

【抗菌薬臨床評価法制定委員会（呼吸器系）報告】

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法策定の根拠とその検証

—1. 急性上気道感染症群—

渡辺 彰・三木 文雄・大泉耕太郎・力富 直人
古賀 宏延・二木 芳人・草野 展周・齋藤 厚
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

(平成 10 年 8 月 26 日受付・平成 10 年 10 月 20 日受理)

本論文の目的は、日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会の呼吸器系委員会（以下、本委員会）が本誌（vol.45: 762～778, 1997）に報告した「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」で設定した診断基準、重症度判定基準および有効性判定基準の策定根拠を、急性上気道炎群の例において示すことである。新基準では、臨床評価の対象となる急性上気道炎群として急性咽頭炎、急性扁桃腺および急性気管支炎の 3 疾患をあげたが、基準設定に今回用いたのは抗菌薬の開発試験時に集積された 2,257 例である。この群の治験症例のほとんどは担当医の判断によって選択された症例であり、本委員会の設定した新診断基準に合致する率は 67%（1,518/2,257）と低かった。しかし、本委員会が評価すべき項目とした起炎微生物の検索、白血球数、杆状核球、CRP、体温をすべて測定した 1,172 例における合致率は 81%（947/1,172）と高かった。担当医の重症度判定では、経口薬群と注射薬群に乖離が見られると共に中等症がもっとも多かったが、新基準による判定では軽症例がもっとも多かった。すなわち、新診断基準に合致した 1,518 例では、担当医判定による軽症/中等症/重症の分布は 41%/50%/9%であり、新基準による判定では同様に 50%/39%/10%であった。臨床効果判定に関しては、新基準が主要評価日とした 7 日後に評価項目を測定し得た例は少なくなかったが、解析に用いることができた 234 例では、担当医判定と新基準による判定の合致率が 85～93%と高かった。以上より、急性上気道炎群における新規抗微生物薬の臨床評価法としての新しい基準はいずれも妥当であり、今後、有効に使われるべきであるが、医療技術の進歩と抗微生物薬の新たな開発によって起炎菌と治療効果の変化が予想されるので、見直しを絶えず行うことが必要と考える。

Key words: 呼吸器感染症, 上気道感染症, 急性気管支炎, 抗微生物薬, 臨床評価法

わが国では、1989 年 10 月に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP: good clinical practice）」が厚生省により制定され¹⁾、翌 1990 年 2 月から施行された。1993 年 6 月の第 41 回日本化学療法学会総会（以下、本学会）では、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、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²⁾、およびこれに 95%以上の整合性をもたせた 1993 年の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³⁾が紹介された。前者では、呼吸器感染症における新規抗感染薬の臨床評価法もあわせて報告された⁴⁾。また、新規医薬品の開発をめぐる種々の規制に対する国際ハーモナイゼーションの機運も高まり、1991 年から 1 年おきに日米欧 3 極間で ICH（International Conference on Harmonization）国際会議が開催されている。

このような内外の動向を背景に、本学会では 1993 年 6 月

の総会後に、特別委員会として「抗菌薬臨床評価法制定委員会」が設けられ、その分科会として「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 つが設けられた。抗菌薬臨床評価法制定委員会の目的は、わが国における新規抗微生物薬の目ざましい開発に比し遅れている臨床評価法を、国際的ハーモナイゼーションを視野に入れてあらたに制定することである。その総論は、著者らの構成する呼吸器系委員会（以下、本委員会）により、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²⁾を参照しつつ作成され、1996 年 5 月の第 43 回本学会総会で「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」として報告され⁵⁾、1 年後に発効した。この一般指針は、この時期に砂川ら⁶⁾が、厚生科学研究費補助金によって同様な作業を行って作成した「院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する研究」の中の、『新規抗微生物薬の臨床評価の在り方について』の報告との整合性を図りながら作成されたものである。

本委員会はさらに、各論である「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」の作成を試み、1997年6月の第44回本学会総会と本誌(vol.45: 762~778, 1997)で『案』として報告した^{7,8)}。内容は、Ⅰ. 序論、Ⅱ. 急性上気道炎群、Ⅲ. 肺炎、Ⅳ. 慢性肺疾患の急性増悪、にわかれており、評価に必要な基準としたのは、いずれの疾患群においても診断基準(評価対象採用基準)、重症度判定基準、および有効性判定基準の3つである。

本委員会には、これらの基準の策定根拠を明らかにする責務があり、本稿ではまず急性上気道炎群を取り上げて、上記3基準の策定根拠を示すこととした。新基準の策定に用いた臨床例は、抗菌薬の開発治験時に集積された急性上気道炎群の2,257例であるが、実際の作業では、これらの症例を多方面から解析し、その結果から妥当と思われる仮の基準を設定した後、再び各症例について主治医判定との異同を検討して修正を加えた。その結果、上述の臨床評価法(案)が作成されたわけであるが、本稿ではその作業過程を述べることによって策定根拠を示すのではなく、新しく設定した基準の妥当性を検証することによってその有用性を明らかにする方法をとった。なお、解析結果の一部はすでに報告した⁹⁾。

Ⅰ. 対策と方法

1. 上気道感染症群における臨床評価法の基準

妥当性の検討の対象とした急性上気道感染症群の新しい臨床評価基準^{7,8)}(以下、新基準)は次のようである。

1) 評価対象作用基準

抗菌薬臨床評価の対象として適格な細菌性急性上気道感染症群は、臨床症状・所見を確実に有する症例のうち、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、膿性痰など)が採取される例、を必ず満たし、②白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、③杆状核球 $\geq 10\%$ 、④CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ 、または施設の上限值を越えるもの、⑤体温 $\geq 37^\circ\text{C}$ 、の4項目中2項目以上を満たすことが必要である。同様に、抗微生物薬の臨床評価の対象として適格なマイコプラズマあるいはクラミジアによる急性上気道感染症群は、臨床症状・所見を確実に有する症例のうち、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、を必ず満たし、②白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、③杆状核球 $\geq 10\%$ 、④CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ 、または施設の上限值を越えるもの、⑤体温 $\geq 37^\circ\text{C}$ 、⑥

持続する咳、⑦咽頭痛、の6項目中3項目以上を満たすことが必要である。

2) 重症度判定基準

急性上気道感染症群において軽症とは、前記の評価対象の採用基準に合致した例の中で、①体温が 37.5°C 未満、②白血球数が10,000未満、③CRPが 4.0 mg/dl 未満の2つ以上を満足する例である。重症は、①体温が 38.6°C 以上、②白血球数が15,000以上、③CRPが 10.0 mg/dl 以上の2つ以上を満足する例であり、中等症は、軽症と重症のいずれにも該当しない症例である。

3) 有効性判定基準

有効性判定では改善速度の評価が重要なので、3日後と7日後に微生物学的効果と臨床効果の2つを判定する。微生物学的効果は、抗菌薬の臨床評価に関する一般指針(案)⁹⁾の判定基準に従う。起炎微生物が非細菌性(マイコプラズマやクラミジアなど)の場合や重症例などでさらに継続投与を要した例では、最大14日間を限度として最終日判定を行い、3日後判定と7日後判定を補足する。臨床効果は有効と無効の2段階で判定する。細菌性急性上気道感染症群では、①体温の 37°C 未満への改善、②白血球数の $8,000/\text{mm}^3$ 未満への改善、あるいは施設の正常値への改善、③CRPの前値の30%以下への改善、の3項目すべてを満足するか、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する。非細菌性(マイコプラズマやクラミジアなど)急性上気道感染症群では、①体温の 37°C 未満への改善、②白血球数の $8,000/\text{mm}^3$ 未満への改善、あるいは施設の正常値への改善、③CRPの前値の30%以下への改善、④持続する咳の消失、⑤咽頭痛の消失、の5項目すべてを満足するか、5項目中3項目あるいは4項目を満足し、かつ他の2項目あるいは1項目の増悪が認められない例を有効とする。以上の2つの群において、いずれの時点でも上記の判定基準に達しないものは無効と判定し、なん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。

2. 検討対象疾患

わが国における最近の開発治験で集積された急性上気道感染症の例を対象とした。急性上気道感染症には普通感冒から咽後膿瘍、あるいは急性気管支炎まで種々の病型が含まれるが、例数の多い急性咽頭炎、急性扁桃炎および急性気管支炎の3疾患を解析の対象とした。それぞれ273例、1,011例、973例の計2,257例である。ただし、急性上気道感染症群では二重盲比較試験は過去にほとんど行われておらず、対象とした例はすべて担当医が抗菌薬の臨床評価にふさわしいと判断して治験に組み入れた症例である。また、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部位から言えば下気道感染症に含まれるが、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の

で⁵⁾、今回の検討対象とした。なお、上記の例の中でマイコプラズマ感染症とクラミジア感染症の確定診断が得られている例はきわめて少数であり、層別解析は行わなかった。ただし、上記の症例とは別に、血清抗体価の有意変動や PCR 法などを用いた抗原検出法によってマイコプラズマ感染症とクラミジア感染症の診断が確定している急性咽頭炎 7 例と急性気管支炎 16 例の計 23 例 (sparfloxacin 投与 12 例および roxithromycin 投与 11 例) を集積することができたので、別途解析した。

3. 対象症例

上記の 2,257 例を系統別・剤型別に 4 群にわけたが、各群の薬剤ごとの例数は以下のとおりである。第 1 群は経口キノロン薬の 6 剤であり、grepafloxacin が 101 例、prulifloxacin が 132 例、pazufloxacin が 140 例、gatifloxacin が 69 例、fleroxacin が 181 例、levofloxacin が 147 例の計 770 例である。第 2 群は経口セフェム薬の 6 剤であり、cefditoren pivoxil が 186 例、cefcapene pivoxil が 208 例、cefdinir が 214 例、cefodoxime proxetil が 215 例、cefetamet pivoxil が 100 例、cefotiam hexetil が 94 例の計 1,017 例である。第 3 群は注射用セフェム剤の 4 剤であり、cefepime が 55 例、cefozopran が 64 例、cefosis が 58 例、cefluprenam が 68 例の計 245 例である。第 4 群は注射用カルバペネム薬の 2 剤で、panipenem/betamipron が 69 例、meropenem が 156 例の計 225 例である。以上を Table 1 に示した。マイコプラズマ感染症とクラミジア感染症の計 23 例は、sparfloxacin が 12 例、roxithromycin が 11 例であった。

4. 解析項目と解析方法

上記の症例において、急性上気道感染症群の新基準⁷⁾に定められた評価対象採用基準、重症度判定基準、有効性判定基準、の 3 項目に合致する割合を、疾患ごとに検討した。ただし、重症度基準については前記の解析に加えて、経口薬と注射薬との 2 群に分けて、担当医判定の重症度別に体温、白血球数、CRP の分布を検討した。また、有効性判定基準の検討では、7 日後判定の結果を解析の対象としたが、7 日後に評価項目が不足して判定し得ない例において最終日に判定が可能なおの場合はその判定結果をかわりに用いた。

II. 結 果

1. 新しい評価対象採用基準への合致率

新しい評価対象採用基準に合致する割合を Table 2 に疾患別に示した。(Table 2-a) に示すように、調査例中の合致例と合致率はそれぞれ、急性咽頭炎が 273 例中 170 例 (62%)、急性扁桃炎が 1,011 例中 651 例 (64%)、急性気管支炎は 973 例中 697 例 (72%) であり、全体では 2,257 例中 1,518 例 (67%) であるが、これは評価項目の一部が測定されていない例も母数に

Table 1. Distribution and number of cases with acute upper respiratory tract infections classified according to antimicrobial agents administered

Drug group	Number of cases
Oral quinolones	770
grepafloxacin	101
prulifloxacin	132
pazufloxacin	140
gatifloxacin	69
fleroxacin	181
levofloxacin	147
Oral cepheems	1,017
cefditoren pivoxil	186
cefcapene pivoxil	208
cefdinir	214
cefodoxime proxetil	215
cefetamet pivoxil	100
cefotiam hexetil	94
Parenteral cepheems	245
cefepime	55
cefozopran	64
cefosis	58
cefluprenam	68
Parenteral carbapenems	225
panipenem/betamipron	69
meropenem	156
Total	2,257

含めての成績である。評価項目の一部が測定されていない例 (急性咽頭炎 118 例、急性扁桃炎 666 例、急性気管支炎 301 例) は、疾患では急性扁桃炎に多く、評価項目の中では特に杆状核球数を測定していない例が多かった。Table 2-b) に示すように、評価項目をすべて測定した例 (急性咽頭炎 155 例、急性扁桃炎 345 例、急性気管支炎 672 例) における合致例と合致率はそれぞれ 131 例 (85%)、305 例 (88%) および 511 例 (76%) であり、全体では 1,172 例中 947 例 (81%) と、評価項目不測定例の場合より高かった。また、評価対象採用の新基準に合致しなかった例の多くは、膿性検体が得られていないなどで微生物学的検査が不十分な例 (急性咽頭炎で 48 例、急性扁桃炎で 58 例、急性気管支炎で 168 例) や平熱の例 (急性咽頭炎で 44 例、急性扁桃炎を 149 例、急性気管支炎で 264 例)、CRP が正常範囲内を示した例 (急性咽頭炎で 57 例、急性扁桃炎で 117 例、急性気管支炎で 190 例) などであった。

2. 新しい重症度判定基準への合致率

1) 担当医判定の解析

経口薬の例 (1 群 + 2 群) と注射薬の例 (3 群 + 4 群) について、担当医判定の 2,257 例における重症度別の体温、白血球数、CRP の分布を疾患別に Fig. 1 の a) ~c) に示した。いずれの項目に関しても、経口薬群の

Table 2. Distribution of cases which were enrolled to set up new diagnostic criteria of acute upper respiratory tract infections

a) 2,257 cases selected by investigators

Diseases	Number of cases	Are new inclusion criteria fulfilled ?	
		yes	no
Pharyngitis	273	170 (62 %)	103 (38 %)
Tonsillitis	1,011	651 (64 %)	360 (36 %)
Bronchitis	973	697 (72 %)	276 (28 %)
Total	2,257	1,518 (67 %)	739 (33 %)

b) 1,172 cases in which 5 laboratory examinations* were performed

Diseases	Number of cases	Are new inclusion criteria fulfilled ?	
		yes	no
Pharyngitis	155	131 (85 %)	24 (15 %)
Tonsillitis	345	305 (88 %)	40 (12 %)
Bronchitis	672	511 (76 %)	161 (24 %)
Total	1,172	947 (81 %)	225 (19 %)

*New inclusion criteria require five laboratory examinations, i.e., microbiological study, white blood cell counts, stab count, C-reactive protein level and body temperature for the evaluation of new antimicrobial agents.

軽症例と中等症例では差が小さい一方で、経口薬群の重症例と注射薬群の軽症および中等症例とは近似した値を示したが、この傾向は急性扁桃炎で顕著であった。

2) 新基準との合致率

新しい選択基準に合致した症例のみを用いて、担当医の重症度判定が今回の新しい重症度基準による判定とどのように合致するかを、疾患別に Table 3 の a) ~ c) に示した。急性咽頭炎における軽症/中等症/重症の分布の比率は担当医判定で 54%/44%/3% であり、新基準判定では 61%/28%/11% であった。同様に急性扁桃炎では担当医判定で 18%/63%/20%、新基準判定で 34%/50%/16% であり、急性気管支炎では担当医判定で 59%/39%/1%、新基準判定では 63%/32%/5% であった。3 疾患を合わせた計 1,518 例における分布は、担当医判定が 620 例 (41%)/756 例 (50%)/142 (9%) であり、新基準判定では 764 例 (50%)/596 例 (39%)/158 (10%) であった。担当医の重症度判定と新しい重症度基準による判定が合致した率は、急性咽頭炎で 52%、急性扁桃炎で 45%、急性気管支炎で 63% であり、合致率は総じて高くはなかった。急性扁桃炎では、今回の重症度基準による判定より担当医判定の方が重症であった例数が計 239 例を数え、担当医判定の方が軽症であった例数の 118 例のほぼ 2 倍を数えた。一方、急性咽頭炎と急性気管支炎の例では、担当医判定の方が重症であった例と軽症であった例は、それぞれ 42 例対 39 例、および 132 例対 128 例とほぼ同数が分布していた。

3. 新しい有効性判定基準への合致率

Table 3. Comparison of the severity of the disease as judged by the investigator with that according to the new criteria

a) Pharyngitis (170 cases)

Severity judged by investigators	Severity judged by new criteria		
	mild	moderate	severe
mild	63*	23	5
moderate	40	23*	11
severe	1	1	3*

*conformity rate: 52.4 %

b) Tonsillitis (651 cases)

Severity judged by investigators	Severity judged by new criteria		
	mild	moderate	severe
mild	49*	54	12
moderate	150	205*	52
severe	24	65	40*

*conformity rate: 45.2 %

c) Bronchitis (697 cases)

Severity judged by investigators	Severity judged by new criteria		
	mild	moderate	severe
mild	308*	97	9
moderate	128	125*	22
severe	1	3	4*

*conformity rate: 62.7 %

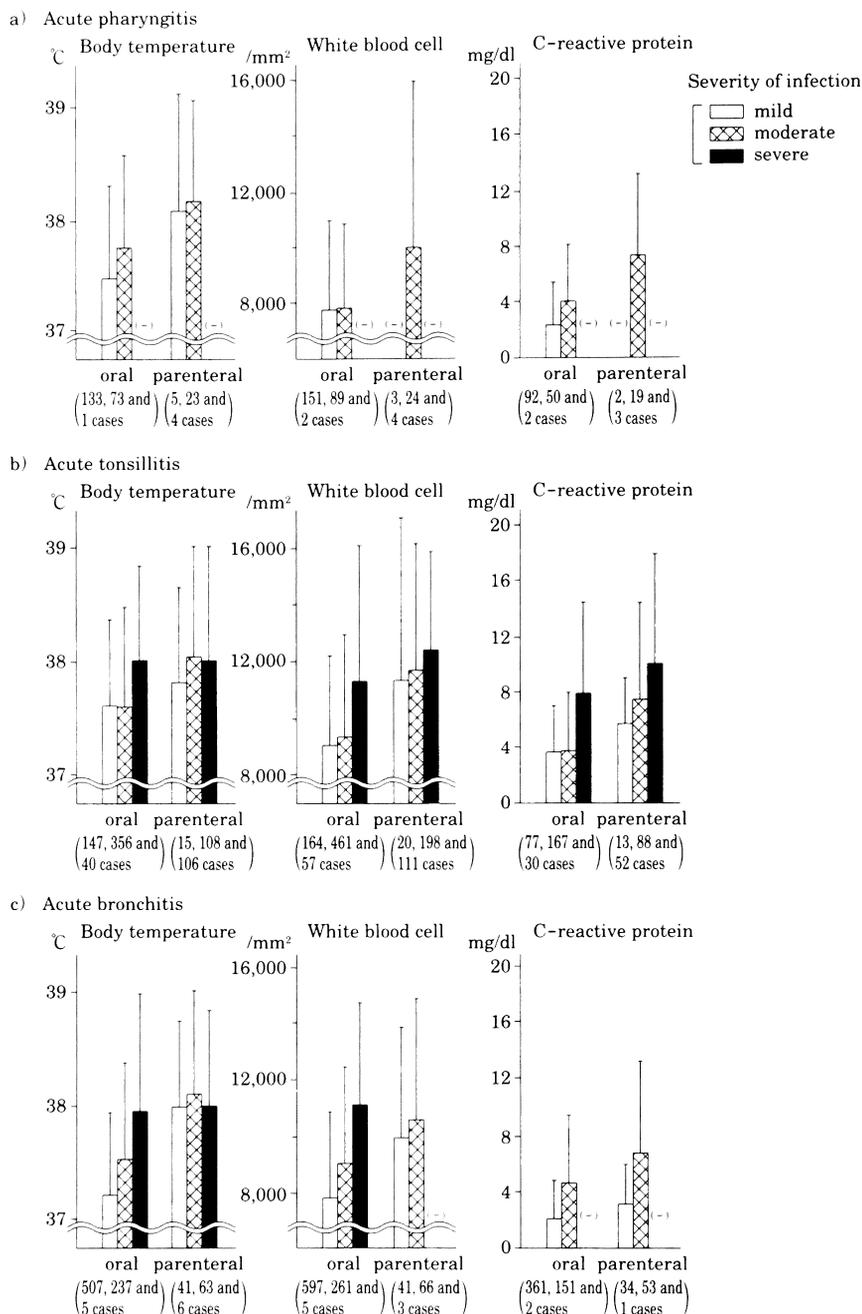


Fig. 1. Distribution of body temperature, white blood cell counts and CRP levels in cases with acute pharyngitis (a), acute tonsillitis (b) or acute bronchitis (c) which received oral or parenteral antimicrobials classified by severity as judged by the investigators. Results are mean \pm 1 σ . Data obtained from groups with less than 5 cases are not shown. Columns (□, ⊠, ■) indicate disease severity (mild, moderate and severe). Numbers in parenthesis under the number of cases which received oral or parenteral antimicrobials indicate the number of cases divided into the three degrees of severity (mild, moderate and severe).

担当医の有効性判定が、新しい有効性判定基準による判定とどのように合致するかを解析し、評価対象採用の新基準に合致する 155 例については Table 4-a) に、新基準に合致しない 79 例については Table 4-b) に示した。急性気管支炎で評価対象採用の新基準に合致しない例における有効性判定の合致率が 73% と低か

った以外は 85 ~ 93% の高い合致率を示した。なお、7 日後に評価項目が測定されている例は少なく、3 日後あるいは最終日に評価項目が測定されている例はさらに少ないため、上記の計 234 例のみが解析の対象となった。6 日後および 8 日後に評価項目が測定されている例は評価対象採用新基準合致例で 25 例、非合致例で

Table 4. Distribution of cases in which clinical effectiveness assessed by investigators (A) was in agreement with that according to new criteria (B)

a) 155 cases which fulfilled new inclusion criteria

Disease	Number of cases	Does (A) agree with (B) ?	
		yes	no
Pharyngitis	13	11 (85 %)	2 (15 %)
Tonsillitis	72	64 (89 %)	8 (11 %)
Bronchitis	70	61 (87 %)	9 (13 %)

b) 79 cases which did not fulfill new inclusion criteria

Disease	Number of cases	Does (A) agree with (B) ?	
		yes	no
Pharyngitis	21	19 (90 %)	2 (10 %)
Tonsillitis	28	26 (93 %)	2 (7 %)
Bronchitis	30	22 (73 %)	8 (27 %)

11 例のみであったが、これを含めても合致率に大きな変化はなかった。

4. マイコプラズマ感染症例とクラミジア感染症例の解析結果

マイコプラズマ感染症例とクラミジア感染症の例について、新しい評価対象採用基準および重症度基準に合致するか否かを解析した。対象の 23 例はすべて持続する咳と咽頭痛を訴えて受診し、血清抗体価の有意変動や PCR 法などによる抗原検出法で診断が確定しており、マイコプラズマ感染症が 2 例、クラミジア感染症が 21 例であった。新しい評価対象採用基準に合致した例は 23 例中 12 例と少なかったが、合致しなかった 11 例中 7 例は白血球数や杆状核球数、CRP のいずれかに欠測があって評価が困難な例であり、この 7 例を除けば 16 例中 12 例が合致したこととなる。また、担当医の重症度判定は、軽症が 20 例、中等症が 3 例であったが、新しい重症度基準では軽症が 19 例、中等症は 2 例、検査値の欠測のために判定が不可能な例が 2 例であった。担当医が中等症とした 3 例は、新しい重症度基準では 2 例が同じ中等症であったが、1 例は検査値欠測のために判定が不可能であった。有効性判定については、検討症例数が少ないので解析を行わなかった。

III. 考 察

1993 年 6 月の第 41 回日本化学療法学会総会後に発足した「抗菌薬臨床評価法制定委員会」には、分科会として「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 つが設けられた。著者らの呼吸器系委員会は、総論として「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 (案)」を 1996 年 5 月の第 43 回本学会総会で報告し⁶⁾、1 年後に発効をみた。この指針が作成された背景と本委員会をとりまく状況はすでに述べたとおりである。本委員会はさらに、本務である各論の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」

の作成を試み、1997 年 6 月の第 44 回本学会総会で『案』として報告した⁷⁾。臨床評価の対象とする呼吸器感染症は、急性上気道炎群、肺炎、慢性肺疾患の急性増悪の 3 疾患とし、評価に必要な基準として、いずれの疾患群においても診断基準 (評価対象採用基準)、重症度判定基準、および有効性判定基準の 3 つを設定した。本稿では、急性上気道炎群におけるこれらの基準の妥当性を検証する目的で、抗菌薬の開発治験時に集積された臨床例を解析した。

本委員会は、多数の症例の解析結果を参考に上記の 3 つの基準を設定したものであるが、さきに述べたように、肺炎群や慢性肺疾患の急性増悪群とは異なって、急性上気道感染症群においては二重盲検比較試験はほとんど行われていない。通常、二重盲検比較試験の実施にあたっては経験豊富な複数の医師からなる症例検討委員会が設けられ、症例の採否や重症度判定および有効性判定について担当医と綿密に協議することにより客観的な評価・判定が定まるが、今回集積した急性上気道炎群の症例はそのような経緯を経ていない例が大多数を占めている。すなわち、対象とした例はほとんどすべてが治験開発時に担当医が選択し、かつ重症度と有効性の判定を行ったのみであって、客観的な判定が付与されていない症例である。Fig. 1 に示したように、担当医の判定による重症度は、経口薬群と注射薬群とは異なって分布することが今回知られた。これは担当医の判定が客観的ではないことを示すと同時に、症例の選択に際してその症例の絶対的な重症度を判定する前に、経口薬を投与するにふさわしい例なのかあるいは注射薬を投与するにふさわしい例なのかを最初に判断しているために分布が異なったものと考えられる。そして担当医は、経口薬群と注射薬群に二分した中でそれぞれの重症度分類を行っているものと考えられる。すなわち、重症度判定にバイアスがかかっていて客観的ではないことを示すものであり、症例の採用や有効判定に関しても同様の事情の存在することが考えられる。したがって、担当医の主観による判定が多くを占める成績から新しい基準を作っても客観的なものとは言えない。そこで、急性上気道炎群においては、最初に妥当と思われる仮の基準を設定して、その判定が担当医による判定とどのように合致するかを治験例に戻って検討し、修正を加えて新しい基準⁷⁾を作成したものであり、本稿においてもその作業の経過を一部再現しつつ検証した。ただし、最初の仮の基準を設定する際には、肺炎群や慢性肺疾患の急性増悪群との整合性を保つために、それらの疾患群で設定された評価対象採用の基準や重症度判定基準、および有効性判定基準を大きな参考とした。また、急性上気道炎群に含まれる症例は他の 2 群の症例より相対的な重症度が低いと考えられるので、採用基準や重症度基準においては

体温や白血球数、CRPの境界値の一部を他の2群より若干低値とした上で、再度解析を加えて微調整を行い、最終的な基準を設定したものである。

本稿では、以上の作業によって得られた基準の妥当性を検証する目的で、治験開発時に経験した急性上気道炎群の2,257例を対象として、評価対象採用の基準、重症度判定基準、有効性判定基準の3項目について検討した。まず、評価対象採用の基準は治験に組み入れる症例の選択基準であるが、担当医が採用した症例が新基準に合致する確率はTable 2-a)に示すようにほぼ2/3と高くはなかった。しかし、評価すべき項目としてあげた①起炎微生物の検索、②白血球数、③杆状核球、④CRP、⑤体温、の5項目をすべて測定した例が計1,172例と半数強を占めており、Table 2-b)に示すようにそれらの例における合致率が81%と高かったことは特筆するに値すると思われた。さらに、評価対象採用の新基準に合致しなかった例の多くは、膿性検体が得られていないなどで微生物学的検査が不十分な例や平熱の例、あるいはCRPが正常範囲内を示した例などであり、選択基準としてこれらの項目を評価すべき妥当性が確認されたものと言える。

次に重症度の基準であるが、今回の解析で、担当医は経口薬群と注射薬群の2つにまずわけて、次にそれぞれの中で重症度を判定していることが明らかになった。また、担当医判定では経口薬群の重症群が注射薬群の軽症～中等症群に相当することも知られたが、本来これは一本化するべきものと考える。新基準の設定では上記の担当医判定の重症度分布を参考としながら、肺炎群や慢性肺疾患の急性増悪群との整合性を保つために、それらの疾患群で設定された評価対象採用の基準や重症度判定基準、および有効性判定基準を取り入れて重症度基準を設定した。その結果、Table 3に示すように、担当医判定では中等症群に症例の多くが分布し、特に扁桃炎群では中等症群に2/3近くが分布していたが、新基準による判定では軽症群の例数が倍増すると共に中等症群の例数が減少してその差は小さくなった。一般的に感染症の重症度は軽症が最多を占め、次いで中等症が多く、重症例はもっとも少ないのが常であり、新基準による重症度の分布がそれに近づいたことは理にかなうことと思われ、また、新基準の妥当性を裏づけるものとも考える。また、咽頭炎群や気管支炎群では担当医判定の重症例がかなり少なかったが、新基準による判定では若干増加すると共に、逆に扁桃炎群で多かった重症例が若干減少しており、3つの疾患群におけるバラつきが是正されたものと考えられる。すなわち、3つの疾患群の間でも新基準が妥当であることが検証されたと言える。

有効性判定基準の妥当性の解析については若干の問題があった。すなわち、新基準で主要評価日とした7

日後に評価項目が測定されている例は少なく、3日後あるいは最終日に評価項目が測定されている例はさらに少ないため、解析の対象は2257例中234例と少数にとどまった。しかし、Table 4-a)とTable 4-b)に示したように、急性気管支炎で評価対象採用の新基準に合致しない例における有効性判定の合致率が73%と低かった以外は85～93%の高い合致率を示しており、問題はないものと考えられた。6日後および8日後に評価項目が測定されている例を含めても合致率に大きな変化はなかったため、今回の新しい有効性判定基準は妥当なものと考えた。

以上、著者らの呼吸器系委員会が報告した「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁷⁾における診断基準(評価対象採用基準)、重症度判定基準、および有効性判定基準の妥当性を検証する一環として、抗菌薬の開発治験時に集積された急性上気道炎群の臨床例を解析したが、いずれに関しても新しく定めた基準は妥当であり、今後有効に利用されるべきであると結論したい。ただし、医療技術と抗微生物薬の進歩によって起炎菌と治療効果の発現の程度にも絶えず変化の起こることが予想されるので、当然のことながら、基準の見直しを繰り返し行うことが必要であろう。

謝 辞

稿を終えるに当たり、本委員会の設立にご尽力されると共にご指導を賜りました本学会の前理事長、紺野昌俊先生および現理事長、熊澤浄一先生、ならびにアドバイザー委員としてご助言とご指導を頂きました理事の小林宏行先生、副島林造先生および原耕平先生に深く感謝申し上げます。また、合計23回の委員会を開催するにあたって労を取られました琉球大学医学部第一内科、健山正男先生に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生省薬務局長: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準について(通知)。厚生省、1989年10月2日発行、東京都
- 2) Beam T R Jr., Gilbert D N, Kunin C M: General guidelines for the chinal evaluation of anti-infective drug products. Clin. Infect. Dis. 15 (Suppl. 1): S 5~32, 1992
- 3) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease: European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products 1993
- 4) Chow A W, Hall C B, Klein J O, et al.: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin. Infect. Dis. 15 (Suppl. 1): S 62~88, 1992
- 5) 齋藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 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報告—抗菌薬の臨床評価に関する一般指針(案)—。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、東京都、1996年5月31日発行、pp. 1~26

- 6) 砂川慶介, 山口恵三, 柴孝也, 他: 院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する研究。平成7年度厚生科学研究補助金院内感染総合対策研究事業費報告書, 東京都, 1996年, pp. 1~51
- 7) 齋藤厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 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報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)—。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, 東京都, 1997年6月12日発行, pp. 1~31
- 8) 齋藤厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 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報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)—, 1997年6月。日本化学療法学会雑誌 45: 762~778, 1997
- 9) 渡辺彰: 新抗菌薬臨床評価の現状と問題点—新しいガイドラインの位置づけ—, ①内科(呼吸器感染症)。日本化学療法学会雑誌 45: 779~785, 1997

Studies on general guidelines for the evaluation of new antimicrobial agents for the treatment of respiratory tract infections

—I. Acute upper respiratory tract infections—

Akira Watanabe, Fumio Miki, Kotaro Ohizumi,
Naoto Rikitomi, Hironobu Koga, Yoshihito Niki,
Nobuchika Kusano and Atsushi Saito

Committee for the Chincial Guidelines of New Antimicrobial Agents for the Treatment of Respirarory Tract Infections, Japan Society of Chemotherapy, 2-20-8 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021, Japan

“General guidelines for the evaluation of the new antimicrobial agents for the treatment of respiratory tract infections” was reported by our committee in the Japanese Journal of Chemotherapy (“General Guidelines” Vol. 45: 762~778, 1997). The aim of the present paper is to discuss the validity of the above “General Guidelines”, when applied for the study of the cases with acute upper respiratory tract infections (AURTI), and, if necessary, to set up a new guideline of the therapeutics of AURTI. For this purpose, a total of 2,257 cases with acute pharyngitis, acute tonsillitis or with acute bronchitis, which had been enlisted for the phase II and phase III clinical studies of new antimicrobials in Japan, were enrolled in the present study. Most of them were selected and enrolled on the basis of the judgement by investigators, and 1,518 cases (67%) were found to fulfil the criteria of “General Guidelines”. All of the 5 different measurements recommended by the ad hoc committee (microbial study, WBC counts, stab count, CRP level and body temperature) were done only in 1,172 enrolled cases, and 947 cases (81%) were found to fulfil the new diagnostic criteria. The degree of the severity of the disease judged by investigators differed somewhat each other between the per os medication cases and the parenteral medication cases, and the number of moderate cases was the largest. However, the number of mild cases was the largest according to the “General Guidelines”. Of 1,518 cases which fulfilled the new criteria, the ratio of mild/moderate/severe cases by the judgement of investigators was 41/50/9 and that by the new criteria was 50/39/11. The ad hoc committee stated that laboratory examinations at the 7 th day after initiation of chemotherapy were “a must” for the correct evaluation of the effectiveness of antimicrobials administered. However, laboratory examinations at the 7 th day were done only in 234 cases, the judgemnt by investigators was comparable to that by the committee in 203 of 234 cases (87%). As a conclusion, the new guideline set up by the ad hoc committee is appropriate for the diagnosis, evaluation of severity of diseases, and for the evaluation of the effectiveness of antimicrobial agents used for the treatment of AURTI.