

### 移植に伴う感染症とその対策 —特に肝臓と小腸について—

北海道大学第1外科 藤堂 省、古川 博之

肝臓移植は、手術手技、臓器保存、免疫抑制、術後管理等の著明な改善により、過去30年間に大きな躍進を遂げて、現在欧米では末期肝疾患に対する一般的な治療として定着している。この結果、アメリカでは毎年肝移植の件数が増加しており、1997年には4,000件を越す肝移植が120以上の施設で行われている。現在、肝移植の1年生存率は約85%、5年生存率は約75%である。他方、小腸移植は肝移植と同時期に最初の症例が行われているにもかかわらず、長期生存者が出るのは1990年になってからである。現在までアメリカでは約200の小腸移植が行われているが、その成績は改善しつつあるものの現在でも1年生存率は70%、5年生存率が約50%という状態で臓器移植のうちでは最低の結果である。これは、小腸が拒絶反応をコントロールしにくい臓器であり、そのために通常の肝移植の2倍から3倍の免疫抑制剤を必要とすることと、小腸が外界とのバリアを果たしている臓器であることから感染症が起りやすいことに起因する。いずれにしても、感染症は肝移植及び小腸移植患者の死亡の主因であり、移植患者に携わる者は、問題となる感染症の種類・頻度・好発部位・好発時期・危険因子などを熟知しておく必要がある。

移植後感染症を時期別に考えると、術直後から1カ月にかけては、細菌または真菌による感染症が多く、長時間の手術・術前ビリルビンの高値・術後抗生物質の長期使用・大量輸血・再開腹（再移植を含む）などがこれを悪化させる。部位別では、頻度の高いものから腹腔内・肺・血液・創部・静脈カテーテル・尿路の順となる。菌血症が出現した場合は肝動脈閉塞症や胆道系合併症等の原因を念頭におかなければならない。細菌感染では、耐性菌の出現で日本ではMRSAやVRSA、アメリカではVREF(バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フィシウム)が問題となっており、VREFに関しては未だ十分な治療法がない。真菌感染はカンジダによるものが多く、消化管のものについては、マイコスタチン・アンフォテリシンBなどの非吸収性経口剤の投与で予防が図れるが、播種性または深在性感染症についてはフルコナゾールやアンフォテリシンBの全身投与が必要となる。

術後早期に問題となるウイルス感染症は単純ヘルペスによるものであるが、アシクロビルで予防可能である。

術後2カ月から6カ月にかけての感染症の発症は免疫抑制剤と関わりが深く、頻回のステロイドパルス療法、OKT3の使用はいずれも重篤な感染症を引き起こす。真菌では、アスペルギルスやクリプトコッカスによる感染症が問題となるが、特にアスペルギルス感染症は、アンフォテリシンB大量投与を行っても、致死率がほぼ100%であり現在は有効な治療法が確立されていない。CMVはこの時期の代表的なウイルス感染症である。最近CMVアンチゲネミアの測定を行うことにより、CMVの早期診断が可能となり、臨床症状が出現する前に治療を行うことも可能となった。小腸移植ではCMVがグラフトに発症しやすく、現在はドナーにCMV抗体陰性のものを選んだり、術後にガンシクロビルとCMV免疫グロブリンを長期間予防投与している。EBウイルスはPTLD (posttransplant lymphoproliferative disorders)と言われる悪性リンパ腫を発症するので問題となる。肝・小腸移植とも小児例に多く、全身いずれの臓器にも発症しうるが、小腸移植ではグラフトに発症する傾向がある。治療としては、免疫抑制剤の減量または中止、アシクロビルまたはガンシクロビルの投与、抗EBウイルス免疫グロブリンの投与、効果なきときは、養子免疫療法(LAK)や化学療法を用いる。また、カリニ肺炎もこの時期に起こるが通常はトリメトプリム・スルファメトキサゾールの投与で予防可能である。

上記のように、移植時には様々な感染症が起り得るが、術前に移植患者の十分な評価による感染症のスクリーニング、術中・術後の予防的薬剤の投与、感染症の早期発見・治療が成績改善には必須である。又、免疫抑制は、拒絶反応が無くしかも感染症を起こさない程度が最適であり、肝移植のほとんどはこれによって可能であるが、小腸移植では、拒絶反応と感染症が同時に起こることも多く、今までの非特異的な免疫抑制にかわって特異的な免疫抑制で成績を上げようとする試みがなされている。

## 微細構造から見た抗菌薬の作用点

京都薬科大学 微生物学教室 西野武志

細菌細胞もヒト細胞も同じ生きた細胞であり、細胞の増殖などの生命を維持するための基本的な機構は同じであるにもかかわらず、抗菌薬は細菌細胞とヒト細胞の微妙な相違点に働いて、著しく異なる作用を示す。この抗菌薬の選択毒性を理解するためには、細菌細胞とヒト細胞の構造上の相違点を知る必要がある。

細菌細胞は原核細胞に属するが、ヒト細胞は真核細胞に属する。これらの細胞間の主要な相違点は、細菌細胞にはペプチドグリカンよりなる細胞壁が存在するが、核膜がなく、ヒト細胞はこの逆で、細胞壁が存在しないが、核膜を有する事である。また、蛋白合成工場のリボソームは、細菌細胞の場合70Sで、これは50Sと30Sのサブユニットより構成されている。一方、ヒト細胞ではミトコンドリアを除けば80Sよりなり、これは60Sと40Sのサブユニットより構成されている。RNA合成に必要なRNAポリメラーゼは、細菌細胞には1種類しか存在せず、ヒト細胞には4種類以上存在する。さらに、二本鎖DNAを切断、再結合することにより、DNAを負のスーパーコイルにするジャイレース活性やDNA複製後の二本鎖DNAの分離を行うトポイソメラーゼIV活性が細菌細胞に存在する。

抗菌薬は上記に述べた様な相違点に特異的に作用し、それぞれ特有の障害作用を示す。例えばペニシリン、セフェム、カルバペネム、モノバクタム等のβ-ラクタム薬は細菌細胞固有の構造である細胞壁に作用する。しかし、グラム陰性菌の細胞壁には、グラム陽性菌の細胞壁には存在しない外膜が存在するので、β-ラクタム薬による形態変化もグラム陽性菌とグラム陰性菌では大幅に異なってくる。即ち、大腸菌等のグラム陰性菌にβ-ラクタム薬を作用させた場合、細胞壁合成酵素のPBP1a、1bが阻害されると、細胞は殆ど伸びずにスフェロプラストを形成し、溶菌する。PBP2が阻害されると、桿状形態を失い球形化

し、PBP3が阻害されると、隔壁の合成が停止し、菌体は時には何百倍にも伸長化する。一方、ブドウ球菌等のグラム陽性菌にβ-ラクタム薬を作用させた場合、細胞壁の合成が阻害される結果、グラム陰性菌では殆ど観察されないペプチドグリカンの前駆物質が蓄積した顕著な隔壁の膨隆像が観察される。そして作用時間の経過と共に、この膨隆した隔壁形成部位が自己融解酵素により消化され、溶菌する。また、同じ細胞壁合成阻害剤であってもホスホマイシンの作用を受けたブドウ球菌では、β-ラクタム薬作用時に観察されたような隔壁の膨隆像は全く観察されず、その溶菌過程もβ-ラクタム薬とは異なっていることが示唆された。

アミノ配糖体抗生物質は他の蛋白合成阻害薬に比べて、短時間内に非常に優れた殺菌作用を示す。私共は微細構造を観察することによりその理由を解析してきたが、緑膿菌やセラチア等のグラム陰性菌では、アミノ配糖体の作用により外膜や内膜が障害を受けている様な像が観察されており、この事が殺菌作用に密接に関与しているものと考えている。また、マクロライドやテトラサイクリン系抗生物質をブドウ球菌に作用させた場合、作用時間の経過と共に細胞壁が顕著に肥厚してくる。この現象は、これらの蛋白合成阻害薬が自己融解酵素を活性化してこないために起こると考えられており、β-ラクタム薬とこれらの蛋白合成阻害薬との間に観察される拮抗現象も、同様な理由によるものと思われる。

RNA合成を阻害するリファンピシンやDNA合成を阻害するキノロン薬、さらには外膜のリポ蛋白の合成を阻害するグロボマイシン等でも、それぞれの作用機序に対応する微細構造の変化が観察されており、本教育講演ではこれらの結果も含めて紹介したい。最近、ピロリ菌の微細構造を観察しており、時間があればこの結果も触れてみたい。

## 薬物代謝よりみた抗菌薬の相互作用

北海道大学薬学部代謝分析学講座 鎌 滝 哲 也

はじめに

薬物を併用すると、それぞれの薬物を単独で用いた時には見られない、思いがけない副作用が現れることがある。一般に薬物は薬理学的な観点から薬効の増強や副作用の軽減を期待して（薬力学的相互作用）併用されるが、このような予期しない相互作用はそれぞれの薬物が他方の薬物の代謝を阻害するために起こることが多い（薬物動態学的相互作用）。薬物動態学的な薬物相互作用の典型例としては、ソリブジンと5FUの併用、エノキサシンとテオフィリンの併用による副作用の発現など知られ、記憶に新しいところである。

チトクロームP450（以下P450またはCYP）は薬物代謝に関わる代表的な酵素である。この酵素には多数の分子種が存在する。各分子種はある程度の基質特異性を持っており、広範な薬物を代謝することが出来る。この酵素ことにP450の一種CYP3A4が関わる薬物動態学的な薬物相互作用が近年注目されている。CYP3A4はヒトの肝に最も多く存在している分子種であり、しかもこのP450分子種で代謝される薬物の種類が多いところから、本講演ではCYP3A4が関係する薬物動態学的相互作用を中心に、薬物相互作用のメカニズムや予知法などについて述べてみたい。

### 薬物動態学的相互作用を起こす薬物

薬物動態学的な相互作用を起こす薬物としては、薬物代謝関連酵素（主としてP450）に影響を与える薬物にほぼ限られる。これらの薬物を投与することによってP450が増加すると（酵素誘導）、この酵素によって代謝される別の薬物の代謝が促進し、血中濃度が減少し、無効となる。リファンピシンの投与によって経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの代謝が促進し、避妊薬が効かなかった例は有名である。他方、P450に強く結合する薬物は、P450の活性を阻害し、同じ酵素で主として代謝される薬物の代謝を阻害し（酵素阻害）、そのためその薬物の血中濃度が異常に増加して効きすぎによる副作用が現れる。酵素誘導を起こしたり酵素阻害を起こす薬物の多く

は脂溶性が高い。

### 薬物相互作用で効きすぎを起こす薬物

酵素誘導の影響を受けやすい薬物は、誘導される酵素によって速やかに代謝される薬物である。一方、併用薬物がP450に強く結合し酵素阻害を起こす場合にも、その影響を受ける薬物は、その酵素によって速やかに代謝されるものに限定される。P450で代謝される薬物も脂溶性が高い薬物にほぼ限定される。P450はヘム蛋白質であるのでヘムに配位する薬物もP450を阻害する。アゾール系の抗真菌薬がこのグループに属する薬物と言える。イトラコナゾール投与によるテルフェナジン血中濃度の上昇と副作用の発現は代表例である。

### 酵素を失活させる薬物

P450に可逆的に結合する薬物に加えて、P450に不可逆的に結合する薬物もP450の活性を阻害する。一般に薬物それ自身は化学的に安定であるので、P450に不可逆的に結合することは出来ない。クロラムフェニコールは代謝産物が化学的反応性に富みP450に共有結合する。同様に、14員環のマクロライドはCYP3Aによって代謝され、生成した代謝産物が同じCYP3Aのヘムに結合してこの酵素を失活させる。したがって、CYP3Aで代謝される薬物を投与するとその代謝が強く阻害され、薬効が増大する。エリスロマイシン投与によるテルフェナジン血中濃度の上昇も明確に観察されている。

### 新薬開発における薬物相互作用の予知

新薬開発時にその薬物が薬物相互作用を起こす可能性があるか否かを予知する試みが日常的になりつつある。ヒトの肝ミクロソームや、組み替えDNAを導入してヒトP450を発現させたリンパ芽球や酵母それに大腸菌などが現実に使用され、薬物代謝の阻害に関する情報を提供している。これらの研究から得られる情報は薬物動態学的な薬物相互作用の予測に重要な知見を与え、そうして得られた情報は臨床に直接反映されることになる。

### 胆道感染症の基礎と臨床

和歌山県立医科大学第2外科 谷村 弘

まず胆汁中細菌はどこからくるかが問題である。一般にはVater乳頭または胆管空腸吻合を介する逆行性（上行性）感染または血液悪性疾患などによる真菌性肝膿瘍にみられるような動脈血行性感染によるといわれてきたが、門脈内投与した耐性菌の胆管内移行をラットを用いて証明した。かつて化膿性虫垂炎や腸チフスにみられた肝膿瘍のように門脈経路が主な経路であり、肝硬変など肝における網内系機能が低下している場合には敗血症に移行すると考えている。

胆嚢炎は胆嚢壁の炎症であり、胆嚢動脈の閉塞では糖尿病などに好発しガスを発生する気腫性胆嚢炎は別として、最近では術前の経皮経肝胆嚢ドレナージ（PTGBD）が普及し、急性胆嚢炎に対しても腹腔鏡下胆嚢摘出術が積極的に施行されるようになり、抗菌薬の役割も大きく様変わりしている。

一方、急性閉塞性化膿性胆管炎（AOSC）は優れた抗菌力があり、胆汁中移行が良好な抗菌薬の出現によりかなり救命できるようになったが、その発症についてはまだ不明の点が多い。胆管炎が重症化するのにフリーラジカルが関与している可能性を検討した。サルチル酸灌流法を用いてヒドロキシルラジカルをMicroanalysis法にて収集し、その代謝産物をHPLCで測定し、感染胆汁のドレナージと抗菌薬の投与タイミングを検討した結果、胆道ドレナージが最も大切であることが明らかになった。

抗菌薬特にセフェム系薬剤の胆汁中移行は化学構造式や蛋白結合率に大きく影響されるほか、胆汁中胆汁酸の存在が大きく影響する。また胆汁中βラクタマーゼによる分解も無視できないことを臨床例をもって解説する。

# シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

## 司会のことば

神戸大学泌尿器科 守 殿 貞 夫

岡山大学皮膚科 荒 田 次 郎

感染症の化学療法は、宿主の病態、原因微生物に応じて、最も効果的に行なわれるよう計画すべきである。そのためには、各種抗菌薬の特性をよく理解し、体内動態や安全性面での配慮も怠ってはならない。一般的に急性期感染症には殺菌的な化学療法が必要であり、そのタイミングや選択薬の的確性が強く求められる。いわゆるempiric therapy の概念は普及しているが、原因微生物が判明した時点で化学療法をいかに続行すべきかも重要であり、基礎疾患をもつ慢性の複数菌感染などでは、適合抗菌薬の選択に苦慮することもある。体内異物など背景要因のある持続感染では、バイオフィルムの関与などを想定し、原因菌と宿主との共生を目指す管理法も時として必要である。

化学療法薬をどのように選択しどのように組み合わせ、どのような投与順序・方法を採用するか、そしていつまで続けるかという問題は、本学会の古くかつ新しいテーマである。今回のシンポジウムでは、まず6名の内科医がそれぞれの観点

から、さまざまな対象において考えられる抗菌化学療法のデザインを提示し、外科、泌尿器科、皮膚科から感染予防などを含めた効果的投与について、話題を展開するという構成により、現時点での合理的抗菌薬投与法を討論したい。

近い将来に、保険医療の支払制度が現行の出来高払いからいわゆる「丸め」に変わっていくことが予想され、その中で抗菌薬の無駄な使用は、最も大きくクローズアップされてこよう。医療経済の観点からも、効果的化学療法が議論されるべきであり、ガイドラインの作成なども志向される時期にきていると思われる。耐性菌を増やさない投与方法も模索していかなければならない。漫然とした抗菌薬の使用ではなく、「この薬剤でなければならない」という理由を明確にし、複数の医療従事者が合議して選択薬を決めていくといった体制も今後は必要であろう。

本シンポジウムが、新しい抗菌療法の在り方を考える契機となるよう願うものである。

# シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

## 1) 投与デザインの理論的裏付け

### —PAE、体内動態から—

東京女子医科大学感染対策科 戸塚 恭一

抗菌薬がその抗菌作用を発揮するためには感染部位へ到達する必要がある。感染部位は多くの場合細胞間質であり、遊離の薬剤が到達して抗菌作用を発揮する。従って感染部位での薬物濃度や持続時間が重要となる。髄液中、硝子体内、前立腺などの移行性の悪い部位や体液の多い部位を除けば、感染部位においては血液中濃度とほぼ似たような濃度推移を示すと考えられる。このようなことから動物モデルを用いて血液中濃度を基にした薬物動態(pharmacokinetics)パラメータと抗菌薬の効果についての検討がなされた。その結果、抗菌薬のPAE や殺菌作用(pharmacodynamics)の特徴により、重要となるパラメータが異なることが明らかとなった。

in vitro においてアミノグリコシド、キノロンの殺菌作用は濃度依存的であるが、マクロライド、テトラサイクリンなどは殺菌作用を示さず、

$\beta$ -ラクタムは時間依存的殺菌作用を示す。動物モデルで検討すると、濃度依存的殺菌作用やPAEを示すアミノグリコシド、キノロンの効果はピーク濃度ないしはAUC と関係し、時間依存性殺菌作用を示す $\beta$ -ラクタムではTime above MICと関係する。 $\beta$ -ラクタムがPAEを示さないグラム陰性菌とPAEを示すグラム陽性菌による感染症では最低必要なTime above MICの割合は異なる。動物モデルでは抗菌薬によってはグラム陽性菌に対してTime above MICは20%前後でよいとの成績が得られている。

今までの臨床的検討からはアミノグリコシドではピーク濃度/MIC、キノロン薬ではAUC/MICが重要であるとの結果が得られている。抗菌薬の効果的投与デザインを設定するためにはpharmacokineticsとpharmacodynamicsの特徴を考慮することが重要となる。

# シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

## 2) 高齢者重症感染症の抗菌療法デザイン

東京都老人医療センター感染症科 稲松孝思

高齢者重症感染症に抗菌化学療法を行う上で、薬剤体内動態と安全性、起炎菌の特徴などに配慮する必要がある。高齢者における薬剤の体内動態の特徴と、緑膿菌敗血症における治療成績を対比しながら投与デザインについて考えてみたい。

### 1) 高齢者における薬剤の体内動態

平均75歳前後の高齢者における注射用セフェム薬の体内動態を見ると、血清BUN、クレアチニンが正常であっても、若年ボランティアに比較して、約2倍の血中半減期を示す。この傾向は、腎排泄割合の高いceftizoximeなどでより顕著であり、胆汁排泄の多いcefoperazoneでは、半減期延長の程度は軽い。肝機能検査で明らかな異常のない症例において、ICG、15分停滞率の若干の低下が見られるのは80歳代以降である。このことから、半減期1～2時間程度の薬剤では1日2回投与、用量は若年者の常用量が高齢者の極量と考える対応すればよいことになる。極端に血中半減期の長いceftriaxoneやcefotetenなどでは、1日

1回投与でも有効であり、在宅医療の重視される今日、評価できる投与方法である。

### 2) 敗血症の治療成績

高齢者で経験された緑膿菌敗血症例について、分離菌の治療薬に対するMICを測定し、治療エピソード毎に、治療薬の推定血中濃度との関係で有効性を評価してみた。最高血中濃度がMICのおよそ50倍以上の例で治療成績は優れていた。殆どの症例で1日2回の投与が行われていたが、その際の推定trough濃度は2～3MICであった。

### 3) 結論

高齢者敗血症における臨床的ブレイクポイントは、1時間点滴投与時の最高血中濃度のおよそ1/50MICであった。すなわち、分離株の50MICの最高血中濃度が得られるように薬剤を選択し、用量を調節すればよい。75歳以上の後期高齢者では、能書記載の若年ボランティアの血中濃度より高い血中濃度が得られるので、若年者の常用量は後期高齢者の極量と考える用量を設定する必要がある。

## 3) 免疫抑制患者の感染症治療

癌研究会附属病院内科 林 泉

がん患者は液性・細胞性免疫が低下しているとともに、compromised hostとしての条件を幾つも合わせ持っており、感染症は重症化しやすく難治である。また、悪性腫瘍は感染防御のバリアを無差別に破壊するし、内視鏡検査時の押し込み感染、チューブやカテーテルの誘導感染、抗癌化学療法による好中球減少など、不利な条件に伴い感染症は起りやすい。したがって起炎菌も外界から来る強毒菌より、自己の持つ常在菌や環境常在菌が起炎菌となることが多く、しばしば複数菌感染を来す。

治療は、起炎菌を推定し、empiricalに短期決戦型のレジメンで出発する。MRSAやMDRP (multi-drug resistant Pseudomonas) を考慮に入れ、 $\beta$ -lactamaseを忘れてはいけない。

FOMは薬剤の膜透過性にかかわる多剤耐性の機構を打破し、抗菌薬が菌の中に入り易くする特殊な作用を持つ。FOMを先行し、60分後にSBT/CPZなどを投与するいわゆる時間差攻撃療法、またMRSAを含む複数菌感染にはABKがKCMを加えるいわゆる最強療法が有効である。その投与方法は以下の通りである。

### FOM+SBT/CPZ時間差攻撃療法

①FOM2g+5%glucose 20~40ml one shot 静注

60分間

②SBT/CPZ2~4g+5%glucose 250ml 60分点滴静注

### FOM+SBT/CPZ 最強療法

③ABKを加える場合

①の後、ABK100mg+生食水100ml 30分点滴静注→②

④VCMを加える場合

②の後、VCM0.5~1g+生食水100ml 60分点滴静注

\*②にステロイド少量 (ハイドロコチゾン 300mg) 3日間加える。

\*この治療を1日2回、原則として時間差攻撃療法は14日間、最強療法は7日間とする。

この治療の初期に代謝の速いステロイドを少量短期間 (3日間) を加えることによりさらに臨床効果を上げることができる。

短期決戦型の治療は7日後にゴールを設定し、MRSAが残存してもcolonization化していれば深追いしない、などの考え方が必要である。また、複数菌感染の場合、主役はどれであるか、の見極め、見えて来ない嫌気性菌、間接的に関わる $\beta$ -lactamase産生菌なども考慮に入れたい。がん患者は感染症では失わない、をモットーとする。



## 4) 真菌と細菌の重複感染における治療デザイン

長崎大学医学部第2内科 河野 茂

深在性真菌症は免疫不全患者に発症する日和見感染症であるが、このような患者には、真菌と細菌の重複感染症が発症することがあり、臨床的に抗菌薬と抗真菌薬が同時に投与される場合がみられる。細菌は原核生物で、真菌は真核生物であり、抗菌薬と抗真菌薬の標的部位は全く異なっているため、それぞれの薬剤は単独では各々の原因微生物に対して全く影響を与えないと考えられる。そのため、抗菌薬と抗真菌薬が併用された時のそれぞれの薬剤の間接的な影響についてはこれまでほとんど検討されていない。

抗菌薬と抗真菌薬の併用効果について、試験管内や感染動物実験にて相乗効果を認めるとの報告も散見されるが、どの薬剤同士の組み合わせが有効であるかの検討はみられない。我々は抗菌薬と抗真菌薬の併用効果を検討する目的で、今後、臨床的に問題となると考えられるアゾール耐性 *Candida albicans* 株に対するアゾール系抗真菌薬と日和見感染症の原因菌として重要な緑膿菌に対して抗菌活性を有するニューキノロン系抗菌薬との併用効果を検討した。その結果、試験管内の薬剤感受性では全く相乗効果を認めなかったが、アゾール耐性 *C. albicans* 株の主要な耐性機構である非選択的薬剤排出機構を生化学的手法によって

測定したところ、ニューキノロン系抗菌薬の一部にその薬剤排出機構を抑制する効果が認められた。今後、感染動物実験にてその併用効果を確認し、アゾール耐性 *C. albicans* 株と緑膿菌の重複感染症における有効な治療法の一つとなる可能性を考察する。

また、免疫不全患者では多種類の薬剤が同時に投与される症例が多く、薬剤間の相互作用にも十分注意する必要がある。なかでも、itraconazoleをはじめとするアゾール系抗真菌薬は標的部位であるチトクロームP450に関与する他の薬剤によって、様々な相互作用を認める。抗菌薬との併用ではitraconazoleとrifampicinの併用によって、itraconazoleの血中濃度が低下し、十分な臨床効果が得られないことが経験される。これはrifampicinにより誘導された肝臓の薬物代謝酵素の活性がitraconazoleの代謝を促進するためと考えられており、臨床的に注意が必要である。

このように、真菌と細菌の重複感染における抗菌薬と抗真菌薬の併用効果や相互作用に関しては、これまで十分には検討されておらず、実験的結果も考察し、より臨床的に有効な治療法について報告する。

# シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

## 5) カルバペネム薬の効果的選択

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科 和田 光 一

ブロードで抗菌力の最も強いカルバペネム系抗菌薬をどのような感染症のどの病態で使用すべきかは、極めて重要な問題であり、いくらか論議のわかれるところである。

しかし、敗血症を疑われるような重症感染症ではempiric therapy として、少なくとも最初に最もブロードで抗菌力の強い抗菌薬を使用すべきである。そして、起炎菌が明らかになり治療が長引くような時には、逆にナローな抗菌薬を選択するのが効果的な投与デザインであると考えられる。実際に敗血症 (264 例) に関しては、第一選択薬がカルバペネム系抗菌薬であった群の死亡率は16%、それ以外の抗菌薬であった群の死亡率は33%で、有意な差が認められる。

最も抗菌薬の点滴が多く行われる呼吸器感染症について、今回検討した。一般に呼吸器感染症においては、発売前の臨床治験では90%以上の有効率が認められ、カルバペネム薬は、最後の切り札と考える医師も多い。しかし、この成績は治療効

果の期待できる感染症を選択した結果得られた成績である。私達の施設でCTで確認された肺炎90例のカルバペネム薬の有効率は73.3%であった。有効例群と無効例群の背景では、平均年齢は無効例群の方が高かったが有意な差ではなかった。両群で有意な差を認めたのは、基礎疾患の有無であった。無効群では呼吸不全を伴うなど呼吸器機能低下例が多く認められた。これらの無効例に対しては、他抗菌薬の併用、カルバペネム薬の増量、外科的処置などが行われた。死亡例は8例であった。これらの結果より、カルバペネム薬は基礎疾患の重篤な症例などではそれほど有効率は高くなく、むしろ無効例でのその後の対応が重要な問題となってくる。

今回のシンポジウムでは重症感染症および重篤な基礎疾患をもつ症例の感染症におけるempiric therapy としてのカルバペネム薬の位置付けにつき述べたい。

## シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

### 6) 慢性気道感染症の治療デザイン

#### —マクロライド少量長期療法を中心に—

川崎医科大学 呼吸器内科 二木 芳人

慢性気道感染症に対する抗菌薬療法を考える場合、その病態から1)急性感染増悪時の治療と、2)非感染増悪時の治療の2通りに大別して治療計画をデザインする必要があると考えられる。

急性感染増悪時の治療については、言う間もなくその原因菌を明らかにして、より効果的な薬剤選択と使用を心がける必要があるが、中等症までの感染例ではそれを待たずに第一次選択薬の投与が開始されることが常である。その選択をより正確に行うためには、喀痰のグラム染色、鏡検はもとより、個々の症例の過去の経過の注意深い観察などにより、的確な原因菌の想定が必要であろう。画一的な選択や投与方法は、しばしば耐性化や安全性面での問題など、患者不利益を招くこともなり注意が必要であろう。どの様な症例に、どの様な薬剤を選択し、どの様に使用するかを論じてみたい。

次に感染増悪を繰り返す症例での非感染増悪時の治療については、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 症例での、マクロライド少量長期療法の有用性が高く評価され、既に広く臨床応用されている。現在ではDPB 症例に限らず慢性気管支炎や気管支拡張症、さらには副鼻腔炎などにも本療法が適応され、良好な成績も報告されているようだが、その適応や薬剤選択、具体的な運用法については施設間で差違がみられ、各々が経験的に行っている現状とも見受けられる。本治療法をより理論的に実施する上でも、その標準的デザインを確定することが重要であろうと考えられる。現在厚生省の特定調査研究班でもDPBに対するその治療指針の作成が試みられているが、本シンポジウムにおいては個々の症例での検討なども交えて、より幅広くその効果的投与デザインを探ってみたい。

## 追加発言 皮膚科における効果的抗菌療法のデザイン

岡山大学皮膚科 秋山尚範、山崎 修、神崎寛子、荒田次郎

皮膚科領域においても薬剤耐性菌が増加しており、特に重症感染症では多剤併用療法が必須である。そのため皮膚科における効果的な抗菌療法をさぐる目的で全身投与抗菌薬と外用薬の併用について検討した。

全身投与抗菌薬の例としてLVFXを用いた。外用薬は耐性菌選択の可能性がなく、古くから皮膚科領域で使用されており安全性に問題のないと考えられる酸化亜鉛 (ZnO) と糖製白糖 (sucrose) を選んだ。

黄色ブドウ球菌が厚いバイオフィームを作るには血漿の存在が必須でフィブリンが形成される必要がある。血漿中に存在するバイオフィームはさらに強固となるが、液体培地中に存在するバイオフィームは縮小傾向を示す。10% povidone-iodineはfloating bacteriaのうちフィブリンが取

り囲んだ黄ブ菌には殺菌力を失う。すなわち血漿凝固の抑制 (フィブリン形成の抑制) は黄ブ菌感染症の治療上極めて重要であると考えられる。

ZnO・sucroseともにfloating bacteriaには殺菌力を認めないが5%ZnO・70% sucroseは黄ブ菌の接着および血漿凝固を強く抑制した。血漿中でcoverslip部に黄ブ菌により作成された膜様構造物 (immature biofilm) に対するLVFXの血漿中での影響を検討した。血漿中に5%ZnO・70% sucroseを加えると無添加例に比べLVFXの膜様構造物中の黄ブ菌に対する殺菌力は増加した。

以上の結果よりわれわれは皮膚科における効果的抗菌療法のデザインとして浅在性黄ブ菌感染症では全身投与抗菌薬にZnO含有軟膏の併用、深在性黄ブ菌感染症では全身投与抗菌薬にsucrose含有軟膏の併用が有用であると考えられる。

## 7) 周術期における抗菌薬の効果的投与

和歌山県立医科大学第2外科 石本喜和男、谷村 弘

消化器外科領域における周術期の適正な抗菌薬投与のあり方について、大腸と胆道手術を中心に、投与開始時期と投与期間、投与経路、抗菌薬の選択の面から検討した。

- 1) 外科感染症発症阻止対策の第1段階は術中汚染菌の除去にある。抗菌薬の投与開始時期は腸内細菌が常在する大腸癌手術では術前3日間の経口投与が行われてきたが、腸内細菌叢を乱してMRSAなど耐性菌の出現が指摘されて以来、術中投与から開始すべきであると見直されつつあり、術中投与は大腸のみならず、胃・胆道手術でも適用されている。
- 2) 投与経路は、全身的経静脈内投与が原則である。
- 3) 投与開始は、執刀と同時に30分間で点滴静注し、3時間以上の手術で1回追加投与する。1回投与量は、汚染菌の発育を阻止しうる濃度が得られることに留意する。
- 4) 術中・術後の抗菌薬の選択は、下部腸管内の細菌叢のうち汚染菌数として多いグラム陰性桿菌

が対象となるので、セフェム系薬を第1選択とする。胆道手術では胆汁中および組織内移行が良好で、かつβラクタマーゼに安定な薬剤を選択する。

- 5) 術後の投与期間は、手術時の細菌汚染の程度、手術術式、手術時間はもとより、宿主の感染防御能も考慮する。腹腔鏡下胆嚢摘出術では術中投与を含めて術当日と2日目までの3日間、SBT/CPZ 1日1g × 2回投与を行い、最近180例の胆石手術では術後感染症はなく、第4病日に退院となるが、さらに投与期間を短縮できる可能性がある。直腸癌手術は胃癌手術と同様に術後4日間投与を原則とするが、感染症が疑われる場合にはファジー理論を用いて判定し、治療用抗菌薬に変更する。その際、術後感染症の起炎菌は術中汚染菌と必ずしも一致しないことが多く、E.faecalis、MRSAとP.aeruginosaであり、その治療用抗菌薬としては、カルバペネム系薬が適応となる。

# シンポジウム 1 : 抗菌薬の効果的投与デザイン

## 追加発言 泌尿器科から

### —外来での効果的抗菌療法デザイン—

神戸大学泌尿器科 荒川創一、酒井 豊、宮崎茂典、守殿貞夫

経口抗菌薬を外来で使用する際、留意すべきことは、患者が指示どおりに服薬できるか、安全性面で見落とししていることがないか、そして効果の評価がその次に来る。急性の感染症では、なるべく早く症状を寛解させるべきであり、早期の効果判定がより重要となる。そのために初回投与を医師の目の前で確実にいき、翌日か遅くとも3日目に来院させ、当初の抗菌薬の効果を見定めることが推奨される。この考え方の延長上に、発熱性急性感染症の外来経口抗菌薬化学療法時における、アミノ配糖体など注射薬による初回強化併用療法がある。従来経験的に行なわれてきたこの方法は、近年post-antibiotic effect (PAE)の観点から理論的、実験的に合目的であることが証明されてきている。一方、単回療法の有用性は、急性単純性膀胱炎や性感染症である淋疾で報告されている。

外来での処置、検査後の感染予防を目的にした抗菌薬投与は、頻繁に行われており、泌尿器科領

域では、膀胱鏡や前立腺生検が代表的な対象である。経直腸的前立腺生検後には、細菌性前立腺炎を引き起こすことがあり、時にseptic shockを経験することもある。その感染予防には検査前から前立腺組織移行に優れる抗菌薬を投与しておき、生検直後に注射薬の単回投与で強化するというstrategyを演者らは採用している。

細菌バイオフィルムの存在が想定される複雑性尿路感染症の抗菌薬化学療法後の再発予防に、マクロライド薬を用いることは合理的と思われるが、必ずしもよい効果は報告されていない。慢性前立腺炎にもバイオフィルムの関与が考えられ、これら難治感染の外来フォローにおける化学療法の在り方は、今後の大きな課題である。

本シンポジウムでは、上記の各観点から、泌尿器科外来における効果的抗菌療法デザインについて、演者のデータに文献的考察を交えて、考察してみたい。

## シンポジウム 2 : 癌化学療法の標準化と個別化

### 司会の言葉

近畿大学医学部第四内科 福岡 正博  
慶應義塾大学医学部外科 久保田 哲朗

国際化学療法学会においては半数以上が癌化学療法の演題であるにもかかわらず、日本化学療法学会における腫瘍関係の演題数は極めて少ないのが現状である。本シンポジウムにおいては癌化学療法の標準化を表題とし、randomized studyによる標準化を3題、感受性試験による個別化を3題に分けて、それぞれの問題点を討論していただくことになった。前半のrandomized studyによる標準化が乳癌・造血器腫瘍・肺癌を対象としているのに対して、後半の感受性試験による個別化の3題がいずれも感受性の低い消化器癌を対象としていることが特徴的である。前半の3題は非小細胞肺癌を除けば化学療法に高感受性でありこれまでにrandomized studyの積み重ねによって標準的な治療法が確立されてきた。これに対して後半の消化器固形癌に対して主流となる治療法は外科的切除であり、これらの疾患については標準的

化学療法感受性の低い消化器癌においても化学療法に反応する症例が存在することは事実であり、抗癌剤感受性試験による化学療法の選択は現在保険採用も含めホットな課題となってきた。すなわち現況における抗癌剤によっては消化器固形癌のrandomized studyによる標準化は困難ではあるものの、抗癌剤感受性試験による個別化は現況の抗癌剤による臨床応用が可能なものと考えられる。このように癌化学療法に対する感受性の温度差が異なる前後半の演題より一つの結論を見出すことは難しいとは考えられるが、この四半世紀の歴史をみる時、化学療法の標準化には何をなすべきかを論じることは意義深いものと考えられる。専門科を越えての横断的な討論の場として本学会は適切な位置にあり、今後の日本化学療法学会における腫瘍学の役割が増大することの希望も含め、本シンポジウムの盛会を期待したい。

## シンポジウム 2 : 癌化学療法 of 標準化と個別化

### I . Randomized studyによる標準化と問題点

#### 1) 造血器腫瘍 : Randomized studyによる標準化と問題点

大阪府立成人病センター 平岡 諦

NHLおよび成人AMLにつき述べる。

NHL: 治癒の可能性が出てきたのは1960年代中頃より試みられた3—4剤による多剤併用療法(第一世代: MOPP, C-MOPP, BACOP, CHOP, COMLAなど)である。その後、第二世代(MTX, BLM, Ara-C, VP-16, PCZなどを加えたCOPBLAM, M(m)-BACOD, ProMACE-MOPPなど)、第三世代(治癒強化と治癒期間の短縮、非交叉耐性薬剤の早期使用などを行ったMACOP-B, ProMACE-CytaBOM, COPBLAM III、これらのハイブリッド)へと改良された。世代が進むに連れ、寛解率および生存率の改善が見られたが、これらを比較したrandomized studyの結果では有意差が見られなかった。3年後のover-all survivalはいずれも50-54%であった。

AML: 本邦での最初の大規模なrandomized studyはJapan Adult Leukemia Study Group(JALSG)によるAML87 studyと考えられる。その後、AML89, AML92, AML95, AML97 studyが順次行われてきた。AML87: 寛解導入療法でBHAC-DMP 対BHAC-DMP +VCRが、維持療法で4対12コースが比較された。CR率78%、dis-

ease-free survival 35%であった。AML89: 導入療法でBHAC-DMP 対Ara-C-DMP、および治療終了後の免疫療法(Ubenimex)の有無で比較された。CR率76.7%、disease-free survival 38%であった。AML92: 導入療法でBHAC-DM対BHAC-DM-VP16が比較された。AML(M3)はこれ以降、ATLAによる分化誘導療法が行われた。CR率75.9%、disease-free survival 29.6%であった。AML95: 導入療法はIDA-Ara-Cを用い、固定された治療法(set療法)と反応性により治療量を加減する個別療法が比較された。AML97: 導入療法はAML95のset療法を行い、強化療法で短期強力群と従来療法群が比較される。

生存率をend pointとしたrandomized studyの問題点: (a)生存という指標は重要であるが、結論が出るのに長年を要する。(b)study終了後、多くの場合、次のstudyが開始され、これまでのプロトコールは事実上使われなくなる。(c)次の患者は、効果は期待されるが明らかにされていないプロトコールで治療される。(d)治療を進歩させたのは結局は新薬であった。



## シンポジウム 2 : 癌化学療法の標準化と個別化

### I. Randomized studyによる標準化と問題点

#### 2) 乳癌薬物療法における無作為化比較試験の意義

国立がんセンター中央病院内科 渡辺 亨、勝俣範之、奈良林至

##### 【乳癌の疫学】

日本全国で年間約22,000人の女性が乳癌に罹患し、外科手術を主体とした初期治療をうけるが、その後10年以内に約7,000人が転移・再発をきたす。日本人女性の乳癌罹患率は欧米人女性の約1/4から1/5程度であるが近年増加傾向にある。

##### 【乳癌の薬物療法】

乳癌に対する薬物療法の特徴は、

- (1)術前後補助療法の有用性が証明されている。
- (2)化学療法とホルモン療法の二種類が共に有用である。
- (3)転移・再発を来した場合、薬物療法による治癒達成は極めて困難である。

の三点に集約される。術前後補助療法の目的は「臨床的再発予防」であり、転移・再発後の薬物療法の目的は「QOL改善、症状緩和」である。しかし近年、治癒を目指した転移・再発後の自家

造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有用性を示唆するデータも得られつつある。

##### 【予後因子と予測因子】

このように、乳癌に対する薬物療法の選択肢は極めて多岐にわたる。治療方法の選択に関しては種々のprognostic factors (予後因子)、predictive factors (予測因子)が既に臨床応用されており、これらに基づいた体系立てた治療方法の選択がなされている。

##### 【臨床試験の重要性】

従って、腫瘍生物学的理論や基礎的検討によって提唱されたfactorsは、大規模な臨床試験による検証過程を経て臨床応用されてきたのである。今後も基礎腫瘍学で得られた成果を一般臨床に確実に導入するためには臨床試験による検証過程は必須である。

## シンポジウム 2 : 癌化学療法 of 標準化と個別化

### I. Randomized studyによる標準化と問題点

#### 3) 肺癌

近畿大学医学部第四内科 山本信之、中川和彦、福岡正博

「医学の研究は、最終的にはヒトを対象にした試験によらなければならない」(ヘルシンキ宣言)とされているように、標準的治療の確立のためには臨床試験が必要不可欠となる。臨床試験は、従来より、phase study の概念で行われている。第I相試験で毒性の種類・程度の確認と推奨投与量の決定を行い、第II相試験で推奨投与量における抗腫瘍効果を検討する。その後、最終的に第III相試験で無作為化比較試験(RCT)を行い、従来の治療法と新規治療法の優劣を決定することになる。RCTは、phase study の最終段階であり、これを行わずして治療法の確立はありえない。すなわち、一般的な抗癌剤の併用療法であれ感受性試験を用いた治療方法であれ、新規治療法として確立するためには、RCTの洗礼を受けなければならない。また、それが標準的治療として受け入

れられるには、いくつかのRCTから得られた結果が必要となる。最近発表された米国癌治療学会の「clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non—small cell lung cancer」(J Clin Oncol 15,2996,1997)では、推奨する治療法のグレードとその根拠レベルをそれぞれ4段階と5段階に分けて、それぞれの病態における治療法を示しているが、最も信頼性の高いグレードAの治療法はレベルIの根拠、すなわち「多くの十分に計画されたコントロールスタディを基にしたmeta—analysisか、検出力の大きい無作為化比較試験」に基づく治療法とされている。今回の発表では、わが国で行われた小細胞肺癌・非小細胞肺癌における第III相試験を中心に化学療法の標準化について述べる。

### II. 感受性試験による個別化

#### 1) コラーゲンゲルドロップ培養による感受性試験 (CD-DST)

帝京大学第一外科 花谷勇治、小平 進、浅越辰男  
長岡信彦、金城領哉

新田ゼラチン(株)生物化学研究所 小林 飛運

癌研癌化学療法センター 稲葉 實

栃木県立がんセンター 固武健二郎

胃癌に対する抗癌化学療法が必ずしも良好な成績をあげているとは言えない状況で、強い有害反応を示す可能性の高い抗癌剤を一律に投与することには問題があり、腫瘍の薬剤感受性を確認した上で投与することが望ましい。CD-DST は①少ない細胞で試験が実施できる、②生理的な薬剤濃度で判定できる、③薬剤の除去が容易である、④線維芽細胞の増殖を抑制できる、⑤画像解析により癌細胞のみの感受性を判定できるなどの特長を有し、臨床応用が期待されている。

(方法) 基礎的検討にはヌードマウス移植ヒト癌株を用いた。臨床的検討は胃癌26症例を対象とし、手術例では原発巣、転移リンパ節、生検組織を、再発例では腹水、リンパ節を試験に供した。腫瘍を細切後酵素処理で分散し、コラーゲンゲルドロップ中に包埋し、無血清培地中で7日間培養した。薬剤は5-FU, MMC, CDDP, ADM, VP-16の5剤を検討した。臨床例では、各種抗癌剤の最高血

中濃度の1/10濃度を24時間作用させた。5-FUに関しては、高濃度短時間接触と低濃度持続接触も併せて検討した。

(成績) (a) 基礎的検討; ①CD-DST の成績とヌードマウスにおける治療効果との間には正の相関関係が認められた。②5-FUに関しては、薬剤の感受性だけでなく、投与方法の選択にも応用が可能と考えられた。

(b) 臨床的検討; ①原発巣では80%、生検組織でも71%で感受性の判定が可能であった。②原発巣は生検組織に比べ、また転移巣は原発巣に比べ薬剤感受性が低い傾向を認めた。③薬剤間の試験成績には正の相関関係を認めた。④組織型別にみると、未分化型は分化型に比べ薬剤感受性が高い傾向を認めた。⑤5-FUの高濃度短時間接触は低濃度持続接触より強い増殖抑制効果を示した。⑥臨床効果との対応が得られた6例中5例で感受性試験成績と臨床効果との一致が得られた。

## シンポジウム 2 : 癌化学療法 of 標準化と個別化

### II. 感受性試験による個別化

#### 2) 抗癌剤感受性試験からみた胃癌・大腸癌補助化学療法の臨床効果

和歌山県立医科大学第2外科 山上裕機、谷村 弘

1988年から1997年で胃癌458例、大腸癌388例に対しMTT法による抗癌剤感受性試験を純化腫瘍細胞を用いて行った。胃癌におけるCmaxの10倍濃度の薬剤によるSD活性抑制率は、CDDP70±24%、ADM63±25%、MMC65±24%、5-FU60±26%であり、CDDPの抑制率が他剤よりも高かった(p<0.05)。2)大腸癌ではCDDP60±24%、ADM51±26%、MMC59±24%、5-FU59±24%と薬剤間で差がなかったが、胃癌よりCDDPとADMの抑制率が低いことがわかった(p<0.05)。3)いずれの疾患でも臨床病期や組織学的分化度と抗癌剤感受性結果は相関せず、これらのパラメーターで癌化学療法の効果を予測することは困難である。4)MTT法の結果に基づいた癌化学療法を施行した評価可能病変を有する胃癌35例中18例(51.4%)に臨床効果を得た(CR7例:リンパ節転移2例、腹膜播種5例、PR11例:

肝転移3例、リンパ節転移4例、腹膜播種3例、腹部腫瘍1例)。大腸癌では17例中6例(35.3%)に臨床効果を認めた(CR1例:癌性胸膜炎、PR5例:肝転移3例、腹膜播種2例。5)胃癌における有効例の抑制率はCDDP84±16%、ADM70±20%、MMC81±17%であり無効例と比較して高かったが(p<0.05)、5-FUは有効例と無効例で差がなかった。6)判別分析により74%以上の抑制率を示す抗癌剤を投与することで臨床効果が得られた。7)胃癌の有効例の生存期間は9.7±3.1カ月と無効例の4.9±1.5カ月に比較して延長した(p<0.05)。大腸癌でも有効例の生存期間が12.9±4.5カ月で無効例6.8±2.6カ月より延長した(p<0.05)。

以上より、抗癌剤感受性試験は臨床的にも有用性が認められた。

### II. 感受性試験による個別化

#### 3) 抗癌剤感受性試験による消化器癌化学療法 of 標準化

慶應義塾大学医学部外科 久保田哲朗、北島政樹

(目的) 消化器固形癌における抗癌剤感受性は低く、標準的治療とされる薬剤においても、その奏効率は20%未満である。胃・大腸癌を中心とした進行/再発癌における抗癌剤感受性試験の臨床効果予測性と、補助化学療法選択における感受性試験の有用性について検討する。(方法) 教室で15年間にわたって施行してきた抗癌剤感受性試験

(human tumor clonogenic assay, MTT assay, growth chamber assay, histoculture drug response assay) が施行され、測定可能病変を有する症例157例のアッセイ結果と臨床における抗腫瘍効果の相関を検討した。胃・大腸癌を対象として補助化学療法選択における有用性をretrospective, semi-prospective に検討した。(結果) 測定可能病変を有する157症例における正診率は79%であり、真陽性率は40%真陰性率は100%であった。3種類のretrospective study において感受

性群は低感受性群よりも推計学的に良好な生存予後を示した。胃癌低感受性群の生存予後は高齢などの原因により補助化学療法を受けなかった群の予後との間に推計学的に有意な差を示さなかった。45施設の共同研究における検討では、胃癌を対象としてmitomycin C とUFT によるone arm adjuvant cancer chemotherapy を行い、ブラインド法により適応群と非適応群の生存予後を比較検討した。完全例は128例であり適応群の予後は非適応群に比して推計学的に有意( $p < 0.0007$ )に良好であった。また多変量解析において各薬剤に対する感受性は病理組織学的病期と、同程度の高い予後予測因子であった。(結論) 胃・大腸癌のように化学療法低感受性の腫瘍においては、“標準的補助化学療法”による生存予後の延長は困難であり、感受性試験により適応群を抽出することが有用と考えられる。

# ワークショップ1：カルバペネム薬の適正抗菌療法

## —宿主の病態評価からみたEmpiric Therapyの指標—

### 司会のことば

琉球大学第一内科 斎藤 厚  
広島大学総合診療部 横山 隆

近年、化学療法の進歩に伴って軽症、中等症の感染症の治療は容易となった。しかし、医療の進歩は高齢者層の増加や重篤な基礎疾患を有する患者の増加を招来し、この様な患者にみられる感染症は重傷で且つ難治性のものが多い。Monotherapyを可能にした抗菌薬として高い期待を寄せられたカルバペネム薬が発売されて丁度10年が経過した。現在この系統の薬剤としては3剤が上市されているが、臨床の場でカルバペネム薬を使用する対象感染症は上述のような背景を有し、中等症以上の入院患者であり、早急のempiric therapyを要求される患者である。また、臨床材料より分離される各種細菌は近年カルバペネム薬に対して耐性化傾向にあることが指摘されている。

本ワークショップの目的はこのような状況を考

慮に入れて、各臨床の分野における感染宿主の病態の違いからカルバペネム薬選択の具体的な指標を模索して頂くことにある。すなわち、それぞれ異なる感染病態と宿主の背景因子をスコア化したり、宿主の免疫状態で対象患者を識別することによって、どのグループではどのような特徴を有する抗菌薬を選択した方が有用性が高いかを予測し、これを実際の症例について検証してカルバペネム薬選択の指標を明確化する。それによって、他のβ-ラクタム薬あるいはその他の抗菌薬との相違を明らかにして、カルバペネム薬の適正な選択基準を作成する。これは各演者の方々にとっては大変な難題ではあるが、思い切った独自の指標を呈示していただき、会場の方々とのホットな討議を期待したい。

# ワークショップ 1 : カルバペネム薬の適正抗菌療法

## — 宿主の病態評価からみた Empiric Therapy の指標 —

### 1) 宿主病態のレベル化を試みる— 基本概念と応用

聖マリアンナ医科大学微生物 賀 来 満 夫

感染症の治療薬として抗菌薬を選択・投与する際には、起炎菌の感受性試験成績の結果に加え、薬剤の組織移行性や安全性などいくつかの重要な選択基準ともいうべき指標を十分に考慮に入れた上で抗菌薬を的確に選択していくことが必要となる。

しかし実際の臨床の場では、必ずしも感染症の起炎菌が検出されない場合があることや、たとえ起炎菌が検出されても薬剤感受性試験成績の結果判明までかなりの時間を要することから、実際には、最も可能性が高いと考えられる起炎菌を推定し、Empiric に抗菌薬を選択・投与している場合がほとんどである。そのため、いかに適切に Empiric therapy を行っていくかが重要であり、起炎菌のより正確な推定はもちろんのこと、選択する抗菌薬の特性（抗菌力や組織移行性）や感染症の重症度、宿主病態などを総合的に判断し、抗

菌薬の選択・投与を行っていくことが望まれている。

この Empiric therapy を行っていく際に参考とする指標のうち、特に感染防御機能などを含めた宿主病態については、評価が難しいこともあって、抗菌薬の選択の際にはほとんど考慮に入られていないのが現状である。しかし一方では、このような宿主病態を無視した抗菌薬の無意味な投与は、耐性菌の選択残存などに少なからず影響を与えていることも否定はできず、いかに宿主病態を評価し抗菌薬選択の際の有用な指標として組み込んでいくことが出来るかが今後の大きな課題となってくるものと思われる。

このような観点から、ここでは宿主病態のレベル化を試み、その基本概念と応用について文献的考察も含めて述べてみたい。

### 2) 高齢者肺炎

信楽園病院内科 青木 信樹

高齢者においては、感染の侵入門戸となる局所（気道）での防御機構の破綻や、液性、細胞性免疫能などの低下を認め、咳嗽反射の低下、低栄養状態、種々の基礎疾患に対するステロイド剤、抗腫瘍剤などの投与により、易感染性となっており、気道感染をきたしやすい。今回は、宿主病態のスコア化を試み、それに基づいて、高齢者肺炎に対する、抗菌薬（特にカルバペネム剤）の投与状況、臨床効果などを中心に検討を行った。対象としたのは、過去3年間に当院で入院治療を行った市中肺炎377例である。うち128例の75才以上の肺炎を高齢者肺炎とした。

高齢者肺炎では、誤嚥性肺炎が高頻度であり、脳血管障害や、各種病態に伴う嚥下機能の低下が背景とされ、自験例においても75才以上では中枢神経障害を基礎に有する症例が約40%を占め、74才以下のそれが13%であることと大きく異なっている。喀痰分離菌では若年者に比し*S. aureus*、*K. pneumoniae*の検出率が高くなっている。嫌気性菌の分離率が低かったが、検体採取法、輸送法に問題があったと推察される。

高齢者肺炎の宿主のスコア化は年齢を除いた要因（項目）で行った。Lebel 1 に該当する症例は

24例であり、それに対してセフェム剤が10例、カルバペネムが8例に、ニューキノロン剤が6例に使用されていた。Lebel 2 の79例においては、セフェム剤が28例、カルバペネム剤28例、セフェム剤からカルバペネム剤に変更された症例が14例、その他が9例であった。Lebel 2 の項目を2つ以上満たした症例は7例でセフェム剤が3例、カルバペネム剤が2例、その他が2例であった。Lebel 3 の18例ではセフェム剤が2例、カルバペネム剤が13例、その他3例であり、カルバペネム剤が主であった。全体でセフェム剤が43例、カルバペネム剤51例、ニューキノロン剤9例、他剤からカルバペネム剤に変更された例が18例（内セフェム剤から15例）、その他7例でカルバペネム剤は他剤からあるいは、他剤への変更例を含めると71例（55.5%）と半数以上の症例で使用されたことになる。

これらの症例を菌分離例と不明例に分類し、それぞれのLebel における各種薬剤の有効率、菌分離例においては菌種別の有効率、除菌率について述べ、74才以下の市中肺炎、院内肺炎との比較も併せ行う予定である。



# ワークショップ 1 : カルバペネム薬の適正抗菌療法

## —宿主の病態評価からみたEmpiric Therapy の指標—

### 3) 肺癌患者における感染症 —宿主病態解析の重要性—

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 渡 辺 彰

本ワークショップの目的は、カルバペネム薬の適正抗菌療法を念頭に置きながら、難治感染症における宿主病態のスコア化を試みて指標化し、Empiric therapy に役立つ事である。前々演者より提示されたスコア化は広範な疾患における広範な病態のレベル化を試みており、広くEmpiric therapy の指針となる優れたものである。しかし、肺癌合併感染症という狭い領域では、このスコア化/レベル化を適用すると大多数の症例がレベル3に属すると共に、その多くがカルバペネム薬の適応となってしまう、現実に適合しない。そこで、以下の病態解析を通じて、カルバペネム薬の適応範囲を検討した。

当科入院の肺癌患者の214例を調査した。110例(51%)に感染合併を認め、うち108例は呼吸器感染症であった。腺癌以外/臨床病期の進行/低栄養/細胞性免疫能低下/気道狭窄は感染併発の危険因子であり、これらと血流障害の程度は抗菌薬療法の有効性を規定する因子でもあった。評価可能な抗菌薬療法の有効率はいまだに50~60%

と低いが、従来の併用療法の優位性が薄れてきており、カルバペネム薬を中心とする抗菌薬の進歩により単独療法の有効率が上昇しつつある。起炎菌はMRSAを含むS. aureus, H. influenzae, Klebsiella属およびP. aeruginosaが多いが、H. influenzae以外は肺癌の進展・終末期、気道狭窄例、癌治療中〜後に多く関与する。また、進展・終末期には真菌、CMV あるいはカリニが増加する。

以上を踏まえながら、肺癌合併感染を感染発症時期別に、①入院時感染例、②入院中感染例、③進展・終末期例の3つに分けた上で、各々にふさわしい抗菌薬選択の在り方を提唱したい。すなわち、入院時感染例は市中肺炎と同様の起炎菌分布を示すので、広域ペニシリンや第2世代セフェム薬で十分であるが、入院時感染例以外の多くは、第3世代セフェム薬や特にカルバペネム薬が第一選択薬であると考えられる。重症例ではこれらと肺移行の良いCLDMやMINOの併用が必要であり、放射線照射/肺癌化学療法の同時施行、栄養療法も重要である。

# ワークショップ 1 : カルバペネム薬の適正抗菌療法

## —宿主の病態評価からみたEmpiric Therapy の指標—

### 4) 全身性炎症反応症候群 (SIRS) と多臓器不全

#### —SIRS重症化の予防をめざして—

千葉大学救急部・集中治療部 織田成人、平澤博之、菅井桂雄

(目的) 近年、敗血症は感染によって引き起こされたSIRS(systemic inflammatory response syndrome)として捉えられるようになってきた。SIRSは侵襲により炎症細胞が過度のcytokineを産生し、その結果全身的な炎症反応を引き起こした状態であり、多臓器不全(MOF)の前段階の病態と考えられている。しかし、すべてのSIRSが重症化するのではなく、重症化する可能性の高いhigh risk SIRSを的確に診断し、その対策を講じることが重要である。今回、SIRSからMOFへと進展する病態を検討し、SIRSの概念よりみたカルバペネム系抗生物質のempiric therapyの指標について考察した。

(方法) 当ICUに入室した消化器外科術後症例を対象に、SIRS発症率、MOF発症率と予後について検討した。また、MOFへと進展したSIRSの病態を、SIRS持続期間、診断基準陽性項目、感染の関与、高サイトカイン血症、組織酸素代謝及び細胞障害の面から検討した。

(結果) 消化器外科術後症例624例のうち、SIR

S症例は全症例の73.4%であり、MOF発症率、死亡率ともnon-SIRS症例に比し有意に高かった。SIRSからMOFへと進展した症例においては、SIRSの平均持続期間がMOF非発症群の4.1日に比し、8.2日と有意に長く、診断基準の陽性項目の面からみると、陽性項目数が多いほど、また、体温・白血球数の2項目が陽性の症例で、MOF発症率、死亡率が有意に高かった。これらMOFを発症したSIRS症例は、腹膜炎などの感染に起因するSIRS(敗血症)症例とSIRS経過中に肺炎や創感染などの感染症を併発した症例がほとんどであった。これらの症例においてはIL-6の高値が遷延し、組織酸素代謝の失調及び細胞障害の発症が認められた。

(考察) SIRSの重症化を予防するには感染のコントロールが重要であり、SIRSの状態が4日間以上遷延する症例、組織酸素代謝障害や細胞障害の認められる症例は、カルバペネム系抗生物質のempiric therapyの適応と考えられる。

# ワークショップ 1 : カルバペネム薬の適正抗菌療法

## — 宿主の病態評価からみた Empiric Therapy の指標 —

### 5) 術後宿主の病態による抗菌薬の適応決定

和歌山県立医科大学第2外科 岩橋 誠、谷村 弘、坂口 聡  
瀧藤克也、浦希未子

外科手術に際して術後感染症が発生することは予後を左右するので、術中より術後感染発症阻止の目的で抗菌薬が投与される。しかし、いわゆる“予防的”抗菌薬がすべての感染症を阻止することができるわけではない。当科における胃癌手術の術後感染症からの検出菌は、Candida 26%、P. aeruginosa 14.1%、E. faecalis 10.8%、MRSA 8.1%と先行抗菌薬に非感受性の菌が6割を占めた。したがって、感染が疑われた場合、抗菌薬の変更は必須であるが、術後の侵襲による生体反応と感染によるものとの判別は困難であった。

われわれは、胃癌手術において、ファジィ理論を用いた術後感染症早期診断システムを開発し、術後4日目に使用した抗菌薬の評価を行い、術後5日目にカルバペネム系抗菌薬に変更した症例は35例中24例、68.6%あった。この変更により感染

を予防できたものは13例、54.2%であった。感染を発症した11例からの検出菌は、Candida 4例、MRSA 2例、CandidaとP. aeruginosaの混合感染1例、Enterococcus 2例、CNSとStreptococcusがそれぞれ1例であった。CandidaとMRSA感染を除外した場合、カルバペネム系抗菌薬の有効率は17例中13例、76.5%と良好であった。

このシステムを用いて、1997年11月より胃癌胃全摘と直腸癌手術例に対して、術後4日目で先行の抗菌薬の評価を行い、感染が疑われた場合、理学的所見、検鏡検査、細菌培養、血清学的検査および分子生物学的診断などにより、MRSAやCandidaの感染を除外しえた症例に対しては、カルバペネム系抗菌薬を用いるprospective studyを行い、その効果を検討中である。

## ワークショップ2：臨床試験を促進するための問題点

### 司会のことば

愛野記念病院 松本 慶蔵

和歌山県立医科大学第2外科 谷村 弘

本年より臨床試験はすべて新GCPに基づいて行われるため、新薬の開発を推進するために乗り越えるべき問題が俄かに噴出してきました。日本化学療法学会では、臨床試験委員会が中心となり臨床試験指導医を養成する制度を本年より開始しました。抗癌剤については、日本癌治療学会で数回セミナーが開催されていますが、本学会における講習会のあり方はまだ決まっていません。そこで、その一環として、特別ワークショップとして『臨床試験を促進するための問題点』を企画しました。

まず、抗菌薬の臨床試験のあり方を考えるために、臨床試験委員会の今後の活動方針について概説し、また、厚生省指定のモデル病院としての経

験を報告してもらい、インフォームドコンセントはどうあるべきかや、患者メリットの向上のための対策を会場の皆様と一緒に模索したい。特に、インフォームドコンセントをどうするかについては、患者およびその家族の同意が執拗なまでに繰り返し要求される生体肝移植の立場から再考し、また、わが国と米国の現状を比較しながら、最後に21世紀の臨床試験のあり方について討論していきたいと思います。

なお、このワークショップでは、会場の先生方とQ&A方式でアナライザーシステムを用いて討論しますので、参加者の先生方の忌憚のないご意見をお聞かせ下さい。

## ワークショップ2：臨床試験を促進するための問題点

### 1) 臨床試験のあり方

#### ①－臨床試験委員会の活動

神戸大学泌尿器科 守 殿 貞 夫

日本化学療法学会は抗菌化学療法薬（以下抗菌薬とする）の研究開発を支援することを一つの使命としてきた。新GCPの治験下にあってもその考えは変わらないが、新GCPに則ればその活動は質的に異なるであろう。治験依頼者の指導・責任をもって治験は行われ、医療サイドは新GCPを厳正に守り、治験依頼者が独自に作成した治験実施計画書に沿って忠実に治験を行うに尽きるのである。

この度このような背景から、日本化学療法学会では新薬委員会を廃止し、新GCPによる治験に対応できるように新しく臨床試験委員会を発足させた。平成9年3月27日付の省令GCP、第二章治験の依頼に関する基準、業務手続書等第4条・2に「治験を依頼しようとする者は、医師、薬剤師その他の治験の依頼及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない」という条文がある。この条文

を踏まえ、本委員会は臨床試験（治験並びに市販後臨床試験を含む）等を適正かつ円滑に行うことを支援、指導するのを目的として設置された。開発企業等の要請に基づき、決して強制することなく研究開発に関する治験実施計画書作成、試験成績の評価等の相談に応じる。後者の評価については、従来は新薬シンポジウムで総括的に開発抗菌薬の基礎的、臨床的位置づけを行ってきたが、纏まった検討成績からその都度、速やかに学会で公表すべきである。本委員会では、他に治験実施機関や治験責任医師・調整医師の推薦、その教育・啓発、医薬品機構や厚生省等規制当局への要請に応じた専門的医学的見地からの意見具申などもその業務とする。本委員会は開発企業に専門的知識を提供し、臨床試験の手助けをするのが目的であり、決して開発の主導権を握るのを本分とするものではないことを重ねて強調しておきたい。

## ワークショップ2：臨床試験を促進するための問題点

### 1) 臨床試験のあり方

#### ②ーモデル病院としての経験

聖マリアンナ医大難病治療研究センター 嶋田 甚五郎

平成9年4月より「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に関する省令が施行された中、聖マリアンナ医科大学病院が厚生省よりGCP適正運用推進のためのモデル病院に指定された。そこで取り組んだ事業を紹介する。

\*1 治験審査委員会の適正運用事業：GCPでいう「専門外委員」として弁護士、業務部長を、「外部委員」としてカトリックの司祭、英語助教授を選任、その他治験に関係する臨床検査部、看護部職員も選任し、審議の充実を図った。なお、申請資料について治験管理室薬剤師と依頼者でヒアリングを行い、治験管理室で事前チェックをして、治験審査委員会の審議の充実と審議時間の効率化を図っている。\*2 文書によるICの徹底：数年前より文書で同意を取得することは徹底しているが、一部診療科に配置したクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が医師の患者への説明をサポートしエントリーを順調にしている。

また、一般の人々に治験及びその必要性を理解してもらうため、患者待合室で放映する治験の啓発ビデオを作成中である。\*3 実質的治験費用に関する研究事業：「医薬品の臨床試験に係る経費算出基礎」(文部省通知)を基に当院における経費を詳細に検討し決定した。\*4 モニタリング・監査への対応事業：主任医長以上の医師(81名)を対象にモニタリング・監査をどのように受け入れたらよいかアンケート調査を行い、その結果をもとに手順書を作成し既に対応している。\*5 被験者のメリットに関する研究事業：被験者からの相談窓口としてCRCが対応、手厚いケアについて良い評価がなされている。治験参加により生じる被験者のデメリットを軽減するための「治験協力費」(交通費・食事代)の支給も好評である。\*6 治験の政策的支援に関する研究事業：診療科へのCRCの配置、医師・市民に対する治験啓発の講演会の開催、ビデオの作成を行った。

## ワークショップ2：臨床試験を促進するための問題点

### 2) 患者メリット向上のための対策

大分医科大学臨床薬理学 中野重行

国際的調和に基づく臨床試験（治験）のルールとして「新GCP」が整備されたが、治験実施のための環境整備が不十分である。特に、治験の成功に必須となる一般市民（患者）の協力体制が整っていない。その理由の一つとして、被験者となる患者にメリットが無さ過ぎる点があげられる。改善策としては、以下のような事項が考えられる。

#### 1. 治験への参加により生ずる新たな負担の解消

- 1) 通院回数の増加（対策：交通費・食費の支給）、
- 2) 検査回数の増加（対策：検査費用の支払い）、
- 3) その他の医療費の増加（対策：医療費の支払い）

#### 2. 被験者へのメリットの提供

1) 治験環境の整備：(a)治験外来の設置、(b)優秀な医師による治験担当、(c)クリニカル・リサーチ・コーディネーター（CRC、スタディー・コーディネーター）による親身なケア、2) よりよき医薬品の開発・提供、3) 被験者への医療

上のメリットの提供、4) 有効な場合に治験薬継続提供、5) 被験者への治験結果の報告と感謝の表明

#### 3. 公益財団（臨床試験推進財団）の設立または既存財団の活用

上記改善策は、寄付で運営される公益財団により支援して実現するのが現実的

#### 4. 「思いやりプラン」の制度化

骨子の要点は次の3点：1) 治験の被験者は規定の点数を取得、2) 将来必要な時に取得点数に相当する医療上の便宜（無料介護、医薬品提供等）を受けられる、3) 取得点数を親にプレゼント可能。つまり、即時的な謝金等ではなく、被験者に社会全体として感謝を表明しようという提案。

#### 5. 治験に参加する被験者を、今後「創薬ボランティア」と呼ぶことを提案する。

### 3) インフォームドコンセントをどうするか 生体肝移植の経験から

京都大学医学部移植外科 猪股裕紀洋、田中紘一

生体肝移植は、レシピエント（肝移植をうけるもの）とドナー（肝臓の一部を提供するもの）の二人が実際の医療の対象となるが、ドナーの安全性を最大限考慮しつつ、両者の利益と不利益をあたかも一人の被治療者が被るかのように説明了解を得る特徴をもっている。そのためレシピエントとドナーの関係を近親者に限定し、説明の全課程を通してドナー自発意志の確認を続ける必要がある。生体肝移植のインフォームドコンセントの方法、その問題点と対応について報告する。

（実施方法）：患者の紹介があると、ドナー候補者の有無を確認し、患者・ドナー候補者を含む家族に来院していただき、生体肝移植の方法、合併症、成績を、移植外科責任者から説明する。そこで移植実施の意志を確認しリストに登録する。実際に移植施行のための患者入院後、ドナー検査の結果も踏まえて再度、主治医および責任者から説明をおこない、了解を得たら移植実施依頼書に捺印いただく。問題例（初めての適応、新しい手

技など）については、倫理委員会が審議し、その担当者が家族に、説明内容の理解度、説明の十分さを確認した上で移植実施可否の指針を出す。

（問題）1. 強制でないかどうかの検証（自分が唯一の候補者のとき、劇症肝炎など決断時間が短いときなど。）2. リスク情報（ドナー、レシピエントを含めて）によって、患者家族の移植実施決断が変化しうる場合。3. 未知の部分が多い移植医療のリスクに関する医療側との受け取り方の差。4. 全く新しい経験分野で自験例が無い場合、リスク説明の立脚基盤。

（対応）ドナーの安全性を最も優先しつつ、生体肝移植特有の、臓器を特定のレシピエントに提供しようというドナーの意志を最大限尊重することを基本理念とする。コーディネーターなどの非医師スタッフが患者の身近に存在することは重要である。自験例の蓄積と冷静な評価、先行してきた欧米脳死肝移植の成績も情報提供に利用する必要がある。



## ワークショップ2：臨床試験を促進するための問題点

### 4) わが国における21世紀の臨床試験について

京都大学、東亜大学大学院 吉田 修

わが国における臨床試験は、多くの問題点をか  
かえ、国際的に評価されるものはきわめてすくな  
い。近年になって、新GCPの完全施行へ向けて  
の体制作り、ICHの進展がみられるが、一方では  
混乱を招き、新薬の開発にブレーキをかけている

ことも事実である。

21世紀にむけて、わが国の臨床試験はどうある  
べきか、CRO (Contract Research Organization)、  
CRC (Crinical Research Coodinator) の導入  
などを含めて検討してみたい。

### 5) 治験：アイオワ大学のシステム

アイオワ大学 外科 木村 健

1年半前、京大で実施された治験（新薬臨床試験）に不正の疑いありとして検察が動いたが結果は不起訴、制度上の不備が浮彫りにされた。これを契機に日米の治験システムを比較したところ、いくつかの問題点がでてきた。今回はアイオワ大学で用いている治験システムを紹介し、話題提供のお役に立てたいと願っている。

#### 1. FDA VS 厚生省

米国ではFDA（食品医薬品局）が治験の企画の段階から介入し、内容の評価、実施者及び施設の審査から施行中の経過監査にいたるまで密にコントロールする。日本では厚生大臣への届出のみで治験の開始が許され、実施者の審査や経過観察は行われていない。

#### 2. 依頼研究事務局

アイオワ大学では一切の外部からの依頼研究は当事務局が受付ける。治験の場合、企画書、FDAの承認、予算などを検討し、企業と大学間に交される治験契約にあたっては法律及び金銭面で

の業務を包括的に担当する。企業から資金を預り、当事務局に設けた各治験別の口座に保管、必要経費は学部長の承認を経てそれぞれの口座から小切手で支出される。日本では資金は国庫に入り、国の許可によって支給されるという不便がある。

#### 3. インフォームドコンセント（IC）

ICは治験実施者（研究者）と治験者の間に交される法的効力をもつ契約書である。双方の都合及び不都合、業務と権限が詳細に記述されて居り、これらの記載は数ページに及ぶこともある。双方法律家に相談の上納得した時点で署名し有効となる。日本では口答で説明した上で同意書に署名捺印をもってよしとされる。

日米はそれぞれ“話し合い社会”と“契約社会”と定義されている。それぞれに利点もあれば欠点もある。しかし、社会の複雑化とともに、治験承諾のような生命に関わる約束ごとは、法律及び金銭面ともに文書に明記した契約を交す方が理にかなっているようである。