



マクロライド少量長期療法の発端と現状

—DPB をめぐって—

工藤 翔二*

Shoji KUDO

□Key words: マクロライド, 少量長期療法, びまん性汎細気管支炎□

はじめに

今日の14員環マクロライド療法の端緒となったエリスロマイシン少量長期療法(以下、EM療法)は、わが国における難治性呼吸器疾患であるびまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)の治療から始まった。

DPBは、呼吸細気管支に主座をおく慢性炎症が両肺びまん性に存在することが特徴とされ、難治な気道感染の進行によって呼吸不全に陥る予後不良の疾患であった。1969年、本間、山中らによって疾患概念が提唱されてからすでに4半世紀を経たが、1970年代から1980年代前半にかけて疾患概念普及の時代は、同時にもっとも治療が困難な時代でもあった。1980年代後半以降は、われわれの見出したEM療法¹⁾の登場によって画期的な予後改善がもたらされた時代といえる。

今日、EM療法はDPBの基本療法の地位を確立しただけでなく、DPB以外の慢性気道感染症、気管支喘息、慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎といった上下を通じた気道系の慢性炎症病態に広く試みられるようになった。最近では、EMのみならずクラリスロマイシン(CAM)、ロキシスロマイシン(RXM)などのニューマクロライドも用いられるようになり、気道系炎症に対する14員環マクロライド療法として確固たる地位を占めるに至っている。

本稿では、EM療法の発端とDPBを中心とした最近の現状について述べることにする。

I. EM療法によるDPBの予後の改善

わが国におけるDPBのマクロライド療法以前の発生頻度に関する調査には、1980年、小高²⁾らによってなされた約7万人の男子国鉄職員を対象としたものがある。それによれば、10万対11.1であり、年齢を45～49歳に限ると10万対27、50～54歳では10万対27であった。

この当時のDPBは、きわめて予後不良な難治性の慢性気道感染症であった。インフルエンザ菌をはじめとした気道感染菌に対する抗生物質投与の過程で、高率に緑膿菌菌交代を発現させ、呼吸不全に至るのが常であった。当時の全国規模の予後調査である1981年の厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班の成績³⁾によれば、初診時からの5年生存は42%、緑膿菌菌交代発現からの5年生存はわずかに8%であった。

DPBにおける進行性の呼吸困難と予後の不良さがいかに患者と医師を苦しめていたかは、1978年、谷本⁴⁾らによって報告された剖検例15例のうち、1例が自殺、2例が自殺企図後の呼吸不全悪化によるものであったという辛い事実からも窺い知ることができる。

1984年、われわれがたまたま遭遇した1症例に始まるEM療法は、その普及とともにDPBの予後を一変させた。図1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⁵⁾である。すなわち、1970年代および1980～1984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57.6%、71.0%であったが、85年以降の登録者では93.4%に改善し

* 日本医科大学第4内科学教室

(〒113 東京都文京区千駄木1-1-5)

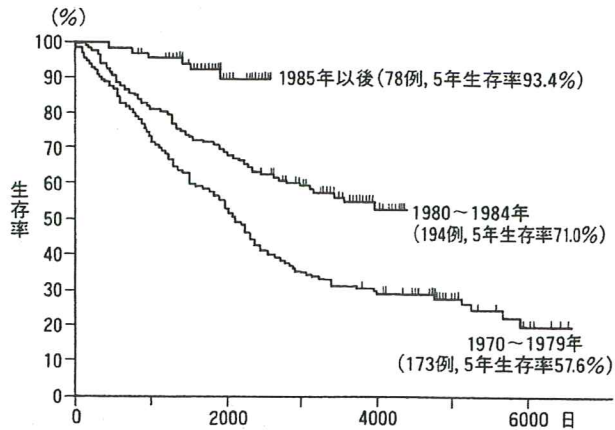


図1 DPB 初診年度別の生存曲線 (文献5より引用)

ている。

これらの患者の年間死亡率も1985年までは年間約10%であったが、EM療法が導入された1986年以後には急速に低下し、1988年以降は2%前後になっており、今日ではDPBは治しうる疾患になったと言って過言ではない。

II. EM少量長期療法の発端

EM療法の発見の契機については、すでにいくつか書いたが¹⁾、必ずしも正確とはいえない伝聞も散見され、編集部要望もあって当事者としてあらためて述べることにする。事柄の性質から、やや散文調になることをお許し願いたい。

われわれがDPBに対するEM少量長期療法を見出したのは、まことに偶然のきっかけであった。東大第3内科に入院した1人のDPBの患者、Kさんの診療を恩師三上理一郎先生から委ねられたのは、1977年のことであった。Kさんの診断は開胸肺生検によるものであり、本例の初期の臨床像は他に報告⁶⁾している。当時のDPBのほとんどがそうであったように、その後の入院治療にもかかわらずKさんの気道感染と呼吸不全は次第に進行した。そして1979年暮れを最後に、来院しなくなってしまった(図2-a)。幸い緑膿菌菌交代はなく、喀痰の菌はインフルエンザ菌のままであった。

私が駒込病院へ移って1年後、1982年4月初め、突然、Kさんから電話があった。「すっかり

治った」とのことであった。来院して貰うと、確かに咳・痰も息切れもなく、胸部X線、血液ガスも正常であった(図2-b、原著¹⁾参照)。

もし、Kさんが電話をくれなかったら私がEM療法に行き当たることはなかっただろう。また、開胸肺生検までした診断に確信がなかったら、DPBは誤診だったと思っただろう。それほど、治ったKさんの印象は強烈であった。「なんといっても信心ですよ」これがKさんの最初の答えであった。そして、この2年間余り松本市の開業医である故・宮沢博先生(1988年没)のもとに通って、「漢方薬を貰っていた」と話してくれた。実は、宮沢先生のところでは、漢方薬ではなく、EM 600 mg、リンデロン 0.5 mg、およびメジコン、ダーゼンの4種の薬剤が処方されていた。

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違いない。的は当然、抗生物質であるEMを、しかも少量を2年以上にもわたって投与されたという事実には絞られた。早速、何人かの外来のDPB患者に数カ月間EM 600 mgを投与してみたところ、確かに効いていた。そこで、奈良県立医大に移られた三上教授と一緒に試していただくことをお願いした。

こうして、18例のDPBにEM 600 mgを最長16カ月投与して15例に改善をみたことを、胸部疾患学会に宮沢先生のお名前を含めて報告⁷⁾したのは1984年4月のことであり、奈良県立医大から

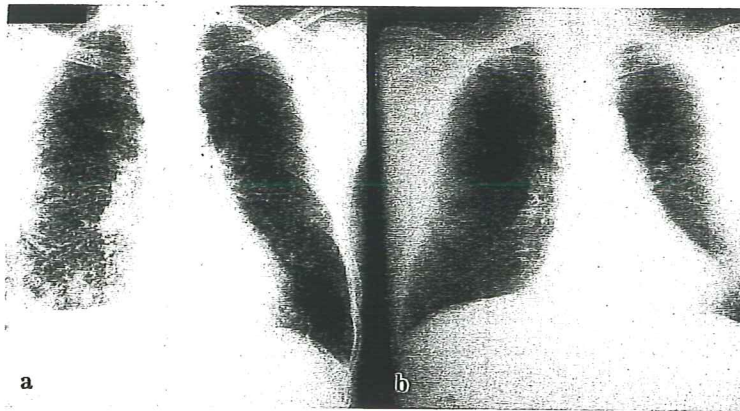


図2 発端症例の胸部X線所見
a : 1979年12月27日, b : 1982年4月12日

も感染症学会に成績が報告された。この間の経緯は別誌に詳しい⁹⁾。

私には、宮沢先生がなぜこのような治療をやっておられたかが大きな謎であった。生前、論文をお送りした際には、「なぜ患者さんが喜ばれるか分からなかった」とのご返事であった。しかしその後、亡き宮沢先生のご自宅に伺った折りに奥様からお話を伺って、私なりにこの謎は水解した。

宮沢先生は岐阜薬学専門学校を経て新潟大学医学部を卒業(1950年卒)され、卒直後から1956年まで、新潟大学の薬理学教室に在籍しておられた。この時期、新潟大学の内科(第2内科)には、かの“テトラサイクリン微量療法”⁹⁾を提唱された桂重鴻教授(在任1946~1960)がおられた。その療法の詳細を述べる余裕はないが、これが日常診療の中で少量の抗生物質、なかでもEMを好んでお使いになっていた宮沢先生の処方の方のルーツと考えるのも不思議ではない。今までのところこのお2人の接点については、あくまで私の推論であって証拠はない。

III. DPBの病態とEM療法の作用機序

近年のDPBをめぐる研究の特徴は、その病態解明と14員環マクロライドの作用機序の解明とが密接に結びついて行われてきたことにある。DPBに対するEMの作用は、本来の抗菌作用によらないと考えられている。それは、

1) 細菌の排除がなくてもDPBは改善する

2) 感受性を持たない緑膿菌感染例でも改善する

3) EMの血中・喀痰中最高濃度は $1\mu\text{g/ml}$ 程度で、有効例と非有効例で有意差がみられない

などの臨床的事実によっている。

当初は、DPBにおいて寒冷凝集素価が持続高値を示すことから、*Mycoplasma pneumoniae* 以外の *Mycoplasma* 属、あるいはL型菌などEMに感受性をもち、通常検出できない病原菌の関与が想定されたこともあった。

現在では、緑膿菌エラスターゼ阻害、緑膿菌の上皮細胞に対する付着やバイオフィーム形成阻害の作用も論じられている。しかし、それらの作用自体は重要なものであっても、DPBの診断時における緑膿菌感染率は20%程度のものであり¹⁰⁾、緑膿菌はDPBそれ自体の病因ではなく、その作用は細菌の種類を問わず有効なマクロライド療法の本質とは言えない。

今日までの患者検体における成績や *in vitro*, *in vivo* の多くの研究から、マクロライドの気道炎症病態に及ぼす作用が明らかになってきた。とりわけ、気道上皮細胞のCl⁻チャンネル阻害による水分分泌抑制とムチン産生抑制による過剰分泌抑制作用、気道上皮細胞および好中球自身からのIL-8など好中球遊走因子の遊離抑制による好中球集積抑制作用と、その結果もたらされる好中球エラスターゼやデフェンシンなどの気道上皮傷害因子

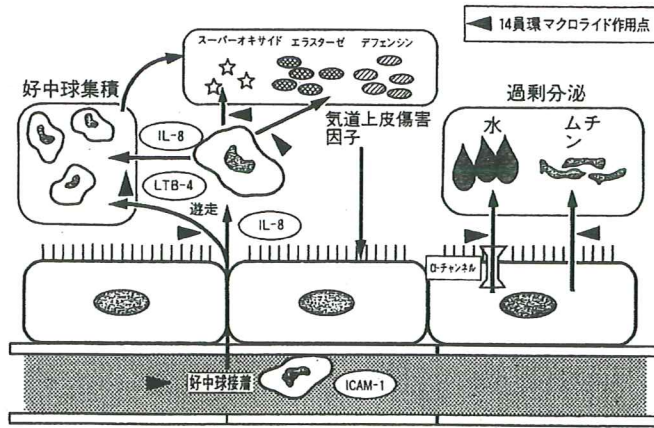


図3 気道炎症病態と14員環マクロライド作用点

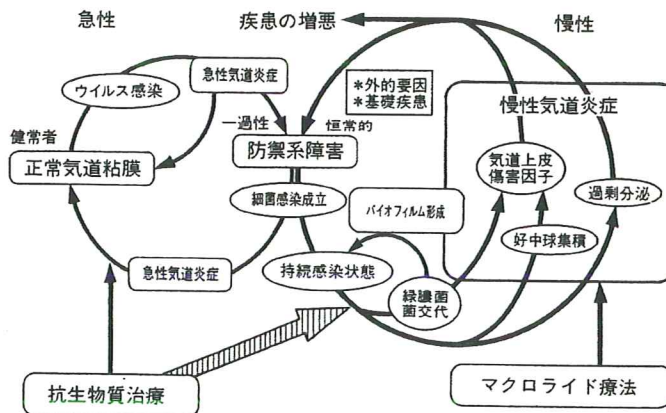


図4 気道における感染と炎症

の減少がある(図3)。これらは、気道の持続感染と炎症の悪循環を断ち切って、疾患を改善に導くと考えられる(図4)。

しかし、今日まで、リンパ球、単球・マクロファージ系への検討はまだまだ十分とはいえず、DPBに特徴的な呼吸細気管支領域におけるリンパ球、泡沫細胞を主体とする炎症病態との関わりは、なお今後に残されている。

おわりに

DPBの発症には、HLA-B54との高度の相関にみられるように遺伝的要因の関与が示唆されている。人種的にも欧米からの報告は少なく、モンゴ

リアンに集積する疾患である可能性が高い。東アジア地域では、すでに台湾、韓国からの報告があるが、これまで中国大陆からの報告はなかった。現在、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班と中華医学会呼吸学会との間で日中合同調査が進められており、すでに北京で開胸肺生検例を含む2症例が見出されている。

今後、東アジア各国との共同研究の推進の中では、人種依存性に関わる問題をより明確にするとともに、疾患概念と14員環系マクロライド療法という治療法を確立させたわが国が、医療貢献の立場からも果たすべき役割は大きい。

文 献

- 1) 工藤翔二, 他: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 25:632, 1987.
- 2) 小高 稔:職域集団におけるDPBの疫学的研究. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, 25頁, 1981.
- 3) 中田紘一郎, 稲富恵子:病理組織学的にびまん性汎細気管支炎と診断された症例に関する検討—予後・治療—. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, 25頁, 1981.
- 4) 谷本晋一, 他:びまん性汎細気管支炎・自験例15剖検例の検討. 内科 41:906, 1978.
- 5) 山本正彦, 他:びまん性汎細気管支炎の予後. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成4年度研究

報告書, 235頁, 1993.

- 6) 工藤翔二, 他:胸部X線像の読み方—びまん性汎細気管支炎—. 内科 42:696, 1978.
- 7) 工藤翔二, 他:びまん性汎細気管支炎にたいするマクロライド系抗生物質の小量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22(増):254, 1984.
- 8) 三上理一郎, 工藤翔二, 澤木政好:最近話題の慢性気道感染症の治療—びまん性汎細気管支炎(DPB)のエリスロマイシン療法をめぐって—. Therapeutic Research 6:1261, 1987.
- 9) 桂 重鴻:細菌性赤痢流行時における小量抗性剤の集団内服について. 白伝病学会誌:665, 1960.
- 10) 木野稔也:病理組織学的にびまん性汎細気管支炎と診断された症例に関する検討. 病体生理, 厚生省特定疾患「間質性肺疾患調査研究班」, 昭和65年度研究報告書, 22頁, 1981.

JOHNS

- 通常号定価2,400円(10冊)
- 定評ある増大号3,500円×2
- 定価合計31,000円割引購読料 29,800円(税込)

1996

定期予約購読のご案内

定期予約購読に限り割引価格でお求めになれます。

- 郵送により毎号迅速確実にお手元へ直送致します。もちろん送料は弊社負担です。
- 年間予約購読いただけますと増大号などで定価が変更になった場合でも追加請求は致しません。
- ご購入は直接弊社または最寄りの医学書取扱店へお申込下さい。*割引価格は定期(1~12月)に限らせていただきます。

▼充実の特集続々登場▼

- 12巻1号(1996年1月号)
特集 免疫と耳鼻咽喉科—新しい展開
 - 12巻2号(1996年2月号)
特集 マクロライド
 - 12巻3号(1996年3月号)
特集 耳管をめぐって
 - 12巻4号(1996年4月号)
特集 頭頸部外科と合併症
 - 12巻5号(1996年5月号)
特集 鼻呼吸と口呼吸
 - 12巻6号(1996年6月号)
特集 声とことば
- (予定につき変更の場合はご容赦下さい)

東京医学社 〒101 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Ysコーラルビル ☎03-3265-3551 FAX03-3265-2750