

総 説

慢性下気道感染症に対するマクロライド療法の有効性と今後の課題

奈良県立医科大学附属病院感染症センター

前 田 光 一

LONG-TERM MACROLIDE THERAPY FOR CHRONIC LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOICHI MAEDA

Center for Infections Diseases, Nara Medical University

Received September 3, 2008

Abstract : 慢性下気道感染症に対する画期的な治療法としてわが国で確立されたマクロライド療法の注目すべき点は、その作用機序が細菌に対する単純な抗菌力ではなく、病原因子に対する抑制作用と宿主に対する抗炎症作用を中心とする免疫学的修飾作用にあるということである。これはこれまでの抗菌薬治療の概念を全く新たにしたものであり、このマクロライド療法の「新作用」を応用して感染症以外の疾患に対する治療にまで用いられるようになってきている。今後、本治療に残された課題の克服とさらなる新たな臨床応用の可能性について期待が持たれる。

Key words : long-term macrolide therapy, diffuse panbronchiolitis, chronic lower respiratory tract infections, novel activity of macrolides

はじめに

マクロライド長期投与療法(以下、マクロライド療法)はわが国で確立された慢性下気道感染症に対する治療法である。慢性下気道感染症の中心的疾患であるびまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis : DPB)は、1980年代以前には有効な治療法がなく、非常に難治性であった。しかし本学の澤木ら¹⁾、および都立駒込病院の工藤ら²⁾が相次いで、DPBに対してエリスロマイシン(EM)を長期投与することによりその病態が改善することを論文発表し、これが本治療の端緒となった。すなわち澤木らは、細菌の持続感染が重要な病態であるDPBに対してEMによる6ヵ月以上の長期療法を試みた結果、臨床症状や血液ガス所見が改善し、さらに緑膿菌感染例でも効果がみられることを明らかにした。一方、工藤らは、種々

の抗菌薬投与でも無効であったDPBの一症例に対して松本市のある開業医が偶然行ったEMの長期間投与により症状と胸部X線所見が改善したことを見出したことからDPBに対するEM長期投与の効果を検討し、同様にその有効性を示したものであった。

以後、このDPBに対するマクロライド療法の効果についての追試が日本全国において行われた結果、その著明な有効性が証明された。そして現在ではDPBのみならず、すべての慢性下気道感染症に有用であることが知られ、さらに慢性副鼻腔炎など上気道領域までも含む気道全体の慢性感染症に対して広く用いられるようになっている。

また、緑膿菌に対する抗菌力を持たないマクロライド薬がなぜ効くのかという疑問から、本療法の作用機序の究明も同時に各施設で行われた。その研究結果から、マ

クロライド薬の持つ抗菌力以外の種々の作用が明らかにされ、近年はこのマクロライド療法の新作用を応用したさまざまな疾患に対する治療の実用化もなされてきている。本稿ではこうしたマクロライド療法の効果と機序について解説し、また今後の課題についても述べる。

マクロライド療法の効果

慢性下気道感染症の代表的疾患ともいべき DPB は、呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とするびまん性肺炎疾患で、慢性の咳嗽、膿性喀痰、労作時呼吸困難などの症状が持続し、次第に気管支の拡張を生じ呼吸不全へと進行する⁴⁾。マクロライド療法導入以前のわが国における DPB の有病率は 10 万対 11.1 で、1982 年の厚生省研究班の報告では初診時からの 5 年生存率が 42%とされていた⁵⁾。下気道から直接検体を採取する経気管吸引法 (TTA) を用いた検討⁶⁾ により DPB における重要な病態は細菌の持続感染であることが明らかとなっていたが、DPB の病初期における持続感染菌であるインフルエンザ菌に対して β -ラクタム系薬を投与しても、一時的には効果があってもすぐ再燃することを繰り返した。そして経過中に緑膿菌に菌交代することでさらに治療抵抗性となり、DPB は緑膿菌感染後の 5 年生存率としてはわずか 8 年という非常に予後不良の疾患であった⁷⁾。

このような難治性慢性下気道感染症であった DPB に対し、澤木らはエリスロマイシン (EM) 600 ~ 1200mg/日 を長期間 (平均 16.8 ヶ月) 投与することにより、緑膿菌の持続感染例においてさえも喀痰量や動脈血酸素分圧を改善させ^{1,2)}、EM による長期化学療法が DPB の新しい治療法として有効であることを最初に論文発表した。その後、多くの施設でその効果の追試および他の抗菌薬との比較試験が行われ、1990 年には厚生省研究班により全国 35 施設参加によって EM600mg 投与群とプラセボ群間の二重盲検群間比較試験が実施された³⁾。その結果、労作時呼吸困難、喀痰量、胸部 X 線所見、血液ガス、炎症反応、1 秒量の 6 項目の評価において中等度改善以上が EM 群で 57.6%、プラセボ群で 15.4%と有意差をもってその有用性が証明された。また本治療の普及によって DPB の予後も著明に改善された。すなわち、厚生省研究班に登録された DPB 患者の 5 年生存率は、1970 年代の登録患者で 62.9%、1980-84 年では 72.4%であったのに対し、マクロライド療法が導入された後の 1985 年以降の登録者では 91.4%と改善しており⁸⁾、DPB は短期の抗菌化学療法では無効であるが早期に EM による長期療法を開始すれば治療が可能な疾患となった。

さらに三笠らの検討^{9,10)} により EM の長期投与は DPB 以外の慢性下気道感染症、すなわち気管支拡張症や慢性

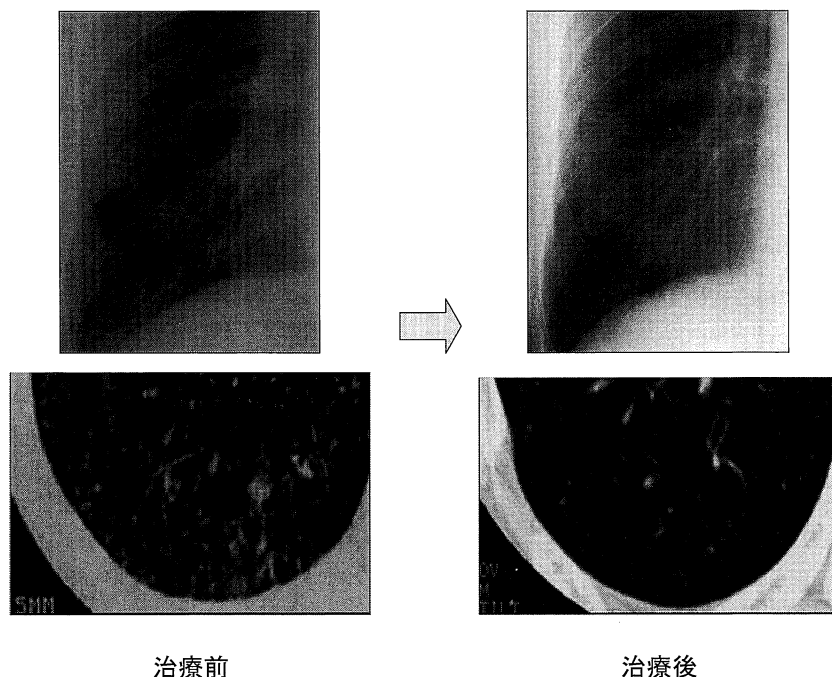


図 1 DPB におけるマクロライド療法による胸部 X 線の改善：びまん性小粒状影の消失を認める。

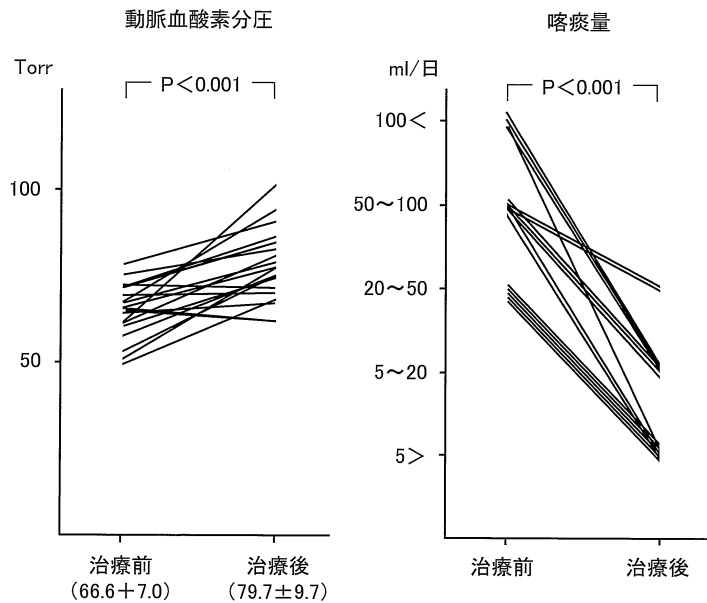


図2. 慢性下気道感染症に対するマクロライド療法の効果(文献⁹⁾より)

表1. びまん性汎細気管支炎(DPB)に対するマクロライド療法の治療指針(文献¹²⁾より)

マクロライド少量療法はDPBに対する基本療法であり、早期の症例ほどより高い臨床的効果が得られることから、診断後は速やかにマクロライド少量療法を開始すべきである。なおマクロライド薬のうち、第一選択薬はエリスロマイシン(EM)である。

(投与量および用法)

EM 1日投与量は400または600mgを分2または分3で経口投与する。

(効果判定と治療期間)

1. 臨床効果は2～3カ月以内に認められることが多いが、最低6カ月は投与してその臨床効果を判定する。
2. 長期投与により、自覚症状、臨床検査所見(画像、肺機能など)が改善、安定し、重症度分類で4または5級程度になれば、通算2年間の投与で終了する。
3. 終了後症状の再燃がみられれば、再投与が必要である。
4. 広汎な気管支拡張や呼吸不全を伴う進行症例で有効な場合は、通算2年間に限ることなく継続投与する。

気管支炎においても動脈血酸素分圧と喀痰量, QOLの改善, 急性増悪の頻度の減少の点で有意な改善効果があることが示された(図1, 2)。またその後登場したEMと同じ14員環マクロライド薬のクラリスロマイシン(CAM)¹¹⁾やロキシシロマイシン, および15員環マクロライド薬のアジスロマイシン(AZM)も慢性下気道感染症に対して同様に有効であることが証明されている。DPBに対するマクロライド薬を用いた治療指針は, わが国の成人気道

感染症診療ガイドライン¹²⁾にも収載され, 基本的にEM400～600mg/日を6カ月間以上の投与を行い, 早期に治療を開始したほうが有効性は高いことが明記されている(表1)。

また下気道の慢性感染症だけでなく, DPBに合併する慢性副鼻腔炎に対する臨床的効果についても検討され, マクロライド療法は慢性副鼻腔炎自体も改善させることも明らかにされた¹³⁾。そして現在では, 慢性副鼻腔炎に

加えて同じ耳鼻科領域疾患の滲出性中耳炎や鼻茸に対してもマクロライド療法の有用性が認められている^{14, 15)}。このようにマクロライド療法は気道粘膜の慢性炎症に対して上気道・下気道を問わず広く用いられるようになった。

DPB はわが国を中心として東アジアに多い疾患であるため、欧米でのマクロライド療法についての認識は遅いものであったが、近年、やはり進行例において緑膿菌性慢性下気道感染をひき起こす嚢胞性線維症に対してマクロライド療法の有効性が欧米で報告されており¹⁶⁾、わが国から発信された本治療の有用性が海外でも認められ、応用されつつある。

マクロライド療法の作用機序

マクロライド薬の細菌に対する作用機序は蛋白合成阻害であり、高濃度では殺菌的に作用するが通常は静菌的抗菌作用を示す。主にグラム陽性菌や、マイコプラズマ、クラミジアなどの非定型病原体に対して強い抗菌力を有する一方、緑膿菌などのグラム陰性桿菌には一般に抗菌力は弱い。本学での慢性下気道感染症に対するEM長期投与の検討⁹⁾においても、持続感染菌に対する細菌学的効果では緑膿菌感染例では除菌率12.5%に対し、臨床効果における有効率は87.5%と両者に大きな差があった。すなわち、本来マクロライド薬が抗菌力を持たない緑膿菌の持続感染した慢性下気道感染症に対しても有効であり、臨床効果と細菌学的効果の乖離がみられた。加えて、本治療の効果がみられるまでに少なくとも1~3ヵ月以上を要すること、同じマクロライド薬でも14および15員環では効果が認められるが16員環では認められないこと、奏効例におけるマクロライド薬の血中濃度が本来の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を大きく下回っていることなどからも、その作用機序が単純な細菌に対する抗菌作用だけではないこ

とは当初から予想されていた。このことから本学を含め多くの施設で有効性の機序について細菌側と宿主側との両面から研究がなされ、マクロライド薬のさまざまな作用が次々と明らかにされている(表2)。

1. 細菌の病原因子に対する効果

細菌、特に慢性下気道感染症の重要な持続感染菌である緑膿菌のさまざまな病原因子に対するマクロライド薬の作用が明らかにされている。

(1) 菌体外毒素・酵素産生抑制作用

緑膿菌の病原因子としてピオシアニンやロイコシジン、エラストラーゼ、プロテアーゼなどの菌体外毒素・酵素が重要であるが、マクロライド薬はこれらの産生を減少させる作用があり、さらにこれはMICに満たない血中濃度においてもその効果がある^{17, 18)}。また緑膿菌以外の細菌についても、たとえば肺炎球菌のニューモリシンや黄色ブドウ球菌のコアグララーゼなどの病原因子の抑制作用が示されている^{19, 20)}。

(2) 気道粘膜付着抑制作用

緑膿菌による気道感染症は、接着因子であるtype, 線毛(pili)により気道上皮細胞に付着することからはじまるが、マクロライド薬は緑膿菌のpiliの発現を抑制することで緑膿菌の気道上皮細胞への接着を抑制する²¹⁾。この作用により緑膿菌の付着にはじまる感染の成立とそれに続く宿主の好中球を中心とした気道炎症を制御する。

(3) バイオフィーム形成抑制作用

緑膿菌は気道上皮への付着後にバイオフィームを形成し、これにより宿主の食細胞や各種抗菌薬の影響を受けることなく長期的に気道表面に定着し、気道の排出機構を傷害して難治性となることが知られている。マクロライド薬は比較的低い濃度において、バイオフィーム形成に必要な細菌からのグライコカリックス産生を抑制し²²⁾、また上皮細胞側にも作用して緑膿菌バイオフィーム形成を抑制する²³⁾。

表2. マクロライド療法の慢性下気道感染症に対する主な作用機序

細菌側	宿主側
菌体外毒素・酵素産生抑制	気道分泌抑制作用
接着因子産生抑制	炎症性サイトカイン産生抑制
バイオフィーム形成抑制	好中球機能抑制
Quorum-sensing機構抑制 など	気道粘液線毛輸送機構改善作用 など

(4) Quorum-sensing 抑制効果

緑膿菌をはじめとする細菌は環境における自らの濃度を感じ、その濃度に応じて遺伝子の発現を制御することで病原因子の産生をコントロールする機構が備わっており、この細菌間の情報伝達システムを quorum-sensing 機構と呼ぶ。これはオートインデューサーであるホモセリンラクトン(HSL)分子および転写活性化因子を介した遺伝子発現の制御により菌体外毒素や色素などの病原因子を調節するシステムである。特に緑膿菌感染症の病態においてはこの quorum-sensing 機構が重要な役割を果たしているが、マクロライド薬は MIC 以下の濃度で HSL の産生を強く抑制することで quorum-sensing 機構を制御し、これを介して細菌の病原因子の発現を抑制することが示されている²⁴⁾。

2. 宿主に対する効果

宿主の生体細胞に対する作用としては、気道の過分泌の抑制作用やサイトカインや免疫炎症細胞を介した気道の炎症病態の改善効果が明らかにされている。

(1) 気道分泌抑制作用

DPB をはじめとした慢性下気道感染症では気道分泌の異常亢進がみられ、過剰な粘液産生によって気道粘液線毛輸送機構が傷害され、このことが炎症が慢性化する大きな要因となっている。マクロライド薬は気道上皮細胞の Cl⁻ イオンチャネルの開口を抑制し、気道粘膜の管腔側への二次的な水分移動を減少させる²⁵⁾。また同時に、マクロライド薬は I κ B α の活性化の制御を介して MUC5AC 遺伝子発現を抑制し、気道上皮からの高分子粘液糖蛋白であるムチン分泌を抑制する²⁶⁾。これらの作用により、マクロライド療法は慢性下気道感染症において気道の粘液分泌亢進を抑制し、喀痰量の減少効果を示す。

(2) 気道における抗炎症効果

慢性下気道感染症では、緑膿菌などの細菌が傷害された気道上皮に付着することで細胞内シグナルが伝達され、転写因子の NF- κ B が活性化し、IL-8 を代表とする炎症性サイトカインが産生される。これにより好中球が気道局所に集積するとともに活性化し、この炎症により気道上皮が傷害され、さらに細菌感染が増悪するという悪循環を起こす。このように気道局所での好中球による炎症が慢性下気道感染症の病態において重要であるが、マクロライド療法は気道上皮からの IL-8 産生を抑制することで気道局所の好中球の集積および活性化を抑制し^{27, 28)}、気道の障害を軽減する。この IL-8 産生抑制は、マクロライド薬が転写因子である NF- κ B や AP-1 の活性抑制を介するものであることが明らかにされている²⁹⁾。さらに好中球に対しては血管内皮への接着抑制作用や好中球

自身からの IL-8 やロイコトリエンなどの遊離阻害作用もマクロライド薬は有する。これらの作用を介した気道炎症病態の改善効果から、実際にマクロライド療法によって DPB の病理形態学的特徴である持続的な好中球浸潤と細気管支周囲の泡沫細胞・リンパ球の集積が減少し、気管支肺胞洗浄液中の IL-8 や TNF- α などの炎症性サイトカインも減少する。また好中球以外の免疫炎症細胞についても、マクロライド薬はマクロファージやリンパ球、肥満細胞にも作用し、その増殖やサイトカインの産生の制御、分化誘導作用など、それぞれの機能に対する修飾効果も多く報告されている。

さらに本学の喜多ら^{30, 31)}は、マクロライド薬がサイトカイン産生制御を介して、気道だけでなく全身的にも抗炎症作用を発揮することを実験的に明らかにしている。

(3) 気道粘液線毛輸送機構の改善効果

以上のようなマクロライド療法の気道分泌抑制作用および気道における抗炎症作用により、傷害された気道粘液線毛輸送機構の改善がみられることがシネシンチグラムを用いた研究により示されている³²⁾。

(4) 気道粘膜のリモデリング抑制作用

慢性炎症による気道粘膜におけるリモデリングを、炎症性細胞や線維芽細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-2 や MMP-9、あるいは血管内皮細胞増殖因子の制御を介して抑制することも明らかにされている^{33, 34)}。

(5) 気道粘膜での感染制御作用

感染初期における細菌の気道粘膜への細菌の接着に際しては、気道上皮のペプチドグリカンであるシンデカン1(SYN-1)が気道内腔に放出され、宿主の防御因子を抑制し、細菌の病原性を促進する。喜多ら³⁵⁾は、マクロライド薬が MMP-7 の活性化抑制を介して細菌の気道上皮への接着に伴う SYN-1 遊離を制御することで炎症を抑制し、感染防御作用を発揮することを示している。

マクロライド療法の新作用

このようなマクロライド療法の作用機序の研究から、マクロライド薬の抗菌力以外の種々の「新作用」が明らかにされ、これらを利用して慢性下気道感染症以外の疾患に対する臨床応用も検討されている。

1. 癌に対する作用

本学の三笠らは、EM の宿主に対する作用の検討の中で NK 活性を高める効果³⁶⁾も認めたことから、マクロライド薬の生物学的反応修飾作用(biological response modifier: BRM)についての可能性を考え、癌に対する効果について検証した。まずマウスのエールリッヒ腹水

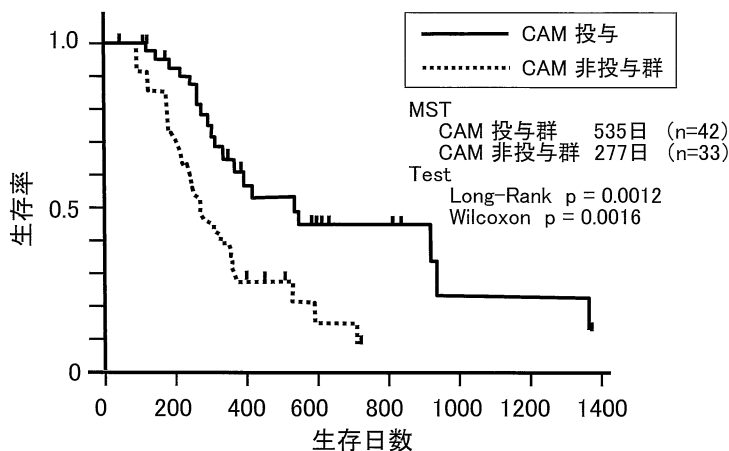


図3. マクロライド療法の切除不能非小細胞肺癌に対する延命効果(文献³⁸⁾より)

癌に対してEMを投与したところ、腫瘍は縮小し生存率の向上がみられた³⁷⁾。次にこのマクロライド薬の持つBRM効果の肺癌治療への応用として、切除不能非小細胞肺癌に対して、従来の抗癌化学治療を終了後にCAMを投与して生存期間を非投与群と比較検討した結果、非小細胞肺癌ではCAM投与群において有意に生存期間が延長した³⁸⁾(図3)。このときCAMは癌悪液質を誘導するサイトカインであるIL-6、TNF- α の産生を抑制し³⁹⁾、さらに抗腫瘍性サイトカインであるIL-12、IFN- γ の発現を増強させていた⁴⁰⁾。すなわち作用機序としてマクロライド薬は担腫宿主においてTh2優位になっているTh1・2のバランスをTh1優位に制御し、これに癌細胞への直接効果も加わることで抗腫瘍効果を発揮するものと考えられる。これに加えて、腫瘍細胞の細胞外基質蛋白に対する接着・浸潤能抑制や転移抑制作用、血管新生抑制作用など、癌の増殖に抑制的に働く効果が報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。

このように外科的な治療が不可能な進行非小細胞肺癌に対してマクロライド療法は生存期間を延長させ、さらに転移の抑制作用が認められたことから、今後、進行癌に対する有用なtumor dormancy therapyとして期待が持たれる。

2. ウイルス感染制御作用

マクロライド薬はウイルス感染抑制効果を有することも明らかにされている。かぜ症候群の原因ウイルスの一つであるライノウイルスに対して、EMはICAM-1の気道上皮における発現抑制と酸性エンドソームの上昇を介して、その感染を抑制する作用を有する⁴⁴⁾。またインフ

ルエンザウイルスについても、マウス感染モデルでの肺障害に対するEMの治療効果などの有効性が示唆されている⁴⁵⁾。

さらに実際の臨床応用として、慢性閉塞性肺疾患に対してEMを長期投与した群では非投与群に比べて、かぜ症候群の罹患とそれを契機に発症する急性増悪の回数を有意に減少させることが報告されており⁴⁶⁾、マクロライド薬の気道ウイルス感染抑制作用を利用した慢性呼吸器疾患における急性増悪の予防効果も示されている。

3. その他の疾患に対する応用

これら以外にも、マクロライド薬の抗菌力以外の作用を応用してさまざまな疾患に対する治療が検討されている。たとえばアレルギー性気道疾患として気管支喘息における気道過敏性抑制効果、肺胞レベルの障害として虚血性再灌流肺障害、未熟児肺障害、プレオマイシンなどの薬剤による急性肺障害の抑制など、皮膚疾患として尋常性乾癬、掌蹠膿疱症など、その他にもクローン病、歯周病、HIV感染症など、実験レベルのものも含まれるが多岐にわたって研究されており、また臨床的な有効性が報告されているものも多くある。

これらの疾患に対する効果の確立についてはさらに多くの症例の集積が必要だが、今後の新たな臨床応用の進展についてさらに期待が持たれる。

マクロライド療法の今後の課題

マクロライド療法の登場からすでに20年以上が経過し、その有用性が確立されて久しいが、本治療法で残された以下に示すような問題点がいくつかある。これらを

解決することがマクロライド療法をさらに発展させるための今後の課題である。

1. 治療終了の時期

慢性下気道感染症に対するマクロライド療法をいつまで治療を継続すべきか、またいつ終了してよいかどうかの判断基準は、まだ明確にはされていない。自験例で、過去にEM治療を行った後に何らかの理由で治療が中止・中断されたDPBについて追跡調査を行った結果⁴⁷⁾、再悪化がみられなかった治療例では、症状出現から治療開始までの期間が短く、治療開始前の喀痰量・血液ガス、胸部X線像(特に気管支拡張像の有無)に示される病態の進行の程度が軽度で、またEM中止時には喀痰がほぼ完全に消失するなど臨床効果が十分に得られていた。これに対し、中止後に再悪化した例ではマクロライド療法開始時に喀痰が多量で画像上気管支拡張像が顕著であるなど病態の進行がすでに高度であり、かつEM中止時にも膿性痰が中等量残存しており十分な臨床効果が得られていなかった。

このような状況を考えると、病態の進行が高度でなく、マクロライド療法により十分な症状の改善、特に膿性痰の消失が得られた慢性下気道感染症では治療の終了を考慮できると考えられる。ただし、マクロライド療法の終了についてはさらに、病態の正常化から治療終了までの至適期間の設定、症状や検査値、画像のうちどの指標を重視すべきかなど、検討すべき問題はまだ残っている。

2. マクロライド薬の副作用

マクロライド薬の副作用として一般的に最も多いのは投与初期に現れやすい心窩部不快感や下痢などの消化器症状である。これはマクロライド薬が消化管ホルモンのモチリンのアゴニストであり、腸管運動促進活性を有することに起因するが、これらの症状はもし現れても重篤でなく、内服継続にて改善することがほとんどである。また当院での10年以上のマクロライド療法を継続中の慢性下気道感染症26例の検討⁴⁸⁾において、マクロライド治療による副作用は2例(7.7%)のみに投与早期に軽微な味覚異常および嘔気と肝機能異常がみられたが、中止にて消失し再投与によっても再現はなく、10年間以上の長期投与による明らかな副作用はなかった。さらに全国的なアンケートによる調査⁴⁹⁾でも、マクロライド療法の主な副作用は肝障害、胃腸障害で、いずれも中止により改善し重篤なものはないことが報告されている。このようにマクロライド療法は早期に副作用が出現しなければ比較的安全に継続可能な治療法である。

ただし、マクロライド薬は肝の薬物代謝酵素であるCYP3A4により代謝され、同じ酵素によって不活化され

る他の薬剤の代謝を阻害することで、併用薬によってはその血中濃度を上昇させることがある。マクロライド薬のなかでも化学構造の違いにより代謝酵素の不活化には差があるが、薬物相互作用があることには注意が必要である。

3. 無効例に対する対応

マクロライド療法を行っても著効しない難治例の慢性下気道感染症がなかには存在する。自験例における、マクロライド療法の有効性が少ない慢性下気道感染症の臨床像として、治療開始時点で気管支拡張が著明な症例やII型呼吸不全があるなどの重症例、先天性線毛機能不全症に起因する例、膠原病合併例で副腎皮質ステロイド薬が併用されている症例などが多く⁴⁸⁾、これらの難治例に対する対処も今後の課題である。

EMが無効例に対しては、CAMに変更して長期投与することにより有効性が認められることも多いが、やはり前述のような症例ではその効果が持続しない場合もある。このような、EMおよびCAMが有効でなかった症例で、15員環マクロライド薬のAZMに変更して長期投与することで、喀痰量や急性増悪の減少の点で有効であった症例も自験例では経験している⁵⁰⁾。この症例においてAZMは他のマクロライド薬よりも緑膿菌エラストーゼをより強く抑制しており、EMやCAMの長期投与でも効果が少ない症例に対してはAZM長期投与も考慮すべき方法であるが、その用法や用量については今後の検討が必要である。

ただし実際には、AZMを含めたマクロライド薬を使い分けて治療を行っても症状のコントロールが不良で、レスピラトリーキノロン薬を耐性誘導しないように間隔をあけて短期投与しながら少しでも悪化の進行を遅らせるしかない症例が少数ながら存在するのが現実であり、このような重症例に対する治療法の開発が今後望まれる。

4. 耐性菌の問題

わが国で分離される肺炎球菌のマクロライド薬に対する耐性率は80%にもほり、アジア地域全体でもマクロライド耐性肺炎球菌の分離率は欧米諸国に比べて高率である⁵¹⁾が、この原因がマクロライド療法にあるのではないかと議論の一部にある。すなわちマクロライド療法中に肺炎球菌がマクロライド薬に長期に曝露されることで、次第にマクロライド耐性を獲得し蔓延したのではないかと意見がある。しかし、マクロライド療法中の患者にマクロライド感受性肺炎球菌が定着することはまれであり、これが新たに耐性を獲得していくことは考えにくい。またわが国で検出されるマクロライド耐性肺炎球菌はほぼすべて耐性遺伝子であるmefまたはermを有し

ているのに対し, *in vitro*においてマクロライド薬の長期曝露で誘導される肺炎球菌の耐性遺伝子は *mef* や *erm* とは異なるものであることが明らかにされており, マクロライド薬の長期投与で誘導された耐性菌が蔓延していることは否定的である^{52, 53)}. さらにマクロライド療法は肺炎球菌やインフルエンザ菌の β -ラクタム系薬に対する感受性にも影響を及ぼさず⁵⁴⁾, 本療法が気道感染菌の耐性化に及ぼす影響は限定的なものと考えられる.

ただし, 抗菌作用がなく抗炎症作用だけをもつマクロライド薬があれば耐性化の懸念はなくなるため, そのような新薬の開発も研究されている. 実際に, 抗菌活性を持たずに抗炎症作用のみに特化した新しいマクロライド誘導体の EM703 や EM900 シリーズ化合物が創製され^{55, 56)}, 近年その効果が検証されており, 今後の臨床応用が期待される.

お わ り に

マクロライド療法の慢性下気道感染症に対する効果と, その機序として細菌に対しては病原因子の抑制作用, 気道上皮や炎症細胞に対しては分泌抑制作用や抗炎症作用などを介して有効性を発揮すること, さらに免疫学的修飾作用を利用した他疾患に対する新たな治療への応用について解説し, またこれから本療法について解決すべき問題点について述べた.

マクロライド療法はこれまでの感染症治療の概念を全く新たにした, わが国から世界に発信された画期的な治療法である. 今後, 本治療に残された課題を克服することがその発展において重要であり, さらなる新たな臨床応用の可能性についても期待が持たれる.

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田巨啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第1報 Amoxicillin との対比. 感染症誌 **60**: 37-44, 1986.
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田巨啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第2報 Pseudomonas 感染例も含めて. 感染症誌 **60**: 45-50, 1986.
- 3) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, Hus LH, 木村仁, 杉山幸比古: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績. 日胸疾会誌 **25**: 632-642, 1987.
- 4) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, Izumi T.: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest **83**: 63-69, 1983.
- 5) 山本正彦, 工藤翔二: DPB に対するエリスロマイシンの治療効果; 二重盲検による検討. 厚生省特定疾患びまん性肺炎患研究班, 平成2年度研究報告書: 18, 1991.
- 6) 澤木政好, 三上理一郎, 国松幹和, 三笠桂一, 成田巨啓, 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.
- 7) 稲富恵子: びまん性汎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炎患調査研究班, 昭和57年研究報告書, 8-41, 1983.
- 8) Kudoh, S., Azuma, A., Yamamoto, M., Izumi, T., and Ando, M.: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **157**: 1829-1832, 1998.
- 9) 三笠桂一, 澤木政好, 古西満, 前田光一, 竹内章治, 濱田薫, 国松幹和, 増谷喬之, 佐野麗子, 喜多英二, 櫻葉周三, 成田巨啓: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期治療の検討—第3報 投与期間3年以上の症例を中心に. 感染症誌 **66**: 561-567, 1992.
- 10) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西満, 前田光一, 竹内章治, 濱田薫, 国松幹和, 今井照彦, 佐々木義明, 櫻葉周三, 成田巨啓: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期治療の検討—第5報 7年以上の経過を観察しえた症例について. 感染症誌 **66**: 1390-1395, 1992.
- 11) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西満, 前田光一, 濱田薫, 竹内章治, 増谷喬之, 佐野麗子, 国松幹和, 櫻葉周三, 成田巨啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin (EM) 長期化学療法の検討—第4報 EM 無効例に対する, Clarithromycin の有効性について. 感染症誌 **66**: 1097-1104, 1992.
- 12) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人気道感染症診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 東京, 2003.
- 13) Hashiba, M., Baba, S.: Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. Acta. Otolaryngol. Suppl. **525**: 73-78, 1996.

- 14) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫, 今村祐佳子: 小児渗出性中耳炎に対するマクロライド療法. 耳展 42:585-590, 1999.
- 15) 山田武千代, 藤枝重治, 森 繁人, 山本英之, 山田満美, 高瀬仁志, 齋藤 等: 鼻茸患者鼻腔洗浄液中のケモカイン・サイトカイン・接着分子動態とマクロライド療法の臨床効果について. Jap. J. Antibiotics 53: 150-153, 1999
- 16) Saiman, L., Marshall, B.C., Mayer-Hamblett, N, Burns, J.L., Quittner, A.L., Cibene, D.A., Coquillet, S., Fieberg, A.Y., Accurso, F.J., Campbell, P.W.: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA 290: 1749-1756, 2003.
- 17) 増谷喬之, 澤木政好, 三笠桂一, 古西満, 柳生善彦, 成田巨啓, 播金収, 佐野麗子, 宗川義嗣, 間瀬忠, 中野 博: Erythromycin による *Pseudomonas aeruginosa* の elastase 産制御抑制作用について. 感染症誌 63: 1212-1214, 1986.
- 18) Kita, E., Sawaki, M., Oku, D., Hamuro, A., Mikasa, K., Konishi, M., Emoto, M., Takeuchi, S., Narita, N. and Kashiba, S.: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. J. Antimicrob. Chemother. 27: 273-284, 1991.
- 19) Fukuda, Y., Yanagihara, K., Higashiyama, Y., Miyazaki, Y., Hirakata, Y., Mukae, H., Tomono, K., Mizuta, Y., Tsukamoto, K. and Kohno, S.: Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Eur Respir J. 27: 1020-1025, 2006.
- 20) 澤井豊光, 作直彦, 押川克久, 大野彰二, 杉山幸比古: MRSA マウス血行感染モデルにおけるマクロライド薬の効果の検討. Jpn. J. Antibiotics 56 Suppl. A: 54-56, 2003.
- 21) 三笠桂一, 喜多英二, 澤木政好, 古西満, 前田光一, 濱田薫, 竹内章治, 坂本正洋, 国松幹和, 櫻葉周三, 成田巨啓: 細菌の細胞傷害毒素産生と接着因子に及ぼす erythromycin の作用について. 感染症誌 67: 648-653, 1993.
- 22) Ichimiya, T., Yamasaki, T. and Nasu, M.: In-vitro effects of antimicrobial agents on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. J. Antimicrob. Chemother. 34: 331-341, 1994.
- 23) 前田光一, 喜多英二, 澤木政好, 三笠桂一, 古西満, 森啓, 坂本正洋, 辻本正之, 竹内章治, 濱田薫, 国松幹和, 奥大介, 櫻葉周三, 成田巨啓: Ishikawa 細胞培養系におけるエリスロマイシンの緑膿菌バイオフィーム形成抑制能. 感染症学誌 68: 1223-1228, 1994.
- 24) Tateda, K., Comte, R., Pechere, J.C., Köhler, T., Yamaguchi, K. and Van Delden, C.: Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 1930-1933, 2001.
- 25) Tamaoki, J., Isono, K., Sakai, N., Kanemura, T. and Konno, K.: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur. Respir. J. 5: 234-238, 1992.
- 26) Imamura, Y., Yanagihara, K., Mizuta, Y., Seki, M., Ohno, H., Higashiyama, Y., Miyazaki, Y., Tsukamoto, K., Hirakata, Y., Tomono, K., Kadota, J. and Kohno, S.: Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 3457-3461, 2004.
- 27) Kadota, J., Sakito, O., Kohno, S., Sawa, H., Mukae, H., Oda, H., Kawakami, K., Fukushima, K., Hiratani, K. and Hara, K.: A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am. Rev. Respir. Dis. 147: 153-159, 1993.
- 28) Takizawa, H., Desaki, M., Ohtoshi, T., Kawasaki, S., Kohyama, T., Sato, M., Tanaka, M., Kasama, T., Kobayashi, K., Nakajima, J. and Ito, K.: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156: 266-271, 1997.
- 29) Desaki, M., Takizawa, H., Ohtoshi, T., Kasama, T., Kobayashi, K., Sunazuka, T., Omura, S., Yamamoto, K. and Ito, K.: Erythromycin suppresses nuclear factor- κ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 124-128, 2000.
- 30) Kita, E., Sawaki, M., Mikasa, K., Oku, D.,

- Hamada, K., Maeda, K., Narita, N. and Kashiba, S. : Proliferation of erythromycin-stimulated mouse peritoneal macrophages in the absence of exogenous growth factors. *Nat. Immun.* **12** : 326-338, 1993.
- 31) Kita, E., Sawaki, M., Mikasa, K., Hamada, K., Takeuchi, S., Maeda, K. and Narita, N. : Alterations of host response by a long-term treatment of roxithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **32** : -85-294, 1993.
- 32) 今井照彦, 大石元, 堅田均, 澤木政好, 伊藤新作, 大貫雅弘, 龍神良忠, 国松幹和, 三笠桂一, 藤村昌史, 渡辺裕之, 長澄人, 濱田薫, 成田巨啓 : エリスロマイシン治療が有効であったびまん性汎細気管支炎の気管支鏡所見 : エロソール吸入シネシンチグラフィとの対比. *気管支学* **12** : 382-390, 1990.
- 33) Matsune, S., Sun, D., Ohori, J., Nishimoto, K., Fukuiwa, T., Ushikai, M. and Kurono, Y. : Inhibition of vascular endothelial growth factor by macrolides in cultured fibroblasts from nasal polyps. *Laryngoscope* **115** : 1953-1956, 2005.
- 34) Kanai, K., Asano, K., Hisamitsu, T. and Suzaki, H. : Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by macrolide antibiotics in vitro. *Eur. Respir. J.* **23** : 671-678, 2004.
- 35) Yasuda, Y., Kasahara, K., Mizuno, F., Nishi, K., Mikasa, K. and Kita, E. : Roxithromycin favorably modifies the initial phase of resistance against infection with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a murine pneumonia model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51** : 1741-1752, 2007.
- 36) 三笠桂一, 澤木政好, 古西満, 江川信一, 米田尚弘, 柳生善彦, 藤村昌史, 濱田薫, 国松幹和, 成田巨啓 : 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン治療の Natural killer 細胞活性に与える影響について. *感染症誌* **63** : 811-815, 1989.
- 37) Hamada K., Kita E., Sawaki M., Mikasa K. and Narita N. : Antitumor effect of erythromycin. *Chemotherapy* **41** : 59-69, 1995.
- 38) Mikasa, K., Sawaki, M., Kita, E., Hamada, K., Teramoto, S., Sakamoto, M., Maeda, K., Konishi, M. and Narita, N. : Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy* **43** : 288-296, 1997.
- 39) Sakamoto, M., Mikasa, K., Majima, T., Hamada K., Konishi, M., Maeda, K., Kita, E. and Narita, N. : Anti-cachectic effect of clarithromycin for patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* **47** : 444-451, 2001.
- 40) 眞島利匡, 三笠桂一, 坂本正洋, 濱田薫, 古西満, 前田光一, 善本英一郎, 村川幸市, 高橋賢, 喜多英二, 成田巨啓 : 非小細胞肺癌患者における clarithromycin の Th1, Th2 サイトカインに与える影響. *日化療会誌* **47** : 345-348, 1999.
- 41) 渋谷昌彦, 小久保豊, 武市朗子, 日比野俊, 小野靖, 篠田欣也, 鄒大同, 松田久仁子, 吾妻安良太, 工藤翔二 : 接着・浸潤阻害作用によるクラリスロマイシンの実験的肺転移抑制効果. *Jpn. J. Antibiotics* **52** Suppl. A : 121-127, 1999.
- 42) 喜多英二, 澤木政好, 三笠桂一 : マクロライドの血管新生抑制作用. *Jpn. J. Antibiotics* **48** Suppl.A : 45-46, 1995.
- 43) Wada, T., Sata, M., Sato, J., Tokairin, Y., Machiya, J., Hiramata, N., Arao, T., Inoue, S., Takabatake, N., Shibata, Y. and Kubota, I. : Clarithromycin suppresses invasiveness of human lung adenocarcinoma cells. *Chemotherapy* **53** : 77-84, 2007.
- 44) Suzuki, T., Yamaya, M., Sekizawa, K., Hosoda, M., Yamada, N., Ishizuka, S., Yoshino, A., Yasuda, H., Takahashi, H., Nishimura, H. and Sasaki, H. : Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165** : 1113-1118, 2002.
- 45) Sato, K., Suga, M., Akaike, T., Fujii, S., Muranaka, H., Doi, T., Maeda, H., Ando, M. : Therapeutic effect of erythromycin on influenza virus-induced lung injury in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157** : 853-857, 1998.
- 46) Suzuki, T., Yanai, M., Yamaya, M., Satoh-Nakagawa, T., Sekizawa, K., Ishida, S. and Sasaki, H. : Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* **120** : 730-733, 2001.
- 47) 前田光一, 澤木政好, 三笠桂一, 古西満, 坂本正洋, 辻本正之, 浜田薫, 喜多英二, 成田巨啓 : びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン治療中止例

- の検討. 日胸疾会誌 35 : 948-952, 1997.
- 48) 前田光一, 中川智代, 米川真輔, 宇野健司, 笠原敬, 善本英一郎, 古西満, 三笠桂一, 中村忍 : マクロライド療法を10年間以上継続中の慢性下気道感染症の臨床的検討. Jpn. J. Antibiotics 61 Suppl. A : 92-94, 2008.
- 49) 田口善夫 : びまん性汎細気管支炎およびその類縁疾患に対するマクロライド療法の有用性 - びまん性汎細気管支炎の治療指針について -. 分子呼吸器病 5 : 426-430, 2001.
- 50) Kasahara, K., Maeda, K., Mikasa, K., Uno, K., Takahashi, K., Konishi, M., Yoshimoto, E., Murakawa, K., Kita, E. and Kimura, H. : Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections. J. Infect. Chemother. 10 : 42-45, 2004.
- 51) Felmingham, D., Cant-n R. and Jenkins, S.G. : Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among Streptococcus pneumoniae isolates 2001-2004. J. Infect. 55 : 111-118, 2007.
- 52) Tait-Kamradt, A., Davies, T., Cronan, M., Jacobs, M R., Appelbaum, P.C. and Sutcliffe, J. : Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in pneumococcal strains selected in vitro by macrolide passage. Antimicrob. Agents Chemother. 44 : 2118-2125, 2000.
- 53) 笠原敬, 前田光一, 三笠桂一 : マクロライド長期投与症例における薬剤耐性肺炎球菌. 日胸 63 : 436-440, 2004.
- 54) 前田光一, 三笠桂一 : マクロライド長期療法中の慢性下気道感染症における検出菌の薬剤感受性. Jpn. J. Antibiotics 54 Suppl. C : 106-108, 2001.
- 55) Gouda H., Sunazuka T., Yoshida K., Sugawara A., Sakoh Y., Omura S. and Hirono S. : Three-dimensional solution structure of EM703 with potent promoting activity of monocyte-to-macrophage differentiation. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 : 2496-2499, 2006.
- 56) 嶋秀明, 砂塚敏明, 大村智 : 抗炎症作用を有する新規マクロライドEM900シリーズ. Jpn. J. Antibiotics 60 Suppl. A : 39-43, 2007.