

CLINICAL EFFECT OF LOW-DOSE LONG TERM TREATMENT OF ERYTHROMYCIN ON PATIENTS WITH DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS: ERYTHROMYCIN-THERAPY WAS SIGNIFICANTLY EFFECTIVE COMPARED WITH PENICILLIN-, CEFEM-, AMINOGLYCOSIDE- AND LINCOMYCIN-THERAPIES

Yoshio Nishizawa¹⁾²⁾, Yasuko Nishizawa³⁾ and Yoshikuni Amakata²⁾

Department of Respiratory Disease, Nishizawa Clinic¹⁾

Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science²⁾,

Center for Adult Diseases, Osaka Prefecture³⁾

Kudoh S. et al reported in 1984 that erythromycin (EM) -therapy is effective against diffuse panbronchiolitis (DPB). However, we already noticed the clinical usefulness of treatment with EM for DPB in 1977. At that time, we investigated features of the clinical, pathological and therapeutic aspects of DPB. In this paper, the clinical and laboratory efficacy of EM for DPB was compared with that of other antibiotics (penicillin, lincomycin, aminoglycoside and cefem).

Twenty five patients with DPB were treated with 600mg/day of EM for 10 years. After the therapy, dyspnea upon exertion, body weight, chest X-ray findings,

pulmonary function data (%VC, FEV_{1.0}, FEV_{0.1} and RV/TLC%) and blood gas level (PaO₂ and AaDO₂) were significantly improved.

High titer of cold hemoagglutinin characteristic of DPB was reduced along with the IgM and IgA level. Neither substantial side effect nor any change in the bacterial flora in the sputum was noticed except in some cases. In the case of other antibiotics, these clinical and laboratory findings gradually took a turn for worse.

These results suggest that EM-chemotherapy is useful in the treatment of DPB, and other antibiotics are not so efficacious for DPB.

びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン 長期少量投与の効果：エリスロマイシン非投与例 と比較して

西澤 芳男^{1,2)} 渋谷 怜子¹⁾ 西澤 恭子³⁾ 天方 義邦²⁾

西沢クリニック¹⁾

滋賀医科大学・麻酔学教室²⁾

大阪府立成人病センター・実験病理³⁾

緒 言

我々はこの15年間にわたってびまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis (以下DPBと略す)のerythromycin (以下EMと略す)療法を施行してきた。すなわち、1968年に本間、山中、谷本らにより病理学的裏付けを持った疾患として提唱されて¹⁾²⁾以来発生機序が不詳とされてきた。我々は抗生剤が十分な有効性を発揮しないこと、我国に特有な疾病であること、慢性副鼻腔炎に高率に併発することより免疫、炎症系に本症の発生機序をもとめた³⁾。

一方、Itkinの気管支喘息に対するステロイド剤の減量効果⁴⁾やIgE抗体の産生抑制とmast cell減少効果を有するという報告⁵⁾があった。

そこでDPBの病因を考慮した治療法として試みたEMによる治療を1977年より開始した。

今回は1977年より1986年の10年間にわたってEMで治療した場合のDPBの症状経過と、EMをもちいずpenicillin, lincomycin, aminoglycoside, cefem系等macrolideやtetracyclin系以外の抗生物質でDPBを治療した場合の臨床、検査項目に対する効果を比較した。

対 象

厚生省DPB診断基準⁶⁾でDPBと診断でき、組織所見上もDPBと診断でき、EMを600mg/日を10年間投与した25名(男:女=17:8, 42-83歳, 平均年齢58.6±9.9歳)とEMを投与されなかったDPB患者25名(男:女=17:8, 44~85歳, 平均年齢57.8±10.2歳)を対象とした。(Table 1)この両群間ではできる限り病変期間、性、年齢、重症度、生活環境等をほぼ一致させた。

また、対象とした症例は我々のクリニック等へ転医した患者に対して前医に各種データを詳細に報告してもらい種々の自他覚所見、臨床検査値をえた。

	Patient with DPB treated with EM	Patient with DPB non-treated with EM
Case No.	25	25
Sex	M:F=17:8	M:F=17:8
Age (mean value)	42-83 (58.6±9.9)	44-85 (57.8±10.2)
Onset of DPB before treat.	3-11 (6.2±2.7)	2-14 (5.9±3.2)
Stage I	4	4
II	18	18
III	3	3

Table 1 Summary of patients with DPB

検 討 項 目

EMと他抗生物質による自他覚症状、臨床検査値等の効果判定は以下のおこなった。①咳嗽、喀痰量及びその性状は本人の訴えと測定により、②呼吸困難の判定はHugh・Johnsの分類により、③、動脈血ガス酸素分圧等をその程度によりスコア化して表現した。

その他、体重の変化、動脈血ガス分析、レントゲンに所見、呼吸機能検査、寒冷凝集素値の変化、血清IgG, IgA, IgMの変化等について検討を加えた(Table 2)

項目	投与前	10年後	
労作時息切れ Chugh-Jones	3.3±0.8	2.4±0.4	P<0.05
比体重 (%)	90.3±11.1	96.2±10.5	P<0.05
動脈ガス PaO ₂ (Tory)†	64.9±13.7	71.3±17.1	P<0.05
PaCO ₂ (Tory)†	43.6±5.9	42.6±9.7	NS
A-aDO ₂ (Tory)†	34.2±9.6	29.6±6.1	P<0.5
呼吸機能 %v c (%)	75.4±20.6	86.2±10.6	P<0.5
F E V _{1.0} (%)	64.9±13.2	65.3±14.1	NS
P V/T L (%)	44.3±6.8	38.1±5.9	P<0.5
抹消血 好中球(/cmm)	5,322±2,162	5,198±2,362	NS
リンパ球(/cmm)	1,672±716	1,657±698	NS
血清反応 顆粒球(2 ⁺)	84.7±2.15	6.82±2.10	P<0.05
I g G (mg/dl)	1.356±317	1.372±316	NS
I g A (mg/dl)	483±176	477±195	NS
I g M (mg/dl)	142±45	122±34	P<0.5

Table 2 Compansor of clinical dati before and offten EM therapy

結 果

1) 胸部レントゲン
所見の比較

EM 投与群と非投与群の胸部レントゲン所見を比較するとEM 投与群では粒状影の減少が著しく、過膨張所見、肺紋理の異常、巣状肺炎、膿胞状陰影などの所見の改善が有意に認められた。

(Fig. 1)

EM 非投与例では投与群に比較し明らかな胸部レントゲン像の著しい悪化を認めた。

2) 体重の変化の比較

EM 投与により DPB 症状が改善すると食慾の増加が認められたため EM 非投与例に比較し体重は有意に増加した。(Fig. 2)

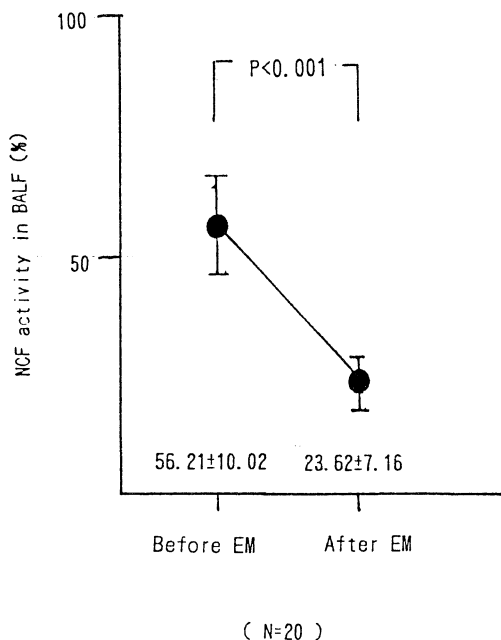


Fig. 2 Chang of NCF aitivity in BALF before and aftu EM therapy

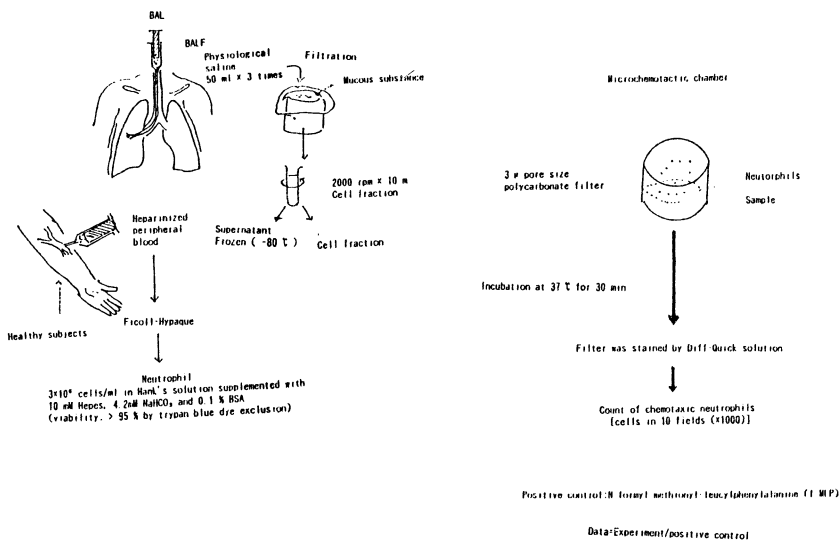


Fig. 1 Experimentel protocol

すなわち EM の投与は DPB の改善を介して EM 患者の体重を有意に増加することが示唆された。

5) 呼吸困難改善の比較

Hugh・Jones らによる呼吸困難のスコアも EM 投与例で有意の改善をみとめたが他抗生物質使用例ではむしろ悪化がみとめられた。(結果省略)

6) 動脈血ガス改善の比較

EM 投与群では PaO₂, A-aDO₂ の有意の改善をみとめたが, 他抗生物質投与例では PaO₂, A-aDO₂ はむしろ悪化した。一方 PaCO₂ には両者共変化は有意に認められなかった。これは EM 投与で呼吸困難が改善することを裏付けているといえる。(結果省略)

7) 呼吸機能の改善の比較

呼吸機能の改善では EM 投与群では肺活量, 一秒率の持続的改善がみとめられた。また, 残気率の改善もみとめられた。しかし, EM 非投与群ではこれらの改善はみとめられず, むしろ悪化傾向をしめした。

8) 末梢血の改善の比較

EM 投与, 非投与群とも好中球, リンパ

球数, 好中球/リンパ球数で有意の変化をしめさなかった。(結果省略)

9) 寒冷凝集素価の変化の比較

EM 投与群では寒冷凝集素価は有意に低下をしめしたが, 非投与群では同価は上昇をしめした。(Fig. 2)

10) IgG, A.M.の変化の比較

IgM と IgA は EM 投与により有意の低下をしめしたが IgG は低下をしめさなかった。一方 EM 非投与群では IgG, A.M. のいずれもが有意の上昇をしめした。(Table 3)

Principal manifestation	Before EM therapy(%)	After EM therapy (%)	χ^2 test
overinfiltration	21(84.0%)	19(76.0%)	N. S.
diffuse nodular shadow	22(88.0%)	5(20.0%)	P<0.01
abnormal broncho-vascular marking	21(84.0%)	12(48.0%)	P<0.01
focal pneumonia or cystic change	11(44.0%)	10(40.0%)	N. S.

Table 3 Comparison of chest X-ray finclincy
EM (+) (Before)
EM (-) (After)

11) 長期投与前後の喀痰細菌叢の変化

EM 投与前の喀痰中細菌叢は *P.aeruginosa* 10例, *H.influenzae* 5例, *R.pneumoniae* 1例, Normal flora 2例, *Str. pneumoniae* 1例であったが EM 治療後は, *P.aeruginosa* 等 EM に感受性のない菌は変化を認めず改善は 5例で, 19例は不変, 1例は悪化であった。一方, EM 非投与例では *P.aeruginosa* 2例, *H.influenzae* 7例, *K.pneumoniae* 1例, Normal flora 5例であった。改善は 1例で, 不変は 2例, 悪化は 22例で EM 投与例に比較して著しく成績がおとった。

12) 投与期間中の副作用の出現

自, 他覚症状においては両門ともみるべき副作用はみとめられなかった。EM 投与群では GOT, GPT の軽度上昇が 5例, Alp,

γ -GTP の上昇が 3例にみとめられたが薬剤中止投与にはいたらなかった。すなわち, 投与中に自然寛快した。一方, 他抗生物質投与例では GOT, GPT の上昇が 7例, Alp, の上昇が 5例, γ -GTP の上昇が 6例, LAP の上昇が 2例, BUN の上昇が 6例, 血清クレアチニンの上昇が 2例, 尿酸の上昇 1例, 血清 BUN 値上昇 1例, 血小板の減少 2例があった。これらの中薬剤中止に到ったものは 3例, 他剤変更したものは 4例であった。

13) 自他覚症状, 検査所見のポイント改善度

EM 投与群と非投与群(他剤抗生物質使用症例)の10年間における各種自他覚所見, および臨床検査のスコア化 (Table 2 参照) を総括としてあげた。全項目において, EM 投与群で有意の改善がみとめられ, 他種抗生物質投与群ではむしろ悪化がみとめられた。

14) 全体的改善率

そこで 2 ポイント改善したものを有効例, それ以下を無効例とすると, EM 投与群では有効例は 18例 (72.0%) であり無効例は 7例 (2.8%) であった。一方, 他種抗生物質使用例では有効例 1例 (4%) 無効例 24例 (96%) であった。

15) 有用率

副作用, 臨床検査所見異常と臨床効果を加味して EM 投与群と EM 以外の抗生物質使用例の有用率をもとめると EM 群では極めて有効 5例 (20.8%) 有効 10例 (31.0%) やや有効 5例 (35.0%) 不変 4例 (16%), 悪化 1例 (6.7%) があった。一方, EM 非投与例(他剤抗生物質使用例)では極めて有効 1例 (4%), 有効 1例 (4%), やや有効 2例 (52.0%) 無効 13例 (38%) 悪化 8例 (32%) であった。

考 察

DPB の治療は初期にステロイド,⁷⁾ 感染期

にはPC系, Cefem系抗生物質が頻用されてきたが⁸⁾, ステロイドは一時的に炎症をおさえるにすぎず⁷⁾, 持続的治療には適していないといえる。

一方, PC系, Cefem系抗生物質は*H.influenza*に対してもちいられているが菌交代現象の結果*P.aeruginosa*が平均1年, 症例の $\frac{3}{4}$ では1年以内に主菌となり, これに対して緑膿菌ワクチンの投与も試みられているが十分な効果はえられずにおわっている⁹⁾。

DPBの予後は厚生省調査研究班の成績では5年生存率で発病から75.2%, 初診時から42.0%*P.aeruginosa*交代現象から8%と極めて悪い⁸⁾。

そこで, DPBの病態の特徴を観察してみると①免疫系として寒冷凝集素価の上昇, 血清IgM値の上昇, 末梢血helper Tcell/suppressor Tcell値の上昇, IgG, AM分泌細胞の増加, Bronchiol alveolar lavage fluid (以下BALFと略す)のIgAの増加, helper Tcell/suppressor Tcell比の上昇HLA中BW-54との速鎖不均衡を有する等がDPBの異常所見としてみとめられる等¹¹⁾②炎症系の変化としては喀痰中, BALF中の好中球遊走因子の亢進, 好中球中elastase活性の亢進, elastase活性のため喀痰中Oalbumin濃度, fucose濃度の上昇と有意の正の相関, 喀痰の繊毛輸送運動と有意の負の相関をもつこと, 粒液繊毛系クレフランソスの障害の改善, 遺伝子的に γ anifrypsinの活性が低下しているためelastase活性を阻害できない等¹²⁾③DPB症例で*P.aeruginosa*感染症の場合EMは*P.aeruginase*を静, 殺菌することなくDPB症状を抑制する。また, *H.influenzae*に対しては低濃度では静菌的に高濃度では殺菌的に作用するといわれているが600mg/日のEM投与での血中濃度, 喀痰濃度は*H.influenzae*のMICに比較して著しく低く無効であると考えられる¹³⁾¹⁴⁾。

では, EMのDPBに対する薬効作用をいかに考えるかについてはJohnsonらがウサギマクロファージを¹³⁾, Prokoschら¹⁴⁾がヒト好中性を用いて細菌を種々の抗生物質で6時間培養した後の細胞内外濃度の比較からPC系やCefem系では細胞内濃度が細胞外濃度よりはるかに低いものに対して¹⁰⁾, EMは細胞外に比較して細胞内濃度が20倍以上高いという結果がなされている¹¹⁾。

DPBを肺胞内の内因性持続性感染とそれに対応する免疫反応, およびそこに派生する炎症反応からなりつつ特殊な呼吸器疾患と考えれば, 先に述べたDPBの病態の3つの問題点と, それに対するEMの薬効が解明できるものと考えられる。

我々は目下の所, 動物実験と臨床研究からDPBの病因, 病態, 治療, 病理にとりくんでいる¹²⁾¹³⁾。

文 献

- 1) 山中 晃他, 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: 442-451, 1969.
- 2) Homma, H. et al. : Diffuse panbronchiolitis. Adisease of the transitional joint of the lung Chest 83: 63-69, 1983.
- 3) 西澤芳男他: びまん性汎細気管支炎患者におけるMinocycline療法による多核白血球機能におよぼす影響 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 105-110, 1990.
- 4) Itkin I.Hetal. The use of marcoride antibiotic uihefances in the treatment of asthma J Allongy 45: 146-156, 1970.
- 5) 水谷 明他: 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.
- 6) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班: びまん性汎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 p13, 1980.

- 7) 中森祥隆他：びまん性汎細気管支炎のステロイド療法の検討：日胸 45：469-475, 1986.
- 8) Hughes DTD : antibiotic treatment of chronic bronchitis J. Roy Coll Physic London 13 : 26-36, 1979.
- 9) 吉村邦彦他：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会誌 24 : 625-631, 1986.
- 10) Johnson. Joetal Antibiotic uptake by alveolar macrophage, J. Lab Clin Med. 95 : 429-427, 1980
- 11) Proesch. R. C. et al : Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes : Antimicrob. Agents Chemother 21 : 373-380, 1982
- 12) 西澤芳男他：びまん性汎細気管支炎における免疫異常（投稿準備中）
- 13) 西澤芳男他：びまん性汎細気管支炎におけるエラスターゼと γ ：アンチトリプトンの関係（投稿準備中）