

〈総 説〉

肺炎治療におけるマクロライド系薬の併用療法を考える

三嶋廣繁・山岸由佳

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学/愛知医科大学病院感染制御部

(2011年5月6日受付)

マクロライド系抗菌薬は、非定型肺炎に対しては単剤で有効である。しかし、最近では、マクロライド系抗菌薬をβ-ラクタム系薬と併用することで、重症市中肺炎や原因菌不明の市中肺炎に対しても効果があることなどが示されている。そのメカニズムとしては、クラリスロマイシンをはじめとするマクロライド系抗菌薬が有する細菌の病原因子の産生抑制作用や宿主の免疫調節作用が明らかにされている。

緒言

肺実質の急性感染症による炎症性疾患である肺炎は、罹患率、死亡率ともに高い極めて重要な疾患であり、適切な治療法の普及を目指した診療ガイドラインが国内外で作成され発表されている。本稿では、近年、特に多数の報告がなされている肺炎治療におけるマクロライド併用療法の位置づけについて、国内外の報告および自験例を挙げて解説する。

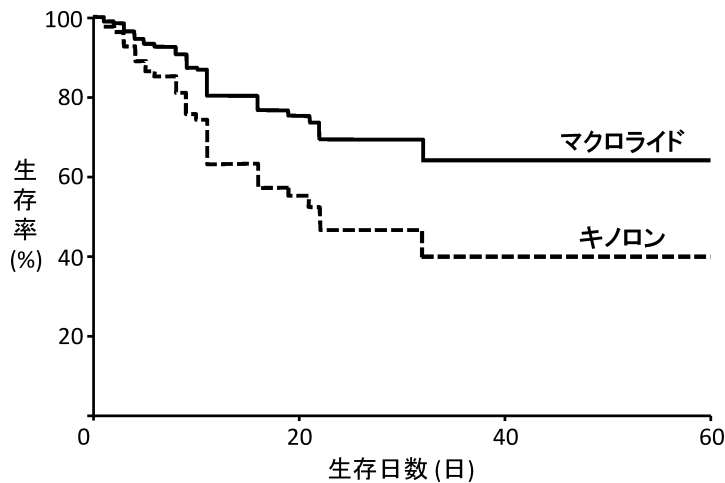
肺炎治療ガイドラインにおけるマクロライド系抗菌薬およびマクロライド併用療法の位置づけ

マクロライド系抗菌薬は、日本呼吸器学会の「成人市中肺炎診療ガイドライン」において非定

型肺炎の第一選択に位置づけられ、重症市中肺炎や原因菌の不明な市中肺炎に対しては、β-ラクタム系抗菌薬との併用（以下マクロライド併用療法）が推奨されている。国外の状況をみると、米国感染症学会/米国胸部学会 (IDSA/ATS) の市中肺炎に対するガイドライン¹⁾では、リスクのない外来患者にはマクロライド系抗菌薬単剤療法が、外来患者で基礎疾患がある場合およびICU以外の入院患者に対してはマクロライド併用療法が推奨されている。英国胸部疾患学会 (BTS) のガイドライン²⁾でも同様に、非重症入院例に対してはマクロライド併用療法が推奨されている。

従来、重症あるいは原因菌不明の市中肺炎に対しマクロライド併用療法を施行する最大の論理的根拠は、β-ラクタム系抗菌薬が無効な肺炎マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラといった非定型肺炎の原因微生物のマクロライド系抗菌薬によ

図1. IDSA/ATS ガイドラインに従ってマクロライド系薬の併用療法またはキノロン系薬で治療した患者の生存曲線



Martin-Loeches I., et al. Intensive Care Med 36: 612~620, 2010

るカバーとされてきた。しかし、近年、マクロライド併用療法には非定型肺炎の原因微生物をカバーする作用以外にも、その臨床的有効性に関与する機序が存在することを示唆する知見が報告されてきている。

重症市中肺炎におけるマクロライド系抗菌薬およびマクロライド併用療法の有用性

重症市中肺炎におけるマクロライド系抗菌薬およびマクロライド併用療法に関する報告を紹介する。

RESTREPO³⁾は、経口マクロライド系抗菌薬が肺炎あるいはマクロライド耐性菌が惹起した重症敗血症患者の死亡率を低下させたと報告している。マクロライド耐性菌による重症感染症にも有効であったことから、ここで報告された有用性はマクロライド系抗菌薬の抗菌力以外の作用が働いた可能性が考えられる。

VAZQUEZ⁴⁾やSTAHL⁵⁾は、肺炎球菌性重症市中肺炎において、経口マクロライド併用療法が

β -ラクタム系抗菌薬単剤による治療に比べ入院期間の短縮および死亡率の低下に有意に寄与したとしている。また、MARTIN-LOECHES⁶⁾はICU入室し侵襲的人工呼吸器の装着が必要であった重症市中肺炎患者218例を対象に、IDSA/ATSガイドライン2007年版に従って行われたエンピリックな抗菌療法において、マクロライド併用療法群(46例)およびフルオロキノロン併用療法群(54例)の死亡率を前向き観察研究にて比較した結果、Cox回帰分析により重症度調整後もマクロライド併用療法群のICU死亡率はフルオロキノロン併用療法群よりも有意に低かったとしている(ハザード比0.48, 95%信頼区間[0.23~0.97], $p=0.04$: 図1)。この検討では、重症敗血症および敗血症性ショックを示した、より重症な患者群92例についてのサブ解析においても同様の結果が報告されている(ハザード比0.44, 95%信頼区間[0.20~0.95], $p=0.03$)。METERSKY⁷⁾も、MARTIN-LOECHES⁶⁾の示した β -ラクタム系抗菌薬との併用効果はマクロライド系抗菌薬のみに認められ、キノロン系抗菌薬およびテトラサイクリン系抗菌薬については認められなかったとしている。

このように、一般に非定型肺炎の原因微生物に有効なキノロン系抗菌薬およびテトラサイクリン系抗菌薬には β -ラクタム系抗菌薬との併用効果が認められないことから、マクロライド併用療法の臨床的有用性を“マクロライド系抗菌薬による非定型病原体のカバー”という機序だけで説明することは困難と言える。

我々が経験した肺炎治療に対して β -ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用が有効であった症例を示す。

【症例】

75歳、男性。

既往歴：特記すべきことなし。

合併症：糖尿病（経口ジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) 薬シタグリプチンリン酸塩水和物 50 mg/日およびミグリトール 75 mg/日で経過観察中）。

現病歴：2010年12月3日夕刻から咳嗽、多量の喀痰を認めるようになり、12月4日朝になって38.9°Cの発熱を認め、呼吸困難も感じるようになったため来院した。

来院時の意識は清明、血圧：158/88、SpO₂ 89% (room air)。

12月4日迅速検査所見：尿中肺炎球菌抗原検査：陽性。尿中レジオネラ抗原検査：陰性。

鼻腔ぬぐい液のインフルエンザウイルス抗原検査；A型：陰性、B型：陰性。

12月4日血液検査所見：WBC 17,500/ μ L、クレアチニン 0.86 mg/dL、BUN 23.2 mg/dL、CRP 18.54 mg/dL。

経過：日本呼吸器学会の成人市中肺炎診療ガイドライン2005/2007の市中肺炎重症分類 (A-DROP) によると3項目該当で重症肺炎と判定されるため、入院管理となった。

入院時の喀痰のグラム染色所見：グラム陽性双球菌4+、グラム陽性球菌1+、グラム陰性桿菌2+、グラム陽性双球菌・グラム陰性桿菌に関しては白血球の貪食像を認めた。

入院後、非定型菌による感染の可能性は低く肺炎球菌の菌量も多いことが予測されたため肺炎球菌性肺炎の可能性が高いと判断し、スルバクタム・アンピシリン (sulbactam/ampicillin: SBT/ABPC) 1回3g、1日3回にて治療を開始した。治療開始3日目 (12月6日) には最高体温38.0°Cと解熱傾向を認め、WBC 12,100/ μ L、CRP 11.14 mg/dLと改善傾向を認めたが、喀痰量は相変わらず多かったため、再度、喀痰のグラム染色を実施したところ、グラム陽性双球菌2+、グラム陽性球菌2+、グラム陰性桿菌3+とグラム陽性双球菌の菌量減少傾向、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の菌量の増加傾向を認めた。喀痰のグラム染色所見で認めたグラム陽性球菌2+、グラム陰性桿菌3+は、既往歴、合併症および年齢から口腔内嫌気性菌の気管支内へのたれこみを考えさせる所見と判断し、誤嚥が関与している可能性も高いと考え、嫌気性菌への対応強化、肺炎球菌のニューモリシン産生抑制ならびに宿主の免疫能賦活を目的として、12月7日から、SBT/ABPC 1回3g、1日3回＋クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) 1回200mg、1日2回という β -ラクタム系薬＋マクロライド系薬の併用療法を開始した。

併用療法開始5日目 (12月11日) に、入院時の喀痰の培養検査が以下のように判明した。

入院時 (12月4日) の喀痰の培養検査：

Streptococcus pneumoniae (penicillin-resistant *S. pneumoniae*: PRSP) 3+; MIC: SBT/ABPC 0.5 μ g/mL, CAM 64 μ g/mL。

Parvimonas micra 2+ (嫌気性グラム陽性球菌); MIC: SBT/ABPC 1 μ g/mL, CAM 2 μ g/mL。

Prevotella intermedia 3+ (嫌気性グラム陰性桿菌); MIC: SBT/ABPC 16 μ g/mL, CAM 32 μ g/mL。

しかし、臨床的に改善傾向が著明であり、SBT/ABPCを十分量投与していること、肺炎球菌がPRSPであってもSBT/ABPCで十分対応でき、

マクロライド系薬を併用しているため肺炎球菌のニューモリシン産生抑制効果ならびに抗嫌気性菌活性も十分期待できると考えて、それらによる治療を継続した。SBT/ABPC 1回3g, 1日3回+CAM 1回200mg, 1日2回を合計7日間投与継続したところ、12月13日には、平熱の36.5°Cまで解熱し、呼吸困難症状の消失も認め、12月13日の血液検査所見でもWBC 7,800/ μ L, クレアチニン 0.81 mg/dL, BUN 16.2 mg/dL, CRP 1.54 mg/dLと著明な改善傾向を認めたため、両薬剤を中止し、翌日12月14日に退院となった。

マクロライド併用療法における効果 発現メカニズム

上述した、重症市中肺炎に対するマクロライド併用療法の臨床的有用性を裏付けるマクロライド系抗菌薬の抗菌力以外の作用に関する報告がある。代表的なものを以下に紹介する。

■細菌の産生する病原因子に対する作用

マクロライド系抗菌薬が緑膿菌の病原因子の産生を抑制することは以前より知られているが、最近、同様の作用を緑膿菌以外の病原微生物に対しても発揮することが報告されている。

FUKUDAら⁸⁾やANDERSONら⁹⁾は、マクロライド系抗菌薬が肺炎球菌によるニューモリシンの産生を抑制すると報告している。なお、ニューモリシンは肺炎球菌が感染初期において産生する毒素で、肺胞上皮や血管内皮の細胞膜を障害し菌の増殖や播種を促進、免疫細胞や炎症細胞への直接障害作用や補体の活性化作用も有し、肺の間質や血中からの肺炎球菌排除を妨げることにより、肺炎球菌性肺炎の成立および進展において重要な役割を果たすと考えられている。FUKUDAら⁸⁾によれば、CAMをはじめとするマクロライド系抗菌薬は、マクロライド耐性肺炎球菌のニューモリシン

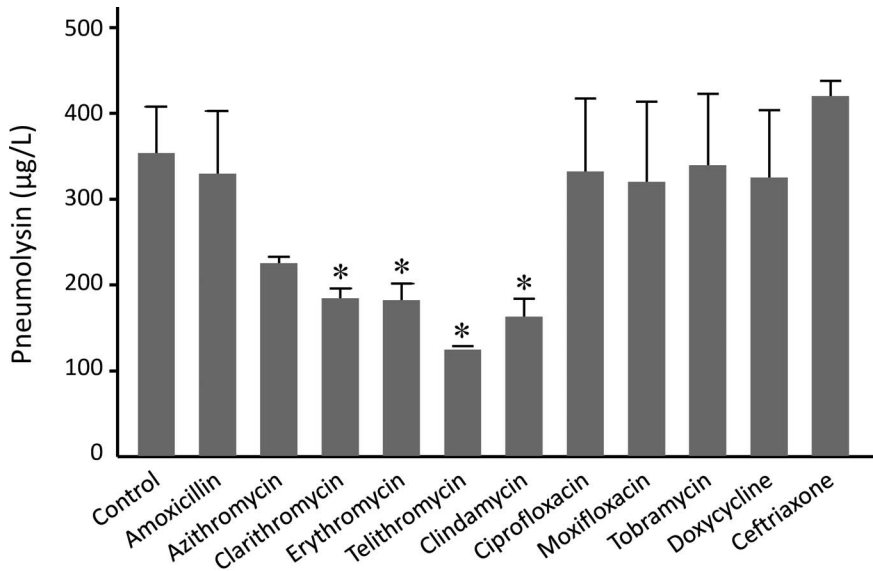
産生を sub-MIC 濃度において抑制し、対照群の13%にその産生量をとどめたという。この知見は、マクロライド系抗菌薬がニューモリシンの産生抑制を介して肺炎球菌による組織障害を軽減することを示唆していると考えられる。一方、ANDERSONら⁹⁾はセフトリアキソンとCAMの併用でもニューモリシン産生抑制作用が認められたことから、肺炎球菌による敗血症性肺炎に対するマクロライド併用療法を支持する根拠になるとしている。さらに、ANDERSONら¹⁰⁾は他の系統の抗菌薬のニューモリシン産生抑制作用についても検討し、CAMなどのマクロライド系抗菌薬が感受性株はもとよりマクロライド耐性株においてもこの作用を発揮するのに対し、ペニシリン系、セフェム系、キノロン系、テトラサイクリン系抗菌薬には同様の作用が認められないとした(図2)。この結果は、臨床におけるマクロライド系抗菌薬の併用によるメリットが、キノロン系あるいはテトラサイクリン系抗菌薬には認められなかったとする報告^{6,7)}と一致している。

肺炎球菌の産生するもう一つの重要な病原因子に莢膜がある。肺炎球菌の莢膜は、多糖体ポリマーからなる菌体表面の親水性ゲル状物質により構成されている。肺炎球菌は病巣に定着した後、自己防御壁である莢膜構造を肥厚させ、貪食などの宿主免疫の攻撃から身を守る。また、莢膜を肥厚させた肺炎球菌株は、高度の抗菌薬抵抗性を示すことも知られている。大友¹¹⁾は、CAMが肺炎球菌の莢膜産生を強く阻害し、莢膜を薄弱化すると報告している(図3)。

さらに、YANAGIHARAら¹²⁾は、CAMなどのマクロライド系抗菌薬がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のコアグラーゼ産生を抑制する効果を有することを報告している。

以上のように、マクロライド系抗菌薬については、細菌によるニューモリシン、莢膜、コアグラーゼなどの病原因子の産生を抑制することによ

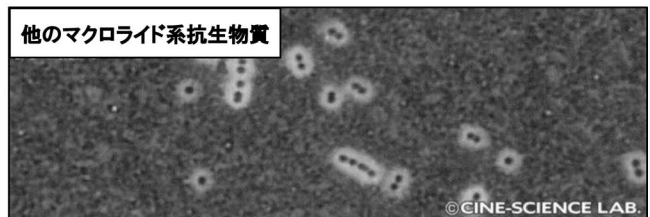
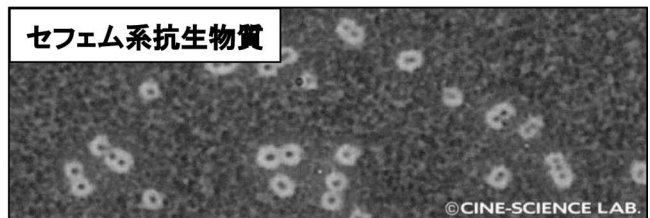
図2. マクロライド耐性肺炎球菌のニューモリシン産生に対する各種抗菌薬の作用



肺炎球菌 : erm(+)*株*, CAM : MIC>256, 各薬剤0.1 µg/mLを使用

Anderson R, et al. J Antimicrobial Chemother 60: 1155~1158, 2007

図3. 肺炎球菌莢膜に対するマクロライドの作用



実験条件

- 菌株
S. pneumoniae SMVM-4079
- 培地
HIB + 馬血清5%
- 薬剤作用濃度(1/32 MIC)
CAM 0.00075 µg/mL
AZM 0.0015 µg/mL
CFDN 0.0015 µg/mL

り肺炎の重症化を阻止する作用の存在を強く示唆する複数の報告がある。

■ MICを超えたCAMの作用

前述した自験症例でも認められるように、肺炎球菌における耐性化が進んでいるにもかかわらず、マクロライド系抗菌薬による肺炎球菌性肺炎の治療失敗例は少ないと報告されている¹³⁾。これは事実であろうか。

笠原ら¹⁴⁾は、肺炎球菌性呼吸器感染症8症例を対象にCAM 400 mgの7日間投与の有用性を検討した結果、マクロライド感受性肺炎球菌感染症2例中2例、マクロライド耐性肺炎球菌感染症6例中5例で改善をみたとしている。また、マクロライド系抗菌薬長期投与中のマクロライド耐性肺炎球菌による急性増悪例においては、マクロライド非長期投与例のマクロライド耐性肺炎球菌性肺炎例に比べ受診時のC反応性蛋白(CRP)濃度が有意に低値で、肺炎重症度分類においてもより軽症であることを見出したとしている。笠原らは以上の知見を踏まえ、8週齢のBALB/cマウスを用いた動物実験を行っている。CAM 10 mg/kg×2回/日を前投与する群としない群に対し3日目にCAM耐性肺炎球菌を経気管的に感染させ、被験動物の生存率と肺内生菌数を比較した。その結果、CAM前投与群の生存率が非投与群に比べ有意に高く、肺内生菌数が経時的に低下することが明らかになった。加えて、CAMのsub-MICが当該肺炎球菌の増殖曲線に与える影響を検討し、log phase growthの立ち上がりを1/2560 MICで2時間、1/25 MICで10時間遅延させることを見出した。

以上の結果について笠原らは、CAMはCAM耐性菌に対しても肺内増殖を遅延させ、他方で宿主免疫反応による除菌が進むことで肺内菌数が減少、双方の効果により感染動物の生存率が改善したと説明している。また、実際の臨床現場ではマ

クロライド耐性肺炎球菌性呼吸器感染症のアウトカムの予想はMICのみでは困難であり、生体側、抗菌薬側、菌側など、多くの因子を考慮する必要があると述べている。

一方、FUKUDAらも前述のニューモリン産生抑制の報告⁸⁾において、マクロライド耐性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルでのCAMによる延命効果を明らかにしている。また、NAKAMURAら¹⁵⁾は、マクロライド耐性インフルエンザ菌によるマウス肺炎モデルにおいて、CAMが肺内生菌数を減少させ肺の炎症を改善させたとし、その理由をCAMの良好な組織移行性および細胞内移行性が関与したものと説明している。CAMの組織移行性に関しては、吉田ら¹⁶⁾が他のマクロライド系抗菌薬と比べて肺への移行性が優れていることを、また、McCARTY¹⁷⁾が気道上皮被覆液(ELF)および肺胞マクロファージへの移行性が良好なことを報告しており、このような感染部位への良好な移行性の存在が、*mef*遺伝子変異耐性菌の感染による肺炎をも臨床的にカバーできる要因と考えられる。

マクロライド系抗菌薬については、以上のような作用以外にも宿主や微生物に対する各種の免疫調節作用(Immunomodulatory effects)が報告されている(表1)。われわれも、CAMが慢性炎症部位への好中球浸潤を抑制し、好中球遊走因子のIL-8を減少させたことを報告した¹⁸⁾。以上の知見を踏まえると、マクロライド併用療法において、使用した抗菌薬のMICから予測された効果を超える臨床的有効性が得られる背景には、他の系統の抗菌薬にはみられない作用がマクロライド系抗菌薬には特異的に存在する可能性が想定される。

まとめ：宿主—病原微生物—薬剤の関係を考慮した治療戦略としてのマクロライド併用療法

本稿では、マクロライド系抗菌薬が非定型肺炎

表1. マクロライド系薬の免疫調節作用

| 範 疇 | 特 別 な 効 果 |
|-----------|---|
| 宿主-微生物の効果 | ↓クオラムセンシング機構のシグナル転写 |
| | ↓細菌バイオフィームと毒性因子の産生 |
| | ↓緑膿菌の移動、接着、外膜作用 |
| | ↑緑膿菌バイオフィームの破壊 |
| | ↓フラジェリン発現 |
| | ↑気道上皮細胞の β -ディフェンシンの産生 |
| シグナル経路 | 気管支上皮細胞のNF- κ BとAP-1活性経路の抑制 |
| | ↓MMP-9発現と活性 |
| | ↓CF由来気道上皮細胞のTNF- α レベルと分泌 |
| サイトカイン反応 | ↓肺移植後のBOS患者のIL-8レベル |
| | ↓培養気道上皮と平滑筋細胞によるIL-8産生 |
| | ↓様々な細胞によるTNF- α 、IL-1、IL-4、IL-8発現 |
| | ↓IL-1 β 、IL-6、GM-CSF、TNF- α の刺激による放出 |
| 酸化ストレス | ↓刺激されたヒトPMNsからのスーパーオキシドとエラストラーゼ放出 |
| | PMNsの食細胞の酸化放出障害 |
| 自然免疫 | ↑好中球、リンパ球、組織球、好酸球アポトーシス |
| | ↓好中球走化性と残存 |
| その他 | ↓粘液分泌 |
| | ↓メチルプレドニゾロン除去 |

Adam L. Friedlander *et al.* CHEST 138(5): 1202~1212, 2010

に対しては単剤で有効であること、 β -ラクタム系薬と併用することで重症市中肺炎や原因菌の不明な市中肺炎に対しても効果があること、そのメカニズムとして、CAMをはじめとするマクロライド系抗菌薬が有する細菌の病原因子の産生抑制作用や宿主の免疫調節作用が期待できることを紹介した。

近年、感染症治療において宿主と薬剤に注目した Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) の考え方が重視され、抗菌薬の最適な投与方法・投与量を理論的に設定することができるようになり成果をあげている。さらに、最近ではこれに宿主免疫と微生物の関係を加味し、宿主 (Host)-微生物 (Parasite)-薬剤 (Drug) の関係 (relationship) を

考慮した治療戦略の重要性が提唱されるに至っている¹⁹⁾。

CAMは、宿主-微生物-薬剤の関係を考慮した治療戦略によく合致する薬剤であり、抗菌活性を超えた作用を有する感染症治療薬としての研究が今後さらに進展していくことを期待したい。

文 献

- 1) MANDELL, L. A.; R. G. WUNDERINK, A. ANZUETO, *et al.*: Infection Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 44(Suppl. 2): S27~S72, 2007

- 2) MACFARIENE, J. T.; T. BOSWELL, G. DOUGLAS, *et al.*: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56: 1~64, 2004
- 3) RESTREPO, M. I.; E. M. MORTENSEN, G. W. WATERER, *et al.*: Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur. Respir. J.* 33: 153~159, 2009
- 4) VAZQUEZ, E. G.; J. MENSA, J. A. MARTINEZ, *et al.*: Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24: 190~195, 2005
- 5) STAHL, J. E.; M. BARZA, J. DESJARDIN, *et al.*: Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 159: 2576~2580, 1999
- 6) MARTIN-LOECHES, I.; T. LISBOA, A. RODRIGUEZ, *et al.*: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 36: 612~620, 2010
- 7) METERSKY, M. L.; A. MA, P. M. HOUCK, *et al.*: Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 131: 466~473, 2007
- 8) FUKUDA, Y.; K. YANAGIHARA, Y. HIGASHIYAMA, *et al.*: Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur. Respir. J.* 27: 1020~1025, 2006
- 9) ANDERSON, R.; H. C. STEEL, R. COCKERAN, *et al.*: Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 59: 224~229, 2007
- 10) ANDERSON, R.; H. C. STEEL, R. COCKERAN: Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 60: 1155~1158, 2007
- 11) 大友俊允: 肺炎球菌莢膜へのマクロライド系抗菌薬の動態。感染と抗菌薬 9: 302~307, 2006
- 12) YANAGIHARA, K.; Y. MORINAGA, S. NAKAMURA, *et al.*: Subinhibitory concentrations of telithromycin, clarithromycin, and azithromycin reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coagulase *in vitro* and *in vivo*. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 647~650, 2008
- 13) EWIG, S.; M. RUIZ, T. A. ANTONI, *et al.*: Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159: 1835~1842, 1999
- 14) 笠原 敬, 喜多英二, 小沢綾子, 他: マクロライドはマクロライド耐性肺炎球菌感染症に有用か—病態解析とそれに及ぼすマクロライドの作用—。 *Jpn. J. Antibiotics* 59(Suppl. A): 84~86, 2006
- 15) NAKAMURA, S.; K. YANAGIHARA, N. ARAKI, *et al.*: Efficacy of clarithromycin against experimentally induced pneumonia caused by clarithromycin-resistant *Haemophilus influenzae* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 757~762, 2010
- 16) 吉田英生, 古田隆久: マクロライド系抗生物質の体内動態の特徴比較—ラットにおける Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin 及び Erythromycin-stearate の組織内濃度—。 *Jpn. J. Antibiotics* 52: 497~503, 1999
- 17) McCARTY, J. M.: Clarithromycin in the management of community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 22: 281~294, 2000
- 18) 佐藤泰昌, 三嶋廣繁, 早崎 容, 他: 子宮留膿症に対するクラリスロマイシン少量長期投与療法の効果。 *Jpn. J. Antibiotics* 53(Suppl. A): 109~111, 2000
- 19) 迎 寛: ヒト, 微生物, 薬剤を考えた呼吸器感染症治療の新たな治療戦略—マクロライドの新作用を中心として—。 *診療と新薬* 47: 985~992, 2010