

特別講演

「グリコペプチド耐性菌への対応」

順天堂大学細菌学

平松 啓一

我々は、半世紀の化学療法剤の豊かな歴史の流れの中にある。しかし同時に、それは細菌の耐性獲得の進化の歴史でもある。このことは、当初から予測されていたとも言われるが、人々が、細菌がどのようにして耐性を獲得し、強力な抗生物質の殺菌力を回避するのかを目の当たりにし、考察することができたことは、我々にとってきわめて貴重な知的経験であったといえる。この知識を将来の感染症の克服のために生かすことが、我々の課題である。抗生物質の耐性のメカニズムは、薬剤を変化させ不活化する場合や、菌側の抗生物質の作用部位の変化により薬剤が結合できなくなる場合が知られている。このような、いわば一次的な変化への対応としては、抗生物質の半合成により抗生物質の構造改変が一般的な解決策である。しかし、ここで問題とするブドウ球菌のグリコペプチド耐性は、少しメカニズムの質が異なっている。現在までに16のバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)が7カ国から分離されている。そのいずれもが細胞壁の肥厚を特徴としている。実験的に、培地の組成を変えたり、感受性変異株を作製して細胞壁の変化を観察すると、グリコペプチド耐性が、細胞壁の厚さとよく相関することがわかる。この場合、グリコペプチドの作用点に変化はなく、その作用点にグリコペプチドが到達することを細胞壁の肥厚が妨げている。このようなメカニズムは、生物学的な fitness を考えると菌が他の菌を抑えて地域に蔓延するには不利である。そのことがここ数年間のVRSAの増加が顕著でない理由であろう。しかし、それにも関わらずグリコペプチドによる治療が奏効しない症例は多くある。本講演では、その理由を考察し、グリコペプチドによる治療効果を上げるにはどのような方法があるか私見を述べる。

文献 Hiramatsu, K. 2001. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new paradigm of antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases* **1**:147-155.

特別報告

「MRSA 腸炎の現状と問題点」

高浜市立病院外科
石川 周

【目的】今回、バンコマイシン散の適正使用を考察する目的で、MRSA腸炎（以下腸炎）の現状と問題点を中心にアンケート調査を実施した。【方法】本学会評議員（内科、外科、泌尿器科）の所属施設、全国大学病院消化器外科教室ならびに日本消化器外科学会認定施設（一部）を対象に書面によるアンケート調査を実施した。【結果】226施設（回収率50%）より回答を得た。腸炎の経験は全体で189施設（83.6%）で認められ、うち内科27施設（69%）、泌尿器科8施設（53%）にも認められた。腸炎の重要な症状には、水様性下痢、発熱が多いものの、腹満、腹痛、イレウスなどの腹部症状、ショックなど多彩であった。便からのMRSA検出は必須が58%であったものの、重要であるが必須ではないが41.5%にみられた。腸炎診断時に*C. difficile*の検査を93.4%が必要、又は、できれば施行、と回答した。腸炎の確定診断については現在の検査方法では少し疑問であるが42.7%にみられた。バンコマイシン散による治療開始時期は腸炎が疑われた時点で75.9%と多くを占めていた。又、投与期間に関しては7日間までが73%を占めていた。尚、腸炎治療時にバンコマイシン散経口投与以外に抗MRSA薬の全身投与を41.2%が考慮していた。VRE検出を209施設中20施設（9.6%）に認めたが、バンコマイシン投与との因果関係については、関連が疑われた6、関連はなかった8、不明6であった。今後のバンコマイシン散（注）の使用に関して、制限すべきが37.7%、安易な使用は慎む60.4%であった。【考察】今回の調査で、腸炎は外科以外に内科、泌尿器科でもみられ、臨床症状としては下痢、発熱以外にも多彩な症状を認め、便培養が全てではない意見も多く、そのため確定診断は容易ではないとの回答も多かった。治療としてのバンコマイシン散は腸炎が疑われた時点で開始され、その投与期間は概ね7日ないしそれ以内であることが認められた。VREが既に10%弱の施設より検出されており、今後のバンコマイシンの使用に関して制限または慎むべきである意見が多くを占めていた。

「クリニカルパス導入と抗菌薬療法」

NTT 東日本関東病院外科
小西 敏郎

クリニカルパス（以下CP）は近い将来わが国にも導入されるであろうDRG/PPS (diagnosis related groups/ prospective payment system)への対応策として注目を集めている。当院では1997年8月よりCPによる入院管理を開始した。これまで外科では胃癌・ソケイヘルニア・痔核・胆石症・乳癌などの手術治療にCPによる入院治療を行ってきた。さらには術後15日で退院する食道癌のCPも作成して順調に実施している。また当科では1999年より、日本環境感染学会の日本病院感染サーベイランス (Japanese Nosocomial Infection Surveillance, JNIS)の事務局として、外科手術部位感染 (SSI)について疫学調査を全国的に開始している。これまでの実績ではCPによれば確かに入院期間は短縮し、入院費用は低減するとの結果がえられている。また周術期の抗生物質は薬剤の種類が限定され、投与期間も短縮し、投与量も減少したが、術後の感染症が増加することはない。たとえ合併症がおきても、CPで管理すれば無駄な入院期間は減少し、入院コストも効率化される。医療費の軽減と入院期間の短縮の見地からCPが注目されているが、治療の質の向上、標準的治療の提供、術前・術後管理のシステム化、医療資源の節約など高質の医療を提供するために、そしてなによりも患者満足度と医療従事者の協調性の向上のためにCPは必要である。さらにEBMに基づいたパスの作成により医療内容の標準化がえられ、標準からの変動・異常を発見しやすいのでCPの導入・作成・実施によりリスク管理の向上を図ることができる。またこれからの課題である電子カルテ化やオーダーの自動化に対応できる利点があり、カルテレス・フィルムレスの新システムを導入した当院でもCPの電子カルテへの組み込みを開始しているので紹介する。

シンポジウム 1 「感染症診療に対するガイドラインは必要か」

司会のことば

川崎医科大学呼吸器内科 松島 敏春
産業医科大学泌尿器科 松本 哲朗

医療の質の標準化と共に、エビデンスに基づいた根拠のある診療を行う目的や、診療報酬の定額性導入などの影響から、種々の分野でガイドラインの設定が進められている。

感染症領域では新興・再興感染症の増加、宿主の感染防御機構の障害に基づく日和見感染の増加、さらに、種々の抗菌薬に対する耐性菌の増加などがみられている。このような観点から、より有効で、安全性を考慮し、耐性菌の蔓延をも防止するような抗菌薬の適正使用が必要とされている。そこで、各種感染症に対する診療ガイドラインの設定が試みられつつあり、いくつかのものはすでに発表され、一般診療に供されている。様々な病態と種々の起炎菌による感染症を一律に論じることは困難であり、必ずしもエビデンスが得られるものでもない。従って、ガイドラインの作成には各専門家の経験的な意見が反映されがちであり、意見の一致を得ることが困難な場合も少なくない。また一方では、ガイドラインの設定は各医師の自由な診療に制限を設けることにも繋がりがかねない。

このような点に鑑み、種々の感染症領域でのガイドラインの設定の必要性和ガイドラインが設定された場合の功罪などを検討し、ガイドラインが必要とすれば、理想的なガイドラインは如何なるものであるかを討論すべく本シンポジウムが企画された。

シンポジストには内科領域、外科領域、耳鼻科領域、泌尿器科領域から代表して出て頂き、各領域でのガイドラインの設定の現状とその意義について発表して頂く。種々の領域からの忌憚のない意見を頂き、ガイドラインの必要性を討論し、理想のガイドライン設定に必要な事項を整理したい。何らかの結論が得られれば幸いと考えている。

1. 内科領域

長崎大学医学部第二内科

○朝野 和典
河野 茂

2000年、日本呼吸器学会から「成人市中肺炎診療の基本的考え方」(呼吸器学会市中肺炎ガイドライン)が公表された。呼吸器学会ガイドラインの成立の主旨は、肺炎治療の治療法の向上と経費の軽減を大きな柱にしている。

「ガイドラインが必要か?」という問いかけへの答えは、ガイドラインが対象とする感染症、患者群、医師によって異なってくる。そこで、呼吸器学会市中肺炎ガイドラインをたたき台として、議論を進めたい。

市中肺炎は開業医から病院勤務医まで幅広く診療を行っている最もポピュラーな疾患のひとつである。その原因微生物は肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌から非定型肺炎の原因となるマイコプラズマ、クラミジアなどまで幅広い。これらの病原微生物の治療には選択する抗菌薬が異なり、かつ耐性菌の増加によって抗菌薬の選択法が難しくなっている。適切な選択を行わないと肺炎が重症化したり、危険因子のある患者では致死的となりうる。このような状況で市中肺炎の治療は確実に難易度を増していると言える。現在ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の蔓延は最も汎用されてきたセフェム系抗菌薬に対する信頼性を著しく低くしている。しかもこの変化はほんの10年程度の経過で起こったことであり、さらに現在はBLNAR、キノロン耐性肺炎球菌などさらに進化した耐性菌が問題となっている。

ガイドラインはこのように複雑化する細菌の耐性の防止と進歩する治療薬の有効な使用のために必要であることが理解される。それ故、ガイドラインの推奨する治療法と治療薬の選択は、up to dateな改訂が必要条件である。アメリカ感染症学会(IDSA)の市中肺炎ガイドラインは3年目で更新された。

以上の議論を通じて、ガイドラインが必要であることは明らかであると結論付けることができる。今後さらに、経済性という観点からの議論の深まりが必要であることも強調したい。

シンポジウム 1 「感染症診療に対するガイドラインは必要か」

2. 外科領域

NTT 西日本東海病院外科

大久保 憲

近年、先進諸国においては、臨床における各種のガイドラインの見直しが盛んに行われている。科学的根拠あるいは臨床的論拠のある合理的な対策が選択され、非合理的な治療法や対策が廃止されるという見直しの時代へと進んできた。

そもそも診療ガイドラインは、患者の利益を向上させるために、Evidence based medicine を念頭においた治療を実践する上で、患者治療でのケアプランを検討する時に参考にされる指針となるべきものである。示された治療を正確に行うためのものではなく、また、医療レベルの平均化や画一化のためでもない。考え方の基本を示すことにより、医療レベルを向上させ、いわゆるボトムアップにつながるものでなくてはならない。必要な時に情報を容易に入手できるような標準参考書という位置付けである。

したがって、ガイドラインは作成時点での知識の集約であり、定期的審査により、時流にあわせて改定する必要がある。特に根拠となる情報として無作為化対照群設置二重盲検試験 (randomized, controlled, double-blind studies) に最大の信頼をおいている。

すでに 90%以上の者が既に行っているような事項はスタンダードというべきであり、おおむね 80%程度の有効性もしくはコンプライアンスを目指すものがガイドラインの範疇である。一方 50%程度の有効性を示す事柄はオプションとして適宜取り入れていけばよい。

利用価値が高く、信頼がおけるガイドラインを目指すには、作成チームが草稿をまとめて諮問委員会にはかり、機関誌もしくは報告書に掲載して広く会員の意見を求める。そして公開のコンセンサスミーティングにおける討議を踏まえ、適切なコメントを取り入れて正式発表を行うという手段を取らなくてはならない。

外科領域における感染症診療のガイドラインは不可欠であり、利用価値の高いものを完成させるための方策について考えてみたい。

3. 耳鼻咽喉科領域

藤田保健衛生大学坂文種報徳曾病院耳鼻咽喉科

○鈴木 賢二
西村 忠郎

(目的) 近年米国においては、小児中耳炎、副鼻腔炎等のガイドラインが示され、推奨治療薬が示されている。本邦においても耳鼻咽喉科領域診療のガイドラインの必要性について中耳炎をはじめとしていくつかの報告がある。さらに全国の耳鼻咽喉科専門医に対し、ガイドラインの必要性に関する意識調査をアンケートのかたちで施行した。これらの詳細につき報告すると共に演者らが推奨する耳鼻咽喉科領域主要疾患に対するガイドラインを示したい。

(方法) 全国の総ての大学耳鼻咽喉科学教室に対し、ガイドラインの必要性に関するアンケートを施行し、本邦の耳鼻咽喉科専門医の耳鼻咽喉科領域疾患に対するガイドライン策定についての考え方の調査を施行した。また最近施行した耳鼻咽喉科領域感染症サーベイランスにおける主要疾患よりの検出菌、薬剤耐性等を検討し、選択すべき薬剤に付き考察し、耳鼻咽喉科領域主要疾患に対する治療ガイドラインの試案を示したい。

(成績と考察) 全国大学耳鼻咽喉科学教室に対するアンケートでは、ほとんど総ての教室は中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎などの耳鼻咽喉科領域主要疾患に対するガイドラインが必要であり、それらは急性と慢性に別けるべきと考えておられ、一部にはさらにそれらを成人と小児に分けるべきであるとの意見もみられた。耳鼻咽喉科領域においては主要疾患に対するガイドラインが必要と認識されていることが判明した。これらの詳細と、全国サーベイランスの検出菌、耐性菌の成績を考慮して、ガイドラインの試案を提唱してみたい。

4. 泌尿器科領域

泌尿器科領域感染症における 治療ガイドラインの意義について

産業医科大学泌尿器科

高橋 康一

泌尿器科領域感染症中尿路感染症と尿道炎は泌尿器科以外でも治療する機会が多い。これらの感染症の治療成績は、新たな抗菌薬の出現があっても、必ずしも飛躍的に向上したとはいえない。その要因には細菌の抗菌薬耐性化に加え、抗菌薬選択基準の曖昧さ、治療期間の明確な基準がないこと、適切な治癒判定がないまま治療が終了されることなど、抗菌薬適正使用が十分ではないことがあげられる。

既に尿路感染症における抗菌薬の評価に関してはIDSAのガイドラインやUTI薬効評価基準、尿路感染症臨床試験ガイドラインがあり、さらに本年総会で泌尿器科感染症に対する新規微生物薬の治験実施計画書と症例報告書（第1版）が示された。これらのガイドラインには治療上参考とすべき点が多いが、あくまで新規薬剤の評価が主目的であり、治療指針を第一の目的においては無い。尿路感染症の適切な治療には、治療者は次にあげる点に十分な知識をもつ必要がある。

1) 尿路感染症の正確な診断（複雑性と単純性の鑑別を含む） 2) 治療の適応 3) 選択すべき薬剤 4) 投与方法 5) 適切な薬剤投与期間 6) 治療効果判定
逆にこれらのことを示したガイドラインは泌尿器科も含めた一般臨床医にとって意義のあるものと思われる。

一方尿道炎においては CDCや本邦性感染症学会のガイドラインが既に存在する。しかし耐性菌の出現により治療指針は必ずしも現状に則さなくなってきた。例えば経口セフェム耐性淋菌の出現で1999年の本邦性感染症学会の提唱する治療法は必ずしも有効とは言えず、またCDCのガイドラインも本邦の保険診療範囲で可能な治療法とは言えない。その結果本年度性感染症学会のガイドラインは大きく変更されている。

今回泌尿器科領域感染症特に尿路感染症と尿道炎に関して、治療上の現在の問題点に注目し、その対策を含んだガイドラインの有用性、意義について考察する予定である。

シンポジウム 2 「性感染症をとりまく治療薬の変遷」

司会のことば

愛知医科大学産婦人科 野口 昌良
神戸大学大学院医学系 荒川 創一
研究科腎泌尿器科学

性感染症が増えている。熊本を班長とする厚生労働省性感染症センチネル・サーベイランス研究班によると、2000年度のわが国における性感染症の10万人・年対罹患率は約560で、女/男比は1.31と女性に多い。1998年度、1999年度、2000年度と、性感染症全体、性器クラミジア感染症、淋菌感染症のいずれもが、その罹患率に増加傾向を示している。クラミジア感染については、無症状保菌者までを含め推計すると、年間約100万人がその洗礼を受けていることになる。性器クラミジア感染症、淋菌感染症とも、特にティーンエイジャーでの罹患者の増加が目立ち、その背景には性の自由化、若者の知識の欠如や無防備、等々が指摘されている。HIV感染者は、献血の成績から過去10年間で約10倍に増えていることが推定されている。性器粘膜感染である淋疾、クラミジア性器炎罹患患者では、HIVウイルスの感染が成立しやすく、その連鎖が懸念される。今こそ、医療従事者による啓蒙が急務と考えられる。そのために、常に性感染症の最新の知識を得ておくことが求められる。特に適正な治療がいかにあるべきかは、本学会としてもコンセンサスを模索していく使命がある。本シンポジウムでは、性感染症のうち、代表的な疾患として、梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペス感染症、尖形コンジローマ、HIV感染症について、現時点での最も新しい治療の考え方を中心に、それぞれのエキスパートから解説いただく。薬剤耐性化も、特に淋菌においては深刻な問題となりつつあり、性感染症をターゲットにした新規抗微生物薬の開発も、積極的に考えていくべき時にきていると思われる。

本シンポジウムから、性感染症治療の現状と課題を認識していただき、公衆衛生的にみて重要な局面にあるわが国の本領域に対して、多方面からその研究に目を向けていただきたい。

1. 梅毒 正しい投与期間の考え方

大阪府立万代診療所
大里 和久

梅毒は梅毒トレポネーマ *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Tp) の感染による慢性の全身性の性感染症 (STD) である。症状のある顕症梅毒と症状の無い潜伏梅毒に分かれるが、実際の診療では献血時や、集団検診、妊婦検診、人間ドック、他病時や術前検査などで偶然発見される潜伏梅毒が多い。又、感染力がある初めの2年を早期梅毒と呼び、それ以降の感染力が無くなる時期を晩期梅毒と呼んでいる。早期梅毒はさらに早期顕症梅毒 (1期梅毒、2期梅毒) と早期潜伏梅毒に分かれ、前者は特有の梅毒疹が見られるので診断は容易である。後者の診断には梅毒血清反応検査、即ち抗梅毒抗体検査を用いるが、検査が陽性の間は梅毒が治癒していないと誤解している医療関係者が少なくない。梅毒の診断、治療で重要なのは感染力のある早期梅毒である。

治療の目的はTpを死滅させることであって、梅毒血清反応を陰性にするのではない。要点は他の感染症と同じく十分な量の薬剤を必要な期間投与することである。半世紀にわたってペニシリン剤が著効薬であり、未だペニシリン耐性Tpの報告はない。妊娠時にも安心して使用できる第1選択薬である。0.018 ng/ml以上の血中濃度が殺Tp量であるが、速やかにTpを除去するにはできる限り大量の投与が必要である。Tpの分裂時間は30-33時間でこれを最低数回カバーするには少なくとも7日間の血中殺Tp濃度を維持しなければならない。晩期梅毒ではTpの分裂時間が延長するので治療期間も長くなる。治療の主対象は早期梅毒であるが、現実には感染時期が不明というのが大半であり、このような場合には晩期梅毒とみなして治療する。治療期間は早期梅毒で4週間、晩期梅毒で8週間である。抗生物質による治療歴があり、抗体価がすでに“低い”範囲に入っている場合は治療の必要はない。これらの人々はもはや梅毒患者ではなく単なる抗体保有者である。

2. 淋菌感染症—抗菌薬と耐性菌の変遷について

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

田中 正利

1940年代にペニシリンが淋菌感染症の治療に導入され、ほぼ30年間は良好な臨床効果を示していた。しかし、1970年代になりペニシリンのMICが0.5 µg/ml以上の低感受性株が分離されはじめた。そして1976年には海外でペニシリナーゼ産生淋菌(PPNG)がはじめて分離された。わが国でもPPNGは1979年に分離され、その分離頻度は年々徐々に上昇し、1980年代後半では15%前後にまで達した。そこで1980年代半ばより臨床の現場に登場し、PPNGを含めた淋菌に優れた抗菌力を示すニューキノロン系薬が、本感染症に対し第一選択薬として汎用されてきた。しかしながら、1990年代に入りニューキノロン系薬に耐性を示す淋菌(キノロン耐性淋菌)が急増してきた。また、PPNGやキノロン耐性淋菌にも良好な抗菌力を示していたセフェム系薬に耐性を示す淋菌も最近出現している。このように淋菌は次々に薬剤耐性を獲得してきた。

我々は、1993~2000年に福岡市で分離された938株の淋菌を対象に各種薬剤耐性淋菌の年次推移を検討した。キノロン耐性淋菌(CPFX MIC ≥ 1 µg/ml)の分離頻度は1993~94年の6.6%から急増し、2000年では40.0%であった。PPNGの分離頻度は1993~94年の7.9%から年々低下し、2000年ではわずか0.5%であった。しかし、染色体性ペニシリン耐性淋菌(PCG MIC ≥ 2 µg/ml、non-PPNG)の分離頻度は1993~94年で12.6%、2000年でも27.4%と高かった。2000年におけるテトラサイクリン耐性淋菌(TC MIC ≥ 2 µg/ml)、セフェム低感受性淋菌(CFIX MIC ≥ 0.5 µg/ml)の分離頻度は、それぞれ24.7%、3.2%であった。このようにPPNGを除き、各種薬剤耐性淋菌の分離頻度は増加傾向を示し、臨床の現場でもそれら系統の薬剤の臨床効果は低下してきている。従って、各種薬剤耐性淋菌の蔓延を考慮した新しい性感染症の診断・治療ガイドライン(日本性感染症学会2001年度版)に沿って、淋菌感染症に対する抗菌薬を選択することが重要である。

3. 性器クラミジア感染症

抗菌薬の変遷と投与期間について

神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座
腎泌尿器科学分野

○田中 一志、荒川 創一、守殿 貞夫

Chlamydia 属は、*C.trachomatis*、*C.pneumoniae*、*C.psittaci*、*C.pecorum* の4種に分類され、その中の *C.trachomatis* が性器感染を引き起こす。女子では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患、男子では尿道炎と精巣上体炎を発症する。

クラミジアは偏性細胞寄生性の微生物で、一般細菌と同様にDNAとRNAの両者をもつが、ウイルスと同様に細胞寄生性であるため一般の液体培地による試験管内培養はできず、HeLa細胞などのcell lineを必要とすることが一般細菌と異なる。クラミジアの感染はEBの宿主細胞への吸着、宿主細胞によるEBの貪食によって成立し、EBは貪食胞内でRBに変換後増殖し、再びEBに成熟変換する。その後宿主細胞は崩壊し、放出されたEBのみが、新たな宿主細胞に感染する。この増殖サイクルに約72時間を要する。

我が国では、従来性器クラミジア感染症の治療に対しては、テトラサイクリン系薬、マクロライド系薬が中心で、投与期間は2週間から4週間が一般的とされていた。1999年の日本性感染症学会のガイドラインでは、テトラサイクリン系薬、マクロライド系薬もしくはニューキノロン薬の2週間投与、および適応外ではあるがアジスロマイシンの1gの単回投与が推奨されている。2001年の同ガイドラインでは、テトラサイクリン系薬、マクロライド系薬もしくはニューキノロン薬の1~2週投与となっている。CDCのガイドラインではアジスロマイシンの1gの単回投与とテトラサイクリン系薬、マクロライド系薬もしくはニューキノロン薬の1週間投与が推奨されている。

現在クラミジア性尿道炎に対しMINO、DOXY、CAMいずれかの薬剤で7日間投薬治療での臨床効果を検討している。その結果を含め、今後の治療薬と投薬期間についても考察する予定である。

シンポジウム 2 「性感染症をとりまく治療薬の変遷」

4. 性器ヘルペス感染症

新しい抗ヘルペス薬の動向

東京慈恵会医科大学皮膚科

本田まりこ

米国 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)では、年6回以上再発する性器ヘルペス患者に対して、患者本人の治療だけではなく、精神的苦痛の除去のためにも、または他への感染予防のためにも、抗ウイルス薬を毎日一定量内服することを奨めており、我が国でも認可されるべき治療法である。また、コンドームの使用およびワクチンの開発の推進も行っている。

現在、欧米で使用可能な抗ヘルペス薬にアシクロビル、バラシクロビル、ファンシクロビル、ピダラビン、イドクスウリジン、ガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビル、トリフルオロチミジン、ロブカビル、ペンシクロビルなどがあり、開発進行中の抗ヘルペス薬に、免疫賦活薬として Resquimod (経口および外用), Herpes simplex glycoprotein vaccine, DISC-HSV-2 (ワクチン) が、インターフェロン・アゴニストとして Bropirimine、作用機序不明である ME-609 (外用) がある。今後本邦で必要と思われる薬剤は、ファンシクロビル、シドフォビルであり、ワクチン療法の治験も進めていくべきであると思われる。

5. 尖形コンジローム

海外における治療の実状と問題点

長野赤十字病院産婦人科

菅生 元康

尖形コンジロームはヒトパピローマウイルス (HPV) 6, 11型感染による性器疣贅である。尖形コンジロームの診療では診断、治療のいずれにも大きな問題が存在する。まず診断では問診、視診や組織診断が国際的にみても臨床診断法の主体である。ウイルス学的診断法 (DNA 診断) が実験室検査の域を出ていない現状では診断の精度は医師の技量に左右され、HPVによらない疣贅状疾患が尖形コンジロームとされる可能性を排除できない。一方、治療では日本においては治療薬が未承認でもつばら切除や冷凍療法、レーザー治療などの物理学的治療法に頼らざるをえない。

米国では podophyllin (細胞分裂阻害剤), cidofovir (シトシンアナログ系抗ウイルス剤), imiquimod (免疫賦活剤) などの薬剤が臨床応用されており、それらの局所投与による治療が広く行われている。しかしこれらの薬物治療や物理学的治療によっても治療効果は充分とは言い難く理想的な治療法の登場が期待されている。

6. HIV 感染症 特殊病態下における 治療 妊婦の垂直感染をめぐる

国立名古屋病院産婦人科

戸谷 良造

1981年エイズが出現した。当時人類は抗ウイルス剤として、ヘルペスへのアシクロビルという有効な抗ウイルス剤を開発しており、この新興致死感染症に対しても人類は比較的短期間に対応し今日に至っている。ウイルスの同定が直ちになされ、治療薬も早期に開発された。その背景には、ウイルス学や分子生物学の進歩が本疾患に対応し得るレベルにあったことに因る。最初に認可された抗 HIV 剤は AZT であるが、本剤は人類が長年取り組んで来た制癌剤を基に開発された。本剤の抗 HIV 作用が HIV 母子感染防止効果により確定されたことは興味深い。当時、抗 HIV 剤の効果は免疫能改善効果、エイズ死亡者の減少効果など、制癌剤効果判定基準に準じていた。AZT を用いた治験 ACTG076 の顕著な HIV 母子感染防止効果は、抗 HIV 剤の短期検定法ともなり、その後多くの核酸系抗 HIV 剤、非核酸系抗 HIV 剤、プロテアーゼ阻害剤を生んだ。

約 30% の母子感染率を 8% に抑制した ACTG076 治験以降、陣痛発来前症例のみの再評価により 2% への抑制が可能であること、子宮収縮は母子感染を増強させることが判明した。妊婦への抗 HIV 剤投与による薬害は危惧されつつも、HIV 感染児の予後が不良であることから、母子感染率効果が重視されてきた。しかし、抗 HIV 剤による乳酸ケトアシドーシスによる子宮内胎児死亡、母体死亡例の発生が報告され、ddI、d4T は妊婦への投与を控えるよう警告が出された。妊婦には肝、脾、腎などの主要代謝臓器に大きな負荷が懸る。妊婦への抗 HIV 剤投与は、これらの臓器に更なる負荷を課すこととなる。HIV 母子感染防止効果を維持し、かつ安全な抗 HIV 療法が求められねばならない。

ワークショップ 1 「術式別にみた予防薬剤の選択と使用期間」

司会のことば

広島大学医学部総合診療部 横山 隆
岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 公文 裕巳

術後感染予防のための抗菌薬投与は創外感染の予防までを考慮するものではなく、手術部位感染の発症阻止を目的とするものであり、「術中の微生物汚染の負荷を宿主の感染防御レベルにまで低下させるために期間を限定して実施する補助手段である」という認識が本邦においても浸透してきた。一方、手術部位感染の危険因子と予防手段について、それらを明確に実証した研究は少ないだけでなく、外科系の異なる領域と多彩な術式に一般化して適用することは必ずしも容易ではない。また、外科系各科において低侵襲性を目指す鏡視下手術が近年急速に普及してきており、開腹手術との比較という観点からも検討すべき課題が残っている。したがって、対象臓器、手術術式、手術時間、宿主の感染防御能、手術創の分類、ならびに、術中の細菌汚染の菌種と菌量にもとづいて、有効性、耐性菌の選択性、安全性と経済性の観点から、個々の手術について術後予防抗菌薬としての適正な薬剤の選択、その投与方法と投与期間を標準化していく作業が急務である。

本ワークショップでは、外科、泌尿器科、産婦人科における代表的な手術を、開腹手術と鏡視下手術とでそれぞれひとつずつ選択し、原則として比較試験の成績にもとづいて術式別にみた予防薬剤の選択と使用期間について、大毛、水元、山田、門田、藤原、保田各先生に検討頂いた。開腹手術としての大腸切除術、前立腺全摘除術、子宮全摘除術、ならびに、鏡視下手術としての胆嚢摘除術、前立腺切除術、卵巣手術はそれぞれ異なる臨床科の手術であると同時に、術式による差を外科系全体として考察するのにふさわしい内容の組み合わせになったと考えている。本ワークショップが術後感染予防薬剤の選択と使用期間の標準化ならびに抗菌薬の適正使用という今日的課題への取り組みの一助となることを期待している。

1. 外科 大腸切除術における 予防抗菌薬の選択と使用期間

広島大学医学部第一外科，同総合診療部

○大毛 宏喜、竹末 芳生、檜山 英三*
今村 祐司、沖井 一哉、横山 隆*

【目的】大腸切除術では、術前経口抗菌薬使用の是非を含めた腸管前処置法と、術後予防抗菌薬の使用期間が問題となる。近年再評価されている、術前日ごみの経口抗菌薬投与を中心にしたこれらの問題について考察した。【方法】大腸癌待機手術を対象とし、1群（機械的処置単独群）45例：ニフレック服用のみ、2群（術前日抗菌薬投与群）45例：術前日経口抗菌薬（カナマイシン、メトロニダゾール 500mg 3回）+ ニフレックに分け、術前抗菌薬投与前糞便・腸粘膜拭い液・閉腹前腹腔内洗浄液の細菌培養を行い、術後感染率も併せて検討した。予防抗菌薬は cefmetazole を術後3日間使用した。【結果】両群間の患者背景、施行術式は同様であった。術中腸粘膜拭い液の菌検出率は1群では全例菌陽性であったが、2群では25例(65.8%)であり、とくに嫌気性菌は15.8%と低率であった。グラム陽性菌・真菌の検出率は差を認めなかった。術中汚染の示標となる腹腔内洗浄液菌陽性率は1群は18例(40%)、2群は6例(15.8%)であり有意差を認め、1群で嫌気性菌が高率であった。予防抗菌薬の耐性菌は両群とも低率であった。MRSA は2群で1例検出されたが、術前糞便中 MRSA 保菌者であった。術後術野感染は1群：8例（17.7%、創感染6例、縫合不全2例）、2群：5例（13.1%、3例、2例）で差を認めなかった。腹腔内洗浄液菌検出の有無による術野感染率は、1群：菌陽性例16.7%、菌陰性例18.5%、2群：菌陽性例33.3%、菌陰性例9.3%と1群では術中汚染と術野感染に相関を認めなかった。両群とも腹腔内洗浄液検出菌と術後感染起炎菌の一致した症例はなかった。【考察】術前日経口抗菌薬投与では耐性菌の増加はなく、術中汚染も低率であったが、術中汚染が高率の機械的処置単独でも術後予防抗菌薬3日間投与により感染率の増加は認めなかった。この結果より現在我々は腹腔内大腸手術では術前経口抗菌薬は使用せず、術中汚染により感染率が上昇すると考えられる骨盤内手術などで使用している。また予防抗菌薬の投与期間の短縮が今後議論される場合には、我が国でも術前経口抗菌薬投与が再評価される可能性がある。

ワークショップ 1 「術式別にみた予防薬剤の選択と使用期間」

1. 外科 腹腔鏡下胆嚢摘出術における ニューキノロン経口薬の予防的投与

九州大学大学院臨床・腫瘍外科

○水元 一博、清水 周次
江口 徹、田中 雅夫

【目的】腹腔鏡下胆嚢摘出術(LSC)は日帰り手術も可能な低侵襲性手術であり、従来の開腹手術に比べ明らかに術後感染は低率である。また、術後当日から経口摂取が可能であり、経口抗生剤の予防的投与が可能である。今回の研究では、従来法のセフェム系第2世代抗生剤静脈内投与方法とニューキノロン系抗生剤経口投与方法を比較検討した。

【対象と方法】九州大学臨床・腫瘍外科と関連施設においてLSCを行った257例を対象とした。セフメタゾール(CMZ群:120例)は、執刀時に1gを静脈内投与し、以後12時間毎に同量を3日間投与した。レボフロキサシン(LVFX群:137例)は、執刀の2時間前に200mgを経口投与し、12時間毎に同量を3日間投与した。両群における術後感染症発生の有無、有熱期間、白血球数、CRPを比較して予防的抗菌効果を検討した。LVFX投与後の胆汁中と血清中のLVFXを測定した。

【結果】性差、年齢、身長・体重、手術時間、術前の体温・白血球数などの患者背景に両群間の差は無かった。

術後感染症は、CMZ群で腹壁感染2例、肺感染症1例(2.8%)があり、LVFX群では何れも見られなかった(0%)。術後胆道感染、腹腔内感染、尿路感染、敗血症、術後腸炎などは両群ともなかった。CRPはCMZ群に対し、LVFX群では早期に正常化した($P<0.001$)。

術後の体温もLVFX群では有意差をもって正常化した($P<0.0001$)。胆汁細菌培養では、CMZ群では23.8%、LVFX群では14%が陽性であった。LVFX投与群で、手術開始時の薬剤血中濃度は平均 $2.93\mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中に検出される大多数の最近のMIC90を上回っていた。

【結論】LVFX経口投与は、LSCに対する予防的投与方法として有用で適切な予防的抗菌療法であることが示唆された。

2. 泌尿器科 根治的前立腺全摘除術

産業医科大学泌尿器科

山田 陽司

【目的】根治的前立腺全摘除術は前立腺癌に対する開放性手術式で、術後ドレーン留置と約2週間の尿道カテーテル留置が必要なため、準汚染手術に分類される。われわれの関連施設における本術式の術後合併感染症の頻度をretrospectiveに検討すると共に、FMOXとSBT/ABPC3日間投与でprospectiveに行った検討結果を報告する。

【対象と方法】当施設と関連施設における①1998年より2001年4月までに、本術式における抗菌薬使用状況および術後感染症の合併についてretrospectiveに検討を行った。②1998年2月よりprospectiveにFMOXとSBT/ABPC3日間投与の比較検討を行った。

【結果】①137例での抗菌薬使用状況では、第1世代、第2世代セフェムまたはペニシリン系薬が91.2%に選択され、投与日数4.9日であった。ドレーン抜去は平均4.6日、尿道カテーテルは15.8日に抜去され、合併感染症は創感染、膀胱炎、骨盤内膿瘍が19.7%に認められ、起炎菌は創感染ではMRSA、膀胱炎では緑膿菌であった。②現在症例追加中であるが、SBT/ABPC投与群で有意に感染症合併率が低い。

【まとめ】根治的前立腺全摘除術における術後合併感染症は創感染が最も多く、対策としては術前処置を統一した調査が必要であろう。膀胱炎はカテーテル長期留置に伴うもので、早期抜去を可能とする術式の改良が望まれる。感染予防薬としてはSBT/ABPCが有用と思われた。

2. 泌尿器科

経尿道的前立腺切除術 (TUR-P)

岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学

○門田 晃一
公文 裕巳

TUR-P は準無菌手術であり、「術後感染阻止薬が必要である」とのコンセンサスは得られているものの、その投与方法(選択薬剤, 投与期間)については様々な議論がある。欧米では、主に β -lactam 薬ないしはフルオロキノロン薬の単回投与が検討されており、有熱性感染症の発症率は 5%前後と報告されている。一方、本邦における全国の多施設アンケート調査(1995 年)の結果では、 β -lactam 薬を中心とした注射薬が 2~10 日間(平均 4.6 日間)投与されていた。欧米の報告と比べ明らかに長期投与であったが、有熱性感染症の発症率はほぼ同等であった。近年の薬剤耐性細菌の出現や副作用、医療コストなどの問題を考えると、我が国においても、より短期間の投与方法を検討する必要がある。我々は第 1 世代セフェム薬を選択して、1 日投与と 3 日投与の比較試験を実施したが、有意差はないものの 3 日間投与のほうが優れた結果であった。一般的に術後感染阻止薬はペニシリン系ないしは第 1, 2 世代セフェム薬の使用が推奨されているが、尿路に基礎疾患を有する患者では潜在的な尿路感染症の存在を考慮すべきであろう。すなわち、①尿路病原性細菌の β -lactamase 産生率は決して低くないことから、 β -lactamase に安定であること、②グラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を有することが必要と考える。そこで、今回我々は SBT/ABPC を選択し、1 日投与と 2 日投与の比較試験を実施中である。現時点では、両群とも術後感染症の発症率は 10%以下と低率であり、また重症感染症の発症も認めなかったことから、TUR-P の術後感染阻止として SBT/ABPC の 1 日投与の有用性を示唆する結果を得ている。ただし、術後の細菌尿陽性率は欧米の報告に比べ 2~3 倍高率であり、その原因の一つとして術後カテーテルの留置期間(欧米: 1~2 日間, 本邦: 約 4 日間)の違いが考えられる。欧米の Evidence に則した投与方法が必ずしも本邦で適切とは限らず、本邦の術後管理方法を考慮した投与方法の確立が必要である。

3. 産婦人科

子宮全摘術と腹腔鏡下卵巣手術

京都府立医科大学産婦人科

保田 仁介

産婦人科領域の手術である子宮全摘術と腹腔鏡下卵巣手術についてその予防薬剤について検討した。

一般的な子宮全摘術には子宮悪性腫瘍の根治術である腹式広汎子宮全摘術と、その他の疾患で行われる腹式と腔式の単純子宮全摘術とがある。予防対象となる感染症は術創感染の他に腔管開放による上行や、また進行した悪性腫瘍では既に子宮傍結合式などに侵入している主にグラム陰性桿菌と嫌気性菌などによる骨盤内感染である。

子宮全摘術の術後感染の発症の有無は術後 4 日目には判定可能であったことから、薬剤の投与期間は手術日を含めた 4 日間以内とし、薬剤は FMOX、CMZ などの注射用第二世代セフェムを中心にして検討を行った。

その結果、単純子宮全摘術では 2 日間までの投与で十分と考えられ、また広汎子宮全摘術では症例によって配慮は必要であるが、3 日間でもよいと考えられた。

腹腔鏡下卵巣手術は多くの場合無菌手術と考えてよく、予防対象は術創感染であるが、子宮内膜症による内膜症性嚢腫では一部準無菌手術と考えるべきものがある。

予防薬剤については 1 日投与を検討した。初回投与は術開始直前とし、薬剤はペニシリンとして SBT/ABPC、PIPC、またセフェム剤である。

1 日投与の感染予防効果は良好であったが、1 例の内膜症症例で術後 2 日目に骨盤内感染の徴候があり、FMOX を使用した。

以上の検討について報告する。

3. 産婦人科 腹式単純子宮全摘術における 術後感染予防抗菌薬投与に関する検討

川崎医科大学附属川崎病院産婦人科

藤原 道久

〔目的〕今回、腹式単純子宮全摘術(以下ATH)を施行した症例に対して、piperacillin (PIPC)を用いて、術後感染に対する予防的化学療法のあり方について検討を行った。

〔方法〕ATH施行80症例をPIPC非投与群、手術当日のみ手術開始直後および術後にPIPC各2gの計4gを投与した1日投与群、同様に手術当日4gと術後1, 2日目に1日1g×2回の計2gを投与した3日投与群、同じく手術当日4gと翌日より1日1g×2回、4日間連続投与した5日投与群に分け、各群それぞれ20症例として、抗菌薬の投与期間、術後感染の発生頻度、手術前後のESR, WBC, CRP, Fever index (FI) およびFebrile morbidity (FM)などの項目について検討した。

〔結果〕1) 術後感染の発生頻度は、PIPC非投与群では術創感染3例、尿路感染8例の計11例、55%に認められた。PIPC1日投与群では2例、3日および5日投与群では各1例の尿路感染が認められ、PIPC非投与群の術後感染発生率はPIPC投与各群に比べ有意に高率であった。2) PIPCの投与期間を1日のみ、3日および5日投与の各群に分けて比較検討した結果、術後感染の発症に有意な差は認められなかった。3) PIPC非投与群において非感染群と感染群に分けて検討すると、CRP値は術後4日目および7日目で有意な差が認められたが、ESR, WBC, FIおよびFMでは有意な差は認められなかった。

〔結論〕1) ATHにおける抗菌薬の予防的投与は必要であり、その投与期間は1日でも有効性は得られたが、1日投与群では術後尿路感染の発生率がやや高いので3日間投与の方が望ましいと考えられた。2) 術後感染の指標として、熱型、WBCやCRP値などの推移を総合的に検討する必要があるが、特にCRP値の推移が最も有用であると思われた。

ワークショップ 2 「嫌気性菌感染症治療薬の選択基準」

司会のことば

大分医科大学第二内科 那須 勝
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設 渡邊 邦友

嫌気性菌を含む感染症（嫌気性菌感染症）が臨床的に疑われた場合、あるいは細菌検査で嫌気性菌の存在が証明された場合に、臨床医はどのような考え方で基準で治療薬の決定まで至るのか、至るべきなのかについて考える。ある感染病巣に嫌気性菌（外科領域の場合は *Bacteroides fragilis group* をさしていることが多いと考えられる）が通性菌と共存することがわかった場合、通性菌のみを主体に治療薬を選択する症例や最初から嫌気性菌を重視して治療薬を選択する症例があることがわかっている。また、嫌気性菌を最初から重視する場合でも、その感染プロセスに対する嫌気性菌のウエイトの置き方次第で、市販されている各種の抗嫌気性菌作用のある抗菌薬の中でどのような特性をもつ抗菌薬を選択するかが決まってくる。このように嫌気性菌を積極的に問題視する場合としない場合の違いが、一体どのような判断で行われ、抗菌薬の選択はどのような基準で行われているのか、また、行うべきであるのかを整理してみようと考えている。

今回は、基礎の立場から田中香お里先生に、検査室の立場から平松和史先生に、内科呼吸器感染症の立場から三笠桂一先生に、外科感染症の立場から竹末芳生先生に、産婦人科感染症の立場から三嶋広繁先生に、高齢者感染症の立場で山本俊信先生にこの点に関する話題、あるいは考え方を提示していただき意見交換をしたい。各領域の臨床医の嫌気性菌に対する認識度、わが国におけるその認識度と欧米の認識度との比較、さらには臨床医はいつどのような細菌検査結果を求めるかなど臨床に役立つ嫌気性菌を含めた細菌検査の今後のあり方についても考える予定である。

1. 基礎医学の立場から

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

○田中香お里
渡邊 邦友

嫌気性菌感染症には、*Clostridium botulinum* や *Clostridium perfringens* をはじめとする強い病原性を持つ *Clostridium spp.*によるものと、一般に臨床で多く見られる、好気性菌と無芽胞グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌およびグラム陽性桿菌などの嫌気性菌による混合感染がある。これらの感染巣では、好気性菌の繁殖による酸素分圧の低下や代謝産物の放出により、嫌気性菌の繁殖を促す環境が形成されると考えられる。部位によって異なるが、このような混合感染の病巣から多く分離される嫌気性菌としては、*Bacteroides fragilis group*、*Prevotella spp.*、*Porphyromonas spp.*、*Fusobacterium spp.*、*Fingoldia magna*（以前の *Peptostreptococcus magnus*）、*Micromonas micros*（以前の *Peptostreptococcus micros*）、*Peptostreptococcus spp.*があげられる。

混合感染におけるこれらの嫌気性菌の病原的意義については一部の菌種で研究されており、組織を傷害する酵素の産生や莢膜多糖による膿瘍形成誘導のほか、嫌気性菌の代謝産物等が宿主の白血球の貪食や殺菌能を抑制することが知られている。また、先にあげた嫌気性グラム陰性桿菌の中には、多様なβ-ラクタマーゼを産生するものがあり、白血球機能の抑制と同様に感染巣からの好気性菌の排除をさまたげる作用を持つと考えられる。このように、共存菌が相乗的に作用する病態では、もし好気性菌のみが感染菌としてとらえられ、治療の対象とされれば、治療期間の延長につながることも考えられる。

ここでは、嫌気性菌の病原因子とともに化学療法上、注意が必要と考えられる嫌気性菌の産生するβ-ラクタマーゼの種類と嫌気性菌の薬剤感受性の概要を示し、選択基準を考える上での一助としたい。

ワークショップ 2 「嫌気性菌感染症治療薬の選択基準」

2. 臨床細菌学の立場から

大分医科大学附属病院検査部

平松 和史

嫌気性菌は血液、気管内痰、膿、分泌物などから分離され、各種感染症に関与する重要な病原体である。大分医科大学附属病院検査部における各種臨床検体での嫌気培養件数は年間2000~2500件を推移している。またこれらの検体から分離された嫌気性菌の菌株数は65~244株であり、経年的には嫌気性菌の分離頻度は減少傾向にあった。このような分離頻度低下の原因としては検体を提出する側と検査をする側の両方に問題がある可能性がある。嫌気性菌は好気性菌などと混合感染することが多く、一般に臨床医の起炎菌としての嫌気性菌に対する認識は低い場合が多い。さらに近年の抗菌薬の進歩に伴い嫌気性菌もカバーする広域の抗菌薬がempiric therapyとして使用されることが多くなり、ますます嫌気性菌に対する認識が低下している可能性がある。一方、検査を行う検査部においては医療検査の多様化、効率化が年々強く唱えられるようになり、一人の検査技師に対する仕事量は増加している。さらに医療環境の急速な変化に伴い採算至上主義が掲げられ、混合感染の多い嫌気性菌感染症について好気性、嫌気性すべての細菌を同定し薬剤感受性試験を行っていくことは困難な状況になっている。しかしながら感染症治療薬の選択基準における最も基本的な根拠は起炎菌の同定と薬剤感受性試験の結果であることは言うまでもない。さらに*Bacteroides fragilis*などにおいて抗菌薬に対する耐性化の報告もある。こうした中、当院検査部における嫌気性菌の検査やその結果の現状を検証し、嫌気性菌感染症における治療抗菌薬の選択を考えていく上で必要な検査について文献的考察を加え、臨床細菌学あるいは検査部の立場から考えてみたい。

3. 呼吸器感染症の立場から

奈良県立医科大学第二内科¹ 同総合医療病態検査学²

○三笠 桂一¹、古西 満¹
前田 光一²

(目的)嫌気性菌は呼吸器感染症の原因菌として重要であることが、喀痰からの診断は容易ではない。嫌気性菌呼吸器感染症の治療にはその実態の解明が重要である。我々は経気管吸引法 (Transtracheal aspiration: TTA) で嫌気性菌を分離した症例の臨床的解析を行い、嫌気性菌呼吸器感染症の実態を検討したので報告する。(対象・方法)1990年4月から1998年3月までにTTAを行い、嫌気性菌を分離した呼吸器感染症42例について臨床病態別に解析した。

(結果)嫌気性菌の分離頻度は一般細菌分離症例の16.3%であった。呼吸器感染症の病態別に見た嫌気性菌分離頻度は肺膿瘍93.3%、院内肺炎22.7%、院外肺炎19.4%、慢性下気道感染症急性増悪26.7%、安定期1.6%、急性気管支炎3.0%であった。分離した嫌気性菌は *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella melaninogenica* が多く、また好気性菌との複数菌検出が多かった。使用した抗菌薬は第三世代セフェム系・カルバペネム系抗菌薬の単独もしくは *clindamycin* との併用が多く、41例は抗菌薬治療でのみで治癒した。しかし肺炎を発症した肺癌症例1例が抗菌薬治療が無効であった。

(結論)嫌気性菌は呼吸器感染症に広く関与し、治療には本菌を念頭に入れておくことが必要である。

4. 外科領域における嫌気性菌感染の予防と治療

広島大学医学部第一外科¹ 同総合診療部²

○竹末 芳生¹、大毛 宏喜¹
横山 隆²

【目的】下部消化管手術では嫌気性菌による術中汚染に対し予防的に経口抗菌薬による術前腸管処置や術中術後の抗菌薬全身投与が行われる。また大腸穿孔性腹膜炎や肝膿瘍などの一次感染では、ドレナージを行うとともに、嫌気性菌を念頭においた治療の抗菌薬の選択が行われる。そこで適切な嫌気性菌感染に対する予防と治療について検討した。【方法】1) 全国 19 施設の共同研究である外科感染症分離菌研究会のデータを用い嫌気性菌分離率を感染の種類別に検討した。また cephem 薬に対する耐性化が報告されている *Bacteroides thetaiotaomicron* の感受性の年次推移、分離頻度についても検討した。2) 大腸癌手術を対象とし、機械的腸管処置単独 45 例、術前日経口抗菌薬投与 38 例に分け、閉腹前腹腔内洗浄液の細菌検出率、術後感染率を検討した。3) 大腸癌機械的腸管処置施行 6 例において術後 4 日間 cefmetazole を使用し直腸粘膜拭い液の細菌数の変化を検討した。【結果】1) 分離菌中嫌気性菌の占める割合は、一次感染 45%と術後感染 27%に比べ高率であり ($p<0.01$)、術後感染の中でも汚染創では 50%と、清潔創 16%、準清潔創 25%に比し有意差を認めた。*B. fragilis* group の中の *B. thetaiotaomicron* は近年抗菌薬耐性を示しており、分離頻度も *B. fragilis* group の内 20%を占めた。2) 機械的腸管処置単独では腹腔内洗浄液菌陽性率は 40%であり、その 78%において嫌気性菌が検出された。Antibiotic preparation 施行群では菌陽性率は 16%と有意に低率であり、嫌気性菌は検出されなかった。しかし術野感染発症率に関しては嫌気性菌に有効な cefmetazole を予防投与することにより両群で差を認めなかった。3) cefmetazole 投与により腸内細菌叢における *B. fragilis* group は変化を認めなかったが、*B. fragilis* は減少し、替わって *B. thetaiotaomicron* が増加した。【結論】外科領域では疾患により嫌気性菌を念頭に置いた抗菌薬による予防・治療が必要と考えた。

5. 婦人科感染症の立場から

岐阜大学医学部産科婦人科

○三嶋 廣繁
玉舎 輝彦

産婦人科領域の感染症の原因菌は、外性器、内性器のいずれにおいても好気性菌、嫌気性菌、淋菌、クラミジア、トリコモナス等極めて多様であるが、婦人性器の細菌感染症では偏性嫌気性菌が関与する頻度が高く、膿瘍の形成や壊死などの組織変化をきたすことが多い。これらの感染症で偏性嫌気性菌は多くの場合、偏性好気性菌や通性嫌気性菌との複数菌感染であるが、嫌気培養には莫大な労力と費用が必要であるという先入観のために嫌気性菌検査は日常検査となっていないのが現状である。しかしながら、临床上、病態を正確に把握し、抗菌薬の適正使用を施行するためには、可能な限り嫌気性菌検査を施行するのが望ましい。

産婦人科領域では、グラム陰性桿菌の 4 属、すなわち *Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属が重要であり、これらは臨床材料からの分離頻度が高く β -lactamase 産生株が多い。

嫌気性菌感染症の治療では、有効な抗菌薬の投与は言うまでもなく、感染部位の状態に応じて、例えば膿瘍を形成した場合にはドレナージ療法の併用、蜂窩織炎のような状態になったらデブリッドマンというように外科的処置を必要とする場合がある。感染症の抗菌薬による治療に際しては、原因菌の決定は必須であるが、現実の臨床の場では、細菌学的検査の結果を待たずに治療を開始する empiric therapy を行わざるを得ない。最近では、各種の化学療法剤に耐性の嫌気性菌も増加しているが、この主な原因のひとつは、 β -lactamase 産生菌の増加である。特に、*Bacteroides* 属の *B. fragilis* 群、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属では、 β -lactamase 産生株が増加して

6. 高齢者感染症の立場から

名古屋市厚生院附属病院内科

山本 俊信

いる。また、嫌気性菌感染症に対しては、クリンダマイシン (clindamycin) などが推奨されてきたが、最近では耐性菌の増加が報告されている。従って、比較的 β -lactamase に安定で、抗菌スペクトルが広く、好気性菌はもとより、嫌気性菌全般に強い抗菌力を示すカルバペネム (carbapenem) 系抗菌薬は、嫌気性菌感染症の empiric therapy として適した薬剤である。また、 β -lactamase に安定で、嫌気性菌に比較的抗菌力が強いセファマイシン (cephamycin) 系のセフメタゾール (cefmetazole) や、組織移行性に優れたテトラサイクリン (tetracycline) 系のミノサイクリン (minocycline) なども有用である。しかしながら、カルバペネム系で耐性の原因となる metallo- β -lactamase 産生菌の報告も増加しており注意を要する。カルバペネム系抗菌薬は、切り札的に使うという考え方もあると思われるが、嫌気性菌が明らかに関与していると思われる場合や compromised host などには、時に第1選択薬として使用を考慮してもよいと考えられる。 β -lactam 剤と β -lactamase 阻害剤との合剤は、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属では、 β -lactamase 産生株が多くかつ多剤耐性株が増加しているので、これらの嫌気性菌感染症に対して有用性が期待できる。

高齢者における嫌気性菌感染症の多くは常在菌叢を構成する嫌気性菌による内因性感染であり、菌血症、歯周感染、誤嚥性肺炎、腹膜炎、胆道感染、褥瘡感染、婦人性器感染など多様な病態を呈する。また、特殊な病態として *Clostridium difficile* による偽膜性腸炎がある。これらの中から今回は、高齢者の嫌気性菌による菌血症と偽膜性腸炎に対する治療に関して検討した。

【菌血症】1986年から2000年までの16年間に当院で経験した菌血症306例の中で嫌気性菌を分離同定した症例は12例 (3.9%) であった。分離された嫌気性菌の内訳は、*Bacteroides fragilis* 6例を含む *Bacteroides* 属が8例、*Clostridium perfringens* 3例を含む *Clostridium* 属が4例であり、原発感染巣は胆道感染を中心とした腹腔内感染が多く、他施設の報告と同様の結果であった。諸家の報告を検討すると高齢者の腹腔内感染や褥瘡感染を原発感染巣とする菌血症では、*B. fragilis* などの嫌気性菌の関与を考慮した上で抗菌薬を選択し、高齢者における抗菌薬の体内動態も踏まえ投与量を決定する事が重要である。また、*B. fragilis* の薬剤感受性においてクリンダマイシンやカルバペネム系抗菌薬に対する耐性化が報告されており今後の動向に注意する必要がある。

【偽膜性腸炎】当院では1997年2月から5ヶ月間に6症例8エピソードの偽膜性腸炎を含む *C. difficile* による抗菌薬関連下痢症の集団発生例を経験した。本菌は嫌気性菌であるが、芽胞の形となると病院内の環境中に数ヶ月も生存する事が可能であり、病院感染の原因菌の一つとして注目されている。

C. difficile による抗菌薬関連下痢症に対する治療は可能であればまず抗菌薬の使用を中止することが第一である。本邦では腸管内に異常増殖した *C. difficile* を除菌するためにバンコマイシンの経口投与が一般的に行われているが、バンコマイシン耐性腸球菌の問題もありメトロニダゾールの経口投与を勧める意見もある。

司会のことば

神戸大学大学院医学系 研究科腎泌尿器科学 守殿 貞夫
第一製薬株式会社学術開発部 半田 光

1. 日本の臨床試験の現状 —欧米との比較—

日本抗生物質学術協議会
八木澤守正

世界に隆盛を誇っていた本邦における新規抗菌薬の開発は、1998年の新GCP完全施行を境として明らかに陰りがみられる。新規抗菌薬の承認数は、旧GCP体制下の1991～1995年の5年間に15件であったものが、臨床試験の質がとりわけ厳格に問われ始めた旧GCP体制の終盤以降の5年間(1996～2000年)には7件と落ち込んでいる。特に、1999年における新規抗菌薬の承認は皆無である。

かかる背景要因の一つに、新規抗菌薬には、既存薬剤にない医療上のメリットが、質の高い臨床試験をベースに明確に検証されなければならないというハードルの設定がある。従来の画一的な、横並びの臨床開発の手法そのものが、新規抗菌薬に期待された基礎的特性を活かしきれずに、既存薬と同レベルの評価しか導き得てこなかったことも事実である。つまり、新規抗菌薬の開発の足踏みは、臨床試験のあり方自体が否応なく見直されるべき時期にきている現れともいえる。

今一つの背景要因は、個々の臨床試験の進捗そのものの停滞である。例えば、経口抗菌薬の呼吸器感染症比較試験のエントリー期間を見ると、旧GCP体制下の1992～1993年には10ヵ月程度であったものが、新GCP告示の1997年以降になると30ヵ月前後にまで長期化している。このことから、開発企業は、欧米での臨床試験を先行させ、見通しがついた段階で、ブリッジ試験を中心とした国内開発に入る戦略を採るようになってきており、いわゆる「空洞化」が起こり始めている。

本ワークショップでは、新規抗菌薬の開発、特に臨床試験に対して指導的立場にある5名の演者に、本邦における臨床試験の現状の問題点とその打開策について、それぞれの経験や持論を発表いただき、それらを題材に議論を進める予定である。欧米に引けを取らない質の高い臨床試験を円滑に推進するために、今後試みるべき方策を提示できればと願っている。

医薬品の国際同時開発が積極的に進められている状況にありながら、国内においては臨床試験が停滞し、国外からの導入が一般化して、日本独自の新薬開発の空洞化が懸念されている。欧米における新薬開発がスピードを増しているのに比して、国内ではスピードが鈍化し、その時間的な相違は年々増大しつつある。

抗菌薬に関しては、特に国内開発の遅れが顕著であり、欧米では既に標準的な治療薬とされている抗菌薬が約10年後になり、ようやく国内で承認・発売されるという状況も生じている。

国内における新規抗菌薬の開発が、どの段階でどのように遅れているのか、個々の抗菌薬に関して見聞きすることはあるが、各種系統の抗菌薬の全体像を把握できる資料はないために、臨床試験を推進するための具体策を講じることができないのが現状である。

今般、国内製薬会社18社の協力を得て、開発中及び最近承認された抗菌薬26品目の開発経緯を概観する資料を作成中である。系統別・投与経路別に臨床試験各相の経時的な推移を解析し、国内における新規抗菌薬開発の遅延に繋がる問題点を浮彫りにして、会員各位の論議に的確な情報を提供したいと考えている。

既に2/3近くの品目に関して予備的な解析を行っているが、第1相試験着手の時点から承認を得るまでに平均で126ヵ月を要しており、第2相前期・後期・第3相試験に61ヵ月、承認審査に44ヵ月という、長期間を要していることが示されている。

国内における臨床試験では、段階的に各相を進めることが求められるが、欧米においては各相を融合または省略して進めることが可能であり、その辺りに開発速度の相違が生じる原因があるように思われる。審査期間の長短は論議するまでもなく、大きな要因である。

これらの資料を基にして、欧米製薬会社の開発担当者などの協力を得て、同系統抗菌薬の欧米における開発状況との比較を試みる予定である。

ワークショップ 3 「臨床試験の現状と新たな試み」

2. 臨床試験で何が検証されるべきか

信楽園病院内科
青木 信樹

新規に開発される抗菌薬は、既存の薬剤にはない医療上のメリットに繋がる特性を有しているべきであり、その可能性を期待し得るデータは、基礎試験において集積されているはずである。そして、臨床試験は、その特性を最終的に検証するために実施されるものでなければならない。しかし、従来から一般に行われている臨床試験は、必ずしも、それらの特性を検証できるような評価系になっているとはいえない。

現在、有効な抗菌薬を最も必要としている対象は、既存の薬剤ではカバーし切れない耐性菌による重症例や、複雑な難治背景を有する高齢者例である。しかし、第Ⅲ相の比較試験でも、一般的には、評価し易い中等症以下、80歳未満の症例を対象とするため、ターゲットとした特性を検証できないばかりか、既存の薬剤と代わり映えのしない新薬として評価されてしまうことになる。適格症例の収集の難しさや、複雑な症例背景による評価の難しさはあるものの、これらの特性を明確に証明し得る、しかも、実地展開が可能な、適切な臨床評価法の検討が重要である。

また、抗菌薬は、安全性が担保される限り、短期間に原因菌を死滅させ得る、したがって、耐性化が起こり難い高用量が投与されることが望ましい。その意味からも、前述のような評価し易い対象による第Ⅱ相の用量検討試験から判断される至適用量は、実地医療では不十分であることが多い。新規抗菌薬の開発においては、その抗菌力試験と薬物動態試験の成績から通常用量を推定し、それをベースに、高用量における忍容性の確認がなされるべきと考える。

さらに、今後は、第Ⅳ相の市販後臨床試験による薬物相互作用の十分な検討や、感染予防に対する効果的使用法の検討なども視野におく必要がある。

3. 被験者を募集するシステムについて

アベンティスファーマ株式会社臨床研究センター感染症プロジェクト
兼子 勇

1997年に新GCPが制定されて以来、特療費、交通費・食事代の患者への支給などが出来るようになったにも関わらず、我が国の治験、特に抗菌剤の治験の進捗にブレーキがかかり、思うように進まなくなってきた。本学会員が、これまでも学会、雑誌等で警鐘してきたが、なかなか旨く行かず「治験の空洞化」などと言うはやり言葉まで聞かれてきた。このような現状を踏まえ、1999年6月に厚生労働省から「治験に係わる被験者募集の情報提供の取扱いについて」が通知された。更に翌年3月には、製薬協から、「治験に係わる被験者募集のための情報提供要領について」が報告された。これにより、一定の制約が有るにしても、患者に対し製薬メーカーが直接働きかける手段を持つ事になった。

弊社では、1998年よりKetolide系経口抗生物質telithromycinの開発に着手し、2000年の3月の時点では丁度市中肺炎を対象とした用量確認試験を実施していた。この試験は4月末の終了予定であったが、最後の時期、即ち、季節が春になり患者数そのものが減少するため、症例のエントリー率が鈍り試験期間を延長せざるを得なくなる事が予想されたため、治験担当者として何か手を打つ必要を感じていた。そこで、モカリングを強化する事は勿論であるが、新たに治験施設を追加する事、新聞、テレビなどを用いた患者募集を試みる事を、医学専門家、治験調整医師に提案し、ご了解を得ると共に、社内外の関係部署・省庁等の了解を取りながら準備に取り掛かり、4月中旬に岡山、香川地区を対象に実施した。その後ポスター、雑誌、チラシ、ホームページ、ダイレクトメール等、多くの情報伝達媒体を利用し、患者の募集を試みたので、その方法と結果について述べる。

ワークショップ 3 「臨床試験の現状と新たな試み」

4. 開業医師との協力体制について

川崎医科大学呼吸器内科
二木 芳人

臨床試験の対象となり得る新鮮で質の高い被験者は、しばしば大学病院よりも一線の市中病院や開業医の診療所に見い出すことができる。慢性疾患に対する臨床試験では、これら一般病院や診療所に被験者を求める試みが第IV相試験を中心に以前からなされているが、今回我々は同様の試みを、主に急性疾患として臨床試験が行われる呼吸器感染症の第II～III相試験について行った。

試験の実施に際して、4人の開業医と4つの一般病院でグループを組織した。開業医全員と4つの病院で治験担当医となる医師は、全て川崎医科大学附属病院もしくは同附属川崎病院の呼吸器内科出身者で、呼吸器感染症の臨床治験経験者である。IRB委員会は参加病院の1つに設置して、そこで一括して全施設の審査を行うようにした。グループとしての説明会はもとより、あわせて治験や感染症についての勉強会も実施した。治験支援体制についてもSMOやCROを導入し、企業のモニターの頻回な訪問も加えて確実なものとした。検査センターとの密接な協力体制も構築した。

現在までにこのグループで、いずれも経口薬での3つの比較試験と1つのオープン試験を実施したが、症例の登録状況や症例の質、さらにはGCPの遵守などいずれも良好で、試みは成功していると言って良い。その背景因子としては参加医師のモチベーションの高さが最も重要であり、現時点では金銭的な利益よりも試験への参加によって得られる科学的な満足感や充実感の方が勝っているようである。さらに専門外の医師で構成されるグループも立ち上げて、紹介システムによる被験者確保の試みも実施している。

5. 臨床試験推進における学会の役割

琉球大学医学部第一内科
斎藤 厚

新医薬品の適正な臨床評価には当然一定の基準が必要であるが、わが国では1968年の最新医学に掲載された「新しい抗菌剤が市販されるまで」と題するいわゆる「桑原案」（桑原章吾：東邦大教授、厚生省中央薬事審議会臨時委員、後に本学会理事長）が嚆矢であろう。これはその後厚生省の「医薬品製造指針（1982）」、「桑原改定案あるいは紺野案（1987）」を経て米国（1992年）や欧州（1993年）から発表された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」とのハーモナイズを意識した「抗菌薬臨床評価のガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課）」（砂川慶介班長：学会、1998）へと引き継がれてきた。当初は本学会自体が直接関与したものものではなかったが、学会の指導的立場の方々から基準作成に深くかかわり、実際の臨床試験には本学会自体が深く関わり、新薬シンポジウム、特集号発行が行われてきた。学会内の各種委員会では、副作用判定基準の作成、感受性測定法の制定、ブレイクポイントの設定などが行われ、さらに抗菌薬臨床評価法制定委員会（呼吸器系、泌尿器系、術後感染）の活動および臨床試験委員会（教育・啓発、開発相談、治験実施機関・責任医師適正評価、プロトコル作成：呼吸器系、泌尿器系、同意文書作成、ブリッジング検討）などの各小委員会が設置されそれぞれが活発に活動している。さらに、抗菌薬臨床試験指導者委員会では臨床試験指導者の認定も行われている。

しかるに、わが国の医薬品生産高が15年前の4兆円から6兆円へと漸増している中で、15年前第一位の生産高であった抗生物質製剤は循環器薬、中枢神経系薬、消化器系薬に抜かれて第4位に転落している。10年前からでも全医薬品に対するシェアは16%から9%へと落ち込んでいる現実がある。これはわが国特有の現象であろうか？わが国の治験全体の冷え込みに対して規制当局もようやく医薬品機構-審査センター-厚生労働省審査管理課の3本柱で体制を強化してきている。今後、社団法人として本学会は何をなすべきか、模索してみたい。