

## エリスロマイシン、エリスロシン供給不足に対する本学会の見解 一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会

マクロライド少量長期療法は、1970 年代に日本でびまん性汎細気管支炎（DPB）の治療法として確立された。特にエリスロマイシン（EM）による治療は「EM 療法」として知られ、DPB 患者の生存率の大幅な改善に寄与した<sup>1)</sup>。実際に、1969 年から DPB 患者の生存率を追跡したデータも存在しており、その有効性は歴史的にも裏付けられている。作用機序としては、抗菌作用に加え、炎症細胞の遊走・活性化の抑制、活性酸素産生やバイオフィルム形成、クオラムセンシング、気道分泌の抑制といった多彩な抗炎症・免疫調整作用が知られている<sup>2)</sup>。

この療法は DPB だけでなく、慢性気管支炎（CB）や気管支拡張症（BE）を伴う副鼻腔気管支症候群（SBS）にも適用されている。国際的にも気管支拡張症の増悪頻度を主要評価項目

（Primary Outcome）とした前向き試験として、2012 年の EMBRACE 試験（AZM を使用）、2013 年の BAT 試験（AZM を使用）、BLESS 試験（エリスロマイシンを使用）が Lancet や JAMA に掲載され<sup>3-5)</sup>、リスク比 0.29～0.57 とマクロライド長期療法の有効性が実証されている<sup>6,7)</sup>。

しかし近年、エリスロマイシンの供給不足が深刻化し、継続治療に支障を来す症例も見られており、代替薬や治療戦略の再検討が求められている。

代替薬の使用にあたって懸念されるのは、クラリスロマイシン（CAM）やアジスロマイシン（AZM）を肺 *M. avium complex*（MAC）症に単剤で使用するとマクロライド耐性を誘導し予後を著しく悪化させるリスクがある点である<sup>8,9)</sup>。一方で、近年、日本からは、エリスロマイシン

（EM）を用いた治療が、MAC 症に対してマクロライド耐性を誘導しにくいことを示唆する報告がなされており、さらに直接的な抗菌効果を示さないまでも、症状の緩和や病態進展の抑制に寄与する可能性を指摘した論文も発表されている<sup>10,11)</sup>。これらの知見を背景に、EM は MAC 症の臨床現場においても広く処方される傾向がみられる。

しかし、上述のように EM の供給が不安定な状況下では、適応疾患や使用目的を明確にしたうえでの処方が求められる。今後は、マクロライド系薬剤の薬理作用と耐性リスク（ここでは肺 NTM 症にフォーカスする）を十分に考慮しながら、その適応と投与方法を再評価・最適化する必要がある。臨床的有用性を損なうことなく、限られた資源を適切に活用するためにも、医療現場での慎重な判断が重要である。

以下に、現在の供給状況や耐性リスクを踏まえたうえで、暫定的措置として、マクロライド療法に関する具体的な処方内容や対応方針を検討する。その際の参考として、臨床現場での実際的な対応例を示す。

### <マクロライド療法>

#### • 気管支拡張症

増悪の既往があり、適切な理学療法や去痰薬を投与しても毎日の喀痰症状が持続する症例、あるいは増悪リスクが高いと判断する症例

→NTM 症の可能性があれば EM 療法を行うが、繰り返し（3 回以上）培養陰性で NTM を示唆する画像所見がなければ CAM が適応となる。

#### • びまん性汎細気管支炎

→マクロライド療法のみが治療薬となる（EM の供給が不足している状況では CAM が選択となる）。

- NTM 症  
マクロライド感受性の NTM 症に対しては、CAM や AZM の単独投与は避けなくてはならない。EM については本邦においては上記のような報告がある。

### <具体的な対応>

- ① EM 投与前の患者  
症状が軽微で増悪歴がなければ、マクロライドは投与しない。
- ② EM 療法中の患者  
投与前から症状が軽微であれば中止を検討する。
- ③ EM 療法中の患者で、EM が有効で中止が難しい症例  
喀痰検査で NTM（特に MAC やマクロライド感受性 *M. abscessus*）が繰り返し（3 回以上）培養陰性であれば CAM へスイッチする。NTM 症の既往がある場合には慎重に判断する（キャピリア MAC も参考となるが明確な基準はない）。
- ④ NTM 症でマクロライド療法（EM 療法）開始前の患者  
軽症（症状が軽微、空洞のない軽症の NB 所見、塗抹陰性）であれば、EM を使わずに watchful waiting を行う。
- ⑤ NTM 症患者で EM 投与中の患者  
症状が軽微だが進展抑制目的に開始していた場合には、EM を中止する（適切なタイミングで標準治療を導入する）。
- ⑥ NTM 症患者で EM 投与中だが症状がある症例  
理学療法を行い、NTM 症が原因であれば治療適応の可能性が高い（治療開始を総合判断する）。

### 参考文献

- 1) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1829-1832.
- 2) Krickler JA, Page CP, Gardarsson FR, et al. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. *Pharmacol Rev*. 2021;73:233-262.
- 3) Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):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 Mar 27;309(12):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) 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.
- 7) Chalmers JD, Haworth CS, Flume P, et al. European Respiratory Society Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025 Sep 28;2501126. (Online ahead of print.)
- 8) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide

resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:928-934.

- 9) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al. Nontuberculous Mycobacteriosis Japan Research Consortium. Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):1904-1911.
- 10) Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al. Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:131-135.
- 11) Hosono Y, Kitada S, Yano Y, et al. The association between erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease and cross-resistance to clarithromycin: A retrospective case-series study. *J Infect Chemother*. 2018;24:353-357.