

ミニシノポジウム 「ケトライド」

ケトライドが有する抗菌力以外の作用
—マクロライドとの相違点について—

柳原克紀 大野秀明 東山康仁 宮崎義継 平潟洋一 迎 寛 河野 茂

はじめに

世界初のケトライド系抗菌薬として、テリスロマイシン (Telithromycin: TEL) が上市された。TELの基本骨格はマクロライド系薬同様マクロラクトン環であるものの細菌リボソームに対する結合親和性が高く、優れた抗菌活性を有する。近年大きな問題となっている耐性肺炎球菌に対する強い抗菌力が特徴である。非定型病原体にも有用性が高く、呼吸器感染症の治療薬として、大きな役割を果たすことが期待されている。このように抗菌活性については、多くの解析がおこなわれているが、抗菌力以外の作用については明らかにされていない。

今回我々は、緑膿菌性慢性気道感染症モデルとMRSA血行性肺感染モデルを用いて、ケトライドの新作用について *in vivo* において解析したので報告する。

緑膿菌慢性気道感染症モデル

【材料および方法】

ddy系, 6週齢, 雄, SPFマウスを用いた。菌株は、臨床分離ムコイド型緑膿菌株NUS10株を用いた。3Frの静脈用カテーテルチューブを3mmの長さで切断し、 10^8 cfu/mlに調製した菌浮遊生理食塩水中に37℃の培養室にて3日間静置した。十分に麻酔したマウスに、経口的にこの緑膿菌を付着させたチューブを挿入し、気管支内に留置することで感染を惹起した。

感染後7日目より、経口投与にて10mg/kg/日でテリスロマイシン (TEL) ならびにクラリスロマイシン (CAM) による治療を行った。対照群には生理食塩水を投与し、それぞれ7日間投与を行った。治療5日後および10日後に、肺内リンパ球を解析し、肺内生菌数は治療10日後に解析した。(Fig. 1)

Fig. 1. Material and Methods.

Bacteria: *P. aeruginosa* (mucoid type) NUS10

Animal : ddy mouse, male, 6weeks

Antibiotics: CAM (10mg/kg × 1/day :P.O.)

TEL (10mg/kg × 1/day :P.O.)



Fig. 2. The effect of TEL on the number of lymphocyte in lung with chronic respiratory infection.

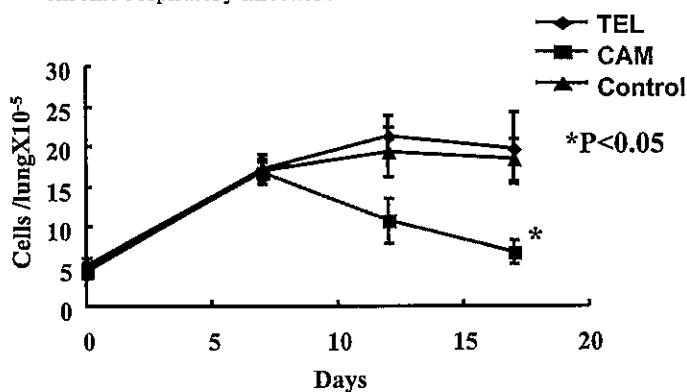
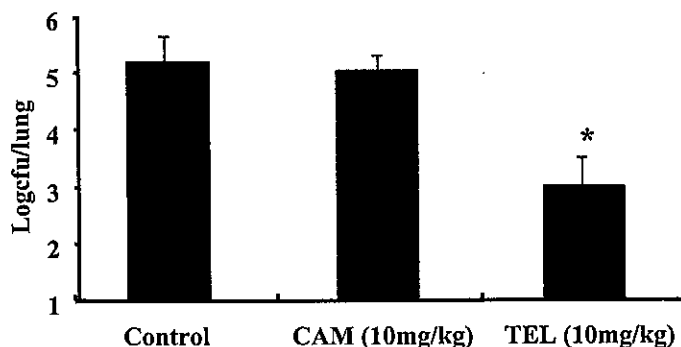


Fig. 3. The effect of TEL on the number of viable bacteria in chronic respiratory infection.



*P<0.05

【結果】

肺内リンパ球に与える効果

CAM投与群の肺内リンパ球数は、感染7日目までに 1.5×10^6 cells/lung程度まで増加した後、12日目、17日目と減少していき、17日目にはほぼ正常値に復した。これは以前の報告と合致した¹⁾。一方、TELは肺内リンパ球数に影響を与えず、対照群と同様であった。(Fig. 2)

肺内生菌数に与える効果

対照群およびCAM投与群の肺内生菌数は $5 \log$ -cfu/lung程度であったが、TEL投与により、 $3 \log$ -cfu/lungまで減少した。(Fig. 3)

MRSAおよび血行性肺感染モデル

【材料と方法】

実験動物はddY系、6週令、雄、SPFマウスを用いた。菌株は臨床分離MRSA (NUMR101株)を用いた。寒天培地に於て24時間培養後、生理食塩水に浮遊させ 10^9 cfu/mlに調製し、4% Agar noble (DIFCO)と混合した。これを攪拌中の氷水中に急速に注入することにより、菌を封入したagar beadsを作製した。このようにして作製したagar beadsをマウスの尾静脈より接種しMRSA血行性肺感染モデルを作成した²⁾。感染後24時間前より、TEL(0~200mg/kg)およびCAM(0~200mg/kg)を1日1

回7日間経口投与した。治療終了の12時間後にマウスの肺を摘出し、肺内の生菌数を比較した。対照群には生理食塩水を投与した。

【結果】

対照群の肺内生菌数は 10^7 CFU/lung程度であったが、TEL (200mg/kg) およびCAM (200mg/kg) 投与により、 10^5 CFU/lung程度まで減少した。

【考案】

マクロライド系薬は、慢性気道感染症における生体への抗炎症作用、菌体に対する病原因子抑制ならびにバイオフィーム破壊作用などの新作用が明らかにされており、数多くの基礎的ならびに臨床的報告が行われている。しかしながら、ケトライドの新作用に関してはほとんど報告がなく、抗菌力以外の作用は乏しいのではないかとの意見も多い。そこで、我々は緑膿菌慢性気道感染症モデルおよびMRSA血行性肺感染モデルを用いて、TELの新作用に関して解析した。

肺内リンパ球数に関しては、CAMが減少させたのに対して、TELはまったく効果を示さなかった。このことは、緑膿菌慢性気道感染症モデルにおいては、抗炎症作用がないとする意見を支持するものであった。しかしながら、CAMが肺内生菌数に影響を与えなかったのに比し、TELは肺内生菌を対照群の100分の1程度に減少させた。このことはMICから判断すると抗菌力ではなく、他の作用が働いたものと考えられた。本モデルはバイオフィーム関連慢性気道感染モデルであり³⁾、バイオフィームを抑制することで、生菌数が減少した可能性がある。CAMの高用量投与で、生菌数が減少することも既に報告しており⁴⁾、TELでは低用量でもその作用が認められたのかもしれない。

MRSA血行性肺感染モデルで、TELとCAMの両方が肺内生菌数に効果が認められたことは、ブドウ球菌のコアグララーゼ産生が抑制されたために、肺組織に定着・増殖ができなかったものと予想された。

今回の解析では、TELは生体側に与える抗炎症作用は認めないものの、バイオフィームや菌体外酵素に与える効果は、マクロライド系抗菌薬より、同等か強いことが示唆された。今後の解析でTELに関する抗菌薬以外の作用が明らかになることが期待される。

参考文献

- 1) YANAGIHARA K., TOMONO K., SAWAI T., HIRAKATA Y., KADOTA J., KOGA H., TASHIRO T., KOHNO S.: Effect of clarithromycin on lymphocyte in chronic respiratory *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155: 337~342, 1997
- 2) SAWAI T., TOMONO K., YANAGIHARA K., YAMAMOTO Y., KAKU M., HIRAKATA Y., KOGA H., TASHIRO T., KOHNO S.: Role of coagulase in a murine model of hematogenous pulmonary infection induced by intravenous injection of *Staphylococcus aureus* enmeshed in agar beads. *Infect Immun.* 65: 466~471, 1997
- 3) YANAGIHARA K., TOMONO K., SAWAI T., KUROKI M., KANEKO Y., OHNO H., HIGASHIYAMA Y., MIYAZAKI Y., HIRAKATA Y., MAESAKI S., KADOTA J., TASHIRO T., KOHNO S.: The combination therapy for chronic respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with biofilm formation. *J. Antimicrob. Chemother.* 46: 69~72, 2000
- 4) YANAGIHARA K., TOMONO K., IMAMURA K., KANEKO Y., KUROKI M., SAWAI T., MIYAZAKI Y., HIRAKATA Y., MUKAE H., KADOTA J., KOHNO S.: Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 867~870, 2002