

はじめに

日本化学療法学会の特別委員会「抗菌薬臨床評価法制定委員会」のなかの「呼吸器系委員会」はこの度「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」を作成したので、ここに公示する。本委員会は 1996 年 5 月「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」を作成し本学会において公示したが、このたびの（案）はその各論とも云うべきものであり、呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法を本学会として制定するためのものである。

この「案」は 1993 年から 4 年の歳月をかけて多くの抗菌薬の二重盲検比較試験を中心とした臨床試験成績を基に各委員の多大の労力によって作成されたものである。向後 1 年間の猶予の後、日本化学療法学会規定の評価法として決定される予定であるので、会員各位からの忌憚のない意見を求めるものである。ご意見は文書により本学会事務局へお寄せ頂きたい。

ここに、適切な御指導と御助言を頂いた紺野昌俊理事長と膨大な資料の提供と統計学的な処理などの協力を頂いた各製薬企業の方々に心から感謝の意を捧げる。

1997 年 6 月 12 日

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会

委員長：斎藤 厚（琉球大学医学部第一内科）

委 員：三木 文雄（多根総合病院内科）

大泉耕太郎（久留米大学医学部第一内科）

力富 直人（長崎大学熱帯医学研究所内科）

渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍）

古賀 宏延（長崎大学医学部第二内科）

二木 芳人（川崎医科大学呼吸器内科）

草野 展周（琉球大学医学部第一内科）

I. 序 論

1. 抗菌薬臨床評価法制定委員会設立の歴史的背景と呼吸器系委員会設立の経緯

1993 年 6 月 第 41 回日本化学療法学会総会（東京都）において、欧米とわが国との抗菌薬の臨床評価法についての国際的ハーモナイゼーションに関する特別集会がもたれた。その場で、1992 年の米国食品医薬品局（FDA）と米国感染症学会（IDSA）とによるガイドラインとこれに 95 % 以上の整合性をもたせたヨーロッパ臨床微生物・感染症学会（ASCMID）によるガイドライン（1993）が紹介された。これより前、1989 年 10 月わが国の厚生省は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP：good clinical practice）」を制定し、これは翌 1990 年 2 月から施行されるようになっていた。

一方、新医薬品の開発をめぐる種々の規制に対して国際的ハーモナイゼーションの機運が高まり、1991 年 11 月ベルギーのブリュッセルで第 1 回日米欧 ICH（International Conference on Harmonization）国際会議が開催された。1993 年 10 月には米国フロリダ州オーランドにおいて第 2 回の ICH が開催され、第 3 回は 1995 年 11 月にわが国の厚生省と日本製薬工業協会が主催して、世界 40 ヶ国、約 2,500 名の過去最高の参加者を得て、横浜市で開催された。第 4 回は一巡して 1997 年 7 月ブリュッセルで開催される予定である。

このような国内外の動向を背景にして、日本化学療法学会（紺野昌俊理事長）は 1993 年 6 月の総会終了後に学会の特別委員会として「抗菌薬臨床評価法制定委員会」を設けた。この特別委員会設定の理由の一つとしては、日本における抗微生物薬の開発技術はめざましいものがあるが、その裏付けともなる当該新規抗微生物薬の臨床評価は必ずしも世界から受け入れられていないので、国際的ハーモナイゼーションを視野に入れたわが国独自の「抗微生物薬臨床評価法」を制定することが求められる時期に来ていると判断されたからであった。この委員会はさらに「呼吸器系委員会」、「泌尿器系委員会」、「術後感染予防委員会」の 3 つの委員会から構成されており、本委員会は呼吸器系委員会に属するものである。

2. 呼吸器系委員会の作業過程とその成果

呼吸器系委員会は国際的ハーモナイゼーションを念頭に、まずはじめに米国 FDA と IDSA による「抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針：general guidelines for the clinical evaluation on anti-infective drug products」を重要な参考資料として、「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」を作成した。これを 1996 年 6 月の本学会総会で公示し、現在 1 年間の検討期間中となっている。

次いで、各論としての「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」の検討を行い、今回ここにその案を呈示することとなった。呼吸器系委員会は 1993 年 9 月 23 日第 1 回委員会を開催し討議を重ね、今日までに 23 回の委員会を開催した。

3. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）の概要

1) 基本姿勢と適応範囲

この「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（以下、「案」）は国際的ハーモナイゼーションを考慮しつつ、わが国の GCP の基準や厚生省による「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）：いわゆる砂川案」との整合性を図りながら作成されたものである。

米国感染症学会のガイドラインでは、抗菌薬の臨床評価に関しては、5 つの呼吸器感染症を対象としている。即ち「連鎖球菌性咽頭炎と扁桃炎」、「中耳炎」、「副鼻腔炎」、「気管支炎」および「肺炎」であり、これらの疾患のうち細菌感染症を原因とするものに限られている（Clin. Inf. Dis. 15 (suppl. 1), 1992）。わが国では中耳炎や副鼻腔炎は呼吸器領域よりも耳鼻咽喉科領域に含まれるのが通常であるので、この現状に則りここでは呼吸器感染症を細菌感染を主たる対象とした急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性気管支炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍などを含む「急性上気道感染症群」と「慢性肺疾患の急性増悪」および「肺炎」の 3 つに分けた。これらは抗微生物薬の臨床評価に関して第Ⅱ相から第Ⅲ相までの臨床試験を行う際に適応されるものであるが、第Ⅳ相においても適応され得る。

なお、ここで記載しない肺化膿症、化膿性胸膜炎（膿胸）などの他の呼吸器感染症をも対象とした臨床試験を行う場合には、上記 3 疾患群に規定された事項に矛盾がないように、試験開始前に予め基準を定めてから行う必要がある。

2) 症例の選択、重症度の判定および有効性の判定

この「案」に記載されている上記の基準はこれまでわが国で検討された多くの新規抗菌薬開発時の臨床試験（主として、二重盲検比較試験、一部オープン試験）の成績を基に作成された。すべての基準は試験担当者の主観がなるべく加味されないように一定数の項目をあげた基準を設けることとした。

症例の選択：症例の選択基準はより適切な臨床効果判定がなされるように、炎症症状が明確な症例の選択を目標として作成した。

感染症の重症度および患者重篤度の設定：疾患の重症度は試験薬の臨床効果に大きな影響を与え、また試験薬の選択の際にも考慮される事項であるので、その基準は各疾患によって以下のように設定された。急性上気道感染症群では臨床効果を左右するような基礎疾患を有するものは少ないので、基礎疾患を考慮せずに感染症自体の重症度のみを作成した。肺炎では感染症としての肺炎自体の重症度と基礎疾患や合併症の重症度を組み合わせて、肺炎患者の重篤度を設けた。慢性肺疾患の急性増悪も肺炎と同様の考え方から感染症の重症度と基礎疾患・合併症の重症度の組合せから患者重篤度を設定した。通常の抗菌薬臨床評価では基礎疾患や合併症の重症度が高いものでは患者重篤度が高くなり、試験薬の適切な臨床評価は困難となるので、患者重篤度が「重度」のものは通常臨床評価対象から除くことが望ましい。

有効性の判定：試験薬の効果判定は微生物学的効果判定と臨床効果判定の両者を行うこととした。特記すべきことは起炎微生物の消長や症状・徴候の改善速度を重視し、判定時期をいずれも 3 日後と 7 日後の 2 回行うこととしたことである。従来 14 日間投与が一般的であった使用期間を 7 日間を原則とした。しかし、必要な場合は試験薬の 14 日間の投与を例外的に認めることとした。3 日目ですべての症状・所見が消失した場合には試験薬の使用を終了するが、このような場合にはその後の経過観察が重要となる。なお、許容される検査日のずれについてはあらかじめプロトコルによって規定しておく必要がある。

微生物学的効果判定は「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）（1996）」に準じて実施するが、判定の基準は事前にプロトコルに明記しなければならない。

臨床効果判定は客観的な基準を設けて「有効」と「無効」の 2 段階とし、従来の「著効」、「やや有効」は削除したが、3 日目判定が症状の改善の速度を表すので、「著効」の概念は生かされると理解している。また、何らかの条

件により臨床効果判定ができないものを「判定不能」とした。

3) 総合評価および最終評価

抗微生物薬の評価は治療終了時に判定される臨床効果や微生物学的効果あるいは安全性（自他覚的副作用と検査値異常）を勘案して総合的な評価が行われる。臨床効果と安全性の組合せあるいは臨床効果と微生物学的効果を組み合わせた総合評価が行われる場合もある。臨床的な症状の改善がより重要視される場合もあり、逆に微生物学的効果をより重要視する場合もある。従って、各々の対象疾患別にその評価法や判定の基準を明確にして、事前にプロトコールに明記しなければならない。安全性の判定は「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）1996年」および「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」（Chemotherapy 39: 687-689, 1991 および Jpn. Chemother. 43 (11), 1995.一部変更）に準じて行う。

上述のように、抗微生物薬の効果判定は治療終了時（end of treatment: EOT）に行われるのが一般的であったが、病態によっては再燃・再発をきたすことがあり、治療終了後も一定期間の経過観察を必要とする場合がある。呼吸器感染症においては試験薬を有効と考えて治療を終了した後に感染が再増悪することもありうる。このような場合には試験薬の治療効果は満足すべきものであったとは評価しがたいと考えられる。従って、治療終了後一定期間において診察や検査を実施し、最終評価を行うことが望ましい（end of study: EOS）。この期間は、呼吸器感染症においては一週間程度が適当でないかと考えている。

II. 急性上気道感染症群

1. はじめに

この項の目的は、新規抗微生物薬、とりわけ抗菌薬の臨床評価を行うにふさわしい急性上気道感染症群の症例選択条件と重症度の判定基準、有効性の判定基準、およびそれに必要な検査項目を設定することである。

2. 疾患の概念と抗微生物薬の臨床評価に対する適応

急性上気道感染症群は普通感冒から急性気管支炎まで種々の病型を含む。声門より下部の気道に感染炎症を起こす急性気管支炎は下気道感染症ではあるが、病態的には急性上気道感染症群に含まれるべき性質を有する。種々の病型中、微生物感染の頻度が高く、経口抗微生物薬の臨床評価の対象となるものには急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎などがあり、注射用抗微生物薬の対象には、さらに扁桃周囲膿瘍（重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎症を含む）、咽後膿瘍などがある。なお、慢性呼吸器基礎疾患を有する例に合併する呼吸器感染症は「慢性肺疾患の急性増悪」として別項に区別して取り扱い、ここでは取り扱わない。

急性上気道感染症群の疾患の多くは普通感冒から始まることが多く、上気道から下気道に向かって下向性に炎症が波及することが多い。その一次起炎微生物は、普通感冒では過半数がライノウイルスやコロナウイルス、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、RSウイルスなど呼吸器に親和性を有する各種ウイルスであるが、下気道の炎症ほど細菌による二次感染を起こすようになる。しかし、原因となる微生物の分布は疾患・部位によって異なり、急性扁桃炎や扁桃周囲膿瘍ではβ-溶連菌が最も多く、次いでインフルエンザ菌や黄色ブドウ球菌、肺炎球菌が多い。急性咽頭炎では肺炎球菌とインフルエンザ菌が最も多く、次いでβ-溶連菌や黄色ブドウ球菌が関与する。急性気管支炎では肺炎球菌とインフルエンザ菌が多いが、モラキセラ（ブランハメラ）・カタラーリスの関与も多く、次いで黄色ブドウ球菌やβ-溶連菌も頻度は低いが起炎微生物となる。流行期にはマイコプラズマの上気道感染症も多い。また、クラミジア（*Chlamydia psittaci* や *Chlamydia pneumoniae*）が関与することもある。

新規抗菌薬の臨床評価を行うにふさわしい対象症例は、これらの起炎微生物の判明した、あるいは判明する可能性の極めて高い症例であることが求められるが、微生物学的検査によって有意の細菌を検出し得ないものの、白血球数増加や膿性痰など後述する細菌性化膿性炎症の条件が揃っている急性上気道感染症群の疾患であれば、新規抗微生物薬、とりわけ抗菌薬の臨床評価の対象症例として選択することが可能である。

なお、マイコプラズマ感染症やクラミジア感染症では炎症反応や炎症所見が軽度にとどまる例が多く、また抗微生物薬の投与によっても炎症反応や炎症所見の改善が緩徐である例が多いので、診断と試験参加の基準および有効性判定の基準は別途に設定すべきである。

3. 診断基準

1) 微生物学的診断基準

新規抗微生物薬の臨床評価を行う症例では可能な限り起炎微生物を決定する必要がある。起炎微生物を決定するためには種々の方法があるが、最も重要なものは微生物の塗抹鏡検および培養検査である。

検体の採取に当っては、抗微生物薬の投与を開始する前に滅菌綿棒を用いて、咽頭炎では後咽頭腔と口蓋垂を、扁桃炎では化膿した扁桃の表面を強く擦過して材料を採取し、血液寒天培地など適当な培地を用いて、37℃で16～24時間培養する。急性気管支炎の場合には喀痰を用いて同様に培養をおこなうが、必ず膿性部分を用いなければならない。粘液性あるいは漿液性の喀痰は咽頭などの上気道の常在菌の混入が避けられず、起炎微生物を見誤る確率が高いので用いてはならない。通常、喀痰のグラム染色標本を100倍で鏡検し、白血球が1視野25個以上かつ上皮細胞が1視野10個以下の検体は病巣から喀出された確率が高く、かつ起炎微生物を同定し得る確率が極めて高くなる。この条件を満たさない検体ほど起炎微生物を同定し得る確率は低くなるので、検体の品質管理が重要であり、表1に示したGecklerの分類（Geckler, R. W., et al: J. Clin. Microbiol. 6, 396, 1977）や西岡の分類（萩原央子, 他: 臨床検査 35, 1351, 1991）を参考とする。なお、上記標本において好中球やマクロファージなどによる細菌の食食像を確認できればさらに確実であり、後日の再判定のためにも標本を保存しておくことが望ましい。

表1. Gecklerの分類

(100倍鏡検で観察)

群別	白血球数 (／視野)	扁平上皮数 (／視野)
6*	<25	<25
5	>25	<10
4	>25	10～25
3	>25	>25
2	10～25	>25
1	<10	>25

*TTA（経気管吸引法）、顆粒球減少症の場合に適用

培養検査においては、喀痰の洗浄培養法や定量培養法を行う、あるいは併用することにより起炎微生物を高率に検出することができるが、定量培養法では通常10³CFU/mlあるいはそれ以上検出された菌が起炎微生物である確率が極めて高い。もちろん、10³CFU/ml以下の菌量であっても、品質管理によって良質と判定された検体から検出され、かつ他に常在菌の混入が少ない場合には起炎微生物である確率が極めて高い。培養陰性の場合にはさらに24時間培養を続けるが、炭酸ガス培養を行えばβ-溶連菌などの検出頻度が高まる。同定の詳細については省略するが、後日の再同定のためにも、分離された微生物は保存しておくことが望ましい。なお、β-溶連菌の検出に迅速診断キットを用いた場合でも、それらの感度および特異性はキット間での成績に差が大きいので、必ず培養検査を行って確認する必要がある。

なお、マイコプラズマ感染症やクヨミジア感染症については後述の血清学的診断により判断するが、マイコプラズマ感染症を対象とする抗微生物薬の試験では培養検査による診断の確定に努めるべきである。

2) 臨床的診断基準

細菌性化膿性の急性上気道感染症群全体に共通して多く見られる症状・所見は発熱と膿性分泌物（膿栓や膿性痰など）である。同様に臨床検査成績では、8,000/mm³以上の白血球数増加と核左方移動、0.7 mg/dl以上へのCRP増加があれば細菌性化膿性の炎症が確実に存在すると考えてよい。ウイルス性感染症では発熱があっても粘性分泌物や粘性痰が殆どであり、CRPの亢進はないかあっても軽度のことが多い。また、白血球数はむしろ減少する例が多い。各疾患の特徴的な症状と徴候は次の通りである。急性扁桃炎では扁桃の発赤・腫脹と共に膿栓を、急性咽頭炎では咽頭痛、口蓋垂や咽頭の発赤・腫脹および膿性分泌物を見るが、定型的ではない例も多い。急性気管支炎では咳嗽と喀痰、時に胸痛をみるが、膿性痰は細菌性化膿性炎症の存在を強く示唆する。

以上の症状・所見・検査成績を有して適切な検体から病原細菌を分離できれば細菌性の急性上気道感染症群であるとしてよい。しかしながら、微生物学的検査によって有意の細菌を検出し得ない症例の場合であっても、8,000/mm³以上の白血球数増加や明確な核左方移動、0.7 mg/dl以上へのCRP増加と共に膿性分泌物あるいは膿性痰などが見られる場合には、ウイルス性炎症ではなく、細菌性化膿性炎症が存在すると判断してよい。なお、赤沈値は他の要因によっても変動するが、細菌性化膿性炎症の存在と推移を示す良い指標であるので、上記の検査と共に行うことが望ましい。

マイコプラズマとクラミジアによる上気道感染症は、それらによる肺炎が胸部 X 線写真によって診断をある程度確定することが出来るのとは異なり、臨床的に診断することはやや困難である。白血球がむしろ低下傾向となるなどウイルス感染症に近似した臨床像を取ることが多いが、培養法がまだ普及していないので、確定診断は血清学的検査の成績あるいは抗原検出法や遺伝子検出法の成績による。すなわち、病初期と回復期（通常は 2 週間後）のペア血清でマイコプラズマ抗体価が 4 倍あるいはそれ以上上昇している場合や、単血清で CF 抗体価が 64 倍あるいはそれ以上か HA 抗体価が 320 倍あるいはそれ以上であればマイコプラズマ感染症と診断する。クラミジアでは CF 抗体価が同様にペア血清で 4 倍あるいはそれ以上上昇するか、単血清で 16 倍あるいはそれ以上であればクラミジア感染症と診断する。また、マイコプラズマとクラミジアのそれぞれの抗原あるいは遺伝子を検出する方法（蛍光抗体法、酵素抗体法、DNA プローブ法、PCR 法など）によって適切な検体から抗原あるいは遺伝子を検出し得たものも確定診断としてよい。

3) 評価対象採用基準

a) 細菌性感染症

抗菌薬の臨床試験の対象症例として適格な細菌性急性上気道感染症群は、前項までに述べた症状・所見を有することが確実な症例において、下記の 5 項目中、①を必ず満たし、②、③、④、⑤の 4 項目中 2 項目以上を満たすことが必要である。

- ① 起炎微生物と推定される細菌が喀痰などの検体から確認されたものか、あるいは確認される可能性の強いもの。もしくは、起炎微生物は確認されなかったものの、良質の検体（膿栓／膿性分泌物／膿性痰）が採取される例
- ② 白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$
- ③ 杆状核球 $\geq 10\%$
- ④ CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ （または施設の上限値を越えるもの）
- ⑤ 体温 $\geq 37^\circ\text{C}$

b) マイコプラズマ感染症およびクラミジア感染症

抗微生物薬の臨床評価の対象として適格な急性上気道感染症群のうち、マイコプラズマあるいはクラミジアによる感染症の例は、前項までに述べた各々の感染症として症状・所見を有することが確実な症例において、下記の 7 項目中、①を必ず満たし、②、③、④、⑤、⑥、⑦の 6 項目中 3 項目以上を満たすことが必要である。

- ① ペア血清でマイコプラズマ抗体価の上昇が 4 倍以上または単血清で CF 抗体価が 64 倍以上、あるいは HA 抗体価が 320 倍以上の例、もしくは、ペア血清でクラミジア抗体価の上昇が 4 倍以上または単血清で CF 抗体価が 16 倍以上の例、あるいは、マイコプラズマとクラミジアの各々の抗原検出法あるいは遺伝子検出法（蛍光抗体法、酵素抗体法、DNA プローブ法、PCR 法など）で陽性となった例。
- ② 白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$
- ③ 杆状核球 $\geq 10\%$
- ④ CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ （または施設の上限値を越えるもの）
- ⑤ 体温 $\geq 37^\circ\text{C}$
- ⑥ 持続する咳嗽
- ⑦ 咽頭痛

ただし、①の成績は治療開始 1～2 週間後に判明することが多く、抗菌薬を投与したものの、採用の基準に合致しないことが後日判明する例が含まれてしまうことはやむを得ないが、そのような例についてはあらかじめ除外の規定を決めておいて臨床評価の対象から除外するとともに、速やかに他の抗微生物薬の投与に切り替えるなど適切な対策を採るべきである。なお、現行のクラミジア CF 抗体価測定法は属特異的であるため種の間に交差反応性があり、特に *Chlamydia trachomatis* による尿路性器感染症の合併には注意を要する。

4. 重症度判定基準

急性上気道感染症群の疾患は軽症～中等症であることが多く、重症となる例は少ない。重症度を規定するためには数値で表される指標を用いるのがよく、体温、白血球数、CRP の 3 項目を用いるが、下記の表 2 のように区分して適合する重症度を判断する。なお、これらの項目に欠測がある場合には、抗微生物薬の臨床評価に適当と思われる症例でも採用することは好ましくない。また、上記各項目については、治療開始日と前日の値の双方が評価可能な場合、その両者を比較してより高い値を選択する。

表 2. 急性上気道感染症群における重症度の判定

項 目	軽 症 (下記 3 項目中 2 項目以上満足)	中等症	重 症 (下記 3 項目中 2 項目以上満足)
体 温	<37.5℃	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥38.6℃
白血球数	<10,000/mm ³		≥15,000/mm ³
CRP	<4.0 mg/dl		≥10.0 mg/dl

5. 有効性判定基準

急性上気道感染症群においては、軽症～中等症の例に対する抗菌薬の投与は 4～7 日間で十分であるが、起炎微生物が非細菌性（マイコプラズマやクラミジア等）の場合や重症例ではさらに継続投与が必要なこともある。通常、至適抗微生物の投与によりまず解熱が得られ、白血球数、CRP の改善が続く。咳嗽や咽頭痛、扁桃痛、胸痛などの臨床症状・所見の改善も同様に得られる。赤沈値は他の要因によっても変動する検査値であるため有効性判定の目安とはなりにくい。微生物による炎症の推移を示す良い指標であるので、上記の検査と共に行うことが望ましい。

抗微生物薬による化学療法の有効性の判定では改善速度の評価が重要であり、判定の時期は 3 日後および 7 日後を標準とするのがよい。すなわち、『3 日後判定』と『7 日後判定』を行う。有効性の判定を行う際には通常、微生物学的効果と臨床効果の 2 つに別けて判定し、さらにこの 2 つを総合して評価する。微生物学的効果が不明の場合には臨床効果の判定結果を優先して判定する。なお、起炎微生物が非細菌性（マイコプラズマやクラミジア等）の場合および重症例においてさらに継続投与を必要とした例では、最大 14 日間を限度として『最終日判定』を行い、先の『3 日後判定』と『7 日後判定』を補足するものとする。

1) 微生物学的効果判定基準

起炎微生物を確認し得た症例においては、抗微生物薬投与開始『3 日後』、『7 日後』および『最終日』における消長を観察し、微生物学的効果判定を行う。判定の基準は以下の項目で行う。

a) 消 失

適切に採取・培養された検体（膿栓／膿性分泌物／膿性痰など）から、治療薬の投与後に起炎微生物が消失する場合。

b) 推 定 消 失

治療によって、当初の感染病巣が検査に適した検体（膿栓／膿性分泌物／膿性痰など）が得られなくなった場合、起炎微生物は消失したものと推定する。

c) 存 続

炎症の有無にかかわらず、治療終了後にも感染病巣から当初の起炎微生物が証明される場合。それらについては、試験薬（および対象薬）の MIC を測定し、耐性の有無を確認することが望まれる。

d) 再出現（一時消失）

再出現とは、いったん起炎微生物の消失が証明されるが、治療終了時に再び同じ感染部位の検体から同じ病原微生物が検出される場合である。その場合の分離株が当初と同一かどうかの証明が望ましいが、困難な場合、少なくとも *in vitro* 感受性およびそのパターンでの比較を行う。

e) 減 少

定量培養法で、当初の起炎微生物の量的減少が確認された場合で、あらかじめ方法論および減少と判定するための基準をプロトコールに設定する。

f) 一 部 消 失

複数の起炎微生物が感染症の原因となることもある。その場合、治療によって、一部が消失した場合、臨床効果の有無にかかわらず、一部消失と判定する。ただし、複数の微生物が各々起炎性があることを治療前に明確にする必要があり、あらかじめその基準を作成することが必要である。

g) 重 複 感 染

治療中に当初の起炎微生物が存続すると共に、異なる新たな微生物の出現をみることがある。これに伴って臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする。

h) 菌交代現象

治療により当初の起炎微生物は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出される場合である。

i) 菌交代症

治療により当初の起炎微生物は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出される場合である。

j) 判定不能

種々の理由で上記のいずれの判定もできない場合。

2) 臨床効果判定基準

臨床効果は『3日後』と『7日後』に判定する。判定は「有効」と「無効」の2段階であり、基準は以下の通りである。

a) 細胞性急性上気道感染症群

細菌性急性上気道感染症群の臨床効果判定基準は表3の通りである。

表3. 細菌性急性上気道感染症群の臨床効果判定基準

	有効条件
体温	<37℃への改善
白血球数	<8,000/mm ³ への改善、あるいは施設の正常値への改善
CRP	前値の30%以下への改善

上記3項目全てを満足するか、3項目中2項目を満足し、かつ他の1項目の増悪が認められない例を『有効』と判定するが、判定は3日後（抗微生物薬投与開始72時間後）および7日後に行う。試験薬の投与は原則的に7日間で終了されるべきであるが、重症の例などでは7日以内に上記の全ての項目を満足する結果が得られない場合もあり得るので、上記のうち2項目を満足する場合には最長14日間までの試験薬の投与が認められ、その範囲内で上記の基準が満足されればその時点で『有効』と判断してよい。いずれの時点においても上記の判定基準に達しないものは『無効』と判定するが、その判定は早期になされるべきであり、治療7日後になされることは不自然なことである。『無効』と判定した際には試験薬の投与を中止し、他の抗微生物薬の投与に切り替えるなど適切な対応が取られるべきである。また、何らかの条件により判定が不可能なものを『判定不能』とする。

b) 非細菌性（マイコプラズマやクラミジア等）急性上気道感染症群

マイコプラズマやクラミジア等による非細菌性の急性上気道感染症群の臨床効果判定基準は表4のとおりである。

表4. 非細菌性急性上気道感染症群の臨床効果判定基準

	有効条件
体温	<37℃への改善
白血球数	<8,000/mm ³ への改善、あるいは施設の正常値への改善
CRP	前値の30%以下への改善
持続する咳嗽	消失
咽頭痛	消失

上記5項目全てを満足するか、5項目中3項目あるいは4項目を満足し、かつ他の項目の増悪が認められない例を『有効』と判定するが、判定は3日後（抗微生物薬投与開始72時間後）および7日後に行う。試験薬の投与は原則的に7日間で終了されるべきであるが、非細菌急性上気道感染症群の例では7日以内に上記の全ての項目を満足する結果が得られない場合も多いので、上記のうち3項目以上を満足する場合には、最長14日間までの試験薬の投与が認められ、その範囲内で上記の基準が満足されればその時点で『有効』と判断してよい。いずれの時点においても上記の判定基準に達しないものは『無効』と判定し、何らかの条件により判定が不可能なものを『判定不能』とする。なお、『無効』の判定は早期になされるべきであり、その際には試験薬の投与を中止し、他の抗微生物薬の投与に切り替えるなど適切な対応が取られるべきである。

6. 最終評価

抗微生物薬の臨床評価は、序論3-3)で述べたように試験薬の投与終了時に行われるが、病態や病原微生物によっては治療終了後も一定期間の経過観察を行う場合がある。たとえば、重症の感染症やマイコプラズマ感染症、クラミジア感染症などでは、7日間で『有効』と判定して治療を終了した後に、同じ病原体によって再増悪することもあり得る。その場合、抗微生物薬の治療効果は満足すべきものとは言いがたい。したがって、試験薬投与終了後に一定

期間の診察や検査を行うことは時として重要である。この経過観察の期間は急性上気道感染症群では治療終了後 1 時間程度が適当と考えられるが、この点についてもあらかじめプロトコールに規定しておくことが望ましい。

Ⅲ. 肺 炎

1. はじめに

肺炎は新規抗微生物薬、とりわけ抗菌薬の臨床評価を行う上で、最も重要な疾患群の一つである。この項の目的は、それにふさわしい肺炎症例の選択基準とその重症度の評価基準ならびに抗菌薬の有効性の判定基準を明らかにし、加えてそのために必要な検査項目をも明確にすることである。

2. 疾患の概念と抗微生物薬の臨床評価に対する適応

肺炎は種々の微生物によって惹起される肺実質の急性感染症であり、その起炎微生物は好気性菌から嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌、さらにウイルス、真菌などと極めて多彩である。肺炎の起炎微生物の頻度は、年齢、基礎疾患の有無、種類などの宿主要因、環境要因（市中発症か院内発症か）あるいはその流行の有無などによって異なるが、抗菌薬の臨床評価を行う上では、それら対象病原微生物をあらかじめ特定し、症例を適正に選択することが重要である。

本指針で対象とする病原微生物は、一般細菌（肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、緑膿菌、モラキセラなど）、レジオネラおよびマイコプラズマ、クラミジアなどである。ウイルスや真菌、抗酸菌などの特殊病原体による肺炎は、これらと全く異なる診断基準や有用性の評価を必要とすると考えられるので、それらを対象とする新規抗微生物薬の評価に際しては、個々の病原微生物の特徴や宿主状態に応じた基準が設定されるべきである。

しかしながら、肺炎の起炎病原体確定は必ずしも容易でなく、通常その確定率は 50 % にも満たないとする報告が多い。とくに抗微生物薬の投与開始時点では、ほとんどの症例で確定はされておらず、種々の条件から想定される起炎微生物を対象として薬剤の選択がなされることとなる。しかし、疫学的な根拠に加えて、前述の宿主要因や環境要因を的確に把握し、注意深い患者の観察と適切な検査を実施することによって、比較的确实な想定も可能である。たとえば市中肺炎において、頻度の高い起炎微生物は、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの一般細菌と、マイコプラズマやクラミジアがある。いずれも本指針の対象とされる病原体で、マクロライドやニューキノロン薬のようにこれら全てに有効性が期待できる薬剤の臨床試験では、治療開始時点であえて鑑別する必要はないが、 β -ラクタム薬など細菌感染症のみを対象とする場合にはその鑑別も重要である。しかし、通常専門医にとっては、流行の有無（マイコプラズマ）、年齢、膿性痰の有無、末梢血白血球数、胸部 X 線所見などから、その鑑別は比較的容易である。さらに膿性痰の塗抹グラム染色標本の観察により、より确实な起炎微生物の想定が可能となることも多い。

もちろん、その想定を裏付けるための各種培養検査や血清学的診断も重要であり、近年では遺伝子学的手法を用いた PCR 法などの迅速診断も一部応用可能である。特に培養検査は、起炎微生物確定ならびに試験薬の感受性と臨床評価の相関をみる上でも不可欠である。既に急性上気道感染症の項でも述べられているように、適切な検体の採取と培養法の選択およびその評価が重要である。

3. 評価対象採用基準

抗微生物薬の臨床評価の対象とされる肺炎は、その有効性が正しく評価されるために明確な感染症の存在を示す症状や所見を有していることが必要である。その必須条件としては、

- 1) 胸部 X 線あるいは、胸部 CT 検査等の画像検査で、急性に新たに出現した浸潤影が認められるもの。
- 2) 血液検査にて、好中球増多または、桿状核球 10 % 以上の核左方移動、CRP 増加 (1.0 mg/dl 以上)、赤沈値亢進などの急性炎症所見を認めるもの。

上記 2 項目を満たし、かつ以下の 4 項目の 2 つ以上を満足しなければならない。

- 3) 発 熱
- 4) 咳嗽、喀痰（膿性痰）、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状
- 5) 湿性ラ音
- 6) 喀痰などの臨床検体から、起炎微生物と推定される微生物が確認されたものか、確認される可能性の高い良質

の検体が得られるもの。

4. 重症度判定基準

肺炎の重症度は、試験薬の臨床効果に大きな影響を与える要素の 1 つであり、感染症そのものの重症度と、基礎疾患や合併症の重症度の個々の評価と、その双方を勘案した患者重篤度で評価される。これらはのちに述べる臨床効果判定に際して、その各々の程度に応じた層別の解析のために必要となる。

なお、赤沈値は、感染症の症状軽快に反応して必ずしも迅速に改善を認めないこともあり、一方、感染症以外の病態に起因してより大きく変動することもあるので肺炎の重症度判定ならびに臨床効果判定の適切な指標になり得ない場合がある。しかしながら、疾患の鑑別や基礎疾患・合併症についての判断に有用であることも少なくないので、白血球、CRP とともに経過を追って観察する必要がある。

1) 感染症重症度

肺炎の感染症としての重症度は、以下の基準を用いて評価される（表 5）。

表 5. 肺炎の感染症重症度

	軽 症 (下記 4 項目中 3 項目以上満足)	中等症	重 症 (下記 4 項目中 3 項目以上満足)
体 温	<37.5℃	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥38.6℃
胸部 X 線点数	<4 点		≥6 点
白血球数	<10,000/mm ³		≥20,000/mm ³
CRP	<10mg/ml		≥20 mg/ml

上記各項目については、治療開始当日と前日の値の双方が評価可能の場合、その両者を比較してより高い値を選択する。

白血球数が 10,000 未満の場合でも、好中球が 80 % 以上や桿状核 20 % 以上の核左方移動を認める場合には、軽症の基準を越えると判定する。また、白血球数は肝疾患や血液疾患などの基礎疾患の影響を受けることがあるので、それらを考慮する必要もある。

なお、胸部 X 線陰影の点数は、肺炎陰影の拡がりをスコアで定量的に表現するもので、以下の規準を用いて評価する（表 6、図）。肺炎発症以前より存在した肺の基質的障害は、スコアに影響をおよぼすのでそれらを差し引いて評価する。

表 6. 胸部 X 線陰影点数

肺炎スコア	肺炎の拡がり
0	異常陰影なし
1	1 肋間以内にとどまる極めて軽度の陰影
2	1 と 3 の中間
3	陰影範囲が 1 側肺の 1/10 程度
4	3 と 5 の中間
5	陰影範囲が 1 側肺の 1/3 程度
6	5 と 7 の中間
7	陰影範囲が 1 側肺の 2/3 程度
8	陰影範囲がほぼ 1 側全肺野
9	8 と 10 の中間
10	陰影範囲が両肺ほぼ全域にわたるもの

陰影がきわめて濃厚なものは 1 点加算。

陰影が 2 カ所以上のものは陰影の合計により判定する。

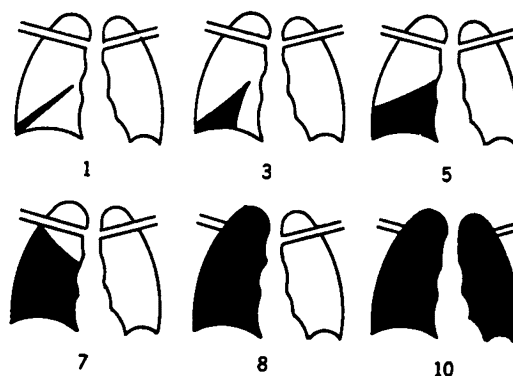


図. 陰影の拡がりとはスコアの凡例

2) 基礎疾患・合併症の重症度

基礎疾患や合併症の有無、およびその種類や程度は、感染症（肺炎）の発症や経過に大きな影響をおよぼす場合がある。したがって、それらを的確に把握しておくことは、治療効果の判定や試験の運用上の重要な要素の 1 つである。その判定は、以下の基準に従って行われる。

軽 症：感染症（肺炎）の発症，経過に影響をおよぼさないと考えられるもの（たとえば，高血圧，高脂血症，軽度の肝機能障害など）

中等症：感染症の発症，経過に影響をおよぼす可能性があるが，とくに重大と考えられないもの（たとえば，軽度の慢性閉塞性肺疾患，コントロールされた糖尿病，慢性腎炎など）

重 症：感染症の発症，経過および治療効果に重大な影響をおよぼすと考えられるもの（たとえば，膠原病，白血病，進行癌などの悪性疾患，うっ血性心不全，呼吸不全を伴う慢性気道疾患など）

3) 患者重篤度

感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度の組み合わせから以下のように患者重篤度が判定される。患者重篤度はやはり感染症の経過に大きな影響をおよぼし，かつ新規抗微生物薬の特性を知る上での背景因子の 1 つとして重要でもあるので，のちに述べる臨床効果判定に際しては，その各々の重篤度による層別の解析も必要である。

原則的に重症の基礎疾患・合併症を有する肺炎例は，感染症そのものの重症度が中等症あるいは軽症でも，患者重篤度は重く，通常抗微生物薬の臨床評価には不適である。したがってこれらの症例は，特定の試験設定（たとえば，重度の免疫不全例にのみ発症し得る特定の病原体に対する治療薬の試験など）で別途に評価されるべきである（表 7 の網掛け部分）。

表 7. 肺炎の患者重篤度

		感染症重症度		
		軽 症	中等症	重 症
基礎疾患 合併症 重症度	無	軽 度	中等度	重 度
	軽 症	軽 度	中等度	重 度
	中等症	中等度	中等度	重 度
	重 症	重 度	重 度	重 度

5. 有効性判定基準

新規抗微生物薬の有効性の判定は，以下の微生物学的効果判定および臨床効果判定で行われる。以下にその各々の判定基準を示す。

1) 微生物学的効果判定基準

肺炎の起炎病原体の決定は必ずしも容易ではない。肺炎の発病初期においては，喀痰（膿性痰）がほとんど喀出されないことが少なくない。その結果，抗微生物薬投与開始前に，病原体分離のための良質の検体を採取し得ず，起炎病原体を把握し得ないことが少なくない。しかしながら，抗微生物薬の臨床効果判定に際しては，起炎病原微生物の消長を把握することが極めて重要であるので，喀痰喀出のない症例においても，生理食塩液の吸入などによる喀痰喀出の促進を試みるなど，起炎病原体の分離に努力する必要がある。一部の肺炎（例えば，肺炎球菌や黄色ブドウ球菌などによる）では，血液培養も起炎病原体の決定に有用である。

また，すでに抗微生物薬が投与された症例においては，起炎病原微生物の分離がさらに困難となるので，抗微生物薬の臨床評価の対象としては，発症後抗微生物薬が投与されていない症例を選択することが望まれる。さらに，肺炎の起炎病原体には，一般細菌培養検査では培養し得ない特殊病原体（たとえば，レジオネラ，マイコプラズマ，クラミジアなど）も含まれる。とくにこれらの関与が高いと考えられる肺炎を対象とする試験では，特殊培地や選択培地の応用，あるいは血清抗体価測定による補助診断の活用なども重要であるので，事前にその応用や適応の範囲を取り決めておくべきである。例えばマイコプラズマ肺炎では，病初期と回復期（通常は 2 週間後）のペア血清で抗体価が 4 倍あるいはそれ以上上昇している場合や，単血清で CF 抗体価が 64 倍あるいはそれ以上か，HA 抗体価が 320 倍あるいはそれ以上であれば，マイコプラズマ肺炎と診断する。クラミジアでは CF 抗体価が同様に，ペア血清で 4 倍あるいはそれ以上上昇するか，単血清で 16 倍以上であれば診断できる。また，血清の寒冷凝集素価も同時に上昇するが，本検査は，他の要因でも上昇することがあるので，マイコプラズマ感染症では補助的診断にとどめる。なお，寒冷凝集素価のみが上昇し，マイコプラズマやクラミジアなどの特異抗体価の上昇を伴わない，いわゆる，非定型肺炎や異型肺炎などについては新規抗微生物薬の臨床評価に際して，その定義，症例採用の是非などの取り扱いもあらかじめ明確にしておくべきである。

起炎病原微生物を確認し得た症例においては，抗微生物薬投与開始 3 日後，7 日後，治療終了日（最長 14 日後）における消長を観察し，微生物学的効果判定を行う。

微生物学的効果判定基準に関してはⅡ-5-1)の項に準じる。

2) 臨床効果判定基準

抗微生物薬の臨床効果の判定は、以下の基準で有効、無効および判定不能に評価される(表8)。

表8. 肺炎の有効性判定基準

	有効 (下記4項目中3項目以上満足)	無効	判定不能
体温	<37℃に低下	有効の基準を 満たさないもの	各項目の判定 不可能なもの
胸部X線点数	前値の70%以下に低下		
白血球数	<9,000に低下		
CRP	前値の30%以下に低下		

上記4項目中3項目以上を満たすもので、3項目のみを満たす場合は残る1つも増悪を認めないものを有効と判定する。

臨床効果の判定は3日後(抗微生物薬投与開始72時間後)および7日後に行う。試験薬の投与は原則的には7日間で終了されるべきである。ただし、重症の肺炎例や、中等症以上の基礎疾患・合併症を有する肺炎では、7日以内に上記の全ての項目を満足する結果が得られない場合もあり得るので、体温の正常化、CRP値、胸部X線の改善傾向がみられ、試験薬が有効に作用しつつあると判定される場合は、最長14日間までの試験薬の継続投与が認められ、その期間内で規準が満足された時点で有効と判断して良い。ただし、基礎疾患のために臨床検査値の完全な正常化、もしくは有効基準に達することが不可能と考えられる場合(とくに、体温やCRP値)には、肺炎発症前値に復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。その場合は肺炎発症前の記録など客観的な根拠を示す必要がある。

上記のように、抗微生物薬の肺炎に対する有効性の評価には、効果発現までの時間(日数)も重要な要素であり、治療開始後3日後にも効果を評価し、その改善の速さを合わせて評価するべきである。他方、効果が不十分な場合(無効)、その評価は治療7日後になされることは不自然であり、より早期に見きわめ、試験薬の投与を中止し、他の抗微生物薬投与に切り換えるなど適切な対応が取られるべきである。

6. 最終評価

抗微生物薬の臨床評価は、序論3-3)で述べたようにその投与終了時の有効性の判定を以て行われるが、病態、病原微生物によっては治療終了後も一定期間の経過観察を必要とする場合がある。たとえば基礎疾患を有する患者での重症肺炎、マイコプラズマやクラミジア肺炎などでは、臨床的および微生物学的に有効と考えて治療を終了した後に、同じ病原体によって肺炎が再増悪することがあり得るからである。その場合、抗微生物薬の治療効果は満足すべきものとは評価し難い。したがって、一定期間を置いた診察や検査は重要である。その経過観察の期間については肺炎では治療終了後1週間程度が適当と考えられ、その時期において最終評価を行うことが望ましい。

さらに、新しい抗微生物薬が既存の類似薬と比較して同等かそれ以上の利点を有することを証明するためには同時に安全性や経済性などについても十分に評価されるべきである。たとえば、肺炎に対しても既存の類似薬と同等の有効率が示された場合でも、それがより早い時期に達成されたり、より少ない副作用出現率で得られれば、それはより勝れた成績と評価されるべきである。

また、宿主条件や起炎微生物確認の有無や種類別に層別解析を加えることの必要性もすでに述べたが、特定の条件下で既存の類似薬に勝る効果を証明することも同様に重要である。ただし、これらの解析項目と解析方法はあらかじめプロトコールに目的や方法として明記しておかなければならない。

Ⅳ. 慢性肺疾患の急性増悪

1. はじめに

慢性の肺疾患を有する患者にみられる急性増悪のほとんどは感染症であり、しかも主要な起炎微生物は抗微生物薬による治療の対象となる細菌である。この項では抗微生物薬の臨床試験にふさわしい症例の選択の指針と起炎微

生物の判定, また有効性の判定基準について記述する。

2. 疾患概念と抗微生物薬の臨床評価に対する適応

慢性気管支炎, 慢性肺気腫, 気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎など気道防御能の低下した慢性肺疾患患者はたびたび微生物感染による症状の急性増悪がみられ, 抗微生物薬による治療が必要となる。しかもこの疾患群においては急性増悪による臨床的重篤度(呼吸困難や心不全症状など)は感染そのものよりも肺や心臓の基礎疾患・合併症の重症度に左右されるという特徴を有する。

細菌による急性増悪の際には必ず咳嗽とともに膿性気道分泌物である喀痰の変化がみられ, 感染症の診断に非常に有用である。よって感染による増悪を疑ったばあいは喀痰量の測定や膿性度(膿性, 粘膿性, 粘性)の観察が重要である。さらに適切に採取された喀痰などの気道分泌物を検査材料とした場合, 起炎細菌の判明率が高い。

本来抗微生物薬の評価は起炎微生物の消失が一義的であり臨床的改善はそれに随伴する。そこでこの疾患群における新規開発の抗微生物薬の効果を確認するためには, 目標となる起炎微生物ができる限り明確にされる必要があり, 薬物の評価には微生物学的効果が重要視されるべきである。感染増悪を起こす起炎菌としてはインフルエンザ菌, 肺炎球菌(その他の連鎖球菌), モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 黄色ブドウ球菌の他に肺炎桿菌, 緑膿菌, 嫌気性菌なども関与することが報告されており, これらは抗微生物薬による治療の対象である。これらの細菌のうちでメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌などのグラム陰性桿菌をのぞけば市中感染の起炎微生物として認められる場合が多い。一方, 緑膿菌や MRSA は比較的重症の呼吸器基礎疾患を有する患者に持続感染し, 長期にわたり喀痰より分離される症例もみられる。

従来の評価法は患者の臨床症状(例えば発熱), 血液・血清学的検査(末梢白血球数, CRP)などの改善度に重きが置かれ, 起炎微生物に対する薬物の効果を重視したものではなかった。そこで今回の抗微生物薬評価においては投与開始 3 日後と 7 日後における起炎微生物に対する微生物学的効果と臨床的效果を判定・評価することにより改善の速度におよぼす薬剤の影響を解析することとした。発熱などの臨床症状や血清 CRP 増加, 末梢白血球数(白血球)増加も感染増悪の診断に有用であるが, 発熱や白血球の増加はすべての急性増悪患者においてみられるものではない。発熱は感染の重要な徴候であるが従来の試験薬データの分析では 30-40 % の急性増悪患者では認められず, 白血球が増加しない例も 40 % に認められる。

補助的診断法として赤沈値, 胸部 X 線, 動脈血液ガス分析なども有用である。

3. 評価対象採用基準

新しく開発された抗微生物薬は後述する臨床症状や検査結果に基づき, 臨床的あるいは微生物学的効果が判定される。抗微生物薬の効果を正確に評価するためには明らかな臨床症状の増悪とともに血液検査所見における炎症反応の亢進と, 起炎菌が明確であることが望ましい。

(採用条件)

病歴や胸部 X 線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し, 慢性肺疾患の存在が確認されていることが必要であること。

さらに採用の必須条件として,

- 1) 咳嗽・痰のあらたな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化
- 2) CRP の増加 (≥ 0.7 mg/dl, あるいは施設上限値をこえるもの)

これに加え下記の項目の条件を満たしていることが望ましい。

- 3) 起炎菌が明確であること
- 4) 発熱 ($>37^{\circ}\text{C}$)
- 5) 末梢白血球数増多 ($\geq 8,000/\text{mm}^3$, あるいは施設上限値をこえるもの)

4. 重症度判定基準

慢性肺疾患患者の急性増悪時の患者重篤度は感染症の重症度のみならず基礎疾患・合併症の重症度の影響をうける。これらの患者は非感染時においても呼吸器の予備力が低下しているので感染増悪時は気道の炎症のため呼吸障害が増幅される。基礎疾患・合併症としては感染症の発症, 経過に影響をおよぼさない軽症のものから, 重大な影響をおよぼすものまでであるが, 特に呼吸不全, あるいは心不全を有する場合は重症化しやすいので注意が必要である。

感染症の重症度としては病原微生物に対する生体の炎症反応である発熱, 末梢白血球数, CRP が指標として有用

である。ただし重症の基礎疾患を肺に有する（重度のびまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、陳旧性肺結核、或いは気管切開など）患者における持続的緑膿菌感染患者の増悪時は、これらの指標が著明に増加しないにも拘わらず、呼吸困難など臨床症状が重篤であることもしばしば経験するところである。

1) 感染症重症度

慢性肺疾患の急性増悪での感染症重症度は表 9 に示したように、発熱、末梢白血球数、CRP を指標として分類する。

表 9. 慢性肺疾患の急性増悪の感染症重症度

	軽 症 (下記項目全て満足)	中等症	重 症 (下記項目全て満足)
発熱 (℃)	<37.5	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥39
末梢白血球数 (/mm ³)	<10,000		≥15,000
CRP (mg/dl)	<5		≥10

上記各項目については、治療開始当日と前日の値の双方が評価可能な場合、その両者を比較してより高い値を選択する。但しこれらの指標、特に発熱、末梢白血球数の増加や CRP 増加は基礎疾患・合併症によるものではないことが前提である。

2) 基礎疾患・合併症の重症度

- 軽症：軽度（Hugh-Johns I 程度）の慢性肺疾患（慢性気管支炎、慢性肺気腫、気管支拡張症など）や心疾患を有するがその他の合併症がないかあるいは感染症の経過に影響をおよぼさない合併症（たとえば軽度の高血圧、高脂血症、肝機能障害）を有する場合。
- 中等症：中等度の慢性肺疾患（H-J；Ⅱ～Ⅲ程度）や軽度（潜在性）の心不全または感染症の経過に特に重大と考えられない合併症（たとえばコントロールされた糖尿病や慢性腎炎）を有する場合。
- 重症：呼吸不全を伴う慢性肺疾患（H-J；Ⅳ～Ⅴ程度）やうっ血性心不全を有する場合、あるいは感染症の経過に重大な影響をおよぼす合併症（たとえばコントロール不良の糖尿病（ケトアシドーシス）、膠原病、気管切開（人工呼吸）、進行癌など）を有する場合。

特に基礎疾患・合併症が重症例における感染増悪は難治性、重篤である場合が多く、臨床試験は別途企画されたプロトコールによって行なわれるのが望ましい。このような重度症例が多数試験例として組み入れられると適切な薬剤の評価ができなくなる可能性が生じる（表 10 の網掛け部分）。

表 10. 慢性肺疾患の急性増悪の患者重篤度

		感染症重症度		
		軽 症	中等症	重 症
基礎疾患・合併症の重症度	軽 症	軽 度	中等度	重 度
	中等症	中等度	中等度	重 度
	重 症	重 度	重 度	重 度

3) 患者重篤度

感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度の組み合わせから表 10 のように患者重篤度が判定されるが、患者重篤度は感染症の経過に大きな影響をおよぼすので、臨床効果判定に際しては、重篤度による層別の解析も必要である。

原則的に重症の基礎疾患・合併症を有する症例は、感染症そのものの重症度が中等症あるいは軽症でも、患者重篤度は重く、通常抗微生物薬の臨床評価には不適である（表 10 の網掛け部分）。

5. 有効性判定基準

抗微生物薬の特性を評価するにはまず起炎微生物が明らかであることが前提で、起炎微生物を確定するための努力が必要である。*in vitro* 抗菌力が実際の感染症治療においてどの程度反映されるかを検討するための評価項目として、臨床所見とともに抗微生物薬投与後も起炎菌の推移を検討することが求められる。すなわち抗微生物薬投与開始後 3 日と投与終了直後（7 日後または最長 14 日）に微生物学的効果判定および臨床効果判定を行う。このうち 3 日後の判定は抗微生物薬の効果発現の速度や試験薬の継続可否を判定する目的で行う。

1) 微生物学的効果判定

起炎微生物を検出する場合にもっとも重要なことは適切な気道分泌物の採取である。多くは喀痰を用いて検査が行なわれるがその際膿性成分を含む（黄色あるいは緑色）喀痰をグラム染色し培養すべきである。特に抗微生物薬投与前の気道分泌物のグラム染色による観察は有益で、一定量以上の好中球とそれに貪食された細菌があれば、起炎菌の迅速な推定が可能となり、培養結果とあわせてより正確な起炎菌判定に役立つ。通常粘性痰は慢性気管支炎や慢性肺気腫患者などの感染のない安定期にも喀出されるが、感染の兆候があった場合の粘性痰の増加はウイルス感染による場合が多く、抗微生物薬の投与や評価の対象とはならない。また唾液を多く混入する粘性痰は偽陰性になるおそれがあるので、医療従事者や患者教育等により質の高い検体の採取が望まれる。検体採取には TTA (trans tracheal aspiration) や気管支鏡を用いて気道分泌物を採取する方法もある。

細菌の分離培養は血液寒天培地とチョコレート寒天培地を併用することによってほとんどの好気性菌が分離可能である。血液培養は肺炎と異なり、慢性肺疾患の急性増悪では有用ではない。また喀痰からの抗原検出はそれのみでは単に上気道における定着との区別が出来ないので診断法としては不適である。

微生物学的効果判定に際してはⅡ-5-1) の項を参照する。

抗微生物薬の特性として *in vitro* の MIC 以外に MBC (殺菌力) がある。これらの臨床的反映は患者病巣からの除菌速度である。その方法として、喀痰など病巣由来の検体を薬剤投与後できるだけ経時的に採取する。たとえば抗微生物薬投与開始 3 日後に患者から得られた検体をグラム染色、培養することで除菌の速度を客観的に評価できる。また菌数を定量的に評価することにより更に詳細な抗微生物薬の効果が分析できる。加えて患者に抗微生物薬を投与した際の血中、病巣中（喀痰などの病巣由来気道分泌物）の薬剤濃度と患者から得られた起炎微生物の MIC や MBC を検討することにより、薬物動態を含めた有益な情報が得られる。

2) 臨床効果判定基準

抗微生物薬が奏功した場合、少なくとも咳嗽の改善とともに喀痰量が抗微生物薬投与以前の半量以下に減少し、膿性度が膿性痰から粘膿性痰または粘性痰へ、あるいは粘膿性痰が粘性痰へ改善する。これら喀痰性状改善のグラム染色における反映は、好中球の減少、消失、また起炎微生物の減少や形態変化、あるいは消失として観察される。慢性肺疾患の急性増悪においては起炎微生物のほとんどが細菌であり、起炎菌の検出率を上昇させるためには良質の気道分泌物の培養が極めて重要である。その意味からも従来軽視されがちであった喀痰の性状・量の変化の観察は必須の項目である。発熱はすべての急性増悪者にみられるわけでない（従来の抗微生物薬試験成績では約 40 % が 37℃ 以下）が、発熱がみられた場合は正常体温への復帰が有効の条件である。

血液・血清学的検査では末梢白血球数と CRP が臨床症状とともに判定の指標として重要である。CRP はより鋭敏で化学療法効果を追跡するのに有用である。有効性の判定には白血球数の正常値への復帰、CRP の改善または陰性化をもって有効とする。ただし従来の抗微生物薬試験データの解析から慢性肺疾患の急性増悪時には白血球が増加しない例 (<8,000/mm³ が約 40 %) や CRP 増加の明確でない症例 (0.7 mg/dl 以下が 5 %) が認められるので、このような場合は臨床症状（咳嗽・痰など）を重視すべきである。また末梢白血球数や CRP は基礎疾患（膠原病など）の影響をうけ増減することがあるのでこのような患者での試験薬の評価は慎重さが求められる。

以上より、慢性肺疾患の急性増悪の有効性判定基準を表 11 に示す。

表 11. 慢性肺疾患の急性増悪の有効性判定基準

	有効条件
咳嗽・喀痰	痰膿性度の改善：膿性が粘膿性や粘性へ、または粘膿性が粘性へ変化 痰量の減少（定量的場合は 50 % 以下に減少） 咳嗽の減少
CRP	投与前の 50 % 以下に減少または陰性化
体温	<37℃ への改善
白血球数	<8,000/mm ³ への改善、あるいは施設の正常値への改善

上記項目のうち咳嗽・喀痰の改善は必須であり、かつ他の 3 項目中 2 項目を満足し、残りの項目も増悪が認められないものを『有効』とする。上記の判定基準に達しない場合は『無効』とする。また、各項目の判定が出来ない場合は『判定不能』とする。

臨床効果の判定は原則として 3 日後（抗微生物薬投与開始 72 時間後）および 7 日後に行う。抗微生物薬投与開

始 7 日後の試験薬の効果判定は有用である。これまで得られた抗微生物薬の臨床試験成績の解析結果によれば抗微生物薬が有効であれば起炎微生物は投与後 7 日間以内に消失している。抗微生物薬が有効であれば、中止後わずかに残存する症状や血液・血清学的検査所見も非増悪時の安定した状態に復帰している。すなわち試験薬の臨床効果判定を行なうに適した投与日数は原則的に 7 日間以内で充分である。7 日以上 14 日目まで継続して薬剤を投与した症例における 14 日目判定を 7 日目判定と比較した場合においてもその評価は変わっていない（菌交代症を起こした場合を除く）。

7 日間を越えて長期に投与する必要がある場合は起炎菌の消長に充分注意し（例えば緑膿菌）、菌交代や耐性化が懸念されたり、無効であれば速やかに中止、あるいは薬剤の変更を行なう。一方薬剤投与開始 3 日後に上記判定を行うことで改善の速度が評価できる。従来の試験薬評価において著効と判定された症例の殆どは 3 日後に上記の有効条件を満たしていたものである。

6. 最終評価

慢性肺疾患患者の急性増悪に対し抗微生物薬投与後起炎菌が消失し、有効と判定され薬剤投与を中止した後に再出現あるいは再感染する場合がみられることがある。したがって、試験薬投与終了後に一定期間の診察や検査を行うことはときとして重要である。この経過観察の期間は治療終了後 1 週間程度が適当と考えられるが、プロトコルにあらかじめ規定しておくことが望ましい。なお、再燃か再感染かを正確に判定するには薬剤投与中止直後の気道分泌物の検査（塗抹染色、培養）が有用で、特に定量的に評価して微量の細菌まで検出できれば再出現か再感染かが正確に判断できる。

おわりに

この「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」は現行の新規抗菌薬の開発試験で行われている臨床評価法とは大きく異なっているところが多い。この「案」は現在の試験をとりまく内外の事情を取り入れ、すでに述べたような長期の年数と膨大な資料の収集とその解析をもとにして作成されたものである。今後新たに開発される新規抗微生物薬臨床評価においては本基準に従って行われることを強く希望するものである。その中で本基準が漸次改良されていくことを期待する。

なお、種々の基準の設定根拠となった資料は多量であるので、ここには示されていない。それぞれの担当委員から改めて別途、本学会雑誌に発表されることになっている。