

ラクタマーゼにも安定な誘導体，新規 β -ラクタマーゼ阻害剤などの研究が活発に行われています。

このような研究を通じて β -ラクタム系抗生物質の新しい道が切り開かれ，今後も細菌感染症の化学療法に貢献していくことを願っております。

【副島】 高谷先生，どうもありがとうございました。先生からは藤沢薬品で手がけられたセファゾリン，オキシム系，セファロsporin系抗生物質の開発の経緯ということを通じて，大変示唆に富むお話を伺うことができました。藤沢薬品でのことが主でしたが，日本での多くの製薬企業が50年という歳月の間に，非常にたくさんの抗菌薬開発の上での知識と技術というものを蓄積してきているということを痛感しました。

感染症の変貌ということが言われて久しく，確かに多くの変化が起こっています。正しい先見性と決断が求められる時代でもあります。しかし，感染症がなくなってしまうということはありません。今後新たな感染症対策ということを含めて，こういったいままでのすぐれた知識と技術が大きく生かされることを期待しまして，終わりにさせていただきます。どうもありがとうございました。

第二部：ペニシリンのこれからの道

1. カルバペネム系薬，ベネム系薬の今後の動向

司会：熊本 悦明

札幌医科大学名誉教授

【熊本】 それでは午後のセッションの初めの「ペニシリンのこれからの道」というタイトルのパネルディスカッションを始めさせていただきます。午前中，ペニシリンの開発からのセファロsporinの開発。いまの現在に至るところまでの β -lactam系のヒストリーについての詳しいお話を伺いましたが，現時点において，この β -lactam系の薬剤の状況と，さらにこれからどのように進むであろうかという点についてのディスカッションをするようにというご命令を受けています。きょうは4人のスピーカーの先生方にお話を伺って，時間の許す限りラウンドディスカッションとしてのディスカッションをしたいと思います。

いまから100年前の1895年に，有名な小説でクオ・ヴァディス「何処へ行き給うか」という小説があります。内容はサイエンスと関係ありませんけれども，まさにこの β -lactam薬に関して，きょうはクオ・ヴァディスということが問いかけているのではないかと思うのですが，これからの展望もディスカッション

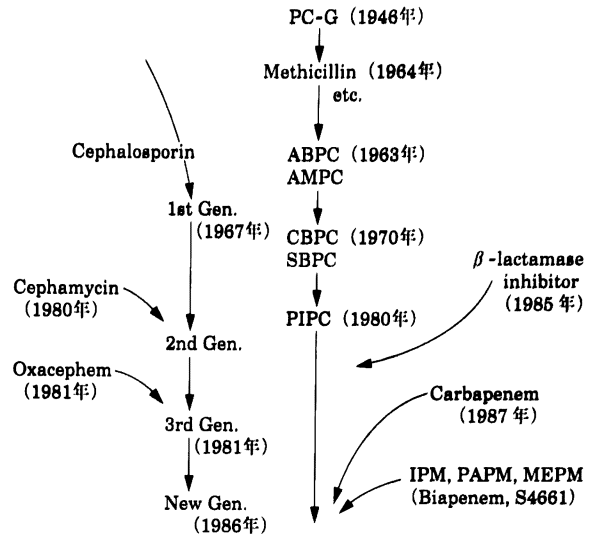


図1 β -lactam薬の歴史

の中に入れながら，現状の分析と，将来に向けての議論をしたいと思います。

図1は， β -lactam系の薬剤の歴史ですが，さきほど来のペニシリンの開発。そして，ペニシリンが桿菌系に比較的弱かったのが，桿菌にも効くようになった段階で耐性菌が出てきたということで，セファロsporin系の薬剤が開発され，そして現在に至ってきているわけです。

そのセファロsporin系の薬剤がグラム陰性桿菌系には非常に強力であるけれども，桿菌系に弱いということで，改めてこのカルバペネム系とかベネム系の薬が，球菌，桿菌両方に spectrumを広げて登場して，現時点における最先端の β -lactam系の薬剤として臨床応用されているわけです。これが将来どうなるか。“ β -lactam薬のクオ・ヴァディス”ということになるわけです。

そういうことで，現在の使用薬剤である，最先端をいっているカルバペネムとベネム系の薬剤について，まず創薬側のおふたりの先生のお話を伺った上で，臨床系のふたりのドクターからのご意見を戴くようスケジュールを決めております。その後でその4人の方と一緒にディスカッションをしたいと考えております。

それではまず，カルバペネム系の薬剤の創薬の関係の立場としてのお話を三共製薬の生物研究所長であられる岩田正之先生からお話を伺います。それぞれのスピーカーの方の詳しいご紹介をすると，とても時間の関係で触れられないので，簡単にご紹介させていただきますが，岩田先生は北海道大学の獣医学部を34年にご卒業になって，獣医学博士の学位を修得し，いま申しましたように，現在生物研究所の所長として創薬関係のお仕事に活躍しておられます。それでは岩田先生，お願いいたします。

(A) 創薬の立場から

1) カルバペネム系薬

岩田 正之

三共株研所長

【岩田】 カルバペネム系薬は 1976 年米国メルク社によるチエナマイシンの発見が始まりであります。チエナマイシン自身は化学的に不安定であり、抗菌力的にも満足できるのではなかった。実際の商品であるイミベネムに至るまでほぼ 10 年の歳月が費やされ、1987 年に上梓されました。

市販カルバペネム剤について

現在市販されているカルバペネム系抗生物質は図 1 に示す 3 剤であります。イミベネムは DHP-1 阻害剤であると同時に、腎毒性発現抑制作用も有するシラスチンと配合したチエナムとして商品化されている。次に上梓されたのがパニベネムで、本剤も腎尿細管細胞への有機アニオンの取り込み阻害作用を有するベタミブロンを配合したカルベニンとして 1993 年に上梓されています。3 番目がメロペネムである。DHP-1 に対する安定性、腎臓および中枢神経系に対する安全性と、単剤開発を指向した製剤であります。

カルバペネム系抗生物質開発の成否は、その抗菌力がいかにブロードスペクトルで、かつ強力であるかにかかっている。さらに、腎や中枢神経系の安全性を確保し、商業ベースに乗り得る合成コストという幾多の困難を克服しなければなりません。

上記 3 剤の開発研究から多くのことが学ばれました。抗菌活性の面から、イミベネム、パニベネムの 1-H 構造が強力な殺菌力を付与するということが明らかとなり、それ以降のカルバペネムの開発研究に多く取り入れられてきています。また、メロペネムに至って 1-β メチル基の導入により DHP-1 安定性が飛躍的に

増し、2 位側鎖の親水性、塩基性との相互的な関係が薬物の体内での安定性や、腎臓、中枢神経系に対する安全性、抗菌活性とも密接に関係することが明らかとなりました。

開発中カルバペネムのプロフィール

次に現在開発中ないしは公表された化合物を概観してみます。図 2 に示すように、ピアベネムは現在第 2 相試験中であり、本剤の特徴は DHP-1 に対する安定性がメロペネム以上に改善された点であります。次の BO-2727 は体内動態面で $T_{1/2}$ が 1.5 時間に改善されたという特徴があります。臨床試験で、安全性面に懸念が出て、いったんは開発が中断されましたが、その後製剤面で工夫がなされ、現在開発中と聞いています。次の S-4661 は 1994 年の米国化学療法学会 (ICAAC) に発表された。抗菌力の面ではバランスのとれたプロフィールを示しています。L-749345 は 1996 年の ICAAC で発表され、new agents のトピックスの 1 つとして選ばれました。体内動態面で顕著な特徴を持ち、ヒトで $T_{1/2}$ が 4.9 時間と驚異的な長さを示しています。抗菌活性としては、呼吸器感染症の起炎菌である *H. influenzae* の抗菌力の改善などが特徴としてあげられます。

次に、実質的な開発は不明ではあるが公表されたものとして、図には示してませんが第一製薬の DX-8739 があります。これは抗緑膿菌指向型のカルバペネムで、メロペネムより MIC が 1, 2 管良好であります。次に藤沢薬品の FR-21818 は MRSA に対する抗菌力が他剤より若干良好であります。エーザイの ER-35786 は前記の BO-2727 と構造がよく似ており、抗菌プロフィールもその傾向を有し、緑膿菌指向型のカルバペネムであります。以上の 3 剤はコスト、DHP-1 安定性、動物での安全性などのいずれかに問題があるそうで開発状況は不明であります。

図 3 に示す 3 剤はある意味ではこれからのカルバペネムの 1 つの方向性を占う特徴のある薬剤かと思われます。BMS-181139 はイミベネム耐性の緑膿菌や、グラム陰性菌全般に抗菌力が強い化合物であります。ユニークな点は、緑膿菌の薬剤透過孔である OprD チャンネルを介さず透過する薬剤であるという点で、最近、

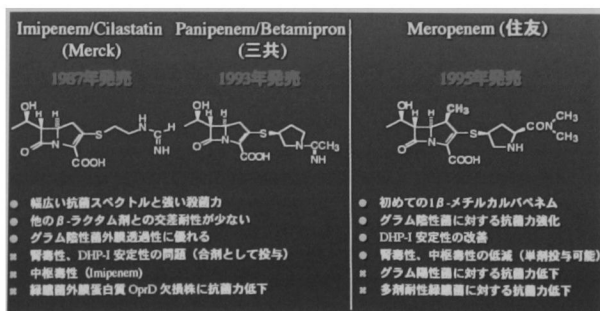


図 1 市販カルバペネム剤

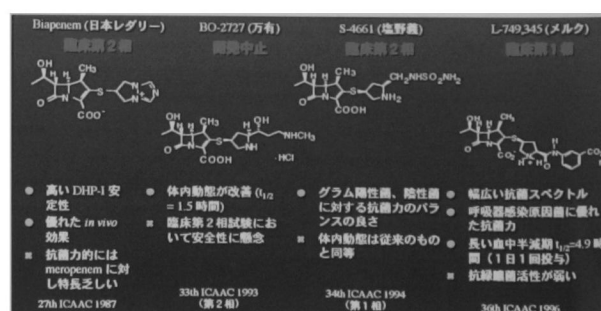


図 2 開発中の薬剤 (1)

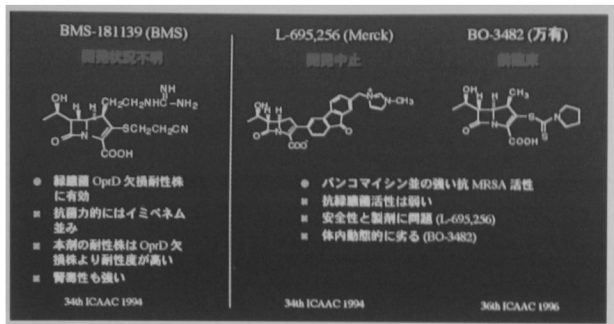


図3 開発中の薬剤 (2)

緑膿菌にこのチャンネルを欠損した機序にもとづく耐性菌が増えていますが、このような菌に対しても抗菌力を有します。L-695256 は BMS-181139 とはまったく逆に、MRSA 指向型のカルバペネムでバンコマイシンなみの抗菌力を発揮します。このような特徴から、抗菌力はグラム陽性菌に対し強く、反面、陰性菌には弱い。動物への安全性と、製剤面で若干問題があるようで開発はされない。BO-3482 は 1996 年の ICAAC に発表されたもので、前記の L-695256 ほどではないが、MRSA 指向型のカルバペネムであります。

以上、チエナマイシンが発見されて以来、ここ 20 年間に公表されたカルバペネム剤の代表的なもの 13 剤について記しましたが、MRSA や緑膿菌に方向性を持ったユニークなカルバペネム剤も出てきています。しかしまだ研究段階を脱していません。このような方向性を持つと、カルバペネムの特徴としてのブロードスペクトルという性質は失われ、両者は両立し難いのが現状であります。

市販カルバペネムの評価

さて、上梓済み 3 剤の臨床の評価だが、開発時の薬効比較試験成績を見ると、イミペネムは最初なので当然のことながらセフェム、ペニシリンと比較試験を行いました。図 4 に示すように、複雑性尿路感染症でセフォラゾンに対し、また、呼吸器感染症でピペラシリンに対し、有意に勝る臨床効果が得られています。その後開発されたパニペネムとメロベネムはイミペネムとダブルブラインドを組んで、いずれの比較試験に

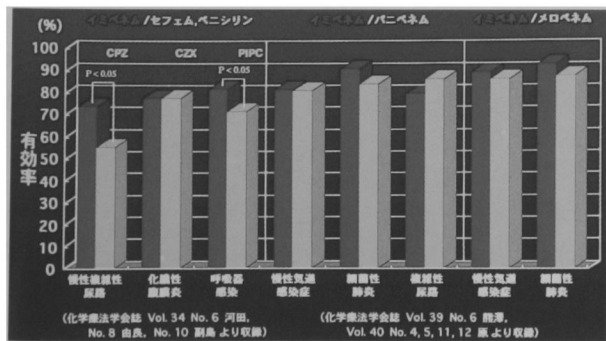


図4 カルバペネム系薬の薬効比較試験成績

おいても同等の効果をえました。

カルバペネムとセフェムの臨床効果をこの 1 例から判断するのは早計かもしれませんが、一般にカルバペネムは中等症、重症に用いられることを考慮すると、カルバペネム系薬剤がセフェム系と同等ないしはそれ以上の臨床的効果があるということについては異論がないと考えられます。

イミペネムが開発され、ほぼ 10 年が経過しています。病原菌の薬剤感受性の推移を見ますと、図 5 に示すように、黄色ブドウ球菌の耐性化が目につきます。MRSA の高度耐性化とその検出頻度の増加にもとづく。肺炎球菌の耐性化、PRSP の増加も認められます。一方、グラム陰性菌ではほとんどの菌種で感受性は保たれています。緑膿菌に限っては、もともと感受性が低く上に近年耐性化の傾向があります。

上記耐性菌種のうち、PRSP に対するカルバペネム剤の感受性を帝京大生方先生から供与された 40 株を用いて評価すると、図 6 のごとくでありました。すなわち、カルバペネムはセフェムより一般に抗菌力が強く、最強はパニペネムで MIC₉₀ は 0.05 であり、PRSP に対するカルバペネムの抗菌力にはまだ問題はないと考えられます。一方、緑膿菌は全国から集められた 500 株で耐性菌 (イミペネムに対する MIC が ≥12.5 μg/ml) 検出頻度を調べると 16 % 程度でありました。それらの株や、群馬大伊豫部先生から供与された耐性株を含めて MIC を調べると、どのカルバペネムも感受性が悪く、最良のものは BO-2727 で MIC₉₀ は 25 μg/ml でありました。

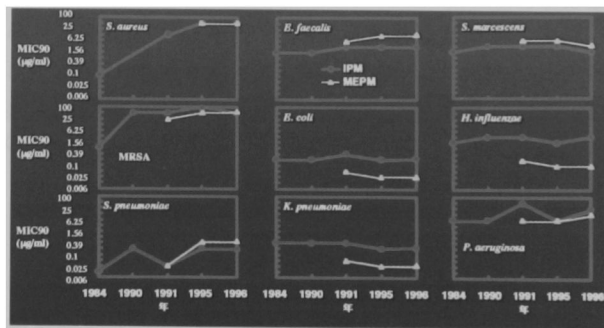


図5 カルバペネム剤感受性の年次変化

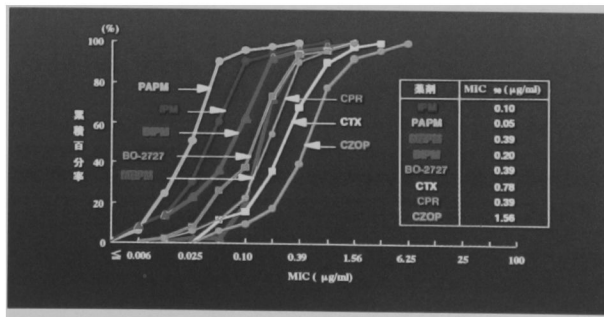


図6 PRSP に対するカルバペネムおよびセフェムの抗菌力

今後のカルバペネムについて

今後のカルバペネムに何が望まれるかという問題として表 1 に掲げたような点が考えられます。きわめて困難な課題として、抗緑膿菌活性と抗 MRSA 活性の両立があります。これは非常に難しく、現実にはどちらかに特化した、前記の BMS-181139 のような抗緑膿菌指向型のカルバペネム剤、あるいは L-695256 のような抗 MRSA 指向型の薬剤などがあります。当然のことながら、カルバペネムの最大の魅力の 1 つであるブロードスペクトルという性質を捨てざるを得ず、このような狭域カルバペネム剤が医療の現場で迎え入れられるか、また、医薬品メーカー側から言えば、コスト、ベネフィットの観点から開発可能かという問題があります。

耐性菌問題はつまるところ、MRSA と緑膿菌だが、緑膿菌の耐性メカニズムから考えると表 2 に示すごとく、β-ラクタム薬の場合 2 つに大別されます。薬剤の透過性と薬剤分解酵素に関係する。前者の透過性に関しては、さらに 2 つの機序が重要であります。第 1 は透過性の低下であり、これには、細菌が塩基性アミノ酸を菌体内に取り入れる際用いるチャンネル Opr D が関係します。このチャンネルの発現の低下にもとづき、薬剤が入り難くなり耐性化する。第 2 の機序は薬剤の排出に関係します。いったん入った薬剤が排出チャンネル、Opr M の過剰発現に伴って菌体外に排出されやすくなり耐性化する。次に薬剤分解酵素、すなわち β-lactamase の発現量と、発現する β-lactamase のタイプにもとづいてカルバペネム系薬剤が分解され耐性化します。

さて、薬剤透過性チャンネル Opr D 欠損変異による耐性株に対してはどのカルバペネムも抗菌力が低下しています。排出チャンネル、Opr M の過剰発現変異株の頻度は臨床的にはそれほど多くありませんが、この

表 1 今後の展望

- ・抗緑膿菌、抗 MRSA 活性の改善
- ・狭域スペクトル指向
- ・ *H. influenzae*, 腸球菌などに対する抗菌力の改善
- ・カルバペネマーゼに対する安定性の改善
- ・体内動態の改善

表 2 緑膿菌の薬剤耐性機構

耐性機構	例	耐性化する薬剤
薬剤の菌体内への移行性の変化	i) 透過性の低下 OprD 蛋白の欠損	carbapenem
	ii) 排出の増加 MexA-MexB-OprM	多剤
薬剤分解酵素	β-lactamase AG の修飾酵素	β-lactams AGs
標的部位の変化	DNA gyrase (PBP)	quinolones (β-lactams)

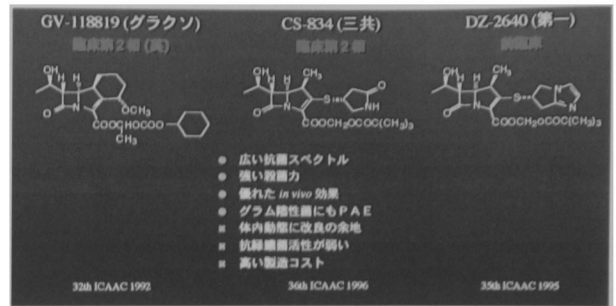


図 7 経口用カルバペネム

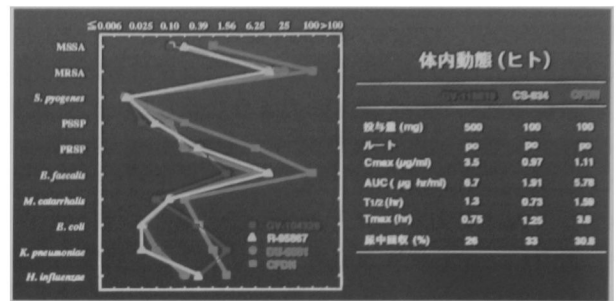


図 8 GV-118819, CS-834, DZ-2640, CFPM 臨床分離株に対する抗菌活性 (MIC₅₀) および体内動態

ような株に対して、メロペネムは化学構造上の問題と考えられるが排出されやすく感受性が低い。次に、薬剤分解酵素、β-lactamase の問題ですが、B 型の β-lactamase、いわゆる carbapenemase が *Xanthomonas* などの菌種で話題になっています。すべてのカルバペネムに対してかなり耐性であり、将来どのように対処すべきか、カルバペネム自体の合成改良研究と同時に、carbapenemase 阻害剤の開発ということも考慮されるべきことかと考えられます。

経口カルバペネムについて

最後に経口カルバペネム剤について加えます。図 7, 8 に示すごとく、現在治験中のものが 2 剤あります。チバガイギー社の GV-118819 はイギリスで第 2 相試験中であり、他の 1 つは CS-834 で三共が開発中で、やはり第 2 相試験中です。両剤はエステルで経口吸収性を持ち、抗菌活性はいずれもカルバペネムの特徴であるブロードスペクトルで強力な抗菌力を示しています。MRSA や緑膿菌への抗菌力は特に強くはありませんが、市中感染の原因菌に対しては効果が期待されます。臨床展開の進展につれてこれら経口カルバペネム剤の力量も次第に明らかになっていくものと思われます。

【熊本】 どうもありがとうございました。さきほどご紹介しましたように、50 年の歴史の β-lactam 系薬の最先端をいくであろうと考えられるカルバペネムの現状、抗菌力の現状と問題点について細かく分析していただきました。

引き続きまして、カルバペネムとはちょっと異なりますけれども、さきほどの午前中の高谷先生のお話にもありましたように、経口剤としての β -lactam 系の抗菌力の改善ということがセフェム系の薬剤でいろいろ検討されていますが、それにも限界があるということで、ペネム系の薬剤が別のラインで検討をされています。そのペネム系の経口剤の問題点について、サントリーの西原先生からお話を伺いたいと思います。

西原先生は東京大学の農学部をご卒業の後、農学博士の学位を取られた後、サントリーでペネム系の薬剤の開発をされ、現在、医薬開発部長をしておられます。先生、よろしくお願いたします。

2 ペネム系薬

西原 達郎

サントリー(株)開発部長

【西原】ペネム骨格は、1975年、ハーバード大学の天才有機化学者 Woodward 教授により、ペニシリンとセファロsporinを融合することによって、反応性の高い β -lactam 環を形勢できるという概念にもとづきデザインされた非天然型の β -lactam であります(図1)。ペニシリン骨格に2重結合を導入することにより、歪みのかかった母骨格を形成させ、強い抗菌活性を期待したが、初期の化合物はその高い反応性のため化学的安定性が低く、予想に反し十分な生物活性を示しませんでした。

一方、1976年、ペネム骨格の1位のSがCに置換されたカルバペネムに属するチエナマイシンが放線菌より発見され、後の医薬品イミペネムの発明に繋がる優れた抗菌活性を示すことがわかりました。このチエナマイシンの構造をもとに、ペネム環6位トランスにヒドロキシエチル基を導入すると、ペネム β -lactam 環の反応性を保持したまま、化学的安定性が改善され、

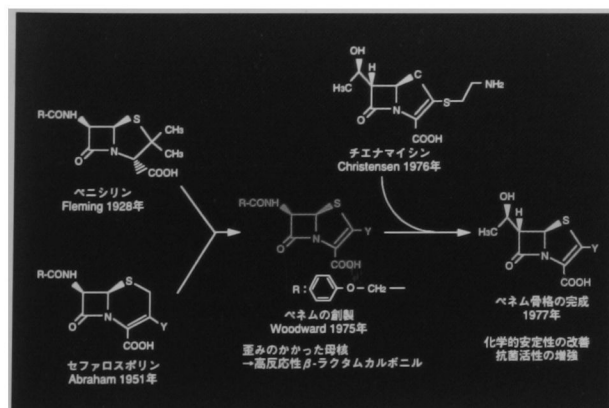


図1

カルバペネムに劣らない抗菌活性を示すなど、ペネムの基本的な特徴が明らかになりました。

著者らが研究を開始した当初、目指したペネム系薬のプロフィールは、その β -lactam 環の反応性の高さから、抗菌活性を示すのにそれほど複雑な側鎖は必要としないだろうとの考えによりました。

複雑な構造を取る必要がなければ、 β -lactam のターゲット酵素である種々の PBP とも反応し、特徴ある抗菌活性、殺菌活性を示すのではないかと期待しました。

次いで、ペネム骨格そのものが各種 β -lactamase に安定で、かつ一部の酵素に対して不活化作用を有することから、 β -lactamase の高度産生菌に対しても強い抗菌活性を示すことを期待しました。

また、ペネム骨格そのものの安全性が高いことから、当時、カルバペネムで懸念されていた腎毒性や中枢毒性の低い化合物を選択できるのではないかと考えました。

さらに、カルバペネムと比較すると、化学的安定性が高いことから、経口薬になる可能性があると考えましたが、その一方、外膜の透過性が劣るためにグラム陰性菌に対する抗菌力は劣るであろうと予想しました。

これらの点を踏まえ、特徴のある抗菌スペクトルを持つ経口薬開発を目指して研究が開発されました。その結果、サントリー/山之内製薬により開発された原体吸収型のファロペネムと田辺製薬/ファルマシアにより開発されたエステル型プロドラッグであるリチペネム・アコキシルの2剤(図2)が世界にさきがけて国内製造承認申請中であります。

以下、ファロペネムのデータを用いて、ペネム系薬の位置付けについて述べます。

ファロペネムの MIC₅₀、MIC₉₀ は、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*H. influenzae* などの菌種に対しては、良好な抗菌力を示すものの、最近の経口セフェム薬と比べて特徴はありません(図3)。

一方、MSSA、今後ますます問題になると考えられているペニシリン耐性肺炎球菌、口腔内連鎖球菌、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、ファロペネムは最

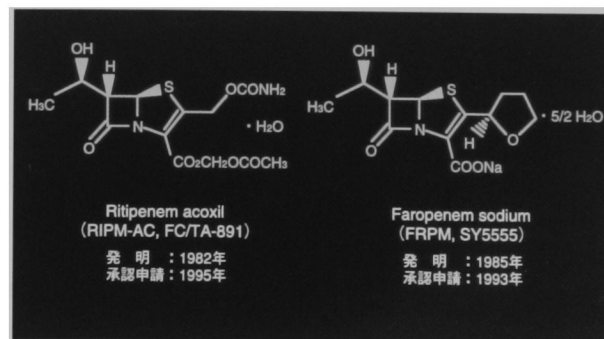


図2

近の経口セフェム薬と比べても優れた抗菌力を示す他、セファロスポリナーゼ高度生産菌であるシトロバクター属、エンテロバクター属、およびバクテロイデス属をはじめとする嫌気性菌に対しても、MIC₅₀ と MIC₉₀ の間に大きな差はなく、MIC 累積分布曲線が一峰性である特徴を示しています (図4)。

ファロベネムは、大腸菌の生育にとって重要不可欠な細胞壁合成酵素で、β-lactam のターゲットである PBP のうち、特に PBP 2 および 1A と強く反応します (図5)。このように重要な PBP とのバランスのとれた反応により、大腸菌はフィラメント形成をすることなく溶菌し、ファロベネムの殺菌力の強さを伺わせます。

図6 はファロベネムが高い親和性を持つ大腸菌 PBP 2 の活性ポケットとインターラクシオンしているところを想定しています。ファロベネムの構造は比較的単純

であるため、大腸菌の他の PBP ファミリーや他の菌種の PBP とも反応し、広い抗菌スペクトルを示すこと、また、PBP の活性ポケットの中心以外のところが変異したとしても反応性を保ち得ることを推測させます。

ファロベネムはペニシリン耐性の肺炎球菌: M 36 株, S 01 株に対して良好な MIC を示しています (図7)。また、肺炎球菌の PBP に対してもバランスよく、また強く反応し、特に抗菌力と関連づけられる PBP 1A と 2B, および殺菌力と関連づけられる PBP 2B に対して、他の経口β-lactam 薬にない親和性を示しています。

この結果、ペニシリン耐性肺炎球菌 M 36 株に対する殺菌効果を経時的に測定すると、ファロベネムは 2 MIC, 2 時間で 3 log の生菌数を落とす強い殺菌効果を示しました。

オキシミノ型のセファロスポリンをも分解するプラスミド性 extended spectrum β-lactamase (ESBL) が近年問題になりつつあります。SHV-2~5, TEM-3~9 の各 ESBL プラスミドを導入した大腸菌に対してファロベネムは対照として用いたセフィキシムとは異なり、MIC の上昇は認められず、ESBLs に対して安定であることが伺われます。すなわち、ファロベネムの MIC は親株に対して 1 μg/ml, ESBL 導入株に対して 0.5 ~ 2 μg/ml である一方、セフィキシムの MIC は親株に対しては 1 μg/ml とファロベネムと同様であるが、ESBL 導入株に対しては 4 ~ >16 μg/ml と MIC の大

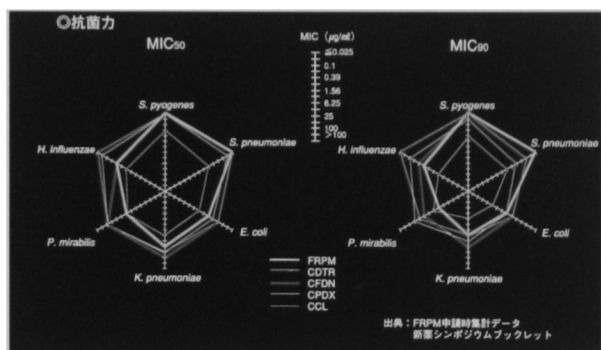


図3 ベネム系薬の基礎的特徴 (1)

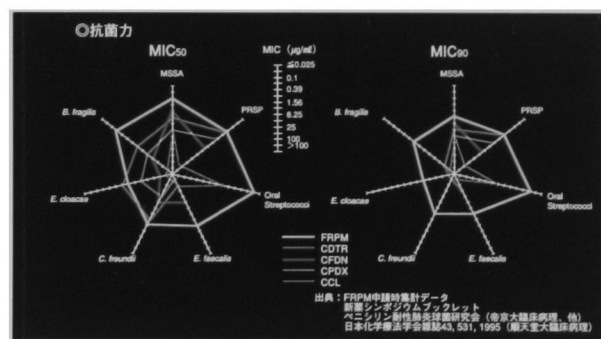


図4 ベネム系薬の基礎的特徴 (1)

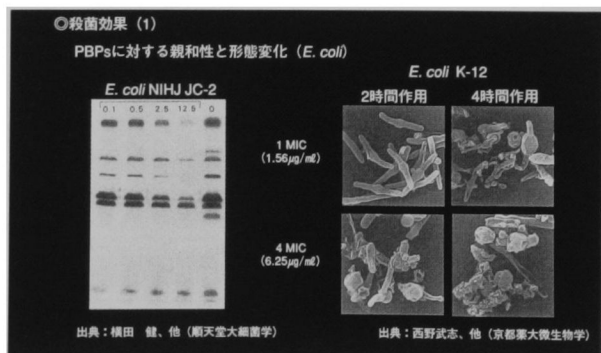


図5 ベネム系薬の基礎的特徴 (2)

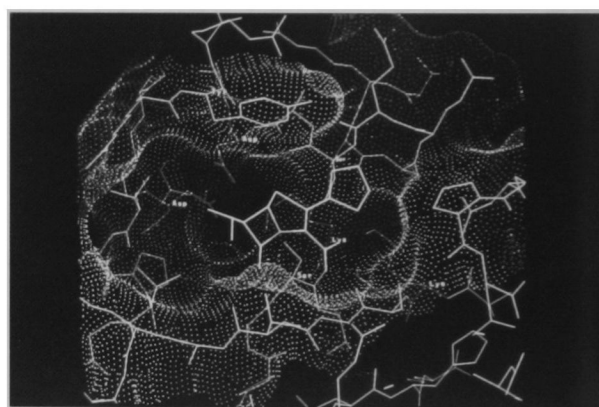


図6

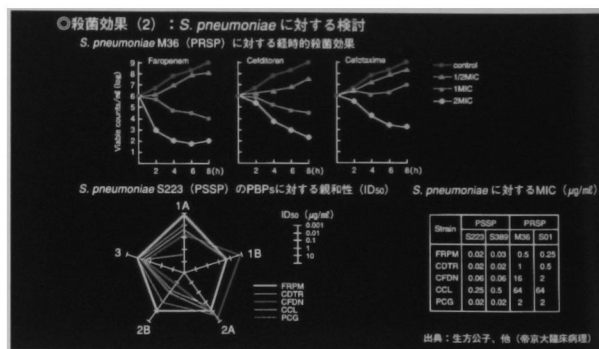


図7 ベネム系薬の基礎的特徴 (2)

きな上昇が見られました。

また、各種 β -lactamase による加水分解速度を測定した結果、ファロペネムは *Xanthomonas maltophilia* が産生するメタロ・オキシイムノセファロースポリナーゼである L1 酵素以外には、きわめて安定であることを示しました。

ペネム環という新規骨格を導入したことが臨床的特徴としてどのように現れるかを、他剤無効例について注目し、解析しました。

呼吸器感染症における他剤無効例に対するファロペネムの臨床効果は 81.8 % であり、呼吸器感染症全体での有効率 81.1 % と差を認めませんでした (図 8)。

単純な比較はできませんが、経口セフェム剤の臨床試験においては、他剤無効例に対する有効率は呼吸器感染症全体での有効率を下回っていました。

また、他剤無効例に対するファロペネムの細菌学的効果は 86.3 % と、臨床全体での細菌学的効果 85.4 % と同様な成績でありました (図 9)。菌別に見ると、ブドウ球菌属の消失率は 80 %、また連鎖球菌属、腸球菌属、嫌気性菌の消失率はそれぞれ 100 % と、他剤無効例においてもきわめて良好な成績を示しました。

薬剤別に見ても、ペニシリン系薬の無効例に対して 100 %、セフェム系薬の無効例に対して 82.1 %、ニューキノロン系薬の無効例に対して 87.3 % の除菌率であり、前治療薬による差はほとんどなく、ペネム系薬が交叉耐性の少ない経口薬剤であることを示唆しているものと思われました。

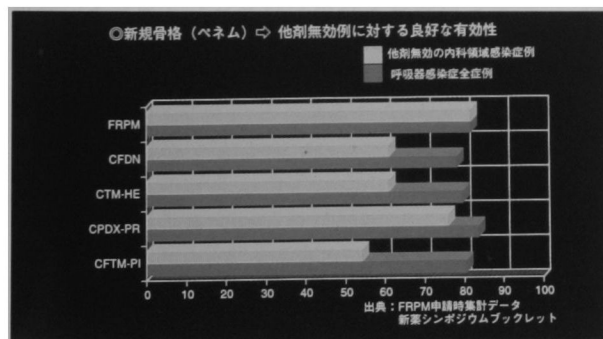


図 8 ペネム系薬の臨床的特徴 (1)

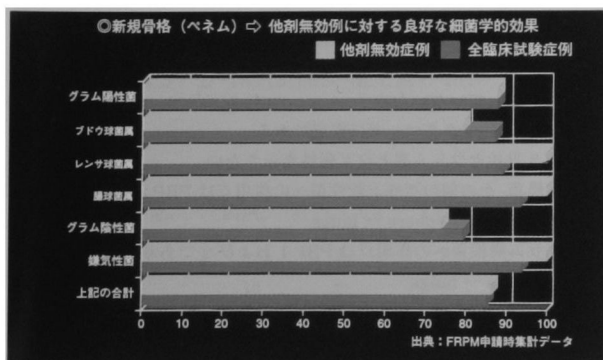


図 9 ペネム系薬の臨床的特徴 (1)

表 1 ペネム系薬の臨床適応

- ◎新規のペネム骨格
 - 他剤無効症例に対する有効性
- ◎グラム陽性菌に対する良好な抗菌活性, 強い殺菌効果: MSSA, PRSP など
 - ・Community acquired infection (肺炎, 上気道炎および菌性感染症など) の治療
- ◎嫌気性菌に対する良好な抗菌活性
 - 感染症の遷延化防止, 続発感染の発症予防
- ◎ β -ラクタマーゼ安定性: ESBL 産生株, シトロバクターおよびエンテロバクター属
 - ・複雑性尿路感染症 (セフェム薬無効症例)
 - ・続発感染の発症予防

以上の基礎的、臨床的特徴を踏まえ、ペネム系薬の臨床適応を考察しました (表 1)。

第一に、ペネム環という新規骨格を導入したことにより、他剤無効例に対する有効性が期待できます。第二に、MSSA、今後さらに増加してくると考えられるペニシリン耐性の肺炎球菌、および口腔内連鎖球菌などのグラム陽性菌による肺炎、上気道感染症、および菌性感染症に有用な薬剤になると期待されます。

また ESBL 産生菌、およびシトロバクター属、エンテロバクター属などの β -lactamase 高度産生菌、さらには嫌気性菌に対する良好な抗菌活性を踏まえて、感染症の遷延化防止、続発感染の発症予防に有用な経口抗生物質として位置付けられると考えています。

以上がペネム系薬の現在であります。今後の努力目標について、以下に言及します。

ペネム系薬の製造コストを考え、また、腸内細菌叢とのインターアクションをさらに抑えるためにも、経口吸収率の改善は 1 の大きな課題と考えています。

また、MRSA をはじめとする耐性菌に対する抗菌力の向上もさらに大きな課題であります。遺伝子クローニング、ポイントミューテーション、また、関連酵素の X 線結晶解析等の技術が進んでいる現在、耐性菌のターゲットがどのような構造をとっているか仮想をすることはある程度可能になってきています。

仮説と検証のキャッチボールにより、MRSA をはじめとした耐性菌に対しても抗菌力を示す β -lactam/ペネム系薬が見つかることを期待しています。

【熊本】 ありがとうございます。ペネム系の薬剤の特徴。 β -lactam 環の反応性が高くなって、ペニシリンやセフェム系の薬剤よりもかなり改善されて、さきほどのカルバペネム系の薬剤に近い抗菌力を持つようになったというようなお話でした。

そのような、現在の β -lactam 系の薬剤の最先端の薬剤の現状、抗菌力の現状についてのお話を伺いましたが、それが臨床に応用された場合にいろいろな問題が起きるわけです。その問題点について、まず、臨床分

菌株における抗菌活性とか、あるいは副作用の問題、あるいは薬物動態などについての基礎的問題点について、お話を嶋田甚五郎教授から伺いたいと思います。

嶋田甚五郎教授は、化学療法学会関係の方は説明するまでもないと思いますけれども、東京慈恵会医科大学をご卒業の後に、東京慈恵会医科大学の助教授を経られて、現在聖マリアンナ医科大学の微生物学の主任教授であると同時に、難病治療研究センターの臨床薬理学部門の部長、また内科部門の副部長をしておられます。先生、よろしくお願いたします。

(B) 基礎的立場から

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学教授

【嶋田】 ご紹介いただきました聖マリアンナ医科大学の嶋田です。主題に沿ってこれから少しお話をさせていただきます。

β -ラクタム薬の歴史と、基本化学構造を図1、図2に示します。本系薬の作用機序は細胞壁合成阻害であり、きわめて選択毒性が高く、有効性、安全性に優れ、大変有用性の高い薬剤として評価されてきました。しかしながら、周知のごとく、 β -ラクタム薬にもいくつかの問題点があります。その第一が耐性化であり、耐性機序としてペニシラーゼの産生やセファロスポリナーゼの産生、ペニシリン結合蛋白(PBC)との結合親和性の低下、更には外膜透過性の低下などが明らかにされてきました。これらに対応した経緯でこれまで数多くの β -ラクタム薬が開発されてきました。一方、副作用の点においても、アナフィラキシー、アレルギー、あるいは腎毒性、また、カルバペネム薬では中枢神経毒性といったように問題が指摘され、安全性の面からも改良の努力がなされてきました。今日、 β -ラクタム薬の中でカルバペネム薬が抗菌力の上ではもっとも完成度の高い薬として評価されています。したがっ

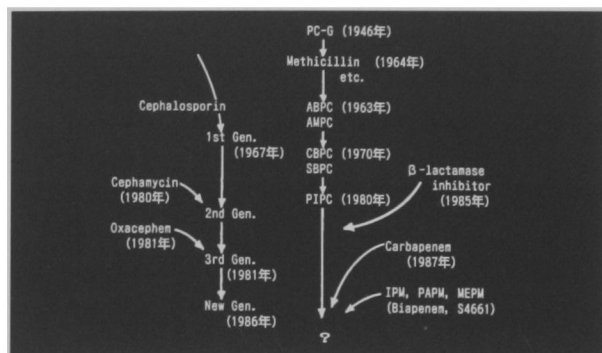


図1 β -lactam薬の歴史

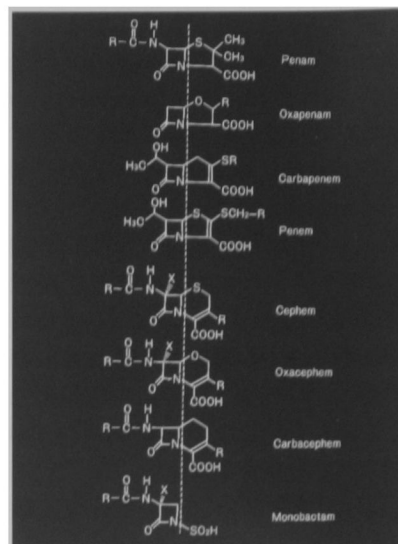


図2 化学構造による β ラクタム系抗生物質の分類(横田 健)

て、臨床での β -ラクタム薬は市井感染症から immunocompromised host に合併した重症感染症に至るまで、もっとも汎用される抗菌薬に成長した。

抗菌力の上でもっとも完成度の高いカルバペネム薬の抗菌力の特徴を表1に示します。緑膿菌の外膜透過性が非常に大きいこと、多くの β -ラクタマーゼに安定であること、第三世代セフェム薬と交叉耐性を示さないということ、大腸菌その他のグラム陰性菌への作用点がPBP2で、その殺菌過程でエロンゲーションがなく、バルジを形成して殺菌されるということ、殺菌力が強く、最小発育阻止濃度と最小殺菌濃度がきわめて近い。また、グラム陰性菌に対しても post antibiotic effect (PAE) を持ち、殺菌されたグラム陰性菌からのエンドトキシン放出が少ないなどが特徴といえます。ちなみに第三世代セフェム薬とカルバペネム薬の抗菌力を表2に示します。腸内細菌科や緑膿菌に対する抗菌力はもとより、肺炎球菌やB群レンサ球菌などにもすぐれた抗菌力がみられます。

β -ラクタマーゼ非産生大腸菌をスタンダードにおい

表1 Carbapenemsの抗菌力の特徴

1. 緑膿菌外膜透過性が大きい(ポーリング透過性) 荷電していないため
2. 多くの β -ラクタマーゼに安定である
3. 第三世代セフェム薬と交叉耐性を示さない
4. 大腸菌, その他のグラム陰性菌への作用点はPBP2および3など bacillus \rightarrow sphere \rightarrow bulge
5. グラム陽性菌への作用点はPBP1および2である coccus \rightarrow bulge
6. 最小発育阻止濃度 \approx 最小殺菌濃度
7. グラム陰性菌に対しても Post-antibiotic effect (PAE) をもつ
8. β -ラクタム薬の中で最大の抗菌スペクトルをもつ

表2 カルバペネム薬とセフトラジム (CAZ) のMIC₉₀

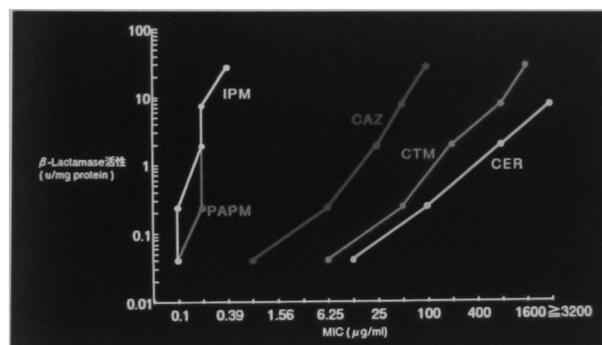
Organism	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.13	2	0.25
<i>Neisseria meningitidis</i>	<0.008	0.13	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	0.06	0.06	0.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.06	0.03	0.5
Enterobacteriaceae	0.13	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8	16

PS, penicillin sensitive

Turner P et al.: International Society Chemotherapy, 1993, 285

て、*Serratia marcescens* あるいはサルモネラ菌からクラス C そしてクラス A の β -ラクタマーゼ産生をコードした R-プラスミッドを導入した大腸菌の各種 β -ラクタム薬を表 3 に示します。 β -ラクタマーゼ非産生菌はペニシリン薬からセフェム薬に対し感受性であります。R-プラスミッドが導入された菌株ではその形質に準じたペニシリン薬あるいはセフェム薬耐性化がみられます。しかし、イミペネム (IPM) に対してはいずれも感受性菌でありました。つまり、カルバペネム薬はペニシリナーゼに対してもセファスロポリナーゼに対しても安定であり、extended spectrum β -lactamase (ESBL) にも安定な抗菌薬といえます。また、 β -ラクタマーゼ産生量の多寡によっても抗菌力が変わらぬことも、セフェム薬と異なる点であります (図 3)。

次にカルバペネム薬の安全性について、中枢神経毒性の面から述べます。カルバペネム薬は髄膜炎の主たる起炎菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌に対して優れた抗菌力をもつことから、臨床応用される機会が多い。この際、1 つ問題点は中枢神経毒性であります。

図3 β -Lactamase 産生菌の MIC - *E. cloacae* -

イミペネム/シラスタチンで治療した小児の髄膜炎では 21 例中 7 例、33% に痙攣がみられ、一方、メロペネムとセフトキシム治療群の痙攣発生率は 3% と低く、有意差がみられています (表 4)。

今日、カルバペネム薬の発痙攣性の発症機転として、本系薬が抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪産 (GABA) のレセプターへの結合を濃度依存性に阻害するためと考えられています (図 4)。イミペネムとパニペネムの使用に際してはこの点に注意する必要があります。化学構造の上からイミペネムの GABA レセプターへの親和性をみると、イミペネムの 2 位、3 位構造と GABA との類似性に驚かされます (図 5)。

今後、カルバペネム薬の開発目標としては GABA レセプターへの結合阻害をいかに低くするかが重要となりましょう。

本系薬の有効性を正しく評価するための重要なポイントは、その体内動態をよく理解して使用する必要があります。つまり、カルバペネム薬の体内動態をみると、排泄速度がきわめて早く、血中半減期は 1 時間以内であり (表 5)、重症感染症には 1 日 3 回であるいは

表4 Carbapenem の発痙攣性
臨床報告

小児の髄膜炎
7/21 (33%) : IPM CS Wong V K, et al: Pediatr. Infect. Dis J 1991; 10: 122~125
3/101 (3%) : meropenem
3/99 (3%) : cefotaxime or ceftriaxone Schmutzhard E, et al: J. Antimicrob. Chemother in press

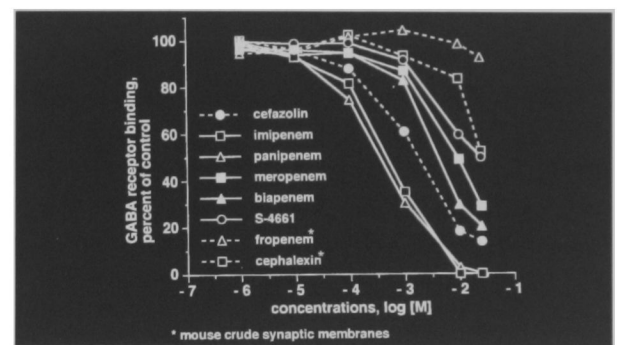


図4 Effect of carbapenems on GABA receptor binding in mouse synaptic membranes

表3 β -Lactamase 産生菌の MIC

菌株 No.	PIPC	PIPC/CVA	CFX	CPZ	CPZ/SBT	CAZ	CTX	CFPM	IPM	β -ラクタマーゼ
1	2	2	8	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	2	-
3	16	8	>128	4	2	32	16	0.25	0.5	Class C
8	8	4	>128	64	16	4	64	0.125	0.5	Class C
13	>128	2	4	>128	8	1	>128	16	0.25	Class A*

*ESBL

表5 カルバペネムの体内動態

Carbapenem	dose (mg)	ivd (min)	C _{max} (mg/ml)	Vd(β) (l)	t _{1/2} (h)	AUC (mg·h/ml)	UR (%)
IPM (S) ¹	500/500	30	40.1	(V _i) 7.1	0.97	41.4	72.8
PAPM/BI ²	500/500	60	27.5	19.5	1.19	45.2	28.5
MEPM ³	250	30	15.8	22.5	0.98	16.3	59.5
	500	30	26.9	22.0	1.03	33.9	64.2
BIPM ⁴	300	60	17.3	15.4	1.03	29.2	63.4
S-4661 ⁵	250	30	18.1	(V _e) 7.8	0.90	20.2	74.5
	500	30	33.1	(V _e) 7.1	0.86	34.4	74.5

¹ Chemotherapy 33 (S-4), 357 (1985) 中田ら

² Chemotherapy 39 (S-3), 242 (1991) 中島ら

³ Chemotherapy 40 (S-1), 258 (1992) 中島ら

⁴ 薬理と治療 22 (4), 1879 (1994) 中島ら

⁵ 34th ICAAC Orlando, Florida, 1994 M. Nakashima

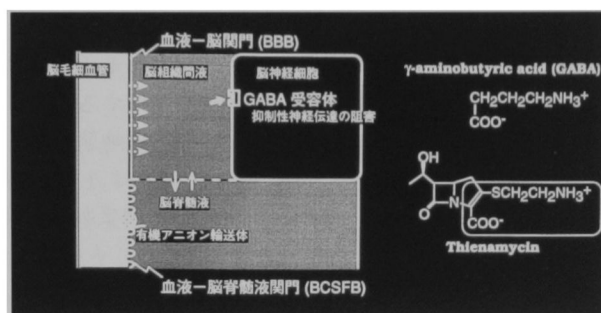


図5 β-ラクタム剤の中樞毒性のメカニズム

4回といった投与方法が必要となります。臨床的にはある程度煩雑さがあるので、今後はすでに見出された血中半減期が4.5時間といった long-life のカルバペネム薬開発も試みられるべきであります。また、デハイドロペプチダーゼ-1 (DHP-1) に安定なカルバペネム薬の開発はすでに常識となりました。

カルバペネム薬の今後の開発の方向をさらに望むとしたら抗 MRSA 抗菌力の増強、殺菌効果が弱いといわれる腸球菌属に対する bactericidal 効果、そして緑膿菌への抗菌力の増強、血中半減期の延長による患者負担の軽減、中間体発酵による大量生産の可能性と製造コストの削減などがあります。また、安全性、特に中枢神経毒性の軽減化は今後も絶対目が離せない改良ポイントと考えます。

【熊本】 ありがとうございます。ただいまのカルバペネム系の薬剤のいろいろな抗菌力の問題および副作用の問題について詳しくご説明いただきました。これについてまたあとのパネルディスカッションのところでご検討いただきたいと思います。

それでは次にそういう薬剤を実際に臨床に応用した場合に、臨床効果はどうか。今後どういう方針でこういう薬剤をカルバペネム系の薬剤を使っていけばよいかという点について、非常に臨床に沿った問題点について那須教授からお話を伺いたいと思います。

那須教授は長崎大学ご卒業の後に、内科学の講師を経られて大分医科大学の助教授に移られて、60年から内科学の教授としてご活躍です。先生よろしくお願います。

(C) 臨床的立場から

那須 勝

大分医科大学第二内科教授

【那須】

はじめに

最近の新しい抗菌薬の臨床への登場は、セフェム、カルバペネム系、ペネムのβラクタム系薬およびニューマクロライド、ニューキノロンが中心となっています。カルバペネム系薬は imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) の3剤が臨床に使用され大きな治療効果が得られています。今回は、ペネムはまだ一般の臨床家に認可がおりていないので、カルバペネム薬を中心にその現状を検討し、今後の動向について若干の考察を加えてみました。

βラクタム系薬の臨床への登場と耐性菌

ペニシリン G に始まったβ-lactam 系薬は、最初はグラム陽性菌のみに抗菌活性を示していましたが、その後、いろいろと工夫が加えられてセフェム、モノバクタム、カルバペネムへと開発が進み、その抗菌活性、抗菌 spectrum も少しずつ増強拡大されてきて、現在は臨床にて遭遇する細菌感染症の起炎菌をほとんど抑えることのできる broad spectrum のものへと発展してきています。

一方では、このような優れた抗菌薬の開発にともなって、耐性ブドウ球菌、*Pseudomonas aeruginosa*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), β-lactamase 産生菌などの新たな耐性菌が台頭し、臨

床の場を攪乱させていることも事実であります。

図1に、カルバペネム系薬4剤と piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ) の臨床分離菌に対する MIC₉₀ を示します。カルバペネム系薬は *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* には抗菌活性を示さないが、全般に広域抗菌 spectrum を持ち、比較的強い抗菌活性を示しています。

近年、カルバペネム耐性のメタロβ-lactamase 産生の *P. aeruginosa* とか、*Serratia*, *Bacteroides fragilis* などの出現が報告されていて、常に耐性菌の出現には注意が必要です。

耐性菌の出現は、臨床の場では常に経験されるが、これは抗菌薬の使用量との間にもっとも関係が大きいことがわかっています。図2には、我が国における注射用抗菌薬の消費量(推定)を示しました。セフェムは世代分類はしていませんが、第三世代セフェムの消費量が低下し、ペニシリンはほぼ平行状態、カルバペネムは少しずつ消費量が増加し、モノバクタムは少し減ってきています。これに対して、*S. aureus*, それから *P. aeruginosa* は IPM 耐性菌が少しずつ増加しています。

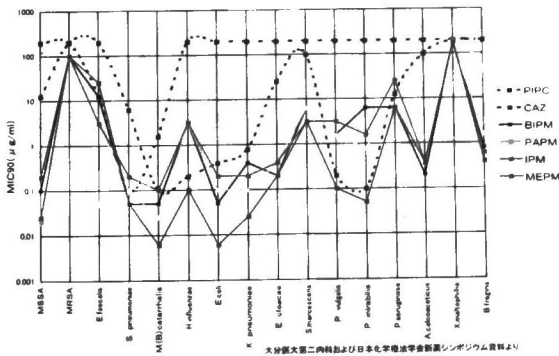


図1 臨床分離株に対するカルバペネム CAZ, PIPC の MIC₉₀

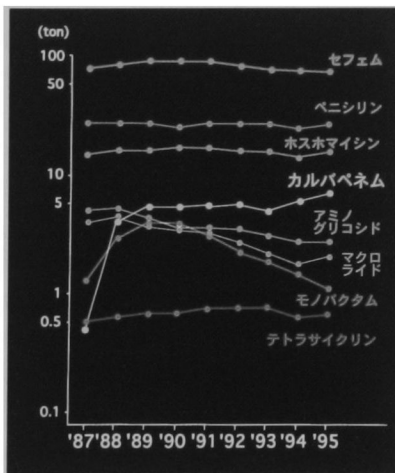


図2 主な注射用抗菌薬の消費量(推定)

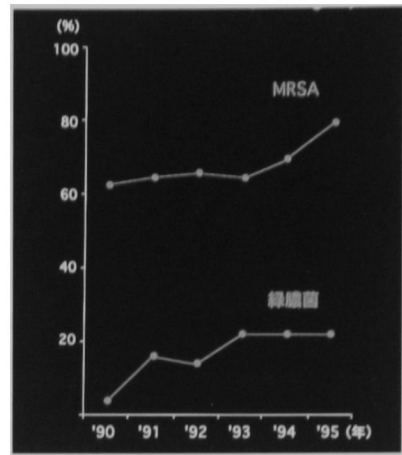


図3 Imipenem に対する緑膿菌、MRSA の耐性率 (≥16 μg/ml)

大分医大病院における1つの大学病院における成績としてこれらの推移を見てみると、第三世代セフェム、モノバクタムの使用量はやはり低下し、第一世代セフェムとカルバペネムは増加傾向にありました。そして院内感染の原因菌として代表的な MRSA, *P. aeruginosa* の IPM 耐性率は、全国の成績と同様に両者ともに耐性率が高くなってきている傾向がみられました(図3)。

また、カルバペネム薬が使用されだした1987年からの入院患者の喀痰からの代表的な分離菌の推移をみてみますと、*S. maltophilia* は少しずつ増加している傾向がありました。すなわち、カルバペネム薬が臨床に登場して以来、カルバペネム耐性菌が少しずつ増加している事実は明らかであります。

院内肺炎とカルバペネム

以下、私たちの教室における院内感染肺炎例について、カルバペネム薬の臨床効果の現状を示します。図4は、院内肺炎から分離された菌の推移を示したものであります。本院は1982年に新設医大病院として開院し、最初は腸内細菌、*P. aeruginosa* などの糖非発酵グラム陰性桿菌が多かったが、その後、グラム陽性球菌、糖非発酵グラム陰性桿菌がかなりを占めるようになり、嫌気性菌とか腸内細菌は少なくなってきています。

さらに菌種別の頻度をまとめてみますと(図5)、ど

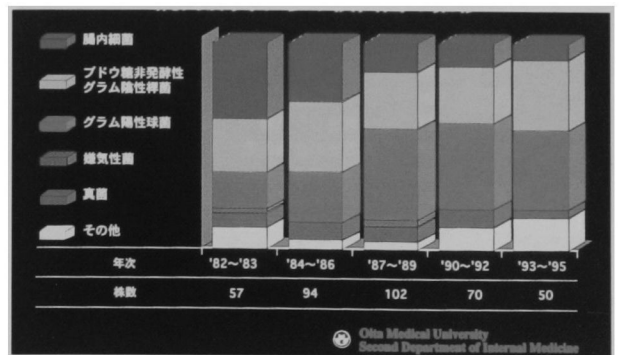


図4 院内肺炎からの検出菌の推移1

の年代をみても *P. aeruginosa* がもっとも多く、MRSA を含む *S. aureus* は少しずつ増加傾向にあり、*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. などの腸内細菌は減少していました。院内肺炎の起炎菌はこのように少しずつ変化してきていることが理解されます。

このような院内肺炎に対して、現在カルバペネム薬 3 剤が使用されています。本薬を使用する対象症例は、一般に難治性で中等症以上の重症細菌感染症にいわゆる切り札的な使用法がなされているのが現状であります。カルバペネム使用例について、その基礎疾患別に有効例と無効例別に検討してみました (図 6)。

有効例 31 例は、呼吸器疾患を基礎疾患として発症した症例が多く、無効例は ATL, 白血病, 悪性リンパ腫などの血液疾患, 肺病に併発した院内肺炎が多い傾向にありました。その起炎菌は、肺炎球菌, 嫌気性菌は有効例に多く、*P. aeruginosa*, *S. aureus* は両方にはほぼ同様の分布を示していました (図 7)。

以上の成績から、院内肺炎でもっとも問題となる *P. aeruginosa* や *S. aureus* による感染症は、その耐性度にも関係するが、基礎疾患の状態によってその有効性が大きく変わることが理解されました。

背景因子について比較してみますと、白血球数の減少, 好中球の減少, 総蛋白の減少した患者, それからステロイド剤使用例, このような症例に無効例が多い傾向でありました。無効例はやはり重篤な基礎疾患があり、*P. aeruginosa* その他の耐性菌が起炎菌としてあ



図 7 カルバペネム使用症例の検出菌 (院内肺炎)

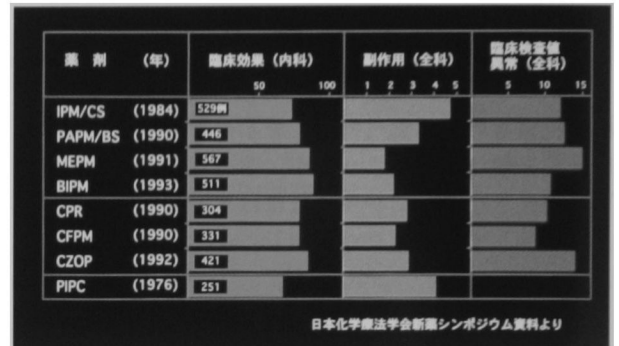


図 8 カルバペネム系薬の臨床効果と副作用

げられ、院内肺炎の治療は宿主側の要因のために、抗菌薬のみでの治療に限界があることを示した成績と思われる。

さらに日本化学療法学会新薬シンポジウムによる内科領域感染症の有効率を検討してみた (図 8)。いずれも 75 ないし 90 % の有効率が得られていますが、カルバペネム薬は約 10 ないし 25 % が無効例でありました。この有効率をさらに 100 % 近くに、副作用、臨床検査値異常を限りなく 0 % に近づけるといえることが、いまからの化学療法目標となるように思われます。

カルバペネムと臨床

カルバペネム 3 剤, セフェム 3 剤の治療後になお消失せずに存続した菌の菌種を比較しました (図 9)。カルバペネムは *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* が, セフェムでは *Enterococcus*, それから嫌気性菌が有意に消失しにくく, 残存していました。菌交代としての出現菌は, カルバペネムはセフェムに比べると, *S. maltophilia* が有意に多く出現していました。その他の *Staphylococcus* や *Enterococcus*, *P. aeruginosa* はセフェム系使用例に出現率が高かったが, カルバペネム使用例と比較して統計学的には有意差はありませんでした。

このように臨床効果は、基礎疾患の宿主の条件によって異なってきますが、菌の消失率や交代菌の出現は *in vitro* における抗菌活性の成績を十分に反映していません。したがって、臨床の場では、抗菌薬の使用法、特にその使用量と使用期間について十分工夫を加えるこ

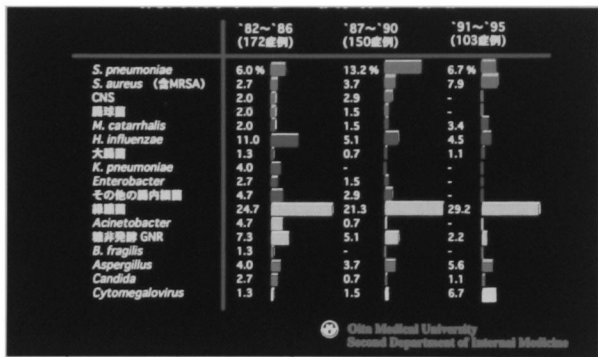


図 5 院内肺炎からの検出菌の推移

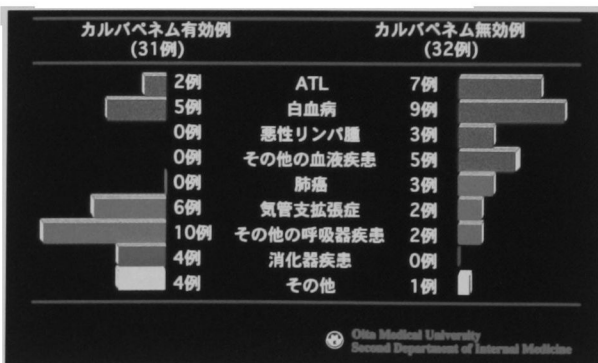


図 6 カルバペネム使用症例の基礎疾患 (院内肺炎)

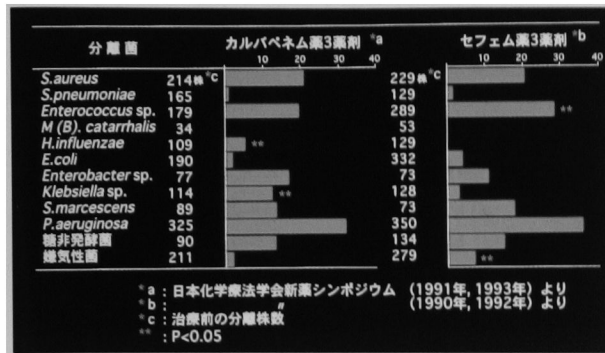


図9 カルバペネム薬とセフェム薬治療後の存続菌比率

が必要と思われま。

さて、カルバペネム薬を使用する場合、いわゆる単剤療法が併用療法かがしばしば議論になります。Empiric therapy, すなわち経験的な治療において meropenem のみの monotherapy と ceftazidime と amikacin (AMK) の併用療法による臨床効果について敗血症 (Aalberg, Co., et al.: J. Antimicrob. Chemother. 36: 157, 1995), 癌化学療法後の好中球減少患者の発熱 (Cometta, A., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 40: 1108, 1996) に対する response を文献的に調べてみました。

いずれも compromised host の empiric therapy としてカルバペネムのみの単剤療法は, CAZ と AMK の併用療法と同じ効果が得られていて, カルバペネムの有用性を示している成績と思いここに紹介しました。

まとめ (表1)

カルバペネム薬は現在, 中等症ないし重症の細菌感染症, compromised host 感染症に使用されています。ペニシリンが臨床使用されてから 50 年目の現在では, いわゆる non compromised host 感染症の治療はすでに完成の域に達しています。

今後の化学療法は compromised host に併発した細菌感染症の中で, 無効例を限りなく少なくするようにし,

表1 カルバペネム系薬への期待

過去:

- 一般家庭で発症した細菌感染症 (non-compromised host 感染症)

現在:

- 中等症, 重症の細菌感染症
- 免疫不全症における細菌感染症 (compromised host 感染症)

将来:

- 耐性菌対策
緑膿菌, MRSA, インフルエンザ菌, *X. maltophilia*, *B. fragilis*, Extended-spectrum β -ラクタマーゼ産生菌, メタロ β -ラクタマーゼ産生菌, PBP の変化, 膜透過性の変化
- 広域抗菌スペクトラム, 抗菌活性, 臓器移行性の増強
- 低副作用
- 安価
- Empiric therapy の first choice

副作用発現や耐性菌発現を少なくするように抗菌薬の投与法に工夫を加える必要があると考えられます。そのためは, 最小の使用量で最大の効果を得るような工夫, そして宿主条件を考え, 耐性菌対策を行い, 将来のカルバペネム薬は, compromised host 感染症の empiric therapy の first choice として誰にでも手軽に使用されるようになることが必要かもしれません。

【熊本】 ありがとうございます。カルバペネム系の薬剤の臨床効果とその使用の仕方等についてのご意見も伺いました。それでは時間の許すかぎり 4 人のスピーカーの間でのパネルディスカッションに入りたいと思います。

最初にご紹介したように, 50 年前に開発されたペニシリン G が球菌を中心とした抗菌, それが桿菌属に spectrum を広げていきましたけれども, やはり耐性菌の出現によって問題点を起こし, それに対する対応薬としてセフェム系の薬剤が開発されました。

しかしセフェム系の薬剤が球菌系に関する問題点を残し, それについてのある程度の解決策は講じられていても, 十分でないということでもまた違った立場からのカルバペネム系の薬剤が開発されてきました。これはさきほど嶋田教授がかなり完成に近い β -lactam 系薬の出現という期待を込めたお話でしたけれども, しいまのお話ですとなおいろいろの問題点を残している。そういう問題点を今後どのように解決していくかということが, これからの議論になるのではないかと思います。

それからもう 1 つは, そういうよい薬があるけれどもそれに頼りすぎないでもう少し使い方に工夫がいるのではないかというお話も, 最後の那須先生のお話にもありました。その点も含めて時間の許す限り議論を続けたいと思います。

(紙面の都合上ディスカッションの部分は削除しました)

2. 化学療法の将来の展望

司会: 熊澤 淨一

九州大学医学部泌尿器科教授

【熊本】 それではさっそく日本化学療法学会特別企画の学術集会「ペニシリンの半世紀」の最後のセッションをはじめさせていただきます。日本化学療法学会の紺野理事長から化学療法の将来の展望というお話を伺うことになっております。皆様ご承知のとおり, 紺野先生は小児科医という臨床の立場からあるいは臨床病理学教室の臨床細菌学者の立場から, また行政のいろい

ろな多くの委員会の委員の立場から、すなわち3つの方向から化学療法をいつもみておられます。したがって化学療法の将来の展望というお話をお伺いするには最適の方であることは皆さんご同意いただけると思います。この学術集会にご承知のとおり、1部と2部に分かれていまして、1部は11月13日、東京の日比谷公会堂でこれも盛会裏に行われたのですが、いろいろな企画の時間が延びまして、理事長としての先生のお話がほんの少ししかお聞かせ願えなかったのが残念でございました。

本日はそのおりの思いの丈を十分にお話しただけなものと思っています。先生今日は時間はあるようなので思いの丈をよろしくお話し下さいませ。それでは先生、どうぞよろしくお祈りします。

化学療法の将来の展望

紺野 昌俊

日本化学療法学会理事長

【紺野】 お集まりいただきました会場の皆様ならびに演者と司会の方々に、心からお礼を申し上げます。本日のまとめを申し上げる前に、去る11月13日東京において開催されました市民公開講座のまとめについて、少し触れさせていただきます。

市民公開講座は、1,101名という大勢の方の参加を得て開催されました。ラウンドテーブル・ディスカッション「市民生活と抗生物質」においては、問題が多方面にわたることもあって時間も足りず、司会の熊澤教授にしてみれば、もう少し突っ込んだ討論をなされたかったものと拝察しておりますが、会場は笑い声も沸き上がる和やかな雰囲気にも包まれ、無事に終了することができました。皆様のご協力の賜物と心より感謝致す次第です。

当日話されたことの第一は、せっかく先人の努力によって与えられた抗生物質であるから、大事に使おうということでありました。しかし、ヒトに使われる抗生物質もさることながら、世界の人口の増加と共に、生きていくために必要な蛋白質資源確保のためには、抗生物質はまだ必要だということでありました。

第二には抗生物質は「使えばなし」にするのではなく、いつ止めるのか、その判断を誰がするのか、ということが話し合われました。むしろ、そのような話し合いが医療の現場で十分になされることが、インフォームド・コンセントの原点であると共に、抗生物質の適正な使い方の原点であるということでありました。

人類は地球上に出現してから、今日まで飛躍的な発展を遂げて参りました。その間には、いくつもの危機

がありました。その1つに疫病がありました。その危機を乗り越えることのできたのは、ヒトに備わった免疫の力と生活の智恵とでもいふべき「隔離する」ということでありました。

しかし、「隔離する」ということは、人を差別するという悲しい出来事をたくさん生み出してまいりました。それは今でもあります。AIDSにおいてしかり、MRSAもしかり、病原性大腸菌O157もまたしかりであります。癩予防法が撤廃されたのはごく最近のことです。悲しい出来事を少なくすることも医学に背負わされた仕事であります。

日本ほど、抗菌薬が潤沢に、自由に使える国は世界のどこを探しても見当たりません。それは日本の医療制度のお陰であります。しかし、その医療制度も財政危機にあることはご承知の通りであります。

この間、私共はあまりにも抗生物質に依存し過ぎていたのではないのでしょうか。疫病に限らず、感染症を防ぐ基本は免疫であります。そのためには、より安全で確実な予防注射の開発は是非とも必要であります。抗生物質の使用は最小限にすべきです。

しかし、21世紀に向かつてのより高度な医療のためには抗菌薬を欠かすことはできません。また、どのように適正に使用したとしても、それによって生ずる耐性菌は防ぎようもなく、嚴重な監視が必要であります。常に新しい耐性菌の出現を予測し、それに対応する新しい抗菌薬の開発に取り組んで行かなければならないことも現実であります。

本日、この学術集会で話し合われたこともまた、そのことに尽きると思われます。

抗菌薬は狭領域から広領域抗菌薬へと開発は進んでまいりました。そして様々の問題を含んでおります。

たとえば、抗菌薬の開発は、もはや、これ以上の広領域抗菌薬は必要なのかというところまで進んできたようにも思えます。おそらく、今後どうすればよいのかととまどっておられる開発企業の方もおありかと存じます。

その回答は、順次、問題をあげて説明してまいりたいと存じます。

まず、広領域抗菌薬は現在軽症から重症に至るほとんどすべての感染症において一様に使用されております。はたして、それでよいのかということでもあります。

次には、感染予防薬としても、虫垂炎手術のような軽い外科疾患から心臓外科手術のような重篤な疾患の感染予防にまで、同じ広領域抗菌薬が使用されております。はたして、これでよいのだろうかという問題もあります。

第三には臓器移植や白血病のように患者を免疫不全状態において治療を加えるような疾患においても、広領域抗菌薬は実に長期間にわたって使用されてお

す。はたしてヒトを無菌にすることは可能なのか。また、新たに生ずる耐性菌に、どのように対応するのかという問題もあります。

第四に、感受性を有していても除菌することのできないバイオフィルム形成の菌に対して、どのように対応していくのかという問題もあります。

本日、熊本教授の司会のもとに行われたシンポジウムは、それらのことをうきばりにしていたように思います。

これからの高度な医療を支えるのに広領域抗菌薬は不可欠であります。しかし、医療が高度になればなるほど、その狭間を縫う、強力な狭領域抗菌薬も必要であります。それらは毒性は強くとも、救命的な働きをするものであります。そして、何よりも重要なことは、今後は患者の状態に応じて、それらの抗菌薬を正しく使い分けすることができる専門医の養成こそ不可欠であるということでもあります。

しかしながら、このような願いは実現に至っておりません。その理由は、抗菌薬の開発には安全性のみが強く求められ、特殊な病態において使用される抗菌薬にあっても、同じ水準で取り扱われ、開発費がかかるところにあるようであります。

これからの医療の複雑さを考える時、一般の感染症の治療に用いられるべき抗菌薬と、より高度な医療を支えるために必要な抗菌薬は区別されるべきであります。それを使用できる医師もまた区別されるべきであります。

一方、一般の感染症に用いられる抗菌薬も、問題を提起しております。図1に米国におけるインフルエンザ菌と肺炎球菌による小児の細菌性髄膜炎の発症率を本邦のそれと比較したものを示します。米国においてはインフルエンザ菌 Type b によるワクチンが1990年

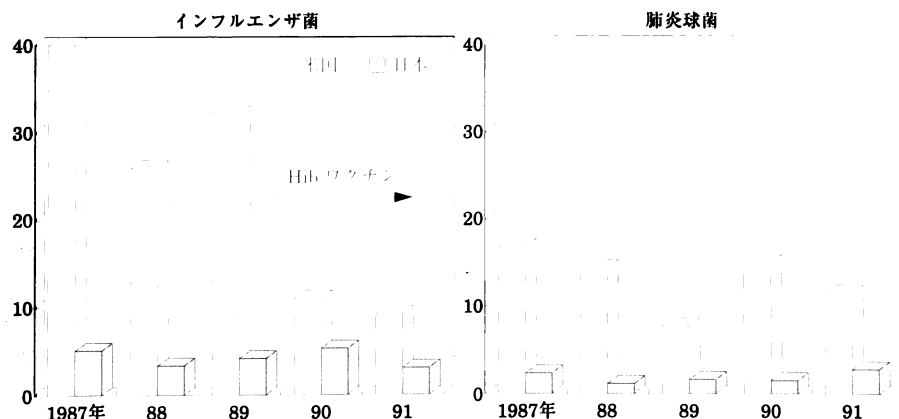
頃より使用され始め、インフルエンザ菌性髄膜炎は急速に減少してきております。しかし、それでも日本の発症率より高いのであります。肺炎球菌性髄膜炎の発症率もまた米国の方がはるかに高いのであります。

このような発症率の差は、なぜ生じたのでしょうか。それは日本では小児の感冒の多くに抗菌薬が細菌二次感染予防として使用されていることに起因すると思われるのであります。抗菌薬の感染予防的使用については多くの批判のあるところでもあります。しかし、こと小児の感冒に関する限りは、今までのところ、いかに耐性菌出現の原因となるとの批判を受けようとも、小児の命との兼合いにおいて有用であったといわざるを得ないのであります。

しかし、今、小児の急性気道感染症からは肺炎球菌あるいは化膿レンサ球菌の検出率が高まってきております。しかも、それは、多くの経口セフェム系薬剤が使用されている中で起きてきているのであります。現健康保健制度のもとでは細菌検査は軽視され、経験的な抗菌薬の投与に終始してきた結果であります。咽頭の所見すら正確に把握しないで、抗菌薬にのみ依存する医師が増えてきたことは否めないのであります。医学教育の中に感染症学を復活させることが急務であります。

これからの高度な医療には、抗菌薬に限らず、あらゆる抗微生物薬の開発が必要であります。図2と図3に現在市販あるいは開発中の抗ウイルス薬を示しますが、多くは生命の起源ともいべき DAN 合成のいずれかを阻害する物質であります。造血障害も強く、現在の抗菌薬開発の理念からすれば、開発を断念せざるを得ないような物質であります。

そういった意味からは、図3に示すプロテアーゼ阻害薬の方が、まだ選択毒性に優れているようにも思え



米国：National Diagnosis and Procedures, National Hospital Discharge Survey. CDC より引用。1990年頃よりインフルエンザ菌 Type b ワクチン施行。
日本：感染症サーベイランス事業年報（厚生省保健医療局結核・感染症対策室）および日本統計年鑑（総務庁統計局）より推測した。実際の発症数は推測値より少ないと思われる。

図1 小児における細菌性髄膜炎の発症率
(0~4才児10万人当りの発症者数)

適応疾患	逆転写酵素阻害剤	
	スクレオチド系	非スクレオチド系
HIV 感染症	Zidovudine (AZT) 	nevirapine (NVP)
	didanosine (ddI) 	
	zalcitabine (ddC) 	
	lamivudine (3TC) 	
	sanilvudine (d4T) 	
VZV 感染症	aciclovir (ACV) 	
CMV 感染症	ganciclovir (DHPG) 	foscarnet

図2 抗ウイルス薬 (1)

適応疾患	プロテアーゼ阻害剤	
	化学構造	
HIV 感染症	indinavir sulfate ethanolate 	
	ritonavir 	
	saquinavir mesylate 	
	nelfinavir mesylate 	

図3 抗ウイルス薬 (2)

るのですが、いずれの物質もいくつかの不斉炭素原子を有する光学異性体で、肝で代謝を受けることは必定で、他の薬物との相互作用も強く、加えて強烈な嘔吐あるいは出血性素因を伴うものが多いのであります。これからは抗菌薬をも含めて、毒性を有する薬の使用には専門医が必要であるという理由でもあります。

本来、病原微生物による発症を防止するには、病原微生物の体内への侵入を阻止することが第一であります。そのためには感染を受けない手だてが重要であります。しかし、もっと重要なことは、病原微生物に対する特異的な抗体を持つことでもあります。次は体内に侵入してきて、病原微生物を細胞に定着・増殖させないことであります。

ワクチンの接種をする人口は年々減少しつつあります。抗菌薬の開発に比して、ワクチンの開発は必ずしも進んでおりません。むしろ、現在は病原微生物が体内に侵入してきた後に生ずる第2段階の生体反応の研究が盛んに行われているのが現状であります。

これからの化学療法にはサイトカインの併用を考えることは必須であります。しかし、もう1つ付け加えるなら、より副作用の少ないワクチンあるいは血清療法をも考慮に入れるべきです。バイオテクノロジーがここまで開発されてきた現状において、それは不可能なことではないと考えるのであります。

医療がいかに高度になろうとも、最終疾患としての感染症は免れません。そして、それを支えるのが化学療法であります。今後とも、正しい化学療法の在り方について研究を進め、普及していくことは極めて重要であります。それと共に、どのように適正な化学療法を行っても生じてくる新しい耐性菌、新しい病原微生物に向かっての化学療法剤の開発は常に怠ってはならないと考えるのであります。

微生物は人類が生まれてくる以前から地球上に存在しておりました。化学療法の発展は、感染症を克服したかのように見えました。しかし、その間に細菌はよみがえり、感染症もまたよみがえろうとしております。感染症を克服できたと考えられていた期間は、ペニシリンが開発されてからわずかに50年という、地球規模から見れば「ほんの一瞬」にしか過ぎないのであります。感染症を克服したと考えるのは大きな誤りのようであります。もはや病原微生物を撲滅するのではなく、耐性となった菌を異常に増殖させないよう、共存の道を考えるべきでありましょう。

本日、ご多忙中をお集まりいただいた方々に心から御礼を申し上げ、まとめの言葉といたします。最後になりましたが、日本化学療法学会西日本支部総会会長という多忙なお仕事のかたわらにおいて、この「ペニシリンの半世紀」という市民公開講座、ならびに全

国学会の企画・実行委員長を務めていただいた河田幸道教授をはじめ、この行事を実質的に支えていただいた岐阜大学医学部泌尿器科学教室の皆様は厚く御礼の言葉を述べたいと存じます。本当に有り難うございました。

【熊澤】一言御礼申し上げたいと思います。先生には本当に短時間のうちに、スライドも非常にわかりやすいものをお使いいただき、先生の常日頃考えておられることを真にたくみにお話しいただきましたことを感銘深く拝聴させていただきました。先生がご企画なされ、また河田先生がマネージメントされた「日本化学療法学会特別企画学術集会・ペニシリンの半世紀」がこれで全部終わったわけですが、こういう企画は半世紀ごとにしか行えないということになります。これは本当にエポックメイキングなものであったと思っています。そこに私も参加させていただいたわけですが生涯の大きな思い出になりました。このような機会をおつくりいただいた紺野先生に最後にもう一度心から御礼申し上げたいと思います。ありがとうございました。

先生、もう1つお願いがあるのですが、ぜひペニシ

リンの1世紀というのも開催していただいて、そのときには先生も参加していただければと思います。

閉会の辞

河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科教授

【河田】本日は日本化学療法学会の特別企画、ペニシリンの半世紀にかくも多数の皆様のご参加をいただき、また熱心に最後までご聴講を賜りましてまことにありがとうございます。本日の講演内容は日経メディカル2月号に掲載されるとともに、後ほど日本化学療法学会雑誌にも掲載されることになっております。ぜひご覧いただきたいと思います。本日のこの会議がこれから50年間の感染症治療を考えていく上での1つのステップになることを期待しています。それではこれをもちまして閉会とさせていただきます。まことにありがとうございます。

~~~~~

日本化学療法学会では、上梓特別企画学術集会【ペニシリンの半世紀】の別刷を作成いたしました。

別刷を必要とされる会員各位は、注文部数を6月30日までに、FAXにて学会事務局にご連絡下さい。

価格は未定ですが、時価にてお分けする予定にしております。

別刷部数ならびに価格等についてのお問い合わせは事務局までお願い致します。

日本化学療法学会事務局 Fax 03-5434-0843