

第43回日本化学療法学会総会

会期: 1995年6月1日, 2日

会場: 国立教育会館, ニッショーホール, 全社協ホール

会長: 松本文夫 (神奈川県衛生看護専門学校付属病院)

特別講演 (招請)

CLINICAL EVALUATION OF NEW ANTI-MICROBIAL DRUGS

S. Regnar Norrby

ルンド大学感染症科

Clinical trials of drugs remain the only way to document safety and efficacy of pharmaceutical treatment. Until recently, little attention had been paid to the science of design, execution and analysis of clinical efficacy and safety trials of drugs. As a matter of fact, they were often looked upon as "second class science". A consequence of that is that many older drugs are poorly documented. Lately there has been an increased awareness within academic medicine and also with pharmaceutical industry and regulatory agencies that there is an urgent need to improve the scientific methods by which we evaluate clinical efficacy and safety of new drugs. In this process special attention has been paid to antimicrobial drugs. In 1990 a unique initiative was taken by the Infectious Diseases Society of America which organization was contracted by the Food and Drug Administration to produce guidelines for design execution and analysis of clinical trials of antibiotics and antiviral, antifungal and antiparasitic drugs. These guidelines were published in *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 15, supplement, 1, 1992) and shortly thereafter the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases published a European version of the same guidelines and also added guidelines for the evaluation of anti-HIV drugs and antibiotics for treatment of catheter-related bacteraemia.

Clinical trials of antimicrobial drugs almost invariably require large patients samples. The most important reason for that is a lack of continuous endpoints; results of antimicrobial treatment are measured in terms of cured versus non-

cured or organisms eliminated versus persisted, i.e., the endpoints are dichotomous. To test the null-hypothesis that there is not more than 10% difference in cure rates achieved with a new antimicrobial drug and an established control which is 80% efficacious, about 200 evaluable patients are required per treatment group if the alpha (type I) error is set at 0.05 and the beta (type II) error at 80%. Taking into account that not all patients entered may fulfill evaluability criteria, the number of patients must often be increased considerably. Obviously such large numbers of patients cannot be recruited in a reasonable time by a single centre. Most efficacy trials today are multicentre ones. This means that a large number of investigators will be involved and that the academic merits for the individual investigator will be limited.

In the design of a trial of an antimicrobial agent it is of vital importance to ensure that the patient sample is representative for a defined population from which it is drawn. To a considerable extent this depends on the criteria for inclusion and exclusion of patients. Maximum representativity is achieved if the inclusion criteria are as generous and the exclusion criteria as few as possible. Optimally the patients who are eligible for the trial but not entered should be accounted for in a way enabling comparison between patients entered and patients not entered (reject log).

Investigators in clinical trials often have opinions about the efficacy and/or safety of the drug to be tested and believes that one drug is better or worse than the control treatment. This introduces an obvious risk of bias. The best way to eliminate it is to use a double-blind design. Sometimes that is not possible; the test drug may have characteristic side effects or it may be difficult to guarantee around-the-clock availability of hospital pharmacists for trials of injectable drugs. In such cases an open-label design must

be chosen. Randomization should then preferably be central, i.e., when the patient has been found eligible and has provided informed consent a third party is contacted, the patient is identified and subsequently randomized. Computer based systems for central randomization by telephone have been developed.

The risk of investigators' bias again becomes apparent when the efficacy and safety of an antimicrobial agent shall be assessed in open-label trials. There is an obvious risk that the investigator subconsciously favours one treatment over the other. Moreover, it is often difficult to create endpoints which are fully objective. It is recommended that assessments of efficacy and safety are made by an evaluator who is blinded as to the treatment given.

In the analysis of data in a clinical trial it is essential that all patients entered are accounted for. The recommended way to do so is to use an intention-to-treat analysis. This means that all patients randomized are analysed for efficacy in the group they were randomized to irrespective of whether the correct treatment was given or even if any treatment at all was administered. The analysis can then be supplemented by analysis requiring more or less strict protocol criteria to be fulfilled. As long as such analysis do not differ markedly from the intention-to-treat one they may be accepted as the final ones.

The key person to ensure optimal quality of clinical trials is the investigator. Good medical and scientific education alone do not make a physician a good investigator. That requires additional education in biostatistics as well as design, execution and analysis of clinical trials. Only when we make sure that the investigators are well educated can we claim a higher academic status of clinical trials of drugs.

の動物を使って薬理作用, 安全性, 薬物動態などが検討される。その際, 動物種により作用に違いが見られる。しかしヒトと動物ではもっと大きな差異がある。新薬開発にはヒト試験は避けて通れない。ヒト試験の施行にあたっては倫理的な配慮のもとに科学的方法が求められる。

非臨床試験で候補薬に開発の価値があると考えられるデータが得られた場合にはヒト試験を目指す。動物試験データに完璧は望み得ないので, 少なくとも第I相試験計画書作成に必要なデータが得られたならばヒト試験を開始する。もし第I相試験途中で追加すべき動物試験などが発生した場合は, 並行または中断してそれを行う。動物試験へのフィードバックは必要かつ避け得ないものである。動物実験を前臨床試験と呼ばず非臨床試験と呼ぶようになった由縁である(図1)。

動物実験データからヒトで得られる結果の予測は決して容易なものではなく, しばしば裏切られる。その結果, 最悪の場合は第I相試験で開発は中止となる。ちなみに私共の教室で行った第I相試験中に開発中止を余儀なくされたのは2割弱である。第I相試験は健常者を対象とするものばかりとは限らない。抗癌薬や生物学的製剤, また健常者に明かに異状を及ぼすと考えられる薬の場合には始めから患者が対象となる。最近では生物学的製剤が増加し, 健常者を対象とするのは望ましくない薬が多くなったことから, 第I相試験は, 初めてヒトを対象とする試験と定義づけた方がよい。

被験者としては健常成人男子が主であるが, 健常成人女子を何故用いないのかという女性側の要望も存在する。試験する側としては生理による変動や採血し難いことなどもあり, 女性を対象として開発を目指す薬以外は避けたい。しかし外国では参加しているケースが見受けられる。被験者として避けるべき者は小児, 精神異常者, 囚人, 妊娠可能な女性, 大量喫煙者・飲酒者などである。高齢者については第II, III相試験結果から薬物動態などに成人と差があると予想され, 患者では正確な答が得られない時にのみ行う以外は対象としないのが一般的である。The association of the British pharmaceutical Industryが出した, guideline for medical

教育講演 I

新しい化学療法薬の第I相試験

—第I相試験の重要性と前臨床試験との関連性—

中島光好

浜松医科大学薬理学

第I相試験は新薬開発過程で, 動物実験からヒト試験の橋渡しをするワンステップである。動物実験では各種

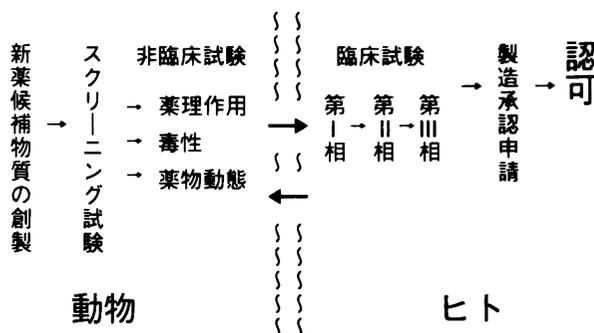


図1 第I相試験の位置づけ

experiments in nonpatient human volunteers には「As the elderly may be at special risk, their use in volunteer studies should be generally avoided」と書かれている。日本の高齢者の guideline もこれに準じている。

化学療法薬の被験者は抗癌剤など、明らかに有害反応が起きることが明白である場合を除き、健康成人が対象となる。抗菌剤では被験者の健康に異常をきたす可能性が少なく、安全性保証が出来ると考えられるものが多いからである。しかし、後に述べるような予期せぬ副作用は起こり得る。

新薬の場合は、他にデータがないので得られたデータはすべて薬と関連があると考えざるを得ない。従って信頼性の高い再現性のあるデータが求められる。信頼できる被験者、望ましい施設に加え、質の高い経験ある試験者が好ましい。臨床試験と共に非臨床試験データが読め、薬物動態に精通した者でなくてはならない。一人ですべてをカバーするのは不可能でありチームで当たる必要がある。

第 I 相試験の目的はヒトでの安全性と薬物動態を明らかにすることである。抗菌剤では薬理作用は常在菌に対する影響以外殆ど見られない。要は第 I 相試験を開始するにあたって必要なデータを提供することにある。

第 I 相試験が第 II 相、第 III 相試験と異なる点は、異常や変化がないのが当たり前で変化のないのが望ましい。また動物実験データからヒトでの結果の予測は難しく、未知部分が多いので研究的ニュアンスが強いことである。予測を基盤に作られたプロトコル通りに進行することは殆どない。ステップ毎に検討を加え、計画を変更せざるを得ない。GCP を遵守して試験を行うことは基本である。重大な変更の場合は倫理委員会に議するが、そうでない場合は手続きなど簡素化をしなければ、新しい良い薬を一刻も早く患者へという目的に添わないことになる。その点手続きの簡素化、委員会の対応の改善が求められる。

試験計画書作成にあたっては、まず価値ある薬である事を示唆する非臨床試験データが求められる。次いで表 1 の如く項目が検討される。このプロトコル作成に必要なデータが非臨床試験で用意されていなくてはなら

い。

以下 2~3 の問題点について話をしたい。

第 I 相試験施設としては臨床薬理学に精通した臨床医がおり、緊急時の対応が出来る施設でなくてはならない。さらに健康者専用施設でリラックス出来る生活空間があり極限食など供給可能な施設が望まれる。GCP では医療機関である事とだけ書かれているが必ずしも医療機関であればこれに当てはまるとは限らず問題が残っている。

最近被験者のスクリーニング検査、事後検査について誤解している会社が多いようである。これら検査も試験中同様、同じ施設で行わねばならないと考えている者がいるが、これは必要ない。第 II、第 III 相試験でも 1~2 週間も前の検査や 7~10 日後の事後検査はデータとはなり得ない。第 I 相試験ではその間に運動、アルコールなど薬以外に影響する要因が加わっており、正確なデータではない。その他の要因も含めて異常のない事の確認をすればよい。服薬当日直前に検査を行い、異常のない事を確認して投薬を開始するがこれが前検査データである。又、投薬後データは退院時異常がない事を確認してから退院させており、7~10 日後の検査は退院後の生活環境も含めて薬の影響が出ていない事を確認すればよい。もし異常があれば再来院により同一施設で追跡調査し、必要ならば入院観察を行う。

反復投与は何日まで行うか。血中濃度がプラトーに達してから 2~3 日、一般には経口は 7 日、静注は 5 日が被験者の拘束限界と考える。ただアジスロマイシンの様な $T_{1/2}$ の長い薬の場合は、臨床で用いる 3 日投与でよい。

第 I 相試験で用いられた用量以上を第 II 相試験で用いるべきではないと考える者がいるがこれは誤りである。抗癌薬の例を考えれば明かである。ただ安全性に全く問題がなく効果からみて第 I 相試験の最高用量以上が必要であると考えられた場合は第 I 相試験に戻る。しかし健康者に危険が予想される場合には戻るべきではない。

次にプラセボ群を設けるか否かの問題である。第 I 相試験は善意の健康被験者を対象とする。従って被験者は出来るだけ少なく、無駄のない試験をしなければならない。この見地に立てばプラセボ群は必要ない。随伴症状はすべて副作用と考えればよい。ただし日内変動、日間変動のあるホルモン・オータエイドに影響する薬とか、随伴症状が出てそれが副作用でない事を証明したい時には必要である。しかしプラセボ群にも似た症状が出たからといって副作用を完全に否定できない。要は信頼できる被験者、望ましい施設、観察眼のある試験者で試験を行う事である。

パイロット試験を推奨したい。いわゆる予備試験である。2~3 名で安全なところから順次用量を上げていく。予測が難しく推定によって行われねばならない第 I 相試

表 1 プロトコル作成時の検討事項

1. 初回投与量
2. 臨床推定用量
3. 最高投与量
4. 血中・尿中濃度測定法確立
(採血ポイント、採尿間隔)
5. 臨床検査項目の決定
(安全性確認、可逆的、拮抗薬)
6. 施設
7. スタッフ
8. 被験者数・Placebo の必要性

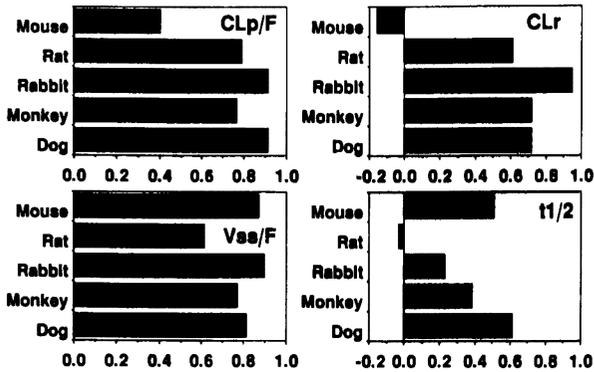


図2 動物からの体内動態値の予測性

ニューキノロン系薬剤のヒト体内動態値との相関係数

験では多くの被験者を危険にさらす事を避け、無駄な試験をしないようにするためにも必要である。これにより採血ポイントの決定、臨床用量の推定、安全性の推測が可能となる。第II相試験での早期試験にあたる。着でいう捨て石と考えている。すなわち望ましい第I相試験とは自分が被験者になっても良いと考えられる試験、言い換えれば価値ある薬、意義ある試験で安全性が高く、被験者に過酷でない試験計画書であることである。

次に動物実験データから予測不可能であった抗菌薬の副作用例を挙げると発熱、黄疸、ショックなどがある。これらはいかに設備や適切な対応が必要かを示している。

薬物動態も動物とヒトでは異なる。私共の教室で行った約20種類のニューキノロン剤の第I相試験のデータよりその主なものをとりあげ、ヒトの Cl_n , V_{ss} , $T_{1/2}$, $Cl_{p/f}$, が非臨床試験のどの動物データと最もよく相関するかを調べたのが図2である。結果はイヌと兎が比較的近いという結果を得た。

薬の消化管の吸収も大きな問題である。吸収率を上げるため経口セファロsporin剤のプロドラッグが多く作られている。これらは、食事で影響を受けるものがある。一般に吸収は良くなるものが多いが悪くなるものもある。この違いはどのような機序によるのか今後の課題である。

教育講演 II

深在性真菌症に対する化学療法の現状と将来

山口英世

帝京大学医学部細菌学講座

1970年代に始まった深在性真菌症の発生率ならびに本症による死亡率の顕著な上昇は、1990年の時点でも依然として続いている。この間国内では flucytosine (5-FC; 1979年), miconazole (MCZ; 1986年), fluconazole (FLCZ; 1989年) といった抗真菌薬がいずれも大

きな期待を背負って上市された。しかし FLCZ が臨床へ導入された時期に一致して剖検例でのカンジダ症検出率が幾分低下する傾向がみられたこと以外は、新薬登場による深在性真菌症発生率への目立った影響はうかがわれない。こうした事実は、高い発症リスクをもつ患者群が従来を上廻るペースで増加していることを反映すると同時に、易感染症患者における日和見感染や院内感染の問題が深在性真菌症を無視しては解決できないことを物語っている。

現在国内で深在性真菌症の治療に適用可能な抗真菌としては、非アゾール系2剤-amphotericin B (AMPH-B; 1962年), 5-FC—, アゾール系3剤—MCZ, FLCZ, itraconazole (ITCZ; 1993年)—, 併せて5剤に過ぎない。なかでも2つの経口トリアゾール剤 FLCZ と ITCZ は、AMPH-B にくらべて、高い安全性と簡便な用法という点で勝っており、これらの薬剤の実用化によって深在性真菌症に対する化学療法の実施は格段に容易となった。その結果、食道カンジダ症、慢性播種性カンジダ症、肺クリプトコッカス症など主として市中感染として起こる比較的重症度が低いかまたは慢性に経過する疾患の治療率は明らかに向上した。また、経口トリアゾール剤の出現は、好中球減少症、IVH 処置などの危険因子をもつ易感染性患者に対する予防投与や“empiric therapy”の実施を一層容易にし、重篤な基礎疾患をもつ患者の医療管理に大きく貢献している。その一方、急性播種性カンジダ症、侵襲型(肺)アスペルギルス症、クリプトコッカス髄膜炎など易感染性患者に院内感染として好発する急性重症型の疾患に関しては、依然として AMPH-B の単独療法または5-FC との併用療法が第1選択となる。接合菌症(ムーコル症)やフサリウム感染症に至っては、AMPH-B 以外に選択肢はないのが現状である。このような易感染性患者における侵襲型または播種性の真菌症は、常用量のトリアゾール剤治療に反応しない場合が多い。こうした症例では AMPH-B に頼るほかに、本剤が依然として抗真菌薬の“golden standard”とみなされているのもそのためである。

このような状況のなかで現行の抗真菌化学療法が直面している問題点として次の3つがあげられる。(1) FLCZ その他のアゾール系薬剤に対して耐性(または低感受性)を示す *Candida* spp. の出現、蔓延の可能性、(2) 既存アゾール系薬剤とくに FLCZ および AMPH-B に依存する治療法の限界の打開策、(3) 一般細菌の混合感染による真菌症病態の修飾とそれに伴って派生する治療上の問題。

第1の問題点に関してとくに注目すべきは、国内でも AIDS 患者に反復して発症する口腔カンジダ症の治療のために FLCZ を長期に亘って使用した後に FLCZ 耐性 *C. albicans* 株の出現がしばしばみられることである。こうした菌株はふつう他のアゾール系薬剤に対しても交

又耐性を示すこと、しかも *C. albicans* は低頻度ではあっても院内感染を起こしうることを考えると、耐性菌が非 AIDS 患者を含めて広く蔓延する危険性が懸念される。しかし 1993~94 年に関東の 7 施設において共同調査研究を行った結果では、幸いにも非 AIDS 患者群からは FLCZ 耐性 *C. albicans* 株はまったく検出されておらず、また FLCZ が国内で上市された 1989 年以前の分離株と比較しても FLCZ 感染性が全般的に低下しているという傾向もみとめられない。しかしこの問題が今後重大化しないという保証はなく、引続き注意深く監視してゆく必要がある。

第 2 の問題点としてあげられた現行抗真菌化学療法の限界を打開するためには、より臨床的有用性の高い既存薬新規製剤、新規抗真菌薬または新規治療法とくに免疫療法などの開発が不可欠である。実際に、海外においては AMPH-B の毒性軽減を目的として、リポソーム、リビドコンプレックス、コロイド分散剤、リビドエマルジョンなど様々なタイプの脂質担体制剤の研究・開発され、一部の製剤はすでに市販されている。しかしそれらの有用性や cost-effect に関してはまだ評価が確立されたとはいえない。こうした状況を反映してか、国内ではいずれのタイプの製剤についても開発などは行われていないようである。一方、新規抗真菌薬の開発も難航をきわめており、新しいトリアゾール系化合物、benzo [a] naphthacenequinone 系 (benanomicin-pradimicin 群) 抗生物質または誘導体、デブシペプチド系抗生物質 (aureobasidin A)、リポペプチド系 (pneumocandin 群) 抗生物質または誘導体、などが国内外で開発中または開発検討中であるが、近い将来に実用化のめどが立っているものは現段階では残念ながら 1 つも見当らない。第 3 の可能性としては、免疫療法薬の単独療法または抗真菌薬との併用療法があげられる。欧米においてはコロニー刺激因子とくに M-CSF, GM-CSF の応用について既に臨床試験が進行しており、国内でも早急に検証を開始すべき時期に来ている。

上述の新しい製剤、薬剤または治療法のいずれもが実用化から程遠い段階にある国内の現状を考えると、当面取りうる現実的な改善策として、(i) 早期療法、(ii) アゾール薬剤の高用量療法、(iii) 適切な感受性試験に基づく最適薬剤の選択、(iv) 併用療法、などが考えられる。いずれも既存薬剤の臨床的有用性を高める可能性が期待されることから、詳細な基礎的・臨床的検証が望まれる。なかでも併用療法に関しては、抗真菌薬同士の併用のみならず、抗真菌薬と抗菌薬の間で良好な *in vitro* ならびに *in vivo* 相乗効果がみられる組み合わせも見出されており、そうした併用療法の今後の検討が待たれる。

クリプトコッカス症を除けば、カンジダ症、アスペルギルス症をはじめとして国内で遭遇するすべての深在性

真菌症に対する第一線の生体防御機構は、好中球やマクロファージといった食細胞に依存する非特異的免疫によって担われている。食細胞の数や機能の低下が真菌症発症に促す最大の要因となる事実はこれによって説明される一方、それは同時に大腸菌や緑膿菌などの常在細菌による日和見感染のリスク因子としても働くことを忘れてはならない。こうした細菌の感染がしばしばカンジダ症などの真菌症に併発するのはそのためであり、しかも細菌と真菌が病原体として同時に存在することによって生体の応答性が変化することが予想される。この推論は、次のような動物実験からも推められた。致死量の *C. albicans* を感染させたマウスの死亡時期は、3 時間以内に非致死量の大腸菌を混合感染させると有意に早まるという成績が得られたのである。その後の実験からこの死亡の早期化が大腸菌のリポ多糖 (LPS) に起因し、LPS によって産生誘導される腫瘍壊死因子 (TNF) が関与する可能性が強く示唆された。TNF の過剰産生によって病巣組織内反応は明らかに抑制されることから、*C. albicans* の組織内発育が促進され、感染の増悪が起こると説明される。したがってこうした真菌と細菌の混合感染が起こっている症例については、抗真菌薬とならんで抗菌薬の選択、つまり LPS の放出などを促さない抗菌薬の使用など、に対する配慮がきわめて重要となろう。これらの成績は、易感染性患者の感染症対策が真菌、細菌を含むすべての日和見病原体を広く視野に入れて総合的になされるべきことを示すものにほかならない。

会長講演

Sub-MICs と臨床

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

1. はじめに

抗菌薬療法で優れた効果を得るためには、使用抗菌薬が原因微生物に対する MIC 以上の濃度で血中・病巣内に一定時間存在することが必要とされている。しかし、一般に抗菌薬は間欠的に使用されるために、その血中・病巣内濃度は使用後 above MIC 期を経た後、MIC 以下すなわち sub-MIC で推移する時間のほうがはるかに長い。このことは使用抗菌薬の *in vitro* 抗菌力からみて、予想以上の臨床効果が得られる臨床的事実と関連するものであり、この現象がどのようなメカニズムに起因するかは、長い間興味ある事象として注目されてきた。一方、MIC 以下の濃度域における抗菌薬の二次的効果は、多くの研究成果から sub-MIC 効果や Post Antibiotic Effect (PAE) の概念としてとらえられ、治療上重要な役割を果していることも明らかになった。

この概念にもとづいた抗菌薬の理論的使用方法の設定

がなされている現状と本学術総会のメインテーマである化学療法学の再構築を考慮して、Sub-MICの臨床的意義について、過去の報告および我々の基礎的・臨床的成績を参考に review することとした。

2. Sub-MICの細菌に及ぼす影響

Lorianら(1972)は、顕微鏡下で形態変化が観察される最小濃度、またはコントロールに比べて増殖が90%抑制される最小濃度を Minimum Antibiotic Concentration (MAC) と定義することを提唱し、1977年には Rolinsonが MAC から MIC までの濃度域を sub-MIC と定義した。

1) 菌の形態変化、増殖速度

菌の形態変化については、Gardner, Flemingの隔壁形成阻害、ジャイアントフォーム形成などの報告が、細菌の増殖速度の抑制については Eagle, Ciakらの報告がみられるが、これらの研究成果は新薬の基礎的検討の一貫として実施されていることは周知のところである。

2) 付着におよぼす sub-MICの影響

Host-parasite-drug interactionにおける sub-MIC効果は、細菌の宿主粘膜上皮細胞に対する付着能低下として確認され、Svanborg-Edenら(1978)は大腸菌を sub-MIC濃度 Ampicillin 処理することによって、その尿路上皮細胞に対する付着能が低下することを確認している。

私共の mannose sensitive 綿毛保有大腸菌を用いた検討でも、1/4 MIC 各種抗菌薬処理菌における健常成人尿路由来上皮細胞に対する付着能の低下(低下率50~25%)、マウス上行性尿路感染惹起能の低下および綿毛産生量の低下などがみとめられたが、とくに綿毛発現量の低下については Stephensらによってすでに淋菌、髄膜炎などで報告されている。付着・定着能低下には外膜蛋白の関与が考えられることから、私共は外膜蛋白の SDS-PAGE プロファイルについて検討したものの、有意の変化は認めなかった。ただし他のグラム陰性桿菌では、非綿毛 adhesin タンパクや莢膜が、球菌ではリポテイコ酸が付着能に関与し、これらに対する抗菌薬の sub-MIC 効果がみとめられたとの報告はある。

3) 食食におよぼす sub-MICの影響

食細胞は host defense system の重要因子であり、sub-MIC 処理菌は、食食細胞に対する抵抗性が減弱し、食食されやすい形に変化することが Lorianらによって最初に報告された。

私共の成績でも各種薬剤 1/4 MIC 処理 mannose-sensitive 綿毛保有大腸菌は好中球に対する易食性を呈し、同時に生化学性状にも明らかな変化がみられた。このように抗菌薬の sub-MIC 効果には、付着能の低下、食食への抵抗性の減弱代謝系への影響をみとめる他、溶血毒、エキソトキシンなど種々の病原因子産生能への影響(抑制効果)も報告され、その多様性が示され

ている。

4) Postantibiotic Effect

Postantibiotic Effect (PAE) は 1940 年代に Bigger, Parker, Eagleらにより見いだされ、1970年代に抗菌薬の使用計画の指標として注目された。In vivo の PAE は in vitro でのそれより長い傾向が明らかにされ、生体防御因子と抗菌薬との協力作用がその原因とみなされている。

Craigらは好中球減少症マウスと健常マウスの大腿部肺炎桿菌感染モデルでシプロキサシンを単回投与したところ、好中球減少症マウスの PAE は健常マウスの 1/3 に短縮したと報じ、好中球が in vivo PAE に大きく関与していることを強く示唆するとともに、これを post-antibiotic leucocyte enhancement (PALE) と呼称した。また好中球減少症マウスを用い、腎機能正常と低下の2群に分け、PAEを比較した成績では、腎機能低下マウスで1.7~4倍の延長がみとめられ、腎機能低下による血中半減期の延長がその主因であるとの見解を示した。さらに Osidaらは、PAE発現時に β -ラクタマーゼを静注して、生体内での sub-MIC 効果を完全に排除した実験動物での PAE は、非投与群の PAE に比べ有意に短縮したと報じている。これらの成績は in vivo では PALE と sub-MIC 効果が加算され、より長い PAE が得られることを示唆するものである。また私共は高齢者、腎不全患者、糖尿病患者と健常成人との比較検討成績において、高齢者など明らかに好中球機能が低下した宿主での sub-MIC 効果の低下を確認しているため sub-MIC 効果は immunocompromised host では発揮されにくいものと推察される。

一方清水らは緑膿菌を above MIC で処理し、洗浄後、他剤の sub-MIC 濃度で処理すると、濃度依存的に PAE が延長することを確認し、これを PAE sub MIC effect と呼称すると共に、抗菌薬の併用療法における sub-MIC 効果の重要性を指摘している。

5) 緑膿菌に対するマクロライド剤の効果

臨床 sub-MIC 効果として注目されている代表的なものは、エリスロマイシンの慢性緑膿菌気道感染症に対する有効性とつつが虫病に対するテトラサイクリン小量使用の有効性が想起される。とくにマクロライド薬では、sub-MIC 処理緑膿菌の血清殺菌感受性亢進、色素産生の抑制現象などが観察され、これらの現象には、sub-MIC 処理による菌体構造変化などが深く関与し、LPS および外膜タンパクの電気泳動の SDS-PAGE プロファイルでは、低分子 LPS の減少と外膜タンパクの変化が認められている。これらの作用は治療効果の一因に関連している。

6) 抗菌薬の臨床効果と Sub-MIC 効果

私共の臨床研究に同意を得た急性膀胱炎患者 16 名を対象とした Ampicillin および Fleloxacin の小量使用効

果の検討では、殆どの症例で有効の結果が得られた。とくに Fleloxacin は 1 日 1 回の使用方法でも 1 日 3 回使用の Ampicillin と同等の有効性をえた。この成績は Fleloxacin の長い PAE と血中半減期が深く関与しているものと思われた。また、大腸菌尿路感染マウスに対する治療効果の検討では、1 日 3 回投与では Levofloxacin, Ciproxacin 両群が最も優れた除菌効果を示したのに対して、1 日 1 回投与では Fleloxacin が最も優れた治療効果を示した。一方、抗菌薬の腎内濃度の各パラメーターと腎内平均残存菌数との関係を見ると、sub-MIC 領域の AUC との間に最も高い相関性が認められた。この成績は sub-MIC 効果と PALE が相互に加算される場合には、1 日 1 回の使用でも、治療効果を発揮し得ることを示唆するものであり、臨床成績の一部を支持するものと考えられた。

3. おわりに

抗菌薬療法の基本方針は、原因菌の特定と、その薬剤感受性に基づく適合抗菌薬の選択使用であり、最小量で最大限の臨床効果を得ることが最大の目標である。そのためには抗菌薬の pharmacodynamics と pharmacokinetics に基づいた適正な使用量、使用方法の設定が必要条件と考えられる。

sub-MIC 濃度下では、数多くの抗菌薬作用や宿主側要因との協力作用が見られるために、その作用ネットワークには極めて幅広いものがある。とくに生体内での PAE との密接な関連性は、間欠使用を原則とした抗菌薬療法では重要事項と考えられ、sub-MIC は PAE と共に使用方法、とくに使用間隔の設定の指標となるものと考えられる。

シンポジウム I: 適正抗菌薬療法指針

はじめに

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

斎藤 玲

北大医療技術短大

各種感染症に対して抗菌化学療法を行なう場合、まず原因菌に対して十分な抗菌力を有すること、感染部位への移行が良好なこと、副作用が少ないことなどを条件として薬剤を選択し、さらにその薬剤の特性、患者の状態などを勘案して薬剤の有効な投与法を決めることが一般に行なわれているが、これらは感染症の治療を担当する医師それぞれの判断で行なわれることが多く、感染症ごと、あるいは原因菌ごとの適正かつ普遍的な抗菌化学療法の指針は確立されていない。

このため不適切な抗菌薬が選択されたり、また不適切な投与法による投薬が行なわれることもすくなくならずあ

るように思われるが、このような不適切な化学療法は、単に化学療法の効果を低下させるだけでなく、ひいては耐性菌の増加、副作用の発現にもつながる可能性がある。

したがって、各種感染症に対する適正な抗菌薬療法の指針を確立することはきわめて有意義なことであり、また、本学会の重要な使命のひとつと考えられる。

しかし、本シンポジウムにおいて各科領域感染症すべてについての指針を検討することは不可能であるため、今回は第一段階として呼吸器感染症・敗血症と尿路感染症における適正な抗菌薬の選択基準を中心に検討した。

従来、抗菌薬の選択は主として抗菌力の面から考えられてきたが、今回は最近話題になっているブレイクポイントを考慮することにより、抗菌力だけでなく体内動態をも加味した観点からの薬剤の選択について討議した。

ついで、選択した薬剤をより効果的に作用させるため、個々の薬剤の特性に応じた投与方法、投与計画について討議した。また、小児、高齢者それぞれの立場から、副作用を考慮した抗菌薬の選択基準、使用方法についても討論を行なった。

一般細菌感染症に対する抗菌化学療法は、可能であれば単一薬剤による治療が原則と思われるが、感染症の種類、部位、または原因菌によっては併用療法が必要な場合もあり得よう。そこで最後に、抗菌薬の併用療法が必要な、あるいは推奨される感染症の病態または原因菌について討議を行なうとともに、併用療法の実態を調査した成績について報告をしていただいた。また、感染症あるいはその基礎疾患の治療に際して併用されることの多い抗菌薬以外の薬剤と抗菌薬との併用における薬物相互作用について討議するとともに、抗菌薬とそれ以外の薬剤の併用についての実態を調査した成績をご報告いただいた。

抗菌薬の選択基準

—ブレイクポイントを中心に—

1) 呼吸器感染症・敗血症

斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

抗菌薬の適正使用の指針として、本学会では表記の感染症における各薬剤の臨床的ブレイクポイント (BP) を設定し、これは 1994 年 8 月の機関誌 *Chemotherapy* に発表されている。

抗菌薬の選択基準は薬剤自体の特性 (抗菌特性、作用機作、蛋白結合率、副作用など)、薬剤の体内動態 (体内での安定性、血中濃度、組織内濃度、細胞内移行度、代謝や排泄経路) あるいは患者側要因 (年齢、基礎疾患、感染症の種類や重症度など) を勘案して決定されるものであり、普遍的な要因と感染臓器 (部位) に特異的