

生体の再生修復機能 — injurin / HGF システムの発見 —

大阪大学大学院医学系研究科 腫瘍生化学 中村 敏一

生体は一生を通じてさまざまな組織障害に見舞われる。しかし障害を受けた組織は通常速やかに修復され元に戻る能力を備えている。この生体修復システムは生体に備わった基本的な恒常性維持機構の1つであり、この巧妙な能力により、体を構成する組織や器官が正常に維持されている。医師は古くから内科的であれ外科的であれ、生体に備わる再生能力というこの巧妙なシステムに依存して患者の治療にあたってきたのである。再生医学が21世紀の医療などと言われて最近、富に注目されるようになってきたが、医師や医学者にとって再生医学は古くからなじみ深い分野であると言える。ヒトを含め高等動物の再生現象の中でも最もドラマチックなものとして、古くから肝再生が知られている。本日の講演の主題であるHGF (hepatocyte growth factor) は長らく実体が不明であった肝再生因子の実体分子である。

HGFは私達が成熟肝細胞の初代培養系を用いて発見(1984年)し、その単離(1986年)ならびにクローニング(1989年)に成功した新しい増殖因子である。その後の研究により、HGFは多くの上皮細胞や血管内皮細胞の細胞増殖促進に加え、細胞運動促進、抗アポトーシス作用、管腔構造に代表される形態形成誘導能など組織・器官の再生や形成に必須の多才な生物活性を備えていることが明らかとなった。実際、生体内においては肝再生のみならず腎臓、肺、血管系などの多くの器官の再生因子として中心的役割を担っている。HGFの器官再生機構を解析する過程で、肝臓や腎臓などの傷害にともない、傷害臓器に加えて、無傷の遠隔臓器(例えば肝傷害に対して肺、脾、腎など)においてもHGFの著しい発現誘導が起こること、ならびに傷害にともない血中HGFレ

ベルが著しく上昇するものの、HGFは傷害臓器特異的に再生を駆動することが明らかになった。私達は臓器障害を引き起こした動物の血中にHGFの発現を誘導する因子を見出し、傷害(injury)をメディエートすることに因んでインジュリン(injurin)と名付けた。その後の研究からインジュリンにはエピネフリンなどの神経内分泌因子、プロスタグランジンやIL-1などの炎症性メディエーターなどの既知因子に加えて、未知の分子を含む複数の分子が存在し、これらがHGF誘導因子として、傷害の察知からHGFを中心とする再生修復ネットワークの駆動、恒常性維持に関与することが明らかになってきた。他方、HGFが傷害臓器特異的に再生を駆動する仕組みについてもHGFレセプターのunfunctional(無傷)からfunctional(傷害)への調節機構によることが明らかになるようとしている。

一方、HGFは発見当初からさまざまな疾患の治療薬になり得るであろうと予想された。充分量のリコンビナントHGFが使えるようになった1992年以降、多くの疾患動物モデルを用いて、HGFは急性や慢性の臓器疾患の発症防止や治療に顕著な効果発揮することが実証されるようになった。注目すべき点は現在でも根本的治療法のない難治性疾患である肝硬変、慢性腎不全、肺線維症、心筋症などに対して著しい治癒改善作用を示すことである。HGFの示す顕著な薬効は強力な細胞死阻止佐用に加えて、組織化の実行分子として正常組織の再構築を促し、機能改善をもたらすことによると考えられる。私達は今や、HGFは生体修復のkey moleculeと考えており、生命体の備える巧妙な再生修復機構を解くカギを与えるのではないかと考えている。

薬剤排出タンパク質とゲノム創薬

大阪大学産業科学研究所 山口 明人

微生物染色体の全塩基配列が続々と決定されている。細菌細胞の場合は、ゲノム配列から ORF を容易に推定することができ、既知の遺伝子との相同性解析から、どのような遺伝子をコードしているかという推定が行われている。人類と病原細菌との長い戦いの歴史の中で、我々ははじめて、細菌の全遺伝子資源を手に入れるという時代に入ったのである。「敵を知り、己を知れば百戦危うからず」。耐性菌との戦いにも、ポストゲノムの手法を取り入れねばならぬ時代になった。薬剤排出タンパク質は、耐性因子としては新参者であるが、多剤自然抵抗性の原因として、いわば、抗生物質の平均的な力価を下げる働きをしているものとして無視できないことがわかってきている。緑膿菌や黄色ブドウ球菌などでは、多剤排出タンパク質阻害剤の開発が製薬会社の具体的なターゲットになっている。私たちは、薬剤排出タンパク質のポストゲノム解析のモデルとして大腸菌を選び解析を行った。大腸菌染色体は約4.6メガ塩基対、4288個のORFが同定されている。このうち、薬剤排出タンパク質遺伝子ではないかと推定されているORFは35個ある。これをすべて強制発現ベクターにクローニングし、実際に薬剤耐性を示すかどうか検討した。その結果、17個のORFがなんらかの薬剤耐性を示した。このうち7個は全く新しい耐性因子であった。残る17個は、既存の薬剤には耐性を示さなかったが、これらは、将来の薬剤耐性因子の潜在的候補遺伝子であるという可能性は排除できない。見いだされた新しい耐性因子の中には、緑膿菌 Mex と

同類の RND タイプ、Tet や枯草菌 Bmr と同類の MFS タイプ、さらに MDR と同類の ABC タイプのすべてが含まれている。これだけ多数の潜在的耐性因子が一度に同定できるということは、ポストゲノム手法の有効性を立証している。

さらに、この解析の過程で、将来臨床的に問題となるであろう重要な耐性機構を発見した。それは、細菌の環境応答を担う2成分情報伝達系が、薬剤排出タンパク質の発現を制御しており、多剤耐性化のトリガーになるということである。薬剤排出タンパク質遺伝子の近傍に2成分情報伝達系遺伝子が位置していることがあり、これをマルチコピーベクターにクローニングして発現量を増大させると、薬剤の排出による耐性化が生じる。2成分情報伝達系による腸球菌のバンコマイシン耐性化が Nature に報告されたのは昨年のものであり、本年初頭には黄色ブドウ球菌多剤排出タンパク質 NorA がやはり2成分情報伝達系により発現制御されていることが報告された。私たちは、大腸菌において少なくとも複数の2成分情報伝達系がそれぞれ別個の薬剤排出タンパク質遺伝子を制御していることを見いだしている。細菌にはきわめて多数の2成分情報伝達系が存在しており、これが多剤耐性のトリガーになるとすると、耐性菌出現は新たなステージに入ったと言わざるを得ない。今後、2成分情報伝達系による薬剤排出タンパク質遺伝子発現制御機構の解明が待たれる。

皮膚細菌感染症の最近の話題

岡山大学医学部 皮膚科 秋山 尚範

本邦では成人のアトピー性皮膚炎 (AD), 特に顔面の重症型患者が増加している。それに伴い MRSA の定着した症例や化膿レンサ球菌による膿痂疹 (痂皮性膿痂疹) の増加が見られている。AD 例に抗菌剤を投与した場合、皮膚表面が容易に MRSA に菌交代する例がある。MRSA への菌交代は外来例より入院例が多い。 *S. pyogenes* による膿痂疹の初期は紅斑を伴う壁の厚い膿疱で、菌量的には *S. pyogenes* が優位である。炎症の進行とともに、 *S. aureus* が定着・増殖し厚い痂皮を形成した晩期には、菌量的にはむしろ *S. aureus* が優位となる。

Panton-Valentine leukocidine は臨床分離 *S. aureus* の一部が産生する毒素で、皮膚 *S. aureus* 感染症における皮膚組織の壊死に関連した重要な病原因子であることが Piemont らによって報告されている。

皮膚 *S. aureus* 感染症の難治・遷延化の最大の要因は *S. aureus* による biofilm 形成である。皮膚潰瘍部などに定着した *S. aureus* による菌血症・敗血症から細菌性心内膜炎を起こす可能性もある。 *S. aureus* は血漿の存在下で fibrin を形成し、3 日後に mature biofilm を形成する。 *S. aureus* が血漿中で 1 日後に形成する fibrin-rich な immature biofilm 中でさえ、 *S. aureus* は通常の化学療法・消毒薬に抵抗性となる。そのため血漿中で *S. aureus* による fibrin 形成を抑制することが皮膚

S. aureus 感染症対策上最も重要である。ZnO, CaO, MgO などの ceramic powder slurry, sucrose などの高浸透圧, acetic acid, acidic hot-spring water などの低 pH 環境, UVA による皮膚表面の高温, gentian violet 等の triphenylmethane dye, 現在検討中のその他数種のものが濃度によっては *S. aureus* の fibrin 形成を抑制することが判明した。これらを単独または通常の化学療法・消毒薬と併用することによって biofilm 中の *S. aureus* に有用となる。

人の皮膚には抗菌ペプチドとして β defensin-1, -2 の発現が認められている。我々の教室の大野らが行った合成ペプチドを用いた実験では、 β defensin-2 は α defensin, β defensin-1 と同等の抗 *S. aureus* 活性を認めた。菌体成分, TNF- α などの刺激により発現が誘導され、牛の tracheal antimicrobial peptide に相当すると考えられている。陽性に荷電した defensin dimer は細胞表面の陰性荷電の部に結合し、細胞膜に pore を形成する。その結果、電化、電位依存性に透過性を亢進させ殺菌作用を発現する。乾癬患者の病変部では β defensin-2 が表皮上層に検出された。乾癬患者では皮膚感染を生じる割合が少ないと従来言われている。このことは、乾癬病巣の角層内に好中球由来、表皮細胞由来の抗菌ペプチドが多く存在するためではないかと推測される。

Lytic enzyme — ペニシリンによる溶菌機構研究をこえて

広島大学歯学部 口腔細菌学 菅井 基行

フレミングがペニシリンを発見してから70年あまりが過ぎた。古くからペニシリンに感受性の黄色ブドウ球菌はペニシリン添加により溶菌することが知られている。これは黄色ブドウ球菌が有する溶菌酵素 (Lytic enzyme) のはたらきによるとされてきたが、その本能、作用機序については長い間なぞであった。溶菌酵素とは細菌細胞壁のペプチドグリカン进行消化するペプチドグリカン加水分解酵素のことである。黄色ブドウ球菌は複数の溶菌酵素を産生する。私どもは其中で主要な溶菌酵素A_{tl}が細胞分裂をしようとする細菌の分裂面外側に局在し、細胞質分裂後に娘細胞をつなぐペプチドグリカンを切断して、菌体を分離することを明らかにした。またペニシリン処理された菌体は、菌が溶菌を起こす前のごく早い時期に細胞壁の一部に穴があき、その穴の部位に一致してA_{tl}が局在することを示した。抗A_{tl}抗体により、ペニシリンによるこの穴の形成、引き続いて起こる溶菌は阻害され、A_{tl}遺伝子を完全にノックアウトした株ではペニシリンによる溶菌が認められない。以上のことから黄色ブドウ球菌のペニシリンによる溶菌にはA_{tl}が必須であることが明かとなった。なぜA_{tl}によって溶菌が起こるのであろうか？私どもは以下のような仮説を立てている。

1) ペニシリン処理によってPBPの活性阻害が起こり、そのために次期隔壁形成が阻害される。2) 一方で分裂予定面外側に局在したA_{tl}は本来の細胞周期に連動して細胞分離のための酵素の活性化あるいは脱制御がおこる。3) しかしながらA_{tl}の直下では隔壁が形成されていないため、ペニシリンの作用によって脆弱化したペプチドグリカンが局在したA_{tl}の周囲で消化される。4) 高い

内圧を支えるペプチドグリカンが失われた局所に圧が集中し、その局所細胞膜が内圧によって吹き飛ばされる。

5) この現象が契機となってA_{tl}による菌全体の溶菌につながる。

近年、Giesbrechtらはペニシリン処理菌体の詳細な電子顕微鏡観察を行い、ペニシリン処理された黄色ブドウ球菌菌体が、溶菌初期に細胞壁の一部を膜成分として遊離することを示した。彼等はこの膜成分をムロソームと名付け、この膜成分に細胞分裂等に必須のタンパク質が存在するのではないかという仮説を提唱した。私どもはこの膜成分の回収を試み、浸透圧の調節による溶菌のコントロールと超遠心分画法を用いて、ペニシリン処理黄色ブドウ球菌から遊離された膜画分を回収した。膜成分を放出した菌体遺残との比較から、得られた膜画分にはA_{tl}の他、ペニシリン結合タンパク質、FtsZなど隔壁形成、細胞質分裂に重要な役割を果たすタンパク質が優位に多く存在することを見出した。ペニシリン処理によって遊離される膜画分は隔壁形成、細胞分裂に必須のタンパク質を含み、機能的に分化した膜領域であると考えられる。

ペニシリンによる溶菌のおおまかな道筋は明らかにされてきたが、これらの研究からさらに新しい疑問が生じている。A_{tl}はどのようなメカニズムで細胞分裂予定面表層に局在するのか？A_{tl}が局所保持される仕組みは何か？A_{tl}を活性化(脱制御)するメカニズムは細胞周期と密接に関係していると考えられるが、その仕組みは何か？細胞分裂・隔壁形成に関与するタンパク質とA_{tl}のクロストークはあるのか？等は今後に残された大きな課題である。

呼吸器感染症における炎症誘導・終息と薬剤によるその制御

長崎大学熱帯医学研究所 感染症予防治療研究分野 大石 和徳

細菌性呼吸器感染症に伴い気道には IL-8 等の好中球走化性因子が産生され、好中球浸潤が誘導される。この IL-8 をはじめとするケモカイン産生には病原菌の気道上皮への付着、病原菌菌体内および菌分泌型のケモカイン誘導因子が関与する。この気道への好中球浸潤は急性感染症においては感染防御の役割を果たす一方で、慢性・持続感染症においては気道障害、気道分泌を助長する。とりわけ、慢性下気道感染症においては浸潤した好中球自身が IL-8 産生を誘導し、好中球 IL-8 産生の悪循環を形成する。健勝敵にはエリスロマイシン (EM) をはじめとする14員環マクロライド系抗菌薬がこの気道炎症の悪循環を改善することが知られている。

一方、呼吸器感染症において気道に浸潤した好中球の運命はアポトーシスかネクローシスに別れ、アポトーシス好中球はマクロファージにより速やかにクリアランスされる。アポトーシス好中球のマクロファージによる貧食はネクローシスに陥った好中球からのエラストラーゼなどの組織障害性因子を遮断し、速やかな炎症終息を導くと考えられる。実際に、肺炎や慢性下気道感染症症例の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中には好中球を貧食した肺胞マクロファージが認められている。

今回、我々はデキサメサゾン (DEX)、マクロライド系抗菌薬、プロテアソーム阻害剤である MG-132 等の薬剤が気道の炎症誘導とその終息過程を修飾するのか否かについて検討を行った。まず、*in vitro* における LPS 刺激後の好中球由来 IL-8 産生誘導を MG-132 は有意に抑制すると同時に、好中球アポトーシスも促進した。また、本剤は IL-8 遺伝子発現を転写レベルで抑制した。一方、DEX や EM は LPS 刺激後の好中球の IL-8 産生誘

導を抑制するものの、好中球アポトーシスに対しては DEX は遅延、EM もやや遅延する傾向を示した。

さらに、*in vitro* におけるヒト単球由来のマクロファージによるアポトーシス好中球の補体依存性の貧食能に及ぼす DEX および EM をはじめとするマクロライド系抗菌薬、βラクタム系薬の効果について検討した。βラクタム系薬は貧食能に影響を与えないのに対して、DEX も EM もマクロファージによるアポトーシス好中球の補体依存性貧食能を促進した。

次に、我々はマウスにおける非致死性緑膿菌性肺炎モデルについて、気道におけるマクロファージによるアポトーシス好中球の貧食能に及ぼす EM 投与の影響について検討した。このモデルにおいて、EM の連続投与は明らかに気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の肺胞マクロファージのミエロペルオキシダーゼ陽性率を有意に上昇させた。

以上の結果から、1) MG-132 は細菌感染によって誘導される好中球の IL-8 遺伝子発現を転写レベルで抑制するのみならず、積極的に好中球アポトーシスを促進することでそのクリアランスを亢進することが示唆される。2) EM をはじめとする 14 員環マクロライド系抗菌薬は *in vitro* において DEX 同様に好中球由来の IL-8 産生を抑制し、アポトーシス好中球のマクロファージによるクリアランスを促進することが示唆される。とりわけ、EM は *in vivo* においても気道におけるアポトーシス好中球のマクロファージクリアランスを促進することが示唆される。これらの成績は気道の過剰な炎症誘導の抑制のみならず、炎症終息の促進を視野に入れた新たな創薬の方向性を示している。(共同研究者：熱研内科：天野秀明、吉嶺裕之、土橋佳子、山領 豪、永武 毅)

淋菌感染症治療の現状と問題点

岐阜大学医学部 泌尿器科 出口 隆

男性尿道炎は、淋菌による淋菌性尿道炎と淋菌以外により引き起こされる非淋菌性尿道炎に分けられる。淋菌性尿道炎の化学療法には、ペニシリン系、テトラサイクリン系、セフェム系およびアミノグルコシド系抗菌剤などが使用される。それらの抗菌剤の使用に伴って penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeas* (PPNG) を始めとする各種の耐性菌が出現してきたが、ニューキノロン剤はそれらの耐性淋菌を含む淋菌に対しても優れた抗菌活性を有する。さらに、淋菌性尿道炎にはその約20%から30%に *Chlamydia trachomatis* の混合感染が認められ、淋菌性尿道炎の症例では、淋菌に対する治療により症状が改善すると治療後に再診しない例も少なく、そのために *C. trachomatis* 感染症が潜在化し、sexually transmitted diseases (STD) の感染源となる可能性がある。従って、STDの流行の防止の面から淋菌性尿道炎においては、*C. trachomatis* の混合感染症が必ずあるものとして両者に有効な薬剤を投与することが推奨される。日本で市販されているニューキノロン剤のいくつかは、*C. trachomatis* に対しても優れた抗菌力を有しており、ニューキノロン剤1剤にて淋菌および *C. trachomatis* の両者の治療が可能であることより、淋菌性尿道炎の治療に繁用されてきた。しかも、*C. trachomatis* の治療を目的とするためニューキノロン剤の分割投与でかつ長期間の投与が行われてきた。その結果としてキノロン耐性淋菌の出現・増加がみられ、ニューキノロン剤無効症例を経験するようになってきている。

Ciprofloxacin の MIC が $0.125 \mu\text{g/ml}$ 以上をキノロン低感受性菌とした場合の日本におけるキノロン低感受性淋菌の分離頻度は、1980年代が1.3%から2.7%にあるのに対して、1990年代前半には40%を超えており、急激な淋菌の耐性化が認められる。世界各国における同様の淋菌の分離頻度は、北米では1%台であり、ヨーロッ

パでは1%以下である。オーストラリアでは北米やヨーロッパよりも高く3.6%である。アジアの国々では20%から30%であり、他の地域よりも著名に高い頻度であるが、それ以上に日本におけるキノロン耐性淋菌の増加が著しい。

キノロン剤は、DNAの複製、転写、組み換えなどに関与する細菌の DNA gyrase 及び DNA topoisomerase IVを阻害することにより、その抗菌活性を発揮する。淋菌においても他の菌種と同様にニューキノロン剤に対する感受性の低下に標的酵素を構成する GyrA 蛋白と ParC 蛋白のアミノ酸変化が関与することが報告されている。淋菌臨床分離株に対する ciprofloxacin の MIC と GyrA 蛋白と ParC 蛋白のアミノ酸変化との関連では、GyrA 蛋白に1個のアミノ酸変化をきたした淋菌に対する MIC は $0.06 \mu\text{g/ml}$ から $0.25 \mu\text{g/ml}$ に分布する。さらに GyrA 蛋白と ParC 蛋白のアミノ酸変化が蓄積されるに従って、MIC の上昇が観察される。すなわち、日本で分離される淋菌臨床分離株のうち ciprofloxacin に対して同様の MIC を示すキノロンの低感受性菌が40%であることから、日本で分離される淋菌臨床分離株の約40%が既に標的酵素に変化をきたした菌株であることが推測される。

このような現状をふまえて、今後、キノロン低感受性菌の増加と高度の耐性化を防ぐために淋菌感染症に対するニューキノロン剤による治療方法に関する再考が必要である。米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) などが推奨する各種抗菌剤の単回投与法は日本では適応、用法などの問題のためそのまま導入は困難であるが、世界的な標準療法の導入と評価を含め、日本における淋菌感染症に対する適正化学療法の確立に向けた努力が必要である。

電子顕微鏡による抗菌薬相互作用の観察

京都薬科大学 微生物学 西野 武志

抗菌薬を併用した場合、協力作用、相加作用や拮抗作用などが観察されることが知られている。抗菌薬の併用に関する研究は以前より数多く行われてきたが、これらの関係はきわめて複雑で、試験菌株や併用薬剤の混合比の違いにより一様ではなく、さらに *in vitro* と *in vivo* の結果が一致しない場合があることが知られている。本講演では私どもがいままでに得た協力作用および拮抗作用時に見られる菌体の形態変化を中心に述べたい。

協力作用が見られる2つの組み合わせ、すなわち緑膿菌に対する β -lactam 抗生物質とアミノ配糖体抗生物質の併用と大腸菌に対するmecillinam(MPC)とcephalexin(CEX)の併用時の形態変化の観察結果を最初に述べる。

β -lactam 抗生物質とアミノ配糖体抗生物質を併用した場合、緑膿菌で協力作用が見られることが報告されているが、一方では拮抗作用を示すという報告もなされている。私どもはこの点を明らかにする目的で電子顕微鏡により外部構造や内部構造の観察を行ったところ、アミノ配糖体抗生物質単独作用時では外膜や内膜に変化が、 β -lactam単独作用時には菌体の著しいフィラメント化が、そして併用時には外膜の変化を伴ったフィラメント像が観察された。この協力作用は取り込み実験により β -lactamの作用によりアミノ配糖体が取り込まれやすくなって発現していることが分かった。また、大腸菌に対する MPC と CEX の併用では、MPC 単独作用では菌体の球状化が、CEX 単独ではフィラメント化が、そして MPC と CEX の併用時には bulge (紡錘) 状の形態が観察された。この bulge 状の細胞は MPC の PBP2 に対す

る親和性と CEX の PBP3 に対する親和性により形成されたものであり、このような細胞は浸透圧に対する抵抗性が弱く、殺菌されやすいので、このことが協力作用に反映されていることが分かった。

拮抗作用に関しては、Jawetz らがレンサ球菌における chloramphenicol と penicillin G 間の拮抗作用を報告して以来、多くの報告が認められるが、その詳細な機構は今だに不明である。私どもは CEX とマクロライド系抗生物質の erythromycin (EM) 間に見られる拮抗作用について、ブドウ球菌を用い電子顕微鏡により観察を行った。その結果、CEX 単独作用では細胞壁合成阻害による隔壁の顕著な膨隆像や時間の経過と共にプロトプラストが、EM 単独作用では autolysin (自己溶解酵素) の阻害による細胞壁の肥厚が観察され、併用時には CEX 単独作用時に観察されたプロトプラストは全く観察されず、EM による autolysin の阻害が拮抗作用の原因であることが示唆された。このような拮抗現象は EM の代わりに polyanetholsulfonate や heparin などのアニオニックな物質を作用させた場合やブドウ球菌が保有する autolysin の阻害剤であるリボタイコ酸 (LTA) を作用させた場合にも観察される。以上の結果と LTA の遊離が併用により阻害されることから、拮抗現象には autolysin が密接に関与していることが分かった。

Autolysin の作用を細胞形態学的に観察する場合、グラム陽性菌を使用する方が解析が容易で、今後ともこのような成果を積み重ねていくことにより、新たな創薬への参考になることを期待している。

司会のことば

京都大学医療技術短期大学部 笹田 昌孝
大阪大学医学部附属病院感染対策部 浅利 誠志

1) 結核菌研究の現状

兵庫医科大学細菌学
田村 俊秀

1997年、全国的全結核登録数と罹患率が前年を上回り、40年ぶりに増加に転じたことが明らかにされた。そこで、1999年公衆衛生審議会は結核緊急事態宣言を行った。これを機会に我が国が結核を征圧するための戦略を確立すべく種々の試みがなされようとしている。

本シンポジウムは「結核を知り、対策を考える」との題のもとに、我が国の結核の特徴、米国における結核の実態調査、診断における結核菌検査の評価、治療としての化学療法指針の提示、BCG接種の意義、さらに院内感染の現状と対策の6課題に焦点を当てることとした。

結論としては、日本の実状に即しながら、早期の診断、的確な治療（初期治療の重要性、DOTS戦略など）、確実な治療成績の獲得（治療体制など）そして予防法の確立ということになるのか。結核が極めて長期にわたる感染症であり、従ってその征圧には息長く着実な歩を進めることが肝要である。これにそうべく6人のシンポジストがそれぞれの課題について提言頂くこととする。

日本の結核は、1996年以降、人口10万対35前後の横ばい傾向にある。この値は、先進國中、ドイツの2倍、米国の5倍に当たる。従来型伝染病の完璧な制圧の中で、結核のみが欧米に比べ数十年遅れた水準にあるのは奇異である。「発展途上の遅れ」では説明できず、先進性のひずみに加え、日本は先進國中唯一の高温多湿亜熱帯型の地理的、人文的風土にあり、その典型が大阪などの関西圏である。更に、人権意識向上の反面、責任感覚の乏しい社会の未成熟が、予防の義務、拘束下治療のコンセンサスを困難にしている。先進国型の特徴は、1. 高齢者人口、ことに80歳以上の超高齢者の塗沫陽性罹患率の著しい上昇。2. 世代間隔差、結核の濃厚暴露を受けた中高年層と、感染機会の希少な若年層との境界に起こる集団発生。3. 新しい型の結核弱者の発生。保健管理網に捕捉されにくい、無職者、フリーター、自営業、更に、ニューヨークで問題になったハイリスクグループの、無宿者、薬物常用者、移住者、エイズ等の増大。4. 内因性再燃患者、成人病、医原性等に付随する結核。これらの増大の方向に、日本は確実に向かっている。

結核対策は、社会的対応と臨床病理的対応との緊密な連携で成立する。結核の診断、治療技術、画像診断、化学療法、結核菌の早期分離同定術は確実に向上し、当面の技術は確保されつつある。長期的課題として、ツベルクリン、BCGは大いに改良の余地がある。先端分子遺伝学的手技、細胞工学的手技が結核菌とその感染病理の研究に投入されるようになり、染色体全塩基配列、菌体の活性糖脂質、蛋白質、免疫病理、が明らかにされてきた。これによって、新しい診断抗原や、改良BCGの開発が期待される。遺伝学的解析ことに、ビルレンス遺伝子や発症因子の解明は、宿主側防御能修飾技術の導入と相まって、予防治療等のデザインに貢献するであろう。

2) 抗酸菌検査の現状と問題点

天理よろづ相談所病院臨床病理部

○島川宏一、相原雅典
山中 亨、松尾収二

はじめに

近年の結核患者の増加は、検査の立ち後れも一因とされている。結核の早期診断法の確立が望まれる今日、検査室が抱えている問題点について考察したい。

抗酸菌検査の現状

昨年開催された近畿臨床衛生検査技師学会および日本臨床検査学会微生物検査研究班が行った全国アンケートの結果を解析すると、現状における抗酸菌検査は CDC の推奨するガイドラインにはほど遠い結果となった。塗抹検査では集菌を行っていない施設が多く、実施施設の集菌操作も満足し得る条件とは言えず、診断感度的に問題と思われた。顕微鏡検査報告は、CDC が求めた 24 時間以内という条件はほぼクリアしたが、鏡検方法や報告の標記法については統一性が見られなかった。培養検査では、殆どの施設で卵培地が使用され、僅かの施設で液体培地が使用されていた。検査の短縮化は培養法の改善が鍵であることは言うまでもなく、現状では一部の国立療養所で行われているに過ぎず、一般病院での取り組みが著しく遅れている現状が明らかとなった。その他、遺伝子検査やバイオハザードに関する点でも立ち遅れており、山積された問題点を速やかに克服すべきであると思われた。

おわりに

最近 PCR 法が導入されたが、抗酸菌検査は未だ極めて前近代的な方法で行われている。検査法の立ち後れは当事者である技師の怠慢でもあったが、1976 年に出され久しく改訂されなかった結核菌検査指針（厚生省監修）の影響も極めて大きい。その意味で本年 6 月改訂された結核検査指針（結核病学会編）は、大変重要な責任を伴うが、内容的には疑問視する向きもある。再興感染症として位置づけられた結核対策を適切に行う為には、CDC の勧告を踏まえた抜本的見直しが必要であり、安全キャビネットの設置などを含めた抜本的な検査法の改訂が必要であろう。

3) 結核のサーベイランス

大阪大学医学部保健学科

牧本 清子

結核のサーベイランスは結核罹患率の動向を予測するだけでなく、対策を立てるための情報を得ることができる。米国では、日本より先に結核のアウトブレイクが発生するようになり、サーベイランスの充実と結核対策が強化され、罹患率が急速に低下してきている。米国では、保健所（日本とはかなり異なる機能）や医師からの報告が主である。サーベイランスの詳細な報告はインターネットで開示されている。米国の結核罹患率の動向は、1980 年代まで低下していたが、エイズの流行とともに横ばい状態となり、1980 年代後半から増加しはじめ、1992 年にピークに達した。結核対策の効果でその後罹患率は低下し、院内感染のアウトブレイクの発生も減少している。現在の結核対策の問題としては、結核の罹患率が近年米国に移住してきた移民に多いことである。また服薬のコンプライアンスも低く、与薬を医療従事者が監視する方法が多くとられるようになり、治療を受けている者の約 5 割は監視下での服薬である。多剤耐性菌の割合はピーク時の 1993 年より低下している。新規の結核患者で HIV 感染者の割合も低下傾向である。

サーベイランスのデータ収集項目としては、年齢、性別、民族、職業などの人口学的データ、結核の部位、塗抹・培養結果、HIV 感染の有無、出生した国、米国での居住年数、抗結核薬の種類、薬剤耐性の有無、与薬方法（自己管理、観察下の服薬）、治療期間などである。結核の報告もれを防ぐために、保険会社のデータベース（診断名、抗結核薬の使用、検査・処置のデータ）をスクリーニングに用いている。ある保険会社の調査では、2 種類以上の抗結核薬の処方を経た結核のスクリーニング陽性とする、感度が 89%、陽性反応適中度が 30%であった。この調査では 19%の結核患者は保健所に報告されていなかった。このように米国では大規模な医療のデータベースを活用して、サーベイランスのデータの精度を向上させている。

4) 結核化学療法の実則

国立療養所近畿中央病院 呼吸器科
鈴木 克洋

平成9年より本邦の結核罹患率は上昇に転じ、昨年厚生省は結核緊急事態宣言を発するに至った。院内感染も含めた結核集団感染事例の報道も相次ぎ、医療従事者も含めた国民全体に知識不足からくる過剰な反応も散見された。一方相変わらず結核の見逃し例が後を絶たず、さらに誤った化学療法や服薬コンプライアンスの悪さから誘導された多剤耐性結核 (INH・RFP 両剤耐性以上) の増加が結核対策に大きな影を落としている。1997年に実施された結核療法研究協議会の全国調査でも、初回治療例の多剤耐性率は高々0.8%であるが、再治療例の多剤耐性率は19.7%と格段に上昇している。諸外国のデータと比較して考えると、これは本邦における社会全体としての結核感染対策は比較的成功しているが、個々の事例における化学療法の失敗例が少なからず存在することを示している。結核を発症した生体内の菌はその発育速度により以下の3種類に分類される: 1) 空洞壁・滲出性病変中に多数存在する増殖の盛んな菌、2) 酸素分圧の低い乾酪壊死巣や類上皮細胞内に緩やかに増殖する菌、3) 完全に休止している菌。1)に属する菌は最も薬剤が有効で、特にINHが強力に殺菌する。2)の菌に有効な薬剤はRFPとPZAのみで、他薬剤ではINHがわずかに効果を示すに過ぎない。PZAは性質上急性炎症組織等の酸性環境でのみ効果を示すので治療初期の2ヶ月間だけ使用するのが原則である。RFPは何れの時期においても2)の菌を強力に殺菌する。3)の菌に有効な薬剤は現在のところ存在しない。結核化学療法の基本は1)の菌に有効なINHと2)の菌に有効なRFPを含めた3-4剤による多剤併用治療であり、短期間に菌量を激減させ患者の感染性を無くすとともに、耐性菌の選択的誘導を防止することが可能となる。本シンポジウムでは、実例も含めて結核化学療法の基本の概説を行う予定である。

5) 結核院内感染対策について

国立療養所近畿中央病院内科
坂谷 光則

本邦の最近の結核蔓延状況では、どの病院であっても結核患者受診を等にはできないと思われる。従って、結核院内感染対策の基本は感染源となる患者の早期発見・早期治療、結核菌を含む飛沫・飛沫核の発生と院内拡散の防止、病院スタッフの飛沫核吸入の防止、および感染の早期発見と発病予防、日常の健康管理の徹底となる。それを実現するためにマニュアルや施設が整備され、業務が実行されるのであるが、基礎には職員意識の高まりと知識の蓄積がなければならない。

患者の咳やくしゃみに伴い発生する飛沫 (しぶき) から水分が蒸散して軽い飛沫核 (これは1~2個の結核菌からなる5μサイズの軽いもの) が形成される。これが室内空气中に漂っている間に未感染者が肺内に吸入してマクロファージに捕獲され、生きたまま組織内に持ち込まれれば感染が成立する。患者からの周囲への伝染危険性は排菌量と室内での同席期間の積で表現できるので、その数値を可能な限り低くすることが肝要であることが理解されれば、対策の実施は推測できるであろう。結核患者をそれと疑い、早期診断し、迅速に対応することが基本的に重要である。

看護職員を中心とする医療職員の結核発病率はその地域の一般市民の2~3倍高いとされるが、感染者が生涯に発病する確率は、せいぜい10%と考えられており、また予防服薬は発病予防効果が高い。結核感染と発病に対するむやみな恐怖心は判断と対策を誤らせる。

発病の有無は胸部X線写真で、感染の有無はツベルクリン反応を経時的に観察して判断されるので、これらを含む定期的健康診断を漏れなく受診することが重要である。病院内空間が整備され、職員の結核既感染率が次第に低くなっている現状では、病院あげての現代的で組織的な対策が必要となってきたと言える。

6) BCGワクチンの有効性

日本BCG研究所・大阪市立大学名誉教授

矢野 郁也

BCGは、1921年Pasteur研究所のCalmetteとGuérinによって造り出された牛型結核菌離代弱毒株であるが、既に1890年、R.Kochは結核菌培養濾液を殺菌・濃縮したものが結核の治療に有効であるとしてツベルクリンと命名した。治療薬としてのツベルクリンは不成功に終わったが、その後、生きた結核菌が免疫や抵抗力の賦与に大きく関わっていることが判るにつれて生菌ワクチンの研究が進められ、Calmetteは「生きてはいるが病原性を失い、進行性病変を起こさない特殊な結核菌」を造り出す方法を考えた。1902年Nocardが分離した強毒*M. bovis*株を牛胆汁培地に接種して分散して発育させ、13年間、230代にわたって離代培養した所、この菌は動物には無害で、サルには予防ワクチンとして有効なことが確かめられ、BCGと命名された。その後BCGは「弱毒化が固定した」とする説に対して「毒力の復帰があり得る」とする反論もあり、各国で追試が続いた。

日本に初めてBCGが導入されたのは1924年(志賀潔)で、その後今村らにより毒力や予防効果に関する研究が行われた結果、毒力は極めて弱く、ヒトに対して予防効果があること、また、1932年よりは、柳沢らにより毒力復帰はないことも確かめられた上で、液状BCGワクチンの皮下接種が病院看護婦、工場従業員らに始められた。1938年から1943年にかけては、学術振興会協同研究で予防効果(発病率、死亡率の低下、病変進展阻止)が認められたとして1942年国民学校卒業生に集団接種が開始された。1951年結核予防法によって0～29歳のツ反応陰性者にBCGが実施されることになった後も、潰瘍や瘰癧、有害論が議論され、接種方法も、より副作用の少ない経皮接種法が検討されることとなった。その後結核事情の好転により1993年より小・中学一年時のBCG接種は強制から勧奨となった。

接種方法については、経口投与に始まり、皮下接種、皮内接種、そして経皮接種へと移行し、副作用や局所反応などの少ない方向へと改善されたが、接種菌量の定量性についてはなお問題が残っている。

ワクチン自身の改良も行われ、液体ワクチンから凍結乾燥ワクチンへと改善され、グルタミン酸ソーダ添加等により高温保存性の良いワクチンが作り出された。現在用いられているBCG東京172株は、他のBCG亜株と比べて生菌数、力価共決して劣るものではないことがWHO標準株として採用されていることから理解できる。

それにも拘わらず、BCGワクチンの有効性についての研究結果は世界的に一致せず、極めて有効とするものから全く無効まで様々である。これはワクチンの質、接種技術、接種地域の非定型抗酸菌感染頻度、蔓延結核菌の毒力差等によるもので、治療による介入さえ行われている。我が国では英国の研究成績等と同様、かなり有効と考えられている。また、このような不一致にも拘わらず、結核性髄膜炎や小児の重症結核の発病にBCGが有効なことは世界的に異論がない。ただ最近の傾向である高齢者結核発病や再接種の効果についてのデータは全くない。

一方で最近の免疫学の発展と、遺伝子技術の進歩により、全く新しい結核ワクチン開発の試みが世界的に広く行われている。その中にはDNAワクチン、遺伝子組み換えBCGワクチン、サブユニット(component)ワクチン、栄養要求変異株ワクチン等々、この数年間、数百を超える論文が報告されているにも拘わらず、BCGを凌ぐ強力なワクチンは未だに実用化されていない。この理由は結核感染免疫の複雑さが未だ十分理解されていないこと、特に細胞内寄生性細菌の排除機構やこれに対する防御免疫と病原機構の「双刃の剣」的な関わり方の調節の困難さ、BCG菌は近縁とはいえ人型結核菌とは明らかな差があること、実験動物とヒトの免疫反応との違いのため動物実験の結果は必ずしも人体には適用できないこと等があげられる。それにもまして重要なことは、現在の社会で結核ワクチンのhuman trialを10年以上にもわたって行うことの医倫理面での困難さが大きく控えている。急がず焦らず、冷静に、歩み寄り協同研究体勢の中で、基礎から応用へと固めていくことが結核を減らせるための王道となるのではないかと考える。

司会のことば

岐阜大学附属嫌気性菌実験施設 渡邊 邦友
長崎大学熱帯医学研究所 永武 毅

1) 細菌の薬剤排出タンパク質と
抗菌薬耐性

京都薬科大学微生物学
後藤 直正

自然界には微生物にとってもヒトにとっても種々の有害物質が存在している。かかる中で抗菌薬や消毒薬を含む有機化合物は微生物にとってはきわめて生存に不都合なものであるが、これらを体外に出す自己防衛機構のひとつとして排出タンパク質の存在が知られるようになってきた。すなわち、微生物の抗菌薬や消毒薬に対するこれまで明らかでなかった耐性メカニズムの一翼を担うものとして薬剤排出タンパクに対する研究にも進展がみとめられる。ここでは5人のこの方面での第一線の研究者に登場願ひ今日的な最新の研究の成果と将来への展望を語ってもらう。

後藤直正先生は長年にわたり排出タンパクと耐性に関する研究を実施している代表的研究者であり、まず本シンポジウムの導入として細菌の排出タンパク質とその特徴を概説する。また、現在までに明らかになってきた抗菌薬耐性機構としての重要性、ゲノム配列研究からの新たな細菌耐性の可能性についても述べる。

笹津備規先生は近年明らかとなってきたMRSAなどのグラム陽性菌とグラム陰性菌のそれぞれに消毒薬排出に関与するプラスミドの存在からの消毒薬耐性遺伝子研究の進歩について述べる。

玉井郁巳先生は薬物の体内動態として組織細胞膜透過に関するトランスポーターの役割を肺組織移行や胆汁排泄、さらには血液脳関門での薬物の脳移行障壁の観点から解析する。

宮崎義雄先生はカンジダ属でのアゾール系抗真菌薬の耐性に関与する薬剤排出ポンプとしてABCトランスポータをコードすると考えられる遺伝子(PDH1)とアゾール系抗真菌薬の標的である14 α -demethylaseの遺伝子(ERG11)の変異について真菌の薬剤耐性との関わりを検討して報告する。

山野佳則先生は薬剤排出ポンプ機構が多剤耐性に大きく関与していると考えられている緑膿菌について、その多剤耐性に重要な役割を担っているMexAB-OprMポンプを阻害することによって臨床分離株での耐性から感受性化する新しい視点での耐性脱出メカニズムの可能性について述べる。

種々の有害化合物が存在している環境下で細菌は生育している。この有害化合物には、重金属や有機溶媒などの有機化合物があり、抗菌薬や消毒薬もそれに含まれる。このような化合物から自己を防衛する機構のひとつが排出タンパク質であると考えることが出来る。細菌の排出タンパク質は、そのアミノ酸一次構造の類似性、エネルギー源および推定される二次構造からABC (ATP-binding cassette)、SMR (Small multidrug resistance)、MFS (Major facilitator)、RND (Resistance-nodulation-cell division)およびMATE (Multidrug and toxic compounds extrusion)の五つのファミリーに分類されている。真核細胞でよく見られるABCファミリーの排出タンパク質が細菌で同定されることは少ない。これは、ゲノムプロジェクトの結果とも一致している。

排出タンパク質により認識される基質については、個々の排出タンパク質に特有であり、ファミリー内での類似性は高いものではない。そこで、細菌の抗菌薬耐性にとって、どのファミリーが重要であるとは言えず、それぞれのファミリーに重要性の高い排出タンパク質が存在している。最近、これらの排出タンパク質の発現亢進による抗菌薬耐性や消毒薬耐性が临床上重要な問題となってきた。なかでも、*Streptococcus pneumoniae*のMefA、*Staphylococcus aureus*のNorAおよび*Pseudomonas aeruginosa*のMexなどが重要であるが、排出タンパク質研究の進展は、临床上重要な排出タンパク質をさらに明らかにすることが推測される。これらの排出機構の薬剤耐性機構としての重要な側面のひとつは殆どのが単独の薬物に働くのではなく、化学構造上類似性のない抗菌薬間の交差耐性をもたらすことにある。

本シンポジウムでは、細菌の排出タンパク質とその特徴を概説し、現在まで明らかになってきた抗菌薬耐性機構としての重要性、さらにはゲノム配列研究のデータを比較することにより、排出タンパク質をベースにした新たな細菌の抗菌薬耐性の可能性について考察したい。

2) 薬剤排出による細菌の
消毒薬耐性機構

東京薬科大学薬学部病原微生物学

笹津 備規

最近、消毒薬と他の医薬品との取り違えや、セラチアなどの消毒薬耐性菌による院内感染などの事故がマスコミを賑わせている。かつては、シュードモナスやセラチアは菌本来の性質として、抗菌薬や消毒薬に抵抗性をもっているのものであって、消毒薬耐性菌株などは存在しないといわれていた。しかし、近年の研究によりこれらの菌株の中にも、消毒薬を排出するポンプをもっている菌株が存在することが分かってきた。

グラム陽性菌：グラム陽性菌に関しては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を中心に研究が進められている。MRSAの消毒薬耐性化機構として、主に消毒薬を排出するプラスミド性の *qacA* と *smr* (*ebr*, *qacC*) 遺伝子の獲得、あるいは本来キノロン薬を排出する染色体性の *norA* 遺伝子の、プロモーター部分の変異により、転写機能が亢進して消毒薬も排出するようになった菌株などが存在する。MRSA菌株の消毒薬耐性遺伝子の分布を調べたところ、プラスミド性の消毒薬耐性遺伝子は約 42%であり、残りの 58%は染色体性の遺伝子の変異によると推測される。このような染色体性の遺伝子変異についても、徐々に明らかになって来ている。

グラム陰性菌：グラム陰性菌に関しては、遺伝子の転移に関係するインテグロンという DNAユニットの中に、消毒薬排出に関与する *qacB* と *qacB Δ1* という遺伝子が存在すること、あるいは染色体性の *EBR* という遺伝子が存在することが報告されているが、研究は始まったばかりである。*qacB* や *qacB Δ1* といった遺伝子は、シュードモナスやセラチアといった菌株からも検出されている。これらの遺伝子の性状とともに、本年院内感染の原因菌として、アルコール綿から分離されたセラチア菌株の消毒薬耐性遺伝子と消毒薬感受性についても報告する予定である。

3) 真菌における排出ポンプと
ターゲットの変化

長崎大学医学部第2内科

○宮崎義継, 掛屋 弘
河野 茂

(目的) アゾール系抗真菌薬は抗真菌活性と安全性を併せ持つため、深在性真菌症の治療においてキーとなる抗真菌薬である。われわれは病原真菌である *Candida* 属におけるアゾール耐性機構に関して、薬剤排出ポンプおよびアゾール系抗真菌薬の標的である 14α -demethylase の遺伝子 *ERG11* の変異について検討を行った。

(方法) HIV 陽性の口腔カンジダ症患者から経時的に分離された *Candida glabrata* の株 35a~40a を用いた。アゾール系薬の MIC (最少発育阻止濃度) が上昇していた株 40a から ABC トランスポーターをコードすると考えられる遺伝子 *PDH1* をクローニングした。一方、アゾール耐性 *Candida albicans* のうち、細胞内アゾール薬濃度が高かったことから、薬剤排出ポンプの関与が考えにくい Darlington 株を用いて *ERG11* の機能的解析を行った。

(結果) *C. glabrata* 35a 株と 40a 株の細胞内フルコナゾール濃度は、より耐性度の高い 40a 株で低かった。*PDH1* の mRNA は、30a 株と比較して 40a 株で高く、MIC 以下の濃度のフルコナゾール添加により 30a 株でも上昇した。Darlington 株の *ERG11* は二つの homologue が両方とも、自然型の *ERG11* と比較してアミノ酸変異を伴っていた。異なる変異を有したそれぞれの homologue を感受性株に transform したところ、transformant のアゾール感受性が低下した。

(結論) *PDH1* は ABC トランスポーターをコードしており、フルコナゾールの膜輸送に関連があるものと考えられた。真菌の薬剤耐性における、膜トランスポーター以外の因子としては標的分子の変異が証明された。

4) ABCトランスポーターによる
薬剤耐性と体内動態制御金沢大学薬学部薬効動態学
辻 彰, ○玉井郁巳

薬物の体内動態は多岐にわたる生体機能によって制御を受けている。したがって適切な薬物療法のためには、生体が薬物に対して有するメカニズムを理解し、それらを利用・克服する必要がある。我々は、薬物の体内動態制御因子の一つとして組織細胞膜透過に関わるトランスポーター群に着目している。薬物は基本的には生体にとって異物であり、吸収や組織移行に対する防御あるいは腎・肝を経た排泄機構を有しており、その一つとして ABC トランスポーターに属する P-糖タンパクや MRP などが機能している。

キノロン系抗菌薬は細胞膜透過性に優れ、組織移行性も良好である。特に近年開発がなされてきたグレパフロキサシンなどは従来型に対して肺移行性が高く、また胆汁排泄が高い特徴を持つ。一方、多くのキノロン系抗菌薬が持つ中枢性副作用発現の原因となる脳移行性は、グレパフロキサシンなどの場合、他臓器への移行性と比べ低い。我々は、脳移行性を左右する血液脳関門透過性が P-糖タンパクなどのトランスポーターの働きによって中枢移行性が抑制されているのではないかと考え検討を進めた。種々血液脳関門モデル細胞や P-糖タンパク遺伝子 *mdr1a* 欠損動物を用いた結果、明らかに P-糖タンパクが脳移行障壁として関与していることが見いだされた。さらに、検討したトランスポーター機能修飾剤効果から、P-糖タンパクとは異なるアニオン性トランスポーターも関与することが示された。キノロン系抗菌薬が両性イオン型であることからその可能性は十分考えられ、また現在血液脳関門におけるアニオントランスポーターの存在も示されており、その実体解明が必要である。一方、胆汁排泄においても、グルクロン酸抱合体とともに MRP2 の関与も示されている。このような生体防御・解毒に働く ABC を含むトランスポーター群が副作用軽減と体外排泄を行っており、その影響は大きいものと考えられる。

5) MexAB-OprM薬剤排出ポンプ
阻害剤の性状塩野義製薬・創薬研究所
山野 佳則

緑膿菌が産生する複数の薬剤排出ポンプは基質特異性が広く多剤耐性に大きく寄与している。臨床より分離される耐性株に対する抗菌薬の有効性を高めるための一つの手段として、これら排出ポンプ活性の抑制があげられる。今回は、野生株の本質的な耐性にも寄与しており、緑膿菌の多剤耐性において重要な役割を担っている MexAB-OprM ポンプを阻害すると考えられた化合物の性状を紹介する。

PAO1 株は MexAB-OprM 排出ポンプを高産生することによって多剤耐性化し、欠損することによって感受性化する。生薬あるいは細菌由来化合物 gancaonin I (20 µg/ml), micacocidin (25 µg/ml) の併用時に、MexAB-OprM 高産生変異株の各種薬剤に対する感受性は上記化合物非存在下に比べて上昇し、親株である PAO1 株と同程度になることが観察された。一方、他種排出ポンプや β -lactamase を高産生することによって耐性化した変異株に対する各種薬剤の抗菌力は、上記化合物存在下でも変化しなかったことから、これらの化合物は MexAB-OprM ポンプ活性を阻害することによって薬剤感受性化を生じさせているものと推察された。

MexAB-OprM ポンプの高産生により生ずる aztreonam 耐性化の程度が大きいため、aztreonam に対して中程度以上の耐性を有する臨床分離 26 株 (MIC: 12.5 µg/ml 以上) に対する上記化合物の併用効果を調べた。26 株中、OprJ 及び OprN の産生が確認できた株はそれぞれ 0 及び 1 株のみであったが、OprM の産生はすべての株で確認でき、明らかな産生量の増加は少なくとも 24 株で確認できた。上記条件で併用試験を行った際に両化合物で 4-8 倍の感受性化が観察されたのは 26 株中 14 株であり、いずれの株も β -lactamase 活性が低かった。一方、 β -lactamase 活性の高かった 10 株については、6 株で 2-4 倍の感受性化が生ずるとどまった。以上の結果は、機序の異なる耐性化因子が関与している場合はその併用効果は顕著ではないが、排出ポンプを阻害することにより多くの臨床分離株の薬剤感受性化を生じさせることを示唆するものであった。

司会のことば

帝京大学 名誉教授
紺野 昌俊

PRSP という言葉は医療関係者の中には定着しつつある。しかし、本菌による感染症の実態は社会問題とはなっていない。理由は本耐性菌による感染症のほとんどが物言わぬ小児の気道感染症・中耳炎であること、医療を担当している医師達にその病態が理解されていないこと、加えて母親に我が子が何故中耳炎を繰り返すのか、何故膿性鼻汁が続くのか、その原因が知らされていないことに起因する。

肺炎球菌感染症は、免疫形成の上からは、幼少時に必ず経過しなければならない感染症であると思考している。抗生物質万能の時代に、肺炎球菌の洗礼を十分に受けていない世代の若者が、次の世代の子供を産む時、胎盤を通過する IgG 抗体が不十分であるとするならばどうなるのであろうか。加えて肺炎球菌に有効な抗菌薬が無くなってきているのである。本当は人類にとっては極めて重要な問題なのである。

もう一つ問題がある。スペイン風邪が世界的に流行した際、多くの成人が大葉性肺炎を併発して短時間で死亡していった。肺炎球菌による 2 次感染である。爾来、肺炎球菌による大葉性肺炎は医学上の重要な課題となったが、時ならずして創出されたサルファ剤、ペニシリンと共に、病態は十分な解明を見ることなく臨床から姿を消した。昨年のインフルエンザ流行の際、老人施設で多くの老人が亡くなられた。ウイルス感染そのものでも死に至ることは知られているが、肺炎球菌は全く関与していなかったのであろうか。一体、幼少時より肺炎球菌の洗礼を何回も受けていた成人が、極めて短時間に肝性肺を呈して死亡するという病態を、現在臨床で見られる大葉性肺炎と同一の病態とすることができるのであろうか。疑問は尽きない。

現状における肺炎球菌感染症の実態を各演者に披瀝して頂いて、その治療法を集約して行きたい。

1) PRSP 検出例と その検鏡所見にみられる特徴

微生物化学研究所
生方 公子

近年、小児科、耳鼻咽喉科領域において、遷延・反復する上気道感染症・中耳炎例が増加している。これらの症例の上咽頭拭い液からは、肺炎球菌やインフルエンザ菌、あるいはモラキセラ・カタラリスが高率に分離される。下気道感染症では喀痰の細菌検査が行なわれるが、小児ではそれらの採取は難しい。また、上気道感染症の咽頭ぬぐい液や中耳炎からの耳漏、鼓膜切開液では検出率が低く、かつ常在細菌が混入しやすく、起炎菌を特定し難いといったことがある。私共はそれに替わる方法として、focus となる上咽頭の細菌検査を勧めてきた。

しかし、小児の場合には、上咽頭は carrier focus となりやすい。健常児でも上咽頭の検査を行なうと、かなりの頻度でこれらの菌が検出されてくる。常在細菌が混入しやすいこれらの検査材料を用いる場合には、その菌量が問題であるとされているが、抗菌薬が前投与されている際には、このことが必ずしも当てはまらなくなっている。

このような理由から、私共は細菌検査と同時に、そのぬぐい液からプレバートを作成し、検鏡によって上咽頭への多核白血球浸潤像を観察し、炎症所見の有無を推定する方法を実施している。しかし、上咽頭の検鏡については定まった方法があるわけではない。また、検査材料の採取方法によってもばらつきがみられるため、現在では大まかに多核白血球の浸潤像(-)、浸潤(+), 浸潤(++), 浸潤(+++)に分類している。また、フィブリンの析出が多くみられる検体も肺炎球菌による炎症があると判断される。臨床例において、抗菌薬投与後の臨床所見の経過、検鏡所見の経日的観察、および肺炎球菌の経日的推移の関係をみると極めて興味深い。臨床効果がみられる際には浸潤像は消失するが、依然として菌は検出されている場合もある。また逆に、菌量は非常に少ないものの、炎症所見が強く認められるといった症例もある。

問題は、臨床症状はいったん改善したように見えても、多核白血球の浸潤像が残存している際には、再燃例のみられることである。このような炎症所見と肺炎球菌の関係、および最も留意すべき臨床所見との関係について述べる。

2) 小児のPRSP検出例にみられる臨床像とその対応

名鉄病院小児科
岩井 直一

近年、小児科領域では PRSP が関与する感染症の増加が大きい問題となっている。当小児科においては、今のところ、重症の肺炎や化膿性髄膜炎などの重篤な症例の増加はみられていないが、上咽頭炎や中耳炎、副鼻腔炎などの上気道炎では、これに有効な経口薬が少ないこともあり、対応に苦慮する症例が着実に増えているように感じられる。このような上気道炎の最も大きな問題は、有効と思われる薬剤を投与しても、膿性鼻汁や湿性咳嗽が続いたり、一旦改善したかに思えても、短時日のうちに再び同じような症状を呈してくることが多いことである。さらに、当初は上気道炎だけであっても、そうこうしているうちに感染が下気道に及び、細菌性の気管支炎を併発してくる例も少なくないように思われる。また、このような上気道炎にみられるもう一つの問題点は、肺炎球菌そのものが小児の上咽頭の常在細菌の一つであるためか、症状が改善しても除菌に至らない例が甚だ多いことである。本ワークショップでは、当小児科における遷延あるいは反復する上気道炎の実態を紹介するとともに、これを通してどのような対応が可能なのかを考えてみたい。さらに、このような上気道炎がどの施設でも増えているのか、また増えているとすればどのような小児で問題となっているかを知るために行ったアンケート調査の結果についても併せて報告する予定である。

3) 小児急性中耳炎と PRSP －開業医の立場より－

宇野耳鼻咽喉科クリニック
宇野 芳史

ペニシリン耐性肺炎球菌（以下PRSP）による小児急性中耳炎の難治化、反復化がいわれて久しい。第一線で小児急性中耳炎の治療に当たっている耳鼻咽喉科開業医においても、その治療に難渋する症例が年々増加している。今回は、当院で行っているこれらのPRSPによる難治性、反復性の小児急性中耳炎に対する治療方法を報告するとともに、経口抗菌薬による上咽頭からの除菌の限界についても言及する。

他の感染症と同じく、当院では病巣からのドレナージを治療の基本において、難治性、反復性の小児急性中耳炎に対して治療を行っている。すなわち、経口抗菌薬の使用のみに頼ることなく、鼓膜切開術を積極的に施行し、中耳腔からの排膿をしっかり行うということである。また、鼓膜切開術が1回で排膿不十分であれば、2回、3回と繰り返し鼓膜切開術を施行することである。そして、当然であるが、初診時に必ず細菌検査を施行し、その薬剤感受性結果に従って使用する抗菌薬を決定している。それは、従来の経験的な抗菌薬の使用では、難治性、反復性の小児急性中耳炎に対処することはできないと考えているからである。また、数回繰り返して鼓膜切開を施行しても、十分に中耳腔からのドレナージができない症例、急性中耳炎と急性中耳炎の間に滲出性中耳炎を生じる症例に対しては、鼓膜換気チューブの留置術を施行して、中耳腔からのドレナージおよび換気を施行している。

次に、経口抗菌薬による上咽頭からの除菌についての問題であるが、小児急性中耳炎においては上咽頭の細菌叢がCarrier focusとして重要であるといわれている。しかしながら、当院で治療した小児急性中耳炎症例において、経口抗菌薬で上咽頭からのPRSPの除菌が可能かどうかについて検討したところ、大半の症例では、PRSPに対してもっとも感受性の良いといわれているCDTRを増量して投与しても、上咽頭からPRSPを除菌することは困難であった。

4) 難治性／反復性感染の リスクファクターと免疫学的検討

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科
○山中 昇, 保富宗城
島田 純, 九鬼清典

近年、急性中耳炎の臨床像が多様化し、抗菌薬の投与にかかわらず改善しない難治/反復症例が増加している。このような多様化する感染症に関連するキーワードとしては、1 宿主の免疫、2 抗菌薬、3 耐性菌が重要と考えられる。本来、感染は宿主の免疫と起炎菌とのバランスにより成立し、抗菌薬は起炎菌の菌量を減少させ、免疫防御を助けるわき役に過ぎないはずであるが、どうも抗菌薬と細菌のみに目が奪われ、両者の「イタチゴッコ」に陥っているように思える。急性中耳炎は小児の上気道感染の中で最も頻度の高いものであり、3歳までに小児の30%が少なくとも3回の急性中耳炎に罹患する。さらに中耳炎患児の鼻咽腔細菌検査では、肺炎球菌の半数以上は薬剤耐性菌となっている。従って急性中耳炎に対する治療選択は日常臨床において極めて重要であり、医療経済学的にも大きな意味を持っている。我々は急性中耳炎の治療ガイドラインを確立するために、中耳炎のスコアリングによる重症度分類とそれによる治療選択を試みている。即ち、症状、鼓膜所見、鼻副鼻腔所見をスコア化し、合計スコアにより軽症と重症に分類し、抗菌薬は重症群のみに使用した。この中耳炎スコアリングの解析により、難治性/反復性中耳炎のリスクファクターとして、①2歳以下、②鼓膜の高度発赤、③鼻咽腔からの耐性菌の分離、が重要であることが判明した。

鼻咽腔には生後12ヶ月までに肺炎球菌(50%)、インフルエンザ菌(30%)、カタラーリス菌(65%)などの主要な起炎菌が細菌叢を形成する。しかし免疫防御能が正常である限り感染症を引き起こすことはない。難治性/反復性中耳炎患児の肺炎球菌、インフルエンザ菌に対する細菌特異的免疫能を検索すると、有意に低下している例が多く認められた。将来の耐性菌の増加を防ぐためにも、有効なワクチン開発が望まれるが、我々が現在研究している経鼻ワクチンおよびDNAワクチンについても紹介する。

5) 保育園園児における 上咽頭細菌叢の実態とその対策

金沢大学医学部耳鼻咽喉科
伊藤 真人

集団保育というのは、従来ウイルス感染症などの流行のリスク・ファクターであるとみなされてきたが、最近では同一の保育園内で急性中耳炎が集団発生したとの報告や、乳幼児の反復する急性中耳炎の症例の約8割が保育園児であるとの報告もみられ、細菌感染症である急性中耳炎のリスク・ファクターとして集団保育、特に0歳児を扱う低年齢児保育が注目されている。しかし、保育園児の全てが難治性感染症になるわけではなく、保育園におけるPRSPの保菌率と実際の臨床症状の発現との関係を知る必要がある。

我々がおこなった同一保育園における追跡調査では、3歳未満の保育園児の75~95%からPRSP/PISPが検出されるのに対し、保母さんからは肺炎球菌そのものが全く検出されなかった。また、別に行なった非保育園児の調査では、集団保育と無縁の幼児からは肺炎球菌の検出率はかなり低いことから、集団保育が肺炎球菌感染の外的リスク・ファクターであることが再確認された。

入園後間もない0歳の乳児達からも、全例から耐性肺炎球菌が検出されており、これら0歳児が集団保育の現場に入ると速やかに耐性肺炎球菌の感染の洗礼を受けるのである。さらに同時に複数のタイプの肺炎球菌が保育園内に蔓延しており、特に顕著な感染症の流行がなくとも各園児間でそれらが次々と感染を繰り返していることが示された。

また、肺炎球菌の検出菌量と検鏡での白血球の浸潤像を比較すると、肺炎球菌が大量に検出されても白血球の浸潤像は著明ではなく、実際に調査施行時に急性細菌感染症の所見を認めた園児はみられなかった。しかし鼻・副鼻腔症状(膿性鼻漏)は高率であり、さらに既往歴からは肺炎や反復する急性中耳炎に罹患している園児が7~9%に上っていた。

この鼻咽腔のPRSPは経口抗菌剤を用いても除菌は困難であることが多く、除菌を目的とする場合には、その他の併用治療法などの開発が望まれる。

6) 成人の急性呼吸器感染症とPRSP

長崎大学熱帯医学研究所内科

永武 毅

成人における細菌性の急性呼吸器感染症 (acute respiratory infection:ARI) の主要起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブランハメラ (モラクセラ・カタラーリス) などであるが、これを肺炎に限ると肺炎球菌が多くを占め、その病原性の強さは臨床家に広く認知されたものとなっている。もともと成人における細菌性のARIはウイルス感染の先行によって上気道への細菌付着が容易になることによって起こるが、軽症の場合にはほとんどが自然治癒することから抗菌薬の投与を受けずに総合感冒薬などの服用で自己治療が行われている。しかるに抗菌薬開発以前にはたとえ重症の細菌感染であっても安静、保温、栄養に加えて生薬などを用いた治療法に頼って我々の祖先は対応していたのである。抗菌薬の発達で軽症、中等症のARIの治療を早めかつ確実なものとし、重症例での致命をも可能にした点で大いなる恩恵を人類に与えたことは間違いない。しかるに、最近の肺炎球菌感染症においてまず実感されつつあるのはペニシリン系、セフェム系などの経口抗菌薬による治療無効例が増加しつつあることである。しかも今日的にはまだペニシリン系でも注射剤であれば対応可能な感受性低下菌 (PISP) と注射剤の有用性も期待出来ない耐性菌 (PRSP) を合せたものが多くの施設で呼吸器感染症で検出される肺炎球菌の半数を超えるいきおいである。小児特に耳鼻科領域から検出される肺炎球菌の耐性化率が高度であり低年齢児ほど耐性の度合いがひどい状況があり抗菌薬服用との関連は明らかである。最近、第2子妊娠中に明らかに子供から伝搬したと思われる経口セフェム高度耐性のPRSPによる肺炎に罹患した症例や、伝搬経路は不明であるが高齢者のPRSP肺炎を経験した。これらの症例の解析からARIにおける感染予防の重要性について触れたい。

司会のことは

名古屋市厚生院外科

品川 長夫

1) 注射用 Ciprofloxacin の臨床的位置づけ

慶應義塾大学医学部救急部

相川 直樹

抗菌薬の開発研究が停滞する中で、今回、注射用として最初のキノロン ciprofloxacin が市販されることになり、またマクロライド系抗生物質としては 15 員環として初めての azithromycin が、今年の春より臨床上的使用が可能になった。さらにバンコマイシン耐性腸球菌に有効であるとのことで WHO が許可を与えたオキサゾリジノン系 linezolid も早期に日本に導入される予定である。

本ワークショップでは、このような状況を踏まえ相川直樹先生には「注射用 ciprofloxacin の臨床的位置づけ」、二木芳人先生には「わが国におけるアジスロマイシンの臨床的意義」、そして河野 茂先生には「オキサゾリジノン系リネゾリド」のご演題で、それぞれの抗菌薬の特徴を述べていただき、総合的に討論する予定である。また、これらの中で今後、抗菌薬の開発研究を行う場合どのような可能性あるいは方向性があるのか？このようなことも討論できればと考えています。

さらに、来るべき新しい世紀には、耐性菌に対して今までとは違った新たな対応をとる必要性があると思われる、これらの事に関してもワークショップにご参加の先生方と考察できることを期待しています。

我が国では、fluoroquinolone 薬は経口薬として主に軽症ないし中等症の各種感染症に対する外来治療の場で汎用されてきた。一方、近年新世代のセフェム薬やカルバペネム薬に対する耐性菌の増加が問題となっており、このような耐性菌による重症感染症に対して注射用 fluoroquinolone 薬の登場が待たれていた。本年になり、注射用 fluoroquinolone 製剤として ciprofloxacin (以下 CPFX) が本邦でも臨床使用が可能となった。CPFX 注射剤は、欧州各国では 1987 年から、米国では 1990 年から市販されており、現在 62 か国で臨床使用され、一億例以上に投与された臨床経験が蓄積されている。海外では呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症、骨・関節感染症、腹腔内感染症、好中球減少に伴う発熱疾患等の重症例の初期治療に適応され、経口治療が可能になれば経口の CPFX に切り替える Sequential Therapy が行われている。また、米国胸部学会の治療ガイドライン(1995 年)では、重症院内肺炎治療の標準薬のひとつとして挙げられていると共に、重症あるいは難治性感染症を対象とした数多くの臨床試験成績が報告されており、高い有効性と安全性が示されている。

本邦における CPFX 注射剤の適応としては、敗血症、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染、肺炎、胆嚢炎、胆管炎、腹膜炎が承認されており、これらの感染症の中でもセフェムやカルバペネム等の β ラクタム薬の無効例に対して選択される。市中感染症では集中治療を要するような重症の市中感染症や、術後感染症を中心とする院内感染症では経口投与が出来ない症例が多く、経口 fluoroquinolone 製剤の適応とはならなかった。しかし、CPFX 注射剤の登場によって、このような症例に対し fluoroquinolone 薬が投与可能となり、重症あるいは難治性感染症に対する抗菌薬の選択の幅が広がったことは患者および我々臨床家にとって大きなメリットであると考えます。

2) わが国における アジスロマイシンの臨床的意義

川崎医科大学呼吸器内科
二木 芳人

わが国においてアジスロマイシンが承認され、臨床使用が可能となった。その特長および海外の使用状況を紹介し、臨床的意義を考察する。

アジスロマイシンは従来のマクロライド系抗生物質と比較し、好中球やマクロファージなどの食細胞に高い濃度で取り込まれる。食細胞の遊走によりアジスロマイシンは感染病巣に集中的に移行（ファゴサイト・デリバリー）し、長時間持続する。ファゴサイト・デリバリーにより、軽度あるいは中等度の肺炎に対して1日1回500mg3日間投与でクラリスロマイシン14日間投与と臨床効果が同等である。わが国における経口抗菌薬のコンプライアンスは良好ではなく、自己判断による服薬中止やのみ忘れなど問題がある。1日1回3日間投与はコンプライアンスの点からも非常に意義があるものと考えられる。さらに、14員環マクロライド系抗生物質はチトクロームP450を阻害するためテオフィリンとの相互作用が認められているが、アジスロマイシンでは認められていないことも特長である。アジスロマイシンはすでに欧米で発売されてから8年以上を経過している。欧米では *Chlamydia trachomatis* による性行為感染症に対して1回1000mg単回投与が認められており、高い有効率が得られ、CDCのガイドラインでは第一選択薬に位置づけられている。また、新しい試みとして、呼吸器感染症や中耳炎に対して、1回1500mg単回投与の臨床試験が行われており、500mg3日間投与と同等の効果が得られている。今後、わが国においても特定の感染症ではこのような単回投与方法での効果も期待されている。

ただ、わが国では、肺炎球菌やインフルエンザ菌のβ-ラクタム剤やマクロライドに対する耐性が欧米より多い。今後、これらの耐性菌に対してアジスロマイシンの効果がどの程度期待できるかの検討が必要である。

3) オキサゾリジノン系リネゾリド

長崎大学医学部第二内科
河野 茂

リネゾリドは、全く新規な完全合成抗菌薬（オキサゾリジノン類）であり、作用機序が全く異なる新しいクラスの抗菌薬である。本薬は細菌の蛋白合成過程の早期段階を標的とし、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを有する。この特有の作用機序のためリネゾリドは他の既存の抗菌薬群に対して耐性を有する菌にも、交叉耐性を示すことなく有効であることが示唆された。また、リネゾリドに対する耐性獲得は緩徐であることが示唆された。

リネゾリドの臨床的有効性および安全性については、第2世代および第3世代セファロsporin系、ペニシリン系、グリコペプチド系およびマクロライド系抗菌薬などとリネゾリドを比較した第Ⅲ相試験によって確認されている。また対照薬比較試験で、市中肺炎、院内肺炎ならびに皮膚軟部組織感染症において、第1選択薬と同等の有効性および安全性を示した。また、メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)感染症およびバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症に対して、有効なことも明らかになった。VRE感染症に対する患者救済のための使用(Compassionate Use Study)でも良好な成績が得られている。リネゾリドは、経口投与も静脈内投与も可能であり、血漿中濃度も同等である(100%経口バイオアベイラビリティ)。静脈内投与開始して、症状の改善に伴い、経口投与に切り替えることが可能である(スイッチ療法)。

以上のように、様々な特徴をもち、有用性が高く期待される抗菌薬である。本ワークショップでは、海外での臨床成績と我が国における臨床的位置付けについて概説する。

司会のことば

臨床試験委員会委員長
神戸大学医学部泌尿器科

守殿 貞夫

1) プロトコル作成委員会(呼吸器系) 報告

琉球大学第一内科	○斎藤 厚
信楽園病院内科	青木 信樹
神奈川県立循環器呼吸器病センター	小田切 繁樹
川崎医科大学呼吸器内科	二木 芳人
東邦大学微生物	山口 恵三

新GCPが施行され3年が経過したが、国内での抗菌薬の開発活性度が高まってきているとはいいたい。日本化学療法学会臨床試験委員会では、来たるべき21世紀に我が国が抗菌薬治験後進国にならないよう、さまざまな角度からの検討を進め、円滑かつ合理的に国際性のある臨床試験が実施されるよう支援していきたいと考えている。

そのため、本年4月に4つの委員会〔プロトコル作成委員会(呼吸器系)、同(泌尿器系)、同意文書作成、ブリッジング検討〕を設け、それぞれ指導的立場にある先生方に委員長をお引受けいただいた。各委員会とも多忙な合間をぬって密な検討を重ねられ、数ヶ月の間に答申(案)を作成、本学会にて報告いただく運びとなった。

標準的なプロトコルと同意文書が今後の抗菌薬治験の骨格を形作ってくれるものと期待している。さらに、ブリッジング試験のあり方の追求が、より普遍性のある臨床試験の方向を模索する上で重要と考えている。この機会に会員諸兄には忌憚なく大いにディスカッションしていただきたい。

プロトコル作製委員会(呼吸器系)では成人を対象とした抗菌薬の臨床治験のための標準的プロトコル(臨床治験実施計画書)と症例記録報告書(ケースカード)を作成したので、その概要を報告する。

本委員会では、開発しようとする抗微生物薬について、薬剤の系統、治験のphase、投与経路などの相違を包括した共通の基本骨格を作成することとした。従って、基本的には現在行われているわが国の治験の方法と大きく変わるものではないが、国際的ハーモナイゼーションの観点から欧米で行われている評価法を積極的に取り入れるように心がけた。すなわち、対象疾患とその評価法では、前者は1997年の本学会基準に準拠するが、後者では各評価項目(臨床効果とか細菌学的効果など)と評価時期(投与終了後7日目とか14日目とか)から主要評価項目

(primary endpoint)と副次的評価項目(secondary endpoint)をあらかじめ定め、評価時期は従来の治療終了時(end of treatment :EOT)から薬剤の安全性の確認と倫理的観点からあらかじめ設定される期間の終了時(end of study :EOS)を採用することを推奨した。今後は対照薬剤もこれまでのような同一系統の薬剤に限る必要はないし、これまで「軽症・中等症」に限定されていた治験から薬剤によってはこれまでと異なった評価項目をあげて「重症」を対象とした治験を考慮することも必要であろう。副作用のチェックに皮内反応は有益ではないことも明記した。また、各相の考え方から後期第2相の必要性に疑義を提唱し、集中検査では学会としてその施設の制度管理評価を行う必要性を述べた。

肺炎の臨床病態に関しては市中肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎(VAP)あるいは在宅肺炎、ケア施設肺炎などにより異なったプロトコルが必要であるが、今後の課題とした。

2) プロトコール作成委員会(泌尿器系) 報告

泌尿器領域感染症に対する標準的プロトコールの作成
日本化学療法学会臨床試験委員会プロトコール作成
委員会(泌尿器)

○松本哲朗, 小野寺昭一, 出口 隆
荒川創一, 津川昌也, 田中正利
高橋康一, 上原英也

泌尿器科領域においては、標準的なプロトコールとして、単純性および複合性尿路感染症(cUTI)、淋菌性およびクラミジア性尿道炎、細菌性前立腺炎、精巣上体炎などの検討が必要と思われる。その中で、最も頻繁に使用されるcUTIに対する標準プロトコールの作成から取り組んだ。

cUTIに対しては、UTI薬効評価基準第4版暫定案(第4版)がすでに発表されている。この第4版では、欧米の基準とハーモナイズし、データの相互交換やブリッジングスタディーを可能とすべく、改訂されている。我々は、この第4版に準拠した標準プロトコールの作成を行った。

最初に経口抗菌薬のcUTIに対するオープン試験を念頭にに入れて作成した。本プロトコールの要点を以下に示す。

1. 選択基準: 何らかの尿路感染症に基づく症状を有する症例に限った。膿尿はコバスライドを用いた直接検鏡法により、 $10\text{WBC}/\text{mm}^3$ 以上とし、菌数は $10^5\text{CFU}/\text{ml}$ 以上とした。また、明らかな感染結石やサンゴ状結石を有する症例や前立腺炎、精巣上体炎を有する症例は除外とした。併用禁止薬に α -遮断薬やコリン作動薬を入れた。

2. 検査項目・時期: 効果判定の為に検査の時期として、投薬終了時、投薬終了5~9日後、さらに投薬終了後4~6週にも検査を行なうこととした。また、細菌学的評価におけるウリカルトの菌数の表現として、「0」、「 10^2 」などを明確にした。分離菌のMIC測定はNCCLS微量液体法を基準とした。

3. 評価・判定: 治験担当医師による判定の中で有用性判定を無くした。UTI判定は、早期および後期薬効判定、治癒判定を行なうこととした。安全性に対する判定は内科系委員会と共同で検討することにしていく。

本プロトコールは第4版に準拠しているが、異なる部分もあり、ご批判を仰ぎたい。また、cUTI以外の感染症に対するプロトコールも検討中であり、併せて報告する予定である。

3) 同意文書作成委員会報告

長崎大学医学部第二内科

河野 茂

近年、抗菌薬の臨床試験は、環境の変化に伴い、ますます厳しいものになってきている。各施設においては、治験支援センターの設立やCRCの養成など種々の努力がなされている。治験の実施においては、informed consentが重要であり、そのためには、詳細かつわかりやすい同意説明文書が必要である。また、近年海外での成績と併せて評価するブリッジング試験なども開始されており、新しい説明文書が必要になっている。このような状況に対して、日本化学療法学会臨床試験委員会(委員長: 守殿貞夫)は、治験のことを理解しやすい同意文書を作成するために、同意文書作成委員会(委員長: 河野 茂、委員: 小野寺昭一、二木芳人、荒川創一、和田光一、佐々木繁)を組織した。本委員会は、「臨床治験を正確に理解し、誘導することのない同意文書」を作成することを目的とした。作成にあたり、治験を実施する側である医師の意見のみでなく、依頼する側である製薬企業の要望も取り入れ、抗菌薬の特性と感染症という疾患に見合った文書を作成した。次の4項目に、留意した。1) 治験の目的はフェーズの違いを明確に記載する。2) 治験の方法には、注射薬と経口薬の区別すると共に、選択基準、除外基準も加える。3) 効果ならびに副作用については可能な限り、詳細に記載する。4) 難解な語句や専門用語はなるべく避け、平易な文章にする。

以上の経緯で、より良い臨床試験のための同意文書を作成したが、会員の先生方のご批判を仰ぎたい。

4) ブリッジング試験委員会報告

ブリッジング小委員会委員

○砂川慶介, 青木伸樹, 荒川創一
二木芳人, 山口恵三, 松森浩士

日本化学療法学会臨床試験委員会の開発相談小委員会では、製薬企業からの開発に関する相談を受けているが、最近ブリッジング試験に関する相談が多くなってきた。

今回、臨床試験委員会のワーキングチームとしてブリッジング試験検討委員会が組織され、現在までに2回開催された。

第1回は、抗生物質学術協議会を通じて製薬企業から寄せられたブリッジング試験に関する多くの疑問点について確認し、今後の方針を決定した。

第2回は機構ならびに審査センターとの意見交換を基にして作成された上記疑問点について Q&A についての内容の検討を行い、日本化学療法学会としての見解をまとめた。

このまとめを審査センター、医薬品機構に提出し、意見を求めている段階である。

今回は海外との適応疾患名の相違、主軸の疾患群での試験の必要性、エンドポイントの相違、用法・用量の問題、対照薬、適応菌種の問題について学会としての考えを述べてみたい。