

第47回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 2000年10月6日, 7日

会場: 旭川グランドホテル

会長: 石川睦男 (旭川医科大学産婦人科)

招 請 講 演

ENGINEERING A DNA VACCINE
FOR HIV-1

Jean Boyer¹⁾, Jeong Im-Sin¹⁾,
Jong Kimusa^{1)*}, Michael Chattergoon¹⁾,
Ara Chalian⁴⁾, Daniel McCallus²⁾,
Dan Conway, Kenneth Ugen³⁾,
Rich Ginsberg²⁾, Cathy Patcuk²⁾,
C. Satishchandran²⁾, Jean D. Boyer¹⁾,
and David B. Weiner¹⁾

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, ⁴⁾Department of Head & Neck Surgery University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA 19104

⁴⁾Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics Inc., Malvern, PA 19355

³⁾Department of Medical Microbiology and Immunology, University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL 33612

*Current Address: Merck Research Laboratories, West Point, PA 19486

Genetic immunization, also known as DNA or polynucleotide immunization, represents a novel approach for achieving specific immune induction. Following plasmid administration, host cells take up the DNA, and the gene product is produced within the host. Immunization with DNA thus mimics aspects of live infection, with pathogen protein(s) synthesized endogenously and modified or customized by host cells. This synthesis leads to the induction of a cytotoxic T lymphocyte (CTL) response via the MHC class I-restricted pathway. Concurrently, protein(s) are released extra cellularly and the released antigen primes the induction of a humoral response, as well as a helper T lymphocyte (Th) response via MHC Class II-restricted antigen presentation by antigen presenting cells (APC's). This concept has been substantiated in animal models. We have approached this technology as one approach to the development of an HIV-1 vaccine, accordingly, the design and application of these vectors to target HIV-1 infection will be dis-

cussed.

We have examined immune potency of plasmid vaccines for HIV-1 in both clinical therapeutic as well as vaccine naive populations. These initial investigations of the efficacy of HIV-1 DNA vaccines in humans supports that this approach is well tolerated and immunogenic in humans. We have observed the induction of a Th 1 immune phenotype. Furthermore, the first clinical investigation of a prime boost approach using plasmid prime followed by avipox boost have also been investigated. These approaches appear promising. However, additional engineering of this approach is likely to improve further the potency of these first generation plasmid vaccines. Importantly, greater insight into the fundamental biology of this approach will give vaccine developers added tools for vaccine improvement. In this regard strategies aimed at delivering more plasmid to antigen presenting cells is an important issue for this approach. Plasmid vaccination can also be viewed as a vaccine delivery system targeting the regional lymph nodes with some efficiency. We have used this finding as a tool for studying immunomodulatory properties of plasmid vaccine adjuvants in the context of antigen plasmid vaccines. We will discuss methods of combining immunomodulatory plasmids along with DNA vaccines for HIV-1 as one method to improve the potency of this approach. Understanding and improving the potency of vaccines that work fairly well in mice to meet the standards required for large primates, including humans, is our major focus and a major task of the field.

Acknowledgement: This work was supported in part by 1 P01 Ai 43069 from the NIH, as well as a grant from WLV to D. B. Weiner.

特 別 講 演 1

抗菌薬の開発—現状の問題と今後の課題—

砂川慶介

北里大学医学部感染症学

最近我が国では抗菌薬の開発に時間がかかりすぎる。

このままでは抗菌薬の開発から撤退する企業が増加するのはという声をしばしば耳にする。

今回は抗菌薬の臨床開発の現状の問題点と今後の課題というテーマでお話をさせて頂いた。

1. 抗菌薬の臨床評価のガイドラインの歩み

1982年に発表された「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」に従って抗菌薬の臨床試験が行われ、その後臨床試験の実施上問題となっていた点を解決すべく「抗菌薬の適応のガイドライン」(案)が1987年に発表されたが、海外で検討されつつあった。抗菌薬臨床評価のガイドライン」と国際的にハーモナイズすることが唱えられるようになり、新たに「抗菌薬臨床評価のガイドライン」の作成に着手し、1998年に発表された。

新しいガイドラインでは海外のガイドラインとの整合性を出来る限りはかり、従来のわが国のガイドラインには記載の無かった、第4相、妊娠可能な女性、小児、高齢者、選択・除外・中止基準、試験薬の投与、細菌学的効果、安全性の評価などの記載を追加し、同じ系統の薬剤では適応を統一するように配慮がなされた。

しかし前年の1997年に「新GCPのガイドライン」が発表されたこともあり、この頃から試験の進行に時間を要するようになってきた。

2. 我が国の抗菌薬開発の現状

ペニシリンの発売以来10年単位で発売された抗菌薬を比較すると1976年から1995年の20年間は数多くの抗菌薬が開発、発売されてきたが、1996年以降その数は激減している。

比較試験に要した期間は年々延長しており、進行中の経口薬の呼吸器感染症では40ヶ月を越えてしまっている。

また申請から承認までの期間も延長の傾向にある。この理由として、同意の取得が困難、プロトコル違反に伴うドロップアウトの増加が指摘されている。

現在開発企業にアンケート調査を実施中でその結果も報告したい。

3. 今後の課題(ブリッジング試験)

本年4月に開催した「抗菌薬臨床試験指導者講習会」の折りに、開発企業にブリッジング試験に対する疑問点をあげて頂き、日本化学療法学会「ブリッジング試験検討委員会」で検討した事項について日本化学療法学会としての考え方をまとめたので報告した。

ブリッジング試験は症例獲得の困難な現在、魅力的な手段ではあるが、我が国の治験の空洞化の助長、日本で開発された薬剤に関するオリジナリティの問題、海外からの日本に対する厳しい評価が予想される。

特別講演 2

胃痛は感染症か？

浅香正博

北海道大学第3内科

ヘリコバクター・ピロリ (HP) が発見されてから10年以上が経過し、その間の研究に進展によりHPと胃粘膜病変との関連については、ほぼ疑いをはさむ余地がなくなっている。HPの経口摂取実験によりHPがヒト胃粘膜に胃炎を生じ、HPの除菌により胃炎が治癒することが証明された。また消化性潰瘍再発の最も大きな原因の一つであることも明らかになり、消化性潰瘍に対してHPの除菌療法が積極的に勧められる時代になってきた。HPと胃痛との関連については1994年WHOの下部組織であるIARC (International Agency for Research on Cancer) が疫学調査による検討から、HPを明らかに発癌とかわりのあるGroup 1 (definite carcinogen) に指定したため、世界的に大きな関心事となってきた。

HPと胃痛の関わりについては、二つの方向から考えられている。一つはHPそのものに発癌促進作用があるという考え方であり、もう一つはHPには発癌を促進する作用はないが、HPの感染により胃の粘膜に炎症が引き起こされ、それが長期間持続することによって胃粘膜の萎縮を生じ、最終的に腸上皮化生にいたって胃痛を発生しやすい母地が形成されるという考え方である。

1991年、疫学的調査に基づくprospectiveなコントロール研究がThe England Journal of Medicine誌を中心に相次いで報告された。それによると、胃痛を発生した群のHP抗体価はコントロール群に比して、以前より高い傾向を示していたと記載されている。胃痛とHPの関連性についてのretrospectiveな研究は数多く行われてきているが、胃痛はHP感染と関連があるという報告とみられないという報告に大別されていた。1993年の“Lancet”誌に世界各国の胃痛発生率および死亡率と年代をマッチさせた若年者および老年者のHP抗体の陽性率の大人数の比較を行った論文が発表された。それによると、無症候者のHP抗体陽性率の高い国は同時に胃痛の罹患率の高い国であることが示されている。わが国は、胃痛の多発国であることより、早期胃癌の病態や診断技術では他の国の追随を許していない。したがって、わが国からの報告は欧米の報告よりも詳細に検討されてきている点はいくつか存在する。最も重要なのは、早期癌から進行癌への移行によるHP抗体価の変化である。われわれが、オッズ比を計算して比較したところ、4.9と最も高い値を示したのは早期胃癌であり、進行癌は1.9と対照と有意差を認めなかった。分化型、未分化型で比較すると、分化型のオッズ比(3.2)の方が未分化型(2.2)より高い傾向を示した。しかし、いずれもが対照より有

意に高い値を示した。次に、HP抗体価と胃癌の型を比較したところ、早期胃癌の分化型のみのおツズ比が、非癌患者血清のHP抗体価より高オツズ比(4.0)を示した。

Fukudaらの報告でも同様の結果を示しており、彼らは、高度な萎縮によりHP抗体が陰性になる可能性を考慮して血清ペプシノーゲンI/II比が3以下という条件をつけると、オツズ比が上昇すると述べている。またKikuchiらは、40歳以下の胃癌症例について検討を行い、若年胃癌患者のおツズ比(13.3)は高齢者よりもはるかに高いことを報告した。これらの結果は、HPの感染が急性胃炎、萎縮性胃炎、腸上皮化生を経て、主として分化型の早期胃癌を発生させる可能性を強く示唆する所見である。進行胃癌に至るまでには、腸上皮化生の範囲がますます広がっていくため、HPは胃内より消失し、抗体価は低下していくと推定される。したがって、これまでHP抗体陽性率と胃癌の関わりについて、意見が分かれたのは、対象に進行癌を多数含んでいたためと思われる。これらの結果は、HP感染から始まり、慢性胃炎、慢性萎縮性胃炎、腸上皮化生、早期胃癌を経て進行癌に至る胃癌の自然史の流れを解明したものといえよう。

胃癌とHPとの関わりについての研究は年々大きな進歩を示し、ついでWHOが認知するまでになってきた。HPの胃粘膜病変の行き着く先として最終的に胃癌に到達することの確認は、今最も関心を集めていることの一つである。もちろん、胃癌の発生はHP感染のみですべて説明可能という訳ではなく、食事、環境など多数の要因が入り組んで引き起こされると考えられるが、消化性潰瘍の再発と同様に、HPの除菌により胃癌の発生が予防できる可能性も示唆され、胃癌多発国のわが国が本腰を入れてこの方向の研究を行うことはきわめて意義深いことであり、世界に対する義務でもあると考えられる。

教育講演 1

エキノコックス症血清診断法の現状と問題点

伊藤 亮

旭川医科大学寄生虫学講座

エキノコックス症(多包虫症ならびに単包虫症)は平成11年4月から施行されている感染症新法で、届け出が必要な第4類感染症に含まれている寄生虫病である。これは多包虫症が北海道に限局された寄生虫病(地方病)から本州への汚染地域拡大が懸念される全国レベルの感染症として認識されたことを意味している。秋田県(11年)、福島県(12年)において届け出があったエキノコックス症は、北海道で流行している多包虫症であり、本州における汚染拡大を強く臭わせるがごときマスメディア報道であったが、それぞれ肝蛭症(?), 国

内には存在しない単包虫症であったことが後日判明し、国内でのエキノコックス症血清診断法が必ずしも万全ではないことが問題になってきている

旭川医科大学では1994年から今日まで文部省科学研究費、国際学術(共同研究)助成を受け、多包虫症との鑑別を必要とする単包虫症、有鉤囊虫症を含めた鑑別血清診断法の研究を国際共同研究として推進してきている。今回はその概要(1)エキノコックス症という疾患には病態が異なり、治療法も異なる多包虫症と単包虫症とがあること、(2)多包虫症と単包虫症との鑑別が血清学的に可能であること、(3)北海道を中心に国内で問題になっている多包虫症についての血清学的確定診断法、予後判定法を旭川医大で確立していること(1)を紹介し、エキノコックス症血清診断法の現状と問題点を論じてみたい。

国内でのエキノコックス症では外科的切除病巣からエキノコックス(多包虫、単包虫)を確認して初めて確定診断をつけることになっている。この術後診断に基づく限り、感染者の実数把握は不可能であり、流行の実態把握は不可能である。さらに臨床医が上記の誤診例(特に秋田の例)のように、不要な肝切除を施すことは、医療過誤の問題に発展しかねない。

他の疾患との誤診例がゼロであり、これまで相談を受けた多包虫症症例の90%以上を確実に血清学的に拾い上げることができる血清診断法が確立されている現在、新興・再興感染症の1つとして国際的にも問題になってきているエキノコックス症対策として、術前確定診断が可能であること、より信頼性が高い検査法を導入し、住民健診に基づく疫学調査の精度を高める方向に大学、衛生行政一体となって取り組むべき時代があることを強調したい。

教育講演 2

腸管系病原細菌の付着と侵入

笹川千尋

東京大学医科学研究所感染・免疫部門細菌感染分野

“Leading Infectious Killers”のなかで下痢症原因による死亡は第3位を占め、特に開発途上国では今日も乳幼児の大きな脅威となっている。この死亡の主原因の一つである腸管系病原大腸菌は、赤痢菌を含む多様に分化した大腸菌群の総称で、その感染様式と病態は菌の有する病原因子の種類により複雑に変化する。腸管病原大腸菌の付着や侵入に関わる因子は“Pathogenicity Island (PI)”(遺伝子塊)とよばれる一連の遺伝子にコードされゲノムの間を自由に転移する性質を備えている。腸管病原性大腸菌(EPEC)は束状繊毛(BFP)により菌の凝集を引き起こし、小腸粘膜へ付着しさらに強く密着する。BFPの合成とその調節遺伝子は69 kb プラスミド

上にPIとして存在し、さらにEPECと腸管出血性大腸菌(EHEC)の密着に関わる蛋白とその分泌装置(type IIIニードルと呼ばれる)の遺伝子もPIとして染色体に存在する。いずれの菌も標的細胞への接触を通じてType IIIニードルから一連のエフェクター蛋白を細胞質へ注入し、宿主蛋白に作用しその機能を様々に修飾する。EHECとEPECのエフェクター蛋白はアクチン凝集を伴う密着性の付着を促進する一方、それに対応して宿主細胞には強いストレス反応とイオンチャネル機能障害が誘導される。この結果、EPECでは炎症性の下痢を惹起し、EHECは増殖しつつペロ毒素を分泌し血性下痢を生ずるとともに、時には溶血性尿毒症候群や中枢神経障害を惹起し患者を死にいたらしめることもある。

赤痢菌や腸管組織侵入性大腸菌(EIEC)は大腸粘膜の孤立リンパ小節のM細胞から粘膜バリアーを突破し、その直下に存在するマクロファージへ感染しアポトーシスを誘導して細胞を破壊する。赤痢菌やEIECもtype IIIニードルを備え、マクロファージから離脱した菌は種々のエフェクター蛋白を菌体外および上皮細胞内へ分泌する。エフェクター蛋白はRhoファミリーGTPasesを様々な方法で活性化し、ラッフル膜を伴うマクロピノサイトーシスを誘起する。菌はこれを介して極性分化した上皮細胞の側底面から細胞内へ侵入する。細胞内の菌はその一極でアクチン重合を誘導し、細胞質内に移動するとともにさらに隣接細胞へ拡散する。この結果、菌の感染を受けたマクロファージと上皮細胞からは各々IL-1 β とIL-8の分泌が促進され、感染局所に強い炎症が誘導され激しい粘血性下痢を引き起こす。

今回、O157の付着機構および赤痢菌の上皮細胞侵入と拡散機構に関する最近の知見を中心に紹介し、感染における細菌のビルレンス因子と宿主細胞機能の相互作用、およびそれに関わる細胞骨格のダイナミズムを眺めてみたい。

シンポジウム 1: STDの予防と治療

司会のことば

野口昌良

愛知医科大学産婦人科

松本哲朗

産業医科大学泌尿器科

STDは性行為で伝播する全ての感染症を指し、現在では30種類を越す病原微生物が性行為により伝播し、細菌、ウイルス、原虫、昆虫など、多くの病原体がSTDの原因となると考えられている。昨年、性病予防法が改正され、STDは感染症予防法の中に一括して包含され、4類感染症に分類された。その中で、梅毒は全例報告が義務化され、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖型コンジローマは定点観測

の疾患とされた。

厚生省のサーベイランスでは、異性間接触によるHIV感染症は増加の一途をたどり、クラミジアの増加傾向は依然として続いている。淋菌感染症はここ数年再増加傾向にあり、性器ヘルペスの増加が女性を中心に見られている。さらに、STDの最近の特徴として、STD罹患の低年齢化、性行動の多様化による感染病態の変化、感染源がCommercial sex workerから、一般人へ移行しつつあることなどがあげられる。

近年、STDに関する検査と治療の発達はめざましいものがある。しかしながら、先進国では唯一のSTD増加国である我が国では、STDの抑制に必ずしもつながっていない。また、昨年解禁された低用量ピルのSTDの動向に与える影響も心配されている。このような中で、今回はSTDの予防と治療と題して、シンポジウムを開催する事になった。STDのなかで特にパピローマウイルス、クラミジア、淋菌などの病原体を中心に5名のシンポジストに討論していただき、STDの新しい診断・治療法の進歩を整理し、STDの問題点を把握し、21世紀に向けたSTDの予防対策について検討したい。

1) 女性におけるHPV感染の予防と治療

吉川裕之

東京大学産科婦人科

ヒトパピローマウイルス(HPV)による性感染症は、尖圭コンジローマだけではない。尖圭コンジローマは、外陰・陰・子宮頸部に乳頭様病変を形成するHPV感染の特殊な病態で、外陰ではほぼHPV 6, 11のみで、陰・子宮頸部でも半数以上はHPV 6, 11である。しかし、最も多いHPV感染は、子宮頸部異形成あるいはCINである。特にlow-grade CIN(CIN I)は前癌病変というよりもまさにHPV感染症といえるのである。この場合、HPV 6, 11ではなく、その他のおよそ30にも及ぶHPV型の感染であり、中でも10型を超える子宮頸癌関連のHPVが主体である。

子宮頸癌関連HPVの感染は、子宮頸癌発生の必要条件の一つであるが、十分条件ではない。HPV感染の多くは自然治癒するが、一部が子宮頸部異形成として存続し、その一部が子宮頸癌へと進展すると考えられる。種々の因子が子宮頸部異形成の形成とその子宮頸がんへの進展に抑制的・促進的に関与している。子宮頸部異形成の形成に関わる因子は症例・対照研究で解明し、報告した。現在、子宮頸部軽度および中等度異形成(CIN I/II)を呈する患者を追跡し、その後の病変の経年的変化についての長期追跡、また子宮頸がん発生の危険度などを評価するためのコホート研究などを行っている。

米国ではすでにHPV 16 VLPを予防ワクチンとした無作意比較試験が開始されているが、我々も予防的ワク

チンにおいては必須である HPV 粒子に対する中和抗体の産生を確認する目的で、psendovirion (VLPs 内にレポーター遺伝子を組み込んだもの) を作成し、中和抗体測定系を開発した。ワクチンとして期待される L2 における HPV に共通のペプチドを発見し、第二世代のワクチンの研究をしている。

我々は主に HPV 感染を予防し、子宮頸癌発生を抑制することを目的として研究としているが、その中で解明された HPV 感染について広く紹介したい。

2) STD の予防と治療—クラミジア感染症

保田仁介

京都府立医科大学産婦人科学教室

昨年4月から感染症新法のもとで、クラミジア感染症の発生動向調査も新しい体制で行われるようになった。そして男子クラミジア感染症の数は以前とほぼ同様であるが、女子クラミジア感染症の数は約1.5倍に増加し、その傾向は本年も同様である。HIV 感染症以外の他の STD と比較しても女性クラミジア感染症の増加は際だっており、男性に対して女性クラミジア感染症の予防と治療が現在の STD 対策で最も重要と考えられる。

女性におけるクラミジア感染症の検査は妊婦健診、PID などの骨盤内感染症、不妊症など婦人科診療、ピル処方の際の検診、STD の検診などの際に積極的に行われるようになってきたが、特に妊婦検診におけるクラミジア感染症検査は既に多くの施設で行われており、2ないし5%の感染妊婦も分娩までの治療によりクラミジアは消失し、母子垂直感染も完全に予防できることが明らかである。また卵管炎などの PID 患者ではその60%以上はクラミジア抗体が陽性であり、活動性の感染を有するものも10ないし20%程度ある。PID は複数菌感染であることが多く、治療においては一般細菌とともに常にクラミジアも起炎菌のひとつとして考慮する必要があるが、症状が軽快すると治療が中断されることも多く、これが再発や慢性化し、そして卵管障害の原因となっている。

ピルの処方は予想されたほどの増加は無いが、処方時のクラミジア検査が行われていないことも多く、今後の重要な問題である。

クラミジア感染症は治療により治癒するが、その診断には診療側の積極的な姿勢と男女の啓蒙と理解がなお必要であり、HIV 感染症を含めた STD 対策の重要なポイントと考えられる。

3) 性器ヘルペスの予防と治療

本田まりこ・新村真人

東京慈恵会医科大学皮膚科

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes

simplex virus. HSV) 1 型または2型の性器への感染または潜伏ウイルスが再活性化して性器に再発したものをいい、初感染、初発、再発で生じる。HSV-1 は病変部または無症候に唾液中に排泄されたウイルスと直接接触するかウイルスに汚染された手指や器具などを介して間接的に感染する。一方、HSV-2 は主として性行為で感染する。感染後4日～7日目で発症する。小児期での初感染の大部分は不顕性感染であるが、成人では顕症化し、特に HSV-1 初感染では重症になりやすい。HSV-1 感染者はその後 HSV-2 の再感染することがあり、この場合無症候か、症状がみられても軽症である。HSV は初感染後に知覚神経節の神経細胞核中に遺伝子の形で潜伏し、発熱、紫外線、疲労、性交などの刺激や細胞性免疫の低下などで潜伏していたウイルスが増殖して HSV-1 は主に顔面などの上半身に、HSV-2 は性器や臀部などの下半身に再発する。型により再発時の部位に差がみられる理由は未だ不明である。HSV-2 は HSV-1 と比べ頻りに再発を繰り返す。初感染、再発を含めて第1選択薬は抗ウイルス薬の投与であるが、抗ウイルス薬は潜伏しているウイルスを撲滅させることはできない。

本邦での HSV の抗体保有率は30歳代で50%弱に過ぎず、今後本症が増加することが予想される。病変部が下半身にまたがることからコンドームの使用だけでは予防ができない。従って、感染予防のために HSV-2 感染患者に予め抗ウイルス薬 (アシクロビル) を持たせておき、前駆症状のみられた時から内服を開始させる方法 (patient initiated treatment) や毎日低容量を内服しつづける方法 (suppressive therapy) を行った方がよいと思われる。

4) ウイルス性 STD—特に性器ヘルペス、尖形コンジロームについて—

廣瀬崇興

北海道社会保険中央病院泌尿器科

岩澤晶彦

岩澤クリニック

STD の起炎微生物はウイルスから節足動物まで幅が広い。しかし、その中でも本邦で流行している疾患は限られている。昨年1999年の厚生省班研究による性感染症センチネルサーベイランスの10万人あたりの年間罹患率は、男性では淋菌性尿道炎127人、クラミジア性尿道炎112人に続き、性器ヘルペスが35人、尖形コンジロームが24人であった。一方、女性ではクラミジア性子宮頸管炎256人、性器ヘルペス77人、淋菌性子宮頸管炎29人、尖形コンジローム28人などで男女ともウイルス性 STD が上位を占めている。そこでウイルス性 STD の代表である性器ヘルペスと尖形コンジローム

に対する予防と治療について報告する。

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス HSV-1 型または HSV-2 型の接触感染により発症する。特に 1 型は口唇ヘルペスの原因にもなるためにオーラルセックスでも感染する。治療は抗ウイルス薬であるアシクロビル錠の服用が有効である。しかし、再発（回帰発症）することが特徴的で数ヶ月毎に繰り返すことが問題である。再発時は症状が軽度で 3% ビダラビン軟膏または 5% アシクロビル軟膏の塗布で軽快する。

尖形コンジロームはヒトパピローマウイルス HPV の接触感染によって発症する。その DNA 型は主に良性型 6, 11 型によるが、悪性型の 16, 18 型によるものも稀に認める。治療としては外科的切除、電気焼灼、凍結療法などの物理的方法と、ポドフィリン、5-FU、プレオマイシン、インターフェロンなどの薬物的方法がある。しかし、15~20% は難治性や再発性が問題となり、治療法の変更や再治療が必要になる。

予防は性器ヘルペスも尖形コンジロームもコンドームの適正使用につける。またセックスパートナーの局所所見に注意を払う必要がある。しかし、両者とも無症候性のキャリアーが感染源となることが問題となっている。

5) 淋菌感染症の耐性動向と治療について

高橋康一

産業医科大学泌尿器科

淋菌は、グラム染色鏡検により確認は容易であり、PCR など遺伝子診断も容易となったため、培養および感受性測定を行っている施設は少ない。しかし penicillin 耐性、tetracycline 耐性、quinolone 耐性を時代とともに獲得し、今日に至っている。我々は、福岡県を中心に淋菌の収集および感受性測定を行うとともに臨床効果の調査を行っている。

淋菌の治療薬として penicillin 系薬剤があるが、 β -lactamase 産生株 (PPNG) は現在国内にはほとんど存在しないが、染色体性の耐性株 (MIC 2-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が半数以上を占めている。NCCLS 基準感受性株 (MIC $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$) は、2% 以下であり、 β -lactamase 阻害剤との合剤を含めて現在使用する事はできない。Quinolone 系薬剤については耐性株の増加が目撃されているが、我々の調査では、norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin いずれも MIC $\leq 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ の感受性株は 30% 程度しか存在せず、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を越える高度耐性株も 30% 程度存在しており、感受性が確認されなければ使用すべきではないと考えられる。Tetracycline 系薬剤も quinolone 系とはほぼ同様の傾向が認められた。第三世代 cephem に対する耐性菌はこれまで認めておらず、有用な薬剤であったが、昨年より福岡県内で臨床的無効例を経験し、その株

は、第三世代 β -lactamase 系や monobactam 系の aztreonam に耐性を獲得していた。この耐性株は既に quinolone 系や tetracycline 系の他系統薬剤にも耐性を示す多剤耐性株であり、有効な経口剤は存在しなかった。保険適応を有する有効薬剤は、注射用第三世代 cephem の cefodizime (MIC 0.125-0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と aminoglycoside 系の spectinomycin (MIC 8-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) だけであった。

淋菌感染症では *Chlamydia* 感染合併を考慮し、両者にスペクトルを有する quinolone 系や tetracycline 系が汎用されがちであるが、淋菌の各種薬剤に対する耐性動向、多剤耐性淋菌の臨床例を示し、first choice として使用すべき薬剤について考察したい。

追) 十勝における 10 代女子クラミジア感染症の動向

真井康博

慶愛病院

最近、ようやくマスメディアで 10 代のクラミジア感染症に関して、多数報告されるようになってきている。今回、北海道の小都市、十勝、帯広における 10 代女子のクラミジア感染症の実態を検討したので報告する。

1991 年より 1999 年までに、当院に来院した女子の有症病者の中で、帯下、下腹痛、妊娠、その他の性交経験者を対象に、クラミジア核酸増幅同定法 (PCR) を施行、この中で 10 代と 20 代の比較検討を行った。結果は、10 代の陽性率は約 30%、20 代は約 15% であった。平成 11 年 (1999 年) のみ詳細に検討すると、10 代被検者数 431 名で、陽性者 139 名陽性率 32.3%、20 代 2,143 名中陽性 258 名 12.0%、30 代 3.9%、40 代 3.4%、50 代は 6.3% であった。平均陽性率 12.2% で 10 代に関して、極めて高値を示した。当院において来院する妊婦は、妊娠中期にクラミジア PCR 法を全員に施行する。1999 年度 10 代妊婦のクラミジア陽性率 33%、20 代 6.3%、30 代は 2.1% で平均 5.3% であった。やはり、10 代の陽性率は高値を示した。以上の結果より、性の自由化が進んでいる昨今、特に 10 代の無症候性のクラミジア感染症の蔓延が危惧される。

この感染症が長期間放置された結果、将来に起こり得る卵管閉鎖による不妊症、子宮外妊娠などの危険性を知らない若者達が多く、より早い性感染症の知識、情報の伝達、性教育の必要性があると考えられる。

シンポジウム 2: 感染症と粘膜感染: 将来への展望

司会のことば

嶋田甚五郎

聖マリアンヌ医科大学微生物学

佐藤昇志

札幌医科大学医学部第1病理

ヒトの粘膜内腔の表面積は広大である。例えば胃腸管内腔や気道粘膜のそれらは、ともにテニスコートの広さに匹敵するといわれている。これらの粘膜は日々体外環境と接しているわけであり、粘膜における免疫学的機構は生体の恒常性を保持すべく免疫学的寛容や活性化の両側面が巧妙に分子レベルで制御されているはずである。また、粘膜免疫は当然のことながら第1線の生体防御システムのひとつとしてきわめて重要であることは今さら言うまでもなく、ここに感染免疫との四六時中の接点がある。実際、急速な免疫学の進歩は粘膜局所で、免疫学的な独自の寛容と活性化機序が巧妙に制御されていることを明らかにしつつある。

本シンポジウムでは以上の様な観点から4人の演者に最近の知見を発表していただき、感染免疫と粘膜免疫の相関、及び近年明らかにされてきた分子機序をクローズアップし、様々な臨床応用の展望も合せて行ってみる。

1) 粘膜免疫とその臨床への展望

清野 宏

大阪大学微生物病研究所免疫・生体防御研究部門免疫化学分野

粘膜免疫システムは厳しく変化する体外環境から第一線のバリアとして体内環境を守り、生体の免疫学的恒常性をコントロールする免疫機構の根幹と言っても過言ではない。近年、粘膜免疫を誘導制御するシステムの詳細が特定遺伝子または欠損動物モデルを駆使する事で明らかになってきている。特に上皮細胞、粘膜系T細胞群、抗原提示細胞、IgA前駆B細胞が構成するダイナミックな粘膜細胞間イントラネットがその中心的役割を担っている。このシステムを基本として考えられている粘膜ワクチンは病原微生物の侵入門戸である粘膜面と末梢系免疫システムの両方に感染防御免疫を誘導することが出来る。現在までは腸管免疫機構の詳細な解析とその経口ワクチン開発への応用性の検討が進められてきた。例えば、GALTに総称される腸管関連リンパ組織を中心としたCMISと呼ばれるIgA誘導系を駆使した感染防御免疫の誘導である。最近、我々はCMISに依存していないCMIS独立型のIgA誘導機構の存在についても明らかにしている。また、呼吸器粘膜免疫システムにも注目し、その中心的役割を果たす鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)の免疫生物学的検討とそれを応用した経鼻ワクチンの可能性について研究を進めている。病原微生物

由来のタンパク抗原を新規粘膜アジュバントとして期待されている無毒化コレラ毒素(mCT)と混合して経鼻免疫すると効果的に抗原特異的Th2型細胞とIgA産生細胞が粘膜面に誘導される。粘膜免疫用ハイブリットワクチンデリバリーシステムとして、最近、注目されている膜融合型リポソームにワクチン抗原を封入して経鼻免疫すると効果的に生殖器を含めた粘膜免疫系と全身免疫系両方にワクチン抗原特異的免疫応答の誘導が確認された。これらの結果は、NALT免疫システムを使った経鼻ワクチン開発に向けて貴重な情報を提供している。

2) 呼吸器領域

繰り返し気道感染症例における
感染症感受性遺伝子多型の意義

高橋 洋

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

呼吸器感染症に対する感染防御機構としては液性免疫や細胞性免疫の他にも繊毛運動や嚥下反射など多彩な要素が関与する。ただし一般的な免疫機能や感染防御機構には明白な障害が認められないにもかかわらず気道感染を繰り返す症例も日常的には決して稀ではない。こういった原因不明の易感染性宿主の背景因子として、近年ではいくつかの感染症感受性遺伝子多型の解析が進められている。呼吸器領域でもTNF- α プロモーター多型やEcyRlla多型などと呼吸器感染症の関わりが近年報告されてきている。

mannose-binding lectin (MBL)は、微生物表面のマンノースなどを認識し、オプソニン活性および補体活性化能を発揮する急性相蛋白であり、類似した構造をもつC型レクチンのSP-AやSP-Dとともにいわゆるコレクチンファミリーに分類されている。MBL遺伝子にはcollagen domainの点変異によるR52C, G54D, G57Qの3タイプの多型が存在する。その頻度は人種により異なるが、日本人を含むアジア系ではG54Dが中心で、全人口の20~30%を占める。MBL本来の3量体形成が阻害されるこれらのvariantでは、MBLは血中で早期分解され、さらに補体活性化も阻害されるので宿主の感染防御能は潜在的に低下する。近年では様々な感染症においてこのMBL多型が発症の背景因子、治療抵抗性因子、あるいは予後規定因子として重要であることが徐々に明らかになってきた。

我々は、繰り返し呼吸器感染症におけるMBL遺伝子多型の意義に着目し、明らかな免疫異常や基礎疾患なしに気道感染を繰り返す患者群におけるMBL遺伝子多型の頻度、MBL血中濃度、BALF中の検出状況などの解析を試みた。今回のシンポジウムでは繰り返し呼吸器感染症症例における感染症感受性遺伝子多型の意義を、MBLにおける解析結果を中心にして報告する。

3) 消化器領域

岡村 登

東京医科歯科大学医学部保健衛生学学科病因検査学

腸管感染症の病態、特に病態に関与する微生物の病原因子の解析研究は分子遺伝学的技術の進歩とあいまって飛躍的に進歩しつつある。特に腸管毒素やその分泌機構、宿主組織への微生物の侵入増殖、また生体防御の機構をかいくぐって細菌が増殖できる能力など多くの病原性に関与する遺伝子群が明らかにされている。しかし、赤痢、コレラ、感染型食中毒に見られる急性胃腸炎などの局所性の腸管感染では、適切な実験動物モデルがなく、宿主の感染免疫特に粘膜免疫についての知見は少ない。また多くの腸管感染症においては自然感染後の免疫は弱く、その効果も比較的短期である。自然感染後の免疫よりも強力かつ持続性のある免疫を生み出すワクチン開発には、死菌や弱毒変異株の開発のみならず、効果的なアジュバントの作製や経口、非経口ワクチンの組み合わせなども必要であろう。

我々は赤痢菌感染に対する免疫や生体防御について研究を行ってきた。赤痢菌は腸管上皮細胞に侵入し、局所に炎症を起こすが、全身性の感染はごくまれにしか起こさない。ボランティアによる感染実験では、赤痢における感染防御免疫は赤痢菌種（すなわちO抗原）に特異的であり、B群赤痢菌に感染したヒトは感染後B群赤痢菌の再感染では発症しないが、D群赤痢菌には感染する。D群赤痢菌の感染においても同様の結果が得られる。しかし死菌の非経口接種などの通常の抗原投与によるO抗原の免疫刺激では効果的な感染防御は得られない。何らかの粘膜免疫機構の関与が必要とされる。

このシンポジウムでは赤痢菌やサルモネラの感染などについて、腸管感染免疫研究の現状を報告した。

4) 小児ウイルス性呼吸器感染症における感染免疫

堤 裕幸

札幌医科大学医学部小児科

小児においてウイルス性呼吸器感染症は日常診療上最も頻度が高い感染症であるが、なかでもRSウイルス、アデノウイルスなどによるものは時に重篤化し重要である。これら呼吸器ウイルスはいずれも気道上皮細胞に親和性を有し、感染・増殖し、細胞を破壊して発病する。これらは表面感染ともいわれ、ウイルスが流血中に入って症状を表すヘルペスウイルスなどに比べ、感染から発病までの潜伏期が短く、また全身の免疫応答が概して弱く短期間しか継続しないという特徴がある。生体の防御機構、免疫応答はこの過程で非特異的、特異的に働くが、呼吸器ウイルスの場合、感染巣が気道上皮にある程度限定されることから、その感染局所における免疫応答の理

解が疾患の个体像を把握する上で重要となってくる。本シンポジウムでは、乳幼児にとって最重要と考えられるRSウイルス下気道感染症における免疫応答について述べた。

最近、種々感染症の病態にいくつかのサイトカインが関与していることが明らかになってきている。RSウイルス下気道炎においてもウイルスが気道上皮に感染を成立させた後の最初の免疫反応は、感染上皮からの様々な炎症性サイトカイン、ケモカインの産生と考えられる。それらが相互に関連し合って、局所、さらにsystemicな病態を形作る可能性が明らかにされている。引き続き急性期の病態としてウイルス感染細胞におけるアポトーシスの誘導や、一酸化窒素(NO)産生の可能性があるが、それについては、我々の得た知見を中心に述べた。最終的な感染の終焉はやはり特異的な液生、細胞性免疫の発動によりなされると考えられるが、小児の感染局所の分泌液を用いた検討で、鼻咽腔分泌物(NPS)中へのRSウイルス特異的IgG、IgA抗体の出現が、ウイルス排泄の停止と、臨床症状の軽快の時期にほぼ一致していることが示されている。最後に以上の所見から導かれる臨床への展望について考えた。

一般演題

001 *H. influenzae*による気管支肺炎モデルにおける経口抗菌薬の有効性

宮崎修一・藤川利彦・松本哲哉

古谷信彦・館田一博・山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

目的: 呼吸器系市中感染の主要原因菌である *H. influenzae* には β -lactamase 産生株または beta-lactamase non-producing ampicillin-resistant (BLNAR) 株などの耐性菌が問題となっている。一方、本菌種に対し抗菌活性を示す経口抗菌薬として、 β -lactam 系薬、フルオロキノロン系薬の他にマクロライド系 (アザライド系も含む) 抗菌薬も挙げられる。本菌種による感染症は乳幼児に多いことから、今回これら耐性菌も対象として、 β -lactam 系薬とマクロライド系薬の治療効果について比較評価した。

方法: *H. influenzae* TUM 8, BLNAR TUH 198 を用いた。ICR, 3.5 週齢マウスを 1% ホルマリン処理にて気道障害を惹起し、細胞に付着・侵入した細菌 (CBO) を経鼻的に接種して、気管支肺炎を起こさせた。使用抗菌薬は azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), cefdinir (CFDN), cefcapene pivoxil (CFPN-PI), ampicillin (ABPC) を感染 2 日後より投与し、下気道組織に残存する生菌数をチョコレート寒天平板にて測定して治療効果を比較評価した。また、*H. influenzae* 気管支肺炎マウスに抗菌薬 50 mg/kg 投与後の血中、肺内濃度を測定し、体内動態についても一部検討を加えた。

結果および考察: 各抗菌薬の臨床での投与レジメンを基に 1 日投与後の治療効果を比較した結果、 β -lactamase 産生株または BLNAR 株に対しても AZM が最も優れた治療効果を示した。AZM の投与期間は 3 日間であるが、他の抗菌薬