



# 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

公益財団法人結核予防会理事長、日本医科大学名誉教授

く どう しょう じ  
工 藤 翔 二  
Shoji KUDOH

### はじめに

一例の患者との遭遇に端を発するエリスロマイシン (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、30 年に及ぶその歴史を物語ることとする。

### I. プロローグ

X 線画像がさほど悪くないのに、なんでこんなに痰が出るのか。診察室で初めて会った K さんは、ひっきりなしに痰の絡まった咳をしていた。CT がまだない時代、気管支造影をやってみた。気管支は伸び伸びとして、ひそかに期待した気管支の拡張も、壁の凸凹もみられなかった。ひょっとして、当時、知られ始めたびまん性汎細気管支炎 (DPB) なのか。DPB は、呼吸器内科学の泰斗といわれた虎の門病院の本間日臣先生と呼吸器病理学の権威であった聖路加国際病院の山中晃先生が、1969 年にその概念を提唱された東アジアに集積する気道系の難病である<sup>1)</sup>。K さんの診断に困った私は、三上理一郎先生と相談して開胸肺生検をすることにした。生検をお願いした虎の門病院からのご返事は、期待した通り DPB であった。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、日を追うごとに

減少して 150cc に減った。「とても楽になった」と、K さんは東大病院を退院した。その後は、家の近くのほうが良いと、私が週に一度行く病院の外来で診ることにした。ステロイドは確かに痰量を減らしたが、それは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の入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。

### II. 劣悪であった DPB の予後と “除菌” への疑問

当時、DPB の予後は著しく悪いものであった。1981 年度の厚生省研究班の報告では、初診時からの 5 年生存率は 42%、インフルエンザ菌を標的にペニシリンやセフェム系抗生物質などのベータラクタム薬を投与する結果、高率に緑膿菌菌交替を引き起こし、ひとたび緑膿菌感染が生じると 5 年生存率は 8% にまで悪化した (図 1)。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 は緑膿菌感染を引き起こす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、緑膿菌菌交替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

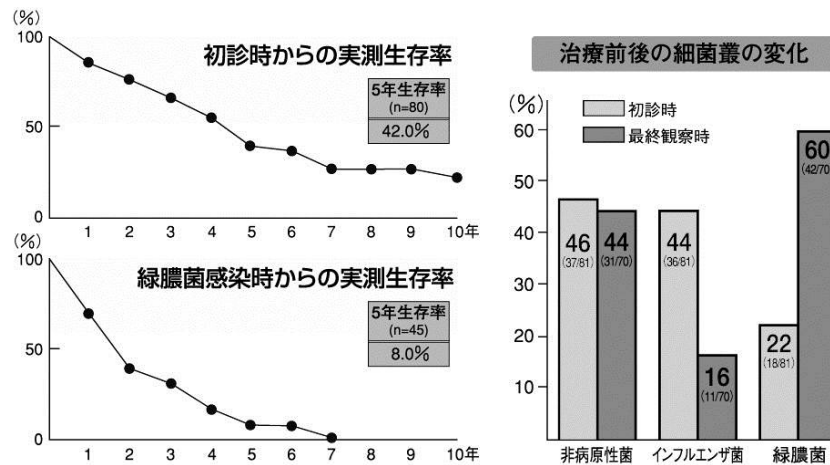


図1 EM療法確立以前のDPBの予後と喀痰中細菌叢  
(厚生省間質性肺疾患調査研究班、昭和56年度報告書より)

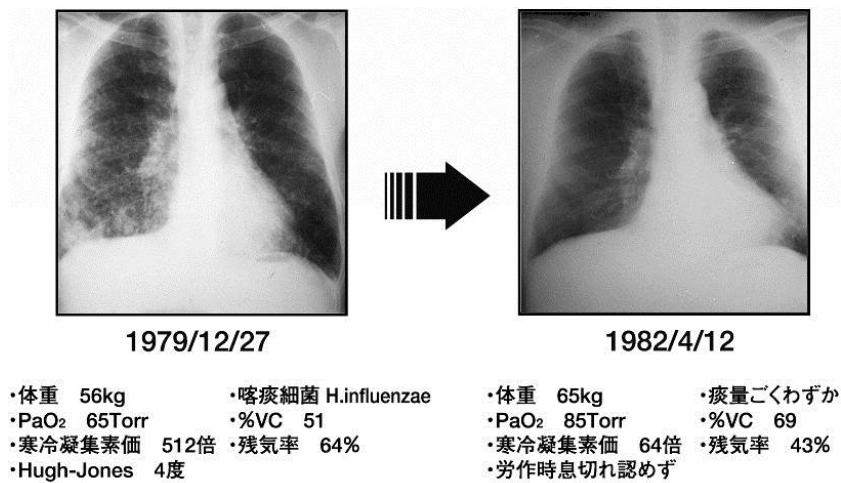
ることが、この疾患に対する治療の本筋だろうかという、根本的な疑問を持ち続けていた。しかし、治療の糸口は見つからない。誰ものが悩んでいた。この頃、DPBにおける進行性の呼吸困難と予後の不良さが、患者と医師をいかに苦しめていたかは、1978年、谷本晋一先生によって報告されたDPB剖検例15例のうち、1例が自殺、2例が自殺未遂後の呼吸不全悪化によるものであった<sup>2)</sup>という事実からも窺い知ることができる。私も、すでに何人かのDPBの患者さんを失っていた。

### Ⅲ. EM療法の端緒例との遭遇

前述の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。突然、東大病院から都立駒込病院に移っていた私に、「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。「なんといっても信心ですよ。」彼は、どこかの宗教に入信したらしい。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、PaO<sub>2</sub>は55Torrから85Torrに改善していた(図2)。訳を聞くと、この間、松本市の宮沢医院に通院して、「漢方薬」を飲んでいただとのことであった。早速、院長の宮沢博先生に電話をかけて、長女の崇子先生から、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。常識を超えた治療とは、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、私は指導してくださった三上理一郎先生、貴重な症例と遭遇させてくれた宮沢博先生のお名前を連ねて、2年ほどの間に経験した15症例を纏めて、「EM少量長期療法」として報告した<sup>3)</sup>。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、甲間に伺った折に奥様と崇子先生から、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



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  
(治療中断後と再来時)

私に向けられた、谷本晋一先生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）であったことを記しておきたい。

#### IV. DPB に対する EM 療法の確立から マクロライド療法への発展

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<sup>4)</sup>。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、主治医判定で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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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言って過言ではない。2000年には、本療法は米国

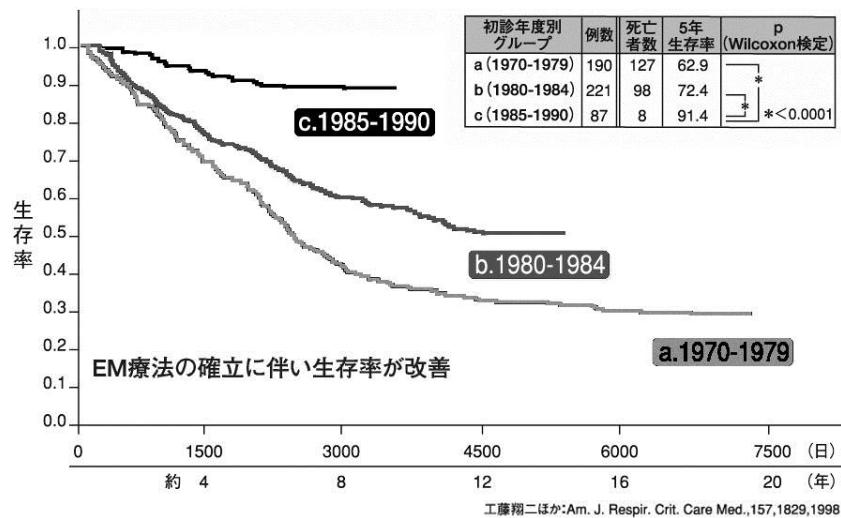


図3 DPB患者の初診年度別生存率の推移

内科専門医更新試験に出題 (Item33) されるなど、世界的にも認められる治療法となった。

このようにして確立したEM療法は、やがて他の気道系慢性炎症性疾患に応用されることとなる。前述の関東地区におけるDPB症例の検討過程で、合併する慢性副鼻腔炎に関して検討した洲崎ら<sup>7)</sup>は、EM療法が下気道病変であるDPBのみならず、上気道の慢性副鼻腔炎についても改善をもたらしていることを初めて報告した。今日、EM療法は慢性副鼻腔炎に対する重要な治療法となっている。さらに、DPB以外の慢性気管支炎や気管支拡張症、さらに一部の気管支喘息に対する有効性等が報告され、EM療法は上気道、下気道を問わず気道粘膜の慢性炎症性疾患に対して、広く用いられるようになった。一方、薬剤については、EMのみならず同じ14員環マクロライドのcralythromycin (CAM)、roxythromycin (RXM)、さらに15員環マクロライドのazithromycin (AZM)も有効性を示すことが知られ、EM療法はマクロライド療法と名を変えて発展することとなった。厚生労働省研究班によるDPBに対するマクロライド療法の治療ガイドライン<sup>8)</sup>では、第1選択としてはEMを、薬剤相互作用などが懸念される場合にCAM、RXMを用いるよう推奨している。AZMについては第三の選択肢となる。なお、JMなどの16員環マクロライドは無効である。

## V. 「マクロライド新作用研究会」の設立と作用機序をめぐる研究

過去30年間のマクロライド療法をめぐる研究の焦点は、その作用機序をいかに考えるかにあった。この研究の推進にあたっては1994年、呼吸器内科、耳鼻咽喉科等の臨床領域と薬学、細菌学、免疫学等の基礎領域の研究者によって設立された「マクロライド新作用研究会」に負うところが大きい。本研究会の発足にあたっては、マクロライド研究の世界的な研究者であり、北里研究所所長をされていた大村智先生に相談した。芝の愛宕山に近い蕎麦屋の二階であった。ちなみに、このたびのノーベル生理学・医学賞の受賞対象となったイベルメクチンも、EMと同様に放線菌がつくり出すマクロライドである。先生は、すでにEMに消化管ホルモンの一つモチリンに類似した作用のあることを見つけられ<sup>9)</sup>、マクロライドの抗菌活性以外の作用に注目しておられた。もちろん、研究会の発足に賛同され、第2回(1995年)「マクロライド新作用研究会」の会長を務めて下さった。以下、作用機序をめぐる研究の記述では、いちいちお名前は記さないが、そのほとんどがこの研究会に集う日本の研究者から発信されたものである。

DPB に対するマクロライドの作用機序が本来の抗菌作用でないことは、前述のように菌を排除しなくても疾患が改善すること、感受性を持たない緑膿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、主に炎症病態にかかわる気道上皮細胞、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かか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<sup>10)</sup>、クロライドチャンネルを介した水分分泌<sup>11)</sup> 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かか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<sup>12, 13)</sup>、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 の発現にかかわる転写因子  $\text{NF}\kappa\text{-B}$  および AP-1 の抑制作用が明らかになった<sup>14)</sup>。

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<sup>15)</sup> 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<sup>16)</sup> 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の、過剰分泌や好中球炎症を抑制して炎症病態の改善をはかるとともに、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。

## VI. 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

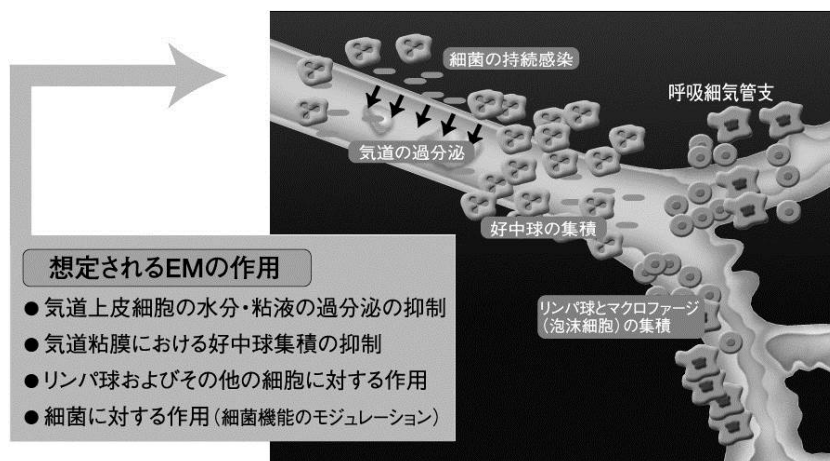


図 4 DPB の病態からみた EM の作用機序をめぐる主たる焦点

の Jaffe らの報告<sup>17)</sup>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 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<sup>18,19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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 (AZM) 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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>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 $\kappa$ -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<sup>24)</sup>。

インフルエンザに関しては、臨床効果に関する研究<sup>25,26)</sup>を皮切りに、重症化抑制<sup>27)</sup>、感染成立抑制<sup>28)</sup>、粘膜免疫の増強<sup>29)</sup>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<sup>30)</sup>と耐性肺炎球菌肺炎にみられる *in vitro* と *in vivo* の乖離<sup>31)</sup>の報告は、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、再び感染症の世界と深くかかわろうとしている。

## おわりに

DPB 50 年、マクロライド療法 30 年の研究は臨床に出發し、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。しかし尚、マクロライド「新作用」の解明には、細胞内分子機構へのかかわり<sup>32,33)</sup>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<sup>34,35)</sup>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、さらに発展していくことを期待したい。

最後に、私は、かつて恩師三上理一郎先生から「目の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いただいた。目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、それを確実にするには、多くの努力と年月を必要とする。コッホの結核菌の発見 (1892 年)、レントゲンの X 線の発見 (1895 年)、フレミングのペニシリン (1929 年) の発見、いずれもセレンディピティを大切に結果であったことを忘れてはならない。

## 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剖検例の検討. *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小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小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 patients with diffuse panbronchiolitis, *Am J Respir Critic 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—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 Inflamated 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-kB activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells : importance in IL-8 transcription. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 ; **26** : 318-324