

日本小児感染症学会若手会員研修会第7回浜名湖セミナー

見直そう、マクロライドの使い方

グループワーク：グループB

西尾 洋介¹⁾ 市川 弘隆²⁾ 蟹江 信宏³⁾
北野 泰斗⁴⁾ 前田 亮²⁾ 松本 あかね⁵⁾

チューター

竹内 典子⁶⁾ 成相 昭吉⁷⁾

はじめに

マクロライド系抗菌薬の歴史は、1952年に精製されたエリスロマイシン (erythromycin: EM) に始まる。宿主細胞内への高浸透性、組織への高い移行性という抗菌薬としての優れた特徴から、多くの感染性疾患に対して使用されてきた歴史がある。現在、マクロライド系抗菌薬をめぐる話題として、耐性菌の増加、抗炎症作用、少量長期投与などがあげられるが、臨床の現場では「長引く咳に対してつつい出してしまう」、「漫然と処方されている例をよくみる」という現状がある。

今回われわれのグループは、「見直そう、マクロライドの使い方」というテーマをもとに、国内外および自施設の耐性状況および抗菌作用、非抗菌作用（抗炎症作用）に基づくマクロライド系抗菌薬のエビデンスを検討し、適正使用に関する知識の整理を行った。

I. マクロライド系抗菌薬とは

マクロライド系抗菌薬は、細菌の50Sリボソームサブユニットの23SrRNAに結合しペプチド転移酵素の機能を阻害することでペプチド鎖の進展、つまり蛋白合成の阻害を行うことで抗菌作用

を発揮する。その種類は、ラクトン環の構造により14員環、15員環、16員環、ケトライドと大別される。われわれが日常診療でよく使用するEM、クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) は14員環マクロライド系抗菌薬、アジスロマイシン (azithromycin: AZM) は15員環マクロライド系抗菌薬に分類される。抗菌薬使用量の国際比較(図1)をみると、わが国ではその使用割合が他国と比較して高く、抗菌薬選択の約3割を占めることがわかる。小児に処方された経口抗菌薬の割合をみると(表1)、マクロライド系抗菌薬の処方率は58.2%を占め、適正使用はわれわれ小児科医にとって大きな課題である²⁾。

II. マクロライド系抗菌薬の耐性状況

マクロライド系抗菌薬の主な適応菌種としては、ブドウ球菌属、連鎖球菌属、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) といったグラム陽性球菌や、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) などの一部のグラム陰性桿菌、その他にマイコプラズマ属、クラミジア属、レジオネラ属があげられる。*S. pneumoniae* のマクロライド系抗菌薬に対する耐

1) トヨタ記念病院小児科 2) 福島県立医科大学小児科学講座 3) 多摩北部医療センター小児科 4) 奈良県総合医療センター小児科 5) 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部 6) 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野 7) 島根県立中央病院小児科

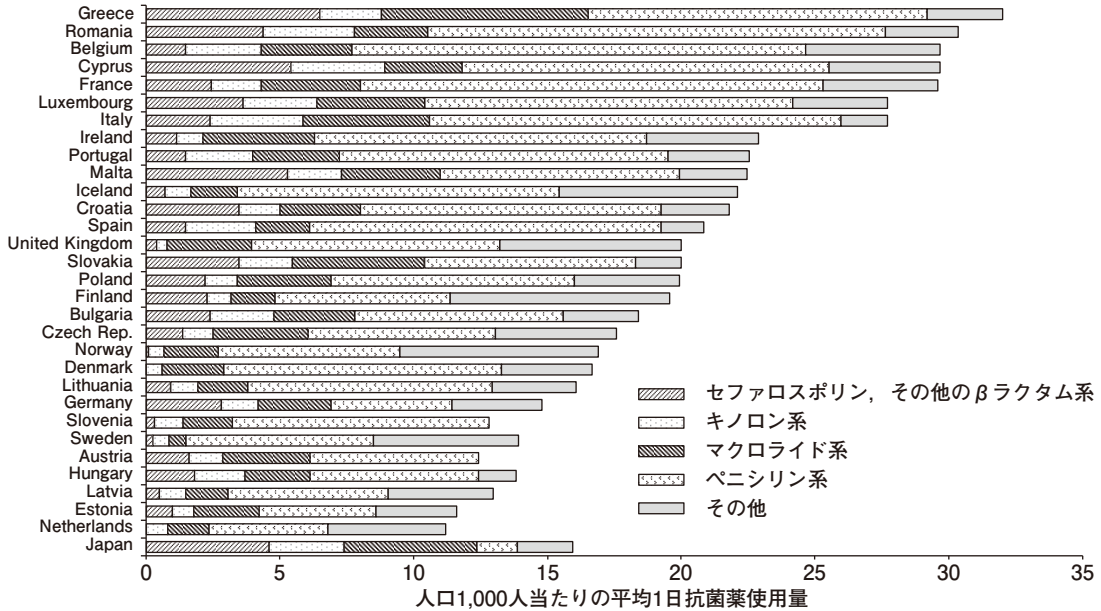


図1 欧州および日本における抗菌薬使用量の国際比較 (文献1)より引用, 一部改変)

表1 小児(0~14歳)に処方された抗菌薬(2012年度)

全身性抗菌薬 (内服薬)	処方率(%)
セファロスポリン系製剤	71.1
マクロライド系 (リンコマイシン系製剤を含む)	58.2
広域ペニシリン製剤	21.5
キノロン製剤	11.5
その他の全身性抗菌薬	8.1
その他β-ラクタム系 (ファロペネム, カルバペネム系)	7.6
テトラサイクリン系	5.9
中域および狭域ペニシリン製剤	0.3
ST合剤	0.1

*処方数/抗菌薬が処方された0~14歳の小児患者数×100 (文献2)より引用, 一部改変)

性状況としては, 欧米で20~30%であるのに対し³⁾, 日本では70~80%と報告されている⁴⁾. また, われわれ小児科医が最もマクロライド系抗菌薬を使う適応菌種の一つとして, 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)があげられるが, マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ (macrolide-resistant *M. pneumoniae*: MRPM) の割合は, 米国では3.5~13.2%であるのに比し^{5,6)}, わが国では経年的に上昇し2012年時点では83%と報

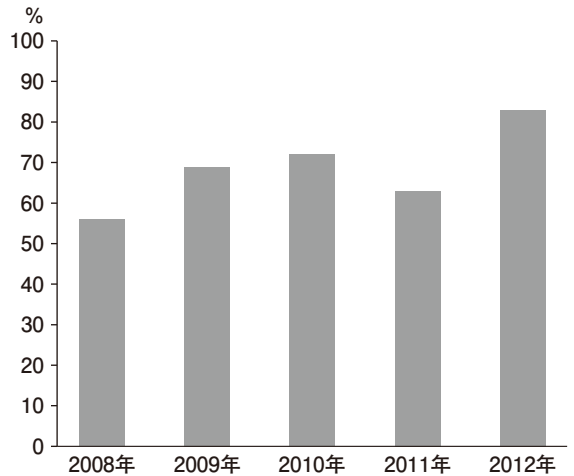


図2 M.pneumoniaeのマクロライド系抗菌薬に対する耐性率

図2 マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討 (文献7)より引用, 一部改変)

告されている (図2)⁷⁾. わが国でのマクロライド系抗菌薬に対する耐性率の高さがうかがえる.

これらの報告を踏まえ, Bグループ構成員の所属施設におけるマクロライド系抗菌薬の耐性状況の集計を行った. 表2に集計結果を示した. S.

表 2 B グループ構成員の所属施設におけるマクロライド系抗菌薬の耐性状況 (小児気道由来検体)

1. 各施設の EM/CAM 耐性率 (%/n)

	<i>S. pneumoniae</i> ¹⁾			GAS ²⁾	<i>H. influenzae</i> ³⁾	<i>M. catarrhalis</i> ⁴⁾
	PSSP	PISP	PRSP			
A 大学 2012.1~2015.12	100%/35	94%/18	100%/8	61.5%/13	6.9%/29	11%/44
B センター 2012.1~2015.12	84.5%/71	100%/2	100%/2	50%/8	17.1%/35	—
C 大学 2012.1~2015.12		65.6%/32		77.8%/9	13.0%/92	7.7%/26
D センター 2012.1~2016.8		97.0%/33		37.5%/16	2.0%/50	—

¹⁾EM 耐性 [minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 1 \mu\text{g/ml}$]

²⁾EM 耐性 (MIC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$)

³⁾CAM 耐性 (MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$)

⁴⁾CAM 耐性 (MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$)

2. E 病院における PSSP の CAM 低感受性および耐性率の年次推移⁵⁾

	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
E 病院	70%	77%	73%	81%	84%	87%	82%	83%	79%	71%

⁵⁾CAM 低感受性 (MIC $0.5 \mu\text{g/ml}$), 耐性 (MIC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$)

pneumoniae の EM に対する耐性率 [minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 1 \mu\text{g/ml}$] は、90%以上の高い耐性率を示す施設がある一方、東海地区の施設である C 大学および E 病院では耐性率は 70%前後であり、地域や施設による耐性率の違いが推察された。A 群連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*: GAS) の EM に対する耐性率 (MIC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$) に関しても、40~80%の高い耐性率を示す結果となった。一方、*H. influenzae*, *M. catarrhalis* の CAM 耐性率 (MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$) は約 10%程度と比較的低かった。

III. マクロライド系抗菌薬のエビデンス

1. 抗菌作用に着目した使用方法

マクロライド系抗菌薬の抗菌作用における特色としては、宿主の細胞内への浸透性が高いこと、組織への移行性が高いことが重要である。前者の特徴によりマイコプラズマ属、クラミジア属、レジオネラ属などの細胞内寄生病原体に対してマクロライド系抗菌薬は高い抗菌効果を発揮する。また、白血球などの食細胞内で血清以上の高濃度と

なり、それらが感染病巣に集積することでマクロライド系抗菌薬は感染巣において効率的に高い濃度を達成する。後者に関しては、CAM は副鼻腔炎での鼻茸および副鼻腔粘膜で血清の約 5~9 倍の濃度となり⁸⁾、AZM は標的組織、とりわけ肺組織において、通常血清中の 10~100 倍の濃度に達するとの報告がある⁹⁾。ただし中枢神経移行性は不良であり、髄膜炎などの中枢神経感染症には不適切な選択となる。

われわれは抗菌作用という観点から、マイコプラズマ肺炎、百日咳、急性中耳炎・急性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌薬使用の是非について文献的に考察した。

はじめにマイコプラズマ肺炎については、抗菌薬の第一選択としてマクロライド系抗菌薬があげられている。その効果に関する 2014 年のメタ解析では、マクロライド系抗菌薬などのマイコプラズマ属に感受性をもつ抗菌薬使用と、感受性をもたない抗菌薬使用では症状改善に有意差がある [リスク差 12% (95%信頼区間 4~20%)] と報告されている¹⁰⁾。その一方、2015 年のメタ解析では、マ

クロライド系抗菌薬投与群と、それ以外の抗菌薬投与群で症状改善に有意差はなかったと結論づけている¹¹⁾。マイコプラズマ肺炎に対するマクロライド系抗菌薬の症状改善に対するエビデンスはいまだ十分とはいえ、今後エビデンスの確立が期待される。またその診断においては、LAMP法はすでに保険収載されているものの普及率はいまだ低く、抗菌薬の処方時は臨床診断を中心に処方されていることも少なくないと思われ、実際にはマイコプラズマ肺炎でない症例に対してもマクロライド系抗菌薬投与がされていることもあると推測される。耐性に関しては、近年 MRPM が注目されており、前述した通り、わが国では高率にマクロライド耐性を認めるが、その耐性率はマクロライド系抗菌薬投与歴なしでは 33%、投与歴があればより高い耐性率があるという報告もあり、症例に合わせて投与の是非を検討することが重要である¹²⁾。

次に百日咳に関しては、発症 7 日以内のマクロライド系抗菌薬投与は有症状期間や感染伝播リスクを減らす、瘧咳期が始まってからの投与は症状を改善させないとされている。特徴的な発作性咳嗽が始まる瘧咳期前の診断は、家族内発症例を除いて困難なことが多い。瘧咳期以降になると抗菌薬投与による症状の改善は期待できないが、除菌は可能であり、周囲への感染伝播リスクを減らすという点では重要である。投与期間に関しては、14 日間と 7 日間の抗菌薬投与で症状改善効果に差はないが、再発は 7~10 日後に多いため 14 日間投与が推奨されている¹³⁾。6 カ月齢以内の児では無呼吸などの合併症が多いため、抗菌薬治療はより重要となる。これらの点を踏まえ、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の百日咳に対するマクロライド系抗菌薬投与の推奨は、培養または PCR 陽性例では発症 6 週間以内の 1 歳以下または発症 3 週間以内の 1 歳以上の児、臨床症状で疑う場合は発症 3 週間以内の児となっている。わが国では、PCR 法や LAMP 法による遺伝子診断は現時点では保険収載されていない。培養検査には選択培地を必要とし、第 3 週目まで分離率が高い。血清診断は判断に苦慮することもあり、ペア血清による診断では時間がかかる。

臨床診断は「14 日以上の咳があり、かつ、発作性の咳き込み、吸気性笛声、咳き込み後の嘔吐、の 1 つ以上を伴う」とされるが、臨床症状による診断時にはすでに瘧咳期にはいっており、またワクチン接種児では症状が典型的なことが少なく、診断が困難である。症状改善を目的とした抗菌薬投与を行うのであれば、早期に百日咳を疑い培養検査を行うか、遺伝子診断の保険収載が望まれる。耐性に関しては、マイコプラズマ属のマクロライド系抗菌薬に対する高い耐性率と比し、*B. pertussis* のマクロライド系抗菌薬に対する耐性はまれである¹⁴⁾。

最後に、急性中耳炎・急性副鼻腔炎について示す。小児の急性中耳炎の起病菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* が大部分を占める。14 員環マクロライド系抗菌薬に対して、*S. pneumoniae* は耐性率が高く、*H. influenzae* は感性率が低い (図 3) ためマクロライド系抗菌薬は推奨されない^{15~17)}。15 員環マクロライド系抗菌薬である AZM は *H. influenzae* に対して選択可能であるが、耳漏を伴わない場合、中耳貯留液の培養検査が困難である小児科の実臨床の場面では *H. influenzae* に標的を絞ってマクロライド系抗菌薬の選択をすることは容易ではないと考えられる。小児の急性副鼻腔炎においても、急性中耳炎と同様に起病菌は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* が大部分を占めるため、マクロライド系抗菌薬、特に 14 員環系マクロライド系抗菌薬 (EM, CAM) の使用は推奨されない。

抗菌作用に着目したマクロライド系抗菌薬の使用に関してまとめると、マイコプラズマ肺炎や百日咳など、本来マクロライド系抗菌薬のよい適応疾患に対しては、疫学的情報、詳細な問診や身体診察による臨床診断に加えて、適宜 LAMP 法や培養検査による病原体診断を合わせることも重要であり、使用に関しても患者の年齢・重症度に応じて決定し、適切なタイミングで投与することが耐性率の上昇に歯止めをかけるかもしれない。また、急性中耳炎・急性副鼻腔炎においてはマクロライド系抗菌薬の適応は限られており、投与の際には起病菌について十分に検討する必要がある。

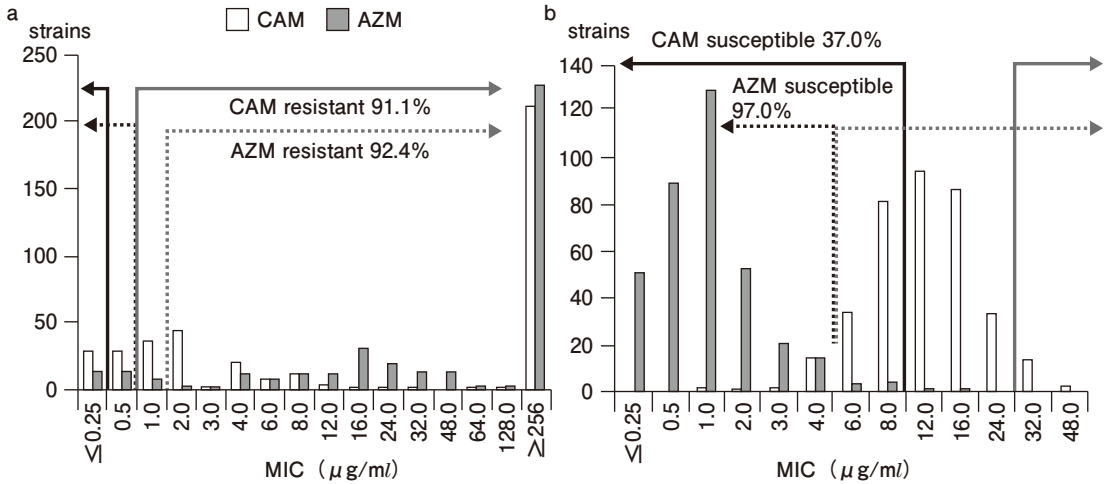


図3 *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の CAM および AZM 感性

a. 肺炎球菌 (n=380) b. インフルエンザ菌 (n=370) (文献15) より引用, 一部改変)

2. 非抗菌作用に着目した使用法

1984年に工藤ら¹⁸⁾によってEMの少量長期投与がびまん性細気管支炎に有効であることが示されて以来, 抗炎症作用などの非抗菌作用を期待したマクロライド少量長期療法が注目されるようになった. その後, マクロライド系抗菌薬の非抗菌作用の薬理的機序の解明が進んだ. 現在の知見において, マクロライド系抗菌薬の非抗菌作用は抗炎症作用と気道上皮での種々の作用, および各種病原体に対する特異的な作用に大別される. 抗炎症作用としては, マクロファージによる TNF- α , IL-1 β , IL-8, LTB4 産生の抑制, リンパ球による IL-4, IL-10 産生増加, アポトーシス誘導, 好中球によるエラスターゼ・活性酸素産生の抑制が報告されている^{19~22)}. 気道上皮での作用については, MUC5AC 遺伝子発現抑制による粘液分泌抑制, 細胞膜 Cl⁻チャネルを介した水分泌抑制, 線毛運動亢進作用, サイトカインおよび接着因子の産生抑制が解明されてきた^{23,24)}. 各種病原体に対する作用は表3にまとめた^{25,26)}. これらの薬理機序の解明に後押しされ, 広く普及するようになった非抗菌作用に着目したマクロライド系抗菌薬の有効性について, 文献的な考察を行った. 対象疾患として, 慢性副鼻腔炎, 滲出性中耳炎, 反復性の下気道感染, 重症喘息をとりあげた.

慢性副鼻腔炎に関しては, 慢性副鼻腔炎マクロ

表3 マクロライド系抗菌薬が各種病原体に対してもつ作用

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> 菌体毒素産生抑制 アルギネート産生抑制によるバイオフィルム破壊 菌の細胞への付着抑制 Quorum-sensing 機構の制御
<i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> 莢膜産生抑制 ニューモシリン (外毒素) 産生抑制
ウイルス感染症	<ul style="list-style-type: none"> レセプターの発現抑制 抗体産生促進 免疫修飾作用
<i>M. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> 免疫修飾作用

(文献25, 26) より引用, 改変)

ライド療法のガイドライン (試案)²⁷⁾のなかで, 感染型において高い有効率を示すと推奨されている. 慢性副鼻腔炎のその他の型であるアレルギー型, 好酸球型でも感染を合併している可能性が高い症例ではマクロライド療法が有効であることが多いため, 抗アレルギー薬を併用したマクロライド療法が推奨されている. 英国における副鼻腔炎および鼻ポリープのガイドライン²⁸⁾においても, 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド少量長期療法は Grade A の推奨がされている. 投与期間および効果判定時期に関しては, 慢性副鼻腔炎に対しては 14 員環マクロライド系抗菌薬であるロキシス

ロマイシン (roxithromycin : RXM) を6カ月以上平均13カ月投与を行った症例について、臨床効果および薬剤投与中止時期の検討が行われている²⁹⁾。抗菌薬投与後10週、6カ月、投与中止時期の3時期において効果判定が行われているが、いずれも60%前後と報告されている。これを踏まえ、ガイドライン上、3カ月で効果判定し有効例でも3~6カ月の投与推奨がされている。

滲出性中耳炎に関しても、有病期間が3週以上である場合、鼻副鼻腔炎を合併している例でCAM少量長期投与が選択肢の一つとされている^{30,31)}。ただし2歳以下の症例、アデノイド合併症例では有効性が低いことも示されている。投与期間に関しては、8~12週間の少量マクロライド系抗菌薬の効果の検討³²⁾において、72.1%の患児が8週間の投与後の改善を認めたとされており、投与期間は2カ月が推奨されている。

慢性副鼻腔炎、滲出性副鼻腔炎ともに有効性のエビデンスはあるが、漫然と少量長期投与が行われている実態が予想されるため、効果判定ならびに投与期間を意識した処方を行うことで、不適切なマクロライド系抗菌薬使用による耐性率の増加を阻止することができるかもしれない。

反復性の下気道感染では、AZMがブラセボ群と比較して、咽頭のAZM耐性菌を増やさずに重症下気道感染への進展を有意に抑えたという報告があるが、長期的なマクロライド系抗菌薬投与による耐性率の評価がされていない³³⁾。また重症喘息においても、ステロイド依存性喘息にマクロライド系抗菌薬を併用するとFEV_{1.0}とステロイド使用量が改善したという報告があるが³⁴⁾、反復性の下気道感染への投与と同様にマクロライド系抗菌薬に対する耐性率の評価がされておらず、これらの疾患へのマクロライド系抗菌薬の是非に関してはいかんとも言い難いのが現状である。

非抗菌的作用に着目したマクロライド系抗菌薬の使用についてまとめると、慢性副鼻腔炎をはじめ、滲出性中耳炎、反復性の下気道炎、重症喘息において一定の効果が示されているが、各疾患における適切な効果判定のタイミング、総投与期間の検討が行われていない実態がある。そのことが、不必要なマクロライド系抗菌薬の使用ならび

に耐性菌の増加を招いていることが容易に推察される。また各疾患において、慢性副鼻腔炎ではアレルギー型・好酸球型、滲出性中耳炎では2歳以下の症例・アデノイド合併例など、マクロライド系抗菌薬が有効でないsub groupが存在するため、確実な診断ならびに背景因子の評価を行い、有効性が予想される症例に限定してマクロライド系抗菌薬を選択することが重要である。

3. まとめ

マクロライド系抗菌薬は優れた抗菌作用、抗炎症作用を中心とした非抗菌作用をもつため、その登場以来、あらゆる疾患において多用されてきた歴史がある。その結果として、国内外での耐性化が問題となっている。わが国では、諸外国と比較しマクロライド系抗菌薬の使用が多く、その傾向は特に小児領域において顕著である。その結果として、わが国におけるマクロライド系抗菌薬に対する各種病原体の耐性率は諸外国と比較して高い。小児感染症領域において、その抗菌作用に着目しマイコプラズマや百日咳など、マクロライド系抗菌薬を第一選択とする呼吸器疾患は少なくないため、マクロライド系抗菌薬の感受性維持は社会的に大きな意味をもつ。小児領域におけるマクロライド系抗菌薬の使用割合の高さを考えると、われわれ小児科医のマクロライド系抗菌薬の適正使用に対する責任は大きい。今回のグループワークにおいて、わが国におけるマクロライド系抗菌薬の耐性率上昇の原因として、適応疾患や菌種を逸脱したマクロライド系抗菌薬の使用があること、抗炎症作用を期待したマクロライド系抗菌薬の漫然とした投与の2つをあげた。前者に関しては、詳細な問診、理学所見ならびに検査所見により明確な診断、起因菌推定を行うことが必要である。後者に関しては、抗炎症作用を期待したマクロライドの少量長期投与の用法・用量、ならびに効果判定、投薬終了の目安は各種ガイドラインに明記されており、それに則った処方ならびに漫然とした投与が続けられている症例に関しては積極的に是正することが求められる。未来の子どもたちにマクロライド系抗菌薬を温存するため、適正利用を啓発し実践することが、われわれ小児科医に求められた使命である。

この論文は2016年9月24日、25日に開催された日本小児感染症学会若手研修会夏季セミナーのグループワークで発表した内容をもとに作成した。

謝辞：アンチバイオグラム作成にあたり、ご協力いただいた共同執筆者の所属施設の細菌検査室の関係者および本セミナー関係者に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) “薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020”. 平成 28 年 4 月 5 日. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>) (2016 年 10 月 31 日参照)
- 2) 尾内一信, 他: 小児肺炎の外来治療における新規経口抗菌薬の影響. *Jpn J Antibiot* 67 : 157-166, 2014
- 3) Jenkins SG, et al : Increase in Pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 15 : 1260-1264, 2009
- 4) 舘田一博: 市中で広がる耐性菌. *日内会誌* 104 (3) : 572-579, 2015
- 5) Xheng X, et al : Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae, United States. *Emerg Infect Dis* 21 : 1470-1472, 2015
- 6) Diaz MH, et al : Molecular detection and characterization of *Mycoplasma pneumoniae* among patients hospitalized with community-acquired pneumonia in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2 (3) : 2015
- 7) 河合泰宏, 他: マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討. *日化療会誌* 62 (1) : 110-117, 2014
- 8) 羽柴基之, 他: クラリスロマイシンの鼻茸組織移行濃度の検討. *Jpn J Antibiotics* 60 : 8-11, 2007
- 9) 吉田英生, 他: 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-stearat の組織内濃度—. *Jpn J Antibiotics* 52 (7) : 497-503, 1999
- 10) Biondi E, et al : Treatment of mycoplasma pneumoniae : a systematic review. *Pediatrics* 133 (6) : 1081-1090, 2014
- 11) Gardiner SJ, et al : Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 : CD004875, 2015
- 12) 黒崎知道, 他: 1 次医療機関における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性. 病原微生物検出情報 (IASR) 33 : 267-268, 2012 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2123-related-articles/related-articles-392/2712-dj3925.html>) (2016 年 10 月 31 日参照)
- 13) Altunajji S, et al : Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 18 (3), 2007
- 14) 尾内一信, 他: 百日咳菌感染症. *ドクターサロン* 59 : 776-781, 2015
- 15) 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版 (追補版). *日鼻誌* 53 (2) : 103-160, 2014
- 16) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版, 東京, 2013
- 17) Lieberthal AS, et al : The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 113 (5) : 1451-1465, 2004
- 18) 工藤翔二, 他: びまん性汎細気管支炎に対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* 22 : 254, 1984
- 19) 間宮紳一郎, 他: ロキシシロマイシンの好中球機能に及ぼす影響 (第 2 報) 短期投与の検討. *耳鼻咽喉科展望* 40 : 85-88, 1997
- 20) Hideki S, et al : Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 107 (12) : 1661-1666, 1997
- 21) 金井憲一, 他: 好中球の MMP 産生能に及ぼすロキシシロマイシンの効果. *Jpn J Antibiotics* 58 : 24-28, 2005
- 22) Hajime T, et al : Suppressive activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production from nasal polyp fibroblasts in vitro. *Acta Otolaryngol* 12 (4) : 195-202, 2003
- 23) Takahashi Y, et al : Effects of indomethacin, dexamethasone, and erythromycin on endotoxin-induced intraepithelial mucus production of rat nasal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryn-*

- gol 106 (8) : 683-687, 1997
- 24) 清水猛史, 他 : ヒト培養鼻粘膜上皮からの粘液分泌に対するマクロライド系抗生物質の作用. *Jpn J Antibiotics* 54 : 56-58, 2001
 - 25) 成田光生 : マクロライド系の選択法・使用法. *小児科* 55 (6), 2014
 - 26) 河合 伸 : マクロライド. *臨床と研究* 92 (2) : 149-153, 2015
 - 27) 羽柴基之, 他 : 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン (試案). *Jpn J Antibiotics* 51 : 86-89, 1999
 - 28) Scadding GK, et al : BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 38 (2) : 260-275, 2008
 - 29) 新川 敦, 他 : RXM の長期投与患者における薬剤中止時期について. *耳展* 39 (補1) : 108-111, 1996
 - 30) 飯野ゆき子, 他 : 小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法の治療指針 (試案). *Jpn J Antibiotics*. 56 : 167-170, 2003
 - 31) 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン作成委員会 : 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015 年版. 金原出版, 東京, 2015
 - 32) Chen K, et al : Low dose macrolide administration for long term is effective for otitis media with effusion in children. *Auris Nasus Larynx* 40 (1) : 46-50, 2013
 - 33) Bacharier LB, et al : Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illness in preschool children with a history of such illness : A randomized clinical trial. *JAMA* 314 (19) : 2034-2044, 2015
 - 34) Mikailov A, et al : Utility of adjunctive macrolide therapy in treatment of children with asthma : a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 6 : 23-29, 2013

* * *