

表2 項目別改善度評価項目

項目	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化
HIV RNA コピー数	4週間以上持続する2 log以上の減少	4週間以上持続する2 log未満1 log以上の減少	4週間以上持続する±1 log未満の変動	4週間以上持続する2 log未満1 log以上の増加	4週間以上持続する2 log以上の増加
CD4 陽性 細胞数	4週間以上持続する50cells/mm ³ かつ50%以上の増加	4週間以上持続する25～49cells/mm ³ かつ25～49%増加	4週間以上持続する±24%以内の変動	4週間以上持続する25～49%の減少	4週間以上持続する50%以上の減少

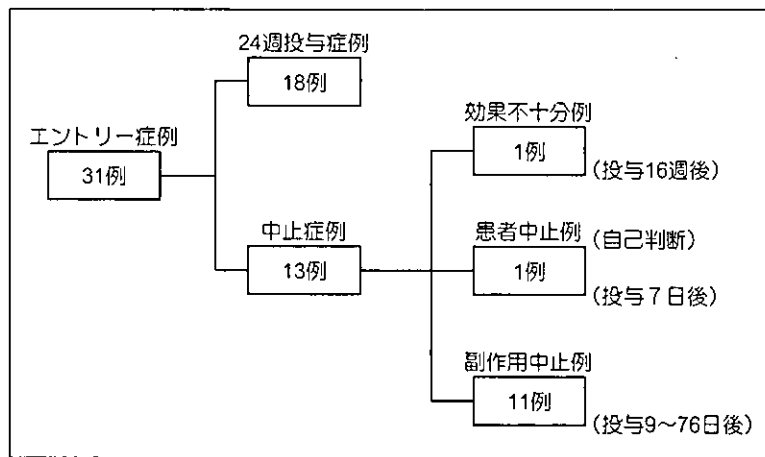


図1 患者内訳

31例中、投与完了例が18例、中止例が13例であった。中止例は、効果不十分例が1例、患者中止例が1例、副作用中止例が11例であった。

された31例のうち、18例が投与完了例であり、13例が中止例であった。中止13例中11例は発熱、皮疹・発疹、肝機能障害等の有害事象によるものであり、有害事象に起因する患者自己判断による中止例が1例、効果不十分が1例であった(表3)。

また、症例の取り扱いおよび解析対象集団を図2に示した。安全性解析対象集団は31例であり、全投与症例と同じであった。基本(有効性)解析集団においては、用量違反、測定値の欠落による2例を不採用としたため29例を対象とした。血中薬物濃度解析対象集団では、2例に服薬後測定があり、不採用としたため27例を対象とした。また、7例に1～2測定ポイントで服薬後測定がみられたが、それら測定ポイントのデータは不採用とした。観察項目の測定日のズレが大きい測定ポイントがみられたが、これらは不採用とした。

2. 患者背景

上述した各解析対象集団の患者背景を表4に示した。全投与症例(安全性解析対象集団)の31例についてみると、性別は男性29例、女性2例であり、その74.2%が外来患者であった。年齢は30歳代が12例で最も多く、次いで20歳代の9例であった。感染経路は同性間性的接触22例(71.0%)、異性間性的接触6例(19.4%)、血友病患者は1例、不明2例であった。31例中24例は、これまでに何らかの抗HIV薬による治療歴があった。

また、今回の試験中、全症例が2剤以上の抗HIV薬との併用療法であり、最も多い組合せはラミブジン(3TC)＋サニルブジン(d4T)の18例(58.1%)であり、次いでラミブジン(3TC)＋ジドブジン(AZT)の7例(22.6%)であった。

表3 中止症例一覧表

症例	中止理由	中止理由の詳細	投与日数
1	患者自己判断	嘔気のため	8
2	有害事象	発熱, 発疹	9
3	有害事象	皮疹, 発熱, 関節痛	10
4	有害事象	皮疹, 発熱	13
5	有害事象	皮疹, 発熱	14
6	有害事象	発熱, 発疹	17
7	有害事象	頭痛, 発熱, 皮疹, 掻痒感, 肝機能障害	21
8	有害事象	皮疹	22
9	有害事象	発熱, 皮疹, 黄疸, 肝機能障害	26
10	有害事象	肝機能障害	28
11	有害事象	発熱, 肝機能障害	34
12	有害事象	肝炎	77
13	効果不十分	HIV-RNA 上昇 (27,000copies/mL)	117

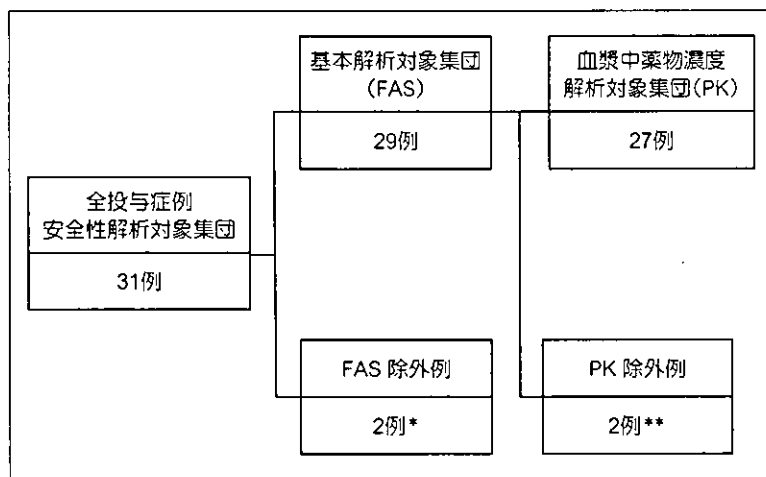


図2 症例の取り扱いおよび解析対象集団

*; 用量違反, 測定値の欠落
 **; 測定規定違反 (服薬後測定)
 FAS; Full Analysis Set
 PK; Pharmacokinetics (血漿中薬物濃度)
 全投与症例 / 安全性解析対象集団は 31 例であり, 基本解析対象集団
 は 29 例, 血漿中薬物濃度解析対象集団は 27 例であった。

3. 有効性評価

1) 血漿 HIV RNA コピー数

血漿 HIV RNA コピー数は, 投与前からの推移 (平均) をみたところ, 投与開始時から投与 2 週後の時点で急激に減少し, それ以後は検出限界 (400 copies/mL \approx 2.6log) 付近を投与 24 週後まで推

移した (図 3)。

さらに, HIV RNA コピー数 (常用対数値) について, 投与前と各観察時点の平均値を算出し, 平均値の変化量で対応のある t 検定を実施した結果を表 5 に示した。投与開始時には平均値で 4.282 log であったが, 投与 2 週後の時点で, 急激に減少

表4 患者背景

項目	分類	安全性解析対象集団 (%)	FAS 解析対象集団 (%)	PK 解析対象集団 (%)
全症例		31	29	27
性別	男	29 (93.5)	27 (93.1)	25 (92.6)
	女	2 (6.5)	2 (6.9)	2 (7.4)
年齢 (歳)	20 ~ 29	9 (29.0)	7 (24.1)	7 (25.9)
	30 ~ 39	12 (38.7)	12 (41.4)	11 (40.7)
	40 ~ 49	3 (9.7)	3 (10.3)	3 (11.1)
	50 ~ 59	4 (12.9)	4 (13.8)	4 (14.8)
	60 ~ 69	3 (9.7)	3 (10.3)	2 (7.4)
体重 (kg)	50 未満	5 (16.1)	3 (10.3)	3 (11.1)
	50 ~ 59	10 (32.3)	10 (34.5)	10 (37.0)
	60 ~ 69	13 (41.9)	13 (44.8)	12 (44.4)
	70 ~ 79	3 (9.7)	3 (10.3)	2 (7.4)
入院・外来	外来	23 (74.2)	21 (72.4)	20 (74.1)
	入院	8 (25.8)	8 (27.6)	7 (25.9)
診断 (CDC) 分類	A - 2	14 (45.2)	12 (41.4)	12 (44.4)
	A - 3	2 (6.5)	2 (6.9)	2 (7.4)
	B - 2	3 (9.7)	3 (10.3)	3 (11.1)
	B - 3	3 (9.7)	3 (10.3)	2 (7.4)
	C - 2	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	C - 3	8 (25.8)	8 (27.6)	7 (25.9)
感染経路	凝固因子製剤 (血友病 A)	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	異性間性的接触	6 (19.4)	6 (20.7)	6 (22.2)
	同性間性的接触	22 (71.0)	20 (69.0)	19 (70.4)
	経路不明	2 (6.5)	2 (6.9)	1 (3.7)
合併症	無	9 (29.0)	7 (24.1)	7 (25.9)
	有	22 (71.0)	22 (75.9)	20 (74.1)
抗 HIV 薬治療歴	無	24 (77.4)	22 (75.9)	20 (74.1)
	有	7 (22.6)	7 (24.1)	7 (25.9)
抗 HIV 薬併用状況	3TC + AZT	7 (22.6)	6 (20.7)	5 (18.5)
	3TC + AZT + d4T	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	3TC + AZT + ddI	1 (3.2)	0	0
	3TC + d4T	18 (58.1)	18 (62.1)	18 (66.7)
	AZT + IDV	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	AZT + ddI	1 (3.2)	1 (3.4)	0
	NFV + d4T + ddI	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	d4T + ddI	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
血清 HIV RNA コピー数 (対数値)	N	30	28	26
	Mean ± SD	4.288 ± 0.701	4.281 ± 0.716	4.185 ± 0.641
	Min ~ Max	2.869 ~ 5.857	2.869 ~ 5.857	2.869 ~ 5.431
CD4 陽性細胞数 (cells/mm ³)	< 200	12 (38.7)	12 (41.4)	11 (40.7)
	200 ~ 499	16 (51.6)	14 (48.3)	13 (48.1)
	500 ≤	2 (6.5)	2 (6.9)	2 (7.4)
	不明	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	N	30	28	26
	Mean ± SD	232.5 ± 143.4	228 ± 147.6	235.2 ± 148.7
	Min ~ Max	29 ~ 552	29 ~ 552	29 ~ 552
Karnofsky Performance Status (%)	60 未満	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	70	2 (6.5)	2 (6.9)	2 (7.4)
	80	1 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.7)
	90	8 (25.8)	7 (24.1)	7 (25.9)
	100	19 (61.3)	18 (62.1)	16 (59.3)
	N	31	29	27
	Mean ± SD	92.9 ± 13.0	93.0 ± 13.3	92.2 ± 13.7
Min ~ Max	40 ~ 100	40 ~ 100	40 ~ 100	

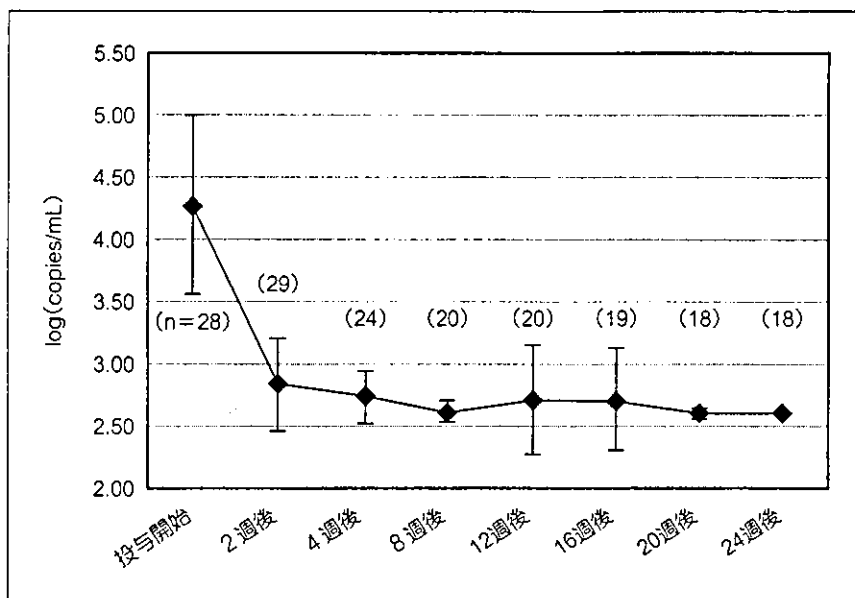


図3 血漿 HIV RNA コピー数 (平均± SD) の推移図

投与2週後に急激に減少し、それ以後は検出限界の2.6log付近を推移した。

して平均値で2.846logとなり、それ以後は検出限界付近を投与24週後まで推移した。変化量は、投与2週後で1.436log (n = 28), 投与4週後で1.552 log (n = 23), 投与8週後で1.605log (n = 19), 投与12週後で1.511log (n = 19), 投与16週後で1.472log (n = 18), 投与20週後で1.582log (n = 17), 投与24週後で1.588log (n = 17)であり、実測値に換算すると1/27～1/39程度までに減少し、全時点で統計的な有意差が認められた(p < 0.001)。

また、血漿 HIV RNA コピー数の変化に基づく臨床評価では、有効性評価対象症例の20例中「著明改善」と判定された症例は17例(85%), 「改善」2例(10%), 「不変」1例(5%)であり、改善以上の改善率は95%であった(表6)。

2) CD4 陽性細胞数

CD4 陽性細胞数について、投与前と各観察時点の平均値を算出し、平均値の変化量および変化率で対応のあるt検定を実施した結果を表7および図4(変化量のみ)に示した。

投与後2週から投与後24週までの全ての測定時点で、投与後のCD4 陽性細胞数の平均値は投与前の値を上回り、そのうち8週後から24週後までの測定時点では、変化量の差に有意差が認められた。変化率については、投与2週後では平均43.5%の増加(2週後の平均値247.3cells/mm³),

投与4週後では平均57.3%の増加(4週後の平均値256.1cells/mm³)であったが、投与8週後から24週後までの各時点での変化率は、約81%～106%の増加となり、24週後の平均値は358.1cells/mm³であった。変化率について全時点で投与前との有意差が認められた(全ての時点でp < 0.05)。

CD4 陽性細胞数の変化に基づく臨床評価では、有効性評価対象症例20例中、「著明改善」11例(55%), 「改善」5例(25%), 「不変」4例(20%)であり、改善以上の改善率は80%であった(表6)。

3) 体重, KPS, CD8 陽性細胞数, CD4/CD8 比
体重, KPS, CD8 陽性細胞数について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。CD4/CD8 比については、CD4 陽性細胞数の増加に伴い有意な増加が認められた。

4. 安全性評価

有害事象は、試験薬を投与された31例中、30例に有害事象が発現した(96.7%)。このうち、試験薬との因果関係が否定できない副作用を発現した症例は21例(67.7%)であった。本試験では死亡例は認められなかった。

1) 有害事象

主な有害事象は、皮疹(含む掻痒性皮疹)8例(25.8%), 発疹7例(22.6%), そう痒感+掻痒症9例(29.0%)などの皮膚・皮膚付属器障害が高

表5 血清 HIV RNA コピー数の変動 (常用対数値)

観察時期		例数	平均	標準偏差	対応のある t 検定	
					t 値	p 値
2 週後	投与前	28	4.282	0.721		
	観察時	28	2.846	0.382		
	変化量	28	- 1.436	0.527	- 14.410	0.000
4 週後	投与前	23	4.291	0.763		
	観察時	23	2.739	0.227		
	変化量	23	- 1.552	0.683	- 10.891	0.000
8 週後	投与前	19	4.226	0.796		
	観察時	19	2.621	0.092		
	変化量	19	- 1.605	0.753	- 9.291	0.000
12 週後	投与前	19	4.226	0.796		
	観察時	19	2.716	0.459		
	変化量	19	- 1.511	0.915	- 7.199	0.000
16 週後	投与前	18	4.189	0.801		
	観察時	18	2.717	0.426		
	変化量	18	- 1.472	0.904	- 6.909	0.000
20 週後	投与前	17	4.188	0.826		
	観察時	17	2.606	0.024		
	変化量	17	- 1.582	0.829	- 7.867	0.000
24 週後	投与前	17	4.188	0.826		
	観察時	17	2.600	0.000		
	変化量	17	- 1.588	0.826	- 7.927	0.000

単位 : copies/mL

例数は「対応ある t 検定」を行ったため対応のない症例は含まない。

表6 臨床評価

項目	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化	合計	改善率 (95%信頼区間)
HIV RNA コピー数	17 (85.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	20	95.0 (75.1 ~ 99.9)
CD4 陽性 細胞数	11 (55.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	20	80.0 (56.3 ~ 94.3)
総合臨床 評価	10 (50.0)	9 (45.0)	0	1 (5.0)	0	20	95.0 (75.1 ~ 99.9)

例数 (%)

20 例の内訳 : 投与終了例 18 例 + 途中評価可能例 2 例 (有害事象 77 日中止例, 効果不十分 117 日中止例)

表7 CD4 陽性細胞数の変動

<変化量=観察時-投与前>

<変化率=(観察時-投与前)/投与前>

観察時期		例数	平均	標準偏差	対応のある t 検定	
					t 値	p 値
2 週後	投与前	27	229.9	150.2		
	観察時	27	247.3	135.5		
	変化量	27	17.4	81.7	1.110	0.2773
	変化率	27	0.435	0.951	2.374	0.0253
4 週後	投与前	23	239.4	150.9		
	観察時	23	256.1	115.5		
	変化量	23	16.7	101.2	0.791	0.4375
	変化率	23	0.573	1.052	2.613	0.0159
8 週後	投与前	19	227.9	164.2		
	観察時	19	303.6	161.7		
	変化量	19	75.7	107.7	3.065	0.0067
	変化率	19	0.955	1.181	3.528	0.0024
12 週後	投与前	19	227.9	164.2		
	観察時	19	302.9	178.4		
	変化量	19	75.0	79.7	4.100	0.0007
	変化率	19	0.805	0.990	3.545	0.0023
16 週後	投与前	17	221.9	153.8		
	観察時	17	325.4	190.5		
	変化量	17	103.5	99.9	4.272	0.0006
	変化率	17	0.902	0.918	4.049	0.0009
20 週後	投与前	17	241.1	167.7		
	観察時	17	359.5	205.9		
	変化量	17	118.4	109.6	4.456	0.0004
	変化率	17	1.055	1.227	3.546	0.0027
24 週後	投与前	17	241.1	167.7		
	観察時	17	358.1	213.3		
	変化量	17	117.1	126.6	3.811	0.0015
	変化率	17	1.005	1.349	3.072	0.0073

単位: cells/mm³

例数は「対応ある t 検定」を行ったため対応のない症例は含まない。

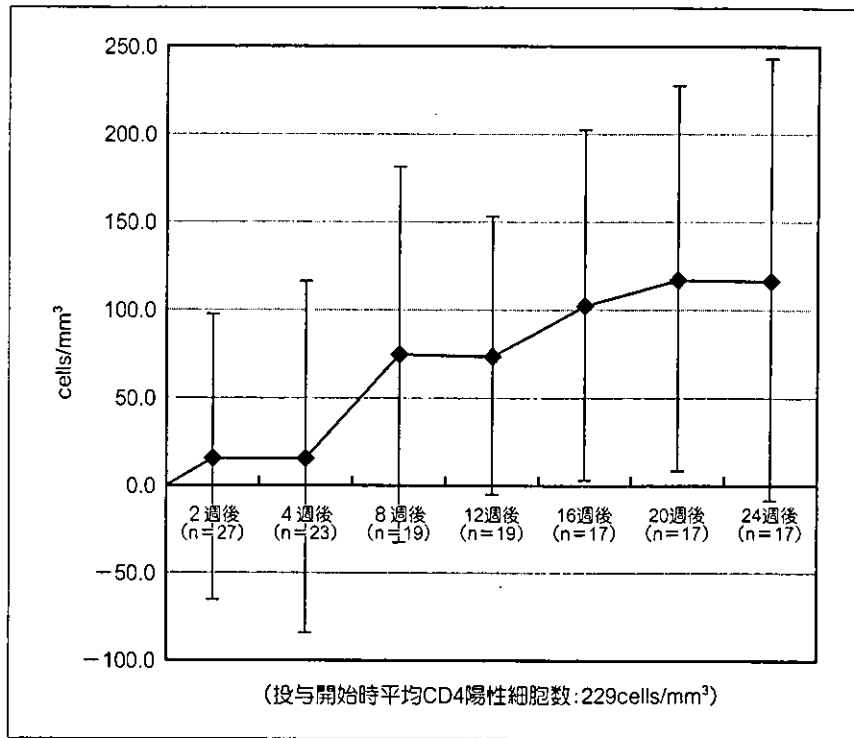


図4 CD4陽性細胞数変化量 (平均±SD) の推移図

投与2週以降の全測定点で投与後の平均値は投与前の値を上回り、8週以降で有意差を示した。

頻度に発現した。また、それ以外の有害事象では、関節痛6例(19.4%)、嘔気9例(29.0%)、下痢8例(25.8%)、肝機能障害6例(19.4%)、咽頭痛6例(19.4%)、かぜ症候群6例(19.4%)、頭痛6例(19.4%)、発熱18例(58.1%)、全身倦怠感+倦怠感8例(25.8%)等が観察された(表8)。

2) 副作用

本試験薬の主な副作用である、発疹(発疹・皮疹・そう痒性皮疹、痒疹を含む)は13例(41.9%)に認められた。発現は11例が投与4週までの期間に集中していた。

そのほかの副作用としては、そう痒(症)+そう痒感7例(22.6%)、関節痛4例(12.9%)、嘔気5例(16.1%)、下痢5例(16.1%)、肝機能障害(肝機能異常、肝機能悪化を含む)6例(19.4%)、頭痛4例(12.9%)、発熱12例(38.7%)、倦怠感+全身倦怠感5例(16.1%)等が認められた(表8)。

5. 総合臨床評価

血漿 HIV RNA コピー数、CD4 陽性細胞数および自覚症状・他覚所見、体重、KPS 等の推移から判定した総合臨床評価では、有効性評価対象症例20例中、「著明改善」10例(50%)、「改善」9例

(45%)、悪化1例(5%)であり、改善以上の改善率は95%であった(表6)。「悪化」の1例は効果不十分例であった。

6. 血漿中薬物濃度

血漿中薬物濃度の平均値±SDは、2週後(200mg/日投与)で3,197.0±1,593.2ng/mL、4週後(これ以降は400mg/日投与)で5,144.1±1,894.5ng/mL、8週後で5,390.2±3,352.7ng/mL、12週後で5,418.2±2,677.8ng/mL、16週後で4,590.1±1,631.0ng/mL、20週後で4,810.4±1,742.6ng/mL、24週後で4,902.2±1,816.3ng/mLであった。

また、200mg/日投与の平均値は3,197.0±1,593.2ng/mL(n=26)であり、400mg/日投与では5,078.0±2,298.2ng/mL(n=93)であった。

IV 考察

当該試験では、31例のHIV-1感染症患者を対象として、ネビラピン錠の有効性(血漿HIV RNA コピー数、CD4陽性細胞数等の変動)および安全性を抗レトロウイルス薬(核酸系逆転写酵素阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬)2剤以上と併用し

表 8 有害事象および副作用

発現症例数 (%)

器官分類	症状	発現数	重症度			副作用
			軽度	中等度	重度	
皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	1 (3.2)
	脂漏性皮膚炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	蕁麻疹	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	そう痒(症)	4 (12.9)	3 (9.7)	1 (3.2)	0	3 (9.7)
	そう痒感	5 (16.1)	5 (16.1)	0	0	4 (12.9)
	丘疹	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	発疹	7 (22.6)	4 (12.9)	2 (6.5)	1 (3.2)	5 (16.1)
	そう痒性皮疹	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	皮疹	7 (22.6)	2 (6.5)	3 (9.7)	2 (6.5)	6 (19.4)
	痒疹	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
爪囲炎(爪郭炎)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	
筋・骨格系障害	関節痛	6 (19.4)	5 (16.1)	1 (3.2)	0	4 (12.9)
	筋(肉)痛	3 (9.7)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
中枢・末梢神経系障害	もうろう状態	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	しびれ(感)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	上肢しびれ(感)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	手足のしびれ(感)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
自律神経系障害	発赤	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
その他の特殊感覚障害	味覚異常	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
精神障害	いらいら感	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	不眠(症)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	うつ病	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
消化管障害	胃炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	嘔気	9 (29.0)	4 (12.9)	5 (16.1)	0	5 (16.1)
	嘔吐	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)
	下痢	8 (25.8)	4 (12.9)	4 (12.9)	0	5 (16.1)
	軟便	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	口内炎	3 (9.7)	3 (9.7)	0	0	2 (6.5)
	口内異常感	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	胃もたれ感	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	心窩部膨満感	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	食欲不振	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	食思不振	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	腹痛	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	胃痛	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	腹部不快感	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	心窩部痛(心窩部の疼痛)	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	2 (6.5)
	便秘	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	歯痛	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
	歯周炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0

表8 有害事象および副作用(続き)

発現症例数(%)

器官分類	症状	発現数	重症度			副作用
			軽度	中等度	重度	
肝臓・胆管系障害	黄疸	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	肝炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	肝機能異常	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	肝機能悪化	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
	肝機能障害	4 (12.9)	0	2 (6.5)	2 (6.5)	4 (12.9)
代謝・栄養障害	酵素異常	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
心拍数・心リズム障害	発作性頻脈	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
呼吸器系障害	咽頭痛	6 (19.4)	5 (16.1)	1 (3.2)	0	0
	咽頭発赤	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	扁桃炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	胸部 X 線像異常	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	息苦しい	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	上気道感染	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	咳嗽	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0
	鼻汁	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	かぜ症候群	6 (19.4)	5 (16.1)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
白血球・網内系障害	頸部リンパ節腫脹	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	リンパ節腫脹	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	頸部リンパ節炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
泌尿器系障害	尿道痛	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
新生物(腫瘍)	肉腫	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
一般的全身障害	アレルギー反応	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	顔面浮腫	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	頭痛	6 (19.4)	6 (19.4)	0	0	4 (12.9)
	ヒリヒリ感	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
	発熱	18 (58.1)	8 (25.8)	7 (22.6)	3 (9.7)	12 (38.7)
	倦怠(感)	3 (9.7)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	2 (6.5)
	全身倦怠(感)	5 (16.1)	2 (6.5)	3 (9.7)	0	3 (9.7)
	浮腫	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
抵抗機構障害	白癬	3 (9.7)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0
	帯状疱疹	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	口唇疱疹	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
	尿路感染	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
	カンジダ症	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0

注) 有害事象の集計にあたり、症例記録用紙に記載された有害事象を「医薬品副作用用語集」に基づき、慣用語への読替を行った。

表9 米国における最低血漿中薬物濃度との比較^{1, 3~7)} (平均±SD)

投与量	測定時期	本試験 (ng/mL)	米国 ($\mu\text{g/mL}$)	
200mg/日	2週後	3,197.0 ± 1,593.2 (n = 26)	プロトコール No.744	2.17 ± 0.53 (n = 6)
			No.834	2.48 ± 0.86 (n = 6)
400mg/日	4週後	5,144.1 ± 1,894.5 (n = 18)	No.1,056	3.0 ± 0.8 (n = 18)
	8週後	5,390.2 ± 3,352.7 (n = 18)	No.744	4.36 ± 0.84 (n = 10)
	12週後	5,418.2 ± 2,677.8 (n = 17)	No.834	4.47 ± 1.79 (n = 13)
	16週後	4,590.1 ± 1,631.0 (n = 14)	No.1,056	4.9 ± 1.2 (n = 4)
	20週後	4,810.4 ± 1,742.6 (n = 13)	No.1,031	4.6 ± 2.0 (n = 156)
	24週後	4,902.2 ± 1,816.3 (n = 13)	No.1,037	4.3 ± 1.7 (n = 43)
	平均	5,078.0 ± 2,298.2 (n = 93)	添付文書	4.5 ± 1.9 (n = 242)

本試験のn数；測定数，米国のn数；例数

て検討した。また、定常状態における最低血漿中薬物濃度を測定し、その結果を米国の成績と比較した。

1. 有効性

1) 血漿 HIV RNA コピー数

投与2週後から投与24週後の全ての測定時点で、血漿 HIV RNA コピー数の平均値は投与開始前に比して減少した。

投与開始時は平均値で4.282logであったが、投与2週後で急激に減少して平均値で2.846logとなり、それ以後は検出限界(400copies/mL \approx 2.6log)付近を投与24週後まで推移した。減少量は、1.436log(2週後)～1.588log(24週後)で、実測値に換算すると1/27～1/39程度に減少し、全時点で統計的な有意差が認められた(全時点で $p < 0.001$)。

2) CD4 陽性細胞数

投与2週後から投与24週後までの全ての測定時点で、投与後のCD4陽性細胞数の平均値は投与前の値を上回り、そのうち投与8週後から投与24週後までの測定時点では、変化量の差に有意差が認められた。変化率については、投与2週後では平均43.5%、投与4週後では平均57.3%の増加であったが、投与8週後から投与24週後までの各時点での変化率は、約81%～106%の増加となった。変化率については全時点で投与前との有意差が認められた(全ての時点で $p < 0.05$)。

本試験において、効果が認められなかったため試験が中止となったのは1例のみであり、その他の症例については有害事象で中止となった症例も含め、HIV RNA コピー数およびCD4陽性細胞数の数値は投与終了時の時点で改善または改善の傾向が認められた。

3) その他の有効性に関する評価項目

体重、KPS、CD8陽性細胞数について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。CD4/CD8比については、CD4陽性細胞数の増加に伴い有意な増加が認められた。臨床評価のHIV RNA コピー数改善度、CD4陽性細胞数改善度および総合臨床評価は、主要評価項目の改善に伴い、それぞれ95%、80%および95%の高い改善度を示した。

これらの結果から、ネビラピン錠は2剤以上の抗HIV薬(核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬)と併用した場合良好な抗HIV作用を示し、海外の臨床試験結果と同様にHIV-1感染症患者の治療に有効であると考えられた。

2. 安全性

有害事象は全投与31例中30例(96.7%)に発現した。このうち、副作用を発現した症例は21例(67.7%)であった。多くは発疹・皮疹等の皮膚症状であったが、軽症～中等症例が多く、その多くは一過性に回復し、死亡例はなかった。Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群は報告されなかった。

海外で実施されたネビラピンの第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験結果¹⁾では、発疹が11.0%に出現していた。また、国内での第Ⅱ相試験²⁾における皮疹・発疹の(有害事象として)発現率は68.8%であった。例数が少ないため、これらの結果から、直接米国での臨床試験結果と比較することは困難であるが、ネビラピンの副作用として発疹(発疹・皮疹・そう痒性皮疹, 痒疹を含む)がもっとも高頻度に発現することは共通していた。

その他の副作用としては、発熱12例(38.7%), そう痒(症)+そう痒感7例(22.6%), 肝機能障害6例(19.4%), 倦怠感+全身倦怠感5例(16.1%), 嘔気5例(16.1%), 下痢5例(16.1%), 関節痛4例(12.9%), 頭痛4例(12.9%)等が列挙された。

これらの副作用は国内での臨床試験および海外での試験成績において、頻度・重症度とも同様に認められたものであり、今回の試験に特有な副作用とは考えられなかった。

これらの結果から、ネビラピン錠の安全性について、特に投与開始初期(多くは1カ月以内)の発疹・皮疹の発現および3週以降の肝機能値に留意する必要があると考えられたが、投与24週時点の評価では心・腎・神経・骨髄などに対する重篤な有害事象は記録されなかった。

3. 最低血漿中薬物濃度

本試験で測定された定常状態における最低血漿中薬物濃度と、米国で報告されている最低血漿中薬物濃度^{1, 3~7)}を比較した(表9)。導入期間(200mg/日)および400mg/日投与時の最低血漿中薬物濃度は米国でのそれに比してやや高値ないし同程度の数値を示した。

4. 結論

以上の成績から、ネビラピン錠は抗レトロウイルス薬(核酸系逆転写酵素阻害薬, HIVプロテアーゼ阻害薬)2剤以上と併用した24週間の臨床試験において、①有効性に関しては、HIV RNAコピー数, CD4陽性細胞数ともに著明な改善を示し、良好な抗HIV作用が認められた。②安全性に関しては、発疹・肝機能異常等の副作用につい

て海外の臨床試験成績とほぼ同様の成績を示し、その他の副作用についても、頻度・症状とも著明な乖離は認められなかった。③定常状態における最低血漿中薬物濃度は米国での成績に比べ、やや高値ないし同等の数値を示した。

文 献

- 1) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ビラミューン錠 200添付資料
- 2) 大谷正洋ほか:ネビラピン錠 第Ⅱ相臨床試験 治験総括報告書(1997.8-1998.3)
- 3) Dransfield K, et al.: An open label, staggered rising dose cohort study assessing safety, tolerance and activity of NVP in patients with HIV infection ($CD4^+$ cell count $< 400/mm^3$). no publication (1991.4-1994.1)
- 4) Dransfield K, et al.: An open-label, staggered rising dose cohort study assessing the pharmacokinetics, safety and tolerance of BIRG 587 in combination with Zidovudine in patients with HIV-1 infection ($CD4^+$ cell count $< 400/mm^3$). no publication (1991.7-1994.7)
- 5) Lionetti D, et al.: PRELIMINARY REPORT: A randomized, placebo controlled, double-blinded, multinational trial comparing the immunologic and virologic effects of Nevirapine, Didanosine and Zidovudine combinations for the treatment of antiretroviral naive HIV-1 infected patients with 200-600 $CD4^+$ T cell and no AIDS defining diseases. no publication (1994.8-1996.5)
- 6) Lamson MJ, et al.: Open label study to assess the single- and multiple- dose pharmacokinetics of Nevirapine 200mg in Healthy Adult Volunteers. Unpublished
- 7) R Gregaski, et al.: A multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized trial comparing the virologic and immunologic activities of 400mg Nevirapine in combination with Zidovudine vs. Zidovudine alone in asymptomatic HIV-1 infected patients with 3-24 months prior Zidovudine therapy and 200-500 $CD4^+$ cell/ mm^3 (Part I: First Six Months). no publication (1993.9-1995.7)

Clinical Trials of Nevirapine (BIRG 587) in Japan

- 1) Gohta Masuda ^{a)}
- 2) Satoshi Kimura ^{b)}, *, Yuji Morisawa
- 3) Aikichi Iwamoto ^{b)}
- 4) Shinichi Oka ^{b)}, Yoshimi Kikuchi, Akira Yasuoka, Natsuo Tachikawa, Ikumi Genka, Katsuji Teruya
- 5) Katsuyuki Fukutake ^{b)}
- 6) Hideji Hanabusa
- 7) Kengo Gohchi, Moritaka Gotoh
- 8) Yoshiaki Ishigatsubo, Eri Hagiwara
- 9) Akira Ito ^{b)}
- 10) Makoto Utsumi
- 11) Tetsuya Inoue, Keiko Yonemura
- 12) Takuma Shirasaka, Tomoko Uehira
- 13) Mitsuru Konishi
- 14) Yoshiaki Sakaue, Hideki Yoshida
- 15) Mamoru Masutani ^{c)}

- 1) Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital (Present : Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Center for the Disabled)
- 2) Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
*(Present : AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan)
- 3) Division of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo
- 4) AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan
- 5) Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical University
- 6) Department of Hematology, Ogikubo Hospital
- 7) Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
- 8) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University
- 9) Division of Clinical Laboratory, Yokohama City University, School of Medicine
- 10) Department of Internal Medicine, Nagoya National Hospital
- 11) Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science
- 12) Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital
- 13) Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

- ¹⁴⁾ Department of Infectious Disease, Osaka City General Hospital
¹⁵⁾ Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine (Present: Department of Dermatology, International University of Health and Welfare)
^{a)} Author of this report, Representative of Coordination Committee
^{b)} Member of Coordination Committee
^{c)} Dermatologist

Clinical trial was performed as multi-center open trial in order to evaluate efficacy (plasma HIV RNA level and CD4 positive cell count), safety and minimum plasma concentration in steady state of Nevirapine (NVP, BIRG587) in patients with HIV-1 infection. NVP was administrated for 24 weeks (200mg/day × 2 weeks, 400mg/day × 22 weeks). In 31 patients enrolled, 18 patients were completed this medication and 13 patients were discontinued (no efficacy : 1, patient's judgement with adverse event : 1, adverse event : 11).

Plasma HIV RNA level was decreased significantly after administration, showing 2.846 log at 2 weeks from 4.282 log at 0 week and continued nearby detection limit of 400 copies/mL (\approx 2.6 log) to 24 weeks. CD4 positive cell count was increased gradually and significantly after administration, showing mean value of 358.1 cells/mm³ at 24 weeks. From these results, NVP was recognized to have a superior anti HIV-1 reaction in combination with two or more antiretrovirals (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, HIV protease inhibitor).

Adverse reaction was shown in 21 cases out of 31 cases (67.7%) and the symptoms were mainly fever, rash, liver function abnormality. These symptoms were the same as the foreign data. Minimum plasma concentration in steady state (400 mg/day) was $5,078.0 \pm 2,298.2$ ng/mL (n = 93), and this value was similar to the foreign data.

**Key words : Nevirapine / BIRG587 / HIV infection /
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors**

〈原 著〉

介入によるカテーテル由来の尿路感染症の減少および費用効果

内田 美保¹⁾・貫井 陽子²⁾・森屋 恭爾²⁾・新谷 良澄²⁾
森澤 雄司²⁾・新井 晴代¹⁾・木村 哲^{2,3,4)}

Effect of Intervention on Rates and Cost-effectiveness of Catheter-associated Urinary Tract Infections

Miho UCHIDA¹⁾, Yoko NUKUI²⁾, Kyoji MORIYA³⁾, Yoshizumi SHINTANI³⁾,
Yuji MORISAWA^{2,3)}, Haruyo ARAI¹⁾ and Satoshi KIMURA^{2,3,4)}

¹⁾Department of Nursing, University of Tokyo Hospital,

²⁾Department of Infectious Diseases, University of Tokyo Hospital

³⁾Department of Infectious Control and Prevention, University of Tokyo Hospital

⁴⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

要 旨

病院感染症の約40%は尿路感染症であり、そのほとんどがカテーテル由来の尿路感染症であるとされる^{1,2)}。東京大学医学部附属病院で2001年度に病棟移転の前後9ヵ月間にわたり施行した全病棟対象包括的サーベイランスでは、病院感染症に占める尿路感染症の割合は旧病棟期4ヵ月間では31.9%、新病棟期5ヵ月間で56.5%で、尿路感染症発生率は1,000 devices days 当り旧病棟期14.3、新病棟期13.5と高値であった。

カテーテル由来の尿路感染症を減らすことを目的として、尿道カテーテル使用数・尿路感染症発生率ともに高値であった3病棟においてターゲットサーベイランスを施行した。3ヵ月間の観察期間に現状における問題点を明確にした後、2ヵ月間の介入、すなわち適応基準を定めなるべくカテーテルを使用しない、閉鎖性カテーテルセットの使用、検体採取に際して閉鎖性を維持すること、2週間以内の定期的カテーテル交換は行わない等の処置の変更を行った後、同病棟において後期3ヵ月間のサーベイランスを実施した。その結果、介入により症候性尿路感染症は10分の1に、無症候性細菌尿は3分の1に減った。

Key words : カテーテル由来の尿路感染症, サーベイランス, 費用効果

はじめに

米国の報告によると、尿路感染症は病院感染症のうち最も頻度が高く約40%を占め、そのうちの80%は尿道カテーテル留置に関連した尿路感染症(Catheter-associated Urinary Tract Infections: CAUTI)である³⁾。National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)レポートによると、教育病院・内科病棟ICU (Medical-surgical intensive care units, major teaching)における1995年1月から2002年6月までのCAUTIの平均発生頻度は、1,000 device-daysあたり5.6であ

る⁴⁾。我が国ではサーベイランスの報告が少ないが、国内の他施設の報告でも1,000 device-daysあたり4.4~12.8程度である^{5,6)}。

当院でも、2001年6月1日から2002年3月31日まで、全病棟を対象とした包括サーベイランスの一環として尿路感染症の発生率を調べた。2001年9月末に新病棟移転に伴う診療科およびフロアの再編成があったため、旧病棟期(2001年6月1日から9月20日まで、25フロア、延べ入院患者日数84,320人・日)および新病棟期(2001年11月1日から2002年3月31日まで、32フロア、延べ入院患者数165,948人・日)の2つの期間に分けてデータを集計した。その結果、当院でのCAUTIの発生頻度はそれぞれ1,000 device-daysあた

東京大学医学部附属病院 ¹⁾看護部, ²⁾感染症内科, ³⁾感染制御部, ⁴⁾国立国際医療センター, エイズ治療・研究開発センター

り 14.3 (延べ尿道留置カテーテル使用数 2,927 device-days) および 13.5 (2,864 device-days) と、今までに報告されている発生頻度と比べ高値だった。このため、CAUTI の減少を目標とした具体的介入プログラムを計画・実施し、介入プログラム前後での CAUTI の発生頻度を調べ、プログラムの効果を評価した。あわせてカテーテル挿入・交換時に病院が負担する費用を計算・比較した。

対象と方法

1. 調査対象

全病棟対象包括的サーベイランスの結果、新病棟期で尿道留置カテーテル使用率と CAUTI の発生頻度が高か

った 3 病棟 (A 病棟 [神経内科・呼吸器内科病棟, 45 床], B 病棟 [内科系 High care unit・循環器内科病棟, 42 床], C 病棟 [Intensive care unit・Coronary care unit 14 床]) に入院している尿道カテーテル留置患者を対象とした。

2. 調査方法

2002 年 6 月 1 日から 8 月 31 日までを介入前の観察期間 (前期サーベイランス期間) とし、2002 年 9 月 1 日から 10 月 31 日の間に具体的介入プログラムを実施 (介入期間)、2002 年 11 月 1 日から 2003 年 1 月 31 日をプログラムの評価期間 (後期サーベイランス期間) とした。患者の情報などを得るために、チェック方式で記入できるワークシート (図 1) を作成し、各病棟のリンクナース

ID		尿路感染症サーベイランスワークシート	
		病棟	
		記載者	
年齢・性別	歳 1 <input type="checkbox"/> 男	2 <input type="checkbox"/> 女	
入院年月日 (当該科)	平成 年 月 日		
入院時診断名			
感染のリスク項目			
1 <input type="checkbox"/> ステロイド服用中 2 <input type="checkbox"/> 化学療法後 (WBC減少) 3 <input type="checkbox"/> 糖尿病			
4 <input type="checkbox"/> その他 () 5 <input type="checkbox"/> 特になし			
退院年月日	平成 年 月 日		
退院時転帰	1 <input type="checkbox"/> 入院中 2 <input type="checkbox"/> 生存退院 (自宅) 3 <input type="checkbox"/> 死亡 (1 <input type="checkbox"/> 感染症が原因 2 <input type="checkbox"/> 感染症以外の原因)		
(月 日現在)	4 <input type="checkbox"/> 転機・転院		
尿カテーテル留置開始日	年 月 日	尿カテーテル抜去日	年 月 日
		留置日数	日間
尿カテーテルの使用目的			
1 <input type="checkbox"/> 尿閉 2 <input type="checkbox"/> 失禁 3 <input type="checkbox"/> 術後管理			
4 <input type="checkbox"/> 検査 (アンギオ・心カテ) 5 <input type="checkbox"/> 重症管理 6 <input type="checkbox"/> 化学療法			
7 <input type="checkbox"/> 褥瘡管理 8 <input type="checkbox"/> ADL が低下 (長期臥床) 9 <input type="checkbox"/> 検体提出			
# <input type="checkbox"/> その他			
カテーテルの種類			
1 <input type="checkbox"/> バイオキヤスフォーリー 2 <input type="checkbox"/> オールシリコンフォーリー 3 <input type="checkbox"/> 完全閉鎖セット			
4 <input type="checkbox"/> チーマン 5 <input type="checkbox"/> その他			
尿カテーテル挿入者			
1 <input type="checkbox"/> 医師 2 <input type="checkbox"/> 看護師 3 <input type="checkbox"/> 不明			
* OPE 室では男性患者は医師が、女性患者は看護師が挿入する			
挿入場所			
1 <input type="checkbox"/> Ope 室 2 <input type="checkbox"/> ICU 3 <input type="checkbox"/> 救急外来			
4 <input type="checkbox"/> 病棟 5 <input type="checkbox"/> その他			
挿入時の消毒			
1 <input type="checkbox"/> イソジン 2 <input type="checkbox"/> 0.05% ヘキサック水 3 <input type="checkbox"/> 0.025% ベネトン液			
4 <input type="checkbox"/> 0.05% ビテングルコネート 5 <input type="checkbox"/> その他			
カテーテル交換頻度			
1 <input type="checkbox"/> 1 回/週 2 <input type="checkbox"/> 1 回/2 週 3 <input type="checkbox"/> 1 回/3 週			
4 <input type="checkbox"/> 1 回/月 5 <input type="checkbox"/> 特決めていない 6 <input type="checkbox"/> 交換せず			
検体採取方法			
一般尿	1 <input type="checkbox"/> 接続部をはずす 2 <input type="checkbox"/> サンプルポートから 3 <input type="checkbox"/> バックの排液口		
	4 <input type="checkbox"/> 精密審尿バッグ目盛りの排液口 5 <input type="checkbox"/> 採取せず		
培養	1 <input type="checkbox"/> 接続部をはずす 2 <input type="checkbox"/> サンプルポートから 3 <input type="checkbox"/> バックの排液口		
	4 <input type="checkbox"/> 採取せず		
陰部洗浄			
1 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/> 無			
* 有の場合	1 <input type="checkbox"/> 石鹸と湯で洗浄 2 <input type="checkbox"/> 微温湯のみで洗浄 3 <input type="checkbox"/> 石鹸洗浄後消毒		
	4 <input type="checkbox"/> 微温湯洗浄後、消毒 5 <input type="checkbox"/> クオシユレット		
膀胱洗浄の有無			
1 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/> 無			
膀胱洗浄の適応理由			
1 <input type="checkbox"/> 尿度の混濁 2 <input type="checkbox"/> 血尿 3 <input type="checkbox"/> 閉塞の有無の確認			

(注) □印は該当する箇所を印で記入する

図 1 ワークシート

に適宜記入するよう依頼した。また、サーベイランス担当の感染症内科医師と感染管理看護師が毎日病棟を訪問し、ワークシートの記入内容および診療録の記載を確認して、感染症の有無を診断した。感染症の診断は、NNISの診断基準に従った。統計学的解析は、Studentのt検定および χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

3. 介入プログラム

前期サーベイランスの結果および他施設等の報告^{2,5-8)}および経尿道留置カテーテル留置に由来する尿路感染症を改善するのに閉鎖式カテーテルが有益であるとの報告^{9,10)}を参考に、以下の対策をたてた。

1) 検査・術中管理・重症管理・尿路閉塞・尿による創部の汚染防止以外の目的には、尿道留置カテーテルを留置しない。

2) 使用時には、閉鎖式トレイセット(尿道留置カテーテルと採尿バックが既に一体化しており、さらに挿入に必要な物品がセット化されているもの)を可能な限り使用し、単体の尿道留置カテーテルは原則使用しない。

3) 検体を採取する場合にはサンプルポートを使用する。

4) 閉塞および感染がなければカテーテルを定期的に変換しない。特に2週間以内のカテーテル交換は行わない。

以上の介入項目の説明・指導を介入期間中に各病棟スタッフに行った。後期サーベイランス期間にも、適宜指導を継続した。

4. 尿道留置カテーテル挿入時および交換時の病院負担経費の算出

病院負担経費の算出は、A病棟における尿道留置カテーテルの使用に関してのみ行い、処置に必要な材料・薬剤費および人件費から材料価格基準および処置料¹¹⁾を引いたものとした。材料・薬剤費は製造元希望価格をもとに計算した。処置に要した人件費は、当院の平均年齢の看護師(35.3歳)の月給(医療職俸給表[三]、2級16号俸)から換算して303円/10分間とした。処置に要した時間は、病棟での聞き取り調査をもとに、閉鎖式トレイセットを使用する場合は10分間、単体の尿道留置カテーテルを使用する場合は20分間とした(表1)。

結 果

1. 患者属性

各サーベイランス期間の対象患者数、性別、平均年齢を表2に示す。患者の性別は、C病棟の男性患者数が後期で有意に多かった($P = 0.0008$)が、A・B病棟および合計では有意差はなかった。また、患者の平均年齢には、各病棟および合計ともに有意差はなかった。

表1 1回の尿道留置カテーテルの挿入・交換に関する費用(円)

	閉鎖式 トレイセット	単体カテーテル	
		シリコン製	銀コーティング製
支 出			
必要物品			
カテーテルセット(1セット)	3,300	—	—
カテーテル(1本)	—	1,130	2,400
尿量計付き採尿バック(1個)	—	480	480
10cc注射器(1本)	—	37	37
18G針(1本)	—	8.7	8.7
滅菌蒸留水(20cc)	—	86	86
10%ポビドンヨード液(10ml)	—	36.2	36.2
シングルユース撮子(1本)	—	120	120
滅菌綿球(5個入)	—	108	108
八折ガーゼ(5枚)	—	230	230
滅菌手袋(1組)	—	200	200
汚染防止シート(37cm×50cm)	—	20.1	20.1
ゴミ袋(小)	—	11.7	11.7
人件費			
10分間	303	—	—
20分間	—	606	606
合 計	3,603	3,073.7	4,343.7
收 入			
材料価格基準*	1,800	847	1,800
処置料	500	500	500
合 計	2,300	1,347	2,300
病院負担費用	1,303	1,726.7	2,043.7

*: 2管一般(Ⅱ)が847円、2管一般(Ⅲ)が1,800円である。

表2 各サーベイランス期間の患者属性

病 棟	対象患者数(人)	男性数(人[%])	平均年齢(歳)
前期			
A病棟	32	20[62.5]	66.7
B病棟	343	80[58.0]	67.2
C病棟	173	67[38.3]	61.8
合 計	343	206[60.0]	64.4
後期			
A病棟	36	19[52.7]	69.7
B病棟	343	106[63.1]	68.7
C病棟	197	139[70.5]	58.3
合 計	401	264[65.8]	63.3

2. 尿道留置カテーテル使用法の変化

各サーベイランス期間の平均留置日数、閉鎖式トレイセットの使用者数、定期的に2週間未満でカテーテルを交換した患者数を表3に示す。平均留置日数は全病棟で短くなっており、3病棟合計では4.0日短縮した。A病棟では12.8日(前期:37.8日→後期:22.0日;p=0.665, B病棟1.1日(6.5日→5.5日;p=0.7338), C病棟では2.9日(8.2日→5.3日;p=0.8160)短縮した。3病棟合計での閉鎖式トレイセットの使用率は31.7%から87.7%に増加し、定期的に2週間未満でカテーテルを交換した患者数は33人から1人に減少した。失禁やADL低下を理由にした尿道留置カテーテルの使用件数は、3病棟合計で前期23件(7.9%)から後期1件(0.3%)に減少した。サンプルポート以外の部位(ドレーン接続部やバック排液口など)から検体採取を行った件数は、前期には3病棟合計で32件あったが、後期は0件だった。

3. CAUTIの頻度

各サーベイランス期間の延べカテーテル留置数および

表3 各サーベイランス期間の尿道留置カテーテル使用方法

病棟	平均留置日数(日)	閉鎖式トレイセット使用者数(人[%])	2週間未満のカテーテル交換件数(人[%])
前期			
A病棟	37.8	11[34.3]	28[87.5]
B病棟	6.5	128[92.1]	4[2.9]
C病棟	8.2	0[0.0]	1[10.6]
合計	10.8	139[31.7]	33[9.6]
後期			
A病棟	22.0	33[91.6]	1[2.7]
B病棟	5.5	162[96.4]	0[0.0]
C病棟	5.3	160[81.2]	0[0.0]
合計	6.8	355[87.7]	1[0.2]

症候性尿路感染症・無症候性細菌尿の発生数を表4に示す。症候性尿路神瀬H症の発生頻度は全病棟で減少しており、無症候性細菌尿の発生頻度はB・C病棟で減少していた。3病棟合計の発生頻度は、症候性尿路感染症および無症候性細菌尿ともに有意に減少した(p=0.0002 および p=0.0001)。

4. 尿道留置カテーテル挿入・交換時に要する病院負担費用

尿道留置カテーテルの種類ごとに、一回のカテーテル挿入または交換時に要する費用を表1に、A病棟で使用した数を表5に示す。各サーベイランス期間内にかかった費用は、前期で268,298.0円、後期で115,060.6円であり、3ヵ月間あたり153,237.4円の費用削減になった。

考 察

CAUTI減少を目的とした具体的介入プログラムを、当院の尿道留置カテーテル使用率とCAUTIの発生頻度が高かった3病棟で行ったところ、症候性尿路感染症

表5 A病棟における尿道留置カテーテル留置・交換回数と病院負担費用

尿道留置カテーテルの種類	前 期		後 期	
	留置・交換回数(回)	費用(円)	留置・交換回数(回)	費用(円)
閉鎖式トレイセット	38	49,514	76	99,028
単体カテーテル				
シリコン製	19	32,807.3	1	1,726.7
銀コーティング製	91	185,976.7	7	14,305.9
合計	148	268,298	84	115,060.6

表4 各サーベイランス期間のCAUTIの発生頻度

病棟	延べ患者数(人・日)	延べカテーテル留置数(本・日)	カテーテル使用比	CAUTI発生数(発生頻度*)	
				症候性尿路感染症	無症候性細菌尿
前・期					
A病棟	3,871	1,183	0.3	12(10.1)	6(5.1)
B病棟	3,130	718	0.22	3(4.2)	12(16.7)
C病棟	1,375	1,026	0.98	4(3.9)	24(23.4)
合計	8,376	2,927	0.36	19(6.5)	42(14.3)
後 期					
A病棟	3,921	936	0.24	0(0.0)	5(5.3)
B病棟	3,443	887	0.26	1(1.1)	3(3.4)
C病棟	1,082	1,041	0.96	1(1.0)	5(4.8)
合計	8,446	2,864	0.34	2(0.7)	13(4.5)

*: 発生頻度=発生数/延べ尿道留置カテーテル日数×1000

の発生頻度は全病棟で減少し、3病棟全体では症候性尿路感染症・無症候性細菌尿ともに有意に減少した。これらの結果から、今回の介入プログラムは、CAUTIを減少させる効果があったと判断した。特にA病棟では、各サーベイランス期間で無症候性細菌尿の発生頻度はほぼ差が見られなかったが、症候性尿路感染症は前期12件だったのが、後期0件と著明な減少が見られた。

全体のカテーテル使用比は前期0.36で後期0.34とほぼ変らなかったが、留置目的および適応についてそれぞれの病棟で検討されるようになり、長期間の留置を避けるようになったことから、表3に示すようにいずれの病棟でも留置日数が短くなった。閉鎖性カテーテルを使用した群はそれ以外のカテーテルを使用した群に比べ感染率は低かったが、今回はいくつかの介入を同時に行い、感染率を低下させる原因を明らかにすることを目的とはしなかったため、閉鎖性カテーテルの使用がCAUTIの減少に有効であるとはいいきれない。

尿道留置カテーテル挿入・交換時に病院が負担する費用は、対象患者数が前期32人、後期36人とほぼ同数であり、長期慢性内科疾患患者が占めるA病棟において3ヵ月間で約153,237.4円減少した。その理由としては、尿道留置カテーテルを毎週定期的に交換することを止めて、交換する期間を2週間以上に延長したことで閉鎖式トレイセットを使用するようになったことが原因として推測される。感染を発生することにより生ずる余分な検査費用および治療費を除き、一病棟で年間約61万3千円の経費削減が実現できることになる。当院は37診療科で構成され病院全体では、延べ尿道カテーテル留置患者数は毎月4,000人前後である。サーベイランスの結果をもとに処置・ケアの方法を変更することにより生じる費用削減効果は大きいと考える。今回の尿路感

染症サーベイランスの結果をもとに現在、病院全体で尿道留置カテーテル管理について見直し・統一をはかっている。

文 献

- 1) 森山信男, 塩原真由美: 尿道カテーテル 総論と新しい知見. 看護教育 2001; 42(11): 1002-8.
- 2) 沼口史衣: 尿路カテーテルに由来する尿路感染症の予防. Urological nursing, メディカ出版, 5(6) p. 2000, 512-7.
- 3) Edward S. Wong: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICE, Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections, 2000
- 4) National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002; 30(8): 458-60.
- 5) 柴田 清: 感染管理におけるEBN実践報告. 看護学雑誌, 医学書院, 2001; 65(3): 221-3.
- 6) 鈴木幸子: 尿路感染予防. Expert Nurse 2001; 17(8): 85-93.
- 7) ジーン・フレミング: 尿路感染症予防ガイドライン INFECTION CONTROL 1998; 7(1): 86-93.
- 8) 井上都之: 導尿・膀胱留置カテーテルと感染予防, 看護技術 1999; 8: 81-84.
- 9) Roe B: Reducing Nosocomial Urinary Tract Infections in Geriatric Patients. TODAY'S OR NURSE 1992; 14(4): 4-6.
- 10) R. Plowman, N. Graves, J. Esquivel, J. A. Roberts: An economic model to assess the cost and benefits of the routine use of silver alloy coated urinary catheters to reduce the risk of urinary tract infection in catheterized patients. Journal of Hospital Infection 2001; 48: 33-42.
- 11) 診療点数早見表, 平成14年4月版15年4月増補, 医学通信社, p345, p467

[連絡先: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学医学部附属病院看護部 内田美保]

〈原 著〉

ヒトサイトメガロウイルスを用いた過酢酸の ウイルスゲノムに対する抑制効果の検討

茅野 崇¹⁾・岩井 友美¹⁾・吉田 敦¹⁾・奥住 捷子¹⁾
人見 重美²⁾・森屋 恭爾¹⁾・木村 哲¹⁾

Virucidal Efficacy of Peracetic Acid against Human Cytomegalovirus

Takashi CHINO¹⁾, Tomomi IWAI¹⁾, Atsushi YOSHIDA¹⁾, Katsuko OKUZUMI¹⁾,
Shigemi HITOMI²⁾, Kyouji MORIYA¹⁾ and Satoshi KIMURA¹⁾

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, Faculty of Medicine, University of Tokyo

²⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

要 旨

医療用器具の高度消毒薬である過酢酸(PA)について、サイトメガロウイルス(CMV)を用いたウイルスゲノムに対する抑制効果を検討した。

0.3% PA(実用濃度)と感染価 10^5 TCID₅₀/mL の CMV(AD169 実験株)懸濁液を等量作用させ、時間経過による細胞変性効果(CPE)の有無を観察した。その結果、30分後の感染価は $10^{1.69}$ TCID₅₀/mL を示し、初期感染価に対し $10^{3.31}$ TCID₅₀/mL の減少が認められた。

次に、CPEの観察で用いたPAおよびCMV作用液からDNAを抽出し、定性PCR法およびReal-Time PCR法により特異領域のPCR産物を検出した。定性PCRにおけるウイルス初期濃度時のPCR産物に対し、742 bpサイズの増幅領域では30分後に50%、2,952 bpサイズの増幅領域では10分後に100%、それぞれ消失が認められた。Real-Time PCRにおけるCMV懸濁液に対し、1,000倍量の0.3% PAを作用させた結果、5分後にCMV-DNA量が検出限界以下を示した。しかし、同じ割合で作用させた2%グルタラル(GA)では、時間経過やCMV濃度に依存することなくCMV-DNA量が残存した。

以上より、PAはGAに比べ短時間でCMVゲノム破壊作用が示され、ウイルスゲノムに対して抑制効果があることが認められた。

Key words : 過酢酸, サイトメガロウイルス, 細胞変性効果, Real-Time PCR

はじめに

過酢酸(PA)は、医療用器具の高度消毒薬としてグルタラル(GA)と同等以上の殺微生物・消毒効果を有しているといわれ、その効果について近年検討¹⁻¹⁰⁾が加えられている。しかし、PAの殺ウイルス効果を評価した報告⁸⁻¹⁰⁾は少ない。我々は2002年2月の日本環境感染学会において、PAの一般細菌に対する殺菌効果を報告するとともに、C型肝炎ウイルス(HCV)についてのウイルス抑制効果を明らかにした。今回、RNAゲノムを

有するHCVよりも、巨大かつDNAゲノムを有するサイトメガロウイルス(CMV)を供試ウイルスとした。本邦におけるCMVは成人に至るまでに約90%の人が感染を受け持続感染状態となっており、初感染は不顕性感染が多く、臨床ではまれに免疫抑制状態下にある宿主での日和見感染を惹起するウイルスである。CMVはβヘルペスウイルス亜科に属し、envelopeと22万塩基対の巨大な2本鎖DNAゲノムを有している。この特徴を踏まえ、細胞培養が可能で実験系が確立されていること、CMVゲノムの全塩基配列が解読され定量系が確立されていることから、ウイルスゲノム破壊作用を検討する対象として適当であると考えた。

¹⁾東京大学医学部附属病院感染制御部, ²⁾筑波大学臨床医学系感染症科

本研究では、CMV を用い PA のウイルスゲノムに対する抑制効果を検討するため、細胞変性効果(CPE)を指標とした感染価の定量、定性 PCR 法および Real-Time PCR 法によるゲノム破壊作用の検討を試み、PA の有用性を評価したので報告する。

材料と方法

1. 使用薬剤

薬剤は、過酢酸製剤(PA, アセサイド®6%消毒液, サラヤ)およびグルタラル製剤(GA, ステリハイド®20%液, 丸石製薬)を使用した。実用液の調整法は、ウイルス添加後の最終濃度が実用濃度となるよう0.2% PA, 0.3% PA および2% GA として、各添付文書に従い混和調整した。

2. 使用細胞

ヒト胎児線維芽細胞(IMR-90, 大日本製薬)を添付文書中の正常ヒト2倍体細胞培養法に従い継代した。すなわち、IMR-90細胞はmedium(1%イーグルMEM培地, ニッスイ・7.5% Sodium Bicarbonate Solution, ICN・1% L-Glutamine, ICN・10% Fetal Bovine Serum 3846E, ICN)中にて37°C, 5% CO₂ 下で培養した。mediumは3-4日毎に交換し、トリプシン溶液(2% EDTA・2.5%トリプシン, ICN・25% PBS)で細胞を剥離後、直径60mmプラスチックシャーレへ継代した。細胞がconfluentな状態になったことを位相差顕微鏡(IMT-2, オリンパス光学)下、倍率40倍にて確認後、2倍体細胞のSprit Ratio=1:2において、継代数を重ねながら20-24代のものを用いた。試験には、細胞数を調整したIMR-90細胞を96ウェルマイクロプレートに200μLずつ分注し、37°C, 5% CO₂ 下、10日間培養後のmediumを除いた細胞を使用した。

3. 使用ウイルス株とその感染価

供試ウイルス株は、CMVのAD169実験株を使用した。CMVの初期感染価を測定するため、confluentなIMR-90細胞へCMVを接種後、37°C, 5% CO₂ 下で20日間培養し感染させた。細胞変性とウイルス粒子放出の存在を確認後、上清浮遊中のウイルス液を回収しこれをCMV原液とした。このCMV懸濁液をmediumで10倍系列の段階希釈を行い、96ウェルマイクロプレートのIMR-90細胞へ200μLずつ添加した。37°C, 5% CO₂ 下で20日間培養後のCMV感染価を10⁵ TCID₅₀/mL(1mLあたりの50%組織培養感染量)とした。CMV懸濁液は-80°C下にて保存し、試験では速やかにCMV懸濁液を溶解し直ちに使用した。

4. CPEの観察による感染価の定量とDNA抽出

実用濃度の0.2%および0.3%(最終濃度一定)としたPAとCMV懸濁液(感染価:10⁵ TCID₅₀/mL)を等量作用させた。作用時間を5分、10分、30分として、各作

用液に対し10倍系列の段階希釈を行った。各希釈液を96ウェルマイクロプレートのIMR-90細胞へ200μLずつ添加し、37°C, 5% CO₂ 存在下にて5~10日培養後のCPEの有無を観察した。対照として、CMVのmediumによる希釈をPositive Control, PAのmediumによる希釈をPA Negative Control, mediumのみをNegative Controlとした。

また、PCR法にて特異領域によるPCR産物の検討を行うため、CPEの観察で用いた各作用液に対しQIAamp DNA Mini kit(Qiagen)を用い、添付文書に従いDNA抽出を行った。試験開始まで-20°Cに保存した。

CPEの判定は、原則としてPositive Controlと比較し、感染性の有無および程度を確認後、CPE陽性時をCMV生残、CPE陰性時をCMV不活化とした。感染価の測定は、Behrens-Karber法¹¹⁾を用い、対数換算した感染価(TCID₅₀/mL)をLD₅₀(50%致死量)として算出した。試験は、作用時間が5分、10分について6回、30分について4回それぞれ行った。なお、PAの不活化には、IMR-90細胞およびCMVに対して影響を及ぼさない濃度とする0.06% PA(PA原液の100倍希釈)より試験を実施した。

対照薬剤となる2% GA(最終濃度一定)は、GAおよびCMV作用液のDNA抽出のみ、PAと同法により行った。

5. CMV懸濁液に対し10倍段階増量のPAの各作用とDNA抽出

CMV懸濁液に対し10倍、100倍、1,000倍の0.3% PA(最終濃度一定)量を、5分、10分、30分で作用させた。各作用液に対し10倍、100倍、1,000倍で段階希釈後、QIAamp DNA Mini kit(Qiagen)を用い、添付文書に従いDNAを抽出した。試験開始まで-20°Cに保存した。GAも同法により行い試験は各薬剤2回ずつ行った。

6. 定性PCR法

定性PCRでは、early遺伝子を挟む742bpサイズおよび2,952bpサイズの各増幅領域において行った。742bpサイズでの増幅領域は、PCR primer(5'-GCGCTTTTCACTGCATTAGGT-3'および5'-AATGTGACTGGACCGGTTCCCT-3')、High fidelity PCR System kit (Applied Biosystems)を用い、GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems)にて行った。cycling conditionsは、94°C 2分→(94°C 15秒, 60°C 30秒, 72°C 1分を30セット)→72°C 7分→4°Cとした。

2,952bpサイズの増幅領域も同法により、PCR primer(5'-CCTGGGAACGCTATGGCTATAAC-3'および5'-GGGAAGGTGGTCTCTTTCTCTTTT-3')、High fidelity PCR System kitにて行った。cycling con-