

【総説】

化学療法学会 あすへの提言

—第1部 緒言と概説—

紺野 昌俊

帝京大学名誉教授*

(平成28年12月16日受付・平成29年1月26日受理)

Chemotherapy は Ehrlich によって用いられた医学用語である。それ以来、化学療法剤は抗菌薬の代名詞のように扱われてきた。ことに化学合成による抗菌薬の大量生産は人類に多くの福音をもたらした。しかし、化学療法剤の開発には限界が見え始めてきた。人類は benefit にのみ捉われ、risk について無防備であったと言わざるをえない。

著者は、本学会総会(2015年)において標題にかかわる特別発言を求められた。その内容は、①菌の薬剤耐性化、②閉塞状態にある新規抗菌薬の開発、③抗菌薬療法が背負う魔力と薬剤耐性化に対する認識、④学会が果たしてきた功罪、⑤多剤耐性菌と院内感染対策に片寄る学会の現状、⑥小児用経口抗菌薬の壊滅的崩壊、⑦抗菌薬に代わる抗感染症薬開発の取り組みである。その反面、医学教育における感染症に関連する講義の減少、感染症に関心を寄せる医師の減少、手許にない諸検査は他施設に依頼するといった風潮もみられ、その結果文献的な考察にのみ依存する症例報告が学会の風潮となってきたことは否めない。

このままでは、抗菌薬の開発は枯渇するのみならず、抗菌薬無効の新たな感染症が出現する事態も否めない。そのために、今後の抗菌薬やワクチン開発に関連し、本学会会員に十分に咀嚼していただく事項が多いと考えた。長文となるので、第1部には「緒言と概説」を記した。第2部は、「抗菌薬開発にかかわる世界の動向」と題してその根拠となる詳細と引用文献を記述、第3部は「耐性化した細菌感染症に直面する課題」と題して記述することにした。

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, β -lactamase negative resistant *Haemophilus influenzae*, macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, vaccination

第1部 緒言と概説 目次

I. 緒言	427
II. 概説	428
1. 日本化療学会を取り巻く環境	428
2. 日本化療学会が担う第1の課題	429
3. 日本化療学会が担う第2の課題	431
4. AAP ガイドラインに対して日本化療学会が担うべき社会的責任	433
5. 日本化療学会が背負うべきワクチン開発にかかわる社会的責任	438
6. 日本化療学会が背負うべきワクチン以外の抗感染症薬開発にかかわる社会的責任	441
7. 終わりにあたって日本化療学会に望むこと	442
文献	443

【第2部は65巻4号(7月発行)、第3部は65巻5号(9月発行)掲載予定】

I. 緒 言

Chemotherapy なる医学用語のルーツを辿ると、1906年9月4日付けのドイツの新聞紙 (Frankfurter Zeitung und Handelsblatt) の文芸欄 (Feuilleton) に掲載された“Die Aufgaben der Chemotherapie”なる記事に行き当たる。Paul Ehrlich の寄稿¹⁾によるものである (Phot. 1)。その根源は1904年に志賀潔の助言を得て Ehrlich がアフリカで流行するトリパノゾーマ症 (sleeping sickness) に対してベンゼン環に砒素を結合した trypanrot が効を奏することを見出したことにある。Ehrlich はその成果を“色素療法の試み” (Farbtherapeutische Versuche) として志賀潔との連名で発表²⁾している (Phot. 2)。爾来、Ehrlich は動物実験を化学療法剤開発の根幹に据え置いて、1909年に秦佐八郎による膨大且つ驚異的で緻密な動物感染実験の協力を得て、サルバルサン (compound 606) を発見³⁾するにいたったことはよく知られている。爾来、化学療法剤なる用語は抗菌薬の代名詞として扱われるようになった経緯もある。

Ehrlich は chemotherapy の業績を達成することができたのは、2人の日本人の研究者の助力があったと述べている^{3,4)}。そのお2人の日本人の研究者がかかわった chemotherapy が100数年を経たところで、感染症にかかわる化学療法剤の開発としての限界が見え始めてきたところに今日の問題がある。顧みれば、科学の進歩に伴う benefit に捉われて、その反面に生ずる risk には、人類はあまりにも無防備であったと言わざるをえない。

2015年、第63回日本化学療法学会 (以下日本化療学会と略す) 総会において特別提言「日本化学療法学会 あすへの提言」となる発言の機会を与えられた。与えられた時間は20分で、その間に「日本化学療法学会が現状において与えられている社会的責務」を十分に語ることは到底できなかった。幸いに日本化療学会雑誌より、発言の内容を総説として執筆することを依頼された。以下に記す要点とそれに伴う学会の現状を顧みて長文にならざるをえないが「日本化学療法学会が現状において与えられている社会的責務」について記すことにした。

その要点は、①菌の薬剤耐性化、②閉塞状態にある新

規抗菌薬の開発、③抗菌薬療法が背負う魔力と薬剤耐性化に対する認識、④学会が果たしてきた功罪、⑤多剤耐性菌と院内感染対策に片寄る学会の現状、⑥小児用経口抗菌薬の壊滅的崩壊、⑦抗菌薬に代わる抗感染症薬開発の取り組みに尽きるが、その反面には医学教育の範囲の拡大に伴い、感染症にかかわる講義も抗菌薬の効能に依存して次第に軽減されてきたことも否めない。感染症に関心を寄せる医師も少なく研究費にも恵まれず、手許にない諸検査は他の研究施設に依頼する慣習も流れ、時に礼節に欠く事例もあるがまさに、文献的な考察のみに依存する症例報告が学会の風潮となってきたことも否めない。

その風潮の由来には、学会が創設した各種認定制度によって授けられる資格取得を主たる目的とした会員が混在していることのも一因がある。学会員の増加は学会が目的とする抗菌薬の適正投与等に関する認識と知識を広げるためにも必要なこととして大いに賛同を表すが、その反面、化学療法が感染症に果たす本質に対する認識が希薄なままになっていることも否めない。

ことに①MRSA 感染症は減少しつつあるが、抗菌薬に依存する風潮は依然として残存していること、②肺炎球菌やインフルエンザ菌における PBP に対する penicillin 系薬と cephem 系薬の作用機序の相違はよく理解されず、本邦では未だに経口 cephem 系薬が無批判とも思えるほどに多用されているのが現状で、その改善が一向にみられていないこと、③ macrolide 系薬もまた、多くの疾患に無批判とも思える状況で多用され、macrolide 耐性肺炎球菌や macrolide 耐性肺炎マイコプラズマの市中への拡散に繋がっていることに対して、まったく無防備のままであること、④ことにマイコプラズマ肺炎については macrolide 系薬が依然として第一選択のままであること、トスフロキサシンを推奨することも唱えられてい

II. Aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung.

Von
P. Ehrlich und K. Shiga.

Bei der Bedeutung, welche die Trypanosomen als die Erreger tropischer Thierseuchen und namentlich auch als die wahrscheinliche Ursache der Schlafkrankheit besitzen, hat sich das allgemeine Interesse dahin gewandt, Heilmittel gegen diese Parasiten ausfindig zu machen. Wenn man auch an erster Stelle dem Beispiel Koch's folgend die immunisatorische Erzeugung

Phot. 2. Paul Ehrlich and Kiyoshi Shiga had reported as a colour-therapeutic attempt that trypanrot was effective against trypanosomiasis. (Berliner klin Wocheschr. 1907; 41) Ehrlich started to develop a firm belief in the development of Chemotherapy based on the success of trypanrot.



Phot. 1. Paul Ehrlich had contributed the first report to introduce Chemotherapy in a newspaper in 1906.

るが、トスフロキサシンでは肺炎マイコプラズマの排菌は抑制されず、肺炎マイコプラズマは垂れ流しのよう市中に拡散していること、それに対してはまったく無策であることなど、学会としては「あすへの提言」にまつわる緊急の課題が多い。

抗菌薬の開発が枯渇してきた現状のままでは、抗菌薬が無効となる感染症が到来する事態もまた否めない。筆者は第二次世界大戦敗戦後、混乱した本邦が赤痢、ポリオ、ジフテリア、百日咳等の猖獗に覆われた時代に生き、抗生物質は早期に導入されたとはいえ、その恩恵を得られないまま生を絶っていった小児とも直面してきた、今は数少なくなってしまった小児科医の一人である。この際、当時の医療の実態を記して、その根源についても記すことが、今後の抗菌薬のあり方やワクチンを含む諸々の抗感染症薬の開発の参考になるのみならず、上述した4菌種にかかわる4つの課題を現状にある多くの日本化学療法学会会員の方々に咀嚼していただくためには必要なことと考えた。そのため、本総説は長文となった。

そのため、第1部は表題の「緒言と概説」と題して記し、その根拠となる委細と引用した文献や図表については第2部に「抗菌薬開発にかかわる世界の動向」と題して記し、第3部に「耐性化した細菌感染症に直面する課題」と題して記すことにした。それらの委細は第2部、第3部に記す事象と重なる部分もあるが、該当する部分についてはこの第1部に（太字 参照）の形で記した。続く第2部、第3部を参照していただければ幸甚である。

II. 概 説

1. 日本化学療法学会を取り巻く環境

Antibioticsの化学合成が成功して以来、抗菌薬は人類にきわめて大きな福音をもたらしたことは確かである。また、その優れた効果に惹かれて、その活用が急速に拡大していったことも確かである。しかしながら、生物が共存している地球上においてヒトのみが感染症から免れることはできない。それでもヒトは罹患すれば軽症や無症状のままに過ぎたいと思うことも自然なことで、抗菌薬の使用が急速に拡大していったこともまた、ヒトが有する「幸せに対する願望」から生まれた自然の成り行きであったのかもしれない。しかし、それに慣れるに従って、その「願望」の陰に生じた細菌の耐性化に対する理解は、ヒトが深く共有するにいたらないままに過ぎてしまったことも確かである（第2部 II. 抗菌薬療法と empiric therapy について考える 1. Empiric therapy に付き纏う宿命 参照）。

世界の態勢はすでに耐性菌に対する抗菌薬の新規開発は枯渇している。その理由には新規抗菌薬の開発には10数年を必要とする。また、開発にいたる経費は臨床で投与される期間が短い抗感染症薬にとっては採算に合わないとも指摘されている。しかし、無限とも思えた新規抗菌薬の化学合成に限界が見えてきたことも関与する（第

2部 I. 抗菌薬の現状を考える 1. 抗菌薬開発の動向 参照）。

この危機的な現状に対し、IDSAはアカデミーの領域を超えて、新規抗菌薬の開発を促すキャンペーンを政界宛てに発信した。FDAはそれを受けてGAIN Actなる政策を掲げ、脅威となる耐性菌に対する新規抗菌薬の承認に門戸を開いた。しかし、承認された抗菌薬の多くは、毒性もあるが難治な特定の感染症に対応する抗菌薬であった。そこには市販後の高価額に望みを託した商魂の遅しさも見え隠れする。GAIN Actにも間もなく限界が見えてくるに違いない（第2部 I. 抗菌薬の現状を考える 1. 抗菌薬開発の動向 3. 米国における新規抗菌薬開発の現況 参照）。

一方、本邦の官における政策は、2014年福岡で開催された日本感染症学会/日本化学療法学会合同のシンポジウム「創薬促進のための産官学連帯」における官の方々の講演を拝聴した限り、本邦の新規抗菌薬開発の閉塞状況に対応する政策を披歴するにはいたらなかった。その片側、2016年8月に日本感染症学会事務局から文科省科学技術・学術審議会ライフサイエンス委員会から発表された「感染症研究の今後の在り方に関する検討会」と題する報告書（以下、単に報告書と略す）が筆者の許に送られてきた。報告書は多岐にわたって本邦の感染症にかかわる問題点を指摘したもので、筆者が本総説において記述してきたことも含まれる。その労作に敬意を表する次第である。

報告書は、国境を超えた脅威となる感染症、あるいは薬剤耐性化に対する感染症研究の強化とその方向性を示したもので、「感染症に関わる研究体制と人材の育成」は緊急の命題であると指摘している。同感である。しかし、報告書が冒頭に記す「脅威ある感染症や薬剤耐性化に対応する問題」は文科省の政策のみでは解決できない。厚労省や産経省がかかわる政策と、その方向性も示されて初めて解決の方向に向かえるものである。本邦の縦割り行政に思いをいたさざるをえない（第2部 I. 抗菌薬の現状を考える 5. 新規抗菌薬開発にかかわる産官学連帯の反応 参照）。

感染症関連の国際学術誌に最近掲載されている論文に、注目される本邦の論文はきわめて少ない。その原点を探れば、第二次世界大戦敗戦後の本邦の混乱のなかで設置された国民皆保険は、経済の成長とともに世界に冠たる医療制度にまで成長したが、医療の進歩と高齢者の増加とともに経費も増大し、厚労省は時に応じて新たな政策を加えてきたとしても、必然的にそれらの政策は医療施設に診療において優先することが求められ、臨床の医師達に研究を深く掘り下げる余裕を与えてきたことにも一因がある。

加えて、医学部の教育においては感染症にかかわる比重が軽視されるようになってきたことも一因で、さらに

卒後教育においても研修医のなかには高い報酬や医療技術の実利に赴く研修病院を選択をする風潮が流れたことにも一因がある。それに伴い大学に残る研修医が少なくなってきたことや、大学院の博士課程は4年、修士課程は2年に設定されたこともあって、研究テーマを手近な問題に置かれていることや、power harassmentなる事態が生ずること等もまた、感染症研究の低下の誘因に繋がっていたはずである。

本邦の製薬企業においても、次々と生ずる耐性菌に対応する新規抗菌薬の化学合成に重点を置く研究に終始し、抗菌薬を超える次世代の新感染症薬の開発を目指した研究が放置されていたことにも誘因がある。加えて、これら次世代の新感染症薬の創薬を推進する政策もまた産経省のなかから見出せないでいることも関係する。

厚労省や産経省の「抗菌薬開発に関わる方向性」は、前述した2014年の日本感染症学会/日本化療学会合同のシンポジウム「創薬促進のための産官学連帯」を拝聴した限りでは、厚労省の方の講演は世界に冠たる健康保険制度の綻びを補正する政策に終始したもので、その反面においてmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)の全国的な院内感染以来、厚労省が通知された「院内感染対策委員会」を起点として、院内感染対策を次々と拡大してきた成果と、それに伴っていかなる問題が残されているのか、あるいはそれを補う政策については言及されていなかった。

経産省の方の講演は、国家レベルから見た医薬品関連の産業経済は、低分子の化学合成医薬品は輸入超過の状態、その改善は望み薄である。今後の対策としてはベンチャー企業によるバイオ医薬品の開発と、それら製品の海外への導出に力点を置くということであった。ある意味では、本邦での抗菌薬の開発は「切り捨てご免」とも感ぜられるものであった。

製薬企業の方の講演は、本邦での多剤耐性菌に対するunmet medical needsは認めるが、緊急性は高くない。学会が製薬企業の創薬促進を求めるのであるなら、東南アジア向けへの市場拡大にあるというものであった。言うなれば、学会が望む新規抗菌薬の開発ではなく、東南アジアの市販拡大に問題をすり替えたもので、ある意味では本邦の医療現場におけるニーズよりも利益優先にかかわる本邦製薬企業経営陣の本音が示されたものであった。あるいは本邦の医療の現状に対して本邦の製薬企業は無策で、見て見ぬ振りをしているとしか思えないものであった。顧みれば、すでに本邦の多くの製薬企業は抗菌薬の開発から撤退している。製薬企業にあって抗菌薬の研究に従事していた研究者の多くも定年退職しておられる。仮に今後、製薬企業が再び抗菌薬の開発を手掛けようとしても、研究者の育成には少なくとも10年以上を必要とする(第2部 1. 抗菌薬の現状を考える 5. 新規抗菌薬開発にかかわる産官学連帯の反応 参照)。

以上の状況をふまえる時、本邦の感染症関連学会が抱える課題には2つの大きな課題がある。第1の課題は耐性菌の増加とともに脅威となってきた院内感染をいかに防御するかという問題とともに、市場に現存している抗菌薬の活性寿命をいかにして引き延ばせるかという課題である。第2の課題は枯渇してきている新規抗菌薬と対応できる抗感染症薬をいかにして見出していくかという問題である。言うなれば、第1の課題は病原細菌の耐性化の現状をこれ以上に悪化させないためにいかなる対策を講ずるかという保守的な課題で、第2の課題は病原細菌の耐性化を乗り越えて、さらなる抗菌薬療法の進化を求める前向きな課題である。両者とも日本化学療法に直接覆い被さる課題である。

2. 日本化療学会が担う第1の課題

1982年血液培養からMRSAが検出される症例が全国に広がっていることに伴い、1987年厚生省(当時)において「感染に関わる特別研究事業」が始まり、1992年には「医療施設における院内感染の防止」として具体的な指針が出された。顧みるに、院内感染防止対策が設置されるにいたるまでに10年の年月を要したことになる。爾来、「院内感染防止対策」はいくつかに浮き沈みを経ながらも、本邦の感染症関連学会の事業の拡大に伴って1999年にはICD制度を確立するまでいたっている。ことにICD制度が確立され、ICDの活動性が高い医療施設では「院内感染対策委員会」にvancomycinをはじめ広領域抗菌薬の投与を制御する任務を付与したことなどは、院内感染の防止のみならず、抗菌薬の適正投与に対する理解を医師のみならず多くの医療関係者に与えたはずである(第2部 III. 日本化学療法学会の現況を顧みて考える 3. 多剤耐性菌の院内感染対策に迫られた官学 参照)。

しかしながら、院内感染防止対策にかかわる事業とは、診療の裏方に徹する事業である。再び、人命にかかわる耐性菌の出現がセンセーショナルに報道される等、院内感染が深刻なアクシデントとして発生する事態に遭遇することがない限り、医療施設内の職員の意識は次第に希薄となり、遂には院内感染対策の手抜かりに馴れてくることはありえる。それは過去のいくつかの事例からも明らかである。

この間、日本化療学会は抗菌化学療法認定制度を歯科医師・薬剤師にまで拡大し、そのために講習会やICD講習会や抗菌薬適正使用生涯教育セミナーなどを設置したことや、耐性菌シンポジウムや四学会合同事業セミナーをも開催してきたこと、さらにはJAID/JSC感染症治療ガイドや特定の耐性菌や感染症に対するガイドラインを刊行したこと等、あるいは三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスを実施する事業を展開してきたこと等に伴い、学会が背負う事業は拡大してきたこともまた評価されるべきである。

しかしながら、学会は事業が拡大するのみならず、これらの事業によっていかなる成果をもたらすことができたのか、その評価をすることもまた公益法人たる学会の責務であるはずであるが、それらの公表資料はほとんどみられていない。それらの評価を情報として公表しなければ、医療関係者のみならず多くの国民が理解するにいたらず、「院内感染防止」や「抗菌薬の適正使用」の真の解決には繋がらない。

厚労省発行の2015年度のIDWRによれば、MRSA感染症は2.93%、MDRP感染症は2.93%に減少している。しかしながら、国立感染症研究所発行の2014年度のJANISによれば両細菌の200床以下の医療施設での感染率は200床以上の医療施設のそれに比して2~3倍高い(第2部 IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える 1. 多剤耐性菌と院内感染対策 参照)。国が行う統計資料であるから両細菌の罹患率や感染率は理解できるとしても、これらの罹患者がいかなる病態にあったのか、いかなる抗菌薬が投与されていた際に発症にいたったのか、その背景を知ることはできない。それらにいたる背景を統計資料として公表しない限り、院内感染を医療関係者が共有するにはいたらない。また、これらの資料を講習会やセミナーにおいても開示することもきわめて大切なことで、これもまた日本化療学会の責務である。

学会はそれらの資料を集積するためにproject teamを設けて、privacyにかかわる事項は除いて発症にいたる背景を統計的に整えて提示する必要がある。その事業のために学会は会費からの経費として組み込むか、講習会等から余剰金が生ずるなら基金に組み込むとか、ある場合にはproject teamとして文科省や厚労省の科研費に応募する方法も講ぜられるべきであろう。ただし、科研費は3年で打ち切られるのが通例である。これらの事業を恒常的に遂行できるように、それらの事項を入力すれば統計資料が出力されるシステムとしてコンピュータに組み込まれることが望ましい。

学会会員が急速に増加したことも喜ばしい。しかし、学会に求める各会員の意識段階は既存抗菌薬の適応拡大や用法/用量の新設などに対する疑問や要望に留まっていることや、学会が定める抗菌薬化学療法認定の資格を単に取得することを目的とするなど多様である。ことに抗菌薬の適応拡大や用法/用量の新設などに対する疑問や要望などは、新規抗菌薬の市場への登場が乏しい臨床現場における治療の隘路が如実に反映されたものとも解される(第2部 I. 抗菌薬の現状を考える 4. 新規抗菌薬開発にかかわる学会会員の意識レベル, III. 日本化学療法学会の現況を顧みて考える 3. 多剤耐性菌の院内感染対策に迫られた官学 参照)。

上記の学会会員の現状を顧みて、これらの学会会員各位に抗菌薬化学療法認定者としての資格を当てる単位を生涯教育セミナーや諸々の講習会に参加することだけで、

「院内感染防止」や「抗菌薬の適正使用」に対する真の実践者を求めることができるのだろうか。生涯教育セミナーや講習会における司会者や演者には偏りがみられる。薬剤師にも認定薬剤師育成のための指導者を認定し、それらすべての指導者に逐次生涯教育セミナーや講習会の司会者や演者となる機会を設け、教条的な事項を講演していただくのではなく、自らの体験や活躍状況など、なぜ指導者を目指したのかを講演していただくことが必要なのではなかろうか。

次に、ガイドラインにみられる問題もある。一部のガイドラインにおいては、未だに有効と考えられる抗菌薬が並列的に記されていることや、推奨される治療法に対する信頼度が記されていないことである。それでは単なるrecipeにすぎない。感染症には米国保健政策研究局が表示する「1a: 複数の無作為比較臨床試験のメタ分析による研究」に適するevidence-based medicine (EBM) はきわめて少ない。また、ある意味では耐性菌が変動する成り行きに伴い、役に立たなくなったEBMもある。そのため、ガイドラインの記載についてはevidenceのランクは記すことが不可欠である。また、ランクが決まらないなら、ガイドラインの作成委員会としての見解は記すべきである。

最近、これらの診療における信頼度を根拠となる文献や注釈を記しているガイドラインも見受けられるようになったことは望ましいことである。そのようなガイドラインの労作には敬意を表すが、文献や注釈を記すに伴って膨大な書となって、ユーザーにとってわかり難いのみならず、利用し難い書もある。ガイドラインの主要な部分はランクのみ付した簡潔な記事とし、文献や注釈は分冊とするなどの工夫が必要である(第2部 IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える 2. MRSA感染症にかかわるガイドライン 参照)。

MRSA や multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) などの多剤耐性菌にかかわる感染症は、院内感染対策を怠ると忽ちのうちに全病棟に広がって惨憺たる状況に陥ることがありえる。いかなる抗菌薬療法にしても救命することができなかった事例もある。発症してからの抗菌薬の選定法を記すのみではなく、事前の予防法のほうが遥かに大切なことを強く記すべきである。そのためには、前述したproject teamによって集積された発症にいたるさまざまな要因を提示することも必要であろう(第2部 IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える 4. ブドウ球菌の変異を知るべきである 参照)。

さらに、推奨する抗菌薬の用量や投与方法の他に投与期間を記すことも重要である。耐性菌の出現には抗菌薬の投与期間も関係する。抗菌薬の投与期間は疾病や重症度によって異なることは当然としても、できるだけ短期間にすることが望ましい。しかしながら、それぞれの疾

患における投与期間について確たる検証が行われた文献は少ない。抗菌薬が長期間にわたって無駄に投与されることを防止するには、いくつかの疾患の症状の状態に応じて適正投与期間を明記することもまた公益法人である学会としての責務である。これも前述と同様に学会に project team を設けて調査すべき責務である。もちろん、これらの事業の企画は日本化療学会単独ではなく、他の感染症関連学会にも呼び掛ける必要がある。

3. 日本化療学会が担う第2の課題

日本化療学会が担う第2の課題とは、冒頭に記したように、諸々の病原細菌が耐性化と新規抗菌薬に限界が見えてきた現状をふまれば、これ以上の耐性化を防止するために、今や残り少なくなった感受性を有する抗菌薬をいかにして活用し、尚且つ市場での延命を保つことができるかという問題（第1点）と、既存の抗菌薬を乗り越えた新しい抗感染症薬を開発するために役立つ研究を進めていくかという問題（第2点）がある。

改めて考えると、第1点には、第1の課題で述べた「院内感染」や「多剤耐性化」に関わる課題とは異なって、市中急性気道感染症にかかわる細菌の多剤耐性化の問題が交叉してくる。例えば、市中急性気道感染症の三大起炎菌と称される *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Mycoplasma pneumoniae* においては、 β -ラクタム系薬と macrolide 系薬に対する薬剤耐性にかかわる遺伝子を保有する菌株がすでに約 80% に達している問題がある。

三大起炎菌がかかわる感染症の多くは、ヒトに自然に備わる抗体が成熟していく過程にある乳幼児を含む小児において日常的に発症する感染症である。それらの患児に投与される抗菌薬の多くが β -lactam 系薬と macrolide 系薬の経口抗菌薬であるところに深刻な問題がある。そのみならず、これらの耐性菌による重症な肺炎や細菌性髄膜炎は小児のみならず高齢者にまで及ぶ問題をも含んでいる。さらには 2011 年に始まったマイコプラズマ肺炎の大流行は成人にまで拡大し、慢性呼吸器感染症に罹患している症例には重篤な呼吸器障害を来している等の問題もある（第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連, II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 5. Nontypeable *H. influenzae* の耐性化, III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る 参照）。

三大起炎菌における薬剤耐性にかかわる最大の共通点は、本邦において経口 cephem 系薬が臨床で繁用されるようになってから、突然とも言えるほどの早い速度で β -lactam 系薬に対する耐性菌が拡散していったことにある。 β -lactam 系薬耐性菌の特徴は *S. pneumoniae* や *H. influenzae* がともに保有している細胞壁合成にかかわる

酵素 penicillin binding proteins (PBPs) に変異が生じている点にある。ことに経口 cephem 系薬には経口 penicillin (PC) 系薬に比して、細菌の分裂・増殖にかかわる細胞壁中隔合成にかかわる酵素 (*S. pneumoniae* の PBP2X, *H. influenzae* の PBP3) に強い結合性を有する特性がある。そのため、経口 cephem 系薬は細菌の分裂・増殖を阻害され、殺菌にいたる速度は PC 系薬に比して遅い。また、MIC 以下の濃度の経口 cephem 系薬に晒された *S. pneumoniae* や *H. influenzae* は細々と生き長らえ、PBP に変異した耐性菌を生じやすい。これらの耐性菌はそれぞれ penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), β -lactamase nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) と称されるが、本邦のように経口 PC 系薬より経口 cephem 系薬のほうが遥かに多く使用されてきた国々においては PBP2X や PBP3 変異株が多く検出されるようになる。その点、PC 系薬が多く使用されている欧米各国で検出される PBP 変異株とは異なる（第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 2. 本邦における薬剤耐性 *S. pneumoniae* の「成りあい」 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連, II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 5. Nontypeable *H. influenzae* の耐性化 参照）。

本邦において検出される *S. pneumoniae* と *M. pneumoniae* の大半が macrolide 系薬に耐性を示していることも共通する問題である。ことに *S. pneumoniae* では PRSP のほとんどは macrolide 系薬に同時耐性を示している。ただし、macrolide 系薬耐性は PBPs の変異とは直接の関係はない。しかしながら、*S. pneumoniae* は容易に自己融解し、生体内でも形質転換が生ずることがよく知られている菌である。自己融解した PRSP が macrolide 系薬耐性にかかわる遺伝子を保有する multiple drug-resistant *S. pneumoniae* (MDRSP) となることは容易なことである。Macrolide 系薬に耐性を示す *S. pneumoniae* は methylase にかかわる遺伝子と efflux pump にかかわる遺伝子のいずれかか、両遺伝子を同時に保有している。また、macrolide 系薬耐性遺伝子の特性は *S. pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* をはじめとする、ほとんどすべてのグラム陽性菌のみならず、*M. pneumoniae* にも共通して認められることにある（第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 5. Macrolide 耐性 *S. pneumoniae* にかかわる本邦の動静 参照）。

本邦での macrolide 系薬耐性菌は欧米諸国に比して遥かに多い。その理由は本邦では macrolide 系薬が経口 cephem と同様に広く多くの感染症において使用されているのみならず、*P. aeruginosa* に起因するびまん性汎細気管支炎の急性増悪に対し 14- および 15-員環 macrolide 系薬が特異的に効を奏することが明らかにされて以来、慢性呼吸器感染症の多くの疾患に対して長期間にわたって macrolide 系薬が使用されてきたことによるもの

である。その証拠は現市販抗菌薬の年度別の販売額からも明らかである(第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 5. Macrolide 耐性 *S. pneumoniae* にかかわる本邦の動静, II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 6. AAP ガイドラインと cost-effectiveness 参照)。

このような経口抗菌薬の cephem 系薬と macrolide 系薬の市販状況を、現状のままに野放しとも思える状態で放置してよいのだろうか。耐性菌の出現状況からは、これらの抗菌薬のなかにはすでに効能を失った適応菌種や適応疾患もある。本邦でも医薬品再評価制度は設定されている。しかし、現状では新たな問題が生じた際のみ薬事・食品衛生審議会の審議を経て薬事法に基づいた再評価を実施することになっている。しかし、抗菌薬については耐性化など文献検索等の選定法にさまざまな問題も生じ、実際には実施されていない。しかしながら、時に応じて厚労省から疾患の複雑性や耐性菌に対する適応疾患の変更や用量・用法について製薬企業や学会宛てに諮問されることもあるが、その多くは製薬企業に課せられている市販直後調査の報告に依存しているのが現実である。

製薬企業が報告する市販直後調査において、自社販売の抗菌薬の適応菌種や適応疾患を自粛するような報告をすることは考え難い。本来は、感染症関連学会において耐性菌の出現状況からすでに適応菌種や適応疾患に効能を失っている抗菌薬については逐次指摘されるべきものであろう。

少なくとも市販されている経口抗菌薬にはすでに適応菌種や適応疾患を失っている cephem 系薬と macrolide 系薬があるはずである。再検討を国側に要請することもまた日本化療学会の社会的責務であろう。また、macrolide 系薬については、持続的な投与が必要な慢性疾患を明確にし、その投与期間、休業期間の可否、あるいはそれらの判定基準についても国側に要請することも急務である。現状のままでは macrolide 系薬は遠からず抗菌薬としての生命が絶たれることになる。これが「日本化療学会が担う第2の課題」の第1点として掲げた「耐性化防止」の一つ目の提言である。

もう一つ、肺炎マイコプラズマ肺炎に関する抗菌薬の効能については本質的な問題がある。新規開発抗菌薬が臨床での使用が承認されるには、一般には臨床効果の改善とともに起炎菌の消長を求められているのが通例である。しかし、マイコプラズマ肺炎に対する抗菌薬の効果は1961年に dimethylchlortetracycline, 1965年に erythromycin で認められ、1970年に二重盲検比較試験のもとに当時市販されていたすべての tetracycline (TC) 系薬および macrolide 系薬についての臨床効果が認められて以来、マイコプラズマ肺炎の効能は解熱効果と胸部 XP の改善によって踏襲され、*M. pneumoniae* の消長についての細菌学的効果は検討されていない。1970年当時にお

いても *M. pneumoniae* の培養検査は可能であったが、培養結果が得られるまでには長期間を必要とすることから省略されたものと思われる。かくして、その後に関発された TC 系薬や macrolide 系薬のみならず、最近開発された quinolone 系薬においても細菌学的検証は省略されたままにマイコプラズマ肺炎に対する適応が認められている(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る 参照)。

その間にも TC 系薬や macrolide 系薬を投与しても咽頭から *M. pneumoniae* が検出されたとする報告や、予防的投与であっても家族内感染を防ぐことはできなかったとする報告もある。また、細菌学的検証が本日まで無視されてきたことに対する警告を発した総説もある。しかし、それらの evidence もまた放置されたままで今日にいたっている。つまり、世界の臨床医達にはマイコプラズマ肺炎は macrolide 系薬の投与でこと足りな軽症な疾患であると認識され続けてきたということである。本邦においても同様で、抗菌薬が本来有する効能である *M. pneumoniae* の除菌効果までには考慮が及ばないままに過ぎてしまったことになる(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る 参照)。

本邦で macrolide 系薬に耐性を示す *M. pneumoniae* (MLRMP) が増加しつつあるとの警告が発せられたのは2005年である。そのことは2011年に始まったマイコプラズマ肺炎大流行の際に macrolide 系薬を投与しても解熱し難い症例があることによって、初めて知りえた臨床医がほとんどである。TC 系薬の投与に切り替えることに気が付いた医師もあったが、TC 系薬には「菌芽形成期にある8歳未満の小児への投与は他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみ適応を考慮する」との注意が付されていることもあって、代わって quinolone 系薬の tosfloxacin (TFLX) に解熱効果があることが小児科の研究グループによって報告されたのみならず、ガイドラインにも掲載されたこともあってマイコプラズマ肺炎に TFLX が投与された症例も少なくない。しかし、quinolone 系薬の小児への投与もまた副作用として「関節形成不全が示されている」こともあって、世界的には小児への適応は認められていない抗菌薬である。本邦で TFLX のみが小児へ適応が承認された理由は、市中急性気道感染症の起炎菌の一つである PRSP や BLNAR に有効な抗菌薬が少なくなってきた現況から、TFLX の小児に対する安全性が確かめられたことを根拠として、小児の肺炎と急性中耳炎に対する適応が承認された事情があった。ただし、上述の小児科グループによるマイコプラズマ肺炎に対する TFLX の臨床報告は従来の判定法と同様に解熱効果によるもので細菌学的効果は示されていない。さらにマイコプラズマ肺炎に対する適応も承認されない

ままた緊急の情報としてガイドライン等に記載されたものであった(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤 参照)。

このような状況にあって、マイコプラズマ肺炎に対する諸種抗菌薬の細菌学的効果について検討された論文が僅か2部であるが本邦から報告されている。これら2部の論文で検討された症例数にはバラツキがある。検討された抗菌薬にも同一でないものが含まれている。抗菌薬投与後の *M. pneumoniae* の検出量を調べた病日にも多少の相違がある。しかしながら、抗菌薬投与前後の *M. pneumoniae* の消長を鼻咽腔拭い液をPCR法と培養法を併用して調べたのみならず、検出量と薬剤耐性との関係について調べた点では共通している。この際、重要なことは抗菌薬の投与によって鼻咽腔から *M. pneumoniae* が何日目に消失していくかということにある。両論文から抗菌薬投与開始後の各病日における *M. pneumoniae* の検出量の有無を検出率に概算して記すと、第1の論文でMLRMPが検出された症例における検出率を抗菌薬投与開始後5日目で示すと、doxycycline (DOXY) 投与例ではすべて検出されなくなっており(0%)、minocycline (MINO) 投与例では検出率は31%に減少し、TFLX 投与例での検出率はなお約75%に認められている結果であった。つまり、鼻咽腔の *M. pneumoniae* の抗菌薬投与開始後5日目で消失例はDOXYにおいて最も優れていて、次いでMINOにあることが示され、それに比してTFLXでは残存例が多いことが示されたことになる。

第2の論文によると、MLRMPが検出された症例における抗菌薬投与開始後7~14日の検出率はMINO(27%)、TFLX(41%)、clarithromycin (CAM)(65%)となり、MINOでの消失例が最も優れていることは第1の論文とほぼ同様であるが、TFLXの除菌効果はMINOのそれに比してはやや低く、CAMにいたっては除菌されていない症例が多いことが示されている。一方、MLSMPが検出された症例での検出率はCAM27%で、MLRMPにおけるMINOの検出率とほぼ同一であることも示されている。

いずれにしても、マイコプラズマ肺炎に対する抗菌薬の細菌学的効果を鼻咽腔の除菌効果で評価すると、抗菌薬によっては鼻咽腔に残存する例があることが示されたことになり、その除菌効果の優劣は各抗菌薬が *M. pneumoniae* に対して示すMICとともに、それらの抗菌薬が示す血中濃度のCmaxとT1/2とも関与することが示されている。顧みると、*M. pneumoniae* のほとんどがMLSMPであった時代にマイコプラズマ肺炎にmacrolide系薬が投与されても排菌される期間は短く、そのことが季節的な小流行で終息していたことに対し、起炎菌がMLRMPであった際にはmacrolide系薬が投与されても市中に拡散され、それが2011年に始まるマイコプラズ

マ肺炎の大流行に繋がっていたと考えられる。つまり、マイコプラズマ肺炎の大流行の際にはmacrolide系薬を投与されてもMLRMPは垂れ流しの状態で市中に拡散し、それが大流行の真の理由と言えることである。少なくともマイコプラズマ肺炎の大流行を阻止するには、投与される抗菌薬はTC系薬のようにCmaxとT1/2の明らかな抗菌薬で、その高い除菌率が短期間において得られる抗菌薬を投与するに限ることになる。その意味では、一部のガイドラインにおいてマイコプラズマ肺炎に対しTFLXを推奨していたことが、MLRMPに対するCAMの投与に比して、市中への垂れ流しを阻止することに役立つことであったのか、その是非が問われる。ましてやTFLXの効果はTC系薬に比して優れていると記したガイドラインについては、ガイドラインの本質に反する記述であって、ただちに修正していただく必要がある(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤 参照)。

それにしても、今後の耐性化したマイコプラズマ肺炎の抗菌療法としてTC系薬の投与は不可欠であると思える。少なくともDOXYやMINOが開発された当時には、すでにTC剤には「菌芽への着色や形成不全」にかかわる副作用があることは公知のこともあって、DOXYやMINOにおける「菌芽への着色や形成不全」にかかわる動物試験を含めた副作用についての論議は行われていないのみならず、確たる論文は見当たらない。「菌芽への着色や形成不全」を極力最小限に留めるには、その投与期間をいかに短縮できるかという投与法を早急に検討しなければならない、動物実験の資料公開や再実験を上記TC剤を販売している製薬企業に求めることもまた感染症関連学会からと連携して要請しなければならないことで、これも日本化療学会の社会的責務である。これが「日本化療学会が担う第2の課題」の第1点として掲げた第2の提言である。

4. AAPガイドラインに対して日本化療学会が担うべき社会的責任

前項の「3)日本化療学会が担う第2の課題」において第1の提言と第2の提言に多くの記述を費やした。項を改めて第3の提言と第4の提言について記すことにした。項を改め記す理由は、市中急性気道感染症にかかわる「耐性化防止」についての対策は、第1の課題で記した「院内感染」や「抗菌薬の適正使用」の対策に比して遥かに乏しいからである。それは学会のみならず官の政策についても同様である。さらに本邦の製薬企業にいたってはまったく無策に等しい。それでも製薬企業の経営陣と営業の末端にあるMR等との間には乖離がある。なぜなら、これら耐性菌がかかわる感染症に感受性を有する抗菌薬は2~3の抗菌薬に限られてきているのが現実だか

らである。

前述したように、市中急性気道感染症の三大起炎菌 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, ならびに *M. pneumoniae* の間には薬剤耐性化に共通する点がある。その点は本邦では経口 cephem 薬剤と macrolide 系薬が広く繁用されたことに由来する。いずれの耐性菌も PBP の塩基配列に変異が生じていることや macrolide 系薬耐性遺伝子を保持する菌株であることも共通する。極言になるが、現状において市販されている抗菌薬で、耐性菌に対しても確実に感受性を有する経口抗菌薬は 4 剤のみ、注射用抗菌薬では 2 剤のみに限られていることも共通している。しかし、その抗菌薬の適正な投与方法について明記しているガイドラインは、僅かに「小児急性中耳炎 診療ガイドライン 2013 年版」のみである。その他のガイドラインでは多くの抗菌薬が並列して書かれているにすぎない。これで、三大起炎菌の急速な耐性化を防止できるのだろうか（第 3 部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連, II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 2. 細菌性髄膜炎にかかわる empiric therapy と予後 3. 抗菌薬の髄液内移行にかかわる薬動力学 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性, III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤 参照）。

市中急性気道感染症の多くは呼吸器系ウイルス原発の疾患である。いわゆる①感冒とも称される疾患は adenovirus など特殊なウイルス感染は別として通常は 3 日間の発熱期間を経れば自然寛解することが多い。ただし、② 3 歳未満の乳幼児においては初診時から細菌重感染が関与している場合もあるし、3 日以上に高熱が持続する際にも細菌重感染も考えられる。③ことに肺炎が認められる際にはウイルス原発のみならず鼻咽腔常在の細菌が直接肺胞内に迷入して発症する場合もある。その際に関与する細菌として *S. pneumoniae* である頻度が高い。*H. influenzae* が関与するのは解熱した後においても④咳嗽が長期に持続する際によく経験される。ただし、5 歳以上の小児においてみられる⑤肺炎の多くは *M. pneumoniae* 感染症である。また、小児の⑥急性中耳炎においても同様で、ウイルス感染の流行に伴って発症例が多くみられるが鼻咽腔常在の細菌が鼓室内に迷入して発症する。ことに 3 歳未満の乳幼児ではウイルス感染がなくても細菌が直接鼓室内に迷入する頻度が高い。いずれにしても、急性中耳炎から検出される細菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ともにほぼ同等であるところに特徴がある。また、3 歳未満の乳幼児においては⑦再発性中耳炎が発症することが多く、初発時の際に選択される抗菌薬によって左右される。その際には *S. pneumoniae* より *H. influenzae* のほうが関与する頻度が高い。いずれにしても鼻咽腔常在の細菌が呼吸器の盲端にある肺胞や鼓室に迷入し、その出口が防がれた際には猛烈な炎症反応を惹起

する。閉鎖した髄腔内においてはさらなる死にいたる炎症反応が引き起こされる。

⑧髄膜炎においては髄液のグラム染色検鏡による迅速な検査は必須である。いち早く起炎菌を推定して、それに該当する適切な抗菌薬を的確に投与しなければ救命することはできない。ある場合には救命しえても重篤な後遺症を残すこともある。ことに本邦の細菌性髄膜炎については現状の耐性菌の出現状況を勘案すれば、従来のガイドラインに記されている並列的な抗菌薬の記載で十分ではないはずである。もっと踏み込んで、第一選択薬として優先的に投与すべき抗菌薬を具体的に記すべきである。もちろん、それらの具体的な投与方法は evidence-based medicine (EBM) に該当する投与方法ではないが、耐性菌の出現状況から第一選択薬とすることに一定に医学的根拠がある投与方法については、ガイドライン作成委員会の意見としてランクを明確に付して記すべきである。それとともに、発症頻度は少ないとしても生命にかかわる細菌性髄膜炎については、すでに発表されている文献を集積するのみならず、広く未発表の細菌性髄膜炎の症例を公募して、抗菌薬の髄液へ移行にかかわる pharmacokinetics あるいは pharmacodynamics について検討して公表することもまた、日本化療学会が担うべき社会的責務である。以上のことの委細は第 3 部に記してあるので参照されたい（第 3 部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連, II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 2. 細菌性髄膜炎にかかわる empiric therapy と予後 3. 抗菌薬の髄液内移行にかかわる薬動力学 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性, III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤 参照）。

三大起炎菌がかかわる市中急性気道感染症は①から⑧に示すように多様である。ことに 3 歳未満の乳幼児における②の細菌重感染症例や⑥の急性中耳炎においては初期になすべき対応がきわめて重要である。にもかかわらず、市中急性気道感染症の多くには β -lactam 系薬や macrolide 系薬が無駄とも思える処方なされている事例が多い。ある場合には患児の親のみならず成人の疾患においても、患者の側から抗菌薬の処方を所望されることもありえる。いずれにしても、発熱があれば一応抗菌薬を投与することが国民的な合意にいたっているのが本邦の医療の現状である（第 2 部 II. 抗菌薬療法と empiric therapy 2. 抗菌化学療法が背負う魔力 3. Empiric therapy と耐性菌 参照）。

市中急性気道感染症に対して抗菌薬は処方すべきでないと強く主張される医師の方々も居られる。しかし、あまりにも教条的な「抗菌薬の投与意味なし」に固執したが故に重篤な感染症の誘因となった事例もある。その反面、抗菌薬投与の是非は患児の状況によって医師自らが

判断すべきものであると反論される医師も多くある。

確かに熟練した小児科医であれば、①患児の年齢や、②季節的な流行や、③発熱にいたる病歴を基本にして、④咽頭扁桃部の発赤の色調や、⑤軟口蓋部や咽頭後壁のリンパ濾胞の肥大や、⑥鼻咽漏の有無、⑦舌乳頭の腫脹発赤や口内疹の有無、あるいは⑧頸部リンパ節の肥大や、⑨皮疹の有無、さらには⑩胸部聴診や、⑫皮膚の緊張度等によって、抗菌薬投与の有無を判断することはそれほど難しいことではない。しかし、本邦の現存の医療体制では患児のすべてが小児科専門医の許で受診されているわけではない。誤りなく抗菌薬投与の是非を判別できるクライテリアを設定する必要がある。小児科の専門医にとっては、馬鹿々々しいガイドラインと思われるかもしれないが、全国に散在する診療施設のみならず、患児の親にも理解されるためにも、多くの医学書に記載されている各感染症の主たる症状とは別に、年齢の相違をも考慮して、個々の症状がみられる際の抗菌薬投与の是非を統計的な確率として示すことが必要である。さもなければ、市中急性気道感染症の多くにおいてβ-lactam系薬やmacrolide系薬が無駄とも無効とも思える処方をしていく事例を減らすことができない。

年齢の相違をも含めて、個々の臨床所見に従って抗菌薬投与の是非を記載したガイドラインは、前項で記した「小児急性中耳炎 診療ガイドライン 2013年版」に見習うべきである。同ガイドラインには鼓膜のカラー写真を含めて抗菌薬を投与すべき判断基準が詳細に示されている。ただし、詳しく記述されたことによって一般の医師が俄かに活用することは困難と思われる点もある。確かにこのガイドラインでは、利用者は「正確な鼓膜所見の評価、鼓膜切開を含む耳処置を施行しうる耳鼻咽喉科医とする」と明記してある。上記の感冒を含む市中急性気道感染症においても重ねて記すが、上述した市中急性気道感染に対するガイドラインにおいても一般の医師が抗菌薬投与の是非が判断されるように、その確率をも含めて記すべき抗菌薬訂正使用を改めて公表すべきである。このこともまた、本来は日本化療学会で担うべき社会的責務である（第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 6. AAPガイドラインとcost-effectiveness 参照）。

最近、ウイルスをはじめとするいくつかの急性呼吸感染症にかかわる病原性微生物を鼻咽頭拭い液から迅速に検出できる診断法が利用されるようになってきた。それは望ましいことで、抗菌薬投与の是非を判断する一助になる場合もありえる。しかし、感冒症状を呈する乳幼児の初診時に母親からそれらの迅速診断を所望される機会も多く、例えばインフルエンザの流行時を外れてもインフルエンザ・ウイルスの迅速診断を所望され、断るにしても親の不安を解消するにはいたらない場合も往々にしてありえる。また、その場合にはさらなる他のウイルス

の迅速診断を所望される場合もありえる。

実際のところ、急性気道感染症に関連する主たるウイルスのDNAの分子構造が明らかにされている現状においては、一つの検査材料から主な病原性ウイルスを網羅的に迅速に検知しえる検査法が確立されて然るべきである。ことに③に記す肺炎の重症例においては起炎ウイルスのみならず、重感染として関与する細菌、さらには薬剤耐性遺伝子までを迅速に検知されることであれば、治療上に大きな手立てとなるはずである。同様に前項の「3. 日本化療学会が担う第2の課題」で詳しく述べたマイコプラズマ肺炎についても、このような迅速診断が確立されていたのであれば、2011年から始まったマイコプラズマ肺炎の大流行は未然に防げたはずである。ただし、これらの迅速診断法においてはすべて検知されるウイルスや細菌の菌量あるいは菌量を類推できる検査法であることが必須で、さらに起炎菌が確かめられる特異的抗体の上昇や臨床症状や白血球をはじめとする理学的所見との関連性を確かめ、odds比等によってその信頼度を明記してあることもまた必須である（第2部 II. 抗菌薬療法とempiric therapyについて考える 3. Empiric therapyと耐性菌、第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 3. ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) の出現に伴う混乱、III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤参照）。

最近、特定のウイルスや肺炎マイコプラズマを含む細菌において迅速診断法が学会等において発表される機会も増えてきた。その傾向も喜ばしいことであるが、その検査法の特異度と感度について十分な検証がないままに臨床に応用される傾向にあることには警鐘を鳴らさざるをえない。臨床検査法にとって最も重要なことは特異度や感度が80%以上であることとともに、臨床との関連を適中程度としてその確率が明示されていることである。さもなければ、臨床に於いて取り返しのつかない大きな過誤に陥る場合もある。

迅速診断法は本邦では一人歩きする風土がある。ことにPCR法のように分子生物学を活用して迅速に検出できる検査法は、その管理法が厳格でなければ環境からの汚染が生じやすい。そのため、⑤の重篤な肺炎や⑧細菌性髄膜炎について本邦ではPCR法など未承認である迅速診断法については、学会に基金を設けてセンターを設置し、そのセンターで実施できるようにしなければならない。なぜなら、この十年ほどの間に適正な抗菌薬の投与を受けずに不幸な転帰に終わった事例が少なからず見受けられるからである。現状において起炎菌の同定と薬剤感受性を迅速に診断するには少なくとも2日以上を必要とする。入院早期において起炎菌の同定と薬剤耐性遺伝子の有無を早急に判明しておれば救命できたと考えられる事例や、後遺症を未然に防げたと思われる事例も少

ならずあることが統計として報告されているのが現状である。

プライベートなことであるが、筆者は第26回日本臨床微生物学会総会・学術集會に招かれて懇親会席上で申し上げたことがある。それは「日本臨床微生物学会が発足した第1回総会で皆さんが一致した見解は細菌の培養と薬剤感受性結果を報告するまでには少なくとも2日以上を必要とする。そのことが細菌検査が臨床に直結しないとされる最大の誘因であるということであった。それから4分の1世紀を超えた今日においても、その期日をさらに短縮することができないことは日本臨床微生物学会にとって屈辱的なことである」ということであった。そのことは未だに実現されていない。これは日本化学療法学会にとっても屈辱的なことである。冒頭に「日本化学療法学会が担う第2の課題」の第1点として掲げた第3の提言とは市中急性気道感染症にかかわる起炎微生物を迅速に検出し、それぞれの起炎微生物に最も適応される抗微生物をいち早く投与することができる医療技術を確立してほしいということである。このことこそ、化学療法の真髄であろう。

第4の提言とは、市中急性気道感染症にかかわる「耐性化の防止」のためには、抗菌薬の投与方法にも再検討する必要があることである。1998年、AAPはCDCとの共同提言としてPRSPの蔓延に警告を發し、小児の急性中耳炎(AOM)を含む急性上気道感染症にかかわる抗菌薬の使用に厳しい制限を加えるガイドライン(AAPガイドライン)を發表した。爾來、世界各国においても俄かにAOMを含む急性上気道感染症に対する抗菌薬の使用にかかわるガイドラインを作成し始めた。本邦もまた「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」が作成されたが、前述したように有効と思われる抗菌薬を並列したもので、本邦の市中急性気道感染症が直面している耐性菌の状況を勘案したガイドラインとは遥かに遠いものである。本邦でAAPガイドラインを超えて本邦の耐性状況をふまえて3~4種の抗菌薬に特定して記述しているガイドラインは前述した「小児急性中耳炎 診療ガイドライン2013年版」のみである。改めてこのガイドラインを作成された委員の方々に敬意を表する次第である。しかし、AOMに対する抗菌薬の投与方法については再発性中耳炎の発症を防ぎえないという未解決の問題がある。

AAPガイドラインにおいても、抗菌薬の投与が適応とした症例を3歳未満の乳幼児に限定したことや、投与すべき抗菌薬としては amoxicillin (AMPC), あるいは AMPC と clavulanic acid (CVA) の合剤 (AMPC/CVA) のみに特定し、その他にもいくつかの特例を設けているが、このように一律的な抗菌薬の使用に限定したガイドラインは、遠からず破綻を生ずる。

AAPガイドラインの破綻を明確に検証した2つの論文が2013年に發表されている。一つは生後6~36カ月以

内にPCVの接種は受けているがAOMに罹患した症例に対してAAPガイドラインに従ってAMPC/CVAを10日間にわたって投与した小児が30日以内に再発した66名を対象として、培養で検出された起炎菌をMLSTによって解析した報告である。結果は再発までの期間は1~7日後(21.2%), 8~15日後(31.8%), 16~22日後(25.8%), 23~30日後(21.2%)であったが、早期再発例が多いと記している。また、初発時と同一であった *S. pneumoniae* 10例(15.2%), *H. influenzae* 31例(46.9%) ($p < 0.0001$) と *H. influenzae* において有意であったが、異なっていたのは *S. pneumoniae* 16例(24.2%), *H. influenzae* 28例(42.4%) ($p = 0.04$) となり、両菌ともかなりの変動がみられると記している。さらに、初回と再発時に検出された *S. pneumoniae* でPCGに $2 \mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す菌は初回(40%), 再発時(50%), β -lactamase産生 *H. influenzae* では初回(51.6%), 再発時(50.0%)で両菌の間には薬剤感受性には有意な変動はみられていないが、MLST解析が可能であった菌で初発/再発が同種と判断されたのは *S. pneumoniae* (8/9; 88.9%), *H. influenzae* (8/21; 31.1%) で、新たな起炎菌による再発例が多いとも記している。

もう一つは再発性AOM発症時に細菌培養が施行された症例に対してAMPC/CVAを5日間に限って投与することを原則とするが、生後6カ月までの間にAOMに未罹患であった患児(第1群)とAOMの罹患歴がある患児(第2群)の2群に分け、第1群は細菌培養2日後でPRSPと判明した症例にはCTR 50 mg/kg/dayを3日間筋注に変更し、さらに19A型菌と判明された際には levofloxacin (LVFX) 20 mg/kg/day/10dayの投与に変更することに設定している。第2群では30日以内に抗菌薬療法の経歴がある患児や化膿性AOMに罹患した経歴のある患児に対しては、第1群と同様にCTR 50 mg/kg/dayを3日間筋注している。また、第3群として前歴の有無にかかわらずAAPガイドラインに従ってAMPCのみの10日間投与を原則とし、2日経過しても改善されない際にはAMPC/CVAを10日間投与に変更する群を設けている。さらにいずれの群においても悪化した際にはTympanostomy tube surgeryが施行されることも条件としてある。

結果は①再発性AOMの罹患回数は第1群(87.7%), 第2群(97.6%), 第3群(178.1%)で第3群では複数回にわたって再発性AOMに罹患される傾向があることが示されている。②Otitis proneの発生率は第1群(5.9%), 第2群(14.4%), 第3群(27.3%)と明らかな有意差($p < 0.0001$)が認められている。③Tympanostomy tube surgery 施行例もまた第1群(2.4%), 第2群(6.3%), 第3群(14.8%)と明らかな有意差($p < 0.0001$)が認められている。

いずれにしても、AOMに対するAAPガイドラインに

よる投与方法では再発性 AOM や otitis prone に移行することが多いのみならず、悪化して tympanostomy tube surgery を施行せざるをえない症例が多いことも明らかであるが、その反面、AMPC/CVA の投与が5日間程度であっても多くの症例においては十分であることも示されたことになる。しかし、最も重要なことは、AOM 初診時に鼓膜穿刺によって起炎菌を確かめ、早期に最も適合する抗菌薬を投与することのほうが、empiric therapy として細菌培養を施行せずに抗菌薬を投与する治療より再発性 AOM に移行する確率を低く抑えることが示されたことである。ただし、細菌培養で感受性検査に結果が得られるには2日以上を要することには変わらない。言い換えれば、第3の提言として記した迅速診断法は AOM においても必要なことが示されたことになる（第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 6. AAP ガイドラインと cost-effectiveness 7. AAP ガイドラインのその後の動向 参照）。

しかしながら、第3の提言を以てしたとしても再発性 AOM の発症を完全に防止するにはいたっていないことになる。その理由は AOM の根源となる起炎菌は鼻咽腔内に棲息する *S. pneumoniae* と *H. influenzae* に由来することにある。これらの細菌は鼻咽腔内に点在する扁平上皮細胞上に colony を形成するのみならず、biofilm あるいは paracytosis として棲息し続けている。重要なことは、これらの鼻咽腔内に棲息する colony, biofilm あるいは paracytosis にある細菌が抗菌薬の投与によっていかなる変動を示すのかということにある。しかし、抗菌薬投与時の鼻咽腔内細菌叢の変動を経時的に調べた論文は意外と少ない。

念のために、非対照試験ではあるが本邦で開催された「PRSP・BLNAR 研究会・分科会 上気道細菌叢」（1997年～2000年）において集積された AOM に対して主要な抗菌薬が投与された際の上咽頭細菌叢の変動を調べた成績を記すと、AMPC あるいは AMPC/CVA の投与例で投与開始2～5日間において有意な変動がみられた菌種は *S. pneumoniae* のみで（初期検出菌の消失率 62.1%，新たな菌の検出率 9.5%， $p=0.0016$ ）のみで、*H. influenzae* では有意な変動がみられていない（初期検出菌の消失率 85.7%，新たな菌の検出率 23.5%， $p=0.9953$ ）。いずれにしても、*H. influenzae* において初期の菌種と異なる菌に置換されていることが示されている。

一方、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) が投与された症例では *S. pneumoniae* の有意な変動はみられず（初期検出菌の消失率 26.5%，新たな菌の検出率 33.3%， $p=0.5345$ ），*H. influenzae* において有意な変動がみられている（初期検出菌に消失率 85.0%，新たな菌の検出率 10.3%， $p=0.0073$ ）。つまり、抗菌薬の投与によって鼻咽腔に colony, biofilm あるいは paracytosis として棲息している *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* において有意な変動が

生ずるのは、きわめて良好な感受性と殺菌性を有する抗菌薬が投与された際に限られていることとともに、投与開始後2～5日間に限られていることが示されたことになる。また、それ以上の期間にわたって抗菌薬を投与しても鼻咽腔に棲息していた細菌が再び芽吹き始めていると解される。

このような抗菌薬投与後の鼻咽腔内細菌叢の変動を調べた成績は tebipenem-pivoxil (TBPM-PI) の臨床開発の際に CDTR-PI との二重盲検比較試験においても示されている。即ち、TBPM-PI 投与例の投与開始3日目で有意な変動がみられたのは *S. pneumoniae* のみで（初期検出菌の消失率 77.9%，新たな菌の検出率 16.7%， $p<0.0001$ ），*H. influenzae* では有意な変動がみられていない（初期検出菌に消失率 31.6%，新たな菌の検出率 34.9%， $p=0.1138$ ）。

それに比して CDTR-PI 投与例の投与開始3日目で有意な変動がみられたのは *H. influenzae* のみで（初期検出菌の消失率 54.4%，新たな菌の検出率 19.6%， $p=0.0010$ ），*S. pneumoniae* では有意な変動がみられていない（初期検出菌に消失率 17.2%，新たな菌の検出率 29.0%， $p=0.2207$ ）。つまり、前述の AMPC/CVA と CDTR-PI との比較実験と同様に、この際は抗菌薬投与後3日目においてみられていることが示されたことになる。

これらの実験結果を参照にすると、少なくとも AOM に対する抗菌薬療法については AMPC や TBPM-PI のように *S. pneumoniae* に鋭い感受性と殺菌性を有する抗菌薬を投与する期間は3日間として、後に残る有意な変動がみられなかった *H. influenzae* に最も感受性が優れた CDTR-PI に切り替えて5日間程度投与することのほうが、最も合理的な抗菌薬投与方法であるとも考えられる。つまり、この合理的な抗菌薬投与方法は、現状の多くのガイドラインが有効と考えられる抗菌薬はすべて同格として記されていることとは大きく異なる。ある意味では、いずれの抗菌薬を優先的に選択したほうが benefit であるかとの見解が示されたものとも考えられる。

現状において、TBPM-PI の臨床の導入については、経口用 carbapenem であったことも考慮に入れて、その適応は「小児の AOM と肺炎」に限られ、添付文書には「(略) 本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限る」の記載とともに「(略) 本剤の投与期間は、7日間以内を目安とし、耐性菌に発現等を防ぐために、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる」と記されている。しかし、TBPM の *S. pneumoniae* と *H. influenzae* に対する感受性や殺菌性は、既存の経口抗菌薬に比して最も優れた抗菌薬であることに違いない。言うなれば、AOM の初期3日間に投与する抗菌薬としては TBPM-PI とし、その後の5日間を CDTR-PI の投与にするほうが再発性 AOM の発症率を減少することも予想される。さらにきわめて短期間の投

与であれば、TBPM 耐性の *S. pneumoniae* も *H. influenzae* の出現を防止することに役立つかもしれない。このような視点を変えた抗菌薬の投与法の検討は AOM に類似した市中急性気道感染症においても同様なことが言えるのかもしれない。経口抗菌薬による耐性菌の出現を防止するために、いかなる投与法が役立つのか、その検証をすることもまた、日本化学療法学会の重要な責務である。以上が第4の提言である（第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について 参照）。

5. 日本化療学会が背負うべきワクチン開発にかかわる社会的責任

古来、人類は防疫の方法を考案し、ワクチンや抗血清療法を開発してきた。しかし、ワクチンや抗血清療法もまた完璧ではない。むしろ抗菌薬の輝かしい成果に隠れて、不備のままに過ぎてしまったと言うべきかもしれない。より理想に近づくワクチンや抗血清を作成するには何が必要なのか、足らざるを補う物質を見出すこともまた日本化療学会に課せられた社会的責務である。

学会は製薬企業から毎年多額の寄付金を募って臨床分離株の感受性測定を行っている。しかし、ヒト感染症から検出される病原性細菌の耐性化はすでに恒常的な状況に達している。その現状において耐性菌にかかわる疫学調査を今更ながらに任意に収集された臨床分離株の生物学的測定に固執しているのはいかにも非科学的である。主たる耐性菌や感染症発症の動向は、すでに IDWR (1999 年) や JANIS (2011 年) において記載されることになった疫学的検討で十分な段階に達している（第2部 IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える 1. 多剤耐性菌と院内感染対策 参照）。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスのための多額の寄付金はワクチンや血清療法を補う抗感染症薬の発見と創薬にかかわる研究として奨励や公募することに活用したほうが、「産学連携」としての創薬の理念に適合する。2014年6月の総会シンポジウム「創薬抗菌薬のための産官学連携」に続いて同年10月に開催された日本化療学会東支部総会でのシンポジウム「新規抗感染症薬の global development」において交わされていた多くの発言は「新規抗感染症薬」のテーマを外れて「既存市販医薬品の適応拡大の困難さ」に終始されていた。その際の論議は新規抗菌薬の開発が皆無に等しい現状にあって、既存の抗菌薬の適応疾患の拡大や用法・用量の変更に対する臨床の要望に対して、国の対応の不備を裏書きするものであった。ある意味では学会会員の意識レベルもまた、既存の抗菌薬のみに拘り、新しい抗感染症薬を開発しようとする前向きな意欲に欠けるものであった。それが冒頭に掲げた日本化療学会が担うべき第2の課題の第2点である（第2部 I. 抗菌薬の現状を考える 4. 新規

抗菌薬開発にかかわる学会会員の意識レベル 参照）。

2010年に本邦ではインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が漸くにして無償の任意接種として承認され、2013年に政令として定期接種が承認されて以来、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* がかわる細菌性髄膜炎の発症率は急速に減少してきたことは事実である。成長期にある小児にあってリスクの高い感染症については抗菌薬よりもワクチンのほうが遥かに優れていることが示されたことになる。しかし、医療関係者のなかには *S. pneumoniae* や *H. influenzae* による重篤な感染症は、これで解決したと理解された方が居られたことは残念である。

ワクチン接種において最も重要なことは、ワクチン接種後にいかなる動向が感染症に変化が生ずるかを監視するにある。自然界のあらゆる生物はそれぞれの環境に応じて栄枯盛衰と変異を重ねられてきたのが摂理である。ことにワクチンが全国規模でほぼ一斉に実施される機会とは、生物の世界における感染症の実態にいかなる変化をもたらしかということが検証できる絶好の機会である。その疫学的調査は、Hib ワクチンや PCV の接種が全国的レベルで行われた主要な世界各国においてはすでに行われていることである。本邦においても全国的な規模での疫学調査は一応は行われた。一応という意味は、その疫学的調査は厚労省の科研費の援助を得て民間の一大学研究施設によって行われたということにある。その疫学的調査は組織的なものであることに違いないが、本来は国が主導して全国の医療施設が網羅した人口10万対の疫学的調査を算出するまでにはいたらなかったということである。さもなければ CDC が要望する全世界の現状を網羅した統計資料にはなりえない。本邦の感染症領域においての市中急性気道感染症の現状に対する危機感乏しいと言わざるをえない（第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 6. *S. pneumoniae* 感染症に対する切り札と成りえるものは？、II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 1. Hib ワクチンの施行がもたらしたものの 参照）。

前述した本邦の同調査論文によると、PCV7 や PCV13 に含まれる serotype による肺炎球菌性髄膜炎は確かに減少したが、PCV に含まれない serotype の *S. pneumoniae* の検出例が小児のみならず高齢者における敗血症を含む肺炎等の重症感染症から検出される機会が目立つようになってきている。のみならず、壮年期にある重症肺炎球菌性疾患、なかんずく肺炎球菌性髄膜炎も散見されるにいたっている。新たに検出される *S. pneumoniae* には *pbp2x* の変異と *ermAM* を共有する 19F、23F などの菌株が高頻度に検出されている傾向にあることが示されている。

ただし、同調査論文では PCV 接種後における本邦の AOM についての発症率や起炎菌の変化についてまでは

記されてない。PCV 接種後の AOM の動向については、海外の論文に拠らざるをえないが AOM の発症率には変動はみられないというのが一般的な見解である。ただし、疫学的調査にはいたらないが、本邦の AOM から検出される *S. pneumoniae* においても serotype が異なる DRSP が検出されていることが海外の論文と異なるところである (第3部 I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 6. *S. pneumoniae* 感染症に対する切り札と成りえるものは? 参照)。

Hib ワクチン接種後の疫学的調査もまた上記民間の一大学が組織した調査論文に拠らざるをえないが、インフルエンザ菌性髄膜炎の発生率は明らかに激減した。ただし、生後6カ月未満での発症率は Hib ワクチンの普及率と平行して減少するにいたらず、発症例がみられていることが重要である。さらに本邦では報告されていないが、主要な海外での疫学調査において、少数民族が集団して居住している集落や、北極圏に居住する人々や都会の密集地域に居住している乳幼児の間においてはインフルエンザ菌性髄膜炎の発症例は持続されていることが重視される。加えて、Hib ワクチン接種後においても nontypeable *H. influenzae* (NTHi) による AOM の発症率もまた、海外での発表と同様に減少傾向がみられていないことも確かである (第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 1. Hib ワクチンの施行がもたらしたものの参照)。

AOM にかかわる問題は PCV にしても Hib ワクチンの実施にかかわらず *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が依然としてかかわっていることにある。また、PRSP や BLNAR が検出される頻度にも変わりなく続いていることも重大である。そのことは莢膜多糖体特異抗原に基づいて作成されたワクチンである限り避けられない。また、莢膜多糖体であるが故に adjuvant として適切な蛋白を添加しない限り細胞性免疫は生成されない。莢膜多糖体を乗り越えた次世代のワクチンを開発する必要があることは当然のことである。

S. pneumoniae の莢膜多糖体以外のワクチン候補としては peptidoglycan hydrolases (LytB) で 1984 年のことである。次いで pneumolysin (Ply), pneumococcal surface protein A (PspA), pneumococcal adhesin A (PsaA), choline-binding protein (PcpA), 同様に choline-binding protein A (CbpA) および pneumococcal histidine triad protein (Pht) 等が研究対象となったが、いずれも動物実験では成功したとする報告もあるが、多くは不成功で、ヒトでの治験を得るにはいたってない。ただ、2008 年にいたって上記の肺炎球菌特異抗原を Cyclic di-GMP などを活用した mucosal vaccine adjuvant の研究が進められていることが、今後どのように伸展していくかが注目される。

H. influenzae においても 1986 年に細胞表面の共通抗

原 Haemophilus surface protein (P6) をはじめとし、変異株に由来する Haemophilus autotransporter protein (P2, P4 および P5), high-molecular-weight, periplasm (HMW1/HMW2), Haemophilus influenzae adhesin (Hia), Transferrin-binding protein b (TbpB) などの他に、Haemophilus surface protein (Protein D), CDP-diglyceri synthetase (D15), autotransporter actin-binding protein (OMP26) などが antigen stimulation of gut-associated lymphoid tissue (GALT) として腹部に小切開を加えて Peyer's 板に直接抗原を接種して抗体を上昇させ、後に気管経由に booster として再接種するなどによって莢膜型特異抗原に依存せずに NTHi に有効に働く vaccine の開発が検討されている。しかし、動物実験によっては殺菌効果や biofilm の抑制効果が認められたとする報告もあるが、いずれもヒトの実験にいたらず、ヒトへの適応が求められたのは僅かに Protein D のみである (第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について 参照)。

Protein D は大腸菌が保有する phosphodiesterase をコードする *GlpQ* と 67% の相同性を有するところに重要なヒントがある。即ち、気道内に棲息する NTHi をクリアランスするには、オプソニン活性を担う特異的 CD4⁺ Helper T cell と cytokine-responses に刺激を与えて多核白血球を活性化することが重要と考え、GALT に基づいて作成された抗体である。現在 Protein D は *S. pneumoniae* の莢膜多糖体によるワクチン (PHiD-CV) に adjuvant として供用されている。開発初期の治験報告によると AOM から検出される NTHi の検出率は有意な水準までとは言えないが ($p=0.041$) 改善の傾向がみられている。いずれにしても、*S. pneumoniae* にしても *H. influenzae* におけるワクチンの開発については、莢膜多糖体そのものではなく、抗原を受け取る側にある CD4 T-cell にかかわる cytokine の memory response に注目が及んでいるのが最近の趨勢である。しかし、その後の研究の動向を見ると成功にいたる道は遅々として進んではいない。実現までの道のりはほど遠いと言わざるをえない (第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について 参照)。

すでに抗菌薬療法に限界が見え始めてきた *M. pneumoniae* に対するワクチンの開発もまた急務である。その反面、今日まで *M. pneumoniae* に対するワクチンが未だに開発されていないことにも不思議さを感じる。その不思議さの根源を探ると *M. pneumoniae* に対するワクチン作成の試みは *M. pneumoniae* の培養が成功した直後の 1967 年に不活化ワクチンとして始められている。

その不活化ワクチンは継代培養によって動物への感染実験を繰り返して発症しないことが確認された菌株から

選ばれたものであった。しかし、その不活化ワクチンは皮下接種されたボランティア19名中10名(53%)において抗体の上昇が認められたが(1例は悪化して脱落)、効果を確かめるために抗体が上昇した9名の鼻腔内に不活化ワクチンを滴下したところ7名(78%)において発症したという散々の結果であった。また、*M. pneumoniae*抗体が認められないボランティア13名の鼻腔内に当不活化ワクチンを滴下したところ10名(77%)において発症したという惨憺たるものであった。つまり、動物実験では発症しない*M. pneumoniae*であっても、ヒトには不活化となりえないこととともに、体液中に抗体が存在しているヒトにおいても経鼻から滴下という局所投与において発症するという、*M. pneumoniae*には従来のワクチン開発では経験したこともない新たな命題が与えられたことになる。

この現象はホルマリン処理による死菌ワクチンをボランティアの皮下に接種しても唾液や鼻洗浄液からは抗体が検知できなかったことや、野生型の*M. pneumoniae*をボランティアの鼻咽腔に接種した際には血清中のIgGは4~16倍に上昇するが、IgAやIgMには変動はみられず、喀痰中のIgAのみが5~11倍に上昇してくる等の論文に拠って次第に明らかになってきた(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 3. 肺炎マイコプラズマ感染症とワクチン 参照)。

*M. pneumoniae*のヒトにおける感染病像が初めて捉えられたのは不活化ワクチンが不成功に終わった約4年後の1971年である。即ち、精神医学上の理由から妊娠途上の妊婦の子宮切開から無菌的に摘出した胎児の気管を培養し、その培養液中に*M. pneumoniae*を接種して、その気管を光学顕微鏡、ならびに電子顕微鏡下で観察したことから始まる。光学顕微鏡下の観察では*M. pneumoniae*接種48時間後より気管上皮細胞に空胞の拡大と染色体の凝集像が目立ち始め、72時間後には繊毛は消失して気管表面に隆起した未分化な上皮に包まれた密度の高い好酸性の粒子が認められている。また、免疫蛍光検査法では気管上皮の辺縁と粘膜下に向かって線状に伸びる蛍光が観察されている。

ことに注目すべきことは、電子顕微鏡下では*M. pneumoniae*は細胞の一極をフィラメント状に細く長く進展し、その先端を気管上皮細胞の繊毛と絨毛の間隙を通過して気管上皮細胞の方面に特異的に付着している像が観察されていたことである。つまり、細胞壁を有しない*M. pneumoniae*は環境に応じてビール瓶のように先端を伸展して気管上皮に付着するのみならず、その細胞内には環境に応じて自由な多形成を生ずる複雑な機能が隠されていることが想定されるものであった。

いずれにしても、医学の進歩には前述のボランティアがすべて囚人を対象にした実験であったこととともに、ヒトの胎児臓器からの無菌的摘出など、心えぐるような

痛ましい実験結果によるものであることに改めて心しなければならぬことである(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 3. 肺炎マイコプラズマ感染症とワクチン 参照)。

1977年、SDS-Gel electrophoresisによって*M. pneumoniae*を構成する蛋白分画にかかわる論文が発表された。即ち病原性を失った*M. pneumoniae*のSDS-Gel electrophoresisでは認められない蛋白が、病原を有する*M. pneumoniae*から特異的に認められる蛋白(P1:165kDa)があるというものであった。加えて、P1のmonoclonal抗体は*M. pneumoniae*の気管上皮細胞への付着を抑制することも確かめられた。漸くにして*M. pneumoniae*に対応するワクチン開発の道が開けたことになる。

さらに、1986年ニワトリ赤血球に付着しない*M. pneumoniae*の変異株からhybridoma fusionによって単クローン抗体を作成して、*M. pneumoniae*の表面にはP1以外にもP30(32kD)と称される蛋白があることを報告された。その後も2000年にかけて組み替え*M. pneumoniae*によってヒトに対する特異抗体としてP90, P200, AtpD, およびP116等が次々と発表されている。いずれにしても*M. pneumoniae*には多様な変異株があることが明らかになってきた。

その他にも2006年にいたって*M. pneumoniae*が気管上皮に付着した際に観察された気管上皮細胞の空胞化こそ呼吸器疾患の遷延・悪化に関与する因子になると着目して、ADP-リボース転移酵素の活性を有する蛋白(68kDa)(community-acquired respiratory distress syndrome toxin: CARDS TX)が見出され、CARDS TXの抗体もまた*M. pneumoniae*感染症に対するワクチンに役立つと発表されている。つまりP1やP30は気管上皮に付着(adherence)を機能するのに対し、CARDS TXは細胞毒素(Cytoxin)に機能する特性を有することになる。

2009年、P1とP30によるchimeric protein (P1/P30)を作成したワクチンの開発が試みられている。しかし、P1/P30ワクチンは鼻咽腔に付着する*M. pneumoniae*を阻止することに資するかもしれないが、慢性呼吸器疾患にみられる*M. pneumoniae*保菌者や無症状保菌者における発症防止には役立つのか、また、すでにオランダにおいては呼吸器感染無症候の小児の約20%の鼻咽腔から*M. pneumoniae*が検出されている論文から考えても、果たして発症を防止するのに役立つのか疑問であるとする論文もある、いずれにしてもすべての*M. pneumoniae*による感染症に通ずるワクチン開発の道は未だに遠いと言わねばならない(第3部 III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 3. 肺炎マイコプラズマ感染症とワクチン 参照)。

6. 日本化療学会が背負うべきワクチン以外の抗感染薬開発にかかわる社会的責任

上記のワクチン開発の他にもいくつかの抗感染薬の開発を目指した研究もある。一つは鼻咽腔常在細菌叢を構成する各種細菌が産生する bacteriocin を活用して鼻咽腔に常在する *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の発育を抑制しようとする試みである。1990年以來、幼児期に AOM に罹患した鼻咽腔から検出される α -streptococci は健常児のそれに比して有意に低く、それが反復性中耳炎に繋がっていると報告に由来するものである。

例えば、1998年米国において50名の AOM に対する AMPC/CVA と cefdinir (CFDN) の比較試験において、臨床効果に有意差は認められないが、CFDN 投与群において α -streptococci 等の鼻咽頭常在細菌が有意に存続しており、再発性中耳炎の防止には CFDN に利があるとする論文なども鼻咽腔内常在細菌の干渉現象によるものと解される。

本邦においても同様な現象と考えられる報告もある。2004年 *Streptococcus pyogenes* による扁桃炎に罹患した小児 622 例を対象として各種経口抗菌薬投与後における *S. pyogenes* の除菌率は CDTR-PI (94.3%), AMPC (89.1%), cefcapene-pivoxil (CFPN-PI) (86.7%), および clarithromycin (CAM) (84.0%) の順であるとする報告である。これもまた、各種経口抗菌薬の口腔内常在レンサ球菌に対する感受性の微妙な相違から生ずる残存状況に応じた干渉現象が *S. pyogenes* の除菌率を高めていることに通ずる (第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について 参照)。

2001年、口腔内常在レンサ球菌を鼻腔内に噴霧して、AOM の再発防止を目的とする無作為二重盲検試験が行われている。用いた口腔内常在レンサ球菌は *S. sanguis*, *S. mitis* および *S. oralis* で 5×10^8 CFU/mL に懸濁したもので、1日2回10日間鼻腔内に3回噴霧し、2~3週の休薬後、再度10日間噴霧して、AOM 再発の有無を3カ月間にわたって追跡したものである。結果は無再発であった症例は噴霧群 (22/53: 42%), placebo 群 (12/55: 22%) ($p=0.02$)、再発例は噴霧群 (21/53: 40%), placebo 群 (28/55: 51%) ($p=0.04$) と記されている。ただし、この治験では①1カ月以内の再発経歴のある otitis prone の小児には AMPC/CVA を10日間投与、②再発経歴のない otitis prone の小児には PCV を10日間投与されていた。そのため「果たして無作為二重盲検試験と言えるのか」の他に「確かな安全性を確認してない治験には倫理的に問題がある」というクレームがあった反面、「Bacteriotherapy: the time has come」とする激賞や「NTHi は抗菌薬が使用されてから病原を發揮されてきた菌である。常在菌の生菌を利用して何が悪いのか」というような激しい擁護論も交錯している。

残念ながら、この治験以降、口腔内常在細菌を用いた研究論文は見当たらない。参考までに記すが、1985年に本邦で口腔内常在レンサ球菌にかかわる干渉現象を検索した論文によると、*S. mitis* と *Streptococcus sanguis* 産生の bacteriocin は *S. aureus* を溶菌するが、*S. pyogenes* と *S. pneumoniae* を選択的に溶菌するのは *Streptococcus salivarius* 産生の bacteriocin であると記されている。ただし、*H. influenzae* を選択的に溶菌する bacteriocin を産生する口腔内常在細菌を見出すにはいたっていない。つまり、上記の口腔内常在細菌において採用した *S. sanguis*, *S. mitis* および *S. oralis* が産生する bacteriocin では *S. pneumoniae* の発育を選択的に抑制する細菌でないことになる。仮に *S. pneumoniae* を選択的に溶菌する *S. salivarius* のような口腔内常在レンサ球菌を使用するのみならず、NTHi をも選択的に溶菌する bacteriocin を産生する口腔内常在細菌を見出してともに使用すれば、より有意な効果が得られるのかもしれない (第3部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について 参照)。

NTHi を93%溶菌する phage として Hib より誘発される haemocin (HMC) が知られている。HMC は NTHi への形質導入も可能であるが、形質導入された NTHi は荚膜を発現するようになるが、HMC は発現しない。その反面、HMC は大腸菌をはじめとする腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌をも溶菌する。あるいは NTHi を溶菌する bacteriocin は腸管内に棲息するグラム陰性桿菌から容易に見出すのかもしれない。それに該当するグラム陰性桿菌を鼻咽腔細菌叢から見当たらないことが、NTHi が成人にいたるまで鼻咽腔内に棲息する原因かもしれない。また、Hib を幼若マウスの鼻腔内に接種すると、Hib から誘発された HMC によって鼻腔内に棲息する NTHi は殺戮され、Hib の組織内侵入を容易にする。そのことがインフルエンザ菌性髄膜炎発症の原因であるとする説もある。いずれにしても NTHi を溶菌する bacteriocin にかかわる研究はここで途切れている。今後とも研究の余地があるはずである。

Bacteriocin あるいは bacteriophage が感染症の予防や赤痢菌の治療薬として検討され始めたのは1917年である。しかし、多剤耐性菌の出現にかかわる治療薬として検討され始めたのは2000年に入ってからである。例えば vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) に対応する治療薬として、マウスの腹腔内感染実験で VRE から誘発された phage を腹腔内に注入すれば、100%救命できるとする報告もある。

問題は細菌の壁構造を加水分解 (bacterial cell wall hydrolases: CWHs) する酵素を phage から抽出できるかということである。1997年に *S. pneumoniae* 由来の phage DP-1 および CP-1 には choline にかかわる細胞壁構造を崩壊する蛋白 (holin) に類する遺伝子が存在する

と推論して、切断酵素で切断した DP-1 を大腸菌 DU5α (pMS11) に cloning することによって *S. pneumoniae* を溶菌する酵素 (Pal) が見出されている。2001 年には Pal を type14 の *S. pneumoniae* から効率的に抽出精製し、少量の Pal は僅か 1 分間で臨床分離の 9 種の血清型の異なる *S. pneumoniae* を死滅することができたとする報告もある。

他方、1971 年に C 群 streptococci を溶菌する virulent phage C1 が保有する溶解素を tetrathionate を添加することによって精製できるとした発表もある。そして、その手法を駆使して 2001 年に *S. pyogenes* から誘発された prophage から溶解素を抽出し、その溶解素はマウスの咽頭に定着させた *S. pyogenes* を滴下 2 時間後に消滅させることができるとする報告もある。

これらの phage が保有する細胞壁溶解酵素は「enzybiotics」とも言うべき従来の抗菌薬療法に依存しない治療法の一つとして光明を与えることになる。しかしながら、その後の研究において、動物実験で *S. pneumoniae* による敗血症や心内膜炎あるいは髄膜炎に Pal の微量を腹腔内、静脈内、髄腔内注射に投与することによって短時間で血液あるいは病巣内の菌数を有意に消滅あるいは減少させることができるとする報告もあるが、その反面蛋白であるが故に生体内では分解・半減期による不活化や免疫学的障害あるいは腎クリアランスや熱に対する安定性などの問題も見え隠れしている。

この「enzybiotics」は、例えば mupirocin (pseudomonic acid) 類似の広域細菌溶解素や、植物由来の tobacco mosaic virus 由来の Pal 様物質の探索などにも研究領域は広がっている。その他にも 2001 年に発生した「米国同時多発テロ事件」において、市街地に散布された *Bacillus anthracis* を迅速に検知したのは、*Bacillus anthracis* 由来の γ -phage から抽出した細菌溶解素に色素を tag した検査試薬 (PlyG) である。しかし、「enzybiotics」がヒトの *S. pneumoniae* 感染症に役立つ抗菌薬として活用できる道程には未だ遠いのが現状である。

私見であるが、Pal の適量を乳幼児の鼻咽腔に定時的に噴霧すれば、AOM の予防にも役立つのみならず、鼻咽腔に定着している *S. pneumoniae* の溶解産物が鼻咽腔組織内に吸収され、*S. pneumoniae* に対する自然免疫を獲得する一助になるのではないかとも思っている。あるいは、Pal を構成する塩基配列のなかから、溶菌にかかわる活性部分を抜き出して、その活用方法は考えることはできないのであろうとも考えている。しかし、それに類する研究発表は見当たらない。「enzybiotics」を応用した研究に参画する研究者もまた少ない。ましてや、それに参画している日本人の研究者が見当たらない。まことに残念である (第 3 部 II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 9. AOM や小児急性気道感染症に対するワクチン以外の抗感染療法は? 参照)。

7. 終わりにあたって日本化療学会に望むこと

すでに冒頭の「2. 概説 1) 日本化療学会を取り巻く環境」の章で記したように、新規抗菌薬の開発にかかわる製薬企業の事業意欲は失われている。また、国の政策としても厚労省は社会保障の綻びに追われ、感染症についてもまた次々と出現する薬剤耐性菌と院内感染対策にかかわる後追いに追われ、前向きな対策としては僅かに社会的な要望の波に押されてワクチンの普及にかかわる対策を掲げているが、新規開発にかかわる政策は皆無に等しい。経産省もまた低分子の化学合成医薬品の国内生産に見切りをつけ、ベンチャー企業によるバイオ医薬品の開発と海外への導出に政策を転換している。僅かに文科省が今後の政策として「医学教育における感染症研究の今後の在り方」についてアドバルーンを掲げていることが注目されるが、果たして、これで産官学にかかわる抗感染薬の開発意欲に繋がるのかは定かでない。

言うなれば、iPS 細胞の成功までは遠く及ばないとしても、ワクチンを含む抗感染薬にかかわる新機軸の開発に繋がる兆しが見える現象・物質が学会から発表されない限り、製薬企業が動く動機にはならない。国の援助もまた手を差し伸べることはない。また、それらの新機軸が窺える新しい研究が国の科学研究費の支給対象となる機会もまたきわめて少ない。さらに、民間にある財団が設置する研究基金の援助を受けることも少ない。

筆者は嘗て法人日本抗生物質学術協議会 (現 公益財団法人日本感染症医薬品協会) の理事であった当時、同学術協議会に特別会員として参画している製薬企業に対して、将来の抗菌薬開発や耐性菌防止にかかわる新知見にかかわる研究を、同学術協議会の事業として大学を含む一般の研究機関から公募してはかがかと提案したことがある。その提案をした理由はすでに当時においても新規抗菌薬の開発には行き詰りが見えていたからである。しかし、特別会員を構成する製薬企業の方々からいただいた結論は「各製薬企業の秘密が洩れる可能性がある」として断られた。その際の筆者の受け取りは、失礼な言い方になるが「製薬企業の方々の姑息的な見識にあきれ果てた」ことに尽きる。しかしながら、同学術協議会が組織替えした「公益財団法人日本感染症医薬品協会」においては、本来は新規抗感染薬の開発研究に力を注ぐべきではなからうか。

同様に、本項「5. 日本化療学会が背負うべきワクチン開発にかかわる社会的責任」の冒頭に記したように、製薬企業から毎年多額の寄付金を募って三学会合同抗菌薬サーベイランスを実施するよりも、ワクチンや血清療法を補う抗感染薬の発見や創薬にかかわる研究として奨励や公募することに活用したほうが、産学連携としての創薬の理念に適合するのではなからうか。

少なくとも、これからの抗菌薬開発のみならず、抗菌薬を乗り越えてワクチンを含む新規抗感染薬開発の引

き金となる研究は、医学を超えて薬学・化学・理学・農学・獣医学などの領域を超えた各大学あるいは民間の研究室から生み出されてくるはずである。日本化療学会が担う社会的責務とは感染症関連学会のみならず、前述の日本感染症医薬品協会などとも連携して、創薬研究の基金を設け、研究課題を広く公募することにある。

今や、それぞれの感染症関連学会が抱える分担研究領域を乗り換えて、これらの新規抗感染症薬開発に手を差し伸べるべきである。研究課題あたりの給付は三年間を目途として、成果があれば学会として国からの援助の要請や、製薬企業への移譲を働きかけることもありえると考えている。

ただ、もう一つ学会として製薬企業に要望していただきたいこともある。それは製薬企業の若い研究者が、それぞれの職場において与えられる任務の片側に、この創薬研究に応募することを製薬企業として認めていただきたいことである。そして、そのために研究施設を土曜・日曜に限って開放していただきたいことである。

さらにもう一つの願いがある。製薬企業が所有する研究機器で、他の研究者が利用可能となり機器、あるいは一時貸与や譲渡が可能な機器を公表していただきたいことを、学会として各製薬企業への要望として挙げてほしいと願っている。なぜなら各大学や民間の研究費も設備機器もまた微々たるもので、たとえ200万円程度の研究費であっても助かるはずであるからである。学会が「産学協同」による創薬を意図するのであるならば、この提言が実現しなければ成立しないと考えている。

上述してきたことであるが、現状においてワクチン開発の主流はさまざまな病原微生物が保有する抗原性因子に適合する mucosal vaccine adjuvant を探索することと、これらの vaccine adjuvant が生体側に備わる抗原認識および抗原表示細胞をいかに賦活させるか、または共同刺激剤となりえるかという作用機序の検証に模索している状況にある。しかしながら、それらの模索に対象となる病原性微生物の多くはウイルスが主体で、少なくともこと急性気道感染症の三大起炎菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. pneumoniae* にかかわるワクチンの開発の道は程遠いと言わねばならないのが現状である。

抗血清もまた現状の研究の主体はモノクローナル抗体の精製や、分子標的治療薬の開発等に重点が置かれてい

る。しかし、本総説では抗血清の開発については触れなかった。なぜなら *S. pneumoniae*, *H. influenzae* による髄膜炎を含む重症感染症にかかわる抗血清の開発にかかわる論文は皆無に等しいからである。しかしながら、薬剤耐性化がさらに進化して *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. pneumoniae* にかかわる重症感染症に対して抗菌薬療法では及ばなくなった際には是非とも必要な救命法である。この道もまた程遠いと言わざるをえない。

生物が共存する地球上において、人類のみが感染症から免れることは不可能である。しかし、人類の共通の願いは、①でき得れば軽症に過ぎ、免疫が長く持続すること、②流行病を未然に防ぐ方法を構築すること、③罹患した際の救命法を確立することにある。

今後の抗感染症薬が高分子の生物製剤に置き換えられていくことは世界的な趨勢である。抗菌薬の世界は現状のまま30年を経過すれば、感染症の治療薬としての主役の場を失う可能性は否定できない。それまでの間に高分子の生物製剤の開発が間に合うかということが広く問われている問題である。そのような状況を理解すれば、日本化療学会が今後において成すべきことは、残り少なくなった抗菌活性を有する抗菌薬の寿命を、いかにして延命するかということに尽きる。しかし、その方策は適正投与を謳うだけでは不十分で、学会自らが緊急の研究課題に取り組むことも必要で、抗菌薬・ワクチン・抗血清を共通の研究課題として基金を設け、広く公募し、学会のメンバーを超えて、医学・薬学・化学・理学・獣医学などの研究機関とともに、製薬企業の研究者も含めることにある。そして、今後の創薬となる高分子の生物学的製剤もまた化学合成が可能となり、化学療法剤として人類の救いになることを切に願っている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

【第2部は65巻4号(7月発行)、第3部は65巻5号(9月発行)掲載予定】

文 献

- 1) Ehrlich P: Die Aufgaben der Chemotherapie. Frankfurter Zeitung und Handelsblatt, Nr. 244, 1906; 1
- 2) Ehrlich P, Shiga K: Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berliner klin Wochenschr 1904; 41: 329-32, 362-5
- 3) Ehrlich P: Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Zs ärztl Fortbildg 1909; 6: 721-33
- 4) Ehrlich P: Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien. Berliner klin Wochenschr 1907; 44: 233-6

A proposal for the future for the Japanese Society of Chemotherapy

Part 1. Introduction and outline

Masatoshi Konno, M.D., Ph.D.

Professor Emeritus, Teikyo University

The medical term, “chemotherapy” was coined by Ehrlich. Since then, chemotherapeutic agents have come to represent antimicrobial agents. Mass production of antimicrobial agents through chemical synthesis have brought many benefits to human beings; however, we are realizing that the development of chemotherapeutic agents will also come to an end. It can be said that human beings have only focused on the benefits of chemotherapy and have ignored the risks.

The author was asked to make a special comment on this subject at the annual meeting of the Japanese Society of Chemotherapy in 2015. The following points were covered: 1) Bacterial resistance to antimicrobial agents; 2) Saturation of the development of new antimicrobial agents; 3) Recognition of the negative side of antimicrobial therapy and drug resistance; 4) Positive and negative effects of actions by the Japanese Society of Chemotherapy; 5) Fact of the Society’s tendency to only focus on bacterial multi-drug resistance and nosocomial infection control; 6) Catastrophic collapse of pediatric oral antimicrobial agents; and 7) Development of anti-infectious agents that can substitute for antimicrobial agents. We see a reduction in the number of lectures on infectious diseases during medical education and less interest among physicians in infectious diseases. There is also a trend for physicians to outsource tests outside their scope of practice to other laboratories. As a result, it cannot be denied that case reports presented at society meetings tend to rely only on a review of the literature.

Without any interventions, not only will antimicrobial development fade away, but infectious diseases for which there are no effective antimicrobial agents may emerge. For this reason, I think there are many subjects that the members of this society should understand regarding antimicrobial agents and the development of vaccines from now on. This will be a long review, so **Part 1** consists of the “Introduction and Outline.” **Part 2** provides the details of and references for the rationale for “World trend of the development of antimicrobial agents.” **Part 3** concerns the “Issues involved in infectious diseases due to antimicrobial-resistant microorganisms.”