

【報告】

日英合同化学療法会議報告
呼吸器感染症:日本とヨーロッパにおける現状と将来展望

二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科*

(平成13年10月9日受付・平成13年11月15日受理)

日本と英国を中心とするヨーロッパ各国の感染症研究者および抗菌薬開発担当者を対象とした情報交換と親睦の場として、去る6月7日~9日にかけて英国のEdinburghで第1回日英合同化学療法会議が開催された。本会議の今後の発展に資するべく、本稿ではそのあらましをレポートする。議題として取り上げられたのは慢性呼吸器疾患、なかでもびまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、結核などで、その疫学、薬剤耐性、臨床試験の現状、ガイドラインの諸相をめぐって最新の知見の報告がなされ、活発な議論が展開された。誌面の都合上、各演題の内容報告は簡潔なものとならざるをえなかったが、本会議の全貌の一端でも伝えられることができれば幸いである。

Key words: 呼吸器感染症, 疫学, 薬剤耐性, ガイドライン

はじめに:「日英合同化学療法会議」の沿革とその意義

今回の合同会議の発端は1999年に英国のBirminghamで開催された第21回国際化学療法学会(ICC)であり、当時の英国化学療法学会会長でICCの総会長でもあったRichard Wise 卿およびICCの組織委員の1人であったPeter Ball 氏の発案であった。構想は翌2000年の第1回呼吸器感染症フォーラム(Monte-Carlo)の会場で、日本感染症学会理事長の小林宏行教授に提案されて内諾が得られ、その後、日本化学療法学会理事長の熊澤浄一教授のご了解も得られて、2001年6月のEdinburghでの開催が正式に決定した。

会の主旨は言うまでもなく、わが国と英国を中心とするヨーロッパ各国の本領域の臨床ならびに基礎系の研究者、さらには抗菌薬開発企業の研究者や開発担当者などを対象とした情報の交換と親睦である。日本側としては幅広い領域での交流を求めたが、準備期間がやや短く、また英国側の希望もあり、今回は呼吸器感染症に絞った議題となった。

日本側の演者は、各方面からご推薦をいただいたそれぞれの領域での代表的研究者や新進気鋭の若手研究者にご発表をいただいた。会議には英国側、日本側からそれぞれ約40名の参加があり、論議に多くの時間がさかれ、十分な情報や意見の交換がなされた。また、2日間の会議期間中は同一のホテルに全員が宿泊しての参加であったので、英国側の行き届いた配慮もあって、十二分に親睦の目的も果たすことができた。学会と異なって、少人数でのエキスパートの交流にはたがいに得るところも多く、また従来より交流の深い米国とはひと味違うヨーロッパ流の考え方や情報に接することができた意義は大きいと考えている。第2回の合同会議をわが国で開催することが現在検討されているが、ぜひ実現されること

を望んでいる。

最後に、ご参加いただき、会を盛り多きものとしていただいた方々、ならびに種々のご援助をいただいた製薬企業各社に心より御礼を申し上げます。

I. 呼吸器感染症の疫学

1. Spectrum of Disease in Japan: Disease Feature of DPB

日本における疾病:DPBの特徴

Dr Osamu Kobayashi (小林 治), Kyorin University

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)は病因不明の慢性炎症性肺疾患であり、慢性副鼻腔炎に合併することが多く、咳、痰、息切れなどの症状を呈する。発病者は日本を含む東アジア周辺諸国に集積しており、欧米ではほとんどみられない。気道からは、初期には*Haemophilus influenzae*が分離され、進行するとムコイド様の*Pseudomonas aeruginosa*によるバイオフィーム形成が観察される。DPBは予後不良で1987年における10年生存率は12.4%であったが、その後erythromycinをはじめとするマクロライド系抗菌薬の有用性が知られるにおよび、1991年の10年生存率は94%に向上している。

ムコイド様の*P. aeruginosa*はアルギネートを産生することでバイオフィームを形成し、気道に定着する。これに対し宿主は、抗アルギネート抗体を産生するなどの免疫反応を示し、そこから好中球を主体とする炎症が惹起される。小林氏は「DBPの病因としては、細菌の毒性よりも、むしろこの異常免疫から起こる炎症が主要なものとなっている」という。したがって、マクロライド

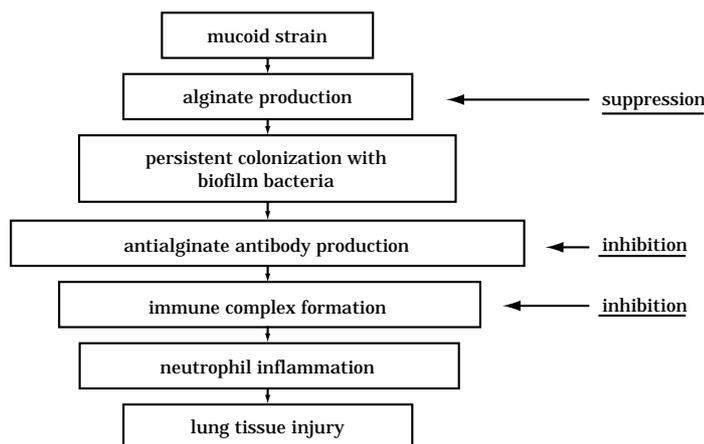


Fig. 1. Macrolide effects on immunological cascade in airway biofilm disease.

系抗菌薬のDBPに対する効果も、その抗菌作用よりは、アルギネートの産生抑制、抗アルギネート抗体産生抑制、免疫反応抑制作用などによってもたらされると考えられる (Fig. 1)

2. Aetiology of DPB and Brochiectasis: Relation to CF

DPB と気管支拡張症の病因:CF との関連

Dr Junichi Kadota (門田潤一), Oita Medical University

DBP の病因は不明な点が多いが、細菌感染と、気道への好中球の浸潤、細気管支へのリンパ球やマクロファージの浸潤などの関連が指摘されている。門田氏は、DBP のより詳細な病因を探る目的で、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage, BAL) 中の免疫細胞やサイトカイン類について検討している。それによると、DBP ではBAL 中の好中球が著明に増加しているが、マクロライド系抗菌薬長期投与による治療後はこれが減少する。また、DPB では好中球の走化因子であるIL-8も増加しているが、治療後は好中球の減少と平行して減少する (Fig. 2)。同様のことは、好中球のもうひとつの走化因子であるロイコトリエンB₄や、好中球の接着分子であるMac-1についてもいえ、DBP で増加していたものが治療後には減少する。

DBP と同様に *H. influenzae* や *P. aeruginosa* の分離率が高く、臨床症状も類似している疾患で、欧米でよくみられる嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) でもBAL 中の好中球やIL-8が増加している。このことから門田氏は、「CFにもマクロライド系抗菌薬が奏効する可能性は高い」と述べている。

3. Epidemiology of Bronchitis and Brochiectasis in Europe

ヨーロッパにおける気管支炎と気管支拡張症の疫学

Dr Mark Woodhead, Manchester Royal Infirmary

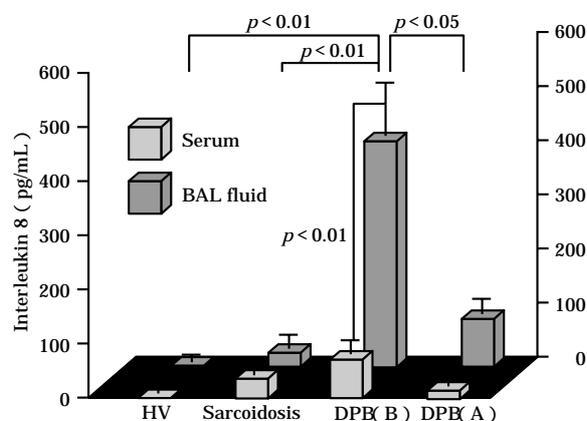


Fig. 2. Interleukin 8 levels in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and serum before and after macrolide therapy.

HV: healthy volunteers, DPB: diffuse panbronchiolitis, B: before macrolide therapy, A: after macrolide therapy.

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) は病原細菌の気道への定着により発症し、同じ細菌により増悪するとみられてきた。この見解は、病原細菌の検索が喀痰を材料に行われ、*H. influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* が病原細菌のほとんどを占めると考えられていた時代に形作られたものである。しかし近年、より厳密な病原細菌の検索 protected specimen brush (PSB) を用いた気管支鏡検査が可能になり、病原細菌として *Moraxella catarrhalis* なども重要であることがわかってくると、増悪のメカニズムもより複雑であると考えられるようになってきた。

Woodhead 氏によれば、PSB による COPD 増悪時における病原細菌の検索では、もともとの病原細菌ではない *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌、*S. pneumoniae* 以外の Streptococci、*Haemophilus parainfluenzae* などが分離されることも多いという。また、この分離頻度は地域によって大きく異なり、ヨーロッパ

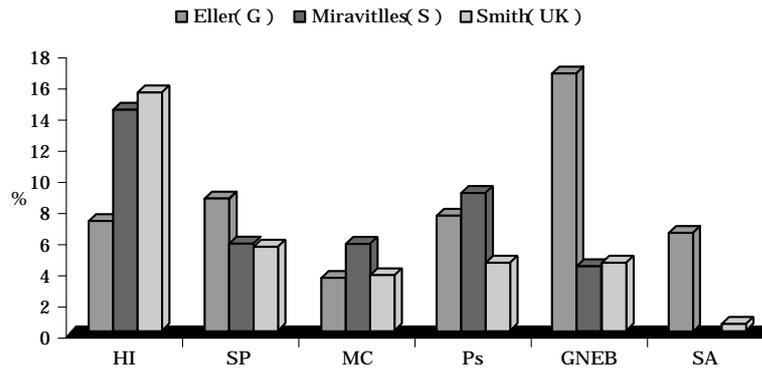


Fig. 3. Sputum bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

G: Germany, S: Spain, UK: United Kingdom, HI: *Haemophilus influenzae*, SP: *Streptococcus pneumoniae*, MC: *Moraxella catarrhalis*, Ps = *Pseudomonas aeruginosa*, GNEB: gram negative *Enterobacter*, SA: *Staphylococcus aureus*.

内においてさえ、かなりの違いがみられることもわかってきたという (Fig. 3)

II. 呼吸器病原細菌の薬剤耐性

1. MDR-TB: Problems and Challenges

多剤耐性結核: 問題と挑戦

Dr Eriko Shigetoh (重藤えり子), Hiroshima National Hospital

MDR-TB (multidrug resistance to tuberculosis) とは、少なくともイソニアジドカリファンピシンに耐性のあるものをいう。日本における MDR-TB の頻度は、1977 年度で一次耐性が 0.8%、二次耐性が 19.7% と報告されている。二次耐性が生じる原因としては、患者の治療に対するコンプライアンスの低さ、不適切な治療薬の処方、などが指摘される。

MDR-TB の治療成功率に関しては、内外ともに多くの報告がある。重藤氏らは、国立広島病院における 1991~2000 年の 50 症例の治療成功率を 56% と報告している (Table 1)。

WHO では薬剤耐性結核の治療法として、導入期治療として 3 か月間は抗結核薬 5 剤を用い、それにより喀痰中の菌が陰性に転じてからは 3 剤を 18 か月間用いることを推奨している。重藤氏らの成績では、導入期治療に何種類の薬剤を用いるかによって治療成功率は左右され、4 剤使用では 100%、3 剤使用では 60%、2 剤以下の使用では 15% の成功率であったという。

今後の MDR-TB 対策として重藤氏は、耐性菌の早期発見、導入期治療の貫徹などにより MDR-TB を生まないこと、すなわち予防に重点をおくべきだとしている。

2. Respiratory Streptococci Europe

呼吸器レンサ球菌 ヨーロッパ

Dr Alan Johnson, Central Health Laboratory, London

S. pneumoniae や Group A Streptococci (GAS) な

Table 1. Success of treatment MDR-TB

	N	Success (%)
Iseman (1993, USA)	134	56
Park (1995, Korea)	63	83
Hadiatro (1995, Indonesia)	169	55
Sato (1997, Japan)	270	40
Yoshiyama (1998, Japan)	367	50
Shigetoh	50	56

MDR-TB: multidrug resistance to tuberculosis

ど呼吸器感染症における主要起炎菌の薬剤耐性については、これまで綿密に調査が行われてきた国と、そうでない国がある。しかし、最近になって汎ヨーロッパ規模の、たとえば The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) や The Alexander Project などの調査が行われるようになってきた。

これら調査結果をみると、*S. pneumoniae* や GAS のペニシリンやマクロライド系抗菌薬に対する耐性率には、ヨーロッパ諸国間でも大きな差がある。しかし近年、ほとんどの国が上昇傾向にあることは共通している。ちなみに、The Alexander Project による最近の *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率(中等度耐性菌を含む)は、もっとも高いフランスで 63%、もっとも低いチェコで 3%、英国は 14.7% となっている。Fig. 4 は世界における *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率を比較したものである。調査法がまちまちのため信頼性に欠けるところもあるが、ヨーロッパの耐性率はアジアなどに比べれば低いといえる。

「正確な耐性頻度を調査することは、いわゆる経験治療における抗菌薬の選択に役立ち、より効果的な治療法を探索していくうえで重要である」と Johnson 氏は述べている。

3. *H. influenzae* and Respiratory Streptococci *H. influenzae* と呼吸器レンサ球菌

Dr Kimiko Ubukata (生方公子), Institute of Microbial Chemotherapy, Tokyo

S. pneumoniae と *H. influenzae* は市中の呼吸器感染症や髄膜炎などにおけるもっとも頻度の高い病原細菌である。ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) による感染症では ampicillin (ABPC) ばかりか cefotaxime (CTX) にも耐性を示すことがあり、大きな臨床的問題となっている。

生方氏は市中感染症研究グループを組織し、1997~2000年における PRSP と ABPC 耐性 *H. influenzae* の普及率について検討している。それによると、臨床分離の *S. pneumoniae* 1,945 株のうち PRSP は 48% であった。PRSP の耐性メカニズムは β -ラクタム系抗菌薬の標的であるペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP) の親和性低下であり、これは PBP 1A,

PBP 2X, PBP 2B 蛋白をコードする *pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b* 遺伝子の変化によって起こる。多くの PRSP はまたマクロライド系抗菌薬にも耐性を示すが、これは *mefA*, *ermB* 遺伝子の変化によるとされる。

臨床分離の *H. influenzae* 1,408 株のうち、 β -ラクタマーゼ非産生の ABPC 耐性 (BLNAR) 株は 30% 以上に達していた。27.7% は ABPC に対する MIC も CTX に対する MIC もともに 10 倍程度とわずかに上昇している低耐性レベル株、7.7% は ABPC に対する MIC はわずかな上昇にとどまるが CTX に対する MIC が感受性株の 100 倍程度まで上昇している高耐性レベル株である (Fig. 5)。つまり、BLNAR には耐性レベルの異なる 2 つの株があることになる。なお、BLNAR の耐性メカニズムは PBP 3 をコードする *fts I* 遺伝子の変化によるが、低耐性レベル株では高耐性レベル株に比べてこの

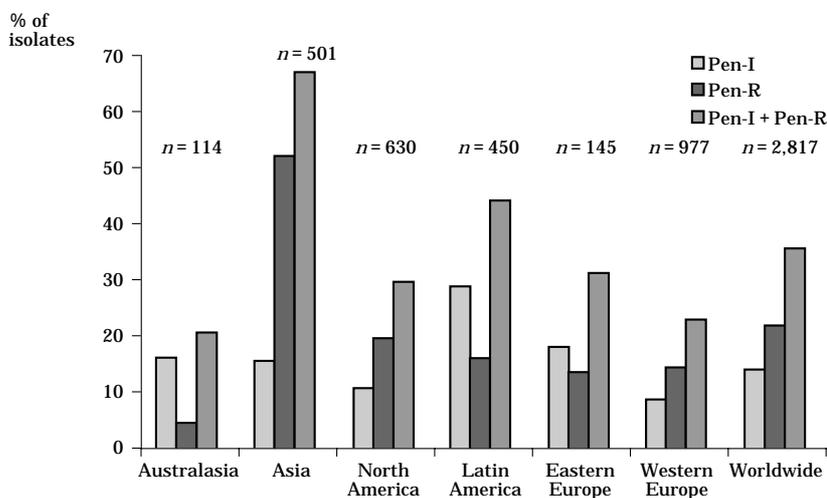


Fig. 4. Penicillin resistance amongst *Streptococcus pneumoniae* worldwide. Pen-I: penicillin-intermediate, Pen-R: penicillin-resistant.

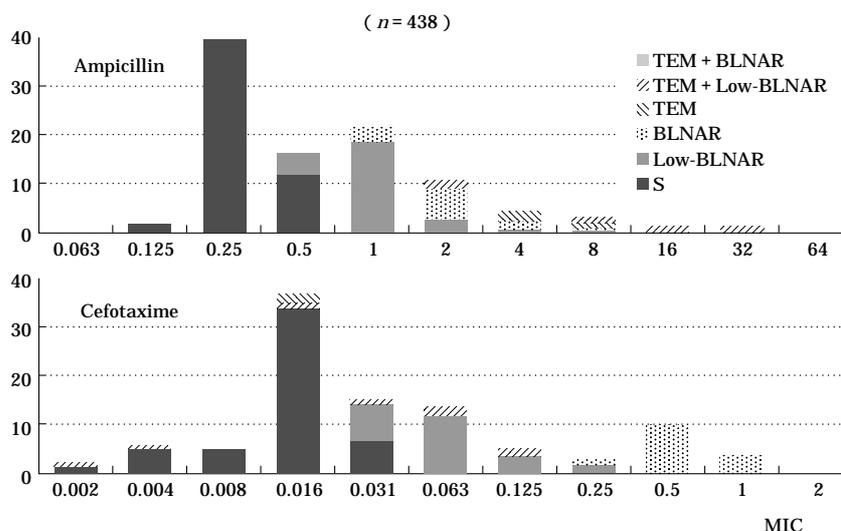


Fig. 5. β -lactam susceptibility and resistant genes in *Haemophilus influenzae*. TEM: TEM β -lactamases, BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistance

変化は少ないことも示唆されたという。 -ラクタマーゼ産生の ABPC 耐性 (BLPAR) 株の分離頻度は 5.8% と低かった。

III. 新薬の開発, 導入, 応用

1. Licensing Procedures and Clinical Trials in Japan

日本における承認手続きと臨床試験

Dr Morimasa Yagisawa (八木澤守正), Japan Antibiotic Research Association

1991~2000年のThe Journal of Antibioticsで調べると,世界には抗菌薬を開発している企業および非営利組織は93あるが,そのうちの28は日本の企業である。また,同じ10年間に同誌に掲載された新しい抗菌薬は136あるが,そのうち71(52.2%)は日本人研究者により開発されたものである。これらの事実は,日本における抗菌薬の開発意欲および能力がきわめて高いことを示している。

抗菌薬の開発は,有効成分の探索からはじまり,実験動物による前臨床試験,ヒトでの臨床試験,承認手続きの順で進められる。日本では,この過程に製薬協会や厚生労働省などが数次にわたって関係し,きわめて複雑である。そのため,抗菌新薬の開発には莫大な時間と費用がかかる。Table 2は1946~2000年における日本の抗菌新薬開発実績を示したもののだが,1996~2000年に開発された新薬は7剤であり,最近になり開発スピードが急速に鈍っていることがわかる。

八木澤氏によれば,日本の抗菌化学療法は世界のそれと比べて特異な点が多いが,その原因として3つのことが指摘されるという。第1は,日本は世界一の長寿国であり,現在も日本人の平均寿命は延びつつあること。これは,宿主防御能の低下した,易感染性の,抗菌薬に対する忍容性の低い患者が多いことを意味する。第2は,国民健康保険が存在することで,これは抗菌薬の使用に歯止めがかかりにくいといったことにつながる。第3は,臨床試験に対する政府や学術団体の規制が存在することで,具体的には薬事法などといった形で臨床

試験の方法から薬効評価の方法,臨床応用の際の用法・用量などが詳細に決められている。このため,日本では臨床試験段階を省略したりすることはできない。新薬の臨床応用のための政府による監督に関して,欧米では一部の例外を除いて規則というものは存在しない。これに対し,日本ではいかなる例外を伴う規則も存在しないのである。「今後の日本における抗菌新薬の活発な開発,臨床応用を望むなら,こうした点は再考してみる必要がある」というのが八木澤氏の結論である。

2. Licensing Procedures and Clinical Trials in Europe

ヨーロッパにおける承認手続きと臨床試験

Dr Roger Finch, City Hospital and University of Nottingham

かつてサリドマイド禍は,英国をはじめとする多くのヨーロッパ諸国に大きな衝撃をもたらした。これをきっかけに医薬品開発のあり方は深刻な反省を強いられ,やがて諸国の共同で医薬品の安全性に関する委員会が形成されるに至った。1968年,同委員会は医薬品の開発にあたっては安全性,有効性,品質を厳しく考慮すべきとのコメントを発している。

現在,ヨーロッパにおける医薬品の承認(販売に対する)は,ヨーロッパ医薬品評価機構(EMA)によって行われることになっている。EMAは1993年にロンドン为本拠として設立されたが,EU加盟の諸国から各2名ずつの委員が参加して管理部門を形成している。同組織にはThe European Committee on Proprietary Medical Product (CPMP)という科学委員会があり,同委員会はさらに生物工学的検討,有効性評価,安全性評価などを専門とするいくつかの業務グループに分かれている。

EUで販売承認を得たい新薬は,生物工学的薬品とその他の薬品に分けられ,リストアップされる。生物工学的薬品は必ずEMAによる厳しい検討と評価を受けた後でないとは販売は承認されない。これはEMA内部では「中央集約的(centralised)手続き」と呼ばれてい

Table 2. Development of antibacterial agents in Japan

Category	Marketing (1946-1995)					1996-2000	Total number- (Discontinued)
	'46-'55	'56-'65	'66-'75	'76-'85	'86-'95		
β-lactams	1	7	12	31	28	3	82 (14)
Aminoglycosides	4	2	5	7	2	0	20 (4)
Macrolides-Lincosamides	1	5	4	1	3	1	15 (2)
Tetracyclines	3	2	3	0	0	0	8 (3)
Peptides-Glycopeptides	3	2	1	1	0	1	8 (2)
Miscellaneous Antibiotics	1	2	3	0	0	1	7 (0)
Synthetic Chemotherapeutics	10	11	6	5	8	0	40 (16)
Antimycobacteria	4	2	2	0	0	1	9 (1)
Subtotal	27	33	36	45	41	7	189 (42)

る。その他の薬品については、諸国間の相互理解が得られれば販売が承認される。また個別の国が希望すれば、その国に限り販売することも承認される。これは「反中央集約的 (decentralised) 手続き」と呼ばれている (Fig. 6)。

感染症治療薬の開発に関しては、CPMP が薬理学、薬物動態、適応、用量、安全性などの詳細なガイドラインを公表している。これにより、ヨーロッパの諸国は共通の評価基盤に立って開発ができるようになっている。

Finch 氏によれば、「EMEA の設立により、EU 諸国における医薬品の開発と承認は、年を追うごとに調和のとれたものになりつつある」とのことである。

IV. ガイドラインの開発

1. Respiratory Guidelines: Western Approaches

呼吸器疾患ガイドライン: 欧米におけるアプローチ

Dr Lionell Mandell, McMaster University, Canada

これまでの北米における市中肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) に対するアプローチは、いくぶん混沌とし焦点の定まらないものであった。たとえば、使用される抗菌薬は 13 種類、23 製剤におよび、一定のレジメもなく使用されてきた。したがって、コストも施設により医師により大きなバラツキが生じていた。このような状態をあらためるべくガイドラインの必要性が叫ばれはじめたが、その肯定的側面としては、標準化した治療が行えること、治療効果が比較できること、疫学データの集積に貢献できること、などが指摘される。一方、管理が機械的で画一的になりがちといった点は、ガイドラインの否定的側面といえよう。

CAP に対する最初のガイドラインは、1993 年にカナダ感染症学会 (CIDS) によって定められた。同年末には米国胸部疾患学会 (ATS) が、続いて 1998 年には米国感染症学会 (IDSA) が、また 2000 年には CDC がガイドラインを発表した。CIDS と IDSA のガイドラインは 2000 年に改訂も行われている。

CIDS, ATS, IDSA のガイドラインは、いずれも対

象となる CAP を外来管理と入院管理に分けているが、CDC のガイドラインだけはそうした分け方をしていない。また、前 3 者が evidence-based の観点に立っているのに対して、CDC のガイドラインはそうした観点に立っていない。さらに CDC のガイドラインはフルオロキノロン系薬をファーストラインの抗菌薬として位置付けておらず (Table 3), 非定型肺炎を除いて外来管理における β -ラクタム系薬の使用を認めている点も、他のガイドラインとは異なっている。

現在では、ガイドラインの有用性は多くの臨床家の認めるところといつてよいであろう。Mandell 氏は「これにより、さらなる医療コストの削減、致命率の低下を図っていくことが、今後の課題である」としている。

2. Respiratory Guidelines: Japanese Approaches

呼吸器疾患ガイドライン: 日本におけるアプローチ

Dr Shin Kawai (河合 伸), Kyorin University

昨年、日本における市中肺炎のガイドラインが策定された。その特徴を列記すると、まず第一は、診断においてグラム染色が重視されていることである。また細菌による定型肺炎と非定型肺炎の鑑別が重視されているが、これには両者の相違点をあらかじめ理解しておくことが

Table 3. CAP outpatient management in 3 guidelines

CDC	IDSA	CIDS
Macrolides	Macrolides	a. No modifiers—macrolides
Doxycycline	Doxycycline	b. Modifiers
β -lactams	Fluoroquinolones	.COLD: no recent antibiotics
		- New macrolides
		.COLD: recent antibiotics
		- Fluoroquinolones
		c. Macro-aspiration
		- Amoxicillin-calvulanic acid
		\pm macrolides

CAP: community-acquired pneumonia

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

IDSA: Infectious Disease Society of America

CIDS: Canadian Infectious Disease Society

COLD: chronic obstructive lung disease

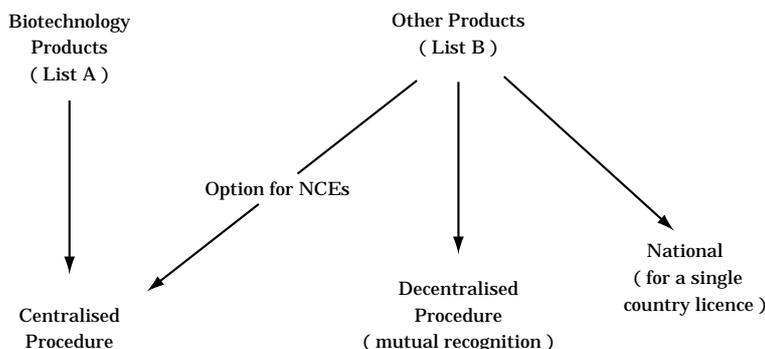


Fig. 6. EU-licensing arrangements for NCE.

NCE: new chemical entities.

Table 4 . Differential atypical bacterial pneumonia

Clinical findings	1 . Under 60 years old
	2 . Absence or presence of mild underlying disease
	3 . Sporadic or house hold pneumonia
	4 . Persistent cough
	5 . Relative bradycardia
	6 . Poor clinical signs
Laboratory findings	7 . Normal peripheral leukocytes
	8 . Consolidation and skin lesions
	9 . No microbes in Gram stain

必要である (Table 4)。病原細菌に関しては、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Mycoplasma pneumoniae* が重要であるが、最近では *Streptococcus mirrelli* の分離頻度も高まっている。市中肺炎の重症度は軽症、中等症、重症の3つに分類される。治療に関しては、軽症、中等症の場合は臨床症状に

応じた経験治療を行う。病原細菌の不明な重症例の導入療法としては、キノロン系薬の静注、またはβラクタム系薬とテトラサイクリン系薬あるいはマクロライド系薬の併用が奨められる。COPD など特別の状態にある例では、病原細菌や重症度を勘案して、もっとも適切な抗菌薬を選択するように努める。

河合氏は、1998～2000年に同氏らの施設で入院管理を必要とした市中肺炎231例に関して解析を行っている。それによると、こうした症例は高齢者で、重篤な基礎疾患を有し、臨床症状は中等症もしくは重症の例が多かった。また、病原細菌ではMRSAや*Klebsiella pneumoniae*、*P. aeruginosa*などの検出される率が高かったという。なお、高齢者の肺炎では非定型肺炎はまれであった。ガイドラインはフローチャート式に診断と治療を行うようになっており、河合氏は「今後の市中肺炎治療の適正化と効率化に大きく貢献するものと思われる」と述べている。

Highlights of Joint British Society for Antimicrobial Chemotherapy and Japanese Societies Scientific Meeting, 7–9 June 2001, Edinburgh, Scotland Respiratory Pathogens: Eastern and Western Perspective

Yoshihito Niki

Kawasaki Medical School, 577 Matsushima Kurashiki Okayama, Japan

The first Joint British Society for Antimicrobial Chemotherapy and Japanese Societies Scientific Meeting was held June 7–9, 2001 in Edinburgh, Scotland, giving Japanese and European researchers a chance to meet and exchange information on antimicrobials. This report details the progress made at this meeting. The sessions dealt with chronic respiratory diseases, focusing on diffuse panbronchiolitis, chronic bronchitis, and bronchiectasis. Reports on the latest findings triggered lively discussions in epidemiology, pathogen resistance, clinical trials and guideline development. This report gives an overview of the proceedings in each session.