

ミニシンポジウム 「ケトライド」

討議総括

門田淳一

ケトライド系抗菌薬であるテリスロマイシンは、呼吸器感染症で最も一般的に認められる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* および A, C, G 群 *Streptococcus* ならびに非定型肺炎を引き起こす *M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp. および *Legionella* spp. に対して抗菌力を有し、またペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) やマクロライド耐性肺炎球菌に対しても良好な抗菌力を発揮するため、市中感染症の外來治療薬として大いに期待されている新規抗菌薬である。一方、ケトライドの抗炎症作用に関しては、FMLP や PMA 刺激好中球からの活性酸素産生の抑制、LPS 刺激単球からの TNF- α , IL-1 α 産生抑制、および Shiga toxin 刺激単球からの IL-6, IL-8 産生抑制が報告されているにすぎず、14 員環マクロライドと同様の抗炎症作用をもつかどうかについては明らかでない。本シンポジウムでは、3 施設からケトライドの抗菌力以外の作用について報告があり、最後に東邦大学の中田絏一郎先生より特別発言をいただいた。

1) 鹿児島大学の牛飼先生より、ヒト鼻茸由来線維芽細胞からの IL-8 産生に対するテリスロマイシンの影響についてのご報告があった。同細胞をテリスロマイシンで 24, 48 時間前処置後、IL-1 β で刺激し産生される IL-8 は、蛋白レベルおよび mRNA レベルにおいて有意な抑制効果はみられず、また NF- κ B の活性化にも影響を与えなかった。これは同様の実験系で抑制効果を発揮したクラリスロマイシンと異なる結果であった。

2) 昭和大学の許先生からは、T 細胞からのサイトカイン産生に及ぼすテリスロマイシンの影響が報告された。テリスロマイシンは 0.5~2.0 μ g/ml の濃度で、OKT3 と抗 CD28 抗体で刺激されたヒト末

梢血 CD4 陽性 T 細胞からの IFN- γ , IL-4, IL-5 産生に影響を与えなかったが、ロキシスロマイシン、アジスロマイシンはこれらサイトカインの産生を抑制した。

3) 長崎大学の柳原先生からはマウス *in vivo* モデルを用いた検討結果が報告された。緑膿菌慢性気道感染症モデルでの検討では、既に報告されているクラリスロマイシンと異なり、テリスロマイシンは BAL 中のリンパ球集積を抑制せず、また CD4/8 比にも影響を与えなかったが、菌数の低下が認められた。この菌数低下は、バイオフィルムの抑制作用による可能性があることを示唆した。MRSA 血行感染症モデルでの検討でも、テリスロマイシンは MRSA の菌数を減少させる効果がみられ、これは *in vitro* の検討からクラリスロマイシンと同様に MRSA の coagulase titer の抑制による可能性を示唆した。結論として、テリスロマイシンは抗炎症作用はないと考えられるが、菌側に対して抗菌活性以外の作用を有する可能性があることを示唆した。

これらを踏まえて、中田先生より、テリスロマイシンは明らかな抗炎症作用はなく、14, 15 員環系マクロライドのように安易に少量長期療法に用いることは耐性菌抑制の観点からも厳に慎むべきであり、また急性上気道炎や感冒に対しての使用も慎むべきで、優れた抗菌力を維持させるためにも大事に使用していただきたいとの発言があった。今後は、テリスロマイシンの位置付けを明確にする上でも、製薬会社の協力を得てさらに抗炎症作用についての知見を集積することが望まれる。