

慢性下気道感染症における Erythromycin 長期 治療に関する臨床的研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

三 笠 桂 一

CLINICAL STUDY OF LONG-TERM CHEMOTHERAPY USING ERYTHROMYCIN IN CHRONIC LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

KEIICHI MIKASA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 26, 1989

Summary: In order to establish useful therapeutic methods in chronic lower respiratory tract infection, the author carried out long-term chemotherapy using Erythromycin (EM) (600-1,200 mg/day) in cases with intractable and chronic lower respiratory infections for 12-41 months.

Thirteen cases with DPB were the subjects of this study. All these patients complained of large amounts of purulent sputum and DOE, and had a decreasing of Pao_2 . Major infected bacteria detected by TTA before therapy were H. influenzae, P. aeruginosa and S. pneumoniae, etc. With regard to the clinical effects, marked effect, moderate effect and slight effect were noted in 1, 10 and 2 cases, respectively, and 2 cases infected by P. aeruginosa were both effective. Improvement of QOL was noted in all cases. The disappearance of H. influenzae or P. aeruginosa was not noted by TTA after therapy. No significant side effects were noted during long-term chemotherapy. It was considered that early therapy is necessiated because the clinical effect is less in cases with elevated $PaCO_2$ before EM therapy.

The acute exacerbated bacteria which easily give rise to viral infections in infectious cases by P. aeruginosa or cases in which bacteria could not be significantly detected from the sputum were mainly H. influenzae or S. pneumoniae in 10 acute exacerbated cases during EM therapy.

Much attention must be paid to the interruption of the administration of EM because there are many cases where improvement of the transport mechanism of the mucous cilium and of inflammatory findings of the bronchial mucous membrane could not be detected even though clinical symptoms were improved.

NK cell activity was elevated after EM administration, and EM inhibits production of elastase from P. aeruginosa.

From these results, it is considered that this therapy is a newly useful therapeutic method in chronic lower respiratory tract infections because effectiveness can be obtained by the action of EM in both host and parasite.

Index Terms

Erythromycin, chronic lower respiratory tract infection, long-term chemotherapy

I 緒言

慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎 (diffuse pan-bronchiolitis 以下 DPB) などの慢性下気道疾患の多くは、細菌感染が疾患の本態ではないが、細菌感染が病態の増悪、進展に重要な役割を果たすとされている。教室の澤木ら¹⁾の慢性下気道感染症 62 例、128 回の経気管吸引法の成績では 91.4% に細菌を検出したことは慢性下気道感染症における細菌感染の重要性を支持する所見である。従来、この細菌感染に対する治療法として比較的短期間の化学療法が推奨されてきた。適切な化学療法を行なえばすみやかに病態の改善がえられることはよく観察されるが、なかには短期間の化学療法では十分な効果が得られない症例あるいは効果が得られても治療を中止するとすぐに再増悪を繰り返し、徐々に呼吸困難が進行していく症例を経験することも少なくない。澤木ら²⁾の経気管吸引法を経時的に施行した検討からこのような症例の感染の主体はほぼ同一細菌による長期間の持続的細菌感染であることを確認し細菌感染の長期的なコントロールの必要性を痛感した。しかし、従来の化学療法では菌交代症や副作用などの点から短期化学療法が推奨され、長期化学療法を試みた報告はほとんどない。

現在最も多く用いられている化学療法剤は β -lactam 系抗生物質であるが、macrolide 系抗生物質も β -lactam 系抗生物質と比べて、下気道への移行性が良い点と *Mycoplasma pneumoniae* にも抗菌力を有する点から、呼吸器感染症における第一選択薬剤の一つとしてしばしば用いられている。

著者ら³⁾は慢性下気道感染症の長期的に有用な治療法を確立する目的で、macrolide 系抗生物質の Erythromycin stearate (以下 EM) と penicillin 系抗生物質の Amoxicillin (以下 AMPC) の 2 薬剤で 6 ヶ月以上の長期治療を試み長期化学療法の有用性を検討した。その結果、AMPC は 4 例中 3 例 (1 例は早期に *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*) への菌交代症が出現し中止) に長期投与可能であり投与中は有効な臨床効果が得られるが、10 ヶ月前後で 2 例に *P. aeruginosa* への菌交代症が出現した。EM 投与 3 例では全例長期投与可能で、AMPC と同等以上の効果が得られ、また *P. aeruginosa* への菌交代症もみられず、*P. aeruginosa* に対して全く抗菌力をもたないとされている EM が *P. aer-*

uginosa 感染に対しても何らかの作用を有していることが示唆された。

DPB を代表とする難治性慢性下気道感染症の治療法、特に *P. aeruginosa* 感染例に対する治療法は全く確立されていない。DPB、特に *P. aeruginosa* 感染例 (病理診断群) の 5 年生存率は 8% と⁴⁾、極めて予後不良であり早急にその治療法が確立される必要がある。

以上に述べたことから、著者はこれら *P. aeruginosa* 感染例も含め難治性慢性下気道感染症に対する治療法を確立する目的で、慢性下気道感染症に対する EM 長期治療の有用性などについて検討を行ったので報告する。

II 対象および方法

1. 有用性の検討

(1) 対象 (Table 1)

対象は DPB 患者 13 例、年齢は 20~79 歳、性別は男性 11 例、女性 2 例、いずれも通年性に多量の膿性痰と労作時呼吸困難 (Dyspnea on effort, 以下 DOE) を訴え、動脈血ガス分析で PaO₂ の低下を認めた症例である。起炎菌の検出は経気管吸引法 (Transtracheal aspiration, 以下 TTA) でおこなった⁵⁾。対象の TTA 検出菌は 12 例が単独菌、1 例が複数菌で菌別には *Haemophilus influenzae* (以下 *H. influenzae*) が 8 回、*P. aeruginosa* が 2 回、*Streptococcus pneumoniae* (以下 *S. pneumoniae*) が 2 回であった。

(2) 方法

1) EM 投与方法

本剤 600 又は 1200 mg を 1 日 3 回に分けて経口投与した。投与期間は最終観察時まで 12~41 ヶ月であった。

2) 経過観察と臨床効果判定

経過の観察は喀痰量、DOE の程度、動脈血の PaO₂、TTA 検出菌などで行い、臨床効果の判定は喀痰量、DOE、PaO₂ を下記のようにそれぞれ著明改善・改善・やや改善・変化なしの 4 段階に区分し点数化し、それらの総和を Response score として判定した。

a) 喀痰量

著明改善 (ほぼ消失以上)	3
改善 (1/3 以上の減少)	2
やや改善 (改善以下)	1
変化なし	0

b) DOE

- 著明改善 (ほぼ消失以上) 3
- 改善 (Hugh-Jones の分類で 1 段階程度の改善) 2
- やや改善 (改善以下) 1
- 変化なし 0

c) PaO₂

- 著明改善 (20 Torr 以上の上昇) 3
- 改善 (10~19 Torr の上昇) 2
- やや改善 (5~9 Torr の上昇) 1
- 変化なし (4 Torr 以下の上昇) 0

総合効果はすべてに著明に改善がえられた Response score 9 点のみを著効とし, 8~4 点を有効, 3~1 点をやや有効, そして 0 点を無効とした。また, 同時に Quality of life (以下 QOL) の評価も行った。QOL の評価は患者の満足度と生活範囲を下記のようにそれぞれ 4 段階に区分し, それらを総和し, 6 点を著明改善, 5・4 点を改善, 3・2 点をやや改善, 1・0 点を不変とした。

a) 患者の満足度 (EM 治療前と比較して)

- 非常に満足 3
- 満足 2
- やや満足 1
- 不満 0

b) 患者の生活範囲

- ・仕事以外にも遠方への外出や旅行, 趣味 (スポーツなど) が出来るようになった。 3
- ・仕事が出来ようになった。 2
- ・仕事は出来ないが日常生活に差し支えなくなっ

た。 1
・日常生活に未だ介助を必要とする。 0

なお, 臨床効果の判定時期は最終観察時とした。

3) 副作用

本剤使用中の副作用については臨床経過を詳細に観察し, 薬剤によると思われる随伴症状や血液・生化学検査を行い本剤による影響の有無を調べた。薬剤蓄積の有無をみるため本剤の血中濃度もバイオアッセイ法にて測定した。

4) 有用性の差の検討

Response score と EM 治療前の PaO₂, PaCO₂ の関係を検討した。

2. EM 治療中の急性増悪について

EM 治療中に感冒などを契機として急性増悪 (急激な喀痰増加) をきたすことがあるが, これについて検討を加えた。

(1) 対象 (Table 2)

EM 治療中の DPB で急激な喀痰の増加を認め TTA を施行し, 起炎菌の検索を行えた 10 例, 年齢は 19~77 歳, 男性 8 例, 女性 2 例。急性増悪に先行する上気道炎症症状を有するものは 8 例で, 増悪の時期は秋から春に多い。

(2) 方法

急性増悪に関与したと思われる菌やその病態などについて検討した。

3. EM 治療の病態に与える影響

(1) 気管支粘液線毛輸送機構に与える影響

Table 1. Long term chemotherapy cases

Case No.	Age	Sex	Sputum (ml/day)	DOE (H.-J.)	PaO ₂ (TORR)	PaCO ₂ (TORR)	Organisms from TTA	Duration of chemotherapy (Months)	EM dose (mg/day)
1	48	M	100~200	III	53.1	42.3	S. pneumoniae	41	600
2	57	F	50~100	II	58.1	41.3	H. parainfluenzae	39	1200
3	58	M	50	II	61.6	39.4	H. influenzae	39	1200
4	66	M	50	II	66.3	39.2	H. influenzae S. pneumoniae	32	600
5	59	M	50~100	II	72.0	36.1	H. influenzae	29	600
6	39	M	100~150	III	55.9	49.5	H. influenzae	27	1200
7	74	M	100	II	63.0	40.0	P. aeruginosa	33	600
8	65	F	100~150	III	67.1	37.1	P. aeruginosa	32	1200
9	79	M	50	III	72.3	38.1	P. maltophilia	20	600
10	50	M	20	III	61.0	66.3	H. influenzae	30	1200
11	20	M	20	III	68.4	37.3	H. influenzae	12	1200
12	57	M	100~150	III	52.1	46.4	H. influenzae	26	1200
13	60	M	80	III	66.7	39.8	H. influenzae	16	1200

1) 対象 (Table 3)

EM 治療有効例 (Response score 8 点以上) の 7 例。全例男性。年齢は 18~77 歳。疾患は DPB 6 例、慢性気管支炎 1 例。全例 EM 治療前は多量の膿性痰、DOE を訴えていた。

2) 方法

EM 治療前後でエロソール吸入シネンチグラフィを施行し、粘液線毛輸送機構の改善の程度を検討した。エロソール吸入シネンチグラフィは伊藤らの方法⁹⁾に準じて行った。すなわち、ネプライザー (MEDI-61, CIS 製) で作成した^{99m}Tc-Milli Microsphere human serum albumin (Tc-Milli MISA) のエロソールを座位で 3~5 分間吸入させた後、直ちにうがいさせ、仰臥位にて背面より γ-カメラにより連続的に 2 時間収録しシネンチグラフィを作成した (Fig. 1)。そして、吸入直後の沈着パターンおよび主気管支から気管上の bolus の移動を動的に観察し、粘液線毛輸送機構の評価を行った。その障害の程度は伊藤らの分類⁹⁾を用いた。正常群におけ

る速やか、かつ滑らかな移動を I 型とし、II 型は主として緩徐な移動を示すもの、III 型は気管分岐部付近で停滞するもの、IV 型は咳以外で全く移動がみられないもので、I 型 (正常例) から IV 型になるにつれ異常の程度が強くなって行く (Fig 2)。

(2) 気管支粘膜の形態学的変化

1) 対象 (Table 4, 5)

EM 治療有効 (Response score 8 点) DPB 症例 3 例。全例男性。年齢は 18~60 歳。EM 投与量は 600 又は 1200 mg で投与期間は 12~17 ヶ月。全例 EM 治療により臨床症状、臨床検査値が改善している。

2) 方法

EM 治療前後に気管支鏡検査を施行し、視診・組織所見について検討した。視診所見では気管から亜区域支までの気道粘膜を観察し、気管支粘膜組織所見では主気管支、中間気管支粘膜を生検した。

気管支鏡判定基準は気管支鏡視診所見を発赤、腫脹、粘液、肥厚の 4 項目について、気管支粘膜生検組織所見

Table 2. Acute exacerbation cases

Case No.	Age	Sex	Period to acute exacerbation from institution of EM	Dose of EM (mg/day)	Common cold symptoms before acute exacerbation	Season of acute exacerbation
1	48	M	15 days	600	-	March
2*1	68	F	14 months	600	+	March
3*1	69	F	26 months	600	+	March
4	19	M	8 days	600	+	August
5	62	M	4 months	1200	+	March
6	70	M	40 months	1200	+	April
7	56	M	21 months	1200	+	January
8	60	M	21 months	1200	+	February
9	40	M	19 months	1200	+	January
10	77	M	335 months	600	-	October

*1: the same case.

Table 3. Clinical findings of 7 cases

Cases	Age	Sex	Diagnosis	Onset age	B.I.	Cough	Sputum (ml/day)	DOE (H-J)	Organisms from TTA
1	43	M	CB	36	0	+	30~50	II	H. influenzae S. pneumoniae
2	69	M	DPB	60	0	+	50~100	II	H. influenzae
3	77	M	DPB	72	960	+	50~100	IV	P. aeruginosa
4	50	M	DPB	45	0	+	150~200	IV	S. pneumoniae
5	60	M	DPB	44	400	+	50~100	III	K. pneumoniae
6	18	M	DPB	10	0	+	20~50	II	H. influenzae
7	24	M	DPB	20	0	+	50~80	III	H. influenzae

CB: chronic bronchitis

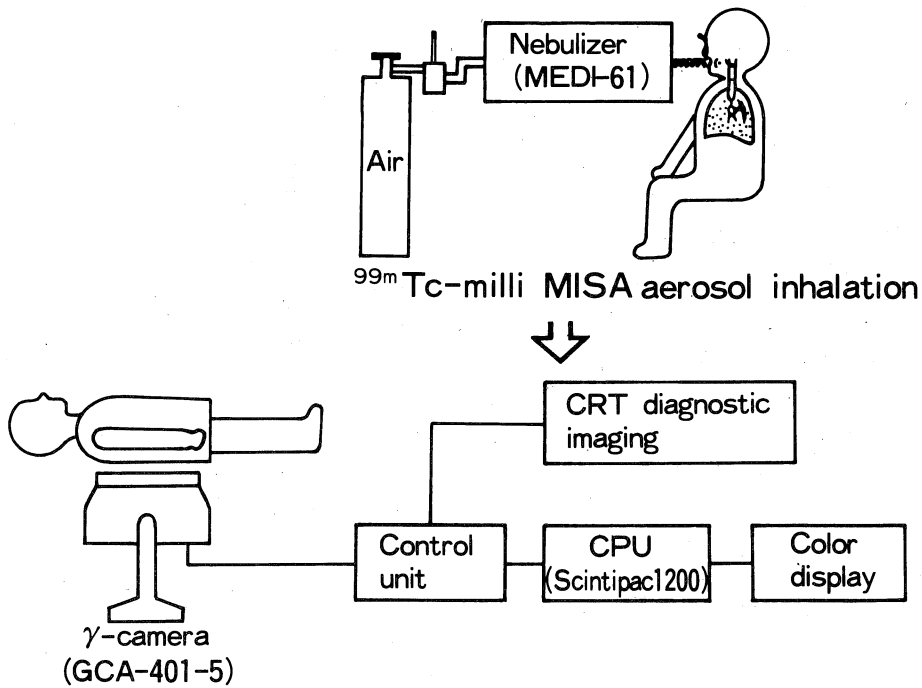


Fig. 1. Method.

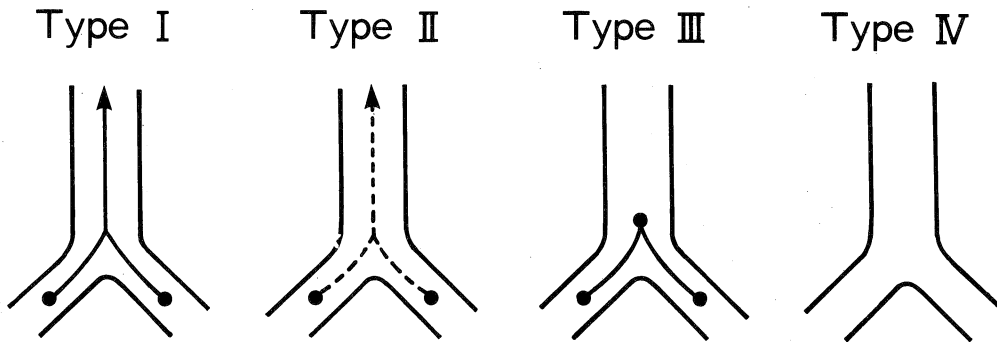


Fig. 2. Classification of the bolus movements on the main bronchus and the trachea.

Type I : rapid and smooth movement, Type II : slow movement, Type III : stasis at the carina, Type IV : no significant change.

は杯細胞の増加, 基底膜の肥厚, 粘膜下層の浮腫, 腺組織の肥大, 粘膜下細胞浸潤の5項目について-, ±, +, #の4段階に分類し, それぞれ0, 1, 2, 3点とし合計点で評価した. 点数が少ないほど炎症所見が軽い.

4. EMの作用機序の検討

(1) 宿主のNK細胞活性に対する作用

1) 対象 (Table 6)

対象は慢性下気道感染症7例(慢性気管支炎5例, 気管支拡張症1例, DPB1例). 年齢は25~82歳. 性別は男性4例, 女性3例. 基礎疾患及び合併症は6例に認められ, 慢性副鼻腔炎5例, 気管支喘息2例, 糖尿病1例, EM投与前は各症例1日10~50mlの膿・粘性喀痰を認

Table 4. Clinical feature of 3 cases.

Case	Age	Dose of EM (mg/day)	Period (month)	Volume of sputum (ml/day)		DOE (H·J)		Bacteriology (TTA)		Response score
				before	after	before	after	before	after	
1. W.I	18	1200	17	50	⇒ 5>	II	⇒ I	H. influenzae	⇒ No organism	8
2. K.S	24	600	13	80	⇒ 5>	III	⇒ I	H. influenzae	⇒ H. influenzae	8
3. Y.O	60	1200	12	100	⇒ 5>	III	⇒ I	K. pneumoniae	⇒ No organism	8

Table 5. Ventilatory function of 3 cases.

Case	Age	Therapy (EM)	VC (ml)	%VC (%)	FEV _{1.0} (ml)	FEV _{1.0} % (%)	\dot{V}_{25}/HT (l/s/ml)	%RV (%)	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)
1. W.I.	18	before	3680	83.5	2720	76.2	0.36	144.8	69.8	38.2
		after	4250	97.3	4020	93.5	1.81	164.3	97.8	37.2
2. K.S.	24	before	1750	41.3	1220	66.7	0.13	305.9	63.6	44.2
		after	4520	107.1	3780	84.6	0.99	89.0	85.1	36.5
3. Y.O.	60	before	1840	49.5	850	47.5	0.10	150.7	62.7	40.3
		after	3350	90.5	1750	54.9	0.17	86.8	86.8	36.7

Table 6. Subjects

Case	Age (y.o.)	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Sputum volume (ml)	Organisms from TTA	PaO ₂ (torr)	Alb (g/dl)
1	71	M	DPB	CS, DM	10 P	H. influenzae S. pneumoniae B. catarrhalis A. anitratus	82.9	4.0
2	25	M	CB	CS	40 M	—	91.6	4.4
3	51	F	CB	CS, BA	30 P	S. pneumoniae	77.1	3.9
4	74	F	BE	CS	10 P	H. influenzae S. pneumoniae	68.1	4.3
5	73	F	CB	BA	10 P	K. pneumoniae P. aeruginosa α -streptococcus	81.6	4.1
6	82	M	CB	CS	30 P	P. aeruginosa	52.3	4.1
7	67	M	CB	—	50 M	B. catarrhalis	68.2	4.0

BA: bronchial asthma

CB: chronic bronchitis

DPB: diffuse panbronchiolitis

BE: bronchiectasis

DM: diabetes mellitus

CS: chronic sinusitis

TTA: tracheal aspiration

P: purulent

M: mucous

A. anitratus: Acinetobacter anitratus

B. catarrhalis: Brahamella catarrhalis

め, TTA により 6 例に菌を検出し, うち 3 例は複数菌検出でその細菌は *S. pneumoniae* 3 回, *H. influenzae* 2 回, *P. aeruginosa* 2 回などであった. PaO₂ は 52.3~91.6 Torr で血清 Albumin (以下 Alb) はすべて正常範囲で栄養状態は良好であった. なお症例 3 は副腎皮質ステロイド薬が投与されているが, その他の症例においてはいずれも漢方薬や免疫賦活薬などの併用はおこなっていない.

2) 方法

上述の対象に EM を 600 又は 1200 mg を経口投与し治療前後に NK 細胞活性を測定し, その変化や臨床症状の改善との関連を検討した. 最終観察時の EM 投与日数は 11~146 日であった (Table 7). NK 細胞活性の測定はヘパリン採血し静脈血約 10 ml を生理食塩水で 2 倍希釈し, Ficoll-Conray 比重遠沈法にて単核球を分離採取し, PBS にて 2 回洗浄後, 10% fetal calf serum (FCS) 加 RPMI 1640 にて 4×10⁶/ml に調整した. その 100 μl を microplate に分注してこれを effector 細胞とした. target 細胞はヒト CML 由来の細胞株 K 562 を用いた. 5×10⁶ 個の K 562 を 100 μCi の Na₂ ⁵¹CrO₄ と 37℃ で約 1 時間孵置し ⁵¹Cr で標識した. 標識後 RPMI 1640 で 2 回洗浄し 0.2×10⁶/ml に調整し, 100 μl を effector 細胞に加えた (E/Tratio=20). 5% CO₂-air incubator にて 37℃ で 4 時間孵置後遠沈した上清中の放出 ⁵¹Cr 量を γ-counter にて測定した. % NK 細胞活性の算出には次の式を用いた. % NK cell activity=(experimental release-spontaneous release/maximum release-spontaneous release)×100. Spontaneous release は ef-

factor 細胞を加えず自然に放出される ⁵¹Cr 量であり, maximum release は ⁵¹Cr で標識した target 細胞に 1 N の HC 1 を加えて最大限に放出される ⁵¹Cr 量である (Fig. 3). Spontaneous release は maximum release の 10% 以下であった. 各測定毎に同一健康人 2 例を同時に測定し NK 細胞活性値の補正を行った.

(2) 菌に対する EM の作用

EM の *P. aeruginosa* に与える影響, 特に本菌の産生する菌体外酵素 (Elastase) の産生に与える影響について検討した.

1) 対象と方法

a) 使用菌株 TTA, 気管切開吸引痰, および喀痰定量培養法により 10⁷ CFU/ml 以上検出された呼吸器由来 *P. aeruginosa* 54 株である.

b) Elastase 検出法 1% Elastin を含む培地を用いた Sbarra の方法⁷⁾ に準じて行った.

c) EM による Elastase 抑制効果 EM の disk 重層法によって行った. すなわち, *P. aeruginosa* の HI

Table 7. Dose and duration of EM therapy

Case	Dose (mg/day)	Duration (days)
1	1200	146
2	600	28
3	1200	43
4	1200	11
5	1200	112
6	600	21
7	600	45

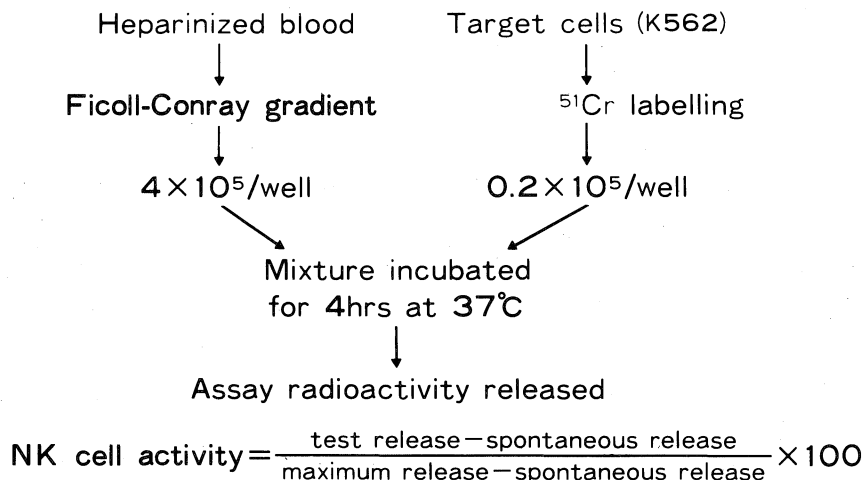


Fig. 3. Method for NK cell assay.

broth 24 Hr 培養菌液に滅菌 disk を浸し, 1% Elastin を含む Sbarra 培地 (組成は Fig. 4 に示す) 上に 5 ヶ所におき, その上に A には EM 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有 disk を, C には SBPC 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有 disk を D には ABPC 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有 disk を重層し, 対照として B, E に *P. aer-*

uginosa 単独のものをおいた (Fig. 4). これを 37°C, 5 日間好気環境にて培養し毎日観察した. 判定は disk 周囲に明確な clear zone を形成したものを陽性 (Elastase 産生) とした.

なお, 統計処理は Paired t-検定にて行った.

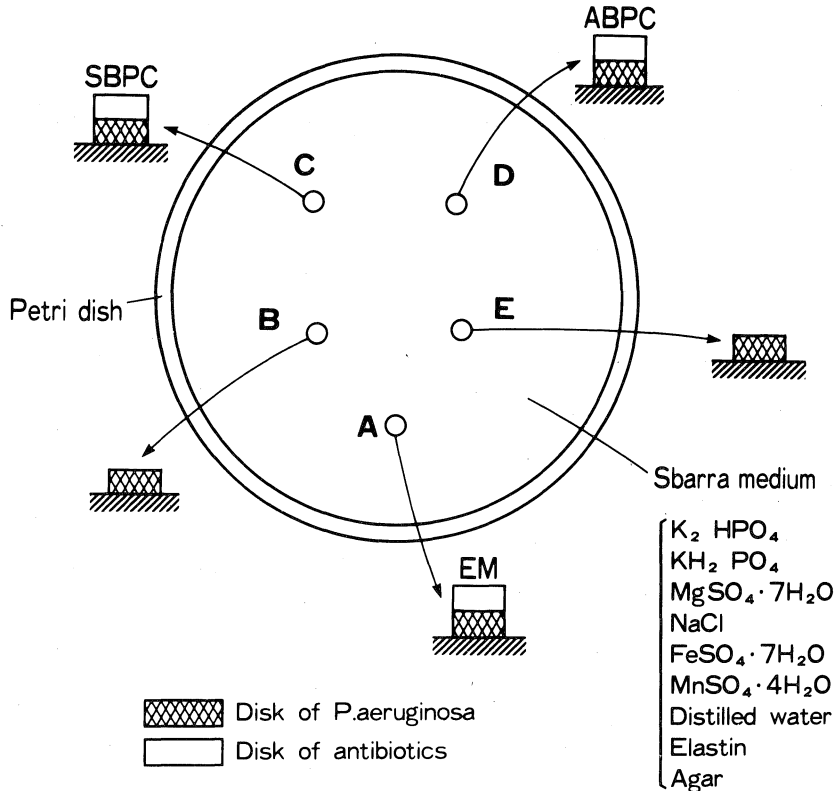


Fig. 4. Elastase producing ability of *P. aeruginosa*

- A: *P. aeruginosa* disk + EM disk
 B, E: *P. aeruginosa* disk only
 C: *P. aeruginosa* disk + SBPC disk
 D: *P. aeruginosa* disk + ABPC disk

III 成績

1. 有用性の検討

(1) 臨床効果判定 (Table 8)

1) 喀痰量: 全症例に喀痰量の減少が認められた. 全く消失したのは No. 1 であるが, No. 4, 7, 11 では, ほぼ消失に近い状態になった.

2) DOE: No. 1, 4, 7, 9, 11 では DOE は消失した.

3) PaO₂: No. 1, 4, 7, 9, 11 では著明な改善が得られた. これらの 13 例の治療前の PaO₂ は 62.9 ± 6.7 Torr

であるが, 最終観察時は 78.8 ± 10.8 Torr で有意に改善していることが認められた ($p < 0.001$) (Fig. 5).

4) Response score

臨床効果の判定は著効 1 例, 有効 10 例, やや有効 2 例であった. 有効 10 例中 4 例の評価点はほぼ著効に近い 8 点である. *Pseudomonas* 感染の 3 例は 8 点 2 例, 5 点 1 例とすべて有効であった.

5) TTA 検出菌 (Table 9)

EM 投与後の TTA は 7 例に施行しているが, 投与前 TTA から *H. influenzae* が検出されていた 4 例は, す

べて *H. influenzae* が検出されており、前に *P. aeruginosa* が検出された 2 例はすべて治療後 *P. aeruginosa* が検出された。他の 5 例の喀痰からは *H. influenzae* が検出された。

6) Response score と QOL (Table 10)

全例に QOL の改善が認められた。Response score との関係では Response score が 8 点以上は QOL が著明改善, 5~6 点で改善, 4 点以下ではやや改善であった。

(2) 副作用

副作用としては投与早期に口内炎 1 例, 胃腸障害 1 例を認めた症例で投与を中止した。今回観察出来た 13 例中

こむら返りが 6 例に認められたが、いずれも投与を中止する程度ではなく、また一過性であり、血清ビタミン B₁, CPK, K, Ca などに異常は認めなかった (Table 11)。その他肝機能や他の臨床検査値にも異常を認めた例はなく、また各症例の最終観察時における EM 服用 2 時間後の血中濃度はすべて 1 μg/ml 以下であった (Table 12)。

(3) 有用性の差の検討

個々の症例の Response score と治療前の PaO₂, PaCO₂ との関係を見た。Response score と PaO₂ との関連はないが (Fig. 6), PaCO₂ の上昇 (45 Torr 以上) している例で臨床効果が少なかった (Fig. 7)。症例の年齢、

Table 8. Response score

case	Volume of sputum	DOE	PaO ₂	Total	Clinical effect
1	3	3	3	9	Markedly Effective
2	2	2	2	6	Effective
3	2	2	2	6	Effective
4	2	3	3	8	Effective
5	2	2	2	6	Effective
6	1	1	1	3	Slightly Effective
7	2	3	3	8	Effective
8	1	2	2	5	Effective
9	2	3	3	8	Effective
10	1	1	1	3	Slightly Effective
11	2	3	3	8	Effective
12	1	1	2	4	Effective
13	2	2	1	5	Effective

Table 9. Organisms after chemotherapy

Case No.	Organisms from TTA after chemotherapy
1	—
2	(<i>H. influenzae</i>)
3	<i>H. influenzae</i>
4	<i>H. influenzae</i>
5	<i>H. influenzae</i> + <i>A. anitratus</i>
6	(<i>H. influenzae</i>)
7	<i>H. influenzae</i>
8	<i>P. aeruginosa</i>
9	<i>P. aeruginosa</i>
10	<i>P. aeruginosa</i>
11	(<i>H. influenzae</i>)
12	(<i>H. influenzae</i>)
13	(<i>H. influenzae</i>)

() from sputum A.: Acinetobacter

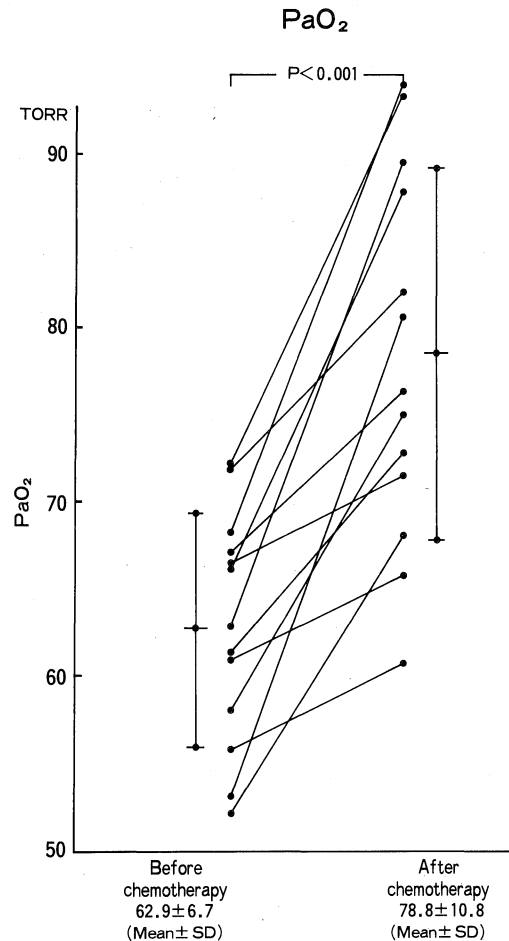


Fig. 5. Change of PaO₂ before and after EM therapy.

Table 10. Response score and QOL

Cases	Response score	QOL	
1	9	6	m.i.
2	6	4	i.
3	6	4	i.
4	8	6	m.i.
5	6	4	i.
6	3	2	s.i.
7	8	5	m.i.
8	5	4	i.
9	8	6	m.i.
10	3	3	s.i.
11	8	6	m.i.
12	4	3	s.i.
13	5	4	i.

m.i. : markedly improved

i. : improved

s.i. : slightly improved

Table 12. Serum concentration of EM

Case	Serum concentration of EM ($\mu\text{g/ml}$)
1	0.322
2	0.663
3	0.080
4	0.332
5	0.114
6	0.030
7	0.090
8	0.056
9	n.d.
10	0.054
11	0.141
12	0.808
13	0.128

n.d. not done

Table 11. Cases seized with cramp in the calf

Case	Age	Sex	Duration of EM therapy (months)	VB ₁ (20~50ng/ml)	K (3.8~4.8mEq/l)	Ca (8.6~4.8mEq/l)	CPK (22~160IU/l)
1	48	M	41	21	4.0	9.5	87
3	58	M	39	27	4.0	8.5	129
4	66	M	32	25	4.4	9.6	131
8	65	F	32	31	4.6	10.2	95
10	50	M	30	20	3.8	9.3	161
13	60	M	16	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. : not done

Table 13. Symptoms and examinations on acute exacerbation

Case No.	Symptoms			Examinations				
	Increase in sputum	Fever ($^{\circ}\text{C}$)	Exacerbation of dyspnea	WBC* (/mm ³)	ESR* (mm/Hr)	CRP*	PaO ₂ * (Torr)	Chest X-P
1	+	39.0	+	8700 → 18100	45 → 49	2+ → 6+	53.1 → 55.0	N.C.
2	+	—	+	6700 → 9500	66 → 73	1+ → 3+	69.6 → 66.8	N.C.
3	+	—	+	7200 → 9100	55 → 70	— → 2+	72.2 → 65.4	N.C.
4	+	38.5	+	7100 → 9900	2 → 25	— → 3+	80.6 → 67.8	pneumoniae
5	+	38.0	—	5600 → 11100	5 → 38	— → 3+	87.2 → 74.0	pneumoniae
6	+	37.3	+	4500 → 7500	11 → 24	— → 3+	N.D.	N.C.
7	+	39.3	—	4000 → 9000	39 → 141	1+ → 6+	61.3 → 35.5	pneumoniae
8	+	38.6	+	8200 → 12800	7 → 24	— → 5+	69.5 → 64.6	N.C.
9	+	39.2	+	9100 → 11100	38 → 66	2+ → 6+	61.0 → 55.8	N.C.
10	+	38.5	+	3800 → 5000	11 → 107	2+ → 2+	90.6 → 73.9	N.C.

*: before acute exacerbation → on acute exacerbation

N.D. : not done

N.C. : no change

発症から治療までの期間、感染菌などについても検討したが治療効果との関係は見出せなかった。

2. EM 治療中の急性増悪

(1) 急性増悪の病態 (Table 13)

自覚症状では8症例に発熱、8症例に呼吸困難の増悪が認められた。全例に白血球数が増加、赤沈亢進、CRP陽性化がみられた。8例にPaO₂の悪化を認めた。胸部X線所見ではNo. 4, 5, 7に肺炎像を認めた。

(2) 急性増悪例の検出菌の経過 (Table 14)

急性増悪例の検出菌の経過では *P. aeruginosa* 感染

例や喀痰から有意な細菌が検出されなくなった症例に急性増悪が多かった。急性増悪時の検出菌は *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が中心であった。4例にウイルス抗体価に有意の変動を認めているが、うち、No. 9, 10には急性増悪前後で検出菌に変化なくインフルエンザAやRSウイルスのウイルス単独による急性増悪と考えられる。

3. EM 治療の病態に与える影響

(1) 気管支粘液線毛輸送機構に与える影響 (Fig. 8)

EM 治療後沈着パターンは全例改善が認められた。

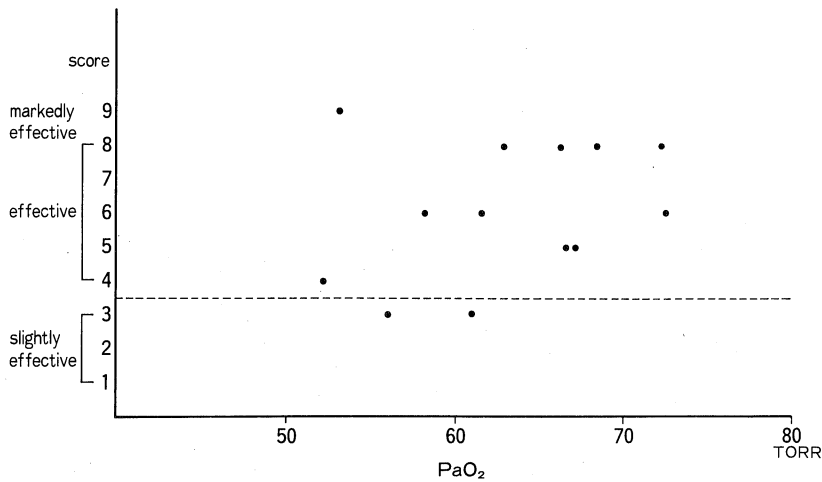


Fig. 6. Response score and PaO₂ before EM therapy.

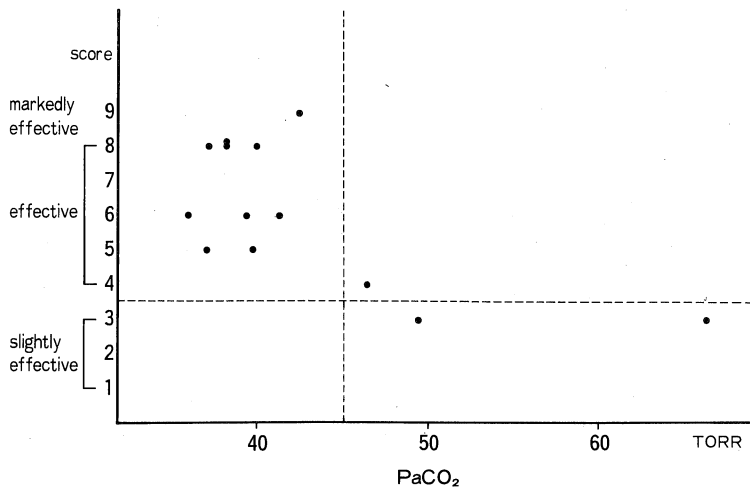


Fig. 7. Response score and PaCO₂ before EM therapy.

Table 14. Course of infectious organisms of acute exacerbation cases

Case No.	Major infectious organisms from the first medical examination	Organisms before acute exacerbation	Organisms from TTA on acute exacerbation	Viral antibody titer on acute exacerbation	Therapy
1	S. pneumoniae	N.D.	B. catarrhalis	N.D.	AMPC
2	H. influenzae →P. aeruginosa	P. aeruginosa	H. influenzae P. aeruginosa	N.S.	AMPC
3	H. influenzae →P. aeruginosa	P. aeruginosa	H. influenzae P. aeruginosa	N.S.	CMX
4	H. influenzae	K. pneumoniae	K. pneumoniae	N.D.	CRMN
5	K. pneumoniae	※1	S. pneumoniae	N.D.	CZX
6	H. influenzae	※1	S. pneumoniae	RS (32→4)	AMPC
7	H. influenzae →P. aeruginosa	P. aeruginosa	S. pneumoniae*2 P. aeruginosa	Parainfluenzae III (2048→4096)	CZX
8	H. influenzae	※1	H. influenzae	N.S.	AMPC
9	H. influenzae →P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa	Influenzae A (512→2048)	—
10	P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa	Influenzae A RS(4→16)	—

N.D.: not done N.S.: no significant change

※1: no significant organisms

※2: S. pneumoniae from blood culture (+)

Table 15. Bronchoscopic findings before and after EM therapy

Case	Therapy	Redness	Edema	Mucus	Hypertrophy	Total score
1	before	3	3	3	0	9
	after	2	2	2	0	6
2	before	3	3	3	0	9
	after	2	1	2	0	5
3	before	2	3	3	0	8
	after	2	2	1	0	5

Table 16. Histological findings before and after EM therapy

Case	Therapy	Submucosal gland (hypertrophy)	Goblet cell (hyperplasia)	Basement membrane (hypertrophy)	Submucosal layer (edema)	Submucosal layer (inflammatory cell infiltration)	Total score
1	before	0	2	0	2	3	8
	after	0	1	0	1	2	4
2	before	3	2	0	2	3	10
	after	2	2	0	2	2	8
3	before	3	2	1	2	3	11
	after	2	1	1	2	2	8

bolus の移動は EM 治療前は全例IV型であったが、治療後はIII型が4例、II型が1例、I型が2例と種々の変動が見られた。

(2) 気管支粘膜に与える影響 (Table 15, 16)

EM 治療前後の気管支鏡検査所見は全例視診上も、組織上も改善しているがまだ炎症所見が軽度から中等度みられた。症例3のEM治療前後の気管支鏡所見を示した。Aは右2nd carina, Bは左2nd carina, Cは気管支粘膜生検組織像である。治療後は視診所見では粘液・腫

脹は改善しているが軽度の発赤と少量の粘液が見られる。組織所見でも好中球はみられないが軽度のリンパ球の浸潤と粘膜下浮腫がみられる (Fig. 9)。

4. 作用機序の検討

(1) 宿主のNK細胞活性に対する作用

NK細胞活性はEM投与後7例中7例に有意に上昇を示した(P<0.01) (Fig. 10)。観察期間が十分ではないが、NK細胞活性とEM投与期間の関連は7例とも一様に上昇傾向を示すが、その傾向は一定ではなかった(Fig.















Cases	Deposition pattern of inhaled aerosol		Classification of the bolus movements	
	before	after	before	after
1			IV	III
2			IV	I
3			IV	III
4			IV	I
5			IV	II
6			IV	III
7			IV	III

Fig. 8. Aerosol inhalation cine-sциntigraphy before and after EM therapy

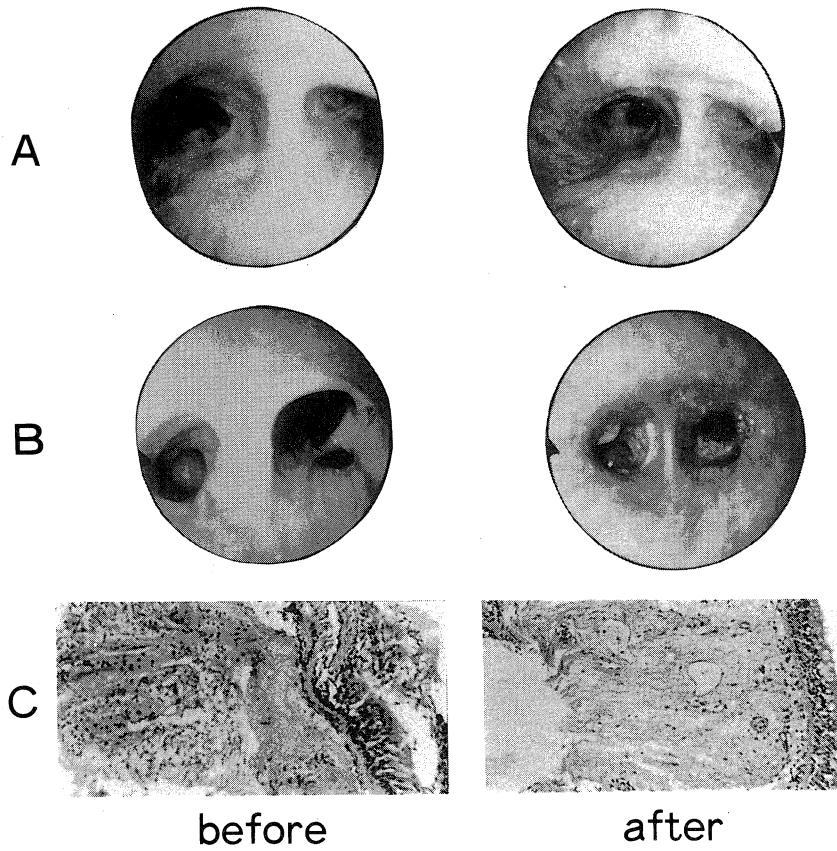


Fig. 9. Bronchoscopic and histological findings before and after EM therapy in case 3.

Table 17. Elastase producing ability of *P. aeruginosa* in vitro

Case	Colony type	Elastase producing ability				
		Antibiotics free	EM	ABPC	SBPC	CLDM
1	NM	+	-	+	+	-
2	NM	+	-	+	+	+
3	NM	+	-	+	+	-
4	NM	+	-	+	+	+
5	NM	+	-	+	+	-
6	NM	+	-	+	+	+
7	NM	+	-	+	+	+
8	NM	+	-	+	+	±
9	NM	+	-	+	+	+
10	NM	+	-	+	+	+
11	NM	+	-	+	+	+
12	M	±	-	±	±	±
13	M	-	-	-	-	-
14	M	+	-	±	±	±
15	M	-	-	-	-	-

NM: non-mucoid type, M: mucoid type

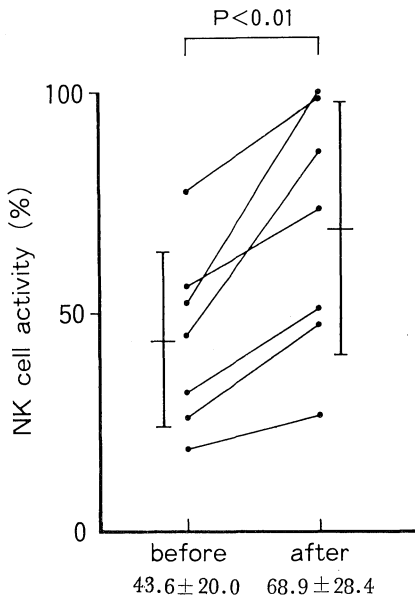


Fig. 10. EM therapy and NK cell activity (1).

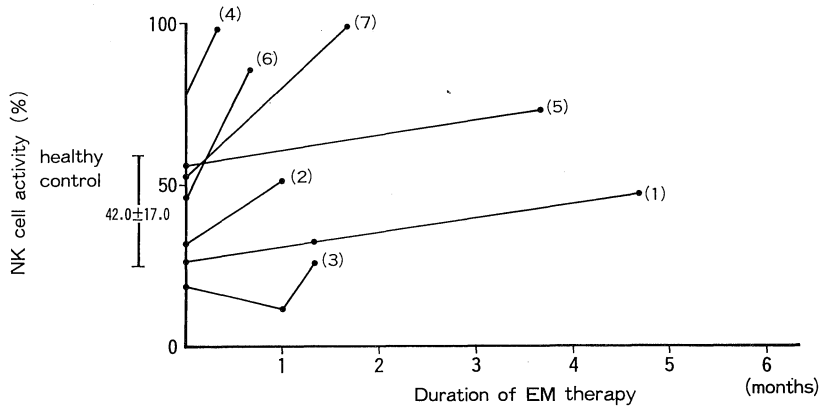


Fig. 11. EM therapy and NK cell activity (2).

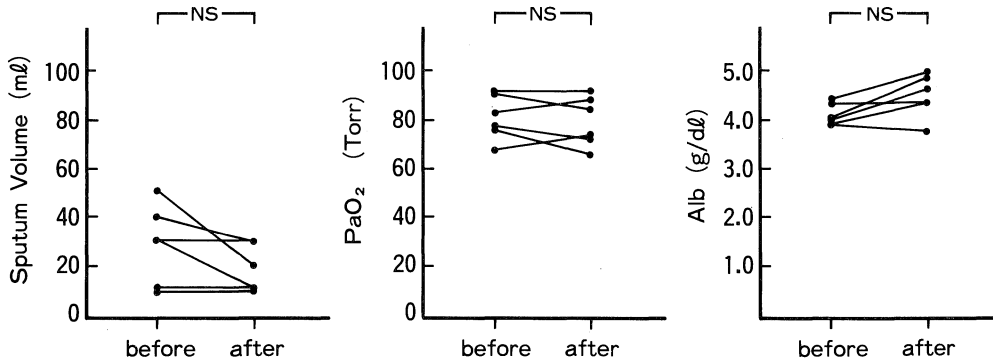


Fig. 12. EM therapy and sputum volume, PaO₂ and Alb.

11). しかし、いずれの症例も NK 細胞活性測定時には臨床症状 (喀痰量・PaO₂) の有意な改善はみられていない (Fig. 12).

(2) 菌に対する EM の作用 (Fig. 13)

1) B, E では、明確な clear zone が形成され Elastase 産生がみられる。SBPC 重層の C, ABPC 重層の D でも clear zone 形成がみられるのに対し、EM 重層の A では clear zone 形成はみられず EM により Elastase の産生が抑制されていることを示している。

2) *P. aeruginosa* 15 株について Elastase 産生能と各種抗菌薬 disk による抑制効果を示す。EM により Elastase 産生は抑制されたが、SBPC ABPC では抑制されない。CLDM では一部の株に抑制効果がみられた (Table 17)。また、呼吸器由来 *P. aeruginosa* の Elastase 産生頻度は 54 株中 45 株 (83.3%) だが、EM によって全株 Elastase の産生が抑制された (Table 18)。

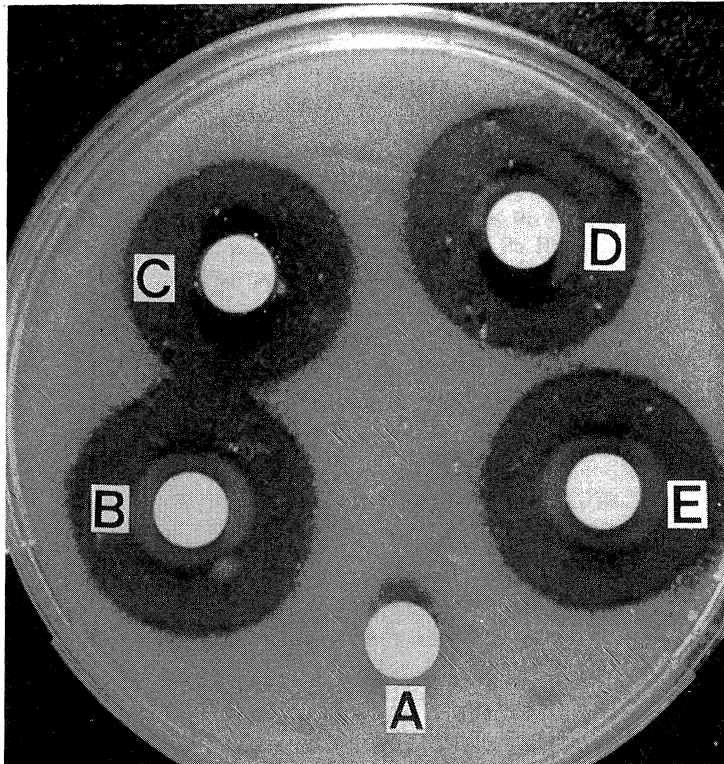


Fig. 13. A: *P. aeruginosa* disk + EM disk
 BE: *P. aeruginosa* disk only
 C: *P. aeruginosa* disk + SBPC disk
 D: *P. aeruginosa* disk + ABPC disk

Table 18. Frequency of Elastase producing *P. aeruginosa* from respiratory organ and inhibition by EM

	Number of strains	Number of elastase positive strains (%)	Inhibitory effect of EM on elastase Production by <i>P. aeruginosa</i> (%)
Non mucoid type	47	44(93.6%)	44(100%)
Mucoid type	7	1(14.3%)	1(100%)
Total	54	45(83.3%)	45(100%)

IV 考 察

難治性慢性下気道感染症の臨床像を端的にいえば、"年余にわたる慢性の咳、多量の膿性痰とDOEを訴え、そのため入・退院を繰り返しがて、呼吸不全のため不良の転帰をとることが多い"といえる。この臨床像を形成す

るのに最も重要な役割を果たしているのは痰である。痰は膿性痰であり、その量は多く1日100~200 mlに及ぶことも稀ではない。この原因について、澤木ら²⁾はDPB症例にTTAを経時的に施行して下気道の細菌学的検索を行い、この膿性痰の原因が持続的な細菌感染によるものであることを確認した。この持続的細菌感染を主体と

する難治性慢性下気道感染症に対する従来の治療法は短期化学療法の繰り返しである。短期化学療法では一時的な改善は得られてもすぐに増悪する。また気管支拡張薬や去痰薬などの薬物療法や体位ドレナージなどによる排痰などの理学的療法も施行されるが、これらの療法により患者が満足するようなQOLの向上が得られることはなくその予後は悲惨なものが多い。DPBに関する厚生省研究班の成績では臨床診断群318例、病理診断群80例(初診時平均年齢49.8±13.2歳)の5年生存率はそれぞれ62.1%、50.5%であり、10年生存率は33.2%、22.6%である。また、*P. aeruginosa* 持続感染例に限定すると、5年生存率は27%、8%と極めて予後不良と報告されており⁹⁾、その治療法の確立は急務である。

今回、著者はこれら難治性慢性下気道感染症の有用な治療法を確立する目的でEM長期治療法を行い、その結果著効1例、有効10例、やや有効2例と全例になんらかの臨床効果とQOLの改善が認められ、EM長期治療は有用であることを立証した。その客観的指標であるPaO₂はEM長期投与前後でその値を比較すると62.9±6.7 Torrが、78.8±10.8 Torrと有意に改善している。厚生省研究班の報告で一年以上経過観察できた18例(各症例の治療方法は不明)での検討では観察開始時PaO₂ 69.3±12.1 Torrが1年以上たった時点での値は67.7±14.0 Torr⁸⁾であり、この成績と比較するとEMの有用性は明白である。また特に現在有効な治療法が全くない*P. aeruginosa* 感染例に有効であったことは特筆すべきことと考える。副作用のために投与中止したのは2例のみで1例は胃腸障害、1例は口内炎で共に投与早期に出現している為長期投与出来なかった。他の長期投与出来た症例では長期投与による血中の蓄積もなく、その他こむら返りを訴えた症例があったが一過性であり投与中止する程でもなく血清ビタミンB₁、CPK、K、Caなどには異常は認めずその原因は不明であるが臨床症状の改善に伴う生活範囲の拡大による筋肉疲労によるものではないかと推定している。

全症例に臨床効果が得られたとはいえ、個々の症例について検討すれば臨床効果に差が認められるので臨床効果の差の原因について検討を行ったところ、症例の発症年齢や治療前のPaO₂の低下の程度などとは関係はなく、EM治療開始前、すでにPaCO₂の上昇している症例に治療効果が少ないことがわかった。PaCO₂の上昇は病態の進行を意味しており、従って十分な効果を得るためには、より早期から長期治療を開始する必要があることを示していると考えられる。

また、EM治療中に時にみられる急性増悪の原因菌と

しては*H. influenzae*や*S. pneumoniae*が多く、β-lactam剤の併用で速やかに改善した。従来からβ-lactam剤とmacrolide剤の併用については拮抗作用などが報告されていたが⁹⁾¹⁰⁾今回の検討ではこれらの報告に述べられたような点は認められなかった。

EM投与の臨床効果が認められた症例の粘液線毛輸送機構障害について検討したがその改善度は様々で、またEM治療有効例で行った気管支生検の検討でも治療前より組織学的に改善が見られたとはいえ、依然炎症所見を残していた。EM長期投与にもかかわらずまだ障害を残しているということは、EMを中止すれば再び悪化してくる可能性が高いことを示唆している。EM中止後の経過の予想は難しくEM投与終了には慎重であるべきである。現在ではその有効性と安全性から考えて強いて投与を中止する必要はないと考える。これらのことより、EM長期治療は安全でまた有効であり自・他覚症状改善により患者のQOLを向上させる有用性の高い薬剤といえる。

EMの作用機序については、本剤はすでに1955年に発売され、その抗菌薬としての薬理作用は十分検討されているが未だ不明な点も多い。本剤の抗菌力は*S. pneumoniae*にはすぐれており、*H. influenzae*にもある程度の抗菌力を有している(最小発育阻止濃度(以下MIC)0.4~8.0 μg/ml)とされている¹¹⁾¹²⁾。一方、体内動態ではEMは下気道への移行は10~100%でペニシリン系などと比較して良好であると報告されている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。更に興味のある点は白血球への取り込みについてJohnsonら¹⁴⁾はPenicillin系薬剤の白血球内への移行は血中濃度以下であるのに対して、EMは血中濃度の約20倍以上白血球内に取り込まれると報告している。すなわち下気道への移行性と白血球内への取り込みが良好である点がEMの特徴といえる。*H. influenzae*感染例への有効性の機序は抗菌力に加えて下気道への移行の良さである程度説明可能であるが、*P. aeruginosa*感染例への有効性の機序は全く説明できない。すなわち、*P. aeruginosa*に対するEMのMICは125 μg/ml以上¹⁵⁾であり、白血球内への取り込みの良さを考慮に入れても全く説明不可能である。しかし、著者ら³⁾は非*P. aeruginosa*感染の慢性下気道感染症にEMとAMPCの2種で長期化学療法を試み報告したが、その中でAMPC投与例では*P. aeruginosa*への菌交代症がみられたのに対して、EM投与例では*P. aeruginosa*への菌交代症が起らなかったことに注目し、今回*P. aeruginosa*感染例へのEM長期治療を試みたところ*P. aeruginosa*感染例に有効という現在までの常識では考

えられない結果を得、このことは EM が in vivo では *P. aeruginosa* に対してなんらかの作用を持つ可能性を示唆している。そこで、EM が宿主側の生体防御機構に作用し、その有効性を発揮しているのではないかという観点から生体防御機構の一つである NK 細胞活性の検討をおこなった。NK 細胞活性はいわゆる生体の自然抵抗性にかかわる細胞として注目されている¹⁶⁾¹⁷⁾。今回の検討では EM 投与により NK 細胞活性は有意な上昇を認めた。この対象は栄養状態良好の慢性下気道感染症患者であり、免疫賦活薬などの併用も行っておらず、また、臨床症状が改善する以前に NK 細胞活性が上昇していることなどから、EM が NK 細胞活性上昇になんらかの影響をもたらしたと考えられ、EM が生体防御機構の免疫系を介して作用している可能性が示唆された。EM の宿主に対する作用については特異的抗体産生の促進¹⁸⁾、リンパ球活性の改善¹⁹⁾、マクロファージ増殖刺激作用²⁰⁾などの報告がある。Fernandes ら²¹⁾ はマウスに対する *Candida* 感染実験で、EM で前処置したマウスは無処置マウスより約 2 倍も survival time がのびたことを報告し、EM に immunostimulatory property があると推定している。著者の検討やこれらの諸家の報告は EM が従来の抗菌作用以外に宿主の生体防御機構を介し宿主に有用に作用することを示しており興味ある知見と考えられる。

次に、著者は EM が蛋白合成阻害剤であるという点に着眼し、*P. aeruginosa* の菌体外酵素の産生に影響を与えていないかを本菌の重要な病原因子である Elastase について検討した。*P. aeruginosa* は Elastase などの菌体外酵素を産生してその病原性を発揮すると言われている²²⁾²³⁾²⁴⁾。その Elastase は呼吸器において末梢気道や肺胞壁の破壊的障害を誘発することや²⁵⁾²⁶⁾、*P. aeruginosa* の定着・増殖に、また、生体防御機構の破壊にも関与していることが明らかにされている²³⁾。Johnson ら²⁷⁾ は *P. aeruginosa* の Elastase は気道粘膜の Protease inhibitor を不活化し、多核白血球の Elastase を遊離させ、この 2 つの Elastase により気道の組織を破壊すると報告していることなどから、*P. aeruginosa* の Elastase を抑制することが *P. aeruginosa* 感染症の治療において重要である。今回の著者の検討から EM はこの Elastase の産生を抑制することで、*P. aeruginosa* の病原性を低下させることにより、その有効性を発揮している可能性が示唆された。この作用は CLDM でも若干みられたが EM ほどではない。これらは新見であり、EM の新しい作用機序のみならず抗菌薬の作用機序について新しい一面をひらくものである。

以上、EM は難治性慢性下気道感染症に有効であり、作用機序としては宿主と細菌の双方に作用することにより、その有効性を発揮する薬剤であることが示唆され、DPB を代表とする難治性慢性下気道感染症の新しい治療法として積極的に試みるべき治療法と考えられる。

V 結 語

慢性下気道感染症における有用な治療法を確立する目的で、難治性慢性下気道感染症例に EM (600 又は 1200 mg/日) で長期化学療法 (12~41 ヶ月) を行い、臨床的検討を行った。

1) 有用性

対象は DPB 13 例で、いずれも通年性に多量の膿性痰と DOE を訴え、PaO₂ の低下を認め、治療前の主な TTA 検出菌は *H. influenzae* 8 回、*P. aeruginosa* 2 回、*S. pneumoniae* 2 回などであった。

(1) 臨床効果は著効 1 例、有効 10 例、やや有効 2 例で、*Pseudomonas* 感染例 3 例も有効であった。また、全例に QOL の改善を認めた。

(2) 治療後の TTA などからは *H. influenzae* や *P. aeruginosa* は消失しなかった。

(3) 長期治療で有意な副作用は認めなかった。

(4) EM 治療前 PaCO₂ の上昇している症例で臨床効果が少なく、早期治療が必要であると考えられた。

2) EM 治療中の急性増悪

対象は EM 治療中に急性の喀痰の増加をきたした 10 例であった。

(1) *P. aeruginosa* 感染例や、喀痰から有意な細菌の検出されなくなった症例にウイルス感染などを契機としておこしやすく、急性増悪菌は *H. influenzae* や *S. pneumoniae* などを中心であった。

3) EM 治療の病態に対する影響

EM 治療前後で 7 例にエロソール吸入シネンチグラフィ、3 例に気管支鏡検査を施行した。

(1) 臨床症状の改善が見られても、粘液線毛輸送機構の改善がみられない症例もあり、また気管支粘膜の炎症所見は残存しており、EM の投与中止については注意が必要であると考えられた。

4) 作用機序の検討

(1) 宿主に対しては NK 細胞活性を上昇させ、免疫学的に作用している可能性が示唆された。

(2) *P. aeruginosa* に対してはその菌体外酵素 (Elastase) の産生を抑制している可能性が示唆された。

以上より、EM 長期化学療法は宿主と細菌の両方に作用することにより、有効性を発揮し慢性下気道感染症に

おける新しい有用な治療法であると考えられる。

本研究の要旨は、第59回日本感染症学会総会(1985年, 那覇), 第61回日本感染症学会総会(1987年, 東京), 第35回日本化学療法学会西日本支部総会(1987年, 名古屋), 第62回日本感染症学会総会(1988年, 名古屋), 第36回日本化学療法学会総会(1988年, 神戸), 第11回日本気管支学会総会(1988年, 札幌), 第31回日本感染症学会中日本地方会サテライトシンポジウム(1988年, 京都), 第29回日本胸部疾患学会総会(1989年, 京都), 第63回日本感染症学会総会(1989年, 盛岡), 第37回日本化学療法学会総会シンポジウム(1989年, 東京)において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただきました第2内科学教室成田亘啓教授に心より感謝の意を表しますとともに、御校閲賜った細菌学教室榎葉周三教授ならびに病態検査学教室中野博教授に深謝いたします。なお、日々の研究にあたり直接御指導いただいた澤木政好講師に心から感謝いたします。また、本研究を御援助下さった第2内科学教室、腫瘍放射線学教室ならびに中央臨床検査部諸兄姉に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 成田亘啓, 浜田薫, 播金 収: 慢性下気道感染症における複数菌感染の実態に関する経気管吸引法による研究. 感染症誌. 58: 469-476, 1984.
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 国松幹和, 三笠桂一, 成田亘啓, 播金 収: 慢性下気道感染症における細菌感染の実態—経時的経気管吸引法(TTA)施行例の検討から. 感染症誌. 59: 389-395, 1985.
- 3) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第一報: Amoxicillin との対比. 感染症誌. 60: 37-44, 1986.
- 4) 稲富恵子: びまん性細気管支炎全国症例調査報告 8, 予後. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和 57 年度研究報告書. p 38~41, 1982.
- 5) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 辻村みち子, 中野博, 鴻池義純: 呼吸器感染症における上気道常在細菌の役割に関する経気管吸引法による研究. 感染症誌. 56: 789-798, 1982.
- 6) 伊藤新作, 三上理一郎, 龍神良忠, 今井照彦, 大貫雅弘, 成田亘啓: エロソール吸入シネンチグラフ

- イの応用—粘液線毛輸送の臨床的検討. 日胸疾会誌. 22: 961-969, 1984.
- 7) Sbarra, A. J., Gifillam, R. F. and Bradawil, W. A.: A plate assay for elastase. Nature 188: 322-323, 1960.
- 8) 本間行彦: びまん性細気管支炎全国症例調査報告 5, 呼吸機能. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和 57 年度研究報告書. p 14~23, 1982.
- 9) Lepper, M. H. and Dowling, H. F.: Treatment of pneumococccic meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin, studies including observation an apparent antagonism between penicillin and aureomycin. Arch. Intern. Med. 88: 489-494, 1951.
- 10) Tomasz, A. and Waks. S.: Mechanism of action of penicillin, triggering of the pneumococcal autolytic enzyme by inhibitors of cell wall symthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72: 4162-4166, 1975.
- 11) Marlin, G. R., Davis, P. R., Rutland, J. and Berend, N.: Plasma and sputum erythromycin concentrations in chronic bronchitis. Thorax 35: 441-445, 1980.
- 12) Maesen, F. P. V., Davies, B. I., Brouwers, J. and Rubingh, G.: Erythromycin and bromhexine in acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur. J. Respir. Dis. 63: 325-329, 1982.
- 13) Neaverson, M. A.: Intravenous administration of erythromycin: Serum, sputum and urine levels. Current Medical Research and Opinion 5: 359-364, 1976.
- 14) Johnson, J. D., Hand, W. L., Francis, J. B., King-Thompson, N. and Corwin, R. W.: Antibiotic uptake by alveolar macrophage. J. Lad. Clin. Med. 95: 429-439, 1980.
- 15) 日本抗生物質医薬品基準解説: 薬業時報社, p 724~728, 1971.
- 16) 安保徹, 熊谷勝男: NK 細胞の果たす役割—抗腫瘍活性以外の生体内機能. Oncologia 13: 57-68, 1985.
- 17) Kasai, M., Yoneda, T., Habu, S., Maruyama, Y., Okumura, K. and Tokunaga, T.: In vivo effect of anti asialo GM1 antibody on natural killer activity. Nature 291: 334-335, 1981.
- 18) Rose, C., Forsgren, A., Lofkvist, T. and Walder, M.: Acute otitis media in older children and

- adults treated with phenoximethyl penicillin or erythromycin stearate. *Acta Otolaryngol.* **96**: 247-253, 1983.
- 19) **Ras, G. J., Anderson, R., Eftychis, H. A., Koch, U., Theron, A., Van Wyk, H. A. and Olivier, L. R.**: Chemoprophylaxis with erythromycin stearate or amoxicillin in patients with chronic bronchitis-effects on cellular and humoral immune functions. *Sa. Med. J.* **66**: 955-958, 1984.
- 20) **片平潤一, 清水喜八郎**: エリスロマイシンのマクロファージ増殖機能, 刺激作用. *医学のあゆみ* **147**: 209-210, 1988.
- 21) **Fernandes, A. C., Anderson, R., Theron, A. J., Joone, G. and Vanrensburg, C. E. J.**: Enhancement of human polymorphonuclear leucocyte motility by erythromycin in vitro and in vivo. *Med. J.* **66**: 173-177, 1984.
- 22) **Holder, I. A. and Haidaris, C. G.**: Experimental studies of the pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* extracellular protease and elastase as in vivo virulence factors. *Can. J. Microbiol.* **25**: 593-599, 1979.
- 23) **森原和之**: 緑膿菌の毒素と作用機序. *Prog. Med.* **6**: 2767-2770, 1986.
- 24) **本間遜**: 緑膿菌研究の歩み—とくに病原性について. *感染症* **14**: 161-168, 1984.
- 25) **Lee, C. T., Fein, A. M., Lippmann, M., Holtzman, H., Kimbel, P. and Weinbaum, G.**: Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **304**: 192-196, 1981.
- 26) **Cochrane, C. G., Spragg, R. G., Revak, S. D., Cohen, A. B. and McGuire, W. W.**: The presence of neutrophil elastase and evidence of oxidation activity in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* **127**: s25-27, 1983.
- 27) **Jonson, D. A., Carter-Hamm, B. and Dralle, W. M.**: Inactivation of human bronchial mucosal proteinase inhibitor by *Pseudomonas aeruginosa* elastase. *Am. Rev. Respir. Dis.* **126**: 1070-1073, 1982.