

### マクロライド療法発見秘話：症例の真実から学ぶ

<sup>1</sup>公益財団法人 結核予防会 複十字病院

○工藤 翔二<sup>1</sup>

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は 1969 年、本間日臣、山中晃らによって疾患概念が確立された呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とする疾患であり、合併する慢性気道感染の進行とともに呼吸不全に至る。マクロライド療法 (エリスロマイシン少量長期療法、EM 療法) 以前の有病率調査から、当時は約 1 万人前後の患者が存在していたと推定される。当時は治療の最も困難な時代であり、厚生省研究班の報告 (1982 年) では初診時からの 5 年生存率は 42%とされていた。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、緑膿菌感染後の 5 年生存率は 8 年と劣悪であった。EM 療法の発端例 (54 歳男性) は東大第三内科に入院、開胸肺生検によって DPB の組織診断が得られ、約 5 年間抗生物質等の治療にも拘わらず悪化、受診を中断した。2 年後の 1982 年、再び登場したときには、自覚症状はほとんどなく、PaO<sub>2</sub> は 55Torr から 85Torr に改善していた。患者はこの間、松本市の開業医、宮沢博医師のもとに通院しており、その処方内容の一つが EM600mg であった。著者らは本症例を契機として DPB に対する EM600mg 投与を試み、1984 年に 15 症例の成績を初めて報告した。1990 年、厚生省研究班によって、初めての前向き試験として、EM 600mg 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 カ月と短い、労作時呼吸困難 (Hugh-Jones)、早朝 1 時間痰量、胸部 X 線所見、PaO<sub>2</sub>、CRP、1 秒量の 6 項目の点数化評価の結果、中等度改善以上は EM 群で 57.6%、プラセボ群で 15.4%、また、悪化は EM 群 6.1%に対してプラセボ群 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。EM 療法は、その普及と共に DPB の予後を一変させた。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による調査では、1970 年代および 80~84 年に登録された患者の 5 年生存率は、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、2000 年には米国内科専門医試験に出題されるなど、本療法は世界的にも認められることとなった。過去 20 年余の DPB をめぐる研究の焦点は、EM 療法ないしマクロライド療法の作用機序をいかに考えるかであった。その推進は、1994 年に設立された「マクロライド新作用研究会」に負うところが大きい。マクロライド療法においては、除菌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例でも有効なこと等の臨床的観察から、マクロライドが本来の抗菌薬として作用しているのではないことが認識され、気道炎症病態への関わりが注目された。今日、気道上皮細胞の Cl<sup>-</sup>チャンネル阻害による水分分泌抑制と IL-8 産生抑制による好中球集積抑制が気道炎症病態の改善に関わる最も主要な作用と考えられ、気道上皮細胞における転写因子 NF- $\kappa$ B 及び AP-1 を抑制することも明らかになった。さらに、緑膿菌のバイオフィーム形成等に関連する quorum sensing 機構の抑制など、細菌機能のモジュレーションも明らかになった。DPB に対するマクロライド療法の確立は、致死的な 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抑制の重要性を明らかにし、さらに 14、15 員環マクロライドの「新作用」研究の契機となったことである。今日、マクロライド療法は COPD の急性増悪抑制やインフルエンザ感染の軽減などの common disease に向かって、新たな脱皮を遂げようとしている。