

【半世紀記念シンポジウム】

我が国における抗菌化学療法 50 年の功罪

柴（司会） 半世紀記念シンポジウム「我が国における抗菌化学療法 50 年の功罪」を開催させていただきます。功があれば罪がある、黒があれば白がある、善があれば悪がある。抗菌化学療法の 50 年が 50 年、悪であったとは思いませんが、また全部が善であったとは思いません。今日はそういう意味で抗菌化学療法を功の立場、あるいは罪の立場というスタンスをおいて考えたいということで、シンポジストの方々に無理に二手に分かれていただきました。

50 回があれば第 1 回があったのですが、それは昭和 28 年 4 月のことになります。第 1 回大会に一般演題を發表され、いま学会にご健在でご出席になっている先生が、お一人いらっしゃいますのでご紹介をさせていただきます。大阪市立大学名誉教授の酒井克治先生です。

酒井先生は「エリスロマイシンの体液中濃度測定法について」という演題で、ご自分で發表されました。もうおひとり、小林裕先生も發表されていますが、現在こちらの会場にはお見えになっておりません。酒井先生、これからもますますのご活躍お願いいたします。（拍手）

それでは早速シンポジウムに入らせていただきたいと思っておりますので、河野先生、お願いします。

河野（司会） まず功の立場から「抗菌薬は人類に幸せをもたらしたか？」ということで、東邦大学の山口恵三先生にお願いしたいと思います。

それに引き続き、功罪両方のお立場から、それぞれの演者の先生にご講演を承りたいと存じます。

抗菌薬は人類に幸せをもたらしたか？

山口 恵三

東邦大学医学部微生物学講座

感染症の変遷を考えると、感染症がまったくわからなかった暗黒期、感染症の黎明期、抗菌化学療法幕開けと 3 つに大きく分けることができます。

感染症の暗黒期（紀元前～15 世紀ごろまで）は、さまざまな病気が地域的な流行、風土病として恐れられていました。こうした病気が中世に入り、貿易、戦争の拡大によって、世界的大流行を引き起こしてきましたが、その原因は不明で、悪霊のたたりなどと恐れられていま



した。一方で、ヒポクラテスは「悪い空気から感染する」と唱え、また、旧約聖書や古代中国史の中でもハンセン病や結核は伝染するので隔離するなどと記されています。こういった時代は祈祷や隔離という手段しかありませんでした。

そういう状況の中で、16 世紀にフラカストロが、接触による伝染を明らかにしました。そして顕微鏡の発明によって、微生物が発見され、その培養も可能になってきました。その後、免疫学的予防法として種痘が発見され、手術時に消毒法が導入されました。そして、20 世紀に入り化学療法の幕開けとなります。

感染症の黎明期には、レーベン・フックはみずから作成した顕微鏡で微生物や精子などを観察したことを記載しています。コッホは培地を工夫して微生物の培養に成功して、炭疽菌、コレラ菌を発見しました。北里柴三郎先生や志賀潔先生は彼のもとで勉強して、いろいろな菌の発見に貢献されました。

黎明期には、予防や治療についても、近代的な手法が生まれてきています。ジェンナーは、種痘を臨床の場に導入することによって天然痘を軽く抑えることを見出しました。また、リスターは手術器具の消毒に石炭酸を導入して、当時、46% だった死亡率を 18% にまで抑えました。

20 世紀に入ると、1910 年にエールリッヒの下で秦佐八郎先生が、梅毒の特効薬サルバルサンを発見しました。1928 年には、フレミングが青かびのまわりにブドウ球菌の発育を阻止する現象を見出し、まさにこれから本格的な抗菌薬療法の幕開けになります。

ところがペニシリンの単離は非常に難しく、フレミングの発見から 10 年以上たって、フローリーとチェイン

がペニシリンの単離に成功して、実用化されることになりました。この時代、純化がいまひとつだったようで、褐色を呈しており、わが国では碧素という名前で呼ばれていました。

ペニシリンについては、わが国の稲垣先生が『ペニシリン』という本を1946年（昭和21年）に出版されています。陸軍軍医だった先生が海外の400以上の文献を網羅したペニシリンに関する解説書であり、平成7年に北里研究所の清水喜八郎先生によって復刻版が出版されました。それによりますと「葡萄状球菌、菌血症を伴ふもの、伴わざるもの」という表現をしていますが、実際の症例に使用して十分に効いたことを示しています。

さて、抗菌薬は実際に人々に幸せをもたらしたのでしょうか。ナイチンゲールの記述によりますと、クリミア戦争に従軍した死亡者の多くは、感染症が原因であったことが報告されています。それに対し、抗菌薬導入後の第二次世界大戦を見ても、戦死者は激減しており、なかでも感染症による死亡率が非常に減っています。これにはペニシリンやサルファ剤の導入が非常に高く貢献しています。また、結核は当時、非常に死亡率が高く恐れられてました。BCGなどの予防接種の開発により1920年ころより少しずつ減る傾向にありましたが、ストレプトマイシンが発見された1940年ごろを境にどんどん減ってきています。

ストレプトマイシンは、わが国では1950年（昭和25年）ごろから使われはじめていますが、導入されたころから結核による死亡率は急激に減ってきています。これには生活環境の改善といったものも関係するので、それを含めた解析によると、推定死亡率よりも、ストレプトマイシンの導入以降の死亡率は明らかに低く、その差が約12万人となっています。その約50~75%はストレプトマイシンが寄与しているだろうと報告しており、このような伝染性感染症に対しても非常に優れた効果を示しました。

近年では、院内感染や日和見感染が問題となってきています。そういう状況のなかで敗血症が非常に大きな問題となります。適切な抗菌薬を使用した場合、死亡率が16%であるのに対して、不適切な抗菌薬が使用された場合には、28%と高くなっており、適切な抗菌薬が使われれば、敗血症患者にも明らかに効果があることとなります。

最後になりますが、2000年に読売新聞が「20世紀はどのような時代だったのか」というアンケートを一般の人を対象に行っていますが、「新しい世紀を迎えるにあたって、20世紀において、あなたを幸せにしたものは何ですか」という問いに対して、抗生物質であると答えた人がもっとも多く102人中73人がそのように答えています。一般の方々も、抗菌薬が人類の歴史のなかで本当に役立ってきたということをもっと感じているこ

とがわかります。

ペニシリンが開発されて以降、セファロスポリンあるいはフルオロキノロン、カルバペネムといった優れた抗菌薬が次から次にどんどん開発されてきました。そういう状況のなかで、一方では耐性菌が出現してきているわけで、これらに対して今後どういう対応をすればいいのかしっかりと考えていかなければいけないと思います。

MRSA にみる耐性菌出現の必然性

平松 啓一

順天堂大学医学部細菌学教室

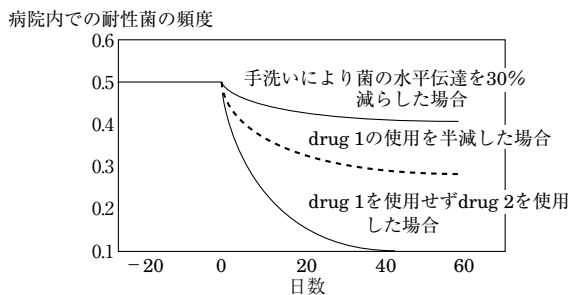
抗菌化学療法の時代というのは、同時に耐性菌の出現とオーバーラップしてきます。もともとシルバブリッツ（魔法の弾丸）と呼ばれたように、ペニシリンは連合国側が戦争に勝つという意図をもって、懸命につくられたものです。ここでひとつの重要な分岐点があります。戦後、アメリカの陸軍ではペニシリンを軍隊用の薬として一般には公開しないという議論があったといわれます。しかし、それまでは死んでしまうような患者が、ペニシリンを使って劇的によくなるなど、抗生物質の威力を多くの医師が目にしたため、一般への解禁という形で抗生物質の大衆化が起こりました。

さらに、もうひとつ、分岐点がありました。畜産でエサに混ぜて抗生物質を使うことで、発育促進効果があるということから、抗生物質の使用は重要な畜産のテクニックになっていきました。実際、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）も、農場などで発生した耐性菌が、コミュニティに食べ物を介して出ていき、一般人がまず保菌者となり、その保菌者が病院に行くと、治療を受けることで院内感染の原因になると思われます。VREに関するかぎり、院内での抗生物質の使い方が問題ではなく、むしろ農場などから来た耐性菌が問題なのだと考えています。

私個人としては、VREだけでなく、ほとんどの耐性菌がここから来るのではないかと、ヒトの感染症を治療するという行為は、決してそれほど神に罰せられてはいないのではないかと考えています。実際に、1961年、イギリスの議会で提出されたスワンレポートでは、当時の多剤耐性サルモネラ菌の原因が農場にあると指摘され、畜産に使うものと、ヒトの治療に使う抗生物質は分けて、交差耐性がないようにするべきと答申されましたが、実行に移されませんでした。

それでは抗生物質を使わなければ耐性菌はいなくなるのかという問題があります。その証明は非常に難しいのですが、優れた数学モデルがあり、ブルース・レビンというエモリー大学の教授が発表したものです。

耐性菌を減らすためには、手洗いなどの院内感染対策だけでは不十分で、抗菌薬の使用制限が必要



Lipsitch M, Bergstrom C T, Levin B R: Proc Natl Acad Sci 97: 1938~1943, 2000

図 1.

たとえば、病院の中に入院すると MRSA を持った患者さんとそうでない患者さんの間で、キャッチボールが始まり、MRSA が移っていきます (図 1)。それを断ち切るのが手洗いを重視するなどの院内感染対策です。

さらに、〈ドラッグ 1〉と〈ドラッグ 2〉という病院の中で使う 2 つの抗生物質を考えます。〈ドラッグ 1〉は現在の大部分のように MRSA に対して効果のない薬です。〈ドラッグ 2〉は、体内から MRSA を除菌することができる殺菌力をもった特効薬です。

こうしたモデルで考えると、MRSA 検出率が 50% の病院で院内感染対策をして、菌をうつす確率を 30% 減らしたとしても、MRSA は 10% 程度しか減りません。ところが〈ドラッグ 2〉をもつばら使用すると、40 日で MRSA はゼロになる。現在、そういう意味で除菌ができる薬はないので、特効薬はこれからつくられるべきものでしょう。

その一方で〈ドラッグ 1〉を半分に減らすと、50% だった検出率が 20% 台になり、院内感染対策を組み合わせれば、MRSA をほとんど克服できると示されており、実際に実行した例もいくつかあります。つまり、抗生物質を上手に使い、全体の使用量を減らすことは非常に重要で、それなくして院内感染対策は成功しないということで、アメリカのように院内感染対策をかなりしている国でも、MRSA の検出率は日本と同じ状況になっています。ですから、院内感染対策だけでなく、抗生物質を適正に使わないといけなしいといえます。

MRSA についても 1961 年の発見から、どんどん進化しており、これまでの概念をすべて変えなければいけない時期に差しかかっています。

MRSA は病院の院内感染が中心で、病院外には、ときどき現れるがほとんど独立にはないと考えられてきましたが、ひとつの例として、1999 年の CDC のレポートに 4 例、ノースダコタ、ミネソタでいずれも子どもの重症敗血症から壊死性肺炎の市中での発症が報告されています。急激に発病し、それ以前には病院に行った形

跡もなく、以前から抗生物質を使っていたわけでもありません。いずれも治療は失敗しています。治療には、この 4 例はいずれもセフトリアキソンやセフェム薬の静注が使用されていました。この MRSA は病院型のものとはようすが違って、 β -ラクタム薬以外の抗生物質は効果がある多剤感受性の MRSA です。

2 人目の症例について、MRSA のゲノム解析をして、院内感染菌の MRSA と比較した結果、7 つの島と呼ばれる箇所、外から遺伝子が入ってくる部分、の組み合わせが違って、病原因子が非常にたくさん入っています。抗生物質耐性に関しては、市中獲得型の MRSA は非常に小さなカセット染色体に *mecA* というメチシリン耐性を起こすものだけしか入っていません。病院型の MRSA は大きなカセットが入っていて、いろいろなタイプの耐性遺伝子が入っています。

今回の市中獲得型 MRSA がもっているのはメチシリン耐性だけで、われわれ医師は重症だとみると β -ラクタム薬を使うことが多いですから、この菌は見事にわれわれの抗生物質の使い方の裏をかいています。また、分子進化して非常に洗練されたメチシリン耐性の運び屋の DNA<SCC *mec*>を持っているのも特徴です。

さらに非常に重要なこととして、MW 2 という市中獲得型 MRSA は 13.9 分に 1 回分裂・増殖します。これは一般の黄色ブドウ球菌と同じですので、市中でどんどん蔓延していくと、黄色ブドウ球菌の常在菌は MRSA に置きかわってしまう恐れもあります。

現在、医療経済は悪循環に入っています。抗生物質はどんどん薬価を切り下げられ、そうすると製薬会社は多く売らなければならず薄利多売の状態になります。抗生物質の使用量が増えれば、耐性菌が増える。そうすると薬が効きにくくなるので、より長い期間、抗生物質を使わなければいけないため、抗生物質の使用量が増えるということで、さらなる悪循環になっているので、これを断ち切らなければいけません。

現在、DNA チップを用いて瞬時にどの菌種かがわかる検出システムが開発されており、10 年以内に必ず市場化されると思われ、どの薬剤が有効かも同時にわかるだろうと思います。今後、こうしたことで抗生物質の使用量は少し減るとも考えられますが、やはり、抗生物質を多く使いすぎる傾向は積極的に抑えなければいけません。それが化学療法学会の専門家たちが努力すべきポイントだと思います。

そのためには、薬価の切り下げは実はあまり好ましくなく、製薬会社が不調になれば、新薬ができなくなります。薬価はむしろ上げて、そのぶん抗生物質の使用量は減らす。そうすれば耐性菌は減りますので、薬の効果も高くなり、短期間の投与でも効くようになるのではないかと思います。本当に、そういうことを実行することが可能かどうかは難しいところですが、こうしたことがで

されば耐性菌の問題も、ある程度解決するのではないかと思います。

抗菌薬開発の新たな挑戦

—日本は元気になれるか?—

一 杉 安 廣

三共株式会社

I. はじめに

抗菌薬がいかに世の中の役に立ったかということを考えるにあたり、市場に抗菌薬が入っていった数と、肺炎、結核などの感染症による死亡者数を、年次ごとに比較してみますと、抗菌薬上市数の増加とともに、これら感染症による死亡者数は激減しており、平均寿命の延長という恩恵もたらされたことが明らかとなります(図1)。

ちょっと視点を変えて、弊社で開発しましたセフメタゾンについて考えてみますと、本剤は市場に出てから順調に売上げを重ね、それに応じて会社全体としての医薬品売上高も順調に伸び、特に経常利益がドラスティックに伸びたという事実がございます。抗菌薬は製薬会社の経営に対して、非常に大きな貢献をしてきたことは明らかであり、多くの製薬会社は抗菌薬で得られた利益をもとに、新しい薬剤を開発していくという循環でやってきております。また、抗菌薬開発のいい意味での副産物として、たとえば、弊社のメバロチンは、青カビの一種の代謝産物から発見されたものであり、また、藤沢薬品のプログラフも放線菌由来のものであります。抗菌薬の開発にはこういうメリットも存在するわけです。

II. 抗菌薬開発の衰退

ところが、近年、抗菌薬開発に元気がないといわれております。この事実は、抗菌薬の売上高から見てもよくわかります。国内の医薬品全体の市場は、1980年には3兆4,800億円ぐらいでしたが、2000年には約7兆円

とほぼ倍に増えています。ところが抗生物質製剤に焦点をあててみますと、80年には約8,000億円の売上げがあり、薬効群別でトップだったものが、20年たった現在、5位まで落ちており4,800億円程度。キノロンなどの化学療法剤を加えても売上高は大きく落ちております。

なぜこういうことになったのかを考えてみます。

ひとたび新しい作用機序や骨格をもつ薬が開発されまると、改良新薬の開発が活発化するというのが医薬品開発の一般的な常識となっております。現在、繁用されている各系統の抗菌薬が初めて世の中に出たのは、大体1940年代から1960年代ころでございまして、その後、しばらくの間、これらの系統の新薬開発が積極的に行われ、改良新薬としては1990年頃までかなりの完成度に達しております。一方で60年代以降は、新しい作用機序、新しい骨格をもったものはほとんど生まれてきておらず、カルバペネムが唯一でした。すなわち、現在は、改良新薬をつくるチャンスがあまりなく、そのことが元気のなさの主な原因の一つと言えます。ようやく、最近、新しい骨格であるオキサゾリジノンが登場し、興味を引いております。

少し違う角度で見えます。新しい抗菌薬の許可要件が、随分厳格化してきているというのも一つの原因かも知れません。たとえば有効性について考えますと、以前は類薬との比較試験において、統計学的に有意差がなければ同等だと見なされていましたが、現在は非劣性の検証をしないと同等とは言えません。さらに臨床的なプラスアルファの特長も暗に求められます。また、日本だけのカントリードラッグでは受け入れられず、世界に通用するものでなければならないという状況になってきています。

企業にとりまして、採算性は大きな問題です。近年、新薬研究開発費が非常に増大化しており、日本で新しい薬を開発しようと思うと200~300億円、グローバルに開発するとなると700億円程度かかります。抗菌薬の

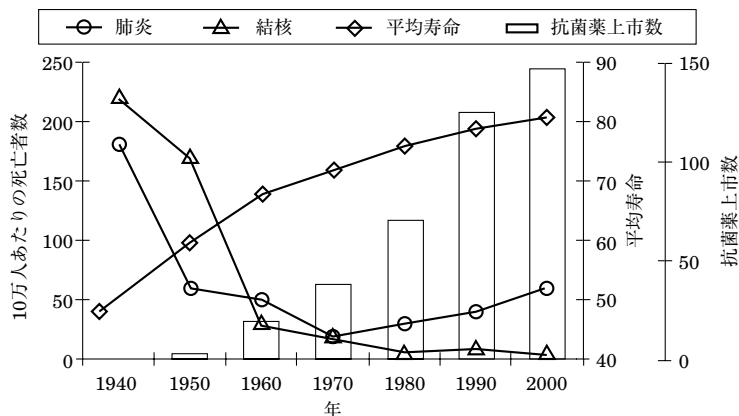


図1. 抗菌薬の上市数と死亡者数・平均寿命の関係

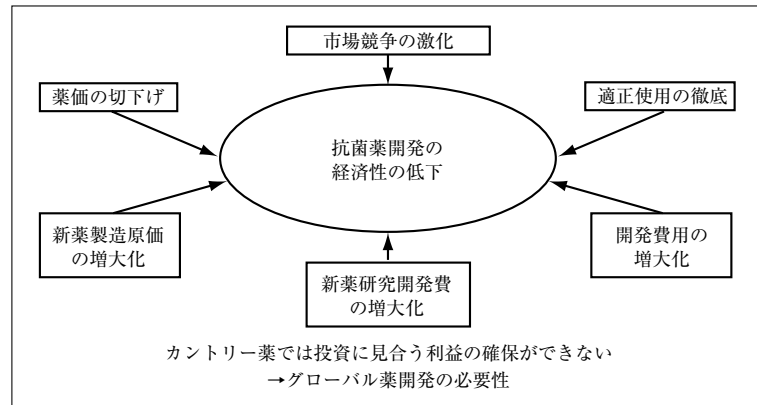


図2. なぜ衰退？ 抗菌薬開発の厳しい採算性

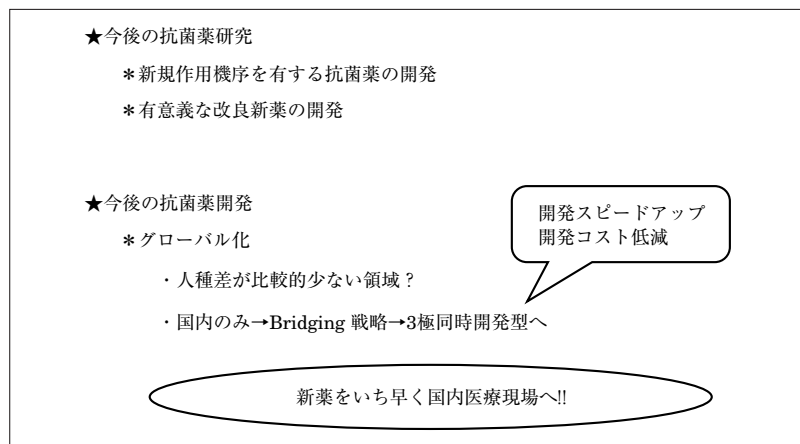


図3. 今後の抗菌薬開発への挑戦

場合、適応が多岐にわたりますので、これをグローバルに展開するとなると膨大な金額がかかることになります。さらに、製造原価も大きな要因となります(図2)。

つまり、抗菌薬を開発しても、日本だけでこれを売ろうとしても、投資に見合うだけの利益が確保できません。従いまして、これからは抗菌薬を開発する場合、どうしてもグローバルな展開を頭のなかに入れていないといかないことになってきます。

また、国内では、治験が非常に難しいことも開発のネックになっています。私どもはアメリカでも開発を行っておりますが、アメリカの治験期間に比べて、日本ははるかに長く、費用も大変にかかるのが実状です。

III. 再び元気になるために—新たな挑戦—

日本の製薬企業は、これまで新しい骨格の抗菌薬を出すことはあまりなかったのですが、改良新薬につきましては豊富な経験と数多くの成功を収めており、そのような抗菌薬が、世界各地の医療の第一線で、いまなお使われていることに誇りを持っております。では、この先、どのような方向に進むべきなのでしょう。

まず、正論ですが、新しい化学構造を持ち、新規作用機序を有する抗菌薬、すなわち新たなリード化合物を見つけることにチャレンジをしなければなりません。これなくしては、元気になることができず第一義的に考えます。

そのための最も有力な手段はゲノム創薬ということに尽きます。これにより、新規標的ができ、リード化合物の探索へとつながります。しかしながら、これは、言うは易しいのですが、実際にはなかなか難しいものであることも事実です。

もう一つ重要なことは、新規作用機序を持つ抗菌薬を出すのと同時に、その抗菌薬の欠点を克服して、より完成度の高いものを創るということです。これがもう一つのアプローチの仕方です。かつて日本の製薬企業が確かなコンセプトの下で、このような新薬を次々に世に出して世界で使われていること、これは非常に重要なことであると考えます。

従来、永年に渡って、医薬品開発は国内のみで行われておりましたが、欧米での臨床試験は日本に比べ非常にスピーディに進みますので、最近では、先行する欧米の臨床データを、ブリッジング試験を介して国内に持ち込み、承認申請資料として利用するブリッジング戦略が盛んとられる傾向にあります。しかし、この方法の最大のデメリットは、当該薬剤の日本の市場への導入が欧米よりかなり後になってしまうということです。そのため、どの製薬会社でも、日米欧3極で仕事を分担し、または共同しながら、開発のスピードアップ、コストの低減を図る同時開発戦略をとり始めています。こういうこと

を推進するためにも、国内の治験の環境を一段と整備しなければなりません(図3)。

もう一つ付け加えますと、抗菌薬の場合、薬効評価方法が極めてよく確立された領域でありますので、たとえばより簡便なガイドラインを作成したり、薬価や認可の問題についても、大幅な規制緩和を切に願うものです。そのことが開発のスピードにつながっていくと考えております。

IV. 結 語

いろいろな抗菌薬が市場に導入され、それに並行する形で耐性菌もいろいろ出てきました。新しい抗菌薬が出ると、大体、その5年後ぐらいには最初の耐性菌の報告があり、10年から20年後ぐらいには、その耐性菌が臨床的に大きな問題となり、社会問題になってきたという歴史があります。抗菌薬の開発が遅れるということは、耐性菌との戦いに負けてしまうことを意味するものです。

そういう意味で、われわれ企業は何としてでも元気になるなければならないということが結論です。皆で果敢にチャレンジすれば、十分に実現できるものと考えております。

ガイドライン作成にあたって 考えたこと

松 島 敏 春

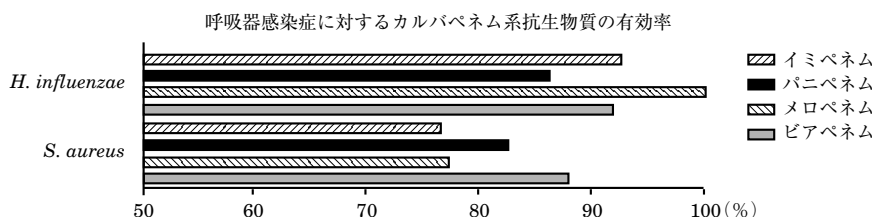
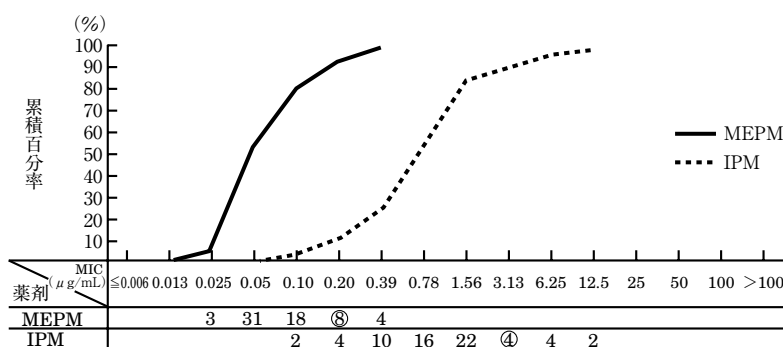
川崎医科大学呼吸器内科

肺炎はきわめてありふれた疾患で、重症化や死亡例も多く、その治療費も莫大であります。肺炎の原因菌はた

くさんあり、治療の場も、自宅、診療所、一般病棟、救急病室とさまざまです。したがって、治療にあたる医師もいろいろな領域の医師が関係します。また、治療のための抗菌薬も多種類あるということで、肺炎治療に対しては、いろいろな治療が行われていました。そこで、それらを適当なよい治療法にまとめることができれば、もっとも効果的、理想的なガイドラインになるであろうということで、1990年代になると欧米諸国で肺炎治療のガイドラインが次々と登場しました。日本でも日本呼吸器学会で1998年から作成にとりかかり、2000年3月に市中肺炎診療のガイドラインを発表しました。

世界のガイドラインを見ると、2つの大きな流れがあるように思われます。ひとつは臨床成績などを基盤にしたガイドラインで、もっとも典型的なアメリカ胸部学会のガイドラインでは、市中肺炎を外来か、入院が必要か、ICUで治療するか、しないか、などによって分けています。ERSのガイドライン、ドイツのガイドライン、中国のガイドラインもこれに類するのではないかと思います。もうひとつは、原因菌を重視したガイドラインです。いちばん典型的な例は、2001年に発表された韓国のガイドラインです。原因菌判明例の肺炎と原因菌不明のエンピリック治療に分け、後者の外来管理例では細菌性肺炎と非定型肺炎と鑑別する方法がとられています。これに近いのが日本呼吸器学会のガイドライン、スペイン、IDSAのガイドラインなどではないかと思います。

ところで感染症あるいは肺炎治療の原則は、その直接の原因である病原微生物を取り除くことであり、その方法は抗微生物薬による化学療法であります。抗微生物薬の抗菌活性や組織内濃度は科学的に *in vitro* で測定されており、抗微生物薬の有効性、安全性は開発治験の段階



原 耕平 編：カルバペネム抗生物質 (医薬ジャーナル)

図1. *H. influenzae* 臨床分離株 (64 株) の感受性分布

表1.

臨床分離緑膿菌 106 株に対する主な抗菌薬の感受性分布

Antibiotic	No. of isolates for which the MIC ($\mu\text{g/mL}$) was:											MIC ₅₀	MIC ₉₀
	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64		
Meropenem	7	15	22	30	9	5	7	5	3		3	0.5	8
Imipenem				2	12	46	25		3	14	4	2	32
Ceftazidime			1	1	30	49	11	5	3	2	4	2	8
Piperacillin			1		4	20	44	19	8	4	6	4	16
Arbekacin				2	25	43	19	13	1		3	2	8
Levofloxacin			3	25	46	15	5	5	1	2	4	1	8
Ciprofloxacin	4	26	47	11	5	4	3		3	1	2	0.25	2

(生方公子, 他:日化療誌 50: 1~10, 2002)

ニューキノロン剤の菌消失率—内科領域—

菌名	薬剤名	GFLX ¹⁾	LVFX ²⁾	CPF ³⁾	NFLX ⁴⁾
<i>S. pneumoniae</i>		98.5	86.7	78.1	42.9
<i>S. aureus</i>		100*	50.0*	71.4*	44.4
<i>H. influenzae</i>		98	100	90.7	70.8
<i>M. catarrhalis</i>		100	100	100	—
<i>P. aeruginosa</i>		40.5	25.0	17.1	22.2

- 1) 第43回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム
- 2) 第39回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム
- 3) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム
- 4) 第28回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム

*MSSA

である程度確かめられています。したがって、原因菌に抗菌活性が強くて、組織移行性がよくて、安全性の高い薬剤を科学的に選択するというのが感染症の治療の原則です。

ところがそれには隘路があります。病原微生物が必ずしも判明しないこと、あるいは宿主の条件が治療の転帰を左右することです。これは単純な例ですが、MSSAに対してイミペネムのほうがメロペネムよりも *in vitro* では抗菌活性が優れています。イミペネムのひとつの欠点はインフルエンザ菌に対してで、イミペネムよりもメロペネムのほうがはるかに *in vitro* における抗菌活性が優れています。ところがGCPに沿って行われた臨床開発試験では、MSSAではメロペネムの方がイミペネムより少し勝っており、インフルエンザ菌ではメロペネムとイミペネムの間にほとんど差がなく、*in vitro* の成績と臨床成績は必ずしも一致していないわけです(図1)。

緑膿菌に関して抗菌活性だけから見るといちばん強いのは、シプロフロキサシンです。もちろんフルオロキノロンのすべてのなかでシプロフロキサシンが緑膿菌に対する *in vitro* 抗菌活性はいちばん強い。ではそれが臨床に反映しているかということですが、フルオロキノロン系薬の臨床開発時の臨床治療成績を比べますと、患者背景などが違い一概には言えませんが、シプロキサシンが *in vitro* 抗菌活性では一番よいはずなのに、臨床例での菌消失率の成績は一番悪いという結果であります(表1)。

しかし現在の、カルバペネム系などの抗菌力の強い薬では、*in vitro* 抗菌活性がいいほど、菌の消失率も、臨

床効果もよいという相関関係になってきています。もっとも新しい経口のニューキノロン系薬もそういう傾向になっていて、抗菌活性が非常にすばらくなってきているのではないかと考えられます。

たとえば、表2の症例は高齢者の肺炎例ですが、インフルエンザに罹患し、その後、インフルエンザ菌による重症の肺炎を起こしました。当初、原因菌が不明なのでイミペネムで治療しましたが改善せず、血液培養でインフルエンザ菌が分離されたため、抗菌活性の優れているメロペネムに変更すると改善しました。*in vitro* 抗菌活性の成績をよく反映した症例です(表2)。

同様に、この患者さんは左大腿部の断端膿瘍からMRSAが検出され、あるときMRSAによる敗血症を起

表2. 症例87歳女性、インフルエンザ菌性肺炎

[病歴]
1997年10月から老人ホームへ入所中。1998年12月31日に39.8℃の発熱と咳嗽が出現した。その後も発熱が持続していたが、解熱薬を投与されていた。1月4日ホーム関連医院にてX線写真をとられ、肺炎とのことで紹介され、来院された。
[検査成績]
WBC: 19,100/ μL , CRP: 36.3 mg/dL, ESR: 136(1h), PO ₂ : 34.7 Torr., インフルエンザA抗体価: 1,024倍, 血液培養: <i>H. influenzae</i> 陽性。
[経過]
IPM/CSで治療を開始した。症状は増悪し、入院2日目に人工呼吸管理とした。4日目に血培でインフルエンザ菌が証明されたため、MEPMへ変更した。以後症状、所見は改善し、呼吸器から分離した。

表3. まとめ

I. 肺炎治療成績向上のためには	
1. Evidenceの集積	有効なガイドライン
2. 原因菌の決定	科学的治療法
3. 宿主 i) 易感染性の改善	
ii) 抗菌薬	
iii) 炎症の制御	
II. 理想的化学療法が行われるためには	
1. 卒前、卒後における感染症、化学療法の教育	
2. 厚生省、製薬メーカーを指導できる化学療法学会	
3. 良薬を創製し科学的治療を宣伝する抗菌薬メーカー	

こしました。MRSAにはバンコマイシンあるいはテイコプラニンが第一選択薬ですが、テイコプラニンを使っても効果がありませんでした。ところが分離されたMRSAの感受性を調べたところ、リファンピシンが非常に強い抗菌活性をもっていることがわかり、リファンピシンを使うことによりよくなりました。そういう理論的な治療ができるわけです。

つまり、抗菌薬の効果は感受性のある菌が原因であり、その薬剤が病巣へ十分移行した場合に効果が期待できるわけで、単に熱があるから抗菌薬を使う、効かないから別の抗菌薬に替えるという方法が広く行われているのは反省すべき点だと思います。

肺炎の治療成績を向上するためには、当面はさまざまなエビデンスを出して、改正を加えながら有効なガイドラインをつくっていくことが必要です。しかし、肺炎治療の最終的な目標は原因菌を100%迅速に検出できる方法を、研究していくべきと考えます。さらには宿主の易感染性の改善を行う方法を開発する。易感染性の患者でも菌の消失率が100%できるような強力な抗菌薬を開発する。抗菌薬のもっとも有効な使用法を確立する。あるいは病原微生物が起こした炎症をどのようにして抑制するかといったことを研究し、臨床成績にもとづいたガイドラインよりも科学的な治療法に向かって、夢をもって進むべきではないかと思っています(表3)。それがガイドラインを作成しながら行き着いた演者の化学療法に対する夢であります。

抗菌薬適正使用を目指して

—厚生労働省の立場から—

佐藤 淳子

国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター

サルファ剤、ペニシリンにはじまり素晴らしい数多くの抗菌薬が発見・開発され、驚くべき効果が認められてきましたが、その一方で副作用や耐性菌の出現など、人類にとって好ましくない軌跡を残してきたことも否定できません。しかし、さまざまな抗菌薬のおかげで、以前

は致命的であった疾患が、現在では治療可能な疾患へと変貌を遂げており、その功績は好ましくない軌跡を数段上回るものと思われます。

今回は、この素晴らしい抗菌薬をより長い期間、より素晴らしい薬として維持するために、厚生労働省がこれまで取ってきた施策についてご紹介すると同時に、今後のさらなる新しい施策についてもご紹介させていただきます。

厚生労働省とひとくちにいてもさまざまな部署があり、抗菌薬に関係する部署もいくつかあります。私が所属している審査センターは、審査管理課とともに承認審査、再審査、再評価などの業務を行っています。本日はこのあたりを中心に話を述べさせていただきたいと存じます。

はじめに、抗菌薬適正使用のために、これまで取られてきた対策ですが、再審査関係では市販後調査として収集された情報と、承認前に治験として実施されていた薬物動態試験の結果をもとに、未熟児、新生児などの用法・用量を設定した抗菌薬があります。また市販後の使用成績調査からの安全性・有効性情報と、市販後臨床試験として実施された薬物動態試験の結果から、バンコマイシンの高齢者の用法・用量を設定しました。

また抗菌薬の例ではないですが、安全性の観点から市販後調査をもって腎機能障害患者について、投与量の減量を用法・用量欄に追記した薬剤があります。

次に再評価関係です。抗菌薬については古い薬剤では再評価のうえ結果通知がなされてきた品目もありますが、薬剤間でいろいろの不整合などが生じてきていることが指摘されていました。これに対して、再評価指定情報収集請負事業を新たに興しています。これは厚生労働省で抗癌剤、抗菌薬といった特定の薬効群をあらかじめ指定して、その領域の薬剤の効能・効果、用法・用量に関する問題点をその領域を専門とする学会に委託し、問題提起をしてもらい、改善をはかる事業です。

その初年度の委託を日本化学療法学会にお願いして、抗菌剤の効能・効果、用法・用量に関する問題点を、平成11年と13年の2年度にわたりまとめていただきました。「肺炎球菌がレンサ球菌の中に含まれて記載されていたはずなのに、効果・効果記載方法の推移により、いつの間にか効能・効果から外れてしまった」などの問題点を解決しようとするのがこの事業です。

次に優れた医薬品を早く承認するために取られてきた施策について、ご紹介いたします。過去にはひとつの医薬品の審査担当者が1人ということもあったようですが、平成9年度に、現在、私のおります医薬品医療機器審査センターが設立されるなど、審査人員の増員と同時に、さまざまな分野の専門知識を有する人材が採用され、チーム審査が行われています。また以前は調査会として固定された10名程度の先生方にご意見を承っていました

が、平成11年11月からは専門協議制度へと変更され、700名ほどの薬事・食品衛生審議会委員のなかからその品目の領域を専門とする先生方にご意見を伺う制度へと変わりました。

また、海外で実施された臨床試験データの活用、いわゆるブリッジングが導入されました。一定条件を満たせば、海外で実施された臨床試験データを、わが国における申請資料とすることができるもので、臨床試験の重複を避けることで承認までの時間を短縮しようというものです。

感染症領域では、VRE、HIVなど、緊急性や患者数が著しく少ないことなどから、海外データのみで承認した品目もあります。

また適応外使用として広く使用され、医学、薬学上公知であり、学会などからの要望がある医薬品については、新たな臨床試験を実施なしに承認するという道がつけられました。この方法により承認されたもっとも有名な医薬品としては、アスピリンの血小板凝集抑制作用があります。

また、平成12年12月には市販後調査の改定を行っています。従来は再審査申請に必要という意識だけで、使用成績調査が漫然と実施されてきた事例もありましたが、今後は目的意識をもった調査、試験を実施していただきたいし、審査センターからも、こういう情報を収集すべきというアドバイスをしていきたいと考えております。

さきほど再審査の際に新生児や高齢者の用法・用量を設定した事例をあげましたが、いずれもせっかく貴重なデータが得られていたのに、再審査申請まで情報が眠っていたということがありました。平成11年2月に通知として発出していますが、今後は有効な情報が得られた場合には速やかに対応していく施策も取っています。

優れた医薬品をより早く世の中に出し、世の中にある医薬品の素顔を浮き彫りに、長生きさせていくために、厚生労働省が取ってきた施策についてご紹介しましたが、まだ行政側が気づいていない点もたくさんあるかと思えます。医薬品は承認された段階では、いわば「ひよこ」の状態であり、その後、どのように育てていくのが大切だと思います。私どももいろいろな情報収集には努めていきますが、十分にはほど遠い状態だと思います。先ほど厚生労働省への指導というお話がありましたが、先生方、製薬会社の方々に、さまざまな側面からのますますのご意見、ご協力をお願いしたいと思います。

抗菌化学療法と医療事故

加藤 済仁
加藤法律会計事務所

抗菌薬による治療が感染症の患者さんに多大な福音を

もたらしたということは、医学部を卒業し、医療をかじったものとして重々理解しています。ただ、一方で功罪の罪にあたるとは言えないかも知れませんが、抗菌薬の治療に関して、いろいろな問題が裁判などで明らかになっています。そういった観点から、抗菌薬の治療に関する裁判を通して、どういう点が問題になっているかをお話しいたします。

裁判で抗菌薬のどういったところが問題になっているかと言いますと、大きく3つに分けることができ、第1にMRSAに関するもの、第2に副作用に関するもの、第3に抗菌薬一般に関するものです。

まず、MRSAに関する裁判ですが、ここでは何が問題にされているかということ、院内感染予防対策がきちんとなされているか、もうひとつはこの感染を防止できるか、さらに保菌の患者さんへの除菌などが問題となっています。除菌をするための前提として、まず保菌をしているかどうか、この点に関してはどの患者さんに検査をするのか、どのような検査をするのかがひとつ問題になります。さらに保菌している場合に、どの患者さんに対して除菌をする必要があるかも問題になります。

また、実際に除菌を行った結果、本当に除菌できたかどうか、どう判断するのか。除菌したはずなのに、そのあとMRSAが発症してしまうと、問題になってしまいます。

それから術後MRSA感染症の発症を防ぐために、周術期に抗菌薬を使う場合、どういった抗菌薬を使ったのか、あるいは投与した期間はどうかであったのかが問題になります。

MRSAに対する治療も当然問題になりますが、どの段階から抗菌薬を使うのか。ひとつ問題になるのは見切り発車をするのかどうかです。基本的にはMRSAを同定して、それから治療と思うのですが、それでは遅いのではないかということです。さらに、いかなる抗菌薬を選択するのか。

MRSAに関する裁判では、こういう点がいろいろ問題にされているのが現状です。ただし、最近、MRSAに関する裁判は少し下火になってきているという印象も持っています。

副作用に関するものもいろいろあります。私が関係した2つについてご紹介します。ひとつは中毒性の表皮壊死剥離症(TEN)のケースです。このケースは原因となった抗菌薬を使う必要があったのかが問題になりました。それから中止時期はどうかであったのか、中止の判断が少し遅かったのではないかということがです。

それから、アナフィラキシーショックがやはり問題になります。アレルギーに関して十分問診をしておいたかどうか、裁判ですと問診していても、その証拠がないと裁判所はなかなか問診をしたとは認めてくれません。したがって、問診の記録があるかということになります。

また、事前の予備テスト、皮内テストは必要であるかどうかとも問題になり得るわけです。行わずにアナフィラキシーショックを起こした場合、どう処置・対応するかということも問題です。

ご存じのように、造影剤に関しては2000年から予備テストが廃止されました。現在、造影剤のショック死のケースの裁判を担当していますが、すでにそういった見解が出ているということで、予備テストに関しては一切問題になっていません。

いかに早く診断をつけ、治療をきちんとするか。ただ、そうはいつでも、そういう場面にめぐり合うのはなかなかないので、そうすると十分な診断・治療ができない可能性もあります。その教育をどうするかを考える必要があると思っています。

3番目の抗菌薬一般の関係で、2001年6月8日に最高裁が判決を出しています。このケースは、機械に手を挟まれて挫傷を負った患者さんが緑膿菌の敗血症を合併して、約1か月半後に亡くなったといった事例です。一審では病院側が敗訴したのですが、二審では病院側が勝訴しました。この判決を不服とした患者さん側が最高裁に上告した結果、最高裁は病院側勝訴とした二審判決に問題があるということで、差し戻しをしています。

どこが問題かというところ、感染症を疑って検査を行い、感受性を確認して抗菌薬を投与しているのですが、その時期に関して二審では問題ないとしたのですが、最高裁は、もう少し早く感染症を疑い、検査・処置をすべきという判断を下したわけです。検査・処置をすべき時期について、二審と最高裁で見解が分かれてしまったわけです。

実は、私どもはこういった仕事をしていていちばん心配していることはこのところなんです。たしかに、抗菌薬は感染症に効き、きちんと使っていれば多くは悪い結果は

避けられるはずということから、悪い結果が発生した場合は問題があったのではないかとレトロスペクティブに判断をされかねないということです。そのような考え方が裁判所で出たときに、医療現場にどう影響を与えることになるのか、保身的あるいは過剰診療になりかねないということを危惧しています。

抗菌化学療法 50年の功罪 (追加発言)

紺野昌俊

ペニシリン耐性肺炎球菌研究会

私と与えられたテーマは化学療法学会が果たしてきた功罪、ことに罪の部分についてということで、なぜ私が罪をお話しなければいけないのかはよくわかりませんが、この際、化学療法学会について感じていることを申し上げたいと思います。

化学療法学会は、会則が法人化に伴い替わりましたが、旧会則によると「本学会は化学療法の発展を図り、広くこの方面の研究の促進、知識の向上および普及を図ることを目的とする」ということでありまして、本学会はまさにこのことで活動してきたように思っております。法人化に伴い会則のどこが変わったのかというと、「会員相互および内外の関連学会との連携・協力を図る」ということが、新しく加わった重要な点だということになります。

会則がこのように変わったのはいいことですが、重要なことは、人々がどのような善意から出発したものであっても、日々アップデートしていかなければ、長い間に

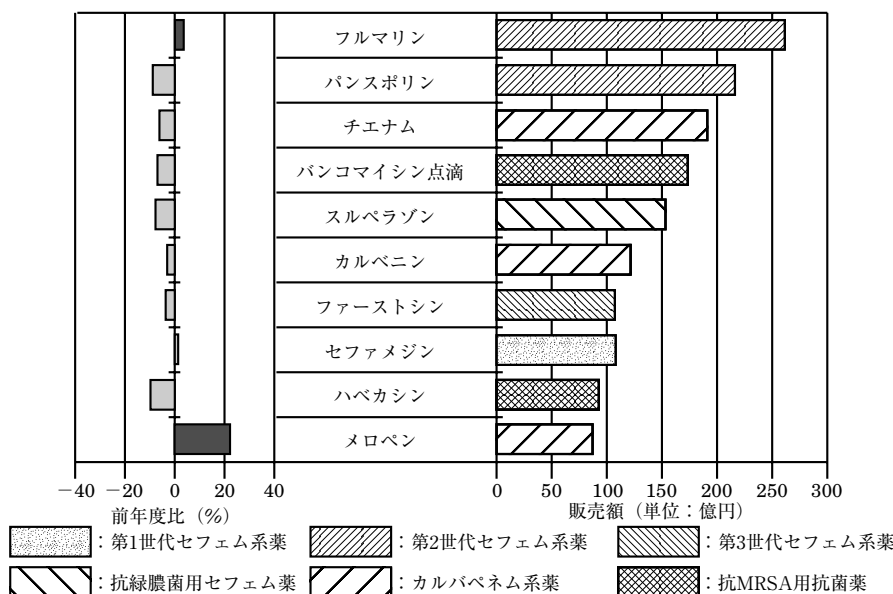


図1. 2001年度における注射用抗菌薬販売額実績(上位10品目)

はマンネリ化し、必ず負の部分が生じてくるということ です。

そういうことを会則に照らして思うのは、最近いささか新規抗菌薬の開発の治験に偏りすぎていたのではないかとことです。ことに1980年代に入ってから、抗菌薬の開発ブームに乗って新薬の開発研究が多く行われ、その治験症例の収集にのみ追われていたのではないかとことです。当時だけでなく現状においても、若い先生方が本学会を治験を行う学会と理解しているのはきわめて残念なことです。

昨年度の注射用抗菌薬の販売実績上位10品目を例に挙げますと、フルマリン、パンスポリン、チエナム、バンコマイシン点滴、スルペラゾン、カルベニン、ファーストシン、セファメジン、ハベカシン、メロペンとなります。このなかには学会で熱心に討議されたものもありますが、そうでなかったものもあります(図1)。なかには学会がかかわったけれども承認申請の段階でひっきり、なかなか承認されなかったものもあります。

そうすると、こういう市販後における抗菌薬の評価と本学会とはどういう関係にあったのでしょうか。もちろん売れるのは学問的なレベルだけではなく、製薬会社の努力もあります。しかし、1980年代からさかんに行われていた第三、第四世代のセフェム系薬は、ファーストシンひとつしかこの表には出てこないのです。嵐のように過ぎたこの20年間の学会活動はいったい何だったのだろうかとの思いがいたします。

つまり、化学療法学会が果たしてきた新薬シンポジウムでは何を評価することがいちばん重要であったのかということであり、そのことは適正医療を考えたときに大きな問題を含んでいると思っております。

次に最近の治験について、気になっている2つのことを申し上げます。ひとつはシプロフロキサシンの注射薬で複雑性尿路感染症に対する治験を中止したこと、もうひとつはタゾバクタム/ピペラシリンの慢性気道感染症の適応が、審査段階で承認されなかったことでもあります。その理由には複雑性尿路感染症については、治験症例から緑膿菌や腸球菌が多く検出されて、とても比較試験ができなかったということがあります。また、慢性気道感染症では、対照薬としたピペラシリン単独使用例との間に有意差がなかったということでもありました。このような事情は了解できますが、本当にこのままでよいのかということが問題なのであります。なぜかという、本邦における両薬剤の治験というのは、世界的なレベルで見た両薬剤の開発コンセプトとは著しく反しているからであります。こうなってくると大学病院などに偏っている治験実施施設は再検討、再編が必要なのではないでしょうか。

次に用量設定試験について申し上げます。抗菌薬の用量設定試験に多くの批判があることは承知してお

ります。しかし、それに代わる方法が、今までに十分に論議されたかという、そうではなかったように思っております。検出細菌の検証についても、これは本当に起炎菌なのか、本当の起炎菌をどうすれば見つけられるのかについて真剣な論議がまだ足りないように思います。呼吸器感染症では、最近起炎菌の検出法にはかなり改良されてきたようにも思いますが、菌が消失しなければ本当に無効なのかということも考えてみる必要があります。ことに慢性気道感染症の場合にはバイオフィルムを形成しているのですから、それをあわせて考える必要があるのではないのでしょうか。

こういうことを考えると、近年、本学会で何回も話題となっているPK/PDについても、本当に論議がどれほどなされたのか。新規抗菌薬の用量設定試験がPK/PDによりデザインされたということはほとんどなかったように思っております。抗菌薬の臨床評価はガイドラインに依存しすぎて、極言すれば盲目的にそれにしたがって行っていたような気がします。

抗菌薬開発の目的は疾病の特質との関連における検証が必要ですが、それが不十分で、承認後に営業的にどうして売ろうかということが再び臨床試験の方法を考えるとところにひとつの問題があります。さらに、新規抗菌薬のユニークさを証明する臨床反応とはいったい何なのか、臨床の隘路のなかでそれをどう考えるかといったことが、市販後の実態調査に不足があったと思わざるを得ないのであります。

次に、抗菌薬のガイドラインについても申し上げます。日本感染症学会との共同によって「抗菌薬使用の手引き」ができましたが、これは出版以前からいろいろな方からお叱りをいただき、多くの方が不満があったとうかがっております。

しかし究極のところ、これらの批判は本邦に多くの関係者が納得できるようなwell controlされた治験がないことに起因するのであり、そうした治験にもとづくエビデンスがないかぎり、今後も不満は際限なく続くと思われれます。まずEBMを確立することが非常に大切なことでもあります。

申し上げたいことをまとめますと、新薬開発の治験に多くを依存する体質は早急に改善すべきであります。ブリッジングによる治験にかぎらず、今後の医薬品には市販後臨床試験において真の有用性を検証するための精度の高い治験が求められていると思っております。市販後調査、ことに特別調査や市販後臨床試験は安全性に関する調査の枠組みを超え、医薬品の適正使用あるいはEBMに組み込むための医療の確立のためにも必要なものとなっていくということです。また適応の拡大や、用法の変更のみならず、次期開発医薬品のユニークさを立証するために必要なプロトコル作成のためにも、重要な役割を果たすと思っております。

しかし本邦においては残念なことです。EBM や次期開発抗菌薬のプロトコール作成を意識して行われた市販後調査はきわめて少ないといわざるを得ません。本邦の医薬品が世界に伍してEBM に組み込まれていくためには、市販後調査が大変重要な鍵を握っていることを強く申し上げたいと思います。そしてそのことが日本化学療法学会がこの何年かにわたって歩んできた道に対する反省であると同時に、もう一度、本学会が会則にもとづいて歩んでいくための道であると考えています。

抗ウイルス物質をめぐって (追加発言)

松本 慶蔵
伴師会愛野記念病院

抗ウイルス薬の進展は、すべてがこの50年に入るので感慨深いものがあります。

抗ウイルス薬は、IDU すなわち眼科的ウイルス感染症を対象に臨床的にはじめて登場しましたが、そのときは点眼というきわめて局所的な投与薬剤でした。私が最初に携わった抗ウイルス薬はキシセナミンと呼ばれる抗インフルエンザ薬でしたが、大きな副作用があり臨床使用前に消えてしまったもので、いまでも私の心に残滓として残っています。

その後の抗インフルエンザ薬 ABOB は日本でのみ発売され、アメリカのFDA はこれを認可しません、*in vivo* 実験結果無効という私の考えたとおりになりました。しかし、アマンタジンが開発され、抗インフルエンザ薬に光明が見え、私自身、抗インフルエンザウイルス効果を実験で確かめ、臨床的にもすばらしい効果を実感しました。

アジア型インフルエンザ (H2N2)、香港型インフルエンザの境目の時期に、北本治先生を長として、アマンタジンの臨床効果を二重盲験法で世界ではじめて証明したのですが、この結果は広く読まれる英文誌に投稿されることがなかったのがきわめて残念です。

抗ウイルス薬の場合、その作用機序から見て、ひとつはRNA やDNA に直接かかわるものと、そうではない1群に大別できると思います。一般的にはRNA, DNA に直接かかわる抗ウイルス薬は副作用が高くなります。アシクロビルやバラシクロビルが比較的安全な点は、これらはまず感染細胞内のヘルペスウイルスなどのもつ酵素により効果の第一歩が踏み出されるというユニークな点によるものです。感染細胞でまず抗ウイルス効果が起こるので、DNA 産生を終結させるとはいえ、安全性が高いと考えます。インターフェロンは亡くなられた東京大学伝染病研究所の長野泰一先生の発見にもとづく抗ウ

イルス薬で、現在はサイトカインであると考えられています。有用性は高く、B型、C型ウイルス肝炎には欠くべからざる薬剤です。

最近、私の関係した抗ウイルス薬はノイラミニダーゼインヒビターのザナミビル、オセルタミビルがあり、きわめて高い有用性を実感しています。ノイラミニダーゼインヒビターを開発した von Itzstein は開発時に35~36歳と若く、大変優秀なオーストラリアの学者です。

ザナミビルがインフルエンザにどう効いたかという患者意識調査では、大変満足が22.5%、満足48.5%であり、これは3/4に効果があったといることになり、ほとんどない副作用の点についても答えられています。しかも他の人に勧めるかについては、90%以上の人々が勧めるということです。

この薬物は抗ウイルス効果におけるひとつのユニークなつかまえ方で作られたものであり、これが重要なことであったと考えています。この2つの薬物は耐性が出ますが、ザナミビルはゼロに近く、オセタンビルは数%耐性が出るのですが、ともに他への感染力はないので安心度が大変高いのです。

あらためて抗ウイルス薬の今後の展望を見ると、ウイルスには接着、侵入、脱核、核蛋白合成、蛋白集合、遊離というサイクルがありますが、ウイルス学をもう一度考えて、von Itzstein が示したような新しい角度からの新しいウイルス薬を望むと同時に、日本にそのような研究者がぜひ育って飛躍的な発展を遂げていただきたいと思えます。

21世紀初頭の展望

相川 直樹
慶應義塾大学医学部救急部

I. はじめに

1941年の英国におけるペニシリンの臨床応用が、肺炎球菌肺炎をはじめとするグラム陽性菌感染症による死亡を劇減させたことはよく知られている。以来、今日まで多くの感染症が抗菌化学療法によって克服されてきた。化学療法剤は「20世紀になされた種々の発明のうちで、人類の福祉に最も貢献し、人類社会を大きく変えた発明」と言っても過言でない。

一方、種々の抗菌化学療法剤が次々と開発され、医療現場に普及すると、時に致命的ともなる副作用や、菌交代現象、さらには耐性菌出現という、いわゆる抗菌化学療法の「罪」がもたらされたのも事実である。歴史を振り返ると、これらの抗菌化学療法の功罪をどのように認識して、近未来にどのように対処すべきかを窺い知ることができる。

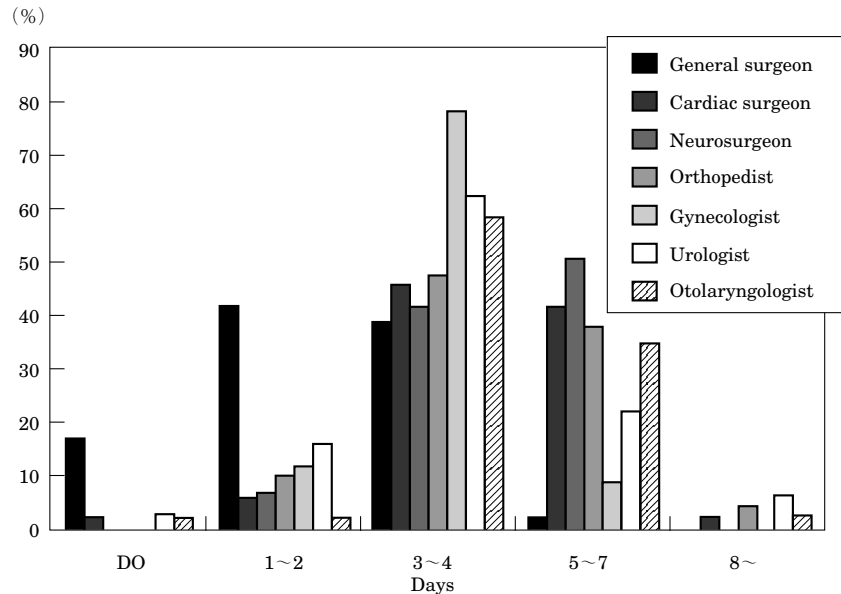


図 1. Duration of antimicrobial prophylaxis in clean surgery.

DO: during operation

Adopted from: Takeyama H, et al.: Chemotherapy 49: 600, 2001

II. 抗菌化学療法による医療の変遷

病原菌の概念がなかった時代 (Pre-Pasteur) に、出産処置前のクロル石灰水による手洗いを助手に強要し、産褥熱の死亡率を激減させた Semmelweis の功績 (1847 年) は、感染防止の観点から今日でも通用する感染対策として評価されている。しかし、その 85 年後に登場したサルファ剤 Prontosil によって、レンサ球菌感染症の治療が可能になると、消毒薬による手洗いの重要性の認識が薄れてきた。より優れた抗菌化学療法剤を自由に使える今日では、予防的薬療法に頼り、厳格な手洗いや無菌的処置に固執する医師は少なくなりつつある。いくつかの例を挙げてみよう。

III. 抗菌薬の乱用

外科的創感染に対するペニシリンの予防効果が証明されたのは 1960 年代初頭であるが、すでにその時代に、手術操作中に血中濃度が高いタイミングで投与すれば予防効果があることが知られていた¹⁾。しかしながら、わが国の臨床現場では長年にわたり、術中でなく、術後に抗菌薬投与を開始し、抗菌薬の効果を期待するあまり (予防投与を逸脱して)、1 週間近くも薬剤投与を続けることが一般的予防投与方法となっていた。最近になり、本学会の臨床評価法制度委員会が中心となって、術中投与を含めた短期間投与を推奨するようになったもの²⁾、臨床現場では、相変わらず周術期の長期間予防投与が行われているのが現状である。

無菌手術における予防的薬療法の投与日数を調査した竹山らの報告³⁾では、一般外科医は 1~2 日間投与がもっとも多く、ついで 3~4 日間、手術中のみ投与であったが、心血管外科医、脳神経外科医、整形外科医など

では、手術中のみ投与はほとんどなく、5 日以上長期予防的薬療法を行っている医師が多いことが明らかにされた (図 1)。この調査の対象は、一般外科医では外科感染症研究会会員のいる施設で、回答者の多くは感染症学や化学療法学を理解している者と推察されるが、他の外科系医師には、外科感染症研究会の会員はほとんどいない。すなわち感染症学や臨床薬理学を修めていない医師でも、思いのままに抗菌化学療法剤を使用できることを反映したのが、竹山らのデータとも解釈できる。

IV. 耐性菌による院内感染の元凶か

このような事例を含めた抗菌薬の乱用が、MRSA をはじめとした種々の耐性菌による感染症蔓延の一因となり、抗菌薬療法の「罪」を招いたことが指摘されてきた。

しかしながら、MRSA 感染症の蔓延が、特に第 3 世代セフェム薬の多用が元凶であるとする意見が強調され、第 3 世代セフェム薬は好ましくない薬剤であるとの烙印を押すような短絡的意見も出現した。第 3 世代セフェム薬が MRSA 感染症蔓延に関与しているというデータはあるものの、すべてを抗菌薬療法の罪とするべきではない。むしろ、150 年以上前の Semmelweis の時代に知られていた、手洗いだけでも、MRSA 感染症はかなり防げるのである。

図 2 は私どもの施設の集中治療室における MRSA 新規検出患者数の推移である。2000 年 7 月に集中治療室入り口に 2 台の自動手洗い装置と監視用モニターを設置し、集中治療室入退室時に手洗いを強制した。4 週間ごとの MRSA 新規検出患者数は、手洗いとモニター設置前 3 か月は、4 週間あたり約 10 人であったが、設置

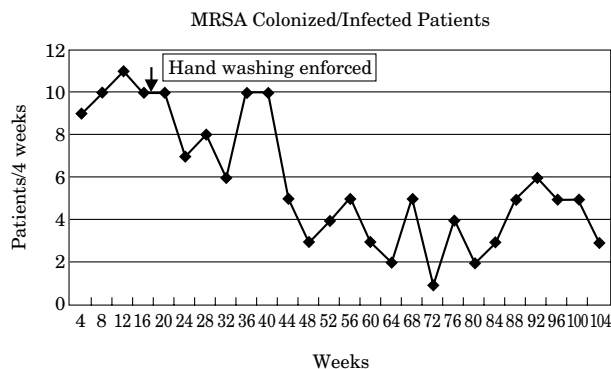


図2. Effects of hand washing on the number of new patients with MRSA. Data from the General Intensive Care Unit of the Keio University Hospital between April, 2001 and March 2002. Note the enforcement of hand washing (an arrow) was followed by a decrease in the number of the patients.

後数か月の潜伏期を経て、患者数が4週間あたり約4人前後に減少している。手洗いが院内感染を減少させることは、周知の事実であるが、このデータから、手洗いが励行されていなかったこと、耐性菌による院内感染の蔓延は抗菌薬だけが元凶でないことが示唆されている。

V. 感染症専門家の軽視

秦佐八郎らによる最初の化学療法剤のサルバルサン(1910年)は、梅毒の原因に対する治療法として、梅毒患者の医療と予後とを大きく変えた。サルバルサンはその毒性から駆梅薬の座をペニシリンに譲ったが、以来、多くの先人の努力により、今日まで200種近くの抗菌化学療法剤が開発された。わが国の研究者により開発された抗菌化学療法剤は84種、そのうち海外に輸出されたものは31種に及んでいる⁴⁾。このように、広域スペクトラムを有し毒性の低い薬剤が次々と登場したことにより、感染症学や臨床薬理学を十分修めていない医師でも、感染症の治療が可能となった。これは、肺結核や肺炎による死亡率の激減など、国民の健康的な生活確保に多大な恩恵をもたらした。

一方では、抗菌薬が安易かつ比較的簡単に使用できるようになると、特に1960年代以降のわが国には、感染症専門家の必要性を軽視した臨床医学体系や医療体制が出現し、抗菌化学療法の乱用と誤用とを助長した。

20世紀最後の四半世紀には、感染症学のみを専門としていては、わが国では大学の講座を主宰する立場にはなれない状況が出現した。医育機関名簿(2000-01, 羊土社)によれば、大学臨床部門における感染症を標榜する部門は、わずか4施設にしか存在せず、全教員数は11名(うち教授3名)に過ぎない。市中の主要病院においても、感染症科を標榜している施設はきわめて少ない。

たとえ感染症を専門とする教授や感染症科の専門医がいても、その施設の感染症対策や抗菌化学療法の原則が、これら専門家の意見を聞いて行われる状況ではないのが、

表1. 抗菌化学療法の功罪からみた近未来の展望

- 新規抗菌薬の開発推進
 - 新規作用機序を有する薬剤の探索
 - 新規抗耐性機構を有する製剤の探索
 - PK/PDがユニークな薬剤の探索
 - 国策としての治験環境の改善
- 副作用のさらなる軽減
 - 新規前臨床試験法の開発
 - 臨床試験段階でのGenome解析による個別化した検討
 - 販売後の調査データ解析の充実
- 適正使用法の徹底
 - 感染症学専門分野の充実・ICDの権限強化
 - わが国に即したPractice Guidelinesの普及
 - 一部の抗菌薬の使用規制(感染症専門医の許可制)

多くの施設の現状である。特に、教室間の壁が厚い大学病院においては、他の教室員の診療にはいっさい口を出さないという慣習があり、抗菌化学療法についての診療依頼(コンサルテーション)が感染症専門家に出されることは少ない⁵⁾。

このような、感染症専門家のコントロールから離れた抗菌薬の不適切な使用が、抗菌薬の薬効を引き出せないばかりか、副作用や耐性菌蔓延の一因となった。

VI. 21世紀初頭の展望

抗菌化学療法の歴史を振り返り、その功罪をふまえて、抗菌化学療法とそれを取巻く環境が今後どのようなべきかについての展望を表1にまとめた。

抗菌化学療法には、種々の功罪はあったものの、今後より優れた新規抗菌薬の開発を推進すべきである。特に、新規抗菌作用機序を有する薬剤の探索と新規抗耐性機構を有する薬剤の探索が必要であり、わが国の国策として、症例集積が進みにくい現在の治験環境を抜本的に改善すべきである。

さらに、新規の前臨床試験法の開発や、ゲノム解析による個別化した検討などにより、より安全な薬剤とその使用法とを開発すべきである。特に、再生不良性貧血や劇症肝炎など、出現頻度はきわめて低いが重症の病態や、眼圧上昇や骨密度減少など、発見には特殊検査が必要な病態などの副作用について、ヒトにおける被害が出る前に予知する方法を検討すべきである。また、感染症学専門家を育成し、一部の抗菌薬の使用は、施設ごとに感染症専門医の許可制にするなどの方法も検討の余地がある。一方、一般医家が抗菌薬を適切に使用する指針として、わが国の臨床現場を考慮した感染症診断・治療ガイドラインを更に整備し、頻繁に改訂していくことも重要である。

VII. おわりに

悪いのは抗菌薬ではない。研究者の開発努力により登場した優れた抗菌薬が、皮肉にもその安易な使用を可能にしたことに問題がある。今後も、より優れた抗菌薬の開発を進めるとともに、その適切な使用法徹底について、

指導的立場にある本学会員の活動に期待したい。

文 献

- 1) Burke J F: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50: 161~168, 1961
- 2) 日本化学療法学会臨床評価法制度委員会術後感染予防委員会: 臨床評価法制度委員会術後感染予防委員会報告書, 術後感染症発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン (1997年版). *日化療会誌* 45: 553~641, 1997
- 3) 竹山廣光, 長谷川正光, 真辺忠夫, 他: 術後感染予防薬の投与方法: 外科系各科アンケート成績の比較. *日化療会誌* 49: 600~605, 2001
- 4) Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother* 8: 125~133, 2002
- 5) Aikawa N: Management of septic patients without the consultation services of infectious disease specialists. *Intern Med* 39: 867~868, 2000

総 合 討 論

柴 ありがとうございます。

予定の演者の発表は全部終わりました。まず壇上の先生方から、ご質問、ご意見はありませんでしょうか。

平松 抗生物質の適正な使用ができるための専門家は、化学療法学会の会員が相当するわけですが、そういう人が一般の医家に抗生物質はいかに使うかではなく、いかに使わないか。場合によっては大量に使いますが、いかに使わないですむかを指導することが非常に大切だと思います。これは個人のレベルでできることです。

ただ議論はそこだけでは終わりません。さきほど紺野先生がおっしゃっていましたが、個人ではなくて、もっと大きなレベルでしかできないことがある。抗生物質の問題、耐性菌の問題は社会をまき込んだ構造的な問題ですから、構造改革をするためにどうしたらいいかを考えなければならないと思います。

私の発表でも申しましたが、動物のエサに抗菌薬を入れ、それが人間の抗菌薬とクロスするという部分を抑えないかぎり、病院での投薬での医師の裁量権をかなり制限するだけでは解決できないのではないかと思います。

もうひとつは、薬価の問題です。薬価をどんどん下げていくのは、全体の動きとして抗生物質の使用をいい方向にもっていけるのか。そのあたりについてどなたかコメントをいただきたいと思います。

紺野 おそらく、動物に抗菌薬を使うということ自体をやめないと、ヒトと動物に使用する抗菌薬を変えても、動物で特別な耐性菌が出ますので、それがクロスインフェクションを起こさないという保証は何もないわけです。平松先生の講演にもあったように、ブドウ球菌の毒性が強くなったり、化膿菌としての機能をもってくる可能性



は今後もあります。そういうことを考えると、動物とヒトにいくら違う抗菌薬を使用しても、交差感染を起こす可能性はいくらでもありますし、感染を起こせば未知の病気が出てくる可能性があります。

これからさき、食用のタンパク源を世界的に確保するというのは大命題で、非常に難しい問題ですが、動物に対してはワクチンで徹底的に戦い、抗菌薬を使うことはやめることを考えるべきであろうと思います。少なくとも化学療法学会を含め、感染症に関係のある方々はワクチンの有用性を考え、製薬会社にもワクチンはもうからないという考えをあらためていただきたい。国に対しても、安易な抗菌薬の使用ではなくワクチンをぜひ考えていただきたい。

河野 功罪ということで、それぞれの立場で活発なディスカッションをしていただく予定だったのですが、時間の関係もあります。シンポジウムの目的は、将来に向けてどうするかがいちばん大切だと思いますので、ぜひ功の立場で発表された先生から、どうすべきかという方針をお話しいただければと思います。

松本 私は紺野先生のお考えとほとんど同じですが、私自身が化学療法学会にいちばん言いたいことは、化学療法学会の魅力をもう一度奮い立たせるということです。われわれが学会に入ったところに、どれだけ興奮していたか、ディスカッションでもけんかのようなこともしました。そういうことをもう一度、考える学問に立ち返り、現状を打ち破らなければならないと考えています。

新しい薬が出なければ成り立たないという学会の今日のあり方は大変残念ですし、なぜ若い人が次々入ってこないかを深く考えるべきです。熱烈な議論ができて、夢をもたせるような学会にならないといけないと思います。

河野 一杉さん、いかがですか。

一杉 先ほど平松先生が、抗菌薬はなるべく少なく使うことがいちばん重要だとおっしゃられましたが、私もそのとおりだと思います。企業の観点からみれば、たくさん使っていただくほうがよいのですが、それでは耐性菌が出てきてしまいます。それよりも、薬価の面を十分に考慮していただきたい。つまり薬は高いものだという

ことを十分に一般の皆さんに認識していただくことが重要だろうと思います。

薬価は2年ごとに下がっていくという原則は変な話で、市販後の試験でしかるべきデータが出て付加価値が付いたときには、薬価を上げてもらうことも必要だと思います。そういう上で、私どもは新しい薬を提供させていただき、それを適正に使って頂くことが一番重要だろうと思います。

河野 フロアの先生方、いかがですか。小林宏行先生、よろしければご意見をいただければと思います。

小林 大変名誉なご指名をいただきました。私は今朝、化学療法学の教育のことを講演しましたが、紺野先生、松本先生がたぶん触れたくて言われない問題がもうひとつあることを私自身も反省して申し上げます。この学会の中の先生方はいろいろなところで、新しい抗菌薬ができればそれについていろいろな場で講演すると思います。それは単にその抗菌薬の宣伝ではいけないと思います。この薬はどのような臨床的ポジショニングで、どのような価値があるかをメリット、デメリットを含めて、専門の立場から解説すべきだと考えております。これは私自身の反省でもありますが、そういうことの教育を本当に真剣に考えて話すべきだと思います。

柴 もう1人、木村哲先生、お願いします。

木村 化学療法学会がどういう活動をしていくか、そのあり方にもかかわることかと思いますが、あらためて会則を見せていただいているのは、新しい会則を見ても薬の開発を支援することが中心で、学会の目的としては少し淋しい感じがします。薬は病気を治し、患者さんを幸福にするということが目的ですから、化学療法学会の目的も患者さんに目を向けた表現であるのがよいと思います。この学会はこの50年、新薬の開発・普及にずいぶん貢献してきましたが、今後はどのような薬をどのように使うのが患者さんのためによいのかといった観点からの研究も化学療法学会として貢献できる方向性であるように思います。もう少し臨床とか患者さんに向けた会則のほうがいいような印象を持ちましたが如何でしょうか。

柴 それでは前理事長の熊澤浄一先生、そして新理事長の井上松久先生もお願いいたします。

熊澤 柴先生と河野先生のデザインされたディベート、私としてはどなたが功で、どなたが罪を言われたのかがよくわからなくなったのですが、皆さんの蓄積をあえてディベート向けにあてはめたので、わかりにくくなったのかと思っております。

この数年間、化学療法学会をマネジメントさせていただきましたが、この間何をしていたのかと紺野先生から厳しいお言葉をいただいたと受け止めています。しかしながら、日本化学療法学会はいままで本当に患者さん

のためのいい薬をたくさんつくる仕事をしてきました。これは誇りにすべきだと思いますし、これを忘れては日本化学療法学会の歴史はあり得ません。

反省することは反省して、今後のことについて考えるときの材料を出すのは必要だと思いますが、いままでやってきたことを単に否定してはならないと思います。もちろん、皆さん、それはご承知の上で今後どうしたらいいかをいっておられるのだと思いますが。

それから化学療法学会は感染症学会とどう違うのか。これは一緒にやっていかなければいけないところが多い学会であります。一方で別の道を歩いている部分もあるところを認識しなくてはなりません。新理事長の井上先生をはじめ、新しい理事会に期待したいのは、感染症学会などといかに上手に連携していきつつも、おのおの道を貫いていただきたいと思っております。

ここまで言わせていただいたら私は満足ですので、あとは井上先生にバトンタッチいたします。

井上 これだけの先生方の前でコメントを申し上げることは、理事長になって数時間しかたっていないので責任が重すぎます。ただ、来年、私も第51回本学会の総会を引き受けておりますので、そこで何かひとつ本学会の方向性を示してみたいと考えています。

昨日の50周年特別企画でも清水先生が提案なされたように、もう少しいろいろな専門分野の人に会員になっていただき何でも言える学会を目指したいと思えます。そのためには化学療法学会の将来はどうあるべきかを検討する、ビジョン委員会を設け、若い人たちの意見をどんどん吸収し、これに優先順位をつけて理事会で議論し実行していくつもりです。その意味で、理事会の責任の重さを感じています。

河野 どうもありがとうございました。

最後にこの半世紀の記念のシンポジウムということで、本学会の会長であります守殿先生からご下命をいただきましたが、先生のご意思に沿ったかどうか、先生に最後にご意見を賜ればと思います。

守殿 抗菌化学療法の功罪ということで演者の先生方にご無理を申し上げましたが、私自身ははっきりけじめをつけるということは無理であろうということは承知してました。この50年間での反省すべき点、あるいは今後の道を示していただきたらと思ひ、このシンポジウムを企画させていただきました。本日、井上先生も言われましたように、各先生方のお陰でそういう方向性が示されたのではないかと喜んでおります。

柴 どうもありがとうございました。功罪は別としても、適正使用と安全使用に対してどういうふうな学会で取り組まなければならないかということを経験の結晶の言葉とします。演者の皆さま、どうもありがとうございました。