

## 第9回臨床試験指導者制度講習会講演抄録

日 時: 平成12年6月2日(金) 15:00~17:00

場 所: ホテルグランヴィア岡山

※この講習会は第48回日本化学療法学会総会時の【シンポジウム4】に該当致しました(図表は投稿規格外と致しました)。

### 「化学療法の現状と Evidence-based Chemotherapy」

#### はじめに

齋藤 厚

琉球大学第一内科

炭山 嘉伸

東邦大学第三外科

本シンポジウムは日本化学療法学会総会の最終日の最後の時間帯に開催され、臨床試験指導者制度講習会をかねての開催であった。きわめて時宜を得たテーマであったために、会場一杯の参加者を得て大変活発な討議が行われた。主題はそれぞれ呼吸器感染症、敗血症、術後感染症および複雑性尿路感染症の分野から4人の演者によって発表されたが、この分野はいずれも本学会でブレイクポイントMICの設定や一部ではあるが抗菌薬臨床評価のガイドラインが作製されている分野である。なお、追加発言として、和歌山医大の谷村教授から Evidence-based Medicine (EBM) に関する話題を提供していただいた。

EBMは1993年 Sackett らによって提唱された新しい概念であり、従来の臨床経験に重きをおく医療から、科学的根拠にもとづいた医療への転換を意味している。したがって、EBMに採用する科学的根拠としての医療情報には当然ながら高い客観性と信憑性が求められ、欧米においては Cochrane Library などの EBM にもとづく医療情報の解析、集積および公表というプロセスが現在進行中である。

ここでいう Evidence とは臨床疫学的な意味合いが強

く、薬剤や種々の intervention を含む治療法の評価については二重盲検法による大規模な臨床試験の成績にもっとも高い価値をおいている。抗菌化学療法における Evidence も同様であり、例として新規開発された抗菌薬については、いわゆる第三相試験における二重盲検比較試験がこれにあたる。

荒田会長によって企画された本シンポジウムは、現在の抗菌化学療法の現状を解析し、それが EBM の概念に沿って行われているか、あるいはどのような科学的根拠を用いて Evidence-based chemotherapy (EBC) を行うべきであるか、などについての多方面からの討議を期待されているものであった。

各演者はこの新しく提唱された EBC という概念を、それぞれの感染症の領域で各演者独自の切り口でお話いただくこととした。その結果、それぞれの分野における Evidence の収集とその利用のしかたから抗菌化学療法のあるべき姿に一定の方向性が示唆されたように感じることができ、学会長の意図するところにわずかではあるが近づいたと思っている。各演者のかたがたの労を多としたい。

## 呼吸器感染症における Evidence-based Chemotherapy

比 嘉 太・新 里 敬

琉球大学医学部第一内科

## I. はじめに

Evidence based Chemotherapy は Evidence-based Medicine (EBM) にもとづいた抗菌化学療法と言いつ換えることができる。利用する立場からみた EBM とは、個々の患者の臨床診断および治療にあたって、現今の最良の証拠を、一貫性をもった、明示的かつ妥当性のある用い方をすること<sup>1)</sup>と定義されており、抗菌化学療法においてもその理念は変わるものではない。その一方で、専門医集団としての学会の立場からみると、より適切にかつ確かな Evidence を吟味に提供していくことが必要となる。優れた RCT の立案・推進とともに、EBM にもとづく医療情報の解析、集積および公表、あるいは EBM の手法を活用した各種臨床ガイドラインの作成などを検討していく必要がある。本稿では特に後者の立場からみた Evidence based Chemotherapy の現状と課題について考察したい。

## II. 抗菌化学療法における Evidence の文献的検索

Cochrane collaboration は 1992 年英国の National Health Service (NHS) 一環として発足した疾病の予防と治療に関する医療の評価調査プロジェクトであり、これまで世界中でなされた臨床試験を集積し、EBM の手法に沿った解析を行っている。その業績は Cochrane library として公表されており、Cochrane Database of Systematic Review (CDSR), The York Database of Abstracts of reviews of Effectiveness (DARE), The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), The Cochrane Review Methodology Database (CRMD) の 4 種類のデータベースからなる。CCTR はこれまで世界中でなされた臨床試験を出版、非出版にかかわらず網羅的にデータベース化したものであり、CDSR は徹底的な情報収集とその批判的吟味を行い、一定の基準を満たした論文を対象として Meta-analysis と呼ばれる手法を用いて解析を行った結果を治療あるいは予防効果を相対危険度の形で提供している。

この Cochrane Library はいくつかのキーワードを検索するシステムとなっている。2000 年 6 月現在、CCTR では現在 263,775 件の臨床比較試験が登録されているが、そのうち 1,875 件が肺炎に関するものであり、一方で抗菌薬に関連した比較試験は 4,623 件であった。それぞれ、全体の 0.7% および 1.8% を占めるのみであり必ずしも多いものではない。また、Cochrane Collaboration においてすでに Meta-analyses の手法で検討された課

題が CDSR 全体で 795 件登録されているが、そのうち肺炎あるいは抗菌薬に関連する課題はそれぞれ 83 件 (10.4%), 97 件 (12.2%) であった。Meta-analyses の検討課題として肺炎あるいは抗菌薬関連の課題が多く取り上げられていることに比較して、その基礎となる臨床試験は必ずしも多くないことが世界的な現状であるといえよう。

肺炎および抗菌薬に関連して、CDSR に登録された課題は 795 件中 23 件 (2.9%) であり、その内訳は抗菌薬投与の是非 2 件、抗菌薬の予防投与の意義 5 件、治療薬の選択 2 件、ワクチン 3 件、補助療法 8 件などであった。Cochrane Acute Respiratory Infection Group によって外来患者における肺炎の抗菌薬治療に関する解析が行われており、2001 年に公表される予定である。Meta-analyses の手法がどのような解析結果をもたらすものか注目される。

## III. 抗菌化学療法における

## Randomised Control Trial と Evidence

Evidence based Chemotherapy (EBC と略す) の構築においてもっとも重要な役割をはたすものが Randomised Control Trial (RCT) であることに異論はないであろう。新規に開発される抗菌薬については第一相から第三相の臨床試験が施行されるが、この RCT の概念にもっとも近いものは第三相試験にて施行される二重盲検法による薬効比較試験である。しかしながら、呼吸器感染症に対する新規抗菌薬の二重盲検比較試験の成績を普遍的な Evidence として採用するにはいくつかの課題が残されている。

第一に、呼吸器感染症の病態が非常に多様であることがあげられる。すなわち、基礎疾患、肺炎の重症度、および肺炎の起炎微生物によって各薬剤の臨床効果は大きく変動するものである。一例として、第 3 世代セフェム系薬の ceftazidime の細菌性肺炎における有効率を第三相二重盲検試験の成績<sup>2-9)</sup>からみると、60.6~92.2% とばらつきが大きい。また、副作用の発現頻度をみても 2.7%~13.6% とやはりばらつきが大きいことがわかる。これに対して、降圧剤であるカルシウム拮抗薬にニカルジピンが投与された 5 つの臨床比較試験<sup>10-14)</sup>の成績を集計すると、その有効率は 77.0~85.3% である。また、ニカルジピン徐放剤が投与された 2 つの臨床比較試験についても有効率は 75.7%~80.2% と比較的再現性の高い有効率が得られている。ニカルジピンあるいは

ニカルジピン徐放剤投与症例の副作用発現頻度はそれぞれ 12.1~14.7%, 7.0~7.6% と再現性がよい。両薬剤の臨床治験の被検者数は各群 100 例前後であり、治験の規模に違いはない。高血圧症が慢性疾患であり、有病率が非常に高い（平成 8 年 10 月の受療率, 10 万人あたり 587 人<sup>10)</sup>）ことより、均一な対象患者を得ることが比較的容易であるのに対し、呼吸器感染症は急性疾患であり、罹患率は高いと推測されるが、その有病率（平成 8 年 10 月の受療率, 10 万人あたり 24 人<sup>10)</sup>）は必ずしも高いものではなく、均一な対象患者群を得ることが難しい治験対象疾患の 1 つである。疾患の多様性についても高血圧症の多くが本態性であるのに対し、肺炎では起炎微生物が多彩であり、疾患の重症度も有効率に大きく影響する。

第二に、起炎微生物の抗菌薬に対する感受性は刻々と変化するものであり、過去の臨床治験の成績が現在の症例の治療に必ずしも反映されない場合がある点である。起炎微生物の抗菌薬に対する耐性化傾向も臨床試験から得られる Evidence の普遍的な適応を妨げる大きな要因であることはいうまでもない。呼吸器感染症においては特に、肺炎球菌の薬剤耐性化傾向が重大な問題と認識されてきている。本邦においてはペニシリン中等度・高度耐性株はすでに臨床分離株の 50% 以上を占めるようになり、セフェム耐性株も頻度としてはまだ低いものの増加傾向にある（図 1）。インフルエンザ桿菌にも  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性（BLNAR）株が出現し、これらのなかに第 2・第 3 世代セフェム高度耐性株がみられるようになってきている。このような抗菌薬に対する耐性化は年ごとに進行しており、現状は過去の臨床試験が行われた状況とはまったく異なりつつあることを認識する必要がある。

呼吸器感染症の多様性、およびその起炎微生物の抗菌

薬耐性化傾向を考慮すると、呼吸器感染症における抗菌薬の二重盲検比較試験の信頼性を向上されることを目的として、いたずらに臨床試験の規模の拡大を図ることの効果は期待できない。EBC を推進するためには、試験規模の拡大ではなく、比較試験の臨床成績の中からより普遍的な Evidence を抽出する作業が重要であると思われる。

ここでいう普遍的な Evidence とはどのような症例あるいは状況についても適応できる Evidence を指している。その 1 例として、薬物動態および薬力学的解析、あるいはこれらとそれぞれの抗菌薬の特性を考慮して作成された臨床的ブレイクポイント MIC などがあげられる。日本化学療法学会によって設定された臨床的ブレイクポイント MIC<sup>10)</sup> は薬物動態および薬物の特性にもとづいた理論値とあわせて二重盲検比較試験の膨大なデータを収集、解析して設定されたものである。投与されている抗菌薬が 80% 以上の症例において臨床上有効が期待される MIC をブレイクポイント MIC と設定したものであるが、各疾患ごとにどのような起炎微生物に対しても 1 薬剤につき 1 種類のブレイクポイントを適応できる点が優れている。

#### IV. 市中肺炎に関する臨床ガイドライン

1990 年代に入り、呼吸器感染症の治療の標準化を目的として、臨床ガイドラインが欧米各国にて次々と作成されている（表 1）。この臨床治療ガイドラインも初期には専門家集団による Consensus report であったものが、近年は EBM の手法を積極的に取り入れるようになってきた。すなわち、ガイドラインを作成するにあたって各種文献を可能な限り収集し、論文に信頼性にもとづいて数段階の評価とその明示を行うことがまず不可欠とされる。

米国には、米国胸部疾患学会（American Thoracic

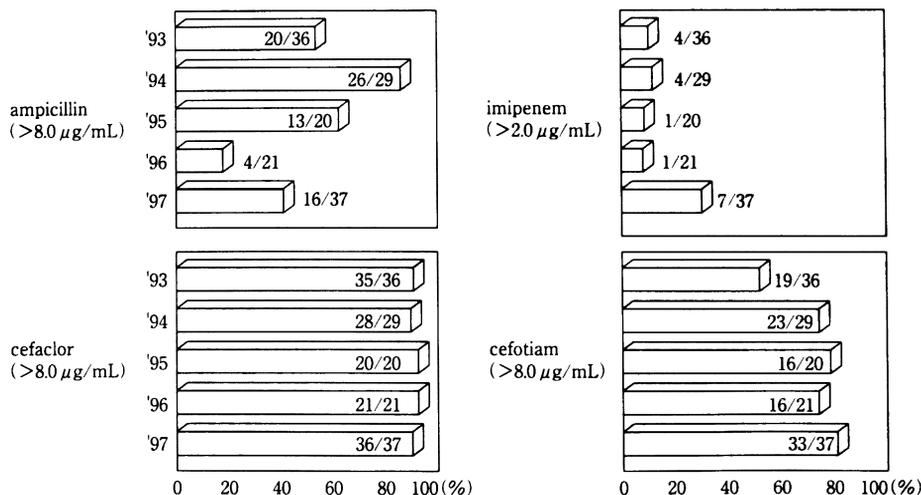


図 1. PRSP の  $\beta$ -ラクタム系薬に対する感受性成績の年度推移 (琉球大学医学部附属病院)

表1. 各国における市中肺炎の治療ガイドライン

- ・ Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise (仏, 1991)
- ・ Spanish Thoracic Society (1992)
- ・ Canadian community-acquired pneumonia conference group (1993)
- ・ British Thoracic Society (1993)
- ・ American Thoracic Society (ATS; 1993)
- ・ Infectious Disease Society of America (IDSA; 1998)
- ・ European Study on Community-acquired Pnumonia Committee (1998)
- ・ 日本呼吸器学会 (2000)

Society; ATS) および米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) による2つの市中肺炎治療ガイドラインがある。ATS ガイドライン<sup>17)</sup>は1993年に公表され、専門家集団による Consensus Report であり、ガイドライン中に Evidence の明示は十分ではない。これに対して IDSA ガイドライン<sup>18)</sup>は論文の評価基準やガイドライン設立に用いられた論文を明示しており、より EBM を重視した内容となっている。肺炎の診断における際だった違いは喀痰塗抹培養検査の臨床的意義に対する評価である。ATS は喀痰塗抹培養検査は有用でないと結論しているのに対し、IDSA ガイドラインはいくつかの根拠をあげて反論している。重症度判定法は IDSA ガイドラインがより大規模な調査にもとづいた Algorithm+Scoring System を採用しており、優れている。抗菌薬選択も ATS ガイドラインが宿主の病態と重症度にもとづく Empiric therapy を提示しているのに対し、IDSA ガイドラインは起炎微生物ごとの薬剤選択を主として、これに宿主の病態と重症度にもとづく Empiric therapy を併記している。

本邦における市中肺炎の治療ガイドラインとしては、まず2000年3月に日本呼吸器学会から発表<sup>19)</sup>された(表2)。本ガイドラインでは Evidence の提示は十分にはされていないが、簡明を第一の目的として Algorithm を多用したガイドラインとなっている。喀痰塗抹検査の位置づけや起炎微生物ごとの薬剤選択基準を示したことなど、IDSA ガイドラインの理念に近いものである。一方で、重症度分類は簡明を主目的とした ATS のガイドラインに近く、軽症、中等症、重症の3段階に分類している。また、本ガイドラインの際だった特徴として肺炎を一般細菌性肺炎と非定型肺炎の臨床的な鑑別点を示し、その治療薬剤の選択も大別して記載されている点があげられる。本ガイドラインは数年ごとに評価および改訂を行うことが予定されている。また、厚生省監修の下に抗菌薬適正使用ガイドラインの作成が進行しており、まもなく公表される予定である。

表2. 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの特徴

- ・ ATS より IDSA のガイドラインに近いこと
- ・ グラム染色を重視していること
- ・ フローチャート式であること
- ・ 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を重要視していること
- ・ 重症肺炎に静注キノロン薬をあげたこと
- ・ *Streptococcus milleri* group を主要病原菌として取り上げたこと
- ・ 特殊病態下の肺炎の empiric 治療を示したこと
- ・ 重症度分類は日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価法とやや異なっていること
- ・ 主要起炎菌に対する抗菌薬の選択を重症度別に記載したこと
- ・ 抗菌薬の臨床効果の判定と無効時の非感染性肺炎の鑑別診断を述べていること

## V. Evidence based Chemotherapy (EBC)の構築

抗菌化学療法における Evidence は量的および質的にもまだ十分でなく、EBC を確立するにあたっての第一の目標は Evidence の集積にある。すなわち、Evidence の根拠となる RCT を本邦においても積極的に行っていくことが重要であろう。こうした RCT はさまざまな基礎疾患を有する患者群、多様な病態や起炎微生物ごとにおける薬効評価も含まれる大規模な臨床試験になるものと考えられるが、これを新規開発抗菌薬の開発段階における第2・第3相試験で行うことは現実的ではない。大規模 RCT を市販前の臨床治験にて実施する倫理的問題も残されている。したがって、EBC の推進のためには市販後の第四相試験を主体とした Evidence の集積を提唱したい。第二に得られる Evidence の普遍性も重要な課題であり、これまで述べてきたように普遍的な Evidence を RCT のデータのなかから抽出する作業が EBC ではより必要とされてくるであろう。第三に、刻々と変貌する病原微生物に迅速かつ的確に対応するためには、臨床疫学的手法のみでは十分ではないことは明らかであり、EBC は病原微生物の疫学や薬剤耐性に関する情報も同時に包含する概念であるべきと考える。

## VI. おわりに

EBC は新しい抗菌化学療法の概念といえるが、同時にこれまで行われてきた抗菌化学療法の延長線上にあることも確かである。EBC の基盤となる Evidence の集積はまだ十分ではなく、その集積や解析、公表に関してさらなる検討が必要である。

## 文 献

- 1) Sackett D L, et al.: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71~72, 1996
- 2) <http://www.cochranlibrary.com/clibhome/clib.htm>
- 3) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftazidime と Cefotiam との薬効比較試験成績。感染症誌 58: 663~702, 1984
- 4) 副島林造, 他: 呼吸器感染症に対する cefpirome sulfate (CPR) と ceftazidime の薬効比較試験。感染症誌 65: 400~422, 1991

- 5) 斎藤 厚, 他: 細菌性肺炎に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績。感染症誌 66: 859~885, 1992
- 6) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 41: 78~103, 1993
- 7) 小林宏行, 他: 細菌性肺炎に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討。Chemotherapy 41: 963~988, 1993
- 8) 副島林造, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 44: 509~526, 1996
- 9) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第三相臨床比較試験。Chemotherapy 45: 901~922, 1997
- 10) 池田正男, 他: 本態性高血圧症における nilvadipine の臨床的有用性 塩酸ニカルジピンを対照とした多施設共同二重盲検比較試験。医学のあゆみ 140: 539~569, 1987
- 11) 尾前照雄, 他: 本態性高血圧症における nitrendipine の臨床的有用性の検討 塩酸 nicardipine を対照とした二重盲検比較試験。医学のあゆみ 148: 687~708, 1989
- 12) 金子好宏, 他: 本態性高血圧症に対する塩酸マニジピンの臨床的有用性の検討 塩酸ニカルジピンを対照薬とした二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ 151: 471~492, 1989
- 13) 増山善明, 他: 本態性高血圧症に対するベシル酸アムロジピンの臨床評価—塩酸ニカルジピン徐放製剤を対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験—。臨床評価 19: 213~241, 1991
- 14) 山田和生, 他: 本態性高血圧症に対する NZ-105 の臨床評価 塩酸ニカルジピン徐放剤を対照とした二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ 161: 275~292, 1991
- 15) 国民衛生の動向 1999 年。厚生統計協会, 東京, 1999
- 16) 斎藤 厚, 他: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント。Chemotherapy 42: 905~914, 1994
- 17) Niederman M S, et al.: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 148: 1418~1426, 1993
- 18) Bartlett J G, et al.: Community acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin Infect Dis 26: 811~818, 1998
- 19) 松島敏春, 他: 成人市中肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 2000

## 敗血症

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

近年、さかんに Evidence-based Medicine (EBM) といわれるが、EBM とは「入手可能な範囲でもっとも信頼できる根拠を把握した上で、個々の患者に特有の臨床状況と患者の価値観を考慮した医療を行うための、一連の行動指針」を示そうとする、医学教育上のムーブメントといえる。すなわち、経験論に流れやすい臨床判断に、客観性を与えるための指針を示そうとするものである。この運動が、多くのヒトを惹きつけるに至った理由は、まさに IT 革命なのであり、インターネットによる文献検索が容易になったことによる。しかし、臨床現場における応用には種々の論議が必要なように思われる。本報告では、敗血症診療において、現状ではどのような Evidence を得られるかについて、自験成績を中心に述べ、今後の課題について考えてみたい。

## I. 敗血症診療に求められる Evidence

臨床判断に Evidence を与えるためには、臨床所見の正確な把握が第一の前提としてあり、そこから推定される仮の診断、臨床的課題を整理し、臨床疫学的な情報を付与し、かつ文献的な裏付けをとって、病態生理の理解につなげて行くことが求められよう。敗血症の治療にあたっては、①重症細菌感染症であること、②起炎菌は何か、③有効薬剤は何か、④合併症の有無とその治療法などに関する判断が求められる。その判断にどれだけの根拠 (Evidence) をもたせることができるかが課題となる。しかも、検査所見が出揃うのを待つことなく経験的に治療を開始する必要がある、根拠も曖昧なものとならざるを得ないが、入手できる限りの情報を得て診療内容に Evidence を与えて行くことが求められよう。表 1 にその概要を示したが、臨床兆候からの診断過程は、医師の臨床的力に負うところが多い。起炎菌の推定には、臨床細菌学的/疫学的情報の蓄積が重要な Evidence を提供してくれる。薬剤の選択には、感受性試験報告と、各種抗菌薬の治療成績に関する文献的情報が重要となり、その際ランダム化比較試験の価値が大きい。

表 1. 敗血症診療に求められる Evidence

|  |
|--|
| 臨床兆候、基礎疾患から起炎菌を推定<br>⇒経験的治療における薬剤選択                |
| 起炎菌、薬剤感受性情報の評価<br>⇒薬剤選択の妥当性を再評価                    |
| 治療成績の文献的裏付け<br>ケースコントロールスタディー<br>多施設二重盲検比較試験 などによる |

米国保険政策局の作成した Evidence のグレード分けを表 2 に示したが、医療政策上取り上げるべきデータの評価基準を示したと思われる。前述の、敗血症診療過程で、どのグレードの Evidence が得られるかについて考えてみたい。診断過程における起炎菌の推定には、Ⅲの Evidence が中心となる。しかし、分離菌に関する疫学データは、国ごと、地域や病院ごとにある程度の差があり、病態ごと、地域ごとに整理された分離菌情報が必要であろう。薬剤の効果や安全性に関する Evidence としては、I、II の情報が入手可能であるが、敗血症は症例が少なく、しかも起炎菌ごとに治療成績は異なるわけであり、大規模な試験はほとんど不可能である。また、そのような試験報告があったとしても、その利用にあたっては、各試験の対象となった症例の質と、適応しようとする実際の症例の質との一致性に十分な配慮が必要である。抗エンドトキシン抗体や、サイトカイン療法薬の評価においては、菌種特異性がないため、ある程度規模の大きな試験が可能であり、いくつかのグレード I の報告がみられている。

グレード I に示されるランダム化試験を金科玉条とする風潮を生じているが、敗血症診療においては、このような Evidence を得ることはできず、種々のグレードの Evidence を適宜組み合わせ採用して行かざるを得ない。

## II. 起炎菌に関する臨床細菌学的 Evidence

高齢者急性期疾患を主な対象とする当院の血液分離菌について示す。図 1 は 27 年間にわたる主な血液分離菌の動向を示したものであるが、縦軸 (%) に、血液から細菌が検出された例中の、各菌種検出例の割合を示す。coagulase - *Staphylococcus* (CNS), *Corynebacterium*, *Bacillus* など、採血時のコンタミネーションの可能性が高い菌種は便宜上集計から除外してある。このうち CNS は、近年もっとも高頻度に検出されており、その

表 2. Evidence のグレードわけ (1993: 米国保険政策研究局)

|  |
|--|
| I a: 複数のランダム化試験のメタ分析による                      |
| I b: 少なくとも 1 つのランダム化試験                       |
| II a: 少なくとも 1 つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による       |
| II b: 少なくとも 1 つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による     |
| III: 比較研究や相関研究、症例対象研究など、よくデザインされた非実験的記述研究による |
| IV: 専門委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床試験                 |

70~80%は採血時のコンタミネーションと思われるとはいえ、残りの20~30%は、血管内留置カテーテル感染などに伴う敗血症例と思われる。

このような分離菌の集計成績により、経年的な敗血症分離菌の動向を把握できるが、個々の症例の治療薬選択には必ずしも役に立たない。

表3に1998年~1999年度の、血液培養陽性例の、血液侵入門戸を推定した成績を示す。

血液侵入門戸別に、血液分離菌を表4~7に示す。顆粒球減少患者における敗血症の起炎菌は、緑膿菌が多い点特異であるが、その概略を表8に示す。

以上に示した成績を参考にすれば、個々の症例の起炎菌はかなりの確度で推定が可能となる。しかし、高齢者を対象とした病院における成績なので、病院の性格、患者の背景要因、耐性菌の蔓延状況などが異なれば、分離菌の動向も異なる可能性がある。病院ごとに、病態ごとに、このような成績を集計してあれば、多くの臨床家の抗菌薬選択に根拠を与える情報を提供できることにな

表3. 高齢者敗血症の血液侵入門戸  
1998~1999, 東京都老人医療センター

| 血液侵入門戸    | 症例数 | 割合    |
|-----------|-----|-------|
| 尿路        |     | 34.3% |
| 留置カテーテルなし | 65  |       |
| 留置カテーテルあり | 43  |       |
| 消化器       |     | 34.9% |
| 胆道        | 62  |       |
| 消化管・腹膜    | 13  |       |
| 顆粒球減少     | 35  |       |
| 呼吸器       | 25  | 7.9%  |
| 骨・軟部組織    | 13  | 4.1%  |
| 血管留置カテーテル | 54  | 17.1% |
| 心内膜炎      | 5   |       |
| 髄膜炎       | 1   |       |
| 不明(特定困難)  | 37  |       |

る。

### III. 薬剤感受性と臨床的ブレイクポイント

*in vitro*の薬剤感受性試験により測定される最小発育阻止濃度(MIC)は抗菌力の指標になるが、*in vitro*の有効性を示すものではない。このため、薬剤の体内動態や感染臓器への移行性、抗菌特性を考慮した臨床的ブレイクポイントを利用してMIC値を評価する必要がある。図2に、緑膿菌敗血症について、 $\beta$ -ラクタム薬単剤で治療したときの、分離株のMICと治療成績の関係を検討した成績を示す。また、推定最高血中濃度(1時間点滴投与時のピーク値)とMICの比(最高血中濃度

表4. 尿路由来敗血症の血液分離菌

| 菌種                              | 株数        |           |
|---------------------------------|-----------|-----------|
|                                 | カテ- (65例) | カテ+ (43例) |
| <i>E. coli</i>                  | 51        | 6         |
| <i>Klebsiella</i>               | 5         | 3         |
| other <i>Enterobacteriaceae</i> | 3         | 9         |
| <i>P. aeruginosa</i>            | 2         | 3         |
| 嫌気性 GNR                         | 1         | 2         |
| MRSA                            | 6         | 9         |
| CNS                             | 4         | 1         |
| <i>Enterococcus</i>             | 1         | 6         |
| <i>Streptococcus</i>            | 1         | 2         |
| <i>Candida sp.</i>              | 0         | 3         |

表5. 消化器由来敗血症の血液分離菌

| 菌種<br>複数菌                       | 胆道<br>10/62 | 消化管・腹膜<br>3/13 | 顆粒球減少症<br>2/35 |
|---------------------------------|-------------|----------------|----------------|
| <i>E. coli</i>                  | 26          | 3              | 3              |
| <i>Klebsiella</i>               | 12          | 2              |                |
| Other <i>Enterobacteriaceae</i> | 11          | 1              | 2              |
| 非発酵菌                            | 2           |                | 13             |
| 嫌気性 GNR                         | 3           | 4              |                |
| <i>S. aureus</i>                | 2           | 3              |                |
| CNS                             | 2           |                | 4              |
| <i>Enterococcus</i>             | 8           | 4              | 3              |
| <i>Streptococcus</i>            | 3           | 1              | 1              |
| <i>Candida sp.</i>              |             |                | 4              |
| others                          | 1           | 1              | 1              |

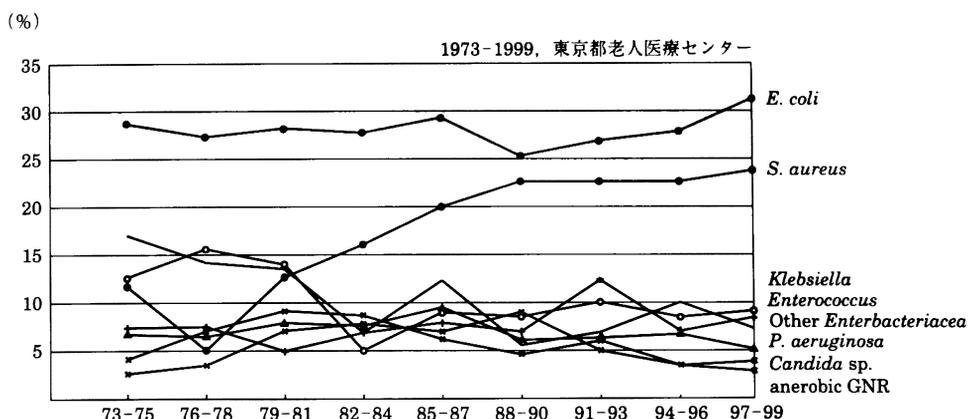


図1. 血液分離菌の変遷

表 6. 呼吸器由来敗血症の血液分離菌

| 菌種                   | 株数 |
|----------------------|----|
| <i>S. pneumoniae</i> | 7  |
| <i>S. aureus</i>     | 7  |
| <i>Streptococcus</i> | 3  |
| <i>Klebsiella</i>    | 3  |
| <i>H. influenzae</i> | 1  |
| <i>Enterobacter</i>  | 1  |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2  |
| 嫌気性 GNR              | 2  |

表 7. 血管留置カテ感染、骨・軟部組織感染の血液分離菌

| 菌種                   | 株数           |              |
|----------------------|--------------|--------------|
|                      | 血管留置カテ (54例) | 骨・軟部組織 (13例) |
| CNS                  | 20           | 1            |
| MRSA                 | 18           | 8            |
| MSSA                 | 8            | 2            |
| <i>Streptococcus</i> |              | 2            |
| <i>Candida sp.</i>   | 5            |              |
| <i>Enterococcus</i>  | 2            |              |
| 非発酵菌                 | 1            |              |
| <i>Proteus</i>       |              | 1            |

表 8. 顆粒球減少患者の敗血症

| 疾患        | 例数 | WBC ≤ 2,000/cmm                 |    |
|-----------|----|---------------------------------|----|
|           |    | 血液分離菌                           | 株数 |
| 白血病       | 31 | <i>P. aeruginosa</i>            | 12 |
| 悪性リンパ腫    | 7  | CNS                             | 9  |
| MDS       | 7  | MRSA                            | 8  |
| その他       | 4  | <i>E. coli</i>                  | 7  |
| 血液侵入門戸    | 例数 | <i>Candida sp.</i>              | 5  |
| 消化管       | 35 | <i>Klebsiella</i>               | 3  |
| 血管留置カテーテル | 6  | <i>Enterococcus</i>             | 3  |
| 尿路        | 4  | other <i>Enterobacteriaceae</i> | 2  |
| 呼吸器       | 2  | other 非発酵菌                      | 2  |
| 胆道        | 2  | <i>Streptococcus</i>            | 1  |
| 判定不能      | 2  | <i>Aeromonas</i>                | 1  |

が分離株の MIC の何倍になっているか) と有効性の関係を図 3 に示した。この成績から、最高血中濃度が MIC のおよそ 50 倍あれば高い有効性が得られ、このときラフ値は MIC の約 3 倍以上となっていた。*Klebsiella* 敗血症, *Staphylococcus aureus* 敗血症でも、ほぼ同様の成績であった。このような成績を根拠に、化学療法学会で公表している敗血症の臨床的ブレイクポイントは設定されている。敗血症時の薬剤選択, 用量設定の Evidence となろう。

IV. おわりに

敗血症診療において、臨床判断を支援するための Evidence について述べた。症例数の少ない敗血症について、ランダム化試験による Evidence の確保は困難であるが、他の方法による Evidence を積み上げていくことが必要である。化学療法学会は、抗菌化学療法の専門家集団であり、各種 Evidence を提示していったことも

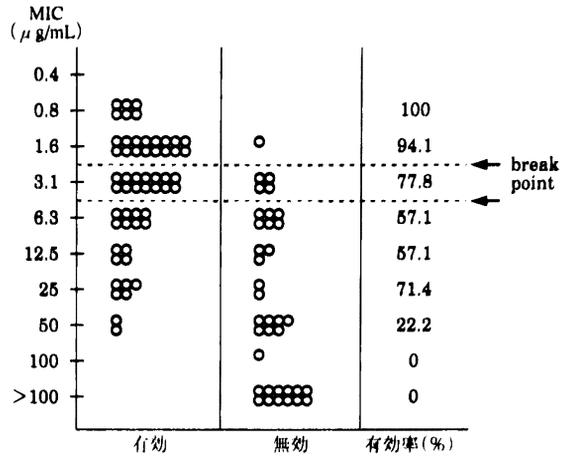


図 2. 緑膿菌敗血症の血液分離株 MIC と臨床効果 n=91 治療エピソード

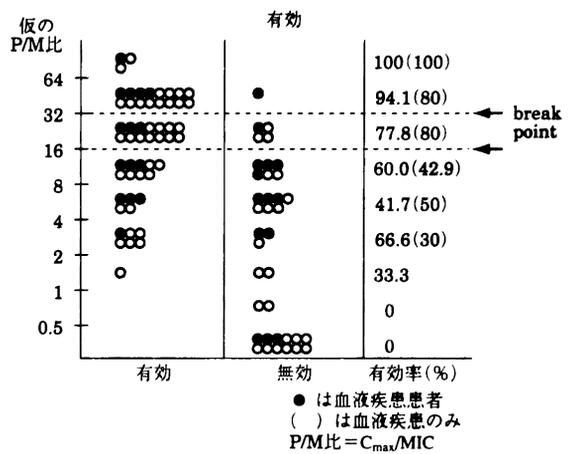


図 3. 緑膿菌敗血症の最高血中濃度 MIC 比と臨床効果—基礎疾患との関係—

重要な役割と思われる。そのためになされるべきことは、病態ごとの起炎菌情報の整理、臨床の有効性を多様な試験により確認していく作業であろう。このような観点から、高齢者集団における敗血症の現況、臨床的ブレイクポイントについて述べた。

文 献

- 1) Sackett D L, Richardson W S, Rosenberg W, et al.: 根拠に基づく医療—EBM の実践と教育の方法 (久繁哲徳 監訳)。オーシーシー・ジャパン, 大阪, 1999
- 2) 稲松孝思: empiric thrapy の考え方。総合臨床 46: 593~594, 1997
- 3) 稲松孝思, 安達桂子: 高齢者の敗血症。敗血症の新しい展開(舟田 久 編), 医薬ジャーナル, p 159~166, 1998
- 4) 稲松孝思, 増田義重, 深山牧子, 他: 敗血症における臨床的ブレイクポイント。化学療法の領域 13: 968~975, 1997
- 5) 齋藤 厚: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—。Chemotherapy 42: 905~914, 1994

## 術後感染症における Evidence-based Chemotherapy

草地 信也・炭山 嘉伸

東邦大学外科学第三講座

一般的に、Evidence-based Chemotherapy (EBC) を行う上では、まず、問題を定式化し、必要な情報を収集する(表1)。しかし、収集する情報はさまざまであり、その患者がおかれている医療の現状にあてはまる情報であるか否かを見きわめる必要がある。これが批判的吟味であり、それらが解決され、患者に医療が行われる。これらを術後感染症の予防と治療で考えると、問題の定式化は術後感染症を予防することであり、術後感染症を起こしたとしても、耐性菌感染を起こさないことである。すなわち、術後感染における問題の定式化は具体的な数字として、術後感染症発症率、耐性菌感染発症率の減少にある。情報の収集としては、わが国には、いわゆる RCT が少なく、欧米の RCT にもとづいた報告に頼らざるを得ない。CDC は、1999 年に Surgical Site Infection 防止のガイドライン<sup>1)</sup>を報告し、米国のみならず、わが国でも広く受け入れられている。

しかし、欧米のガイドラインがすべて日本の医療に適しているとはいえない。そこで、批判的吟味として、最近 12 年半の教室消化器外科手術症例から術後感染予防の抗菌薬、術後感染発症率、臨床分離菌から術後感染症における EBC について検討した。

## I. 術後感染症の基礎

術後感染症は、術野感染と術野外感染症に分類される(表2)。術野感染とは、創(内)感染とも呼ばれ、手術操作がおよぶ部位の感染症を示す。CDC は、手術部位感染: Surgical Site Infection (SSI) と称している。術野感染症には、創感染と腹(胸)腔内膿瘍がある。CDC は創感染を Superficial Incisional SSI, Deep Incisional SSI に分類し、腹(胸)腔内膿瘍は Organ/Space SSI と称している。術野感染の原因は術野の汚染であり、その多くは内因性感染で、患者自身の常在病原微生物であ

る。消化器手術では、手術中に開放となる臓器の常在細菌である。消化管内の常在細菌叢は、消化管の各部位によって異なることから、術後感染予防薬も手術臓器によって異なる。術野感染の頻度は手術部位によって異なるが、消化器外科では 10% 程度である<sup>2)</sup>。

術野外感染症は手術操作が直接およばない部位の感染症である。CDC は、遠隔感染 (Remote Infection) としている。術野外感染症には、呼吸器感染症、カテーテル感染症、尿路感染症があり、その原因菌はさまざまであるが、多くは院内感染の形を取る。すなわち、原因菌は院内環境の菌であることが多い。術野外感染のなかでも呼吸器感染症の頻度は、術後に呼吸管理を要する手術では頻度は高くなり、右開胸開腹による胸部食道癌手術では 40~50% にもおよぶが、全体では 3~5% 程度である<sup>3)</sup>。しかし、術後に呼吸管理を必要としない侵襲が小さな手術は、呼吸器感染の発症はきわめてまれである。

さて、術後感染予防の抗菌薬はこれらの術後感染症のうち、どの術後感染症の予防を目的とすべきであろうか。そこで、これらの術後感染症の発症時期をみてみたい(表3)。

術野感染の発症時期は、創感染では手術日から 7 日以内、腹腔内膿瘍も 7 日以内に、比較的早期に発症する。一方、術野外感染は、呼吸器感染であれば、術後呼吸不全の管理中に発症する術後早期の呼吸器感染症では、手術日から早くても 7~10 日、また、重症感染症

表2. 術後感染症の分類

術野感染, 創(内)感染: 手術操作がおよぶ部位の感染 頻度 10% 程度  
手術部位感染: Surgical Site Infection (SSI: CDC)  
- 創感染: Superficial Incisional SSI, Deep Incisional SSI  
- 腹(胸)腔内膿瘍: Organ/Space SSI

原因: 術野の汚染  
病原菌: 内因性感染 (患者自身の常在病原微生物)

↓  
口腔, 消化管, 気管の常在菌

術野外感染: 手術操作が直接およばない部位の感染 頻度 2~5%  
遠隔感染: Remote Infection (CDC)

- 呼吸器感染  
- カテーテル感染  
- 尿路感染

原因: 院内感染  
病原菌: 内因性 & 外因性感染 (院内環境の菌)

表1. EBC の実際

- 1) 問題を定式化  
術後感染症の予防, 耐性菌感染の予防
- 2) 必要な情報の収集  
RCT にもとづいた論文 → わが国ではきわめて少ない  
↓  
1999 年 CDC による SSI 予防のためのガイドライン
- 3) 批判的吟味  
教室ガイドラインとの比較
- 4) 患者への適応  
術後感染発症率, 分離菌の変遷

の多臓器不全の1つとして発症する呼吸不全に引き続き発症する重症感染に伴う呼吸器感染症は術後20~30日後に発症する。カテーテル感染は手術時期とは直接関係なく、いつでも発症する危険性がある。また、尿路感染症は膀胱カテーテルが留置している場合に発症し、手術と関連する場合でも手術から時間を経過してから発症する。これらの事実から、術後感染予防薬は術野感染のみを目的とすべきであり、頻度が少なく、手術終了後、1週間も経ってから発症する術野外感染を目的とすべきではない。

## II. 術後感染予防薬の選択

1999年の手術部位感染予防のためのCDCガイドラインによる、予防的抗菌薬投与 (antimicrobial prophylaxis; AMP) では、AMPは組織を無菌にするためのものではなく、手術中の汚染菌による微生物負荷を宿主の防御機能が圧倒されないレベルにまで低下させるために厳密に実施時間を限定した補助的手段であるとしている。薬剤の選択に関しては、cefazolin (CEZ) を準清潔手術の第一選択のAMPとしており、さらに、遠位消化管では第二世代セフェム薬を指定している。従来、ペニシリン薬を第一選択としてきた欧米のガイドラインとは異なりセフェム薬が第一選択に指定されたことはわれわれの予想外のことであり、これは教室で10

年来使用している薬剤であることは、さらなる驚きである。しかし、結腸手術では手術前日の非吸収経口抗菌薬の投与を推奨しており、すでに10年前より否定的な意見が多かったわが国の外科医も、これに刺激されて術前の非吸収性経口抗菌薬投与が検討されている。

教室の術後感染予防抗菌薬の選択の理論的根拠は、手術臓器の常在細菌の検討である。すなわち、胃癌手術で、術中開放となった胃吻合部の細菌検査の検討では、多くは *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida* などである (図1)。これらは、高齢者、若年者、CHで示した compromised host (DMおよび肝硬変患者)の間で差はなく、また、これらの菌は、CEZや ampicillin に良好な感受性を示した。

一方、大腸手術で同様の検討を行ったが、大腸吻合部の細菌検査の結果では、胃癌と同様に高齢者、若年者、CHで差はみられなかった (図2)。

以上より、教室では、周術期抗菌薬の独自のガイドラインで定め、無菌手術では、*S. aureus*, *S. epidermidis* を目標菌と定め、術後感染予防薬としてCEZ、術後感染治療薬として第二世代セフェム薬、第3.5世代セフェム薬を使用している。これらの薬剤でも治療に難渋する場合には、感染原因菌の薬剤感受性を参考に治療薬を選択するが、多くはカルバペネム系抗菌薬が選択されている (表4)。

準汚染手術では、前述のように手術対象臓器で常在細菌叢が異なることから、手術臓器別に抗菌薬を定めてい

表3. 術後感染症の発症時期

| 術野感染    |        |
|---------|--------|
| 創感染     | ~7日    |
| 腹腔内膿瘍   | ~7日    |
| 術野外感染   |        |
| 呼吸器感染   |        |
| 術後早期    | 7~10日  |
| 重症感染に伴う | 20~30日 |
| カテーテル感染 | いつでも発症 |
| 尿路感染    | 7~10日  |

表4. 周術期抗菌薬の選択—無菌手術—

| 手術臓器 | 術野汚染菌                 | 術後感染予防薬 | 術後感染治療薬                   |
|------|-----------------------|---------|---------------------------|
| 乳 腺  | <i>S. aureus</i>      | CEZ     | →2世代セフェム→3.5世代セフェム→カルバペネム |
|      | <i>S. epidermidis</i> |         |                           |
| 呼吸器  | <i>S. aureus</i>      | CEZ     | →2世代セフェム→3.5世代セフェム→カルバペネム |
|      | <i>S. epidermidis</i> |         |                           |

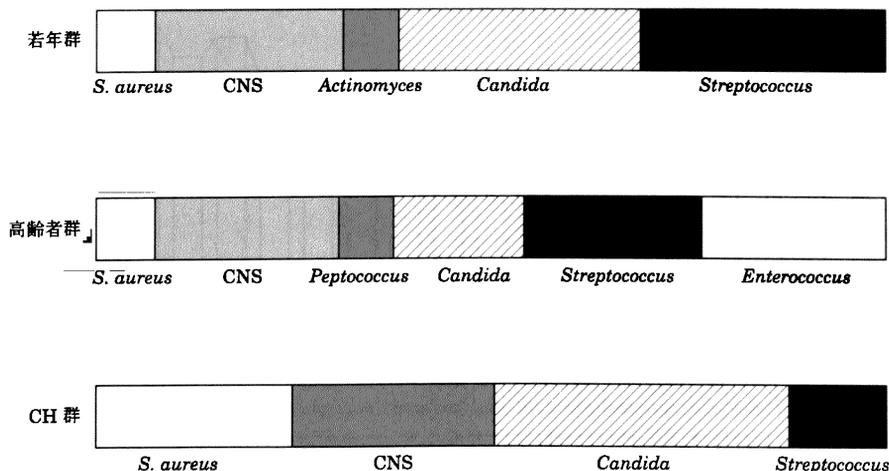


図1. 胃吻合部の検出菌

る(表5)。上部消化管手術(食道・胃)では、術野の汚染菌のうち *S. aureus*, *S. epidermidis* を目標として、術後感染予防薬には CEZ を用い、術後感染が疑われれば、治療薬として第2世代セフェム, 第3.5世代セ

フェムを empiric に使用している。さらにこの間の原因菌の感受性検査の結果から、必要ならば、カルバペネム系抗菌薬も適応としている。胆石症に対する胆嚢摘出術では、最近では90%以上が腹腔鏡下に行われている。腹腔鏡下胆嚢摘出術では、*Escherichia coli*, *S. epidermidis* を目標菌として、胆汁移行に優れ、血中濃度の持続時間が長く1日1回投与が可能な ceftriaxone を使用している。

下部消化管手術では、術後感染予防薬の目標細菌を *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp. に定め、cefotiam, cefmetazole を選択している。感染症が発症した場合には、感染治療薬として、第3.5世代セフェム薬、原因菌の薬剤感受性を参考に薬剤を決定し、empiricにはカルバペネム系抗菌薬も適応としている。

表5. 周術期抗菌薬の選択—単汚染手術—

| 手術臓器        | 術野汚染菌                   | 術後感染予防薬 | 術後感染治療薬                   |     |
|-------------|-------------------------|---------|---------------------------|-----|
| 上部消化管       | <i>S. aureus</i>        | CEZ     | →2世代セフェム→3.5世代セフェム→カルバペネム |     |
|             | <i>S. epidermidis</i>   |         |                           |     |
|             | <i>Candida</i>          |         |                           |     |
| 胆石<br>(腹腔鏡) | <i>E. coli</i>          | CTR     | 3.5世代セフェム→カルバペネム          |     |
|             | <i>S. epidermidis</i>   |         |                           |     |
| 下部消化管       | <i>E. coli</i>          | CMZ     | 3.5世代セフェム→カルバペネム          |     |
|             | <i>Klebsiella</i> spp.  |         |                           | CTM |
|             | <i>Bacteroides</i> spp. |         |                           |     |

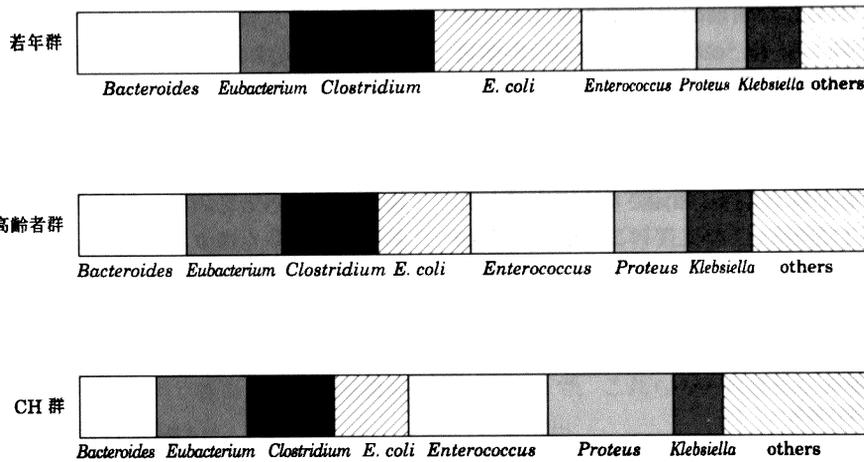


図2. 大腸吻合部の検出菌

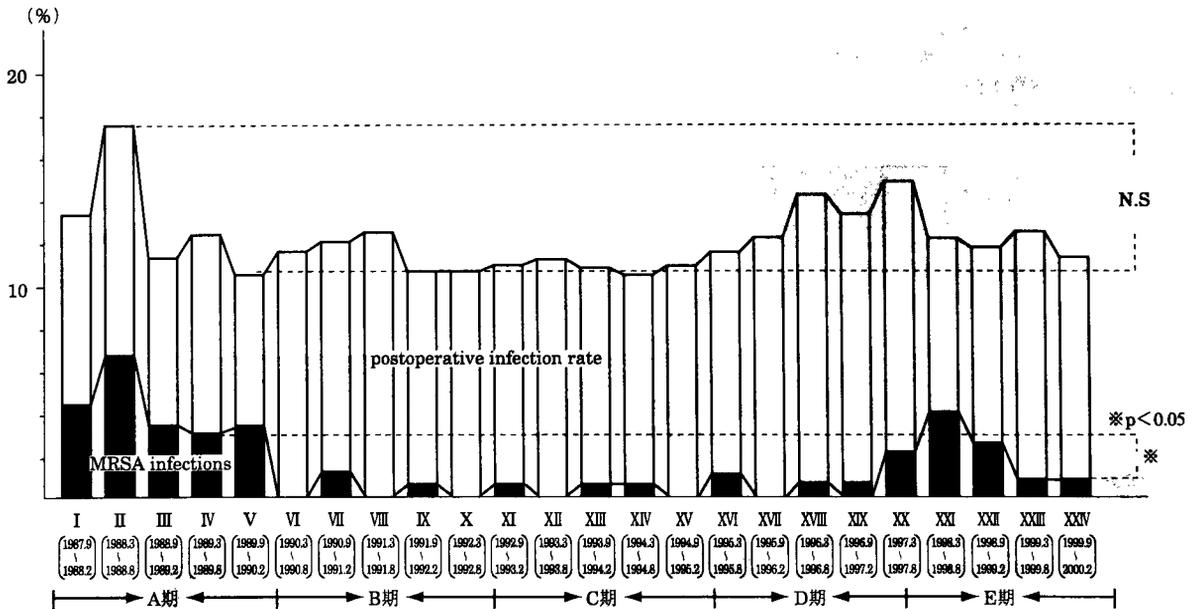


図3. 術後感染症の推移 (Sept.1987~Feb.2000)

日本をはじめ、欧米でも MRSA は増加傾向にあり、そのための AMP としての日常的な vancomycin (VCM) の投与は CDC でも推奨していない。しかし、CDC でも、MRSA 縦隔洞炎が連続して発症した場合や MRSE が検出されている場合など、特定の臨床的な状況下では許容できるとしており、VCM の使用制限が読みとれる。これは、VRE の流行に応えたものと考えられる。

教室の独自の抗菌薬のガイドラインから術後感染発症率の推移を過去 12 年半で比較すると、ガイドラインを制定した 1990 年以降、MRSA 感染の流行はあったものの、術後感染発症率、MRSA 感染発症率とも、ほぼ一定である (図 3)<sup>9)</sup>。

EBC の問題の定式化として術後感染予防の抗菌薬を提示し、ほぼ同様な CDC のガイドラインと教室のガイドラインに準じた抗菌薬の選択により、最近 12 年半の術後感染を検討した。わが国では Evidence となりうる論文はきわめて少ないが、臨床的には欧米とほぼ同様な

効果が得られた。EBC をさらに臨床に反映させるには、わが国でも RCT による抗菌薬ガイドラインの評価は不可欠なものであり、本学会がそのリーダーシップを期待されていることはいうまでもない。

#### 文 献

- 1) Mangram A J, et al.: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 247~278, 1999
- 2) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器外科における Infection Control. *外科* 60 (13): 1772~1775, 1998
- 3) 草地信也, 炭山嘉伸, 他: 食道癌術後呼吸器感染症ならびに MRSA 感染症の対策. *日本消化器外科学会雑誌* 26:2733~2739, 1993
- 4) 草地信也, 炭山嘉伸, 川井邦彦, 他: 上部消化管の術後感染予防薬の検討. *日本外科感染症研究* 11: 165~168, 1999
- 5) Kusachi S, Sumiyama Y, et al.: New methods of Control Against Postoperative MRSA Infections. *Surg Today Jpn J Surg* 29: 724~729, 1999

## 複雑性尿路感染症における Evidence-based Chemotherapy

荒川 創一・酒井 豊・吉行 一馬・宮崎 茂典・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

Evidence-based Medicine の定義は、入手可能な範囲でもっとも信頼できる根拠を把握したうえで、個々の症例に特有の臨床症状を考慮した医療を施すための行動指針とされている。

この Evidence-based Medicine の概念を複雑性尿路感染症にあてはめた場合の問題点としてあげられるのは、本症は解剖学的あるいは機能的基礎疾患を背景としていることから、感染病態が個々の症例で異なり一様でないことであり、そのなかで、最大公約数としての Evidence を模索していく作業が求められる。一般に、抗菌化学療法における Evidence とは、1) 予測される体内動態、2) 頻度の高い原因菌といった empiric 療法の段階におけるものと、原因菌の MIC 把握後における、ブレイクポイント (以下 BP) すなわち抗菌薬の特性にもとづいて PK パラメーターなどから算出された BP-MIC が考えられる。

今回演者らは、抗菌薬選択の背景となる Evidence として、標準的病態下における薬剤投与量と BP との関連を検討した。すなわち、理論的計算式により設定された BP が、臨床的に妥当なものであるかどうかという再評価を含めて、その意義を検証した。

まず、日本化学療法学会の委員会により定められた BP-MIC は、膨大な臨床試験成績から割り出された経験的 BP から、体内動態パラメーターを用いてカテゴリカル分析を経て割り出された計算式により求められる MIC を意味し、複雑性膀胱炎に対する BP の計算方法は、 $BP = \text{定数} \times T_{1/2} \times U_{\text{max}} \times \text{薬剤特性}$ と規定されている。今回の検討の視点は、上記計算式から導かれた BP-MIC が用量検討試験 (DFS) の対象すなわち標準的病態下にあると考えられる複雑性膀胱炎の至適用量設定の Evidence となりうるかという点に置いた。言い換えれば、DFS において BP-MIC を指標とした細菌学的成績が、その後に行われた比較試験 (DBT) で再現されているか検討した。

### I. 対象と方法

複雑性膀胱炎の DFS および DBT における投与前分離菌を対象として、BP-MIC を指標に、(1) BP-MIC 以下の MIC をもつ菌の割合、(2) BP-MIC 以下の MIC をもつ菌 (I 群) とそれ以上の MIC の菌 (II 群) との消失率を算定し、DFS の用量別成績がいかに DFS の成績に反映されているかを解析した。対象としたのは、経口セフェム A, B, C の 3 種、注射セフェム D, E の 2

種、注射カルバペネム F, G の 2 種、計 7 種で、E I: BP-MIC 以下の MIC をもつ菌の消失率、E II: BP-MIC 以上の MIC をもつ菌の消失率、Index I: BP-MIC 以下の MIC をもつ菌の割合と、それぞれ定義し集計してみた。

### II. 結 果

(1) Index I: 菌種別すなわち、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* の 2 菌種を難治要因をもつものとみなし、その他を菌種によるものを通常の複雑性膀胱炎として集計した (表 1)。ここで、Index I 70% を境界として、DFS 採用用量における成績の DBT での再現性を検討した。その結果、DFS 採用用量で Index I が 70% 以上であったものが 7 薬剤中 5 薬剤で、うち 4 薬剤が DBT でも 70% 以上の Index I を示しており、一方 DFS 採用用量で Index I が 50~70% であった 2 薬剤中 2 薬剤とも、DBT では 70% 以上の Index I を示していた (表 2)。

(2) E I および E II: E I および E II の集計成績を示す (表 3)。E I, E II とも 80% を境界として、DFS 採用用量における成績の DBT での再現性を検討した。その結果、DFS 採用用量で E I  $\geq 80\%$ , E II  $< 80\%$  であった 5 薬剤中、DBT でも E  $\geq 80\%$ , E II  $< 80\%$  であったのが 3 薬剤、E  $\geq 80\%$ , E II  $\geq 80\%$  であったのが 2 薬剤で、DFS 採用用量で E I  $\geq 80\%$ , E II  $\geq 80\%$  であった 2 薬剤はいずれも DBT でも E  $\geq 80\%$ , E II  $\geq 80\%$  であった (表 4)。

### III. ま と め

以上の成績から、以下のことが考えられた。

(1) 複雑性膀胱炎における Index I  $\geq 70\%$  および E I  $\geq 80\%$ , E II  $< 80\%$  は DFS の用量決定の指標となりうる。

(2) 一般に難治傾向が高いとされる *Enterococcus*, *P. aeruginosa* 分離症例については MIC が高い傾向にあるが、除菌とブレイクポイントとの関連はさらに検討を要する。

(3) 今回の検討から、体内動態などより理論的に導きだされるブレイクポイント MIC は、客観性のある Evidence として臨床応用しうることが示唆された。

### 文 献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution anti-microbial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically

表1. ブレイクポイント MIC 以下を示す投与前分離菌の割合 (Index I)

(単位:%)

| A                    | DFS (採用用量)     | DBT    |
|----------------------|----------------|--------|
|                      | BP = 9 (µg/mL) | BP = 9 |
| <i>E. faecalis</i>   | 56             | 25     |
| <i>P. aeruginosa</i> | 0              |        |
| others               | 79             | 57     |
| total                | 71             | 71     |

| B                    | DFS (採用用量) | DBT    |
|----------------------|------------|--------|
|                      | BP = 6     | BP = 6 |
| <i>E. faecalis</i>   | 0          | 0      |
| <i>P. aeruginosa</i> | 0          | 0      |
| others               | 57         | 31     |
| total                | 57         | 31     |

| C                    | DFS (採用用量) | DBT    |
|----------------------|------------|--------|
|                      | BP = 3     | BP = 3 |
| <i>E. faecalis</i>   | 0          | 0      |
| <i>P. aeruginosa</i> |            |        |
| others               | 83         | 76     |
| total                | 79         | 68     |

| D                    | DFS (採用用量) | DBT     |
|----------------------|------------|---------|
|                      | BP = 48    | BP = 48 |
| <i>E. faecalis</i>   | 92         | 72      |
| <i>P. aeruginosa</i> | 72         | 72      |
| others               | 79         | 72      |
| total                | 71         | 71      |

| E                    | DFS (採用用量) | DBT     |
|----------------------|------------|---------|
|                      | BP = 72    | BP = 72 |
| <i>E. faecalis</i>   | 0          | 12      |
| <i>P. aeruginosa</i> | 100        | 67      |
| others               | 100        | 92      |
| total                | 83         | 71      |

| F                    | DFS (採用用量) | DBT     |
|----------------------|------------|---------|
|                      | BP = 12    | BP = 12 |
| <i>E. faecalis</i>   | 100        | 100     |
| <i>P. aeruginosa</i> | 64         | 100     |
| others               | 76         | 7       |
| total                | 64         | 3       |

| G                    | DFS (採用用量) | DBT     |
|----------------------|------------|---------|
|                      | BP = 24    | BP = 24 |
| <i>E. faecalis</i>   | 83         | 100     |
| <i>P. aeruginosa</i> | 0          | 100     |
| others               | 100        | 83      |
| total                | 90         | 93      |

■: ≥70  
 ■: 50-70

表2. Index I の再現性

| DFS 採用用量 |      | DBT      |      |
|----------|------|----------|------|
| ≥70%     | 5 薬剤 | → ≥70%   | 4 薬剤 |
|          |      | → 50-70% | 1 薬剤 |
| 50-70%   | 2 薬剤 | → ≥70%   | 2 薬剤 |
|          |      | → 50-70% | 0 薬剤 |

表4. E I, E II の再現性

| DFS 採用用量  |      | DBT         |      |
|-----------|------|-------------|------|
| E I ≥80%  | 5 薬剤 | → E I ≥80%  | 3 薬剤 |
| E II <80% |      | → E II <80% |      |
| E I ≥80%  | 2 薬剤 | → E I ≥80%  | 2 薬剤 |
| E II ≥80% |      | → E II ≥80% |      |
| E I ≥80%  | 2 薬剤 | → E I ≥80%  | 0 薬剤 |
| E II <80% |      | → E II <80% |      |
| E I ≥80%  | 2 薬剤 | → E I ≥80%  | 2 薬剤 |
| E II ≥80% |      | → E II ≥80% |      |

- second edition; Approved standard—. NCCLS document M 7~A 2, NCCLS, Villanova, 1990
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; Tentative guideline, NCCLS document M 23~T, NCCLS, Villanova, 1990
  - 3) A Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Break point in in-vitro antibiotic sensitivity testing. J Antimicrob Chemother 21: 701, 1988
  - 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告。日化療会誌 45: 711~726, 1997
  - 5) 荒川創一, 松井 隆, 守殿貞夫, 他: 尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント。化学療法の領域 13: 757~766, 1997

表3. ブレイクポイント MIC を境とした 2 群における菌の消失率 (E I, E II) とその差

(単位:%)

| A                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|----------------------|----------|------|----------|-----|------|----------|
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=9 ( $\mu$ g/mL)   |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   | 100      | 50   | 50       | 100 | 89   | 11       |
| <i>P. aeruginosa</i> |          | 0    |          |     |      |          |
| others               | 100      | 25   | 75       | 100 | 73   | 25       |
| total                | 100      | 30   | 70       | 100 | 83   | 17       |
| B                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=6                 |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   |          | 80   |          |     | 55   |          |
| <i>P. aeruginosa</i> |          | 50   |          |     | 60   |          |
| others               | 100      | 75   | 25       | 94  | 85   | 10       |
| total                | 100      | 75   | 25       | 94  | 65   | 30       |
| C                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=3                 |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   |          | 50   |          |     | 63   |          |
| <i>P. aeruginosa</i> |          |      |          |     |      |          |
| others               | 83       | 33   | 50       | 96  | 82   | 14       |
| total                | 83       | 38   | 45       | 96  | 82   | 14       |
| D                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=48                |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   | 100      | 100  | 0        | 90  | 50   | 40       |
| <i>P. aeruginosa</i> | 78       | 33   | 45       | 73  | 50   | 23       |
| others               | 96       | 50   | 46       | 96  | 50   | 36       |
| total                | 93       | 50   | 43       | 92  | 53   | 36       |
| E                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=72                |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   |          | 100  |          | 100 | 77   | 23       |
| <i>P. aeruginosa</i> | 100      |      |          | 100 | 75   | 25       |
| others               | 98       |      |          | 100 | 100  | 0        |
| total                | 95       | 100  | -5       | 100 | 81   | 19       |
| F                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=12                |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   | 70       |      |          | 91  |      |          |
| <i>P. aeruginosa</i> | 75       |      |          | 56  | 100  | -44      |
| others               | 92       | 100  | -8       | 95  | 76   | 20       |
| total                | 85       | 100  | -15      | 85  | 82   | 3        |
| G                    | DFS 採用用量 |      |          | DBT |      |          |
|                      | E I      | E II | E I-E II | E I | E II | E I-E II |
| BP=24                |          |      |          |     |      |          |
| <i>E. faecalis</i>   | 100      | 100  | 0        | 86  |      |          |
| <i>P. aeruginosa</i> | 100      |      |          | 85  |      |          |
| others               | 100      | 50   | 50       | 93  | 57   | 36       |
| total                | 100      | 30   | 40       | 89  | 57   | 32       |

■: E I  $\geq$  80

■: E II &lt; 80

## 特別発言

谷村 弘

和歌山県立医科大学第二外科

まず、Evidence-based Medicine (EBM) の定義を改めて考える必要がある。すなわち、EBMとは、「過去に行われた臨床研究の医学文献をパソコン通信を利用して on-line で検索し、治療の判断の参考とし、より明確な証拠にもとづく医療の実践、臨床上の疑問に対する問題解決の一手法」である。しかも、治療法の選択に必要な根拠を患者に示して、患者にもわかる言葉で医学情報をインフォームド・コンセントとして提供することでもある。そのためには、目の前の患者に似た症例を扱った文献を効率的に検索するノウハウと統計の知識など文献の信頼度を判断する能力も必要とされる。

1991年 Guyatt が EBM をたった 1 ページの論文で提唱し、1997年 Sacket が「EBM」を出版したことから、この英国オックスフォード大学から出版された EBM のバイブルとされている「根拠にもとづく医療」<sup>1)</sup> のなかに紹介されている EBM の行動様式というまとめの表を紹介する (表 1)。EBM の実際としては、まず、患者の問題をカテゴリー化する必要がある。そのためには、主治医は、どんな患者に (patient)、何をすると (exposure)、どうなるか (outcome) という、3つの特徴的な要素を考え、患者中心の outcome の設定ができる能力が要求される<sup>2)</sup>。

次に、情報収集として、検索した文献リストから重要な論文を選び出せる能力がある。臨床研究の表わす結果は真実ばかりとは限らないのである<sup>3)</sup>。すなわち、真実もあり、バイアスが入り、偶然という場合も考えられる。バイアスにも選択バイアス、測定バイアス、交絡バイアスなどいろいろある。さらに、批判的吟味として、治療効果を表わす指標の種類と特徴が指摘できる能力が要求される。

最後に、患者への適用として、論文の医療環境と実際

の医療環境の違いを指摘できる能力も要求される。しかも、これら EBM に関する行動を実践に結びつけることができなければ、EBM による情報収集は「単なるお勉強にすぎない」のである。

最近、わが国でも EBM というジャーナルが隔月に発行されるようになった<sup>4)</sup>。その創刊号に掲載されている臨床診断で考慮される因子の図を紹介する (図 1)<sup>5)</sup>。Mulrow は、3つの円を用いて相互関係を示している。医師の医療経験など、Evidence としてランダム化比較試験と系統的なレビュー (メタアナリシス) を文献から得ることのほか、社会的制約として保険適応も考慮に入れなければならない。

EBM のメリットとされている項目を列挙すると、EBM の行動として文献を参考に臨床の疑問点を整理し、個人的に治療法について考える契機になることや、患者数が多い疾患では日本と世界との違いを知り、適切な治療法を選択決定することに効果が期待できる。また、最新の知識を得るには、教科書は時代遅れであり、学術誌は無秩序であることが多いが、多忙な臨床医でも最近では CD-ROM やインターネットで短時間の間に有用な根拠を見つけ、EBM を実践することができる時代になったのである。したがって、最新で最善の根拠を良心的かつ明確に思慮深く利用できるのが EBM のメリットといえる。

さて、本シンポジウムで取り上げられた「EBM による Chemotherapy (EBC)」については、Evidence がな



(Mulrow, et al. 1997)

図 1. 臨床診断で考慮される因子

表 1. Evidence-based Medicine の行動指針

- |    |  |
|----|--|
| 1. | 患者の問題の定式化<br>患者の問題をカテゴリー別に分類できる。<br>患者の問題を patient, exposure, outcome の 3 要素で定式化できる。<br>患者中心の outcome の設定ができる。 |
| 2. | 情報収集<br>検索した文献リストから重要な論文を選び出せる。  |
| 3. | 批判的吟味<br>治療効果を表わす指標の種類と特徴がいえる。   |
| 4. | 患者への適用<br>論文の医療環境と実際の医療環境の違いを指摘できる。<br>行動に結びつかなければ、単なるお勉強にすぎない。  |

いのに頻用されているものとして、抗菌薬投与方法にもっとも顕著にあらわれていると指摘されている<sup>6)</sup>。たとえば、わが国では、合併症の著しく少ない感胃に対して抗菌薬を投与するとか、MRSA コロナイゼーションに対するバンコマイシンの投与とか、発熱症例に対する数種類の抗菌薬の併用投与など誤った医療が行われているという。また、本学会会員のような感染症の専門医は保険適用外の抗菌薬を投与してでもその感染症を治療したいと思って積極的に抗菌薬を使用すると、わが国では保険不正請求とされてしまうことになる。新規開発された抗菌薬については、いわゆる第 III 相試験における二重盲検比較試験法がこれにあたるといえる。

さらに、EBM が適さない疾患があることも理解すべきである。EBM が効果的なのは薬剤効果など結果がわかりやすい分野に限られる。たとえば、高血圧とか、高脂血症とか、糖尿病など慢性疾患一般は EBM が適している。急性疾患でも、自然治癒するような疾患は有用かもしれない。また、緩和ケアのような末期癌患者の疼痛管理もよい。化学療法については、悪性腫瘍の化学療法が EBM の対象となる。

一方、EBM が利用できないものとしては、外科治療など技術の影響が大きいものや、緊急判断を必要とする疾患や救急医療の対象となる疾患、あるいは、試験の実施を待たない急性疾患、たとえば感染症があげられる。

それでは、具体的に EBM を行おうとすると、わが国では、何をどのようにしたらよいか、まだ暗中模索の状態である。したがって、総説的な参考書が多く出版されている。しかし、それらの参考書は治療に関する文献検索だけに注目し過ぎている。外国人を対象に研究した文献の結果を、日本人に、しかも多様な病態をもつ患者に適用はできないのは当然である。よくいわれる言葉に、EBM は料理のレシピか？という問題がある<sup>7)</sup>。しかし、EBM は本来「料理本」的医療ではない。EBM = ランダム割付け至上主義でもない。しかも、検索した結果をそのまま患者に適用する手法でもないことを銘記すべきである。

それでは、化学療法の世界でもなぜ EBM を強調するのであろうか。その理由として次のような項目があげられる。すなわち、

1. 医療技術は日進月歩といわれ、新しいタイプの根拠が次々と毎日生み出されている。
2. 新しい根拠が必要でも、いままではそれを得るのはきわめて困難であったが、最近では容易になった。
3. 最新の知識と診療技術は、時間の経過にしたがって急速に劣化していくことを自覚すべきである。
4. よく日本医師会で主催される生涯教育講座などにおける特別講演を聴講するだけで最新の知識を得たいと考えても、それだけでは EBM の問題を克服できない。

5. 従来とは異なるアプローチで臨床医が最新知識を維持できるようになったのが特徴である。

しかしながら、EBM は主治医の臨床的経験の上に築かれるものであり、その臨床経験に取ってかわるものではないことも事実である。

それでは、EBM の何が新しいのであろうか。臨床の現場で医師たちは、患者はどのような根拠にもとづいて治療されることを望んでいるかを考えたことがあるだろうか。わが国でも患者側から社会的にも情報開示が求められ、医師の側も臨床判断の根拠を客観的に示す必要を認める雰囲気が出てきた。

代用エンドポイントと真のエンドポイントとがあるが、患者にとって重要なエンドポイントを選ぶべきである。しかし、真のエンドポイントで評価するには、多大な時間と費用がいる。

医療の評価・標準化と患者の位置づけにおける EBM とクリティカルパスを比較してみても、EBM はどちらかといえば、本学会のような専門学会では重要であるが、患者自身にとっては一重丸にすぎない。一方、医療サービスの面でクリティカルパスは患者にとって重要な項目である(図 2)<sup>8)</sup>。わが国からの国際的な貢献を果たす研究がほとんどなかったため、ランダム化した大規模比較試験の結果を利用しようとしても、仮説のみを根拠に治療する「試し治療」は人体実験であるといわねばならない。しかも、EBM における集団についての結果を個人に適用することができない場合もある。

このように、得られた情報が自分の患者にどのように応用できるかがもっとも大きな問題点である。すなわち、問題の個別化と一般化を区別すべきである。たとえ

|                | 専門学会<br>(日本化学療法学会)<br>研究者・医師 | 政府<br>第三者機関 | 保険者 | 患者<br>一般市民 |                    |
|----------------|------------------------------|-------------|-----|------------|--------------------|
| 医療技術<br>個々の技術  | ◎                            | ○           |     |            | 医療技術評価<br>EBM      |
| 技術総体           | ◎                            | ◎           | ◎   | ○          |                    |
| サービス<br>医療サービス | ○                            | ◎           | ◎   | ◎          | クリティカルパス<br>病院機能評価 |
| ホテルサービス        |                              |             | ○   | ◎          |                    |

図 2. 医療の評価・標準化と患者の位置づけ

ば、100人の患者があれば、100の異なる問題があるといえる。しかし、問題を個別化し過ぎると、根拠を求めるのが困難になってしまう。ひとりひとりの患者の個別性というもの全部無視されて、同じ病名であれば一律に何かをしるというようなニュアンスでEBMが受け取られている。しかも、一般の成人の結果をわが国のような超高齢化社会の老人には適用できない。さらに、日本人についてのデータがほとんどない現状で、民族差についてどう考えたらよいのであろうか。本学会における抗菌薬の開発についても、海外で結果が出ている問題を日本人でも改めて臨床試験をするべきであろうか。

最後に、医療の新しいパラダイムとしてのEBMについてまとめると、EBMへの誤解をとくこと、Evidenceをさがすこと、そして、この学会を通じてEvidenceを創ること、その結果、われわれ日本からも日本化学療法学会が化学療法のEvidenceを発信すべきではないかということになる(表2)。この学会の大きな使命は抗菌化学療法の根拠となるデータを提供することでもあり、100年前にW. Oslerは“Medicine is an art and science”といったことから、Science and artが強調されている。

過去の患者群についてのデータは過去のものであって、われわれ第一線の化学療法の専門医はそれに、自分自身の経験を組み合わせることで、現在の患者にも適切な判断をしようとしているわけである。それは、artであるといえる。

過去のデータは使いこなすものであって、従うもので

表2. 医療の新しいパラダイム

- EBMへの誤解をとく
- Evidenceをさがす
- Evidenceを創る
- われわれもEvidenceを発信

はないのです。結論的には、医師の自由な裁量権が保証されてこそ真の医療であるとえる。

#### 文 献

- 1) 久繁哲徳 監訳: 根拠に基づく医療—EBMの実践と教育の方法。オーシーシー・ジャパン, 大阪, 1999 (Evidence-based MEDICINE by Sackett DL. Churchill Livingstone, 1997)
- 2) 名郷直樹: EBM実践ワークブック—よりよい治療をめざして。南江堂, 東京, p.33, 1999
- 3) 縣 俊彦: EBM臨床医学研究の方法論。中外医学社, 1999
- 4) EBMへの誤解をとく。EBMジャーナル1(1): 24~27, 1999
- 5) Mulrow C D, Cook D J, Davidoff F: Systematic reviews: critical oinks in the great chain of evidence. Ann Intern Med 126(5): 389~391, 1997
- 6) エビデンスをさがす。EBMジャーナル1(2): 116, 2000
- 7) 豊島義博: EBMを考える—歯科予防分野でも効果—EBMは料理のレシピ。Japan Medicine, p.12, 2000. 4. 20
- 8) 村上陽一郎: 21世紀の「医」はどこに向かうか。医療・情報・社会, NTT出版, 東京, p.82, 2000