

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年9月5放送

「慢性気道感染症の管理—マクロライドを中心に」

大分大学 総合内科学第二教授
門田 淳一

今回は、慢性気道感染症の管理について、マクロライド系抗菌薬の有用性を中心に話しいたします。

慢性気道感染症の病態

最初に慢性気道感染症の病態についてお話ししたいと思います。

気道は上気道と下気道に分けられます。上気道とは解剖学的に鼻前庭に始まり、鼻腔、咽頭、喉頭を経て気管までの空気の通り道を指し、気管から気管支、細気管支と十数回の2分岐を繰り返して終末細気管支に至るまでを下気道といいます。

病態的には急性と慢性に区別されますが、慢性気道感染症とは急性から慢性に移行する状態とは異なり、日頃から慢性の咳嗽、膿性痰とともに細菌の持続感染を認めることがあり、何らかの機会に咳嗽、膿性痰の増加や発熱などの症状が出現して急性増悪を起す疾患の総称です。

慢性気道感染症として日常遭遇しやすい疾患を図1に示していますが、近年の高齢化社会を迎えたわが国では、慢性閉塞性肺疾患(以下 COPD)のうち末梢気道病変優位型と喫煙刺激による閉塞性障害を伴わない慢性気管支炎、すなわちタバコ気管支炎が重要です。びまん性汎細気管支炎(以下 DPB)や気管支拡張症も慢性気道感染症として重要ですが、最近その頻度

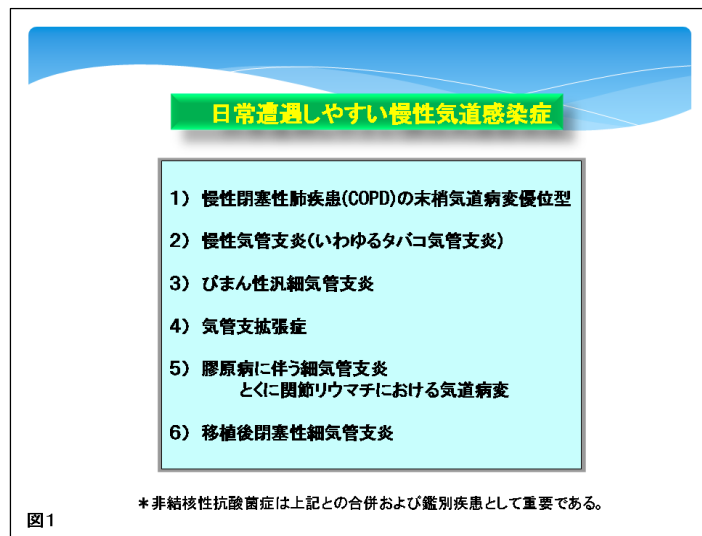


図1

は減少しています。膠原病による肺病変のなかで、関節リウマチに合併する気道病変としての細気管支炎も DPB と類似した病像を呈するため、鑑別疾患として加えておく必要があります。また稀ではありますが、造血幹細胞移植後などに併発する移植後閉塞性細気管支炎も重要な疾患として知っておくといいかと思います。

慢性気管支炎、気管支拡張症あるいは DPB に慢性副鼻腔炎を合併すると副鼻腔気管支症候群(sinobronchial syndrome; SBS)と称され、慢性・反復性の好中球性気道炎症を上気道と下気道に合併した病態と定義されています。SBS はわが国における慢性咳嗽の原因疾患として、咳喘息、アトピー咳嗽に次いで多く、2012 年 5 月に日本呼吸器学会より発刊された「咳嗽に関するガイドライン第2版」にも取り上げられています。

一方、これらの疾患と症状や画像所見が類似している非結核性抗酸菌症の中で MAC 症が近年増加傾向にあり、上記疾患との合併および鑑別疾患として認識しておくことも重要です。

慢性気道感染症鑑別の流れ

慢性の咳嗽・喀痰があり慢性気道感染症を疑った場合、鑑別を行っていく上での簡易的な流れを図2に示しています。図1に示した慢性気道感染症の病態の中心は、それぞれの疾患で程度の差はありますが、

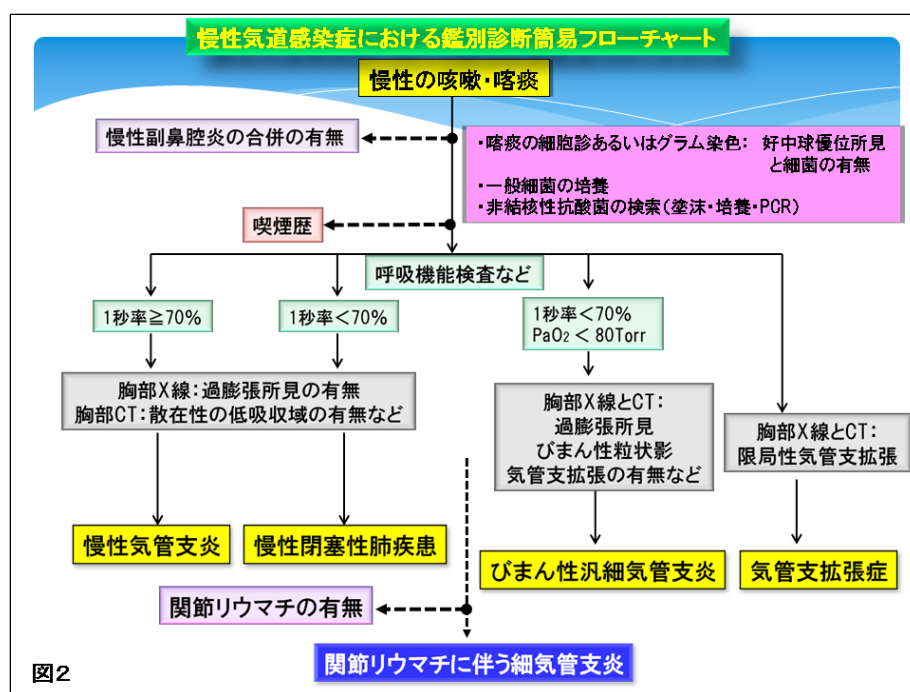


図2

喀痰で代表される気道分泌の亢進と過剰な好中球性気道炎症です。すなわち図2に示しましたように喀痰の細胞診あるいはグラム染色を提出して、できるだけ好中球優位である所見を確認するように努めることが、補助診断として重要になります。

慢性気道感染症の管理

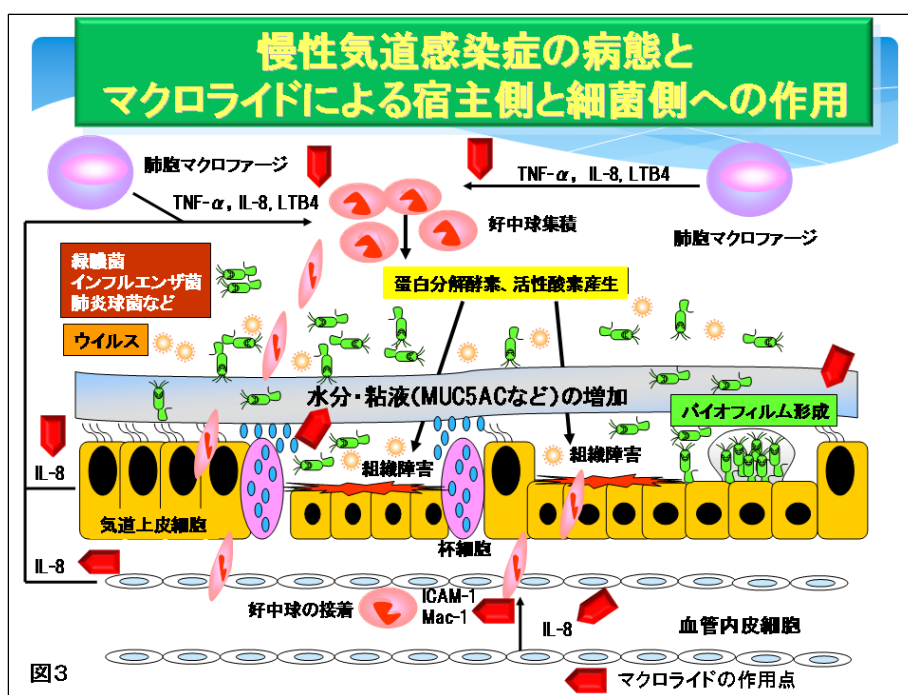
次に慢性気道感染症の管理について述べたいと思います。慢性安定期における管理と増悪時の管理がありますが、ここでは主に慢性安定期の管理について、病態を考えながらマクロライドの作用を中心にお話しします。

喀痰の主成分は粘液であり、その多くはムチン糖蛋白で構成されています。DPBの気道では増加している杯細胞からムチンが過剰に分泌されており、慢性気管支炎においても粘液細胞の過形成がみられ、ムチンの過剰産生が認められています。さらにDPBの中樞気道には好中球が著明に増加しており、慢性気管支炎においても気道粘膜下腺組織に集積している好中球が病態形成に関与しています。その他にも関節リウマチに伴う細気管支炎でも、中樞気道に好中球が集積しており、病態形成に深く関与していることが分かっています。

COPDの末梢気道病変優位型の患者では、慢性的に喀痰が出ている患者のほうが喀痰のない患者に比べて経年的な1秒量の低下が大きく、また死亡リスクが高いといわれています。さらに、気道内への過剰な好中球集積は、活性酸素やエラスターゼなどを過剰に産生し、気道の障害をおこします。

このことから慢性安定期の管理として、喀痰と好中球性気道炎症の制御が重要な治療戦略となります。そのキードラッグとなるのが14員環および15員環マクロライド系抗菌薬です。

その作用点を図3に示していますが、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびロキシスロマイシンをはじめとする14員環や15員環マクロライド系抗菌薬のアジスロマイシンは、気道における水



分泌やムチン糖蛋白の分泌を抑制することが、in vitro やマウス、ヒトにおける in vivo の研究で明らかとなっています。また、マクロライドは気道内への過剰な好中球集積を抑制していることもマウスやヒトにおける研究から明らかとなっており、好中球性気道炎症を制御していることが証明されています。

このような作用は、慢性気道感染症患者に対するマクロライド長期療法後に、喀痰が減少し病態が改善する機序の一つと考えられています。

さらにマクロライドには宿主側への抗炎症作用だけでなく、細菌側への作用があることも分かっています。

DPB におけるマクロライド長期療法において、常用量では抗菌活性を發揮しない濃度で緑膿菌の持続感染症例に対して有効性が認められることから、マクロライドは抗菌活性以外の抗細菌作用を持っている可能性が指摘されています。

慢性気道感染症の気道にはインフルエンザ菌や緑膿菌などの細菌が定着しバイオフィルムを形成しますが、マクロライドは緑膿菌やインフルエンザ菌のバイオフィルム形成を抑制することが明らかになっています。

また緑膿菌はクオラムセンシング機構という定数感知機構を持っていますが、増殖して定数状態になるとクオラムセンシング機構のスイッチが入って、毒素などを産生し気道障害を助長します。マクロライドはこのような緑膿菌のクオラムセンシング機構を抑制することが明らかとなっています。特に緑膿菌が定着すると気道からの粘液産生が増加するとともに気管支拡張が助長し、予後が悪化するといわれていますので、マクロライドによる緑膿菌への作用は重要と考えられます。

COPD マクロライド長期療法の有用性

このようなマクロライドによる新作用を基盤として、近年、COPD におけるマクロライド長期療法の有用性が報告されるようになっていきます。

増悪の頻度が多い COPD 患者では予後が悪化することが報告されていることから、慢性気道感染症の長期管理においては増悪を予防することも非常に重要となります。

COPD 患者においてエリスロマイシンを 1 年間長期投与すると、増悪頻度を減少させることが報告され、さらにエリスロマイシンやクラリスロマイシンを長期投与している

COPD 患者では、増悪を起しやすいため患者群において増悪や入院頻度の減少効果が認められています。また図 4 のように最近 15 員環マクロライドのアジスロマイシンにおいても

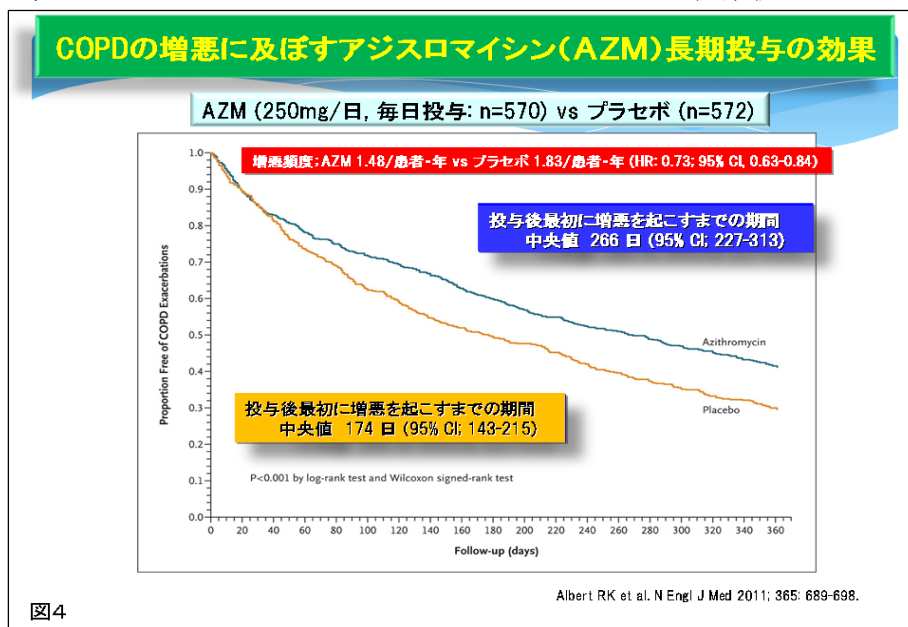


図4

1 年間の投与によって増悪や入院の機会を減少させることが報告されました。

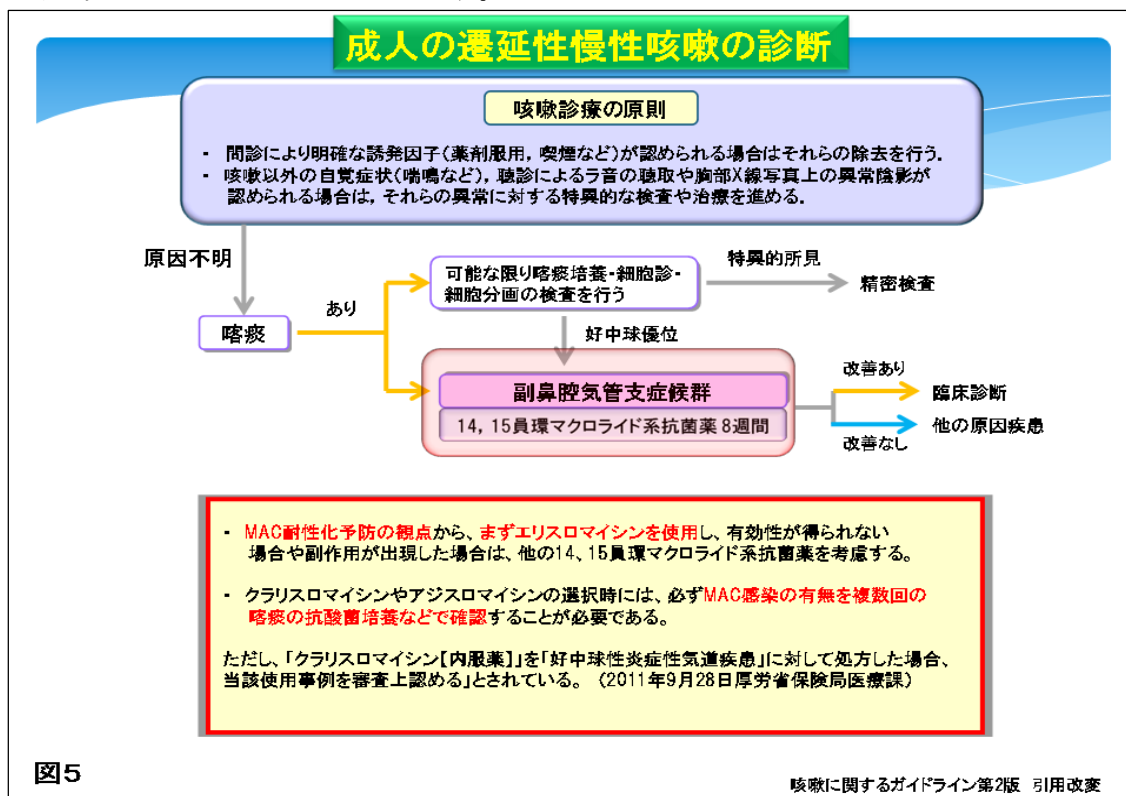
以上のような慢性気道感染症へのマクロライドの有用性の結果を受けて、2011 年 9 月 28 日付で厚生労働省保険局医療課より、「クラリスロマイシン【内服薬】」を「好中

球性炎症性気道疾患」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」との通達がありました。

今後 COPD 患者をはじめとした慢性気道感染症、つまり好中球性炎症性気道疾患患者にマクロライド長期療法が適用される機会が多くなると思われますが、生命予後に関する効果は DPB を除くとまだ不明な点もあり、また非結核性抗酸菌のなかの Mycobacterium avium complex (以下 MAC)に感受性を持つクラリスロマイシンやアジスロマイシンの長期使用に関しては、MAC の耐性化誘導を考えると慎重になされるべきと思われます。

すなわち慢性気道感染症におけるマクロライド長期療法では、まずはエリスロマイシンを中心として投与を開始し、喀痰や呼吸機能の改善効果を約 2 か月ないし 3 か月の期間で判断して、投与の継続あるいは薬剤の変更を考慮することが推奨されますが、増悪頻度の減少効果は約 1 年での判断が必要と考えられます。また、クラリスロマイシンやアジスロマイシンを使用する上では、MAC 感染の有無を複数回の喀痰培養にて確認してから投与することが望ましいと思われます。

このことは、図 5 に示しましたように「咳嗽に関するガイドライン第 2 版」の中のスBS に対するマクロライド長期療法についての記載でも取り上げられておりますので、ご参考にされるとよいかと思います。



以上慢性気道感染症の管理について、病態からマクロライドによる治療効果について述べてきましたが、本日のお話が日常診療のお役にたてれば幸いです。