

教育講演 1

マクロライド抗生物質のCOPD急性増悪予防効果および
ライノウイルス感染抑制効果

山谷陸雄

はじめに

呼吸器ウイルス感染は感冒や気管支炎、肺炎などを生じ、発熱、咳、痰、咽頭痛などの症状を引き起こす。さらに、ウイルス感染は副鼻腔炎、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や気管支喘息の発症や急性増悪を生じ、二次性の細菌感染が症状を悪化させる。気道におけるアレルギー性疾患の1つである気管支喘息の機序については、ウイルス感染が気道傷害を生じ、末梢神経が刺激されやすくなったり、 β 受容体機能低下がもたらされるとの報告がある^{1,2)}。気管支喘息やCOPDを悪化、発症させるウイルスのうち、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノウイルスは年齢を問わず感染する。RS (respiratory syncytial) ウイルスは新生児、幼小児に好発するといわれていたが、最近では高齢者の感染も報告されている³⁾。ライノウイルスは成人とくに老壮年者に好発し、気道傷害が弱い特徴がある。ライノウイルスを含む気道ウイルス感染による気道炎症の機序や気道収縮、喀痰分泌の関与についての知見が加わってきた⁴⁻⁶⁾。これらの気道炎症が気管支喘息やCOPDの発症・増悪に関係すると理解されている。

ライノウイルスは100種類以上の血清型があるため、有効なワクチンはこれまで開発が困難であった。また、ライノウイルスの感染病態の解明が遅れていたために、ライノウイルス感染を阻止する医薬品の開発がなされていなかった。マクロライド抗生物質であるエリスロマイシンは抗菌作用のほかに、炎症性サイトカインや接着分子ICAM-1の合成を低下させて気道炎症を鎮めるとの報告が最近なされている。Major typeライノウイルスは接着分子ICAM-1を感染受容体として細胞に付着・感染し、細胞内に侵入するが、一部分は酸性

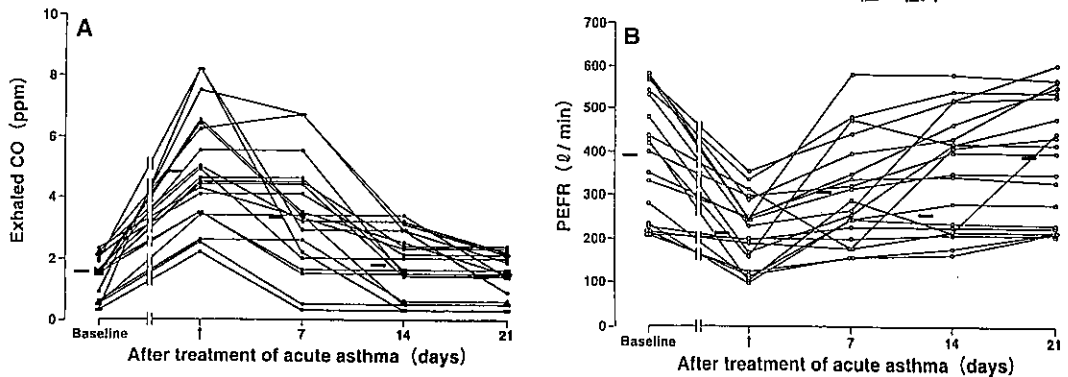
エンドゾームを通過してライノウイルスRNAが細胞内に移動する。Minor typeライノウイルスは低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受容体への結合を介して細胞に感染し、酸性エンドゾームを通過してライノウイルスRNAが細胞内に移動することが知られている^{7,8)}。マクロライド抗生物質の一種であるパフィロマイシンは酸性エンドゾームのpHをアルカリ側に変化させるために、ライノウイルスなどの細胞内移動を阻止することが最近になって、気道上皮以外の細胞を用いた研究で明らかにされていた⁹⁾。しかし、臨床的に広く用いられているマクロライド抗生物質であるエリスロマイシンの気道上皮細胞におけるライノウイルス感染抑制効果は不明であった。私達はマクロライド抗生物質エリスロマイシンのライノウイルス感染抑制作用について、培養ヒト気管上皮細胞を用いて明らかにした¹⁰⁾。

また、COPD患者に生ずる呼吸不全の多くがライノウイルスなどの呼吸器ウイルス感染で惹起される。エリスロマイシンを内服したCOPD患者の風邪の回数と急性増悪の回数について調べ、エリスロマイシンのCOPDにおける風邪予防効果を明らかにした¹¹⁾。本稿において、ウイルス感染によるCOPD急性増悪の機序マクロライドによるCOPDの急性増悪の予防効果、ライノウイルス感染抑制作用につき、私達の研究を紹介したい。

ウイルス感染による気管支喘息およびCOPD増悪：ライノウイルス感染の役割

ウイルス感染と気管支喘息増悪あるいはCOPD急性増悪の関係は種々の報告がなされている¹²⁻¹⁵⁾。Minorらの研究では3歳から60歳までの49名の気管支喘息患者のうち、呼吸器感染症状128

図1. インフルエンザ感染による呼気一酸化炭素濃度上昇とピークフロー値の低下



インフルエンザ感染による高齢者気管支喘息において、呼気一酸化炭素 (CO) 濃度は上昇し (A)、ピークフロー値 (B) は逆に低下する (矢印)¹⁴⁾。

件中43件において病原微生物を認め、19件で喘鳴が発生した¹²⁾。19件中2件は細菌が、17件はウイルスが同定された。ライノウイルスが最も多く、他にA型インフルエンザ、RSウイルスも認めた。Nicholsonらが138名の成人(19~46歳)喘息患者を対象に行った研究では感冒症状250件中233件(89%)に喘息症状が関係した¹³⁾。病原体検索を行った229検体中114検体に非細菌性感染を認めた。ライノウイルスが最も多く、コロナウイルス、B型インフルエンザ、RSウイルス、パラインフルエンザ、クラミジアなども同定された。また、感冒症状発生とともにピークフロー値は低下して2~3日後に最低値となり、以後感冒発生前の値に回復する¹³⁾。このように、呼吸器ウイルスのうちでもライノウイルスはCOPDや気管支喘息増悪に関係するウイルスの中心になっている。呼吸器ウイルス感染と気管支喘息増悪に関して、私たちの調査でもインフルエンザ感染時のピークフロー値の低下を高齢者気管支喘息で認めている¹⁴⁾。(図1)このように、呼吸器感染による気管支喘息やCOPDの増悪はウイルス感染で生じ易く、ライノウイルス感染が多い。インフルエンザは冬季の流行時に重要になってくる。

ライノウイルス感染によるヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞のサイトカイン、モノカイン、ICAM-1合成

ライノウイルスは気道へのヒスタミンやキニン

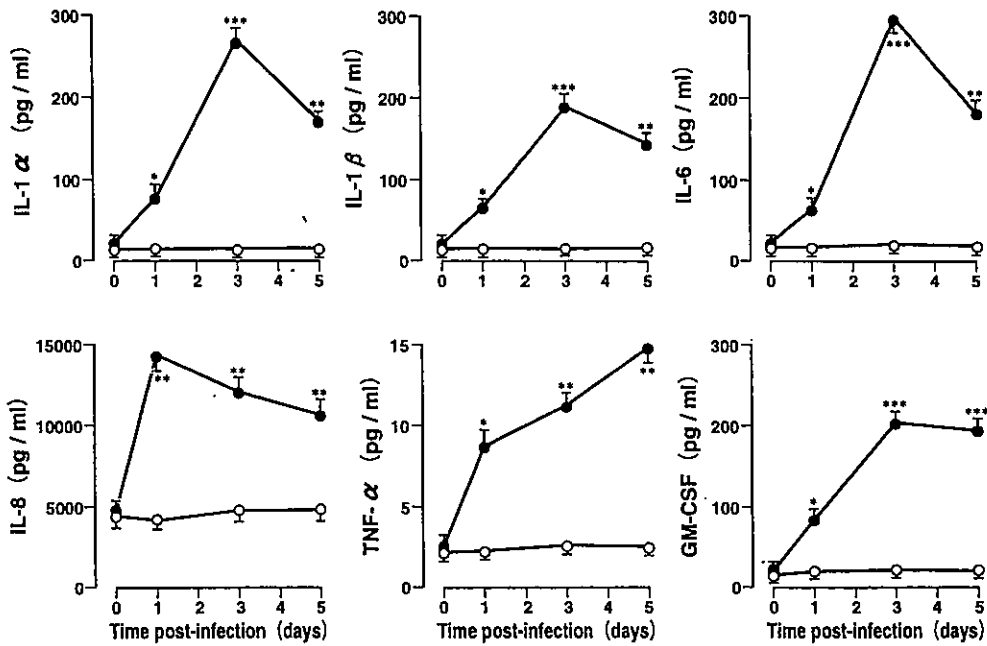
の放出を促すため、気道構成細胞や炎症細胞を刺激する作用があると知られていたが、詳細は不明であった。私たちはライノウイルス感染の最初の標的細胞である気道上皮細胞の機能に対する作用を調べた。

剖検ヒト気管上皮および粘膜下腺細胞をこれまでに発表してきた方法で培養した^{16~18)}。試験管に気管上皮細胞および気管粘膜下細胞をconfluentに培養して、ライノウイルスを60分感染させて、培養液に放出される炎症性サイトカインおよびモノカインを測定した。また、細胞接着分子ICAM-1合成を調べた。この結果、気管上皮細胞ではIL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF (tumor necrosis factor)- α の培養液濃度が増加した。また、気管粘膜下腺細胞からはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、およびTNF- α の放出が増加した(図2)。細胞接着分子ICAM-1合成もmRNAレベルおよび蛋白レベルで増加した。また、低比重リポ蛋白(LDL)受容体合成も増加した¹⁹⁾。ライノウイルス感染に伴って転写因子NF- κ Bが増加するため、サイトカインやICAM-1合成にこれらの転写因子の関与が示唆された^{10, 19, 20)}。

ライノウイルスによる気道上皮ムチン合成

喀痰増加は気管支喘息増悪の主要な症状である²¹⁾。実験的なライノウイルス感染は喀痰増加をもたらすが²²⁾、喀痰の主成分であるムチン合成に対するライノウイルスの作用は不明であった。培

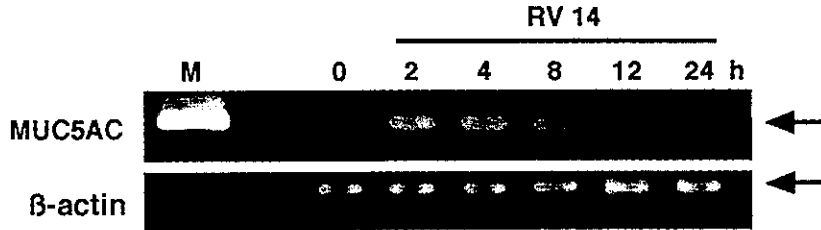
図2. ライノウイルス感染による培養ヒト気管粘膜下腺細胞のサイトカイン合成増加



ライノウイルス感染後, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α およびGM-CSFが増加する²⁰⁾。

*P<0.05, **<0.01, ***P<0.001: コントロールに対する有意差。

図3. ライノウイルス感染による気道上皮ムチン合成促進



分泌型ムチンMUC5ACのmRNA合成は感染後2~8時間という短時間のうちに促進される。

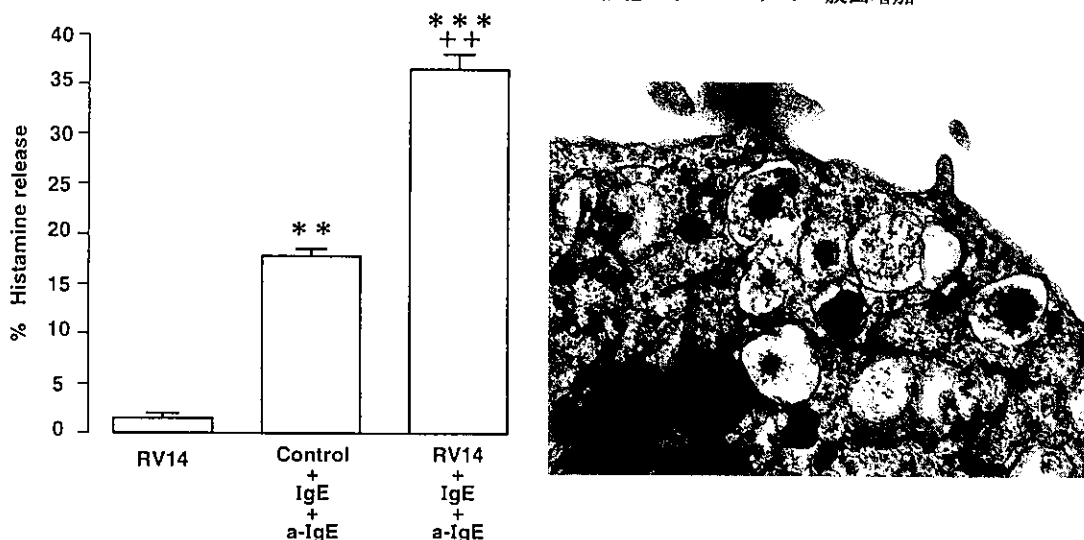
養ヒト気管上皮細胞と粘膜下腺細胞にライノウイルスを感染すると, 分泌型ムチンであるMUC5ACのmRNA合成が感染後数時間で上昇する(図3)。また, 培養液中のムチン放出量も上昇する。ライノウイルス受容体である細胞接着分子ICAM-1に対する抗体で細胞を処理すると, ムチン合成および分泌が増加しないことから, ライノウイルス感染は気道上皮細胞を直接刺激してムチン合成・放出を促進すると考えられる。

ライノウイルス感染による気道傷害

インフルエンザウイルスなどによる気道上皮剥

離などの強い気道傷害に比較して, ライノウイルスは強い気道上皮傷害を引き起こさない。しかし, 培養ヒト気管上皮細胞をインターロイキン(IL)-1 β で刺激して, その上でライノウイルスを感染すると, 気管上皮細胞から放出されるライノウイルスが増加する。このような状態にある上皮細胞を活性酸素で刺激すると, 細胞間隙が拡大する。また, マンニトールなどの物質の透過性も増大する²³⁾。このように, ライノウイルスは細胞の剥離・脱落などの激しい気道上皮傷害は起こさないが, 細胞間隙の拡大といった細胞のバリアー機能低下を生じ, 物質の透過性を増大する。

図4. ライノウイルス感染によるマスト細胞からのヒスタミン放出増加



ライノウイルス感染 (RV14) はマスト細胞 (右図) からのIgEおよび抗IgE抗体 (a-IgE) 刺激によるヒスタミン放出を促進する。** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; ライノウイルス感染からの有意差。++ $p < 0.01$; IgEおよび抗IgE抗体からの有意差²⁷⁾。

ライノウイルス感染によるマスト細胞および気道刺激作用

アトピー型喘息を含む成人にライノウイルスを感染するとヒスタミンに対する気道反応性亢進は粘膜下のリンパ球増加と時期が一致する。気道上皮内の好酸球数も増加し、喘息患者では好酸球数増加が長期間続く²⁴⁾。アレルギー性鼻炎患者にライノウイルスを感染すると、ヒスタミンやメサコリン、抗原に対する気道反応性が亢進し、遅発型反応の頻度も増加する。抗原吸入後の血中ヒスタミン濃度も上昇する。これらの結果はライノウイルス感染が肺マスト細胞や好塩基球からの化学伝達物質の放出を示唆している^{25, 26)}。しかし、ライノウイルスがこれらの細胞を刺激する直接の知見は得られていなかった。私たちはマスト細胞および好塩基球からのヒスタミンおよび炎症性物質を測定し、ライノウイルス感染の効果を調べた²⁷⁾。その結果、ライノウイルス感染そのものは促進作用を認めなかったが、ライノウイルス感染後、IgE + 抗IgE刺激、あるいはPMAやカルシウムイオノフォアール刺激によるヒスタミン放出が促進される(図4)、また、炎症性サイトカイン放出も増加することがわかった。ライノウイルスはリンパ球を

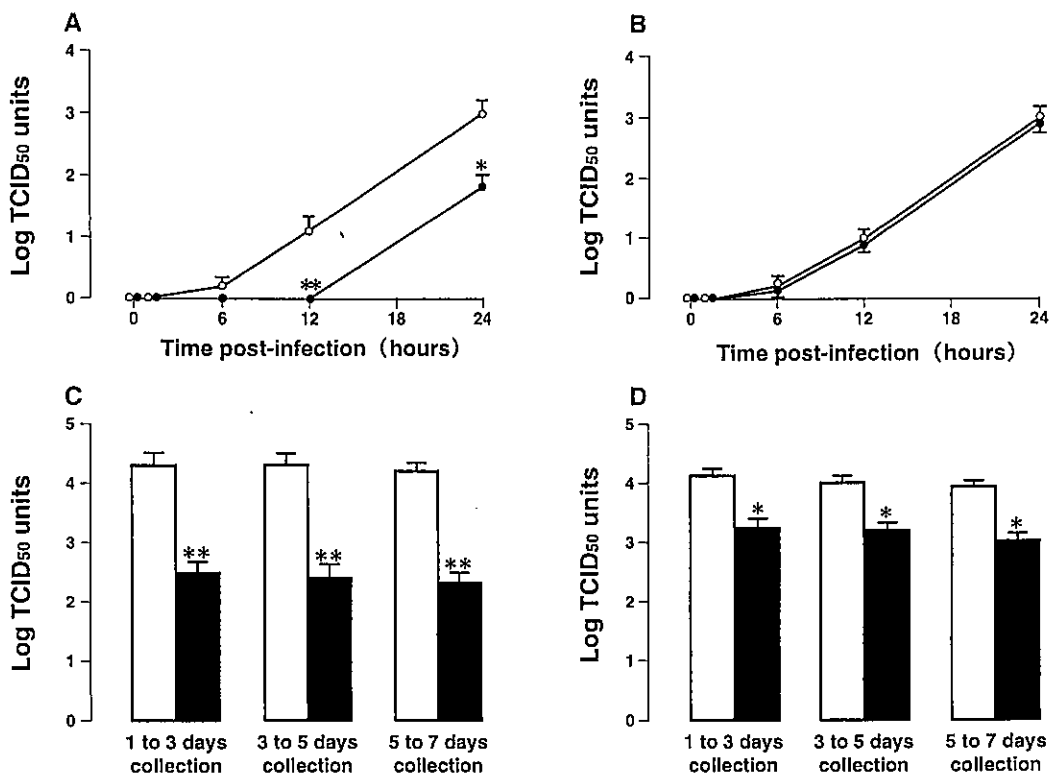
刺激して単球からのインターフェロン分泌を促進することも明らかになっている²⁸⁾。

私たちの結果の他にも、気道炎症を惹起する因子として、SUBAUSTEら⁵⁾は気道上皮細胞BEAS-2Bにライノウイルスを感染させ、インターロイキン6 (IL-6)、IL-8およびGM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)の増加を認めた。このように、ライノウイルスは上皮細胞、炎症性細胞を刺激してサイトカイン合成や化学伝達物質合成を促して、気道への炎症性細胞浸潤や気道反応性亢進と関連すると考えられる。

ライノウイルスの好酸球活性化

好酸球の気管支壁集積はライノウイルスの実験的感染において認められる²⁴⁾。ライノウイルス感染による喘鳴を生じている小児の鼻汁や気管支喘息患者の喀痰ではeosinophil cationic protein (ECP)などの好酸球蛋白の増加が報告されている^{29, 30)}。喀痰中のECPや好酸球の増加は気道過敏性亢進に関係している³⁰⁾。私たちは、ライノウイルス感染がもたらす好酸球活性化を調べた。活性化の指標としてBoyden Chamberを用いた走化性を調べた。好酸球は気管粘膜下腺細胞をライノウイルス感染

図5. 培養液ライノウイルス放出に対するエリスロマイシンの効果



培養液ライノウイルス14型 (A, C) および2型 (B, D) 放出量を測定すると、時間経過で増加する (白丸および白バー)。エリスロマイシン (10mM) でも減少する (黒丸および黒バー)。2型ライノウイルス放出量は24時間以内 (B) では減少せず、エリスロマイシンの抑制効果が弱い。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: ウイルスだけに対する有意差¹⁰⁾。

させた培養上清を用いた。気管粘膜下腺細胞をライノウイルス感染させた培養上清にはRANTESやGM-CSF, IL-8などが増加し³¹⁾。この培養上清で好酸球を刺激すると、好酸球の走化性が亢進する。RANTESやGM-CSFの作用を確かめるため、抗体を培養液に添加すると、亢進した好酸球の走化性が抑制された³¹⁾。このように、ライノウイルスは粘膜下腺細胞から放出される活性化物質を介して好酸球の走化性が促進される。

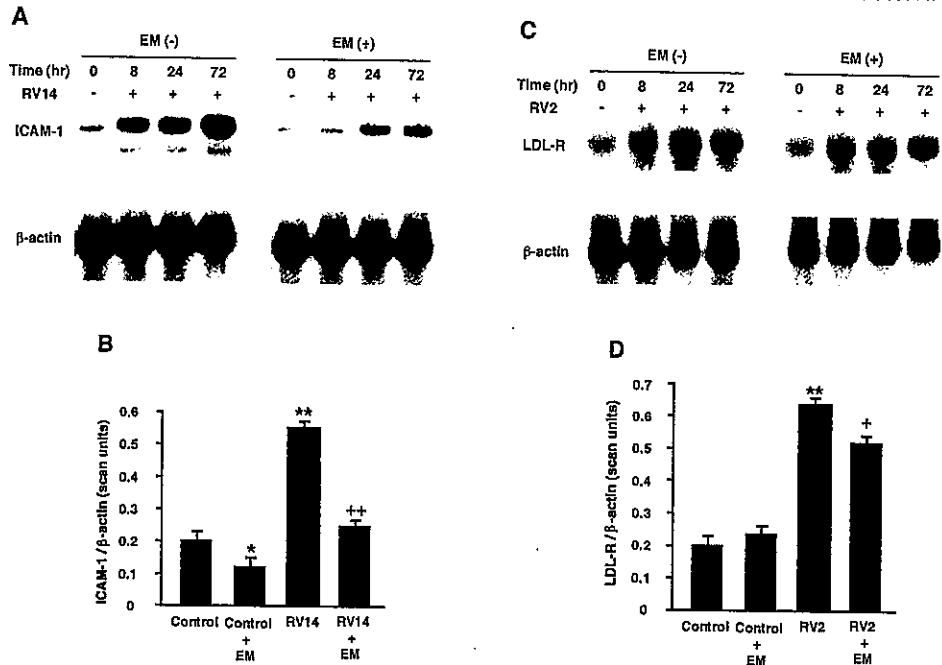
エリスロマイシンのライノウイルス感染抑制効果

ヒト気管上皮細胞培養およびライノウイルス感染は、私たちがこれまで報告してきた方法に従って行った⁶⁾。ライノウイルスはMinor typeの2型とMajor typeの14型ライノウイルスを感染させた。エリスロマイシン10 μ Mをライノウイルス感染前か

ら培養液に加え、ライノウイルスの培養液放出量、ライノウイルス細胞内RNA量、サイトカイン放出量、上皮細胞のICAM-1合成量を測定した。培養液サイトカイン量はELISA法により測定した。上皮細胞ICAM-1はNorthern blot法によりmRNAを定量した。また、ライノウイルスRNAの一部分は細胞内酸性エンドゾームを通過して細胞質に移動するとの報告があるため、細胞を色素LysoSensor Green DND-189でラベルして蛍光顕微鏡を用いて細胞内酸性エンドゾームの数を調べ、エリスロマイシンの効果を検討した。

ヒト気管上皮細胞にライノウイルスを感染させると、培養液ライノウイルス量は時間とともに増加し、3日後にピーク値になる。上皮細胞にエリスロマイシン10 μ Mを感染3日前から作用させると、細胞内ライノウイルスRNA量、培養液ライノ

図6. ヒト気管上皮細胞のライノウイルス感染受容体発現に対するエリスロマイシンの抑制作用



ヒト気管上皮細胞のICAM-1mRNA発現は14型ライノウイルス感染で増加する (A, B)。また、LDL受容体mRNA発現も2型ライノウイルス感染で増加する。ヒト気管上皮細胞のICAM-1発現 (A, B) はエリスロマイシン投与で14型ライノウイルス感染前および感染後に減少する。ヒト気管上皮細胞のLDL受容体発現 (C, D) はエリスロマイシン投与で2型ライノウイルス感染後に減少する。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; コントロールに対する有意差。+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$: ウイルスだけに対する有意差¹⁰⁾。

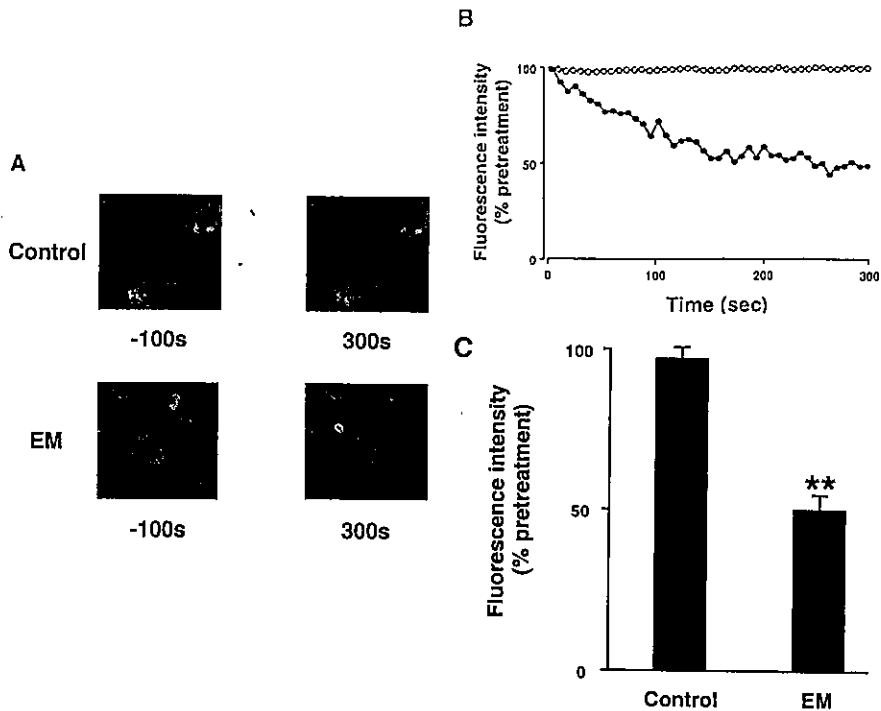
ウイルス量は明らかに減少した (図5)¹⁰⁾。クラリスロマイシンもエリスロマイシンと同等のライノウイルス感染抑制効果を示した³²⁾。また、感染に必要なライノウイルス量はエリスロマイシンの作用で増加した。すなわち、エリスロマイシンによってライノウイルス感染に対する抵抗性が増加した。さらに、エリスロマイシンはライノウイルス感染前の培養液サイトカイン、および感染によって増加する培養液サイトカインともに減少した。上皮細胞ICAM-1およびLDL受容体mRNA発現は、ともにライノウイルス感染で増加した (図6)。エリスロマイシンはライノウイルス感染前のICAM-1mRNAおよびICAM-1蛋白合成も、感染によって増加したICAM-1mRNAおよびICAM-1蛋白合成も共に減少させた (図6)。これに対して、エリスロマイシンはライノウイルス感染前のLDL受容体mRNA発現を抑制しない (図6)。酸性エンドゾームは蛍光色素によって細胞内で顆粒状に染色され

る。エリスロマイシンは蛍光色素で染色した酸性エンドゾームの数も蛍光強度も時間依存的に減少した (図7)。また、炎症性サイトカインやICAM-1合成に関与すると言われている転写因子NF- κ B活性はライノウイルス感染で増加するが、エリスロマイシンは感染前および感染によって増加したNF- κ B活性を、共に抑制した。

エリスロマイシンのCOPD患者における風邪予防効果

COPD患者の風邪および急性増悪の回数に対するマクロライド抗生物質の効果を調べた¹¹⁾。COPD患者 (慢性肺気腫あるいは慢性気管支炎) 109名を2群に分け、エリスロマイシン内服群55名 (男性47名, 女性7名, 平均年齢69.1歳), 非内服群54名 (男性44名, 女性10名, 平均年齢71.7歳) を対象に1997年から12カ月に渡って調査した¹¹⁾。患者の同意を得て、内服群はエリスロマイシン

図7. ヒト気管上皮細胞の酸性エンドゾームに対する抑制作用



ヒト気管上皮細胞の酸性エンドゾームは蛍光色素で顆粒状に染色される (A)。酸性エンドゾームからの緑色蛍光は時間依存性にエリスロマイシンで減少する (B, C)。** $p < 0.01$, コントロールに対する有意差¹⁰⁾。

表1. COPDにおけるエリスロマイシンの風邪および急性増悪予防作用

項目	非内服群 (54名)	エリスロマイシン 内服群(55名)
風邪総数	245	67
急性増悪回数	64	14
急性増悪患者数	30	6
重篤な急性増悪 になった患者数	10	0

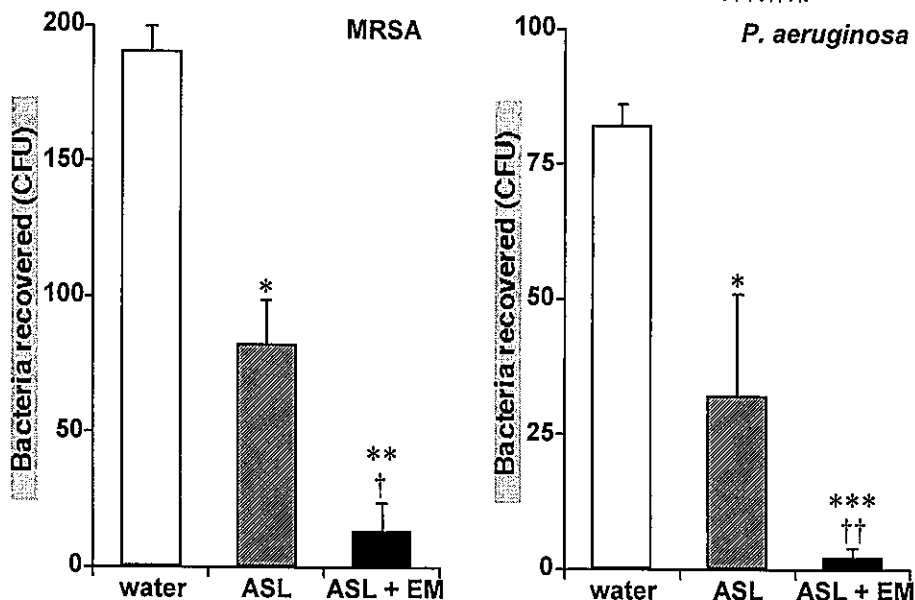
エリスロマイシン内服COPD (内服群) においては風邪の回数および急性増悪を生じた患者数ともに減少する¹¹⁾。

(200~400mg/日) を, 非内服群はリボフラビン (10mg/日) を内服した。

風邪をひく回数はエリスロマイシン内服群の COPD患者で平均1.2回/年, 非内服群のCOPD患者

で平均4.5回/年と, 明らかにエリスロマイシン内服群で減少した ($p < 0.001$)。また, 風邪がもとで急性増悪した患者数もエリスロマイシン内服群の COPD患者で平均 6 名/年 (11%), 非内服群の

図8. MRSAおよび緑膿菌増殖に対するエリスロマイシンの抑制作用



ヒト気管上皮細胞の粘膜側被覆液は細菌増殖を抑制する。エリスロマイシンで処理したヒト気管上皮細胞の粘膜側被覆液は細菌増殖をさらに抑制する。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 洗浄水のみに対する有意差。+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, コントロール細胞の被覆液含有洗浄水に対する有意差。

COPD患者で平均30名/年 (56%) と、明らかにエリスロマイシン内服群で減少した ($p < 0.01$) (表1)¹¹⁾。エリスロマイシン内服群で一名のみ食欲低下, 下痢症状があり, エリスロマイシンを中止したが, ほかの患者には副作用を認めなかった。

エリスロマイシンのヒトベータデフェンシン放出促進効果

ヒト気道上皮細胞は粘膜側にヒトベータデフェンシン (HBD) を合成・放出して, 気道局所における抗菌作用を有すると考えられている³³⁾。先に述べるように, エリスロマイシンはCOPDにおける風邪防止・急性増悪防止作用を有する。急性増悪には細菌感染も関与しているため, エリスロマイシンが気道におけるデフェンシン合成を介して抗菌作用を高めるのではないかと考えて実験を行なった。エリスロマイシンはヒト培養気管上皮細胞におけるヒトベータデフェンシン (HBD)-1, HBD-2及びHBD-3mRNA発現を亢進した。また, ウエスタンブロット法でHBD-1およびHBD-2蛋白合成亢進を確認した。MRSAおよび緑膿菌の増殖

は気管上皮細胞の粘膜側分泌液を含む回収液を添加することで抑制された(図8)。エリスロマイシンで培養した気管上皮細胞の粘膜側分泌液はさらに強い抗菌活性を有した(図8)。この抗菌活性はナトリウム感受性を持つため, ナトリウム感受性を持つHBD-1あるいはHBD-2の抗菌効果が関係していると考えられた。エリスロマイシンは, このように, 気道上皮における抗菌作用を活性化する効果を持つ。

エリスロマイシンのムチン分泌抑制効果

ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞にライノウイルスを感染させると喀痰の構成成分であるムチン合成が亢進する。気管上皮細胞ではMUC2, MUC3, MUC5AC, MUC5B, MUC6のメッセンジャーRNAがライノウイルス感染で増加する。また, 粘膜下腺細胞ではMUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7のメッセンジャーRNAがライノウイルス感染で増加する。また, 培養液中へのMUC5ACおよびムチン総量がライノウイルス感染で増加する。エリスロマイシンを培養液に添加すると, ラ

インフルエンザウイルス感染で増加するMUC5ACおよびムチン総量が減少する。

考 察

ライノウイルス感染によるCOPD急性増悪の機序に関する考察

ライノウイルスは気道上皮細胞・粘膜下腺細胞の炎症性サイトカイン、接着分子ICAM-1合成を亢進する。ライノウイルスの好酸球やリンパ球に対する直接刺激作用の他に、これらの縮因子は好酸球、リンパ球を含む炎症細胞の集簇や活性化を促して気道炎症に関係すると考えられる。ICAM-1は大部分のライノウイルスの受容体であり³⁴⁾、また、LDL受容体は残りのライノウイルスの受容体である¹⁹⁾ため、ライノウイルス感染によるICAM-1およびLDL受容体の増加はライノウイルスの易感染性を引き起こし、気道炎症および気管支喘息の難治化に関与すると思われる。マスト細胞や好酸球などの炎症性細胞の活性化、気道上皮のバリアー機能低下による気道内腔への分泌物の移動、およびムチン過剰分泌もライノウイルス感染がもたらすCOPD急性増悪の機序の一つであると考えられる。また、ライノウイルス感染は肺炎球菌の気道上皮への接着を促進するが、ライノウイルスによる二次性細菌感染の機序に関係すると思われる。

マクロライドによるCOPDの急性増悪の予防に関する考察

私達はマクロライド抗生物質であるエリスロマイシンが培養液ライノウイルス量、細胞内ライノウイルスRNA量が培養ヒト気管上皮細胞において減少することを示した¹⁰⁾。クラリスロマイシンも同様のライノウイルス感染抑制効果を示した。エリスロマイシン前処理はmajor typeライノウイルス感染受容体であるICAM-1合成をメッセンジャーRNAおよび蛋白合成レベルで減少した。エリスロマイシンがライノウイルス感染感受性を低下したため、エリスロマイシンは感染受容体であるICAM-1合成低下を介して14型ライノウイルス感染を抑制した可能性がある。さらに、エリスロマイシンが、他のマクロライド抗生物質であるbafilomycin A1と同様に⁹⁾、培養ヒト気管上皮細胞にお

ける酸性エンドゾーム数を減少させた。したがって、エリスロマイシンはbafilomycin A1を処理したHeLa細胞⁸⁾やヒト気管上皮細胞⁹⁾で観察されたように、14型ライノウイルスの酸性エンドゾームを経由した細胞内侵入も抑制した可能性がある。同様に、エリスロマイシンは2型ライノウイルスの培養液量も減少させた。2型ライノウイルスはLDL受容体を介して気道上皮細胞に感染する¹⁹⁾。エリスロマイシンはLDL受容体合成をライノウイルス感染前に抑制しなかったため、2型ライノウイルス感染抑制はLDL受容体合成減少を介した機序ではなく、酸性エンドゾームを経由した細胞内侵入を抑制して2型ライノウイルス感染が抑制されたと考えられる。

さらに、臨床研究において、エリスロマイシンを内服したCOPD患者では風邪および急性増悪の回数が減少した。気道ウイルス感染によって引き起こされる風邪症候群はCOPD患者の呼吸不全の原因となるため、臨床医にとって克服すべき重要課題であった。また、風邪症候群に引き続く二次性細菌感染は呼吸不全をさらに悪化させ、たびたび致命的になる。ライノウイルスはCOPDの急性増悪を引き起こす気道ウイルス感染の主ウイルスとして知られてきた。ライノウイルス感染阻止のための研究はこれまで種々行われているが、TURNERらの報告では可溶性ICAM-1はライノウイルスに結合して感染能力をなくし、実験的にライノウイルスを感染させた場合の風邪の程度を減弱させた³⁵⁾。このように、これまでの研究でライノウイルス感染を含む風邪に対する種々の薬剤の抑制効果が調べられていたが、現在のところ可溶性ICAM-1がライノウイルスの実験的感染を阻止するとの報告がなされている³⁴⁾。本稿で紹介したように、私たちはエリスロマイシンがCOPDにおける風邪予防効果を明らかにした¹¹⁾。エリスロマイシンはこれまでびまん性汎気管支炎や慢性下気道細菌感染症における患者の予後を劇的に改善することが知られている³⁶⁾。また、気道上皮細胞を用いた研究で明らかにしたように¹⁰⁾、エリスロマイシンは成人の風邪の主起因ウイルスであるライノウイルス感染を抑制して、風邪の引く回数を減少した可能性がある。エリスロマイシンがラ

インフルエンザ感染抑制作用と抗菌物質合成促進、ムチン合成抑制を介してCOPDの風邪と急性増悪を予防した可能性がある。今後、マクロライドの抗菌作用以外の生理活性について、さらに明らかになると期待される。

文 献

- 1) EMPEY D. W., LAITINEN L.A., JACOBS L., GOLD W. M. & NADEL J. A. : Mechanisms of bronchial hyper-reactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113 : 131~139, 1976
- 2) BUCKNER C. K., CLAYTON D. E., AIN-SHOKA A. A., BUSSE W. W., DICK E. C. & SHULT P. : Parainfluenza 3 infection blocks the ability of beta adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated airway smooth muscle. *J. Clin. Invest.* 67 : 376~384, 1981
- 3) ZAMBON M. C., STOCKTON J. D., CLEWLEY J. P. & FLEMING D. M. : Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community case of influenza-like illness : an observational study. *Lancet* 368 : 1410~1416, 2001
- 4) NOAH T. L. & BECKER S. : Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am. J. Physiol.* 265 : L472~L478, 1993
- 5) SUBAUSTE M. C., JACOBY D. B., RICHARDS S. M. & PROUD P. : Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J. Clin. Invest.* 96 : 549~557, 1995
- 6) TERAJIMA M., YAMAYA M., SEKIZAWA K., OKINAGA S., SUZUKI T., YAMADA N., NAKAYAMA K., OHROI T., OSHIMA T., NUMAZAKI Y. & SASAKI H. : Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium : role of ICAM-1 and IL-1b. *Am. J. Physiol.* 273 : L749~L759, 1997
- 7) CASANOVAS J. M., SPRINGER T. A. : Pathway of rhinovirus disruption by soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) : an intermediate in which ICAM-1 is bound and RNA is released. *J. Virol.* 68 : 5882~5889, 1994
- 8) PURCHLA E., KUECHLER E., BLAAS D. & FUCKS R. : Uncoating of human rhinovirus serotype 2 from late endosomes. *J. Virol.* 68 : 3713~3723, 1994
- 9) SUZUKI T., YAMAYA M., SEKIZAWA K., HOSODA M., YAMADA N., ISHIZUKA S., NAKAYAMA K., YANAI M., NUMAZAKI Y. & SASAKI H. : Bafilomycin A1 inhibits rhinovirus infection in human airway epithelium : effects on endosome and ICAM-1. *Am. J. Physiol.* 280 : L1115~L1127, 2001
- 10) SUZUKI T., YAMAYA M., SEKIZAWA K., HOSODA M., YAMADA N., ISHIZUKA S., YOSHINO A., YASUDA H., TAKAHASHI H., NISHIMURA H. & SASAKI H. : Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165 : 1113~1118, 2002
- 11) SUZUKI T., YANAI M., YAMAYA M., SATOH-NAKAGAWA T., SEKIZAWA K. & SASAKI H. : Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 120 : 730~733, 2001.
- 12) MINOR T. E., DICK E. C., BAKER J. W., QUELETTE J. J., COHEN M. & REED C. E. : Rhinovirus and influenza type A infection as precipitants of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133 : 149~153, 1976
- 13) NICHOLSON K. G., KENT J. & IRELAND D. S. : Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br. Med. J.* 307 : 982~986, 1993
- 14) YAMAYA M., SEKIZAWA K., ISHIZUKA S., MONMA M. & SASAKI H. : Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur. Respir. J.* 13 : 757~760, 1999
- 15) SEEMUNGAL T., HARPER-OWEN R., BROWNIK A., MORIC I., SANDERSON G., MESSAGE S., MACCALLUM P., MEADE T. W., JAFFRIES D. J., JOHNSTON S. L. & WEDZICHA J. A. : Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164 : 1618~1623, 2001
- 16) YAMAYA M., FINKBEINER W. E., CHUN C. Y. & WIDDICOMBE J. H. : Differentiated structure and function of cultures from human tracheal epithelium. *Am. J. Physiol.* 262 : L713~L724, 1992
- 17) 山谷睦雄 : 新しいヒト気管上皮培養法。呼吸, 12 : 1238, 1993
- 18) YAMAYA M., FINKBEINER W. E. & WIDDICOMBE J. H. : Ion transport by the cultures of human tracheo-bronchial submucosal glands. *Am. J. Physiol.* 261 : L485~L490, 1991
- 19) SUZUKI T., YAMAYA M., KAMANAKA M., JIA Y. X., NAKAYAMA K., HOSODA M., YAMADA N., NISHIMURA H., SEKIZAWA K. & SASAKI H. : Type 2 rhinovirus infection of cultured human tracheal epithelial cells : role of LDL receptor. *Am. J. Physiol.* 280 : L409~L420, 2001
- 20) YAMAYA M., SEKIZAWA K., SUZUKI T., YAMADA N., FURUKAWA M., ISHIZUKA S., NAKAYAMA K., TERAJIMA M., NUMAZAKI Y. & SASAKI H. : Infection of human respiratory submucosal glands with rhinovirus : effects on cytokine and ICAM-1 production. *Am. J. Physiol.* 277 : L362~L371, 1999
- 21) OPENSHAW P. J. & TURNER-WARWICK M. : Observations on sputum production in patients with variable airway obstruction : implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis. *Respir. Med.* 83 : 25~31, 1989
- 22) YUTA A., DOYLE W. J., GAUMOND E., ALI M.,

- TAMARKIN L., BARANIUK J. N., VAN DEUSEN M., COHEN S. & SKONER D. P. : Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am. J. Physiol.* 274 : L1017~L1023, 1998
- 23) OHROI T., YAMAYA M., SEKIZAWA K., YAMADA N., SUZUKI T., TERAJIMA M., OKINAGA S. & SASAKI H. : Effects of rhinovirus infection on hydrogen peroxide-induced alterations of barrier function in the cultured human tracheal epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 241~248, 1998
- 24) FRAENKEL D. J., BARDIN P. G., SANDERSON G., LAMPE F., JOHNSTON S. L. & HOLGATE S. T. : Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 : 879~886, 1995
- 25) LEMANSKE R. F., Jr., DICK E. C., SWENSON C. A., VRTIS R. F. & BUSSE W. W. : Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J. Clin. Invest.* 83 : 1~10, 1989
- 26) CALHOURN W. J., SWENSON C. A., DICK E. C., SCHWARTZ L. B., LEMANSKE R. F., Jr., BUSSE W. W. : Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 : 1267~1273, 1991
- 27) HOSODA M., YAMAYA M., SUZUKI T., YAMADA N., KAMANAKA M., SEKIZAWA K., BUTTERFIELD J. H., WATANABE T., NISHIMURA H. & SASAKI H. : Effects of rhinovirus infection on histamine and cytokine production by cell lines from human mast cells and basophils. *J. Immunol.* 169 : 1482~1491, 2002
- 28) GERN J. E., VRTIS R., KELLY E. A. B., DICK E. C. & BUSSE W. W. : Rhinovirus produces nonspecific activation of lymphocytes through a monocyte-dependent mechanism. *J. Immunol.* 157 : 1605~1612, 1996
- 29) HEYMAN P. W., RAKES G. P., HOGAN A. D., INGRAM J. M., HOOVER G. E. & OLATTS-MILLS T. A. : Assessment of eosinophils, viruses and IgE antibody in wheezing infants and children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107 : 380~382, 1995
- 30) GRUNBERG K., SMITS H. H., TIMMERS M. C. DE KLERK E. P., DOLHAIN R. J., DICK E. C., HIEMSTRA P. S. & STERK P. J. : Experimental rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 : 609~616, 1997
- 31) FURUKAWA E., OHROI T., YAMAYA M., SUZUKI T., NAKASATO H., SASAKI T., KANDA T., YASUDA H., NISHIMURA H. & SASAKI H. : Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection. *Clin. Exp. Allergy* 34 : 704~711, 2004
- 32) 松本慶蔵, 山谷睦雄. ウイルス感染とマクロライド系抗菌薬. *化学療法の領域* 19:1785~1792, 2003
- 33) SMITH J. J., TRAVIS S. M., GREENBERG E. P. & WELSH M. J. : Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 85 : 229~236, 1996
- 34) GREVE J. M., DAVIS G., MEYER A. M., FORTE C. P., YOST S. C., MARLOR C. W., KAMARCK M. E. & MCCLELLAND A. : The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 56 : 839~847, 1989
- 35) TURNER R. B., WECKER M. T., POHL G., WITEK T. J., MCNALLY E., ST. GEORGE R., WINTHER G. & HAYDEN F. G. : Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection : a randomized clinical trial. *JAMA* 281 : 1797~1804, 1999
- 36) KUDOH S., AZUMA A., YAMAMOTO M., IZUMI T. & ANDO M. : Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 : 1829~1832, 1998