原著論文

皮膚細菌感染症の新臨床評価法の検証試験

Validation of a Novel Guideline for Clinical Trial of Antimicrobials in Canine Bacterial Pyoderma

岩崎利郎* 永田雅彦 大室農夫 安藤 純

日本獣医皮膚科学会新臨床評価法検証委員会

Toshiroh Iwasaki*, Masahiko Nagata, Tamio Ohmuro, Jun Ando

Committee for Validation of the New Clinical Assessment in Japanese Society of Veterinary Dermatology

要 約: 日本国内では犬の細菌性膿皮症に対する動物用抗菌剤の臨床試験基準がこれまで存在せず、客観的な評価が十分ではなかったために新たなガイドラインが動物抗菌剤研究会により示された。このガイドラインが臨床的に適切かどうかを実際の細菌性膿皮症症例を用いて検証したところ、発赤、丘疹/膿疱、痂皮、脱毛、腫脹/熱感、疼痛の各項目に対するスコア、ならびにそれらの総合スコアの評価で2人の異なる獣医師間の評価に相関性がみられた。また、従来の獣医師による評価を行い、それとも比較したところやはり両方の評価法間に相関性がみられた。したがって、新規の臨床試験基準は科学的に妥当と認められ、従来の評価方法と比較して矛盾はないものと考えられた。

キーワード: ガイドライン, 抗菌剤, 細菌性膿皮症

Abstract: There have been no guidelines regarding clinical trials of antimicrobials for canine pyoderma in Japan. A novel guideline for evaluating clinical signs is introduced by the Japanese Society of Antimicrobials for Animals to improve the objective clinical evaluation. This guideline was validated using clinical cases of canine pyoderma. There was statistically significant correlation in clinical scores of erythema, papule/pustule, crust, hair loss, swelling, pain and total scores between two veterinarians. Then, the conventional evaluation method and a novel guideline were compared by the veterinarian, there was also significant correlation between two evaluation methods. From these results, a novel evaluation method in the newly proposed guideline is suggested to be appropriate to apply for clinical trial of canine pyoderma, and there seems to be minimum inconsistency between a conventional and a novel clinical evaluation system.

Key words: guideline, antimicrobial, pyoderma

(Jpn J Vet Dermatol 2008, 14 (2): 71-75)

緒 言

動物抗菌剤研究会では平成 16 年より動物用抗菌剤

の皮膚細菌感染症の臨床試験に関するガイドラインを委員会に諮問していたが、平成 17 年 12 月に委員会より答申があり、さらにこのガイドラインは「動物抗菌

* 連絡先: 岩崎利郎 (東京農工大学獣医内科学研究室) 〒183-8509 東京都府中市幸町 3-5-8

TEL/FAX 042-367-5777 E-mail: bpag2180@cc.tuat.ac.jp

*Correspondence to: Toshiroh Iwasaki (Laboratory of Veterinary Internal Medicine, Tokyo University of Agriculture and Technology) 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu, Tokyo 183-8509, Japan

表1 症状の程度の基準

スコア	0	1	2
発赤	通常の色調	発赤があるとわずかに認識できる	淡い赤色
丘疹 / 膿疱	なし	痂皮を付着した膿疱	発赤を伴う丘疹
痂皮	なし	わずかに痂皮がみられる	痂皮が散発してみられる部分がある
脱毛	なし	掻破痕がみられるが被毛は抜けていない	近接して観察すると脱毛が認識できる
腫脹 / 熱感	なし	わずかに腫脹がある	触れてわずかに熱感がある
疼痛	患部に触れても反応がない	患部に触れるとわずかに反応がある	患部を舐める
膿汁	なし	漿液様の膿汁	黄色の膿汁

スコア	3	4
発赤	明らかな赤色	鮮やかな赤色で熱感がある
丘疹 / 膿疱	先端に膿を付着した丘疹	黄色の膿疱
痂皮	痂皮が集合してみられる部分がある	痂皮が連続的にみられる
脱毛	完全な脱毛はないが近接せずに脱毛が認識できる	完全な脱毛領域がある
腫脹 / 熱感	腫脹と熱感はあるが強くはない	腫脹が強く、触れて熱感がある
疼痛	患部に触れると嫌がり、舐める	常に患部を気にして舐める
膿汁	瘻管があり黄色または血様の膿汁がときに排出される	瘻管から血様の膿汁が常に排出される

会報」に掲載されている¹⁾。このガイドラインを受けて獣医皮膚科学会では、本臨床評価ガイドラインに沿って犬の皮膚細菌感染症を評価し、本評価方法の妥当性について、これまで行ってきた評価法と比較し、また観察者の違いによるバイアスの有無について検証したので報告する。

材料と方法

試験はガイドラインに示された方法に従って、臨床症状を評価した。以下の基準を満たす動物患者、症状を皮膚細菌感染症（以下膿皮症）と診断して本試験に組み入れ、新臨床評価方法を用いて、2時点で評価した。さらに以下の条件で動物を検証試験に組み入れた。

治療に用いる抗菌剤の種類は問わない

治療する期間は問わない

併用する薬剤は問わない

表在性膿皮症あるいは深在性膿皮症を対象とする

1. 膿皮症の症状に関する基準

1) 表在性膿皮症

毛包炎（毛包一致性の丘疹あるいは膿疱）が次第に融合して発生する、いわゆる表皮小環（環状の痂皮を伴わずに隆起する発赤で、中心部は治癒傾向がみ

られ、中心部の色調は正常皮膚色あるいは色素沈着しており、紅斑は環状に周囲へ拡大する）、あるいは膿疱、膿痂疹を伴う発赤である。痒みおよび脱毛が認められることがある。

2) 深在性膿皮症

発赤、腫脹が見られ、浸潤を触れることがあり、瘻管を形成し膿様あるいは血様物質を排出することがある。瘻管のみられることがある。痒み、疼痛がみられることがある。

2. 膿皮症の検査の基準

上記の臨床症状を示す症例を、以下の基準を満たすことにより膿皮症と判定し、検証試験に組み入れた。

1) スクレーピング（皮膚掻爬検査）が陰性であること
外部寄生虫および皮膚糸状菌の原因を除外するためにスクレーピングを行い、陽性であったものは試験に組み入れなかった。

2) マラセチアの検査が陰性であること

マラセチア性の病変を除外するために、病変部の細胞診を行った。対物100倍の油浸レンズで観察し、1視野で5個以上のマラセチアが観察されたときはマラセチアの増殖が疑われるため、試験に組み入れなかった。

3) 塗抹細胞診で細菌が認められること

病変部からの滲出物や膿瘍あるいは膿疱、膿痂疹の

表2 症状の範囲の基準

スコア	0	1	2	3	4
発赤	なし	1%未満	体表面積 ¹⁾ の 1%以上, 5%未満	体表面積の 5%以上, 10%未満	体表面積の10%以上
丘疹/膿疱	なし	1, 2個	3, 4個	5個以上, 9個以下	10個以上
痂皮	なし	帽針頭大まで	拇指頭大まで	合計して 手掌大まで	合計して 手掌大以上
脱毛	なし	全面的な 被毛の再生	体表面積の 1%以上, 5%未満	体表面積の 5%以上, 10%未満	体表面積の10%以上
腫脹/熱感	なし	帽針頭大まで	拇指頭大まで	合計して 手掌大まで	合計して 手掌大以上
疼痛	なし	1カ所	2カ所	3カ所から9カ所	10カ所以上
膿汁	なし	ガーゼにわずかに 付着する	3 ml 未満	3 から 10 ml 未満	10 ml 以上

¹⁾体表面積は10 kg の犬で約0.46 m² .

内容物, 表皮小環の痂皮を剥がしたあとのびらん面をスライドガラスに塗抹し, 適切な染色液で染色し, 対物100倍の油浸レンズで観察して1視野に少なくとも数個程度の細菌が観察されるものを試験に供した。

4) 細菌培養

細菌培養は実施しなかった。

3. 妥当性の評価方法

- 1) 以上の条件に適合する症例を膿皮症とし, 表1および表2に示すような新臨床システムの評価法に従い, 少なくとも2回, 2人の獣医師が独立して症状を評価した。2人の評価は同一日に実施した。発赤, 脱毛, 痂皮, 丘疹/膿疱, 腫脹/熱感, 疼痛, 膿汁の7項目に関して, 「症状の程度」と「症状の範囲」を0点から4点で表現し, その積を各症状のスコアとした。したがって, 各症状の個別スコアは最低0点から最高16点までであった。各個体に対しては各項目のスコアを治療前と治療後についてそれぞれ合計して算出した。表在性膿皮症では発赤, 丘疹/膿疱, 脱毛, 痂皮4項目を評価し, 深在性膿皮症ではすべての項目を評価したため, 最高スコアは表在性膿皮症では64点, 深在性膿皮症では112点であった。
- 2) これまで一般的に用いられてきた, 獣医師による総合的臨床評価を2回目の観察日あるいは最終評価日に実施し, これらの評価を症状の改善度に従って, 著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化と表した。

それらのデータから

治療前と治療後のスコア改善率 $\{(\text{治療前スコア} - \text{治療後スコア}) / \text{治療前スコア}\}$ と獣医師による主観的な臨床評価の相関関係について Spearman の相関係数を用いて統計的にしらべた。

各症例における評価者間に差がないかどうかをみるために, 2人の評価者間のスコアの相関関係を Spearman の相関係数でしらべた。

結 果

試験実施施設は4施設であり, それらの施設の総症例数は24症例であった。症例の内訳は雄21頭, 雌3頭であり, 年齢は2.5ヵ月齢から15歳齢までの分布で, その平均年齢は6.4歳であった。犬種はシーズー4頭, ミニチュア・ダックスフント2頭, ミニチュア・シュナウザー2頭, ゴールデン・レトリバー2頭, アメリカン・コッカースパニエル2頭, キャバリア・キングチャールズスパニエル2頭, その他10種各1頭ずつであった。また診断は表在性膿皮症または膿皮症であった。再観察までの期間は7日間から44日間であった。

各症例の治療前の症状ごとの臨床スコアは2人の獣医師により評価され, 各症状のスコア平均値と標準偏差は発赤が 4.2 ± 3.2 , 脱毛が 4.6 ± 3.9 , 痂皮が 2.9 ± 1.9 , 丘疹が 5.6 ± 3.6 , 腫脹・熱感が3例のみで5.3, 疼痛は3例のみで4.2, 膿汁は3例で1.6, 臨床スコアすべての合計の平均値は 18.1 ± 8.7 であった。

治療後の症状を獣医師2名によってスコア化が可能

Fig. 1a. Relationship of clinical scores by 2 different veterinarians (Erythema).

Fig. 1d. Relationship of total clinical scores by 2 different veterinarians (Papule/Pustule).

Fig. 1b. Relationship of total clinical scores by 2 different veterinarians (Crust).

Fig. 1e. Relationship of total clinical scores by 2 different veterinarians.

Fig. 1c. Relationship of total clinical scores by 2 different veterinarians (Hair loss).

であったのは15例であった。治療後に来院しなかったものが5例、治療後の症状を獣医師1名しか観察していないものが4症例あった。治療後の総合スコアをこれらの症例をのぞいた15例で算出すると 5.0 ± 3.4 と著しく低下していた。

発赤症状に関する2人の評価者間の相関は、Spearmanの順位相関では危険率5%以下で相関がみられた (Fig. 1a)。同様に痂皮 (Fig. 1b) を除く脱毛 (Fig. 1c)、丘疹/膿疱 (Fig. 1d)、腫脹・熱感、疼痛の項目で同様に統計学的な相関が認められた。また、これらを合計した総合スコアを2人の評価者間で比較したときも同様に有意な相関が認められた (Fig. 1e)。

スコア改善率{(治療前スコア - 治療後スコア) / 治療前スコア}と従来の臨床評価法(1~5)の結果との

Fig. 2. Relationship between improvement rate of total clinical scores and efficacy evaluation by veterinarian.

相関関係について、Spearmanの順位相関係数を用いて検定を行った。両評価方法は5%以下の危険率で正の相関があると判定された (Fig. 2)。

考 察

薬剤の臨床試験は薬物治療に対するエビデンスを得るために最も大事な試験であり、臨床試験には科学的に統一された見解が必要である。なかでも臨床症状の評価方法はこれまでの試験においても一致した基準がなく、試験を超えた評価は困難であった。

ヒトにおける抗菌剤に対する臨床試験は平成10年に厚生省医薬安全局審査管理課長から出された通達によって国際的にハーモナイズされた「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に従い方向付けがなされている²⁾。これにより臨床試験の進め方、臨床評価の具体的方法、適応菌種、菌群、菌族の決定などが詳細に科学的に定められている。

一方、臨床獣医学領域では科学的なコンセンサスを経た臨床試験のガイドラインは現在にいたるまで作成されておらず、経験的なあるいは既存の薬剤の臨床試験を踏襲した試験プロトコルを主体として実施されていた。このような多くの臨床試験のプロトコルでは、獣医師が評価した改善率をもとに有効性を評価しており、客観的な視点に欠けている可能性がある。

この点を改善するべく、動物用抗菌剤研究会臨床評

価(小動物)検討委員会は抗菌剤の臨床試験の評価法(ガイドライン)を新たに作成した。著者らはこの新規のガイドラインが臨床的あるいは科学的に則して妥当であるかどうかを、実際の犬の膿皮症の症例を用いて、2人の獣医師の観察結果を基にして検証した。

検証の最初の視点は、新規の評価方法が観察者の間に有意な個人差を生じるかどうかであり、これには2人の獣医師が同時に同じ個体および病変を観察し、スコア化することから調べた。各皮疹におけるこれら2人のスコアの相関を調べたところ、痂皮以外の発赤、脱毛、丘疹、腫脹・熱感、疼痛の項目で有意な相関関係が認められた。また、これらのスコアを合計した総合スコアを2人の獣医師間で比較したところ、2人の獣医師間に有意な相関関係が認められた。このことから膿皮症の症状を新規の方法で臨床評価したときに、観察者間に生じるバイアスは最小限であると考えられた。しかし、今回の症例では痂皮を生じるような重篤な膿皮症が少なかったことから、痂皮の項目には十分な検証ができなかったと考えられ、今後さらに症例数を増加させた試験が必要であるかもしれない。

次に現在まで行われてきた代表的な方法を用いた評価結果と、新規の評価方法を比較し、両者の相関関係を観察した。現在まで行われてきた方法では著効を5、悪化を1と置き換え、その間には有効を4、やや有効を3、無効を2として評価し、新規の方法のスコア改善率と比較した。その結果、両者の間には正の相関が認められ、新規の方法で評価した結果はこれまでの評価方法と矛盾をきたすものではないと考えられた。

以上より、新規に作成された動物用抗菌剤の臨床試験ガイドラインに従った臨床評価方法は、これまでの評価方法との矛盾をきたさず、また評価者間のバイアスが少なく、評価方法として妥当であると考えられた。

引用文献

- 1) 岩崎利郎, 浅井鉄夫, 内田幸治, 片岡 康, 桑野 昭, 澤田拓士, 中田勝久, 深田恒夫. 2008. 犬の細菌性膿皮症および細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準の設定について. 動物抗菌剤研究会報 29(増刊): 2-13.
- 2) 新薬臨床試験ガイドライン(日本公定書協会 編) 2001. pp. 562-588, 薬事日報社, 東京.