

気管支拡張症に対するマクロライド系抗菌薬の適正使用のお願い

日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

2025 年 4 月 24 日

1. はじめに

気管支拡張症は、気道の不可逆的な拡張と慢性的な炎症を特徴とする疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰の貯留、頻回の急性増悪を主症状とする。近年の疫学調査により、本疾患の有病率は増加傾向にあり^{1,2)}、高齢化の進行とともにさらなる患者数の増加が予測されている。特に急性増悪の頻度は患者の予後に大きく影響を与えるため、その管理が重要な課題となる。

マクロライド系抗菌薬は、本来は細菌感染症に対する抗菌薬として開発されたが、その後、抗炎症作用や免疫調節作用を有することが明らかとなり、気管支拡張症を含む慢性気道疾患の管理に応用されるようになった。過去のランダム化比較試験 (RCT) およびメタアナリシスの結果^{3~7)} から、少量長期投与が気管支拡張症の急性増悪頻度を低減することが示されており、一定の条件下での投与が推奨されている。しかしながら、長期使用に伴うマクロライド耐性菌の増加⁵⁾や、副作用のリスク^{3~5)} が指摘されており、その適応については慎重な検討が必要である。

2. マクロライドの作用機序と臨床的有効性

マクロライド系抗菌薬は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。これに加え、抗炎症作用として好中球の遊走抑制、サイトカイン産生抑制、粘液分泌調整などが報告されている^{6,8)}。さらに、気道上皮細胞に対する免疫調節作用を通じて、慢性炎症の進行を抑制する可能性が指摘されている⁹⁾。

臨床的には、複数の研究結果がマクロライド長期投与の有効性を示し、海外からガイドラインが発出されている^{10~12)}。最近のシステマティック・レビューに依れば、マクロライド系抗菌薬の投与は増悪の頻度の減少、初回増悪までの期間の延長が期待できる¹³⁾。エリスロマイシンに特化すると、エリスロマイシンを 12 か月間投与した群において、プラセボ群と比較して急性増悪の発生率が有意に低下したこと、また、特に *Pseudomonas aeruginosa* 感染例において急性増悪に対して低減効果が高いとされることが報告されている⁵⁾。

3. 適正使用のための推奨事項

気管支拡張症に対するマクロライド系抗菌薬の適正使用を考える上で、現時点では適応外使用であることを熟慮した適応の明確化が重要である¹⁰⁾。現在のエビデンスに基づく、急性増悪を認めた既往のある患者に対して、他の治療法（気道クリアランス療法、理学療法など）で十分な管理が困難な場合に適応を考慮すべきである。また、投与期間については、6 か月以上の継続が有効と示されている論文¹²⁾もあるが、不必要な長期使用を避けるため、

定期的な評価を行いながら治療の継続を判断することが求められる⁹⁾。

一方で、マクロライド耐性菌の出現を防ぐため、不適切な投与は厳に慎む必要がある。特に、*Pseudomonas aeruginosa* 感染例や明確な適応のない症例において他療法の検討が望ましい。さらに、副作用として消化器症状、肝機能障害、QT 延長による心血管リスク、聴覚障害などが報告されており¹³⁻¹⁵⁾、これらのモニタリングも適正使用の観点から不可欠である。

また、本邦では非結核性抗酸菌症患者数が増加し、診断未確定の患者が気管支拡張症あるいは慢性下気道疾患患者に潜在している可能性が高い。欧米のガイドラインではアジスロマイシンの投与について記載されているが、精査を十分に行わず、安易にクラリスロマイシン、アジスロマイシンをエリスロマイシン®・エリスロシン®の代替薬剤として用いる事は、患者の予後を悪化させる可能性がある。

4. エリスロマイシン®、エリスロシン®供給状況

現在、エリスロマイシン®およびエリスロシン®の供給に関し、一部の医療機関において処方が困難となる事例が報告されている。本学会では、この状況を踏まえ、製薬企業への調査を実施した。

A 社は電話での聞き取りであるが、昨年比 120%程度の流通量に回復しているものの、1 月は 12 月の出荷増加の反動で出荷量が減少。公式には「出荷調整中」として報告していることが説明された。

B 社は対面で以下を聴取した。2022 年の減産以降増産は行っていないが一定の生産量を維持している。しかし、現状は出荷調整を実施している。なお、原薬はブルガリアで生産されており、今後の供給が不安定であり、他の感染症関連学会とともに打開策を検討中である。

いずれの製薬会社も在庫は保持せず、生産と販売を同期させている。この結果から、エリスロマイシン®およびエリスロシン®の供給量は今後増加する見込みは少なく、むしろ減産の方向に動く可能性もある。

5. 学会としての今後推進すべき対応方針

1. 適正使用の啓発

気管支拡張症に対するマクロライド系抗菌薬長期投与の適応を明確にし、適正な投与が行われるよう啓発を行う。

2. AMR（抗菌薬耐性）対策の推進

不適切な抗菌薬投与を防ぎマクロライド系抗菌薬の消費量を減らすため、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会を中心に、他の感染症関連学会と協調し、手引きの見直しを行う。

3. 供給安定化に向けた関係機関との連携

行政および製薬企業と連携し、安定供給に向けた働きかけを強化する。

6. おわりに

マクロライド系抗菌薬の少量長期投与は、気管支拡張症の急性増悪抑制に有効な治療法であり、特定の患者群においては予後改善が期待される。しかし、その使用は慎重に適応を判断し、耐性菌リスクや副作用管理を考慮した適正使用が求められる。今後、さらなる研究による長期的な安全性評価や、新たな治療選択肢の確立が期待される。

注) 本学会としては、引き続き最新の情報を収集し、会員の皆様へ適宜ご報告してまいります。何かご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

参考文献

- 1) Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016; 47:186-93.
- 2) Morimoto K, Iwai K, Yoshiyama T, et al. Epidemiological characteristics of nontuberculous mycobacteriosis and bronchiectasis: comparative study using national mortality statistics from 1970 to 2015 in Japan. *ERJ Open Res*. 2023; 9:00424-2022.
- 3) Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380:660-7
- 4) Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 ;309:1251-9.
- 5) Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 ;309:1260-7.
- 6) Maekawa T, Tamura H, Domon H, et al. Erythromycin inhibits neutrophilic inflammation and mucosal disease by upregulating DEL-1. *JCI Insight*. 2020;5: e136706.
- 7) Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019; 7:845-854.
- 8) Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S. Effect of long-term, low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the 'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with

- nasal polyposis. J Laryngol Otol. 2012; 126:495-502.
- 9) Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:479-503.
- 10) Hill AT, Pasteur M, Cornford C, et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. Prim Care Respir J. 2011;20:135-40.
- 11) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50:1700629.
- 12) Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) position statement on chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children, adolescents and adults in Australia and New Zealand. Respirology. 2023;28:339-349
- 13) Nakagawa N, Ito M, Asakura T, et al. Efficacy and safety of long-term macrolide therapy for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. Respir Investig. 2024;62:1079-1087.
- 14) 医薬品インタビューフォーム：エリスロマイシン錠 200mg 「サワイ」
(https://med.sawai.co.jp/file/pr22_42.pdf).
- 15) 医薬品インタビューフォーム：エリスロシン®錠 100mg、エリスロシン®錠 200mg, エリスロシン®ドライシロップ 10%、エリスロシン®ドライシロップ W20%, エリスロシン®W 顆粒 20%
(<https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6141001R1120>).

以上