

Yoshimura K, Miki M and Ito M: The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis 45: 347-351, 2007.

- 6) Totani T, Nishiuchi Y, Tateishi Y, Yoshida Y, Kitanaka H, Niki M, Kaneko Y and Matsumoto S: Effects of nutritional and ambient oxygen

condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* via altered glycolipid expression. Sci Rep 7: 41775, 2017.

- 7) DeJesus MA, Ambaduoudi C, Baker R, Sasseti C and Ioegeer TR: TRANSIT-A software tool for Himar1 TnSeq Analysis. PLoS Comput Biol 11: e1004401, 2015.

2 耐性菌への新たなアプローチ—抗菌薬腎障害の解決

青木 信将

新潟大学医歯学総合病院 救急科

Nobel Approach Against Antimicrobial Resistance; Inhibition of the Nephrotoxicity Induced by Antimicrobials

Nobumasa AOKI

Division of Emergency and Critical Care Medicine Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science

キーワード：メガリン，シラスタチン，腎障害

緒 言

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延が世界的な問題となっている。しかし、効果的な薬剤の開発については滞っており、限られた治療薬を適正に使用することが重要となっている。治療手段が限定されることは、一方で有害事象の発現にもつながっており、中でも抗菌薬腎障害はしばしば問題となる。多剤耐性グラム陰性菌感染が社会問題となったのは記憶に新しいが、その特効薬といえるコリスチンでは高率な腎障害発症が報告されている。また、MRSA 感染症に対するキードラックであるバンコマイシンについても腎毒性は臨床上の課題となっている。腎障害の軽減が高用量使用

など新たな治療戦略につながると考え検討を行った。

近位尿細管に発現するエンドサイトーシス受容体であるメガリンに注目した。メガリンは糸球体濾過された物質の再吸収を担うが、アミノグリコシド系薬等ではメガリンによる再吸収の結果、尿細管に蓄積することで腎障害を来すことが知られている。メガリンを標的とした予防法の可能性を探索した。

結果と考察

- ①コリスチン及びバンコマイシンはメガリンリガンドである

Reprint requests to: Nobumasa AOKI
Department of Respiratory Medicine
and Infectious Diseases, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 950-8510, Japan.

別刷請求先：〒950-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科

青木 信将

ラット腎組織よりモノクローナル抗体を用いてメガリンを精製。精製メガリンとコリスチン、バンコマイシンの物理的結合を水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法により解析した。QCM 法は水晶発振子の振動数変化を利用して微量天秤として用いる方法で、メガリンとコリスチン及びバンコマイシンの結合による振動数変化が認められメガリンリガンドと考えられた。

②コリスチン及びバンコマイシン腎障害はメガリンに依存する

メガリンの有無が腎障害に関連することを、モザイク型メガリン KO マウスを用い確認した。コリスチン及びバンコマイシン腎障害モデルを作成し組織像の評価を行った。尿細管障害はメガリン発現部位のみに認められ、メガリンによる再吸収機構が腎障害に直接的に関与していることが示唆される。

③メガリン拮抗薬シラスタチンの発見

QCM 法によりメガリン拮抗薬の探索を行った。候補物質のうち、シラスタチンを前投与することにより、メガリンとコリスチン・バンコマイシンに対し競合阻害が認められた。有用なメガリン拮抗物質と考えられマウスモデルでその効果を確認している。コリスチン単剤投与と比較して、シラスタチン併用時に腎障害が軽減することが明らかとなり、メガリンとの結合阻害が腎障害軽減に働くことが確認された。

④シラスタチン臨床使用例での腎障害軽減確認

シラスタチンは臨床薬として現在も使用されており、さらに臨床例での効果を検証している。バンコマイシン臨床使用例を後方視的に解析すると、シラスタチン併用例においては、血清クレアチニン増加が有意に少ないことが認められた。実臨床においてもメガリンを標的とした腎障害軽減作用が有用に働いていることを示唆する結果と考えられる。

3 超高齢社会における肺炎入院患者の治療アウトカム ～地域病院での肺炎治療の現状～

小泉 健

新潟大学大学院医歯学総合研究科

新潟地域医療学講座 地域医療部門

The Treatment Outcome of Pneumonia in Patients in the Society of the Aged ～ The Situation in the Community Medical Organization ～

Takeshi KOIZUMI

*Division of Community Medicine, Department of Community Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Reprint requests to: Takeshi KOIZUMI
Division of Community Medicine,
Department of Community Medicine,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
新潟地域医療学講座 地域医療部門

小泉 健