



副鼻腔炎に対するマクロライド療法

竹内万彦* 間島雄一*

要旨

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法は、わが国で始まり、各国に広がりつつある治療である。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）が作成されており、それによると、投与期間については、3カ月の投与で全く無効な症例は速やかに他の治療法に変更し、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。症状再燃に対して再投与は可である。I型アレルギー性炎症が主体である症例、中鼻道が高度に閉塞している症例、大きな鼻茸を有する症例、長期投与中の急性増悪では効果に限界があり、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。作用機序については、好中球浸潤と粘液分泌の抑制が主である。今後、より質の高い臨床データの蓄積が望まれる。

はじめに

歴史的にみると、わが国では、1987年の工藤ら¹⁾によるびまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン療法の長期少量投与が有効との報告以来、14員環マクロライドはびまん性汎細気管支炎の治療に広く行われるようになった。慢性副鼻腔炎の治療にマクロライド療法が応用されるようになり、今日、慢性副鼻腔炎の治療として重要な位置を占めるに至った。びまん性汎細気管支炎は、原因不明の気道の汎細気管支の慢性炎症性疾患である。びまん性汎細気管支炎はわが国では珍しくない疾患であるが、外国ではまれである。びまん性汎細気管支炎患者の75%に慢性副鼻腔炎が合併しており、びまん性汎細気管支炎に合併した慢性副鼻腔炎がマクロライド療法により改善することが知られるよう

になった。

エリスロマイシン (EM) は McGuire らにより 1952 年に *Streptomyces erythreus* のある株の代謝物としてフィリピン列島の土壌から見出された。クラリスロマイシン (CAM)、ロキシスロマイシン (RXM) とアジスロマイシン (AZM) は EM の新しい化合物である。EM のみならず、ほかの 14 あるいは 15 員環系のマクロライドもびまん性汎細気管支炎に有効であることが証明されてきた。マクロライドはわが国では慢性副鼻腔炎にも広く使用されるようになった。マクロライド療法は簡単に誰でも実施できることから、短期間に広く行われるようになり、多くの慢性副鼻腔炎患者の症状の改善に寄与してきた。しかし、あまりにも急速に広まったことで、手術治療の必要な症例や無効症例に対しても漫然と長期投与が行われてきたことも

* Kazuhiko TAKEUCHI, Yuichi MAJIMA 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科
[連絡先] ☎ 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

事実である。このような現状から、マクロライド療法のガイドラインを設定する必要性が指摘されるようになり、1998年に羽柴らにより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）が発表された²⁾。

I. 慢性副鼻腔炎に対する効果

1. エリスロマイシンの臨床効果

びまん性汎細気管支炎に合併していない慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の有用性は、菊池らにより最初に報告された³⁾。種々の治療に抵抗する難治性副鼻腔炎26例にEM少量長期療法（EM 400~600 mg/日、3カ月以上投与）を施行したところ、自覚症状の改善率では、鼻漏が60%、後鼻漏が50%、鼻閉が60%、嗅覚障害が11.8%、頭重・頭痛が100%と高い奏効率を得ることができた。また、EMに感受性のない*H. influenzae*などの起炎菌に対しても有効であったことから、EMの作用機序は単なる抗菌作用に由来するものではないと思われた。

2. クラリスロマイシン（CAM）、ロキシシロマイシン（RXM）、アジスロマイシン（AZM）の臨床効果

CAMは慢性副鼻腔炎に対してはEMと同等以上の有効性をもつ。Hashibaら⁴⁾は、45名の成人の難治性副鼻腔炎に対してCAMの長期投与療法（400 mg/日、8~12週）を行い、71.1%に症状と鼻鏡検査上改善を認めている。12週までは臨床の有用性は投与期間の長さに依存したとしている。RXM 150 mg 3カ月投与も有効である⁵⁾。

異なるマクロライドの比較はあまりなされていない。北ら⁶⁾は、71名の慢性副鼻腔炎の患者で、600 mg EMと150 mg RXMの3カ月投与の比較を行っているが、両者に差はみられなかったと報告している。羽柴ら⁷⁾は、EMとCAMとの比較を行っている。この報告では、

EMとCAMとが成人と小児の慢性副鼻腔炎患者に無作為に割り当てられ、成人ではEM 600 mg/日あるいはCAM 400 mg/日を、小児ではEM 10~15 mg/kgあるいはCAM 3~7 mg/kgを投与して効果を比較しているが、成人と小児のいずれもが優位にCAM投与群の有効率が高かった。

Felsteadら⁸⁾は副鼻腔炎をもつ上気道炎患者をAZMとEMで比較しているが、両者で差はみられなかった。

このようにCAM、RXM、AZMもEMと同様に効果はあるものと思われるが、マクロライド間での比較は将来もつとなされるものと期待したい。

3. 用量と投与期間

ガイドライン（試案）²⁾に示されたマクロライドの使用量を表に示す。これらの量は、EMはびまん性汎細気管支炎に400~600 mg/日使用されていた⁹⁾ことを元に、経験的に決められたものと思われる。

新川ら¹⁰⁾は、6カ月以上平均13カ月投与を行った49例について、臨床効果の推移を検討することで薬剤投与の中止時期を検討している。臨床効果は10週、6カ月、投与中止時期の3時期において有意の差を認めず、彼らは、このことから最低10週の薬剤投与が必要で、6カ月を1つの目安にして効果が固定した段階で他の治療に変更する必要があると結論づけている。一般に治療を続ける、続けないの目安として、3カ月で効果があってもまだ十分でない場合は6カ月続ける。これはびまん性汎細気管支炎の治療のためにはマクロライドが何年にもわたって投与されることと対照的であるが、これは慢性副鼻腔炎がびまん性汎細気管支炎のような致死的疾患でないので、副作用を起こさないように投与期間も短くするという考えであろう。

マクロライド療法中止後に慢性副鼻腔炎の症状が再燃することがあるが、そのような場合にはマクロライドを再開することにより、よい結

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) (羽柴基之ほか, 1998²⁾)

- (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, ロキシスロマイシン：RXM)
- (2) 投与量：成人では、EM で 400~600 mg, CAM で 200~400 mg, RMX で 150~300 mg. 小児では EM で 8~12 mg/kg, CAM で 4~8 mg/kg.
- (3) 投与期間：3 カ月の投与で全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。症状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があることがわかっているので、手術等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。

果が得られる。

マクロライド療法が有効な場合は、自覚症状の中でもまず鼻漏の減少がみられる。普通 X 線上の改善は時間がかかる。マクロライドは鼻部単純 X 線上で副鼻腔の陰影が消失するまで投与する必要はない⁸⁾。

4. 適 応

本邦では、その適応についての十分な検討のなされないままに慢性副鼻腔炎の治療としてマクロライドが用いられたため、マクロライドが無効である症例のあることが明らかになってきた。

小児の副鼻腔炎に対しても、成人の場合と同様にマクロライドは有効である。しかし小児の副鼻腔炎は症状の変動が激しいことが多い。マクロライドの投与中であっても、感冒や急性の上気道炎などにより症状の悪化がよくみられる。このような場合にはマクロライドに対する耐性菌の感染が起こっていることがあり、一時的に他の抗菌剤に切り替えたほうがよい場合がある。

飯野は、発症から 3 カ月以上を経過した小児慢性副鼻腔炎症例 102 例に CAM 5~8 mg/kg/日を 2~3 カ月間投与し、画像診断により有効性

を評価した¹¹⁾。その結果、陰影がほぼ消失し、治癒と判定したのは 67 例 (66%) と高率であったと報告している。さらに飯野は、この有効性を種々の臨床因子により検討を加えたところ、性別、投与時期(季節)、保育環境、鼻咽腔の病原菌の有無、合併症(アレルギー、滲出性中耳炎、アデノイド増殖症)の有無では治癒率との有意な相関はみられず、鼻茸を認めた 5 例中 4 例では全く陰影の改善が認められず、有意に有効性が劣ったとしている¹¹⁾。これらの結果から、鼻茸を合併しない小児慢性副鼻腔炎に対しては、マクロライド療法は有効な治療法であると結論している¹¹⁾。

一般に成人でも小児でも、アレルギー性鼻炎が合併する症例では効果が乏しい¹²⁾¹³⁾といわれ、特に I 型のアレルギー性炎症を主体とする、鼻粘膜が蒼白で鼻汁が漿液性や粘液性である症例には効果が少ない。このような症例ではマクロライドよりも抗アレルギー薬の投与が適当である。Suzuki ら¹⁴⁾は、マクロライド療法はアトピーや鼻汁、組織、末梢血中に好酸球増多のない患者に適応があるとしている。彼らは、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の予後を規定する因子分析を行っている。血清総 IgE 値正

常の患者では、IgEが高値の患者と比べて有意に自覚症状の改善がよかった。自覚的な改善率は、末梢血中、鼻汁中、副鼻腔粘膜中の好酸球数と負の相関があった。

気管支喘息を合併する、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法単独の有効性は明らかに低いことが示している¹⁵⁾。気管支喘息を合併する例においては、副鼻腔粘膜に著明な好酸球浸潤が認められるが、マウスを用いた実験的検討でも、RXM投与によって好酸球遊走抑制作用は認められていない¹⁵⁾。

また、マクロライド療法の効果の低い場合として、副鼻腔の閉塞性病変の強い場合が挙げられる¹⁶⁾。副鼻腔から鼻腔への交通路である、いわゆる ostiomeatal complex の閉塞の強い症例では、マクロライド療法の効果に限界があり、特にX線写真で上顎洞に陰影を認めかつ副鼻腔が完全に閉塞されているため、鼻汁や後鼻漏がみられないような症例では、ほとんど効果が期待できない。このような症例では手術療法の併用が不可欠である。

そのほか、鼻茸のある場合には、マクロライド療法で鼻茸の縮小は得られても消失に至ることはほとんどなく、積極的に鼻茸摘出手術を行うべきである。マクロライド療法に内視鏡下鼻内手術、副鼻腔洗浄療法¹⁷⁾などを症例に応じて組み合わせることにより、さらに有効性を高めることができる。また、手術療法の立場からも、マクロライド療法を併用することにより、術後経過が良好となることが報告されている¹⁸⁾。

5. 作用機序

マクロライドの慢性副鼻腔炎に奏効する機序は抗菌作用ではなく、抗炎症作用であるといわれている。好中球浸潤と粘液分泌の抑制が慢性副鼻腔炎に対する主な機序である。藤田らは、慢性副鼻腔炎鼻汁中の好中球数はCAM 200 mgを1日2回3カ月間投与により徐々に減少し、1, 3カ月後には有意に低下し、鼻汁中のIL-8値もCAM投与後減少し、2, 3カ月後には有

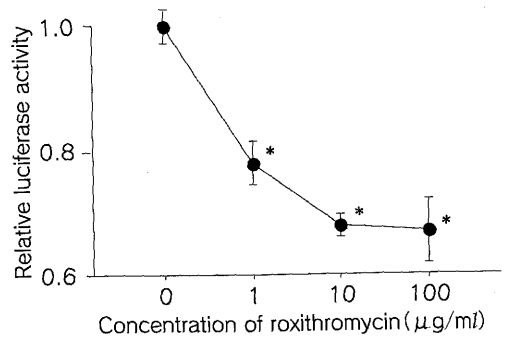


図 ロキシスロマイシンのMUC2遺伝子転写活性の抑制作用

MUC2プロモーターとpGL2 (Promega) ルシフェラーゼコンストラクトをトランスフェクションしたHM3細胞にロキシスロマイシンを1 μg/mlから100 μg/mlまでの濃度で48時間培養し、ルシフェラーゼアッセイを行った。データは平均±標準誤差を示す。*P<0.05。(Kim DY et al, 2004²²⁾)

意に低下したと報告している¹⁹⁾。

Fujitaら²⁰⁾は、10⁻⁴M CAMをヒト鼻粘膜上皮細胞とともに7日間培養しとところ、IL-1βで誘発されたヒト鼻粘膜上皮細胞からのIL-8分泌を有意に減少させたと報告している。

Shimizuら²¹⁾は、マクロライドが*in vivo*で粘液分泌に及ぼす影響を検討している。卵白アルブミンで感作した動物あるいはLPSの鼻内投与で作製した鼻中隔粘膜での杯細胞化生に対し、CAMは粘液産生および好中球浸潤を有意に抑制したが、ジョサマイシンやアンピシリンは変化を与えなかった。Kimら²²⁾は、培養上皮細胞においてRXMがムチンの遺伝子であるMUC2の転写活性に及ぼす影響を検討した。その結果、RXMは用量依存性にMUC2の転写活性を抑制し、同じ系でNF-κBの活性化は抑制することから、RXMはNF-κBの活性化を抑制することにより、MUC2の転写活性を抑制するものと思われる(図)。

マクロライドは鼻汁のレオロジー的性質にも影響を及ぼす。慢性副鼻腔炎患者にCAMを4

週間経口投与させて鼻汁の曳糸性, 粘弾性, 固体の割合 (solid composition) に及ぼす影響をみた Rhee ら²³⁾の検討では, 曳糸性と固体の割合は増加し, 弾性に対する粘性の割合は, 検討した全例で減少していた。これらのことより, CAM は慢性副鼻腔炎患者の鼻汁のレオロジー的性質を変化させることが判明した。

細菌によって形成されるバイオフィームが, いくつかの感染症の難治化に関与していることが示されている。マクロライドがバイオフィームを抑制することについて, 同一施設から2つの報告がなされている²⁴⁾²⁵⁾。すなわち Kondoh ら²⁴⁾はテフロンシート上のバイオフィームが CAM によって用量依存性に減少することを示している。Ozeki ら²⁵⁾は, プラスチック製の試験管の内側に形成されたバイオフィームにおいて, バイオフィーム上の生菌数を測定することにより RXM の抑制効果を評価している。その結果, RXM は緑膿菌に抗菌作用がなくとも, 緑膿菌のバイオフィーム形成を抑制することが示された。

おわりに

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法はわが国で見出され, 各国に広がりつつある。経験的に有効であると信じて用いているわけであるが, 二重盲検比較試験が施行されておらず, どのような病態にマクロライドが有効であるかをさらに明確にするためにも厳密な臨床試験がなされることが望まれる。

文 献

- 1) 工藤翔二ほか：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効果に関する研究—4年間の治療成績—。日本胸部疾患学会雑誌 **25** : 632-642, 1987
- 2) 羽柴基之ほか：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 Antibiot **51**(Suppl A) : 86-89, 1998
- 3) 菊地 茂ほか：副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与。耳鼻咽喉科臨床 **84** : 41-47, 1991
- 4) Hashiba M, Baba S : Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. Acta Otolaryngol Suppl **525** : 73-78, 1996
- 5) Kimura N et al : Clinical effect of low-dose, long-term roxithromycin chemotherapy in patients with chronic sinusitis. Acta Med Okayama **51** : 33-37, 1997
- 6) 北 秀明ほか：慢性副鼻腔炎に対する EM および RXM 少量長期投与。耳鼻臨床 (補) **84** : 62-69, 1995
- 7) 羽柴基之ほか：慢性副鼻腔炎のマクロライド長期投与療法—EM と CAM の比較—。耳鼻臨床 **90** : 717-727, 1997
- 8) Felstead SJ, Daniel R : Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin : a comparison with erythromycin and amoxicillin. European Azithromycin Study Group. J Int Med Res **19** : 363-372, 1991
- 9) Nagai H et al : Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. Respiration **58** : 145-149, 1991
- 10) 新川 敦, 坂井 真 : RXM の長期投与患者における薬剤中止時期について。耳鼻咽喉科展望 **39**(補 1) : 108-111, 1996
- 11) 飯野ゆき子 : 小児慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法。Jpn J Antibiot **58**(Suppl A) : 123-126, 2005
- 12) 飯野ゆき子, 宮沢哲夫 : 副鼻腔炎の臨床像と副鼻腔粘膜浸潤細胞との関係。耳鼻咽喉科展望 **39** : 65-69, 1996
- 13) 石戸谷淳一ほか：マクロライド療法に対する有効例と無効例の免疫組織学的検討。耳鼻咽喉科展望 **39** : 41-45, 1996
- 14) Suzuki H et al : Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **62** : 121-127, 2000
- 15) 内田 淳ほか：アレルギー性鼻炎, 気管支喘息を合併する慢性副鼻腔炎におけるマクロライド療法。Jpn J Antibiot **58**(Suppl A) : 105-

