

■ 提 言 ■

疫学，臨床研究を大切にしよう

くろさきこどもクリニック/千葉市立海浜病院小児科 黒崎 知道

第44回本学会総会・学術集会在盛会裏のうちに終了しましたが、一息つく間もなくRSウイルス・感染性胃腸炎の流行でお忙しい診療に日々追われていることと拝察しております。

学会発表をみていますと、とかく新しい技法を駆使した新知見、新しい話題に目を奪われがちです。これはこれで、up to date としてとても大切なことと考えます。しかし、市中病院に勤務しながら臨床のまとめを行い、一般診療から得られる知見を丁寧にみていくと、それまで気づかなかったこと、いわれていることと違うことがあります。

千葉大学小児科感染症研究班に入ってから間もない頃、急性中耳炎の原因菌について調べてみると、欧米では肺炎球菌、インフルエンザ菌が主体と記載されているにもかかわらず、わが国の報告では黄色ブドウ球菌と記載されているものが多く、抗菌薬の選択に迷った経験がある。そこで、臨床研修に出張した病院の耳鼻咽喉科の先生にお願いし調べさせていただいた。自然穿孔した耳漏の培養と、鼓膜切開した例の耳漏培養を分けて検討したところ、黄色ブドウ球菌の分離率は前者では15.5%であるのに対し、鼓膜切開例では2.8%であり、外耳道の黄色ブドウ球菌が過大評価されているのではないかと推定し、これ以降抗菌薬は肺炎球菌、インフルエンザ菌をターゲットにしたものを選択するようにしたが、患者さんの経過は良好であった。

ときを経て、南アフリカで肺炎球菌のペニシリン耐性が問題になり、わが国でも帝京大学小児科から髄膜炎例が報告され現実味をおびてきた。千葉市立海浜病院に赴任後(1984)、下気道由来分離の肺炎球菌を保存し、休日を利用してプランターを用いてMIC測定を開始したところ、当時PISP、PRSPが、数%ではあるが分離されていることが判明した。洗浄喀痰培養で明らかに優位に分離されていた例で経過を検討してみると、ペニ

シリン系抗菌薬による治療で経過がよく、狐につままれたような気分であった。当時の耐性基準は、細菌性髄膜炎の化学療法の薬物体内動態を基に決められた基準であり、細菌性髄膜炎の際の髄液内抗菌薬動態と異なる呼吸器感染症などにおいては、そのままではまらないのではないかと考えた。初期治療方針を変更せず、各症例の臨床経過観察を続け、まとめて発表した。当然のごとくクエスチョンをつけられた。状況が変わったのは、CDCから中耳炎、肺炎(血培陽性例)の経過を検討して、抗菌薬選択に関する報告が出されてからである。上記に述べた臨床経過の検討は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」作成の基礎研究の成績にとりあげられ、診療の方向性の一助に加えていただき、少しはお役にたった臨床研究と自負している。ご存知のごとく、2008年に髄膜炎と髄膜炎以外で耐性基準が異なることが示された。

最近、抗菌薬の臨床効果に関してPK-PD理論が導入され、高用量の使用が勧められる傾向にある。前述の「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」では、インフルエンザ菌、肺炎球菌の多剤耐性化が進む今日においても、急性気管支炎で細菌感染の関与が疑われる場合・軽症肺炎で原因菌不明時の初期治療として、amoxicillin (AMPC)、cefcapen-pivoxil (CFPN-PI)、cefditren-pivoxil (CDTR-PI)など常用量が推奨されている。しかし、PK-PD理論で検討すると、インフルエンザ菌に対してAMPC、CFPN-PIの臨床効果は高用量でも期待できないことになってしまう。そこで、喀痰を採取し、塗抹鏡検にてGeckler分類4以上で、グラム染色でグラム陽性双球菌、グラム陰性短桿菌が優位に鏡検された患者を対象として千葉県内多施設共同比較試験を行った。約2年間要したが、対象患者はAMPC 59名、CFPN-PI 50名、CDTR-PI 56名である。有効率はAMPC 83.1%、CFPN-PI 82.0%、CDTR-PI 76.8%であり、3群間に有意差

はなかった。この期間に分離されたインフルエンザ菌、肺炎球菌に対して CDTR がともに最良の感受性を示したが、臨床効果は異なり、感受性検査結果と乖離がみられた。要因としては、内服後に得られる血中濃度の違い、各薬剤の蛋白結合比の相違などが推定された。基礎的検討結果と臨床的検討結果が異なる最たる臨床研究と考えている。

Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンをわが国へ導入する際、諸外国との罹患率を比較すべき細菌性髄膜炎に関する population based study が

なく、急遽検討されたことは記憶に新しい。研究には基礎的研究、臨床研究など多方面にわたる研究があるが、疫学、臨床研究を軽視しがちな風潮があったように思えてならない。実診療における経験を丁寧に検討し、それを基に study design を練り、その結果を自分自身の診療に反映することも、一般医療機関における「小児感染症研究」の面白さ、および担うべき役割の一つではないかと考える。

* * *