

「感染症への対応—抗菌薬の役割—」

聖マリアンナ医科大学 鳴田 甚五郎

Louis Pasteur や Robert Koch らにより、感染症は生きた微生物の感染によって発症する疾患であることが明らかにされた。爾来、感染症の予防、治療に当たっては、この evidence に基づいて、1) 公衆衛生の向上、2) 消毒、3) ワクチンの開発、そして 4) 抗菌薬の開発などが合目的に図られ、感染症への対応は現代医療の中でも特筆に値する成果を挙げてきた。

抗菌化学療法の目的は、起炎微生物の殺滅、あるいは発育阻止にある。Paul Ehrlich は、宿主細胞に対して親和性が低く、起炎微生物に対して親和性の高い物質が抗微生物薬として利用できるのではないかとこの卓越した考え、つまり選択毒性 selective toxicity の高い物質の発見が感染症治療への道を開くとの信念のもと、鋭意研究を進めた。その結果、トリパノゾーマ症に対する trypan red (1904年)、梅毒に対する salvarsan (1910年) を発見して、抗菌化学療法の端緒を開いた。

しかし、細菌感染症に有効な物質の発見には、多くの先人達の努力にもかかわらず、細菌感染症に有効な物質の発見には、多くの先人達の努力にもかかわらず、更なる20年の歳月を要した。すなわち、Gerhard Domagk が見出した prontosil rubrum なる物質が、溶血性レンサ球菌感染症マウスモデルで治療効果を示したことが、その嚆矢である (1935年)。その後、この物質の抗菌作用は prontosil rubrum の体内代謝産物である sulfamin にあることが明らかにされ、サルファ薬の開発につながった。

一方、1929年に Alexander Fleming が青カビ *Penicillium notatum* が産生する物質がブドウ球菌を溶菌させる現象を捉え、この物質を penicillin と名付けた。1941年、Selman Waksman は penicillin のような微生物の産生する抗菌物質に対して antibiotic (抗生物質) という命名をし、自然界には数多くの抗生物質が存在することを示唆して、その後の抗生物質時代を推進させた。同時に、有機化学合成技術の発達もあり、抗生物質も天然物から半合成、そして全合成できる時代となり、相次いで有用性の高い抗菌薬が臨床に供され、感染症への対応と言えは抗菌化学療法という時代が続いた。

確かに、抗菌化学療法の進歩により、先進国における健常成人の細菌感染症への確かに、抗菌化学療法の進歩により、先進国における健常成人の細菌感染症への対応は完成の域に達したと言っても過言ではない。その成果は、未曾有の高齢化社会の到来や、多くの先進医療を可能にさせた事実からも明らかである。

しかし、このように immunocompromised host の延命を可能にさせた現代の感染症への対応が、これまでのような安易な抗菌化学療法では成果を挙げにくい現実を迎えていることは否めない。確かに、このような宿主における感染症は反復かつ遷延することが多く、抗菌化学療法を繰り返すことによって、多剤耐性菌による重篤・難治感染症におちいることが多い。

抗菌薬は本来、感染症の起炎微生物を殺滅あるいはその発育阻止を役割とする感染症の原因療法薬であり、これのみで感染症を治癒させる薬ではない。この抗菌薬の役割を弁えて抗菌化学療法を施行しない

と、抗菌薬の濫用につながり、多剤耐性菌の増加や、抗菌薬の安全神話の崩壊などを招く結果となり、抗菌化学療法に対する不信感を煽ることになる。

感染症の発症・進展の病態を的確に把握し、抗菌薬の役割を弁えて抗菌化学療法を施行し、抗菌化学療法の成果を客観的に評価する必要がある。

特別講演 1

免疫系の多様性発現機構からみた感染症—病原体と宿主の戦い—

京都大学医学部分子生体統御学 本庶 佑

生体の免疫系は感染病原体と戦う過程で多様な防御システムを進化させてきた。逆に病原体も宿主の免疫系との戦いの中で免疫系をすり抜けたたり共生したりするなど様々な生物学的戦略を進化の過程で獲得してきて今日に至っている。宿主側から見た免疫系の多様性発現機構として次の3つの多様化機構をとりあげてその研究の現状を示す。即ち、(1)可変部領域の多様化機構(2)定常部領域の多様化機構(3)免疫応答の場の多様化機構。

(1) 可変部領域の多様化機構

哺乳類の免疫グロブリン及びTリンパ球可変部はリンパ球の分化過程におけるVDJ遺伝子組み換え機構により多様化され、ゲノムに組み込まれた情報を百億倍(10^{10})にも増幅することができる。更に、免疫グロブリンについては抗原との遭遇の後、体細胞突然変異を導入することによってこの多様性を更に増幅すると同時に抗原による選択を加えることにより、高い結合能力を持った免疫グロブリンを選択的にかつ大量に生産することができる。体細胞突然変異の導入の仕組みについてはこれまで全く謎であったが近年二つの大きな知見が得られた。まずAIDとよばれるRNA editing酵素群の一員が体細胞突然変異の産生に不可欠であることが明らかになった。第二は体細胞突然変異に際して可変部DNAに切断が導入されることが明らかになったことである。この二つの知見から今日考えられる体細胞突然変異の仕組みはAIDによって可変部DNA切断酵素が作られ、その結果可変部に切断がおこる。切断部位が修復される過程の誤りによって多くの突然変異が導入されるというものである。

(2) 定常部領域の多様化機構

免疫グロブリン定常部遺伝子は抗原による活性化の後にクラススイッチ組み換えによって多様な定常部を発現させる。このことによって、捕獲した抗原をどのように処理するか、またどの場所で抗体を産生するかということが決められるのである。クラススイッチ組み換えの分子機構も長く不明であったが、近年大きな光がさしたのはAID遺伝子の発見とその遺伝子の欠損によって、体細胞突然変異と同時にクラススイッチが全く起こらないことがネズミ及びヒトによって明らかになったことである。この結果体細胞突然変異と同様にAIDによってDNA切断酵素が誘導され、その酵素によるDNA切断と引き続き起こるnon-homologous end joining修復によってクラススイッチが起こることが今日通説となりつつある。

(3) 免疫応答の場の多様化

病原体の侵入に最も重要な部位である腸管においてどのような仕組みで免疫応答が行われるのかは未だ謎である。腸管においてはIgA抗体が大量に産生され、腸管内に分泌されるがIgAのスイッチがどのようにして腸管で誘導されるのか未だ分からないことが多い。これまではパイル板においてIgAのスイッチが起こり、このスイッチしたリンパ球が大循環を経て再び腸管に到達してlamina propriaにおいてIgA産生を行うと言う考え方が通説であった。しかし最近の我々の研究によればlamina propriaにおいて直

接クラススイッチが誘導されること又、腹腔 B-1細胞がこのような IgA 産生に大きく関わっていることが明らかになった。宿主免疫が腸管のみならず脾臓やリンパ節において多様な応答をすることが病原体を防御するための宿主の戦略のひとつと考えられる。

特別講演 2 日本の抗微生物薬開発に望むこと

聖マリアンナ医科大学名誉教授・文部科学省大臣政務官 水島 裕

演者は特に抗微生物薬の専門家ではないが、薬物療法全体を専攻しており、また厚生省中央薬事審議会委員であった頃よりしばしば医薬品についての提言を行ったり、シンクタンクを作り調査を行ってきた。また最近議員になってからは、特にライフサイエンス議員連盟や文部科学省文部科学大臣政務官として、ヒトゲノムプロジェクト等ライフサイエンスの行政決定にかかわりあっている。

そこで、本講演ではまず政府が力を入れているライフサイエンス関連のミレニアムプロジェクトを解説し、抗微生物薬療法といかに関連ができて来るのかを述べた後、医薬品の調査結果を述べ、従来型の抗微生物薬開発ではたしてよいのかについてむしろ部外者の立場からの私見を述べる。最後になにも抗微生物薬に限ったことではないが、日本の医薬品開発がこのままではとんでもないことになりうる危険性をはらんでおり、それにいかに対応していくかを考えてみる。

まず、ミレニアムプロジェクトの中ではヒトおよび微生物のゲノム研究、またそれにより作りだされる多くの蛋白の研究が抗微生物薬開発に重要である。抗 HIV を中心に抗ウイルス薬の開発にはウイルスおよび人体のキーとなる蛋白の構造決定とともに、それを阻害する医薬品の開発がミレニアムプロジェクトにより大きく進むと思われる。特に、蛋白構造解析は Spring 8, NMR とともに日本は世界一であり、コンピュータグラフィック、コンビナトリイケミストリー、ハイスループットスクリーニング等を通じ、大いに新しい抗微生物薬開発が望まれる。次に微生物ないし毒素に対するヒト化抗体も CDR グラフィティングの技術から有望で、日本でヒト化抗ペロ毒素抗体が開発されている。SNPs プロジェクトも重要である。抗微生物薬の効果は感受性テスト等で他剤より容易であろうが、抗微生物薬の副作用が患者によりでたりでなかったりすることは、患者の SNPs を調べることにより予知しうるようになり、オーダーメイドの医療が抗微生物薬療法でも可能になってこよう。

第二は、日本は醗酵技術、培養技術において優れ、更に北里柴三郎氏、梅沢浜夫氏等の先駆者がいたため、他の医薬品に比べ抗微生物薬開発のレベルは高いと思われる。しかし、演者の調査結果によってもやはり独創的なものは少ないという結果がでているのでそれを報告しよう。勿論、結核などの再興感染症や他剤耐性菌など細菌感染の治療薬も今後進歩しなければならないが、現在人類の敵はむしろ HIV 等のウイルス感染症である。つまり、抗ウイルス薬、ワクチン、抗体等の開発が今後重要になっている。現在、日本で市販されている抗微生物薬を調査すると、確かに抗細菌感染症薬は日本オリジナルなものが多いが、他のものは外国製のものが多いのが残念である。必ずしも画期的なものとは言えないが、演者らの行っている抗ペロ毒素ヒト化抗体の開発、インフルエンザに対する鼻ワクチン、抗体の徐放技術を紹介しよう。日本が今後各種抗微生物薬の研究開発で外国をリードできるような政策面での配慮も必要であろう。

最後に、薬の必須の適応拡大が遅れていることおよびグローバルドラッグの導入が遅れているとの調査結果を紹介するとともに、その原因ともなっている日本の治験および認可について考えてみよう。一連のライフサイエンス研究の出口の重要なものは医薬品の実用化であり、これによらなければ医療にも経済発展にも結びつかない。優れた抗微生物薬が発見・発明されたとしてもそのままではヒトに使うことができない。つまり、探索的な基礎研究、動物実験後のヒトでの探索的研究等である程度道筋がつかなければなかなか開発とは結びつかない。それ故、この辺までを大学やベンチャーなどによる医薬品の研究にとらえ、文部科学省を始め国が十分援助することが大切である。また、厚生労働省も少なくとも FDA と同じように、有望な医薬品が治験に入った場合、審査能力のある人が一人ずつ張り付いて、開発グループになったぐらいのつもりで、開発の指導や推進にあたること等の大きな改革が必要ではないか。これらについての演者の考えを最後に述べよう。

招請講演 1

The Magic Bullet in the New Millennium-cause for optimism?

Chairman, GlaxoSmithKline plc Sir Richard B. Sykes

The concept of the Magic Bullet was first proposed by Paul Ehrlich, one of the outstanding contributors to the modern science of antimicrobial chemotherapy. In 1906, referring to someone infected with a bacterium, he said “it will obviously be easy to effect a cure if substances have been discovered which have an exclusive affinity for bacteria and act deleteriously or lethally on these alone, whilst at the same time, they possess no affinity whatever for the normal constituents of the body and cannot therefore have the least harmful or other effect on that body. Such substances would then be able to exert their full action exclusively on the parasite harboured within the organisms, and would represent, so to speak, magic bullets which seek the target of their own accord.

This approach to infection has been pursued for the last 90 years with considerable success through vaccines and antibiotics. In the new millennium there are grounds for continuing optimism in the battle against infectious disease. The advent of genomic techniques combined with bioinformatics enable us to understand in unprecedented detail the role of genes and their *in vivo* function. This new understanding allows drug discovery to be driven by genetic targets enabling agents to be developed with exclusive affinity for bacteria but without affinity for man. So Ehrlich's criteria can be fulfilled more specifically now than at any time in the past.

The new scientific environment is timely because antibiotic resistance is now a global issue. Containment of resistance is important but restriction of drug use is unlikely to reverse the trends and new magic bullets are continually needed to keep pace with microbial diversity. With the exception of the oxazolidinones, there have been no new classes of antibiotics for over 30 years. Unless we continue to invest in new research techniques to develop new medicines, microorganisms may gain the upper hand and in some clinical situations, no options will be available for treating patients with highly resistant pathogens.

Drug discovery has changed steadily in the last 30 years from the largely opportunistic approach to more rational design using structural techniques, better understanding of underlying mechanisms of disease and bases of drug action. The key benefits of genomics include the ability to mine DNA data for potential new targets. The sequence for the human genome is complete and sequences exist for numerous bacteria now. Novel techniques, including text-based searching, are being applied to DNA and these are suggesting new relationships among and between strains that had not been apparent previously. This has led to a better understanding of virulence mechanism and of genetic expression by bacteria within the host. From this understanding, new targets are becoming known and amenable to inhibition thus providing novel magic bullets.

The extent to which bacteria share their gene pools is now becoming apparent and has led to the proposal of 'genomic species'. Strains may now be grouped by gene expression and biochemical mechanisms of diseases can be uncovered, thereby identifying novel drug targets. Functional analysis of gene products may further help us to understand the molecular pathology of their roles in biochemical pathways.

All of these new techniques should lead to novel anti-infective agents and also to new immune-based approaches, including therapeutic vaccines and improvements in current vaccines. Novel techniques also contribute to improvements in diagnostics that may lead to more appropriate prescribing of current antibiotics, focussing valuable medicines for the right patients, or eliminating the possibility that some infections that could be present and so reducing the need for empiric prescribing to cover all possible pathogens.

There is therefore considerable optimism that all of these approaches will lead to novel measures to counter infections. We need other processes too, many of which are non-scientific, so that the benefits of new therapies can be brought to those who need them. National policies, costs and infrastructures, still restrict access to new medicines in some countries and so, in parallel, new ways need to be devised to ensure that global benefit can be gained from the new opportunities for tackling infection that new science offers in this millennium.

招請講演 2

New Approaches to Developing Antimicrobials for Resistant Bacteria

Herrman L. Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School **Robert C. Moellering, Jr.**

The rapid emergence of bacterial resistance has led to a need for developing new antimicrobial agents—preferably drugs which attack novel targets. Unfortunately, the older methods of screening soil and other natural materials for antibiotic-producing microorganisms is rapidly losing its effectiveness because antimicrobials produced in this way already address most of the easily accessible bacterial targets. Thus new methodology is needed. Genomics is a very attractive tool for finding new antimicrobials. One might use genomics to discover new antimicrobial targets or to develop techniques to find genes involved in the production of antimicrobials from organisms that cannot be grown or cultured. Genetic methods may also be used to produce new antimicrobials and to alter yields for antibiotic-producing microorganisms or to develop antisense strategies. Unfortunately, it is not that easy. Many of the essential genes in bacteria and other microorganisms have significant homology with mammalian genes. This is also true of a number of the currently available antimicrobials so looking for totally unique genes in bacteria, for example, would have meant that many currently useful antimicrobial agents would never have been discovered. There is a real need for better methodology to define the precise amount of homology that indicates cross species toxicity; and which, on the other hand, leads to conserved function across bacterial, fungal or viral species. Moreover, once an essential gene is discovered, it is necessary to identify its gene product and to find specific inhibitors of that protein. Given these challenges, it is not surprising that most of the new antimicrobials currently being developed are being developed by more “standard” techniques. These include the development of novel “classic” antimicrobials; chemical modification of currently known agents to overcome resistance; development of potentiators of known antimicrobials; development of inhibitors of new targets in bacterial cellular functions; development of inhibitors of genes relating to pathogenesis; and the development of anti-sense nucleotides. Quinupristin/dalfopristin and the oxazolidinones represent recent antimicrobials that have been developed by more or less “classic” techniques. The oxazolidinones are interesting, however, in that this class of compounds was originally developed for its ability to inhibit monoamine oxidase and was only discovered to have antimicrobial activity accidentally. Combinatorial chemistry provides a powerful tool to screen millions of compounds for antimicrobial activity and may be used in combination with the “classic” methodology noted above. Chemical modification of currently known agents to overcome resistance has led to many of the beta-lactamase resistant beta-lactam antimicrobials and is currently being used to develop compounds such as the glycylcyclines, ketolides, and a host of new fluoroquinolones. Agents such as beta-lactamase inhibitors and other inhibitors of enzymatic modification of antimicrobial agents have had a fair degree of success in potentiating the activity of older antimicrobials. More recently, inhibitors of bacterial and fungal efflux pumps show promise as potentiators of currently available antimicrobials which are targets for efflux. A great deal of work is going on to find new targets in bacterial cellular function. In addition to the genomics approach

noted above, current work is being carried out to find inhibitors of novel steps in cell wall synthesis, to discover inhibitors of tRNA synthetases, to utilize and modify peptide antimicrobials with cell membrane activity, and to find inhibitors of genes involved in the survival of bacteria in non-log phase growth. Antimicrobials targeted against the pathways involved in quorum sensing also represent agents directed at new targets. Finally, the potential to develop more effective anti-sense oligonucleotides is being actively explored. The challenges provided by resistant microorganisms are real, but as can clearly be seen, we have many more sophisticated methods now at our disposal to continue to combat these challenges.

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

司会の言葉

神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学 守殿 貞夫
川崎医科大学呼吸器内科 松島 敏春

抗菌化学療法は人類の健康に最も貢献して現在に至るも、耐性菌等の問題もあり、次なる新しい抗菌薬の開発は必要不可欠である。言うまでもなくそのような努力は先人達により営々と続けられてきたが、1990年代になると臨床試験のあり方が問題視されるようになり、1990年のGCP導入、1997年の「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」へとつながって、閉塞感が感じられている。このようなことから、本シンポジウムは、これまでの抗菌薬臨床試験の概念あるいは範囲を越えた臨床試験があっても良いのではないかという会長の考えによるものである。

抗菌薬開発における基礎データと臨床試験は必ずしも合致しない。基礎的立場から北里大学岡本先生は、臨床試験を反映するような基礎的試験のあり方を示される。抗菌薬の出現により肺炎の死亡は20分の1に低下した。しかし、現在の開発試験の対象は、抗菌薬を最も必要とする患者群からずれている可能性がある。これを検証する意味で信楽園青木先生は、高齢者や重症肺炎における臨床試験の重要性を検討される。いわゆる慢性気道感染症は再発例や慢性例が多く、耐性菌をきたす温床でもある。神奈川県循環呼吸センター小田切先生は、治験から除外される緑膿菌感染やマクロライド少量長期療法中の患者を対象とした臨床試験の必要性を述べられる。呼吸器とならび感染症の多い泌尿器科では、耐性菌の出現を来しやすい要因がある。神戸大学荒川先生は耐性菌の出現を阻止するような薬剤の開発を始め、抗菌薬の特性を導き出せる試験にはどのようなものがあるかを検討される。

敗血症は最も抗菌化学療法を必要とし、臨床試験に適したように思われるが、現実にはそうとはいえない要素が多々あり、客観的な成績が得られているとはいえない場合がある。したがって、慶應大学相川先生は死亡率を含めた検討などから、有用性を科学的に導き出せないかを検討される。小児感染症の臨床試験実施は大変難しい状況にあるので、東京医療センター岩田先生は、どの様にすれば試験がやりやすくなるかについて検討される。現在薬剤経済学が臨床試験の段階から応用され始められているという。大鵬薬品石田先生は、此の概念に関するアンケート調査結果や、その利用価値について話される。一方、医薬品機構の森先生からは、開発コンセプトを実証できる臨床試験のあり方に関する、規制側の立場からのお考えが伺えるものと期待する。最後にコメンテーターの紺野先生に臨床試験の基本的あり方と、本シンポジウムのまとめをお願いしたい。

最近、日本の抗菌薬に関する臨床試験の質の高さから、本邦のデータをFDAへの申請資料に用いられるとの、明るい噂もある。本シンポジウムは大変大きな、難しいテーマであるので、結論を導き出せるようなものではない。今後の一つの指針となれば幸いである。

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

1) 基礎の立場から

北里大学医学部微生物学 岡本 了一

1980年代以降、わが国の抗菌薬開発の最も盛んな時期で“より広く、より強く”の開発コンセプトに沿って続々と新薬が臨床応用され感染症治療に貢献した。しかし、その一方でMRSAをはじめとした耐性菌の出現や難治性疾患に対する治療法の改善に伴う日和見感染症の増加などが抗菌薬の選択を一層難しくしている。加えて、最近では新しい抗菌薬の開発スピードが遅くなってきていることから耐性菌感染症など増加が懸念される。従来行われてきた基礎的評価は主に1) 抗菌力の特徴(MIC、殺菌作用)、2) 既存の耐性菌に対する抗菌力、3) 動物を用いた治療効果など抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さに主眼が置かれていた。そのため、実際に臨床治験では*in vitro*のデータほど臨床効果がみられないことやその逆の現象、あるいは臨床効果と細菌学的効果との乖離などが経験されている。

抗菌薬の基礎的評価は、*in vitro* および *in vivo* における抗菌力の特徴を明らかにして臨床試験に還元するための基礎的データを蓄積することにある。そのためには、従来通りの抗菌力に主眼を置いた検討はもちろんであるが、臨床効果が予測できる方法を考える時に来ていると思われる。1) MIC から臨床効果を推測可能か、2) ヒトの感染症に近いモデルを用いた治療効果の推測は可能か、3) 抗菌力(特に殺菌作用)の測定に薬の吸収・排泄のファクターを入れることは可能か、4) 新たな耐性菌の出現を予測可能か、5) 感染症の起炎菌の迅速診断法の確立などいくつかの問題点がある。本シンポジウムでは、よりよい臨床試験を進めるための抗菌薬の基礎的検討の問

題点を提起したい。

2) 呼吸器感染症—肺感染症

信楽園病院内科 青木 信樹

臨床の場で最も抗菌薬が必要とされるのは高齢者および重症感染症患者に対してである。新GCPを踏まえたガイドラインにより現在行われている治験実施計画書では、前期第II相試験は74歳まで、後期第II相試験は80歳未満までとなっている。しかし高齢者に対する医薬品評価法のガイドラインによれば、薬剤承認後の使用予測を参考に決定するべきであり、75歳以上の高齢者を含めた検討が必要であるとされており、通常試験計画において恣意的な年齢の上限を設定することは適切でないとしている。従って第III相試験では治験実施責任医師の判断により、適切な症例であれば80歳以上の症例も積極的に対象とすべきである。私どもの施設において1994–1998年の5年間で入院治療を行った市中肺炎777例では、75歳以上の高齢者が45.3%、80歳以上でも31.5%を占め、院内肺炎137例においては75歳以上が65.0%、80歳以上が49.6%と約半数を占めた。抗菌薬の臨床試験において、新GCP施行後は第II相以後のtrialも治験依頼者の意向もあり、79歳までとしている実施計画書がほとんどである。80歳以上の症例が敬遠される理由は種々あり十分理解できるところであるが、倫理的に不適切であるという考え方は疑問であり、倫理的なことを考慮すればする程、抗菌薬使用の対象となる感染症は大半が高齢者であるため、むしろ高齢者に対する臨床試験は行われるべきで、製造承認以前に高齢者における体内動態、有効性、安全性の検討がなされるべ

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

きである。また、臨床試験が重症例に施行されることも極めて稀である。死亡症例の出現を見た場合、試験薬との因果関係の究明に多大な労力と時間を要し、試験全体が不成功に終わることも危惧されるからである。それゆえに肺炎の治験対象は事実上市中肺炎のみとなっている。市中肺炎で治験を実施し製造承認以後に院内肺炎に薬剤が使用されているのが実情で欧米と異なっている。当院における院内肺炎の過去5年間の救命率は54.0%であり、およそ半数は死亡している。このような症例に対して治験を試みることは困難とも思えるが、このままでよいともいえず再考するべきであろう。以上のようなことを含め、実際の臨床の現場に即した肺感染症に対する抗菌薬治験のあり方について述べてみたい。

3) 呼吸器感染症—気道感染症

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
小田切 繁樹

我が国の抗菌薬開発に於ける臨床試験は安全性を重視するあまり、試験の対象症例には大きな制約を付して、言わば温室の中で行われている。従って、超高齢・有重症基礎疾患・感染重症度重症などの重症・難治性感染症患者群は、本来的により強力な抗菌薬化学療法を必須とするにも拘わらず、最初から蚊帳の外に置かれており、本試験は臨床の実態を適切に反映したものとはなっていない。

また、最近では我が国に於ける試験の進捗が極めて遅化していることより、海外データを外挿するブリッジング試験が急増傾向にあるが、この際の比較試験における対照薬の用法・用量にも問題がある。

更に、急性気道感染症、就中、急性上気道炎の二次的細菌感染症に対する試験は殆ど行われず、肺炎の試験で代用されており、これも診療現場の実態を反映していない。

以上を踏まえて、気道感染症に対する現今の臨床試験における要改善点を要約・列挙すれば、以下の如くなる：①超高齢症例、有重症基礎疾患・重症（感染重症度）症例を本試験の対象に加入させる。これにて、疾患重篤度重度の症例も、従ってDPBや難治性緑膿菌感染症も対象となる。これらに対する抗菌療法はしばしば併用療法となる。これは、2薬にとどまらず、投与経路も全身+局所の複数経路もある。従って、当該治験薬にあつては、事前に、併用療法における相手候補薬とのFIC Indexや、可能な限り安全性面における相互作用を掴むことが必要となろう。②慢性気道感染症では、マクロライド薬（以下、ML）低用量長期連投が汎用化しているが、かかる症例の感染増悪時に実施される臨床試験では、MLの中止なしに、これに治験薬を上乗せ投与することが現実的である。この際には、事前に治験薬+MLのFIC Indexと相互作用の把握が必要となる。③既述の比較試験に於ける対照薬の用法・用量についても、海外成績、PK・PDなどから了解できるものについては、本邦能書の枠外となっても、試験の質的向上のために、より弾力的対応が必要である。④急性気道感染症、就中、上気道感染症に対しては、対肺炎試験による代行でなく、この続発性細菌感染症を対象に直接的な試験がなされるべきである。

以上、要するに、臨床試験は、基本的に臨床の実態を十分に反映したものが望ましく、この反映から逸脱した現法からの脱皮が必要であると考へ、私見を提言する。

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

4) 尿路感染症

神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学

荒川 創一
守殿 貞夫

尿路感染症は、尿流という自然のドレナージ機構が機能している場合には、重篤化することは少ない。尿路閉塞が強い病態では、抗菌化学療法だけで改善させることが困難で尿管カテーテルの留置や経皮的ドレナージが必要となり、結果的にこれら泌尿器科的処置の成否が感染病態に大きく影響する。多くの抗菌薬は尿中排泄型であり、尿中では高濃度に達する。従って、尿路閉塞の強くない中等症以下の一般細菌による尿路感染症では、原因菌が感受性であれば、通常、抗菌薬の効果は著しい。中等症までの感染で問題となるのは耐性菌によるもので、これに対してはすでに多剤耐性菌として認められているものを対象とした治験デザインと、耐性菌を増やさないための投与方法の開発を眼目としたものが考えられる。薬剤耐性は、その病巣内濃度が最も高まる尿路感染症から起こってくるといって過言ではない。逆にいえば耐性菌出現のメカニズムをブロックするような抗菌薬を新たに開発し、その臨床使用を目指した治験デザインを模索していくことが重要と考えられる。

難治例に対するプロトコールとしては、対象をバイオフィーム感染症や前立腺術後感染症に限定した治験などが考えられる。これらに対して従来の抗菌薬を越える効果を発揮するには、薬剤側に何らかの新しい特徴が求められ、画期的な効果を証明する試金石として、これら病態を位置づけることができる。

新しい適切なガイドラインを模索していく上で重要なのは、症例数の設定よりむしろ、いかに薬剤の特徴を引き出せるかという点であり、そのた

めに、対象症例の詳細な背景因子の解析も欠かすことのできない重要な視点である。本シンポジウムでは、抗菌薬の特性を重視した治験のあり方を考えてみたい。

5) 敗血症

慶應義塾大学医学部救急部 相川 直樹

敗血症は死亡率の高い重篤な感染症で、抗菌薬療法の可否が生死を左右する。敗血症は、重篤で、複雑な基礎疾患や合併症を有し、血管作動薬や血漿製剤などの併用が必要などの理由から、その抗菌薬治験は第III相の主軸2疾患の比較試験後に一般臨床試験として行うのが原則である。敗血症の適応取得にはいくつかの問題が指摘される。第一の問題点は敗血症関連用語の混乱で、これが適応症の理解に影響している。米国 ACCP/SCCM Consensus Conference (1992年) の“sepsis”の定義は日本の「敗血症」とは違い、日本での敗血症適応取得には上記の sepsis を対象とした治験成績は受け入れられない。日本の「敗血症」に対して、米国では septicemia (CEZ, VCM), bacterial septicemia (GM, IPM/CS), septicemia including bacteremia (PIPC), bacteremia (CAZ), community acquired pneumonia caused by *S. pneumoniae*, including cases with concurrent bacteremia (linezolid) など様々な適応症がある。また、日本では原因菌推移が検討された最少5例の必要症例中に、カテーテル抜去で治癒しやすいカテーテル敗血症 (CRBSI) が含まれることも問題である。AIDAC/FDA では CRBSI を sepsis や bacteremia と区別する方向にあり、輸入・輸出承認や

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

日米共同開発時には問題となろう。第二の問題点は敗血症の治験における有用性の証明である。主軸2疾患の比較試験成績と最少5例の敗血症例の成績とから敗血症に対する有効性、安全性を類推することが許容されているが、敗血症の高い死亡率や多臓器不全合併などを考慮すると、正確な類推は困難であろう。感染徴候消失や除菌効果は同等であっても、例えば薬剤によって殺菌時のエンドトキシン遊離量が異なれば、ARDSなどの敗血症合併症による後日の死亡率は異なることもある。また、同じ無効例でも死亡例と生存例とは区別すべきである。このような観点から、敗血症の治験では副次的エンドポイントとして死亡率を含めて検討すべきと考える。この検討は実薬対照二重盲検による第IV相試験として施行し、敗血症に対する新薬の有用性の科学的根拠が示されるべきと考える。

6) 小児感染症

国立病院東京医療センター小児科 岩田 敏

GCP に沿った形での治験が実施されるようになって以降、治験を取り巻く環境は次第に整備され、一般市民の治験に対する認識も少しずつではあるが変化しつつあるように思われる。その結果、GCP 施行直後に指摘されていた問題点のいくつかは改善され、わが国の治験がより良い方向に向かっているのは確かである。しかしながら小児感染症に対する抗菌薬治験においては、対象となる患者が、保護者の同意を得るためにも安全性を第一に考えねばならない小児であること、対象となる疾患の多くが、治験にエントリー可能と判断された場合に速やかに投薬を開始せねばならな

い急性感染症であること、などの点から、実際に治験を実施する上で、現場の担当医にかかる負担は依然として大きい。開発コンセプトを実証するための抗菌薬治験を推進していくとはいっても、やはりガイドラインに定められた症例数を集めることが必要条件のひとつとなるため、治験担当医が症例をエントリーし易くできるように、治験担当医が治験を実施する上での負担をできるだけ軽減することが重要である。そのためには、対象となる症例を間違わずにエントリーできるような分かりやすいプロトコルの作成、治験コーディネーターのさらなる協力が不可欠である。また、今後は特定の耐性菌を対象とした抗菌薬の治験が行われる機会が増えると考えられるが、こうした治験では、エントリー前に原因菌が同定できるような診断法の導入、はじめから幅広くエントリーしておいて後から耐性菌についての解析ができるようなプロトコルの作成などが必要となるのではないかと思われる。一方薬剤の開発コンセプトを実証するためには、治験の質をより高いものにするための適切な判定基準の整備が必要となる。わが国の小児感染症に対する抗菌薬治験においては、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」等が作成され、一定の質が確保されてきたと考えられるが、問題点があれば改訂を加えていく必要がある。また、小児における有効性、安全性を担保するために体内動態の検討は不可欠であるが、従来から実施されてきた同一症例で経時的に検体を採取する方法は同意を得るのがきわめて困難であるため、今後はポピュレーション解析が主流になるとと思われる。この場合、治験薬の特徴が明らかとなるような検体採取ポイントの設定と検体採取ポイントが偏らないようなモニタリングの実施の2点が重要である。

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

7) 医療経済からみた臨床開発

大鵬薬品工業株式会社開発部 石田 直文
慶應義塾大学医学部医療政策・管理学 坂巻 弘之

医療経済学の中で、医薬品のもたらす成果と費用を同定・計測し、他の医薬品等と比較する手法を薬剤経済学とよぶ。欧米では、抗菌薬療法に関連した薬剤経済学評価として、ピロリ菌の除菌療法、同一成分のニューキノロン剤の注射から経口に早期に切り替えるスイッチ療法など、抗菌薬の薬剤経済学的评价が広く実施されてきた。

海外では、政府・保険者が医療の効率化への関心を高め、公定価格設定や保険償還の条件として薬剤経済学資料の提出を義務づける国も増えてきている。また、医療機関も経営判断、医療判断のために薬剤経済学を利用している。製薬企業も、保険償還や価格設定、プロモーションを目的として、新薬の研究開発段階から市販後までの各段階において、薬剤経済学を幅広く活用している。

このような背景のもとで、欧米では質の高い薬剤経済学研究が求められ、薬剤経済学分析のためのパラメータをプロトコールに盛り込んだ治験の実施も広がっており、制度面においても、薬剤経済学研究のガイドラインや広告・プロモーション等への活用の基準等が整備されつつある。

日本の医療の現場においては、出来高払いを基本としているため、これまで、薬剤経済学はあまり重視されてこなかった。しかし、わが国においても健康保険財政の逼迫から様々な改革案が検討されており、医療機関、製薬企業の双方においても薬剤経済学への関心が高まってきていると考えられる。

そこで今回、本学会抗菌薬臨床試験指導者の医師・歯科医師と抗菌薬開発企業を対象に、薬剤経済学に対する取り組みと意識に関するアンケート

調査を行った。シンポジウムでは調査結果に基づき、薬剤経済学研究結果の利用価値とデータ収集における課題について報告する。

8) 規制側の立場から

医薬品機構治験指導部 森 和彦

最近10年間で、抗菌薬の臨床開発に対して規制側の作る各種ガイドラインが強い影響を与えたと考えられる事例としては、1992年に公表された統計解析ガイドラインを受けて、1994年頃から承認審査において第III相比較臨床試験における非劣性の検証が求められるようになった事を始めに、1997年に施行された新GCP、1998年に公表された抗菌薬臨床評価ガイドライン及びICH-E5ガイドラインに基づくブリッジング戦略の導入などがあげられ、その結果、我が国における抗菌薬の臨床開発は大きく変わりつつある。

また、我々は、1998年から医薬品機構が開始した治験相談を通じて海外における抗菌薬臨床開発の全容（開発のストラテジー）を多く知ることが出来たが、欧米での開発事例を知れば知るほど、極めて常識的な抗菌薬使用の原則に非常に忠実かつ論理的に開発が行われていることに感銘を受ける事も少なくない。

海外の開発事例で最近目立つのは、薬物動態データと抗菌力のデータから理論的に予測できる最低有効投与量を求め、それを越えて、かつ忍容性が確認できる範囲で最も高い用量をごく初期の段階で選択し、以後の臨床試験は全てその用量で実施するという開発戦略である。出来る限り早期に十分な高用量を集中的に短期間使用するという抗菌薬使用の鉄則からみて一理ある考え方である。

シンポジウム 1

日本化学療法学会 抗菌薬臨床試験指導者制度講習会

開発コンセプトを実証する抗菌薬治験の進め方—より良いガイドラインを求めて—

また、対象疾患の捉え方に関して、呼吸器感染症、尿路感染症共に比較的単純な病態と難治な病態とを区別してそれぞれの抗菌薬の力量にあった対象で試験を行っている様子が見て取れる。

翻って、我が国でも、様々な面で困難な課題が多い難治例・重症例を対象とした抗菌薬の性能評価（治験）を実地医療の中で行う事は、臨床サイドからの切実なニーズではないだろうか？

また、比較的軽症の感染症であっても、再発を繰り返し易いもの等を中心に高用量・短期集中投与による治療コンプライアンス向上、ひいてはマクロな治療成績の向上を狙った治験が計画されても良いのではないかと？

これらに限らず、本当に臨床現場で役に立つ抗菌薬の選抜や使用方法の開発を目的として、従来とは全く異なる新しいプロトコルデザインの治験が行われる必要性はますます高くなっていると感じる。

現行の抗菌薬臨床評価のガイドラインでカバーできない課題は実に多いが、その一端を治験相談における経験を交えて議論したいと考える。

コメンテーターの言葉

帝京大学名誉教授 紺野 昌俊

コメンテーターとは、演者のご意見を聞いた上で、場内より感想を申し上げればよいと心得ていたが、予め抄録を書くようにとのことである。些か戸惑っている。この際、抗菌薬の治験に関して、日頃感じていることを書くこととした。各位のご意見と擦り合わないのかもしれないが、お許し願いたい。

抗菌薬に限らず、新規医薬品には既存の医薬品

にはないユニークさが求められている。しかし、本邦では、そのユニークさを積極的に証明しようとした臨床治験は極めて少ない。つまり、ゼロであるが故に生み出されるドロドロとした矛盾を、如何に合理化するかという怨念から抜け出られないでいる。いふなれば、抗菌薬ガイドラインは、ゼネラルとしての骨格が強く、これに則った臨床治験で、果たしてユニークさを証明できるのかという疑問が湧いてくる。また、ユニークな治験を行おうとしても、プロトコルの作成はもとより、果たして行政の側を説得させることができるのかという疑問も湧き出る。

問題は、既存の抗菌薬の市販後調査において、如何なる問題が生じているのかということを科学的に把握し、その問題解決の方法と、その解決のために自社開発抗菌薬が如何なる役割を果たすかという理念が欠落していることである。

臨床に熱心である治験医師ほど、治験に合致しない症例に悩む。そのため治験適応症例の拡大を望む。しかし、治験の初期においては、それは抗菌薬の効果以外の要因を多く含むだけである。それらは市販後において、well controlされた臨床試験として行われるべきものである。それが次のユニークな治験のプロトコルに繋がる。その研究と実行なくして、問題の解決はあり得ない。化学療法学会の大きな役割はそこにある。

もう一つ、抗菌薬は細菌感染症発症後の治療薬であるという概念は、もはや現実を見つめない固陋な見識であることを申し上げたい。多くの抗菌薬は感染予防薬あるいは発症防止薬として使用されている。21世紀に行われる高度な医療においては、それは避けて通れない。しかし、如何なる抗菌薬が有用なのか、如何なる投与法が適正なのか、治療薬をそのまま適応してよいのか、それが今後の抗菌薬における臨床治験の重要課題である。

シンポジウム 2 薬剤耐性菌の現状と今後の対応

司会の言葉

塩野義製薬株式会社 吉田 正
群馬大学医学部微生物学 池 康嘉

細菌は、それぞれの細菌の誕生と進化の過程で、その生存にとって有害な自然界の物質に対して、遺伝学的な抵抗性を獲得してきたはずである。それらの抵抗性が現在の各種の細菌の獲得薬剤耐性の起源と考えられる。新しい抗生物質が開発され使用される以前に、細菌の世界ではその物質に対する耐性遺伝子がすでに存在していることもよく知られている。その遺伝学的決定因子は、細菌間の遺伝子交換の機構によって他の細菌に次々に伝達され、現在医療界で問題となっている細菌にも伝達され薬剤耐性（獲得耐性）菌が生じたと考えられる。

薬剤耐性は遺伝学的に大きく2つに分けられる。1つは、上述したように抗生物質に対して特異的な耐性遺伝子を細菌が獲得することによるもので、これには多種の薬剤耐性が含まれる。 β -lactamaseのような加水分解酵素やアミノ糖に対する不活化酵素は、細菌の作用標的に到達する薬剤の分子数を減少させることができ、細菌にとって効率の良い耐性機構である。 β -lactam 薬に対する MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌等の PBP の変化による耐性、腸球菌のバンコマイシン耐性 (VRE) 等は、作用標的自身が構造変化することにより薬剤との親和性が低下または消失することにより耐性となる。中でも VRE の耐性は低分子の基質の変化に関わる特異な例である。これらの耐性はすべて薬剤に特異的な耐性遺伝子によって決定されており、自然界に由来する抗生物質に対する耐性である。また、グラム陰性菌の外膜透過性の低下による耐性や排出ポンプによる多剤耐性等は細菌自身の遺伝学的形質に由来する耐性である。

他の一つは、抗菌薬の作用を受ける標的分子に関連する遺伝子の突然変異により標的が変化することにより耐性となったものである。これらの代表は、化学合成に由来するキノロン薬の標的 gyrase の遺伝子変異によるキノロン耐性である。各種抗結核薬に対する結核菌の耐性の多くはこの機構による。

医療環境や細菌叢で薬剤耐性が増加し、医療上重要な問題となる時、2つの要因が必要である。1つは抗生物質の使用による選択圧であり、他の一つは細菌の遺伝子交換機構である。これには接合伝達、形質導入、形質転換があり、なかでも薬剤耐性プラスミドの接合伝達は耐性を広げることに重要な役割をしている。薬剤耐性菌の問題点を解決するには、耐性機構の多様性を理解し、耐性菌に有効な抗菌薬を供給するだけでなく、耐性菌の増加を防ぐ方策を工夫することが重要である。

本シンポジウムでは、現在多用されているグリコペプチド系薬、 β -ラクタム薬、キノロン系薬について、とくに臨床上深刻な問題をおこしている腸球菌 (VRE)、グラム陰性菌 (拡張型 β -lactamase と Efflux) に焦点をあわせると共に、耐性を克服する抗菌薬創製の可能性をさぐり、さらに、増加傾向が懸念される耐性結核菌の問題について紹介していただきます。

1) バンコマイシン耐性腸球菌の現状と分子疫学

群馬大学医学部微生物学¹⁾、群馬大学医学部附属薬剤耐性菌実験施設²⁾

富田 治芳¹⁾、小澤 良之¹⁾、谷本 弘一¹⁾、
藤本 修平¹⁾、池 康嘉¹⁾²⁾

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は欧米において重要な院内感染原因菌となっている。特に米国において1988年の最初の報告以来予期せぬ早さで増加し、現在では大学病院規模の医療施設で年間200~300例の VRE 感染症が発症し、その治療のみならず、医療経済的にも大きい問題となっている。我が国では1996年以来散発的に数施設、数例の発症があり VRE の増加が懸念されている。臨床分離腸球菌の80-90%は、*E.faecalis* で他は *E.faecium* であるが、グリコペプチド耐性腸球菌 (GRE 又は VRE) は主として *E.faecium* である。高度 VRE の VanA 型遺伝子は一般に *E.faecium* の接合伝達性プラスミド上のトランスポゾン Tn1546 上に存在し、*VanRS* 調節遺伝子、*VanHAX* 構造遺伝子、*VanYZ* 付帯遺伝子) のオペロンをなす。日本では1996年最初に人から分離されて以来数施設、10数例の患者から VRE が分離されている。これらは VanA 型その他 VanB 型、VanD 型類似の VRE である。VanA 型 VRE はバンコマイシン (Van)、テイコプラニン (Teic) 共に高度耐性の典型的な VanA 型の VRE の他、Van 高度、Teic 低度耐性 VanA 型 VRE が分離されている。後者の VRE はセンサー蛋白 VanS の3ヶ所のアミノ酸が変異していた。日本では過去にアポパルシンが養鶏で長期に使用されたタイやフランスからの輸入鶏肉からの輸入鶏肉から高頻度に VanA 型 VRE が分離されることが特徴である。タイ産鶏肉からの VRE は人から分離された Van

高度 Teic 低度耐性 VRE とその遺伝子構造が同じであった。全国22都道府県の健康成人6997人の糞便の VRE 調査では1名から VRE が分離されその遺伝子構造はタイ産鶏肉由来 VRE と同じであった。米国で VRE が院内感染菌として異常に広がった原因の一つとして、バンコマイシンの長年にわたる多くの使用により医療環境に VRE が選択的に増加したと考えられている。しかしながら VRE 増加に関与する細菌側の要因はまったく解明されていない。*E.faecium* から分離された pMG1 (Gm^r 65.1kb) は *E.faecium* で最初に発見された液体培地中で高頻度に接合伝達するプラスミドである。*E.faecium* に存在する様々の高頻度接合伝達性プラスミドは *E.faecium* において薬剤耐性を急速に広める役割をしていると考えられる。

2) グラム陰性菌における β -ラクタム薬耐性

国立感染症研究所細菌・血液製剤部

荒川 宜親

臨床現場で現在最も多く用いられている抗菌薬は β -ラクタム薬であるため、それらに耐性を獲得した細菌、特にグラム陰性桿菌の出現と蔓延は、今世紀の医療にとって大きな脅威となりうる。本シンポジウムでは、オキシイミノセファロスポリン、セファマイシン、カルバペネムなどに耐性を獲得したグラム陰性桿菌における耐性機構について概括する。

A. β -ラクタマーゼの産生による耐性獲得

1. オキシイミノセファロスポリン (第三世代セファロスポリン) を分解する β -ラクタマーゼ
 - a. TEM-、SHV-由来 ESBL (クラス A β -ラクタマーゼ)

シンポジウム 2 薬剤耐性菌の現状と今後の対応

- b. CTX-M-型 β -ラクタマーゼ (クラス A β -ラクタマーゼ)
- c. AmpC 型セファロスポリナーゼ (クラス C β -ラクタマーゼ)

現在、セフトラジジム (CAZ) やセフトキシム (CTX) などのオキシミノセファロスポリン (いわゆる第三代セファロスポリン) に耐性を獲得した肺炎桿菌や大腸菌などの臨床分離菌は、国内ではまだそれほど一般的ではないものの、各地の医療施設から着実に分離報告されるようになった。それらのあるものは、クラス A の β -ラクタマーゼに属する TEM-型や SHV-型のペニシリナーゼの variant である、いわゆる ESBL を産生する株である。TEM-由来 β -ラクタマーゼには、ESBL とクラブラン酸抵抗酵素 (IRT-型酵素) も含めて90種類が登録されており、我々も最近、CAZ 耐性大腸菌から TEM-91 を発見し登録している。また、SHV-由来酵素も、SHV-28まで登録されており、我々は昨年度、SHV-24 を国内分離株から発見し報告した。一方、同じクラス A に属する β -ラクタマーゼで、*Klebsiella oxytoca* の染色体性 β -ラクタマーゼ (K1, KOXY, RbiA など) に遺伝的に近い Toho-1 (CTX-M-2) やそれに近縁の CTX-M-型 β -ラクタマーゼ (CTX-M-1~CTX-M-9) を産生する株も世界各国から報告されており、国内でも頻度は低いもののこの種の β -ラクタマーゼが各地から発見されている。AmpC 型セファロスポリナーゼについては後述する。

2. セファマイシンに耐性を付与する β -ラクタマーゼ

- a. AmpC 過剰産生、CMY-型 β -ラクタマーゼなど
- b. クラス B メタロ- β -ラクタマーゼ

Enterobacter 属や *Citrobacter* 属、*Serratia* 属、緑膿菌などでは、染色体性の誘導型 AmpC

型セファロスポリナーゼを産生する。通常の産生量では、CER などに耐性を付与するものの、CMNX などには耐性とはならない。しかしその過剰産生と膜の変異との相乗効果によると思われる CMNX 耐性株なども最近しばしば遭遇するようになった。また、一部の肺炎桿菌や大腸菌では、AmpC 型セファロスポリナーゼの variant であり、CAZ などのオキシミノセファロスポリンに加えセファマイシンを分解する MOX-1 や CMY-型 β -ラクタマーゼ (CMY-1~CMY-8) をプラスミド依存性に産生する株がアジアや欧州で発見されている。MOX-1 は我々が1991年に愛知県で分離された LMOX 耐性の *K.pneumoniae* から発見したが、1995年に国内で分離されたセファマイシン耐性 *E. coli* の保存株からも、最近、新規のプラスミド性のクラス C β -ラクタマーゼ、CMY-9 を発見し登録した。メタロ- β -ラクタマーゼについては、後述する。

3. カルバペネムを分解する β -ラクタマーゼ

- a. IMP-1、IMP-2、VIM-1、VIM-2などのクラス B メタロ- β -ラクタマーゼ
- b. .Sme-1、NMC-A などのクラス A β -ラクタマーゼ
- c. OXA-23、OXA-24などのクラス D β -ラクタマーゼ

Stenotrophomonas maltophilia は、染色体性のメタロ- β -ラクタマーゼ (L1) を産生し、*Bacteroides* 属や *Aeromonas* 属などの一部にもメタロ- β -ラクタマーゼを産生する株が存在し、カルバペネムに耐性を示すことは良く知られている。しかし、1990年頃より、IMP-1のようなプラスミド性のメタロ- β -ラクタマーゼの産生と膜の変化とにより、オキシミノセファロスポリンやセファマイシンのみならず、カルバペネムに対しても耐性を示す *S. marcescens* や緑膿菌が、わが国の各地の医療施設から分離されるようにな

シンポジウム 2 薬剤耐性菌の現状と今後の対応

り、最近の我々の予備調査によると、*S. marcescens* の4%程度、緑膿菌の1%程度がIMP-1を産生していると推定されている。IMP-1はシンガポールからも報告されているが、類似のメタロ- β -ラクタマーゼであるIMP-2や近縁のVIM-1、VIM-2などがイタリア、韓国など海外でも発見され、その世界的な広がりが警戒されている。

一方、海外では、CTX-M型 β -ラクタマーゼや*K. oxytoca*の染色体性 β -ラクタマーゼにアミノ酸配列上近縁のクラスA β -ラクタマーゼであるSme-1やNMC-Aが*S. marcescens*や*P. aeruginosa*から発見されている。また、クラスDに属し、カルバペネムを分解するOXA-23やOXA-24などが*Acinetobacter*などから報告されている。しかし、幸いなことに国内ではカルバペネムを分解するクラスA、クラスD β -ラクタマーゼは現時点で確認されていない。

B. β -ラクタマーゼの産生以外の機構による耐性獲得

1. 外膜の変化、能動排出機構による耐性獲得

緑膿菌では、外膜蛋白の一つであるD2ポリンの減少によるイミペネム耐性が良く知られている。一方、CAZ、LMOX、AZTなどに対する耐性においては、MexA-MexB-OprMポンプやMexX-MexY-OprMポンプが補助的な役割を果たしていると考えられている。

2. PBPの変異や新規PBPの獲得による耐性化

PBPの変異等による β -ラクタム薬耐性は、これまでMRSAやPRSP、VREなどのグラム陽性球菌でよく解析されて来たが、陰性桿菌では不明な点が多かった。しかし最近、グラム陰性菌における β -ラクタム薬耐性とPBPの変化に関する研究として、*Haemophilus influenzae*の β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(所謂、BLNAR)のPBP3aとPBP3b、*Proteus mira-*

*bilis*のPBP1A、*Helicobacter pylori*の66 kDaの高分子量PBPなどの解析が進んでいる。

以上のように、国内で分離される広域 β -ラクタム耐性グラム陰性桿菌には、既に様々な β -ラクタマーゼを産生するものが混在している。さらに、外膜の変化やPBPの変異等が加わり、グラム陰性桿菌における β -ラクタム薬耐性機構は非常に複雑なものになっている。このような状況の中で、広域 β -ラクタム薬耐性グラム陰性桿菌による感染症の治療にあたっては、感染症の主起因菌がどのような種類の β -ラクタマーゼを産生し、その他の耐性機構がどの程度関与しているかを十分考慮しつつ、限られた抗菌薬の中から最も適切な β -ラクタム薬を選択し使い分けることが必要な時代となっている。換言すれば、化学療法を専門とする医師やICDは、この問題について十分な知識が要求され、そのため不断の研鑽が必要とされる時代に入ったと言っても過言ではない。

一方、 β -ラクタム薬以外にアミノグリコシドやフルオロキノロンに耐性を獲得した多剤耐性グラム陰性桿菌も臨床現場で散見されており、それらを抑制するための新規抗菌薬の開発が焦眉の急となっている。製薬メーカー各社における積極的な研究・開発への奮闘を期待したい。

3) β -ラクタム薬の今後

藤沢薬品工業株式会社第二PMS部 松本 佳巳

ペニシリンに始まる β -ラクタム薬は細菌固有の細胞壁の合成阻害という作用機作に基づく優れた有効性と安全性の高さから広く用いられてきたが、ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌を初めとする種々の β -ラクタマーゼ産生菌やMRSAを初め

シンポジウム 2 薬剤耐性菌の現状と今後の対応

とする PBP 変異菌など各種耐性菌の出現が問題となってきた。そこで、抗菌スペクトラムの拡大と共に耐性菌に対応する為に種々の構造変換が試みられ、セファロスポリン、ペネム、カルバペネム、オキサペナム、オキサセフェム、カルバセフェム、モノバクタムなど数多くの β -ラクタム系抗菌薬が生み出されてきた。 β -ラクタム薬の開発の歴史は耐性菌対策であったと言っても過言ではない。ここでは、最も数が多く弊社の主力製品でもあるセファロスポリン系抗菌薬を中心にこれまでの開発の経緯を振り返り、今後の展望を探ってみたい。

β -ラクタム薬の抗菌力はその作用機作から①標的酵素 (PBPs) に対する結合親和性、② β -ラクタマーゼ安定性および③外膜透過性の3つの因子により決定される。よって、耐性の機作としてこれらのそれぞれに対応する① PBPs の変異による結合親和性の低下、② β -ラクタマーゼ産生量の増加および③外膜蛋白 (OmpF 等) の欠失があり、近年出現した多剤耐性を導く active efflux も β -ラクタム薬耐性に寄与することが明らかにされている。 β -ラクタム薬の評価方法の改良により上記3つの因子を比較的簡単に個別に解析することができるようになり、構造活性相関をより正確に捉えることが可能となってきた。

新しい抗菌薬にはまた新しい耐性菌が出現し、菌との戦いはつきないが、 β -ラクタム薬耐性菌にも同じ β -ラクタム薬でかなりの対応が可能であった。MRSA やメタロ β -ラクタマーゼ、active efflux と、依然として未解決の問題は多いが、今後の遺伝子解析や蛋白の結晶解析およびドラッグデザイン技術の進展により β -ラクタマーゼに対する親和性が低く PBPs 結合親和性を最強にするような構造の発見に期待したい。外膜障壁の大きな緑膿菌等には active に取り込まれる構造の実用化も期待される。適正使用の観点から耐性菌を生み出しにくい抗菌薬の使い方に関す

る情報の蓄積も重要な課題である。 β -ラクタム薬は優れた特長を有する抗菌薬であり、末永く大事に使って行きたいものである。

4) 緑膿菌におけるニューキノロン耐性とその対策

第一製薬株式会社創薬第一研究所 星野 一樹

キノロン剤はその広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力により、グラム陽性および陰性菌による感染症に有効な薬剤として使用されてきた。しかしながら、緑膿菌に対してはその耐性化のスピードと耐性菌分離頻度の推移から、現在市販されているキノロン剤の活性では不十分と考えられてきている。

近年、グラム陽性菌活性の向上を指向したキノロン剤が数化合物開発段階にあり、近い将来臨床の場において活用されることが期待されるが、緑膿菌に注目した場合、キノロン剤に対する複数の耐性メカニズムのため、もう一段の活性の飛躍が望まれる。そのためには緑膿菌の持つ耐性メカニズムに対し、一つずつ着実に対抗していく必要がある。

緑膿菌のキノロン剤耐性メカニズムの主たる要因としては、(1)標的酵素である DNA ジャイレースあるいはトポイソメラーゼ IV の変異、(2) RND タイプに分類される薬剤排出ポンプ群である、MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN あるいは MexXY-OprM の4種類の排出系いずれかの発現亢進、が挙げられる。(1)に対しては変異型の標的酵素に対しても阻害活性を維持可能なキノロン剤が有効であるし、(2)に対しては薬剤排出ポンプ阻害剤との併用、あるいは排出ポンプに乗らないキノロン剤が有効である。

我々は、1995年より米国マイクロサイド社と共

シンポジウム 2 薬剤耐性菌の現状と今後の対応

同研究を継続し、緑膿菌の薬剤排出ポンプに焦点を当てた耐性克服薬の可能性を研究中である。興味深いことに、キノロン剤の標的である DNA ジャイレーズあるいはトポイソメラーズ IV は、大腸菌と緑膿菌とでほぼ同程度の濃度で阻害を受ける。すなわち、緑膿菌の排出系を阻害することにより、理論的には緑膿菌のキノロン剤感受性を大腸菌レベルまで高めることが可能になると期待される。緑膿菌のゲノム情報も公開され、上記以外の RND タイプの排出系遺伝子の存在も確認されている。薬剤排出ポンプを阻害することによりキノロン剤を含めた既存の抗菌薬の活性を復活させる試みは、新規母核の抗菌性物質を探索することと並んで、耐性菌対策には有益であると考えられる。今回のシンポジウムでは、マイクロサイド社との共同研究で得られている化合物の一部につきその特徴を紹介し、緑膿菌のニューキノロン耐性とその対策のアプローチを展望する。

5) 結核菌の薬剤耐性とその対策

結核予防会結核研究所基礎研究部 土井 教生

疫学統計上の結核患者数の比較では「日本は結核の中進国」である。しかし初回 isoniazid (INH)、rifampicin (RFP) 同時耐性の結核菌の検出率は 0.15% 程度 (米国: 1.6%) と世界的にはもっとも少ない国のひとつである。これは結核予防法 (1951) に基づく「抗結核薬の指定」と「作用機序の異なる 3~4 剤の長期同時投与を基本とする結核化学療法」の長年の成果とも言える。抗結核薬耐性は不適切な結核医療と不十分な医療監視体制が生み出す産物である: 世界的には WHO の DOTS 戦略が展開される以前の結核対策失敗の時代の負の遺産であるが、我が国ではそ

のほとんどが化学療法の失敗例に起因している。

結核菌の薬剤耐性は多剤耐性遺伝子の部分的変化により引き起こされるのではなく、2 種類以上の標的遺伝子上における点突然変異の集積である (Finken)。RFP 耐性では 97% の菌株が *rpoB* 遺伝子上に点突然変異を有し、変異部位と MIC との間に相関が認められるため診断・治療への応用が実用段階に達しつつある。他方 pyrazinamide (PZA) の標的遺伝子 *pncA* では変異部位が広範囲に及び MIC との相関も認められない。INH, streptomycin (SM)、quinolone 耐性では、それぞれ 30, 40, 70% の分離株で変異が検出されておらず、未知の耐性機構が関与していると考えられている。

薬剤耐性結核の難治療性の背景には、生理活性の低下した結核菌に対して薬剤が効果的に作用しにくいという「菌側の要因」と、長期治療により肝臓の cytochrome P-450 などの酵素系が活性化されて薬剤血中濃度が有効に保持できなくなるという「宿主側の要因」とが重なっている。

新規系統の抗結核薬の開発は、治療期間の短縮・患者の脱落防止・耐性菌の発生防止・多剤耐性結核の治療・総医療費の削減という一連の効果をもたらすと期待されており、分裂休止期の結核菌に対しても殺菌的な作用を示すという nitroimidazopyran (Kendall 他、Nature, 2000 年 7 月) が注目を浴びている。

多剤耐性結核の症例は我が国でも確実に増加傾向を示している。最重要課題は多剤耐性結核の管理ではなく予防である。

特別セッション「真菌感染症」(1)

教育講演 7 真菌感染症の治療戦略最前線

川崎医科大学呼吸器内科 二木 芳人

真菌感染症、とりわけ深在性真菌症の治療については、医療技術の進歩した今日においても多くの課題が残されている。一つにはわが国における深在性真菌症のほとんどが、日和見感染症として免疫不全宿主にみられることであり、様々な宿主側要因や医原性要因の絡みからその病態は複雑であると同時に難治性も高いこととなる。したがって、治療についても通常の感染症の場合とは異なって、必ずしも診断の確定を待って開始できるものではなく、予防的 (prophylactic) あるいは経験的 (empiric) な治療の必要性が高くなる。深在性真菌症の診断そのものが容易でない現実も、この考え方を支持する根拠となっている。しかしこの予防的あるいは経験的治療は、ややもすると抗真菌薬の頻用、乱用に直結しかねず、耐性化や医療経済性などの問題を生ずることとなる。これらを解決する一つの方法として、最近、先制攻撃的治療 (pre-emptive therapy) や根拠に基づく早期治療 (early presumptive therapy) などの概念も提案されるようになってきている。ただこれらについては若干解釈の上での混乱もみられるようである。現在、これらも整理して取り入れ、さらにわが国の実情に応じた「深在性真菌症の診断と治療ガイドライン」の作成が一部の研究グループで進められているが、このような形で診断や治療の基準化を試みることも重要であろう。

さて、治療法そのものについての問題は、まず臨床応用可能な内用抗真菌薬の種類や剤型が限られたものである点にある。新しい内用抗真菌薬の開発は容易ではないが、いくつかの有望な誘導体の開発がわが国でも進められている。これらの開発目標の重要な真菌種は、アスペルギルス症と、アゾール耐性カンジダ属による各種感染症であり、前者は今日の、後者は近い未来での大きな臨床上的問題である。本学会のシンポジウムでも取り上げられているカンジダ誘導体や、新しいトリアゾール系抗真菌薬のいくつかのものは講演でも紹介するが、この点での有用性が期待されている。

ただ深在性真菌症の治療においては、宿主状態や耐性化の問題もあり、新しい抗真菌薬の登場によってのみ解決される部分はむしろ少ないとも考えられる。真菌感染症の発症病態や真菌そのものの病原因子など基礎的な研究などを通じて、さらに効果的かつ総合的な見知からの治療法を模索していく必要もあるであろう。

特別セッション「真菌感染症」(2)

シンポジウム3 抗真菌薬の新しい流れ：キャンディン系抗真菌薬

司会のことば

東京大学医学部感染症内科 木村 哲

近年、医学の進歩に伴い白血病を主とする血液疾患や悪性腫瘍、臓器移植後など免疫力の低下した患者の予後が改善されている反面、依然として易感染宿主における日和見感染症の増加が問題となっている。特に20世紀後半に起こった深在性真菌症発症率の著しい上昇は医真菌学の歴史上、最も重要な問題といっても過言ではない。それによって深在性真菌症に関連するあらゆる分野における基礎的、応用的ならびに臨床的研究が急速に進展する結果となった。

深在性真菌症の治療は1960年初期にアムホテリシンB上市以後、1990年前後のフルコナゾールなどの抗真菌活性に優れ、安全性の高いアゾール系抗真菌薬の登場によって新しい展開を迎えた。しかし、これらの抗真菌薬の多くは真菌の細胞膜ステロールであるエルゴステロールそのものあるいはその合成経路を標的としておりその作用点が類似していることや、いずれの抗真菌薬にもそれぞれ安全性や有効性の点で限界があることなどから、より抗真菌活性に優れ、より安全性に優れた従来と異なった作用機序をもつ新しい抗真菌薬の開発が望まれている。この要望に応じるべく国内外で種々の新規成分の薬剤あるいは既存薬の新規製剤などの臨床試験が進行中である。

このなかから本シンポジウムでは、真菌の細胞壁合成酵素の一つである1,3- β -D-glucan synthaseを阻害する新規作用機序を有したキャンディン系抗真菌薬の成績について、基礎から臨床までご紹介いただき、キャンディン系抗真菌薬の存在意義や将来の可能性などを議論することにより、新たな深在性真菌症の治療方法の示唆が得られることを望みたい。

1) キャンディン系抗真菌薬の基礎

帝京大学医真菌研究センター 山口 英世

近年医療の先進化に伴って易感染患者における重篤な（侵襲性）真菌症のマネジメントが大きな問題となっている。現在こうした真菌症に対する治療の主流は、アムホテリシンB又はアゾール系抗真菌薬による化学療法である。しかし前者は安全性に、後者は適応症スペクトルと有効性に限界があることから、より有用性の高い新規抗真菌薬の出現が待望されてきた。その有力な候補が1,3- β -glucan synthase を標的とするキャンディン系抗真菌薬である。1,3- β -glucan synthase は真菌のみに存在し、真菌細胞壁の主要な構成成分として細胞の構造維持に不可欠な役割を果たしている β -glucan の合成に関与する。この酵素反応が阻害されれば真菌は致死的な影響を受けるため、本酵素はきわめて選択性の高い有望な抗真菌作用標的と考えられる。1970年代から1980年代にかけてリポペプチド構造を持った echinocandin, pneumocandin, mulundocandin 等の1,3- β -glucan synthase を非競合的に阻害する抗生物質が次々と見出された。しかし、いずれも抗真菌スペクトルが狭い、水に溶けにくい、薬物動態が不良、溶血活性や細胞毒性が強い等の理由から、開発は成功しなかった。その後これらの天然物の半合成誘導体の研究が続けられ、薬理学的特性を改善した3つの化合物、VER-002 (LY303366)、MK0991 (Caspofungin) 及び FK463が注射用抗真菌薬として1990年代後半から臨床試験に入った。これらキャンディン系抗真菌薬は深在性真菌症の主要起因菌である *Candida* 属及び *Aspergillus* 属に対して強力な in vitro 活性を示し、最近問題となっているアゾール耐性 *Candida* にも有

効である反面、*Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Fusarium* 及び接合菌類に対する活性は弱い。作用機序から予想される FK463の殺真菌作用は、特に *Candida* 属に対して典型的にみられ、*A. fumigatus* に対しては発芽及び菌糸の伸長の阻害が顕著であった。また、播種性カンジダ症及び肺アスペルギルス症の動物モデルにおいても in vitro 抗菌力を反映した優れた感染防御ないしは治療効果を示した。これらの知見から、FK463をはじめとするキャンディン系抗真菌薬は深在性真菌症の有望な治療薬候補として期待される。

2) キャンディン系抗真菌薬の pharmacokinetics

大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学
東 純一

深在性真菌症に対する治療には、現在、ポリエン系のアムホテリシンB (AMPH-B)、ピリミジン誘導体のフルシトシン (5-FC) 及びアゾール系のミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールの5剤が使用されている。これらは臨床的に有効な薬剤として認知されているが、それぞれに認められる薬物動態的な問題も無視できない。

AMPH-Bは強い腎臓障害性を有しており、腎排泄型の薬剤の体内動態を変化させ、併用薬の有効性や安全性に影響を与えることが懸念される。

5-FCは主として腎で排泄されるため、AMPH-Bと併用した場合や加齢により腎機能が低下した患者においては血中濃度が高くなりやすく、5-FCの骨髄抑制作用が顕在化するために注意を要する。

アゾール系3剤は、チトクロームP450（主としてCYP3A4）で代謝される薬剤との相互作用が問題となることが知られており、多くの薬剤との併用が禁忌となっている。

キャンディン系抗真菌薬であるMK-0991 (casposfungin) 及びFK463は、真菌の細胞壁合成酵素の一つである1,3 β -D-glucan合成酵素を阻害する新規作用機序を有した注射剤である。前者は本年、米国で承認され、後者は最近、我が国での臨床成績がまとめられた。これら2剤の薬物動態にはかなりの類似性が認められる。すなわち、薬物排泄器官である肝臓や腎臓に対する毒性的な影響は少ないとされている。また、in vitro 実験の結果、両剤ともCYP活性阻害作用をほとんど有していないことが明らかになっている。

以上のように、キャンディン系抗真菌薬は従来の抗真菌薬とは異なる薬物動態プロファイルを有していると考えられ、臨床的有用性が期待される。

今回の発表では、従来の抗真菌薬の薬物動態プロファイルを概説するとともに、キャンディン系抗真菌薬に関して、これまでに得られている知見を紹介する。

3) Current Understanding and Future Expectations of Candins in Anti-Fungal Therapy

University of Texas-Houston Medical School

John H. Rex

The current therapies against fungal diseases often do not give adequate results because of limitations due to toxicity of polyene drugs or insufficient activity and drug interaction with azole drugs. Pioneering work focussed on interfering with fungal cell wall synthesis provided a new category of anti-fungal drugs identified the echinocandins, amphiphilic cyclic hexapeptides with an N-linked acyl side chain. The subsequent research and development brought about the discovery of

new candins: MK991 (casposfungin, Cancidas: Merck), FK463 (micafungin: Fujisawa), and anidulafungin (LY303366, VER-002, V-Echinocandin: Versicor). These agents possess fungicidal activity against all *Candida* spp., including azole- and polyene-resistant isolates. Despite the presence of the target enzyme in *C. neoformans*, none of these compounds show clinically relevant activity against this organism. All inhibit *Aspergillus* spp. and prolong survival in animals models of aspergillosis, but sparse growth may occur with the zone of inhibition on agar and they do not produce a conventional completely clear (no growth) MIC in broth-based testing against this organism. Recently casposfungin was approved by the FDA as a second therapeutic drug against aspergillosis in patients who have been refractory to or intolerant of standard therapies. FK463, under Fujisawa global development, has been in human trials for 3 years. Data on FK463 to date show promising activity and good safety in treatment of infections caused by both *Candida* and *Aspergillus*. No data are available on the activity in man of anidulafungin. The ability of these agents to provide low toxicity therapy against the two major genera of nosocomial fungal pathogens (*Candida* and *Aspergillus*) is noteworthy and these agents will be welcome addition to our antifungal armamentarium.

4) キャンディン系抗真菌薬の臨床的位置づけ

長崎大学医学部第二内科 河野 茂

真菌症、特に深在性真菌症は日和見感染症として増加傾向にあり、その治療は重要な問題となっ

ている。しかし、現在臨床的に使用可能な抗真菌薬は限られており、一般細菌感染症に使用される抗菌薬の作用様式が多岐に及ぶことと比較しても十分であるとは言い難い。

現在市販されている深在性真菌症に対する治療薬の中では、アムホテリシンBやアゾール系抗真菌薬のフルコナゾール、イトラコナゾールが汎用されている。アムホテリシンBは抗真菌活性に優れ免疫不全患者のアスペルギルス症などでは第一選択薬であるが、腎毒性が強く十分な用量を投与できない症例があり、临床上使用困難なことが多い。また、アゾール系抗真菌薬は高い安全性と良好な組織移行性を有しているものの、耐性菌やアスペルギルス属に対する抗真菌活性は満足できるものではない。このように既存の治療薬だけでは様々な問題があるため、新しい抗真菌薬の開発が望まれている。

キャンディン系抗真菌薬は、真菌の細胞壁合成酵素の一つである1,3- β -D-glucan synthaseを阻害する作用機序を有した新しい抗真菌薬である。現在、世界的にはMK0991 (Caspofungin)、V-echinocandin、FK463の3剤の臨床評価が進められており、MK0991は本年2月米国において新たな抗真菌薬として承認された。我が国においては、FK463の臨床評価が行われ、その成績がまとめられたところである。

本発表では、国内で唯一実施されたキャンディン系抗真菌薬FK463の臨床試験成績を報告し、今後の深在性真菌症治療におけるキャンディン系抗真菌薬の位置づけを検討する一助としたい。

ワークショップ1 抗菌薬の評価に適切な動物実験モデル

司会のことば

東邦大学医学部微生物学 宮崎 修一

第一製薬株式会社創薬第一研究所 大谷 剛

抗菌薬の適正使用の必要性が広く認知されるに伴い、抗菌薬投与方法の科学的な裏付けに対する関心が高まっている。一方、新薬の探索および開発において、研究の効率化や精度の向上および倫理面の観点から、基礎試験成績から臨床での薬効を正確に予測することの重要性が増してきている。このような状況下、動物感染モデルを用いた抗菌薬の評価の価値の高揚のため、如何に外挿性を高め如何に臨床における薬効を正確に予測するかという観点での検討が進められている。動物モデルを用いた臨床効果の予測には、大きく分けて2つの方向性がある。ひとつはヒトの病態に近い感染モデルを確立すること、もうひとつは薬力学的観点から臨床効果の予測を試みるものである。前者では、病態との関連から薬効の質的な面に重心が置かれ、その薬効の程度は他剤との比較に基づく相対的なかたちで表現される。後者は効果と抗菌薬の量的な関連性に迫り、臨床における至適用法・用量を薬力学パラメータで表現する試みである。本ワークショップでは、このような動物モデルを用いた抗菌薬評価研究の2つの方向性について、それぞれの最近の研究成果を提示していただく。

ワークショップの前半では、ヒトの病態に近い感染モデルとして、黄色ブドウ球菌による骨感染症、混合感染による子宮内膜炎、および肺炎球菌による呼吸器感染症の確立の経緯、および現在頻用されている肺結核モデルの特徴の紹介をお願いした。ここでは、免疫学的、解剖学的、病理学的あるいは細菌学的等の様々な切り口で病態を解析した成績が提示され、抗菌薬評価系としての有用性が論じられる。一方、後半では、薬力学的評価の実際についての紹介をお願いした。薬力学的評価とは、いわばヒトと動物の薬物動態の違いを如何に克服するかという観点で捉えることも可能である。1つの方向性はヒト血中の薬物動態を再現できる動物種を探す、あるいは実験動物にヒト血中の薬物動態を模倣するなどの工夫が試されていること、他の1つの方向性はヒトと動物で共通の薬力学的パラメータを適用することであり、これらの研究成果が紹介される。

動物感染モデルおよび薬物動態とアプローチは違うものの、目的は臨床効果の正確な予測であり、相互に相補することによって感染モデルでの薬効評価の向上が期待されるであろう。本ワークショップでは、現在活発に研究されている6名の先生方の研究内容を提示していただき、このワークショップに参加していただく先生方との活発な討論により今後解決すべき課題を明らかにし、今後この分野の研究の発展の一助となること、またこの分野の研究者が一人でも増えることを期待する。

ワークショップ1 抗菌薬の評価に適切な動物実験モデル

1) ヒトにおける薬物の体内動態を反映した実験動物

藤沢薬品工業株式会社薬理研究所
波多野 和男

抗菌剤や抗真菌剤を開発する場合、実験動物を用いて同効類薬との薬効比をもとに臨床用量の推定を行っている。ヒトの感染症の病態を反映した動物モデルを用い、評価する薬物の体内動態がヒトと類似した実験動物を用いて評価した成績は、臨床における薬効を反映すると推察される。今回私の担当は後者の“ヒトと実験動物における薬物の体内動態の相違”についていくつかの例を挙げ、それを克服するためにはどうするかについて論じる。

我々が実験感染に対する治療効果を評価する時、一般にマウスを用いて検討する。セファロスポリン系抗生物質を例にとると cefazolin のマウス血漿中濃度の消失半減期 (T-half) は0.3時間であるのに対し、ヒトの T-half は1.6-1.8時間である。同様に ceftriaxon ではマウスの T-half が1.4時間であるのに対しヒトのそれは7-8時間である。マウスとヒトの間に常に T-half などの薬動学的パラメーターの比例関係が成立すれば薬効比もおおよそ比例すると考えられるが、各種のセファロスポリン系抗生物質間でも各種実験動物対ヒトの関係は一樣でない。また、抗真菌剤の voriconazole を例に挙げると、マウスの T-half が1時間なのに対してヒトのそれは6.5時間である。このような乖離がある場合、セファロスポリン系抗生物質の場合と同様にヒトの薬効を単純な投与量比で考えることは不可能である。

そこで、新規化合物の臨床における薬効を既存の同効類薬のそれと比較推察する場合、ヒトの血漿中動態に類似した実験動物を用いる方法と実験動物にヒトの血漿中濃度推移を再現する方法が考

えられる。前者の例は voriconazole の薬効をモルモットの感染モデルを用いて評価するものである。すなわち、モルモットとヒトの T-half がそれぞれ5.5時間および6.5時間、10mg/kg 投与時の Cmax が7.4?g/ml および10?g/ml で、ヒトとモルモットで voriconazole はほぼ同様の血漿中濃度推移を示している。一方後者の例は T-half の短い動物に頻回投与することでヒトの血漿中濃度推移をマウスに再現する in vivo pharmacokinetic model である。

シンポジウムではこれらの実例を用いて、実験動物による実験感染治療効果からより精度高く臨床効果を推察するかについての工夫を紹介する。

2) ファーマコダイナミクス (薬力学パラメータ)

第一製薬株式会社創薬第一研究所 大谷 剛

キノロン系抗菌剤である DU-6859a 注射剤の MRSA 感染症に対する有効性の予測を目的として、動物感染モデルにおける治療効果を薬力学的に解析した。すなわち、DU-6859a の治療効果と最も相関性の高い薬力学パラメータを明らかにし、これを基に臨床での治療効果の考察を試みた。

重症感染症を想定して、動物モデルはサイクロフォスファミドで免疫抑制したマウスの敗血症モデルとした。菌株は DU-6859a の MIC の異なる3株の MRSA (臨床分離株とその試験管内耐性化株2株) を用いた。まず、DU-6859a のマウス体内動態を基に動態シミュレーションモデルを構築し、動態パラメータと薬効との関連を解析するための用量・用法を設計した。マウス感染モデルにおいて、設計した用量・用法 (菌株別に11

ワークショップ1

抗菌薬の評価に適切な動物実験モデル

から21通り、計50通り（群）での治療効果を生存率を指標として検討した。生存率(有効性)と薬力学パラメータ (Peak/MIC, AUC/MIC, Time above MIC) との相関性を検討し、最も相関性の高いパラメータについて、マウスの50%生存期待値 (E_{50}) を算出し、有効性予測の指標とした。その結果、有効性と最も高い相関性を示す薬力学パラメータは AUC/MIC であり、各菌株における E_{50} 値は46から61 (平均: 54) で、MIC に関わりなく一定であった。DU-6859a のヒト体内動態と E_{50} 値から、MRSA に対する DU-6859a の治療域は、その MIC₉₀ (0.5 (g/ml) までの株による感染をカバーできると予測された。

薬力学評価のメリットは、ヒトと動物に同じ薬力学パラメータを適用することで両者の薬物体内動態の差を理論的には克服できることであり、同時に結果を数値化できることから、多様な用量・用法の治療効果の解析と予測が可能なことである。一方、このような予測に普遍性を賦与するには検討すべき課題が多い。例えば、宿主側の要因として、本感染モデルで免疫抑制をしない場合には DU-6859a の治療効果は増強され、 E_{50} 値は46から4にまで低下する。さらに、菌種や感染部位あるいは治療効果の判定指標も薬力学パラメータの数値に影響すると考えられる。これらの課題を踏まえて、薬力学評価の予測性を高めるためには、対象感染症ごとの外挿性の高い感染モデルの確立と的確な有効性判定指標の探索が必要と考えられる。

3) 抗酸菌感染症(結核菌)

結核予防会結核研究所基礎研究部 土井 教生

結核の化学療法は「作用機序の異なる3~4剤同時服用による6ヶ月間・長期治療」が基本である。つまり細胞内寄生菌である結核菌の実験感染モデル系としては、吸入感染または経気道感染による「慢性的な肺感染モデル」および「分裂休止状態の結核菌 (persister) 感染モデル」がもっとも望ましい。

結核菌に感受性が高く肺感染後に乾酪病巣形成から乾酪壊死を経て空洞形成にいたる、ヒト類似の病理像を示す実験動物はウサギ、次いでモルモットである。他方、マウスではヒト類似の乾酪病巣を形成することはない。しかし数多くの動物が必要な治療実験では均一な遺伝形質と豊富な系統を擁する近交系マウスがもっとも現実的な選択肢として多用されている；なかでも BALB/c と C57BL/6の系統は適用頻度が高い。

抗結核薬の評価においては、「目的化合物の既存薬対比による単剤での比較」には「急性感染モデルの対数増殖期 (logarithmic phase) の系」を適用する。いっぽう「抗菌活性の grade (静菌的・殺菌的・滅菌的) を評価識別する目的」には「分裂増殖を停止している定常期 (static phase) を模したモデル系」を併用する：古くは Cornell モデル (McCune ら)、ストレプトマイシン依存性の結核菌を用いたモデル (金井ら)、結核菌の持続感染が脂肪酸代謝に不可欠なイソクエン酸リアーゼにより促進されることを利用したモデル (MaKinney ら)、結核菌がいったん抗結核薬に曝されると分裂増殖が遅延し再増殖までに長時間を要するという間歇療法の理論背景に基づいたモデル (土井) がある。

ワークショップ1 抗菌薬の評価に適切な動物実験モデル

「複数の同一系統薬剤の単剤投与による比較」の場合には、治療後の平均生存日数・臓器内の菌減少指数・投薬用量など、複数のパラメーター相互の相関から各薬剤に特徴的な「用量-反応曲線」および「臓器特異的な *in vivo* 活性パターン」を求めることができる。しかし「異なる系統薬剤を組み合わせた併用治療効果」を追究しようとする場合、ヒトと齧歯類では必要とする投薬用量・体内動態ともに異なる抗結核薬が多く（ピラジナマイド、各種キノロン剤）実験結果が必ずしもそのままヒトの臨床に還元できるとは限らない；問題点ははまだ数多く残されたままである。

4) 子宮内膜炎(混合感染)

岐阜大学医学部産科婦人科 三嶋 廣繁

抗菌薬の病巣における治療効果を予測するには、最小発育阻止濃度 (MIC) や、最小殺菌濃度 (MBC) はもちろんのこと、血中蛋白結合能、 β -ラクタマーゼに対する安定性などの *in vitro* の成績が参考にされる。さらに、*in vivo* における血中あるいは組織内濃度、またそれらにおける薬剤濃度の持続時間も抗菌作用に影響を与える要素となっている。そして、これらの総合評価にあたり、実験的感染モデルを用いての治療実験は有用な情報が得られると考えられる。したがって、マウスの全身感染、モルモット・ラットの皮下感染、マウスの気道感染、ウサギの角膜感染、ラット・ウサギ・イヌにおける尿路感染など多くの感染モデルが作成され、治療実験成績が報告されている。実験的感染モデルは、可能な限り生体内での現象に近い状態のものが望ましいが、モルモット・ラットの皮下感染は、抗菌薬の臨床評価の際

には必ず使用されるものの、これは閉鎖腔としたモデルの代表で、*in vivo* における *in vitro* の実験としての要素が強く生体内での現象を反映したモデルとはいえない難い側面があった。

産婦人科領域では、生殖器細菌感染症に対する臨床報告の多い反面、小動物における実験的子宮内細菌感染症の作成およびそのモデルを用いての治療実験成績報告は必ずしも多くない。特に、これまでは、実験的子宮内細菌感染として、子宮を閉鎖腔としたラット・ウサギ子宮溜膿症モデルの作成についての報告は認められるが、閉鎖腔としない子宮内膜筋層炎モデルの作成についての報告は全くなかった。産婦人科領域細菌感染症の中で子宮内膜筋層炎の占める割合は高く、我々は、より生理的な条件下で、子宮を閉鎖腔としない新たなラット子宮内膜筋層炎モデルを作成し、産婦人科領域感染症で分離される細菌による子宮内膜筋層炎の成立する条件を検討し、さらに、そのモデルを用いた抗菌薬による治療効果について検討してきた。産婦人科領域細菌感染症では、好気性菌と嫌気性菌との混合感染が問題となることが多く、我々が開発したモデルは、混合感染の評価も可能であり、その有用性が示唆される。

また、妊娠中の感染症、特に絨毛膜羊膜炎は流・早産と関係している。絨毛膜羊膜炎の治療においては β -ラクタム系抗菌薬が治療薬の主体となることが多い。本ワークショップでは、「絨毛膜羊膜炎に対する薬効評価は、実験感染モデルを用いて可能か」という問題提起も試みたい。

5) 骨感染症(黄色ブドウ球菌)

聖マリアンナ医科大学整形外科 松下 和彦

化膿性骨髄炎は整形外科領域における代表的な感染症で、血行性骨髄炎の起炎菌の多くは黄色ブドウ球菌である。我々は、黄色ブドウ球菌を用いてマウス血行性骨髄炎のモデルを作製し、種々の実験を行ってきた。その実験モデルについて報告する。

黄色ブドウ球菌による、動物を用いた実験的骨髄炎の作製手技は、大別すると骨髄内接種法と静脈内接種法の2つに分けることが出来る。骨髄炎発生率は、異物を併用した骨髄内接種法で高率に発生させた報告はあるが、静脈内接種法では敗血症の部分現象として生じたと思われる例が多く、供試動物の致死率は高率であった。そこで、臨床材料より分離した黄色ブドウ球菌168株より、マウス致死性と関係のある hemolysin を産生しない16株を選択し、これら16株の平均 6.71×10^5 colony forming units (CFU)/0.1ml を体重27~30gの雌のDD系マウスに尾静脈内接種した。その結果、M-138株のみが化膿性骨髄炎を発生した。そこで、M-138株の菌接種量を $10^4 \sim 10^6$ CFUに変化させてX線学的骨髄炎発生率を検討すると 10^6 CFU接種群では致死することなく100%発生したが、 10^4 CFU接種群では骨髄炎の発生は認められなかった。また、黄色ブドウ球菌の骨髄定着に関与する因子について検討したところ、細菌表層物質が重要な因子の1つであることが疑われた。

臨床的に、血行性骨髄炎は小児長管骨の骨幹端に好発するが、本実験モデルにおいても主として骨幹端に発生した。また、ヒトの場合下肢に好発するが、本実験モデルでは約40%が上肢に発生した。これは、実験動物特有のもので、ヒトとは異

なり上肢にも負担のかかる4つ足歩行の生活形態をとっているためと推測される。

従来、静脈内単独接種法にて致死することなく化膿性骨髄炎を作製し、長期観察することは困難とされていた。しかし、黄色ブドウ球菌の菌側因子を考慮して菌株を選択すれば、静脈内単独接種法にて特異的に、致死することなく高率に骨髄炎を発生させることが明らかとなった。本実験モデルにて発生する血行性骨髄炎は臨床例に類似しており、抗菌薬の評価においても適切な動物実験モデルになり得るものと考えられる。

6) 肺炎球菌・レジオネラ肺炎モデルからの考察

東邦大学医学部微生物学 館田 一博

肺炎球菌は今日においても最も重要な市中肺炎原因菌であり、特に最近ではペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加が世界的な問題となっている。本邦においても臨床分離株の40-50%がペニシリン低感受性株であるとの報告もあり、PRSP感染症に対する抗菌薬療法の再評価は重要である。一方、診断技術の向上にともない、市中肺炎に占める異型肺炎の頻度が予想以上に高いことが報告されており、その中でも特にレジオネラ肺炎は重症肺炎の原因として重要である。幸いにもレジオネラにおいては耐性菌の出現は問題となっていないが、本菌は細胞内寄生菌であり、病原体に対する生体反応および抗菌薬療法によるその修飾が本菌感染症の発症病態に影響を与えている可能性が推定される。本シンポジウムではこの2つの病原体を取り上げ、マウス肺炎モデルを紹介するとともに抗菌薬評価系としての有用性について考えてみたい。

ワークショップ1 抗菌薬の評価に適切な動物実験モデル

【肺炎球菌性肺炎】ペニシリン感性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルは多数報告されているが、PRSP株、特に臨床上もっとも頻度の高い血清型19による肺炎モデルの確立は抗菌薬の臨床効果を推定する上で重要である。我々は血清型19の肺炎球菌がCBA/Jマウスに特異的に感受性が高いことに着目し、本菌によるCBA/Jマウス肺炎モデルを報告した。本モデルでは、健常マウスに10⁵ CFUのPRSPを経鼻感染することにより、感染5-8日後に致死的な大葉性肺炎が観察された。抗菌薬の肺内濃度を考慮した*in vitro* シュミレーション系においては、イミペネム、ペニシリンG、バンコマイシンの順に強い抗菌効果が観察されたのに対し、マウス肺炎モデルにおける生存率ではイミペネム、バンコマイシンに比べペニシリンGの治療効果が明らかに低い結果が得られた。これらの成績は*in vitro* と*in vivo* 抗菌効果の乖離を示すものであり、肺炎球菌感染症においては抗菌薬の体内動態以外の因子がその治療効果に大きな影響を与えているものと考えられた。

【レジオネラ肺炎】レジオネラ肺炎としてはA/Jマウスを用いた肺炎モデルの発症病態、生体反応について報告する。特に本肺炎モデルにおいてはアポトーシスを介した細胞障害性とその発症病態に関与するという成績が得られており、これらについても報告する予定である。

ワークショップ2 抗菌薬の開発研究と臨床へのブリッジング

司会のことば

住友製薬株式会社 野口 隆志

第一製薬株式会社創薬第一研究所 佐藤 謙一

抗菌薬の創薬から開発研究については、現在でも長い歳月と幾多の医学、薬学その他関連研究者の努力が必要とされる。製薬企業においては、将来の医療ニーズの検証、それに基づく開発コンセプトの設定、さらに合成研究、構造活性相関研究を経て化合物の選抜、品質、薬効薬理作用と有効性および安全性を確認の上、臨床試験へ移行させることになる。

そこで非臨床試験において当初検討され、創生・確認された研究開発コンセプトを基にした臨床試験が行われ、最終的に目的とする新薬が生み出されることになる。

非臨床研究のうち、主薬効薬理研究では、抗菌スペクトル、既存抗菌薬を対照にした臨床分離株に対する抗菌活性比較試験、作用・耐性機作解析、耐性菌出現頻度、活性に及ぼす諸因子の検討および動物感染治療効果等が検討されている。特に、マウス等を用いた各種感染モデルにおける治療効果は、臨床効果を予測する試験として重要である。また最近では、ヒト血中濃度推移を試験管内で再現し、その中の細菌の消長を測定したり、感染動物における体内動態からヒトでの有効性を予測するファーマコダイナミクス(PD)試験も注目されつつある。更に、一般薬理試験、安全性試験(毒性試験)および吸収・代謝・代謝研究も、投与ルート、用法・用量および副作用を予測する上で重要である。

今回、抗菌薬開発研究の最前線で活躍されている非臨床研究者および臨床開発を推進されている経験豊かな開発部門の責任者の方に分担いただき、構造活性相関及び抗菌活性の立場から、安全性の立場から、薬物動態(PK/PD)の立場からの3つの観点から非臨床研究の方法論、研究コンセプト、臨床への反映期待等と結果と課題・問題点等についてのご報告と、臨床開発の立場からそれぞれに対応する課題・問題点等についてのご報告を併せ検討するワークショップを企画した。

特に臨床開発において、係る非臨床試験の結果に基づく特徴的な治験実施計画が組まれたか、或いは計画段階で期待として組み込まれたとしても結果に反映されたか、否か等についても言及願ひ、更に承認された用法・用量および効能・効果或いは安全性の観点から、非臨床試験で鋭意検討された特徴・コンセプトが臨床で適正に検証されたか、その特徴を承認内容に反映されるような方法が可能であったか等について見直していただく予定である。

診療現場において、真に患者さんのための薬剤選択が可能な情報が盛り込まれ、科学的根拠に基づく治療を可能ならしめる根拠データが提供されることが望ましく、係る観点から、非臨床試験成績の臨床への外挿性と、その後の臨床試験において明らかになった問題点などを多角的に検討することで、今後の抗菌薬開発研究の進歩に貢献できれば幸いである。

ワークショップ 2

抗菌薬の開発研究と臨床へのブリッジング

1) 構造活性相関及び抗菌活性の観点から

住友製薬株式会社研究本部 砂川 洵

近年著しく進歩した分子生物学、情報処理技術、ロボット化など多くの最新の知識、技術が導入され、創薬研究は、より合理的、効率的展開が図られるようになると共に様変わりしつつある。しかしながら、その基本は変わらず、①開発コンセプトの設定、②構造活性相関研究をベースとした、いわゆるスクリーニング研究、③高次評価研究、④開発化合物の選定というプロセスを経て開発研究へ橋渡しされる。

抗菌薬の研究開発も同様に進められるが、対象が生体にとって異物である細菌であり、かつ他領域に比して、薬剤開発、臨床応用の歴史が長いことから、医療ニーズを反映した具体的な開発コンセプトの設定、および論理的、効率的な研究開発がより一層要求されている。

基礎研究部門の役割は、開発コンセプトに合致した基礎的プロファイルを持つ化合物の開発研究、臨床開発サイドへの提供である。したがって、開発コンセプトに基づいて設定された抗菌活性、副作用、体内動態、物理化学的性質、剤形、合成法などの各々のクライテリアの克服を目指して進められる構造活性相関研究、および詳細な基礎的検討、いわゆる高次評価の結果として開発化合物が選定される。開発の成否に大きく関わる開発コンセプトおよび構造活性相関研究の質は、極めて重要である。

構造活性相関や高次評価で得られた全ての知見は、薬物動態や安全性研究などの開発研究へ引き継がれ活用される。就く抗菌活性評価に関わる諸データは、臨床試験を進めるに当たっての基礎的知見としても重要であり、多くの時間とエネルギー

を費やして検討される。すなわち抗菌スペクトル、臨床分離株の感受性分布、殺菌活性、作用機序、耐性機序、および各種の動物感染試験などの多くの *in vitro*、*in vivo* 試験によって、既存薬との相違を含め開発化合物の特長が明らかにされる。しかしながら、臨床サイドでの利用価値の高い情報提供という観点から見ると、幾つかの試験のあり方に一考の余地が残されていると考えられる。

本発表では、カルバペネム系抗菌薬メロペネムの例をあげながら、構造活性相関、抗菌活性を中心に、抗菌薬の創薬研究プロセスを紹介する。

2) 安全性の観点から

富山化学工業株式会社総合研究所 南 新三郎

非臨床試験における安全性評価は、まず、開発候補化合物を探索する段階でのスクリーニングの一環として行われる。次いで、開発化合物が決定された以降に安全性薬理試験及び毒性試験（一般毒性試験、特殊毒性試験）で詳細な評価が行われる。このような非臨床試験における毒性評価を通じて、開発化合物の安全性プロファイルが明らかにされ、臨床試験を進める上での安全性上の留意点あるいは臨床試験において証明しようとする安全性上の特長が決定される。動物とヒトとのギャップを如何に乗り越えて、ヒトでの安全性を確保するかが、非臨床試験から臨床試験へのブリッジングの重要な点である。

これまで開発された抗菌剤には安全域の広い薬剤が多いが、低頻度ながら重篤な副作用の発現が知られている。これらの副作用は、通常、非臨床試験において認められた毒性兆候と何らかの関連

ワークショップ 2

抗菌薬の開発研究と臨床へのブリッジング

性を有しており、副作用発現に対するある程度の予測が可能である。例として、カルバペネム薬の中枢神経系への作用あるいはニューキノロン薬における光毒性、中枢神経系への作用、QTc 延長作用などがあげられよう。しかしながら、市販後に不特定多数の患者に使用されてはじめて確認されるような副作用の中には、非臨床試験からは予測が困難なものもある。動物を用いてのヒトでの安全性予測には限界があり、このような動物とヒトとの間のギャップを乗り越える手段として、最近ではヒト細胞または細胞分画を用いた試験、あるいは、ヒト遺伝子を導入した細菌や細胞を用いた試験の開発が進められている。また、SNPs 解析等の遺伝子解析技術の応用も模索されている。

一方、抗菌薬の好ましい安全性上の特長を臨床試験で証明しようとする試みは、既存抗菌薬を上回る安全性上の特長を検証しなければならず、薬効上の特長の証明よりもはるかに困難である。最近開発されている薬剤の中には安全性上の特長を開発コンセプトの一部にしている薬剤もあるが、承認段階では必ずしもその特長は明確にされていない。通常の臨床試験では試験例数が限られており、必ずしも「安全性上の特長」を証明するに至っていないことがその主要な原因と考えられる。

本発表においては、上記の状況を踏まえ、ニューキノロン薬の開発事例を中心に、非臨床試験における安全性評価の実際を紹介し、基礎の立場から臨床試験へのブリッジングにおける問題点の考察を試みる予定である。

3) 薬物動態(PK/PD)の観点から

塩野義製薬株式会社新薬研究所 尾熊 隆嘉

医薬品の薬理効果は医薬品自身が有する薬理作用と、投与された後の体内動態に支配される。従って、医薬品を効率的に開発するためには薬剤の特性、即ち、薬理作用と人での体内動態との関係、動態-薬効関係 (PK/PD) を正確に把握することが必要であり、近年、医薬品開発の過程で PK/PD 解析の必要性が益々重要視されてきている。薬理作用の対象が、人である通常の医薬品の場合は実験動物あるいは *in vitro* 試験での薬理作用の強さが必ずしも人で再現されるとは限らず、常に、薬理作用の動物種差を考慮する必要がある。人における薬理効果は薬物の人への薬理作用と人における体内動態との結果として現れる。一方、薬理作用の対象が細菌である抗菌薬では薬物の細菌への薬理作用 (抗菌作用) と、人での体内動態との結果として薬理効果が現れる。薬物の人への薬理作用を非臨床試験で予測することは困難であるが、抗菌薬の場合には *in vitro* 試験においても比較的容易に抗菌作用を検討することが可能である。

抗菌薬の臨床開発においては、*in vitro* で求めた抗菌力と人での体内動態から投与法を設定し、臨床評価する方法が採られている。抗菌力の指標としては通常 MIC を基準にし、血中濃度が MIC を上回っている時間を予測し、臨床試験条件の設定が行われている。しかしながら、*in vitro* における抗菌力のデータを動的に解析し、体内動態解析より求めた薬物の濃度推移とを考慮した抗菌力の評価を行えばより実際の臨床へのブリッジングが可能になる。

演者らは抗菌力の一つの解析法として、ロジス

ワークショップ 2 抗菌薬の開発研究と臨床へのブリッジング

ティックモデルを用い、*in vitro*での抗菌力評価データの解析を行った。この解析結果と人での体内動態解析結果を組み合わせた (PK/PD) モデルを用い、臨床試験での抗菌効果を予め simulation する事により、効率的な臨床試験の実施が可能になると思われる。さらに、非臨床あるいは臨床試験で得られる組織移行特性を組み込んだ生理学的モデルを用いて行う特定の感染部位における抗菌作用の simulation は臨床試験実施上での貴重なブリッジングになり得るであろう。

4) 追加発言(臨床開発の立場から)

塩野義製薬株式会社臨床開発部 井本 裕康
ファイザー製薬株式会社薬事統括部 松森 浩士
第一製薬株式会社開発推進部 半田 光

候補化合物について、抗菌活性、安全性、体内動態などの非臨床試験成績を評価し、臨床開発を進める価値があるか否かを判断する際の最も重要なポイントは、その基礎的プロファイルが、発売後の実地医療の現場を想定して設計した目標コンセプトに合致しているか否かという点である。言い換えれば、開発研究から明らかにされた基礎的特長が、臨床試験により医療上の意義としてどの程度証明できるかを見極めるその一点に絞られる。

追加発言では、開発研究の立場からのプレゼンテーションを受けて、臨床開発の立場から開発研究に望む課題を提起し、総合討論に供したい。

〔抗菌活性面〕 治験の停滞によって臨床開発期間が長期化してきている中で、発売予定時期における主要有効菌種の薬剤感受性分布や、その時期に医療上問題となってくるかも知れない菌種をどの程度予測できるかという問題がある。また、*in vitro*、*in vivo* データから期待された効果が臨床

試験で必ずしも再現されるわけではないことの乖離を、どのようにしたら開発研究の中で埋められるかも重要な課題である。

〔安全性面〕 毒性試験データからは全く予測し得なかった重篤副作用が、臨床開発の段階で、あるいは発売後広く使用されるようになってから発現してくる事例は決して希ではない。ただし、結果論ではあるが、振り返って基礎データを精査してみると予測し得たかも知れない所見の見落としは皆無でない。開発研究の過程において、如何にしてそれらの所見をアラームとして抽出するか、これは極めて困難な、しかし、避けて通ってはならない課題である。

〔体内動態面〕 臨床用量については、従来、安全性や薬価などの観点から、できる限り低用量で標準薬と同等の有効性検証を狙ってきたため、折角の特長が活かしきれず、多くの新薬が先行他剤と同レベルの位置付けで誕生してきた。今後は、許容し得る安全性が担保される限り、早期に確実に菌を死滅させ得る用量を設定すべきであろう。ヒト体内濃度シミュレーションモデルなどにおける PK/PD データに基づいて臨床用量を推測する手法を体系化することも検討していかなければならない課題である。

教育セミナー 1 抗癌治療の進歩

司会の言葉

昭和大学附属豊洲病院消化器科 栗原 稔

抗癌作用を有する化学療法剤の研究も50年の歴史を持つようになり、本学会総会でも、抗癌剤の作用機、投与方法などがシンポジウムやパネルディスカッションに取り上げられてその実用化に貢献してきた。

近年、臨床の場で汎用される新抗癌剤は効果の切れ味も良く、奏効率の上昇、そしてさらに治療開始からの50%生存期間が無治療群に比べ有意に延長することも次第に明らかになっている。しかし、切れ味がよく奏効率が高い抗癌剤は、双刃の剣で副作用も強い場合がほとんどで、効能書の用法用量を厳守すると共に、薬剤別に異なる自他覚症状の発現（個人差も大きい）に注意深く気をつけて適宜休薬、減量する必要があるし、一方骨髄抑制や肝、腎機能は患者が全く気づかないでもその異常が検尿、採血などで早期から発現している場合が多いので、それら副作用を熟知の上で頻回に検査することが望ましい。特に2～4週間ごとに治療薬を投与する場合には、その投与前値を確かめることを忘れてはならない。具体的には、胃癌に適応を有するTS-1（Tegafurに5-FUの分解阻害剤であるGimestatと消化管毒性を抑制するOtastat potassiumをモル比で1:0.4:1で配合の新経口5-FU系抗癌剤）は、骨髄抑制と肝機能障害が問題となる。

胃癌、大腸癌に適応を有する1型leucovorin（商品名アイソボリン）は、5-FUと併用すると効果増強するbiochemical modulationの典型例で、1型leucovorinが、5-FUの代謝経路で効果発揮の鍵となるF-DUMPやTymidilate Synthaseと三環共同体の形成によるDNA合成阻害をするが、骨髄抑制と下痢が重要である。肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、乳癌、有棘細胞癌、非ホジキンリンパ腫に適応を有する塩酸イリノテカン（I型DNA topoisomerase阻害剤）は、骨髄抑制と下痢が最も注意を要する。卵巣癌に適応を有するTaxol、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌に適応を有するTaxotera（両者をTaxaneと総称）は、細胞の微小管の脱重合を阻害し、細胞分裂を阻止する。白金製剤耐性癌にも有効と期待される。副作用は、白血球減少、脱毛、手足のしびれなどである。認可時は単剤での適応と副作用が重視されるが、臨床効果を期待するには、通常さまざまな併用療法が試みられ、最近では併用の用量設定の臨床試験が行われて、安全性を確認する努力がなされている。本教育セミナーでは、こうした臨床の実際を、臓器別、即ち頻度の多い肺癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、泌尿器癌について、それぞれの専門家により解説してもらうことにより実地臨床に役立つものとなることを念じて止まない。

教育セミナー 1 抗癌治療の進歩

1) 肺癌

千葉大学保健管理センター 長尾 啓一

肺癌の化学療法（以下、化療）は、生物学的特性から小細胞癌と非小細胞癌に分けて論じられる。前者は後者に比し化療・放射線療法への感受性が有意に高いからである。なお、非小細胞癌とは、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌を包括したものである。

1970年後半にプラチナ製剤であるシスプラチンが肺癌に対して有効であると報告され、1980年代には同薬剤は他剤との併用で相乗効果を持つことが示された。以後、プラチナ製剤と、ビンデシン、ビンブラスチンまたはエトポシドの併用が肺癌化療の中で大きな位置を占めてきた。ただし、小細胞癌は多くの抗癌剤に感受性があったので非プラチナ製剤の組み合わせが先行し、プラチナ製剤との交替療法へと発展した。そして近年、トポイソメラーゼ I 阻害剤である塩酸イリノテカン、微小管阻害剤のビノレルビンそしてタキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）、代謝拮抗剤のゲムシタビンなどが臨床試験にて肺癌に有効であると判明し、臨床に供されている。現在はさらに新たな作用機序を有する薬剤が開発され臨床試験が始まっている。

1) 小細胞癌：進展型小細胞癌では非プラチナ（サイクロフォスファミド、アドリアマイシン、ビンクリスチン、エトポシド）の3ないし4剤で化療が試みられてきたが、その後、シスプラチン+エトポシド療法のさらなる有効性が確認され、前者と交差耐性がないことから交替療法が試みられた。しかし、交替療法と各々の成績で差は見られなかったことより、現在では後者が標準治療となっている。その間、dose intensity を高め

ることを目的とした weekly 化療も試みられたが効果・副作用で従来の化療を凌駕することはなかった。限局型ではプラチナ製剤+エトポシドと放射線の同時併用療法が行われている。

2) 非小細胞癌：meta-analysis により、化療は best supportive therapy より進行非小細胞癌患者に延命をもたらすことが判明している。長年わが国で標準治療とされてきたシスプラチン+ビンデシン療法とシスプラチン+塩酸イリノテカン、（およびイリノテカン単剤）の比較試験が施行され、IV 期では後者の方が有意に延命していることが示された。わが国では現在、シスプラチン+塩酸イリノテカンを対照として、プラチナ剤+パクリタキセル or ゲムシタビン or ビノレルビンの臨床試験が進行中である。

2) 乳癌

昭和大学附属豊洲病院乳癌検診・治療センター
富永 健

乳癌に対する薬物療法には化学療法剤とホルモン剤が用いられる。ホルモン療法は1896年 Beatson の卵巣摘出術に始まり、副腎や下垂体摘出などの外科的内分泌療法を経て、薬物によるエストロゲンの作用や分泌を抑制することにより行われて来た。更に tamoxifen, toremifene など、エストロゲン受容体 (ER) と E2 の結合阻害を主な作用とする薬物の登場が一時期を画した。しかし乳癌細胞増殖の多様性から、効果は約70%で限界があった。そこへ E2 産生を抑制する aromatase inhibitor や LHRH analogue が新しい展開を示した。しかしこれらもエストロゲン依存性増殖を抑制するのみで、E2 の分泌抑制のみでは全乳癌の増殖阻止にはならない。

教育セミナー 1 抗癌治療の進歩

化学療法剤は作用機作がホルモン剤とは全く異なることから、CPA(C)を嚆矢として大いに期待された。5-FU(F)およびその誘導体の FT, UFT, 5'DFUR, HCFU はそれぞれ単独では20~30%の抗腫瘍効果を示したが、多くは他抗癌剤との併用で用いられた。ついで Anthracycline すなわち ADR(A), THP-ADR, Epi-ADR(E)が相次いで使用され、CA, CAF, CEF 等の併用療法が standard として用いられた。methotrexate を含む CMF は世界的に用いられていたが、CEF (CAF) がより優れていることが判り、標準療法の位置をゆずった。

最近、taxanes 系薬剤 (taxol, taxotere) が、A 耐性乳癌に対しても、奏効性が認められ新時代となった。erbB-2 を発現する乳癌細胞に強い抗癌効果をもつ herceptin が近く認可される。その作用機作は従来の抗癌剤と全く異なり、分子標的型免疫療法であり、乳癌治療は新たな局面を迎えた。erbB-2 は我国では乳癌全体の約20%の症例に発現するに過ぎず、全ての乳癌に役立たない。しかし新しく画期的な薬であり、この種の抗癌剤が現在多数検討されており、成果を期待したい。

最近、閉経前 ER (+) 症例に対する手術補助療法で Zoladex が CMF と同等の効果を上げることが実証され、化学療法も抗エストロゲン作用の一面を持つことが示され注目を集めた。5'DFUR は PyNPase によって 5-FU に代謝され、PyNPase を保有する乳癌は 5'DFUR が有効であることや、taxanes が PyNPase の活性を増強すること等、併用療法の rationale が次第に明らかになって来た。

3) 胃癌

昭和大学附属豊洲病院消化器科 栗原 稔

胃癌の市販されている単独治療剤で最も注目されているのは TS-1 である。本剤は、5-FU の prodrug である tegafur に CDHP と OXO の 2 つの modulator をモル比 1:0.4:1 で配合した経口抗癌剤で、代表的な DPD inhibitory fluoropyrimide (DIF) である。CDHP により、DPD は可逆的な拮抗阻害を受け、血中及び腫瘍組織内 5-FU を高濃度で長時間持続させる。同時に 5-FU の主代謝物である F- β -alanine の生成量が減り、中枢神経毒性や Hand foot syndrome の発現リスク軽減も可能となる。一方、OXO は経口投与により消化管に高濃度、局在的に分布し、5-FU のリン酸化酵素、orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) を可逆的に拮抗阻害し、消化器毒性を軽減する。TS-1 は、患者体表面積により、 $>1.25\text{m}^2$ は 40mg、 $>1.25\text{m}^2$ で $<1.5\text{m}^2$ は 50mg、 $>1.5\text{m}^2$ は 60mg を基準投与量とし、分 2 で 28 日間経口投与し 14 日間休薬を 1 クールとして反復する。後期臨床第 II 相試験と同じ protocol の 2 試験 (田口グループ、栗原グループ) の奏効率は 49%、40% で、合計の生存期間中央値は 244 日、1 生率 36.6%、2 生率 16.5% であった。用量制限毒性は、白血球減少、好中球減少であった。

これに相当する奏効率を示した併用療法には、5-FU+CDDP (両剤とも投与量は様々で大規模な試験の成績はない)、5'DFUR 1400mg/m² 4 日間投与 10 日間休薬と CDDP 80mg/m² 第 5 日投与で 4 週間ごとの併用、UFT 360mg/m² 3 週間投与+CDDP 80mg/m² 第 8 日投与、1 週間休薬、この両方法は、3 日間入院 1500ml 位の点滴前投与、2 日目に CDDP 投与、その直後と 3 日目に 1500

教育セミナー 1 抗癌治療の進歩

ml 前後の点滴後投与が必要である。腎不全に最も注意する。好中球減少には G-CSF、悪心嘔吐には 5-HT₃ 受容体拮抗剤が有効で対処できるようになった。1 型 leucovorin 250mg/m²/2 時間点滴、この 1 時間後に 5-FU 600mg/m² 急速静注を毎週 1 回投与（6 回投与が目標）、用量制限毒性は白血球減少、下痢である。CDDP 30mg/m²+CTP-11 60mg/m² 同日併用も腎不全と下痢に注意を要する。ともかく効能書にある用法、用量を逸脱しないで、上記の治療法はすべて反復投与直前に検査値が基準値内に確認することが重要である。

4) 抗癌治療の進歩-卵巣癌

京都府立医科大学産婦人科学教室

保田 仁介

現在卵巣癌の治療では手術の根治性が予後も決定する最も重要な因子と考えられ、高分化型の Ia 期、Ib 期、low-malignant potential tumor では術後補助化学療法を省略できるとされている。補助化学療法は一見完全に癌が取り除かれてはいるが残存の危険性、リスクを持った症例、即ち癌が残っていることを前提とした症例に対してその予後を改善する目的で行われる化学療法で、卵巣癌では I 期の約半数、II 期の多く、III 期の一部が対象となり、1994 年の NIH コンセンサスでは上記の補助化学療法の省略の他、G3 type、明細胞癌、多くの Ic 期以上卵巣癌には補助化学療法が必要とされている。

我が国で従来から行われてきた白金製剤を中心とした化学療法は CAP 療法、CP 療法、さらに CDDP を CBDCA に変えた CJ 療法などであり、治療効果は維持しつつも腎障害、嘔気、嘔吐など

の副作用が著しく改善され治療のコンプライアンスの上昇も認められてきた。

1997 年に NCCN がのガイドラインでレジメンとして示された paclitaxel+CDDP (TP) あるいは CBDCA (TJ) による 3 ないし 6 コースの化学療法は標準的な化学療法として国際的に広く実施されるに至っており、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告でも多くの合意を得るに至っている。

paclitaxel をベースとした TP あるいは TJ 療法では paclitaxel による従来の白金製剤とは異なった副作用への十分な配慮を必要とするものの、その治療コンプライアンスは高く、我が国でも現在広く行われているが、今後の検討を必要とする要素も少なくない。

本セミナーでは現在実施されている卵巣癌化学療法を解説するとともに、今後の課題である paclitaxel および CBDCA の日本人での指摘投与量、適切なコース回数（長期投与）、weekly 投与の可能性、本邦での増加が報告されている明細胞癌へのレジメンの検討などについて報告する。

5) 泌尿器癌

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

内藤 誠二

【Key words】尿路性器癌、癌化学療法、多剤併用療法

泌尿器科領域における癌化学療法は、対象が高齢者に多いこともあって、その副作用を懸念するあまり、原法通りに完遂することが極めて困難であった。しかし、G-CSF や制吐剤等の開発による副作用対策の進歩によって徐々に完遂率は高くなり、最近では dose escalation や PBSCT 併用

教育セミナー 1 抗癌治療の進歩

超大量化学療法も行われるようになってきた。さらに drug delivery system の改良や従来の抗癌剤と交差耐性を示さない新規抗癌剤の開発も相俟って、その治療成績は大きく向上してきている。本教育セミナーではこれらの進歩について概説したい。

精巣癌は化学療法の進歩の恩恵を最も大きく受けた固形癌の一つである。CDDP を中心とした PVB 療法が1977年に登場して以来、VAB-6療法、さらには BEP 療法が70%を越える高い奏効率を示すレジメンとして報告されてきた。現在、BEP 療法は最も標準的 first line chemotherapy と考えられている。しかし、20-30%の症例は依然として難治性であり、PBSCT 併用超大量化学療法が試みられてきたが、必ずしも満足すべき結果は得られていない。現在、CDDP と CPT-11 あるいは Taxane による新しい併用化学療法に注目が集まっている。

転移性膀胱癌では1985年に報告された M-VAC 療法が現在も最も標準的化学療法として用いられている。その奏効率は50-70%と比較的良好であるが、CR 率は20-40%であり、奏効期間も40-50週と短いのが問題である。そこで、G-CSF を用いた dose escalation が試みられてきたが、必ずしも良好な結果は得られていない。しかし、一部の局所進行膀胱癌では、CDDP を中心とした動注化学療法によって、膀胱全摘を行わずに QOL に配慮した膀胱温存治療も可能になってきた。一方、表在性膀胱癌では、術後再発予防のための MMC、ADM、Epi-ADM 等の膀胱内注入療法が行われ、一定の効果を上げている。

転移性腎癌や内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対する有用な抗癌化学療法はほとんどないが、前者ではサイトカインと VLB や5-FU 系抗癌剤の併用療法、後者では EMP (Estramustine phosphate) と VLB や Taxane の併用療法に期待が寄せられている。

教育セミナー 2

副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドライン

司会のことば

1) ガイドラインの作成にあたって

東京慈恵会医科大学内科学第二 柴 孝也

北里大学医学部感染症学 砂川 慶介

最近、振興・再興感染症が注目されており、従来の治療法では対応できない疾患が経験されつつある。また MRSA をはじめとする抗菌薬に耐性を示す各種の細菌が増加し、この耐性菌による難治性感染症が増加して臨床の現場で問題となっている。

宿主の面からも医療の進歩とともに感染防御機能の低下した宿主の増加、カテーテル挿入や人工臓器の使用などの感染症発症要因も増加しており感染症の治療も多彩になってきた。また、多くの種類の抗菌薬の使用が可能となるとともに副作用や相互作用も注目されてきている。

抗菌薬療法を見直すとともに、耐性菌の発生防止を心がけた使用、安全な使用を目指したガイドラインの作成が急務と考えられた時期に、日本化学療法学会ならびに日本感染症学会は厚生省（現 厚生労働省）安全対策課の委託事業として依頼を受け、平成10年、11年の2年間かけて「副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用のガイドライン」の作成を試みた。

本ガイドラインの作成にあたっては、両学会から編集委員を選出し、内容について検討した後に執筆者を決定し依頼した。

総論では抗菌薬の使用にあたっての基本事項について、各論では症例の多い疾患についての原因菌と治療法についての記載とし、その内容は現在考えられている一般的な事柄を中心に、保険診療を考慮した内容となるようお願いした。

紙面に制限があり、内容や用語、記載方法の統一を含めて数回の加筆、修正、削除をお願いし、出来上りの内容について日本化学療法学会ならびに日本感染症学会理事会に校閲をお願いしてこの度報告書の形として完成にこぎつけた。

本書は抗菌薬の使用の考え方や使用方法の代表例の一部が記載されていた物であり、年齢、基礎疾患、合併症、重症度などの個々の病態や薬に対する反応を十分に考慮する必要がある。

本ガイドラインは治療のための参考書を目指したものであり、更に時間をかけて時代に応じた指針の作成を追及していきたいと考えている。

本報告書が最初に提出された平成12年4月以降に承認された薬剤、治療法については別添として追加した。

短期間に繰り返し執筆をお願いした担当の先生方、本ガイドライン作成に多大のご協力いただいた日本化学療法学会ならびに日本感染症学会の理事、評議員、事務局担当者に心より御礼を申し上げる次第である。本学会では、経緯については柴が、内科系を戸塚恭一（東京女子医科大学感染対策科）、外科系を谷村弘（和歌山県立医科大学第二外科）が代表してまとめて発表し、砂川が今後の本書をひも解く人のために、適切な利用を願いしめくくる予定である。

教育セミナー 2

副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドライン

2) 内科系

東京女子医科大学感染対策科 戸塚 恭一

我が国ではペニシリンの開発以来、多くの優れた抗菌薬を開発され、海外を含めて、感染症の治療に貢献してきた。しかし、近年、耐性菌の増加が認められ、抗菌薬の適正使用の重要性が増してきた。これは海外においても同様であり、最近、各種感染症に対する抗菌薬使用のガイドラインが公表されている。我が国ではこれまで抗菌薬使用のガイドラインは作成されてこなかったが、昨年の日本呼吸器学会による「呼吸器感染症に関するガイドライン」の公表に引き続き、今回、日本感染症学会、日本化学療法学会による「副作用予防と耐性菌防止のための抗菌薬使用ガイドライン」が公表されることとなった。感染症の領域は病原体や感染臓器の種類も広範であり、個々の感染症に関する詳細なガイドラインの作成は必ずしも容易なものではなく、今後、両学会が推進すべき事柄であるが、今回のガイドラインは抗菌薬の適正使用に重点を置いたものであり、抗菌薬の適正使用に関して一つのたたき台としての位置づけがなされたのではないかと考える。また抗菌薬使用のガイドラインと保険適応に関する考え方も整理すべきであり、このガイドラインの公表により、今後の学会がなすべき方向性も定まってきたと考える。

3) 外科系

労働福祉事業団和歌山労災病院 谷村 弘

副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドラインが作成され、各論として症例の多い疾患についての原因菌と治療法を、外科感染症として脳神経外科、心臓血管外科、呼吸器外科、一般消化器外科、肝・胆道感染症、救急領域（外傷、熱傷）について記載されている。

近年、感染防御機能の低下した宿主の増加、カテーテル挿入や人工臓器の使用など感染症の発症しやすい要因も増加しており、年齢、基礎疾患、合併症、重症度などの個々の病態や薬に関する反応、特に、副作用や相互作用も注目されている。

- 1) 脳神経外科領域では、化膿性髄膜炎、感染症脳動脈瘤、脳静脈洞血栓症、副鼻腔、中耳、乳様突起などの炎症の波及について頭蓋内感染症の治療方針が示され、
- 2) 心臓血管外科領域では、術前後に循環呼吸不全のために長期就床している患者に人工材料と体外循環を使用し、術後も気管内チューブや静脈内カテーテルが継続使用され、それによって発生しやすい感染性心内膜炎と胸骨正中切開による縦隔炎の治療方針が示されている。この領域では、咽頭・喀痰 MRSA の除菌にムピロシン軟膏の術前処置や人工心肺充填液内に抗菌薬溶解など保健適用外使用も行われている。
- 3) 呼吸器外科領域では、術後肺炎と術後膿胸が対象となるが、高度喫煙歴を有する気腫状変化の強い高齢者は呼吸器術後肺炎のリスク患者である。それに対して、第3世代セフェム系薬を治療当初から使用したり、術後肺炎の発生当初からカルバペネム系薬の投与が行わ

教育セミナー 2

副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドライン

れている。この領域でも、胸腔ドレナージと胸腔内洗浄に特殊な保健適用外抗菌薬の使用法が行われている。

- 4) 一般消化器外科領域では、予防薬と治療薬の区分、清潔手術と準汚染手術の明確な適応別指針が必要である。また、準汚染手術のなかでも、術後感染症は最近では胃癌手術で10%、結腸切除7~8%であるが、腹腔鏡下胆嚢摘出術では術後感染は1%以下であり、手術対象臓器によって術後感染予防薬は異なり、細分類が必要であろう。手術中に開放となった消化管や胆管内の常在細菌による内因性感染であり、狭い抗菌スペクトルの薬剤を用い、広い抗菌スペクトルの薬剤を用いると、術後感染を発症した場合には多剤耐性菌が出現しやすいと明記している。術後感染予防薬は、通常は術野感染を目的として、遠隔感染までは目的としないが、Remote Infection 含めて論じられるので、混乱している。
- 5) 肝・胆道感染症では、抗菌薬の胆汁中移行は重視されるが、経皮的ドレナージが普及し、再び内外境界領域の感染症となっている。
- 6) 救急領域（外傷、熱傷）では、すべての患者がリスクが高く、外傷創感染と深部軟部組織損傷が併発するのが特徴である。この領域では、術後10日~2週間後に発症する症例に注意する。しかし、重症熱傷の二次感染予防の適用はアンピシリンとクロラムフェニコールにしか認められていない。

以上のようなガイドラインの記載の紹介と問題点について外科医の立場から評価したい。

教育講演 1

呼吸器系感染症から分離される肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性化—PRSP・BLNARを中心に—

財団法人微生物化学研究所 生方 公子

肺炎球菌やインフルエンザ菌は、市中感染症の気道感染症や急性中耳炎における主要な起炎菌である。近年、両菌種において β -ラクタム系薬やマクロライド系薬などに対する耐性化が急速に進行している。これらの耐性の特徴は、その耐性レベルが経口抗菌薬をヒトに投与した際の血中濃度をわずかに上回る程度にしか過ぎないということにある。しかしながら、本邦においては、最近、さらに耐性度の上昇した PRSP や BLNAR (β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌) が出現してきている。しかも、その分離頻度が急速に高まってきている。

世界的に PRSP や BLNAR による感染症が問題になり始めたのは、1970年代の後半から1980年代にかけてである。一方、本邦において遺伝子学的に明らかな PISP が出現し始めたのは1987年頃のことである。インフルエンザ菌においても同一時期から感性菌との区別が困難な軽度耐性 BLNAR (Low-BLNAR) が出現していたことが遺伝子学的に確かめられている。

β -ラクタム系薬に対する耐性化は、肺炎球菌では薬剤の標的である細胞壁合成酵素(PBPs)の PBP1A, PBP2X, あるいは PBP2B, インフルエンザ菌では PBP3/3A に対する薬剤親和性の低下に起因する。殊に、本邦における肺炎球菌耐性化の特徴は、隔壁形成に関わる PBP2X をコードする *pbp2x* 遺伝子上の変異に始まり、次いで *pbp2b* や *pbp1a* も変化し、次第に耐性レベルが上昇してきている。これら3種類の遺伝子上の主要個所に変異が認められる菌株を細菌学的にみた PRSP, 1~2 遺伝子に変異が認められるものを PISP, 変異のない株を PSSP と判定し、基準薬の PCG に対する感受性の推移をみると、「PRSP 研究会：1993-1997年」で収集した菌株中には PSSP は30%近く存在したが、「市中感染症研究会：1997-2000年」の後半には10%程度へと減少し、今や PRSP の検出率は50%に達している。我が国の PISP 株ではセフェム系薬の抗菌力を低下させる *pbp2x* 単独変異株が多く、次いで *pbp1a+pbp2x* 変異株が多いのに比して、ペニシリン系薬が多く使われている欧米では *pbp2b* 変異の関与する PISP 株が多い。PRSP においては、ABPC に対して日本よりもむしろ耐性レベルの高い菌株が散見される。

一方、インフルエンザ菌の BLNAR と称される菌株においては、PBP3をコードする *ftsI* 遺伝子上に耐性化に関わる変異を1ヶ所生じた耐性株 (Low-BLNAR と呼ぶ) は25%前後で推移しているのに対し、急速に増加しているのはさらにもう1個所に変異が生じた BLNAR である。1998年には2.9%, 1999年には6.6%, 2000年には13.7%と増加している。しかも type b の BLNAR が化膿性髄膜炎例からも検出され始めたことが注目される。これらの BLNAR の特徴は、ABPC や PIPC よりもセフェム系薬全般に対する MIC の低下が著しいことである。これに対し、欧米の菌株においては、Low-BLNAR は20%程度認められるものの、BLNAR はほとんど認められていない。

欧米と本邦における両菌種にみられる耐性化の違いは、使用される抗菌薬がその耐性化に選択的圧力をかけていることを如実に反映している。ヒトの生体内に棲息し、常在菌の一面も持つ細菌は、抗菌薬に中途半端に晒されるほど遺伝子を少しずつ変化させ、生き残っていく。すなわち、“薬剤耐性化とは細菌にとっては棲息環境への適応”といわねばならない。

教育講演 2 周術期感染症の予防と治療

東邦大学医学部附属大橋病院第三外科 炭山 嘉伸

外科感染症の発症には手術手技、宿主の感染防御機構、医療的要因、細菌の病原性が複雑に関与しているが、ここでは、手術期感染症の予防と治療について、特に抗菌薬について述べたい。

消化器外科における術後感染症は、10～20%に発症し、手術成績をも左右する重大な合併症である。術後感染症の定義は米国と日本では異なり、米国では SSI (Surgical Site Infection：手術部位感染＝術野感染、ex.創感染、体腔内感染) のみを“術後感染”としている。日本では、SSI に Remote Infection (= 遠隔感染：呼吸器感染症、カテーテル感染症、尿路感染症) を含めて“術後感染”と定義している。この違いは、米国と日本の手術そのもの、また、管理体制が異なることから説明できる。すなわち、日本では悪性腫瘍に対するリンパ節郭清範囲が広いこと、上部消化管の癌が多いこと、日本人は血液凝固能が劣る、術後感染症例は外科医が治療する、などの点が指摘できる。このように、日本では手術やその術後管理体制が異なるので、米国のガイドラインが全て当てはまる訳ではない。したがって、抗菌薬の使用にあたり多少の素意があることはやむを得ない。

しかし、わが国でも、1980年代の後半の MRSA 腸炎をはじめとする MRSA による術後感染の多発を契機に周術期の抗菌薬の使用方法が再検討された。その結果、準汚染手術では腸内細菌叢の温存と耐性菌の出現を予防する意味合いから、手術臓器別に第 1 および世代セフェム薬や狭域ペニシリン薬を選択し、術直前から投与開始し、その投与期間も長くても手術日を含め 3 日間程度に短縮された。また、従来、ルーチンに行われていた大腸手術前の非吸収性経口抗菌薬の投与は、適応が狭まり、投与期間も術前 1 日に限られるようになった。

周術期の抗菌薬の変化は、MRSA 感染の減少ばかりではなく、術後感染巣の分離菌の様々な菌株の耐性を予防した。

一方、内視鏡下手術の増加で、手術そのものも変化しており、術後感染の発症率も術式により変化している。しかし、compromised host は増加し、深在性真菌症は増加傾向にあることが問題となっている。その診断は困難であるが、PCR 法が注目されており、また、risk factor と監視培養の結果から抗真菌薬を投与開始する early presumptive therapy が注目されておる。

外科感染症の治療はドレナージなどの外科的処置が重要であり、抗菌薬は補助的な意味合いが大きい。周術期の抗菌薬の使用には、腸内細菌叢を温存し、生体の感染防御機構を損なわない配慮が必要である。

教育講演 3 動物用抗菌薬使用の現状と問題点

東邦大学医学部微生物学 山口 惠三

抗菌薬の発見とそれに引き続く開発は、臨床における化学療法に著しい進歩をもたらし、それまでの伝染性病原細菌や化膿性細菌による市中感染は激減した。しかし一方では、これまで病原性を持たないと考えられていた細菌が入院患者や病院内環境、あるいは病院スタッフから分離されるようになってきた。そして、これらの分離株の多くは抗菌薬に耐性を示し、集中治療室の患者、重度熱傷患者、白血病患者などのように感染に対する抵抗力が低下している患者においては、難治性の重篤な感染症を起こすことが明らかとなり、臨床上大きな問題となっている。

薬剤耐性菌出現の大きな要因としては、まず臨床の場における抗菌薬に対する過信とそれに伴う抗菌薬の安易な使用が挙げられる。

一方、畜産の分野においても抗菌性物質が利用されるようになってすでに約半世紀が過ぎようとしている。この間、抗菌性物質は、主として細菌感染症の治療や成長促進を目的として広く畜産に利用され、その結果、畜産の安定経営や安全な畜産物の安定供給に多大な貢献をなしてきた。反面、動物に対する過剰な使用や誤用により食用動物における薬剤耐性菌の出現と言う新たな問題が提起された。特に、食用動物に対する抗菌性物質の使用は薬剤耐性菌を選択することになり、それが食物連鎖を介してヒトへと伝播し、ヒトにおける細菌感染症の治療を困難にしている可能性が指摘されている。

食用動物における薬剤耐性菌問題は、これまでも幾度となくクローズ・アップされて、その都度対応が図られてきたが、近年におけるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の出現は、この問題に新に火をつけることになった。このような事情を背景に、公衆衛生や家畜衛生関連の国際機関などでは公の会議の場で再びこの薬剤耐性菌の問題を緊急な話題として取り上げ、その対応がいかになされるべきかについて真剣な論議が繰り返され現在に至っている。

本講演では、動物用抗菌性物質の問題点について概説を加えるとともに、それを巡る国際動向や我が国の対応について紹介する。

教育講演 4 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の人への影響

東京農工大学農学部獣医学科家畜病理学講座 三森 国敏

畜水産食品中には、動物用医薬品（動物薬）が、微量ではあるが、残留基準値以下の濃度で含まれている。これらの化学物質は、畜水産動物の疾病予防・治療や成長促進のために使用されているものであり、残留基準値以下であれば食品中にこれらが含まれていてもヒトへの安全性は担保できるとの考えに基づき、微量の残留が許容されている。この規制は世界各国で既に実施されているものであり、国際連合の食品規格委員会では、国際食品規格という最大残留基準値（MRL）を設けている。本項では、食品中に含まれる動物薬についてどのような安全性評価がなされた上で、MRL が設定されているかについて紹介する。

一日摂取許容量（ADI）の設定：ADI は、ヒトが生涯にわたって摂取しても有害作用が発現しないと考えられる食品中残留動物薬の一日あたりの最大摂取量と定義されている。ADI 設定には、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験および反復投与毒性、生殖毒性、変異原性、発がん性等の毒性試験が必要である。その他、抗生物質・抗菌剤等に対しては、これらの試験に加えてヒト腸内細菌への影響についての微生物学的データが要求される。この場合、ヒトの腸内細菌における50%細菌抑制率（MIC50）からFAO/WHO 食品添加物専門家委員会（JECFA）の算定式で計算された微生物学的安全量が ADI として設定されることがある。しかし、近年、抗菌剤による腸内細菌叢の生物学的代謝活性化や抗生物質の菌耐性等が問題となっており、ヒトへの微生物学的影響に関する新たな評価法が現在検討されている。

最大残留基準値（MRL）の設定：MRL は、畜水産食品中の動物薬における許容できる最大残留濃度である。動物薬については、残留物がすべて抽出可能な場合は、適正動物薬使用規範に従って使用された動物薬の食品中残留濃度、ADI の濃度および分析限界値を考慮して MRL が設定される。一方、結合型残留物が多い場合には、その結合型残留物中で体内に吸収される可能性のある残留物の毒性が大きな問題となり、当該動物薬の毒性に対する結合型残留物の関与を評価した上で、その残留基準値を算定している。

以上のような過程を経て食品中の動物薬についての安全性評価がなされており、ADI の設定に十分な毒性データがない場合には暫定 ADI が、安全性が担保できない場合には ADI を設定しない規制が各国でとられている。また、最近の科学の急速な進歩に伴い、これらの評価法は改良されてきており、ヒトへの安全性をさらに確保する努力がなされている。

教育講演 5

輸入感染症に対する抗微生物療法—地球規模の耐性微生物の拡がりを考慮して—

東京都立駒込病院感染症科 増田 剛太

日本に常在しないか、あるいは比較的まれにしか証明されない病原体に国外で感染した宿主が日本国内に入国した場合、その感染症を輸入感染症と定義して話を進める。

海外、とくに発展途上国への旅行で圧倒的に多い健康障害は旅行者下痢症である。多くの症例から病原大腸菌などの下痢原性細菌群が分離されるが、一部の症例からは赤痢菌やコレラ菌も証明され、さらに原虫やウイルスを検出する症例もある。今日、下痢症の分離菌の多くはCP、TC、ABPCなどに対し耐性である。チフス菌にあってもCP、ABPC、ST耐性株が増加しており、さらにニューキノロン剤低感受性株の出現が報告される。

輸入感染症として日本国内に出現する可能性がある細菌感染症として髄膜炎菌性髄膜炎やペストが挙げられるが、これら疾患の起原菌にあっても抗菌剤耐性の出現が報告される。性感染症も輸入感染症の一つとして重要であり、とくに淋疾は各種抗菌剤耐性株によるものが多い。

マラリアは年間の発症者数が世界で3～5億人、死亡者数は150～300万人とされるほど重要な疾患である。ヒトマラリアで重症化しやすいのは熱帯熱マラリアである。世界各地からクロロキンやSP合剤耐性熱帯熱マラリア原虫株の増加、さらにメフロキン耐性株の出現も報告され、その治療法が複雑化して、わが国でも死亡者例が散見される。三日熱マラリアでもクロロキン耐性株の出現が確認され、さらにその根治療法に用いるプリマキンに対する耐性株の存在も大きな問題となった。

MRSA、VRE、多剤耐性結核菌なども、かつてはジャンボジェット機に乗って来日した一種の輸入感染症の病原体であったと理解することもできる。

国境を越えて日本に入国する国際間旅行者数（日本人出（入）国者数＋外国人入国者数）は1996年以降常に年間2000万人以上を記録している。島国である日本にはその人口の15%以上に相当する人々の国際間移動が毎年発生することを医療関係者は理解する必要がある。日本人旅行者の渡航地としてはアジア諸国（韓国、中国が多い）、北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアが圧倒的に多く、マラリアやウイルス性出血熱などの多くが流行するアフリカや南アメリカへの旅行者は各々5～10万人／年程度とまだ少数である。しかし、アフリカや南アメリカ、さらにアジアにあっても辺境地への旅行者数が次第に増加しており、今後これらの旅行者間に発症する重症輸入感染症がわが国にとって深刻な問題となる可能性が大きい。

わが国の輸入感染症に対する診断、治療体制の確立が望まれる。

教育講演 6 HIV 感染症の治療戦略最前線

熊本大学医学部第二内科 満屋 裕明

1980年代中期に開発されたヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) に、1990年初頭に登場したプロテアーゼ阻害剤などを加えた、いわゆる「強力な抗レトロウイルス剤による化学療法」(highly active antiretroviral therapy: HAART) の導入によって、HIV-1感染症の臨床像は一変した。CD4陽性細胞数が $50/\text{mm}^3$ 以下となり、死の危機に直面していた感染者が社会復帰できるようになり、1981年の最初のAIDS症例の報告以来、増加の一途を辿っていた死亡者数は1997年になって初めて減少し、1998年には更に大きな減少をみた。HIV-1に感染した母体から新生児への感染件数も少なくとも先進諸国では激減した。しかし同時に治療の失敗 (drug failure: 一旦ウイルス血症レベルが検出限界以下になった症例で再びウイルス血症が持続的に見られるようになったもの) は加療例の30~60%にも及ぶ。HAARTの複雑で頻回、しかも大量 (抗ウイルス剤だけでも1日で15-20個の薬剤を服用する) の異なった抗HIV-1剤の服薬は不良なアドヒアランスにつながり、そのために耐性ウイルスの発現を促す結果となる場合が多い。複製の際に不断に塩基の (従ってアミノ酸の) 置換を起こすという固有の特性 (error-prone) のゆえに、HIV-1はそれぞれの抗ウイルス剤が標的としている酵素に突然変異を起こし、抗ウイルス剤を巧みに排除して、本来の酵素活性を維持しながら自己の増殖・複製を続け得るようになるからである。しかし、逆転写酵素阻害剤耐性変異株やプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異株の一部にはその増殖 (fitness) が低下したものがある。今、求められているのは、入手できる抗ウイルス剤を、耐性発現を最小限に抑止し得る最も有効な方法で用いることであるが、同時に結晶解析などで得られる耐性発現の機序を明らかにしながら、fitnessが著しく損なわれるようなアミノ酸置換を複数誘導するように抗ウイルス剤を組み合わせるなどして、HIV-1を「弱毒化」して、病原性を抑え、病勢の進行を阻止、または遅延させる方途を探ることであろう。

これからのAIDSの治療薬に求められる特質は (i) 既存の薬剤より更に強力で、(ii) 副用法が簡単で、(iii) 服作用が少なく、(iv) 薬剤耐性を発現させないか遅延させるもので、しかも (v) 安価であることである。どれも難問ばかりである。HIVに対する治療法の開発にランダム・スクリーニングによる抗ウイルス剤の検索は最初から無力であった。21世紀へと持ち越された「HIV 掃討作戦」はHIVとそのライフサイクルを分子・原子のレベルで理解し、抗HIV剤のデザイン・再デザインを続けて、より強力な効果を発揮する薬剤を開発することでしか継続できない。本講演では最新の臨床データと我々の最近の知見を織りまぜて今後の治療戦略について考えを進める。

市民公開講座

感染症に負けないために—市民一人一人が今、考えておくこと—

司会のことば

司会 聖マリアンナ医科大学 鳴田甚五郎

14世紀から15世紀に起こった天然痘やペストの大流行、16世紀になってコロンブスのアメリカ大陸の発見とともにヨーロッパに侵入した梅毒の流行などにより、これらの病気が伝染病（感染症）に違いないという説がたてられ、大いに研究が進められてきました。

感染症は人類にとって常に大きな災禍であり、欧米でも plague（疫病、天罰、ペスト、悩みの種）と総稱して大いに恐れられてきました。

18世紀には、人間の叡智は見えない敵（天然痘ウイルス）に対して種痘というワクチンを開発し、的確に天然痘を予防する手段を手に入れました。皆様ご存知の通り、この業績はエドワード・ジェンナー（英国）によるものですが、これを実証するためには市民の理解と協力があつたからです。ジェンナーは外科の開業医でありましたが、近隣の農家で「牛痘にかかった者は天然痘にかからない」という言い伝えを科学的に実証したいと常々考えていました。実証には人体実験が必要です。ジェンナーの恩師であるジョン・ハンターの教えは「Don't think, but try（考えてばかりいないでやってみろ）」「ただし、根気よく、正確に」であり、その励ましを受け、23人の志願者の納得同意をえて、牛痘に罹患した患者の膿を志願者に植えたのです（第1例は1796年5月14日に施行され、今日では5月14日を種痘の日として記念している）。このジェンナーの牛痘法の試みは、今日の天然痘の絶滅宣言に至る医学史上最大の業績となりました。しかし、牛痘の膿を人に植えるなど、神をも恐れぬ悪魔の行為であると、ジェンナーは生涯世の中の反論と戦い続けたそうです。

さて、今日の感染症への対応は、感染症は生きた病原微生物の感染によって発症するというルイ・パスツールやロバート・コッホらの理論と実証によって、公衆衛生施設の整備、消毒法の確立、そして有効かつ安全性の高い抗菌薬の開発など総合的な対策によって、健常成人に発症する感染症にはほぼ完全に対応できるまでに進歩しました。その成果は未曾有の高齢化社会を招き、また多くの先進医療を可能にしたことから、重篤な基礎疾患を持ちながら日常生活に復帰している人々が多くなりました。これらの人々は感染症に罹患しやすく、かつ反復・遷延し、次第に重篤・難治となっていきます。当然、多剤耐性菌による感染症におちいることも多くなっております。また、現代医療の進歩によって、これまで未知であった病原微生物による感染症も次々に発見されております。このように、感染症への対応は人類にとって永遠のテーマです。

しかし、現代医学はこれら難問に対応すべく、日夜絶ゆまぬ努力がなされています。抗菌薬の開発も、今日社会問題にもなっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、あるいは多剤耐性緑膿菌などに対しても安全かつ有効な抗菌薬が開発されつつあります。しかし、これら問題の細菌による感染症は高齢者や重篤な基礎疾患をもつ人々に発症するため、しばしば重篤・難治な感染症であり、治療成績も全て満足というわけにはいきません。新しい抗菌薬の開発には、どうしても人での正しい治験評価が必要であり、治験志願者の納得同意をえてのご協力が必須です。



市民公開講座

感染症に負けないために一市民一人一人が今、考えておくこと一

21世紀の感染症の問題点を捉えた開発のコンセプトをもつ抗菌薬の開発に、ご理解とご協力をいただきたく、この問題に日夜腐心しておられる日本を代表する二人の講師の先生のお話をうかがう公開講座を企画いたしました次第です。

市民公開講座

感染症に負けないために一市民一人一人が今、考えておくこと一

1) 迫り来る感染症の脅威一今、何故感染症に対する新薬は必要なのか？一

東北大学大学院医学系研究科病態制御学 賀来 満夫

21世紀となった今日、医学の発達により、さまざまな病気の治療が可能となってきました。しかし、新聞やテレビなどのマスコミ報道でもお分かりのように、O157や結核菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などのさまざまな微生物が原因となる「感染症」の話題が毎日のように取りあげられています。

「感染症」は微生物が我々の身体に感染し、発熱や全身倦怠感、咳や痰などさまざまな症状を起こしてくる病気です。この「感染症」に対する治療としては、熱や咳・痰、痛みなどのさまざまな臨床症状を軽くする薬剤を使用する対症療法と、病気の原因となる微生物そのものを抑える働きのある抗生物質(抗菌薬)を使用する化学療法とがあります。このうち、特に抗生物質を用いる化学療法は「感染症」の原因となる微生物に対する根本的な治療法として特に重要な治療法となるわけですが、最近この化学療法による治療がうまくいかない場合もしばしば経験されるようになってきました。

最近も、温泉に入浴の方がレジオネラ・ニューモフィラ(レジオネラ菌)という環境中に生育する微生物の感染を受け肺炎を起こしたことが報道されました。このように「感染症」の原因となる微生物は我々の住む環境中にも広く存在していることも次第に分かってきましたし、気管支炎や肺炎を起こすクラミジア・ニューモニエといったこれまで発見されていなかった、「感染症」の原因となる微生物が新たに次々と発見されるようになってきているのです。そして、これらの新たに発見された微生物は現在広く使われている抗生物質が効果がない場合が多いのです。また、さらにやっかいな問題は、抗生物質が効かない耐性菌の登場です。この抗生物質が効かない耐性菌はよく知られているMRSA以外にもさまざまな細菌でみられるようになってきており、これらの耐性菌による「院内感染」といった問題も生じてきています。

このように、私たちは、これまでよく使われていた抗生物質が効果を示さない環境微生物や耐性菌による「感染症」に取り囲まれている状況にあるといっても過言ではないのです。すなわち、公衆衛生の普及や優れた抗生物質の使用などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきているのです。このため、私たちが、これらの迫り来る感染症に負けないためにも、微生物を抑えていく「新薬」はどうしても必要となります。

ここでは、いろいろな「感染症」の実際の例をお示しするとともに、「今、なぜ感染症に対する新薬が必要なのか」を詳しくお話ししていきたいと思えます。

市民公開講座

感染症に負けないために—市民一人一人が今、考えておくこと—

2) どのようにして新薬はつくられるのか？

聖マリアンナ医科大学薬理学 小林 真一

我々にとって新しい薬は必要でしょうか？ この質問に対して多くの人々は「はい」と答えられると思います。なぜなら我々は歴史のなかで多くの病気が新薬の登場で克服されてきたことを知っており、まだまだ現在ある薬だけでは治らない病気があることを知っているからです。しかし、どのようにして新薬がつくられるかは正確に知りません。

薬とは一体何でしょうか？ 薬とは我々の体にとっては明らかに異物であり毒物にもなるものです。しかし、その薬が我々の体に作用して病気でおかしくなっている機能をもとに戻したり、また病気の原因となっている細菌やウイルスを抑えてくれるのです。ですから薬は必要なときに投与すべきであって、その投与方法を間違えると当然、副作用や毒性を示すことになるのです。

このような薬を合理的に使って治療するためには、どのような病気の患者さんに投与したら良いか、どのくらいの投与量をどのような方法で投与したら良いか。またもし投与量、方法が病気の程度、また患者さんの年齢、さらには他の病気の合併などによって適正に投与できなかった場合にはどのような副作用、毒性が出てくるか等々、新しく薬を作る場合にはこのような時を想定して多くのデータを出さなくてはなりません。そのようなデータをつくるために新薬の開発には多くの研究が必要となり、多くの時間と膨大な研究費が必要になるのです。

新しい薬を開発するためには、まず薬の候補となる物質を見つけなければなりません。そして、その候補物質を動物に投与して安全であることを確かめます。一般に新薬の開発過程は「非臨床試験」と呼ばれている動物実験とその後に行われるヒトを対象とした「臨床試験」に分けられます。

動物実験では「毒性試験」として新薬の毒性、催奇形性、抗原性、発癌性等々、を検討します。薬としての命は有効性ですから、勿論、動物での新薬の有効性を「薬効薬理試験」でみます。また体内に投与された薬が目的とする臓器以外のところに悪影響する（副作用）と困るので「安全性薬理試験」を行います。いったん体に入った薬が体内に蓄積されたら大変です。そこで「薬物動態試験」といって投与された薬がどのようにして体内をまわり排泄されるかも調べられます。このように動物実験で新薬の有効性、安全性が調べられ、次に患者さんで臨床的有用性を検討すべきであると判断されるとヒトを対象とした臨床試験に移ります。

臨床試験は一般に「治験」と呼ばれています。我が国でも数年前より国際的基準に従って倫理性を重視した治験が実施されています。全国の病院では第1相から第4相試験までの臨床試験を実施する治験体制が整備されてきました。そこで、この臨床試験の科学的なやり方、また倫理的配慮について最近の情報を加え少し詳しくお話し致しましょう。

ハイライトセミナー・モーニングセッション1

β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤の最近の話題

司会のことば

共催：富山化学工業株式会社
大鵬薬品工業株式会社

北里研究所生物機能研究所 橋本 一

β -ラクタム薬はヒトにはない細胞壁の合成阻害剤なので、選択毒性が高く、現在医師が使用可能な抗菌薬の半数以上が β -ラクタム薬である。抗菌域の広さと、分解酵素への強さから、 β -ラクタム薬もペニシリン系から、セフェム系、カルバペネム系と母核構造が改良されてきたが、ペニシリン系自身でも抗菌域の広いピペラシリンと分解酵素の阻害作用が強いタゾバクタムとの配合薬が開発され、特に基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼとして国際的に話題となっている、所謂 ESBL に効果が高いので、臨床的に期待されている。本セミナーは、日本で初めて分離された ESBL である Toho 型酵素の発見者で、 β -ラクタマーゼの権威、ベルギーのフレール教授のもとに学んで帰った少壮気鋭の石井良和博士と、長年呼吸器感染症の化学療法を指導啓蒙してきたベテランの松本慶蔵博士との組み合わせによる複合講演であり、 β -ラクタム薬による化学療法に多角的な理解が深まることを期待したい。

1) 新しいβ-ラクタマーゼの見地から

東邦大学医学部微生物学 石井 良和

タゾバクタムなどのβ-ラクタマーゼ阻害剤は、β-ラクタマーゼの活性中心に不可逆的に結合し、β-ラクタマーゼ産生株に対するβ-ラクタム系抗菌薬の抗菌力を顕著に改善する。最近話題の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) は第三世代セフェム系抗菌薬をも分解するβ-ラクタマーゼである。ESBLはプラスミド上に存在する遺伝子によってコードされているため、菌種を越えて急速に拡散する可能性が高いことから欧米では院内感染の原因菌として問題視されている。また、最近になって欧米では、クラブラン酸に耐性を示す複数の酵素が発見され、本邦ではスルバクタムに対する感受性が低いToho-型あるいはCTX-M-型と呼ばれているβ-ラクタマーゼが発見されている。私たちは、Toho-型酵素の阻害剤耐性機構に関して詳細な生化学的検討を加え、この酵素はβ-ラクタマーゼ阻害剤による阻害を経時的に回復すること、さらにカルバペネム系抗菌薬を僅かではあるものの分解することを見出した。今回の発表では、β-ラクタマーゼ阻害剤の有効性に関する国内外の報告をまとめて解説し、さらに今回得られた生化学的データをもとに、Toho-型β-ラクタマーゼ結晶のモデリングデータを組み合わせて、反応機構の一部を解説する。

2) 世界的見地から

長崎大学名誉教授 松本 慶蔵

β-ラクタマーゼ阻害剤としてはCVA、SBT、TAZが臨床応用されている。β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害剤はβ-ラクタマーゼ産生による耐性菌感染症の世界的な増加に伴い、海外ではβ-ラクタマーゼ抵抗性の広域ペニシリン製剤として広く治療に使われ高い評価が得られている。わが国でも臨床使用が待たれるTAZ/PIPCは、海外では1992年にフランスで承認されて以来世界80ヶ国以上で発売され、院内肺炎、腹腔内感染症、好中球減少時の発熱などの重症感染症を中心に広く使用されている。

わが国では、β-ラクタム薬として主にセフェム系薬が開発されてきた歴史的背景から、セフェム系薬に偏った使用がなされており、MRSA、PRSP、BLNARなどの耐性菌出現の一因とも考えられている。同系統の薬剤を継続的に使用することは耐性菌の対策上問題であり、系統の異なる良い薬剤を長く使用できるようにするとの観点からもペニシリン系薬を見直すべきではないかと考えている。また、わが国と海外でのペニシリン系薬の使い方大きく異なる点に用法・用量がある。病態に合わせた用法・用量の研究の重要性を指摘し、今後耐性菌の出現を抑制しかつ適切な化学療法を行う上での、β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害剤が持つ今日的意義について考察したい。

ハイライトセミナー・モーニングセッション 2 クリティカルパスにおける薬剤名指定の解析—抗生剤などの標準化傾向と考察—

司会のことば

共催：藤沢薬品工業株式会社

東邦大学名誉教授 桑原 章吾

critical (clinical) path (クリティカルパス；以下CP) という言葉は、この数年多くの会員各位が時に見聞されているであろう。しかしその内容を正確に把握している方は必ずしも多くはないであろうと思う。

CPは、一言でまとめると『対象となる疾患（病態）に対し、治療過程の処置の手順書を整理作成し、関係者全員がこれに沿って効率よく医療を行っていく』ものである。CPは、1983年に米国で高齢者医療保険（メディケア）に入院における定額制基準である診断群別包括支払い方法（DRG/PPS）が導入されたのに対応して、まず肺炎で作成されたのが最初である。これは、肺炎の治療法のばらつきがかなり大きく、治療経費も高額であったことが動機であったという。我が国でも現在かなりの数の医療施設で、まず急性期の各種疾患についてCPを実施または導入を検討しつつある。

そこでこのセミナーでは、CPに対して先駆的な取り組みをしておられる筑波記念病院・副院長 松島照彦博士からCPの現況及び将来の展望について、使用薬剤の実態を中心に講演頂く事にした。

これまで医療の個別性に馴染んできた医師にとっては、CPは反発の対象になる可能性もないとは言えないが、可能なものについてはできるだけ標準化によって無駄を省き、想定外の現象の出現に対する関心を高めることができれば、極めて有益な成果につながると思われる。

筑波記念病院内科 松島 照彦

クリティカルパス（パス）は、一つの疾患の入院についての医療計画を介入内容と期待されるアウトカムについて、時系列で一覧表に記載した総合医療計画書であり、かつ医療の質と効率の評価と改善を行うシステムである。パスは標準化のみならず、今日、患者への説明、在院日数管理、経営管理など広く用いられている。この書式は医師の指示書としても用いられるのでできるだけ具体的な指示が出されているべきであるが、症例の多様性、医師の自由度、裁量権の点で、薬剤名までは指定されていない例も多い。しかし、第1回クリティカルパス全国研究交流フォーラムにおいて展示されたパスについてその内容を分析したところ、多くのパスで薬剤名指定が行われていた。解析の同意の得られた125施設、318本のパスについて、薬剤指定の有無、薬種毎の使用頻度、薬剤名の指定の頻度を診療領域別に集計した。

パスにおいて、鎮静・抗不安薬（128本）、点滴基剤（112）、抗生・抗菌剤（94）、NSAID（81）、下剤・緩下剤（83）、抗凝固剤（63）の指示が多く出されていた。鎮静・抗不安薬、点滴基剤、NSAIDsは同一部局内で繰り返し指示される傾向が強かった。抗生剤投与について指示が出されているパスの25%において使用薬剤名が指定され、皮膚科、乳腺、腎・泌尿器、脳・神経系、代謝内分泌、外科領域で指定の傾向が強かった。

96本のパスで34剤の抗生・抗菌剤が薬剤名を指定されていた。抗生剤名としては cefazolin が一番多く、総数として18本、部局重複を除いて12本のパスで指定されていた。ついで ofloxacin（点眼）、cefotiam・diHCL、flomoxef、cefdinir、ceftazidime・Na、fosfomicin であった。グループ別では、第3世代セフェムが10薬剤併せて全体の29%、第1世代が2薬剤18%、第2世代が3

剤17%、ニューキノロンが5薬剤20%であった。指定頻度順位は、全国の販売実績（額）順位とほぼ平行していたが、パスでの指定の方が強い寡占傾向が見られた。不特定多数に用いるパスでは薬剤の選択にあたってむしろ廉価度が考慮され、また国内外から出された AMP（Antimicrobial prophylaxis）のガイドラインなど EBM の影響が大きいと考えられた。今後、EBM の発展につれ薬剤の標準化が進み、パスの普及はそれに拍車をかけると考えられる。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション1

一次医療機関における臨床分離菌、薬剤感受性情報の臨床応用について—市中呼吸器感染症を中心として—

司会の言葉

共催：山之内製薬株式会社

川崎医科大学呼吸器内科 松島 敏春

感染症治療の原則は、病原微生物を検出し、適合する抗微生物薬を使用することである。しかし、実地臨床の場において病原微生物が治療前に同定されることは少なく、ましてや治療開始前に薬剤感受性が解ることはない。すなわち、感染症の多くはエンピリックに治療がスタートされている。この際有用なのは、当該疾患、当該患者、当該所見の感染症に多い病原微生物が推測できることであり、原因病原菌の薬剤耐性状況が判明していることである。一方、感染症の治療が開始されるのは一次医療機関であることが多い。従って、病原微生物の傾向や薬剤感受性状況は、一次医療機関でのデータが有用なのである。聖マリアンナ医科大学の竹村博士は、1998年から2000年の間の全国一次医療機関（約350）における、主に呼吸器疾患からの臨床分離菌とその薬剤感受性を調査された。検出された菌株は10,000株を越えており、此の詳細を紹介される。

これを受けて、東北大学の渡辺博士は患者分離菌の傾向や薬剤感受性状況を、どの様に考え、どの様に利用したらよいかについて解説される。

此のランチオンセミナーのねらいは、プライマリケアで良く遭遇する呼吸器感染症原因菌の傾向はどの様なものであり、どの様な薬剤感受性になっているかを知り、どのように考え、利用したらよいかを知ることである。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション1

一次医療機関における臨床分離菌、薬剤感受性情報の臨床応用について—市中呼吸器感染症を中心として—

1) 1998～2000年に全国一次医療機関を対象に行われた臨床分離菌の薬剤感受性調査の結果について

聖マリアンナ医科大学微生物学 竹村 弘

1998年より2000年にかけて、毎年2月から3月に一次医療機関を中心とした国内各地の382施設において、外来初診患者より採取された呼吸器および尿路由来検体からの分離菌について、faropenem (FRPM) を含む各種抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した。各種耐性菌の比率の経年的変化をみると、methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) の比率は約7%、methicillin-resistant *S.epidermidis* (MRSE) の比率は25-30%とほぼ一定であったのに対して、penicillin-resistant *S.pneumoniae* (PRSP) の比率は27%から45%へ増化傾向を示した。methicillin-susceptible *S.aureus* (MSSA)、methicillin-susceptible *S.epidermidis* (MSSE)、PRSPに対して優れた抗菌力を示したのは imipenem (IPM) と FRPM であった。*Enterococcus faecalis* に対して優れた抗菌力を示したのは clavulanic acid / amoxicillin (CVA/AMPC) であった。*Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli* には levofloxacin (LVFX), IPM が、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属には LVFX が優れた抗菌力を示した。また、*Haemophilus influenzae* に対する β -ラクタマーゼ非産生 ampicillin 耐性株 (BLNAR) の比率は22.7%から26.6%と漸増傾向にあった。BLNAR の薬剤感受性は β -ラクタム薬に対しては若干低下していたが、LVFX に対しては良好な感受性を示した。*Haemophilus parainfluenzae* は経年的に分離株数が明らかに増加傾向を示した。*H. parainfluenzae* の経年的な薬剤感受性の変化をみると、 β -ラクタム薬に対しては特に変化はなかったが、LVFX でやや感受性の低下が認められた。

2) 一次医療機関における臨床分離菌サーベイランスおよび抗菌薬開発治験の展望

東北大学加齢医学研究所
呼吸器腫瘍研究分野

渡辺 彰

市中発症の呼吸器感染症に対する医療の大半を担うのは開業医等の一次医療機関であるが、その分離菌と薬剤感受性に関する情報は少ない。私共は10年以上前、東北地方の21開業医を受診した2539例(上気道炎1694, 気管支炎609, 肺炎46, 慢性気道感染症84)の検体を輸送用培地に接種後、集中測定にて病原菌分離と感受性測定を行った。その結果、肺炎球菌とインフルエンザ菌が多く、二次・三次医療機関の外来における分布と大差はなかった。ところが、耐性化の傾向が低いなど感受性には差があり、1998～2000年の宮城県内でのサーベイランスでも同様の成績を得た。

しかしながら、これらのサーベイランスには幾つかの問題点がある。最たるものは、真の起炎菌を把握しているかどうか?である。他報をも含め、この種の報告では黄色ブドウ球菌の分離率が極めて高い。しかし、精細に検討した内外の市中肺炎起炎菌調査ではこの菌の分離率は極めて低い。開業医であっても、検体を分離用培地に直接接種した検討成績ではこの菌の分離率は低かった。すなわち、常在菌的性格が強く、輸送中にも死滅し難いこの菌に対する評価、ひいては方法論を再考する必要があると考えられ、この点に論及する。講演ではさらに、近年の抗菌薬開発治験の停滞を打破する試みとして、共同IRB審査やCRO、CRCを活用した複数の開業医による臨床第3相試験を宮城県内において着手したので、時間があれば、これについても紹介したい。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション2

重症感染症の治療戦略

司会の言葉

共催：バイエル薬品株式会社
明治製菓株式会社

杏林大学医学部第一内科 小林 宏行

「重症感染症の治療戦略」、実に良い課題を選んで下さった。また、河野教授といい、相川教授といい、まさにこのテーマを語るにあたっては最適の演者である。積年の成績を背景に、より高い視点から組み立てられるであろう講演はすばらしいものと期待している。

この課題の司会を下命されたことを実に幸運だと思い、また楽しみにしている。

1) 重症肺炎の診断と治療

長崎大学医学部第二内科 河野 茂

医学の発展や多くの抗菌薬の開発などにより、抗菌化学療法による肺炎の治療は、今日までに目覚ましい進歩を遂げてきた。しかし、現在、肺炎・気管支炎は日本では死因の第4位を占めており、また基礎疾患の多い高齢者の増加などもありその死亡率は上昇してきている。そのような状況で肺炎の治療を適切に行うことは極めて重要である。しかしながら、病原微生物が多種であることや治療を行う医師が多彩であることから、治療方針、治療法が一定化していない。そのような状況で、市中肺炎診療の基本的考え方が発表され、重症肺炎の救命を重視し、重症度判定と重症肺炎の治療薬について明確に示した。重症肺炎を起こす微生物は、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、レジオネラ、オウム病クラミジアなどであり、これら全てに有効な抗菌薬を投与する。

院内肺炎の原因微生物としては、緑膿菌やMRSAの頻度が高く、重症化しやすい。加えて基礎疾患や他のリスクファクターが多様であるので、一括に纏めて論ずるのは困難である。カルバペネム系が無効なカルバペネマーゼ産生緑膿菌や三代セフェムに耐性を示すESBL産生菌などに代表される耐性菌が出現しており、抗菌薬の選択は難しいものになっている。そのため、原因菌の推定に基づき、耐性菌も考慮したターゲット治療が重要になっていくと考えられる。

2) 敗血症の治療戦略

慶應義塾大学医学部救急部 相川 直樹

敗血症は全身性炎症反応を伴う菌血症と定義され、死亡率の高い重症感染症である。敗血症の治療戦略は、①早期診断と血中分離菌把握、②原因となる局所感染症対策（ドレナージなど）③適切な化学療法の早期開始、④宿主感染防御機能改善⑤臓器不全・セプティックショック対策、からなる。このうちでも、化学療法の適否は最も重要である。敗血症を疑ったら、血中分離菌の同定・感受性検査結果を待たずに、原因菌を推定して直ちにエンピリック・セラピーを施行する。抗菌薬は経静脈的投与を原則とする。演者らの検討した外科患者の敗血症の28日後死亡率は、当初投与された抗菌薬と後日判明した血中分離菌の感受性が一致していた場合22.9%、一致していなかった場合53.8%であった。多くの敗血症では、敗血症発症前に使用されていた抗菌薬が無効の菌が原因であり、わが国で高頻度に使われてβラクタム系薬耐性菌による敗血症が問題となっている。今回わが国で初めて認可された静注用ニューキノロン薬の位置付けと、敗血症に対する抗メジエータ療法についても解説する。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション 3 呼吸器感染症診療ガイドラインにおけるマクロライド

司会の言葉

共催：大正製薬株式会社
ダイナボット株式会社

北里大学医学部感染症学 砂川 慶介

呼吸器感染症は日常の診療で多く経験される疾患であり、尿路感染症とともに抗菌薬の臨床試験の主軸となる感染症とされている。

2000年3月にこの呼吸器感染症の診断・治療に対する診療ガイドライン「成人市中肺炎の診療の基本的考え方」が日本呼吸器学会より発表され、本年には日本感染症学会と日本化学療法学会が厚生省の委託を受けて「抗菌薬の使用のガイドライン」が作成・発表される予定である。

このセミナーでは、両ガイドラインの作成に関与した二木先生にお願いしてこれらのガイドラインについて説明して頂くとともに、最近注目されているマクロライド薬の位置づけについて解説をして頂くこととした。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション 3 呼吸器感染症診療ガイドラインにおけるマクロライド

川崎医科大学呼吸器内科 二木 芳人

昨年の3月に日本呼吸器学会から「成人市中肺炎診療の基本的考え方」と題する市中肺炎の診療ガイドラインが発表され、次いで厚生省が本学会及び日本感染症学会に委託して作成された全科に及ぶ抗菌薬の適正使用ガイドラインも公表の運びとなった。同様の感染症診療ガイドラインは欧米では以前から各国、各地域ごとに数多く作られていたが、感染症は国や地域別に若干の異なる要素がみられ、また、それらの治療に用いられる抗菌薬についてもそれぞれの特長があるので、ようやくわが国独自のガイドラインが作成されるようになったことは歓迎すべきことであろう。

この点を踏まえてわが国のガイドラインをみると、欧米のそれとは違う特色も幾つかみられる。呼吸器感染症、特に市中肺炎を例にとってみた場合、主要な病原菌の起炎菌頻度では、わが国と欧米とは大きな差異はみられないようだが、最も重要な病原菌である肺炎球菌では耐性化状況にある程度の差がみられる。これらは、特に第一次選択薬や empiric therapy の治療薬選択に際しては大きな問題となる。欧米では肺炎球菌やマイコプラズマなど市中肺炎の上位を占める病原菌に対して有効性の期待できるものとして、マクロライドやドキシサイクリンあるいはニューキノロンがすすめられているが、肺炎球菌でのマクロライド耐性率の高いわが国では、肺炎球菌も含めての第一次選択薬としては、マクロライドの有用性は劣るものと考えられる。

そこでわが国のガイドラインでは、中等症までの市中肺炎をマクロライドの極めて高い有用性が期待できる非定型肺炎群と、肺炎球菌を主とする

細菌性肺炎群とを区別する試みを提案している。その鑑別方法にはさらに若干の改善も求められているが、昨今の耐性菌対策としては他にあまり例をみない優れた方法論と考えられ、マクロライドの本来の良さを生かすためにも有益である。将来、他国のガイドラインもこの方式を取り入れざるを得なくなるのではないかと考えている。

本セミナーでは、この点を中心に現在におけるマクロライドの位置付けを、ガイドラインとからめて考察してみたい。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション4 重症感染症治療におけるEBM

司会の言葉

共催：住友製薬株式会社

琉球大学医学部第一内科 齋藤 厚

感染症の治療においては、原因菌の薬剤感受性や抗菌薬の組織移行性あるいは安全性、更に感染症の重症度や基礎疾患の重篤度等を考慮して最も適した抗菌薬を選択する、これが基本である。しかし急性症状を呈する感染症、特に重症感染症の場合は原因菌の薬剤感受性はおろか原因菌の判明を待たずして、抗菌薬を選択、投与せざるを得ない場合が多々あるのが実情であり、この場合、臨床症状や疫学データから原因菌を推定し、薬剤感受性の動向をも加味して、最も適するであろう抗菌薬を選択し、投与する、所謂 Empiric therapy が行われる。

本セミナーにおいては「重症感染症治療における EBM」についてご講演を頂く訳であるが、この Empiric therapy をより科学的根拠に基づいて実施する上での多くの有用な示唆を我々に与えて下さることを期待する。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション4 重症感染症治療におけるEBM

東北大学大学院医学系研究科病態制御学

賀来 満夫

公衆衛生の普及や優れた抗菌薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。21世紀となった今日、多くの疾病のコントロールが可能となってきたのに対し、感染症の分野ではEmergingあるいはRe-emerging感染症、耐性菌感染症、そしてさらには高齢者をも含めたCompromised hostの感染症と、いわゆる重症難治性感染症が増加していく傾向にある。

一般に感染症の治療として抗菌薬を選択・投与する場合には、抗菌力や組織移行性、安全性など抗菌薬の基礎的特性を考慮に入れ、選択・投与が行われていることが多い。しかし、臨床現場では必ずしも感染症の原因菌が検出されない場合があることや、たとえ原因菌が検出されても薬剤感受性成績の結果判明までにかかなりの時間を要することなどから、実際には最も可能性が高いと考えられる原因菌を推定し、Empiricに抗菌薬を選択・投与している場合がほとんどである。特に重症感染症では状態が急速に悪化し予後が悪くなる場合も多いため、原因菌のより正確な推定はもちろんのこと、選択する抗菌薬の基礎的特性などとともに、宿主要因（感染防御能や易感染性）などを総合的に判断し、早期に的確な抗菌薬の選択・投与を行っていくことが必要となる。すなわち、重症感染症の治療に際しては、原因菌の推定や抗菌薬の特性、宿主の感染防御能の評価をEvidenceに基づき行い、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重要なポイントとなる。

ここでは、重症感染症治療におけるEBMとし

て、耐性菌の分離頻度などを含めた感染疫学情報把握の重要性、抗菌薬の体内動態（宿主内抗菌力）を重視した抗菌薬の選択および投与法の必要性、宿主の感染防御能（易感染性）のレベル化・スコア化に基づいた抗菌薬選択の重要性、などについて私見を述べてみたい。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション5

Modern Antibiotic Management of Resistant Gram-Positive Pathogens

司会者のことば

共催：ファルマシア株式会社

長崎大学医学部第二内科 河野 茂

20世紀最大の発見の一つと言われるペニシリンは、人類の健康に多大の功績をしている。しかし、その発見は同時に耐性菌との戦いの始まりでもあり、その後開発された様々な抗菌薬も耐性菌の問題をかかえ、大きな課題として21世紀に持ち越されている。

中でも耐性菌の代名詞として広く知られるに至った MRSA は、1961年の出現から40年を経た現在でも大きな脅威であり、切り札的存在であるバンコマイシンをもってしても治療に難渋するケースは少なくない。また、欧米で深刻さを増す VRE の問題は、幸い国内での分離は散発的であるが、近隣の韓国では急激に増加しているとの報告もあり、海外旅行や輸入される食材の増加を考えると対岸の火事と安心してはいられない状況である。

当セミナーでは前日の招請講演としての新世紀の抗菌薬開発の望むべく姿に関する内容に対して、現実には直面する耐性菌治療についての知見を講演される予定である。Moellering 教授は言うまでもなく耐性菌治療における第一人者であるが、同時に Quinupristin/Dalfopristin と Linezolid という2つの新規抗菌薬の開発にも深く関与された経緯をもたれている。両薬剤を含め、米国における耐性菌治療の最新の状況についての講演は極めて興味深いものと思われる。

Herrman L. Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School Robert C. Moellering, Jr.

The rapid emergence of resistance to antibiotics among pathogenic gram-positive cocci provides a constant and ever changing challenge for the clinician confronted with infections due to these organisms. In a few instances, the older agents remain strikingly effective. Thus penicillin G is still active against all group A streptococci, including those that have developed macrolide resistance. The situation is much less promising in regard to other pathogens. The prevalence of penicillin resistant pneumococci is increasing throughout the world. Many of these organisms are cross resistant to macrolides, cotrimoxazole, and tetracyclines, leaving glycopeptides and the new fluoroquinolones as best choices for empiric therapy of life threatening infections. However, there is increasing resistance to fluoroquinolones among pneumococci, especially in parts of Asia. Methicillin resistant staphylococci are often multiply resistant as well. For many years, tetracycline derivatives had been used successfully in Japan against these organisms, but the emergence of wide spread resistance to minocycline and doxycycline now limit that option. Arbekacin is a new aminoglycoside available in Japan for treating resistant staphylococcal infections. In general it is used in combination therapy and has the disadvantage characteristic of all aminoglycosidic aminocy-

clitols, namely, that it is potentially oto- and nephrotoxic. Glycopeptides have until recently retained activity against all staphylococci. However, strains with intermediate levels of glycopeptide resistance have now been discovered in Japan and elsewhere, complicating therapeutic options. The most resistant organisms of all, however, are the enterococci. With the emergence of vancomycin resistance in these organisms, we are now faced with strains that are resistant to all of the traditional antimicrobials. Fortunately most vancomycin resistant *E. faecalis* remain relatively susceptible to ampicillin. However, that is not the case for *E. faecium* and in this instance new alternatives are desperately needed. Two new antimicrobials with broad spectrum activity against resistant gram-positive bacteria have recently been released for clinical use in a number of countries. These include quinupristin/dalfopristin and linezolid. Quinupristin/dalfopristin is a streptogramin with activity against virtually all resistant gram-positive organisms except *E. faecalis*. It is available only in an intravenous formulation. It appears most effective when dosed every eight hours. Thus far there has been little emergence of resistance in clinical trials reported to date, but the use of a similar compound, virginiamycin, as a growth promotant in animals in certain countries of the world has led to the

emergence of streptogramin resistance in the fecal flora of exposed animals. Thus far there is no evidence of spread of these organisms from animals to humans. Quinupristin/dalfopristin is approved in a number of countries for therapy of infections due to vancomycin resistant enterococci. Although clinical efficacy has been demonstrated against staphylococci, including MRSA, it does not yet bear this indication in the United States. Linezolid is active against all common gram-positive pathogens including glycopeptide resistant strains of enterococci and staphylococci. It is available in both oral and parenteral formulations. Because linezolid is a totally synthetic antimicrobial, there has been little chance for exposure to this class of compounds in nature. Emergence of resistance during therapy is exceedingly rare and has thus far been essentially limited to patients infected with vancomycin resistant enterococci in the face of prosthetic devices. Linezolid has been highly effective in clinical trials against staphylococci including MRSA, multi-resistant pneumococci, and vancomycin resistant enterococci. It is currently approved in the United States for the treatment of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* infections, nosocomial pneumonia caused by *S. aureus* or *S. pneumoniae*, complicated and uncomplicated skin and skin structure infections and community acquired pneumonia caused by *S. pneumoniae* (penicillin susceptible) or *S. aureus*. In general this drug has been well tolerated with adverse effects comparable to comparators in clinical trials.

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション6

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the new Fluoroquinolones; Implications for Treatment and Bacterial Resistance

共催：杏林製薬株式会社
大日本製薬株式会社

Harvard Medical School/Mount Auburn Hospital Stephen H. Zinner

Traditional *in vitro* predictors of antimicrobial activity include the Kirby-Bauer-Turck disc sensitivity test and determinations of minimum inhibitory concentrations (MIC). Although these tests have been guiding clinical decisions for many decades, they do not consider pharmacologic differences among antibiotics. In general, pharmacological considerations include pharmacokinetics (PK; details about the distribution and serum and tissue concentrations of the drug or where the drug goes in the patient) and pharmacodynamics (PD; details about the interaction of the drug with the bacteria, including inhibitory and bactericidal activity).

Pharmacokinetic variables typically include the peak concentration in the serum following a drug dose (C_{MAX}); the time to reach C_{MAX} (T_{MAX}); the elimination half-life, or the time it takes for the body to eliminate 50 % of the drug ($T_{1/2}$); and the area under the concentration-time curve (AUC). Pharmacodynamic variables typically include the ratio of peak concentration to the minimal inhibitory concentration (C_{MAX}/MIC); the time during which the antibiotic concentration is above the minimal inhibitory concentration ($T > MIC$, or T_{EFF}); the ratio of the area under the concentration-time curve to the minimal

inhibitory concentration (AUC/MIC); and the time during which the AUC is above the MIC (AUC > MIC or AUC_{EFF}).

Animal studies and a few clinical correlation studies have been performed that form the basis for several qualifiers about the predictive role of the pharmacodynamic parameters, which varies among antibiotic classes. For example, C_{MAX} and AUC/MIC best predict the antimicrobial effect of the concentration-dependent antibiotics such as fluoroquinolones and aminoglycosides. On the other hand, T_{EFF} best predicts the activity of the concentration-independent antibiotics such as the beta-lactams. In addition to their ability to predict the antimicrobial effect (or clinical outcome), recent studies have suggested that optimizing the PD parameters also might have a beneficial effect on reducing the selection or emergence of antibiotic resistant bacteria.

As clinical studies of PD variables are difficult and are usually based on population based PK determinations, *in vitro* models have been introduced to study the predictive potential of the PD variables on the antimicrobial effect and also to investigate the use of PD parameters in minimizing antibiotic resistance.

One additional important consideration is that of optimizing the determination of the antimicrobial effect itself. Several different endpoints have been described including: the time to reduce the starting inoculum by 90%, 99%, or 99.9% (T_{90} , T_{99} , $T_{99.9}$), the difference between the starting inoculum and the number of bacteria present at the nadir of the killing curve ($N_0 - N_{min}$); the time to reach the nadir of the bacterial killing curve (T_{min}); and various determinations of the area under the bacterial kill-time curve (AUBC) or the area between the bacterial growth/kill curves in the presence and absence of antibiotic over the usual dosing interval (ABBC). Firsov recently described another measurement of the antimicrobial effect that considers the area between the control growth in the absence of antibiotic and the killing curve in the presence of antibiotic over the entire duration of the effect of a single dose. This determination is known as the intensity of the effect or I_E , and this measurement appears to be most robust and effective in the relation of various PD parameters to the antimicrobial effect in *in vitro* models.

Recent studies with the new fluoroquinolones such as gatifloxacin and moxifloxacin in an *in vitro* PD model have shown that they are able to eradicate large inocula of *S. pneumoniae*, *S. aureus* and Gram negative bacilli more efficiently than the older drugs. As ciprofloxacin $AUC/MICs \geq 125$ h were reported to be associated with better clinical and microbiological results in intubated patients with Gram-negative bacterial respiratory tract infections, this "breakpoint" was applied to

comparative studies with other quinolones in our PD model. Using the relationship of AUC/MIC to the antimicrobial effect parameter I_E , equiefficient doses of the newer quinolones were predicted in these models for pneumococci, staphylococci and Gram-negative rods. For example, a 400-mg dose of gatifloxacin was equiefficient to a 1400-mg daily dose of ciprofloxacin. Also, to provide the same anti-pneumococcal effect as obtained with 1000-mg of ciprofloxacin, the daily dose of gatifloxacin could be as low as 180-mg.

It is also possible to utilize *in vitro* PD models to study the role of optimizing quinolone PK and PD to minimize the selection of resistant mutants. One clinical study suggests that resistant organisms were less likely to emerge if patients were treated with antibiotics that produced AUC/MIC ratios ≥ 100 h. Recent preliminary studies in our *in vitro* PD model suggests that antibiotics that achieve higher AUC/MIC ratios at their usual doses might prevent the selection of resistant mutants.

The goal of these studies is to optimize the pharmacodynamics of antibiotics to achieve the most rapid elimination of bacteria with the least likely development of resistance. These goals might be achievable with the new fluoroquinolone antibiotics.

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション 7 病院感染対策の新しい動き

司会のことば

共催：三共株式会社

関東病院 小林 寛伊

病院感染対策は、1996年以来、新しい時代に入り、何となく採用されていた対策、実証がないままに経験から採用されていた対策などが見直されるように成った。病院感染対策においても EBM が重視される時代と成り、21世紀に入って更にその傾向が強まるものと思われる。つまり、evidence-based precautions (EBP) の追求であり、このことは、経済効果をもたらす結果と成る。そのような時期に、今回ランチオンセミナーとして、病院感染対策の新しい動きについてその道の権威である大久保憲先生にご講演を頂くことは、大変時期を得たものであり、興味深いものがある。多数の方が参加されることを期待して止まない。

NTT 西日本東海病院外科 大久保 憲

1999年4月に新しい時代の感染対策を担う「感染症新法」が施行された。それ以後、日本では感染防止のための様々なガイドラインや制度が誕生して新たなステップを踏み出した。今日までの約2年間に行われてきた主要な動きと内容的変化についてまとめてみたい。

新しい法律の施行と時を同じくして「消毒と滅菌のガイドライン」が発表され、感染症の類型別対応を踏まえながら、普遍的な消毒、滅菌法についての指針となっている。その骨子は熱を利用した消毒処理であり、非耐熱性のものには消毒薬を適用することを明言し、消毒薬の使用方法の中では噴霧法や燻蒸法が削除された。その他、法律の施行に伴い感染症の患者を収容する感染症病棟についての建築設備面での提案や、感染症患者の搬送の規定もそれぞれ個別に示されている。

医療の現場では、滅菌業務の基本となる「滅菌保証のガイドライン、2000」が発表され、滅菌供給の優れた技士を養成する目的で「第2種滅菌技士認定制度」が発足し、全国各地で認定希望者のための講習会と試験が行われた。日本の病院での滅菌業務も、この滅菌保証のガイドラインにより、諸外国と肩を並べる水準に達してくるものと思われる。

科学的な根拠に基づく感染対策を進めるためには、感染症のサーベイランスが必要であり、日本における病院感染サーベイランス (Japanese Nosocomial Infection Surveillance, JNIS) システムが1999年1月より構築され、疫学調査を開始している。初年度には主に手術部位感染 (surgical site infection, SSI) の調査を行い、その結果

が蓄積されてきている。

さらに、これからの病院感染対策を担うインフェクションコントロールドクター (ICD) の認定制度がICD制度協議会により、またインフェクションコントロールナース (ICN) のための認定看護師教育専門課程が日本看護協会によって開始された。

米国CDCからは手術部位感染 (SSI) 防止ガイドラインや造血幹細胞移植患者の日和見感染防止ガイドラインが相次いで出され、従来の考え方とは大きく異なる方針も打ち出されている。

感染防止を巡るこれらの目まぐるしい情勢の変化に、我々は遅れを取らないように見直しを行い、科学的あるいは臨床的根拠のある合理的な感染対策を確立していかなくてはならない。

ハイライトセミナー・アフタヌーンセッション 8

Trends in the Epidemiology and Treatment of Infections due to Resistant Gram-Positive Cocci

共催：アベンティス ファーマ株式会社

Cleveland Clinic Foundation Susan J. Rehm

Only sixty years after the commercial release of penicillin, widespread resistance among Gram-positive pathogens has reduced the utility of this once potent drug. The trend toward resistance to other drugs, including vancomycin, has led to intense investigation and to development of several new antibiotics.

The Extent of the Threat

Increasing antimicrobial resistance has been observed in *Enterococcus faecalis*. Resistance to ampicillin and aminoglycosides was noted in the 1960's, followed by development of vancomycin resistance in the late 1980's. The vanA and vanB genes mediate most glycopeptide resistance in enterococci. In the US, vancomycin resistance rates among *E. faecium* strains approach 25%, with higher rates in intensive care units. In Japan, vancomycin-resistant enterococcal (VRE) strains appear to be rare.

The reasons for the emergence of vancomycin resistance among enterococci are complex. Widespread use of broad-spectrum antibiotics has been implicated, with vancomycin, cephalosporins, and anti-anaerobic agents causing particular concern. Antibiotics in animal feed may also influence carriage

rates for VRE, but in Europe this has not correlated with clinical infection. The influence of VRE in poultry and other foodstuffs has not yet been determined. With established VRE colonization, nosocomial spread has been documented.

Methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* was recognized in the 1960's. Presently, approximately 40% of all *S. aureus* isolates in the United States and 50-79% in Japan are methicillin resistant. Vancomycin tolerance and resistance was demonstrated in clinical *S. aureus* infections in 1996.

Among *Streptococcus pneumoniae*, penicillin MIC's in the intermediate range were found as early as 1967, but full-blown penicillin resistance became an issue in the past decade. In 1997, 27% of *S. pneumoniae* strains in the United States were considered "nonsusceptible" (intermediate or resistant) to penicillin, compared to a rate of 50% in Japan. Therapeutic alternatives to penicillin, such as tetracycline, macrolides, trimethoprim/sulfamethoxazole, and cephalosporins, are less useful as the proportion of *S. pneumoniae* strains resistant to them grows. Ciprofloxacin resistance has been found in Canada.

Newer Antimicrobial Agents

Quinupristin/dalfopristin (Synercid®) and linezolid (Zyvox®) are potentially useful to treat infections due to a variety of resistant Gram-positive pathogens. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and side effects of these two new agents are unique and will be discussed in detail. Given the lack of head-to-head comparison and limited published data, it is difficult to compare the *in vivo* activity of quinupristin/dalfopristin and linezolid. Selection of an antimicrobial agent for use among patients with infection due to resistant Gram-positive pathogens must be individualized.

Response to the Problem

A multifaceted approach to prevention, treatment, and control of infections due to resistant Gram-positive pathogens involves enhanced surveillance and testing of target isolates, infection control measures, and prudent hospital and community antibiotic use. Several studies reflect the influence of antibiotic formulary changes on rates of isolation of resistant bacteria. Another potential tactic in institutional settings is antibiotic cycling. Since many invasive penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* infections are caused by strains included in the pneumococcal vaccine, vaccination efforts should be helpful. In the meantime, development of novel antimicrobial agents active against resistant Gram-positive bacteria will continue.