



Title	肺炎球菌のマクロライド耐性と新規抗生物質テリスロマイシンの抗菌作用に関する研究
Author(s)	岡本, 博樹
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44724
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	おがもとひろき 岡本博樹
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第18198号
学位授与年月日	平成15年11月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	肺炎球菌のマクロライド耐性と新規抗生物質テリスロマイシンの抗菌作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 西原 力 教授 本田 武司

論文内容の要旨

肺炎球菌は、市中呼吸器感染症の最も主要な病原菌である。従来その治療にはペニシリンをはじめとする β -ラクタム系抗生剤、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生剤が用いられてきた。しかしながら、近年、ペニシリンやマクロライド系抗生剤に耐性を示す肺炎球菌が出現し、その耐性頻度が増加傾向にあることが、臨床上大きな問題になっている。

肺炎球菌の主なマクロライド耐性機序は、*mef*遺伝子が関与する薬剤排出ポンプによる菌体外への薬物の排出(*mef*型)及び、*ermB*遺伝子が関与する細菌リボソームのメチル化による薬物の作用部位(リボソーム)への親和性の低下(*ermB*型)によるものがある。

本研究において、日本で臨床分離された肺炎球菌中のマクロライド耐性及びそれに関与する耐性遺伝子について検討を加えた。

その結果、日本で臨床分離された肺炎球菌のマクロライド耐性率は非常に高いこと及び、ペニシリン耐性菌の多くがマクロライド系抗生剤にも耐性であることが明らかになった。

マクロライド耐性肺炎球菌中の*mef*及び*ermB*遺伝子の分布を調べた結果、*mef*遺伝子を保有する肺炎球菌の多くはマクロライド軽度耐性を示したが、*ermB*遺伝子を保有する肺炎球菌の約85%は高度耐性を示した。軽度耐性を示す肺炎球菌のうち、*mef*遺伝子を有する菌株ではMIC濃度以上のマクロライド系抗生剤存在下での培養により、高度耐性化した変異株は得られなかったが、*ermB*遺伝子を有する株は高頻度で高度耐性化した。ポピュレーション解析により、軽度耐性を示す*ermB*遺伝子を有する株は一つの細胞集団の中で大多数は軽度耐性を示すが、ごく少数は高度耐性を示すヘテロ耐性菌であることが明らかになった。ヘテロ耐性菌へのマクロライド系抗生剤の臨床使用は高度耐性菌を選択し、治療の失敗につながる可能性が大きいと考えられるので、臨床検査段階でのマクロライド耐性遺伝子の検出が今後重要であると考えられた。

テリスロマイシンはエリスロマイシンの半合成誘導体であり、ラクトン環3位のクラディオノース基をケトン基に置換した基本骨格を有することからケトライドと称されている。ケトン基への置換により、既存のマクロライド系抗生剤が有していたマクロライド耐性誘導能が消失すること及び、11、12位への側鎖の導入により、細菌リボソームへの親和性が高くなることから、マクロライド耐性菌による感染症の治療薬として期待できる化合物と考えられている。

そこで、日本で臨床分離された*mef*型及び*ermB*型マクロライド耐性肺炎球菌に対するテリスロマイシンの*in vitro*及び*in vivo*抗菌活性を検討した。さらに、マクロライド感受性肺炎球菌及びもう一つの重要な市中呼吸器感染症の

病原菌であるインフルエンザ菌に対する効果も検討した。

テリスロマイシンの *mef* 型耐性肺炎球菌に対する *in vitro* 抗菌活性 (minimum inhibitory concentration; MIC) は対照薬 (マクロライド系抗生剤のクラリスロマイシン、アジスロマイシン、セフェム系抗生剤のセフジニル、ニューキノロン薬のレボフロキサシン) に比べ、8倍以上強かった。また、テリスロマイシンは抗菌活性だけでなく、殺菌作用も示し、その最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; MBC) は MIC とほぼ同じであった。*In vivo* 実験には、免疫抑制剤の投与なしで感染が成立し、かつ薬物の治療効果を検討する CBA/J マウスを用いた呼吸器感染モデルを使用した。テリスロマイシンは 50 もしくは 100 mg/kg 1日2回3日間経口投与により有意な治療効果を示すことが明らかになった。一方、対照薬は 100 mg/kg 1日2回3日間投与ではほとんど効果を示さなかった。

テリスロマイシンの *ermB* 型耐性肺炎球菌に対する *in vitro* 抗菌活性は、マクロライド系の対照薬に比べ、1000倍以上強かった。テリスロマイシンの *ermB* 型耐性菌に対する殺菌作用 (MBC) は MIC の約4倍であったことから、*mef* 型耐性菌に対する殺菌作用に比べ、若干弱いことが明らかになった。*in vivo* 実験は *mef* 型耐性菌と同様のマウス呼吸器感染モデルを用いて行なった。その結果、テリスロマイシンは、50 もしくは 100 mg/kg 1日2回3日間経口投与により、有意な治療効果を示すことが明らかになった。

テリスロマイシンのマクロライド感受性肺炎球菌に対する *in vitro* 抗菌力は、対照薬よりも4倍以上強かったが、*in vivo* での効果はアジスロマイシンとほぼ同等であった。しかしながら、テリスロマイシンはクラリスロマイシン、アジスロマイシン及びレボフロキサシンよりも強い *in vitro* 短時間殺菌作用を示し、その性質は *in vivo* においても認められ、テリスロマイシンはマクロライド感受性肺炎球菌性肺炎モデルにおいて対照薬よりも速くその治療効果を発現することが明らかになった。

インフルエンザ菌に対するテリスロマイシンの *in vitro* 抗菌作用は、クラリスロマイシンよりは強く、アジスロマイシンとほぼ同等であった。インフルエンザ菌感染モデルは、1%ホルムアルデヒドを経鼻滴下して作製した気道障害マウスに、Mouse fetal lung 細胞にインフルエンザ菌を付着させた Cell bound organism 懸濁液を経鼻感染させることにより作製した。テリスロマイシンは 100 mg/kg 1日2回3日間経口投与により有意な治療効果を示し、その効果はアジスロマイシン及びセフジニルとほぼ同程度であった。

以上、日本では肺炎球菌のマクロライド耐性率が高く、かつペニシリン耐性菌の多くがマクロライドにも耐性を示すこと、テリスロマイシンが *mef* 型及び *ermB* 型耐性肺炎球菌のどちらにも治療効果を示し、マクロライド感受性肺炎球菌に対してもその治療効果発現が対照薬よりも速いことから、テリスロマイシンは、日本における市中呼吸器感染症治療に有用な薬剤となることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、日本で臨床分離された肺炎球菌中のマクロライド耐性遺伝子の分布及び高度耐性獲得頻度を調べ、それらに対するエリスロマイシンの新規半合成誘導体であるテリスロマイシンの *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用を検討すると共に、もう一つの重要な市中呼吸器感染症の病原菌であるインフルエンザ菌に対する抗菌作用も検討したものである。

その結果、以下のことを明らかにした。

1. 日本で臨床分離されたペニシリン耐性肺炎球菌の殆どがマクロライドにも耐性を示した。また、日本の肺炎球菌のマクロライド耐性率は高かった。
2. *Mef* 性遺伝子は軽度マクロライド耐性に関与し、*ermB* 耐性遺伝子は高度耐性に関与していた。テリスロマイシンは *mef* 型及び *ermB* 型耐性肺炎球菌によるマウス呼吸器感染モデルにおいて治療効果を示した。
3. テリスロマイシンはマクロライド感受性肺炎球菌に対する治療効果を対照薬よりも速く発現した。
4. テリスロマイシンのインフルエンザ菌に対する抗菌作用は、クラリスロマイシンよりも強く、アジスロマイシンとほぼ同等であった。

以上の結果は、テリスロマイシンが日本において、市中呼吸器感染症治療に有用な薬剤となることを示したものであり、博士 (薬学) の授与にふさわしい研究成果である。