

5-II-4 緑膿菌外毒素分泌システム構成蛋白に対する抗体療法による緑膿菌性肺障害の治療

京都府立医科大学集中治療部

志馬伸朗、橋本 悟

【はじめに】急性肺傷害への治療介入として、高頻度に併発する人工呼吸器関連肺炎(VAP)の対策も重要なポイントである。VAPの起炎菌として緑膿菌の存在が重要視されてきた。緑膿菌肺炎はその発生頻度が高いばかりでなく、高頻度に菌血症・敗血症・敗血症性ショックを併発し不良予後の規定因子と考えられている。近年、この高い病原性には、従来より指摘されてきたエンドトキシンだけではなく、III型外毒素分泌システムの存在が関連していることが判明してきた。この病態生理の詳細については同じシンポジストである倉橋先生よりご報告があると思われる。これをうけて我々は、このシステムの構成蛋白を標的とした抗体療法による制御が、緑膿菌の病原性を減じ、ひいては緑膿菌肺炎及び急性肺傷害に対する治療手段に結びつくのではないかと推察した。そこでIII型分泌システム構成蛋白のなかで、ペスト菌で治療に利用できる抗原として知られているLcrVの緑膿菌における相同体であるPcrVに対する特異的抗体を作成し、その緑膿菌肺感染症における治療効果を検討した。

【方法】ペントバルビタール・ハロセンによる全身麻酔、調節換気(一回換気量=10ml/kg)下の家兎の左気管支内に毒性の強い緑膿菌株 PA103 を致死量(3.6×10^9 cfu/body)を投与し、緑膿菌肺炎/急性肺傷害モデルを作成した。このモデルでは約8時間以内に急性の致死的な肺傷害が確実に完成する。細菌注入より1時間後に、1)ウサギ抗PcrV ポリクローナル IgG 抗体、2)ウサギ抗PcrV ポリクローナル IgG 抗体:F(ab')₂ 及び 3)ウサギ非特異的 IgG 抗体をそれぞれ5mg/kg 静脈内投与して8時間観察し、各種の肺傷害パラメータの推移からその治療効果を比較した。

【結果】肺胞上皮細胞の傷害指標である肺

内投与した¹³¹I 標識アルブミンの血中流失では、非特異的 IgG 群では8時間後に肺内投与の35%が血中に流出したのが、抗PcrV IgG 群では18%に、抗PcrV F(ab')₂ 群では11%に抑えられた。肺の水分と乾燥重量の比は非特異的 IgG 群で9.4に達したが、抗PcrV IgG 群では7.2、抗PcrV F(ab')₂ 群では7.3と有意に低かった。肺内の総細菌量は、抗PcrV IgG 群及び抗PcrV F(ab')₂ 群では非特異的 IgG 群の約40%程度と有意に少なかった。組織学的にも非特異的 IgG 群で見られた肺胞への強い好中球浸潤と肺胞構造の破壊像は抗PcrV IgG 群や抗PcrV F(ab')₂ 群では認められなかった。

【考察と結語】抗PcrVの静脈内投与は、PA103肺炎モデルでの肺感染症の程度及び肺組織傷害性を軽減する。F(ab')₂抗体と完全型IgG抗体の効果がほぼ同等であった。このように緑膿菌の病原性に強く関わるIII型分泌システムの構成蛋白であるPcrVに対する抗体療法は、III型システムを介して発揮される緑膿菌の細胞傷害性を抑えることで、肺傷害を軽減すると考えられる。このメカニズムとして抗体のFc部分に依存しない、ブロックによる中和抗体作用が考えられる。PcrVはIII型毒素のトランスロケーターではないかと推察されているものの未だにその作用機序は解明されていないが、抗体療法の標的となる重要な蛋白であると考えられる。臨床現場をみると、抗菌薬耐性を有する緑膿菌の増加は、緑膿菌感染症に対する抗菌療法を困難にし、治療を難渋化させている現状がある。PcrVに対する抗体療法によるIII型分泌システムの制御は、従来の抗菌療法とは全く異なる新しい治療手段として緑膿菌肺炎・肺傷害に適用できる可能性がある。