

皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会

日本化学療法学会はわが国における新規抗菌薬開発を適正にすすめるために、抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会として、呼吸器系委員会、泌尿器委員会、外科感染予防委員会をまず設置して、抗菌薬評価の標準化を進めてきた。これらが一段落したのを受けて、その他の領域でもこの委員会を設けて同様の検討を進めることとなった。そのひとつとして皮膚科委員会が設けられた。

皮膚科委員会委員は下記のとおりである。

委員長：荒田次郎（岡山大学医学部皮膚科学教室教授，現在岡山大学名誉教授）

委員：古江増隆（九州大学大学院医学研究院・皮膚科学教授）

委員：宮地良樹（京都大学大学院医学研究科臨床器官病態学 皮膚病態学教授）

委員：渡辺晋一（帝京大学医学部皮膚科学教室教授）

委員：秋山尚範（岡山大学大学院医歯学総合研究科感覚・運動機能病態学皮膚・粘膜・結合織学助教授）

第一回委員会は2000年6月2日に開催され、以後2000年9月1日、2000年10月28日、2000年12月7日、2001年1月27日と計5回の委員会が開催されて、最終案をまとめて理事会に報告した。

第4回委員会からは、バイエル薬品 鍛冶伸幸、矢野裕二氏とファルマシア・アップジョン 歌田直人、伊藤敏秀氏に参考委員として参画いただき、国際的ハーモナイゼーションの立場から貴重なご意見をいただいた。記して感謝の意を表したい。

I. はじめに

新しい抗菌薬の臨床試験を適正に行い、その薬剤が、臨床の場で使用して、有効且つ安全で、有用な抗菌薬であるかどうかを客観的に判定することは日本化学療法学会の大きな使命である。

皮膚科領域感染症は皮膚附属器との関連の有無、病変の深さ、部位、経過、先行病変の有無、基礎疾患の有無、特殊な原因菌による疾患により分類される。

従来、皮膚科領域における抗菌薬の臨床試験は、「皮膚科領域における抗菌薬効果判定基準」(第42回日本化学療法学会総会 福岡市にて荒田が発表。感染症 Vol. 25 (5) 191~195, 1995 に記載) によって行われてきた。この基準の疾患分類は、抗菌薬のみで治療できる疾患を対象としている。当該抗菌薬の評価は皮膚感染症に対する効果をできるだけ正確に検証できるようデザインされた。

今回の臨床試験における判定基準は、グローバル化の流れを受けて国際的な視野にたつて検討を重ねて策定した。疾患分類は基本的には従来の分類を踏襲している。即ち、病変の深さ、皮膚附属器との関係、一次か二次か、慢性膿皮症群などを基本においている点である。新しい基準では、抗菌薬だけで治癒させることのできる群と手術的侵襲などの抗菌薬以外の治療を加えることによって治癒させることのできる群とに大別し

て、前者を単純性皮膚細菌感染症 (uncomplicated skin infections)、後者を複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infections) として分類することとした。単純性皮膚感染症では旧分類と異なり二次感染症を独立させて、これを浅在性と深在性とに分けている。慢性膿皮症群および潰瘍の二次感染は複雑性皮膚・軟部組織感染症に分類した。さらに皮膚関連組織感染症からの皮膚への波及もこの群に加えた。抗菌薬による治療期間は、単純性皮膚細菌感染症群では7日間、複雑性皮膚・軟部組織感染症では14日間として、その時点までの全般改善度で臨床効果を判定することとし、判定を単純化した。副作用と臨床検査については、日本化学療法学会の基準に従うこととして特に定めなかった。

実際に臨床試験の場でこの基準を使用して、最善の判定基準となり国際的ハーモナイゼーションの点からも違和感のないものになるよう改訂していきたい。

II. 疾患分類

単純性皮膚感染症 (uncomplicated skin infections)

I. 浅在性皮膚感染症

- ・附属器関連感染症: 毛包炎, 化膿性汗孔周囲炎
- ・びまん性感染症: 伝染性膿痂疹, 手部 (足部) 水疱性膿皮症, 尋常性膿瘡

II. 深在性皮膚感染症

- ・ 附属器関連感染症:癬, 癬腫症, 癰, 尋常性毛瘡(浅在性のもを含む), 乳児多発性汗腺膿瘍, 急性化膿性爪囲炎・ひょう疽
- ・ びまん性感染症:丹毒, 蜂巣炎, リンパ管炎・リンパ節炎

Ⅲ. 二次感染

- ・ 浅在性感染症:浅達性Ⅱ度熱傷の二次感染, 術創感染症, 外傷の二次感染
- ・ 深在性感染症:深達性Ⅱ度熱傷の二次感染, 術創感染症, 外傷の二次感染

複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infections)

- 膿瘍性疾患:感染粉瘤, 化膿性汗腺炎, 毛巣瘻, 慢性膿皮症, 深部膿瘍
- 潰瘍の二次感染:皮膚潰瘍, 褥瘡, 深部術創感染症, 深部外傷の二次感染
- 関連組織感染症の皮膚への波及:骨髄炎, 関節炎, 化膿性筋炎, 腱鞘炎など

単純性皮膚感染症:抗菌薬治療だけで治癒できるもの(初診時切開の必須な症例は組み入れない)。単純性皮膚感染症でも immunocompromised host に生じた場合は複雑性皮膚・軟部組織感染症にいて考える。

複雑性皮膚・軟部組織感染症:抗菌薬治療に加えて外科的治療を含むその他の治療を必要とするもの

- なお痤瘡は感染症ではないが抗菌薬によりアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) の菌量を減少させることが治療につながると考えられているので, アクネ菌が適応菌種となる場合には別の臨床試験を実施し適応を決定する。

- 梅毒については別の臨床試験を実施し適応を決定する。

Ⅲ. 観察項目

疾患群別に次の症状について観察する。

単純性皮膚感染症 (uncomplicated skin infections)

Ⅰ. 浅在性皮膚感染症

- ・ 附属器関連感染症:発赤*, 腫脹**, 紅色丘疹・膿疱, 発疹新生, 発熱
- ・ びまん性感染症:発赤*, 水疱, 膿疱, びらん, 浸出液(性状), 発疹新生, 発熱

Ⅱ. 深在性皮膚感染症

- ・ 附属器関連感染症:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿(膿汁性状), 発疹新生, 発熱
- ・ びまん性感染症:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 発熱

Ⅲ. 二次感染

- ・ 浅在性感染症:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿

(膿汁性状), 浸出液(性状), 発熱

- ・ 深在性感染症:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿(膿汁性状), 浸出液(性状), 発熱

複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infections)

- 膿瘍性疾患:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿(膿汁性状), 浸出液(性状), 発熱
- 潰瘍の二次感染:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿(膿汁性状), 浸出液(性状), 発熱
- 関連組織感染症の皮膚への波及:自発痛・圧痛, 発赤*, 腫脹**, 排膿(膿汁性状), 浸出液(性状), 発熱

* 発赤は, 新鮮なものを指す。観察に際し, 範囲, 色調及び局所熱感を記録する。

** 腫脹は, みずみずしいものを指す。硬結は含まない。

Ⅳ. 治療法について

単純性皮膚感染症:抗菌薬治療だけで治癒できるものであるため, 外科的処置(切開・排膿など)を含む他の治療は行わない。

複雑性皮膚・軟部組織感染症:抗菌薬治療に加えて外科的処置(切開・排膿など)を含む他の治療を行うことができる。

Ⅴ. 症状の記載方法

各症状の記載は, それぞれ, 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, 4: 悪化の5段階で記載し, それぞれの経過を R (resolved): 消失; I (improved): 改善; S (slightly improved): やや改善; U (unchanged): 不変または増悪と判定する。

発赤については色調, 局所熱感, 範囲を総合して上記5段階で判定するが, 病変部に残る暗紅色の残存紅斑 (Resterythem) は0と判定する。

排膿・浸出液については上記5段階で記載し, 膿汁性状・浸出液性状を同時に記載する。

発熱は内科領域の基準にしたがって記載する。

発熱の改善度

試験薬開始日	試験薬開始後			
	<37℃	37℃ ≤ ~<38℃	38℃ ≤ ~<39℃	≤39℃
<37℃	(-)	U	U	U
37℃ ≤ ~<38℃	R	U	U	U
38℃ ≤ ~<39℃	R	I	U	U
≤39℃	R	I	S	U

Ⅵ. 効果判定方法とその基準

1. 観察日と全般改善度

単純性皮膚感染症

4日後(投与開始日を0日として)、および、7日後(7日以前に治療中止の場合はその日)にC(cured):治癒;I(improved):改善;S(slightly improved):やや改善;U(unchanged):不変または増悪;?(not assessable):判定不能と判定する。

複雑性皮膚・軟部組織感染症

7日後(投与開始日を0日として)、および、14日後(14日以前に治療中止の場合はその日)にC(cured):治癒;I(improved):改善;S(slightly improved):やや改善;U(unchanged):不変または増悪;?(not assessable):判定不能と判定する。

2. 観察日毎の全般改善度の判定基準

単純性皮膚感染症

症状の消長	全般改善度
すべてがR(消失)	C:治癒(Cured)
60%以上の項目がそれぞれ2段階以上軽快	I:改善(Improved)
軽快傾向は認められるが、軽快度が上に満たない場合	S:やや改善(Slightly improved)
軽快傾向が認められない 発疹新生が認められる場合 症状の改善が認められず、外科的処置(切開・穿刺排膿など)のやむなきに至った場合	U:不変(Unchanged) または増悪(Aggravated)

複雑性皮膚・軟部組織感染症

症状の消長	全般改善度
すべてがR(消失)	C:治癒(Cured)
60%以上の項目がそれぞれ2段階以上軽快	I:改善(Improved)
軽快傾向は認められるが、軽快度が上に満たない場合	S:やや改善(Slightly improved)
軽快傾向が認められない	U:不変(Unchanged) または増悪(Aggravated)

3. 臨床効果

1: 著効; 2: 有効; 3: 無効; ?: 判定不能と判定する。

単純性皮膚感染症で発疹の新生が認められる場合、あるいは症状の改善が認められず、外科的処置(切開・排膿など)のやむなきに至った場合は、その時点で無効と判定される。

臨床効果判定基準

臨床効果、観察日毎の全般改善度の成績より、下表により判定する。

単純性皮膚感染症

7日後までにC(治癒)となった場合:	著効
7日後までに全般改善度がI(改善)となった場合:	有効
7日後までに全般改善度がS(やや改善)またはU(不変または増悪)であった場合:	無効
経過中発疹新生が認められた場合:	無効
症状の改善が認められず、外科的処置(切開・排膿など)のやむなきに至った場合:	無効

複雑性皮膚・軟部組織感染症

14日後までにC(治癒)となった場合:	著効
14日後までに全般改善度がI(改善)となった場合:	有効
14日後の全般改善度がS(やや改善)またはU(不変または増悪)であった場合:	無効

4. 細菌学的効果

いわゆる菌交代、すなわち、治療後に新たな細菌(new microorganism)が検出された場合に、colonization(感染症状が改善しているにも拘わらず、新たな菌が認められた場合)とsuperinfection(感染症状が持続している場合、または新たな感染症状に変わった場合)に分けて判定する。

軽快により細菌検査のための材料採取が不可能となり、臨床症状の点からの裏付けもあれば、菌消失と判断する。

文 献

- 1) Calandra GB, Norden C, Nelson JD, and Mader JT: GENERAL GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF NEW ANTI-INFECTIVE DRUGS FOR THE TREATMENT OF SKIN, SKIN-STRUCTURE, BONE, AND JOINT INFECTIONS. Evaluation of New Anti-infective Drugs for the Treatment of Selected Infections of the Skin and Skin Structure. Clin Infect Dis 15 (Suppl 1):S 148~154, 1992
- 2) Calandra GB, Norden C, Nelson JD, Mader JT with Modifications by a European Working Party: GENERAL GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF NEW ANTI-INFECTIVE DRUGS FOR THE TREATMENT OF SELECTED INFECTIONS OF THE SKIN AND SKIN STRUCTURE. In: European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-infective Drug Products (Ed.: Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM with Modifications by a European Working Party) 1993, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
- 3) Center For Drug Evaluation and Research: Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1997
- 4) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症の薬効評価基準, 感染症 25 (5):191~195, 1995