

重症心身障害児(者)の慢性呼吸器感染症 に対するエリスロマイシン少量長期療法

狩峰里佳[†] 大森啓充¹⁾ 二宮優智 浜田祐希* 林俊吾⁴⁾
山本和志美 森近俊之⁵⁾ 西川正直 宮地隆史²⁾ 住元了³⁾

IRYO Vol. 73 No. 10 (442-447) 2019

要 旨

重症心身障害児(者)(以下、重症児)の医療において呼吸器感染症の医療的ケアは、最も重要な課題の一つである。ほとんどの重症児は摂食嚥下障害などから、呼吸器系(吸引性肺炎を含む)の疾患を合併している。一方、長期の14員環マクロライド系抗菌薬の投与は、びまん性汎気管支炎(DPB)、気管支拡張症および慢性気管支炎などの慢性下気道感染症に対する治療として選択されることが報告されている。今回の研究では、反復性下気道感染症にともなう15例の重症児におけるエリスロマイシン(EM)の少量長期投与についてレトロスペクティブに検討した。その結果、重症肺炎の罹患回数が減少する改善がみられた。将来的には、さらに重症児での適応症例や、呼吸器合併症を詳細に検討し、少量長期マクロライド療法の有効性を評価する必要があると考えられた。

キーワード 重症心身障害児(者)(重症児)、慢性下気道感染症、エリスロマイシン(EM)、少量長期マクロライド療法

緒 言

重度の肢体不自由と重度の知的障害を併せもつ重症心身障害児(者)(以下、重症児)では、合併症のなかでも肺炎などの呼吸器系合併症が多くみられ、死亡原因の半数以上が呼吸器疾患によるとされている。また、人工呼吸管理など濃厚な医学的管理を必要とする著しく重度な超重症児が増加傾向にある。

そのため、重症児の医療的ケアにおいて、呼吸管理や慢性呼吸器感染症などの呼吸器系合併症への対応はきわめて重要である¹⁾。

临床上、有用なマクロライド系抗菌薬は14員環マクロライド系抗菌薬としてエリスロマイシン(EM)やクラリスロマイシン(CAM)、EMから誘導した15員環マクロライド系抗菌薬としてアジスロマイシン、16員環マクロライド系抗菌薬としてジョサマイ

国立病院機構柳井医療センター 薬剤科、1) 小児科、2) 脳神経内科、3) 外科、4) 国立病院機構関門医療センター 薬剤部、5) 国立病院機構東徳島医療センター 薬剤部、*現所属 国立病院機構岩国医療センター 薬剤部 †薬剤師
著者連絡先: 狩峰里佳 国立病院機構柳井医療センター 薬剤科 〒742-1352 山口県柳井市伊保庄95

e-mail: karimine.rika.yd@mail.hosp.go.jp

(2019年2月22日受付, 2019年6月14日受理)

Small Quantity Long-term Therapy of Erythromycin for Chronic Respiratory Tract Infections in Patients with SMID (Severe Motor and Intellectual Disabilities)

Rika Karimine, Yusato Ninomiya, Toshimi Yamaki, Masanao Nishikawa, Hiromitsu Ohmori¹⁾, Takafumi Miyachi²⁾, Ryo Sumimoto³⁾, Shungo Hayashi⁴⁾, Toshiyuki Morichika⁵⁾ and Yuki Hamada⁶⁾, Department of Pharmacy, 1) Department of Pediatrics, 2) Department of Neurology, 3) Department of Surgery, NHO Yanai Medical Center, 4) NHO Kanmon Medical Center, 5) NHO Higashitokushima Medical Center, *NHO Iwakuni Medical Center

(Received Feb. 22, 2019, Accepted Jun. 14, 2019)

Key Words: severe motor and intellectual disabilities (SMID), recurrent respiratory tract infection, erythromycin (EM), long-term macrolide therapy

表 1 患者プロフィール

症例	性別	年齢	患者の状態			EM投与量 /日	EM投与 開始	EM投与 期間	呼吸リハ	リハ実施期間
1	男	52			胃瘻	700 mg	2012年7月	6年2ヵ月		
2	女	60			胃瘻	500 mg	2011年6月	7年6ヵ月		
3	女	37			胃瘻	500 mg	2010年6月	8年3ヵ月		
4	男	69			胃瘻	600 mg	2011年10月	6年11ヵ月		
5	女	13	気管切開	人工呼吸管理	胃瘻	500 mg	2014年7月	4年2ヵ月	MH 徒手 MI-E	4年7ヵ月
6	女	44	喉頭気管分離		経鼻栄養	500 mg	2014年3月	4年6ヵ月	MH 徒手	4年4ヵ月
7	男	36			胃瘻	500 mg	2012年1月	6年8ヵ月		
8	女	62	気管切開		胃瘻	300 mg	2011年9月	7年0ヵ月	MH 徒手	1ヵ月
9	男	43	気管切開	人工呼吸管理	経鼻栄養	500 mg	2010年4月	8年6ヵ月	MH 徒手	2年2ヵ月
10	女	25	気管切開	人工呼吸管理	胃瘻	500 mg	2012年3月	6年7ヵ月	MH 徒手	6年7ヵ月
11	男	37	気管切開	人工呼吸管理	胃瘻	400 mg	2010年4月	8年5ヵ月	MH 徒手	8年5ヵ月
12	女	53			胃瘻	400 mg	2010年9月	8年0ヵ月		
13	女	38	気管切開	人工呼吸管理	胃瘻	300 mg	2010年11月	7年10ヵ月	MH 徒手	2年2ヵ月
14	女	2	気管切開	人工呼吸管理	胃瘻	150 mg	2017年5月	1年4ヵ月		
15	男	20	喉頭気管分離		胃瘻	600 mg	2016年5月	2年4ヵ月	MH 徒手	2年8ヵ月

MH: 徒手の肺過膨張手技, MI-E: カフアシスト, 徒手: 呼吸介助, スクイーミング, 体位ドレナージ

シンなどが使用されている。EMは1952年にMcGurineによって発見されたが、現在でも β 溶連菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌のほか、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアなど広範囲に抗菌活性を示し、汎用されている。マクロライド系抗菌薬は、デオキシ糖が付加されているラクトン環の化合物であり、その作用機序は、細菌のリボソームの50Sサブユニットの23SrRNAに選択的に結合し、ペプチド転位酵素の機能を阻害することにより、タンパク質合成阻害を引き起こす²⁾。マクロライド系抗菌薬は一般的に真核生物のリボソームには作用せず、きわめて毒性の低い抗生物質として、広く使用されている抗生物質であり、高濃度では殺菌的に作用するが、通常は静菌的に抗菌作用を示す薬剤である³⁾。EMなどの14員環マクロライド系抗菌薬は、本来の抗菌作用とは別に、気道分泌抑制作用、抗炎症作用、抗免疫作用、腸管の蠕動運動を亢進するモチリン作用などが解明されてきた⁴⁾。また、1981年度の厚生省研究班の報告では、びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis: DPB）の5年生存率が42%と悪く、起炎菌となるインフルエンザ菌を標的にペニシリン系やセフェム系抗生物質などの β ラクタム系抗生物質を投与した結果、緑膿菌菌交代を引き起こすことで、5年生存率が8%まで悪化したといわれていたが⁵⁾⁶⁾、その後1980年代には、少量

マクロライド療法として、EM少量長期投与によるDPBへの有効性が報告され、以後、下気道に生じた慢性炎症、感染性呼吸器疾患の治療として体系化され、その有効性が確認されてきている⁵⁾⁻⁷⁾。今回、われわれは、慢性呼吸器系感染症を合併する重症児に対して、EM少量長期療法を行い、良好な結果を得たので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は独立行政法人国立病院機構柳井医療センター（当院）重症心身障害児（者）病棟に入院中の重症児15例である（表1）。全例において頻回に呼吸器感染を繰り返す慢性呼吸器感染症を合併していた。年齢の平均値は39.4歳（2歳-69歳）で男性6例、女性9例であり、胃瘻造設13名、経鼻栄養2名のうち気管切開7名、咽頭気管分離2名、人工呼吸管理6名であった。また、呼吸リハビリを実施しているのはMH（徒手の肺過膨張手技）8名、徒手（呼吸介助、スクイーミング、体位ドレナージ）8名、MI-E（カフアシスト）1名であった。

2. 方法

上記の重症児15例に対してEM少量長期療法を行

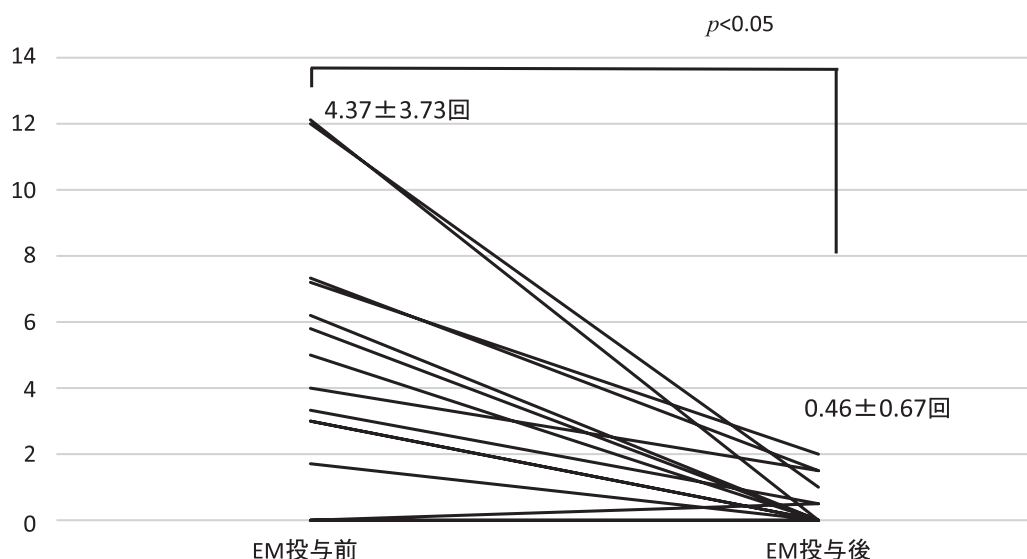


図1 重症肺炎年間罹患回数

い、炎症所見（白血球数）、重症肺炎の罹患回数、喀痰培養、総リンパ球数を指標にその効果を検討した。なお、調査期間は2010年9月-2018年9月とした。重症肺炎の罹患回数は抗生剤の静脈投与を必要とした回数を1カウントとした。投与するEMの量は10-15 mg/kg/日（表1）とし、分2-3回/日とした。投与期間は半年以上とし、EM投与前とEM投与後の重症肺炎の罹患回数について比較した。

統計学的解析について、データは平均値±標準偏差で示し、EM投与前とEM投与後をStudent's t検定で行った。なお、有意水準は両側5%とした。

なお、倫理面の配慮については、当院倫理審査委員会の承認（受付番号Y-26-13）のうえ、患者データに関しては匿名化をして個人が特定されないように配慮する等、厳重な管理の下で行った。

結 果

1. 重症肺炎の年間罹患回数

対象群は、全症例で、EM投与での重症肺炎の悪化は認められなかった。

また、重症肺炎回数について平均 4.37 ± 3.73 回/年であったが、平均 0.46 ± 0.67 回/年まで減少し（図1）、重症肺炎を発症しなくなった症例は15例中9例であった。最終的には緑膿菌が残る症例があるが、重症肺炎回数の上昇は認めなかった。症例11についてはEM投与前にアシネトバクターが起因となる重症肺炎があったが、EM投与後はアシネトバクターの検出がなくなっていた。また、症例3, 5, 10について

は喀痰培養での細菌が検出されなかった。

2. 喀痰培養

喀痰培養の結果、15症例のうち、EM投与前は9例MRSA（メシチリン耐性黄色ブドウ球菌）が検出されていたが、投与後は4症例まで減少し、MRSAを保菌している症例についてもMRSAを起因とした感染症は発生していなかった（表2）。

3. 血液検査

総リンパ球数に関しては、EM投与前、EM投与後でそれぞれ比較したが、有意な差は認めなかった（表3）（ $p=0.052$ ）。また、炎症所見（白血球数）についてもEM投与後に異常を示す症例はなかった。

考 察

重症児の医療において、呼吸器感染症は、最も重要な課題の一つであり、重症肺炎を主とする呼吸器感染症は重症児の死因の第1位を占めている⁸⁾。また、DPBを代表とする難治性慢性下気道感染症では下気道に固有の細菌叢を形成し、常に同一の細菌が持続感染していることがいわれている⁹⁾。また、器質的障害を有する気道にはインフルエンザ菌や緑膿菌をはじめとした微生物が定着しやすい¹⁰⁾。定着した緑膿菌は気道上皮への付着後にバイオフィルムを形成することにより、宿主の食細胞や各種抗生物質の影響を受けることなく長期的に気道表面に定着し、気道の排出機構を障害して難治性となることが

表2 喀痰培養結果

症例	EM投与前		EM投与後	EMの臨床効果
1	<i>Escherichia coli</i> (ESBL) MRSA	⇒	MRSA	嚥下性肺炎↓
2	<i>Neisseria elongata</i> MRSA	⇒	MRSA	
3	MRSA	⇒	—	胃食道逆流症↓ 便秘症↓ 嚥下性肺炎↓
4	<i>Escherichia coli</i> (ESBL) MRSA	⇒	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	嚥下性肺炎↓
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Neisseria elongata</i>	⇒	—	呑気症、便秘症↓
6	<i>Streptococcus agalactiae</i>	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	嚥下性肺炎↓
7	<i>Kocuria Kristinae</i> <i>Citrobacter Koseri</i>	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	胃食道逆流症↓ 便秘症↓
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	⇒	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	嚥下性肺炎↓
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	⇒	—	嚥下性肺炎↓
11	MRSA <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDRA)	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	嚥下性肺炎↓
12	MRSA	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	嚥下性肺炎↓
13	<i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Citrobacter Koseri</i>	⇒	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	胃食道逆流症↓ 便秘症↓
14	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA	⇒	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA	
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA	⇒	MRSA	

表3 EM投与前投与後の総リンパ球数の推移

症例	EM投与前			EM投与後		
	白血球数 (/μl)	リンパ数 (%)	総リンパ数 (/μl)	白血球数 (/μl)	リンパ数 (%)	総リンパ数 (/μl)
1	4,600	29.1	1,339	7,200	20.1	1,447
2	7,000	28.9	2,023	4,800	30.7	1,474
3	7,200	56.9	4,097	6,600	30.5	2,013
4	3,500	40.2	1,407	3,000	42.2	1,266
5	7800	22.1	1,724	4,100	46.8	1,919
6	3,500	45.5	1,593	2,700	37.8	1,021
7	5,600	23.6	1,322	4,900	32.1	1,573
8	6,900	22.9	1,580	7,400	10.7	792
9	9,000	38.6	3,474	8,100	58.8	4,763
10	3,500	42.8	1,498	6,600	16.4	1,082
11	7,700	25.2	1,940	4,100	54.6	2,239
12	5,300	28.3	1,500	6,400	25.3	1,619
13	6,300	28.1	1,770	8,500	33.3	2,831
14	9,300	56.7	5,273	9,900	50.3	4,980
15	5,500	41.2	2,266	4,400	39.3	1,729

知られており、その繰り返す頻度が多いほど死亡率が上昇し、予後が悪化するため、治療法として長期化学療法が必要である⁹⁾が、今までに重症児でEMの効果进行を明らかにした論文がない。

そこで、われわれは慢性的に呼吸器感染症を繰り返す、かつ胸部写真で肺炎像を認め、白血球数やCRP (C反応性タンパク) の上昇などの炎症反応がみられた重症児に対してEMの作用について注目し、EM少量長期投与について検討した。その結果、EM投与前と比較してEM投与後は重症肺炎の罹患回数は大幅に減少した。このことから、14員環マクロライド系抗菌薬のEMやCAMはリポポリサッカライド刺激、あるいは、細菌感染気道上皮細胞からの粘液 (ムチン) 分泌を抑制し、気道内への過剰な好中球集積を抑制して慢性的な炎症を抑制していることが示唆された¹¹⁾。

また、総リンパ球数についても検討したが、EM投与前とEM投与後での影響はとくに認めなかった。症例8において極端に総リンパ球数が低値であるのは既往症に免疫関連疾患があるため、慢性呼吸器疾患によるものではないと考えられた。白血球数についてもEM投与前とEM投与後での影響はとくに認めなかった (表3)。

EM投与前後の喀痰培養結果ではMRSAおよび緑膿菌が多く分離されていたが、重症肺炎の罹患回数は減少した (図1, 表2)。徳永らの報告¹²⁾では、重症児に発症する肺炎 (下気道感染症) の起炎菌として市中肺炎の主要分離菌3菌種 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) が多くを占めており、今回の検討で高い頻度で分離培養されるMRSAや緑膿菌が重症肺炎の起炎菌と推定される例はきわめて少数であることから、緑膿菌はバイオフィルムを形成することで、治療困難になることが推測された。

今回、EM少量長期投与により、3名の症例で胃食道逆流症 (GERD) の改善がみられた。重症肺炎を繰り返す重症児は、食物や気道分泌物が気管内に誤嚥される確率が高く、感染を契機として、呼吸不全や痙攣発作、また重症児の腹部臓器ではGERDによる逆流性食道炎を合併しやすい¹³⁾。また、消化管蠕動ホルモンのモチリン作用として、EM少量投与開始後、EM投与前と比較して便秘症の改善が4名の症例でみられた。工藤らもEMが抗生物質として用いられる量よりはるかに少ない量で、消化管ホルモンであるアミノ酸22個からなるペプチドホルモンのモチリンと同様な収縮運動を誘発することを指摘

している³⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾。以上のことから、EM少量長期療法は、重症呼吸器感染症の発生の低下に関与していると考えられ、患者の生活の質の改善に大きく付与すると思われる。

慢性呼吸器感染症に共通してみられる気道内や気道粘膜下腺組織に集積している過剰な好中球は中枢気道の炎症過程に深く関与しており、蛋白分解酵素や活性酸素を放出して組織障害を惹起するといわれている。DPB患者では、末梢血レベルで免疫能の亢進状態があり、EMを投与することでマクロファージによるTNF- α , IL-1 β , IL-8, LTB₄産生の抑制、アポトーシスの誘導、リンパ球によるエラスターゼや活性酸素の産生の抑制することにより、効果を示している可能性があるということが明らかになった²⁾¹³⁾。さらに、上皮細胞において、転写調節因子であるNF- κ BやAP-1の活性化を抑制し、上皮細胞からのIL-8の産生を阻害し、好中球の炎症局所への集積を抑制し、気道上皮に対する障害因子を減少させる²⁾⁴⁾。また、DPB患者において末梢血レベルでのTリンパ球のCD4/CD8比がEM治療により低下することが報告²⁾⁴⁾¹¹⁾されており、今回の検討でもEM少量長期投与は重症児における慢性呼吸器感染症の有用な治療法であると考えられた。

今後は、さらに症例数を増やして、より多くの重症児での適応症例の確認と、EM投与量・投与期間などを検討していきたい。また、リンパ球総数以外にも免疫能に関与するNK活性やCD4/CD8などとEM少量長期投与による効果について検討していきたい。

謝辞 本論文を執筆するにあたりご助言ご指導いただきました、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究企画管理部の諸先生方に深謝致します。

利益相反について：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 大森啓充, 吉田幸生, 村上澄恵ほか. 重症心身障害児の呼吸器障害における血清KL-6の有用性の検討. 日小児呼吸器会誌 2006; 17: 128-36.
- 2) 西尾洋介, 市川弘隆, 蟹江信宏ほか. 見直そう, マクロライドの使い方. 小児感染免疫 2016; 28: 311-31.

- 3) 砂塚敏明. マクロライド系薬の新作用と創薬, 日
化療会誌 2004 ; **52** : 367-70.
- 4) 前田光一. 慢性下気道感染症に対するマクロライ
ド療法の有効性と今後の課題. J Nara Med Ass
2008 ; **59** : 189-99.
- 5) 工藤翔二. マクロライド少量長期療法の発見とそ
の後の展開. Mod Media 2016 ; **62** : 250-57.
- 6) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一ほか.びまん性汎細
気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与
の臨床効果に対する研究- 4年間の治療成績. 日胸
疾患会誌 1987 ; **25** : 632-42.
- 7) 高北晋一, 北村溥之, 大八木章博ほか. 慢性副鼻腔
炎と少量エリスロマイシン療法, 耳鼻臨床 1991 ;
84 : 489-98.
- 8) 杉江信之, 伊東宗行. 重症心身障害児 (者) の反
復呼吸器感染症について. 日小児呼吸器会誌
1995 ; **6** : 51-3.
- 9) 三笠桂一. MICにとらわれない感染症治療 -マクロ
ライド長期治療の経験を生かして-. The Jpn J
Antibiot 2005 ; **58** : 200-8.
- 10) 門田淳一. 慢性気道感染症の病態と治療戦略 -Up
date-. 日内会誌 2009 ; **98** : 2300-4.
- 11) 杉山幸比古, 菅間康夫, 武内浩一郎ほか. びまん
性汎細気管支炎患者における末梢血活性化リンパ
球とエリスロマイシン治療による変化. 日胸疾患会
誌 1990 ; **28** : 1574-80.
- 12) 徳永 修. 重症心身しょうがい児 (者) に発生す
る肺炎に対する効果的治療. 日小児呼吸器会誌
2017 ; **28** : 97-102.
- 13) 永田十和子, 迎 寛, 角川智之ほか. アジスロマ
イシン少量長期投与が有効であったDPBの2例.
Jpn J Antibiot 2001 ; **54** : 5-8.

Small Quantity Long-term Therapy of Erythromycin for Chronic Respiratory Tract Infections in Patients with SMID (Severe Motor and Intellectual Disabilities)

Rika Karimine, Hiromitsu Ohmori, Yusato Ninomiya, Yuki Hamada,
Shungo Hayashi, Toshimi Yamaki, Toshiyuki Morichika,
Masanao Nishikawa, Takafumi Miyachi and Ryo Sumimoto

Abstract

To ensure the smooth provision of medical care for patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID), it is very important that we deal with complications of the respiratory system. Most patients with SMID have respiratory disease complications, including aspiration pneumonia, due to dysphagia.

On the other hand, it has been reported that long-term 14-member macrolide administration is chosen as a first-line therapy against chronic lower respiratory tract infections such as diffuse panbronchiolitis, bronchiectasis and chronic bronchitis in Japan. In the present study, we closely investigated the clinical effects of long-term, low-dose erythromycin (EM) therapy in 15 cases of SMID patients associated with recurrent respiratory tract infection. As a result, we found the improvement rate was good enough to evaluate the clinical efficacy in the treatment of macrolide therapy. In the future, it may be necessary to assess and investigate further its indications in respiratory tract complications in detail, and evaluate the efficacy of macrolide therapy for patients with SMID.