

療を行っている患者群 ($n=8$) では治療に免疫抑制薬を使用していない患者群 ($n=16$) と比較して、PMA およびイオノマイシン刺激により誘導される CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞の割合が有意に低値を示した (各々 $p=0.010$ および $p=0.008$)。

【総括】 MG 患者において胸腺摘出術が ICOS および BAFF を介する T 細胞および B 細胞の活性化を抑制することが示唆された。また、PSL と CaNI の併用による免疫抑制薬物療法は CD40L や ICOS を介する T-B 細胞の相互作用を抑制する可能性を提示した。

5. アトピー性皮膚炎患者皮膚の真菌叢の網羅的解析

(皮膚科学) 張 恩実、宮本真由美、田嶋 磨美
坪井 良治

(明治薬大・微生物学)

杉田 隆

(明治薬大・免疫生物学)

西川 朱實

【はじめに】 アトピー性皮膚炎 (AD) 患者はセラミドバリアー機能が低下していることことから、皮膚常在微生物抗原の侵入を容易にする。AD 患者血清中には *Malassezia* 特異 IgE 抗体が産生されることから、*Malassezia* は AD の増悪因子の一つと考えられている。我々はこれまでに、非培養検出法を開発し、各種 *Malassezia* 関連皮膚疾患の *Malassezia* 叢を明らかにしてきた。AD 患者皮膚はドライスキンでありかつ pH が中性であることから、健常人に比べて特異な微生物叢を形成すると考えられる。本研究では、rRNA クローンライブラリー法を用いて、AD 患者皮膚の真菌叢を網羅的に解析した。

【材料および方法】 東京医大・皮膚科外来受診のアトピー性皮膚炎患者 9 例 (軽症・中等症・重症各 3 例) および健常人 (HS) 10 例を対象とした。テープストリッピングにより鱗屑を採取し、ここから直接 DNA を抽出した。rRNA 遺伝子の D1/D2 LSU 領域を PCR で増幅後、これをクローン化しシーケンスを行った。

【結果および考察】 約 3,500 クローンを解析した。両群とも *Malassezia* が主要構成菌種であったが、その比率は AD 群が 68% であるのに対し、HS 群は 79% であった。両群から 40 菌種が検出されたが、個体あたりの検出数は AD 群が有意に高かった。特に、AD 群からは、*Candida albicans*、*Pichia anomala* や *Trichosporon asahii* 等の日和見感染菌が HS 群よりも有意に検出された。以上の結果から AD 患者皮膚の真菌叢は多様化しており、特徴的な菌叢を形成していることが示唆された。

6. ビンカアルカロイド系抗腫瘍薬と経口アゾール系抗真菌薬併用による神経毒性発症頻度の後方視的解析

(薬剤部) 大里 洋一、可見里奈子、齊藤裕美子
宮松 洋信

(臨床腫瘍科) 横山 智央

(内科学第一) 大屋敷一馬

【目的】 ビンカアルカロイド系抗がん薬 (vinca alkaloids: VA) は造血器腫瘍の治療において key drug の 1 つであるが、チューブリン合成阻害に伴う神経系への影響により神経毒性が臨床的に問題となることが多い。一方、造血器腫瘍に対する化学療法は免疫担当細胞にも影響するため、他の癌腫に比べて抗真菌薬の予防投与が感染症発症頻度の減少に有効であると報告されている。しかしながら、経口アゾール系抗真菌薬は cytochrome P-450 3A (CYP3A) 系の阻害作用により VA の代謝・排泄を遅延させ、これらの有害事象を増強させる可能性がある。今回我々は、当院血液内科にて VA の投与を行った造血器腫瘍の患者を対象に、経口アゾール系抗真菌薬併用による麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症について後方視的な解析を行ったので報告する。

【方法】 当院血液内科外来または入院中に VA を含む化学療法を受けた患者 98 名 (360 エピソード) における、経口アゾール系抗真菌薬予防投与による麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症について、診療録および臨床検査値、薬剤指導記録を基に後方視的な調査を行った。尚、有害事象の Grade 評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0) を用いて行った。

【結果】 全症例において、grade 3 以上の麻痺性イレウスが認められた症例 (14 エピソード) 全てに vincristine (VCR) と経口アゾール系抗真菌薬の併用が認められ、特に grade 3 以上の麻痺性イレウスは itraconazole oral solution (ITCZos) 継続投与群で非投与群に比べ発症頻度が有意に増加した ($P=0.011$)。その他の神経毒性としては、grade 3 以上の便秘の発症は VCR 投与群において ITCZ (os または capsule: cap) 継続投与群が非投与群よりも有意に増加し ($P=0.031$)、grade 3 以上の末梢神経障害の発症も ITCZos 継続投与群が非投与群よりも有意に増加することが認められた ($P=0.041$)。また、経口アゾール系抗真菌薬を一時的 (VA 投与前日から投与翌日までの計 3 日間) に休薬した群と継続投与した群との比較では、麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症頻度に差は認められなかった。

【考察】 経口アゾール系抗真菌薬は CYP3A4 を強度に阻害し、VCR の代謝・排泄を遅延させたことで有害事象が増加した可能性が高いと考えられる。このため、抗真菌薬の予防投与は症例を選択し、かつ易感染状態の場合に限定する必要がある。また、各投与方法に合わせた細部にわたる薬

剤投与の調整が必要であり、これら薬剤の併用には更なる検討が必要である。実地臨床において、有害事象回避の徹底および薬剤内服のアドヒアランス向上のためには薬剤師の関わりが有益であり、薬学的視点からの介入により医療の質の向上と安全の確保が望まれる。

7. 急性前骨髄球性白血病（難治・再発性）患者に投与した亜砒酸の血液と髄液中濃度の検討

(内科学第一) 木口 亨、吉澤成一郎、北原 俊彦
赤羽 大吾、後藤 守孝、大屋敷一馬
(東京薬大・薬・臨床ゲノム生化学研究室)
吉野 雄大、袁 博、豊田 裕夫
(東京薬大・生命科学・環境動態化学研究室)
貝瀬 利一

【目的】 難治・再発性急性前骨髄球性白血病（APL）に対し、亜砒酸が投与される。一方、難治・再発性 APL の 10-30% の患者が、中枢神経への浸潤を認めるとの報告がある。ところが、亜砒酸の髄液中への移行はいまだ解明されていない。今回、われわれは亜砒酸の血液と髄液の濃度を測定する機会が得られたので、文献の考察も含め報告とする。

【症例】 症例1は、45歳男性。全身倦怠感と眼球周囲を中心とした出血傾向にて来院。WBC 41,100 と著明に増加し APL と診断。地固め3コース終了時で、骨髄は分子学的寛解となった。しかし、頭痛が出現し髄液検査施行したところ、PML-RARA 細胞の浸潤を認め、亜砒酸の静脈内投与と髄注を施行した。症例2は、36歳女性。感冒症状で近医通院中に、WBC 143,400 と著明に増加。骨髄検査から APL と診断。来院時脳出血の合併症も認めしたが、寛解導入療法行い完全寛解となった。初診時白血球数の著明高値から難治性と考え、地固め療法2コース目からは亜砒酸の静脈内投与に変更した。症例3は、47歳女性。慢性中耳炎の増悪で入院。血球減少から骨髄検査を施行。8年来の APL 再発と診断。亜砒酸による加療を開始した。

【方法】 亜砒酸の血液と髄液の測定は、学内の IRB の承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得た。亜砒酸投与前と投与開始2時間の血漿と髄液の濃度を高速液体クロマトグラフ/誘導プラズマ質量分析計（HPLC/ICP-MS）システムで測定した。

【結果と考察】 髄液中の総ヒ素濃度は、形態別ヒ素濃度の総計と等しいことがわかった。また、血漿中の亜砒酸の総ヒ素濃度は、形態別ヒ素濃度の二倍の濃度であった。血漿を高分子と低分子画分で二分した濃度は、形態別ヒ素濃度と同じであった。亜砒酸投与後、髄液中の亜砒酸濃度は 148-250 nM で、血漿中の濃度は 862-3,236 nM であった。血

中から髄液への移行が 8-17% であることがわかった。亜砒酸投与後、血漿中では As^{III} (Trivalent arsenic) 分画が主に濃度上昇するが、髄液中では MA (Methylarsonic acid) 分画であった。髄液中の亜砒酸濃度を形態別に解析した報告はなく、今回の結果は中枢神経に浸潤した APL に新しい治療戦略を提示するものと思われた。

8. 難治性緑膿菌髄膜炎に対し G-CSF を併し良好な結果を得た好中球減少を伴った XLA の一例

(小児科学) 廣瀬あかね、酒井 詠子、三浦 太郎
呉 宗憲、佐藤 智、牛尾 方信
河島 尚志、柏木 安代、武隈 孝治
(富山大学小児科) 金兼 弘和

1歳3カ月の男児、発熱と項部強直にて紹介入院。家族歴・既往歴に異常なし。髄液検査にて細胞数 10,944 と増加、糖 17 mg/dl と低下認め、化膿性髄膜炎と診断し加療開始した。後日髄液中より緑膿菌が検出された。抗生剤（CTRX、PAPM/BP）にて反応を示し髄液所見は改善するも、抗生剤中止により髄膜炎を繰り返した。入院時の検査にて IgG 350 mg/dl、Iga 4 mg/dl と低値、IgM 53 mg/dl と正常、B 細胞も低値のため、免疫異常を疑い精査を行ったところ、BTK 遺伝子に変異を認め、XLA (X-linked agammaglobulinemia) と診断した。IVIg を施行するも、緑膿菌髄膜炎は治癒せず、好中球の周期性減少を認めることから、G-CSF を併用したところ改善を認めた。現在は外来にて follow 中である。

好中球減少を伴う XLA 患者の感染に対し、G-CSF 併用も効果的であると考えられた。

9. 眼内悪性リンパ腫における液性因子の発現とその意義

(眼科学) 白井 嘉彦、奥貫 陽子、木村 圭介
若林 美宏、後藤 浩

【目的】 眼内悪性リンパ腫の診断には眼内液中の IL-10/IL-6 の測定が有用であることが知られている。一方、眼内悪性リンパ腫細胞にはケモカインレセプターである CXCR4 と CXCR5 が高発現することが知られ、本症の発症や病態には眼内におけるサイトカインやケモカインの関与が推察される。今回我々は、眼内悪性リンパ腫患者の眼内における種々のサイトカイン・ケモカインを包括的に測定、解析し、検討したので報告する。

【対象と方法】 眼内悪性リンパ腫患者に対する診断と治療を兼ねた硝子体手術の際に採取された硝子体液中の IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12p70、VEGF、Angiogenin、basic FGF、Fas Ligand、Eotaxin、GM-CSF、G-CSF、RANTES、LT- α 、Mig、