

びまん性汎細気管支炎の病態に関する研究

— エリスロマイシン少量長期投与を中心に —

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎名誉教授, 原田実根教授)

福 田 智 子

(平成7年11月9日受稿)

Key words : diffuse panbronchiolitis, erythromycin, 呼吸機能, soluble IL-2 reseptor, 喀痰中細菌叢

結 言

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB)¹⁾は原因不明であり, 呼吸細気管支に病変の主座をおく慢性炎症が両肺にびまん性に分布し, 慢性気道感染症のため, 呼吸不全から死にいたる予後不良の疾患であった。しかしながら, erythromycin (EM) 少量長期投与 (EM療法)²⁾が本症の治療法として行われるようになり, その様相は一変したかの感がある。EM療法の効果発現機序については依然議論の多いところであり³⁾⁻⁸⁾, その効果発現部位についても改善症例では開胸肺生検等の組織検査が困難なことからもいまだ明らかではない。そこでDPB症例に2年間以上の長期間EM療法を行わない, 長期投与における臨床効果の変動を各種病態との関連において評価すると共に, 効果発現部位の推定のため末梢気道障害の変動をも評価した。さらに本症に特徴的な多量の膿性痰中の細菌叢についても長期間にわたる経時的変動を検討し, 血清中 soluble IL-2 reseptor (sIL-2R) についてもT細胞活性化の指標⁹⁾として検討することにより, DPBにおけるEMの作用機序を明らかにした。

対 象 と 方 法

1. 対 象

厚生省研究班のDPB診断基準¹⁰⁾を満たす12例を対象とした。男性6例, 女性6例でEM投与開始時の年齢中央値53歳(19歳~77歳)。谷本

の臨床症状, 喀痰細菌叢, 血液ガスに基づくDPB病期分類¹¹⁾ではII期7例, III期5例であった。過膨張, 粒状影の所見に基づく胸部X線分類¹²⁾ではIII期4例, IV期6例, V期2例であった。EM投与までの期間は喀痰, 咳嗽出現より平均7.8年, 呼吸困難出現より平均4.7年であった。

2. EM少量長期投与法

原則としてEM 600mgを3分服にて連日投与し, 感染による急性増悪を認めた時のみ他の抗生剤, 抗菌剤を併用した。EM投与期間は24ヵ月から65ヵ月, 中央値は42ヵ月であった。

3. 肺機能の測定法

肺機能測定にはチエスト社製 spirotest-85を用い, VC, FEV_{1.0}, \dot{V} 50, \dot{V} 25を測定し, %VC, %FEV_{1.0}, % \dot{V} 50, % \dot{V} 25を算出した。

4. 喀痰中細菌培養法並びに同定定量法

喀痰中の細菌培養には血液寒天培地+BTB培地を用い, 菌の同定には微生物同定カード (VITEX社)を用いた。喀痰培養により検出された細菌について, 検出率を検出回数/検体数として症例ごとに計算し, 全症例の平均値を求めた。薬剤感受性試験は1992年までは, 1濃度昭和disk法¹³⁾を用い, それ以後はフローズプレート栄研による微量液体希釈法を採用し, 結果を昭和disk法に換算してMICと並記した。

5. 血清中 sIL-2R 測定法

血清中 sIL-2R の測定には, CELLFREE IL-2 TEST KIT (T CELL SCIENCES社)を用いた。まず phosphate buffered saline (PBS) で120倍に希釈した anti-IL-2R coating anti-

body 100 μ l を 96 well microtiter plate (Nunc) に分注し、4 $^{\circ}$ C で24時間 incubate する。washing buffer で3回洗浄後、blocking buffer を加える。各 well に検体150 μ l を注入し、37 $^{\circ}$ C で2時間反応後 washing buffer で3回洗浄する。次いで peroxidase 標識 anti-IL-2R antibody 100 μ l を加え、37 $^{\circ}$ C で2時間 incubate 後、washing buffer で3回洗浄し、さらに o-phenylenediamine 溶液100 μ l を加え室温で30分反応させ50 μ l の 2NH₂SO₄ で停止した。ELISA reader (492 nm) にて測定し、作成した検量線より検体の sIL-2R 濃度を求めた。

結 果

1. EM少量長期投与の臨床効果

全例で咳嗽の軽減、喀痰量の減少、呼吸困難の改善を1~2ヵ月の間に明らかに認め、改善は半年間継続し、その後大部分の症例において約2年間の観察ではほぼ不変であった。胸部X線所見では両肺野びまん性に認められた粒状影や、tram line として認められた細気管支壁肥厚は、症状の改善に一致して消退した。しかしながら過膨張所見の改善は緩徐であった。

2. 呼吸機能の経時的変化

1) EM投与前の肺機能

EM投与前は、%VC、FEV_{1.0}、%FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%はいずれも低値で混合性換気障害の状態であった。また、% \dot{V} 50、% \dot{V} 25の末梢気道の指標はいずれも低値であり、 \dot{V} 50/ \dot{V} 25は高値であるなど、本症における末梢気道障害は著明であった (Table 1)。

投与開始時の病期別にII期7名、III期5名を区分し肺機能を比較した。EM投与前%VC、%

Table 1 EM投与前後における呼吸機能の変化

	投与前	投与6ヵ月後
%VC (%)	48.0 \pm 11.1	71.3 \pm 23.4
FEV _{1.0} (L)	0.98 \pm 0.33	1.52 \pm 0.58
%FEV _{1.0} (%)	39.9 \pm 11.4	61.0 \pm 21.1
% \dot{V} 50 (%)	12.3 \pm 10.5	18.1 \pm 10.8
% \dot{V} 25 (%)	7.08 \pm 8.0	16.0 \pm 8.1
\dot{V} 50/ \dot{V} 25 (%)	4.43 \pm 2.5	2.82 \pm 0.86

(mean \pm SD)

FEV_{1.0}、% \dot{V} 50、% \dot{V} 25はすべてIII期群の障害が高度であったが有意差は認めなかった。 \dot{V} 50/ \dot{V} 25についても差を認めなかった (Table 2)。

EM投与開始時の年齢を60歳以上4例と60歳未満8例に区分して比較した。EM投与前の%VC、%FEV_{1.0}、% \dot{V} 25は60歳以上が高値であり、% \dot{V} 50、 \dot{V} 50/ \dot{V} 25は60歳未満が高値であるなど、EM開始時年齢と肺機能障害の関連は一定しておらず、いずれも有意差は認めなかった。

2) EM投与後の肺機能

(1) DPB症例全体のEM投与後の肺機能

EM投与6ヵ月後には%VC、%FEV_{1.0}はそれぞれ改善率52.7 \pm 35.4%、52.2 \pm 30.9%といずれも有意 (P<0.05) な改善を認めた。FEV_{1.0}%については%VCとFEV_{1.0}%が共に改善したため投与前後で変動を認めなかった。末梢気道の指標についても% \dot{V} 50は118 \pm 130%、% \dot{V} 25は310 \pm 217%の改善率を示した。推計学上% \dot{V} 25は有意 (P<0.05) であったが、% \dot{V} 50については変動が大きく有意差は認めなかった。 \dot{V} 50/ \dot{V} 25については \dot{V} 50に比べ \dot{V} 25の改善の程度がより良好であったため著明に低下したが、有意差ではなかった (Table 1)。さらにEM投与12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月後における検査値の変

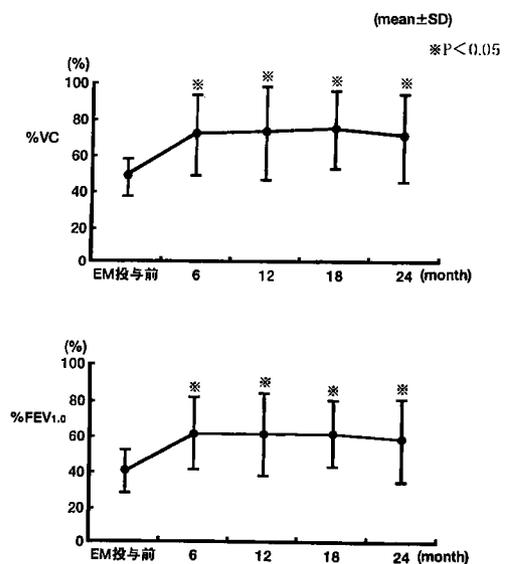


Fig 1 EM投与における呼吸機能の経時的変化 (%VC、%FEV_{1.0})

動については%VC, %FEV_{1.0}はほぼ plateau であり (Fig. 1), % \dot{V} 50, % \dot{V} 25, \dot{V} 50/ \dot{V} 25についても変動はあるものの6ヵ月以降ほぼ plateau であった (Fig. 2).

(2) 病期別の評価

II期群とIII期群に区分してEM投与効果を比較した。EM投与6ヵ月後の%VC (P=0.0669), %FEV_{1.0} (P=0.0582), % \dot{V} 50に関してはII期群がIII期群よりも改善の程度が著明であったが、いずれも有意差は認めなかった。% \dot{V} 25については投与前値との差がII期群10.8±12.2%, III期群9.69±6.52%であり、改善の程度には差を認めなかった。 \dot{V} 50/ \dot{V} 25についてはII期群に比べ、III期群でより改善していたが、やはり有意差は認めなかった (Table 2)。

EM投与後に著明な改善の認められた6ヵ月以降の12ヵ月, 18ヵ月, 24ヵ月後の各時期における効果を病期別に検討した。%VCと%FEV_{1.0}についてはII期群とIII期群のいずれもあまり変動はみられなかったが、%VCは12ヵ月と24ヵ月後に、%FEV_{1.0}は12ヵ月, 18ヵ月, 24ヵ月後に各々III期群よりもII期群の改善が有意 (P<0.05) に認められた (Fig. 3)。% \dot{V} 50は24ヵ月以降II期群で増加傾向を示したが、III期群ではやや減少傾向を示した。% \dot{V} 25についてはII期群では増加傾向, III期群で減少傾向を示し、次第にその差が拡大する傾向であった。しかしながらいずれも二群間で有意差は認めなかった。 \dot{V} 50/ \dot{V} 25については、変動は大きいながら24ヵ月後II期群2.71±0.64, III期群2.61±1.2であり差を認めなかった (Fig. 4)。

(3) 年齢別の評価

投与開始時年齢を60歳で区分して、EM投与効果を比較した。%VC, %FEV_{1.0}のいずれも60歳以上の改善が明らかであったが有意差はなく、12ヵ月以降いずれも60歳以上において低下傾向を示したが、60歳未満でほぼ plateau であった (Fig. 5)。% \dot{V} 50, % \dot{V} 25では逆に60歳未満において改善が明らかであったが、いずれも有意

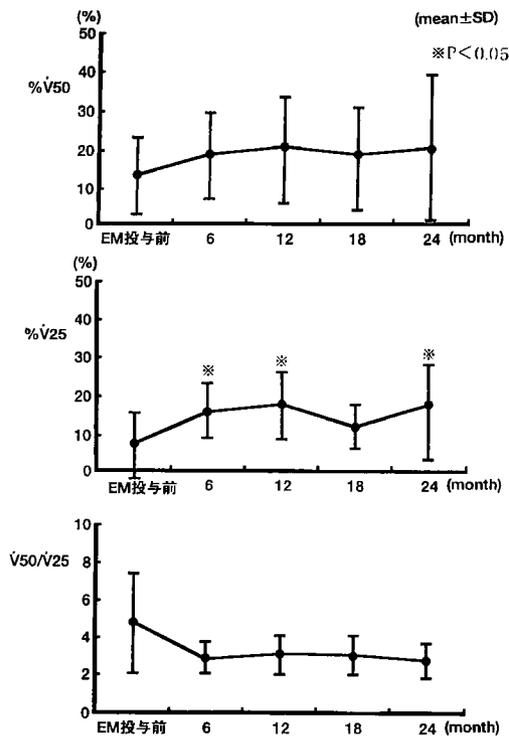


Fig 2 EM投与における呼吸機能の経時的変化 (% \dot{V} 50, % \dot{V} 25, \dot{V} 50/ \dot{V} 25)

Table 2 EM投与前後における病期別呼吸機能

	II期 (n = 8)		III期 (n = 4)	
	投与前	投与6ヵ月後	投与前	投与6ヵ月後
%VC (%)	52.3±8.5	85.5±17.7	42.1±12.5	50±17.3
FEV _{1.0} (L)	1.15±0.32	1.89±0.42	0.73±0.09	0.96±0.19
%FEV _{1.0} (%)	43.2±12.6	71.6±17.7	35.3±8.85	45.3±16.0
% \dot{V} 50 (%)	14.3±10.3	24.5±10.5	9.96±11.3	10.2±3.54
% \dot{V} 25 (%)	10.0±10.1	17.3±9.1	3.55±1.45	13.0±6.01
\dot{V} 50/ \dot{V} 25	4.88±3.24	3.12±0.84	4.63±2.04	2.08±0.35

(mean±SD)

差は認めなかった。12ヵ月以降 $\dot{V}50$ については60歳未満が軽度ながら改善を示したが、60歳以上では plateau であり、その差が拡大する傾向にあった。一方、 $\dot{V}25$ と $\dot{V}50/\dot{V}25$ についてはいずれも60歳未満が高い改善率を示したが有意差ではなかった (Fig. 6)。

(4) 気道部位別EM投与効果

中枢気道より末梢気道まで広範に分布する病変に対するEM療法の部位別効果を評価する目的で、気道全体、主として中枢側下気道の閉塞性障害を反映する $\%FEV_{1.0}$ と末梢気道の障害を反映する $\dot{V}50$ 、 $\dot{V}25$ の改善程度の比較を行った。EM投与前の気道障害は末梢で有意に高度と考えられた。EM投与6ヵ月後の $\%FEV_{1.0}$ 、 $\dot{V}50$ 、 $\dot{V}25$ の改善の程度(投与6ヵ月後の値(%) - 投与前値(%))は $\%FEV_{1.0}$ が約20%、 $\dot{V}50$ が約5%、 $\dot{V}25$ の改善が約10%であった。 $\%FEV_{1.0}$ と $\dot{V}50$ の改善の比較では $\%FEV_{1.0}$ の改善が有意($P < 0.02$)に高率であったが、 $\%FEV_{1.0}$ と $\dot{V}25$ の比較($P = 0.0934$)では有意ではないが $\%FEV_{1.0}$ の改善が明らかであった。その後12ヵ月、24ヵ月後の時点においても $\%FEV_{1.0}$ が約20%、 $\dot{V}50$ 、 $\dot{V}25$ が約10%の改善にとどまった (Table 3)。

3) sIL-2R に関する検討

免疫学的指標としてT細胞活性化の状態を反映すると考えられる血清中 sIL-2R レベルの検討を行なった。

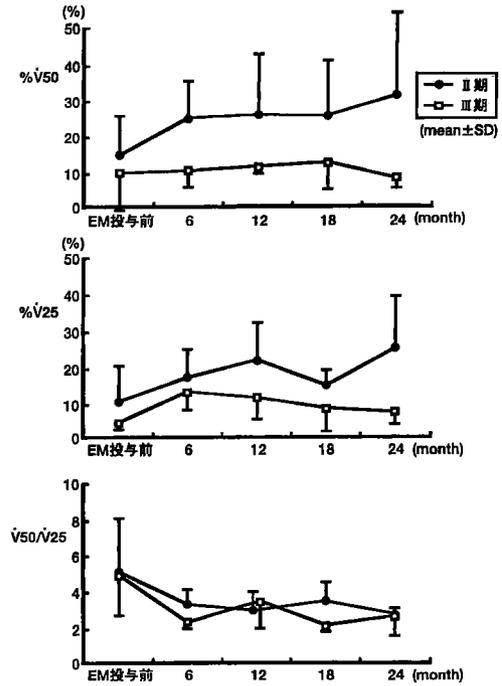


Fig 4 病期別呼吸機能の経時的変化 ($\dot{V}50$, $\dot{V}25$, $\dot{V}50/\dot{V}25$)

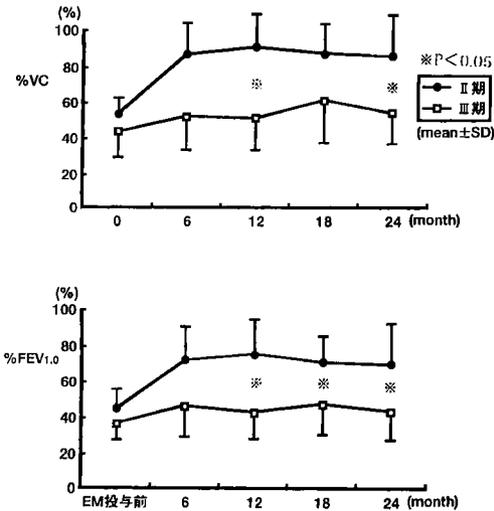


Fig 3 病期別呼吸機能の経時的変化 ($\%VC$, $\%FEV_{1.0}$)

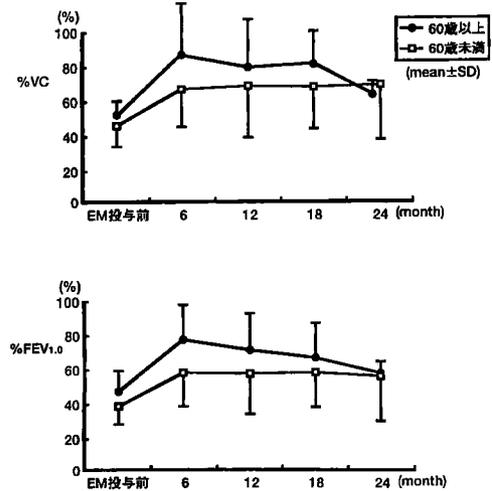


Fig 5 年齢別呼吸機能の経時的変化 ($\%VC$, $\%FEV_{1.0}$)

(1) EM 投与前の血清中 sIL-2R

DPB における血清中 sIL-2R は1450±1090 U/mlであり個人差は大きいですが、健康人対照376±132U/mlと比べ有意 (P<0.01) に高値であった。

(2) EM 投与後の変化

血清中 sIL-2R の経時的変化の検討では症例数が少ないが、EM 投与12ヵ月までは急激に低下し、それ以後21~37ヵ月においても血清中 sIL-2R の平均は520±216U/mlであり、依然として健康人対照よりも有意に (P<0.05) 高値であった (Fig. 7a)。

(3) SIL-2R と病態との関連

a) 動脈血酸素分圧

血清中 sIL-2R と動脈血酸素分圧との関係を検討すると、有意の負の相関 (P<0.05) が認められた。すなわち酸素分圧の低値例では血清中 sIL-2R が高値となり、酸素分圧の高値例では血清中 sIL-2R が低値となる傾向が認められた (Fig. 7b)。

b) CRP

血清中 sIL-2R と同時期の CRP との相関を検討したが有意の関連は認められなかった。

4) 喀痰細菌叢の変動

(1) EM 治療前喀痰細菌叢の検討

EM 投与前 6 ヶ月間における症例毎の検討では P. aeruginosa は11例中 9例, St. pyogenes は11例中 6例に検出された。病期別の検出率はII期 6例で P. aeruginosa 34%, St. pyogenes 49.4%に対し、III期 5例では P. aeruginosa 85.7%, St. pyogenes 20%とII期に比べIII期における P. aeruginosa の検出が高率であった。

(2) EM 治療に伴う細菌叢の変動

比較的高率に検出される P. aeruginosa と St. pyogenes について、治療前とその後の経過における喀痰中の検出率、EMに対する感受性を各々比較した。

P. aeruginosa の検出症例は EM 投与 2年後に、陽性から陰性、陰性から陽性への変化がそれぞれ 1例づつあり全体としての検出症例数は変化しなかった。症例を半年ごとに P. aeruginosa の検出率によって 0%, 1~49%, 50%以上の3群に分け EM 投与後における経時的変動を検討した。検出率は24ヵ月まではやや低下するが、25ヵ月以降はむしろ増加するなど一定の傾向はみられなかった。次に、検出された P. aeruginosa の EM 感受性を (一, 1+) と (2+, 3+)

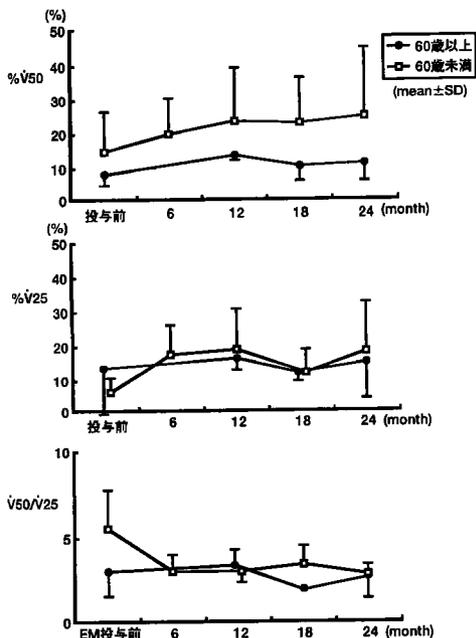


Fig 6 年齢別呼吸機能の経時的変化 (%V50, %V25, V50/V25)

Table 3 EM投与後の肺機能検査の改善度

	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後
%FEV _{1.0} (%)	20.8±12.6	21.6±16.8	18.8±19.9
%V50 (%)	4.96±12.7	9.50±12.3	8.54±16.9
%V25 (%)	10.5±10.3	9.55±14.6	10.5±13.4

(治療後の値-前値, mean±SD)

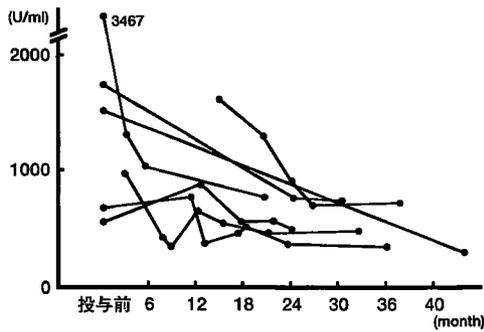


Fig 7 a) sIL-2Rの経時的変化

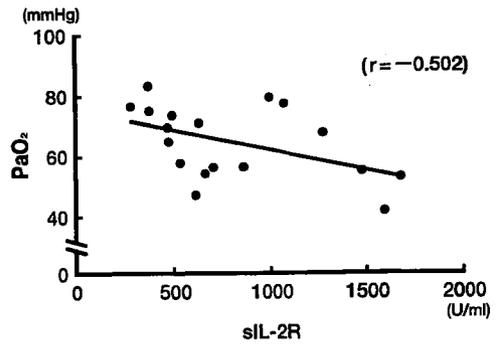
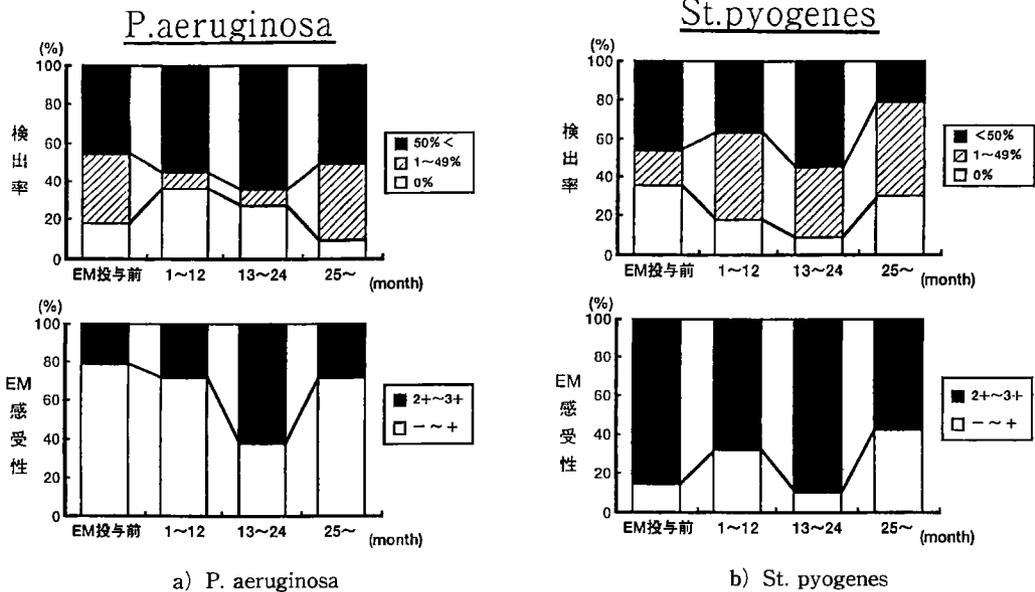


Fig 7 b) sIL-2Rと動脈血酸素分圧との関連



a) *P. aeruginosa*

b) *St. pyogenes*

Fig 8 喀痰中検出菌の経時的変化

の2群に分け、EM投与後の経時的変動を検討した。投与前に比べ投与13~24ヵ月後にEM感受性の改善がみられたが以後は不変であった(Fig. 8a)。なお、piperacillin sodium, ceftazidime, gentamicin sulfateなどの他の抗生剤に対する感受性についても同様の検討を行なったが、EM投与前後で一定の変化は認められなかった。*St. pyogenes*について*P. aeruginosa*と同様に経時的変動を検討した。検出症例数はEM投与前5/11に対し投与2年後7/11であり、むしろEM投与後に増加する傾向が認められた。一方、菌検出率についてはEM長期投与に伴ない減少傾向にあった。またEM感受性については軽度低

下する傾向が認められた(Fig. 8b)。

一方、EM投与前に検出されていた*St. pneumonia* (6%), *St. aureus* (5%)は、投与後には検出されなくなっていた。

考 察

DPBは免疫グロブリンや寒冷凝集素の高値、CD4/CD8比の上昇などを伴う¹⁴⁾¹⁵⁾ことより何らかの免疫異常をもとに発症すると考えられている。本症の病因については、ウイルスや、マイコプラズマの感染、先天性素因、発育期における栄養障害などの可能性が指摘¹⁶⁾されている。組織学的には細気管支炎、細気管支周囲炎であり、

リンパ球、形質細胞などの円形細胞浸潤が認められ、リンパ濾胞形成を伴う肉芽組織あるいは瘢痕組織による気道の狭小化がみられる¹⁷⁾。また DPB の80%以上の症例が慢性副鼻腔炎を合併する¹⁸⁾ことから、上気道より下気道にいたる気道全体の異常として把握されている。これまで本症の治療に関しては各種抗生物質、ステロイドホルモンなどが投与¹¹⁾されており、発病からの5年生存率が全体で75.2%、初診時から42.0%、喀痰中細菌叢が緑膿菌に交代してから8%ときわめて予後不良の疾患であった¹⁹⁾。しかしながら1984年に工藤らによって報告²⁾された EM 少量長期療法が種々の施設でも検討され、厚生省研究班の調査²⁰⁾においてもその有効性が確認されるに至った。今回の検討でも、EM 療法により全例に臨床症状、呼吸機能の改善が認められた。

EM 投与後の肺機能の変化に関して工藤らは、投与3ヵ月以降に%VC、FEV_{1.0}の有意な増加を認め²¹⁾、千治らは EM 投与により%VCが70±15%から88±17%に、FEV_{1.0}が1.10±0.41Lから1.51±0.76Lに改善したと報告²²⁾している。EM 療法において同一症例を長期間に渡って経時的に観察した報告は少ない。今回の検討では他の報告と同様に%VC、%FEV_{1.0}は6ヵ月以内に有意に改善し、6ヵ月以降には plateau となる傾向が認められた。さらに末梢気道閉塞の指標となる% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ についても同様の傾向のあることが新たに確認されたが% $\dot{V}50$ については有意差は明らかではなかった。

病期別に検討したところ、%VC、%FEV_{1.0}は、Ⅲ期よりもⅡ期で改善が著明であり、12ヵ月以上の長期投与においては有意差が認められた。さらに有意差はないものの% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ に関しても長期的にはⅡ期群の改善が良好となる傾向が示された。EM 療法以前には経過に伴ってⅡ期からⅢ期への進行がみられており、より早い病期における EM 投与の開始が重要と考えられた。これは、EM の効果が認められない症例は不可逆的な気道破壊の進行例であったとする佐藤らの報告²³⁾と一致する成績であった。さらに EM 投与6ヵ月以降Ⅱ期群においては% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ が一旦改善後に長期的には plateau となるが、Ⅲ期群では EM 投与を継続しても低下傾向にな

るなど、進行した病期では EM 投与による末梢気道障害の改善は一定の範囲にとどまることが推測された。

これまで報告のない投与開始時の年齢と EM 投与効果の関連を検討した。症例数が少ないため有意差は明らかではないが、60歳以上においては% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ の改善が60歳未満に比べ不十分であり、加齢による末梢気道障害の影響が考えられた。%VC、%FEV_{1.0}についても60歳以上では長期投与後やや低下傾向となるなど、高齢者では長期に渡る EM 投与効果に限界があると思われた。

主に中枢側下気道の閉塞性障害を反映する%FEV_{1.0}と、DPB の病変主座とされている末梢気道の障害を反映する% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ について EM 療法による改善の程度を比較した。EM 投与前には%FEV_{1.0}は約40%、% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ は各々10%前後であり気道障害は末梢で有意に高度であった。一方、EM 投与後には%FEV_{1.0}の改善が% $\dot{V}50$ 、% $\dot{V}25$ の改善の約2倍程度に認められ、%FEV_{1.0}と% $\dot{V}25$ との比較では有意差を認めるなど%FEV_{1.0}の改善が明らかであった。EM 療法の効果が気道系の末梢と中枢においてその程度を異にすることが、今回の検討により始めて明らかとなった。EM の効果発現部位として末梢気道より中枢気道の方が主体であると解釈すれば、咳嗽、喀痰、呼吸困難を始めとする臨床症状の改善が比較的早期に認められることとも一致する。一方、気道系において EM の作用する部位が均等であったとしても、DPB の病変の主体はやはり呼吸細気管支領域を中心とする末梢気道であり、この領域における病変は発症時から存在し、器質的変化も中枢気道に比べ高度であるために、EM の治療効果が現われにくいとも考えられた。末梢気道病変は病理学的には、呼吸細気管支壁を中心とする炎症性細胞浸潤、器質化を伴う壁の肥厚、内腔の狭小化であり、罹病期間の長期化から線維化が進行する。これに対し、より中枢の気管支には拡張、壁不整などが認められるが、気管支壁の炎症は末梢に比べ比較的軽度で、細気管支病変の二次的な変化とも考えられている。従って末梢よりむしろ中枢気道障害の改善が良好なこと、さらに年余にわた

る投与によってもその改善は plateau となるなど、EM の作用機序として DPB の発症に係わる本質的な部分への作用ではなく、二次的に形成された病態に作用している可能性が考えられた。

IL-2 は T リンパ球の免疫応答の中心的役割を果たすと考えられているサイトカインであり、T リンパ球の活性化に際して産生される。IL-2 に関しては T 細胞分化増殖の調整作用の他、B 細胞に対する作用、好中球の遊走因子である IL-8 や他のサイトカインとのネットワーク形成など種々の機能が解明されつつある。sIL-2R は、活性化 T 細胞膜上に発現される IL-2R の一部が可溶性となったものである。sIL-2R の生体における役割については、1) 細胞表面に過剰に発現した IL-2R の調整、2) IL-2 と結合してその半減期の延長、3) 産生された IL-2 の反応する臓器あるいは領域の限定、4) IL-2 依存性免疫反応の down regulation 等が推測⁹⁾されている。この sIL-2R はこれまでに種々の膠原病、自己免疫性疾患、肉芽腫性疾患における高値が報告²⁸⁾されている。今回の検討で明らかとなった DPB における血清中 sIL-2R の有意の増加は、CRP の様な単なる炎症反応とは相関しなかったが、細気管支の器質的病変に基づく低酸素血症の状態との相関がみられたことから、肺局所における活性化 T リンパ球の状態を反映していると考えられた。一方、EM の免疫応答に対する作用として、NCA 産生、NCA 自体への抑制作用²⁹⁾さらには IL-8 産生抑制³⁰⁾などについても報告されている。従って、血清中 sIL-2R の低下にみられる活性化リンパ球の抑制の一部は EM の直接作用である可能性が示唆された。しかしながら年余にわたる EM 投与にもかかわらず、血清中 sIL-2R レベルが低下はするが依然として有意に高値を示すことは、今後さらに検討する必要があると思われた。

呼吸器系における生体防御機構として線毛クリアランス、咳反射、常在菌により形成される細菌叢の存在²⁴⁾の他、bronchus associated lymphoid tissue²⁵⁾などの免疫担当組織の存在、リゾチームの分泌等が考えられている。これらの働きにより健常者の下気道は通常無菌に保た

れる。しかしながら、DPB では慢性持続性の下気道感染が認められ、初期には *H. influenzae* が中心であるが、繰り返す抗生剤やステロイド投与のため、次第に *P. aeruginosa* への菌交代がおこる¹⁴⁾、DPB を含め慢性呼吸器感染症における気道細菌叢の緑膿菌への交代現象は、従来より予後不良の兆候とされている¹⁹⁾。宿主側の要因としては、緑膿菌持続感染例の多くは進行例であり、気道狭窄が高度で細気管支の拡張を伴うなど喀痰の排出が困難であり、緑膿菌の感染増殖が容易となる。また菌側の要因としては、緑膿菌が種々の蛋白分解酵素を産出し、薬剤に対する耐性化がもたらされ、気道及び周囲肺組織の破壊が進行する。DPB で検出される緑膿菌は非ムコイド型とムコイド型が混在しており²⁶⁾ glyocalyx により構成される biofilm 形成⁹⁾により薬剤が浸透し難く、治療抵抗性をしめすことなどが指摘されている。今回の検討では、EM 投与前と24ヵ月後で *P. aeruginosa* の検出頻度には全く差が認められず、検出率、感受性についてもいずれも変動はあるものの EM 長期投与に伴う一定の傾向は認められなかった。個々の症例では喀痰中の *P. aeruginosa* が消失した例や、新たに出現した例が存在したが、*P. aeruginosa* の除菌の有無と、臨床症状の改善には関連を認めなかった。緑膿菌感染に対する EM の作用としては現在までエラスターゼ、プロテアーゼなどの酵素、外毒素 A などの産生抑制²⁷⁾、あるいはこれら有毒代謝産物に対する生体の過剰な反応抑制の機序が報告⁹⁾されている。*St. pyogenes* についても EM 投与の影響を検討したところ、検出頻度は EM 投与後むしろ高率となり、検出率は25ヵ月以降はほぼ前値と変化なかった。

したがって、EM 療法は DPB における喀痰細菌叢全体に大きな変化を起こさず、その効果はやはり抗菌作用よりも、抗炎症作用あるいは免疫調節作用といった機序が主体になると推察された。

結 論

DPB の患者12例に EM 療法を行なって病態の変化を呼吸機能や免疫能の面から長期間検討し

以下の結果を得た。

- 1) DPB 症例に EM 療法を行ない、全例で臨床症状、呼吸機能の改善を認めた。
- 2) %VC, %FEV_{1.0}は6ヵ月以内に有意の改善を示し、以後はほぼ plateau であった。
- 3) 末梢気道の指標である% \dot{V} 50, % \dot{V} 25についても新たに同様の傾向が認められ、% \dot{V} 25に関しては有意差が明らかであった。
- 4) 病期別検討ではⅢ期群に比べⅡ期群の改善が明らかに良好であり、末梢気道の指標である% \dot{V} 50, % \dot{V} 25はⅢ期群において一旦改善後に再び低下する傾向がみられた。
- 5) 年齢別検討により高齢者では% \dot{V} 50, % \dot{V} 25の改善が不十分であり、%VC, %FEV_{1.0}についても一旦改善後に12ヵ月以降は低下する傾向がみられた。
- 6) EM 療法前後の%FEV_{1.0}と% \dot{V} 50, % \dot{V} 25の比較から、EM の効果は末梢気道より中枢気

道において優位に認められた。

- 7) 血清中 sIL-2R は DPB で著明に高値であり EM 療法により低下したが、長期間の EM 療法後も健康人対照と比べ依然有意に高値であることが明らかとなった。
- 8) EM 投与前後における喀痰中の *P. aeruginosa* を含む細菌叢に明らかな変化はなかった。

以上より、EM 療法はすべての DPB 症例に有効ではあるが、その効果は症例によっては不十分であったり、永続しないことが明らかとなった。今後これらの症例に対するより有効な治療法を検討する必要があると思われる。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました恩師木村郁郎名誉教授、原田実根教授に深謝致しますと共に直接御指導、御助言を頂きました多田慎也助教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) 山中 晃, 齋木茂樹, 田村静夫, 齋藤 健: 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 (1969) 23, 442—451.
- 2) 工藤翔二, 植竹健司, 平山雅清, 木村 仁, 久田哲哉, 寺谷啓子, 杉山幸比古, 宮沢 博: びまん性汎細気管支炎にたいするマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 (1984) 22, 254.
- 3) 玉置 淳, 坂井典孝, 磯野一雄, 小林健司, 兼村俊範, 竹内聡美, 千代谷厚, 滝沢敬夫: 気道上皮イオントランスポートに対するエリスロマイシンの抑制効果. 呼吸 (1990) 9, 1036—1039.
- 4) 三上正志: 慢性気道疾患の喀痰における好中球エラスターゼの意義とエリスロマイシンの作用機序に関する研究. 日胸疾会誌 (1991) 29, 72—83.
- 5) 織田裕繁, 門田淳一, 崎戸 修, 迎 寛, 森川伸雄, 宿輪千恵子, 千住玲子, 澤 英顕, 草野史郎, 森川透, 浅井恒彦, 福島喜代康, 小森清和, 河野 茂, 原 耕平, 平谷一人, 廣田正毅: びまん性汎細気管支炎における気管支肺胞洗浄液中球遊走因子に関する検討—とくに臨床所見との関連について—. 感染症雑誌 (1992) 66, 441—447.
- 6) 杉山幸比古, 菅間康夫, 竹内浩一郎, 工藤翔二, 北村 論: 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. 日胸疾会誌 (1990) 28, 1574—1580.
- 7) 工藤翔二, 慶長直人, 四元秀毅, 赤川清子: エリスロマイシンの末梢血リンパ球の分化増殖に及ぼす影響. びまん性肺疾患調査研究 (1990) pp 173—176.
- 8) 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美, 小林宏行, 明石 敏: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の検討—緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響—. 感染症学雑誌 (1992) 66, 1454—1461.
- 9) Rubin AL, Kurman CC, Fritz ME, Biddson WE, Boutin B, Yarchoan R and Nelson DL: Soluble interleukin 2 receptor are released from activated human lymphoid cells in vitro. J. Immunol (1985) 135, 3172—3177.
- 10) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班: びまん性細気管支炎診断の手引. 厚生省特定疾患調査研究班. 昭

- 和55年度研究報告書 (1981) pp 13.
- 11) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班：びまん性細気管支炎診断の手引, 厚生省特定疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書 (1981) pp 23.
 - 12) 中田絃一郎, 谷本晋一：びまん性汎細気管支炎症. 臨床放射線 (1981) **25**, 1133—1142.
 - 13) 小酒井望：微生物検査. 臨床検査技術全書 (1974) **7**, 349—351.
 - 14) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班：びまん性細気管支炎診断の手引, 厚生省特定疾患調査研究班, 昭和56年度研究報告書 (1982) pp 15—25.
 - 15) 杉山幸比古, 工藤翔二, 浦部晶夫, 北村 諭, 高久史磨：びまん性汎細気管支炎患者における末梢血リンパ球 subset の検討. 日胸疾患誌 (1984) **22**, 1116—1121.
 - 16) 成田亘啓, 北川正信：びまん性汎細気管支炎：新呼吸器病学, 三上理一郎, 山本正彦, 泉 孝英共編, 医学書院, 東京 (1989) pp 201—208.
 - 17) 厚生省特定疾患問題性肺疾患調査研究班：びまん性細気管支炎診断の手引, 厚生省特定疾患調査研究班, 昭和57年度研究報告書 (1983) pp 42—48.
 - 18) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎, 日内学会誌 (1986) **75**, 32—34.
 - 19) 中田絃一郎, 稲富恵子：病理組織的にびまん性汎細気管支炎と診断された症例に関する検討, 予後, 治療. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 昭和56年度研究報告書 (1981) pp 25—28.
 - 20) 山本正彦, 近藤有好, 田村昌士, 泉 孝英, 伊奈康孝, 野田正治：びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討—全国集計の検討—. 日胸疾患誌 (1990) **28**, 1305—1313.
 - 21) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許 栄宏, 木村 仁, 杉山幸比古：びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績. 日胸疾患誌 (1987) **25**, 632—642.
 - 22) 千治松洋一, 田村尚亮, 前野秀夫, 稲富恵子：エリスロマイシン (EM) によるびまん性汎細気管支炎 (DPB) 治療の臨床的検討. 日胸疾患誌 (1986) **4**, 298—299.
 - 23) 佐藤篤彦, 須田隆文, 中野 豊, 岩田政敏, 早川啓史, 千田金吾：びまん性汎細気管支炎におけるエリスロマイシンの有効例, 無効例の臨床的検討. びまん性肺疾患調査研究 (1990) pp 180—182.
 - 24) 三上理一郎：肺にける感染防御機構：新呼吸器病学, 三上理一郎, 山本正彦, 泉 孝英共編, 医学書院, 東京 (1989) pp 2—7.
 - 25) 佐藤篤彦, 岩田政敏, 早川啓史, 千田金吾：びまん性汎細気管支炎における気管支随伴リンパ組織 (BALT) の免疫組織化学的研究. 厚生省特定疾患調査研究班, 平成2年度研究報告書 (1990) pp 157—159.
 - 26) 谷本晋一, 蝶名林直彦, 鈴木幹三：緑膿菌呼吸器感染症, 最新医学 (1981) **36**, 1746—1751.
 - 27) 坂田憲史豊, 小林良樹, 田中弘二, 倉光 薫, 木内英則, 坂本芳雄, 山本恵一郎, 土肥 豊：緑膿菌エラストラーゼ産生能に対するエリスロマイシンの効果. びまん性肺疾患調査研究 (1992) pp 297—299.
 - 28) Zerler B: The soluble interleukin-2 receptor as a marker human neoplasia and immune state. Cancer cells (1991) **3**, 471—479.
 - 29) 木村郁郎, 多田慎也, 入江正一郎, 藤田豊明, 白石高昌：びまん性汎細気管支炎におけるエリスロマイシンの作用機序の検討. びまん性肺疾患調査研究班 (1991) pp 163—166.
 - 30) 大石和徳：慢性下気道感染症におけるインターロイキン 8 (IL-8) の役割とエリスロマイシンの IL-8 産生抑制効果. 化学療法の領域 (1994) **10**, 1299—1304.

Erythromycin therapy in patients with diffuse panbronchiolitis**Tomoko FUKUDA****Second Department of Internal Medicine****Okayama University Medical School,****Okayama 700, Japan****(Directors: Prof. Emeritus I. Kimura and Prof. M. Harada)**

Low dose and long-term erythromycin (EM) therapy showed obvious improvement of symptoms and prognosis in patients with DPB. However, mechanisms involved in these clinical effects of EM therapy remain controversial. In this study, the clinical effects of EM therapy on respiratory function, bacterial flora in the lower airway and serum levels of soluble IL-2 receptor (sIL-2R) as an indicator of T-cell activation were examined.

All parameters of respiratory functions in patients with DPB including %VC, %FEV_{1.0}, % \dot{V} ₅₀, % \dot{V} ₂₅ and \dot{V} ₅₀/ \dot{V} ₂₅ showed marked improvements within 6 months of EM therapy. Continuous administration of EM for 6 to 24 months produced minimal changes in these respiratory functions though decreases in some parameters were observed in patients with advanced clinical stage and in elderly patients. The increase of %FEV_{1.0} exceeded those of % \dot{V} ₅₀ and % \dot{V} ₂₅ after EM therapy. This indicates severe pathological changes in small airways or variable effects of EM therapy. Bacterial species and sensitivities to antibiotics showed no apparent changes after long-term EM therapy. The serum levels of sIL-2R in patients with DPB were higher than those in normal controls. With EM therapy, serum levels of sIL-2R decreased rapidly within 6 months, but these levels remained higher than those in normal controls, even after long-term EM therapy.