

原田達彦 論文内容の要旨

主 論 文

Premedication with Clarithromycin Is Effective against Secondary Bacterial Pneumonia during Influenza Virus Infection in a Pulmonary Emphysema Mouse Model

論文タイトル和訳: 肺気腫マウスモデルにおけるインフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎に対し、クラリスロマイシンの前投与は有効である

(著者名; 原田達彦, 石松祐二, 原 敦子, 森田十和子, 中島章太, 角川智之, 坂本憲穂, 小佐井康介, 泉川公一, 柳原克紀, 迎 寛, 河野 茂)

(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016
Sep;358(3):457-63)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員: 泉川公一教授)

緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は 2012 年に世界の死因第 3 位となったが、COPD の増悪因子としてインフルエンザなどのウイルス感染や肺炎球菌などの細菌感染合併が知られている。また、2009 年の新型インフルエンザ流行時にはハイリスク疾患として COPD が挙げられ、死亡者の中に多くの COPD 患者が存在していた。また、1918 年のスペイン風邪 (インフルエンザ世界的大流行) に関する解析で、ほとんどの死亡例に細菌性肺炎の合併を認めるなど、COPD 患者に対してインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。また、近年、クラリスロマイシン (CAM) などのマクロライド系抗菌薬は、抗菌活性以外にも抗炎症作用、免疫調節作用、さらには一部のウイルスに対する抗ウイルス作用などが報告され、さらに COPD の増悪抑制効果や生活の質 (QOL) 改善などの報告も認める。今回、我々はインフルエンザおよび肺炎球菌を重複感染させた肺気腫マウスモデルに対する CAM の効果についての検討を行った。

対象と方法

生後 8-9 週の雄性 C57BL/6J マウスに対し、Day-21 にブタ膵臓由来エラストアーゼを気管内投与し、肺気腫マウスモデルを作成した。21 日後の Day0 に 1×10^4 TCID₅₀/mouse のインフルエンザウイルス (A/PR8/34:H1N1) を経鼻投与し、4 日後の Day4 に 1×10^6 CFU/mouse の CAM 高度耐性肺炎球菌 (NU4471 株) を経鼻投与し、これを二次性細菌性

肺炎肺気腫マウスモデルとした。

- ① このモデルに対して CAM(200mg/day)をインフルエンザ感染後の Day1 から投与開始した感染後投与開始群と、Day-4 から投与開始した感染前投与開始群に分け、それぞれの生存期間を観察した。
- ② 感染前投与開始群の Day6(肺炎球菌感染 2 日後)における肺病理組織像の検討および肺内生菌数の測定を行った。
- ③ 肺組織内に到達した CAM の肺炎球菌に対する直接的な抗菌活性を調べる目的で、CAM を投与したマウスの肺ホモジネートを塗布したペーパーディスクを用いて、血液寒天培地における肺炎球菌に対する阻止円の測定を行った。
- ④ 感染前投与開始群の Day4 における肺内ウイルス量の定量、気管支肺胞洗浄(BAL)の検討、ELISA による BALF 上清中のサイトカイン測定を行った。

結 果

感染後投与開始群ではCAM投与群と非投与群間で生存期間に有意差は認められなかったが、感染前投与開始群ではCAM投与群は非投与群と比較して有意に生存率の改善を認めたため、CAMの前投与により生存率が改善したと考えられた。感染前投与開始群の Day6(肺炎球菌感染 2 日後)における病理組織像では、CAM非投与群では気道内や気道周囲への好中球を主体とした炎症細胞浸潤が認められたが、CAM投与群ではそれらが抑制される傾向を認めた。Day6における肺内生菌数では、CAM耐性肺炎球菌を使用したにも関わらずCAM投与群では非投与群と比較して有意に生菌数が抑えられていた。しかし、マウスの肺ホモジネートを塗布したペーパーディスクは、NU4471 株に対しては阻止円の形成を認めなかったため、CAMは肺組織内でNU4471 株に対する直接的な抗菌活性を有しないものと考えられた。Day4(肺炎球菌感染日)における肺内ウイルス量はCAM投与群と非投与群間で差は認めなかった。Day4における気管支肺胞洗浄の検討では、CAM投与群で好中球数が有意に抑えられていた。また、Day4におけるBALF上清中のサイトカイン測定では、Type-2インターフェロン(IFN)であるIFN- γ が有意に抑えられていた。Type-1 IFNであるIFN- α 、IFN- β においては有意差を認めなかったものの同様の傾向が認められた。インターロイキン(IL)-4、macrophage inflammatory protein (MIP)-2、IL-10、IL-12においては差を認めなかった。

考 察

二次性細菌性肺炎肺気腫マウスモデルに対し、CAMを前投与することで生存率が改善し、Day6における肺炎像や肺内生菌数も抑えられていた。CAMの直接的な抗菌活性は認めず、Day4における肺内ウイルス量もCAM投与群と非投与群間で差を認めなかった。今回CAM投与群で生存率が改善した機序として、非投与群と比較してCAM投与群でBALF中の好中球数およびIFN- γ の上昇が抑えられていたことが影響した可能性が示唆された。IFNはウイルス感染、細菌感染において重要かつ複雑な役割を有している。Type-1 IFN(IFN- α 、 β)はウイルスに対する感染免疫に関わっているが、インフルエンザ後に上昇したType-1 IFNは肺炎球菌に対する感受性を高めるという報告があり、Type-2 IFN(IFN- γ)も同様に抗ウイルス作用を持つが、IFN- γ もインフルエンザ感染により高発現した場合、細菌感染の初期のクリアランスを低下させると言われている。今回、CAM投与群においてIFN- γ が低下していたことが肺炎球菌生菌数を抑え、さらには生存率を改善させた可能性が示唆された。