



東北大学



平成 23 年 10 月 7 日  
東北大学大学院医学系研究科

COPD（慢性閉塞性肺疾患）を含む好中球性炎症性気道疾患にクラリスロマイシンの  
使用が認められる  
ー重症 COPD 治療法の開発ー

「好中球性炎症性気道疾患」として、マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシン（図 3）の使用を認める通達が、平成 23 年 9 月 28 日付で 厚生労働省から発表されました。山谷睦雄東北大学教授らが作成委員として改定した日本呼吸器学会 COPD（慢性閉塞性肺疾患）ガイドライン第 3 版が参考資料として採用されており、同教授らが開発してきた COPD に対する使用が認められました。治療効果は欧米の研究でも追認されており、その症状の改善や死亡率の減少などが期待されます。今後、工藤翔二日本医科大学名誉教授が COPD に先行して開発した、び慢性汎細気管支炎における使用を含め、疾患範囲や用法用量の調整が行われると予想されます。

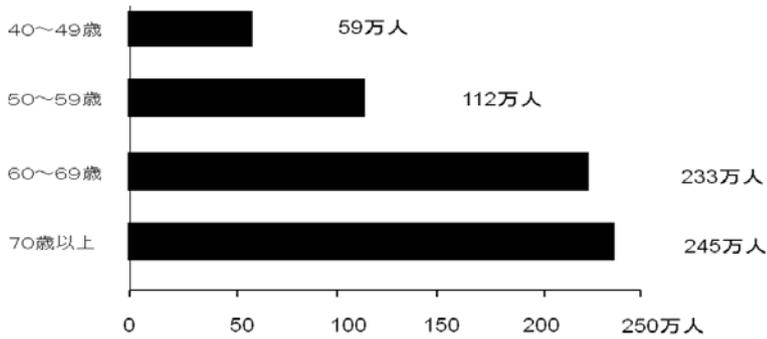
#### 【研究内容および承認までの経緯】

1. COPD（慢性閉塞性肺疾患）やび慢性汎細気管支炎などの「好中球性炎症性気道疾患」は息切れや痰の増加で症状の悪化や死亡の原因となる。COPD は日本において患者数が急激に増加し、500 万人を超えると推定されている（図 1、参考論文 1）。
2. 工藤翔二日本医科大学名誉教授（現在 複十字病院院長）らはマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン）の内服によって症状が改善したび慢性汎細気管支炎患者を発見し、以降の調査でエリスロマイシン内服による生存率の改善を 1998 年のアメリカ胸部疾患学会雑誌に報告した（図 2、参考論文 2）。
3. マクロライドは抗菌薬としてこれまで適応が認められており、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンが国内の呼吸器科で主に使用されている（図 3）。
4. COPD は細菌やウイルス感染で症状が悪化する。好中球性炎症を生じ、気道の浮腫や喀痰の増加が悪化の機序とされている（図 4）。そのため、び慢性汎細気管支炎と COPD 悪化の機序が類似していることを着目して、矢内勝石巻赤十字病院呼吸器科部長や東北大学大学院先進感染症予防学寄附講座山谷睦雄教授、鈴木朋子埼玉医科大学呼吸器内科講師らは、エリスロマイシンの臨床効果を石巻赤十字病院と当時の東北大学老年科の多施設研究で見出し 2001 年のアメリカ胸部医師会雑誌（Chest）に報告した（図 5、参考論文 3）。
5. 続いて、山谷睦雄および工藤翔二らは日本国内の多施設の患者を対象に全国調査で検証した。その結果、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンの内服により、症状の悪化する患者数および悪化が元で入院する患者数の減少を明らかにし、アメリカ老年病学会雑誌に 2008 年に報告した（図 6、参考論文 4）。同様のエリスロマイシンの COPD 悪化抑制効果はイギリスの研究でも追認され、2008 年のアメリカ胸部疾患学会雑誌に報告された（図 7、参考論文 5）。この結果を踏まえ、2009 年の日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版ではマクロライドの COPD 悪化（増悪）抑制作用が記載された。
6. これらのマクロライドによる COPD 悪化抑制効果は 2011 年 8 月にニューイングランドジャーナルオブメディスンに大規模研究として欧米の研究者からも報告され、アジスロマイシンの増悪抑制効果として追認されている（参考論文 6）。
7. 今回の通達はクラリスロマイシンの、COPD 増悪に対するこれらの学術的な薬理効果が認められたもの

と理解される。COPD の治療に先行して工藤名誉教授の開発した、び慢性汎細気管支炎における使用など、「好中球性炎症性気道疾患」に該当する疾患範囲やクラリスロマイシンの用法用量の調整が行われると予想される。

図1 年齢別 COPD 患者数 (推定値) <参考論文 1 をもとに作成>

### 年齢別 COPD 患者数 (推定値)



Fukuchi, Y. et al.: *Respirology* 9: 458, 2004.

日本人の500万人以上がCOPDと推定

図2 び慢性汎細気管支炎調査の結果 <参考論文 2 をもとに作成>

### 工藤翔二らの実施したび慢性汎細気管支炎調査の結果

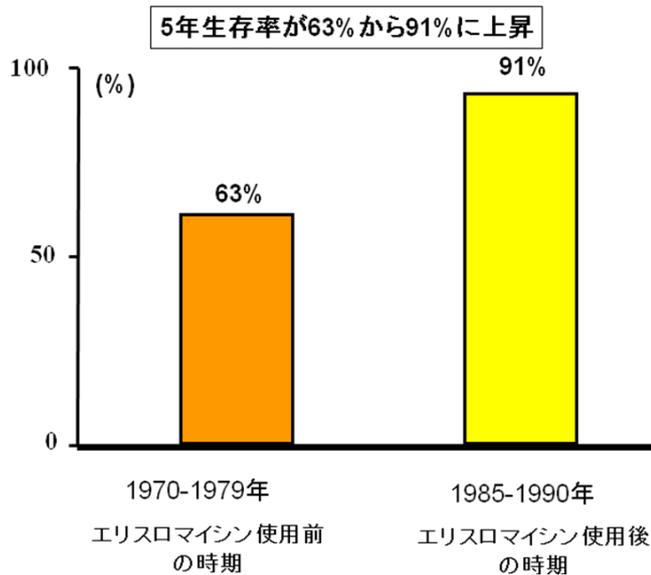
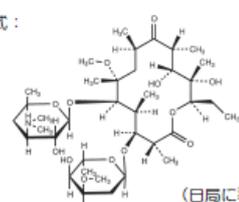


図3 クラリスロマイシン

**クラリスロマイシン**

一般名：クラリスロマイシン (JAN)  
clarithromycin (JAN, INN)

化学名：(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*R*)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

構造式：  
  
(日局に準拠)

**効能・効果(1)**

1. 一般感染症  
(適応菌種)  
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属  
(適応症)  
●表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症  
●外傷・熱傷及び手術創等の二次感染  
●肛門周囲膿瘍  
●咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染  
●尿道炎  
●子宮頸管炎  
●感染性膣炎  
●中耳炎、副鼻腔炎  
●歯肉組織炎、歯冠周囲炎、歯炎

---

**効能・効果(2, 3)**

2. 非結核性抗酸菌症  
(適応菌種)  
本剤に感性のマイコバクテリウム属  
(適応症)  
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症  
(適応菌種)  
本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ  
(適応症)  
胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

日本の呼吸器科で使用されている主なマクロライド系抗菌薬

1. クラリスロマイシン (製品名：クラリス、クラリシッド)
2. エリスロマイシン (製品名：エリスロシン)
3. ロキシスロマイシン (製品名：ルリッド)
4. アジスロマイシン (製品名：ジスロマック)

図4 COPD悪化(増悪)の仕組み

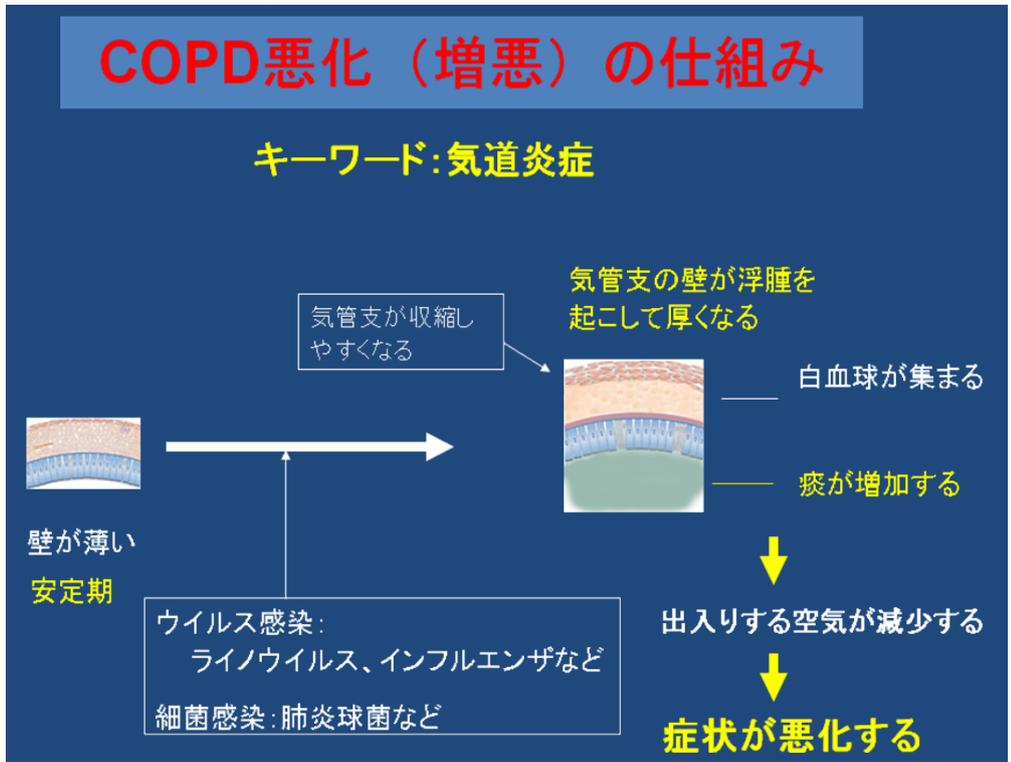


図5 エリスロマイシンによる COPD 増悪抑制作用 <参考論文3をもとに作成>

矢内勝石巻赤十字病院呼吸器科部長や東北大学大学院先進感染症予防学寄附講座山谷睦雄教授、鈴木朋子埼玉医科大学呼吸器内科講師らは、石巻赤十字病院および当時所属した東北大学老年科の多施設研究でエリスロマイシンによる COPD 増悪抑制作用見出し 2001 年のアメリカ胸部医師会雑誌 (Chest, 2001) に報告した。1 年間の調査における総増悪患者数および重症増悪患者数が、気管支拡張薬治療に加えたエリスロマイシンの追加内服で減少した。

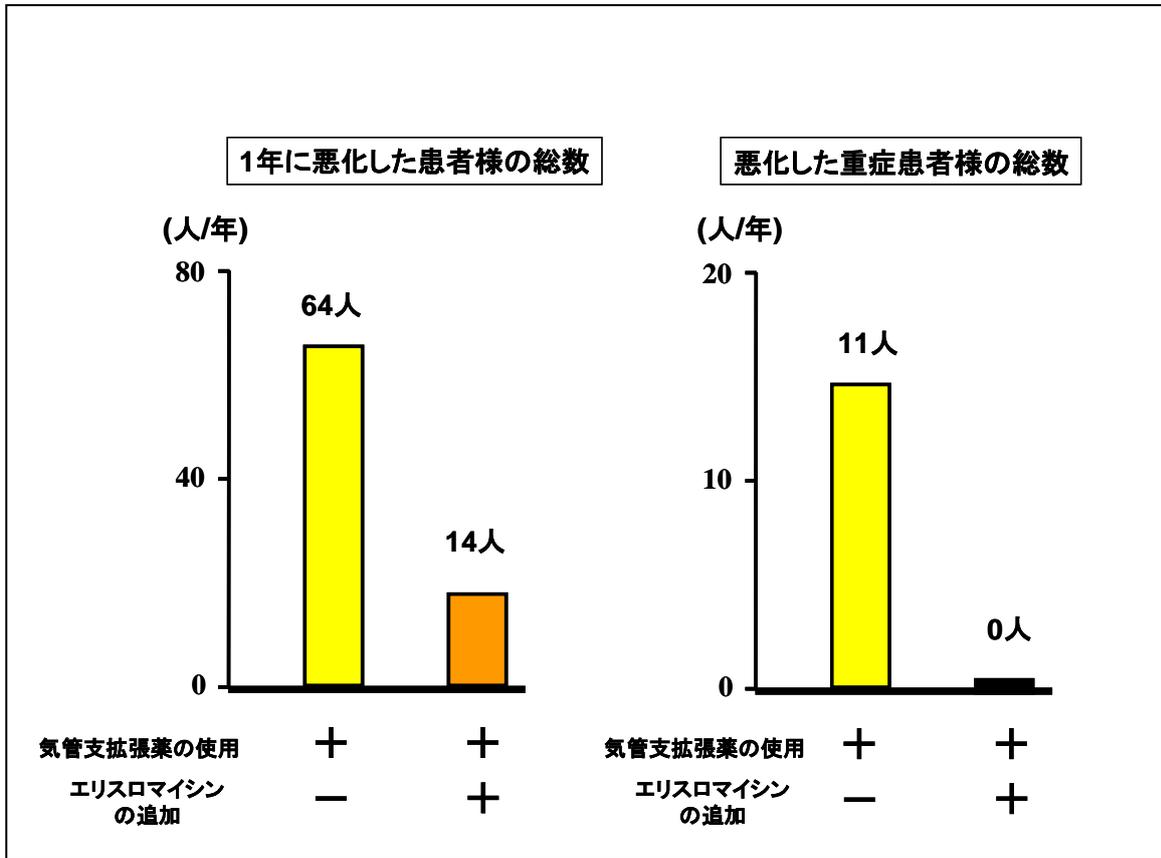


図6 クラリスロマイシンあるいはエリスロマイシンによる COPD 増悪抑制作用 <参考論文4より作成>

山谷睦雄および工藤翔二らは日本国内の多施設の患者を対象に全国調査で検証した。その結果、気管支拡張薬の治療に加えたエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンの内服により、症状の悪化する患者数および悪化が元で入院する患者数の減少を明らかにし、アメリカ老年病学会雑誌に 2008 年に報告した。

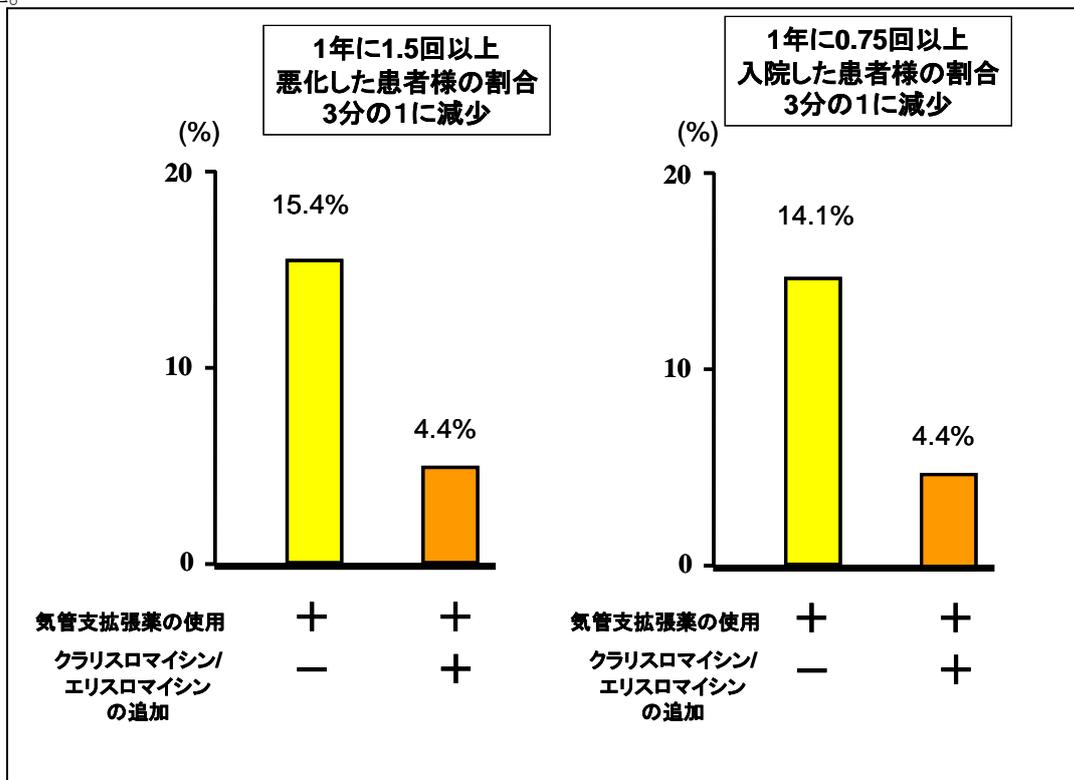


図7 増悪しない COPD 患者の割合 — エリスロマイシン内服で増加— <参考論文5より作成>

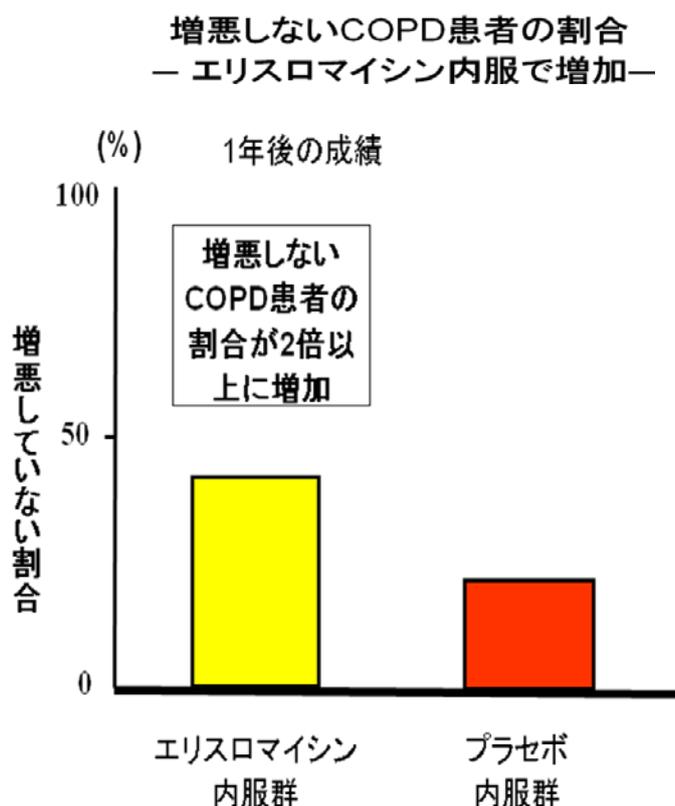
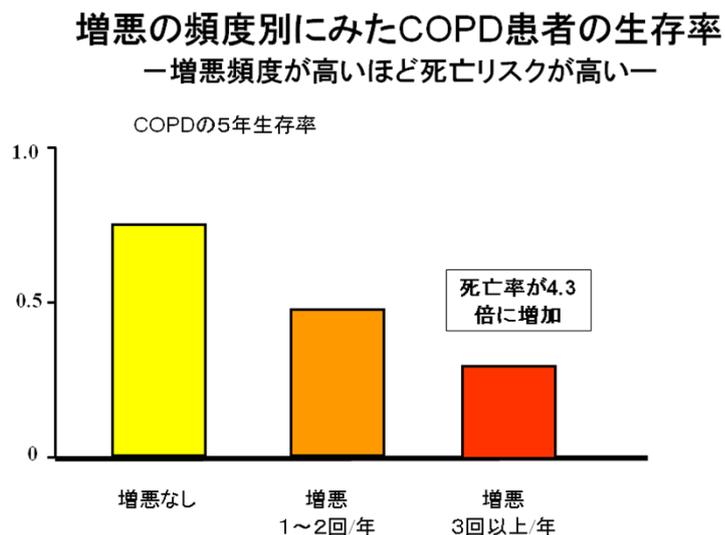


図8 増悪の頻度別にみた COPD 患者の生存率 <参考論文7をもとに作成>



#### 【用語説明】

##### 1) COPD (慢性閉塞性肺疾患)

日本人では主に喫煙で生じる慢性の呼吸器疾患。気管支の病変を主体とする非肺気腫型 COPD (これまで慢性気管支炎とよばれていた) と、肺泡が破壊される肺気腫型 COPD (これまで慢性肺気腫とよばれていた) とに分類され、同一患者の肺内で様々な程度で混在する。気管支の炎症や喀痰による空気の流れの低下、および肺泡減少による酸素の取り込み減少によって生ずる体動時呼吸困難や咳、痰が主症状。

## 2) COPD 増悪

定義は次の2項目が該当する場合をさす。

1. 呼吸困難、咳、喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化
2. 安定期の治療内容の変更を要する状態

[日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版、2009年]

すなわち、症状が悪化して治療法を変更しなければならない状態をさす。

症状の悪化とともに、増悪を繰り返す患者では死亡率が高まる報告があり（図8、参考論文7）、治療法や予防法の確立が求められている。

## 3) マクロライド系抗菌薬

単に「マクロライド」とも呼称される。抗菌薬の1種：クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシンなどが呼吸器科では使用される。

## 4) 好中球性炎症性気道疾患

今回の通達に含まれる疾患範囲は今のところ示されていない。一般的に、白血球の1種である好中球が気道に炎症を生じる疾患。び慢性細気管支炎、COPD、気管支拡張症などが呼吸器科では考えられる。また、耳鼻咽喉科では慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎もマクロライド系抗菌薬の有効性が報告されている。

## 参考論文

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study (日本における COPD の疫学調査). *Respirology* 9: 458-465, 2004.
2. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin (低容量エリスロマイシンで治療したび慢性汎細気管支炎患者の生存率改善). *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1829-1832, 1998.
3. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, Sasaki H. Erythromycin and common cold in COPD (COPD 患者におけるエリスロマイシンと感冒に関する研究). *Chest* 120: 730-733, 2001.
4. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, Mikasa K, Kadota J, Kudoh S. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in COPD in Japan: a retrospective multicenter analysis (日本の COPD 患者におけるマクロライド抗菌薬の増悪および入院の抑制効果: 後ろ向き多施設解析). *J Am Geriatr Soc* 56: 1358-1360, 2008.
5. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Longterm erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (長期間のエリスロマイシン治療は COPD 増悪の減少に関与する). *Am J Respir Crit Care Med* 178: 1139-1147, 2008.
6. Albert RK, Connett J, Bailey WC., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD (COPD 増悪予防に対するアジスロマイシンの有効性). *New England Journal of Medicine*. 365: 689-698, 2011.
7. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD 患者における重症増悪と死亡に関する研究). *Thorax* 60: 925-931, 2005.

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座

教授 山谷 睦雄 (やまや むつお)

電話番号: 022-717-7184

Eメール: myamaya@med. tohoku. ac. jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号: 022-717-7908

ファックス: 022-717-8187

Eメール: f-nagami@med. tohoku. ac. jp