

編	集	者
へ		の
書		簡

厚生省薬務局による「抗菌薬臨床評価ガイドライン」(案)に対する意見具申に関連して

紺野昌俊

日本化学療法学会理事長

平成8年11月20日、厚生省薬務課審査課より事務連絡として、今回新たにまとめられた「抗菌薬臨床評価ガイドライン」(案)¹⁾に関する意見聴取の文書が送られてきた。

その文書によると、今回提示する案は本邦における従来からのガイドラインの疑問点ならびに問題点の解決に加えて、欧米においても新たな抗菌薬臨床評価のガイドラインが発表される機会に、それらとの調和と抗菌薬の適正使用を念頭においてのものであるということであった。また、平成9年1月17日までに意見をまとめて欲しいとのことであった。

この「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」は、1993年(平成5年度厚生省科学研究)より検討が行われていたもので、その研究班の班長は本学会の会員の一人でもある砂川慶介博士である。その他にも各科領域の何人かの本学会会員が研究協力者として参加しておられる。時は、ソリブジンによる死亡事故やMRSAによる院内感染、あるいは血液製剤によるHIV感染など、医薬行政に対する社会的な関心が高まっていた時期でもあり、日本化学療法学会としても関連する研究部門あるいは製薬部門の方々にお集まりいただいて、同案に対する意見を述べる機会を何回か持ってきた。また、国際間の調和についても何回かのシンポジウムを開催し、この案の作成に積極的に協力をしてきたところである。

したがって、学会としては、もはやそれほど多くの異論はないものと考え、11月以来は理事会での各位の意見を聞くに止めておいた。ところが、1月の厚生省に意見を具申する段になって、にわかには会員各位より多くの意見が寄せられた。しかし、その意見の多くは既存の抗菌薬の適応疾患あるいは適応菌種に見られる不一致や、治験対象疾患を追加して欲しいという当面の矛盾に関連するものが多く、将来の医療を見据えた提案は少なかった。

日本化学療法学会では、そのような事情をも考慮し

て別紙1に記す意見書を作成し、理事会の承認を得て、日本化学療法学会理事長名で厚生省薬務局審査課に送付した。ここにその意見書を会員各位に供覧する次第である。とともに、この際、意見書に記述した今後の日本化学療法学会の歩むべき道について補足説明をしておくことも必要と考え、以下のことを編集者への書簡として記した。

抗菌薬使用目的の変遷

抗菌薬の使用目的は医療の発展とともに、大きく変わりつつある。肺炎球菌や赤痢菌あるいは結核菌といった特定の細菌による感染症を目的とした化学療法の時代は過ぎ去り、現状においては長寿化社会の到来とともに器質的疾患を有する患者に多く見られる日和見感染症にも効力を有する広領域抗菌薬の開発が主流を占めるに至っている。

しかし、その片側において、これらの広領域抗菌薬が人為的に患者を顆粒球減少症や免疫抑制状態といった易感染状態において行われる高度医療の際に、感染症発症防止の目的として使用される機会が急速に高まっていることを見逃すわけにはいかない。これこそある意味では抗菌薬に限定せずに抗癌剤やサイトカインまでを含めた化学療法の真髄であるともいえる。

その一面、考えなければならないのは、これらの患者において使用されている膨大な量の抗菌薬の問題である。これらの抗菌薬の使用目的を感染予防というべきか、発症防止というべきか、さまざまな考え方もあるが、要は高度医療の際に避けて通ることのできない感染症の発生をいかにしてコントロールするかということである。

抗菌薬の予防的投与

抗菌薬を感染予防の目的で使用することの是非についての論議は今にはじまったことではない。しかし、本邦ではこれらの論議に関係なく、多くの症例で抗菌薬は感染予防の目的で使用されている。しかも、それは「○○感染症の疑い」といった病名のもとに使用されている。

このことは、本邦の健康保険という医療制度のもとで行われている特殊事情であるといえればそれまでであるが、現状では抗菌薬を使用せずに虫垂炎の手術をすることなどは、医師にとっても患者にとっても到底考えられないほどの国民的合意事項となっている。それほど、本邦では抗菌薬は患者に多額の経済的負担をかけずに、自由に、しかも潤沢に使用できるということである。

しかし、これらの国民的合意となっている抗菌薬の予防的投与が、「○○感染症の疑い」といった病名のもとに使用されているといったことは、多くの国民に知

らされていない。また、これに関するなんらの統計的資料もない。このことは、本邦での抗菌薬の使用が戦後 50 年を経た今日、きわめて奇怪な現象といわざるを得ない。

マスコミの多くは抗菌薬の乱用が耐性菌を招いたと、そのことが著しく社会的正義に反するかのように報道する。しかし、彼らでないしは彼らのご家族の方が万一虫垂炎の手術を受けなければならなくなった際、彼らは抗菌薬の使用を拒否するのであろうか。本来は、その判断をするためにも、抗菌薬の予防的投与についての情報は公開されなければならない。

予防的投与の功罪

抗菌薬の予防的投与の功罪はある。確かに耐性菌の出現に繋がることは否定しない。しかし、耐性菌の多くは抗菌薬がもっとも適正に使用しているといわれる米国においてもっとも早く出現している。一方、抗菌薬の供給がそれほど潤沢でない欧州においても耐性菌は出現している。それは本邦より早く出現しているともいえる。MRSA やペニシリン耐性肺炎球菌の実例を見れば明白である。抗菌薬を潤沢に使用している国、適正に使用している国あるいは十分に供給されていない国、それぞれの国においても耐性菌が出現してくるのはなぜなのであろうか。その解明もまた、きわめて曖昧である。

さきに日本化学療法学会はペニシリンが本邦で使用されはじめて 50 年を経過したことを記念して“ペニシリンの半世紀”と題する学術集会と市民公開講座を企画した。その詳細は近く、本学会誌に掲載される予定であるのでそれをご覧願いたい、その中で私は次のようなことを指摘している。

欧米では肺炎球菌やインフルエンザ菌による小児の化膿性髄膜炎は今でも大きな社会問題となっている。なぜなら治癒したとしても後遺症を残す場合が多いからである。そのため、米国では 1990 年頃よりインフルエンザ菌 Type b によるワクチンを小児に接種するようになった。その結果、急速にインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎は減少しつつある²⁾。しかし、肺炎球菌による化膿性髄膜炎は減少していない。

本邦においては、残念なことに細菌性髄膜炎の発症に関する統計的な資料はない。人口動態統計³⁾にすら、死亡統計の欄は細菌性髄膜炎による死亡例は少なく、数字としては載っていない。本邦の髄膜炎の発症に関しては、わずかに 1987 年から 1991 年の 5 年間にわたって行われた厚生省の感染症サーベイランス⁴⁾からうかがい知るだけである。しかし、これらの症例数を日本統計年鑑⁵⁾に記載されている全国病院のベット数に合わせて最大限に見積もって換算しても、本邦の肺炎球菌やインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎の発症率は米

国のそれよりはるかに低い。

このことは何を意味するのであろうか。本邦では小児の感冒にも細菌二次感染の予防として抗菌薬が多く使用されている。成人においてもしかりである。つまり、本邦においては、こと化膿性髄膜炎に関する限り、抗菌薬の予防的投与が有効に働いたといわざるを得ない。しかし、それとても本当はそれを検証する確かな疫学的調査が必要なのである。当然のことながら、今後とも感冒に対する抗菌薬の予防的投与が有用であるかという保証もない。

目下、本邦においても、ペニシリン耐性肺炎球菌が出現してきている。恐らく、「人喰いバクテリア」の下地となった化膿レンサ球菌も特殊な耐性機構を有するインフルエンザ菌の検出率も高まっていると考えられる。しかし、それに関する疫学情報に乏しい。それは、保健請求点数があまりにも安く、外来患者においては経験的な抗菌薬の投与のみが行われている結果といわざるを得ない。どうやら、古典的な特定の細菌の感染症についても制圧できたと考えられる期間は、50年に満たなかったように思えてならない。今、遷延している感冒の多くには、これらの細菌が関与しているのかもしれない。

感染予防と発症防止

さて、問題はこのような健常者が罹患する感冒や術後の感染予防的な抗菌薬の投与と、冒頭に述べた骨髄移植や抗癌剤大量療法の際における易感染状態においた際に行われる発症防止的な抗菌薬の投与を果たして同じ範疇において考えてよいものであろうかということがある。

もちろん、分けて考える必要がある。しかし、そのようなことも学会ではほとんど討議されていない。また、どのような抗菌薬が発症予防的投与に適しているかという論議もなされていない。現状において行われている抗菌薬の発症防止的投与法は、広領域抗菌薬に重点をおいた経験的な投与法が文献的に慣用されているだけである。公正な比較試験から生まれたものではない。

何が必要か

化学療法学会は医療の進歩に伴って一つの転機に立たされている。目標を明確に持った抗菌薬から、不特定多数の抗菌薬へ、さらには易感染状態にある患者の発症予防的抗菌薬の開発へと発展せざるを得ないと考えるのである。もちろん、どのように抗菌薬を使用しても耐性菌は発生する。新しい耐性菌への対策ももちろん必要である。しかし、最近の本誌への投稿論文を見ると、将来への展望あるいは現状への対応という明らかな目的をもった建設的な論文は少ない。新しい耐

性菌に対応する抗菌薬を開発するだけが日本化学療法学会の道ではない。重要なことは、広く視野を広げてテーマを設定し、それに該当する論文を広く公募していくべきであろう。

(平成9年2月5日受付 書簡-1)

参考文献

- 1) 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 他: 抗菌薬臨床評価のガイドライン(案)の作成について。J. J. A. 50: 107~142, 1997
- 2) Schoendorf K C, Adams W C, Kiely J L, et al.:

National trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 93: 663~668, 1994

- 3) 厚生省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計。財団法人厚生統計協会, 各年度資料
- 4) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室: 感染症サーベイランス事業報告。昭和62年, 63年, 平成1年, 2年, 3年
- 5) 総務庁統計局: 日本統計年鑑。昭和62, 63年, 平成1年, 平成2年, 平成3年

別紙 1

平成 9 年 1 月 16 日

厚生省薬務局審査課 御中

日本化学療法学会
理事長 紺野昌俊

抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）について

貴省より要請のありました「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）について」、日本化学療法学会理事会において検討いたしました。その結果、下記のような意見が出されました。ご検討の上、適宜、ガイドラインに反映させていただければ幸いです。

1. 複数の理事、あるいは評議員からいくつかの疑問点や意見が出されました。しかし、その多くは理事会で検討した結果、ガイドラインに記載されている文章の読み違い、あるいは理解不足によるものでありました。

一方、このような文章の読み違いや理解不足が生ずる裏には、現臨床における症例の複雑さや治験に対する思い込みが多く、臨床家の中に深く内在していることを意味します。

つまり、私共の理事会において最大の論点となったのは、ガイドラインが如何に正しく運用されるかということでありました。ガイドラインを運用するにあたっては、激しく変動していく現在の医療の中では、臨床に即した正確な対応が常に必要であるということでありました。固定化された概念だけが一人歩きすることのないように、今後とも学会等との対話を心掛けていただきたいということでありました。

2. 子宮内感染という言葉が文章中に見られます。これは日本特有の保健制度から生まれてきた慣用語であります。正確には表-3 に示す如く女性内性器感染症が用いられるべきものと存じます。いづれも慣用語ですから読み替えるのに多くの異論がでるところと思いますが、将来は世界で通用する学術語に訂正すべきものと考えます。

3. 表-3 の外科領域感染症の手術創感染の項は、意味不明です。

手術創感染 3 例 適応菌種によって、外傷・熱傷による感染を含める場合は 10 例ということでは如何か、という意見でした。

4. このガイドラインは、冒頭にも述べてあるように広領域の抗菌薬の開発を念頭において作成されております。確かに、今後益々増加してくるであろう臓器移植や白血病等に伴う免疫不全状態の際に用いられる広領域の抗菌薬の開発は極めて重要であります。一方、それに伴って生じてくる新しい耐性菌の出現もまた避けられないことであります。

例えば、現状においても、MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌、あるいは総ての既存抗菌薬に耐性を示す緑膿菌やその他の非醗酵グラム陰性桿菌などの出現があります。これらの新しい耐性菌に見られる特徴は、耐性菌の出現時に確実に効を奏する抗菌薬は 1 剤もないということでありました。あるいは、あっても 1 剤のみで、これらの患者にとって最も重要な薬剤を選択する幅は全くないということでありました。

米国においては目下 ESBL (Extended spectrum β -lactamases) を産生するグラム陰性桿菌の院内感染が流行し、CDC はそれに対する警告を発しております。つまり、米国においてはいわゆるオキシム型のセフェム系薬にのみ依存した結果、生じてきた耐性菌であります。そして、それに対応する抗菌薬はカルバペネム系薬のみで、その他の抗菌薬の開発が急務となっております。

一方、これらの耐性菌が出現してくる疾患の治験を、現在の希少疾患と同列に扱ってもよいかという問題もあります。何故ならば、これらの疾患は現実には効能・効果としては認められていない抗菌薬を感染症発症防止的に使用されている症例において多く認められているからであります。その実数は全くといってよほど把握されておられません。

また、免疫不全状態における混合感染として存在する場合が多く、科学的に効果を判定するのに必要とされる現在の比較試験では膨大な労力と時間を必要とし、尚且つ実証することは殆ど不可能であるという問題もあります。

勿論、経費もかかることです。多くの開発企業は手を貸そうとはしないのが実情であります。米国の抗菌薬のガイドラインには、日本の実情とは合いませんが、顆粒球減少症時に見られる発熱等のエピソードに対する治験が掲載されております。

また、これらの耐性菌に有効と考えられる抗菌薬の多くには、耐性菌に効くだけの作用機序を持つだけに、ヒトに対しても宿命的といえるほどに多少の毒性の強さを持っております。ヒトに対する安全性が一般抗菌薬と同列に扱われるのなら、絶対に日の目を見ることはないことは確実であります。

21世紀へ向かっての医療を考える時、今後はより安全性を重視した一般的な抗菌薬と、上述したような特殊な病態下において用いられる抗菌薬とは厳密に区別すべきであります。また、そのような抗菌薬を使用できる医師もまた、それに必要な教育を受けた医師に限定すべきものと考えます。どうか、このような特殊病態下において用いられる抗菌薬の開発方法についても、早急にガイドラインを作成されるよう、強く要望いたします。

以上