



VII. 1人の患者からの発見を多くの患者の恩恵に —DPBのEM少量長期療法とマクロライド新作用

く どう しょう じ
工 藤 翔 二
Shoji KUDOH

はじめに

かつて恩師三上理一郎先生から「書かれた医学は過去のものであり、目前の患者の中に明日の教科書の中身がある」という沖中重雄先生の格言を教えてくださいました。臨床医にとって目前の患者からの発見は、しばしば偶然（セレンディピティ）である。偶然は一瞬だが、それを確実なものにするには、多くの努力と年月を必要とする。びまん性汎細気管支炎（DPB）に対するエリスロマイシン（EM）療法もまたセレンディピティであった。一例の患者との遭遇に端を発するEM療法は、マクロライド少量長期療法として、びまん性汎細気管支炎（DPB）の予後を著しく改善させただけでなく、慢性気道感染症における気道炎症病態の解明とその制御の重要性を明らかにし、マクロライドの抗菌活性以外の作用（「新作用」）研究を発展させた。本稿では、臨床の中から新たなことを見出すことの大切さを、自らの経験を通して書いてみたい。

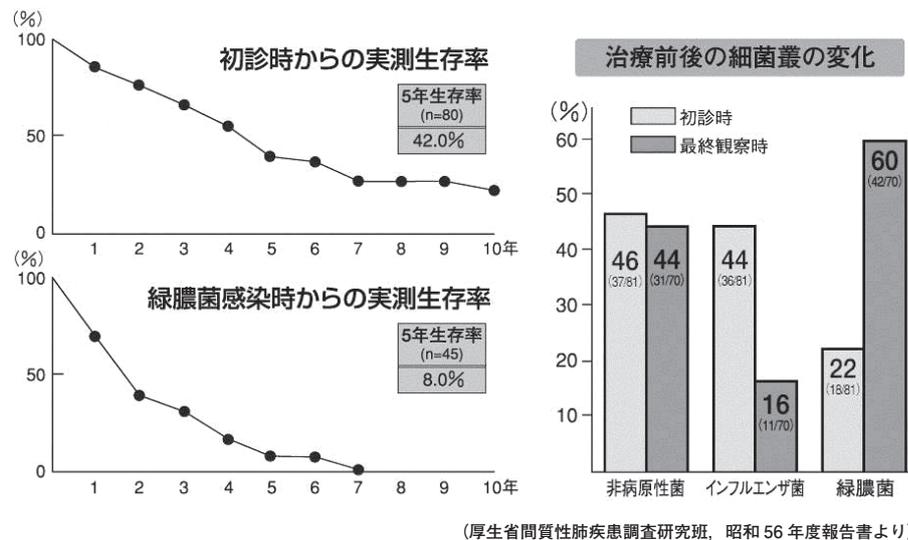
I. 時代背景

私が医師になった1960年代は、それまでの結核病学の時代から、間質性肺炎やサルコイドーシスといった“非結核疾患”へと移り変わる時代にあった。「欧米にある疾患は日本にもある」と、さまざまな“非結核疾患”の渉獵に力が注がれていた。そんな時代に、日本独自の疾患概念を提唱することは至難であった。その一つが、慢性気管支炎や気管支拡張症とされた疾患群から見出された、1969年の本間日

臣（臨床）、山中晃（病理）両先生によるびまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis, DPB）の提唱であった。私は、三上理一郎先生の傍らにあって、苦渋に満ちたDPBの疾患概念確立の歴史を見る立場にあった。「こんな疾患概念は欧米にはない」、「欧米のsmall airway diseaseではないか」と、傍で見えていてもお気の毒なぐらい散々であった。やがて、この疾患が東アジアに集積する人種依存性の疾患であることが世界にも認められるようになった。最初の英文論文¹⁾は1983年、提唱から14年を経たことである。90年代にはいるとFreser & PareのDiagnosis and Diseases of the Chestをはじめ欧米の教科書にも記載され、世界的に知られるようになった。

この疾患概念確立の時代は、同時に治療に困難を極めた時代でもあった。当時のDPBの有病率は、国鉄（当時）職員の調査から10万対11.1とする報告があり、1万人を超える患者が存在していたと推定される。どこの呼吸器病棟でも必ず何人かのDPBの患者さんが、出しても出してもあふれ出る痰の喀出に苦しんでいた。この頃、DPBにおける進行する呼吸困難と予後の不良さが、患者と医師をいかに苦しめていたかは、1978年、谷本²⁾によって報告されたDPB剖検例15例のうち、1例が自殺、2例が自殺未遂後の呼吸不全悪化によるものであったという事実からも窺い知ることができる。私も、すでに何人かのDPBの患者さんを失っていた。

厚生省（当時）研究班の報告（1982年）では、初診時からの5年生存率で42%とされていた（図1）。当時は、気道感染菌をみると、初診時44%であったインフルエンザ菌は最終観察時には16%に減少する一方、緑膿菌が22%から60%に増加し、緑膿菌感染



(厚生省間質性肺疾患調査研究班, 昭和 56 年度報告書より)

図 1 EM 療法確立以前の DPB の予後と喀痰中細菌叢

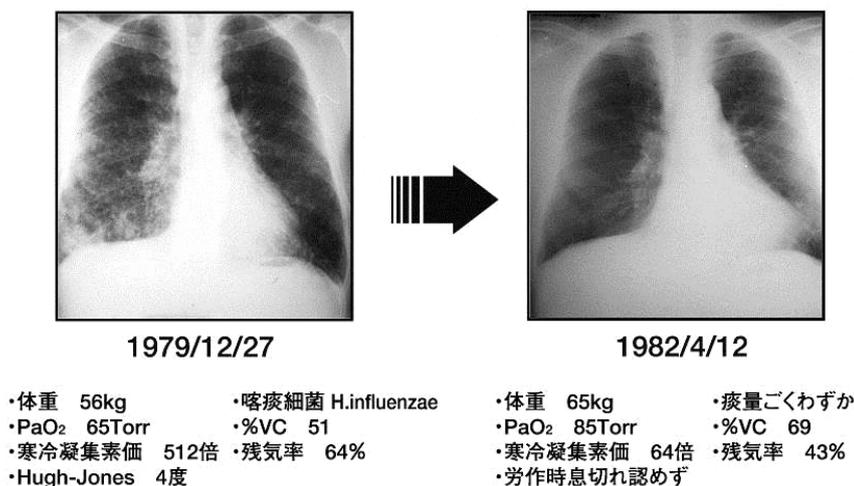
後の 5 年生存率はわずか 8% と劣悪なものであった。その頃は抗生物質の全盛時代で、J. Robert May の *The chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorders* (2nd ed. 1972) の日本語訳が広く普及していた。そこでは、慢性気道感染症におけるインフルエンザ菌の“除菌”が主張されていた。1978 年に大阪で行われた第 18 回日本胸部疾患学会で、DPB は緑膿菌感染が必発という意見に対して、松本慶蔵先生が「それをつくっているのは先生方ではないか」と、緑膿菌菌交代の原因を鋭く指摘された光景を思い出す。そんな中で、私たちは気道系の防御系障害など、理由があって成立している慢性気道感染症における持続感染を、個々の感染菌を抗生物質で除去しようとするのが、この疾患に対する治療の本筋だろうかという、根本的な疑問を持ち続けていた。しかし、治療の糸口は見つからない。誰しもが悩んでいた。

II. 発端例との遭遇

EM 療法の発端例となった K さんは、CT が無い時代に開胸肺生検によって組織診断された DPB である。当時の DPB の治療は、「初期にはステロイドを投与する」というものであった。一日 300cc も出ていた K さんの痰量は 150cc に減った。「とても楽になった」と言って、K さんは退院した。ステロイドは確かに痰量を減らしたが、一時的なものであった。やがて、病状も X 線画像も悪化して、抗生物

質治療のために入退院を繰り返していたが、1979 年の暮れを最後に来院しなくなった。

K さんが、再び私の前に登場したのは 2 年後、1982 年 4 月のことである。東大病院から都立駒込病院に移っていた私に、突然、「先生、私のことを覚えていますか。治りましたよ。」と電話をかけてくれた。数日後、来診してくれた K さんは、自覚症状はほとんどなく、レントゲン所見はほぼ正常、PaO₂ は 55Torr から 85Torr に改善していた (図 2)。訳を聞くと、この間、松本市の宮沢博先生のもとに通院して、“漢方薬”を飲んでいただけのことであった。早速、電話をかけて、その処方内容が“漢方薬”ではなく、ダーゼン、メジコン、リンデロン 0.5mg、そしてエリスロマイシン (EM) 600mg であったことを教えていただいた。当時、DPB が治ることは常識を超えていた。なにか常識を超えた治療があったに相違ない。それは、通常量の半分にも満たない EM を 2 年以上も処方されていたこと以外には考えられなかった。早速、EM600mg を自分の患者さんに試してみると、2 週間目には痰量が減り、1 カ月、3 カ月と症状は明らかに改善した。こうして、1984 年 4 月、東京で行われた第 24 回日本胸部疾患学会に、私は貴重な症例に遭遇させてくれた宮沢博先生のお名前を連れ、15 症例をまとめて、“EM 少量長期療法”として報告した³⁾。宮沢先生がどのような理由でこのような投薬を行っていたかは、頂いたお手紙に書かれた“患者さんが喜ばれる”ということ以外はわからなかった。間もなく、宮沢先生は亡くなり、弔問に伺った



工藤翔二ほか：日胸疾会誌,25(6),632,1987

図2 発端例の胸部X線と臨床所見の変化（治療中断時と再来時）

折に奥様から、宮沢先生のご略歴と先生が抗生物質を少なく使うことを常としていたことを伺った。宮沢先生が新潟大学の薬理学教室に在籍していた1950年代、「抗生物質微量療法」を提唱されていた桂重鴻教授が新潟大学第二内科を主宰されていた。共同研究はもとより、個人的なご関係もなかったとのことであったが、偶然だろうか。

学会で発表しながらも、“自分で見たことは事実だ”という確信と、“これで研究者としての生命を失うかもしれない”という不安が交錯した。会場で私に向けられた、先輩諸先生方の訝しげな眼差しが忘れられない。その後の数年間、学会では後に盟友となった同輩の研究者から、「作用機序も分からないのに、そんなEMの使い方をすべきではない」と批判の声が相次いだ。そのたびに、「効くことは事実だから君も試して」、「ジキタリスは作用機序が分かってから心不全に使われたのか」という、たった二つの反論で終始した。確かに当時は、現在知られているマクロライドの「新作用」はまったくわかっていなかった。躊躇する私の背中を押してくれたのは、感染症における「宿主の応答」、言い換えれば“炎症”の重要性を説いた川喜田愛郎先生の『感染論』（岩波書店、1964年）であった。

Ⅲ. EM療法の確立と予後の改善

本症例（Kさん）を契機として、DPBに対するEM少量長期療法の試みを開始し、1984年に初めての報

告を、1987年には4年間の成績を報告した⁴⁾。これらの報告を含めて初期の個別施設における成績の中に、すでに本療法の臨床的な特徴が認められている。第1は、有効率がきわめて高いこと。第2に、治療前後に喀痰中の感染細菌の種類がほとんど変化しないこと。第3に、EMに感受性を持たない緑膿菌感染例でも有効性がみられたことである。その後、関東地区6施設の合同調査、1988年の厚生省「びまん性肺疾患」調査研究班によるニューキノロンとの比較検討等の後ろ向き多施設臨床研究が行われ、1990年には厚生省研究班⁵⁾によって全国35施設の参加を得て初めての前向き臨床研究として、EM600mg投与群（34例）、プラセボ群（39例）との間の二重盲検群間比較試験が実施された。投与期間は3カ月間と短い、中等度改善以上はEM群57.6%、プラセボ群15.4%、また、悪化はEM群6.1%、プラセボ群38.5%であった。この二重盲検比較試験によって、わが国におけるDPBに対するEM療法の臨床的有効性が確立されたと言ってよい。

1982年、著者らがたまたま遭遇した1症例に始まるEM療法は、その普及と共にDPBの予後を一変させた。図3は、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班によるDPBの初診年度別の生存曲線⁶⁾である。すなわち、1970年代および80～84年に厚生省研究班に登録された患者の5年後の生存率は、それぞれ62.9%、72.4%であったが、85年以降の登録者では91.4%に改善している。DPBは発症早期に治療を開始すれば、治し得る疾患になったと

菌感染症でも有効なこと、血中濃度 (C_{MAX}) が $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度と MIC レベルを下回っていること等の臨床的観察に基づいている。マクロライド療法の作用機序をめぐる研究の主たる焦点は、DPB における慢性気道炎症病態との関連に置かれ、主に炎症病態に関わる気道上皮細胞、好中球、リンパ球、マクロファージなどが標的細胞として検討されてきた。図 4 は、現在まで明らかにされた気道の炎症病態とマクロライドの関わりを示したものである。EM 療法中の DPB は喀痰量が著明に減少する。90 年代初め、EM はムチン¹⁰⁾、クロライドチャンネルを介した水分泌¹¹⁾ を抑制することによって、気道の過剰分泌を抑制することが明らかにされた。今日、この過剰分泌作用は、マクロライドが慢性気道炎症の病態改善をもたらす機序の、一方の柱として認識されている。

慢性気道炎症改善に関わるもう一つの柱は、好中球炎症の抑制にある。マクロライドは、好中球の血管内皮への接着の抑制、上皮細胞からの IL-8 遊離阻害によって、好中球の炎症局所への集積を抑制するとともに^{12, 13)}、好中球自体の活性を抑制することによって、好中球エラスターゼをはじめとする気道上皮に対する傷害因子を減少させる。このような好中球炎症抑制作用は、今日マクロライドの慢性気道炎症病態改善の中心的な機序として理解されており、気道上皮細胞における IL-8 mRNA の発現に関わる転写因子 $\text{NF}\kappa\text{-B}$ および AP-1 の抑制作用が明らかになった¹⁴⁾。2011 年 9 月、厚労省保険局医療課は、「原則として、「クラリスロマイシン【内服薬】」を「好中球性炎症性気道疾患」に対して処方した場合、当

該使用事例を審査上認める。」旨を通達した。

一方、MIC 以下の濃度のマクロライドが、どのように細菌機能に影響を及ぼすかについても重要な研究課題であった。緑膿菌のバイオフィーム形成がマクロライドによって阻害される¹⁵⁾ ことが注目されてきたが、バイオフィーム形成のみならず、エラスターゼ産生やピオシアニン色素産生等の菌の毒性に関連する quorum sensing 機構のマクロライドの抑制作用¹⁶⁾ が明らかにされた。

今日、慢性気道感染症の視点からみたマクロライド療法は、過剰分泌や好中球炎症を抑制して炎症病態の改善を図るとともに、細菌の毒性を低下させることによって、気道の感染と炎症の悪循環を断ち切り、結果的に感染そのものも良い方向に導いていると考えられ、マクロライド療法は慢性気道感染症に対する新たな理解と治療の展望を切り開くこととなった。

V. マクロライド新作用の国際化と新たな展開

わが国から発信されたマクロライド療法は、欧米において DPB と同様の難治性気道疾患である嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis ; CF) に対して、1998 年の Jaffe らの報告¹⁷⁾ を皮切りに用いられるようになった。日本でも、マクロライドは欧米の DPB ともいわれた CF にも効くのではないかという期待があった半面、そもそもクロライドチャンネルである CFTR 遺伝子の障害で水分泌が抑制されている CF

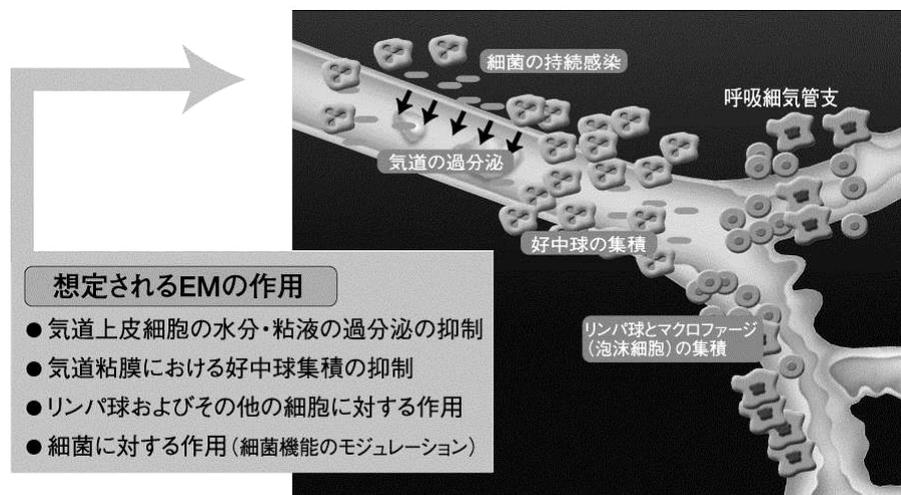


図 4 DPB の病態からみた EM の作用機序をめぐる主たる焦点

に対しては、マクロライドは有害ではないかという危惧もあった。その危惧は、Jaffe らの報告によって一掃された。CF も DPB と同様に好中球を中心とした慢性気道炎症や遷延する緑膿菌感染症を臨床像とする。CF に対するマクロライド療法については欧米を中心に研究が進められ、無作為化二重盲検比較試験を含むいくつかの臨床報告において有用性が示唆された。

長年にわたって、マクロライド療法に関する総説は、和文、英文を問わず日本の著者によるものがほとんどであったが、2009年、2010年と相次いで、欧米誌 (ERJ, Chest) にマクロライド療法に関する総説が掲載された^{18,19)}。これらでは、cystic fibrosis、COPD、気管支喘息、移植後閉塞性細気管支炎、気管支拡張症など、主要な慢性気道炎症性疾患を対象として、これまでの臨床研究の成績をもとに総説されている。DPB に対するマクロライド療法は、ERJ 誌では緒言の中で、Chest 誌ではエビデンス・レベル Ia として評価されている。

もう一つの近年の特徴は、わが国の DPB や欧米の cystic fibrosis のような稀な疾患から、COPD (慢性閉塞性肺疾患) やインフルエンザなど、コモン・ディーズへの臨床応用の拡大である。マクロライドが COPD の急性増悪を抑制することを初めて報告したのは、わが国の山谷らのグループである²⁰⁾。海外では、Seemungal ら英国のグループが二重盲検比較試験を行った²¹⁾。COPD 患者 109 例に EM を 1 年間投与し、急性増悪の発生回数を主要評価項目として検討した結果、EM 群はプラセボ群に比し、急性増悪頻度は有意に低かった (オッズ比: 1.48, $p=0.004$)。また、15 員環マクロライドについても、Albert らによる米国 4 施設の前向き試験の成績が、New England Journal に報告された²²⁾。COPD の急性増悪に対するマクロライドの抑制作用は、気道炎症抑制や感冒の原因となるウイルスの感染抑制²³⁾などの複合的な作用によるものと考えられる。

一方、COPD は煙草煙による酸化ストレスによる NF κ -B 等の転写調節因子の亢進と IL-8 による好中球炎症が発生機序として挙げられており、最近、COPD そのものの発症予防につながる実験的肺気腫形成の CAM による抑制がわが国から報告された²⁴⁾。

インフルエンザに関しては、臨床効果に関する研究^{25,26)}を皮切りに、重症化抑制²⁷⁾、感染成立抑制²⁸⁾、

粘膜免疫の増強²⁹⁾が報告され、将来の新型インフルエンザ対策の上からも重要な研究分野になっている。また、重症肺炎に対するマクロライド併用効果³⁰⁾と、耐性肺炎球菌肺炎にみられる *in vitro* と *in vivo* の乖離³¹⁾の報告にみるように、抗菌活性からの脱出であったマクロライド「新作用」研究が、再び感染症と深く関わろうとしている。

おわりに

DPB 疾患概念の確立から 50 年、EM 療法に始まるマクロライド新作用の 35 年の研究は臨床に出発し、日本から世界に向かって発信し続けてきた呼吸器領域における誇るべき研究の歴史であり、臨床と基礎の枠を超えた数多くの日本の研究者の協力によってなされてきた。しかしなお、マクロライド「新作用」の解明には、細胞内分子機構への関わり^{32,33)}を中心に、多くの課題が残されている。また、臨床応用が拡大するほど、今日の 14, 15 員環マクロライドがもつ抗菌活性は副作用として位置づけられ、抗菌活性のない新たなマクロライドの創薬^{34,35)}への期待が高まっている。日本で生まれ、日本から世界に発信するこの研究が次代に引き継がれ、さらに発展してゆくことを期待したい。

本稿は、本誌 (モダンメディア) 62 巻 7 号、2016 に掲載した拙著「Master's Lectures-13、マクロライド少量長期療法の発見とその後の展開」を加筆・修正したものである。

文 献

- 1) Homma H, Yamanaka A. et al : Diffuse Panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest. 1983 ; **83** : 63-69.
- 2) 谷本晋一、ほか。びまん性汎細気管支炎・自験例 15 割検例の検討。内科。1978 ; **41** : 906-910.
- 3) 工藤翔二、木村仁、ほか。びまん性汎細気管支炎にたいするマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果。日胸疾会誌。1984 ; **22**(増) : 254.
- 4) 工藤翔二、萩原弘一、ほか。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—4 年間の治療成績。日胸疾会誌、1987 ; **25** : 632-642.
- 5) 山本正彦、工藤翔二、ほか。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疾患調査研究班。平成 2 年度研究報告書 ; 1991. 18.
- 6) Kudoh S, Azuma A. et al. Improvement of survival in pa-

- tients with diffuse panbronchiolitis, *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; **157** : 1829-1832.
- 7) 洲崎春海. エリスロマイシンはなぜびまん性汎細気管支炎に効くのかーびまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎に対する効果. *Therapeutic Research.* 1990 ; **11** : 29-31.
 - 8) 中田紘一郎. びまん性汎細気管支炎治療ガイドライン最終報告. 平成10年度厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患調査研究班報告書. 1999 ; 109-111.
 - 9) Omura S. Tsuzuki K. Sunazuka T. et al. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and the structure-activity relationship. *J Antibiot.* 1985 ; **38** : 1631-1632.
 - 10) Goswami SK. Kivity S. Marom Z. Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990 ; **141** : 72-78.
 - 11) Tamaoki J. Isono K. et al. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J.* 1992 ; **5** : 234-238.
 - 12) Kadota J. Sakito O. et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis, *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; **147** : 153-159.
 - 13) Takizawa H. Desaki M. et al. Erythromycin Modulates IL-8 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells: Studies with Normal and Inflamed Airway Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; **156** : 266-271.
 - 14) Desaki M. Takizawa H. et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications.* 2000 ; **267** : 124-128.
 - 15) 小林宏行. 宿題報告 ”びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの作用機序”. *日本化学療法学会雑誌.* 1995 ; **43** : 96-101.
 - 16) Tateda K, Comte R, et al. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; **45** : 1930-1933.
 - 17) Jaffe A, et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet.* 1998 ; **351** (9100): 420.
 - 18) Crosbie PA. Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J.* 2009 ; **33** : 171-181.
 - 19) Friedlander AL. Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest.* 2010 ; **138** : 1202-1212.
 - 20) Suzuki T. Yanai M. Yamaya M. et al. Erythromycin significantly reduced frequency of common colds and exacerbations in COPD. *Chest.* 2001 ; **120** : 730-733.
 - 21) Seemungal TA. Wilkinson TM. Hurst JR. et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; **178** : 139-147.
 - 22) Albert RK. Connett J. Bailey WC, et al : COPD Clinical Research Network : Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 ; **365** : 689-698.
 - 23) Suzuki T. Yamaya M. et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells by reducing ICAM-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; **165** : 1113-1118.
 - 24) Nakanishi Y. Kobayashi D. Asano Y. et al. Clarithromycin Prevents Smoke-induced Emphysema in Mice, *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ; **179** : 271-278.
 - 25) Watanabe A. Prediction of influenza outbreaks and therapeutic efficacy of macrolide antibiotics. *Jpn J Antibiot.* 2003 ; **56** suppl A : 78-83.
 - 26) Ninomiya K. Beneficial effects of macrolide antibiotics on children with influenza. *Jpn J Antibiot* 2003 ; **56** Suppl A : 84-86.
 - 27) Sato K. Suga M. Akaike T. et al. Therapeutic effect of erythromycin on influenza virus-induced lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; **157** : 853-857.
 - 28) Yamaya M. Shinya K. Hatachi Y. et al. Clarithromycin inhibits a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 ; **333** : 81-90.
 - 29) Kido H. Okumura Y. Yamada H. et al. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *Biol Chem.* 2004 ; **385** : 1029-1034.
 - 30) Martin-Loeches I. Lisboa T. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010 ; **36** : 612-620
 - 31) Fukuda Y. Yanagihara K. Higashiyama Y. et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Eur Respir J.* 2006 ; **27** : 1020-1025.
 - 32) Shinkai M. Henke MO. Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications : proposed mechanisms of action. *Pharmacology and Therapeutics*, 2008 ; **117** : 393-405.
 - 33) Parnham MJ. et al. *Pharmacology & Therapeutics.* 2014 ; **143** : 225-245.
 - 34) Sugawara A. Sueki A. Nagai K. et al. Novel 12-membered non-antibiotic macrolides from erythromycin A ; EM900 series as novel leads for anti-inflammatory and/or immunomodulatory agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011 ; **21** : 3373-3376.
 - 35) Li YJ. Shimizu T. Hirata Y. Inagaki H. et al. EM, EM703 inhibit NF- κ B activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells : importance in IL-8 anscription. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 ; **26** : 318-324