

1) マクロライド療法の慢性閉塞性肺疾患(COPD)増悪抑制作用

¹ 東北大学大学院医学系研究科 先進感染症予防学寄附講座○山谷 睦雄¹

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は呼吸器細菌感染やウイルス感染で症状の悪化や呼吸不全を生じる。これは「増悪」と呼ばれる。COPD の増悪は咳や痰・呼吸困難などの症状が急速に悪化し、呼吸不全による死亡の危険があるため、臨床の場では、患者の症状や呼吸不全を改善する必要性に迫られる。さらに、増悪を繰り返す患者では生存率が悪化する報告がある。このために、急性期の治療が大切になり、繰り返しの増悪を予防する意義がある。増悪において、呼吸器細菌感染とウイルス感染は症例の半数前後に報告されている。増悪をもたらす細菌感染では肺炎球菌やインフルエンザ菌が多く、ウイルス感染ではライノウイルスが最も多く、インフルエンザウイルスやRSウイルスも検出される。細菌やウイルスの感染に伴い、気道では粘膜の浮腫や好中球性炎症、喀痰の過剰分泌が生じ、気道内腔に狭窄や閉塞を生じる。このため、換気が低下し、呼吸不全に関係する。インフルエンザウイルスなどの感染が肺胞に生じると、肺胞細胞が傷害され、滲出液が肺胞内部に貯留して、ガス交換の妨げとなる。びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの生存率向上や症状改善作用の機序を研究する過程で、マクロライドの抗炎症効果、喀痰分泌抑制効果、バイオフィーム形成抑制効果などが明らかにされた。これらの効果は COPD 増悪機序にも抑制的に作用すると考えられた。これを明らかにするため、私達はマクロライドであるエリスロマイシンを COPD 患者に投与し、風邪回数および増悪回数の抑制作用を認め、2001年に報告した。その後、本邦の多施設研究で、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンの、COPD 増悪回数および入院回数の多い患者数を減少する作用を認め、2008年に報告した。COPD 増悪抑制作用の研究は海外にも発展している。2008年には、英国からエリスロマイシンの COPD 増悪抑制作用が報告された。2011年に米国からアジスロマイシンの COPD 増悪抑制作用および QOL (Quality of Life) 改善作用に関する大規模研究が報告された。このように、マクロライドは、増悪を頻回に生じる重症 COPD 患者に対して増悪抑制作用、QOL 改善作用を有することが国内外で明らかにされてきた。また、気管切開を受けている重症 COPD 患者の増悪抑制作用、QOL 改善作用も海外で報告されている。マクロライドは細菌からの細胞傷害物質の放出を抑制し、細菌感染における気道および肺胞の傷害を制御する作用も有する。抗菌活性物質の合成も促進する。また、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSウイルスの感染受容体の発現抑制やウイルス RNA 放出部位の酸性エンドゾーム減少を介して接着や進入を抑制し、気道におけるウイルス感染を抑制することを報告してきた。ウイルス感染に伴う炎症性物質やムチンの放出も抑制する。これらの作用は、抗炎症効果、喀痰分泌抑制効果、バイオフィーム形成抑制効果とあわせて、マクロライドの新作用と呼ばれる。これらの「気道クリーニング作用」が COPD 増悪抑制の機序になっていると考えられている。COPD 増悪抑制の研究において、エリスロマイシンは喀痰の細菌叢は変化させていない。アジスロマイシンは、鼻咽頭分泌物の細菌検出率を低下させたが、検出された細菌のアジスロマイシン耐性率は上昇した。このように、抗菌薬であるマクロライドの特性を踏まえると、増悪を頻回に生じ、喀痰量の多い重症 COPD 患者に限定して、増悪抑制作用を目的に使用することがマクロライド療法に求められる。