

●原 著

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

工藤 翔二 植竹 健司 萩原 弘一 平山 雅清
許 栄宏 木村 仁 杉山幸比古*

要旨：たまたま経験した1症例の経験にもとづいて、DPBにたいするエリスロマイシン (erythromycin base, erythromycin ethylsuccinate, 以下EM) の少量 (600mg), 長期 (6カ月以上) 投与を試みた。18例のDPB (H. influenzae 16例, P. aeruginosa 2例) について、平均19.8カ月の投与で、全例に症状、検査所見の改善を認めた。労作時息切れ、動脈血ガスの改善と寒冷凝集素価、IgM値の低下が、3カ月以降比較的早期にみられ、体重、呼吸機能、胸部X線所見の改善がそれに続いた。これらの改善は投与期間中持続した。菌交代は1例をのぞいて認めなかった。副作用として、GOT, GPTの軽度上昇がみられた (5例, 28%) が一過性であった。投与終了9例について、その後平均11.6カ月間観察し、4例に再燃傾向を認めたが、うち2例は再投与にて改善、全体として最終観察時に有意の悪化はみられなかった。

本療法は、DPBの治療上きわめて有用であり、DPBを下気道の持続感染による特異な組織反応と考える立場から、EMの作用機序について考察した。

キーワード：びまん性汎細気管支炎、エリスロマイシン、少量長期投与

Diffuse panbronchiolitis, Erythromycin, Low-dose long-term chemotherapy

緒 言

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis (以下DPB)) は、本間、山中、谷本らによって病理学的裏付けを持った疾患概念として提唱¹⁾²⁾され、以来十年近くを経た今日、わが国に特有の、しかもかなり頻度の高い疾患として重視されている³⁾。しかし、その治療法はいまだ確立されておらず、きわめて高率に縁膿菌交代を生じる結果、しだいに呼吸不全に至る予後不良の疾患⁴⁾とされてきた。

我々は、たまたま遭遇した一症例の経験にもとづいておこなったエリスロマイシンの少量長期投与が、縁膿菌菌交代を生じることなく疾患を軽快せしめうる可能性を過去に報告⁵⁾したが、今回4年間の治療成績を総括し、本治療法の有用性を明らかにしたい。

研究の端緒となった症例

症例：52歳、男、電気工事業。

既往歴：10歳頃より慢性副鼻腔炎、25歳手術。

現病歴：10歳頃より咳・痰。昭和47年頃より痰量増加。昭和50年咳嗽失神あり、東大第3内科入院、Xp上著変なく開胸生検 (虎ノ門病院) の結果DPBの診断をえた。amoxicillin および prednisolone 40mg 投与により、痰量200~300cc/day は30~40cc/day と著しく減少した。昭和52年10月より再び息切れ、痰量増加、血液ガス、呼吸機能の悪化 (Table 1) とともに、胸部Xp上びまん性粒状影が出現⁶⁾。以後、再入院を含めステロイド、抗生物質投与など種々の治療を試みるも、病状は一進一退で明らかな改善はみられなかった。昭和55年1月より来院せず、治療中断となった。この時点で、体重56kg, Hugh-Jones 4度, PaO₂ 65Torr, 寒冷凝集素価512倍、喀痰細菌はなお H. influenzae であった。

昭和57年4月、突然本人より「治ったので一度診て

〒113 文京区本駒込3-18-22

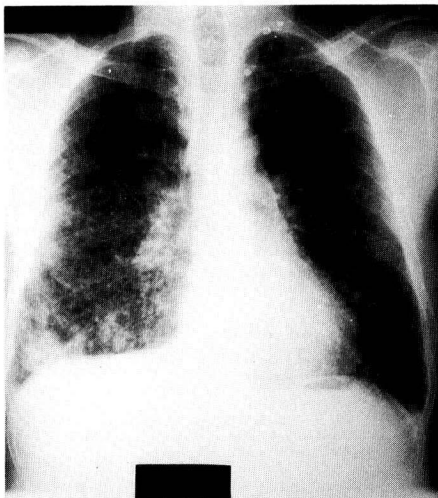
都立駒込病院内科 (呼吸器内科)

* 東京大学第3内科

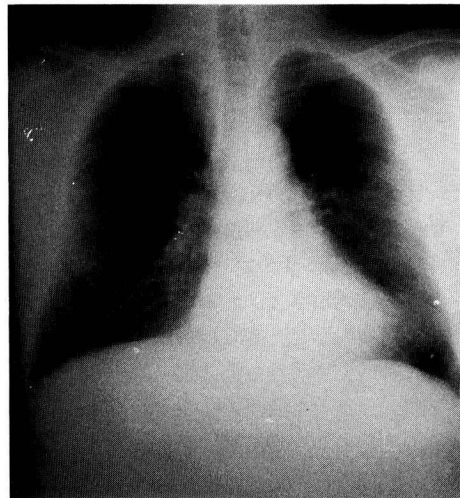
(受付日昭和61年9月5日)

Table 1 Change of pulmonary function data of the original case

Date	VC (ml)	%VC	%RV	%TLC	RV/TLC(%)	FEV _{1.0} %	MMFR (l/sec)	%DLCO	PH	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)
Sept. 1, 1975 (first admission)	2390	68	148	87	40	67	0.50	120	7.39	69	36
Dec. 24, 1975 (first discharge)	2540	73	125	85	34	76	0.60	83	7.38	76	33
Dec. 29, 1977 (relapsed)	1850	54	201	88	53	59	0.42		7.43	55	34
Jan. 23, 1980 (defaulted)	1730	51			64	66	0.50		7.42	65	35
April 12, 1982 (returned)	2334	69			43	68	0.77		7.39	85	43



1979. 12. 27. ■■■



1982. 4. 12. ■■■

Fig. 1 Chest X-ray films of the original case when he ceased visiting our hospital and when he returned two years later.

もらいたい」との連絡。再来時、体重65kg、痰量はごく僅かで、労作時息切れを認めず、PaO₂ 85Torr、寒冷凝集素価64倍で、胸部Xp所見(Fig. 1)および呼吸機能の著しい改善を認めた。患者はこの2年間、松本市宮沢内科医院に通院、リンデロン0.5mg、エリスロマイシン600mg、その他の投薬を受けていた。

以上の経過より我々は、本例の改善は過去のステロイドの投与の経験からみて、エリスロマイシンの長期投与の効果ではないかと判断し、以下の臨床治験を開始した。

対象及び方法

エリスロマイシン (erythromycine, erythromicin ethylsuccinate) 600mg/day を6ヵ月以上経口投与し

たDPB 18例(組織診断6例、臨床診断⁴⁾12例)を対象とした。その内訳は、男女比:10:8、年齢:18~78歳(平均51.2±20.0歳)、発病からの平均罹病期間:13.7±14.7年、喀痰細菌:H. influenzae 16例、P. aeruginosa 2例、臨床病期(谷本⁷⁾):I期2例、II期14例、III期2例であった。

これら18例の投与観察期間は6ヵ月~3年2ヵ月(平均19.8±10.8ヵ月)で、そのうち9例は症状軽快のため投与を中止し、その後5ヵ月~2年7ヵ月(平均11.6±6.2ヵ月)経過観察した。投与期間中の併用薬剤は、Medicon, Dasen, Bisolbonなどの鎮咳・去痰剤および胃粘膜保護剤であり、若干例に感冒罹患に際してセフェム系、ペニシリン系経口抗生物質が、いずれも2週間以内併用投与されている。

Table 2 Comparison of clinical data before and after chemotherapy

		before	after	paired t-test	
dyspnea on exertion	(H-J)	3.3±0.8	1.8±0.8	p<0.01	
body weight/predicted %	(%)	90.0±11.5	99.1±14.0	p<0.01	
blood gas	PaO ₂	(Torr)	65.2±11.6	75.1±17.7	p<0.01
	PaCO ₂	(Torr)	42.2±5.5	42.3±4.8	N.S.
	AaDO ₂	(Torr)	33.2±10.1	24.0±13.5	p<0.05
pulmonary	%VC	(%)	76.8±20.9	96.6±20.9	p<0.01
function	FEV _{1.0} %	(%)	65.6±11.4	69.6±14.1	N.S.
	FEV _{1.0}	(ml)	1613±769	2166±1016	p<0.01
	RV/TLC	(%)	44.5±12.9	36.0±12.1	p<0.05
neutrophil count	(/cmm)	5632±3155	4551±1416	N.S.	
lymphocyte count	(/cmm)	1889±694	1940±618	N.S.	
neutrophils/lymphocytes ratio		3.23±1.83	2.60±1.29	N.S.	
cold hemagglutinin(2 ⁿ)	(n)	8.23±2.46	6.41±1.90	p<0.01	
	IgG	(mg/dl)	1398±376	1337±374	N.S.
	IgA	(mg/dl)	489±200	478±254	N.S.
	IgM	(mg/dl)	136±60	114±66	p<0.05

観察項目は、労作時息切れ(Hugh-Jones)、体重、胸部X線所見、動脈血ガス、呼吸機能、喀痰培養細菌、末梢血液像、寒冷凝集素価、免疫グロブリン値であり、これらについて投与前と投与後、および投与中止前と中止後の成績を比較検討した。さらに、胸部X線所見を除く他の項目については、投与前、投与3カ月、6カ月、1年、2年、3年の各時点の成績を比較検討した。検定方法は、症例により投与期間が異なり、重症例ほど長期間投与の傾向があるため、各期間で対応ある成績のみについて、paired t-testによりおこなった。但し、正規分布をとらないことが明らかな寒冷凝集素価についてはWilcoxon testにより検定した。副作用については、特に消化器症状と肝機能について検討した。

結 果

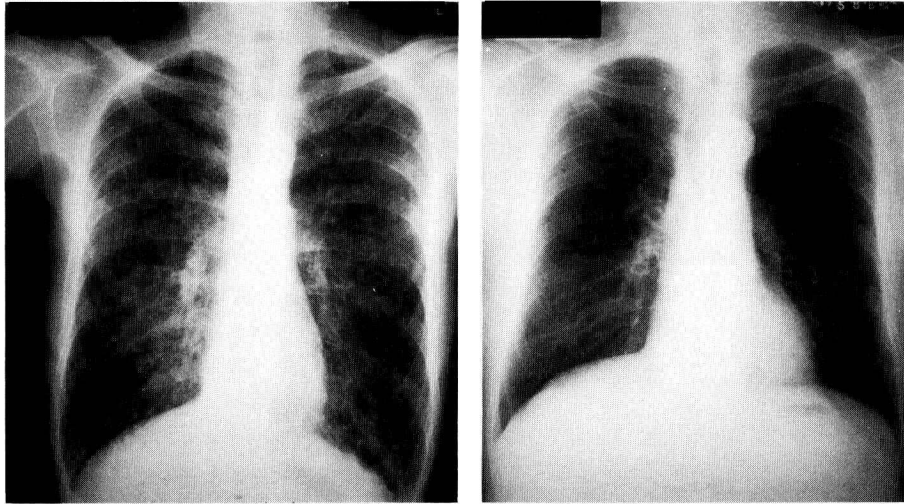
1. 長期投与前後の成績比較 (Table 2): 自覚症状では、労作時息切れ(Hugh-Jones)が、平均3.3±0.8から1.8±0.8へ、比体重(体重/標準体重%)が90.0±11.5%から99.1±14.0%へいずれも有意(p<0.01)に改善した。胸部X線所見 (Table 3) では粒状影の減少が著しく(p<0.01)、過膨張所見、tramlineなど肺紋理の異常や、巣状肺炎、嚢胞状陰影などその他の所見も、Fig. 2のように明らかに改善を認めた症例がみられたが、推計学上は有意ではなかった。動脈血ガスでは、PaO₂が平均65.2±11.6Torrから75.1±17.7Torrと、約10Torrの改善(p<0.01)をみせ、PaCO₂は不

Table 3 Comparison of chest X-ray findings before and after chemotherapy

principal manifestation	before(%)	after(%)	χ ² test
overinflation	16 (89)	13 (72)	N.S.
diffuse nodular shadows	16 (89)	5 (38)	p<0.01
abnormal broncho-vascular marking or tramline	16 (89)	10 (56)	N.S.
focal pneumonia or cystic change	8 (44)	6 (33)	N.S.

変のため、A-aDO₂に約10Torrの低下(p<0.05)がみられた。呼吸機能では、一秒率には有意の改善はみられなかったが、残気率の低下および%肺活量の増加が有意(それぞれp<0.05, p<0.01)であり、一秒量として平均500cc以上の増加(p<0.01)がみられた。末梢血液像では、好中球数減少、リンパ球数増加、好中球数/リンパ球数比低下の傾向がみられたが、有意ではなかった。血清反応では、寒冷凝集素価の有意(p<0.01)な低下がみられ、寒冷凝集素価を2ⁿとして表したときのnの値は、平均8.23±2.46から6.41±1.90へ低下した。免疫グロブリン値は、IgG, IgAには有意の変化はみられなかったが、IgMが136±60mg/dlから114±66mg/dlに有意(p<0.05)に減少した。以上のような症状と検査所見の改善は、I期、II期症例に比べてIII期症状(縁膿菌感染例)で劣っていた。

2. 投与期間中の推移: 自覚症状 (Fig. 3) では、労作時息切れは3カ月以降、比体重は投与開始6カ月以降に有意な改善がみられ、以後改善傾向が持続し、



1982. 2. 18. ■■■

1983. 6. 24. ■■■

Fig. 2 Chest X-ray films of a typical case before and after chemotherapy: Overinflation and fine nodular shadows in the lower lung fields disappeared after chemotherapy.

息切れは3カ月と2年後との間にも有意差 ($p < 0.01$) を認めた。動脈血ガス (Fig. 4) では、 PaO_2 と $A-aDO_2$ の改善は、3カ月以降に持続して認められた ($p <$

0.05)。呼吸機能 (Fig. 5) については、6カ月以降で%肺活量と一秒量の持続的改善がみられており、6カ月と比べ1年後にはさらに有意 ($p < 0.01$) な改善が認められた。残気率の低下については、3カ月と6カ月、6カ月と1年および3年との間にそれぞれ有意差 ($p < 0.05$) を認めた。末梢血液像 (Fig. 6) は、1年後の好中球/リンパ球比の低下以外に推計学的有意差はみられなかった。寒冷凝集素価については、Fig. 7 に示すように、3カ月以降で持続的に低下を認め、3カ月と1年後の間にも有意差 ($p < 0.05$) がみられた。免疫グロブリン値では、IgM が3カ月以降で持続的低下がみられており、IgG, IgA は6カ月の時点で有意な低下を認めたが、経過全体としては、明らかな低下は示さなかった。

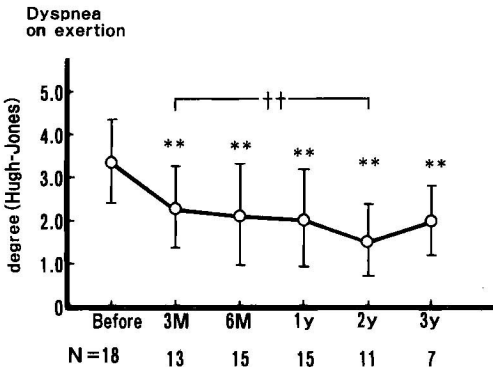
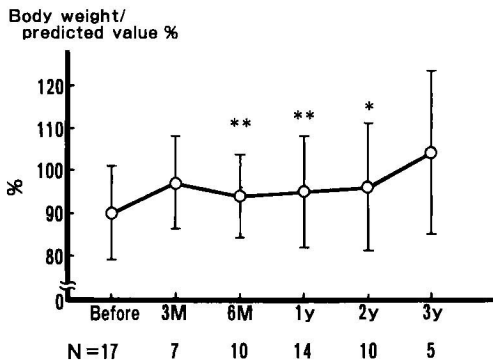


Fig. 3 Change of body weight and dyspnea on exertion during chemotherapy: Body weight is expressed as a percentage of a predicted value calculated by the following formula; predicted value of body weight (kg) = (body length (cm) - 100) × 0.90. Dyspnea on exertion is indicated as a degree on the Hugh-Jones classification. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ in paired t -test, compared with the value before chemotherapy. + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ in paired t -test, among the two periods indicated.

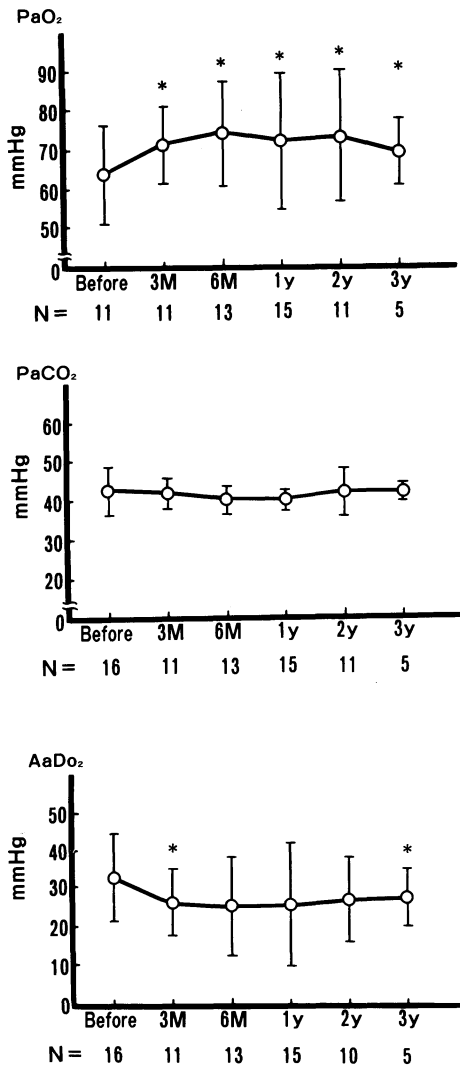


Fig. 4 Change of arterial blood gases during chemotherapy

* $p < 0.05$ in paired t -test, compared with the value before chemotherapy.

3. 長期投与前後の喀痰細菌叢の変化：喀痰細菌検査では、投与開始時 *H. influenzae* であった16例中、経過中他医でセフェム系抗生剤の短期投与を受けた1例に縁膿菌菌交代を生じたが、15例は最終投与時も *H. Influenzae* が認められた。縁膿菌感染症例2例についての菌消失ないし菌交代はみられなかった。

4. 投与期間中の副作用：消化器症状については、みるべきものはなかった。GOT, GPTの軽度上昇が5例(28%)にみられたが、いずれも一過性であった。

5. 投与中止後の経過 (Table 4)：投与を終了した9例について平均11.7±6.2カ月の観察期間中、4例に再燃傾向を認め、うち2例は再投与により改善した。全体として服薬中止時と最終観察時との間に、各項目の成績について有意な差はみられなかった。

考 案

1. 本治療法の特徴—従来治療との比較

今日 DPB の治療についてはなお確立されたものはなく、僅かに厚生省・間質性肺疾患調査研究班⁷⁾による一応のガイドラインが示されているに過ぎない。すなわち、初期にはステロイド、感染期には抗生物質の投与を基本的治療とするものである。しかしながら、本研究の契機となった前述の症例にも明らかなように、ステロイドは一時的に炎症を抑制し、痰量減少など症状の改善をもたらす⁸⁾ことがあっても、持続的な治療効果を期待することはできず、しかも現実には、初期例より進展例により多く使われる傾向がみられている⁹⁾。抗生物質療法としては、*H. influenzae* を標的とした強力な感受性を持つ抗生物質、とくにペニシリン系およびセフェム抗生物質が繁用されている。しかし、結果的に、このような治療によって、きわめて高率に縁膿菌菌交代がもたらされていることも事実であり、稲富ら¹⁰⁾は、初診時から縁膿菌菌交代症発現までの期間は平均1年、症例の3/4は1年以内に菌交代症を起こしたとしている。さらに今日、縁膿菌ワクチンの開発をはじめとするいくつかの試み¹¹⁾がなされているが、なおその効果は確実ではない。こうした状況から、今日までの DPB の予後はきわめて不良であり、厚生省調査研究班の成績⁹⁾では、5年生存率でみると発病から75.2%、初診時から42.0%、縁膿菌菌交代症発現からは僅か8%と著しく悪い。これは、従来おこなわれてきた抗生物質(＋ステロイド)療法の限界を端的に物語るものであり、とりわけ、*H. influenzae* の持続気道感染に対して縁膿菌交代症をひき起こすことなく軽快に導く有効な治療法の確立が望まれてきた。

今回我々が、たまたま遭遇した1症例の経験にもとづいて開始したエリスロマイシン少量長期投与療法は、従来にない優れた特徴をしめした。その有効性は、我々の最初の報告⁵⁾以来、澤木ら¹²⁾¹³⁾、千治松ら¹⁴⁾、田村ら¹⁵⁾によっても認められている。

本治療法の特徴の第1は治療効果の確実さと持続性である。対象18例全例に自他覚症状、検査所見の改善を見た。労作時息切れ、血液ガスの改善と寒冷凝集素

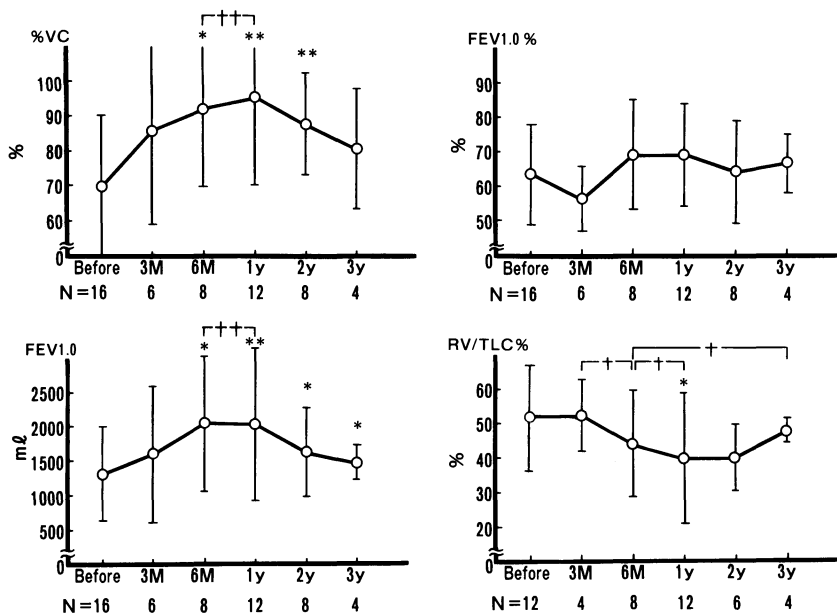


Fig. 5 Change of pulmonary function data during chemotherapy

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ in paired t -test, compared with the value before chemotherapy. + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ in paired t -test, among the two periods indicated.

価, IgM 値の低下は, 3 ヶ月以降比較的早期にみられ, 体重, 呼吸機能, 胸部 X 線所見の改善がそれに続いた. 喀痰量とその性状に関しては, 今回の効果判定には含まなかったが, 印象として明らかに改善がみられており, 他の報告^{12)~15)}もそれを支持している. このような改善はエリスマイシン投与期間中持続し, 感冒罹患などによる増悪は一過性で, 短期間の殺菌的抗生物質の併用により回復した. 投与終了例の再発に際しても, 再投与によって再び改善した. 労作時息切れと血液ガスの改善は, 同時に, 胸部 X 線上の粒状影消失と過膨張所見の改善, 呼吸機能上の残気率低下をともなう肺活量増加と関連しており, 本治療法の基本的な作用点は細気管支レベルの病変の改善に有ることが示唆される. DPB は寒冷凝集素価の上昇をはじめとする種々の免疫学的異常を伴う^{16)~18)}ことが知られているが, 本治療によって寒冷凝集素価は低下した. また IgM 値の低下も, 寒冷凝集素が polyclonal の IgM より成ることを考慮すれば説明しうる. さらに, DPB では末梢血 T リンパ球の helper/suppressor 比の上昇がみられるが¹⁹⁾, 我々²⁰⁾は本治療による正常化を認めている. 千治松ら¹⁴⁾は, DPB において IgG 分泌細胞数の増加があることから B cell 系の活性化もみられるとし, EM 治療によって改善したとしている. 以上のような本治療

法によってもたらされた変化は, DPB の形態と機能の両面における改善といえよう.

第 2 の特徴は, 経過中他医でセフェム系抗生剤の投与を受けた 1 例を除いて, 投与前にみられた H. influenzae は最終観察時にも出続けており, まったく菌交代を生じなかった点である. 澤木ら¹²⁾は, DPB 7 例を含む 8 例の副鼻腔気管支症候群について AMPC 長期投与群 4 例中 3 例に緑膿菌菌交代を生じたが, エリスロマイシン長期投与群 4 例ではいずれも菌交代を生じることなく改善したとしている. 今回, 我々の対象症例の大部分は H. influenzae 感染期の症例であり, これらに比べて緑膿菌感染症例 2 例の改善は相対的に劣っていた. しかし, これらはいずれも発症後 20 年以上を経た進展例であり, 気管支拡張所見が高度で, 広範な非可逆的病変の存在が考えられることから, 治療効果の差をただちに起炎菌の違いに結び付けることはできない. 我々は今回の対象例とは別に緑膿菌感染 DPB の著効例を経験しており, 千治松ら¹⁴⁾の 11 例中 3 例は緑膿菌感染例であったことや, 澤木ら¹²⁾, 山口ら²¹⁾の緑膿菌感染例にたいする本治療法の有効性の報告を考慮すると, 非可逆的病変を除外すれば, 本治療法が, DPB の H. influenzae 感染例にも緑膿菌感染例にも有効であると考えられる.

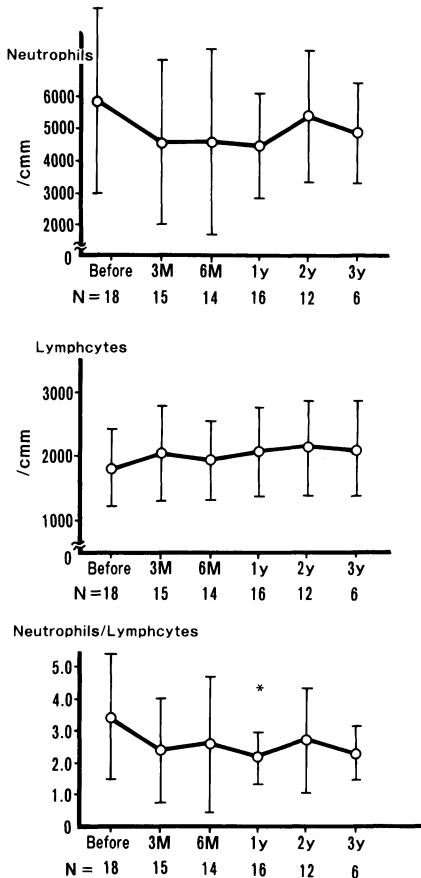


Fig. 6 Change of neutrophil and lymphocyte count and the ratio during chemotherapy

* $p < 0.05$ in paired t -test, compared with the value before chemotherapy.

2. DPBの病因論との関連

DPBには、前述のごとく気道感染の側面と免疫異常の側面とがある。この2つを別個のものにとらえ、感染を二次的なものとするなら、本治療法によるDPBの改善は、後に述べるエリスロマイシンの免疫学的作用など未知の機序に帰することもできよう。だが、菌交代発現の問題は別としても、AMPC¹²⁾をはじめ従来の殺菌的抗生物質や最近の新キノロン系薬剤の一定の治療効果を考慮すれば、DPBの病因の基本に気道感染がかかわっていることは否定しがたい。その場合、菌陰性化をはからずに疾患を改善させる本治療法は、通常の外因性感染症 exogenous infection にたいする抗生物質療法の原則からみれば著しくかけ離れたものといえよう。

一般に、感染症に対する抗生物質療法は起炎菌にた

いて強力な感受性をもつ抗菌剤を、菌陰性化(除菌)を指標として、十分量、できるだけ短期間投与することが原則であり、比較長期に投与する慢性感染症である肺結核症においてすら同様であった。しかし、DPBにおける感染の本質を、後述のような内因性感染症 endogenous infection とみるなら、事情はやや異なる。かつて川喜田²²⁾は、その著書、『感染論』の中で3つの重要な点を指摘した。すなわち、第1に、「微生物の寄生状態の新たな成立」としての感染とそれによる発病を区別すること。第2に、感染に継続して生じる疾患には、微生物由来の物質によって受ける宿主の一次的な傷害と、宿主側の応答によって起こる複雑な生物学的過程との2つがあること。第3に、宿主と寄生体との関係を単なる防御と攻撃の力学に単純化せず、宿主の枠の中で互いに環境となりうる「二重の生物学」として理解し、その立場から内因性感染症 endogenous infection を重視することである。

健康人においては無菌といわれている下気道も、絨毛上皮系など生体防御系の障害によって細菌は容易に定着し、上気道における常在菌叢のごとく持続感染状態が成立する。もしこの様(川喜田)な感染論の立場に立つなら、*H. influenzae*をはじめとする細菌の下気道への定着と発病(ここではDPB)とを区別することは当然であり、寒冷凝集素価高値など種々の免疫異常や、ステロイドのある時期の有効性を呼吸細気管支という組織反応の場の特異性と、既に報告したHLA抗原BW 54との不均衡連鎖に示されるような体質素因²³⁾にもとづく応答の特異性のゆえと理解することも可能となる。すなわち、DPBを下気道の持続感染状態における生体側の特異な反応とみなせば、本治療法による菌陰性化を伴わないDPBの臨床的改善は、感染の排除ではなく、感染によって生じた疾患の治療ともいべきものである。このようなことは、慢性気管支炎の急性増悪などについても言いうることであって、*H. influenzae*をはじめとする細菌と組織との関わり方が、安定時とウイルス感染などを契機としたいわゆる急性増悪期では、どのように異なるのかという、下気道の内因性感染における細菌と生体組織とのかかわりに関する一般の命題ともかかわっている。

3. エリスロマイシンの薬理作用との関連

エリスロマイシンは細菌の ribosome に作用し、蛋白質合成を阻害することが主な作用機序²⁴⁾と考えられており、*H. influenzae* にたいしては低濃度では静菌的に、高濃度では殺菌的に働くと考えられる。しかし、血中

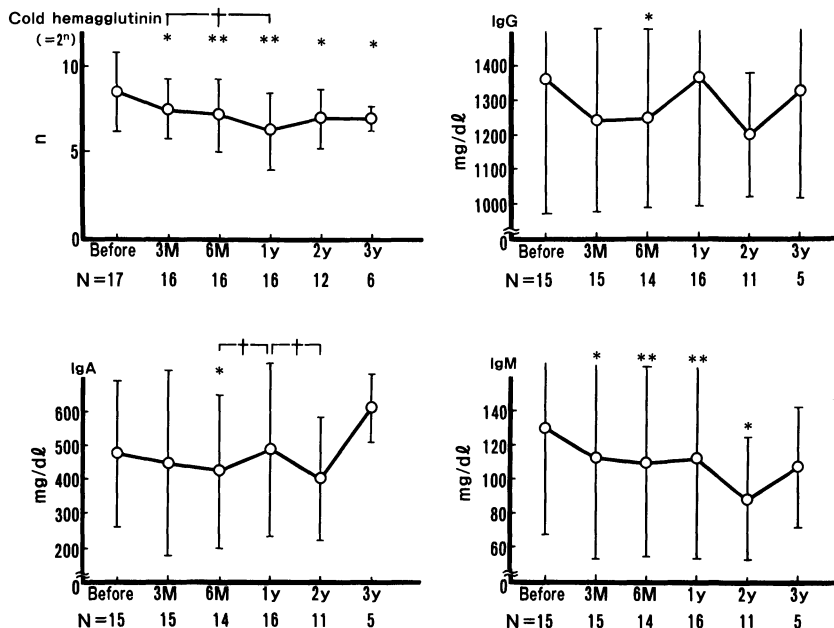


Fig. 7 Change of cold agglutinin titer and serum immunoglobulin levels during chemotherapy

*p<0.05, **p<0.01 in paired t test, compared with the value before chemotherapy. + p<0.05, ++ p<0.01 in paired t-test, among the two periods indicated.

Table 4 Comparison of clinical data between the end of chemotherapy and final observation

	end of chemotherapy	final observation	paired t-test
dyspnea on exertion (H-J)	1.56±0.73	1.44±0.73	N.S.
body weight/predicted % (%)	103.4±15.2	102.3±16.9	N.S.
blood gas PaO ₂ (Torr)	80.9±15.3	80.8±12.3	N.S.
PaCO ₂ (Torr)	39.6± 1.6	40.4± 2.2	N.S.
AaDO (Torr)	19.6±14.9	18.8±12.0	N.S.
pulmonary %VC (%)	94.6±21.4	94.5±27.8	N.S.
function FEV _{1.0} % (%)	61.6± 8.7	65.1±10.5	N.S.
FEV _{1.0} (ml)	1868±1022	2118±1166	N.S.
RV/TLC (%)	41.4±11.2	42.9±11.8	N.S.
neutrophil count (/cmm)	4778±1342	3975±1417	N.S.
lymphocyte count (/cmm)	2033± 692	2168± 712	N.S.
neutrophils/lymphocytes ratio	2.75±1.71	2.12±1.20	N.S.
cold hemagglutinin(2 ⁿ) (n)	5.78±1.98	4.78±1.86	p<0.05
IgG (mg/dl)	1261± 383	1353± 552	N.S.
IgA (mg/dl)	358± 214	379± 247	N.S.
IgM (mg/dl)	89± 43	91± 52	N.S.

濃度^{25)~27)29)}および喀痰中²⁸⁾²⁹⁾濃度が H. influenzae にたいする MIC²⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾に比べて低く、あるいは一定でない²⁵⁾ためにあまり使われず、一般に慢性気管支炎の急性増悪には、Ampicillinをはじめ他の有効な抗生物質

が使えない場合のみ用いられることが通例³⁰⁾であった。

しかし、この様な否定的な見解にもかかわらず、臨床的立場からは、その効果を支持する報告がみられる。

Willey ら³¹⁾, Knowles ら³²⁾は、慢性気管支炎の急性増悪に対して、それぞれ erythromycin 2,000mg/day および 1,500mg/day の経口投与で、その臨床効果に Ampicillin と有意の差を認めなかった。Gould³³⁾も、二重盲検試験で EM は除菌率は低かったが臨床効果に差は無かったとし、Anderson³⁴⁾は Ampicillin にたいする耐性菌の増加傾向があるなかで、慢性気管支炎の急性増悪に対して ST 合剤と EM が最も優れた治療薬であろうと述べている。さらに興味深いことは、冬季の急性増悪予防のために、従来からテトラサイクリンや ST 合剤の長期投与の試み⁴⁰⁾がなされてきたが、Grob ら⁴¹⁾は、今回の我々の投与量とほぼ同量である EM (erythromycine stearate) 500mg/day を毎月10日間、冬季6カ月間投与することによって、効果がみられたことを報告している。

現時点で、こうした臨床的立場と、MIC を基準とした血中および喀痰中濃度からみた否定的見解との隔たりを十分説明することは難しいが、最近の EM の生体内動態と作用に関するいくつかの報告の中に、今後の解明の糸口をみいだすことができる。そのひとつは、細胞内濃度に関する知見である。Johnson ら³⁵⁾はウサギ肺胞マクロファージを、Prokesch ら³⁶⁾はヒト好中球を用い、in vitro で種々の抗生物質による2時間培養後の細胞内外の濃度を比較した。その結果、ペニシリンやセフェム系薬剤の細胞内濃度は細胞外濃度よりはるかに低いのにたいして、EM では細胞内濃度のほうが高く、それぞれ細胞外濃度の20倍以上、および10~13倍であったとして、能動的膜輸送による濃縮を想定した。既に述べたように、DPB を下気道の内因性持続感染における特異な組織反応と理解した場合、上述のような好中球と、免疫担当細胞の一つでもある肺胞マクロファージの高い細胞内濃度を、直ちに細胞内殺菌という視点から解釈すべきか、後述の免疫学的機序に結び付けるべきかは、現時点では明らかでない。

EM の免疫学的機序に及ぼす影響については、マクロライド系抗生物質の気管支喘息にたいするステロイド剤減量効果³⁷⁾やレアギン抗体の産生抑制と mast cell 減少効果³⁸⁾など、古くから興味を持たれてきた。最近、EM に特異的抗体産生の促進効果³⁹⁾やヒト好中球の貪食能と natural killer cell の活性促進効果⁴²⁾が報告されており、Ras ら⁴³⁾は慢性気管支炎患者にたいする EM 1500mg/day, 2週間投与で好中球の殺菌能増加と PHA および Con-A にたいするリンパ球活性の改善を認めたが、AMPC では認めなかったとしてい

る。さらにごく最近、これらの報告とは一見矛盾する、マイクロライド系抗生物質に属する新しい免疫抑制剤も報告⁴⁴⁾されている。このようにエリスロマイシンをはじめとするマクロライド系抗生物質にはいまだ未知の点が多いが、いずれにせよ DPB にたいする本治療法が、下気道の持続感染において、細菌の組織と細胞にたいする反応を抑制している可能性が考えられる。

以上、本論文では、下気道における持続感染にたいする特異な組織反応という立場から、DPB の病因とエリスロマイシンの関連を論じたが、今後その病因と作用機序の両面について、一層の解明が望まれる。

結 論

たまたま遭遇した1症例の経験にもとづいて試みたエリスロマイシン少量長期投与は、DPB を確実かつ持続的に改善、軽快に導いた。とくに菌交代を生じることなく改善せしめたことは、本療法の特筆すべき点であった。それは、DPB の病因と本抗生物質の薬理学的機序に関する示唆のみならず、気道系の内因性感染症ともいべき慢性気管支炎などについても、その治療のあり方に関して重要な示唆を与えている。本療法は、DPB 治療の第1選択としておこなわれるべきものと考えられ、今後一層の検討が望まれる。

稿を終えるにあたり、本研究の端緒となる貴重な症例を与えて頂いた松本市宮沢内科、宮沢 博先生、および終始励ましを頂いた国立相模原病院院長、三上理一郎先生に深謝します。

文 献

- 1) 山中 晃, 斉木茂樹, 田村静夫, 斉藤 健: 慢性気管支閉塞性疾患の問題点—とくにびまん性汎細気管支炎について—, 内科, 23: 442, 1969.
- 2) 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, 1983.
- 3) 泉 孝英: わが国におけるびまん性汎細気管支炎, 日胸, 41: 664, 1982.
- 4) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班: びまん性細気管支炎診断の手引, 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, p. 13, 1980.
- 5) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 平山雅清, 久田哲哉, 寺谷啓子, 杉山幸比古, 宮沢 博: 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, 22(増): 254, 1984.

- 6) 工藤翔二, 佐々木憲二, 四元秀毅, 北林 諭: 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) 谷本普一: びまん性汎細気管支炎治療の現況と問題点. 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, p. 23, 1980.
- 8) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一: びまん性細気管支炎におけるステロイド療法の検討. 日胸, 45: 469, 1986.
- 9) 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, 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班, 昭和56年度研究報告書, p. 25, 1981.
- 10) 稲富恵子: びまん性細気管支炎全国症例調査報告. 8 予後. 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班, 昭和57年度研究報告書, p. 38.
- 11) 吉村邦彦, 立花昭生, 中谷龍玉, 蝶名林直彦, 中森祥彦, 中田紘一郎, 谷本普一: 気道・中間領域感染症における緑膿菌ワクチンの投与状況とその評価—特にびまん性汎細気管支炎症例について—. 日胸疾会誌, 24: 625, 1986.
- 12) 澤木正好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染における Erythromycin の長期化学療法の検討—第一報: Amoxicillin との対比—. 感染症誌, 60: 37, 1986.
- 13) 澤木正好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第二報: Pseudomonas 感染例も含め—. 感染症誌, 60: 45, 1986.
- 14) 千治松洋一, 田村尚亮, 前野秀夫, 稲富恵子: エリスロマイシン (EM) によるびまん性汎細気管支炎 (DPB) 治療の臨床的検討. 日胸, 45: 299, 1986.
- 15) 田村静夫, 熊崎哲司, 統木伸明, 大多和正樹, 山田隆一, 鶴沢 毅: 慢性びまん性汎細気管支炎の治療に関する 2, 3 の試み. 日胸疾会誌, 23(増): 141, 1985.
- 16) 平田健雄, 西川伸一, 泉 孝英: びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察. 日胸, 38: 90, 1979.
- 17) 大塚盛男, 吉澤靖之, 関根球一郎, 森 成元, 古家堯, 吉岡一郎, 田中元一, 桃井宏直: 慢性呼吸器感染症における抗リンパ球抗体について. 日胸疾会誌, 19: 624, 1981.
- 18) 平山雅清: 副鼻腔気管支症候群における体液性免疫症に関する検討. 日胸疾会誌, 24: 109, 1986.
- 19) 吉村邦彦, 内田好彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 中森祥彦, 中田紘一郎, 谷本普一: びまん性汎細気管支炎の免疫学的研究—とくに本症における T リンパ球サブセットの解析—. 日胸疾会誌, 22: 992, 1984.
- 20) 杉山幸比古, 工藤翔二, 浦部晶夫, 北村 諭, 高久史磨: びまん性汎細気管支炎患者における末梢血リンパ球 Subset の検討. 日胸疾会誌, 22: 1116, 1984.
- 21) 山口哲生, 増田 卓, 高鳥晴行, 上嶋十郎, 陳 瑞明, 長尾啓一: エリスロマイシンの投与で喀痰中の緑膿菌の減少. 自覚症状の改善を認めた DPB の 2 例. 日胸疾会誌, 24: 715, 1986.
- 22) 川喜田愛郎: 感染とはなにか—感染と発症—. 感染論—その生物学と病理学—. 岩波書店, 東京, 1973, p. 22.
- 23) 洲崎春海, 工藤翔二, 杉山幸比古, 前田平生: 副鼻腔気管支症候群における HLA 抗原の検討. 日気食会誌, 340: 270, 1983.
- 24) 田中信男: Macrolide 系薬剤および Lincomycin 系薬剤. 2. 作用機作, 抗生物質の作用メカニズム, 東大出版会.
- 25) Williams, J.D. and Andrews, J.: Sensitivity of Haemophils influenzae to antibiotics. Br. Med. J., 1: 134, 1974.
- 26) Franschini, F., Copponi, V., Dubini, F. & Scarpa, G.: Concentration of erythromycin and ampicillin in bronchial secretion of patients with chronic respiratory infections. Curr. Med. Res. Opin., 5(suppl. 2): 23, 1978.
- 27) Clarke, C.W., May, C.S., Robinson, W., Hampshire, P. & Rawal, B.D.: A new formation of erythromycin stearate: Blood and sputum level in patients with chronic lower respiratory tract infection. J. Antimicrob. Chemoter, 6: 389, 1980.
- 28) Marin, G.E., Rutland, D.J. & Berend, N.: Plasma and sputum erythromycin concentrations in chronic bronchitis. Thorax, 35: 441, 1980.
- 29) Maesen, F.P.V., Davies, B.I., Brouwers, J. & Rubingh, G.: Erythromycin and bromhexine in acute exacerbations of chronic bronchitis. A study on sputum penetration and clinical effectiveness. Eur. J. Respir. Dis., 63: 325, 1982.
- 30) Brashear, R.E. & Rhodes, M.L.: Clinical treatment and management. Chronic obstructive lung disease, Mosby Company, Saint Louis, 1978, p. 87.
- 31) Willey, R.F., Groud, J.C. & Grant, I.W.B.: A comparison of ampicillin, erythromycin and erythromycin with sulphametopyrazine in the treatment of infective exacerbations of chronic bronchitis. Br. J. Dis. Chest., 12: 13, 1978.
- 32) Knowles, G.K., Milton, A.F., Fawcett, J.W. & Davies, R.J.: A preliminary comparison of erythromycin, co-trimoxazole and amoxycillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis admitted to hospital. J. Int. Med.

- Res., 2: 51, 1980.
- 33) Groud, J.C.: Erythromycin in respiratory tract infection. *Scot. Med. J.*, 22: 55, 1977.
- 34) Anderson, G.: The use of antibiotics in acute-on-chronic bronchitis. *Postgrad. Med. J.*, 59: 179, 1983.
- 35) Johnson, J.D., Hand, W.L., Francis, J.B., Thompson, N.K. & Corwin, R.W.: Antibiotic uptake by alveolar macrophage. *J. Lab. Clin. Med.*, 95: 429, 1980.
- 36) Prokesch, R.C. & Hand, W.L.: Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21: 373, 1982.
- 37) Itkin, I.H. & Nenzel, M.L.: The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J. Allergy*, 45: 146, 1970.
- 38) 水谷 明, 堀場道明, 高木健三: 慢性肺疾患に対する化学療法の問題点(第2報)気管支喘息の治療を中心として. *Chemotherapy*, 21: 1904, 1973.
- 39) Rosen, C., Forsgren, A., Lofkvist, T. & Walder, M.: Acute otitis media in older children and adults treated with phenoximethyl pencilillin or erythromycin stearate. *Acta Otolaryngol.*, 96: 247, 1983.
- 40) Hughes, D.T.D.: Antibiotic treatment of chronic bronchitis. *J. Roy. Coll. Physici. London*, 13: 26, 1979.
- 41) Grob, P.R., White, W., Gargan, R. & Gibbs, F.J.: The use of erythromycin as prophylaxis in chronic bronchitis: Cohort study from general practices. *J. Int. Med. Res.*, 2: 47, 1980.
- 42) Marelli, O., Ferrara, F. & Braga, F.C.: Effects of erythromycin on activation of natural mechanisms of immunity to microorganisms, *Proceeding of the 13th International Congress of Chemotherapy*, Part 117, Vienna, 1983.
- 43) Ras, G.J., Anderson, R., Eftychis, H.A., Koch, U., Theron, A., Van Wyk, H.A. & Olivier, L.R.: Chemoprophylaxis with erythromycin stearate or amoxycillin in patients with chronic bronchitis-effects on cellular and humoral immune functions. *Sa. Med. J.*, 66: 955, 1984.
- 44) Ochiai, T., Nakajima, K., Nagata, M., Suzuki, T., Uematsu, T., Goto, T., Asano, T., Isono, K., Aoki, H. & Goto, T.: Effect on a new immunosuppressant, FR900506, on experimental organ transplantation, 11th International Congress of Transplantation Society, Vienna, 1986.

Abstract

Clinical Effect of Low-Dose Long-Term Erythromycin Chemotherapy on Diffuse Panbronchiolitis

Shoji Kudoh, Takeshi Uetake, Kouich Hagiwara, Masakiyo Hirayama,
Lung-Hong Hus, Hitoshi Kimura and Yukihiko Sugiyama*

Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

*The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

To date, no effective treatment has surfaced for diffuse panbronchiolitis (DPB), which has been known in Japan as a type of chronic obstructive pulmonary disease with a grave prognosis.

Eighteen patients with DPB, 16 cases of which were infected with *H. influenzae* and the other two with *P. aeruginosa*, were treated with 600 mg of Erythromycin (EM) per day for 19.8 months on the average. After the therapy, dyspnea upon exertion, body weight, chest X-ray findings, pulmonary function data and PaO₂ level were confirmed to be significantly improved. The characteristic high titer of cold hemagglutinin was reduced along with the IgM level. No substantial side effects were noted, nor was any change found in the bacterial flora in the sputum except in one case.

In the nine cases completing the therapy, no essential clinical data differences were observed between the end of therapy and final observation over an average of 11.6 months, although four cases relapsed, with two of them recovering again through EM remedication.

The EM effect on DPB in this treatment is principally suppression of tissue response in the continuous bacterial infection of the lower air tract, rather than bacterial control. Accordingly, low-dose, long-term EM chemotherapy is useful in the treatment of DPB.