

特別講演 1

どうなる！！未来の化学療法学—最新技術の応用と次世代を担う人材の育成—

長崎大学 医学部 第二内科

河野 茂

私を開業医への道から大学の場合へ引き上げて頂いた敬愛する山口恵三会長より「化学療法学における夢を語ってほしい」との御話があり、いつものように先生のお言葉につい甘え、常日頃考えていることを述べたい。私が化学療法学にかかわり始めた1985年頃は抗菌薬開発が大変華やかな頃で、捌ききれないほど多くの臨床治験を抱えて、四苦八苦していた記憶がある。当時は「新薬開発＝化学療法の発展」であり、学会ごとにいくつかの新薬シンポジウムが開催されていた。しかし、時代の移り変わりは早いもので、最近では抗微生物薬の開発は極めて限られたものとなった。バブルと思われるほどの開発は行き過ぎだが、現在のように臨床現場で必要とされる新規薬剤が開発されにくいのも大きな問題である。私の限られた経験でも、病棟では多剤耐性菌感染症に苦戦する主治医の報告を受け、併用療法や常用量の2—3倍の抗菌薬を投与しても奏功しない症例も経験されている。特に、免疫不全宿主に発症した難治性耐性菌感染症では有効な治療法がないことが多い。耐性菌感染症による院内感染は社会的にも大きな問題であり、マスコミにもよく取り上げられる。できるだけ早く耐性菌感染症に対して有効な薬剤の登場が強く望まれている。また、世界的には新型インフルエンザの出現が大きな脅威となる可能性が指摘されており、優れたワクチンや特効薬の開発も切望されている。このように新興再興感染症に対処する新しい診断法や治療法は不可欠である。柔軟な発想と革新的な技術の開発が今後の若手臨床医や研究者には必須であり、それら人材の育成が化学療法学の将来に大きなインパクトを与えるものと確信する。感染症の迅速で正確な診断法が治療法の決定には極めて重要で、柔軟な発想とまではいえないが、遺伝子診断法の進歩は自動機器の導入などにより、迅速かつ簡便になっている。抗菌化学療法に貢献できる迅速診断として、遺伝子診断の期待は大きい。real-time PCR や multiplex-PCR を用いて原因微生物を検出し、また薬剤感受性も判明する。また、PCR と質量分析装置を併用する (PCR-mass spectrometry) 迅速検出システムの開発も進められている。適切な診断は必ず優れた抗菌薬療法につながるものであり、迅速遺伝子診断の将来や解決すべき問題点に関して紹介したい。治療としては微生物自体に作用する薬剤と宿主に作用して免疫賦活や抗炎症作用を有する薬剤による治療が考えられる。その中で核酸医薬も注目に値する。核酸医薬はDNAやRNAの構成成分である核酸からできた薬剤であり、配列をデザインすることで様々な用途の薬剤を生み出せる。昨年、加齢黄斑変性症に対する核酸医薬がわが国で初めて認可され、その応用への道が開かれている。感染症領域でも、SiRNAを用いたRSウイルスやインフルエンザウイルスなどに対する基礎研究が進められている。局所送達性を高めるDDS技術、安定性を高める化学修飾技術ならびに細胞内作用性の技術等の進歩によって核酸医薬の開発は加速されていくであろう。このような開発にはなんといっても次世代を担う人材の育成が必要である。化学療法学の将来を考える際に、若い人材の育成は欠かせない。理論的な抗菌化学療法の普及に伴い、感染症や化学療法に興味をもつ若手医師も増えてきている。このような時こそ、多様な人材を産学官で育成するシステム作るため、本学会は製薬企業や大学および病院の若い研究者や医療従事者に建設的な場の提供を進めて欲しい。そのため従来を超えた発想から本学会も進化することを切望する。超高齢化社会を迎え、またがん患者の増加や移植医療の進歩に伴い、免疫不全宿主に発症する難治性感染症は増えていくことが懸念される。最新技術を応用し若い人材を育成することで、化学療法学が発展するものと期待したい。

細菌の遺伝的潜在能力としての新型薬剤耐性菌の出現

国立感染症研究所 細菌第二部

荒川宜親

人類が抗菌薬を大量に製造し使用しはじめ、既に、60年が経過したが、内外の医療現場では、MRSAやVREなどに加え、多剤耐性を獲得した緑膿菌などのグラム陰性桿菌が問題となりつつある。抗菌薬に暴露された細菌は、抗菌薬の標的となる分子の変異とともに、プラスミドなどの媒介により、外来性の耐性遺伝子を獲得することで、様々な抗菌薬に耐性を獲得しつつある。最近、我々が確認したものに限ってみても、前者の例としてはPBP2Xに変異を獲得したB群連鎖球菌などがあり、後者の例としては、プラスミド媒介性の16S rRNAメチレーズによる汎アミノ配糖体超高度耐性や同じくプラスミド媒介性のキノロン/フルオロキノロン耐性があり、*qnrA~D* 遺伝子やその変種、フルオロキノロンのN-アセチル化能を持つ *aac(6)-Ib-cr* に加え、新たにプラスミド媒介性のフルオロキノロン排出ポンプとして最初に確認された QepA やその変種 QepA2 などがある。さらに、これらの多くは、畜産現場から分離された細菌からも確認されるなど、その分布は医療環境の範囲を越え環境全般に広がっている。一方、プラスミド媒介性にCTX-M型β-ラクタマーゼを産生するセフトキシム/セフトリアキソン耐性大腸菌や肺炎桿菌が世界的な規模で増加しつつあるが、遺伝的に系統の異なるCTX-M-14とCTX-M-15の遺伝子が相同組み換えをおこして出現したと考えられるCTX-M-64なども赤痢菌において確認されている。したがって、今後も、様々な耐性機構を獲得した新型の薬剤耐性菌が出現し医療環境で増加する可能性があり、抗菌薬を用いて化学療法を適切に実施する際には、これまで以上に、既存と新型の薬剤耐性菌に対する監視を継続しつつ、必要な対策を講じることが重要となっている。

共同研究者：柴田尚宏，山根一和，鈴木里和，和知野純一，木村幸司，黒川博史，長野由紀子（感染研 細菌第二部），長野則之（船橋市立医療センター），柳沢英二，玉井清子（株式会社 ミロクメディカルラボラトリー）