

## 大腸菌死菌



今回は症例検討で**痔治療薬**について検討していた時の話題から大腸菌の死菌が何故、痔治療薬として利用されているのかを改めて振り返ろうという企画です。昔からある薬の成分ですが、大腸菌死菌を含む製品は医療用医薬品では**エキザルベ**(痔への適応は無い)、**強力ポステリザン(軟膏)**、**ポステリザンF坐薬**、**ヘモポリゾン軟膏**が知られています。一般用医薬品でも検索してみましたが、見つかりませんでした。もちろん痔用の外用薬はありますが、大腸菌死菌を含む製品はなく、登録販売者用テキストをみても該当する成分は紹介されていませんでした。どうやら**大腸菌死菌は医療用医薬品のみの**ようです。

### 1) 大腸菌死菌浮遊液の作用

大腸菌死菌と書いてきましたが、正式な添付文書での名称は「**大腸菌死菌浮遊液**」になります。培養液で育てていた大腸菌を何らかの方法で殺して、遠心分離をかけた時に、残存している大腸菌の生菌は沈殿し、大腸菌の死骸残渣が浮遊液として上澄み液に入ります。この浮遊液の中には大腸菌の死骸成分(おそらく壊れかけた大腸菌、菌から分解して出てきた大腸菌特有の膜蛋白質、膜脂質、各種核酸など)が含まれていることでしょう。

強力ポステリザン軟膏や他の薬のインタビューフォームを見ると、大腸菌死菌浮遊液の作用は次のようになっています。

①**白血球遊走能を高め、局所感染防御作用を示す。**

②**肉芽形成促進作用により創傷治癒を促進する。**

また上記で紹介した製品には漏れなく**ヒドロコルチゾン**が含まれていますので、ヒドロコルチゾンによる血管透過性亢進抑制作用、熱炎症抑制、浮腫抑制等の抗炎症作用があり、大腸菌死菌浮遊液と共同して痔疾の治癒促進に役立つとされています。

☛**ポステリザン軟膏**と**ヘモポリゾン軟膏**1個(2g)には5.2億個、**ポステリザンF坐薬**1個の中には3.9億個の大腸菌死菌が入っています。

☛**エキザルベ**1g中には大腸菌死菌(1.5億個)だけでなく、ブドウ球菌死菌(1.5億個)、緑膿菌死菌(0.15億個)、レンサ球菌死菌(0.15億個)の4種の死菌浮遊液が入っています。

### 2) 大腸菌死菌浮遊液の作用機序

より具体的な機序についてはインタビューフォームレベルでは記載されていませんでしたので、薬理学や生理学の書籍ならびに検索した文献などで、より具体的に大腸死菌浮遊液の作用機序をみていきましょう(若干、空想・想像が入りますので、眉に唾をつけてご覧ください)。

①**白血球遊走能を高め、局所感染防御能作用を示す。**

今回の症例検討は痔核(いわゆるイボ痔)の患者さんでしたが、痔には**痔核**、**裂肛**、**痔瘻**の3種類があります。いずれも炎症性であり、痔瘻は化膿を伴う感染症にもなるので一般用医薬品の範疇外になります。いずれにせよ、元々炎症が存在しているので、**炎症性細胞**や様々な**サイトカイン**が周辺に存在して

いる状況と言えます。

大腸菌死菌浮遊液は既に感染力や病原性を失った大腸菌の残骸ですが、生体にとっては**異物**であることには違いありません。痔周辺に塗布され組織内に浸潤してきた大腸菌死菌浮遊液は、痔周辺に集まっていた炎症性細胞によって異物として認識され、白血球の遊走性を促す物質を**更に**放出するはずで

すると生体防御の突撃隊である**好中球**が最初に塗布された周辺に集まり大腸菌死菌残骸を貪食するでしょう。さらに好中球より遅れて、血液中の**単球**が組織に入り込み**マクロファージ**へと**分化**し大腸菌死菌残骸を貪食しつつ免疫反応を強化します<sup>1)</sup>。大腸菌死菌残骸を貪食してきた彼らは痔の炎症によって侵入してきた**感染症の原因菌**も積極的に**貪食**することでしょう。

さらに好中球やマクロファージから分泌される様々なサイトカインが周辺の炎症組織に基本的に好影響に作用し、かくして**痔周辺の感染防御能は格段にアップ**することでしょう。

大腸菌死菌浮遊液自体の直接的な作用ではなく、**生体本来の防御能の増幅**をもたらすという作用といえます。言い換えると**弱毒化生ワクチンのようなイメージ**でしょうか？

## ②肉芽形成促進作用により創傷治癒を促進する。

この作用も、大腸菌死菌の残骸が直接肉芽形成促進作用を持っているとは考えづらく、死菌の残骸が**他の因子に働きかけて**肉芽形成を促すと考えた方がよさそうです。

肉芽形成で最も重要となる細胞因子は、**マクロファージ**になると思われます。血中細胞成分の一つであった単球が組織に入りマクロファージに分化する際には、炎症細胞等から分泌されたサイトカインの働きが必要になります。サイトカインの種類によってマクロファージは炎症をより悪化させる**M1マクロファージ**や組織再生と治癒を促進する**M2マクロファージ**の少なくとも2系統のマクロファージに分化します<sup>2)</sup>。

この**M2マクロファージ**が優勢に作用すると肉芽形成促進により痔で傷ついた**組織の修復が促進**されると考えられます。さらにマクロファージが直接肉芽形成に関与するのではなく、マクロファージから産生される増殖因子が**線維芽細胞**を増殖させて、それが**肉芽形成に関与**するとされています。

肺疾患の一つ**肉芽腫性肺疾患**の報告<sup>3)</sup>では、肉芽形成の悪影響原因サイトカインとして紹介されていますが、創傷部位の肉芽形成にも一役買っていると思われるサイトカインを下記に紹介しておきます。

肉芽腫形成と肉芽腫維持：**TNF $\alpha$**  (癌壊死因子 $\alpha$ )、**インターロイキン-1**

肉芽腫の維持：**MIF** (マクロファージ遊走阻止因子)

肉芽腫の壊死阻止：**インターフェロン $\gamma$**

肉芽腫の増大：**プロスタグランジンE2 $\alpha$**

## 3) まとめ

各薬剤の添付文書やインタビューフォームでの機序説明では単に白血球が関与して感染防御や肉芽形成促進としかありませんでしたが、白血球とは**好中球**のことであり、単球から分化した**マクロファージ**のこのようでした。中でも**マクロファージの役割が多様**で、重要な位置を占めているのではないかと思います。しかし、仕方のない事とはいえ、**死菌**という**死**の言葉自体が治療薬のイメージとしてはふさわしくないなあという感想を持ちました(**大腸菌残渣**ではいかがでしょう?)。

(終わり)

**参考資料**：1) ガイトン生理学第13版(2018年)、2) マーチン・デール薬理学第8版(2018年)、  
3) 日サ会誌 2010, 30(1), 93-94 “肉芽腫形成におけるマクロファージの役割”