

# 「呼吸器感染症の分子メカニズム」呼吸器感染症における炎症の分子病態とその治療戦略

滝澤 始

杏林大学呼吸器内科\*

受付日：2018年9月13日 受理日：2018年10月19日

かつてきわめて難治性とされた慢性下気道感染症であるびまん性汎細気管支炎において、マクロライド少量長期療法が著効を示すことが明らかにされて以来、呼吸器感染症における炎症の分子病態とその制御が大きくクローズアップされるようになった。呼吸器感染症の第一義的な宿主の防御反応を演じるのは好中球であるが、その過剰な集積や活性化は、肺の傷害を引き起こし予後不良の結果をもたらす。細菌やウイルス由来の活性化分子は気道・肺上皮細胞に発現する toll-like receptor (TLR) などと結合して innate immunity を誘導し、その一連の反応は IL-8 をはじめとするサイトカイン、ケモカインの産生増強を介して好中球の病変局所への動員や活性化に大きく関与している。また、その細胞内機構として転写調節因子の NF $\kappa$ B などの役割も明らかにされつつある。これらの外因性・内因性刺激分子は抗菌活性分子である defensin の誘導、さらに酸化ストレス/抗酸化酵素群のバランスを変化させて、宿主の炎症免疫反応に大きな影響を及ぼす。マクロライド療法は、種々の炎症性刺激によってもたらされる IL-8 の産生を転写因子のレベルで正常近くまで抑制し、好中球の集積や活性化を制御することが判明した。一方でマクロライドは defensin や抗酸化酵素群の誘導など宿主に有利な増強作用も有することも報告されている。急性の重症呼吸器感染症や ARDS、インフルエンザなどでのサイトカイン過剰状態の意義が広く認識されるに及んで、従来、慢性気道感染症を中心に論じられてきたマクロライド療法は、それらの急性呼吸器炎症病態の制御戦略としても注目されるようになった。すなわち、これら急性呼吸器感染症においても実験的および臨床的な検討が進められ、その有用性が報告されている。さらに COPD や難治性の好中球性喘息などの増悪の多くが、ウイルスや細菌感染症を契機にすることより、マクロライド療法の治療応用が行われている。今後は抗菌作用をもたない抗炎症薬が開発され、呼吸器感染症における新たな炎症制御の治療戦略が確立されることが期待される。

**Key words:** pneumonia, inflammation, macrolide, anti-inflammatory drug

## はじめに

わが国で最初に疾患概念が確立されたびまん性汎細気管支炎 (DPB) は、長らくきわめて難治性で予後不良の慢性下気道感染症と位置づけられていたが、1987年工藤らにより報告されたマクロライド少量長期療法により、劇的に症状・検査所見、予後の改善が認められ、ほぼ“直しうる”疾患となった<sup>1,2)</sup>。緑膿菌感染症を示す症例でも同じく有効なことなど

から、当初からこのマクロライド療法の作用機序は抗菌作用ではなく、ある種の抗炎症作用であると推定されていた。その後の膨大な研究により、現在では、気道分泌すなわちクロライドチャンネルとムチン産生への抑制作用、リンパ球・マクロファージへの作用、そして好中球の集積や活性化の抑制作用などが知られている。呼吸器感染症における炎症の分子病態とその制御という観点から現状を眺めてみる。

\*東京都三鷹市新川6-20-2

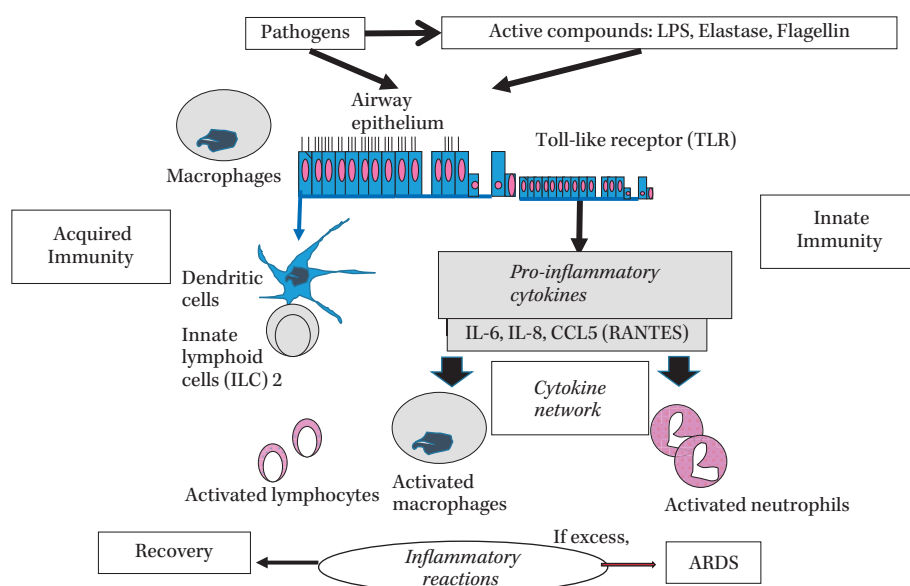


Fig. 1. Inflammatory changes in respiratory tract infections

Pathogen-related factors stimulate host cells to produce active molecules, including inflammatory cytokines and chemokines, and activate innate immunity and inflammation as important host defense mechanisms. Excessive inflammatory responses could result in serious tissue damage and result in acute respiratory distress syndrome.

### 1. 呼吸器感染症の炎症病態

呼吸器感染症における宿主の炎症反応 (Fig. 1) は、微生物の呼吸器系上皮への接着・侵入から始まり、病原微生物自体および病原微生物由来物質の種々の活性分子、すなわち lipopolysaccharide (LPS), エラスターゼ, フラジェリンなどが、気道上皮細胞を刺激し、細胞内シグナル系を活性化することにより開始される。この際、自然免疫反応の鍵を握る分子が、toll-like receptor (TLR) であり、細胞表面あるいは細胞内に局在し、病原体関連分子パターン、pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識して自然免疫応答を誘導する。現在ヒトでは 10 種類報告されている。種々の細胞内経路により、IL-8 (CXCL8) をはじめとする各種炎症性サイトカイン、ケモカインが産生され、好中球を中心とした炎症反応が起こる。これが適切に機能すると、貪食や殺菌を介して感染症の治癒と炎症の終息と組織損傷の修復がもたらされる。しかし、この炎症反応が過剰に起これば、好中球由来のエラスターゼなどのプロテアーゼは宿主の組織を損傷し、またオキシダント過剰による代謝障害がもたらされ、難治化や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が惹起される。このような状況が危惧されるときは、なんらかの制御策

が必要である (Fig. 2)。

私たちは、*in vitro* のモデルとして、感染微生物由来の活性化因子刺激によって IL-8 などの各種炎症性分子がヒト気道上皮細胞から産生されることと、各種治療薬による制御について検討している。グラム陰性桿菌が共通して有する鞭毛構成タンパクのフラジェリンは気道上皮細胞に作用して、炎症性反応を惹起することが報告されている。私たちは慢性気道感染症の代表的菌種である緑膿菌由来のフラジェリンをヒト気道上皮細胞と肺胞上皮細胞株に添加すると、濃度依存性の IL-8, IL-6 の誘導が起きることを認めた。この反応はデキサメタゾンにより用量依存性に抑制された。また、ライノウイルスをはじめとするウイルス感染症のモデルとして、アナログ poly I:C をヒト気道上皮細胞に添加すると、用量依存性に IL-8, CCL5 (RANTES), ICAM-1, さらに poly I:C が結合する細胞内 TLR である TLR3 の発現が増強された。この反応もデキサメタゾンにより抑制されたが、マクロライド系抗生薬では抑制されなかった。

いずれにしても感染防御反応としての炎症を妨げることなく、過剰な炎症を軽減することが宿主にとっては重要と思われるが、きわめて困難な課題で

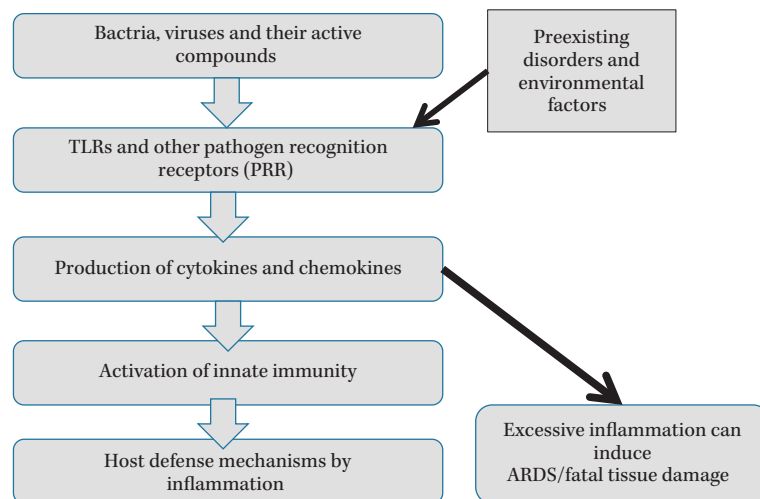


Fig. 2. TLR-mediated cell activation as a hallmark of innate immunity

あることはいうまでもない。

## II. 慢性気道感染症の炎症病態とマクロライド系抗菌薬の抗炎症作用

DPBは1969年に本間らによって臨床病理学的に独立した疾患として提唱された。病理学的には呼吸細気管支に病変の主座をおく慢性炎症性疾患であり、高率にグラム陰性桿菌の慢性下気道感染症を示し、特に緑膿菌が喀痰中に検出されるようになると、きわめて難治性重症である。日本人（モンゴロイド）に多く、そのほかの人種でまれであることから、特定の遺伝子と発症に関連が示唆される。かつて最も難治性かつ予後不良の慢性下気道疾患として憂慮された疾患であるが、工藤らによるエリスロマイシン（EM）（マクロライド）の少量長期療法により劇的に予後が改善されたことはよく知られるところである<sup>1,2)</sup>。当初から細菌学的には抗菌作用をもたない菌種の持続感染例でも同じく有効であることから、この薬効は抗菌作用によるものでは第一義的ではなく、抗炎症薬（炎症調節薬）としてのマクロライドの作用と推定された。宿主の防衛反応を抑えることなく過剰な炎症反応を“ほどよく”制御する、理想的な療法である。すなわち、気道感染症の治療戦略に抗炎症薬という新たな扉を開いたといえる。

現在ではマクロライド少量長期療法は日常診療において欠くことのできない治療法となっている。耳鼻咽喉科領域では、慢性鼻副鼻腔炎に加え中耳炎でも用いられ、また呼吸器領域では、副鼻腔気管支症候群、気管支拡張症、欧米における嚢胞性線維症、

さらに、最近ではより頻度の高い疾患へと応用範囲が広がりつつある。すなわち、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪予防効果が国内外の比較試験で明らかにされ、最新のアメリカ胸部医学会（ACCP）のガイドラインに初めて記載された<sup>3)</sup>。また、気管支喘息においては、特に非好酸球性の難治性喘息で、その有用性が示されている<sup>4)</sup>。これらの病態に共通しているのは、好中球性炎症であり、事実マクロライド系抗菌薬は、実験的にもIL-8をはじめとする好中球性サイトカイン・ケモカインの発現を抑制する。しかし、その有効性の機序は広範囲にわたり、気道分泌や気道リモデリング、さらに細菌・ウイルスの機能修飾にも及んでいると推定される。このような情勢から2011年には、『原則として、「クラリスロマイシン【内服薬】」を「好中球性炎症性気道疾患」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める』という保険診療上の通達が出された。

## III. 急性呼吸器感染症における抗炎症薬の可能性

以上のように発展してきたマクロライド療法は、その多くの対象疾患が慢性呼吸器感染症ないし炎症である。慢性感染症の病態においては、宿主の炎症免疫反応がある種の悪循環に陥り、機能不全となっていると考えられ、マクロライド少量長期療法は、この悪循環を多面的な制御作用により、好循環へと変え、病態の改善へと向かわせていると理解される。一方、急性呼吸器感染症においては多くの点で異なるため（Table 1）、抗炎症薬の位置づけは異なり、同様に有効であるかは大きな疑問である。

Table 1. Comparison between chronic and acute respiratory infections

	Chronic	Acute
Pathogens	Complex, or microbial substitution	Basically mono-pathogen
Inflammatory responses	Vicious cycles	Basically effective for cure
Antimicrobials	Not established, except for long-term macrolide therapy Possible risk of bacterial resistance	Established by pharmacokinetics and pharmacodynamics theory
Research methods	Various approaches during stable disease	Limited approaches during acute severely ill conditions

肺炎の予後と炎症病態の関連を検討した臨床的研究は少ない。ICU入院の重症肺炎112名の検討で、BALと血中サイトカインを測定する前向き試験ではBAL TNF- $\alpha$  レベルと血中IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  が死亡群で有意に高かった<sup>5)</sup>。すなわち、過剰な炎症反応を制御することが重要であることが臨床例からも示唆される。

#### IV. 市中肺炎における支持療法に関する勧告

市中肺炎を対象に、2007 ATS guidelines, 2011 ERS guidelines, 2009 BTS guidelines updated by the NICE in 2015 をもとにレビューを行い、抗菌薬以外の支持療法についてまとめ勧告した報告がある<sup>6)</sup>。その2. Supportive treatmentとして、マクロライド、免疫グロブリン、スタチン、コルチコステロイドおよびペプチド様構造の免疫増強剤で自然免疫と獲得免疫の両方を活性化する作用を有するピドチモドが挙げられている。

##### 1. 市中肺炎におけるステロイド：無作為比較試験

副腎皮質ステロイド薬の市中肺炎での臨床的有効性を二重盲検比較試験で検討した報告は意外なほど少ない。上記の文献<sup>6)</sup>によれば、2017年までに5編であり、一次評価項目でステロイド群が有意に優れていたのは2編であった。対象人数も最大で300名規模である。

一方、市中肺炎の炎症病態に対するステロイドの効果を検討した報告では、304名の市中肺炎患者を無作為に2群に分けデキサメタゾン群（5 mg/日4日間）（151名）とプラセボ群（153名）とで炎症病態を比較した。肺炎球菌性肺炎ではTNF- $\alpha$  の低下がデキサメタゾン群で早かった（ $P < 0.05$ ）。しかし、全体としてみるとステロイドの抗炎症作用は限定的と思われた<sup>7)</sup>。市中肺炎でのステロイドの追加効果を多施設で検討した報告がある<sup>8)</sup>。18歳以上の市中肺炎785名を対象としたスイスの研究で、プレドニゾン群（ $n=392$ ）（50 mg/日7日間）とプラセボ群

（ $n=393$ ）との二重盲検比較試験である。一次評価項目は臨床安定期までの期間で、プレドニゾン群で有意に短かった（プレドニゾン群：3.0日、プラセボ群：4.4日、 $P < 0.0001$ ）。しかし、副作用は高血糖がプレドニゾン群で有意に多かった。臨床的安定の評価項目の中に解熱があり、ステロイドの解熱作用などによる見かけ上の安定化ではないかとの批判もある。

##### 2. 重症肺炎・敗血症におけるスタチンの効果

スタチンのもつ抗炎症作用は動脈硬化症のほか呼吸器領域ではCOPDの予後改善効果など多方面から注目されているが、重症肺炎・敗血症を対象とした20件の臨床試験（18件のコホート研究、1件の無作為化対照試験を含む）でのメタアナリシスの報告があり、スタチン追加投与は有意に死亡率を改善した<sup>9)</sup>。すなわち、30日後の予後、在院中の予後、肺炎関連の予後、菌血症関連の予後、敗血症関連の予後、および混合感染関連の予後を改善した。

さらにアトロバスタチンの前投与は急性脳卒中患者における院内肺炎の予後を改善し、炎症性サイトカインの抑制も示すとの報告もある<sup>10)</sup>。しかし、人工呼吸器関連肺炎（VAP）に対する無作為試験では28日後死亡率に差がなかった<sup>11)</sup>。

##### 3. その他の抗炎症薬の効果

ピドチモドは成人市中肺炎で炎症制御作用を示すとの報告がある<sup>12)</sup>。臨床的効果に差はなかったが、抗菌ペプチドの増強と、IL-8などの炎症性サイトカインが低下した。

#### V. 肺炎におけるマクロライド系抗菌薬の位置づけ

現在、急性呼吸器感染症やその関連病態の炎症制御薬として最も有望視されているのはマクロライド系抗菌薬である。

##### 1. 実験モデルによる報告

重症VAPモデルでのマクロライド系抗菌薬の有効性を示した報告がみられる<sup>13)</sup>。多剤耐性アシネト

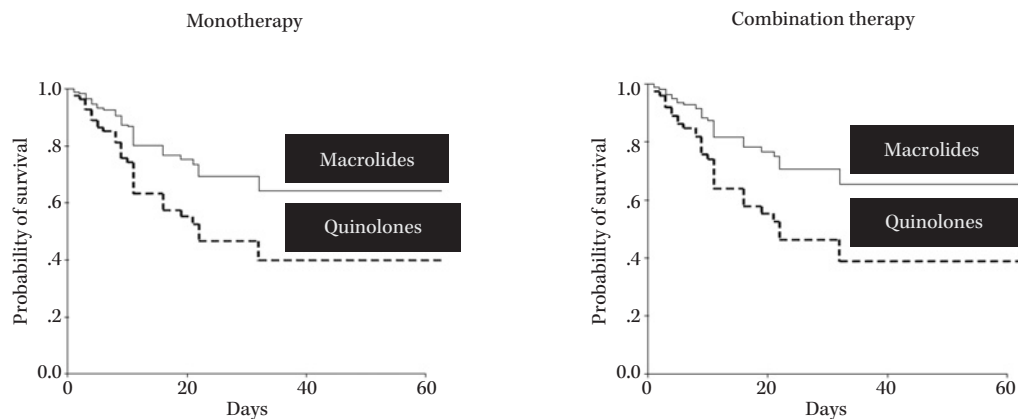


Fig. 3. Combined antibiotic therapy with macrolides improves the survival in intubated patients with community-acquired pneumonia (Ref. 15).

Patients with severe community-acquired pneumonia admitted to the ICU showed better survival when treated with macrolides than with quinolones.

バクテリウム VAP モデルにおいてアジスロマイシン (AZM) の後反復投与は生命予後改善と炎症軽減をもたらした。またインフルエンザ後肺炎におけるアムピシリン (ABPC) とマクロライド併用療法の効果について、ABPC の単独投与は肺の重篤な炎症と障害を惹起し、予後不良であったが、ABPC に AZM を併用すると、肺炎が軽減し、生命予後が改善した<sup>14)</sup>。

## 2. 急性重症肺炎への臨床応用

マクロライド系抗菌薬の急性重症肺炎への臨床応用が注目されたきっかけは、ヨーロッパ9カ国、計27施設のICUに入院した重症市中肺炎を対象とした前向き、多施設、観察研究の成績であった<sup>15)</sup>。すなわち、マクロライド群 (n=46) とキノロン群 (n=54) で生命予後を比較したところ、マクロライド群で有意に優れていた (Fig. 3)。対象にはマクロライドの抗菌作用が認められない群が含まれており、Martin-Loeches らはその効果の機序としてマクロライドの抗炎症作用を推定している。

一方、5カ所のICUにおける重症患者を対象にした2年間の前向きコホート研究では、マクロライド治療群での30日後生存率は非マクロライド群とICU群は差がなかった<sup>16)</sup>。

VAP 症例でのクラリスロマイシン (CAM) の効果については、敗血症を伴う VAP 200 名を2群に分け二重盲検無作為試験を実施した<sup>17)</sup>。100 名に CAM 1,000 mg/日×3日間、他の100名にプラセボを投与した。陰影消失率と脱挿管率はCAM群で有

意に優れていたが、28日後の死亡率には差がなかった。グラム陰性桿菌敗血症患者でのCAMについては、計600例のグラム陰性桿菌敗血症およびその疑い患者をCAM群 (1g/日静注×4日間) : 302例対プラセボ群 : 298例を対象とする二重盲検、無作為化比較試験が行われた<sup>18)</sup>。その結果、28日後死亡率は両群間で差がなく、ただし敗血症性ショック+多臓器不全例ではCAM群 : 53.6%対プラセボ群 : 73.1% (P=0.020) であった。

## 3. 重症肺炎における最近のメタアナリシス

以上のように重症呼吸器感染症やその関連病態におけるマクロライド治療の成績は一定しない。そこで近年いくつかのメタアナリシスが報告されている。

28の観察研究を調査した2014年掲載の計9,850名の重症市中肺炎の検討では、マクロライド併用群は有意に死亡率を低下させた (約3%)<sup>19)</sup>。また重症市中肺炎を対象とした2016年掲載のメタアナリシスでは、重症市中肺炎ではβ-ラクタム系薬+マクロライド併用はβ-ラクタム系薬単独より予後がよいという結果であった<sup>20)</sup>。さらに2017年掲載の重症市中肺炎におけるメタアナリシス<sup>21)</sup>では、重症市中肺炎を対象とした8件の臨床試験において、β-ラクタム系薬+マクロライド群 (BL-M) : 2,273名とβ-ラクタム系薬+フルオロキノロン群 (BL-F) : 1,600名とを比較し、全死亡率はBL-M群が有意に低かった (19.4%対26.8%)、また入院期間もBL-M群が有意に短かったが、ICU滞在期間には差がなかった。

## VI. ARDSにおけるマクロライドの有用性

多施設、無作為化試験の二次解析 (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network Lisofylline and Respiratory Management of Acute Lung Injury Trial) で、47名/235名 (20%) がマクロライド投与を受けており、その内訳はEM (57%), AZM (40%) であった。マクロライド群が有意に予後が優れていた (HR, 0.46; 95% CI, 0.23~0.92; P=5.028) ほか、人工呼吸器装着期間が有意に短かった (HR, 1.93; 95% CI, 1.18~3.17; P=5.009)<sup>22)</sup>。

敗血症性 ARDS における AZM の有用性がわが国から報告された<sup>23)</sup>。対象は敗血症性 ARDS 患者で AZM を発症から 24 時間以内に使用した 29 例の予後について後方視的研究 (propensity score analysis) を行った。その結果、60 日死亡率が有意に低く (HR, 0.31; 95% CI, 0.11~0.82; P=0.02) 人工呼吸器装着期間が有意に短かった。

## VII. マクロライドの肺炎ガイドラインからの位置づけ

成人肺炎診療ガイドライン 2017 においては、マクロライド系抗菌薬は軽症から中等症の非定型肺炎の治療に推奨されている<sup>24)</sup>が、市中肺炎におけるマクロライドと  $\beta$ -ラクタム系薬との併用に関しては、CQ8 として、「実施しないことを弱く推奨する。ただし、重症例においては実施することを弱く推奨する<sup>25)</sup>。」とされている。

おわりに

### マクロライド療法の問題点と展望

近年、抗菌薬耐性 (antimicrobial resistance, AMR) 感染症が拡大しており、世界的な公衆衛生および社会経済的な問題となっている。一方で、新規の抗菌薬等の開発は少なくなっていて、AMR に対する対応が困難となっている。このような情勢の中で WHO 総会において AMR に対するグローバル行動計画が採択され、加盟国には、2 年以内に国家行動計画の策定・実行を求めた。わが国では 2016 年 4 月 6 日に行動計画を策定し、分野横断的に取り組み (ワンヘルス・アプローチ) が行われている。耐性菌の増加は医療経済にも深刻な打撃を与えるため、各医療機関でも抗菌薬の適正使用が強く求められている。以上の情勢のもとで、必ずしも菌感受性

のない症例でのマクロライド系抗菌薬の使用に否定的ないし懐疑的な見方は少なくない。この点を克服するために、抗菌作用をもたない新規マクロライドの抗炎症作用の報告が相次いでいる。例えば、EM 900 は抗菌作用をもたず、肺上皮細胞の IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  の発現を抑制し、HM3-MUC5AC 細胞での MUC5AC の発現, NF $\kappa$ B 活性化を抑制した<sup>26)</sup>。また AZM アナログ CSY0073 は抗菌作用をもたず、緑膿菌 LPS をマウスに点鼻投与したとき好中球数やサイトカインレベルを抑制した<sup>27)</sup>。近い将来このような新しいタイプの抗炎症薬が臨床応用されることが期待される。

謝 辞

発表・執筆の機会をいただきました杏林大学保健学部長大学院保健学研究科長 神谷 茂先生、杏林大学総合医療学教室感染症科 河合 伸先生に深謝いたします。

以下の共同研究者に御礼申し上げます。(敬称略、所属職位は 2017 年 11 月当時)

杏林大学呼吸器内科

乾 俊哉, 中本啓太郎, 佐田 充, 中村益夫, 本多 紘二郎, 渡辺雅人, 桧垣 学, 安武哲生, 横山琢磨, 倉井大輔, 皿谷 健, 石井晴之

順天堂大学公衆衛生学

和田裕雄

帝京大学溝口病院第四内科

大林王司, 小山ひかり, 金 俊行, 幸山 正

東京大学物療内科・呼吸器内科

大利隆行, 出崎真志, 三上 優, 堀江真史, 野口智史, 山内康宏, 高見和孝, 河崎 伸, 長瀬隆英, 坂本真樹子

北里大学北里生命科学研究所, 感染制御科学府

砂塚敏明, 大村 智

東京大学分子予防医学

松島綱治

日本医科大学衛生学公衆衛生学分野

李 英姫, 川田智之

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門

吾妻安良太

複十字病院

後藤 元

結核予防会理事長

工藤翔二

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許栄宏, 木村 仁, 他：びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績。日胸疾患会誌 1987; 25: 632-42
- 2) 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* 1998; 157: 1829-32
- 3) Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al: Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001; 120: 730-3
- 4) Simpson J L, Powell H, Boyle M J, Scott R J, Gibson P G: Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-55
- 5) Lee Y L, Chen W, Chen L Y, Chen C H, Lin Y C, Liang S J, et al: Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2010; 25: 176.e7-13
- 6) Mantero M, Tarsia P, Gramegna A, Henchi S, Vanoni N, Di Pasquale M: Antibiotic therapy, supportive treatment and management of immunomodulation-inflammation response in community acquired pneumonia: review of recommendations. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 26
- 7) Remmelts H H, Meijvis S C, Biesma D H, van Velzen-Blad H, Voorn G P, Grutters J C, et al: Dexamethasone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1532-8
- 8) Blum C A, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al: Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1511-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8. Epub 2015 Jan 19
- 9) Janda S, Young A, Fitzgerald J M, Etmnan M, Swiston J: The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010; 25: 656.e7-22
- 10) Yu Y, Zhu C, Liu C, Gao Y: Effect of Prior Atorvastatin Treatment on the Frequency of Hospital Acquired Pneumonia and Evolution of Biomarkers in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Prospective Study. *Bio-med Res Int* 2017; 2017: 5642704
- 11) Papazian L, Roch A, Charles P E, Penot-Ragon C, Perrin G, Roulier P; STATIN-VAP Study Group, et al: Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1692-700
- 12) Trabatttoni D, Clerici M, Centanni S, Mantero M, Garziano M, Blasi F: Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 44: 24-9. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.005
- 13) Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, et al: Azithromycin attenuates lung inflammation in a mouse model of ventilator-associated pneumonia by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3883-8
- 14) Karlström A, Heston S M, Boyd K L, Tuomanen E I, McCullers J A: Toll-like receptor 2 mediates fatal immunopathology in mice during treatment of secondary pneumococcal pneumonia following influenza. *J Infect Dis* 2011; 204: 1358-66
- 15) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 612-20
- 16) Sligl W I, Hoang H, Eurich D T, Malhotra A, Marrie T J, Majumdar S R: Macrolide use in the treatment of critically ill patients with pneumonia: Incidence, correlates, timing and outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013; 24: e107-12
- 17) Giamarellos-Bourboulis E J, Pechère J C, Routsis C, Plachouras D, Kollias S, Raftogiannis M, et al: Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1157-64
- 18) Giamarellos-Bourboulis E J, Mylona V, Antonopoulou A, Tsangaris I, Koutelidakis I, Marioli A, et al: Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1111-8
- 19) Sligl W I, Asadi L, Eurich D T, Tjosvold L, Marrie T J, Majumdar S R: Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 420-32
- 20) Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, et al: Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21: 1193-200
- 21) Lee J H, Kim H J, Kim Y H: Is  $\beta$ -Lactam Plus Macrolide More Effective than  $\beta$ -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 77-84
- 22) Walkey A J, Wiener R S: Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury. *Chest* 2012; 141: 1153-9

- 23) Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Sakata Y, Yasuda Y, Shingu N, et al: Efficacy of azithromycin in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: a retrospective study and propensity score analysis. Springerplus 2016; 5: 1193. doi: 10.1186/s40064-016-2866-1. eCollection 2016
- 24) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編: 成人肺炎診療ガイドライン 2017。日本呼吸器学会, 東京, 2017; 19
- 25) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編: 成人肺炎診療ガイドライン 2017。日本呼吸器学会, 東京, 2017; 85
- 26) Otsu K, Ishinaga H, Suzuki S, Sugawara A, Sunazuka T, Omura S, et al: Effects of a novel nonantibiotic macrolide, EM900, on cytokine and mucin gene expression in a human airway epithelial cell line. Pharmacology 2011; 88: 327-32
- 27) Balloy V, Deveaux A, Lebeaux D, Tabary O, le Rouzic P, Ghigo J M, et al: Azithromycin analogue CSY0073 attenuates lung inflammation induced by LPS challenge. Br J Pharmacol 2014; 171: 1783-94

## Inflammatory changes in respiratory tract infections and therapeutic strategies

Hajime Takizawa

The Department of Respiratory Medicine, Kyorin University, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka City, Tokyo, Japan

Pathogen-related factors such as endotoxins stimulate host cells to produce active molecules, including inflammatory cytokines and chemokines, and activate innate immunity and inflammation as important host defense mechanisms. However, excess inflammatory responses could result in serious tissue damage and lead to acute respiratory distress syndrome. A number of anti-inflammatory agents have been studied to ameliorate excessive inflammation, but even corticosteroids have shown little clinical usefulness. Macrolides have been established as anti-inflammatory, therapeutic drugs for diffuse panbronchiolitis, and recently have attracted attention as effective treatment agents to improve the outcomes in patients with severe pneumonia. From the viewpoints of the emergence of antimicrobial resistance (AMR), development of macrolides with anti-inflammatory activity, but no antimicrobial activity should be urgently pursued.