

教育講演 1

感染症ガイドラインの国際比較 評価の論拠を考える

神戸大学 医学研究科 微生物感染症学講座 感染治療学分野

岩田健太郎

感染症に関連した診療ガイドラインは数多く発表されている。国内で出されているガイドラインと諸外国のそれを比較検討し、我が国が進むべき道筋を模索するのが、本教育講演の目的である。診療ガイドラインは何故存在するのか。それは、現場の診療医の感染症の診断・治療を支援し、日本における感染症診療の質を高め、診療のアウトカムを達成するためにある。このような存在目的（レゾンデートル）から逆算して、既存のガイドラインがその目的に「照らし合わせて」妥当なものであろうか。ガイドラインは読まれてなんぼの存在である。どんなに優れたガイドラインであっても医療者の目に触れることがなければ存在する意味がない。米国に代表される国外の感染症診療ガイドラインの多くは現在、インターネット上で無料で閲覧することが可能になっている。患者のような非医療者でも自由に読むことができる。しかし、国内のガイドラインの多くはオンラインで公開されておらず、また学会会員に閲覧が限定される、有料である、などという制限が設けられている。早急に各学会ガイドラインの無料オンライン開示を行うべきであろう。多くの目に触れることで批判も生じるかもしれないが、第三者からの建設的な批判は望むところであり、これこそがガイドラインという鋼を鍛え、よりよいものに進化させていくのに必須の条件とすら言えよう。多くの人に読んでいただく、という観点からは今後は国内作成のガイドラインであっても英語版を作成して世界の医療者に読んでいただくのが妥当であろう。オランダの感染症診療ガイドラインには大抵英文版が存在する。日本でも胆道感染症など、英文で世界に発信するガイドラインがようやく作成されるようになってきた(Tokyo Guideline)。情報開示については、「著者名」「ガイドライン作成のプロセス」「引用文献、参照文献」「推奨レベル」「エビデンスレベル」「製薬メーカーの関与など、conflicts of interests」, 「制限 limitation や未解決領域 unsolved issues」などがきちんと開示されていることが重要であると考え。例えば、これらの条件のほとんどを満たしているガイドラインに小児急性中耳炎診療ガイドライン（日本耳科学会/日本小児耳鼻咽喉科学会/日本耳鼻咽喉科感染症研究会）がある。しかし、国内のガイドラインはまだまだ情報開示が十分でないものが多い。例えば、厚労省が2008年に発表した新型インフルエンザ対策ガイドライン（案）では、上記の開示がほぼ皆無であり、著者名すらガイドライン中には明示されていなかったのである。未解決領域については未解決である、と明示するのが妥当であるが、こういう問題が「なかったこと」にされていたり、なし崩しに推奨事項に入れられている例もあり、プロフェッショナルリズムの観点から問題である。ガイドライン作成は複数の専門家が検討を重ねていく peer review を行うのが望ましいが、国内ガイドラインでは、未だに単一著者の単元執筆という形式を取っているところも少なくない。ガイドラインはあるべき診療の理想像を指し示すものであるべきであろう。国内の抗菌薬や予防接種の使用方法は必ずしも科学的に妥当なものとは言えない。専門家集団の作ったガイドラインが「本来はこうあるべき」とう道筋を指し示すことによって、国内の感染症診療のあり方が改善するきっかけになることを期待する。

米国感染症事情 —米国で求められる“臨床力・研究力”—

ピッツバーグ大学医学部感染症内科
土井洋平

診療科としての感染症科米国における感染症科は1972年から公式な専門診療科として認められている。感染症科専門医の主な業務は感染症を合併した入院患者へのコンサルテーションであるが、最近是在宅抗菌薬療法のモニタリングやHIV診療など、外来診療での役割も増している。著者の所属する大学病院には現在約20名の感染症科専門医が教官として配属されている。このうち臨床のみを担当する専門医は約半数で、残りは臨床と研究を兼務する。なお、医療の高度化に伴い感染症科も細分化されつつあり、一般感染症の他に外科感染症、HIV感染症、移植感染症などに特化する専門医もいる。一方、より小規模の病院や介護施設では、数名の専門医が開業医としてグループを作り、複数の病院を掛け持ちする場合が多い。診察毎に副科として診療報酬を請求し、これが専門医の収入となる。感染管理部と感染症科は別組織感染管理(Infection Control)は組織上、感染症科とは独立した感染管理部が担当する。感染症科が内科の診療科のひとつとして診療報酬を主な収入源とするのに対し、感染管理部は病院の中央管理部門と位置づけられ、病院から直接その予算が手当てされる。感染管理部の実務は看護師や臨床微生物技師出身の感染管理師(Infection Control Practitioner)が担う。著者の所属病院では5-6名の感染管理師が分担して院内感染対策にあたっている。感染管理部と感染症科が独立していることにより、感染管理部には病院から業務遂行に必要な権限を与えられる一方、感染症科は本来の診療活動に専念できる利点がある。感染症科フェロシップ/臨床家養成コースと研究者養成コース米国内科認定医委員会から感染症科専門医と認定されるには、まず3年間の内科レジデンスを修了し内科専門医試験に合格した後、最低2年間の感染症科フェロシップを修了し、かつ感染症科専門医試験に合格することが求められる。現在のところ全米で130余の感染症科フェロシッププログラムが認可されており、ほとんどのプログラムは大学付属病院または関連病院を拠点としている。フェロシッププログラムは臨床家養成コースと研究者養成コースに大別され、前者の研修期間が2年なのに対し後者は3年以上となる。どちらのコースも1年目の研修は主に病棟でのコンサルテーションで占められ、これに微生物検査、感染制御などのローテーションが加わる。臨床家養成コースの場合、2年目もHIV外来を含めた臨床研修が中心で、数ヶ月間の研究期間を与えられる。修了後は感染症科の臨床医、指導医としてキャリアを形成することが期待される。一方、研究者養成コースの場合、2年目以降は希望する研究室に所属し、週1回のHIV外来以外は専ら研究期間に充てられる。わが国のように医学部卒業後に学位を取得する習慣のない米国では、このフェロシップでの研究期間が大学院での研究期間に相当する。3年ないしそれ以上にわたるフェロシップを終えた後は、感染症科の研究医として独立することが期待される。独立への道/外部研究費の獲得研究者養成コースの最終年に入ったフェローは、大学の教官ポストを目指し就職活動を開始するとともに、連邦政府や財団が公募する若手研究者向け研究費を申請する。これは、米国では研究者自身の給与も研究費から手当てする必要がある、これらの研究費を持っていれば十分な研究時間が確保できるほか、就職活動の際に有利になるからである。また、いわゆる講座制ではないため、教官として採用された時点で自分の研究室を立ち上げることが多い。したがって研究・執筆活動の他に人事、財務、経理なども自分で行なわなければならない。研究費の状況に応じ研究時間と診療時間の比率を調整し、前者の給与は研究費から、後者の給与は病院から得る形となる。今回は、以上の点を中心に、米国でどのように感染症科の臨床医、研究医が養成されているかを概説したい。

教育講演 3

抗感染症薬のパイプライン・レビュー

富山化学工業株式会社 総合研究所 第三研究部

満山順一

ペニシリンの発見以降、人類は半世紀の間にサルファ剤、アミノグリコシド、マクロライド、テトラサイクリン、キノロン、オキサゾリジノンなど多くの薬剤を発見、開発し、臨床の場で使用することで良好な治療成績を挙げてきた。

主要死因が肺・気管支炎、胃腸炎、結核などの感染症であった1950年以前に比べ、以後は化学療法薬やワクチンの使用、栄養状態や衛生環境の改善等に伴い、感染症は減少し、悪性新生物、脳血管障害、心疾患がワーストスリーを占めるようになった。1980年代には、少なくとも先進国において感染症は過去の病気であり、人類は感染症を克服したとさえ思うようになってきた。しかし、現在、新たな薬剤耐性菌や新興再興感染症の出現などにより、抗感染症薬の有効域は徐々に狭められつつある。

薬剤を開発する側からみると、メガファーマと呼ばれる大手製薬企業の興味は主にマーケット戦略上の観点から、抗がん薬、向精神薬、循環器薬、抗炎症薬や生活習慣病治療薬に向けられ、抗感染症薬に対する取り組みは減りつつある。一方で感染症に特化したスペシャリティーファーマや大手製薬メーカーからスピンアウトした研究者により設立されたベンチャー企業などから毎年、興味深い化合物が報告されている。今回のセミナーでは Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) での報告を中心に、主に抗細菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の最近の動向についてレビューしてみたい。

教育講演 4

真菌感染症治療のパラダイム

国立感染症研究所 生物活性物質部

宮崎義継

免疫不全宿主の深在性真菌症は一般に予後が悪いので、可及的早期に治療を開始する考え方が、診断法の改良と相まって益々支配的になっていると思われる。そのような中で、抗真菌薬による化学療法には、標的治療や経験的治療、予防投与のほかにも pre-emptive therapy などの方法論が議論されており、病態と治療開始時期に応じた適切な薬剤は何かを検証する臨床研究がつづけられている。

このような抗真菌化学療法の発展をもたらした主因は、新規に開発された抗真菌薬の登場に他ならない。例えば、侵襲性アスペルギルス症においてボリコナゾールがアムホテリシン B 注射薬をしのぐ初期治療薬としての成績をのこし、当該疾患における初期治療の第一選択薬となっている。同様にキャンディン系抗真菌薬はカンジダ症に対する第一選択薬の一つに位置づけられている。経験的治療や予防についても、治療指針が示されている。

ところが、一時選択薬が無効あるいは不耐の場合の代替療法に関する知見は少なく、初期治療に抵抗性の重症感染症に対する治療は、ケースバイケースで実践されることが多いと推定される。主に基礎的検討として、併用療法やバイオフィルムに対する研究成果も報告されるようになってきた。

また、血液疾患や重篤な免疫不全を有していない患者群の真菌症に目を転じると、同じアスペルギルス症であっても、慢性肺アスペルギルス症のように抗真菌薬の投与方法が確立されているとは言い難い病態もある。このほかにも、肺クリプトコックス症に代表される高病原性真菌による“いわゆる地域流行型真菌症”の診断・治療も議論される機会が多くなっており、真菌症の治療に関する課題は益々増える一方である。

以上のように 10 年前と比較すると複雑化している真菌症の化学療法について、重要と思われる例をとりあげ、その疾患に対する治療法が標準化されたといえるのか、あるいは何が必要なのか、等について考察する。

教育講演 5

新抗結核薬・抗酸菌化学療法をめぐる最近の話題

結核予防会 結核研究所 抗酸菌レファレンス部

土井教生

【Stop TB Partnership と TB Alliance】

1. 2000年にStop TB PartnershipとTB Allianceが設立され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両者が2006年に掲げた目標は(1)2010年までに最初の新薬の臨床導入、(2)2015年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を3~4ヶ月に短縮することであった。2. Stop TB Partnership/WHOの調査では2008年10月現在、世界ではDrug Discovery 20, Preclinical 9, Clinical Testing 10、合計39の新抗結核薬開発プロジェクトが進行中である。

【臨床試験段階にある新抗結核薬プロジェクト】

1. *Clinical Phase-I*: Diamine SQ-109, Linezolid, Pyrrole LL-3858. *Clinical Phase-II*: Diarylquinolone TMC207, Rifapentine, OPC-67683, Nitroimidazole-oxazine PA-824. *Clinical Phase-III*: Gatifloxacin-OFLTUB, Latent TB Infection, Moxifloxacinの10プロジェクトの内、Diamine SQ-109, Pyrrole LL-3858, TMC207, OPC-67683, PA-824の5薬剤がM(X)DR-TBに有効である。2. PA-824とOPC-67683は結核菌にのみ特異的、TMC207は抗酸菌特異的な抗菌活性を示し、PZAとの併用時に顕著な相乗効果を示す；3薬剤ともに分裂休止型の結核菌に対しても殺菌的な活性を示す。3. 現在MDR-TB症例を対象にTMC207(200~400mg/d: South Africa 6 sites, India/Russia/Latvia/Peru: TMC207+PZA+KM-ETH-OFLX-CS)とOPC-67683(200~400mg/d: 中国2, Estonia 2, 日本2, 韓国3, Latvia 1, Lesotho 1, Peru 1, Philippines 1, 米国1, 計9カ国14 sites)は世界同時開発のプログラムに沿って*Phase-IIb*を展開中。2005年に*Phase-I*を開始したPA-824(200mg/d: Cape Town in South Africa et.al.)も現在*Phase-IIb*を継続中。4. 目下キノロン4プロジェクト, Nitroimidazole 3プロジェクトが競合しており、科学的判断よりも欧米製薬企業の特許権益を巡る拮抗緊張関係の許で開発過程が進展している；BMGF基金を背景とした米国主導型(TB Alliance)の特許世界戦略の思惑が色濃く投影されている。

【次世代(3~4ヶ月)結核標準併用治療レジメンへの動向】

1. MFLX, OPC-67683, PA-824はINHの位置に新薬を置き換えた併用レジメンにより臨床導入を図っている、近い将来INHは結核化学療法から姿を消すことになる。2. 抗HIV薬と拮抗する主要薬剤RFPだが、まだ当面、必須の併用薬として用いられる。しかし、新規“RNA Polymerase Switch Region 阻害剤 Myxopyronin(Myx)”が見出されPost RFPとして今後の開発に期待が持たれている；RFPもいずれ消えゆく宿命を負っている。3. 多彩な新薬開発とその臨床導入時期を目前に控えてWGND(Working Group on New TB Drugs)/Stop TB Partnership/WHOは2008年10月の定例会議(パリ)で、Core-Groupと5つのSub-Groups: (1)Biology/Targets, (2)Candidates, (3)Tools, (4)Clinical Knowledge, (5)Clinical Trials Capacityを設定し、組織体制の刷新と機能強化を図っている。

【抗酸菌化学療法の今後の展望】

1. OPC-67683は2012年、TMC207は2013年の臨床導入を目標としており、他の新薬の臨床導入の目標年度を視野に入れると「M(X)DR-TB治療」は遅くとも5年~7年以内に確実に達成可能な標的として射程距離圏内に収められる。2. WGNDとTB-Allianceでは「M(X)DR-TB治療」は既に予定された未来の既定事項であり前提である。「少なくとも2剤以上の新薬を含む次世代治療レジメン開発とそれに向けたアプローチ(PK-PD Study; Trial Sites Networks and GCP)」、「複数の新薬を組合せた臨床試験Phase-IV構想」、未知の領域だが、これが両組織における目下の重要論題である。3. 新世代化学療法の導入・普及とM(X)DR-TB治療、将来の結核対策の成否は「高度蔓延諸国に対する抗結核薬剤の安定供給体制の構築と整備」にかかっている。

小児感染症治療のピットフォール

川崎医科大学 小児科学

尾内一信

小児は成人と比べて体が小さいばかりでなく、薬物動態、感染症の種類など様々な点で異なっている。たとえば、新生児期には他の年齢層ではあまり見られないGBS、大腸菌、リステリアなどの全身感染症が多く、垂直感染することも特徴的である。また、成人のように重症度によって治療法を変えることはなく、新生児の感染症はすべて重症感染と考えるために、すべて敗血症を想定して治療法が考えられている。したがって、新生児感染症はたとえ軽症と考えられても、用法/用量は単一で、しかも最大量を用いる。また、小児期の肺炎を例にとると2歳まではウイルス、肺炎球菌、インフルエンザ菌が主要な原因であるが、その後年齢を重ねるうちにマイコプラズマや肺炎クラミジア感染が増加し、学童になると成人と同じようにマイコプラズマが主要な原因となる。このように年齢によって主要な原因微生物がめまぐるしく変わるダイナミックな変化が特徴的である。したがって、小児の感染症を治療するためには、年齢、原因微生物、耐性菌情報、服用性などかなり複雑な情報を整理して対応する必要がある。また、院内感染対策においても成人では主にMRSAや多剤耐性緑膿菌などの耐性菌感染対策が主流となるが、小児病棟ではRSウイルス、ロタウイルス、麻しんウイルス、水痘ウイルスなどのウイルス感染対策が主流となり著しく異なっていることが分かる。今回の講演では、小児感染症と治療の特徴、とくに成人領域と異なるところを整理して紹介したい。

教育講演 7

上気道感染症の難治化に対する治療戦略

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

保富宗城, 山中 昇

上気道感染症の難治化には、起炎菌の薬剤耐性化が注目されてきた。近年の様々な研究から、上気道感染の難治化には、起炎菌の持つ巧妙な感染機序が関与していることが解明されてきている。今回、上気道感染症の難治化の要因について述べるとともに、難治化する上気道感染症に対する治療戦略について考える。1. 起炎菌の薬剤耐性化 上気道感染症の難治化には、起炎菌の薬剤耐性化が注目されてきた。小児鼻咽腔より分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性化を検討した結果では、PRSPは40.0%に、BLNARは65.1%に認められている。これらの薬剤耐性菌に対しては、抗菌薬に頼るのではなく積極的な外科的排膿が重要となる。2. 細菌性バイオフィーム 上気道感染症の難治化の要因の一つには、インフルエンザ菌をはじめとする様々な細菌のバイオフィーム形成が関与すると考えられている。急性中耳炎患児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌のバイオフィーム形成は、アモキシシリン治療非改善例では、改善例に比べて有意に高値であり、インフルエンザ菌がバイオフィームを形成することにより、感染の遷延化を引き起こすと考えられる。抗菌薬治療においては、バイオフィーム形成を抑制する濃度（Biofilm eradication concentration）が重要となる。3. 細菌の組織内侵入 肺炎球菌は、粘膜上皮に定着する際に異なる2種類のコロニー形態（Phase）をとる。急性中耳炎患児の鼻腔洗浄液中より検出される肺炎球菌の多くは、莢膜が薄いTransparent型であり、中耳貯留液より分離される肺炎球菌では莢膜が厚いOpaque型が多く検出される。肺炎球菌は、環境の酸素濃度により自身の形態を変化させ宿主に感染することから、排膿ドレナージによる局所の酸素化が有効と考える。4. 宿主の起炎菌特異的免疫応答 細菌感染症の反復には宿主のもつ起炎菌特異的免疫応答が関係する。反復性中耳炎患児では、肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する特異的免疫応答が低く、加齢に伴う血清中の特異的抗体価の上昇が起こらないため、急性中耳炎を繰り返す要因となる。さらに、急性中耳炎の好発時期である、2歳以下の乳幼児では、健康時でも特異的免疫応答が低く、免疫学的に未成熟な時期であり、易感染性の時期でもある。ワクチンを含めた免疫学的背景を視野に入れた治療が必要と考える。以上のように、上気道感染症の難治化には、起炎菌側、宿主側の様々な要因が複雑に関与している。難治化する上気道感染症に対しては、これらの要因を考慮した抗菌薬治療戦略が重要となる。

鳥インフルエンザと新型ウイルス

北海道大学大学院 獣医学研究科・人獣共通感染症リサーチセンター

喜田 宏

アジア、中東、ヨーロッパおよびアフリカ 62 カ国の家禽と野鳥に H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染が広がっている。内 15 カ国では、2003 年末から 5 年間に計 380 余名のヒトがこの H5N1 ウイルスに感染し、6 割が死亡した。メディアは、新型インフルエンザ（ウイルス）は、鳥インフルエンザ（ウイルス）が変異を起こして登場する、致死性が高いものと定義している。人々はなぜか変異という語に弱く、納得させられている。これと似た WHO の警告に応じて、いくつかの国では、人体用 H5N1 ウイルスワクチンと抗ウイルス薬の備蓄が進められている。日本では、H5N1 不活化ウイルス粒子に水酸化アルミニウムゲルを加えたワクチンを、成人のみならず、3 歳以下の幼児までを対象に臨床試験が進められている。パンデミックインフルエンザ対策に資するために研究を進めてきた者として、以下の 3 点を強調したい。第一は、家禽の高病原性鳥インフルエンザを早期に摘発・淘汰して、被害を家禽の中で終わらせる、もって食の安全とヒトの健康を守ることである。中国、ベトナム、インドネシアと、2006 年からはエジプトが、摘発淘汰を怠って、家禽に不活化ワクチンを接種している。その結果、H5N1 ウイルスが 10 年以上も感染を持続、拡大し、抗原変異までおこしている。さらに、これら 4 カ国がヒトの H5N1 ウイルス感染例数のトップ 4 であり、エジプトでは 2006 年からヒトへの感染が認められている。第二は、新型インフルエンザウイルス対策が、H5N1 ウイルスだけに偏っていることである。これまでの新型ウイルスの出現経路を振り返り、これからに備えることが重要である。1968 年の新型ウイルス A/Hong Kong/68 (H3N2) 株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだ H3 ウイルスと、ヒトに流行していた H2N2 ウイルスがブタに共感染して生じた遺伝子再集合体である。H2N2 ウイルスも 1957 年に同様の経路で出現したと推定される。1918 年の H1N1 新型ウイルスも、北米系統の鳥インフルエンザウイルスがブタを介してヒトに伝播したものと考えられる。H1-H15 全ての HA 亜型の鳥由来インフルエンザウイルスはブタの呼吸器に感染するので、何れの亜型の HA 遺伝子をもつ再集合体も、新型ウイルスとして出現する可能性がある。過去の新型ウイルスの HA と NA 遺伝子は、現在もカモのウイルスに保存されている。従って、カモ、家禽、ブタとヒトのインフルエンザのグローバルサーベイランスを不断に展開し、ウイルスの生態、宿主域、生物性状およびヒトの免疫状態を精査した上で、新型ウイルスの亜型を予測する必要がある。疫学調査で分離されるウイルスの中から、抗原性と遺伝子の解析成績に基づいて全ての亜型のウイルス株を選出、系統保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のために的確な株を直ちに提供できる。すべての HA と NA 亜型の組み合わせ 144 通りの非病原性鳥インフルエンザ A ウイルス株および遺伝子のライブラリーを構築し、ウェブに公開した。このライブラリーの H5N1 および H7N7 ウイルスを選び、家禽およびヒト用の不活化全粒子ウイルスワクチンを試製し、ニワトリ、マウス、およびサルに対して高い免疫力価を示すことを確認した。既に内外 26 の試験・研究機関にウイルス株、遺伝子または標準抗血清を供給した。第三は、毎年流行する、季節性インフルエンザ対策こそが、新型ウイルス対策の基礎であり、抜本的改善を要するにもかかわらず、1972 年に現行の HA ワクチンが採用されて以来、効果が低いまま、放置されてきたことである。季節性インフルエンザによって、国内で毎年数千名が死亡し、数百名が脳症に罹患している。インフルエンザ脳症の病態は、H5N1 ウイルスに感染した 380 名余のそれと同じ、サイトカインストームと多臓器不全である。季節性インフルエンザ対策を疎かにして新型インフルエンザウイルスの出現に備えることはできない。

教育講演 9

潰瘍性大腸炎における腸内細菌の役割と抗菌薬多剤併用 ATM 療法

東京慈恵会医科大学附属柏病院 消化器・肝臓内科

大草敏史

潰瘍性大腸炎 (UC) は、大腸に限局して浅い潰瘍、びらんが全周性に認められ、直腸から連続性に拡がる原因不明の炎症性腸疾患であるが、最近の免疫学の進歩によって、その原因が腸内細菌にあることが明らかにされてきている。すなわち、細胞外抗原に対して抗原提示細胞である樹状細胞がまず反応して IL-12 や IL-4 などのサイトカインを分泌し、それぞれのサイトカインに促されてナイーブ Th0 細胞が Th1 細胞または Th2 細胞へと分化する。活性化した Th1 細胞は TNF- α 、IL-2 そして IFN- γ を分泌する。次いで IFN- γ はマクロファージを活性化する。活性化したマクロファージは、TNF α や活性酸素を分泌し、さらに好中球を動員することによって上皮障害を引き起こす。マクロファージと好中球はプロスタグランジン E2 とロイコトリエン B4 をつくり、IBD に特徴的な血管拡張と透過性亢進にも寄与する。この細胞外抗原として最も注目されているものは腸内細菌である。消化管、特に大腸には莫大な量の細菌 (糞便 1g 当たり 10^{11} から 10^{12} 個) が棲みついでおり、腸内細菌叢として一つの生態系を形成している。したがって、腸炎の原因と炎症の持続に対して、この腸内細菌が影響を及ぼしている可能性は大きい。そして UC の病態や病理学的所見が赤痢菌や病原性大腸菌感染などに酷似していることから、何らかの原因菌があるのではないかと推察される。この原因菌探しは以前より行われてきたが、いまだに決定的発見はない。しかし、細菌外膜抗原のリポ多糖体 (LPS) や細菌壁構成成分のペプチドグルカン多糖体 (PG-PS) などが腸管の炎症を惹起すること、また IL-2、IL-10 や T 細胞受容体 α のノックアウトマウスに自然発症的に慢性腸炎が生じるが、これらの腸炎の多くは無菌環境下では発症しないことなどが判明し、これらのことより慢性炎症における腸内細菌の重要性が明らかとなってきた。さらに、自然免疫系の解明により、樹状細胞に発見された Toll-like receptor (TLR) が腸内細菌に反応して細胞内分子の活性化し炎症性サイトカイン産生を惹起することも解明され、最近では、自然発症 UC が、抗菌薬投与により治癒したとも報じられている。自己免疫の概念が提唱されてからは IBD も自己免疫性疾患と考えられ、細菌原因説はあまり重要視されなくなっていたが、これらの知見により、腸内細菌が IBD の原因または炎症増悪因子として再度脚光を浴びるようになり、積極的に研究がおこなわれている。今回の講演では、潰瘍性大腸炎における腸内細菌の役割についての総説とともに、われわれが提唱している *Fusobacterium varium* 原因説と、それに対する抗菌薬多剤併用 ATM 療法についてもあわせて講演する。