

〈総 説〉

感 染 症 と 宿 主 反 応

三鴨廣繁^{1,2)}・山岸由佳²⁾・松原茂規³⁾

¹⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

²⁾ 愛知医科大学病院感染症科

³⁾ 松原耳鼻いんこう科医院

(2013年10月11日受付)

従来の感染症治療では抗菌薬は細菌を殺菌することが主目的とされてきた。しかし、今回示した実験結果や臨床成績は、マクロライド系薬が細菌だけでなく宿主にも働きかけることで感染症を制御している可能性を示唆するものである。つまり、感染症治療は細菌に対する殺菌作用だけでなく、細菌の病原性発現を抑制すること、さらには宿主の過剰な免疫反応を抑えるという抗炎症作用まで含めた新しい考え方も重要であることが明らかになってきていると考える。マクロライド系抗菌薬クラリスロマイシンは代表的な炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン (IL)-8の産生を抑制することにより気道局所への好中球の浸潤を抑制する。この抑制は免疫抑制効果ではなく、過剰になった免疫能を正常レベルに戻す免疫調節作用を介した抗炎症作用であることが示唆された。

緒言

近年、感染症治療において、細菌等の微生物を殺菌するだけでなく、宿主に対する作用も重要と考えられるようになってきた。すなわち、感染症治療は菌を殺すだけでなく、菌の病原性を抑えること、さらに宿主の過剰な免疫反応を抑える、つまり抗炎症作用まで含めた新しい考え方が重要である。

我々は、ヒト肺胞上皮細胞を用いてインターロイキン (IL)-8産生を観察し、また、ラットでIL-8様因子による好中球の遊走作用を観察した。さら

に、マクロライド系薬のクラリスロマイシン (CAM) を添加することでIL-8産生が抑制された。本稿ではCAMの宿主に対する作用を解説する。

生体の感染防御機構

生体は、感染に対して各種の防御機構を有する。皮膚や粘膜が病原体の侵入を防ぎ、補体等の液性因子や病原体非特異的な自然免疫があり、そして病原体に特異的に誘導される液性免疫や獲得免疫がある。

自然免疫機構

病原体が体内に侵入すると自然免疫が速やかに働き、ほとんどの病原微生物は排除される。IL-8のようなケモカインや炎症性サイトカインによって、好中球やマクロファージなどの食細胞が活性化し、種々のレセプターを介して病原微生物を貪食し、炎症性サイトカインであるIL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、腫瘍壊死因子 (TNF)- α とケモカインを産生して生体を防御する。

炎症反応に関係する IL-8 産生と 好中球の遊走

炎症とは、感染した原因微生物を排除する免疫反応である。この炎症がどのようにして起こるのかを *in vitro* 試験で確認した。

細胞はヒト肺胞上皮細胞株である A549 を用いた。ヒト肺胞上皮細胞を用いた理由は、呼吸器の上皮細胞は細菌と接する最前線の細胞であるため、炎症反応を引き起こす役割も有していることによる。ヒト肺胞上皮細胞に菌体成分である lipopolysaccharide (LPS) (*Escherichia coli* O111:B4) を添加した。また、同時にタンパク輸送阻害薬であるモネンシンを添加して IL-8 の細胞外への放出を防いだ。3 時間後に細胞を固定し、抗ヒト IL-8 抗体染色によって IL-8 を蛍光標識し、蛍光顕微鏡で観察した。すると核の周囲のゴルジ体に炎症性サイトカインの IL-8 が染色された (図 1)。このような上皮細胞の刺激による炎症性サイトカインの産生が、炎症反応の第一段階である。

細菌が気道に侵入すると、上皮細胞は細菌の細胞壁などの菌体成分を認識して IL-8 を産生する。IL-8 によって、感染部位に好中球が遊走し、細菌を貪食、排除する。この一連の働きが炎症反応である。

次に、IL-8 が炎症反応の中心となる好中球を遊走させ、活性化させることを、ラット腸間膜を用い

て確認した。ラット腸間膜の血管に、ラットの IL-8 様因子である cytokine-induced neutrophil chemo-attractant-1 (CINC-1) を滴下した。すると好中球が血管内皮に接着し、血管の外に出てくるのが観察された (図 2)。IL-8 様因子が存在するということは、細菌の侵入を意味し、侵入した細菌を排除するために組織に好中球が浸潤したのである。ここに活性酸素検出試薬である aminophenyl fluorescein (APF) を添加した。蛍光顕微鏡で観察してみると、好中球が活性酸素を産生していることが観察できた (図 3b)。好中球は活性酸素によって細菌を殺菌する。また、過剰な反応は組織破壊に繋がる。今回の試験において、我々は激しい好中球浸潤によって出血が起きていることが観察できた (図 3c)。

好中球の活性化と組織傷害

炎症反応が過剰になると、好中球の産生する活性酸素やエラスターゼによって組織が傷害されてしまう。肺炎や気管支炎などの呼吸器感染症は、炎症による組織破壊が病態を悪化させているといえる。

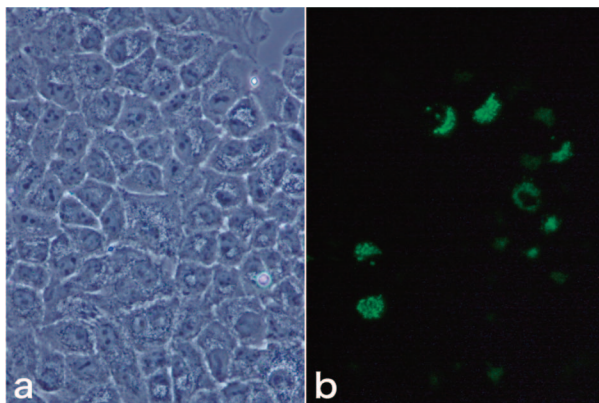
我々は、好中球の活性化についても実験を行った。ラット腹腔へのカゼイン投与によって誘導した好中球を採取し、*in vitro* において菌体成分である LPS と細菌性ペプチド formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) で刺激した。APF を添加して蛍光顕微鏡で見ると、好中球が活性酸素を産生していることが観察できた (図 4)。好中球はこの活性酸素によって貪食した菌を殺菌する。

しかし、好中球は刺激によって活性酸素を産生したが、炎症部位では炎症性サイトカインなどの刺激因子が持続的に存在しており、好中球の活性化も持続する。その結果、活性酸素やエラスターゼによって組織が傷害されることになる。

そこで、過剰な免疫反応を抑える方法として、抗炎症作用があることが知られているマクロライド系抗菌薬 CAM の作用を検討した。IL-8 は感染

図1. ヒト肺胞上皮細胞株のLPS添加によるIL-8産生

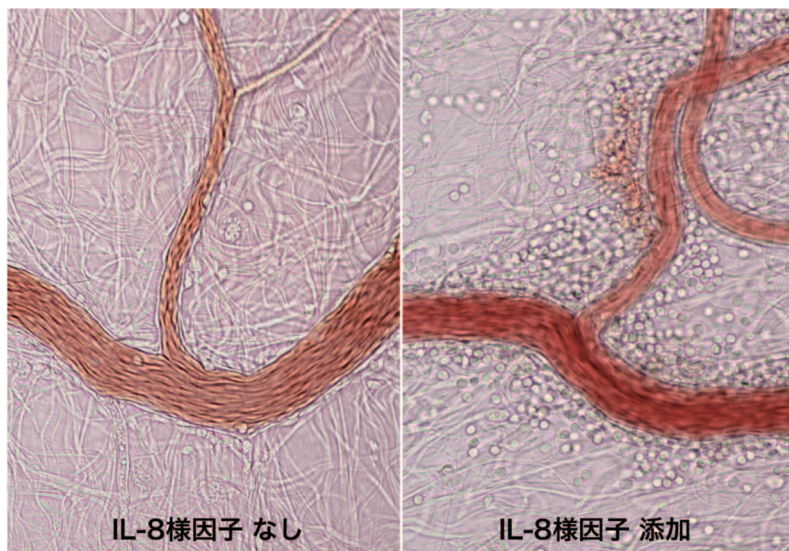
ヒト肺胞上皮細胞株A549 (a) に菌体成分であるLPS (*E. coli* O111:B4) を添加した。3時間後に抗ヒトIL-8抗体染色によってIL-8を蛍光標識し、蛍光顕微鏡で観察した。核の周囲のゴルジ体に炎症性サイトカインのIL-8が染色された (b)。



撮影：株式会社タイムラプスビジョン

図2. ラット腸間膜の血管におけるIL-8様因子による好中球の浸潤

ラット腸間膜の血管に、ラットのIL-8様因子であるCINC-1を滴下した。すると好中球が血管内皮に接着し、血管の外に出てくるのが観察された。



撮影：株式会社タイムラプスビジョン

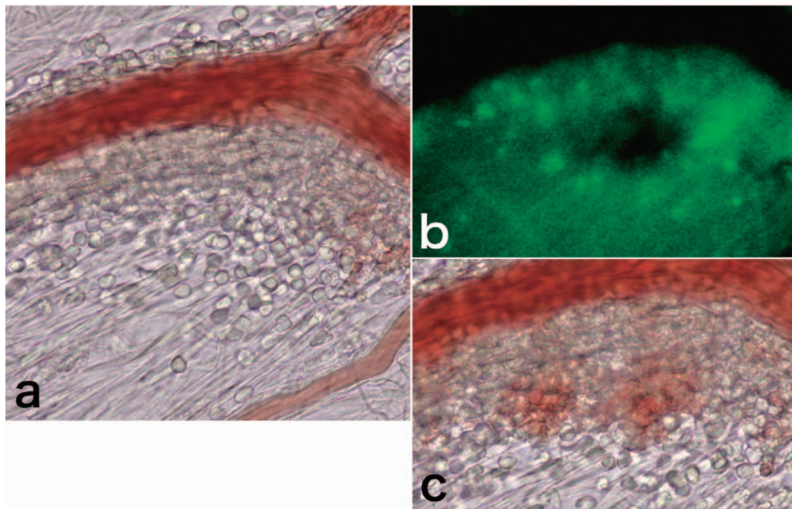
防御の際に重要な因子であるが、過剰に持続すると、好中球の集積が持続し、組織傷害を起こす。CAMは過剰なIL-8産生を抑制することが報告されている¹⁾。

ヒト肺胞上皮細胞株A549を菌体成分LPSで刺

激し、細胞を固定した後IL-8を抗体染色したところ、細菌のLPSにより刺激を受けたA549細胞からIL-8が産生されたことが観察された。一方で、48時間前からCAMを作用させた上でLPSを添加した細胞では、IL-8染色による蛍光が少なくなっ

図3. 好中球浸潤による活性酸素産生と出血

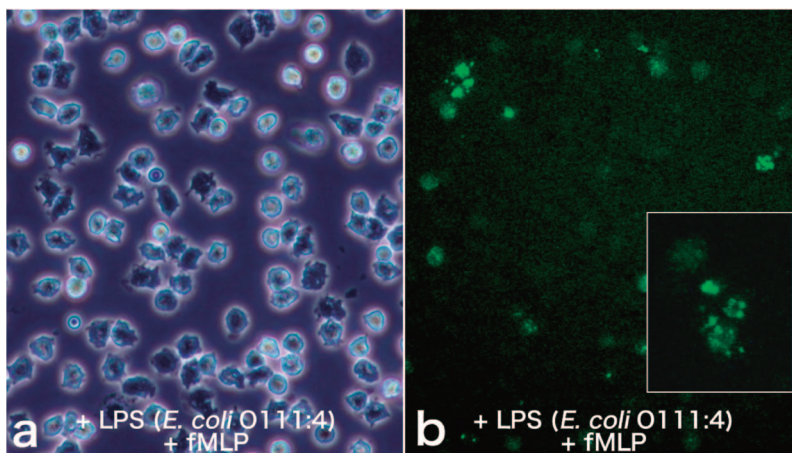
好中球が組織に浸潤している (a)。そこで好中球が活性酸素を産生しているのを蛍光顕微鏡で見た (b)。また、激しい好中球浸潤によって出血が起きた (c)。



撮影：株式会社タイムラプスビジョン

図4. 好中球の活性酸素産生

ラット腹腔へのカゼイン投与によって誘導した好中球を採取し、*in vitro*において菌体成分であるLPSと細菌性ペプチドfMLPで刺激した。APFを添加して蛍光顕微鏡で見ると、好中球が活性酸素を産生していることが観察できた。



撮影：株式会社タイムラプスビジョン

ていた (図5)。つまり、CAMによって上皮細胞A549からのIL-8産生が抑えられたことが観察された。CAMはIL-8の産生を抑えることで好中球の集積^{2,3)}や活性酸素の産生を抑えること^{4,5)}が報告されている。

CAMの臨床での抗炎症作用

我々は、慢性の子宮内感染である子宮留膿症に対し、CAMの臨床的効果、および子宮内膜における免疫学的反応についてヒトで検討しているので報告する⁶⁾。

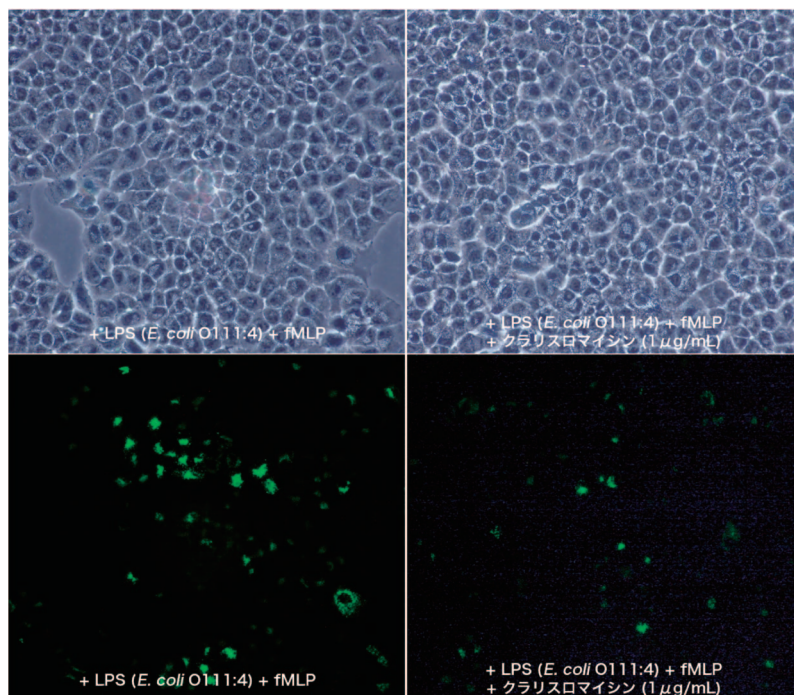
子宮留膿症の患者に対し、マクロライド少量長期療法として、1日1回200mgを4ヵ月間投与した。子宮内容物を採取し、懸濁液を調整し、好中球、好中球遊走因子としてIL-8を、CAM投与前

後で測定した。

IL-8濃度については、健常女性群と子宮留膿症患者群では、子宮留膿症患者群の方がIL-8の増加があり、CAM投与により有意にIL-8濃度の減少

図5. ヒト肺胞上皮細胞のIL-8産生とCAMによる抑制

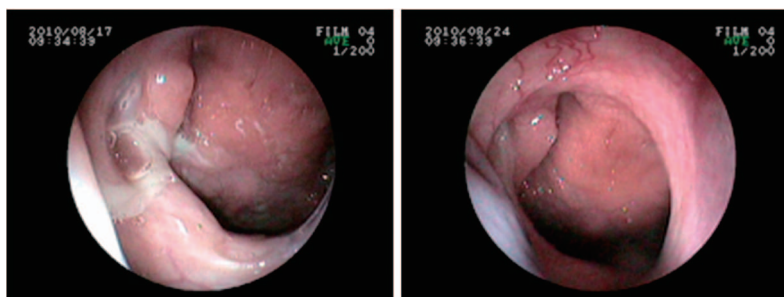
ヒト肺胞上皮細胞株A549を菌体成分LPSで刺激。IL-8を抗体染色するとIL-8が産生されたことが観察された(左)。一方で、48時間前からCAMを作用させた上でLPSを添加した細胞では、IL-8染色による蛍光が少なくなっていた(右)。



撮影：株式会社タイムラプスビジョン

図6. 急性中耳炎を伴った急性鼻副鼻腔炎の患者でキノロン系薬治療後にCAM治療を行ったところ良好な治療効果を認めた症例の中耳所見

初診時の中耳炎は重症(左)。GRNXを7日間投与後、CAM 200mg/日を7日間投与した。第16病日の中耳の所見は、鼓膜に痂皮が付着しているが混濁はわずかであり、鼻腔の所見も膿性鼻汁、後鼻漏を認めず、治癒したと判断した(右)。



を認めた。また、子宮留膿症患者群で、子宮内容物において好中球数とIL-8濃度に相関関係が認められた。

慢性炎症部位である子宮内膜への好中球の浸潤を抑制することが、CAMの子宮留膿症に対する作用機序の一つとして考えられた。

また、臨床的所見に対してもCAMの作用が認められている。我々は、急性中耳炎を伴った急性鼻副鼻腔炎の患者で、キノロン系薬治療後にCAM治療を行ったところ、きわめて良好な治療効果を認めた症例を経験している。

症例は32歳女性。主訴：右耳痛。既往歴：左慢性中耳炎（鼓膜穿孔）。家族歴：子供が3歳で通園中。現病歴：5日前に膿性鼻汁があった。2日前から右耳の激痛があり、右耳閉塞も伴っていたため、市販の鎮痛薬（詳細不明）を服用していた。平成22年8月9日松原耳鼻いんこう科医院を受診した。体温は37.5℃であった。初診時の中耳の所見は、小児急性中耳炎診療ガイドラインに従うと、耳痛2点、発熱0点、不機嫌1点、発赤2点、膨隆8点、耳漏0点、光錐4点、計17点で重症と診断された。鼻腔の所見は、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドラインに従うと、鼻漏2点、頬部痛1点、鼻汁・後鼻漏4点、計7点で重症と診断された。鼻咽腔からpenicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) (ムコイド型) 3+および β -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* 2+が検出された。キノロン系薬ガレノキサシン (garenoxacin: GRNX) を7日間投薬したところ、第4病日には鼓膜腫脹が軽快した。鼻腔は、膿性鼻汁、後鼻漏を認めた。第9病日の中耳の所見は、鼓膜混濁は残るが、ほぼ正常となった。鼻腔の所見で後鼻漏を軽度で認めたため、CAM 200mg/日を7日間投薬した。第16病日の中耳の

所見は、鼓膜に痂皮が付着しているが混濁はわずかであった。また、鼻腔の所見も膿性鼻汁、後鼻漏を認めず、治癒したと判断した（図6）。本症例はキノロン系薬治療後に残存する所見に対してCAMが臨床的に有効であった症例であるが、CAMの作用は抗菌力以外の作用によるものであると考えている。

まとめ

我々はCAMがIL-8産生を抑制することにより、気道局所への好中球の浸潤を抑制することを観察した。CAMには免疫調節作用を介した抗炎症作用があることが示唆され、宿主にも働きかけることで感染症を制御している可能性が示唆された。

文献

- 1) ABE, S. *et al.*: Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 22: 51~60, 2000
- 2) 榎本冬樹, 他: ラット好中球接着分子発現に対するマクロライド剤の影響. *Jpn. J. Antibiotics* 52 (Suppl. A): 131~133, 1999
- 3) 磯野一雄, 他: 気道粘膜への好中球浸潤ならびにICAM-1発現に対するマクロライドの影響. *呼吸* 17 (Suppl. 2): 43~45, 1998
- 4) 赤松浩彦, 他: クラリスロマイシンの活性酸素に及ぼす影響. *診療と新薬* 32: 883~886, 1995
- 5) BORSZCZ, P. D. *et al.*: Effects of clarithromycin on inflammatory cell mediator release and survival. *Chemotherapy* 51: 206~210, 2005
- 6) 佐藤泰昌, 他: 子宮留膿症に対するクラリスロマイシン少量長期投与療法の効果. *Jpn. J. Antibiotics* 53 (Suppl. A): 109~111, 2000