

慢性副鼻腔炎に及ぼすクラリスロマイシン  
少量長期投与の効果

問島 雄一 坂倉 康夫

## 慢性副鼻腔炎に及ぼすクラリスロマイシン 少量長期投与の効果

間島 雄一  
まじま ゆういち

坂倉 康夫  
さかくら やすお

本研究はクラリスロマイシン(CAM)の少量長期投与の効果の評価のためにデザインされた。対象は75名の16歳以上の慢性副鼻腔炎患者であった。このうち58名はCAMを1日200mg, 3ヵ月または6ヵ月間投与された。また他の17名はエリスロマイシン(EM)を1日600mg 3ヵ月間投与された。自覚症状と他覚所見による治療効果は著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化に分類した。著効と有効とを併せた有効率は3ヵ月のCAM投与期間中は投与期間の増加に従って有効率は上昇した。また, EMでも同様の傾向が認められた。投与3ヵ月目のCAMの有効率は44.5%, EMのそれは25.0%であり, 両者間の有効率に差を認めなかった。このCAMの有効率について慢性副鼻腔炎に対する他の治療法の有効率と比較検討した。

### はじめに

1984年に工藤ら<sup>1)</sup>によって報告されたエリスロマイシン少量長期投与療法は難治性の呼吸器疾患であったびまん性汎細気管支炎の予後を著しく改善させた。その後慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシンをはじめとする14員環マクロライド系抗生物質の有用性が数多く報告されるようになってきている。

本研究では慢性副鼻腔炎患者に14員環ニューマクロライドの一つであるクラリスロマイシンを少量長期に投与し, その効果を検討するとともに同様に投与したエリスロマイシンの効果と比較検討した。

### 方 法

#### 1. 対 象

手術療法を受けたことのない16歳以上の慢性副鼻腔炎患者を対象とした。

#### 2. 薬剤の投与

クラリスロマイシン(Clarithromycin, 以下CAM) 200mg (成人の常用量は400mg/日)を1日1回朝食後または夕食後に投与した。投与期間は6ヵ月間を目標とした。なお, 3ヵ月目で症状が改善した症例や治癒と判断された症例ではこの時点で投与を終了した。

エリスロマイシン(Erythromycin, 以下EM)につ

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室  
別刷請求先: 間島雄一  
〒514 三重県津市江戸橋2-174  
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室  
0592-32-1111

いては600mg (成人の常用量は1,200mg/日)を1日3回に分けて投与した。投与期間はCAMと同様とした。

なお, 薬剤の評価に影響を与える経口抗生物質, 抗菌剤は研究期間中一切投与しないこととした。その他の薬剤の投与は原則として併用は行わないこととしたが, これまで施行されていたネブライザー療法は用法, 用量を変更せずに併用可能とした。なお, 投与期間に慢性副鼻腔炎に対する手術療法は施行しなかった。

#### 3. 薬剤効果の評価

薬剤効果の評価項目は自覚症状, 他覚所見, X線所見であり, このうち自覚症状と他覚所見は投与前, 投与1, 2, 3, 6ヵ月目に評価した。

#### 4. 自覚症状, 他覚所見による評価

治療開始時および治療効果判定時に表1の判定項目につき問診, 視診を行った。各判定項目の判定基準は症状または所見の高度なものから認められないものまで(3, 2, 1, 0)の4段階評価として, 治療前→治療後の評価の変化により以下の基準に従って各判定項目について効果判定を行った。

著 効: 3→0, 2→0

有 効: 3→1, 1→0

やや有効: 3→2, 2→1

無 効: 変化のないもの

悪 化: 投与後数値の上昇したもの

このようにして判定した各判定項目に著効4点, 有効3点, やや有効2点, 無効1点, 悪化-5点の各点数を与え, 下記のごとく自覚症状または他覚所見

表 1 効果判定のための自・他覚所見の評価基準

自覚症状		他覚所見		
1. 鼻漏	3 始終はなをかむ	鼻粘膜	1. 発赤	3 著しい発赤がある
	2 よくはなをかむ			2 発赤がある
1 1日に2~3回はなをかむ	1 軽度の発赤がある			
2. 鼻のかみやすさ	0 全くかまない		2. 浮腫	3 高度の浮腫, 中甲介の肥厚も高度
	3 かんでもかんでもなかなかでない			2 浮腫は中程度, 肥厚は+程度で中鼻道が見えない
2 強くかめばでる	1 中甲介の肥厚が±で中甲介の下縁と外側に浮腫がある			
3. 後鼻漏	1 ふつうにかめばすぐでる		3. 量	3 鼻腔いっぱいにある
	0 全くかまない	2 中鼻道にある		
4. 後鼻漏のきれい	3 常にある	4. 性状	1 中鼻道に少しある	
	2 時にある		0 全くない	
5. 鼻閉	1 1日に2~3回気がつく	5. 後鼻漏	3 非常に濃厚なのが層厚くある	
	0 全くない		2 ある	
6. 頭重(痛)	3 きれにくい		1 少しある	
	2 ややきれにくい		0 全くない	
7. 嗅覚障害	1 きれやすい		鼻汁	3 膿性
	0 後鼻漏なし	2 粘膿性		
5. 鼻閉	3 全く通らない	1 粘性~漿液性		
	2 よくつまる	0 鼻汁なし		
6. 頭重(痛)	1 つまるが気にならない	5. 後鼻漏		3 非常に濃厚なのが層厚くある
	0 なし			2 ある
7. 嗅覚障害	3 臭いが全くわからない	1 少しある		
	2 臭いがやっとわかる	0 全くない		
7. 嗅覚障害	1 臭いがだいたいわかる	5. 後鼻漏	3 非常に濃厚なのが層厚くある	
	0 なし		2 ある	

の効果判定得点(x)を算出した。

自覚症状または他覚所見の効果判定得点(x)

$$= \frac{\text{判定項目の点数の総和}}{\text{判定項目数}}$$

そして、 $3 < x$  の場合、自覚症状または他覚所見の効果は著効とし、同様に  $2 < x \leq 3$  : 有効,  $1 < x \leq 2$  : やや有効,  $0 < x \leq 1$  : 無効,  $x \leq 0$  : 悪化とした。このようにして得た自覚症状および他覚所見の効果判定をもとに総合効果判定は図1に示すごとき判定基準により著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の判定を行った<sup>2)</sup>。本検討では総合効果判定が著効および有効であるものを治療効果のあったもの(有効率)と判定した。

自覚 他覚	著効	有効	やや有効	無効	悪化
著効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
有効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
やや有効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
無効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
悪化	著効	有効	やや有効	無効	悪化

著効
  有効
  やや有効
  無効
  悪化

図1 自覚症状, 他覚所見による総合効果判定

表2 X線陰影の読影基準 (文部省総合班研究 1964~1965年)<sup>3)</sup>

篩骨洞	規準の程度	上顎洞
洞内影像は明澄で陰影が認められず骨梁像の明瞭なもの	(-)	洞内影像が明澄で、陰影の認められないもの
骨梁像は多少判然としないが、嗅裂があいており、多少び漫性のごく軽い陰影を認めるもの	(±)	周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に多少び漫性のごく軽い陰影を認めるもの
中鼻甲介の腫脹があり、嗅裂の限界が不明で、骨梁像は見分け難く、明らかにび漫性陰影の認められるもの	(+)	周囲骨壁と限界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの
嗅裂は全く閉塞状で骨梁像は全く消失し、陰影はさらに著明であり、一般的に斑紋~紋理状を呈しているようなもの	(#)	周囲骨壁との限界が明瞭でなく、洞内陰影も相当著明なもの
全体的に真白で骨との区別が付き難い程度のもの	(##)	洞内陰影が高度で周囲骨壁と全く識別できない程度のもの

### 5. X線像による評価

薬剤投与前, 投与3ヵ月目, 6ヵ月目にX線像による評価を行った。上顎洞陰影はウォーターズ法により, 篩骨洞陰影は後頭前頭法により判定した。判定は文部省総合班研究の判定基準<sup>3)</sup>によった(表2)。治療前に比べ治療後に判定基準による評価が2段階以上改善したものを改善があったものとした。

### 6. 統計学的解析

CAM群とEM群の背景因子の検定および, 投与1, 2, 3ヵ月目のCAM群とEM群の有効率の比較は $\chi^2$ 検定により検定した。

## 結 果

### 1. 対 象

CAM投与の対象となったのは58名の慢性副鼻腔炎患者(男性28名, 女性30名)で, 最低年齢は16歳であった。患者のうち80%が20歳以上の成人患者であった。

EMを投与されたのは17名の慢性副鼻腔炎患者(男性8名, 女性9名)であり, 患者のうち80%が20歳以上の成人患者であった。薬剤投与前のCAM群とEM群とでは性別, 年齢分布, 併用薬剤の有無, 併用療法の有無にそれぞれ差は認められなかった。

### 2. 自覚症状, 他覚所見によるCAMの総合効果判定結果

自覚症状, 他覚所見によるCAMの総合効果判定の結果を図2に示した。著効と有効とを併せた有効率はCAM投与1ヵ月目では10.7%(n=56), 2ヵ

月目では26.1%(n=46), 3ヵ月目では44.5%(n=45), 6ヵ月目では34.6%(n=26)であった。

### 3. CAMの自覚症状に及ぼす効果

総合効果判定の有効率が最も高かったCAM投与3ヵ月目の各自覚症状に対する効果を図3に示した。著効+有効を併せた有効率は鼻漏28.6%, 鼻のかみやすき50%, 後鼻漏57.2%, 後鼻漏のきれ54.8%, 鼻閉23.3%, 頭重(痛)56.5%, 嗅覚障害48.1%であった。

### 4. CAMの他覚所見に及ぼす効果

CAM投与3ヵ月目の各他覚所見に及ぼす有効率は鼻粘膜発赤23.5%, 鼻粘膜浮腫34.9%, 鼻汁量46.7%, 鼻汁の性状35.5%, 後鼻漏52.6%であった(図4)。

### 5. CAMの副鼻腔陰影に及ぼす効果

治療前と治療後にX線を撮影し, 治療前に陰影を認めた48症例70側のの上顎洞, 58側の篩骨洞について治療前とCAM投与後の陰影の変化を検討した。CAM投与後の判定は投与3ヵ月目に行ったもの37症例, 投与6ヵ月目に行ったもの11症例の計48症例であった。なお, 投与6ヵ月目に判定を行ったものは投与3ヵ月目の判定は考慮に入れなかった。

治療前に比べ治療後に判定基準による評価が2段階以上改善したものは上顎洞では32%の洞であった。一方, 篩骨洞では明らかな改善が認められたものは12%にすぎず不変や1段階改善が多く認められた(表3)。

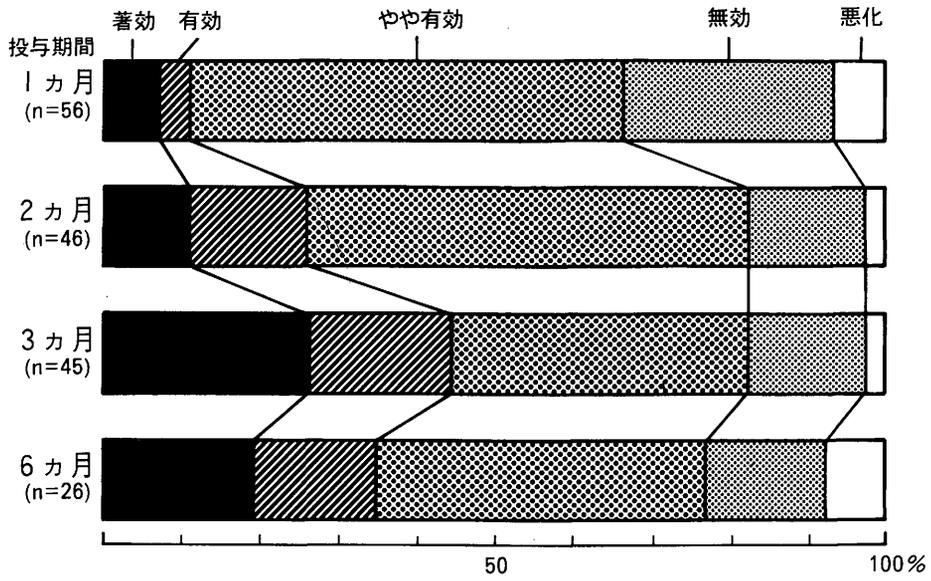


図2 CAM投与期間と総合効果判定結果

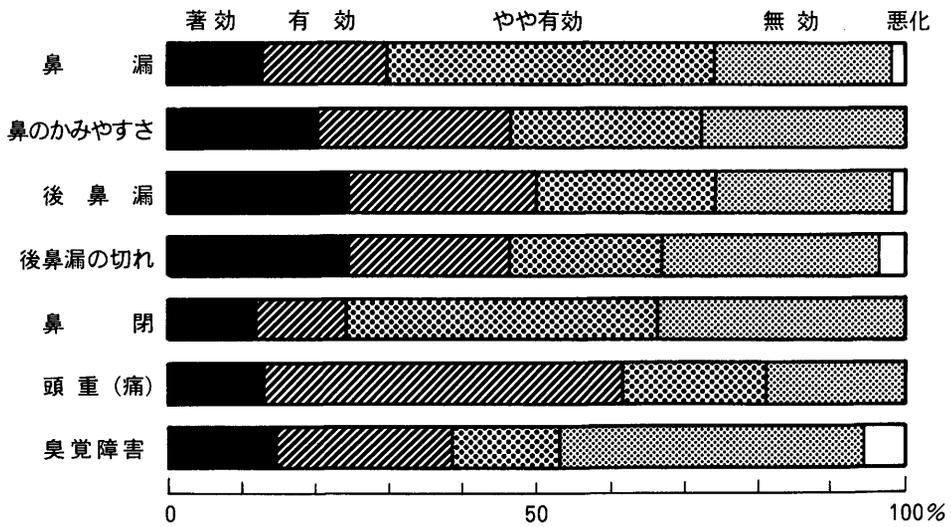


図3 CAMの自覚症状に及ぼす影響(投与3ヵ月目)

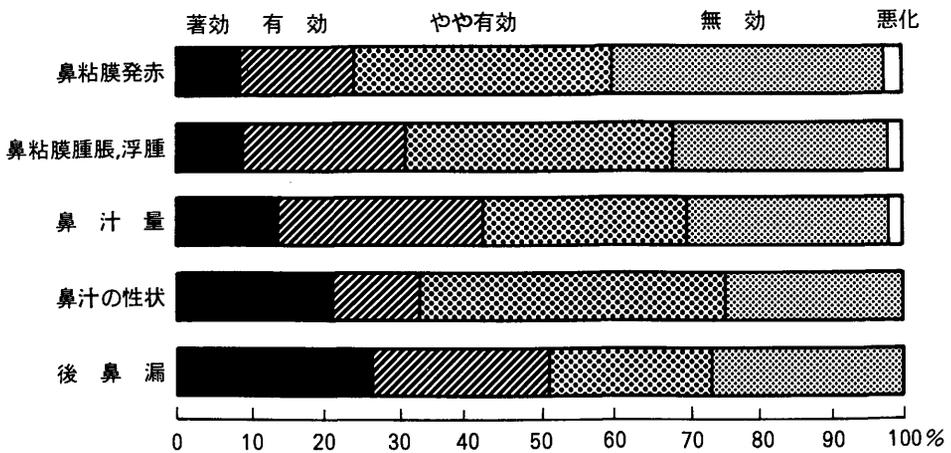


図4 CAMの他覚所見に及ぼす影響(投与3ヵ月目)

6. CAM と EM との有効率の比較

薬剤投与1, 2, 3ヵ月目の著効と有効を併せた有効率に各投与期間においてCAMとEMとの間に有意の差は認められなかった。投与3ヵ月目の両薬剤の総合効果判定結果を図5に示した。なお, 投与6ヵ月目はEMの症例数が少なかったため両薬剤投与群間の有効率の比較は行わなかった。

7. 副作用

薬剤投与による副作用が疑われる症例は次の2症例であった。75歳男性に投与開始28日目に下痢が出現したためCAM投与を中止した。またCAMを投与した56歳女性は投与翌日より高度の便秘が出現したが薬剤投与を継続し, その後改善をみた。

考 察

本研究では慢性副鼻腔炎の病態が自然変動を来しやすい小児<sup>4)</sup>を避け対象を16歳以上と定め, 薬物投与の効果判定がより正確にできるよう配慮した。また, 本研究では自, 他覚所見による14員環マクロライド系抗生物質の効果できるだけ他覚的に評価するために従来我々が使用してきた判定基準<sup>2)</sup>を用いた。すなわち, 治療前と治療後の自覚症状, 他覚所

見の程度を点数化し, 薬剤の治療前と治療後の点数の変化から計算式により, 薬剤の効果を著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化と判定した。

著効と有効とを併せた有効率はCAM投与1ヵ月目で10.7%, 2ヵ月目で26.1%, 3ヵ月目で44.5%と投与日数が増えるにつれてその有効率は増加した。一方, 6ヵ月目では34.6%と有効率は低下した。これは薬剤投与3ヵ月で症状が極めて改善したものや治癒をみたものはこの時点で投与を中止しており, 比較的難治な症例が6ヵ月目に薬剤の効果の評価されたためと考えられた。ちなみに薬剤投与1, 2, 3ヵ月目の投与症例数がそれぞれ56名, 46名, 45名であるのに対し, 6ヵ月目では26名と減少した。この結果より, CAMの投与は3ヵ月を投与期間の一つの目安として行うのがよいのではないかと考えられた。

本研究で最も有効率の高かった3ヵ月目の有効率44.5%は慢性副鼻腔炎に対する治療として効果的といえるのであろうか。今回我々が用いたのと同じ判定基準と計算式を用いて検討した慢性副鼻腔炎に対する種々の治療方法とその有効率を表4に示した。杉田ら<sup>5)</sup>は小児に対し鼻内副鼻腔手術を施行してその有効率は71%であったとしている。また井野ら<sup>6)</sup>は上顎洞洗浄療法の有効率が54%, YAMIK療法が52%, 間島ら<sup>2)</sup>は成人に対するネブライザー療法が40%, 小児に対するそれが18%と報告している。CAMを3ヵ月間投与した場合の有効率は44.5%でこれは成人に対する週2回, 3ヵ月間のネブライザー療法<sup>2)</sup>よりも有効率が高く, 上顎洞洗浄療法<sup>7)</sup>やYAMIK療法<sup>8)</sup>よりも低値であった。

CAM投与による各自覚症状の改善率は後鼻漏,

表3 CAMの上顎洞および篩骨洞陰影に及ぼす影響

改善度	上顎洞(%)	篩骨洞(%)
悪化	1(1)	0
不変	20(29)	26(45)
1段階改善	27(39)	25(43)
2段階改善	20(29)	5(9)
3段階改善	2(3)	2(3)
	70	58

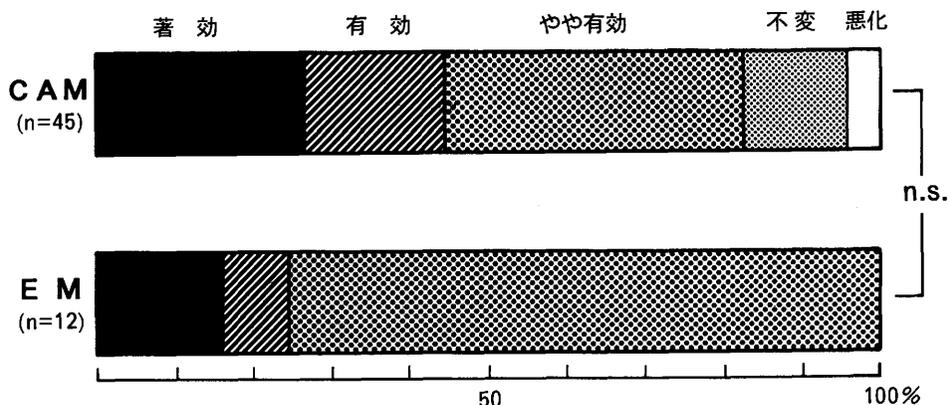


図5 CAMとEMの総合効果判定結果(投与3ヵ月目)

表 4 自・他覚所見による有効率の比較

鼻内副鼻腔手術(小児)	71% <sup>5)</sup>
上顎洞洗浄療法	54% <sup>6)</sup>
YAMIK 法	52% <sup>6)</sup>
クラリスロマイシン (成人)	45%
ネブライザー療法 (成人)	40% <sup>2)</sup>
ネブライザー療法 (小児)	18% <sup>2)</sup>

後鼻漏のきれがそれぞれ 57.2%, 54.8% と他の自覚症状の改善率よりも高値を示した。また、各他覚所見の改善率も後鼻漏が 52.6% と最も高く、次いで鼻汁量 46.7% であった。後鼻漏は種々の治療法で最も改善し難い副鼻腔炎症状の一つである。ちなみに内視鏡下鼻内手術例においても他の自覚症状の改善度に比し後鼻漏の改善度が低いことが報告されている<sup>7)</sup>。このように後鼻漏に対し有効な治療方法がない現在、本剤はその改善に有力な治療方法といえよう。

CAM 投与は他覚的には鼻汁量の改善に高い有効率を示した。本剤投与により鼻漏が減少することは臨床上しばしば観察されることであり、後鼻漏に高い有効率を示した結果を併せて考えると本剤の慢性副鼻腔炎に対する効果の主要な部分に鼻漏の改善があるものと考えられる。このことは下気道におけるびまん性汎細気管支炎において臨床の場でみられるマクロライドの最も著明な臨床効果が喀痰量の減少である<sup>8)</sup>ことと極めて類似している。14 員環マクロライド系抗生物質が多く例で鼻汁量や喀痰量を減少させるメカニズムについては現在のところ定説はないが、マクロライド投与が IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 などのサイトカイン産生を *in vivo*<sup>9)</sup>や *in vitro*<sup>10)</sup>で抑制したと報告されている。IL-8 を中心とするこれらのサイトカインは好中球の局所への遊走を促進し、局所に集簇した好中球から放出される好中球エラスターゼが分泌細胞からの分泌を亢進させることが知られている<sup>11)</sup>。これらのサイトカインの産生をマクロライドが抑制することができるのであればサイトカイン産生→好中球の局所への遊走→好中球エラスターゼの放出→分泌細胞からの分泌の亢進→鼻漏過多の流れをマクロライドが断つことができるものと想像される。また、マクロライドそのものが *in vitro* において気管支腺の粘液糖蛋白分泌を抑制したとの報告もみられる<sup>12)</sup>。一方、Tamaoki ら<sup>13)</sup>はマクロライドは粘液分泌に対する

抑制作用よりも気道上皮の水分泌に対する抑制の方が強いことを示し、慢性下気道疾患におけるマクロライドによる喀痰量の減少は喀痰の水分量の減少によるところが大であることを示唆している。

自他覚所見の改善率に比べ上顎洞陰影は明らかに改善をみたものは 32%, 篩骨洞は 12% にすぎなかった。症状が改善しているにもかかわらず副鼻腔とくに篩骨洞陰影の改善は十分でない場合が多く、このような症例に薬剤投与を中止した場合、どのような経過をとるのかは今後の検討課題であろう。

CAM はニューマクロライドの一つである。ニューマクロライドは従来から存在した EM に比し、2~3 倍の血中濃度が得られ、EM に比して長い半減期を有している。またニューマクロライドは顆粒球、マクロファージへの移行が従来のマクロライドよりも優れているといわれている<sup>14)</sup>。そこで CAM と EM との慢性副鼻腔炎に対する有効性に差があるか否かを検討した。CAM は 200 mg を 1 日 1 回投与し、EM は 600 mg を 1 日 3 回に分けて投与した。投与開始 1, 2, 3 ヶ月目に CAM 投与群と EM 投与群との有効率に差は認められなかった。この結果は EM がニューマクロライドに比しその効果において劣るものではないことを示唆している。

## まとめ

ニューマクロライドの一つであるクラリスロマイシン(CAM)を 16 歳以上の慢性副鼻腔炎患者に投与し、次の結果を得た。

1. 自覚症状、他覚所見による CAM の総合効果判定では著効と有効とを併せた有効率は投与 1 ヶ月目 10.7%, 2 ヶ月目 26.1%, 3 ヶ月目では 44.5% と投与月数が増えるにつれ、その有効率は上昇した。
2. 最も有効率が高かった投与 3 ヶ月目の自覚症状に対する CAM の有効率は鼻漏 28.6%, 鼻のかみやすさ 50%, 後鼻漏 57.2%, 後鼻漏のきれ 54.8%, 鼻閉 23.3%, 頭痛(重) 56.5%, 嗅覚障害 48.1% であった。
3. 投与 3 ヶ月目の他覚所見に及ぼす CAM の有効率は鼻粘膜の発赤 23.5%, 鼻粘膜浮腫 34.9%, 鼻汁量 46.7%, 鼻汁の性状 35.5%, 後鼻漏 52.6% であった。
4. 明らかに X 線上陰影の改善をみたものは 32% の上顎洞であり、12% の篩骨洞であった。
5. 投与 1, 2, 3 ヶ月目の有効率は CAM と EM

との間に差を認めなかった。

以上よりCAMやEMなどの14員環マクロライド系抗生物質は慢性副鼻腔炎の薬物療法として有効と考えられたが、慢性副鼻腔炎の治療として安易に画一的に本剤を投与するのではなく各症例に応じて適切な治療法の選択肢の一つとして本薬剤を用いるべきものと考えられる。

最後に本研究に協力いただいた下記の施設の諸先生方に厚く感謝の意を表します。

#### 研究協力施設

大井耳鼻咽喉科, 木村耳鼻いんこう科, 新山耳鼻咽喉科, 久保耳鼻咽喉科医院(鈴鹿市), とくりき耳鼻咽喉科医院, 三井耳鼻咽喉科医院, 谷口耳鼻咽喉科, 三重耳鼻咽喉科, 林耳鼻いんこう科(津市), 福喜多耳鼻咽喉科, 久保耳鼻咽喉科(名張市), 前田耳鼻咽喉科気管食道科病院, 林耳鼻咽喉科医院(阿児町), 中村耳鼻咽喉科, 山本総合病院, 市立四日市病院, 三重県立総合医療センター, 厚生連鈴鹿中央総合病院, 鈴鹿回生総合病院, 国立津病院, 厚生連松阪中央総合病院, 済生会松阪総合病院, 市立伊勢総合病院, 三重大学医学部附属病院。

#### 参考文献

- 1) 工藤翔二, 植竹健司, 荻原弘一, 他:びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床成績に関する研究—4年間の治療成績—。日胸疾会誌 25:634~642, 1987.
- 2) 間島雄一, 坂倉康夫:慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について。日本鼻科学会会誌 31:294~302, 1993.
- 3) 後藤敏郎, 浜谷松夫, 岩本彦之丞, 他:日本人の慢性副鼻腔炎の発症と予防(III)疫学的研究。日本鼻副鼻腔学会誌 4:72~76, 1966.
- 4) 名越好古:小児副鼻腔炎の変遷と対策。耳鼻 52:539~544, 1980.
- 5) 杉田尚史, 林成彦, 二宮竜太:小児副鼻腔炎に対する鼻内副鼻腔手術の治療効果。日本鼻科学会会誌 31:303~307, 1993.
- 6) 井野千代徳, 西岡博, 井野素子:慢性副鼻腔炎に対する洗浄療法の効果。日本鼻科学会会誌 31:281~289, 1993.
- 7) 森山寛, 柳清, 春名真一, 他:内視鏡下鼻内整復術の術後の評価。耳展 35:195~203, 1992.
- 8) 玉置淳:マクロライドの非抗菌作用。上皮電気特性への影響。JOHNS 12:201~206, 1996.
- 9) 大川隆行:気道上皮細胞とサイトカイン産生。Molecular Medicine 32:822~829, 1995.

- 10) 金野真一, 浅黒和仁, 岡本謙一, 他:マクロライドのサイトカイン抑制作用。Therapeutic Research 15:4704~4706, 1994.
- 11) Lundgren JD, Shelhamer JH: Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol 85:399~417, 1990.
- 12) Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways *in vitro*. Am Rev Respir Dis 141:72~78, 1990.
- 13) Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E, et al: Effect of clarithromycin on sputum production and rheological properties in chronic infections. Antimicrob Agents Chemother 39:1688~1690, 1995.
- 14) 清水喜八郎:マクロライド薬のあゆみ。JOHNS 12:157~161, 1996.

#### Summary

#### THE EFFECTS OF A LONG-TERM AND LOW DOSE ADMINISTRATION OF CLARITHROMYCIN IN CHRONIC SINUSITIS

Yuichi Majima, MD

Yasuo Sakakura, MD

Department of Otorhinolaryngology,  
Mie University School of Medicine, Tsu

This study was designed to evaluate the effectiveness of a long-term and low dose administration of Clarithromycin (CAM) in chronic sinusitis (CS). The subjects of this study were 75 patients with CS aged more than 16 years old. Fifty-eight patients were administered 200 mg of CAM per day for 3 or 6 months. Seventeen patients received 600 mg of Erythromycin (EM) per day for 3 months. The overall clinical efficacy determined by subjective symptoms and rhinoscopic observations was classified into excellent, good, fair, poor and worse categories. The general effectiveness that includes both excellent and good categories was tending to increase up to the 3 months of the administration period of CAM. The similar observation was exist in the EM administration. On the 3 months of administration period, the general effectiveness of CAM and EM was 44.5% and 25.0% respectively, and this difference was not statistically significant. The general effectiveness of CAM was discussed in relation to that of other therapeutic methods for CS.

**Key words:** chronic sinusitis, Clarithromycin, Erythromycin, macrolide antibiotics