

【総説】

マクロライド系薬の新作用と創薬

砂塚 敏明

北里大学北里生命科学研究所*・北里研究所*

(平成16年5月14日受付・平成16年6月15日受理)

エリスロマイシン(EM)を代表とするマクロライド系抗菌薬は、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示し、臨床的にきわめて毒性の低い抗菌薬として広く用いられている。

最近になって、新たな作用として消化管運動機能亢進作用が注目され、消化管ホルモンであるモチリンのアゴニストであることが明らかになった。

さらに、第三の作用として、びまん性汎細気管支炎がEMの少量長期投与によって改善することが明らかになった。その作用は、慢性気道炎症の場をとりまく免疫炎症細胞(好中球、リンパ球、マクロファージ、肥満細胞、等)を介する抗炎症作用であることが明らかになった。

一方、EMの細菌への調節作用があることが明らかになった。本来抗菌活性を示さないとされている緑膿菌に対して、低濃度のマクロライドとの接触により①菌体毒素産生抑制作用、②エラスターゼ等の酵素産生抑制作用、③細菌が産生するバイオフィルムの産生抑制作用、④バイオフィルム破壊作用、⑤菌の細胞付着抑制作用、等がある。このように、マクロライドには創薬に展開できるさまざまな新作用を有している。

Key words: macrolides, novel actions, anti-infectious drug, *Pseudomonas aeruginosa*, anti-inflammatory

臨床上有用なマクロライド系抗菌薬には、14員環マクロライド抗菌薬エリスロマイシン、オレアンドマイシン、16員環マクロライド抗菌薬ロイコマイシン、スピラマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシンおよびそれらの誘導体があり、抗菌薬の中でも重要な地位を占めている。また、さらにエリスロマイシンから誘導した15員環マクロライド抗菌薬アジスロマイシンが登場している。

マクロライド系抗菌薬は、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示す。

その作用機作は、マクロライドが細菌のソボソームの50Sサブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することによって、蛋白質合成阻害を引き起こす。マクロライドは一般に真核生物のソボソームには作用せず、きわめて毒性の低い抗生物質として、 β ラクタム抗菌薬およびアミノグリコシド抗菌薬について広く用いられ、世界の抗菌薬市場の中で11%を占めている^{1,2)}。

一方、最近になって、本来の薬理活性である抗菌活性以外の新しい薬理活性が見出されている。すなわち、第二の作用として消化管運動機能亢進作用が注目され、そのものが消化管蠕動ホルモンのモチリンのアゴニストであることが明らか

になった³⁾。

さらに、第三の作用として、びまん性汎細気管支炎(DPB)にエリスロマイシンが著明な治療効果を示すことが明らかになり、慢性呼吸器疾患での免疫、炎症細胞を介した改善作用であることが明らかになりつつある⁴⁾。

このように、マクロライドは、さまざまな薬理活性を示すことが明らかになりつつある。

ここでは、マクロライドに関し、最近明らかになっている新作用について、論述する。

I. 抗菌に対する新作用

本来の抗菌薬作用の改善したニューマクロライド剤であるクラリスロマイシンやロキシスロマイシンの登場に伴い、新たに抗菌薬としての臨床応用分野の拡大は、酸に対する安定化や血中濃度の持続化といった臨床効果のみならず、近年問題になってきたレジオネラやクラミジア、マイコプラズマなどの細胞内寄生体に及ぼす細胞内増殖抑制が注目されている。興味ある知見として、ヨーロッパにおいて、動脈硬化の起因はマクロファージへのクラミジア感染により起こるとの仮説をもとに、動脈硬化の予防目的にマクロライドの臨床応用が行われている⁵⁾。また、クラリスロマイシンによる難治性胃潰瘍の原

Table 1. Antibacterial activity and gastrointestinal motor-stimulating (GMS) activity of motilides

Compound	Antibacterial activity (MIC, $\mu\text{g/mL}$) ¹⁾	GMS activity ²⁾
EM A	0.2	1
EM 201	50	10
EM 523	> 100	18
EM 574	> 100	248
EM 536	> 100	2,890

¹⁾ *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, agar dilution.

²⁾ GMS activity was determined by 2 × 2 point parallel line assay.

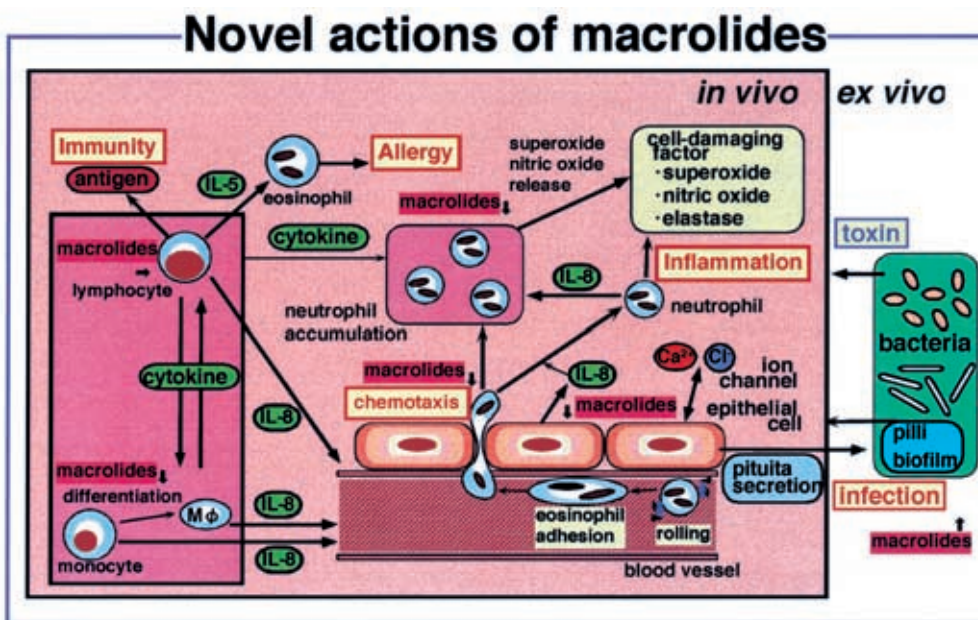
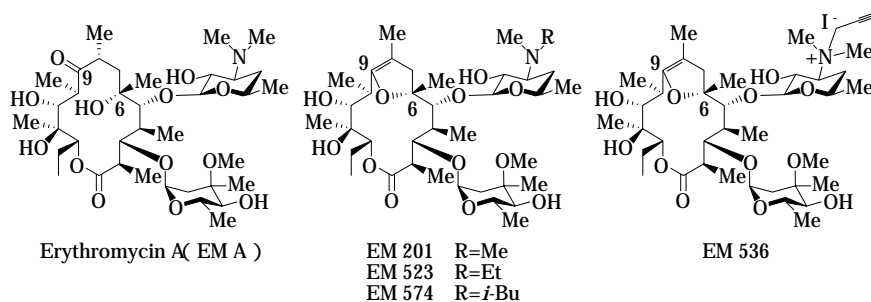


Fig. 1

因菌であるヘリコバクター・ピロリの治療,さらには医療経済的立場からみた米国胸部疾患学会の市中肺炎治療ガイドラインにおける軽症例への第一選択薬としての位置づけ,そして AIDS 患者に端を発する非結核性抗酸菌症治療など,マクロライド抗生物質の有用性が改めて見直されている。さらに 15 員環マクロライドであるアジスロマイシンは血中での持続性が長く,すでに欧米諸国において感染症治療における新たな武器として成果を生み出している。

II.モチリン様作用

エリスロマイシンの第二の作用として消化管運動機能亢進作用が注目され,この作用機作は消化管蠕動ホルモンであるモチリンのアゴニストであることが明らかになった⁶⁾。伊藤らは,エリスロマイシンが抗菌薬として用いられる量よりはるかに少ない量で,消化管ホルモンであるアミノ酸 22 個からなるペプチドホルモン・モチリンと同様な収縮運動を誘発することを明らかにした⁶⁾。

そこで,Ōmura らは,逆転の発想でこの新しい薬理活

性に着目し、抗菌活性を失わせ、消化管収縮運動促進作用をさらに増強することを目的に、エリスロマイシンの誘導体を合成した。

その中で EM574 はエリスロマイシンの 248 倍の活性を示し、しかも抗菌活性は示さず、膜透過性も良いことがわかり、現在、経口薬としての消化管機能障害治療薬の開発が進められている (Table 1)³⁾。

Omura らは、このようにエリスロマイシン誘導体のようなマクロライド構造を有し、モチリン様作用を示す一群の化合物に対し、モチリンとマクロライドを組み合わせ、“モチライド” という名を提唱した³⁾。

この成功例は今後、さまざまな薬理活性を有するマクロライドの作用の分離の可能性を示したものである。

III. 宿主に対する作用

第三の作用として、びまん性汎細気管支炎が、エリスロマイシンの少量長期投与によって改善することが、工藤らにより明らかにされた⁴⁾。

エリスロマイシンによるびまん性汎細気管支炎のような慢性疾患に対する作用機序は、本来の抗菌作用によるものでないと考えられている。目下、研究が進展中であるが、慢性気道炎症の場をとりまく免疫炎症細胞を介する抗炎症作用であることが明らかになった。例えば、好中球の血管内皮への接着の抑制、上皮細胞からのインターロイキン 8 の遊離阻害、好中球自身からのインターロイキン 8 やロイコトリエンなどの遊離阻害によって、好中球の炎症局所への集積を抑制する。さらに、好中球自体の活性をも抑制することによって、全体として活性酸素、エラスターゼ、デフェンシンといった、気道上皮に対する傷害因子を減少させる。このような作用は、気道炎症病態の改善に直接結びつく作用である⁷⁾。

また、上皮細胞において、ムチン分泌、クロライドチャンネルを介した水分分泌を抑制することによって、気道の過剰分泌を抑制する。また、リンパ球、マクロファージ、肥満細胞にも作用し、その増殖やサイトカイン産生を制御したり、また分化を誘導する作用がある⁷⁾。

さらに、マクロライドは、上皮細胞において、転写調節因子である NF-κB や AP-1 の活性化を抑制し、上皮細胞からのインターロイキン 8 の産生を抑制する作用がある (Fig. 1)⁷⁾。

以上のように、14 員環マクロライドは免疫制御および抗炎症作用を示す結果、慢性呼吸器疾患を治癒するものと考えられている。今後、抗炎症作用に注目した薬剤の開発が期待される。

IV. 細菌に対する新作用

エリスロマイシンの細菌側への作用として注目されるものに、本来抗菌活性を示さないとされている緑膿菌に対して、低濃度のマクロライドとの接触により①菌体毒素産生抑制作用、②緑膿菌エラスターゼ等のプロテアーゼ産生抑制作用、③細菌が産生するバイオフィルムの産

生抑制作用、④バイオフィルム破壊作用、⑤菌の細胞付着抑制作用、等がある⁸⁾。

さらに、細菌の Quorum-sensing 機構が話題になっている。これは、細菌が自分たちの存在している環境での細菌密度を感じながら病原性の発現をコントロールし、ある密度に達すると病原性の発現が一気に促進される現象のことを意味し、マクロライドが、緑膿菌のこの機構を強く抑制することが明らかになっている⁹⁾。

今後、これらの作用に注目した新たな抗感染薬の創製も期待できる。

V. 臨床応用

先に述べたように、びまん性汎細気管支炎に少量長期療法 (一般に投与期間は半年から 2 年、エリスロマイシンを 1 日 400 ~ 600 mg) で著効を示したことに端を発して、今日慢性副鼻腔炎の治療にマクロライドの長期投与療法が行われ、優れた治療効果を発揮する。また、びまん性汎細気管支炎以外の慢性気管支炎や気管支拡張症、一部の気管支喘息に対する有効性などが報告され、そのうえ、未熟児肺傷害、滲出性中耳炎にも効果がある。このように上気道、下気道を問わず気道粘膜の慢性炎症疾患に対して広く用いられるようになっている⁸⁾。

さらに、まったく新しい応用分野として、免疫異常による慢性炎症性腸疾患である大腸クローン病や、手のひらや足底に無菌性膿胞の出没を繰り返す慢性再発性皮膚疾患である掌せき膿胞症、さらには、ニキビ、尋常性乾癬にも有効性がある⁸⁾。

今後、マクロライドが細胞内シグナル伝達系のどの部分を修飾するのか、特異的な結合タンパクが存在するのか、分子標的が明確になれば、創薬へと結びつくことになり、慢性炎症、感染症の治療薬として新たな一分野を開く可能性があり、大いに注目される。

以上、これまで述べたように、マクロライドは、さまざまな生理活性を示すので、今後とも広い臨床応用の展開が期待されるが、耐性菌の増加が問題になっており、それぞれの作用を分離した薬剤の開発が急がれる。

最後に終始ご指導いただいた、北里研究所所長 大村智先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Omura S: Macrolide Antibiotics I. Academic Press, Tokyo, 1984
- 2) Omura S: Macrolide Antibiotics II. Academic Press, Tokyo, 2002
- 3) Omura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, et al: Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. J Med Chem 30: 1941 ~ 1942, 1987
- 4) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床成績に関する研究 四年間の治療成績. 日胸疾患誌 22: 632 ~ 642, 1987
- 5) Kuo C-C, Campbell L A: Is infection with *Chlamydia*

- pneumoniae* a causative agent in atherosclerosis. *Molecular Medicine Today*, 426 ~ 430, 1998
- 6) Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, et al: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 247: G688 ~ 694, 1984
- 7) 清水喜八郎, 大村 智 監修: 炎症・免疫とマクロライド UP TO DATE. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1999
- 8) 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美, 他: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の検討 緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響. *感染症誌* 66: 1454 ~ 1461, 1992
- 9) Tateda K, Comte R, Pechere J C, et al: Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1930 ~ 1933, 2001

Novel action of macrolide antibiotics

Toshiaki Sunazuka

Kitasato Institute for Life Sciences and Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University, and the Kitasato Institute, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

Macrolide antibiotics are classified by the size of the macrocyclic lactone ring of aglycone as 12-, 14-, or 16-membered ring macrolides. A number of macrolide antibiotics, such as erythromycin (EM), oleandomycin, leucomycin, spiramycin, josamycin, midecamycin and their derivatives, have been used extensively in human medicine, especially against a wide range of gram-positive bacteria. They have seen only limited activity, however against most gram-negative bacteria. Some are active against *Legionella pneumophila*, *Rickettsia* strains, *Spirochaeta*, large viruses, protozoa, *Toxoplasma*, and *Mycoplasma*. Recently, macrolide antibiotics have shown some novel action. First, EM showed dramatic gastrointestinal motor-stimulating activity, and the genetic name "motilide" was proposed for a series of macrolides having motilin-agonistic activity. Second, the prognosis of diffuse panbronchiolitis (DPB), an incurable chronic inflammatory airway disease, improved significantly by treatment with long-term, low-dose EM. Such therapeutic efficacy is assumed to be due to anti-inflammatory or immunomodulatory activity by macrolide antibiotics. Third, macrolide antibiotics showed the modulation of bacterial functions such as the inhibition of biofilm formation and the inhibition of the expression of virulence factors at sub-MIC concentrations.