



## 特別講演

### 二十一世紀における臨床治験のあり方

東海大学医学部 黒川 清

ICH によって、日米欧共通の基本に沿った臨床治験が行われることとなった。しかし、実際には新薬の開発にあたってのこの重要なステップが「ICH-GCP」によってかなりの制約を受けており、実際の担当産業である製薬企業からの「悲鳴」も大きくなってきた。このような状況を受けての行政当局である厚生省も「治験のあり方についての検討会」を開催し、問題点の洗い出しと対策を講じた。一方、医療機関、医療関係者も臨床治験に財政的重要性を認識し、ICH での臨床治験に積極的に対応し始めている。また、治験対象への新しい広報も試みられ始めている。この講演では、現在の本邦での問題点について、行政当局、製薬企業、医療機関・医療担当者、患者・家族・国民それぞれについて論じ二十一世紀への課題と提案を考える。

## 招請講演 1

# Antimicrobial treatment : Lessons from the past, promises for the future

Eijkman-Winkler Institute for Microbiology,  
Infectious Diseases and Inflammation (The Netherland) Jan Verhoef

Antibiotics have proved remarkably effective in controlling bacterial infections. To illustrate this, in 1967 the US Surgeon General William H Stewart told a US White House gathering of state health officers that it was time to close the book on infectious diseases and shift all national attention and money to research into chronic diseases.

However, the use of antimicrobial drugs for prophylactic or therapeutic purposes in humans or for veterinary or agricultural purposes has provided the selective pressure favouring the overgrowth of resistant organisms [ 1 ]. Because of more intensive antibiotic use in hospitals, as compared to the community, higher rates of resistance are noted in hospital pathogens, especially in the ICU where infections caused by Gram-positive bacteria are increasing. Over 50% of hospital bloodstream infections are currently caused by *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci and *Enterococcus* species with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE) causing particular problems. Rates of MRSA resistance have increased in US hospitals from 11-13% in 1985-86 to 26% in 1998. Enterococci have become the second most common organism recovered from hospital urinary tract and wound infections and the third most common cause of hospital bacteremia in the US.

In hospitals where MRSA is commonplace, staphylococcal infections are usually treated with a glycopeptide, e.g. vancomycin or teicoplanin. Unfortunately, this increased use of vancomycin has led to the emergence of glycopeptide intermediate-susceptible *S. aureus* (GISA). The first clinical isolates of GISA were described in Japan by Hiramatsu and colleagues [ 2 ]. Subsequently they have been detected in several places in North America and Europe [ 3 ].

In the community resistance problems are also on the rise. Gonococci with reduced sensitivity to fluoroquinolones are now emerging widely from the Far East and South East Asia (21% susceptible in Thailand, full resistance elsewhere). In Thailand virtually all strains were also penicillin and tetracycline resistant. Gastrointestinal infections such as salmonella, shigella and campylobacter continue unabated and with an increasing emergence of resistant strains. In parts of Asia, 30-40% of blood culture isolate at hospitals are *Salmonella typhi* and in some places over 50% are resistant to four or more groups of antimicrobials [ 4 ]. Penicillin-resistant pneumococci are now encountered almost everywhere.

The rise in drug resistant bacteria or superbugs is blamed on overuse and misuse of antibiotics. Factors that have enhanced transmission include increasingly high risk populations, prolonged survival of patients with chronic debilitating diseases, increased use of invasive procedures, rise in daily care attendance, the increase in international travel and international trade in food.

To date, little attention has been paid by economists and public analysts to the problem of antibiotic resistance although this appears to be changing [ 5 ].

To date, concerns over resistance have not led to any direct legal measures to reduce antibiotic use in patients at least within European Union and US. However, antibiotic use in the community has been reduced or altered in several countries by various methods. Both Finland and Japan have shown a strong correlation of erythromycin use and antibiotic resistance in *Streptococcus pyogenes*.

Effective public health strategies to combat resistance must include improved surveillance, better use of existing agents to maintain effectiveness and a climate which encourages increased R&D of novel antibiotics [ 6 ]. Short term strategies using traditional approaches are needed to complement longer term strategies to combat the emergence of bacterial resistance. Exactly what these strategies are has not been determined. In order to assess the scale of the problem of antibacterial drug resistance and to help in the early identification of the emergence of resistant strains, governments and healthcare providers need co-ordinated information on the levels of resistance both locally and nationally. The Industry is developing with key academic researchers, PK/PD determinants of both bacteriological and clinical outcomes in order to determine the most appropriate choice and dose of antibiotic. Evidence is increasing that one of the most important risk factors in the development of resistance is repeated exposure to suboptimal antibacterial concentrations. The use of pharmacodynamic data to optimise antibiotic regimens is increasingly being addressed. Studies pioneered by Craig suggest that optimal dosing means for beta-lactams, the duration of time during which levels are above MIC ( $T > MIC$ ) and, for aminoglycosides and fluoroquinolones maintaining high maximum peak concentration to MIC ratios [ 7 ]. These predictions have recently been confirmed in the clinical setting [ 8 ]. The hope is that such measures help to optimise both bacteriological and clinical outcome and will reduce the potential for recurrence of infection, relapse, transmission and selection and spread of resistant clones.

- [ 1 ] Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *New Engl J Med* 1996; 335: 1445.
- [ 2 ] Hiramatsu K, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *S. aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670.
- [ 3 ] *S. aureus* reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR* 1997; 46: 765.
- [ 4 ] McCornick JB. Epidemiology of emerging/ re-emerging antimicrobial resistant bacterial pathogens. *Curr. Opin Microbiol.* 1998; 1: 125.
- [ 5 ] Coast J, et al. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Social Science Med* 1998; 40: 29.
- [ 6 ] Carbon C, et al. Regulating the use of antibiotics in the community. *Br Med J* 1998; 317: 663.
- [ 7 ] Craig WA. The future-can we learn from the past ? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 27: 49.
- [ 8 ] Craig WA. PK/PD parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1.

## 招請講演 2

### Invasive streptococcal infections : Their pathogenesis and treatment

V. A. Medical Center, Infectious Diseases (USA) Dennis L. Stevens

In the fifteen years since the first description of the Streptococcal Toxic Shock Syndrome (Strep TSS), reports have documented the presence of these infections in all corners of the world, in all races, sexes and age groups. Population-based studies of Strep TSS have documented the annual incidence of 1-5 cases per 100,000 population with most cases being sporadic in nature. Epidemics of invasive group A streptococcal infections have also been described in hospitals, convalescent centers and among hospital employees and family contacts of patients with invasive infections. The most prevalent M type associated with Strep TSS has been M-type 1. Interestingly M 3 strains have always been in second place and together they account for approximately 50% of cases. Other strains less commonly associated with StrepTSS include M-4, M-6, M-11, M-18, M-28 and non-typable strains.

The most intense research on pathogenesis has investigated the role of superantigens or pyrogenic exotoxins. Briefly, these toxins have the unique ability to avoid classical antigen processing by antigen presenting cells by binding simultaneously to portions of the MHC complex and V $\beta$  regions of the T-lymphocyte receptor. Massive T-Cell proliferation and cytokine production ensues.

Several questions arise. First, which of the many pyrogenic exotoxins contribute significantly to the pathogenesis StrepTSS?. Epidemiologic studies thus far have implicated SPEA and SPEB. However, SPEA production is low in some M-1 strains, and some patients with StrepTSS actually possessed preexisting high titer antibody against SPEA. SPEA has been found in M-1 isolates from both severe and non-severe cases of GAS infection and 43% of strains from severe cases did not produce SPEA. The gene for SPEB is present in all strains, however, production of SPEB is low in strains of GAS isolated from patients with StrepTSS and 20% of strains produced no zymogen or active protease at all. Interestingly, strains from non-serious infections produced higher quantities of SPEB. Thus, neither SPEA nor SPEB can solely explain all the manifestation of StrepTSS.

Studies have shown that SPEB cleaves high molecular weight kininogen to release bradykinin and also leaves both C5a peptidase and M-protein. Strains incubated with SPEB were more susceptible to phagocytosis in normal serum, but resistant to phagocytosis in the presence of specific anti-M-protein antibody. Inactivation of *speB* decreased resistance to phagocytosis and that such organisms were more rapidly cleared by the reticuloendothelial system. Thus, the SPEB-producing strains was "more virulent". In contrast, other experiments using a thigh muscle infection model, demonstrated that a wild type SPEB+ strain was no more virulent than a SPEB knockout strain.

The importance of cytokine induction in GAS infections cannot be denied. First, cell wall components from killed invasive and non-invasive strains of GAS as well as SPEA, SPEB, and SLO elicit significant TNF $\alpha$  production by mononuclear cells. Recently, it has been shown that CG rich motifs of *emm1* functioned

as superantigens and induced T-cell proliferation. Inducible nitric oxide synthesis (iNOS) has been demonstrated in a GAS necrotizing soft tissue infection model, N-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) but did not reduce mortality.

An important role for TNF  $\alpha$  in shock associated with severe GAS infections is also suggested by the remarkable efficacy of a neutralizing monoclonal antibody against TNF  $\alpha$  in an experimental streptococcal bacteremia model in non-human primates. Survival of animals was increased by 50% and markers of organ failure such as serum creatinine and lactate were also significantly improved.

Penicillin, though efficacious in mild *Streptococcus pyogenes* infection, is less effective in severe infections because of its short post-antibiotic effect, inoculum effect, and reduced activity against stationary-phase organisms. Emerging treatments for StrepTSS include clindamycin and intravenous gamma-globulin.

参考文献は事務局が補足した。

1. Stevens DL: The flash-eating bacterium: What's next ? J Infect Dis (Suppl 2): 1999 ; 179s: 366-74.
2. Norrby-Teglund A, Stevens DL : Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. Curr Opin Infect Dis 1998 ; 11: 285-91
3. Stevens DL et al: The in vitro antimicrobial effect of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1266-8
4. Stevens DL: The toxic shock syndromes. Infect Dis Clinics of North America 1996; 10: 727-46
5. Stevens DL et al: Group A streptococcal bacteremia: The role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. J Infect Dis 1996; 173: 619-26
6. Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment. Emerg Infect Dis 1995; 1: 69-78

## 招請講演 3

### A new staphylococcal virulence determinant, the Panton-Valentine Leukocidin, is associated with skin, mucosa or pulmonary necrotic lesions with potentially severe prognosis

Institut de Bactériologie, Université Louis Pasteur (France) Yves Piémont

Panton-Valentine leukocidin (PVL) is a member of the two-component family of toxins produced by *Staphylococcus aureus* and referred to as synergo-hymenotropic toxins. This family includes also the classic gamma-toxin, the bovine leukocidin, the combination of LukD + LukE, all toxins produced by *S. aureus*. It also comprises the leukocidin synthesized *S. intermedius*. Among that family, the PVL is the only member without any hemolytic activity; moreover, it is that with the highest specific lytic activity on polymorphonuclear cells, monocytes and macrophages from only humans and rabbits. The production of this toxin results from a lysogenic conversion by phage FPVL occurring in about 2 % of *S. aureus* strains of clinical origin. PVL is also a virulence factor associated with (and likely responsible for) primary cutaneous necrotic lesions such as furuncles, primary skin abscesses and some whitlows. Necrosis of infected tissues occurs likely because of the destruction of the polymorphonuclear cells attracted toward these tissues. In order to assess the spectrum of infections particularly associated with PVL-producing strains in France, the presence of the PVL genes was determined by PCR amplification in a collection of 172 *S. aureus* strains collected by the French National Reference Center for Staphylococcal Infections. In this retrospective study, as expected, the PVL genes were detected in 93% of strains associated with furuncles, in 50% of strains from primary cutaneous abscesses and in 13% of strains from whitlows. In addition, they were detected in 85% of strains responsible for severe, fulminant, necrotic hemorrhagic pneumonia which were all community-acquired. They were also detected in 55% of cellulitis strains and in 23% of osteomyelitis strains. These genes were neither detected in strains responsible for other infections such as infective endocarditis, mediastinitis, hospital-acquired pneumonia, urinary tract infections and enterocolitis, nor in those associated with toxic-shock syndrome. Therefore, it appears that PVL is mainly associated with skin necrotic lesions and sometimes with osteomyelitis.

The association with life-threatening community-acquired, necrotic and hemorrhagic pneumonia in immunocompetent children or young adults with previously normal lungs, is a new knowledge. Autopsy of these patients usually showed diffuse bilateral necrotic hemorrhagic pneumonia, and histopathologic studies showed necrotic lesions of the tracheal mucosa and alveolar septa, with numerous clusters of gram-positive cocci. These severe pneumonias seem to be either acquired secondarily to a furuncle by the hematogenous route or acquired secondarily to a respiratory viral infection by the respiratory route. Previous observations had shown that lethal staphylococcal pneumonias could follow influenza virus infections; in addition, rare observations of fulminant staphylococcal pneumonias in children and young adults have been previously published, but the corresponding strains are not anymore available and so their ability to produce PVL is not known.

These results under score that the PVL could be a major virulence factor responsible for some specific

clinical syndromes. In the case of recurrent furunculosis and also severe, fulminant community-acquired pneumonias, antibiotic therapy is often ineffective, although the causative strains are usually susceptible to antibiotics; so new therapeutic tools need to be developed for curing these infections.

参考文献は事務局が補足した。

1. Lina G, Piemont Y et al : Involvement of Pantone-valentine leukocidine-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999 ; 9 :1128-1132
2. Cribier B, Piemont Y et al : *Staphylococcus aureus* cutaneous infections : role of leucocidin in an experimental animal model. J Invest Dermatol 1992 ; 98 : 835
3. Carfrae DC, Bell EJ, Grist NR : Fatal haemorrhagic pneumonia in an adult due to respiratory syncytial virus and *Staphylococcus aureus*. J Infect 1982 ; 4 :79-80
4. Lambertz J, Saint-Martin J et al : Staphylococcies pleuro-pulmonaires d'évolution suraiguë du grand enfant. [engl. translation : Pleuro-pulmonary staphylococcal infections in teenagers with superacute evolutions]. Pédiatrie 1971 ;26 : 13-30 (in French)

# 教育講演 1

## 肺癌に対する遺伝子治療の現況と展望

### —P53遺伝子治療から新しい分化誘導療法まで—

岡山大学第一外科 田中 紀章

最近の分子生物学の進歩により、癌の発生や進展に関する様々な遺伝子が明かにされつつある。生体への遺伝子導入技術を応用すれば、これらの遺伝子の機能を正常化し癌の悪性形質を転換させることで遺伝子治療が現実のものとなるはずである。

P53 遺伝子はヒト悪性腫瘍で最も高頻度に異常が認められる癌抑制遺伝子であり、その正常分子には細胞周期の調節、アポトーシスの誘導、血管新生の抑制など、癌細胞の悪性形質の発現を抑えるさまざまな働きがあることが明かにされている。これらの基礎研究に基づき、われわれは1999年3月2日、非小細胞肺癌を対象としたAdCMVp53による遺伝子治療の第1相臨床試験を開始した。

平成12年1月現在、当施設で5例の非小細胞肺癌患者に治療が行われている。P53遺伝子発現アデノウイルスベクターは気管支鏡下あるいはCTガイド下穿刺により腫瘍内に投与される。症例によっては腫瘍縮小や閉塞気管支の開通などの局所効果が見られ、QOLの向上に貢献している。現在は対象が化学療法や放射線療法などの標準治療が無効であった進行例であるが、安全性が確認された次の段階ではより臨床病期の早い症例に適応を広げて治療効果を検討する予定である。最終的には治療を目指した集学的治療の一つになることを期待するとともにこれらの臨床試験から基礎研究に問題点をフィードバックしたい。

さらにわれわれは、p53遺伝子以外の治療遺伝子を用いた新しい遺伝子治療のストラテジーの開発も試みている。基礎研究では、細胞周期関連遺伝子p21<sup>sd1/Cip1</sup>を導入することで癌細胞の分化が誘導され、正常細胞ではみられないアポトーシスが観察される。また、核内のレチノイン酸(RA)レセプターの発現増強によりRAによる分化誘導療法への感受性が亢進する。白血病では分化誘導療法の有効性が確立されているが、固形腫瘍に対する効果はまだ一定の見解が得られていない。肺癌、食道癌や大腸癌治療において、内視鏡などを用いた局所的p21<sup>sd1/Cip1</sup>遺伝子導入と経口RAによる新しい分化誘導療法は、異型上皮や早期癌の治療として臨床応用が可能と考えられる。

## 教育講演 2

### バンコマイシン耐性グラム陽性菌感染症

順天堂大学細菌学 平松 啓一

バンコマイシンは、依然、院内感染菌として全世界に蔓延しているMRSAの数少ない治療薬の一つである。しかし、一部に、バンコマイシン低感受性を示すMRSA株が分離され初めている。バンコマイシン低感受性菌(VISAあるいはGISAと呼ばれる)は、1996年に、我が国で、バンコマイシンの治療が奏功しなかった術後創感染症例から、最初に見い出された。今後、早期に新規 MRSA 治療薬が開発されなければ、バンコマイシン低感受性菌の蔓延に伴い、将来のMRSA感染症は、さらに難治化することが危惧される。

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)は、欧州で1986年に発見されたバンコマイシンに高度耐性を示す腸球菌である。VREとは、本来、ヒト、動物の腸内常在菌であった腸球菌が、バンコマイシン耐性を獲得したものである。我が国でも、数年前から検出され始めた。もし、この菌が全国の病院に蔓延すれば、バンコマイシンを使ったMRSA感染治療を、さらに困難にする可能性がある。

化学療法の歴史上、最高度の多剤耐性を達成した菌であるVREとMRSAによる病院の汚染を許せば、単に、院内感染対策が困難になるだけでなく、バンコマイシンをも含めた、ほとんどすべての抗生物質の使用が、これらの菌のさらなる増加を助長する、という、いわば恐るべき悪循環を現出することになる。そのような状況におかれた病院では、もはや、すべての感染症の治療が困難となり、心臓手術、骨髄移植、臓器移植などに代表される高度医療の成否にも、大きな陰を投げかけることとなるであろう。

このような状況に対応するため、我が国の病院が、緊急になすべきことは、1) 感染防御の専門家(ICD, ICDなど)を確保すること、2) 抗菌薬の使用をコントロールすること、の2点である、どちらが欠けても院内感染を制御することはできない。

# シンポジウム 1 : 末梢血幹細胞移植併用による超大量抗癌化学療法の効果と安全性

## 司会のことば

岡山大学第二内科 原田 実根  
大阪府立成人病センター 古武 敏彦

癌化学療法においては、多くの抗癌剤が投与量規制因子として骨髄抑制を示すため、その投与量はおのずから制限される。そこで、骨髄抑制を考慮しない dose escalation、骨髄破壊的な大量化学療法 (high-dose chemotherapy, HDCT) を可能にする方法として、自家骨髄移植が1980年代より利用されてきた。1980年代後半になり、自家骨髄移植と同じ治療原理を有する方法として末梢血幹細胞の自己移植の臨床応用が開始され、最近では自家骨髄移植はほとんど自己末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) にとって替わられている。

自己 PBSCT は、通常癌化学療法後の造血回復期に骨髄から末梢血に動員され、一過性ながら著明に増加する末梢血幹細胞 (PBSC) を大量に採取し、これをHDCT後の血液学的再構築に自己移植として利用する方法で、最近急速に普及している。自己 PBSCTは、これまでの検討から自家骨髄移植に比べて、1) 移植後の造血回復がきわめて速やかで、輸血量や感染症の合併も少なく安全性が高い、2) 造血幹細胞採取に全身麻酔を必要としない、3) PBSC中の腫瘍細胞の混入は骨髄より少ない、など有利な点が指摘されている。

自己 PBSCT 併用 HDCT の対象は、1) HDCT に高い感受性を示す、2) 骨髄破壊的治療に耐えうる全身状態、3) 造血能が保たれている、などの条件が要求される。対象疾患としては、造血器腫瘍以外に、乳癌、卵巣癌、精巣腫瘍、肺小細胞癌などに対して自己 PBSCT 併用 HDCT が積極的に検討されている。

本シンポジウムでは、これらの悪性腫瘍に対する自己PBSCT併用HDCTの現状とともに、HDCTに密接に関連する重大な合併症や感染症についても報告して頂き、癌治療戦略における自己PBSCT併用HDCTの位置づけを少しでも明かにしたい。

# シンポジウム 1 : 末梢血幹細胞移植併用による超大量抗癌化学療法の効果と安全性

## 1) 肺小細胞癌

岡山大学医学部第2内科, 輸血部<sup>1</sup>

○木浦勝行, 上岡 博, 別所昭宏, 池田和真<sup>1</sup>,  
原田実根

肺小細胞癌(SCLC)に対する末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用大量化学療法(HDCT)の安全性, 有効性を評価する目的で Pilot Study を施行した。SCLC 11 症例(全例男性, 年齢中央値 60 歳(44-65), ED 5 例, LD 6 例)が登録され, 導入療法(ED症例: cisplatin+irinotecan療法, LD症例: 胸部照射同時併用 cisplatin+etoposide療法)を行い, 導入療法 3~4 サイクル後, PR以上の症例には etoposide+G-CSFによる末梢血幹細胞(PBSC)の動員を行い, PBSCを採取した。移植前のHDCTは, 臓器機能十分な8症例(ED 4 例, LD 4 例)に9回(ED1症例に2回)の骨髄破壊的大量ICE療法(ifosfamide 3g/m<sup>2</sup>, days 1-5, carboplatin 400mg/m<sup>2</sup>, days 1, 3, 5, etoposide 500mg/m<sup>2</sup>, days 1, 3, 5)を実施した。採取CD34陽性細胞数中央値 5.75X10<sup>6</sup>/kg (1.78-95.19), 好中球数回復日(500/μ以上)中央値 9 日(8-12), 血小板数回復日(5万/μ以上)中央値 15 日(11-27), Grade 3 の口内炎, 肝障害が各々1 例認めたがいずれも耐用範囲で, 治療関連死は認めなかった。ED 症例は全例再発し, LD 症例は 4 例中 2 例が再発したが, 2 例は 36+, 38+カ月で無病生存中である。現在多施設共同第 II 相試験がほぼ終了し, 無作為化比較試験を検討中である。血液疾患と異なり固形腫瘍におけるPBSCTを併用したHDCTの有用性の意義は確立されていない。肺癌治療においてもHDCTを可能にするPBSCTの研究はまだ黎明期にあり, 今後PBSCの採取方法, HDCTに使用する薬剤, 用量, 時期, 回数, 対象症例, PBSC中混入腫瘍細胞の有無などの検討とともに Graft vs. Tumor 効果の誘導を目的としたallo-PBSCTなど検討すべき課題は非常に多い。難治性肺癌治療において“治愈”を最終目標とする治療戦略を考えるとPBSCTは研究的治療のレベルであるが, 検討に値する新しい治療といえる。

## 2) 乳癌

福島県立医科大学第2外科<sup>1</sup>, 同輸血部<sup>2</sup>

○相楽浩哉<sup>1</sup>, 岸本昌浩<sup>1</sup>, 菅島伊造<sup>1</sup>,  
竹之下誠一<sup>1</sup>, 亀岡弥生<sup>2</sup>, 大戸 斉<sup>2</sup>

【目的】従来の治療法では予後が著しく不良な乳癌症例に対して, 教室では1995年から末梢血幹細胞移植(以下PBSCT)を併用した超大量化学療法(以下SHDC)を行っている。今回その遠隔治療成績を病期別に検討し, 本療法の適応と限界について考察した。【対象】1995年2月から1999年3月までに教室において本療法を施行した女性乳癌患者34名(年齢: 25~62歳)。症例の内訳は腋窩リンパ節転移個数が10個以上(以下n $\geq$ 10)が15例, Stage IIIbが8例, Stage IVが3例, 炎症性乳癌が3例, 再発が5例であった。いずれも評価可能病変が化学療法に対して反応性があった症例のみを適応とした。n $\geq$ 10症例では術後化学療法終了時に再発の無いものを適応とした。【方法】原則として術前化学療法はCE療法(CPA:1.000mg/m<sup>2</sup>, Epi-ADM:130mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に2回施行し, 術後化学療法はCEF療法(CPA:600mg/m<sup>2</sup>, Epi-ADM:60mg/m<sup>2</sup>, 5FU:600mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に6回施行した。いずれもconsolidation therapyとしてのSHDC(CPA:6.000mg/m<sup>2</sup>, thiotepea:600mg/m<sup>2</sup>)施行3日後にPBSCTを行った。【結果】n $\geq$ 10症例では15例中4例に再発を認めそのうち1例が死亡(観察期間中央値32カ月, 最長65カ月)。Stage IIIb症例では8例中1例に再発を認めたが全例生存(観察期間中央値26カ月, 最長51カ月)。Stage IV症例は3例中2例に再燃を認めそのうち1例は12カ月後に死亡(観察期間中央値22カ月, 最長33カ月)。炎症性乳癌は3例中2例に再発を認めそのうち1例は21カ月後に死亡したがもう1例は30カ月生存しており, 無再発の1例は42カ月健存していた。再発症例は5例中4例が死亡していた。【考察】今回の検討から本療法はn $\geq$ 10症例と化学療法に感受性を有するStage IIIb症例では生存率を向上させる可能性が示唆されたが, Stage IVでは不明である。再発症例に関しては, 今回の検討では生存期間の延長は困難と考えられた。またn $\geq$ 10症例においては評価可能病変がないため, 適応に関しては分子生物学的抗癌剤感受性の検索が必要である。

# シンポジウム 1 : 末梢血幹細胞移植併用による超大量抗癌化学療法の効果と安全性

## 3) 卵巣癌

東海大学産婦人科

○平澤 猛、村上 優、篠塚孝男

【目的】上皮性卵巣癌に対する自家造血幹細胞移植併用 (ABMT、PBSCT) 大量化学療法 (HDC) の長期成績と有効性、安全性、予後因子につき分析し報告する。

【方法】1984年9月から1997年3月までにABMT、PBSCTによるHDCが施行された105例のうち、Ic期=13例、II期=12例、III期=46例、IV期=19例、再発症例=15例でHDCの regimenは A : (CDDP;100-150mg/m<sup>2</sup>, ADM;80-100mg/m<sup>2</sup>, CTX;1600-2400mg/m<sup>2</sup>) または B : (CBDCA;900-1500mg/m<sup>2</sup>, CTX;1500-3000 mg/m<sup>2</sup>) を1コースとして、可能な限りの腫瘍摘出術を行ったあとに2コース行うことを原則とした。

【結果】臨床進行期別にそれらの5年の overall survival (OS) と disease free survival (DFS) を Kaplan-Meier 法でみると、Ic期: 92.3%、92.3%、II期: 73.3%、73.3%、III期: 58.1%、35.7%、IV期: 33.7%、22.6%、再発: 37.5%、31.0%。8年のOSとDFSはそれぞれIII期: 48.8%、31.7%、IV期: 33.7%、22.6%、再発: 37.5%、31.0%であった。またIII、IV期65例での残存腫瘍径別の5年生存率は0-0.5cm: 74.3% (n=35)、0.6-2cm: 30.8% (n=13)、2cm以上: 22.6% (n=17) で、0-0.5cm群が他の群に比し有意に高い生存率 (p<0.01) を示した。またII期からIV期および再発症例 (90例) における組織型別の5年生存率は、粘液性・明細胞性 (MC群) 以外の組織型で57.1%、MC群では27.5% とMC群は他の組織型に比して有意に生存率が不良であった (p<0.05)。幹細胞採取ではABMT採取群に比し、PBSCT採取群において約10倍のCFU-GMの採取が可能となり、それらを移植しての造血機能の回復も有意に後者において良好な結果が得られた。

これらの成績を文献上での成績と比較し報告する。

## 4) 精巣腫瘍

社会保険京都病院泌尿器科

中川修一

精巣腫瘍の治療成績は CDDP を含む多剤併用化学療法の導入以降飛躍的に向上し、転移を有する進行性精巣腫瘍であっても 70-80% は治癒が期待できるようになってきた。しかし、多発性肺転移・巨大な腹部腫瘍・肝転移・脳転移・腫瘍マーカー異常高値などの予後不良因子を有する症例、CR 後の再発症例、化学療法抵抗症例では極めて治癒が困難な状況にある。これら難治性精巣腫瘍に対して自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用超大量化学療法 (HDCT) を組み入れた集学的治療が行われ、治癒が期待できなかった症例の一部は救命できるようになってきた。(方法) わが国では、1996年に PBSCT 研究会・精巣腫瘍分科会において PBSCT 併用 HDCT の安全性と有効性を検討するための多施設共同研究が開始された。すなわち、初回治療の難治性精巣腫瘍 (Indiana 分類 advanced disease) を対象に、BEP (CDDP, VP-16, BLM) 療法を 3 コース行い、同時に末梢血幹細胞を採取する。BEP 療法 3 コース開始日より 4 週目に腫瘍マーカーが正常化しない症例に対して PBSCT 併用 HDCT を 1 コース行い、移植日より 6 週目の近接効果の判定と 2 年間の追跡調査を行った。(結果) これまでに登録された 42 例のうち、16 例に対して HDCT が施行された。腫瘍マーカーが正常化した 6 例すべてに残存病巣の切除手術が行われたが、5 例に viable な癌細胞を認めた。HDCT 後も腫瘍マーカーが高値を示した 9 例のうち 6 例に対しては、1~2 コースの HDCT を追加投与し、3 例は腫瘍マーカーが正常化した NED である。腫瘍マーカーが正常化しなかった 6 例に対しては、他の化学療法や残存病巣の切除手術が行われた。つまり、治療関連死 1 例を除いた 15 例の転帰は NED が 9 例 (中央値 11 ヶ月)、治療中が 4 例、癌死が 2 例であった。(結論) いまだ観察期間が短く断定的なことはいえないが、HDCT は比較的安いでかつ有効な治療法と考えられた。

# シンポジウム 1 : 末梢血幹細胞移植併用による超大量抗癌化学療法の効果と安全性

## 5) 合併症とその予防対策

札幌医科大学内科学第四講座

○松永卓也、坂牧純夫、黒田裕行、小沼祐一、  
秋山剛英、日下部俊朗、平山泰生、古川勝久、  
新津洋司郎

[目的]末梢血幹細胞移植(PBSCT)施行中には合併症が稀ならず認められ、その多くは超大量の抗癌剤投与(HDC)に起因する。またその中には、(1)脳血栓や肝VODなど血管障害による臓器障害、(2)大量アルキル化剤による二次性白血病など未だ予防法が確立していないものも少なくない。当科でのPBSCT経験をもとに、上記合併症の予防対策を検討した。[対象]自家PBSCT症例30例(乳癌6例、悪性リンパ腫9例、悪性胚細胞腫9例、肺癌1例、卵巣癌1例、横紋筋肉腫1例、hemangiopericytoma 1例)。前処置として全例で大量アルキル化剤投与を施行した。[方法・結果](1)血管障害:臓器障害の程度はWHO診断基準で評価した。28例中7例(25%) (肝VOD 2例、中枢神経障害 4例、腎機能障害 5例、肺機能障害 2例)に単一または複数の臓器障害を認めた。臓器障害発症群ではHDC施行後(障害発症数日前)ATIII値・活性化ProteinC値の低下を認めたが、活性化ProteinS値・TM値は臓器障害の有無で差を認めなかった。全例DICの診断基準は満たなかった。(2)二次性白血病:当科ではこれまで106症例にHDCを施行したが、二次性白血病の発症は認めていない。CHOP療法後に再発した悪性リンパ腫 9 症例のリンパ節をHDC施行前にアルキル化剤の薬剤耐性因子であるGST- $\pi$ で免疫染色したところ、全例(100%)で強陽性であった。[考察](1)HDC後にはATIII・活性化ProteinCの低下が血管障害を助長し、その経時的測定は臓器障害の予測に重要と思われる。(2)HDC施行前にGST- $\pi$ を強発現する症例では、同剤を投与せずNitrosoureaやAra-Cの大量投与を行うことで、奏効率向上と二次性白血病予防に役立つ可能性がある。

## 6) 末梢血幹細胞移植における感染症

岡山大学医学部第2内科、輸血部<sup>1</sup>

○青山 雅、品川克至、竹中克斗、藤井敬子  
斎藤 崇、藤井伸治、池田和真<sup>1</sup>、原田実根

当科では自己PBSCT51例、同種PBSCTを28例経験している。PBSCTの合併症として感染症は非常に重要である。当科自験例について検討を行った。【対象及び方法】自己PBSCTを受けた悪性腫瘍患者51例(悪性リンパ腫17例、肺小細胞癌12例、卵巣癌6例、乳癌5例、多発性骨髄腫4例、急性骨髄性白血病2例、その他5例)。大量化学療法は主にICE、MCEC療法を用いた。これらの症例に関して認められた発熱を以下の3つに分類した。1)38℃以上の発熱、2)抗生剤の変更を2度以上要する発熱、3)Focusが確認された発熱。また感染症の指標としてCRP値を検索した。これらの指標と①移植したCD34陽性細胞数、②好中球 $>500/\mu\text{l}$ ③網状赤血球数 $>1.0\%$ 、④血小板数 $>5$ 万/ $\mu\text{l}$ への回復日数⑤好中球減少期間、⑥年齢、⑦基礎疾患⑧大量化学療法の種類との関連を解析した。

【結果】51例中12例において腸管内予防内服のみで38℃以上の発熱がなく経過した。血小板の回復が遅い症例ほど経過中のCRPの最高値が高い傾向にあった。移植したCD34陽性細胞が少ない症例、年齢が高い症例ではFocusが確認された発熱を来した。感染症の種類としては歯肉炎から敗血症1例、敗血症4例、MRSA腸炎2例、MRSA敗血症と全身真菌症を合併した症例が1例であった。検出された菌の種類はMRSA3例、St. epidermidis2例、St. Hominis1例、P. Pickettii1例であった。51例中1例において治療関連死が認められ、MRSA敗血症と真菌症を合併した症例である。【考察】自己PBSCTは造血回復が速やかで安全な治療法と考えられているが、年齢の高い症例や移植したCD34陽性細胞の少ない症例では敗血症などの重篤な感染症の合併を来すため注意深い経過観察が必要である。現在同種PBSCTについても解析中である。

## シンポジウム 2：動物薬使用の現状と問題点

### 司会のことば

京都薬科大学微生物学 西野 武志  
大阪大学微生物病研究所 本田 武司

日本ではまだ少数例しか見られていないが、欧米ではバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）が院内感染の原因菌として多発しており、AIDSや白血病患者が院内で感染し、死亡する患者が増えている。最近ではタイ、ブラジル、フランスなどの国から輸入された鶏肉よりVREが分離され、厚生省は横浜や神戸の検疫所での鶏肉調査を強化する方策を打ち出している。VREが鶏肉から分離される理由は、畜産用の添加飼料としてバンコマイシンと同じグリコペプチド系のアボパルシンが使用されてきたからであり、アボパルシンに耐性になるとバンコマイシンにも耐性になるからである。この事例から分かるように、耐性菌問題にはヒトの感染症の治療に使用される抗菌薬と全く同じ薬剤あるいは同系の薬剤が、畜産用の治療薬あるいは飼料の添加物として使用されている背景がある。

FDAやWHOはヒトに使用される同系の抗菌薬を畜産用に使用しないように提案しているが、日本ではどのような抗菌薬や生物学的製剤が動物用に使用されているのか、または使用方法や耐性菌の分離状況はどうか、さらに将来的にはどのような方向性が考えられるのか本シンポジウムで考察したい。

# シンポジウム 2：動物薬使用の現状と問題点

## 1) 動物用医薬品の承認と適正使用

農林水産省動物医薬品検査所

○小池良治

動物用医薬品は、動物を健康に飼育し、畜産物の安定供給を確保するために不可欠である。しかし、動物用医薬品が適正に使用されなければ、その使用が人の健康へ影響を及ぼすことが考えられることから、動物用医薬品の承認、流通、使用段階を通じた総合的な適正使用対策が行われている。

動物用医薬品も人体用医薬品と同じ薬事法で規制されており、農林水産大臣の承認・許可を受けた者でなければ製造や輸入を行うことはできない。承認を受けるためには、個々の品目毎に臨床試験や毒性試験を始めとする資料が必要である。食用動物である牛、豚、鶏等へ投与されることから、抗菌剤等の畜産物中に残留した場合に人の健康への影響があると考えられるものについては、畜産物中における残留性に関する資料も必要となる。特に抗菌剤の承認には、対象動物・対象菌種を限定し、投与期間を1週間以内とすることや対象菌種の感受性試験、耐性獲得試験等の資料を提出すること等が要求される他、新医薬品では再審査の際に薬剤耐性菌の調査資料が要求される。人の医療上重要な抗菌剤については、さらに、公衆衛生・家畜衛生上の各種資料が必要となることに加え、その使用に当たっては他の抗菌剤が無効な際の2次選択薬とすることとしており、人の医療への配慮が行われている。

また、抗菌剤は要指示医薬品に指定され、その流通が規制されるとともに、その使用には獣医師の関与が義務付けられている。加えて、抗菌剤は、畜産物中への残留を防止するために使用者が遵守しなければならない基準が設けられており、その適正使用が図られている。

さらに、ワクチン使用や衛生管理を徹底し、病気を予防することにより、抗菌剤の使用量を抑える動きもあり、新規の抗菌剤の承認は減り、新規のワクチンの承認が増えている現状である。

## 2) 動物用抗菌剤を巡る世界的な動向と薬剤耐性菌調査

農林水産省動物医薬品検査所

○田村 豊，木島まゆみ，小島明美

抗生物質や合成抗菌剤を疾病の治療や生産性の向上を目的として家畜に使用することは、世界で広く実施されてきており、動物性食品を供給する畜産の発展に多大な貢献をしてきた。反面、抗菌剤を使うことの宿命として、薬剤耐性菌の出現という負の側面が問題視されるようになってきている。最近、WHOを中心に家畜へ抗菌剤を使うことにより出現する薬剤耐性菌が、食品を介して人に感染もしくは耐性遺伝子を伝播することによる医療上に与える影響が危惧されている。特に、治療薬が限定されるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症や、バンコマイシン耐性腸球菌感染症に対する医学的な懸念である。EUでは上記の理由から、科学的な根拠によらない独自の“予防の原則”を適用して、獣医師の処方に基づかない抗菌性飼料添加物の家畜に対する使用を制限した。一方、WHOは1997年に「食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響」を、また、1998年に「フルオロキノロンの食用動物への使用が人の健康に及ぼす影響」を検証する専門家会議を開催した。これらの会議では、いずれも決定的な科学的証拠が提出されず、モニタリングの方法に検討が必要なことや、国際的なモニタリングの重要性が指摘された。さらに、1999年に同じくWHOが食品媒介性病原細菌の薬剤耐性サーベイランスの情報交換のための非公式会議を開催し、先進各国が既に人と食品と動物が包含されたサーベイランス体制を構築している現状が紹介された。これら国際動向を背景に、昨年かから当所が中心となり、従来の家畜由来病原菌に対する薬剤感受性調査に、新たに食品媒介性病原菌 (*Salmonella*, *Enterococcus*, *E.coli*, *Campylobacter*) を加えた調査を開始した。

そこで今回、動物用抗菌剤をめぐる国際動向とともに、当所が実施する薬剤感受性調査の概要について紹介する。

## シンポジウム 2：動物薬使用の現状と問題点

### 3) 養殖魚類への抗菌薬投与の現状と薬剤耐性

東京水産大学資源育成学専攻  
○青木 宙

養殖魚の細菌感染症の治療のために種々の水産用医薬品が使用されている。それにともなって、魚類病原菌の薬剤耐性株が出現し、年々、多剤耐性化の傾向にある。今回は水産用医薬品使用の現状、養殖場における薬剤耐性菌感染症および魚類病原菌の薬剤耐性の仕組みについて紹介する。

我国において魚類の細菌感染症の治療薬（水産用医薬品）として細菌の細胞壁合成阻害作用の薬剤で5種、ヌクレオチドの生合成系阻害作用で9種、核酸の生合成系阻害作用で9種およびタンパク質合成系阻害作用で10種、計24種が市販されている。魚類病原菌；せっそう病の原因菌 *Aeromonas salmonicida*、淡水魚類の出血性敗血症の原因菌 *Aeromonas hydrophila*、ウナギのパラコロ病の原因菌 *Edwardsiella tarda*、アユのピブリオ病の原因菌 *Vibrio anguillarum*、サケの冷水ピブリオ病の原因菌 *Vibrio salmonicida*、細菌性類結節症の原因菌 *Pasteurella piscicida*、シュウドモナス症の原因菌 *Pseudomonas fluorescens*、ニジマスのレッドマウス病の原因菌 *Yersinia ruckeri* およびブリのレンサ球菌症の原因菌 *Lactococcus garvieae* において薬剤耐性株が我国のみならず世界各国の養殖場で出現している。

これら魚類病原菌の薬剤耐性の仕組みは染色体変異によるものとRプラスミドによるものがある。同一の魚類病原菌より検出されたRプラスミドは、*V. anguillarum*を除き、分離年および分離地域が異なっても基本的な遺伝子構造は一致した。これら検出されたRプラスミドがコードするクロラムフェニコールおよびテトラサイクリン耐性遺伝子の中には人畜細菌由来とは異なるものも検出されている。

### 4) 魚類用ワクチン

(財)阪大微生物病研究会 観音寺研究所

真鍋 貞夫

水産養殖業における魚類感染症の被害は、養殖業の飛躍的な発展に伴い、増加傾向にあり、産業的に大きな損害を与えるものとなっている。このうち比較的古くから研究されている細菌感染症の対策としては、抗生物質、抗菌剤による化学療法に頼ることが多かった。このような化学療法剤の多用は薬剤耐性菌の発生、また魚体内の残留及び環境汚染等の問題を生み出す可能性を否定できない。さらに、最近ではこれまでの薬剤では対処できないウイルス感染症が明らかとなり、根本的な魚病対策が強く望まれている。

ヒトや家畜等を対象としたワクチン開発の歴史は古い。魚類感染症に対してもヨーロッパでは発症後の治療よりも発症前のワクチンによる予防を目的とし、数多くの魚類用ワクチンが使用されている。このため、ノルウェーにおいては化学療法剤の使用量が激減した。一方、国内では、ピブリオ病（浸漬法：アユ、サケ科）、 $\alpha$ 溶血性連鎖球菌症（経口法：ブリ）及びイリドウイルス感染症（注射法：マダイ）の4種類の魚類用ワクチンが使用されているにすぎない。これらのワクチンは投与方法が異なるものの、全てホルマリンで不活化されたものである。

下等脊椎動物である魚類の免疫機構は基本的には高等脊椎動物と同じ機能を有すると考えられているが、ワクチンに対する作用機序等いまだ不明な点が多い。しかし、“治療から予防へ”の考えから、また耐性菌、残留等の問題のないワクチンの特性から、今後我が国においても種々の魚類用ワクチンが開発・改良され、魚類の生体防御機能を利用した魚病対策が実施されると予想される。さらに、魚類用ワクチンの開発・普及は魚類感染症の効果的予防のみならず、養殖業の経営安定化、環境汚染の問題解消など安全かつ安定的な養殖魚の供給に寄与する事が期待される。

## シンポジウム 2：動物薬使用の現状と問題点

### 5) 動物用ワクチンの現状と将来

北海道大学 大学院獣医学研究科 感染症学教室

○小沼 操

獣医学領域では多くの動物（家畜と伴侶動物）に多様なワクチンが使用されている。現行ワクチンとしては弱毒生ワクチン、ホルマリン等で不活化した不活化（成分）ワクチンと菌体外毒素をホルマリン等で失活させたトキソイドがある。免疫増強剤としてオイルアジュバントが食品衛生上問題のないことが確認され、日本でも許可されている。オイルアジュバントとしてはニワトリ用不活化ワクチンの大部分、ブタとネコのワクチンの一部にも用いられている。

最近では低コスト化や接種の省力化を図るため混合ワクチン（異なる微生物）や多価ワクチン（異なる血清型）が競って開発されている。ウシのウイルス用ワクチンでは3～5種混合ワクチンが市販されているが、干渉現象などによる効果の低下の可能性がある。また弱毒生ワクチンでは毒力復帰の問題があり、一部で人為的に病原遺伝子を欠損させた遺伝子欠損生ワクチンも実用化されている。

将来のワクチンとして活発に研究されているものに副作用の少ないエピトープワクチン、ワクチニアウイルスやサルモネラ菌をベクターとしたベクターワクチンならびにDNAワクチンがある。このうちDNAワクチンはきわめて単純な方法で液性ならびに細胞性免疫がともに誘導できることから最も注目されている。家畜も含め、魚類や野生動物へのワクチン投与方法として、経口ワクチンの開発が急がれている。欧米ではワクチンの製造法として、トランスジェニック動物（ヒツジ、ブタなど）の乳汁中にワクチンを分泌させたり、植物にワクチンをつくらせ食べるワクチンとして用いることも活発に研究されている。

本シンポジウムでは動物用ワクチンの現状と将来性について述べる。

## シンポジウム 3 : *Helicobacter pylori* 感染症と化学療法

### 司会のことば

山口大学微生物学 中澤 晶子  
大分医科大学第二内科 藤岡 利生

1994年、米国NIHのコンセンサス会議において「消化性潰瘍は *H. pylori* を原因菌とする感染症であり、初発・再発を問わず除菌すべきである」との統一見解が発表されて約6年が経過した。この間に本菌関連疾患としてMALTリンパ腫や胃痛が加わり、全世界的には、除菌治療の適応疾患が広がる傾向にある。わが国では、日本消化器学会の*H. pylori* 治験ガイドラインにおいては臨床治験の指針が定められているが適応疾患は消化性潰瘍と低悪性度胃MALTリンパ腫に限られている。消化性潰瘍については、臨床試験が終了し間もなく保険適応が承認される予定である。

さらに、日本ヘリコバクター学会のガイドライン委員会では、除菌治療の健康保険適応後、臨床現場におけるガイドラインの作成が進められている。

*H. pylori* 感染症の化学療法はPPIと抗菌薬を2種類併用する3剤併用療法が主流である。しかし、細菌学的診断法や感受性試験が容易でないこと、薬効の評価法が確立されていないこと、有効性が認められる抗菌薬の種類が限られ、それらに耐性菌が認められることなど様々な問題を抱えている。さらに、感染症の臨床症状と経過が多様であり、逆流性食道炎のように除菌による新たな疾患の発症も懸念されることから、化学療法の適応については慎重に検討されなければならない。

本シンポジウムでは、感染症の原因となる*H. pylori* の特徴と病原性に関する解説に続いて、本感染症の診断と治療に関するわが国のガイドラインを紹介していただく。その後、臨床ならびに基礎の立場から本菌感染症の化学療法の意義や諸問題を提示していただき、これらの諸問題を各方面から議論していただく予定である。本シンポジウムにおいて、*H. pylori* 感染症の除菌治療における問題点を整理することにより、今後の基礎的および臨床的な研究および治療の開発への示唆がえられれば幸いである。

# シンポジウム 3 : *Helicobacter pylori* 感染症と化学療法

## 1) *H. pylori* の特徴と病原性

岡山大学医学部細菌学教室

○小熊憲二, 横田憲治

1983年、本菌が胃炎の患者より分離培養されて以来15年以上も経、本菌の特徴と病原性に関しては多くの知見が蓄積されてきた。また、1997年と1999年には、本菌の全遺伝子の塩基配列が決定された。研究の焦点は、本当に病原性は存在するのか、どのような機序でどのような疾患を呈するのか、何故一部のヒトのみに発症するのか、その治療法は、などである。もちろん、これら全てに対する完全な解答はまだ得られていないが、本菌が胃粘膜で棲息出来る理由は明らかとなり、また動物実験などからも、本菌が長期に感染する過程で、一部のヒトに胃炎、胃・十二指腸潰瘍を発症させることは確実となった。さらに疫学調査などからは、分化型胃癌発症の一原因とも考えられてきた。本菌の遺伝子は非常に多様性であることが判明したが、このようなことが、宿主側の感受性や反応性の差と絡み合い、一部のヒトのみに発症する理由として考えられてきた。代表的な菌側の特徴を以下にまとめたが、これらについて主に説明する。時間があれば、HSPなどを介した自己免疫反応も、胃疾患発症の一原因であるという私達のデータも紹介したい。

1. らせん形で鞭毛を持ち、運動性大。
2. 尿素への走化性を示し、ウレアーゼを産生する。
3. 胃上皮細胞（のみ）に接着可能。
4. 酸耐性の表在性蛋白が多い。
5. LPSのマイトジェン活性は弱い。
6. 粘膜傷害をきたす酵素・毒素を産生する。
7. (一部の) 遺伝子は菌株により多様性。
8. 好中球を活性化させる。
9. 自己免疫反応をきたす。

## 2) *H. pylori* 感染症の治療指針

－わが国におけるガイドライン－

北海道大学医学部第三内科

杉山敏郎

ヨーロッパ、米国、アジア太平洋地域において*H.pylori* 感染の診断と治療に関するガイドラインが作成され、わが国でも日本消化器病学会*H.pylori* 治療検討委員会から1999年2月改訂ガイドラインが報告された。海外の一般臨床ガイドラインとは異なり、本ガイドラインは治療ガイドラインであり、診断法、治療法、適応疾患も自ずと異なっている。治療は世界的にはPPI+CAM+AMPCまたはPPI+CAM+MTZの3剤併用が標準とされているが、わが国では前者による治療が推奨されている。本ガイドラインでは除菌判定時期を治療終了6-8週と改訂した。適応疾患では速やかに除菌治療が行われるべき疾患として、1) 胃、十二指腸潰瘍、2) 低悪性度胃MALTリンパ腫の2疾患、今後、除菌治療が考慮されるべき疾患として、1) 胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術後胃および胃癌術後残胃、2) 慢性萎縮性胃炎、3) nonulcer dyspepsia、4) NSAIDs長期投与が予定されている潰瘍歴のある*H.pylori* 陽性者、5) *H.pylori* 陽性GERDの5疾患が列記されている。*H.pylori* 除菌が早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術後胃の異時性発癌の抑制効果があるとの報告があり本疾患に対する治療はわが国以外では実施できないので急務である。*H.pylori* 陽性GERDの除菌の意義については世界的にはコンセンサスが得られておらず、また除菌後にGERDの増悪も予想され、さらに除菌後にPPIが長期投与ができなければバレット食道の増加や下部食道腺癌の発生すら予想されているので、わが国では本病態に対してはむしろ慎重に考えるべきであろう。除菌治療の保険認可を目前にして、一般臨床のための診断と治療ガイドラインの設定が望まれ、日本ヘリコバクター学会を中心に作成作業が進行している。

## 3) 診断法の進歩と除菌判定

杏林大学第三内科

高橋信一

*H. pylori* 関連疾患の診療には診断が基本となる。

### I. 各種診断法

1) 胃生検材料を用いる方法：細菌感染症である *H. pylori* 感染の診断の基本は胃生検材料を用いた分離培養法である。培地などの改良により簡便に施行されるようになった。特に本菌の薬剤感受性試験は益々その重要性が増しており、培養法は欠かせない。最近、球状菌の培養が可能となり、また雑菌の多い糞便や唾液を用いた培養にビーズ法による集菌の試みがなされている。組織診断法においては球状菌の診断に免疫染色が推奨されている。また迅速ウレアーゼ試験の精度が向上し、除菌判定法への適応が検討されている。

2) その他の材料を用いる方法：尿素呼気テストは最も信頼性の高い検査法である。血清検査など抗 *H. pylori* 抗体を計測する方法はその精度に地域差があり注意を要す。このほかに、唾液や尿、糞便を用いる方法が検討されているが、これらは疫学調査あるいは今後展開が予想される小児科領域の診断法として注目される。このうち直接 *H. pylori* 抗原を検出する糞便を用いる方法は理論的には除菌判定に有用と考えられる。

### II. 診断法の選択

1) 感染診断法：一法のみでの完全な診断法は無く、数種の検査法を併施しているのが現状である。“test and treat”の原則からは診断の対象、すなわち除菌の対象は消化性潰瘍あるいはMALTリンパ腫に絞られ、そのため当然内視鏡検査が施行されよう。この場合、迅速ウレアーゼ試験が精度や費用面から適応となる。

2) 除菌判定法：日本消化器病学会の治験ガイドラインでは培養法、組織診断法、尿素呼気テストの三者が陰性の場合 *H. pylori* 陰性とし、除菌成功としている。しかし実施法が複雑であり、今後さらに判定時期を含めより簡便な判定法の確立が望まれる。

除菌療法が一般化されようとしている現在、一般医家における診断法のガイドライン作成が急務である。

## 4) 除菌治療の臨床的意義

兵庫医科大学第四内科

福田能啓、坂上 隆、下山 孝

【目的】胃粘膜に生息するらせん状のグラム桿菌 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は胃粘膜に胃炎を惹起し、慢性胃炎、萎縮性胃炎を経て胃癌発生の母地を形成すると考えられている。胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療や再発との関連性も明らかとなってきた。*H. pylori* 除菌が胃潰瘍や十二指腸潰瘍の再発防止、胃炎や non-ulcer dyspepsia (NUD) に有用であるか否かを検討した。

【方法】消化性潰瘍、NUD 症例を対照に、*H. pylori* の除菌治療を行ない、その後の潰瘍再発ならびに症状の改善率を経時的に検討した。*H. pylori* 感染の存在診断には、幽門前庭部と胃体部の二箇所から生検を行ない、培養法、組織診断、迅速ウレアーゼテストを行った。除菌判定には、さらに尿素呼気試験を加えた。すべての検査が陰性であった場合を、除菌成功と判定した。

【結果】胃潰瘍および十二指腸潰瘍は除菌成功群で明らかに再発が防止されていた。また、*H. pylori* の除菌に成功した症例では震災時に経験されるような強いストレスを受けても再発が防止されることが明らかとなった。NUD 症例では、*H. pylori* 除菌後に症状の改善傾向をみとめた。

【考案】*H. pylori* 除菌により胃炎が消退・改善し、消化性潰瘍症例の背景胃粘膜の正常化が起り、潰瘍再発率の低下が得られたものと考えられた。NUD 症例では、胃炎の消失により胃排出能に変化が生じ、自覚症状の改善につながったものと推測された。

# 「シンポジウム 3 : *Helicobacter pylori* 感染症と化学療法

## 5) 除菌治療法と耐性菌

大分医科大学第2内科

○村上和成、藤岡利生、那須 勝

*H. pylori*の除菌治療において、PPIと抗菌薬2剤の3剤併用療法が確立されつつあるが、その中において耐性菌の出現、特にクラリスロマイシン(CAM)に対する耐性菌が問題となっている。今回、*H. pylori*除菌治療と抗菌薬の関係、耐性菌出現の機序、問題点等について述べてみたい。著者らの施設における検討では酸分泌抑制剤と抗菌薬2剤(AMPC, CAM, MNZのうち2剤)を併用する3剤併用療法では80%以上の除菌率が得られた。わが国ではMNZは、抗寄生虫薬であることから、細菌感染症である*H. pylori*除菌治療のfirst-line therapyの薬剤には含まれないとの考えが主流である。さらに、PPI+CAM+AMPCによる除菌治療では、PPI+CAM+MNZよりも、除菌不成功後のCAMに対する耐性獲得が少ないことが最近報告されている。以上より、PPIにCAMとAMPCを併用する三剤併用療法が、first-line therapyの候補としてあげられる。EテストによるMIC値を用い、当科における臨床分離株を用いて耐性菌の検討を行ったところ、CAMに対しては10.2%、MNZは26.5%、AMPCは0.3%であった。また、4年ごとの各薬剤の耐性率の推移をみると、MNZは年々耐性株が増加し、最近では28%前後の耐性率を認めている。また、CAMは数年までは耐性株はわずかな増加にとどまり、10%以下であったが、最近になって増加傾向を認めている。3剤併用療法で治療前に感受性であったものが除菌治療後耐性となったもの、つまり、二次耐性の獲得率は、CAMでは51.4%、MNZでは38.4%と高率であった。抗菌薬耐性と3剤併用療法の除菌成績との関連を検討すると、使用する抗菌薬、特にCAMに対して耐性株の場合は、その除菌率は有意に低下した。これらのことより、不十分な除菌治療が行われることは耐性菌の出現を増加させることが考えられ、一回の治療で十分な薬剤投与を行い、*H. pylori*の除菌に成功することが大切である。また、除菌失敗例に対する再除菌については、薬剤感受性試験の結果を検討したうえで、慎重に行うべきであると考えられる。

## 6) 感染モデルを用いた*H. pylori* 除菌薬の薬効評価

武田薬品工業(株)創薬研究本部創薬第二研究所

中尾 雅文

*Helicobacter pylori*(*H. pylori*)の持続感染により惹起される粘膜傷害が胃炎および胃・十二指腸潰瘍の病態に繋がると考えられており、これら疾患の治療促進と再発防止に*H. pylori*の除菌が有効であることが認められている。1994年、米国国立衛生研究所(NIH)から、“*H. pylori*に感染した潰瘍患者は、初発、再発を問わず酸分泌抑制薬とともに抗菌薬を用いて治療すべきである”との勧告が出された。このような背景のもと、*H. pylori*を確実に除菌できる薬剤および処方求められるようになった。*H. pylori*感染の治療においては、感染菌が胃粘液中および胃粘膜上に存在するという特殊性を反映して、*in vitro*抗菌力と*in vivo*薬効とが乖離することが認められている。したがって、投薬による除菌効果を的確に予測することのできる感染動物モデルの作製が急務となった。従来の定説では、*H. pylori*は抗菌薬の薬効評価に頻用されてきた嚙歯類には定着しないとされていたが、感受性の高い動物系統を選択するとともに感染性の高い菌株を育種することにより、マウスおよびスナネズミを用いた胃感染モデルを確立することができた。スナネズミ胃感染系ではヒトの感染病態に類似した胃炎、胃潰瘍さらには胃癌を発症するため、薬効の指標として除菌効果とともに病態改善効果をも求めることができる。本シンポジウムでは、スナネズミ胃感染モデルを用いた抗*H. pylori*薬の薬効評価試験を通じて明らかとなった*H. pylori*の除菌効果発現における要点を中心に紹介する。

### 7) *H. pylori* の薬剤耐性機構

山口大学医学部微生物学  
中澤晶子

現在世界的に広く採用されている除菌法は Amoxicillin (AMPC) と Clarithromycin (CAM) または Metronidazole (MNZ) の抗生物質 2 剤にプロトンポンプインヒビターを加えた新 3 剤併用療法であるが耐性菌の出現が大きな問題となってきた。とくに CAM と MNZ に対する耐性菌は年代とともに増加し、除菌治療を阻む大きな要因となっている。また最近 AMPC 耐性菌の報告も出始めている。

CAM などのマクロライドはタンパク合成のペプチド転移反応を阻害することにより静菌的に作用する。その耐性化機構は、標的である 50S リボソームタンパクや rRNA の構造変化に起因し、大腸菌ではタンパク遺伝子 *rpl* (*rplD, V, C*) の変異であるが、rRNA オペロンが 2 ヶしかない *H. pylori* では 23S rRNA 遺伝子の点変異である。ニトロイミダゾール誘導体である MNZ は、菌体内に取り込まれたのち還元酵素 RdxA によりニトロ基がニトロソアミンに変換され、DNA やタンパクを損傷することにより殺菌的に作用する。その耐性化機構として RdxA の変異が証明されているが、薬剤の排出亢進変異や膜輸送系欠失変異も可能性がある。CAM と MNZ 耐性は点変異により生じるため *in vivo* でも容易に出現する。

$\beta$ ラクタム剤である AMPC は、増殖菌の細胞壁合成を阻害することにより殺菌的に作用する。*H. pylori* の耐性化機構は未だ不明であるが、薬剤存在下で培養すると耐性が誘導されること、耐性は形質転換可能であること、耐性菌では BPB パターンが異なることなどが報告されている。耐性は  $\beta$ ラクタマーゼによるものではなく、標的である細胞壁合成酵素の変異である可能性が考えられる。

このように、現在用いられている除菌法は決して完全なものではない。簡便な耐性検査法の開発や耐性菌に有効な新規抗菌剤の開発が急がなければならない。

## シンポジウム 4 : 化学療法の現状と Evidence-based Chemotherapy

### 司会のことば

琉球大学第一内科 斎藤 厚  
東邦大学大橋病院第三外科 炭山 嘉伸

Evidence-based Medicine (EBM) は1993年 Sackettらによって提唱された新しい概念であり、従来の臨床経験に重きをおく医療から、科学的根拠に基づいた医療への転換を意味している。従って、EBMに採用する科学的根拠としての医療情報には当然ながら高い客観性と信憑性が求められ、欧米においては Cochrane Library などのEBMに基づく医療情報の解析、集積および公表というプロセスが現在進行中である。

ここでいうEvidenceとは臨床疫学的な意味合いが強く、薬剤や種々のinterventionを含む治療法の評価については二重盲検法による大規模な臨床試験の成績に最も高い価値をおいている。抗菌化学療法におけるevidenceも同様であり、例として新規開発された抗菌薬については、いわゆる第三相試験における二重盲検比較試験がこれにあたる。

荒田会長によって企画された本シンポジウムは、現在の抗菌化学療法の現状を解析し、それがEBMの概念に沿って行われているか、あるいはどのような化学的根拠を用いて evidence-based chemotherapy (EBC)を行うべきであるか、などについての多方面からの討議を期待されているものと思う。そこで本シンポジウムでは、この新しく提唱されたEBCという概念を、それぞれの感染症の領域で各演者独自の切り口でお話いただくこととした。そのなかで、ある一定の方向性が示唆され、種々の討議が生まれてくるようであれば、会長の意図するところに少しでも近づいたことになると思っている。聴衆の方々の積極的な参加をお願いしたい。

## 1) 呼吸器感染症における Evidence-based Chemotherapy

琉球大学第一内科

比嘉 太、新里 敬

臨床疫学的根拠を重視する Evidence-based Medicine (EBM) は氾濫する医療情報の価値を段階的に評価しようという試みでもあり、標準的な治療の確立を目的とする臨床ガイドラインの作成において、最も有用な手法である。欧米においては、このような EBM の手法を用いて各種の臨床ガイドラインが作成されている。

呼吸器感染症の治療ガイドラインも既に米国胸部疾患学会、米国感染症学会、英国胸部疾患学会などから公表されており、これらはいわゆる Evidence に基づいたものとされている。しかしながら、診断の進め方や治療薬剤の選択において必ずしも一致した見解ではない。例として、病原微生物の確定診断における喀痰塗抹検査の意義、あるいは治療におけるフルオロキノロン系薬の位置づけなどがある。これらのガイドラインを比較検討し、その異なった見解について Evidence-based Chemotherapy の立場から検証したい。また、日本呼吸器学会により公表された市中肺炎の診断および治療ガイドラインについても、欧米のガイドラインとの比較を試みたい。

一方、臨床疫学的なアプローチも万能ではなく、平均的な治療が個々の症例についてもベストであるとは断言できないのも事実である。個々の症例については起炎微生物や症例の基礎疾患、薬物代謝、アレルギー素因など極めて多様である。刻々と変化する微生物の薬剤感受性あるいは起炎微生物頻度の地域差といったものも、文献から得られる Evidence の適応を妨げる大きな要因である。呼吸器感染症の化学療法における真の Evidence とはどのようなものになるのか、考察したい。

## 2) 敗血症における Evidence-based Chemotherapy

東京都老人医療センター

稲松孝思

EBM (evidence based medicine) は、経験的に模索されてきた治療法の妥当性を統計的にも真証し、治療法の選択時には、文献的に evidence の示されたもののみを選択していこうという臨床医学上の立場である。主として高血圧症や高脂血症などの慢性疾患の治療薬選択において重視されるが、術後感染予防や自然治癒の多い軽症の感染症治療においても重要な視点となろう。しかし、多数例の敗血症についての治療成績を統計的に論じた報告は皆無であり、治療薬選択にあたってどのような evidence が求められるのであろうか。自験成績を基に敗血症治療成績の背景要因を検討し、今後どのような evidence が求められていくかを考えて見たい。

血液培養で緑膿菌、*クラブシエラ*、黄色ブドウ球菌が検出された症例について、検出菌のそれぞれの症例に使用された抗菌薬の MIC を測定し、推定血中濃度と臨床効果との関係から治療成績を評価してみた。結論を総括すると、 $\beta$ -ラクタム薬の場合、50MIC の最高血中濃度が確保されるか否かがクリティカルポイントであり、その際 trough 濃度も 3 ~ 5MIC に維持されていた。この論に立てば、大腸菌の場合などでは、必要以上の血中濃度となっている恐れ、より少量の薬剤で十分な治療成績が確保される筈である。しかし、抗菌薬の安全域は高まっており、実際の薬剤選択に当たっては、起炎菌推定の精度と経済性が問題となろう。また、治療成績の evidence を、例えば敗血症疑い症例に対して、起炎菌を無視して第一選択薬を加バベムとしたときの治療成績を統計的に解析すれば、他剤に比して有意に有効である可能性がある。しかし、起炎菌推定の努力を無視した薬剤選択が、次世代の耐性菌蔓延の原因となり得ることが問題であろう。EBM と言っても、どのような evidence を採用するかで結論は大きく変わる可能性がある。単に統計的に有効性を示す文献に振り回されることなく、抗菌化学療法の論理を重視したいと考えている。

## 3) 術後感染症における Evidence-based Chemotherapy

東邦大学外科学第三講座

草地信也、炭山嘉伸、有馬陽一、吉田祐一、  
中村陽一、田中英則

[はじめに] EBM が推奨されているが、わが国では evidence とされる厳密な RCT が困難な環境にある。教室では過去 12 年間術後感染発症率を year-wise にしつつ、徐々に抗菌薬の投与期間の短縮と投与量の減少をはかった。このなかで胃癌、大腸癌、胆石手術で術後感染予防の抗菌薬を検討した。[対象・方法] 胃癌胃切除 761 例、大腸癌大腸切除 868 例、胆石胆嚢摘出術 471 例を対象に予防的抗菌薬の種類、投与時期、投与期間、投与量を術後感染発症率、分離菌をもとに検討した。[結果] 胃癌手術の抗菌薬は A 期で CEZ が 9.9%、CTM 18.8%、CZx etc. 37.7%、3rd+DKB 33.5% であった。B 期以降では CEZ を 90% 以上に選択した。投与期間は A 期では術後から投与開始し投与期間は 7.1 日であったが、B 期以降術中から投与開始し投与期間は E 期では 4.1 日に短縮された。投与量は A-C 期では 2gx2/日であったが D 期以降では 1gx2/日に減量された。その間の術後感染発症率は 10-12% で有意な差はなかった。分離菌のうち MRSA 発症率は A 期 4.1% から D 期 0.7%、E 期 1.2% へ有意に減少した。大腸癌手術では A 期では非吸収性経口抗菌薬 (KM/MTN) が術前 4 日間投与され、術後には CMZ or CTM が 34.0%、LMOX or CZX が 35.4%、これらと DKB or AMK の併用が 29.9% に行われ投与期間も 8.5 日間であった。B 期以降術前投与を中止し、CTM を術中から 3.2 日間投与した。投与量は A 期では 2gx2/日から D 期以降 1gx2/日に減量した。大腸癌術後感染は A 期 26.7% から B-E 期 12.8% であった。術後感染発症分離菌では A 期では MRSA が 6.7% から B 期以降 0.8% に減少した。腹腔鏡下胆嚢摘出術は CEZ が術中から 2gx2/日、投与期間は 4.3 日から C/D 期では CEZ が 1gx2/日、投与期間は 3.0 日であったが、E 期では CTRX 術中 1 回の投与とした。術後感染発症率は全体で 0.2% であった。

[結論] 12 年間の検討から、胃癌手術では CEZ 1g を 4 日、大腸癌手術では CTM 1g を 3 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術では CTRX 1g の術中投与のみで十分であった。

## 4) 複雑性尿路感染症における Evidence-based Chemotherapy

神戸大学医学部泌尿器科

○荒川創一、酒井 豊、宮崎茂典、守殿貞夫

Evidence-based Medicine の定義は、「入手可能な範囲で最も信頼できる根拠を把握した上で、個々の症例に特有の臨床状況を考慮した医療を施すための行動指針」とされる。これを抗菌化学療法に当てはめると、研究結果から得られているエビデンスに基づいて感染症の薬物療法を実践することがその基本であるが、解剖学的あるいは機能的基礎疾患を背景とする複雑性感染では、個々の症例において感染病態に幅があり、もしガイドラインが整備されたとしても、実際の化学療法薬種を選択、その限界の判断など、医療側の臨床的経験や技能に立脚せざるを得ない要素も大きい。抗菌薬の適応菌種・疾患は、その MIC と体内動態、そして臨床試験成績なかでも第 3 相比較試験における有効性と安全性といったエビデンスから認可が与えられるが、個々の症例では、ある抗菌薬が、直面する感染症の治療に、期待する効果をどれだけの確率でもたらし得るかという予測は、上記諸々のデータを勘案しても必ずしも容易ではない。迅速な判断を求められる実地診療の場でこの点を解決する方法論として、多種の抗菌薬について科学的根拠により「ブレイクポイント MIC」を規定し、それら薬剤に対する当該原因菌の MIC を知ることにより、客観性をもって確率のよいものを選択し、化学療法を実施するという手法が Evidence-based Chemotherapy のひとつの原型となることは、すでにコンセンサスを得ているところである。しかし、上述したように対象症例が高難治性あるいは多剤耐性菌感染であるなど、特殊因子が顕著な場合には、それらに応じた付加的な治療手段や、併用化学療法などを適応すべき局面も稀ではないことが、抗菌化学療法のマニュアル化しにくい側面でもある。

演者らは複雑性尿路感染症を対象として、その Evidence-based Chemotherapy におけるブレイクポイント MIC の役割を検証するとともに、特殊症例における対応について私見を述べてみたい。

# ワークショップ：アトピー性皮膚炎と細菌感染

## 司会のことば

京都大学大学院医学研究科皮膚病態学 宮地 良樹  
岡山大学皮膚科 多田 讓治

細菌感染と皮膚疾患は古くて新しい永遠の研究テーマである。アトピー性皮膚炎の湿潤した湿疹局面では高率・高頻度に黄色ブドウ球菌が検出されるが必ずしも感染症とは並行しない。この背景には、アトピックドライスキンや搔破に伴う皮膚バリア機能の破綻に起因する易感染性が存在することは周知の事実である。今回のワークショップでは、まずこのアトピー性皮膚炎における皮膚と細菌とのせめぎ合いについて、皮膚の生理と病態の側面から総説的に古江先生にお話しいただくことにした。

このアトピー性皮膚炎の皮膚表面の細菌感染や定着（コロナイゼーション）が皮疹の悪化をもたらすことはかねてから指摘されているが、そのメカニズムの理解に新たな展開をもたらしたのがスーパー抗原の概念である。黄色ブドウ球菌が放出するスーパー抗原が細菌感染と免疫学的機序にどのような橋渡しをしている可能性があるのかについて、戸倉先生に解説をお願いした。

またアトピー性皮膚炎では伝染性膿痂疹をはじめとする多彩な細菌感染合併症がしばしばみられる。細菌感染か定着を見極めたあと、必要に応じて抗菌薬による治療が行われるが、その際には、MRSAも考慮に入れた適切な抗菌薬と消毒薬の選択とその正しい使用が重要となる。その詳細については秋山先生に実践的なお話をうかがう予定である。

以上のような議論の中から、アトピー性皮膚炎における細菌感染の意義についての一層の理解を深めることができれば幸甚である。

# ワークショップ：アトピー性皮膚炎と細菌感染

## 1) アトピー性皮膚炎 (総論)

九州大学大学院皮膚科  
○古江増隆

アトピー性皮膚炎は慢性に再発を繰り返す湿疹性皮膚疾患である。その増悪因子には、アレルゲン、環境要因、感染症、ストレスなど様々なものが含まれる。アトピー性皮膚炎の病勢は体調によってかなり左右され、例えば感冒に罹患した時に病勢が急激に悪化することはしばしば観察される。気候や気温などの環境要因では、夏場に悪化する患者や冬場に悪化する患者などかなり大きな個人差が認められる。夏場に悪化する患者では、発汗そしてブドウ球菌感染症が増悪の引き金になっていることが多い。冬場に悪化する患者では逆に乾燥肌の悪化が強い痒みを誘発しているようである。精神的なストレスが増悪因子となっている場合も多い。学生では試験前に悪化しやすいし、また家族間あるいは友達間の人間関係が悪化要因となっていることもある。アトピー性皮膚炎の最も重要な皮膚症状は痒みであり、痒みのために搔破し、搔破部の皮疹は悪化し、細菌感染が併発しさらに皮疹が悪化し痒みが増すという悪循環が形成される。アトピー性皮膚炎の湿潤病変や顔面皮疹からは黄色ブドウ球菌がほぼ100%検出される。黄色ブドウ球菌の感染がアトピー性皮膚炎の症状を増悪させることは日常診療上しばしば観察される。

本講演では、アトピー性皮膚炎の臨床、疫学、病態や増悪因子などについて概説したい。

## 2) スーパー抗原としての黄色ブドウ球菌毒素

—アトピー性皮膚炎との関わり—

浜松医科大学皮膚科  
○戸倉新樹

T細胞はその受容体可変部の5つのコンポーネントを全て使って抗原/MHCを認識する。しかし他の4つの部分が何であってもV $\beta$  (最近ではBVと記)部分さえ合えばT細胞を刺激することができる抗原があり、スーパー抗原(SAg)と呼ばれている。SAgはT細胞全体の数%から10数%を活性化することができ、文字通り"スーパー"である。さらにSAgは抗原提示細胞に働いて、TNF $\alpha$ やIL-1 $\beta$ などのサイトカインの産生をも亢進させる。こうしたT細胞SAgは分子量2~3万の蛋白であり、細菌性、ウイルス性、植物性の3種に分類されている。細菌性スーパー抗原は外毒素に属し、代表的な産生性細菌には黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)とA群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌がある。前者はSAgとしてSEA, SEB, SEC1, SEC2, SEC3, SED, SEE, TSST-1を産生する。

アトピー性皮膚炎(AD)の患者皮膚では、黄ブ菌のコロナイゼーションが高率にみられ、ADの皮膚病変を修飾する。ランゲルハンス細胞のみならず、表皮細胞の90%以上を占めるケラチノサイトもMHCクラスII分子を放出した場合、SAgに限って有効な抗原提示細胞となる。これは驚くべきことであり、炎症が起こった皮膚ではほぼ全ての表皮細胞がSAgを提示しうることになる。またSAgはケラチノサイトのTNF $\alpha$ 産生、CD54発現を促進させる。すなわち皮膚という臓器は、SAgに対するT細胞増殖反応を非常に引き起こしやすい環境であるといえる。一方では、黄ブ菌はスーパー抗原以外にも $\alpha$ -毒素などの細胞傷害性毒素を放出し、ケラチノサイトのスーパー抗原提示能を損なわせる。しかし $\alpha$ -毒素の失活度はSAgに比べ著しく高く、コロナイゼーションはSAgのT細胞刺激という観点から至適条件をつくっているのかもしれない。

黄ブ菌由来の外毒素はSAgとしての働き以外に、IgEの特異抗原としての性格も持つ。事実AD患者のこれら外毒素に対する血清特異的IgE値は高い。このIgEが肥満細胞の脱顆粒を促したり、外毒素-IgE-ランゲルハンス細胞という橋渡しによってT細胞の活性化に通常の抗原として参加する可能性がある。

最近、免疫グロブリンのVH(variable heavy chain)に特異的にB細胞刺激を行う物質が存在することが明らかとなり、B細胞スーパー抗原と呼ばれるようになった。例えば黄ブ菌の産生するSpAはVH3遺伝子ファミリー産物を表現するB細胞を刺激する。こうしたB細胞スーパー抗原のADでの役割は不明であるが、将来、多方面から臨床的意義が検討されるであろう。

### 3) アトピー性皮膚炎における細菌感染とその対策

岡山大学医学部皮膚科  
○秋山尚範, 多田譲治, 荒田次郎

アトピー性皮膚炎(AD)の湿疹部に定着した黄色ブドウ球菌はコアグラゼIII, VII型が多くETは産生しない。68%がスーパー抗原を産生し, その多くはSEBである。付着・粘着能が高く, 角層間にバイオフィルム様構造を形成して存在する。黄ブ菌の菌数が $10^7$  cfu/cm<sup>2</sup>以上が感染でそれ以下は定着である。定着でも菌数が $10^6$  cfu/cm<sup>2</sup>以上は皮疹の増悪因子となる。スタンプ法では420 cfu/cm<sup>2</sup>に相当するが, 菌数の算定が不可能のため便宜上スタンプ法で100 cfu/cm<sup>2</sup>以上を菌密性例と見なす。黄ブ菌は紅斑の程度が強い部, 湿潤部で高密度に存在し, 皮疹を増悪する。

ADの易感染性要因としてはバリア障害, 皮膚炎の存在=血漿成分の漏出, 免疫学的異常(好中球・単球の貪食・遊走能低下, 高IgE血症=細胞性免疫能低下), 皮表のpH上昇(黄ブ菌付着増加), 乾燥部でのsecretory IgAの減少が考えられる。乾燥部では黄ブ菌の定着が少なく, secretory IgAが減少しているため, 疎水性の高い*S. pyogenes*が付着し易く化膿レンサ球菌感染症が好発すると考えられる。一方, 親水性の高い黄ブ菌は血漿成分の漏出と伴にその付着・定着を増す。

ADに抗菌薬内服を投与すると21%で皮表はMRSAに菌交代する。特に入院例では7日間の投与で88%がMRSAに菌交代する。近年では皮膚より分離するMRSAの菌数はAD由来株がその数の上では最も多くなっている。抗菌薬投与は黄ブ菌感染症では7日間が原則であるが, 定着では3日間にとどめむやみな投与は行わない。抗菌薬投与と同時に接触原などの皮疹の増悪因子を除去することが最も重要である。抗菌薬投与時には注意深い投与デザインが必要となる。

ステロイド外用薬を使用し皮疹が軽快すれば皮表の菌数は減少するため, 感染がない限り使用して問題はない。抗菌薬外用は急速に耐性菌を選択するため, 感染症以外には使用しない。白色ワセリンなどの非ステロイド外用薬は皮表の黄ブ菌の菌数が少ない部位には使用してもよいが, 菌数が多い部位では菌数が増加し皮疹が増悪することもあるため用いない。酸化亜鉛は黄ブ菌に静菌作用を有し, 黄ブ菌によるフィブリン形成を抑制するため菌密性部に用いる。ヒノキチオールを加えると強い殺菌作用が見られる。イソジンは菌密性例には有用であるが, その毒性より使用は控える。PH 5.4では黄ブ菌によるフィブリン形成は抑制され, 付着も減少するため酸性温泉水も黄ブ菌対策として有用である。