

## 国際委員会 2014 CLSI 報告

### CLSI 29 JUNE-1 JULY 2014 AST meeting 報告

(2014年6月29日～2014年7月1日:カリフォルニア州サンディエゴ)

館田 一博(東邦大学), 大楠 清文(東京医科大学)

2014年6月29日～7月1日に開催された Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の Antimicrobial Susceptibility Testing ミーティングに, 日本臨床微生物学会から国際委員会委員長の館田一博(東邦大学)と大楠理事が参加したので報告する。3日間にわたる議論が行われ, 以下の内容が決定された。その概要を項目別に報告する。なお, 今回の会議で決定された事項については2015年1月のASTミーティングまでは最終ではなく, 最終決定版はパブリックコメントを受けた上で2015年の1月に公表される予定である。



### ブレイクポイントワーキンググループ Part 1

- *S. enterica* serovar Typhi と *S. enterica* serovar Paratyphi A に対する azithromycin のブレイクポイントが提案され, 以下のことが承認された。
  - 微量液体希釈法では, Susceptible  $\leq 16\mu\text{g/mL}$ , Non-susceptible  $\geq 32\mu\text{g/mL}$
  - ディスク拡散法 (15 $\mu\text{g}$ ) では, Susceptible  $\geq 13\text{mm}$ , Non-susceptible  $\leq 12\text{mm}$

### M45 ワーキンググループ

- M45 に新たに記載する病原体や文献情報の更新, 注釈の変更が承認された。その概略は以下の通りである(新設の表や重要な変更箇所を赤字で表記した)。

### M45 Summary of Activities to Date by Organism Group

	Organism Group	Addition/Modification for M45 A4
1.	<i>Abiotrophia</i> spp. and <i>Granulicatella</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>No new data; update references</li> </ul>
2.	<i>Aeromonas</i> spp. and <i>Plesiomonas shigelloides</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Harmonize <math>\beta</math>-lactam breakpoints with those of Enterobacteriaceae in M100</li> <li>Update references</li> </ul>
3.	<i>Bacillus</i> spp. (not <i>B. anthracis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider adding closely related genera</li> <li>Update references</li> </ul>
4.	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reassess disk diffusion using MHA, MHA-5% sheep blood and HTM</li> <li>Additional DD data will be assembled to further investigate addition of "S,I,R" breakpoints for ciprofloxacin and erythromycin</li> <li>Determined MHA-5% sheep blood growth is best</li> <li>Determined 42°C and 24 h incubation is best (will recommend as only option and delete 36-37°C for 48 h)</li> <li>Reviewed MIC breakpoints for erythromycin, ciprofloxacin, tetracycline, and doxycycline and will retain as is</li> <li>Update references</li> </ul>
5.	Coryneform bacilli	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reviewed breakpoints for penicillin, gentamicin, tetracycline, trim-sulfa (since these all different from EUCAST); no changes will be made.</li> <li>Add newer species</li> <li>Update references</li> </ul>
6.	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No new human data; will review animal data to see if anything new.</li> <li>Update references</li> </ul>
7.	HACEK group	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concern about growth of some species/strains.</li> <li>Performed growth studies in various broths to include CAMHB-5% LHB, HTM, BB-5% LHB + Vit K and hemin (BB), EUCAST's MH-F</li> <li>Preliminary experiments suggest: HTM is superior to CAMHB-5% LHB; BB best for <i>Eikenella</i></li> <li>Additional growth studies in progress and will include some <i>Kingella</i></li> <li>Update references</li> </ul>

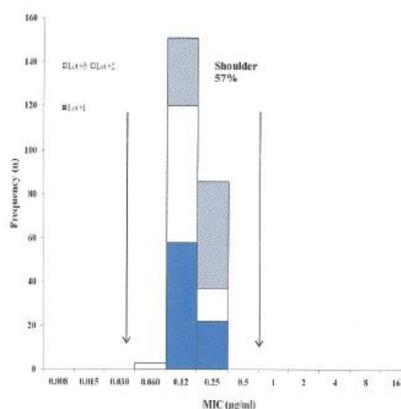
8.	<i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Performed growth studies and confirmed that aged sheep blood for agar dilution results in better growth than fresh sheep blood</li> <li>• Add footnote that metronidazole should not be tested for <i>in vitro</i> resistance since there is no information suggesting results will predict treatment efficacy</li> <li>• Update references</li> </ul>
9.	<i>Lactobacillus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agar dilution and BMD studies revealed meropenem MICs are 2-3 dilutions greater than imipenem MICs; will add note to table.</li> <li>• Update references</li> </ul>
10.	<i>Leuconostoc</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No new data; update references</li> </ul>
11.	<i>Listeria monocytogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider addition of comment that cephalosporins with MRSA activity (eg, ceftaroline) have been shown to have activity against <i>Listeria</i></li> <li>• Consider addition of breakpoints for meropenem, linezolid, and carbapenems (EUCAST has these)</li> <li>• Update references</li> </ul>
12.	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider removing cefaclor from the table as <i>M. catarrhalis</i> are generally cefaclor resistant</li> <li>• Reexamine breakpoints for cefuroxime</li> <li>• Update references</li> </ul>
13.	<i>Pasteurella</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No new data; update references</li> </ul>
14.	<i>Pediococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No new data; update references</li> </ul>
15.	<i>Vibrio</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harmonize <math>\beta</math>-lactam breakpoints with those of Enterobacteriaceae in M100</li> <li>• Update references</li> </ul>
16.	Bioterrorism agents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No new data (CDC doing work with <math>\beta</math>-lactams and <i>B. anthracis</i> but unlikely to have any data prior to publication of M45-A3); update references</li> </ul>
17.	Quality Control Tables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review and update as needed</li> </ul>
18.	<i>Aerococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New table</li> </ul>
19.	<i>Gemella</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New table</li> </ul>
20.	<i>Lactococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New table</li> </ul>
21.	<i>Micrococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New table</li> </ul>
22.	<i>Rothia mucilaginosa</i> ( <i>Stomatococcus</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New table</li> </ul>

## Quality Control ワーキンググループ

- 新規抗菌薬 AZD0914 (Astrazenea; DNA Gyrase 阻害剤)の *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 に対する寒天平板希釈法の QC range が提案された。承認された QC range は 0.06 – 0.5 µg/mL である。設定のためのコントロールは ceftriaxone で提示された参考のデータを以下に示す。

Table 1, Figure 1. *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 vs. AZD0914  
 Proposed Range 0.06 to 0.5 µg/ml 100% included  
 Alternate Range 0.06 to 0.25 µg/ml 100% included

MIC (µg/ml)	LOT 1	LOT 2	LOT 3	LAB 1	LAB 2	LAB 3	LAB 4	LAB 5	LAB 6	LAB 7	LAB 8	All Labs
0.008												
0.015												
0.03												
0.06		3							3			3
0.12	58	62	31	25	30		30	5	18	18	25	151
0.25	22	15	49	5		30		25	9	12	5	86
0.5												
1												
2												
4												
8												
16												
N	80	80	80	30	30	30	30	30	30	30	30	240
GEOMEAN	0.15	0.15	0.15	0.14	0.12	0.25	0.12	0.22	0.14	0.16	0.14	0.15
MODE	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.12	0.12	0.12
MIN	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.12	0.06	0.12	0.12	0.06
MAX	0.25	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
RANGE	2	2	2	2	1	1	1	2	3	2	2	3



- 新規抗菌薬 TD-1607 (Theravans; Glycopeptide-cephalosporin heterodimer) の各 QC 株 (*S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619) に対する QC range が提案され、以下のように承認された。

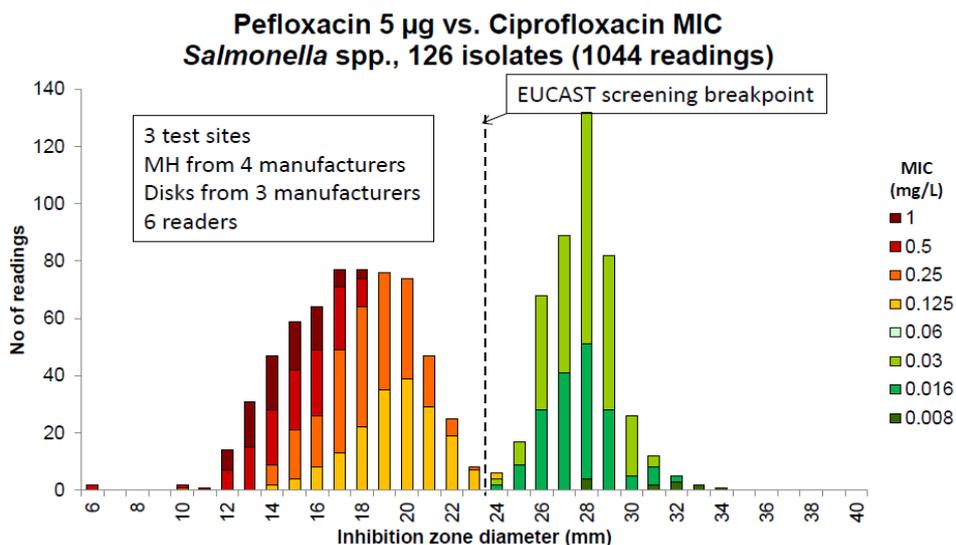
Organism	QC Range (µg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.002 – 0.008
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.002 – 0.008
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.001 – 0.004

## ブレイクポイントワーキンググループ Part 2

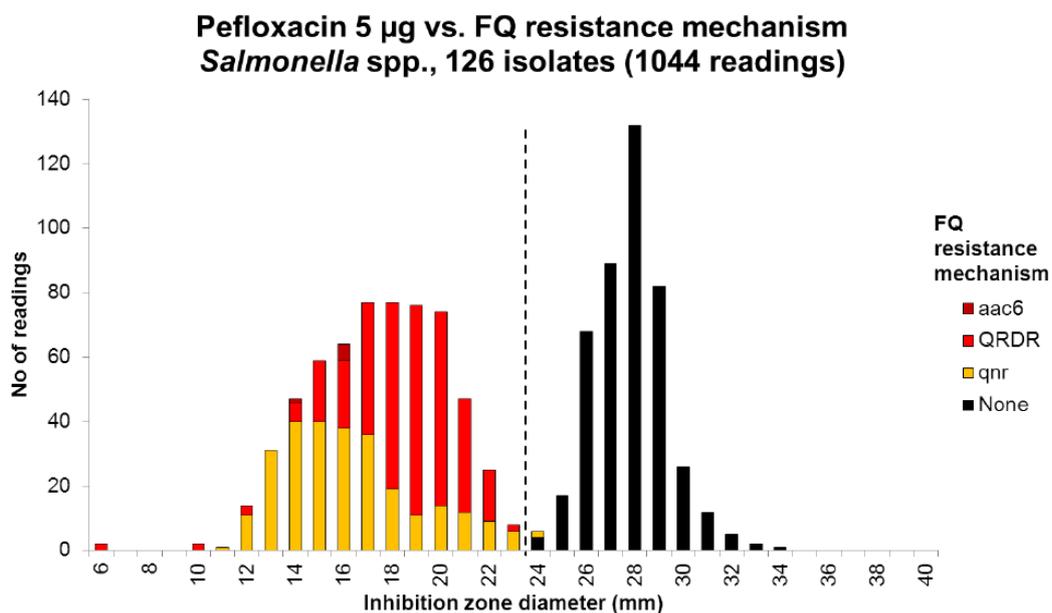
- サルモネラ属菌のフルオロキノロン耐性試験に使用する薬剤として pefloxacin (ペフロキサシン) が提案され、pefloxacin 5µg ディスクを用いたスクリーニング・ブレイクポイントは S≥24 mm, R≤23 mm で承認された。このブレイクポイント設定の根拠として以下のような①～③が示された。なお、ciprofloxacin と nalidixic acid の両方のディスクを用いる

と QRDR (Quinolone Resistance Determining Region)や PMQR(Plasmid Mediated Quinolone Resistance ; qnr や aac(6')-Ib-cr)保有株を検出可能であるが, pefloxacin の方が優れているとの結論であった。

① ciprofloxacin の MIC 値が  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  の菌株 (感受性) と  $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$  の菌株 (非感受性株) を判別することができる。



② QRDR と PMQR (aac6, qnr)両方のフルオロキノロン耐性因子を保有する菌株と非保有の菌株を判別可能である。



③ ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin の微量液体希釈法のブレイクポイント MIC 値と関連する。

- pefloxacin 5µg ディスクの *E. coli* ATCC 25922 に対する QC range は 25–33 mm で承認された。
- cefepime 以外のセフェム系抗菌薬や aztreonam の S-DD ブレイクポイントが提案されたが、現場の感染症医の意見を収集して再度、議論するべきである、との意見により承認は見送られた。なお、提案された菌群（菌種）は Enterobacteriaceae と *P. aeruginosa* であった。

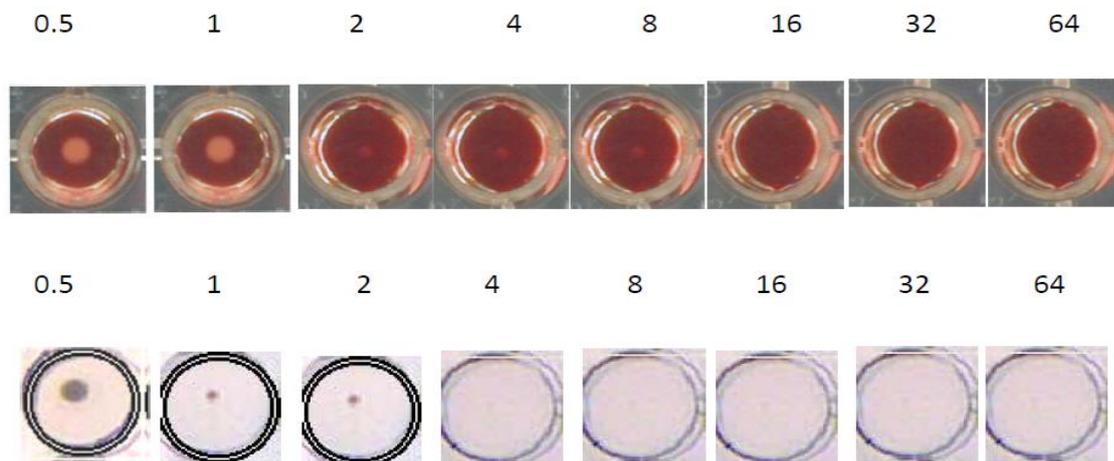
### Methodology ワーキンググループ

- carbapenemase 産生株のスクリーニングのために CarbaNP 法を CLSI で採用することが議論され、承認された。
- M100 の Table 1 と Table 2 に記載されている薬剤で、現在使用されていない薬剤を削除するという提案がされたが、削除は見送られた。すなわち、Table 1, Table 2 の両方から削除する薬剤の候補として提示されたのは carbenicillin, methicillin, cephalothin, cephapirin, cefonicid, ceftizoxime, cefmetazole, moxalactam (latamoxef) , lorcarbep, spectinomycin, dirithromycin, cinoxacin, grepafloxacin, trovafloxacin であったが、cefonicid, ceftizoxime, cefmetazole, moxalactam (latamoxef) は現在も中国で使用されているため、再考してほしいと日本の製薬研究者から提案された。また、cephalothin はオーストラリアで使用されているとの報告もあり、再度、世界での使用状況などを調査することになり、削除は見送られた。

### 微量液体希釈法 Ad Hoc ワーキンググループ

- 微量液体希釈法の MIC 値のエンドポイント決定において、「Trailing」現象が生じた際の判定基準として M02 と M07 に次のような文章と図を追記することが承認された。

「For Gram positive cocci when testing chloramphenicol, clindamycin, erythromycin, linezolid, and tetracycline, trailing growth can make endpoint determination difficult. In such cases, read the MIC at the first well where the trailing begins. Tiny buttons of growth should be ignored (see picture below).」



\* 上段では、MIC 値 2 µg/mL、下段では 1 µg/mL と判定する。

### Anaerobe Ad Hoc ワーキンググループ

- *Clostridium difficile* に対する vancomycin の ECOFF (Epidemiological cut-off value) を Susceptible ≤ 4 µg/mL とすることや表 2J への追加が提案されたが、本提案自体に疑問が残るとのことで否決された。

### 本質的耐性ワーキンググループ

- *Serratia marcescens* に対する tetracycline の本質的耐性に関して M100-S24 の Appendix B 1に *Providencia stuartii* と同様な脚注 (footnote) を加える。なお、doxycycline, minocycline, tigecycline は含めない。
- Appendix B1 の 4 段目 *Enterobacter cloacae* の後に「**complex**」を追加する。
- Appendix B3 の NOTE 1 で「**These** Gram-positive bacteria are also intrinsically resistant to aztreonam...」と「**These**」を追加する。
- M45 に記載されている病原体の本質的耐性に関する表の作成を行うべきかが議論された。

### 次回の AST ミーティング

次回の CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) AST (Antimicrobial Susceptibility Test) ミーティングは、2015 年 1 月 11 日～1 月 13 日に、米国フロリダ州フォートローダーデールで開催されることが報告された。