

治療・予防が可能となる。現在、二剤の抗生物質にプロトンポンプ阻害剤を組み合わせた三剤併用療法が優れた除菌効果を示している。しかし、抗生物質に対する耐性菌は着実に増加しており、HP に対する新たな抗菌剤が求められている。一方、様々な生薬由来物質が抗菌活性を持つことが報告されており、これらの中に HP 除菌薬として有望な物質が存在する可能性がある。そこで、本研究において生薬由来物質の HP に対する抗菌活性の検討を行った。

【材料と方法】アジア各地で消化管疾患の治療に用いられてきた植物性生薬から、36種類のポリフェノール類、4種類のテルペノイド類を抽出し、これらの HP に対する抗菌活性を検討した。抗菌活性の検討には、HP 標準菌株 2 株、臨床分離菌株 30 株を用いた。抗菌活性の評価は各物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で測定することで行った。また、有効な抗菌活性を示した物質については、抗菌メカニズムを解析する目的で、抗菌作用モード・菌の形態への効果・脂質膜への効果などを検討した。

さらに、HP の除菌に現在使用されている抗生物質：アモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM)、メトロニダゾール (MNZ) と生薬由来物質の併用効果の検討も行った。

【結果】今回検討した生薬由来物質のうち、加水分解性タンニン類は全て HP に対して有効な抗菌活性を示した。加水分解性タンニン類の中では、二量体・三量体に比べ単量体の方が強い抗菌活性を示す傾向が見られた。特に、加水分解性タンニンの単量体である Tellimagrandin I (TG-I) と Tellimagrandin II (TG-II) が強い抗菌活性を示した。加水分解性タンニン類以外の物質は、わずかの例外を除き、有効な抗菌活性を示さなかった。TG-I の抗菌作用モードは殺菌的であり、その殺菌活性は時間依存性・濃度依存性であった。また、TG-I は HP に対して強い凝集活性を示した。HP に抗菌活性を示す加水分解性タンニン類は脂質膜に対して、時間依存性・濃度依存性に傷害活性を示した。

TG-I および TG-II と抗生物質を併用し、その併用効果を検討したところ、どちらの物質も濃度依存性に AMPC の抗菌活性を向上させた。一方、これらの物質は CAM および MNZ

の抗菌活性にはほとんど影響を与えなかった。

【考察】本研究により、生薬由来の加水分解性タンニン類が HP に対して殺菌的な抗菌活性を示すことが判明した。特に、その単量体である TG-I および TG-II は強い抗菌活性を持っていた。これらの加水分解性タンニン類は脂質膜傷害活性を持っており、これらの物質は HP の細胞膜に傷害を与えることで抗菌活性を示すと考えられる。さらに、TG-I もしくは TG-II を AMPC に併用することで、AMPC の抗菌活性が向上することが判明した。TG-I、TG-II は細胞膜を傷害し、AMPC は細胞壁の合成を阻害する。つまり、細菌の表層を構成する細胞膜と細胞壁を同時に攻撃することで、併用効果が得られたのかもしれない。

【結論】生薬由来の加水分解性タンニン類は将来の HP 除菌薬としての可能性を持っている。特に、加水分解性タンニン類と AMPC の併用は HP 除菌のための新しい処方として有望である。

神経調節性失神の病態解明についての研究

自治医科大学循環器内科

江口 和男, 苅尾 七臣, 富澤 英紀
石川 譲治, 星出 聡, 石川 鎮清
島田 和幸

(背景) 救急外来の全患者のうち、3%が失神を主訴とするといわれている。また、急患室に来る全失神患者の40~50%は再発すると言われており、失神患者の16~35%に外傷が認められる。神経調節性失神は交感神経に対する副交感神経の over-activity が原因で起こるとされているが、前兆のあるものは4割にしか満たず、6割は前兆なしに生じるため特に、自動車の運転中の失神は社会的にも非常に重要な問題である。

神経調節性失神 (NMS) では、Tilt 試験を行って診断するが、Tilt 試験の陽性率は70%程度であるため、Tilt 試験陰性例でも NMS を否定できない。一方、NMS では自律神経障害が高率に認められるため、自律神経機能を評価する

ことと、自律神経機能評価の一手法である血圧日内変動を評価することは Tilt 試験陰性例であっても病態を評価する上で意義深いと考えられる。しかし、これまでに失神を主訴とする患者に、Tilt 試験と圧受容体反射(BRS), 24時間血圧検査 (ABPM) を組み合わせて血圧変動性とその機序を評価した報告はない。

(目的) 失神, ふらつきを主訴とする患者において Tilt 試験, 圧受容体反射機能(BRS) 検査, 24時間血圧測定を行い, NMS の診断および, その病態生理学的機序を解明する。

(方法) 対象は失神, ふらつきを主訴とし, 自治医科大学附属病院を受診した患者25名 (平均年齢54.3歳, 男性19名, 女性6名) である。糖尿病, 心血管疾患などの器質的疾患を合併している患者も含めた。全例に Tilt 試験, ABPM (30分毎に合計48ポイント測定), BRS 検査を施行した。Tilt 試験は血圧下降20mmHg 以上, かつ/または失神もしくは前失神を示す例を陽性例と定義した。

(結果) 全25例を Tilt 試験陽性群 (n=7) と陰性群 (n=18) に分けたところ, 夜間収縮期血圧 (135vs.112mmHg, P=0.011), 夜間最低収縮期血圧 (129vs.104mmHg, P=0.004), (早朝起床後2時間の平均血圧から夜間最低血圧を引いた) 早朝血圧サージ (14.2vs.28.4mmHg, P=0.048) と Tilt 試験陽性群において夜間血圧下降の欠如と早朝血圧上昇の鈍化が認められたが, 年齢, 性, BMI, 外来, 24時間血圧および脈拍数にいずれも有意差は認められなかった。血圧の変動性 (標準偏差, 以下 SD) には差がなかったが, 24時間脈拍数の SD (9.2vs.14.4 mmHg P=0.005) および昼間脈拍数の SD (8.5 vs.13.8mmHg, P=0.025) は Tilt 試験陽性群で有意に低かった。BRS はティルト陽性群4例, ティルト陰性群15例で解析可能であり BRS (2.97vs.6.15msec/mmHg, P=0.26) と有意差は認めないものの Tilt 試験陽性群で低い値を示した。

(結論) 失神, ふらつきを主訴として来院した25例において, ティルト試験陽性の患者では夜間血圧の下降および早朝の血圧上昇の鈍化がみられ, non-dipper pattern であり, 脈拍の変動性が少ないという, 自律神経障害類似のパター

ンを示していた。その機序として, 圧受容体反射機能の低下が考えられた。

好中球アポトーシスと好中球依存性慢性気道炎症に及ぼすマクロライド抗菌薬の影響

内科学講座呼吸器内科部門 山沢 英明

【目的】びまん性汎細気管支炎 (DPB) は原因不明の慢性気道炎症を呈する疾患である。かつて DPB は大変予後不良な疾患であったが, マクロライドの少量, 長期療法が施行されるようになった近年, その患者の生命予後は明らかに改善されてきている。マクロライドの作用機序としては未だ完全には明らかにされていないが, 本来の抗菌作用以外の作用を介するものである可能性が高い。その一つとしてマクロライドがもつ抗炎症作用が注目され, これまでさまざまな検討がなされてきた。DPB 患者の比較的中枢側の気道には高度の好中球浸潤が認められるが, これはマクロライド療法とともに改善がみられることが知られている。我々はマクロライドによる好中球依存性炎症の改善の機序として, 気道における好中球アポトーシスの制御という点に着目した。気道炎症の場において, 気道上皮細胞は好中球の寿命を延長させる (=アポトーシスを抑制する) 様々な因子を放出し, 好中球寿命の制御に大きく関わっていることが知られている。今回, マクロライドの好中球寿命への直接的な影響を検討するとともに, 気道上皮細胞からの好中球寿命延長因子の産生に及ぼす影響についても検討した。

【方法】今回用いたマクロライドは以下の4種類である。14員環: エリスロマイシン (EM), クラリスロマイシン (CAM)。15員環: アジスロマイシン (AZM)。16員環: ジョサマイシン (JM)。気道上皮細胞はヒト II 型肺胞上皮細胞の cellline である A549細胞を用いた。さらに, より臨床に即した条件下という目的のため, 一部の実験はヒト気道上皮初代培養細胞である small airway epithelial cell (SAEC) を用いて行った。好中球の寿命は Annexin V apoptosis detection kit (Miltenyi Biotec) を用い, フ