

スーパー抗原毒素によるサイトカイン異常産生の マクロライド系抗菌薬による抑制

伊藤 岳司・坂本 泰子・篠崎 洋
田島 陽介・番場 景子・吉田 邦彦
新潟大学医学部4年

中川 沙織・種池 郁恵・小塩 精一
梅香 満・山本 達男
指導：細菌学教室

Inhibitory Action of Macrolides against Cytokine Production in Superantigenic Toxin - Stimulated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells

Takeshi ITO, Yasuko SAKAMOTO, Hiroshi SHINOZAKI,
Yousuke TAJIMA, Keiko BANBA and Kunihiko YOSHIDA

School of Medicine, Niigata University

Supervisor: Saori NAKAGAWA, Ikue TANEIKE, Seiichi KOJIO

Mitsuru UMEKA and Prof. Tatsuo YAMAMOTO

Department of Bacteriology

Abstract

Methicilin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) produces toxic shock syndrome toxin (TSST) - 1, which causes secretion of inflammatory cytokines from human peripheral blood mononuclear cells leading to shock. We found that macrolides, especially azithromycin, significantly reduces the secretion of cytokine (tumor necrosis factor - α) in these TSST - 1 - stimulated blood cells.

Reprint requests to: Prof. Tatsuo YAMAMOTO
Division of Bacteriology
Department of Infectious Disease
Control and International Medicine
Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市旭町通り 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
細菌学分野 山本 達男

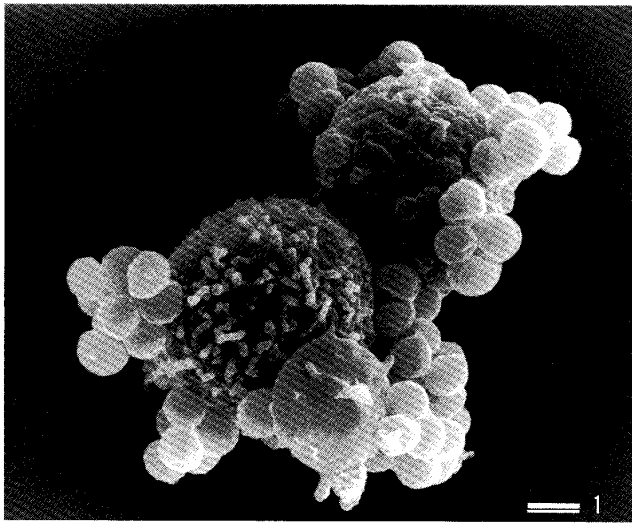


図1 ヒト末梢血単核球に感染する MRSA
数字, μm

はじめに

メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) はグラム陽性球菌で, 院内感染の主要な原因細菌である。MRSA の多くはスーパー抗原毒素 (toxic shock syndrome toxin [TSST]-1 など) を産生する。スーパー抗原毒素は末梢血球から炎症性サイトカインを異常産生させることで深刻なショックを惹起する¹⁾。新生児の場合には, 新生児 TSS 様発疹症 (neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease, NTED) を発症させることがある²⁾。MRSA 感染症の治療には抗菌剤 (アルベカシン, バンコマイシン, テイコプラニン) が用いられているが, スーパー抗原毒素性疾患に対する合理的な治療方法は確立していない。本研究ではスーパー抗原毒素による高サイトカイン血症をマクロライド系抗菌剤で制御する可能性について検討した。

方 法

ヒト末梢血単核球は, ボランティアの末梢血から Ficoll-Conray gradient centrifugation 法を用いて分離した。MRSA は新潟大学医学部附属病院の

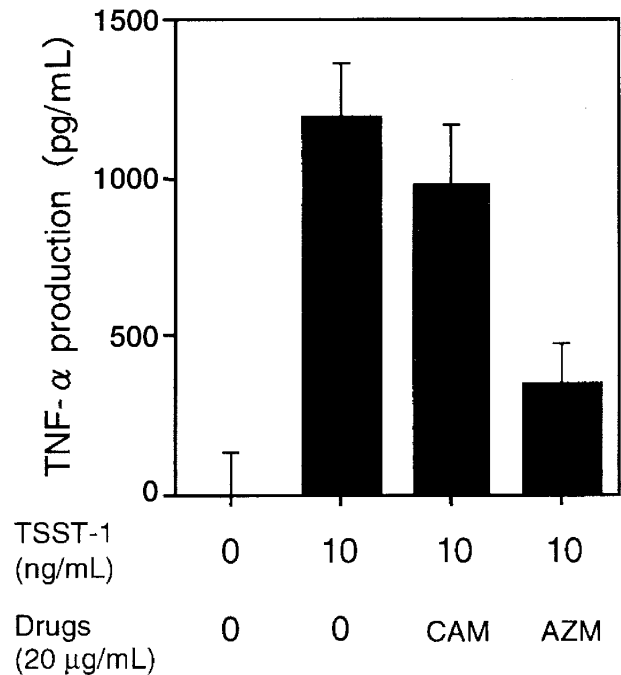


図2 TSST-1 で刺激したヒト末梢血単核球からの炎症性サイトカインの誘導とマクロライド系抗菌剤による阻害

院内感染より分離した株を用いた。電子顕微鏡解析では, 末梢血単核球に MRSA を 3 時間感染させ, グルタルアルデヒドで固定後, 走査型電子顕微鏡を用いて観察した。TSST-1 活性の測定では, 末梢血単核球 (5×10^5 cells/ml) に TSST-1 (10 ng/ml) を加えて 48 時間培養後, ELISA 法を用いて培養上清中の TNF- α を測定した。抗菌剤による阻害効果をみる実験では, 薬剤を $20 \mu\text{g/ml}$ の濃度で加えて反応後, 同様に TNF- α を測定した。

結 果

MRSA は, ヒト血球に対して強い感染性を有していた (図 1)。ヒト末梢血単核球にスーパー抗原毒素 (TSST-1) を作用させると炎症性サイトカイン TNF- α を強く誘導した (図 2)。このようなサイトカイン誘導系に抗菌剤を投与したところクラリスロマイシン (CAM) では 18.2%, アジスロマイシン (AZM) では 71.3% の TNF- α

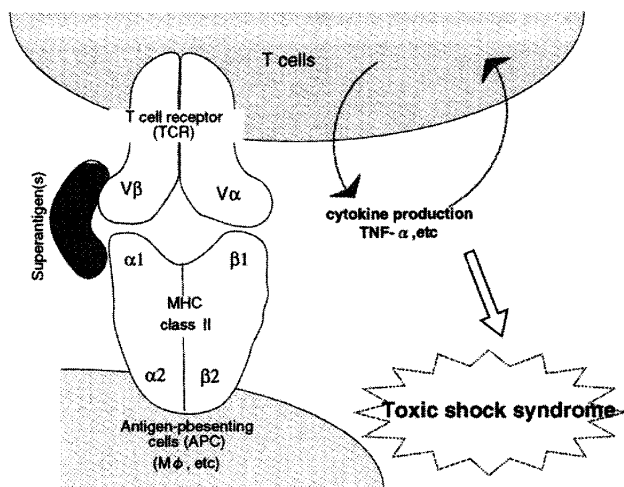


図3 TSST-1によるヒト末梢血単核球からの炎症性サイトカイン誘導のモデル

誘導阻害効果が確認された ($p < 0.05$).

考 察

MRSAは院内感染の主要な原因菌の一つで、敗血症などの深部感染症の原因となる。今回の実験ではMRSAがヒト末梢血単核球に強く感染することを確認した。

黄色ブドウ球菌の多くはTSST-1産生株である。TSST-1は炎症性サイトカインであるTNF- α 、IFN- γ 、IL-2などを誘導させて強い全身性ショックをひきおこし、深刻で予後不良の疾患を惹起する(図3)。TSST-1による全身性ショックに対する治療としては輸液療法を含む対症療法が中心となる。

グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌(いわゆる

るO157)の場合にも、志賀毒素による高サイトカイン血症とそれに続く溶血性尿毒症症候群(HUS)が問題となっているが、マクロライド系抗菌剤であるアジスロマイシンが強く志賀毒素による高サイトカイン血症を抑制し、志賀毒素投与マウスに対して延命効果を示すことを明らかにしてきた³⁾。

本研究では、グラム陽性菌がつくるスーパー抗原毒素による炎症性サイトカイン誘導をマクロライド系抗菌剤が抑制することを見いだした。マクロライド系抗菌剤としてクラリスロマイシンとアジスロマイシンを用いたがアジスロマイシンの方がより顕著な抑制効果を示した。アジスロマイシンはグラム陰性菌とグラム陽性菌の毒素性高サイトカイン血症を広く抑制する可能性がある。

文 献

- 1) Li H, Llera A and Mariuzza RA: Structure - function studies of T - cell receptor - superantigen interactions. *Immunol Rev* 163: 177 - 186 1998.
- 2) Takahashi N, Nishida H, Kato H, Imanishi K, Sakata Y and Uchiyama T: Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet* 51: 1614 - 1619 1998.
- 3) Ohara T, Kojio S, Taneike I, Nakagawa S, Gondaira F, Tamura Y, Gejyo F, Zhang HM and Yamamoto T: Effects of azithromycin on Shiga toxin production by *Escherichia coli* and subsequent host inflammatory response. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3478 - 3483 2002.