

## ラット慢性気道感染症モデルにおける 6-Fluoro-8-Methoxy Quinolone (AM-1155) の 効果の検討—気管支随伴リンパ組織 (BALT) の 過形成に及ぼす影響—

北 澤 浩\* 佐 藤 篤 彦\* 岩 田 正 敏\*  
早 川 啓 史\* 千 田 金 吾\*

### 目的

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)をはじめとする慢性気道感染症において、緑膿菌感染は難治化要因の一つと考えられている。またDPB患者の肺組織においてしばしば観察される気管支随伴リンパ組織(bronchus-associated lymphoid tissue: BALT)は肺局所の免疫反応に重要な役割を果たしていると考えられるが、一方でその過形成は病態の悪化に関与しているとの指摘がある。<sup>1)</sup>

1972年Cashらは、緑膿菌を混入した寒天ビーズを経気管支的に接種し作製した慢性気道感染症モデルを報告した<sup>2)</sup>。このモデルの肺組織像はDPBの細気管支炎に極めて類似しており、BALT過形成も認められることが報告されている<sup>3)</sup>。

AM-1155は、杏林製薬にて開発中の6-Fluoro-8-Methoxy Quinoloneである。AM-1155はグラム陽性菌から陰性菌にわたる広域スペクトラムを有し、マウスにおける実験肺炎や実験尿路感染症においてその有用性が認められている<sup>4)</sup>。

緑膿菌によるラット慢性気道感染症モデルにおけるAM-1155の効果をも、そのBALT過形成に及ぼす影響に着目して検討した。

### 方法

Cashらの方法に基づき、緑膿菌Ym株(ムコイド型)混入寒天ビーズを6-8週令の雄SDラットの気管内に接種した。4日目より14日間にわたりAM-1155またはciprofloxacin (CPFX)を25mg/kg、1日1回皮下注射し、それぞれAM-1155群、CPFX群とした。比較のため、緑膿菌接種後、生食を皮下注射した群を対照群とした。この3群間において、肺内菌量、肺組織所見、血清と気管支肺胞洗浄(BAL)液中のIgG、IgA値につき検討をおこなった(各群n=4)。尚、BALは生食5mlを気管より注入吸引を2回繰り返して行った。IgG、IgAの測定は、Radial Immunodiffusionキット(The Binding Site, u. k.)によった。

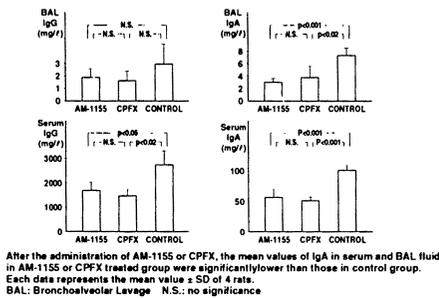
### 結果

$1.2 \times 10^7$ cfuを接種した結果、18日目にはAM-1155群( $9.5 \times 10^2$ cfu)、CPFX群( $7.1 \times 10^2$ cfu)は、対照群( $4.8 \times 10^4$ cfu)に比して有意な菌量の減少がみられた。組織学的所見では、AM-1155群、CPFX群において末梢気道周囲の細胞浸潤が軽減していた。対照群ではBALT過形成による気道の狭窄を認めたが、AM-1155群およびCPFX群では認めなかった。BAL液IgA値、血清のIgG値とIgA値については、AM-1155 = CPFX群 < 対照群であった (Fig. 1)。

\* 浜松医科大学第二内科

〒431-31 浜松市半田町 3600

Fig. 1 Values of IgG and IgA in serum and BAL fluid on day 18.



### 考察

BALTは、バイエル板を含む消化管随伴リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT) との形態的ならびに機能的類似性から、1973年 Bienenstockにより提唱されたもので<sup>5) 6)</sup>、気管支から細気管支に至る分岐部にみられる。組織学的には、気道粘膜面を形成するリンパ性上皮 (Lymphoepithelium: LE)、LE直下の円蓋域 (Dome area: DA)、BALTの中心部を占める濾胞領域 (Follicular area: FA)、FAの周辺にみられる傍濾胞領域 (Parafollicular area: PFA) の4領域よりなる。機能的には、LEを介して抗原 sampling がなされ、B cell zoneであるFAと、T cell zoneであるPFAの協調のもとで免疫応答が行われると考えられ、気道を介しての外来抗原に対する免疫学的防御機構の中心的役割を担っている。しかしながら、DPBでは粘液線毛輸送機構の障害により<sup>7)</sup>、外来性の抗原や菌体成分が細気管支領域に貯留しやすく、これらの抗原刺激により、気道の炎症とともにBALT過形成による気道狭窄をきたし、さらに抗原が貯留し、難治化するという悪循環を生じているとも指摘されている<sup>8)</sup>。慢性気道感染症モデルにおいて、AM-1155、CPFXの投与により、BALT過形成は抑制されており、この悪循環は少なくとも一部阻止されたと考えられる。慢性気道感染症においては、気道における過剰な免疫反応により気道病変が進行するとの指摘があり<sup>9)</sup>、AM-1155群、CPFX群において認められたBALT過形成の抑制や、BAL液IgA値の減少は、結果として気道における過剰な免疫反応の抑制がもたらされる可能性が示唆された。

### 結論

AM-1155は、BALTの過形成を抑制し、気道における過剰な免疫反応を減少させ、生体防御反応に有効に作用することが示された。

### 文献

- 1) Sato, A., Chida, K., Iwata M, et al.: Study of bronchus-associated lymphoid tissue in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146: 473-478 (1992).
- 2) Cash, H. A., Wood, D. E., McCullough, B. et al.: A rat model of chronic respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: 453-459 (1979).
- 3) Iwata, M. and Sato, A.: Morphological and immunohistochemical studies of the lungs and bronchus-associated lymphoid tissue in a rat model of chronic pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.*, 59: 1514-1520 (1991).
- 4) Hosaka, M., Yasue, T., Fukuda, H. et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 2108-2117 (1992).
- 5) Bienenstock, J., Johnston, N. and Perey, D. Y. E.: Bronchial lymphoid tissue. I. Morphological characteristics. *Lab. Invest.*, 28: 686-692 (1973).
- 6) Bienenstock, J., Johnston, N. and Perey, D. Y. E.: Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. *Lab. Invest.*, 28: 693-698 (1973).
- 7) 龍神良忠, 伊藤新作, 春日宏友ほか: エロソール吸入肺シネシンチグラフィによる気道粘液線毛輸送機構の研究. *日胸疾会誌*, 22: 479-485 (1984).
- 8) 佐藤篤彦, 千田金吾, 岡野昌彦ほか: びまん性汎細気管支炎の病態. *化学療法の領域*, 6: 1424-1430 (1990).
- 9) Høiby, N.: Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. *Thorax*, 49: 531-532 (1994).