

慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究

松本慶蔵・高橋 淳・山本眞志・永武 毅
力富直人・大石和徳・宇塚良夫・宍戸春美
長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和60年11月22日受付)

慢性気道感染症に対する化学療法剤の評価基準を作成し、168症例について、主治医判定、以前報告した基準⁹⁾(旧基準)との比較検討を行なった。薬効評価は化学療法剤使用7日後とし、14日後判定も可能であった22症例についてはその検討も加えた。効果判定様式は、判定指標を、1) 起炎菌の消長、2) 喀痰量、性状、3) 発熱、4) 白血球数、5) CRP、の5項目とし、それぞれに重みを付け効果判定一覧表(新基準)を作成した。

対象症例は、当教室が治験段階で提出したケースカードから慢性気道感染症に関するものを無作為に選び、主治医判定はそのときの判定を使用した。

主治医判定と新基準の一致率は72.9%、主治医判定と旧基準では68%、薬剤効果を有効群(著効と有効)、無効群(やや有効と無効)に大別した比較では、主治医判定と新基準で一致率94.6%、主治医判定と旧基準で91%と良い一致率を示した。しかし解析が困難なため、主治医判定によらざるを得ない症例が2例存在した。疾患別の検討では、び慢性汎細気管支炎での一致率が58.8%と慢性気管支炎、気管支拡張症の77%、76.9%に比べ低く、今後の問題と考えられる。7日後判定と14日後判定の比較では22症例中、21例で評価に変動がなく、わずかに、有効から著効へ変化した1例が認められたのみであり、慢性気道感染症においては7日後判定が可能であることが示唆された。

また慢性気道感染症における化学療法の適応、薬剤の持つ“切れ味”についても言及した。

慢性気道感染症を対象とする化学療法剤の効果判定には統一した見解がないのが現状である。薬剤の効果判定に主治医判定が重要であることはいうまでもない。一定の評価様式に従い限られた指標を基に retrospective に評価する判定法では、総合評価を与える主治医判定と完全一致を認めなくても当然と考えられる。しかし、薬剤間の比較、客観性、再現性の上からは、一定の基準により判定した方が有用と考えられる。

今までに慢性気道感染症については、CMZとCEZとの比較¹⁾、CPZとCEZとの比較²⁾、CCLとCEXとの比較³⁾などの例をあげることができるが、小委員会での判定が中心となっているものがほとんどである。治療効果判定基準については、慢性気管支炎、気管支拡張症で検討した原の試案⁴⁾と対象の選択と疾患分類および化学療法の評価基準についてCTMとCMXの比較試験データを対象に推計学的方法により作成された、松本らの試案⁵⁾が存在するにすぎない。

以前報告した松本らの試案を受け今回、当熱研内科独自の統一見解として慢性気道感染症を対象とする薬効判

定基準を新たに作成し、自験例168例での比較検討を行ない、その有用性を確認し得たので報告する。

I. 検討方法

1. 評価項目

効果判定の上で客観性が高く、その定量化が経時的に可能な項目として、1) 起炎菌の消長、2) 喀痰量、性状、3) 発熱、4) 白血球数、5) CRPの5項目を選び、これら5項目を評価の対象項目とした。

2. 評価項目の内容 (Table 1)

1) 起炎菌の消長

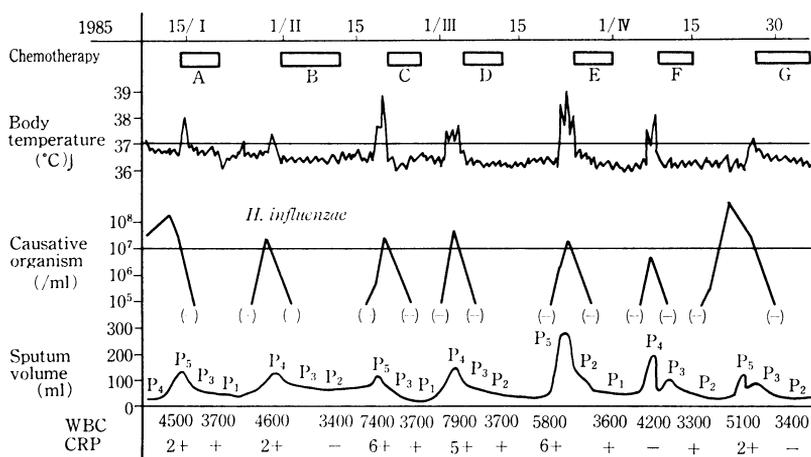
感染症における化学療法剤の効果を判定する際、起炎菌が決定あるいは推定されている場合には、細菌学的効果が第一義の判定根拠となることは論を待たない。したがって化学療法施行時の菌の消長を、単一菌感染で、①起炎菌が消失した場合、②減少した場合、③不変であった場合、④交代菌が出現した場合、⑤一時消失するも化学療法中に再出現した場合と、⑥複数菌感染であった場合、と細かく設定した。

Table 1 Five items to be evaluated

Items	Normalized	Improved
Bacteriological effect	Described in the text	
Sputum findings	1) Quantity down to <5 ml/day 2) Marked decrease in quantity from # to + and association with the absence of "purulent" or "mucous" sputum 3) Recovered to the stable state before acute exacerbation	1) Change in quality from "purulent" or "mucous" to "serous" 2) Decrease in quantity by at least one plus (+) in association with the absence of "purulent" and/or "bloody" sputum
Body temperature	Down to $\leq 36.9^{\circ}\text{C}$	
WBC	Decreased to $< 8,500/\text{mm}^3$	
Positive CRP		At least reduction of one titer

Quantity of sputum - : < 5 ml/day, + : 5~20ml/day, # : 20~50ml/day, #: >50ml/day.

Fig. 1 52 y. o., male, Diffuse panbronchiolitis



起炎菌決定に関しては、既報のとおり^{6,7)}、喀痰内細菌定量培養法にて $10^7/\text{ml}$ 以上に分離されかつ、喀痰炎症細胞診⁸⁾、臨床経過から総合的に起炎菌と考えられるので、起炎菌の消長の上で減少、不変という場合も $10^7/\text{ml}$ のラインを基準とした。化学療法施行中に交代菌が出現した際には化学療法の効果判定上問題となる場合が多い。菌交代症、菌交代現象の判定は、交代菌出現前の症状、治療経過と交代菌出現後のそれとを比較して行なわれるのであるから、両者に大きな臨床的意義はあるものの、化学療法剤の効果判定の立場から、本稿では、“菌交代”という同じ一つの項で判定することとした。ただし、ここでいう菌交代とは化学療法開始時の起炎菌が消失したことを念頭においており、減少、不変の場合は各々の項で判定することとした。複数菌感染の場合で起炎菌がすべて消失した時や、減少、不変の時は単一菌感染

と同様の細菌学的効果と考えられるが、起炎菌の一方のみが消失し、他方が残存した場合には細菌学的効果上、別の意義を有するため、この例も独立して扱うこととした。すなわち、複数の起炎菌のうち少なくとも一菌種が消失し、他が残存（減少、不変を問わない）した場合を⑥とした。

2) 喀痰所見の変化

慢性気道感染症においては喀痰は必須の条件であり、痰喀出のないものは、慢性気道感染症として扱わなかった。喀痰は量、膿性度の2点を観察し正常化、改善の2段階評価とした。しかし、慢性気道感染症の患者の中には、急性増悪期ではない、いわゆる慢性安定期にても多量の喀出痰や膿性痰を有する患者が少なくなく、Table 1 に示した基準にては喀痰所見の変化の上で、改善とも扱えない症例が多く存在し、効果判定が正確でなくなる

Table 2 Judgement by using four evaluable items, sputum, fever, leukocytosis, and positive CRP

	Items				Bacteriological effect							Causative organisms unknown
	Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated		
Normalized or Improved	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Excellent	Good		Excellent		Good	Excellent	
Normalized or Improved	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Excellent	Good		Excellent		Good	Excellent*	
Normalized or Improved	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Excellent	Good		Excellent		Good	Excellent*	
Normalized		Improved	Normalized	Improved								
Normalized	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Good	Good*	Fair	Fair		Good	Good	
Normalized	Normalized							Fair				
Normalized		Improved	Normalized	Improved								
Normalized	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Good	Fair	Fair°	Fair**	Fair**	Fair	Fair	
	Normalized	Improved	Normalized	Improved	Good	Fair	Fair°	Fair**	Fair**	Fair	Fair	
		Improved	Normalized	Improved		Poor	Poor	Poor		Poor	Poor	
Normalized												
	Normalized					Fair°	Poor	Fair**	Poor	Fair°	Poor	
			Normalized			Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	
		Improved		Improved		Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	

*, **, *°: Described in the text.

Table 3 Judgement by using three evaluable items, sputum, fever, and leukocytosis

Sputum	Items			Bacteriological effect						Causative organisms unknown
	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized	Normalized	Normalized		Excellent	Good		Excellent		Good	Excellent*
Normalized	Normalized			Good	Good		Good		Good	Good
Improved	Normalized			Good	Fair		Good		Good	
Normalized		Normalized		Good						
Normalized	Normalized	Normalized		Good	Fair	Fair°	Fair**		Fair	Good**
Normalized	Normalized				Fair*	Poor	Fair**	Poor	Fair°	Fair
		Normalized			Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor

* , ** , ° : Described in the text.

Table 4 Judgement by using three evaluable items, sputum, fever, and positive CRP

Sputum	Items			Bacteriological effect						Causative organisms unknown
	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized	Normalized		Improved	Excellent	Good		Excellent		Good	Excellent*
Normalized	Normalized			Good	Good		Good		Good	Good
Improved	Normalized		Improved	Good	Fair		Good		Good	
Normalized		Improved	Improved	Good						
Normalized	Normalized		Improved	Good	Fair	Fair°	Fair**		Fair	Good**
Normalized	Normalized				Fair°	Poor	Fair**	Poor	Fair°	Fair
		Improved	Improved		Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor

* , ** , ° : Described in the text.

Table 5 Judgement by using three evaluable items, sputum, leukocytosis, and positive CRP

Items	Bacteriological effect						Causative organisms unknown				
	Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased		Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated
Normalised			Normalised	Improved	Excellent*	Good		Excellent*		Good	Good
Improved			Normalised	Improved	Good	Good*		Good		Good	Good*
Normalised			Normalised		Good	Good**		Good		Good	Good†
Improved			Normalised		Good	Good**		Good		Good**	Good**
Normalised				Improved	Good	Good**		Good		Good*	Good*
Improved				Improved	Good	Good**		Good		Good**	Good**
Normalised			Normalised	Improved	Good†	Poor	Poor	Poor		Fair	Fair
			Normalised		Fair	Poor	Poor	Poor		Poor	Poor
			Normalised	Improved		Poor	Poor	Poor		Poor	Poor

可能性が大となる。したがって今回、新たに一項目を追加し、長期観察患者では、慢性安定期の喀痰所見に復した場合これを正常化とみなすこととした。

3) 発熱

体温 37°C 以上を発熱の指標とし、正常化とは 37°C 未満になることとした。

4) 白血球数

白血球数 8,500/mm³ 以上を評価可能な白血球数増多とした。

5) CRP

従来、化学療法施行前後の CRP 値より、正常化、改善の 2 段階評価として扱っていたが症例によっては基礎疾患などにて常に CRP 陽性のこともあり、効果判定は 7 日以内に可能ではないかという前提から、CRP が一段階以上改善したものはすべて改善として扱い、正常化という項目を削除した。なお CRP ± は - として扱うこととした。

3. 効果判定

上記 5 項目、すなわち、1) 細菌学的効果、2) 喀痰所見の変化、3) 発熱の経過、4) 白血球数、5) CRP の変化の組み合わせにより、“著効”、“有効”、“やや有効”、“無効”の 4 段階評価の一覧表を作成し、1)~5) の 7 日後の推移により表から読み取ることで薬剤効果判定ができるようにした。効果判定一覧表を作成するに際し留意した基本的な考え方は以下のとおりである。

1) 治療前より“喀痰なし”という症例は慢性気道感染症として取り扱わないこととした。

2) 化学療法の適応

当教室にては“喀痰膿性度の悪化を伴い、喀痰量の増加を認める症例は発熱、炎症反応の有無にかかわらず化学療法の適応である”と考えており、のちに virus, mycobacterium 感染など、一般細菌感染以外の感染症と判明した場合は除外症例として扱うこととしている。

3) 効果判定の時期

慢性気道感染症に対する化学療法の期間は多くの場合 7 日~10 日で充分であることを当教室は提唱し⁹⁾、事実そのように治療している。そして、いままでの経験から、その効果判定は 7 日以内に可能であると考えており原則として薬剤効果は、7 日後に判定し、14 日後判定も可能な症例はそれを参考にすることとした。また治療開始 3 日目に喀痰所見と、体温による評価を行ない効果判定に加味することにした。7 日以前に化学療法を終了した場合でも治療開始 7 日後判定とした。これは、外来治療の場合、経過が順調なときには多くは 7 日後に再来させることや入院治療でも重症例を除いては 7 日以内には必ずしも採血をしないことを考慮してのことである。

Table 6 Judgement by using two evaluable items, sputum and fever

Items				Bacteriological effect						Causative organisms unknown
Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized	Normalized			Excellent*	Good		Excellent*		Good	Good
Improved	Normalized			Good	Good'		Good		Good	Good'
Normalized or Improved										
	Normalized				Fair*	Fair'	Fair**		Fair'	Fair'

Table 7 Judgement by using two evaluable items, sputum and leukocytosis

Items				Bacteriological effect						Causative organisms unknown
Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized		Normalized		Excellent*	Good		Excellent*		Good'	Good
Improved		Normalized		Good	Fair		Good		Fair'	Fair'
Normalized or Improved										
		Normalized			Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor

Table 8 Judgement by using two evaluable items, sputum and positive CRP

Items				Bacteriological effect						Causative organisms unknown
Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized			Improved	Excellent*	Good		Excellent*		Good'	Good
Improved			Improved	Good	Fair		Good		Fair'	Fair'
Normalized or Improved				Good						
			Improved	Fair	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor	Poor

Table 9 Judgement by using evaluable sputum

Items				Bacteriological effect						Causative organisms unknown
Sputum	Fever	Leukocytosis	CRP	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection	Recurrent	Partially eradicated	
Normalized				Good	Fair		Good		Fair	Good*
Improved				Good	Fair		Good		Fair	Fair

4) 効果判定に使用する5項目の重み付けをした。

化学療法剤の本来の目的から、①細菌学的効果、に最も重きをおき、以下②喀痰所見の変化、③発熱の経過の順とした。④白血球数の変化、⑤CRPの変化は同列に扱った。したがって評価の重みの順に、①>②>③>④=⑤とし、効果判定一覧表を作成する際に使用した。

5) 複数菌感染も含み、起炎菌がすべて消失し菌交代も再出現も起こらなかった例には“無効”という判定はないと定めた。

6) 起炎菌が不明の場合には細菌学的効果が不明とな

るため、効果判定上、不正確になるが、その他の指標の改善度から総合的に考え、その臨床的效果から不利な判定とはならないように考慮した。

7) “著効”、“有効”、“やや有効”、“無効”の差異について

ある抗菌剤による化学療法終了後に“有効”以上(“著効”を含む)という判定が下された場合、対象となった感染エピソードは終息し、直接に追加治療が不要であることを意味している。一方、“無効”とは対象となった感染エピソードに対し、副作用以外で抗菌剤変更が必要と

Table 10 Summary of cases evaluated in judgement

Drug	No. of cases	Day of administration														Day of judgement		Causative organisms	Items evaluable			Severity		Underlying disease				No. of cases excluded
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	7	14	Fever	Leuko- cytosis	CRP		Sever- ate	Mild	CB	PE	Br	BE				
CBFZ	8	1		2	5				1		1				1	8	8	3	1	8	7	1	3	1	2	2		
CMNX	15	2	2	8	1					1		1		1	1	13	15	2	14	14	1	9	2	2	2			
CPM	11	1	1	6		1			1	1						7	11	1	11	6	5	4	4	4	3	1		
CPZ	13			6	6				1						6	8	13	6	13	5	3	4	2	3	4			
CMX	13			12											1	9	11	13	11	7	6	9	1	2	1			
CAZ	3			3											3	3	3	3	3	3	1	1	1	2				
CPZ SBT	8	1		7											1	5	7	1	7	1	3	5	3	1				
CZX	11	1	1	5		2		1	1						3	8	10	3	10	4	8	11	1	1	1			
CTT	9	2	2	3		3			1						1	7	9	1	9	3	4	5	3	1	1			
CTX	8			6		1			1						1	3	8	8	8	1	1	3	6	1	1			
LMOX	4			1											4	2	4	3	4	3	2	1	3	2				
HAPA-B	5	1		2		1			1						5	3	5	5	5	1	1	3	3	2				
ASTM	7			6											7	6	5	7	5	1	1	6	4	1	2			
AMK	2														2	2	2	2	2	2	2	2	1	1				
OFLX	16	2		6		4		2	1		1				15	10	16	1	15	5	2	10	16		4	2		
CCL	13			13											13	8	11	11	11	2	2	8	10	3	2			
LAPC	6			6											6	3	6	6	6	2	1	3	6					
CXD	3	1		1		1									3	3	3	3	3	2	1	3	3	2				
AMPC/CVA	13	3	1	7		1									12	6	12	12	12	2	4	6	13		1			
Total	168	3	14	4	103	8	6	5	4	3	4	14	168	24	157	111	157	53	43	111	18	133	9	96	10	35	27	6

△ : Able to be judged 14 days after administration.

CB : Chronic bronchitis, PE : Pulmonary emphysema, Br : Chronic bronchiolitis including diffuse pan-bronchiolitis, BE : Bronchiectasis

Table 11 Causative organisms and their number of isolation

Single pathogenic infection	No. of strains	Polymicrobial infection	No. of isolation
<i>H. influenzae</i>	70	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	14
<i>S. pneumoniae</i>	27	<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	9	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1
<i>S. aureus</i>	8	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<i>B. catarrhalis</i>	6	<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	6	<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1
<i>H. haemolyticus</i>	1	<i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
<i>H. parainfluenzae</i>	2	<i>B. catarrhalis</i> + <i>S. aureus</i>	1
<i>S. pyogenes</i>	1	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1		
<i>E. coli</i>	1		
<i>P. maltophilia</i>	1		
<i>S. marcescens</i>	1		

なった場合である。“やや有効”とは上記以外の薬効を得た場合である。

8) “著効”と“有効”の差

化学療法開始前に認められた多数の感染症状や炎症反応が7日後にはすべて正常化していたとき“著効”と判定する。これは“著効”に対する一つの考え方として認めてよいと思われる。しかし、多数の指標が正常化していることだけが“著効”であろうか。Fig.1は52歳、男性、び慢性汎細気管支炎の患者における*H. influenzae* 繰り返し感染と化学療法についての経過表である。

H. influenzae による7回の急性増悪に対し7回の化学療法が施行され、いずれも“有効”以上の効果が得られている。このように起炎菌が判明し、起炎菌に対し十分な抗菌力を有する抗菌剤を投与すれば、7日後には通常、有効治療となり治療前と7日後の患者の状態、データを見る限り投与された各薬剤間の効果の差異は見出せないことが多い。しかし7日後ではその効果は同一でも投与当日、翌日、3日目と細かく観察するとその経過は同一ではないことがわかる。その一番重要な違いは改善の速さ、いわゆる薬剤の“切れ味”¹⁰⁾である。“著効”と“有効”の差は“切れ味”の差という点も加わってしかるべきと思われる。この改善の速さの判定は3日目に行ない、“著効”と“有効”とを区別する一つの指標として全体の評価の中に組み込むことにした。ただしこの場合、7日後判定で“有効”と判定される症例に3日目判定を加味して“著効”とする考え方である。3日目判定では発熱と喀痰量を評価し(前項3)効果判定の時期、参照)、『7日後判定で“有効”と評価できる場合で3日

目に体温の正常化、喀痰量の半減のどちらか一方を認めたとき“著効”と判定する。』という項目を追加した。

4. 効果判定様式

3. 効果判定の項に記した基本的考え方のもとに効果判定一覧表を作成した(Table 2~9)。Table 2は、化学療法開始時に、喀痰、発熱、白血球数、CRPすべてに陽性所見が認められた場合の効果判定を示す表である。表左側は、7日後それらの項目がどのように変化したかを示し、表右側、起炎菌の消長との交点でもって効果を表わしている。右側の効果判定表中、空欄は理論的にまずあり得ないと考えられる項である。Table 3からTable 9へは順次、治療開始時の陽性項目が少なくなっていく場合のものである。8とおりの表が存在するが、白血球増多とCRP陽性の“重み付け”を同列としたため、Table 3とTable 4、Table 7とTable 8は本質的に同じものであり、計6とおりの表となる。

* は、化学療法開始後3日目以内に体温の正常化、または喀痰量の半減のどちらか一方を認めた場合

** は、同様3日目以内に一度は体温の正常化、または喀痰量の半減のどちらか一方を認めた場合

○は化学療法終了時に他の評価項目に悪化が認められない場合

をそれぞれ示しており、もしそのとおりであれば、表中心のおりの判定を、もしそうでない場合には1ランク下げた判定とする。効果判定の一例を示す。化学療法開始時に喀痰、発熱、白血球数増多、CRP陽性があり起炎菌も判明し、治療を開始、7日後に喀痰の改善はなかったものの、発熱の消失、白血球数正常化、CRPの改善があり

Table 12 Correlation between by doctors in charge and by new criteria

		Judged by doctors in charge				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Judged by new criteria	Excellent	26	18			44
	Good	8	83	2		93
	Fair		7	7		14
	Poor			10	5	15
	Total	34	108	19	5	166

Table 13 Correlation between by doctors in charge and by criteria
by MATSUMOTO et al. (1983)⁵⁾

		Judged by doctors in charge				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Judged by criteria by MATSUMOTO et al.	Excellent	19	16			35
	Good	15	82	5		102
	Fair		10	8	1	19
	Poor			6	4	10
	Total	34	108	19	5	166

Table 14 Correlation between by new criteria and by criteria
by MATSUMOTO et al. (1983)⁵⁾

		Judged by new criteria				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Judged by criteria by MATSUMOTO et al.	Excellent	25	10			35
	Good	19	76	7		102
	Fair		7	7	5	19
	Poor				10	10
	Total	44	93	14	15	166

起炎菌が減少していた場合には Table 2 から“有*。”と判定する。これは、治療開始後3日以内に発熱の消失があり、かつ7日後に喀痰所見に悪化が認められない場合には“有効”，そうでない場合には“やや有効”と判定するという意味である。

5. 臨床例における主治医判定との比較

今回示した効果判定基準（以後、新基準）、主治医判定、以前報告した松本らの基準（以後、旧基準）の三者により実際の臨床例を判定しその比較を試みた。対象となった症例は当教室が試験段階にて提出したケースカードから無作為に174症例を選択した。174例中、新基準で基本となる喀痰所見の経過の明らかでない6症例を脱落症例とし、168症例について検討した。症例一覧を Table 10 に示す。

1) 対象症例の背景

① 抗菌剤：当教室において慢性気道感染症に対する化学療法の方針、評価の固まってきた時期 [1977年7月

以後、(AMKを除く)] のケースカードから選択したために β -lactam 剤は第3世代の cephem 剤が中心となっており103例を占め、経口薬が51例、慢性気道感染症に単独使用する頻度の低いアミノ配糖体剤は14例であった。

② 対象疾患：慢性気管支炎 96 症例、肺気腫 10 症例、びまん性汎細気管支炎 35 症例、気管支拡張症 27 症例である。

③ 重症度：重症 18 症例、中等症 133 症例、軽症 9 症例、不明 8 症例と大部分が中等症例であった。当然のことながら重症 18 症例はすべて β -lactam 剤注射薬の症例であり、アミノ配糖体剤、経口薬には1例も存在しなかった。

④ 薬剤投与日数：124 例 (73.4%) が7日以内の投与であり、168 例全例が14日以内の投与であった。

⑤ 起炎菌決定率：新基準は起炎菌の消長に大きな重みをおいているため実際の程度の起炎菌が推定されて

Table 15 No. of judgements by three criteria in patients with chronic bronchitis

		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
All cases	Judged by doctors in charge	20	64	9	3	96
	Judged by new criteria	26	58	5	7	96
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾	25	57	9	5	96
Cases of discrepancy in judgements	Judged by doctors in charge	7	23	4	1	35
	Judged by new criteria	11	15	4	5	35
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾	5	21	6	3	35

Table 16 No. of judgements by three criteria in patients with chronic bronchiolitis including diffuse pan-bronchiolitis

		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
All cases	Judged by doctors in charge	7	22	4	1	34
	Judged by new criteria	11	15	4	4	34
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾	5	21	5	3	34
Cases of discrepancy in judgements	Judged by doctors in charge	4	16	5	1	26
	Judged by new criteria	5	14	4	3	26
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾	2	18	4	2	26

Table 17 No. of judgements by three criteria in patients with bronchiectasis

		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
All cases	Judged by doctors in charge	4	16	5	1	26
	Judged by new criteria	5	14	4	3	26
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾	2	18	4	2	26
Cases of discrepancy in judgements	Judged by doctors in charge	2	6	3	1	12
	Judged by new criteria	1	7	2	2	12
	Judged by criteria (1983) ⁵⁾		9	2	1	12

いるかは重要な問題となる。注射薬を使用した症例では117例中110例(94%)、外来での使用も多い経口薬(起炎菌決定前に投与されることが多い)で51例中47例(92%)であった。

⑥ 起炎菌の内訳 (Table 11): 起炎菌の内訳をTable 11に示す。単一菌感染では *H. influenzae* 44.5%, *S. pneumoniae* 17.2%, *P. aeruginosa* 5.7%, *S. aureus* 5.1%, *B. catarrhalis* 3.8%, *K. pneumoniae* 3.8% であり、複数菌感染31例中 *H. influenzae*+*S. pneumoniae* が14例を占めている。

上記の①~⑥は、起炎菌として *Branhamella catarrhalis* の急増¹¹⁾を除き、当教室の通常の診療内容とほとんど一致しており、今回、無作為に選択したケースカードは当教室の診療内容を代表していると考えられる。

2) 主治医判定との比較 (Table 12, 13, 14)
後に示す解析困難な2症例を除く、166症例に対し、上記三者による効果判定を行ない比較検討した。

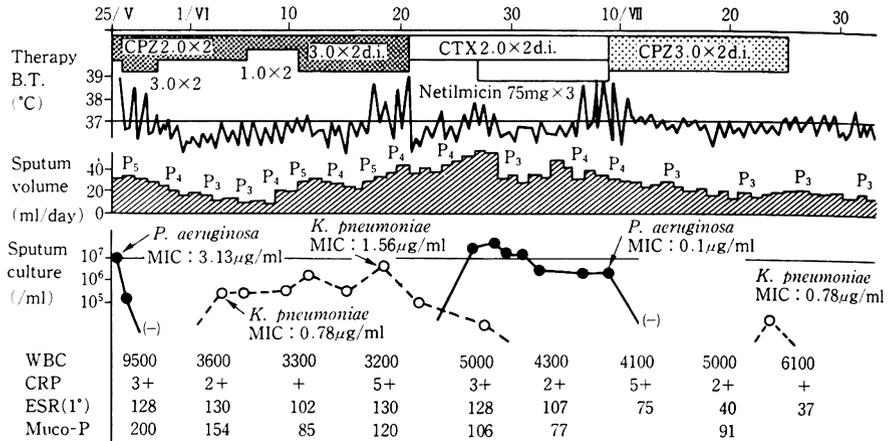
主治医判定と新基準の一致率は121/166(72.9%)、主

治医判定と旧基準⁵⁾では113/166(68%)、新基準と旧基準では118/166(71.1%)であった。各基準間で2段階判定がくい違ったり、三者三様という判定となった例は存在しなかった。薬剤の効果をも有効群(“著効”)と“有効”)、無効群(“やや有効”)と“無効”)とに大別すると、その一致率は、主治医判定と新基準で94.6%、主治医判定と旧基準で91%、新基準と旧基準で91.6%といずれも高率であった。

3) 7日後判定と14日後判定

8日以上抗菌剤を使用した66症例のうち、14日後判定が可能であった22症例を対象として、同一症例で7日後判定と14日後判定で判定に差が生じるか否かを新基準にて検討した。対象症例はTable 10中に△印にて示した。7日後判定と14日後判定での比較において“著効”→“著効”9例、“有効”→“有効”6例、“やや有効”→“やや有効”3例、“無効”→“無効”3例と22例中21例で判定に変化はなく、わずかに1例“有効”→“著効”の例が存在したのみであった。

Fig. 2 K. Y., 56 y. o., female, 33 kg, Bronchiectasis



4) 疾患別効果判定 (Table 15, 16, 17)

効果判定が疾患別にはどのような傾向にあるのかをみるために各疾患別の効果判定と、各々不一致例につき検討した。不一致例は、三者の判定で完全一致をみなかった症例をすべて不一致例としてとりあげた。肺気腫は全症例 10 症例と少数のため解析から除外した。解析対象は慢性気管支炎 96 例、び慢性汎細気管支炎 34 例、気管支拡張症 26 例である。各々の効果判定を Table 15, 16, 17 に示す。

慢性気管支炎：全症例でみた場合には、三者とも全体として同様の効果判定内容となっているが、不一致例で検討すると、主治医判定では“有効”以上の症例数には差がないものの“著効”が少なく、“やや有効”以下の症例では“無効”となりにくい傾向がある。

び慢性汎細気管支炎；気管支拡張症：旧基準は“有効”以上の症例に“著効”が少なく、やや厳しい判定となっており、一方、新基準では主治医判定で“有効”の症例のうち、“著効に近い有効”例を“著効”に、“やや有効に近い有効”例を“やや有効”に、“無効に近いやや有効”を“無効”との判定となった。

5) 解析除外例

今回集積した 168 症例中、解析不適例として除外した症例を示す。

症例 1¹²⁾ (Fig. 2)：81 歳，女性，び慢性汎細気管支炎の患者の急性増悪に対し cefminox にて治療を開始，起炎菌である *H. influenzae* は速やかに消失するも交代菌として *P. aeruginosa* が出現した。7 日後では CRP 2+ → ± へと改善していたが喀痰所見の改善は認められなかった。主治医は以前より、本患者においては改善が遅いことや、治療後すぐに交代菌が出現するものの菌交代症に

は至らないことを知っており、このときも菌交代症ではないと判断，12 日間使用にて喀痰所見の改善を認め“有効”と判定した。しかし retrospective に効果判定を行なっている今回は解析不適例として除外した。

症例 2¹³⁾：56 歳，女性，重症の嚢状気管支拡張症の患者の緑膿菌による急性増悪に対し，CPZ 3g x 2/日，点滴静注にて治療を開始，緑膿菌の消失と共に臨床所見の改善を認めたため，CPZ を減量した。開始 6 日目より肺炎桿菌が交代菌として出現したが臨床所見が安定しているために菌交代現象と判断し，CPZ を更に減量したところ，臨床症状が悪化したため CPZ を初回量に戻したが無効であったという明らかな菌交代症の症例である。この症例を 7 日後に判定すれば“有効”，最終的には“無効”となる。主治医は“有効”→“無効”と判定しており，やはり retrospective にみた場合，判定が困難である。このような 2 症例は経過が複雑であり，一定の判定様式では薬効評価が不可能である。したがって，これらの症例は解析に適さないとして除外するか，もしくは主治医判定を採用した方がよいと思われる。

II. 考 察

呼吸器感染症を対象とする化学療法剤の薬効評価に対し，最大の問題として，呼吸器感染症として包括される感染症を同一の基準で判定可能か否かがある。この問題に関しては現在，解決されつつあり，細菌性肺炎と慢性気道感染症とは同じ呼吸器感染症であっても化学療法剤の薬効評価の上からは同一の基準で扱わないのが一般的である。細菌性肺炎では，化学療法剤効果の基本となる起炎菌の決定と，その消長の把握が困難である反面，胸部 X 線写真の経過という客観的データが入手可能であ

Table 18 Evaluation of the efficacy of chemotherapy by HARA⁴⁾

Main and sub items to be evaluated for chronic respiratory infection			
a. Main target items		b. Sub target items	
Bacteriological effect	1. Disappearance of causative organisms		
Improvement of symptoms	2. Fever 3. Sputum (quality and quantity)	Improvement of symptoms	2. Cough 3. Dyspnea
Improvement of laboratory data	4. ESR 5. Leukocytosis 6. CRP	Improvement of laboratory data	3. α_2 -globulin 4. Mucoprotein 5. LDH

Judgement

Disappearance of causative organisms	No disappearance of causative organisms or causative organisms unknown
Improvement in 4 or 5 of 6 main target items.....Excellent	Improvement in 4 and more of 6 main target items.....Good
Improvement in 2 or 3 of 6 main target items.....Good (or Fair)	Improvement in 3 of 6 main target itemsFair (or Good)
Improvement 1 of 6 main target itemsFair (sometimes Good)	Improvement in 2 of 6 main target itemsFair (or Good)
	Improvement in 1 of 6 main target itemsPoor

(): Take note of sub target items.

Table 19 Evaluation of the efficacy of chemotherapy by criteria by MATSUMOTO et al. (1983)⁵⁾

Definition of "excellent", "good", "fair" and "poor"	
Evaluation depends on the number of target items observed, and on the number of target items normalized or improved after treatment	
Excellent	Normalization in all the 3 or 4 target items.
Good	Normalization or improvement in 3 or 4 of 4, 2 or 3 of 3, or in 2 of 2 target items.
Fair	Normalization or improvement in 1 or 2 of 4, 1 of 2 or 3 target items or in 1 of 1 target item.
Poor	Other than "excellent", "good" and "fair"

Definition of "normalization" and "improvement"

Target items	"Normalization"	"Improvement"
Causative organisms	Disappearance of causative organisms Absence of organisms other than the above	
Body temperature	Down to $<37.0^{\circ}\text{C}$	
Sputum largest quantity is represented as # : $>50\text{ml/day}$	1) Quantity down to $<5\text{ml/day}$ 2) Marked decrease in quantity from # to + and association with the absence of "purulent" or "mucous" sputum	1) Change in quality from "purulent" or "mucous" to "serous" 2) Decrease in quantity by at least one plus (+) in association with the absence of "purulent" and/or "bloody" sputum
CRP (highest titer defined as 7+)	1) Marked reduction down to the titer of \pm or - 2) Marked reduction of # and more	1) Reduction down to one plus (+) 2) Reduction of # or # plus down to the titer of #

Quantity of sputum - : $<5\text{ml/day}$, + : $5\sim 20\text{ml/day}$, # : $20\sim 50\text{ml/day}$, ## : $>50\text{ml/day}$

り、これまでに深谷¹⁴⁾、上田¹⁵⁾、松本^{16,17,18)}、三木¹⁹⁾、らの報告がある。一方、慢性気道感染症においては胸部X線写真による判定がほとんど不可能である代わりに、細菌学的効果が明確に判定でき得る症例が多い点に特徴があり、慢性気管支炎、気管支拡張症を対象に検討した原の試案、慢性気道感染症にて検討した松本らの試案でも、この特性を生かしており、対象評価項目に異同はあるものの、基本的には、ほぼ同一の考え方に基づいていると考えられる。両者の試案を Table 18, 19 に示しておく。

次に、慢性気道感染症として包括される、慢性気管支炎、び慢性汎細気管支炎、気管支拡張症、感染性肺炎腫を同一の判定基準で評価可能かという問題が存在する。び慢性汎細気管支炎、重症の気管支拡張症は感染性肺炎腫と異なり、化学療法施行時の症状改善の遅延、緑膿菌分離頻度の高さ²⁰⁾、菌交代出現頻度の高さ⁸⁾、など他疾患と同列に扱うには薬効判定上、問題症例が多く存在する。当教室にては、それらのことを考慮の上、効果判定を行なっている。今回、解析不適当として除外した2症例ともこの2疾患であり、また緑膿菌が起炎菌として関与した11症例中10症例までがこの両疾患であった。従来の基準ではこの両疾患に対し、いささか厳しい評価となり、この点を考慮した上で判定基準を作成した。新基準では、この両疾患を含み、同一基準にて薬剤効果を判定することとした。主治医判定との一致率は慢性気管支炎で77%、気管支拡張症で76.9%と良い一致率を示すものの、び慢性汎細気管支炎では58.8%にとどまった。今後、び慢性汎細気管支炎を別の評価基準にて判定すべきか否かは更に検討が必要と考えられる。

効果判定の上で客観性が高く、その定量化が経時的に可能な項目として、1) 起炎菌の消長、2) 喀痰量、喀痰性状、3) 発熱、4) 白血球数、5) CRP の5項目を選び、この5項目を慢性気道感染症における薬剤効果判定の評価対象項目とした。また効果判定は7日後に可能であるという前提から、CRP の評価は正常化の項を削除し、改善の項のみとしたが、その後の臨床例での検討からこの評価様式で特に問題のないことが判明した。白血球数については当初、感染時に白血球数 $8,500/\text{mm}^3$ に達しない例でも、慢性安定期の倍以上の増加があり、かつ明確な核左方移動を認める場合には、これも白血球増多とするという項目を白血球数増多の一項目としたが、臨床例での検討においてそのような症例が1症例しか存在しなかったため、今後この項目は除くことにし今回はその1症例を白血球数増多あり、として評価してある。

慢性気道感染症の薬効評価はいつなされるべきかという問題に対しては、いままでの3日、5日、7日、14日

後に評価し総合的に判定するといった漠然とした薬効評価方式ではなく効果判定は7日後に行ない、3日目では症状改善の速さ(“切れ味”)を評価し“切れ味”の良い薬剤は積極的に評価を1ランク上と判定するという考え方をとった。これは、慢性気道感染症の化学療法は原則として7日~10日にすべきであり、かつそれで充分とする当教室の基本的考え方があり、事実そのように治療し7日後判定が可能であると考えたからである。また同一患者における同一起炎菌による繰り返し感染例で示したように、7日後では、ほぼ同様の効果と判定される各々異なる薬剤でも、その“切れ味”には厳とした差があり、それを薬効評価に盛り込むことは当然と考えられる。7日後判定と14日後判定の比較が可能であった22症例の検討では“有効”→“著効”と変化した1例が存在したのみであった。しかし、このような場合、この症例を“著効”と判定できるであろうか。著者らは14日後に“著効”と呼ぶべきではないと考える。主治医判定もまた同様であった。判定に変化のなかった21症例の検討では、効果判定を4段階としたため、その評価は不変であったが、7日後と14日後での喀痰所見上、改善→正常化へと変化した症例が5例認められた。このことは、慢性気道感染症における化学療法施行後の症候の残存、治りにくさを意味するものと考えられる。

今回7日後判定を基に評価を行なったが、例えば3日間投与と症例は如何に判定すべきか考察すると、3日間にて薬剤を中止した理由として、

- ① 主治医が3日間投与で充分と考えた、
- ② 副作用発現のため中止し、以後経過を観察した、
- ③ 副作用発現のため中止し、他剤に変更した、
- ④ 薬剤効果不十分のため他剤に変更した、

などが考えられる。その場合、①、②は7日後判定が可能である。③の場合は問題症例として扱うべきかと考えられ、④は、その理由からして当然、“無効”または“やや有効”となるはずであり、そのどちらかであるかは主治医判定による方が良いと考えられる。

化学療法剤の効果判定前の問題として、化学療法の適応についての議論がなされねばならない。この点については、“喀痰のないものは慢性気道感染症として取り扱わない”と同様に、“喀痰膿性度の悪化を伴い喀痰量の増加を認める症例は化学療法の適応とする”という明確な立場をとった。今回、評価対象項目として取り上げた項目の治療開始時の発現頻度は、喀痰100%、起炎菌決定率93.5%、発熱31.5%、白血球数増多25.6%、CRP陽性66.1%と慢性気道感染症における表層感染の特徴が現われている。集積した症例のうち、治療開始時に“喀痰量、膿性度の悪化のみ”という症例が49例存在し

た。しかしながら、この 49 例中 45 例 (89.8%) で起炎菌が把握されており、他の指標の発現した例に比べ遜色のない起炎菌推定率であった。また、これらの症例の化学療法剤に対する反応も同様であった。したがって、化学療法の適応については上記基準でよいと考えられる。

以上の問題の他にも、重症度別の効果判定は必要か²¹⁾、起炎菌別にはどうか、注射薬と経口薬で同一の判定基準でよいかなど、今回言及しなかった種々の問題がある。しかし、現時点では上記のことは別扱いしない新基準において、再現性のある効果判定を行なうことを目標にして比較した。主治医判定との一致率は全症例で 72.9% (121/166)、慢性気管支炎で 77.1% (74/96)、び慢性汎細気管支炎で 58.8%、気管支拡張症で 76.9% (20/26) であった。また薬剤効果で問題となる“有効”か“無効”かについては、それぞれ 94.6%、95.8%、91.1%、96.2% と良い一致率を示した。この一致率は CTM と CMX との薬効比較試験の際、示された全国統計での旧基準での判定と主治医判定との一致率 55%、”有効”、”無効”の一致率 83.8% より優れた一致率である。また旧基準を用い今回の症例を判定したときの主治医判定との一致率 68.0%、”有効”、”無効”の一致率 91.0% よりも良い一致率を示している。

新基準は、薬剤間の評価を“著効に近い有効”例を“著効”に、“やや有効に近い有効”を“やや有効”に、“無効に近いやや有効”を“無効”に振り分ける結果となったが、この判定基準は、当教室の薬剤効果に対する考え方を現時点において反映していることが判明した。

今後、当教室においては、この基準により慢性気道感染症における化学療法剤の効果判定を行ない、その内で残された問題について検討するつもりである。また、この判定法は 2 薬剤間の薬効比較試験でも充分活用できる方法であることを付記しておく。

文 献

- 塩田憲三, 他 (38 施設及び関連施設): 呼吸器感染症に対する Cefmetazole (CS-1170) と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較成績。Chemotherapy 27: 581~651, 1979
- 中川圭一, 他 (36 施設及び関連施設): 呼吸器感染症に対する Cefoperazone と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較成績。Chemotherapy 29: 375~424, 1981
- 松本慶蔵, 他 (27 施設及び関連施設): 細菌性気管支炎に対する Cefaclor および Cephalixin 二重盲検薬効比較試験。Chemotherapy 29: 653~697, 1981
- 原 耕平: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判定基準 (慢性気管支炎, 気管支拡張症)。Chemotherapy 28: 1420~1423, 1980
- 松本慶蔵, 前川暢夫, 長浜文雄, 今野 淳, 本宮雅吉, 滝沢敬夫, 西本幸男, 山木戸道郎, 長野準, 楠 正, 木船義久: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究。Chemotherapy 31: 67~76, 1983
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義一。日本胸部疾患学会雑誌 16: 77~89, 1978
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 原田知行, 永武 毅, 力富直人: 感染症と炎症。炎症 1: 343~353, 1981
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日本内科学会雑誌 70: 534~545, 1981
- 松本慶蔵, 永武 毅, 宇塚良夫, 宍戸春美, 原田知行, 力富直人, 渡辺貴和雄, 他 (20 施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-1): 565~585, 1981
- 松本慶蔵, 永武 毅, 力富直人, M BAKI NSIALA, 渡辺貴和雄: プランハマメラ・カタラーリス性感染症—特に呼吸器感染症を中心に—。感染・炎症・免疫 15: 147~158, 1985
- 松本慶蔵, 永武 毅, 力富直人, 宇塚良夫, 原田知行, 大石和徳, 隆杉正和, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症を場とする MT-141 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-5): 277~289, 1984
- 松本慶蔵, 宍戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 玉置公俊, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 高杉良吉, 横山紘一, 木村久男: 呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 545~568, 1980
- 深谷一太: 感染症の化学療法の臨床効果判定の一試案 (肺化膿症について)。Chemotherapy 14: 628~632, 1966
- 上田 泰, 中村 昇, 古屋千鶴子: 老人性肺炎の化学療法に関連した問題。総合臨床 14: 2299~2305, 1965
- 松本慶蔵, 斎藤 玲, 横山紘一, 楠 正, 小里芳頭: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究。臨床薬理 8: 155~168, 1977
- 松本慶蔵, 斎藤 玲, 志摩 清, 楠 正, 小里芳頭: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究—第二報—。臨床薬理 11: 37~47, 1980
- 佐久間昭, 松本慶蔵, 斎藤 玲, 武部和夫, 安藤正幸, 楠 正, 木船義久, 森川敏彦: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究—第三報—。臨床薬理 13: 547~558, 1982
- 三木文雄: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判

- 定基準 (肺炎, 肺化膿症)。Chemotherapy 28 : 1416~1420, 1980
- 20) 松本慶蔵, 力富直人: 緑膿菌性感染症の特性とその治療方針。臨床成人病 11 : 1617~1622, 1981
- 21) 後藤昌司, 土屋佳英, 勘場 貢, 浦狩保則, 渡辺

彰, 大泉耕太郎, 平賀洋明, 武部和夫, 長浜文雄, 松本慶蔵, 斎藤 玲, 今野 淳: 呼吸器感染症における抗生剤の特徴評価: 臨床試験データの事後的検討。最新医学 39 : 1033~1048, 1984

A STUDY ON THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY FOR CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, ATSUSHI TAKAHASHI, MASASHI YAMAMOTO
TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI, KAZUNORI OISHI
YOSHIO UZUKA and HARUMI SHISHIDO
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical
Medicine, Nagasaki University

This report deals with the evaluation of the efficacy of chemotherapy in patients with chronic respiratory tract infections (CRTIs), i. e. chronic bronchitis, bronchiectasis, diffuse pan-bronchiolitis, and chronic pulmonary emphysema.

The five evaluable items were selected for judgement of the efficacy of antimicrobial agents. These items include bacteriological effect, improvement and/or normalization of sputum findings, and those of body temperature, WBC, and CRP. The most important item was the bacteriological effect, and the next was normalization and/or improvement of sputum findings, in these five items mentioned above.

Three days after the start of chemotherapy, the first judgement of the efficacy was done by using two items consisted of normalization and/or improvement of body temperature and those of sputum findings. Seven days after the start of chemotherapy, the final judgement was done by using all of five items.

One hundred and sixty six randomly selected infectious episodes with CRTI were studied from 1977 to 1985. The rate of correspondence between the judgement by doctors in charge and the judgement by the criteria determined in the present study was 77.1% (74/96) in chronic bronchitis, 76.9% (20/26) in bronchiectasis, 58.8% (20/34) in diffuse pan-bronchiolitis, 70.0% (7/10) in chronic pulmonary emphysema, and 72.9% (121/166) in all infectious episodes evaluable in this study.