

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

澤木 政好・三笠 桂一・古西 満・前田 光一・成田 亘啓

奈良県立医科大学第二内科学教室*

(平成 10 年 5 月 6 日受付・平成 10 年 5 月 15 日受理)

難治性慢性下気道感染症に対する有用な治療法を確立するために erythromycin (EM) 長期治療の臨床的検討を行った。対象はびまん性汎細気管支炎 13 例。全例多量の膿性痰と労作時呼吸困難、 PaO_2 の低下を伴い、TTA 検出菌は *Haemophilus influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* であった。EM の投与量は 600~1,200 mg/日、投与期間は 12~41 か月であった。臨床効果は著効 1 例、有効 10 例、やや有効 2 例で緑膿菌感染例 2 例も有効であった。QOL は全例に改善した。しかし治療前 PaCO_2 の上昇していた症例では臨床効果は低く、EM 長期治療の早期の開始が望まれた。長期投与による副作用はなかった。EM 長期治療中の急性増悪はウイルス性上気道炎を契機におこり、主な急性増悪菌は *H. influenzae* か *Streptococcus pneumoniae* であった。EM 長期治療が無効症例には clarithromycin 長期投与が有効であった。EM 長期治療の終了時期については、臨床症状（特に膿性痰）が消失し、胸部 X 線およびびまん性粒状影が消失した時期に EM 長期治療の終了を考慮してもよいと考えられる。以上から慢性下気道感染症に対する EM 長期治療は有用な治療法である。

Key words: Chronic lower respiratory tract infection, Long term treatment, erythromycin

慢性下気道感染症は気管支拡張症や慢性気管支炎あるいはびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis 以下 DPB) などにみられる細菌感染の総称であり、細菌感染が病態の増悪、進展に重要な役割を果たしている。われわれの慢性下気道感染症における経気管吸引法 (Transtracheal aspiration TTA) の成績から 91.4 % に細菌を検出した¹⁾ことは慢性下気道感染症における細菌感染の重要性を示す所見である。従来、この細菌感染に対する治療法として短期間の化学療法が推奨されてきた。適切な化学療法ですみやかに病態の改善がえられることはよく経験するが、なかに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する症例を経験する。われわれが経時的に TTA を施行した検討²⁾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治療学上細菌感染の長期的なコントロールの必要性が望まれる。しかし従来化学療法の概念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ない。

呼吸器感染症の治療において現在もっとも多く用いられている抗菌薬は β -lactam 系抗生物質であるが、macrolide 系抗生物質は β -lactam 系抗生物質と比較して、下気道への移行性が良い点と *Mycoplasma pneumoniae* などにも抗菌力を有する点から、呼吸器感染症の第一選択薬の 1 つとしてしばしば用いられている。

われわれは慢性下気道感染症の治療学を確立する目的で、macrolide 系抗生物質の erythromycin stearate (EM) と peni-

cillin 系抗生物質の amoxicillin (AMPC) の 2 薬剤で 6 か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³⁾。その結果、AMPC は 4 例中 3 例 (1 例は早期に *Pseudomonas 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 か月前後で 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* に対してまったく抗菌力がない EM が、*P. aeruginosa* 感染に対してもなんらかの作用を示したことが推察された。

一方、DPB を中心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 %⁴⁾、きわめて予後不良であり早急にその治療法の確立が望まれている。

そこで、われわれは *P. aeruginosa* 感染例も含めた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 長期治療の有用性を検討した。

I. 対象と方法

1. 有効性の検討

対象は DPB 13 例。年齢は 20~79 歳。性別は男性 11 例、女性 2 例。全例通年性に多量の膿性痰と労作時呼吸困難 (Dyspnea on effort DOE) を訴え、 PaO_2 の低下を認めた症例である。起炎菌の検出は TTA で行い検出菌は 12 例が単独菌、1 例が複数菌で菌別には

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)	Erythromycin dose (mg/day)
1	48	M	100~200	III	53.1	42.3	<i>S. pneumoniae</i>	41	600
2	57	F	50~100	II	58.1	41.3	<i>H. parainfluenzae</i>	39	1,200
3	58	M	50	II	61.6	39.4	<i>H. influenzae</i>	39	1,200
4	66	M	50	II	66.3	39.2	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	32	600
5	59	M	50~100	II	72.0	36.1	<i>H. influenzae</i>	29	600
6	39	M	100~150	III	55.9	49.5	<i>H. influenzae</i>	27	1,200
7	74	M	100	II	63.0	40.0	<i>P. aeruginosa</i>	33	600
8	65	F	100~150	III	67.1	37.1	<i>P. aeruginosa</i>	32	1,200
9	79	M	50	III	72.3	38.1	<i>P. maltophilia</i>	20	600
10	50	M	20	III	61.0	66.3	<i>H. influenzae</i>	30	1,200
11	20	M	20	III	68.4	37.3	<i>H. influenzae</i>	12	1,200
12	57	M	100~150	III	52.1	46.4	<i>H. influenzae</i>	26	1,200
13	60	M	80	III	66.7	39.8	<i>H. influenzae</i>	16	1,200

Haemophilus influenzae が 8 回、*P. aeruginosa* が 3 回、*Streptococcus pneumoniae* が 2 回であった (Table 1)。

EM 投与は 1 日量 600 または 1,200 mg を 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 か月であった。

経過の観察は喀痰量、DOE の程度、PaO₂、TTA 検出菌などで行い、臨床効果の判定は喀痰量、DOE、PaO₂ をそれぞれ著明改善・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 (RS) 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 RS 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 (QOL) の評価も行い、患者の満足度と生活範囲をそれぞれ 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) ができるようになった	3
・仕事ができるようになった	2
・仕事はできないが日常生活に差し支えなくなった	1
・日常生活にま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。

2. 安全性

本剤使用中の副作用は臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると考えられる随伴症状や末梢血 血液生化学検査を行い本剤による影響の有無を調べた。

3. EM 治療中の急性増悪

EM 治療中に感冒などを契機として急性増悪をきたすことがあり検討した。

対象は EM 治療中の DPB で急激な喀痰の増加を認め、TTA で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ウイルス感染によると考えられる上気道炎症状を有するものは 8 例で急性増悪の時期は秋から春に多かった (Table 2)。

これら急性増悪に関与したと考えられる菌やその病態などについて検討した。

4. EM 無効例に対する clarithromycin (CAM) 長期投与の臨床効果

EM 治療が無効の症例に対して新たな治療法として EM と同じ 14 員環マクロライド薬の CAM の長期投与

Table 2. Acute exacerbation cases

Case no.	Age	Sex	Period to acute exacerbation from institution of EM	Dose of erythromycin (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	1,200	+	March
6	70	M	40 months	1,200	+	April
7	56	M	21 months	1,200	+	January
8	60	M	21 months	1,200	+	February
9	40	M	19 months	1,200	+	January
10	77	M	335 months	600	-	October

^{*1} the same cases

Table 3. Patients studies

Case no.	Age/Sex (years)	EM administration		Durations of EM cessation (years)	Deterioration after EM cessation ?
		duration (years)	dose (mg/day)		
1	43/M	2	600	5.5	No
2	19/M	5	400	6	No
3	27/M	0.4	600	2.5	No
4	13/M	0.2	600	4	No
5	13/M	4	400	1.5	No
6	28/M	4	400	0.3	Yes
7	24/M	1	600	0.5	Yes
8	52/F	1.5	600	2	Yes
9	22/F	0.2	600	0.2	Yes

EM: erythromycin

を試みた。

対象は EM 投与中にもかかわらず低酸素血症と膿性喀痰とが認められ、RS による判定で EM 長期投与が無効あるいは臨床効果が少ない緑膿菌性慢性下気道感染症 8 例で、男性 1 例、女性 7 例。平均年齢 57.8 歳、疾患は DPB 4 例、気管支拡張症 3 例、慢性気管炎 1 例。EM 投与量は 1 日量 200~1,200 mg で投与期間は 2~9 年である。

方法は EM を中止し CAM を原則として 1 日量 400 mg 経口投与し、その有用性を喀痰量、PaO₂、QOL で判定し、安全性も検討した。

5. マクロライド長期治療の終了基準の検討

対象は厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の診断基準を満たす DPB 症例 9 例で男性 7 例、女性 2 例。初診時年齢は 13~52 歳である。全例 1 日量 EM 400~600 mg を投与しなにかの症状改善を認めた後に、主に患者の自己中止で EM 治療が中断された症例である。これらの症例を EM 中止後の非悪化例 (5 症例、症例 1~5) と再悪化例 (4 症例、症例 6~9) とに分け、両者の病態を臨床的に比較検討した。非悪化例は EM 中止後 1.5~6 年の観察時点で症状がまったくなくなか、あってもごく軽微で、検査所見や胸部画像上の

Table 4. 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	mildly effective
7	2	3	3	8	effective
8	1	2	2	5	effective
9	2	3	3	8	effective
10	1	1	1	3	mildly effective
11	2	3	3	8	effective
12	1	1	2	4	effective
13	2	2	1	5	effective

増悪もなく EM 再投与の必要がないと判断した症例である。再悪化例は EM 中止後に次第に膿性喀痰の増加や DOE の増悪があり、再受診時に低酸素血症の増悪、画像上陰影の悪化などを認め、EM 治療の再開が必要となった症例である (Table 3)。

II. 結 果

1. 有効性の検討 (Table 4)

喀痰量は全症例に喀痰量の減少が認められた。まっ

たく消失したのは症例 1 であるが、症例 4, 7, 11 では、ほぼ消失に近い状態になった。DOE は症例 1, 4, 7, 9, 11 では消失した。PaO₂ は症例 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 で有意に改善した ($p < 0.001$) (Fig. 1)。

RS による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 点であった。緑膿菌感染の 3 例は 8 点 2 例、5 点 1 例と全例有効であった。QOL では全例に改善が認められた。RS との関係は RS 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 (Table 5)。

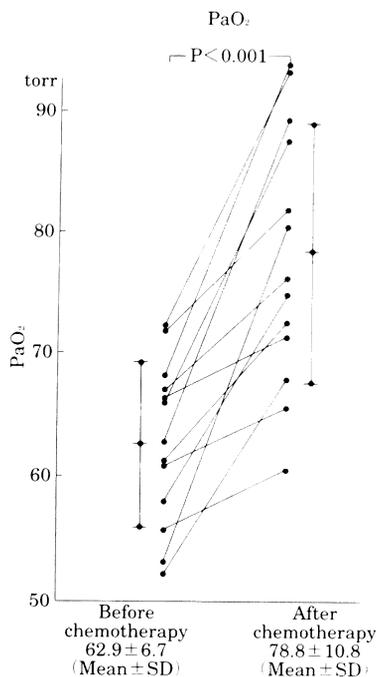


Fig. 1. Change of PaO₂ before and after erythromycin therapy.

Table 5. Response score and QOL

Cases	Response score	QOL
1	9	6 ○
2	6	4 ○
3	6	4 ○
4	8	6 ○
5	6	4 ○
6	3	2 △
7	8	5 ○
8	5	4 ○
9	8	6 ○
10	3	3 △
11	8	6 ○
12	4	3 △
13	5	4 ○

○: markedly improved, ○: improved, △: mildly improved

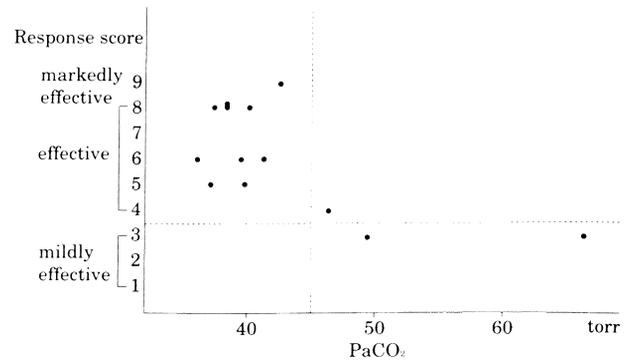


Fig. 2. Response score and PaO₂ before erythromycin therapy.

個々の症例の RS と治療前の PaO₂, PaCO₂ との関係は、RS と PaO₂ との関連はないが、PaCO₂ の上昇 (45 torr 以上) 例で RS が低く臨床効果が少なかった (Fig. 2)。症例の年齢、発症から治療までの期間、感染菌なども検討したが治療効果との関係はみられなかった。

2. 安全性

長期投与による副作用や臨床検査値に異常を認めた症例はなかった。

3. EM 治療中の急性増悪

1) 急性増悪の病態 (Table 6)

自覚症状では 8 例に発熱、8 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 増悪、8 例に PaO₂ の低下を認めた。胸部 X 線所見では症例 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 7)

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。急性増悪時の主な検出菌は *H. influenzae* や *S. pneumoniae* であった。3 例にウイルス抗体価に有意の変動を認めているが、症例 9, 10 は急性増悪前後の検出菌に変化がなくウイルス単独による急性増悪と考えられた。経過は β -lactam 薬投与により全例改善した。

4. EM 無効例に対する CAM 長期投与の臨床効果

EM 投与時と CAM に変更後との PaO₂ は、前者が 64.1 ± 7.5 torr に対し後者が 75.3 ± 13.3 torr と有意に改善した ($p < 0.05$) (Fig. 3)。喀痰量は前者に比較して後者では 6 例で減少を認めた。喀痰の性状で変化を認めたのは 6 例で、喀痰が切れやすくなったのが 2 例、膿性が改善したのが 4 例であった (Table 8)。EM 投与中と CAM 変更後とのそれぞれ 6 か月間の抗菌薬の使用回数は、EM 投与中は病状が不安定なため 8 例に各種抗菌薬を投与したが、CAM 変更後は他の抗菌薬を投与したのは 2 例のみで、投与回数も減少した (Table 9)。QOL は、CAM に変更後の日常生活の変化は入院患者では 1 例が退院可能となり、外来患者では外出機

Table 6. Symptoms and examinations on acute exacerbation

Case no.	Symptoms			Examinations				
	increase in sputum	fever (°C)	exacerbation of dyspnea	WBC* (/mm ³)	ESR* (mm/h)	CRP*	PaO ₂ * (torr)	Chest X-P
1	+	39.0	+	8,700 → 18,100	45 → 49	2+ → 6+	53.1 → 55.0	NC
2	+	-	+	6,700 → 9,500	66 → 73	1+ → 3+	69.6 → 66.8	NC
3	+	-	+	7,200 → 9,100	55 → 70	- → 2+	72.2 → 65.4	NC
4	+	38.5	+	7,100 → 9,900	2 → 25	- → 3+	80.6 → 67.8	pneumonia
5	+	38.0	-	5,600 → 11,100	5 → 38	- → 3+	87.2 → 74.0	pneumonia
6	+	37.3	+	4,500 → 7,500	11 → 24	- → 3+	ND	NC
7	+	39.3	-	4,000 → 9,000	39 → 141	1+ → 6+	61.3 → 35.5	pneumonia
8	+	38.6	+	8,200 → 12,800	7 → 24	- → 5+	69.5 → 64.6	NC
9	+	39.2	+	9,100 → 11,100	38 → 66	2+ → 6+	61.0 → 55.8	NC
10	+	38.5	+	3,800 → 5,000	11 → 107	2+ → 2+	90.6 → 73.9	NC

*before acute exacerbation → on acute exacerbation

ND: not done, NC: no change

Table 7. 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	<i>S. pneumoniae</i>	ND	<i>M. catarrhalis</i>	ND	AMPC
2	<i>H. influenzae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	ND	AMPC
3	<i>H. influenzae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	NS	CMX
4	<i>H. influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	ND	CRMN
5	<i>K. pneumoniae</i>	※1	<i>S. pneumoniae</i>	ND	CZX
6	<i>H. influenzae</i>	※1	<i>S. pneumoniae</i>	RS (32 → 4)	AMPC
7	<i>H. influenzae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Parainfluenzae III (2,048 → 4,096)	CZX
8	<i>H. influenzae</i>	※1	<i>H. influenzae</i>	ND	AMPC
9	<i>H. influenzae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Influenzae A (512 → 2,048)	-
10	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Influenzae A RS (4 → 16)	-

ND: not done, NS: no significant change

※1: no significant organisms

AMPC: amoxicillin, CMX: cefmenoxime, CRMN: carumonam, CZX: ceftizoxime

Table 8. Changes in the volume and quality of sputum after replacing erythromycin to clarithromycin

Case no.	Age/Sex	Disease	Underlying disease or complications	Causative organism	sputum volume (ml/day)	Administration of EM		Administration of CAM		Sputum volume (ml/day)		Quality of sputum
						dose (mg/day)	duration (months)	dose (mg/day)	duration (months)	EM	CAM	
1	73/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	120	1,200	81	400	23	120	70	softened P
2	66/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	20	600	102	400	18	20	10 >	PM → M
3	76/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	50	600	108	400	14	50	20	P → PM
4	67/M	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	30	800	84	400	13	30	30	no change
5	30/F	BE	Kartagener syn.	<i>P. aeruginosa</i>	1,000	200	24	400	19	1,000	100	P → PM
6	62/F	BE	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	60	400	61	200	18	60	40	P → PM
7	35/F	BE	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	60	600	53	400	19	60	10	softened P
8	53/F	CB	PBC, IP, Sjögren syn. SLE, DM, hypertension	<i>P. aeruginosa</i>	40	600	77	400	21	40	40	no change

DPB: diffuse panbronchiolitis, BE: bronchiectasis, CB: chronic bronchitis, PBC: primary biliary cirrhosis, IP: interstitial pneumonia, SLE: systemic lupus erythematosus, DM: diabetes mellitus, P: purulent, PM: purulent mucous, M: mucous

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin

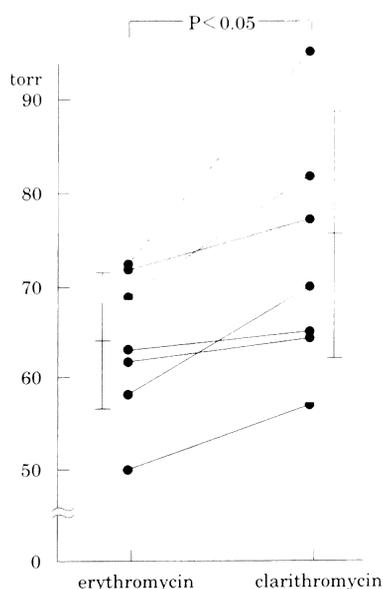


Fig. 3. Change of PaO₂ after replacing erythromycin to clarithromycin.

Table 9. Number of incidences on installment of other antibiotics during 6 months before and after replacement of erythromycin to clarithromycin

Case no.	EM	CAM
1	6	0
2	3	0
3	3	0
4	1	0
5	long-term administration of NFLX	0
6	3	1
7	3	1
8	long-term administration of CPFX and antibiotics injection	0

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin

会の増加や生活範囲の拡大が5例に認められた。しかし、2例では変化なく、入院中の1例は退院できなかった (Table 10)。以上から EM 長期投与が無効の緑膿菌性慢性下気道感染症に対する CAM 長期投与は PaO₂, 喀痰量, QOL などの面から8例中6例が有効と判定した。CAM 長期投与による副作用や臨床検査値異常は認めなかった。

5. マクロライド長期投与の終了基準の検討

1) EM 治療開始前の病態

EM 治療開始前の各症例の病態は、膿性喀痰の出現から EM 治療開始までの期間は非悪化例では2年以内、再悪化例では4年以上と前者のほうが短く、また喀痰量も非悪化例では15~50 ml/日、再悪化例では30~

Table 10. Changes in QOL after replacement of erythromycin to clarithromycin

Case no.	QOL		Efficacy
	erythromycin	clarithromycin	
1	inpatient	· outpatient · enhanced ability to stay outside · doing much work	+
2	outpatient	· outpatient · enhanced ability to stay outside · doing much work	+
3	outpatient	· outpatient · enhanced ability to stay outside	+
4	outpatient	· outpatient (not changed)	-
5	outpatient	· outpatient · decreased episodes of fever · expanding the range of daily life	+
6	outpatient	· outpatient · expanding the range of daily life	+
7	outpatient	· outpatient · expanding the range of daily life	+
8	inpatient	· inpatient (not changed)	-

Table 11. Clinical findings in patients with diffuse panbronchiolitis before erythromycin therapy

Case no.	Duration from onset to therapy (years)	Amount of sputum (ml/day)	Chronic sinusitis	Bacteria isolated by TTA	PaO ₂ (torr)	CHA	Chest-roentgenographic findings*	
							distribution of nodular opacities	ectatic change**
1	2	30	+	<i>H. influenzae</i>	66.7	1,024	BML	± (RM)
2	2	25	+	<i>H. influenzae</i>	68.4	1,024	BML	-
3	2	15	+	<i>H. influenzae</i>	78.7	1,024	BL	-
4	1	25	+	<i>H. influenzae</i>	78.6	1,024	BL	-- ± (RM)
5	0.5	50	+	<i>H. influenzae</i>	79.8	1,024	BL	-
6	4	150	+	<i>H. influenzae</i>	62.7	1,024	BML	± (RM)
7	4	100	+	<i>H. influenzae</i>	63.1	512	BML	+ (RML)
8	11	30	+	<i>H. influenzae</i>	58.8	256	BML	+ (RML)
9	9	150	+	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	64.6	256	BML	+ (RML)

CHA: cold hemagglutinin titer, *B: bilateral, R: right lobe, M: middle lobe, L: lower lobe

** -: no ectatic change, ±: some ectatic change, +: definite ectatic change

Table 12. Clinical findings before the cessation of erythromycin treatment

Case no.	Amount of sputum (ml/day)	PaO ₂ (torr)	Bacteria isolated from sputum	CHA	Chest-roentgenographic findings	
					nodular opacity	ectatic change*
1	0	80.5	<i>H. influenzae</i>	64	almost completely disappeared	±
2	0	95.1	normal flora	64	disappeared	-
3	5	94.0	NT	1,024	disappeared	-
4	0	91.4	normal flora	1,024	almost completely disappeared	-- ±
5	10	91.1	normal flora	256	disappeared	-
6	30	82.2	normal flora	1,024	markedly decreased	±
7	20	90.7	<i>H. parainfluenzae</i>	256	almost completely disappeared	+
8	15	75.4	<i>H. influenzae</i>	32	markedly decreased	+
9	50	NT	NT	NT	markedly decreased	+

CHA: cold hemagglutinin titer, NT: Not tested

* -: no ectatic change, ±: some ectatic change, +: definite ectatic change

150 ml/日と前者のほうが少なかった。PaO₂ は非悪化例では平均 74.4 torr, 再悪化例では平均 62.3 torr と後者のほうが低かった。気管支拡張像は非悪化例では明らかでないが, 再悪化例では明らかな拡張像を認める例が多かった (Table 11)。

2) EM 治療後の病態

EM 治療後, EM が中止される直前の病態は, 全例になんらかの改善を認めていたが, 非悪化例では EM 治療で喀痰がほとんど消失していたのに対し, 再悪化例では喀痰は減少したが 15 ml/日以上残存していた。また, PaO₂ の改善も非悪化例では再悪化例と比べて良好であった。胸部 X 線上, 非悪化例では EM 中止時にほぼ正常化していたのに対し, 再悪化例では EM 中止時に明らかな気管支拡張像が 4 例中 3 例にみられた (Table 12)。

なお, 再悪化例における EM 再投与の効果は 4 例のうち 3 例が有効であったが 1 例 (症例 8) では十分な効果は得られず CAM 投与で改善した。

III. 考 察

慢性下気道感染症における抗菌薬長期投与の必要性をまず確認しなければならない。従来, 化学療法は短期化学療法が主体であった。急性感染症ではそれで十分である。しかし, 難治性慢性下気道感染症で, 種々の抗菌薬が開発された今日においても, 短期化学療法では治療中止後すぐに元の病態に復し, さらに徐々に悪化する。患者の QOL の観点からは, 満足すべき結果は得られなかった。われわれは難治性慢性下気道感染症は持続的細菌感染であり, 治療は短期化学療法では不十分であるという考えから, 新たな治療法の開発に取り組んだ。

当初われわれは *H. influenzae* などの感染例で, AMPC と対比し EM 長期投与を試みたが菌交代症の面などから EM 長期投与がより有用である可能性を考え³⁾, さらに *P. aeruginosa* 感染例も含め症例を増して検討した。今回の成績は EM 長期投与が難治性慢性下気道感染症の有用な治療法になりうることを示している。PaO₂ の経過を見ると, EM 治療前 62.9±6.7 torr が治療後 (平均 28.9 か月) では 78.8±10.8 torr と有意に改善を認めている。厚生省研究班での報告²⁾では, 1 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, PaO₂ は観察開始時 69.3±12.1 torr が, 最終観察時では 67.7±14.6 torr であったとしている。この成績とわれわれの成績とを比較すると, EM 長期投与の有用性は明らかである。その後の検討で EM の有効率は 85 %⁶⁾ で 7 年以上投与しても有効性は維持されている⁷⁾。しかも, 強調すべき点は EM 長期治療が非常に安全であることである。しかし, 個々の症例ごとに検討すると有効性に差がみられ, EM 治療開始前にすでに PaCO₂ の上昇が認められた症例では, 有効性が少ないことが明らかになった。PaCO₂ の上昇は病態が進行していることを示しておりこれらの症例では, EM 治療の有用性が少ないことを示唆している。このことは患者の QOL から考えて DPB などの難治性慢性下気道感染症では, EM 長期投与をより早期から開始することが重要であることを示している。

EM 投与中にも急性増悪がみられる。急性増悪に先行してウイルス感染によると考えられる上気道炎症状が認められ, 急性増悪の原因菌は, *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などであり, EM 治療導入前の急性増悪となんら差はなかった。治療上は β-lactam 薬の短期併

用で治癒した。最近、EM 耐性 *S. pneumoniae* による急性増悪を経験したが、急性増悪時にはその原因菌と薬剤感受性に注意が必要である。しかし、抗菌薬が進歩した現在において、このことが EM 長期投与の障害になるものでは決していない。

慢性下気道感染症に対する EM 長期投与は非常に有用な治療法であるが、一部の症例には EM 無効例や臨床効果の低い症例があり、なかには EM 治療を行っても不良の転帰をとる例を経験する。そこで、EM が非有効の緑膿菌性慢性下気道感染症に CAM 長期投与を試みた。その結果、CAM 投与後に PaO₂ の有意な改善と喀痰量、性状の改善、QOL の改善を認め、本治療が有効であることを示している。

次に本治療法で解決されねばならない問題の 1 つに EM 長期治療の治療期間の問題がある。現時点では DPB の予後の悪さと EM 長期投与の有効性と安全性から考えて EM 治療中止には慎重にならざるを得ない。治療終了後の再悪化が問題となるからである。今回、患者の自己中止で EM 治療が中断された DPB 症例の中止後の悪化の有無により症例を検討したところ、発症からの期間が長期でなく、膿性喀痰の量や気管支拡張像などの病態の進行が高度でない症例で、臨床効果が十分に改善、特に膿性喀痰の消失が得られた場合には EM 治療の終了を考慮してもよいと考えられる。

以上のごとく EM 長期治療は非常に有用な治療であるが、本治療の特徴は臨床研究が先行したことである。EM の有効性の決定的な作用機序はまだ明らかにされていない。われわれは、まず EM が本来抗菌力を有さない *P. aeruginosa* 感染例に対し、除菌されずに臨床効果が発現することから EM は菌と宿主の両方に作用していると考えた。*P. aeruginosa* は種々の菌体外酵素毒素を産生してその病原性を発揮することが知られているが、*P. aeruginosa* の重要な病原因子である elastase, protease, leucocidin, 66K cytotoxin などに対する EM の作用を検討したところ、EM はこれらの産生を抑制していることがわかった⁹⁾。また、EM は *P. aeruginosa* の接着因子である pili の産生も抑制し¹⁰⁾、EM は *P. aeruginosa* の感染成立を抑制するとともに、その病原性を低下させていることが明らかとなった。

一方、宿主に対しては、われわれはヒトで EM 投与により、natural killer (NK) 細胞活性が有意に上昇することを報告し¹¹⁾、EM 投与によりヒトやマウスのサイトカイン (IL-2,4) の産生能が亢進することを示した^{12,13)}。また、EM に抗炎症作用があることも報告した¹⁴⁾。このように EM は細菌の病原性や感染の成立を抑制する一方で、宿主に対しては各種生体防御機構を高めつつ過剰な炎症反応を抑制する作用を示す薬剤である可能性が考えられる。

最後に、本研究に着手してからはや 15 年あまりが過

ぎる。当初は否定的な見解もあったが現在では EM 長期治療は慢性下気道感染症の第一治療法として確立されている。本研究を契機にマクロライド薬の抗菌力以外の作用が注目され、多くの研究が種々の分野で新たな発展をとげつつある。われわれは biological response modifier としてマクロライド薬に注目し肺病治療に応用した¹⁵⁾。マクロライド薬はいままでになかった新しい発想の薬剤であり、今後の研究のますますの発展が期待される。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 他: 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, 他: 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, 他: 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
- 5) 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報告班, 昭和 57 年度研究報告書 p. 14~23
- 6) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討—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
- 7) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討—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
- 8) 善本英一郎, 澤木政好, 三笠桂一, 他: びまん性汎細気管支炎に対する Erythromycin (EM) 長期治療中に発症した EM 耐性肺炎球菌による急性増悪の症例に対する臨床的細菌学的検討。感染症誌 66: 737~742, 1992
- 9) Kita E, Sawaki M, Oku D, et al.: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by Erythromycin. J. Antimicrob. Chemother. 27: 273~284, 1991
- 10) 三笠桂一, 喜多英二, 澤木政好, 他: 細菌の細胞障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
- 11) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: 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 細胞活性性を与える影響について。感染症誌 63: 811~815, 1989
- 12) Kita E, Sawaki M, Nishikawa F, et al.: Enhanced interleukin production after long term administration of Erythromycin stearate. Pharmacology 41: 177~183, 1990
- 13) 前田光一, 澤木政好, 喜多英二, 他: 慢性下気道感染症におけるマクロライド薬投与によるサイトカインの変動。日化療会誌 43: 825~829, 1995

- 14) Mikasa K, Kita E, Sawaki M, et al.: The antiinflammatory effect of erythromycin in zymosan-induced peritonitis of mice. *J Antimicrob Chemother* 30: 339~348, 1992
- 15) Mikasa K, Sawaki M, Kita E, et al.: Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy* 43: 288~296, 1997

Clinical study of long-term treatment using erythromycin in chronic lower respiratory tract infection

Masayoshi Sawaki, Keiichi Mikasa, Mitsuru Konishi,
Koichi Maeda and Nobuhiro Narita

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

In order to establish useful therapeutic methods in chronic lower respiratory tract infection, we carried out long-term treatment (12-41 months) of erythromycin (EM) using dosages of 600-1,200 mg/day. Thirteen cases with diffuse panbronchiolitis (DPB) were the subjects of this study. All patients complained of large amounts of purulent sputum and DOE, and had decreasing of PO_2 levels. Major infections of *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria were detected by TTA before EM therapy. The clinical responses to treatment were markedly effective (1 case) effective (10 cases) and mildly effective (2 cases). Two cases infected by *P. aeruginosa* had effective responses to treatment. Improvement of QOL was noted in all cases, and no significant side effects were noted during the long-term treatment. Early intervention with EM treatment was required because the clinical responses were considered less effective in cases with elevated PCO_2 . The causative bacteria of acute exacerbation during EM treatment were mainly *H. influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*, which easily developed after viral infections of *P. aeruginosa* or in cases which bacteria can not be detected significant amounts from sputum. In erythromycin-ineffective patients, long-term clarithromycin treatment was found effective. EM therapy for DPB may be discontinued, when the clinical manifestations of disease (especially purulent sputum) disappear, and the diffuse, nodular opacities in chest roentgenogram almost completely resolve. We consider these results indicate that this therapy is a new and useful treatment for chronic lower respiratory tract infections.

本学会の第2回上田泰記念感染症・化学療法研究奨励賞の映えある受賞者であり、本稿の筆頭者であります澤木政好先生は、平成10年4月8日急逝されました。

慢性下気道感染症におけるマクロライド薬の長期治療を中心に多くの研究があります。

先生には昭和63年に本学会に入会され、口演、執筆など学会に多くの業績を残されました。

ご冥福を心よりお祈り申し上げます。

日本化学療法学会 編集委員会
委員長 柴 孝也