

小児細菌性腸炎の抗生物質治療について

キャンピロバクター、サルモネラ腸炎治療の日米比較

やまもとひでひこ
山本英彦



小児科勤務医

一般医をめざしていますが、なかなか難しいものです。医療行為は常に危険を伴うものであり、余分な行為は患者さんのためにならないと考えています。その意味でも、科学であることが医療に要求されると思っています。

はじめに

今回、小児細菌性腸炎、キャンピロサイロバクター、サルモネラといって、小児科にとっては2大原因なのですが、そういう治療がどのように行われているかを具体的な論文を比較しながら、みなさんが先ほどから述べられている改善度の問題なども見てみたいと思います。

O-157事件で判明した日本の治療体系のたらめさ

実はこの伏線として昨年(1996年)の堺のO-157事件があります。堺を中心に非常に治療が混乱しました。特にO-157の合併症である溶血性尿毒症候群(HUS)の治療が、日本の治療体系のたらめさが如実に現れた事例だと思います。

というのは世界的には、HUSの治療というのは保存療法、血圧をちゃんと維持したり、輸液を維持したり、それに加えて人工透析を場合によってはする、それ以外の治療は全く無意味である、あるいは危険である、というのが潮流なのです。しかし日本では、血漿交換をしたりガンマグロブリン製剤を使ったり、抗凝固剤を使ったりという形で、ありとあらゆる治療をやったわけです。そういう中で3人が亡くなされた。そのうち2例は、わたしの検討によりますと、医原性で亡くなったのではないかと。子供の命が失われた、そのことを問題にしたいのが一つです。

それに対する反省ですが、さすがにHUSの治

療に関してはやり過ぎたのではないかとということが随所で崩壊的に出てきております。しかしながら、一つのポイントであった抗生物質の治療に関しては頑として譲っていません。例えば去年(1996年)8月に厚生省が研究会でO-157腸炎の抗生物質の治療に関しては賛否両論ある、と言っています。この8月にその改訂版が出ましたが、それには、O-157は細菌感染症であるから抗生物質治療は基本である、と。その後に賛否両論ある、と続く。

ということで、問題は、O-157の治療に抗生物質を使うかどうかには止まらず、もっと構造的な問題ではないかと思えます。小児腸炎の抗生物質乱用の原因を調べて、その構造について考えてみました。

日米の教科書比較

キャンピロバクターもサルモネラも血便とか、熱が出たりするのですが、ほとんどの場合は7~10日間くらいで自然の経過で治る病気です。ごく一部に赤ちゃんであるとか免疫機能の低下している人の場合に、重症化したり、あるいは関節症や髄膜炎といった合併症を起こすことがあります。普通は自然に治ってしまう疾患です。

それを日米の教科書で比較してみました(表-1)。実は日本には体系だった小児科の教科書はないのです。何でも同じだろうと『小児の治療指針』を、アメリカの場合は有名なネルソンの

教科書です。同時にそれぞれの根拠となるような論文を検索してみました。検索には医学中央雑誌やメドラインを使いました。

日米の教科書比較(1) キャンピロバクター腸炎の治療

	日('89,'95)	米('87,'96)
下痢期間	短縮結果なし	赤痢型にEM早期投与で短縮
排菌	EMで短縮	EMで短縮
結論	FMが第一選択	早期赤痢型、重症にEM投与
根拠	培養結果未投与あり?	上記
年度の違い	FMなど→第一選択	下痢期間短縮にEM有効

表-1

こちらが日本の論文で最も新しいのが95年版、ネルソンは96年版です。実際に比較した項目はいろいろありますが、分かりやすいもので、下痢の期間、菌が排菌されているかどうか、抗生物質に対してどういう結論をしているか、その根拠はどこにあるのか、出版年が89年と95年、87年と96年を比較して年度の違いがあるかなどです。

下痢に関しては、日本の教科書は、キャンピロバクター腸炎の場合は、下痢の短縮効果は抗生物質を使ってもなかった、と。ところが逆にネルソンでは、意外に思うのですが、キャンピロバクターの中でも血便がひどかったりお腹がいたかったり、赤痢状の症状を呈するものにエリスロマイシンを早期に投与したら下痢の期間が短くなったとあります。排菌に関しては同じです。エリスロマイシンを使うと、10日間くらいかかるのが数日になったとあります。結論として、日本はホスホマイシンが第一選択、アメリカの場合は早期赤痢型あるいは重症に対してはエリスロマイシンを投与することが必要であると書いています。

なぜ日本の場合、ホスホマイシンとなってきたのか。菌の培養の結果を待たずに投与する場合があるだろう、その場合に菌で多いのはサルモネラですから、サルモネラに効くであろうホ

スホマイシンを第一選択にしよう、エリスロマイシンはサルモネラには効きません、ということです。ネルソンの場合はこういうトライアルがありましたのでこういう結論になりました、と分かるようになっていきます。年度の違いというより、これは著者の誠実度の違いですね。ほとんど10年経っていますから、使う抗生物質に、ホスホマイシンなどを投与する、となっていますから、ホスホマイシンが第一選択になっています、と結論して何が根拠が分からない。ネルソンの場合は、87年度版のときはまだこの論文が出ていませんから、エリスロマイシンを投与しても下痢の期間を短縮をしない、となっていたのが、96年版ではこういうふうになった(表-2)。

日米の教科書比較(2) サルモネラ腸炎の治療

	日('89,'95)	米('87,'96)
下痢期間	臨床効果期待あり	改善しない
排菌	除菌に差ない	保菌者を増す危険
結論	早期化学療法	ルチンの適応なし
根拠	重症例に投与必要、保菌者の感染あり	上記
年度の違い	多薬剤→FM	経過まず変えず→改善しない

表-2

根拠論文を検証

そういう根拠になる論文です(表-3)。まず、対象はどういうものか。全てキャンピロバクターの菌の培養で陽性になった17例にホスホマイ

根拠となる文献—キャンピロバクター腸炎

文献	対象	形式	下痢期間	除菌	評価	評価の根拠
1 '83	排菌(+) 17例にFM	対照(-)	4日以内 100%(-)	実施せず	著効65% 有効35%	3D>著効 5D>有効
2 '83	排菌(+) 36例にFM	対照(-)	4-15日 内に除菌	5/19 再排菌	臨床改善 不明、有効 32/35	治療医が 満足した かどうか
3 '82	排菌(+) 29例(14:15)	RCT -DB	EM(+) 4.1 EM(-) 3.5	EM(+) 100% EM(-) 42%	下痢不変 除菌効果	統計的有意差 (EM first trial)
4 '86	排菌(+) 赤痢型 28例 早期投与 (16:12)	RCT	EM(+) 2.4 EM(-) 4.2	EM(+) 0.5 EM(-) 2.2	下痢に効果あり	統計的有意差

表-3

シンを投与しました。次は36人の子供に、29人に投与しました、赤痢型の28人に早期投与しました、そういう論文です。研究のデザイン、実はこれもよく分からない。投与して、じゃあ投与しなかった群はどうなのか、というのが全然ない。

それに対してアメリカで出ている論文というのは、ランダム化されたコントロール・トライアルをダブル・ブラインドして行いました。必ず比較の対象を置いているわけです。下痢の期間が薬を投与することでどう変わったか。4日間以内に100%下痢が止まった、評価は、極めてよく効いたが65%、効いた35%。評価の根拠は何かというと3日以内に下痢が止まったのを著効にした、5日以内は有効にした、というふうに評価の基準を作っておいてそれに当てはまるから有効率は100%であった。だからこの薬は効いた、という評価です。

日本の2つ目の論文です。36例のうち4日から15日以内に下痢が治っています。19例のうち5例に再排菌がありました。これは厳密にいうと最初36例あって、実は菌が19例、あれ、17例はどうなったんだろう、と思うのですが、何も書かれていない。そういう評価が実際には必要だと思うのですが。臨床の改善度はさすがに4日から15日以内に改善というので不明です。ところが有用性を検討したところ、35例中32例に有用であったと結論している。有用性の結論は何であったか。治験医が満足したかどうかで決めました。(会場爆笑)そのまま書いてあるのですよ、漫画でしょ。

次にアメリカの例。これはエリスロマイシンを初めてクリニカル・トライアルに使いましたというものです。投与した群が15人、しなかった群が14人です。そういうふうにしてみると、投与しなかった群では平均で4.1日で消えた。した群では3.5日で下痢がなおった。排菌でみると、投与した群では1週間後に調べたみたら100%効いていた。しなかった群では42%で菌が出ていた。評価は、下痢に関しては投与した群もしなかった群も変わらなかったが、除菌の効果は明

らかであったとしています。これは統計学的有意差で証明される。

3番目で上げた論文は、抗生物質の投与を菌がわかってから投与するものです。しかしそれでは早期の有効性がわからないということでよし悪しは別にして、実は、菌があるかどうか分からない病院に来た時点でエリスロマイシンの投与を始めた。それを16例と12例にランダム化してコントロールを取りました。すると、投与群は2.4日、しない群は4.2日かかった。これは統計学的に有意差があった。除菌に関しては有意差はありません。この論文が86年に出ています。96年版のネルソンでは、エリスロシンを早期に投与したら効果がある、と書いてある。

サルモネラ感染では

同じことをサルモネラでやっている(表-4)。下痢の期間は、日本では臨床効果の短縮に期待

根拠となる文献—サルモネラ腸炎

文献	対象	形式	下痢期間	排菌率	評価	根拠
5 75	排菌(+)小児 12例にFM	対照なし	5-8日 内(-)	14/15 除菌	有効	?
6 72	排菌(+)小児 24例にFM	対照なし	N.D.	再排菌 28%	3W投 与有効	文献5で 有効と
7 73	排菌(+)96 SMZ, ABPC None	BLT (S14: A10: N12)	S12.8 A3.1 N3	S72% A63% N64%	効果 なし	(注)培養 陽性後投 与開始
8 93	排菌(+) 75例成人 CFX, TMP, None	DBRCT (C25: T26: N16)	C6 T3.8 N4.2	C90% T100 N94	効果 なし	(注)薬症 48h 内投 与開始

表-4

が持てると言い、アメリカは改善しない、除菌に差はない、保菌者はむしろ危険があるから使ってはならない。結論、(日本は)早期に化学療法したら効く。(アメリカは)ルーチンに化学療法する適応はまったくない。早期に治療するという日本の教科書の根拠は、重症例に投与が必要がある場合がある、保菌者から感染の可能性があるから投与しなくてはならない。年度の違いは日本の旧版はサルファ剤を使いましょう、95年版はホスホマイシンを使いましょう。アメリカの場合は、いろんな治験論文で確証を持ったのでしょうか。投与しても経過は同じ、まったく

改善しない。

このようにいろいろな論文を比較したのですが、特に問題なのは、5と6の比較です。先ほどの論文と同じでサルモネラに対してホスホマイシンの投与が有効であったとしていますが、根拠がよく分かりません。対照もない。5~8日以内に下痢が止まったから効いたんだ、と結論している。実際は、放っとしても7~10日間くらいで自然に治るのでよくわかりません。6番目の根拠は何かというと、5番目の論文にそう載っているからとなるんです。こういう積み重ねなんですね。

質疑/討論

近藤: 非科学性についてはよく分かりましたが、そういう論文をなぜ書くかという主治医の意図、要するに、エリスロマイシンとホスホマイシンがどういう使われ方なのかとか値段を解説してもらわないと会場の方には分かりにくい面もあるのではないかと思うのです。ホスホマイシンを好む状況というのがあるわけでしょう。

山本: それに関しては焦点が有用性とか日本の評価について今やっていますので。僕なりの考え方は持っていますがここでお見せする資料を持っていません。薬価そのものは両方とも非常に安い薬なのです。必ずしも薬価で決まっているわけではないと思います。強いて言えば、O-157で使いました背景にあるのは、ホスホマイシンはあまり効かない薬なのです。アメリカのメルク社が作ったのですが、販売されているのは、日本とスペインとイタリアしかないんです。日本だけ静注があって他では使われていない(編集部注: しかも内服は腸炎に適応があるが、静注は腸炎に適応がない!)。コントロール・トライアルの文献はほとんど日本の文献です。だからむしろ効かない薬だから使っているんじゃないかな、と思っているのですが。害がないような

とういことで小児細菌性腸炎の抗生物質乱用の功罪について調べてみました。結論は、アメリカに比べて、日本の教科書は根拠無く抗生物質の使用を勧めるものであった。抗生物質の有効性に関する日米の論文を比較してみて、アメリカの論文は、僕はアメリカはそんなに好きなわけではないですが、対照があつてのものだが、日本の論文は主観に基づくものであった。日本の薬効文献の非科学性と、それでもそれを認可する体制が抗生物質乱用の背景にあるように思いました。

という意味で。

別府: わたくしも周囲にホスホマイシンを非常によく使うドクターが多いので、どうして使うのと聞いてみたことがあります。これは構造が簡単だから抗体ができないと思う、という返事でした。一種の習慣で広まってしまおうという面があるのでしょうか。

浜: 別府さんが言ったことと関連して、もう一つ、注射に関してはペニシリンとかセフェム系はみなテスト(投与前に試しに皮内テストをする)しないとイケないでしょう。ホスホマイシンだとテストが義務付けられていないので、テストする手間が省けるという面もあるでしょう。

名郷: 日本の医者は病態生理に基づいて治療する面があつて、例えば細菌感染症だから抗生物質がいるんだ、みたいな。極端に言うと。さっきの抗アレルギー剤にしても、アレルギー性の炎症だから抗アレルギー剤みたいに。あらゆる病態生理は実は仮説に過ぎないと考えなくてはイケないのだろうけど、実際の患者に使って効いたか、効かないかの臨床的な判断が本当は重要視されるべきなのに、日本の医者の効果判断が常に病態生理で回っている、というのが大きな問題ではないかと思うのですが。(編集部注: その通りだと思います)