった。すなわち、DP 法の MIC 値から算出した AUC₂₄/MIC

≧400 となる治療指標の達成状況による判定方法を用いることは、最も臨床的有効性と相関する有用な効果予測判定方法であることを示す結果となった。

近年 MIC の上昇により MIC 2 μg/mL 株が増加している MIC creep と呼ばれる報告がある^{14)~16)}。さらに MIC 2 μg/mL 株は菌血症例において死亡率が上昇するなどの報告もあり問題となっている³⁾⁴⁾。一方で MIC creep はないとの報告もされているが¹⁷⁾、長期保存後の再測定株では VCM が感性化することが多いことがこのような報告に影響しているとの指摘もあり¹⁸⁾、この議論は明確となっていない。このように様々な要因が影響することから、VCM の MIC 値を正確に測定することは難しい作業である。薬剤感受性試験における測定誤差は少なからず生じるものであり、一般的には ±1 管差以内は許容範囲とされている。しかし、VCM における MIC 値の誤差は、PK/PD パラメータの治療指標の AUC₂₄/MIC ≧400 の達成度に影響して臨床効果予測の判定にまで波及するため、VCM の MIC ≦2 μg/mL の測定方法の差異は許容範囲とは言えないと思われる。そのため、可能な限り真値に近い MIC 値を測定することは勿論ではあるが、臨床の治療効果との相関が高い方法により測定された MIC 値が臨床的に有用ではないかと考える。海外の文献では、Etest 法での VCM の MIC が ≧1.5 μg/mL では治療効果が良くなかったとの報告や¹⁹⁾、Etest 法が臨床的有効性と相関したとの報告がなされている²⁰⁾²¹⁾。しかし、今回のわれわれの調査における臨床的有効性との比較による各法の評価においては DP 法、VITEK2 法、Etest 法の順となっており、それらの文献の報告とは異なる結果が示唆された。

精度の高い PK/PD 理論に基づく VCM 治療を実践する手段の一つとして、詳細な濃度の MIC 値を測定する方法がある。当院では DP 法にて詳細濃度を測定して投与設計の参考に役立てている。細分化した詳細な薬剤濃度の MIC 測定においては測定精度の問題が懸念されるが、本研究期間における精度管理株の VCM の MIC 値は、測定機会毎に変化せず一定の MIC 値への収束を示していた。また、阿部らは VCM の MIC 値を DP 法にて更に詳細な 0.25 μg/mL 間隔で測定しているが、0.25 μg/mL 以上の濃度で MIC 間隔を細分化した場合には、測定精度に問題がなく、細かな投与設計が可能であったと報告している²²⁾。そのため、薬剤濃度を細分化した詳細な MIC 測定は、限界はあるが精度の高い PK/PD 理論に基づく VCM 治療を行う手段の一つとして有用となる可能性がある。しかし、現在この詳細濃度を測定可能な検査方法が少な

いことが課題の一つであろう。細菌検査室は、現状の測定方法の性質や特徴を考慮して可能な限り精度の高いデータを臨床に提供する必要がある。しかし、MRSA の VCM においては MIC 値のみで臨床効果を予測するのは難しい場合があるため、症例によっては TDM を実施して AUC₂₄/MIC ≧400 の PK/PD パラメータを臨床効果予測の判定に用いることが望ましいと思われる。そのためには医師、臨床検査技師や薬剤師などの協力によるチーム医療が必要であるが、それらは適切な MRSA 感染症の診療に貢献できるものであると考える。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100-S18. CLSI, Wayne, P.A., USA.
- 2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2011. Breakpoint table for interpretation of MICs and zone diameter. Version 1.3. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich and Basel.
- 3) Takesue, Y., K. Nakajima, Y. Takahashi, et al. 2011. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 μg/ml methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J infect Chemother 17: 52-57.
- 4) Soriano, A., F. Marco, J.A. Matinez, et al. 2008. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 46: 193-200.
- 5) Rybak, M.J. 2006. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clin Infect Dis 42 (suppl): 35-39.
- 6) Rybak, M.J., B. Lomaestro, J.C. Rotschafer, et al. 2009. Therapeutic monitoring of Vancomycin in adult Patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, The Infection Diseases Society of America, and the Society of Infection Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm 66: 82-98.
- 7) Rybak, M.J., C. VIDAILLAC, H.S. Sadar, et al. 2013. Evaluation of vancomycin susceptibility testing for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison of Etest and three automated testing method. J. Clin. Microbiol. 51: 2077-2081.

- 8) Toyokawa, M., M. Fransisco, I. Nishi, et al. 2011. Accuracy of commercial susceptibility testing method for measuring vancomycin MIC against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Lab Med* 42: 473-477.
- 9) Nakashima, H., M. Kameko, H. Takahashi, et al. 2010. Comparing antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin using Microscan[®] (Pos Combo 3.1J) and conventional methods. Letter to Editor. *Int J Antimicrob Agents* 36: 291-293.
- 10) Hsu, D.I., L.K. Hidayat, R. Quist, et al. 2008. Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents* 32: 378-385.
- 11) 宮原悠太, 敷地恭子, 古谷裕美, 他. 2014. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の VCM MIC 測定における細菌懸濁液調整手法の重要性. *医学検査* 63: 331-336.
- 12) 山岸由佳, 三嶋廣茂. 2011. MRSA に対するバンコマイシンの MIC creep 現象. *呼吸器内科* 20: 527-531.
- 13) 日本化学療法学会, 日本感染症学会, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会編. 2013. MRSA 感染症の治療ガイドライン. 東京.
- 14) Wang, G., J.F. Hindler, K.W. Ward, et al. 2006. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 44: 3883-3886.
- 15) Steinkraus, G., R. White, L. Fridrich. 2007. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 60: 788-794.
- 16) Kehrmann, J., M. Kaase, F. Szabados, et al. 2011. Vancomycin MIC creep in MRSA blood culture isolates from Germany: a regional problem? *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 30: 677-683.
- 17) Holmes, R.L., J.H. Jorgensen. 2008. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 757-760.
- 18) Edwards, B., K. Milne, T. Lawes, et al. 2012. Is vancomycin MIC "creep" method dependent? Analysis of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility trends in blood isolates from North East Scotland from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol* 50: 318-325.
- 19) Choi, E.Y., J.W. Huh, C.M. Lim, et al. 2011. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 37: 639-647.
- 20) van Hal, S.J., T.P. Lodise, D.L. Paterson. 2012. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 54: 755-771.
- 21) van Hal, S.J., V.G. Flower Jr. 2013. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis* 56: 1779-1788.
- 22) 阿部教行, 福田砂織, 中村彰宏, 他. 2011. HPLC を用いた薬剤感受性パネルの Vancomycin 精度管理と有用性の評価. p. 137, 日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録, 59.

Study of The Difference by Susceptibility Testing Methods of Vancomycin MIC values for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and It's Clinical Significance

Tomokazu Kuchibiro¹⁾, Issei Hirai²⁾, Katsuyuki Houdai¹⁾, Kazushige Sakano³⁾, Hironobu Yamaga⁴⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Naga Municipal Hospital

²⁾Department of Breast and General Thoracic Surgery, Naga Municipal Hospital

³⁾Department of Pharmacy, Naga Municipal Hospital

⁴⁾Department of Pediatrics, Naga Municipal Hospital

We evaluated three susceptibility testing methods for the vancomycin (VCM) MIC value of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). VCM MIC values in 49 MRSA strains were determined using VITEK2, Etest and broth microdilution method by dry plate 'Eiken' (DP). MIC50 and MIC90 values by each method were 0.5 ug/ml and 1 ug/ml by VITEK2, 2 ug/ml and 2 ug/ml by Etest, 1 ug/ml and 1 ug/ml by DP, respectively. The unachieved rate of AUC₂₄/MIC \geq 400 was 2.8% by VITEK2, 36.1% by Etest, and 11.1% by DP. DP best predicted the clinical outcome of the 28 patients who were diagnosed as MRSA infection by the Infection Control Doctor. It is necessary to be careful about the difference of the MIC values by each testing methods in the MRSA treatment with VCM.