

Q32 各種治療の有効性

三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

間 島 雄 一

6. 副鼻腔炎

Q32 各種治療の有効性

三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 ま間 しま島 ゆう雄 いち一

KEY WORDS ▶ 小児, 副鼻腔炎, 治療

Q32

急性副鼻腔炎, 慢性副鼻腔炎の治療について, 以下の選択肢の有効性について教えて下さい。

- (I) 鼻腔吸引について
- (II) 抗スタミン薬について
- (III) 去痰剤の投与について
- (IV) 抗菌薬の通常量の投与について
- (V) 14員環マクロライド系抗菌薬の長期少量療法について
- (VI) 塩化リゾチームなどの消炎酵素剤の有効性について
- (VII) 上記治療の組み合わせによる治療の相乗効果について

1. 鼻腔吸引について

A: 鼻腔吸引は極めて大切な治療の一つである。副鼻腔炎(急性, 慢性)や急性鼻炎では鼻汁の産生が顕著であり, これが鼻腔に停滞すると鼻呼吸が困難となる。とくに乳幼児では口呼吸が十分にできず, 鼻腔の開存は正常呼吸のためにも大切である。耳鼻咽喉科医で鼻汁の吸引除去をうければ一時的に改善するが, 副鼻腔炎では鼻汁が多量に産生されるため, 一日一度の吸引除去だけではとうてい間にあわないことが多い。乳幼児に対しては母親が家庭で鼻汁を吸引除去することが望ま

しく, 前鼻孔にあてがってスポイトのように鼻汁を吸引除去する器具も市販されている。また適切な器具が入手できない場合には, 母親が子どもの鼻汁を前鼻孔から吸引してやることも指導する。自分で擤鼻(こうび: はなをかむ動作)ができる子どもには積極的に擤鼻を行わせる。この時, 両方同時に行わず, 片方ずつ擤鼻するよう指導する。鼻漏が長く続くと, 「はなすすり」をして, 鼻汁が前鼻孔から流れ落ちないようにしている小児を見かけるが, 「はなすすり」は鼻汁を耳管經由に中耳腔に運び込む可能性があり, 急性中耳炎の原因ともなるので, これを行わないよう指導することも大切である。

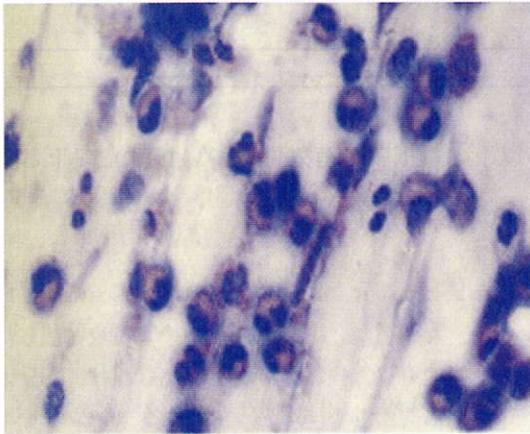
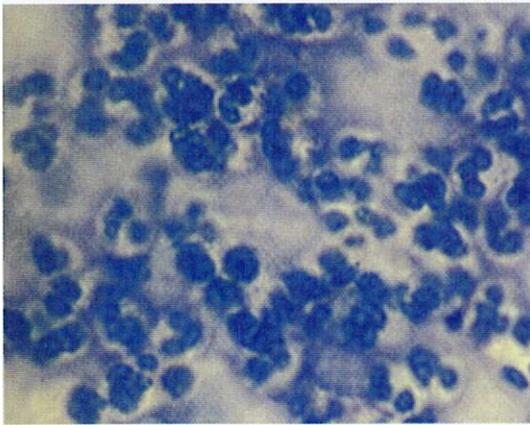


図1 鼻汁塗抹検査

ハンセル染色, X1000

上: 好中球増多を認める副鼻腔炎鼻汁

下: 好酸球増多を認めるアレルギー性鼻炎鼻汁

耳鼻咽喉科医における鼻汁の吸引除去は吸引嘴管やネラトンカテーテル, また小児用吸引鼻先などを用いて効率よく吸引除去が行われる。その後抗生物質やステロイドをエアロゾルで鼻腔に投与するネビュライザー療法を施行すると, 副鼻腔炎や急性鼻炎の治療に有効である¹⁾。鼻腔に鼻汁が存在するとエアロゾルで投与した薬物の鼻・副鼻腔粘膜への到達が阻害されるため, ネビュライザー療法前の鼻汁の除去は不可欠である²⁾。

II. 抗ヒスタミン薬について

A: 抗ヒスタミン薬は感染性副鼻腔炎には投与しない。一般に我々が副鼻腔炎と呼ぶも

の多くは, 細菌感染がもとで発症した感染性副鼻腔炎である。副鼻腔炎が慢性化した場合には細菌感染はもはや存在しないにもかかわらず, 感染時の炎症産物が副鼻腔に停滞して病態を遷延化させている場合が多い³⁾。このような例には14印環マクロライド系抗生物質の投与が適応である(後出)。ただし, 近年はアレルギー性鼻炎の増加により, 副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎の合併した症例にしばしば遭遇する。このような場合, 現在の症状が副鼻腔炎によるものなのか, アレルギー性鼻炎によるものなのかを鑑別することが大切で, アレルギー性鼻炎によるものであれば抗ヒスタミン薬投与の適応となる。その鑑別には鼻汁塗抹検査が用いられる(図1)。採取した鼻汁をスライドグラスに塗抹して染色, 検鏡する。細胞成分の多い部分を検鏡し, 好酸球数/好中球数の比が0.1以上であればアレルギー性鼻炎による症状, 0.1以下なら副鼻腔炎による症状である⁴⁾。ただし, この比は感染の有無により影響される点も念頭に置いておかねばならない。例えば, 通年性の小児アレルギー性鼻炎患者では通常は好酸球優位で好酸球数/好中球数の比が0.1以上であるが, ここに感染が加わると好中球優位に変化する⁵⁾(図2)。したがって, 鼻汁塗抹検査は状況に応じて繰り返し行うことも必要である。

現在の症状がアレルギー性鼻炎によるものと診断された場合には, 即効性を期待するなら第一世代の抗ヒスタミン薬を, 通年性で症状が比較的長期にわたる場合には, 第二世代のそれを投与する。

III. 去痰薬の投与について

A: 慢性副鼻腔炎鼻汁は高い粘稠度(粘弾性)を有しており, 鼻や副鼻腔の線毛機能により排泄され難い。したがって, 去痰薬の中でも鼻汁の粘稠度を低下させる薬物の経口

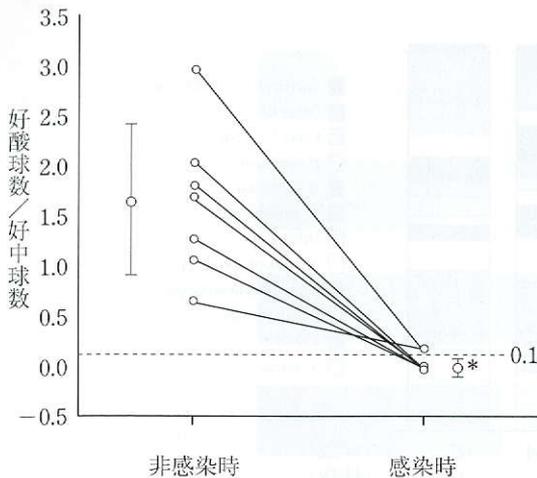


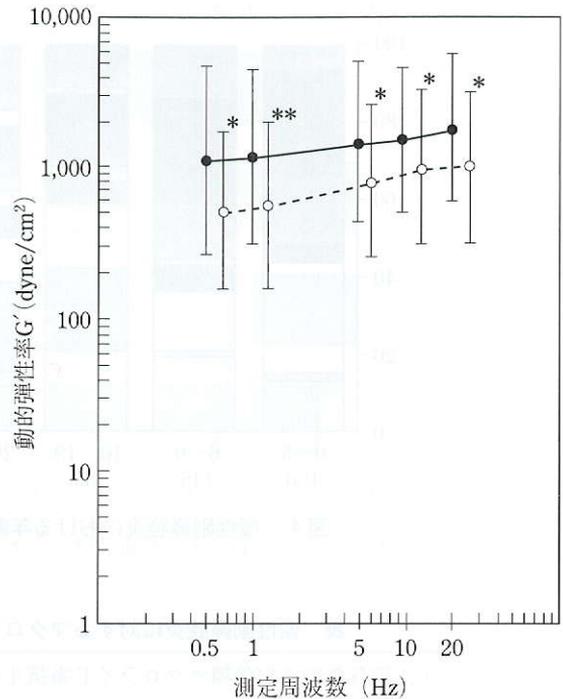
図2 通年性小児アレルギー性鼻炎患者における非感染時と感染時の鼻汁塗抹検査結果
非感染時と感染時で好酸球/好中球の比が同一固体で大きく変化する。(文献5より引用)

投与は治療薬の選択肢の一つといえる。経口で粘稠度を低下させる薬物として塩酸L-エチルシステイン(チスタニン®)がある。本剤などのSH-基を有するシステイン製剤は鼻汁の主成分である糖タンパクのS-S結合を切断することができるため、粘稠度を低下させる去痰薬としては最も有効である⁶⁾

(図3)。SH-基を有さないシステイン製剤にはS-カルボキシメチルシステイン(ムコダイン®)があり、鼻汁の粘稠度を低下させる働きはないが⁶⁾、経口投与により慢性副鼻腔炎患者鼻腔の低下した粘液線毛機能を回復することが認められており⁷⁾、投与の価値はあるものといえる。その他の去痰薬については、慢性副鼻腔炎の治療において明らかに効果のあるというエビデンスは乏しい。

IV. 抗菌薬の通常量の投与について

A: 急性副鼻腔炎や慢性副鼻腔炎の急性増悪期に抗菌薬の投与は必要である。急性はもとより、10歳以下の小児慢性副鼻腔炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カ



●投与前, ○投与後
投与前に比し有意に低値(*P < 0.05, **P < 0.01)

図3 塩酸L-エチルシステイン経口投与が鼻汁の弾性率に及ぼす効果
成人慢性副鼻腔炎患者に塩酸L-エチルシステイン300mg/日を4週間投与。投与前に比べ投与後には鼻汁の弾性率が有意に低下した。(文献6を改変)

タラーリスが起炎菌となる場合が多い⁸⁾(図4)。新鮮例には細菌培養を行うが、アモキシシリン(AMPC)が第一選択薬となる。近年ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の増加をみるため、クラバン酸アモキシシリンの投与も有効である。14印環マクロライド系抗生物質は菌の耐性化率も高く、抗菌薬として投与することは少ない。慢性副鼻腔炎であれば急性増悪が落ち着いた時点で、慢性副鼻腔炎の改善を期待してマクロライドを常用量から投与を開始する場合が多い。

V. 14印環マクロライド系抗生物質の少量長期投与について

A: 慢性副鼻腔炎における14印環マクロライド系抗生物質の少量長期投与療法は本邦に

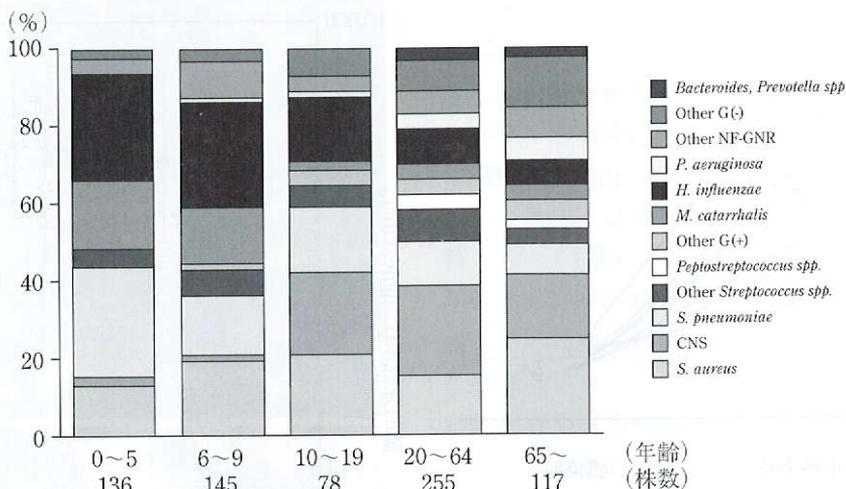


図4 慢性副鼻腔炎における年齢別分離菌頻度 (文献8より引用)

表 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)

1. 投与薬剤：14員環マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン：EM, クラリスロマイシン：CAM, ロキシロマイシン：RXM)
2. 投与量：成人ではEMで400~600mg, CAMで200~400mg, RMXで150~300mg。
小児ではEMで8~12mg/kg, CAMで4~8mg/kg
3. 投与期間：3カ月の投与でまったく無効な症例は速やかに他の治療法に変更する。有効症例でも投与期間は連続で3~6カ月で一度打ち切る。症例再燃に対して再投与は可。
4. 効果不十分な病態：以下の病態に対しては効果に限界はあることがわかっている
で、手術などの適切な治療の追加あるいは治療法の変更が必要である。
 - (1) I型アレルギー性炎症が主体である症例
 - (2) 中鼻道が高度に閉塞している症例
 - (3) 大きな鼻茸を有する症例
 - (4) 長期投与中の急性増悪
5. 副作用：現在までに重篤な副作用の報告はないが、長期投与に際しては副作用発生に十分な注意を払う必要がある。特にテルフェナジン、アステミゾールなどの一部の抗アレルギー剤との併用は重篤な副作用発生の危険があり避けなければならない。

おいては、ほぼ確立している。表は1996年にマクロライド新作用研究会で報告された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) である⁹⁾。10年を経過した現在でも内容の大きく変わることはない。投与量はエリスロマイシン (EM) で8~12mg/kg, クラリスロマイシン (CAM) で4~8mg/kgで3カ月をめどに投与する。図5は成

人慢性副鼻腔炎患者に少量長期投与療法を行った結果であるが、著効+有効を併せた有効率は投与開始後1, 2, 3カ月と投与期間が長くなるにつれて有効率が上昇していることが判る¹⁰⁾。3カ月を過ぎると有効率はプラトーになることが知られており、したがって投与開始後3カ月以内に効果のない場合には投与を中止すべきである。また3カ月で効果が十

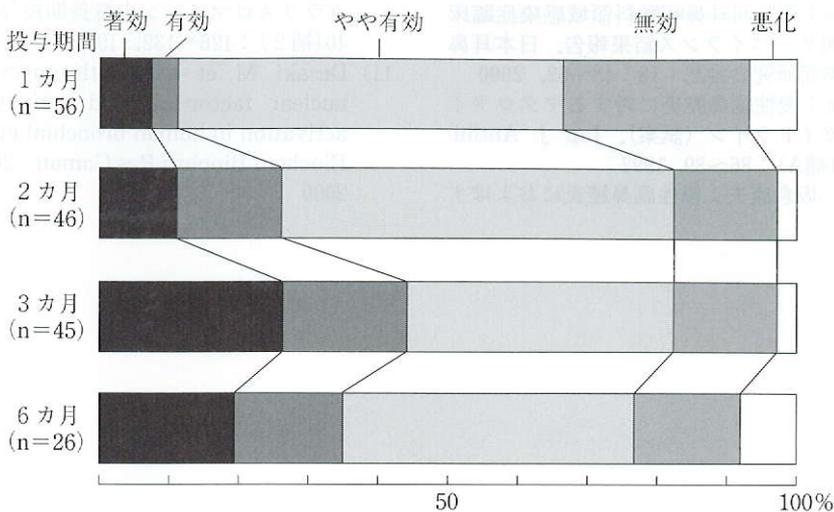


図5 成人慢性副鼻腔炎患者におけるクラリスロマイシン投与期間と有効率の変化 (文献10より引用)

分認められるが、なお症状が認められる場合には投与を6カ月まで延長することがあるが、6カ月で投与をいったん中止することが原則となっている。マクロライド療法は鼻汁中に好中球を多く認める慢性副鼻腔炎に効果が期待できるが、喘息（アトピー性、非アトピー性）やアスピリン喘息のごとく鼻・副鼻腔粘膜に好酸球浸潤が強い病態には効果が期待できない。

VI. 消炎酵素剤について

A: 蛋白分解酵素製剤であるセラチオオペプチダーゼ（ダーゼン）が経口で鼻汁の粘稠度を低下させることが知られている⁹⁾。塩化リゾチームの慢性副鼻腔炎に対する効果については種々の角度から検討されているが、その臨床効果を明らかに証明したエビデンスはない。一般には内服での消炎酵素剤の消炎効果は低い。

VII. 上記治療（マクロライドと消炎酵素剤）の組み合わせによる治療の相乗効果について

A: マクロライドと消炎酵素剤の組み合わ

せによる慢性副鼻腔炎治療の相乗効果についてのエビデンスはない。マクロライドはその代謝産物が細胞レベルで転写調節因子の活性化を抑制して、種々の抗炎症作用や分泌細胞からの分泌産生を抑制する¹¹⁾。経口消炎酵素剤の消炎効果についての作用機序や臨床効果については不明瞭な点が多い。

文 献

- 1) 木村有一他：ネブライザー療法における副鼻腔自然口開放処置（中鼻道処置）の有効性。耳展45(補1)：26～30, 2002
- 2) 林 秀俊：気道粘膜を介する薬剤吸収におよぼす鼻汁の影響。日耳鼻 93：40～49, 1990
- 3) 間島雄一：小児の副鼻腔炎。小児科 36：1333～1340, 1995
- 4) Lee SH et al：Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. Laryngoscope 103：533～537, 1993
- 5) Shinogi J et al：Quantitative cytology of nasal secretions with perennial allergic rhinitis in children：Comparison of noninfected and infected conditions. Laryngoscope 108：703～705, 1998
- 6) Majima Y et al：Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. Am Rev Respir Dis 141：79～83, 1990.
- 7) Sakakura Y et al：Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol 10：79～83, 1985.

8) 馬場駿吉他：第2回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 18:48~63, 2000

9) 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）. Jap J Antibiotics 51(補A):86~89, 1997

10) 間島雄一, 坂倉康夫：慢性副鼻腔炎におよぼす

クラリスロマイシン少量長期投与の効果. 耳展40(補2):126~132, 1997

11) Desaki M et al: Erythromycin suppresses nuclear factor- κ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 267:124~128, 2000