エリスロマイシン療法施行症例における 副鼻腔粘膜の病理組織学的検討

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：鈴木淳一教授）

飯野 ゆき子，大蔵 眞一

帝京大学医学部第一病理学教室

志賀 淳治

国立国際医療センター耳鼻咽喉科

鳥山 稔

国立国際医療センター呼吸器内科

工藤 宏一郎

HISTOPATHOLOGICAL STUDIES ON PARANASAL MUCOSA FROM PATIENTS TREATED WITH ERYTHROMYCIN

YUKIKO IINO, M.D. and SHIN-ICHI OKURA, M.D.

Department of Otolaryngology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

JUNJI SHIGA, M.D.

Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

MINORU TORIYAMA, M.D.

Department of Otolaryngology, International Medical Center of Japan, Tokyo

KOICHIRO KUDO, M.D.

Division of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan, Tokyo

Low-dose and long-term administration of erythromycin (EM therapy) has been reported to be very effective for patients with intractable chronic sinusitis including sinobronchial syndrome. However, we sometimes encounter patients whose sinusitis is extremely resistant to EM therapy. Therefore, the present study was carried out to determine the correlation between the clinical efficacy of EM therapy and the histopathological features of the ethmoidal mucosa and nasal polyps of patients treated with erythromycin. Patients with significant lymphocytic infiltration in the submucosal area responded well to EM therapy. Furthermore, patients with neutrophilic infiltration within and beneath the ciliary epithelium tended to show improvement with this therapy.

On the other hand, EM therapy was minimally effective in patients whose subepithelial layer showed marked eosinophilic infiltration. In patients showing excellent and good clinical results, histological changes in the paranasal mucosa after therapy were as follows: a decrease in the number of inflammatory cells, reduced interstitial edema, increased fibrosis and normalization of the secretory glands. From these results, we conclude that erythromycin may suppress chronic inflammation except for an allergic reaction characterized by marked eosinophilic infiltration.

Key words: エリスロマイシン, 篩骨洞粘膜, 鼻茸, 浸潤細胞

A 97-1070-33135

はじめに

エリスロマイシン少量長期投与療法 (EM 療法) は, 副鼻腔気管支症候群のみならず下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎症例に対しても, 従来の保存療法に比較して極めて高い有効率が報告されている¹⁾²⁾³⁾. 近年ではこの EM 療法の有効性は, ほぼ確立された感がある. しかし慢性副鼻腔炎症例すべてにおいて有効ではなく, EM 療法に抵抗する症例もある. そこで今回われわれは, この EM 療法の適応を知る意味で, EM 療法を施行した症例の手術時に摘出した鼻茸または篩骨洞粘膜を病理組織学的に調べ, それぞれにおける EM 療法の有効性を比較検討した. その結果, EM 療法の有効性と副鼻腔炎における粘膜病理組織像との間に, 関連が見られたため報告する.

対象ならびに方法

対象は, EM (またはニューマクロライド) 療法 (エリスロマイシン 600 mg/日, 分 3, またはロキシスロマイシン 150 mg/日, 朝 1 回投与) を 3 カ月以上行いかつ EM 療法前後に組織学的検索が施行された症例 21 例 (男 15 例, 女 6 例. 生検または手術時年齢 18 歳~79 歳) である. エリスロマイシンを投与した症例は 15 例, ロキシスロマイシンを投与した症例は 6 例であった. このうち副鼻腔気管支症候群は 13 例で, 合併している下気道疾患は, 瀰漫性汎細気管支炎 4 例, 気管支拡張症 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 気管支喘息 5 例であった. 下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎症例は 8 例であった. これらのなかには明確な鼻アレルギー症状を伴うものはなかったが, 鼻茸を有しかつ鼻 X 線にて上顎洞のポリープ様陰影から, アレルギー性副鼻腔炎が疑われた症例が 1 例存在した. また過去に鼻副鼻腔手術の既往があるものは 8 例で, 内訳は全副鼻腔根本手術施行例 5 例, 鼻茸摘出術施行例 3 例であった. また, EM 療法直前に組織採取のため手術あるいは生検

を行った症例は 5 例で, 内訳は鼻内篩骨洞開放術 3 例, 鼻茸摘出のみ 2 例であった. これらは術後 1-2 週間, 術後感染予防のため常用量のマクロライド以外の抗生物質を投与した後, EM 療法を開始した.

今回の対象となった 21 症例の, EM 療法施行時期と, 手術や生検による組織摘出時期は以下のとおりである. 過去あるいは EM 療法直前に組織学的検索が行われ, その後 EM 療法を施行し, 再び組織学的検索を行った症例 (EM 療法前後に検索した症例) は 6 例, 組織学的検索後に EM 療法を行った症例 (EM 療法前症例) は 2 例, 残りの 13 例は EM 療法を施行してから手術や生検を行った症例 (EM 療法後症例) である. 結局前後で検索しえた症例をあわせると, 8 症例から EM 療法施行前の組織が採取でき, また 19 症例から EM 療法後の組織が得られたことになる. ただし, この 19 例全例とも EM 投与は, 病理組織学検索のための組織摘出直前まで連続して行われていた. その EM 療法開始から病理学的検索までの期間は, EM 療法前にもみ病理学的検索を行った 2 例を除くと, 3 カ月から 36 カ月で平均 11.7 ± 10.3 カ月であった.

各症例における EM 療法の有効性は, 病理組織学的検索を行った時点で判定した. ただし 2 例の EM 療法前症例は, 投与後 6 カ月の時点にて効果を判定した. 対象症例の効果判定時期を表 1 に示す. EM 療法の臨

表 1 EM 療法の有効性判定時期

エリスロマイシン 投与開始からの期間	症例数 (RXM*投与症例数)
3~6カ月	9(5)
7~12カ月	7(1)
13~24カ月	2
24カ月以上	3
計	21(6)

*RXM: ロキシスロマイシン

表2 EM 療法の効果判定基準

自覚症状					
評点	鼻漏 (1日のはなみ回数)	後鼻漏	鼻閉	嗅覚障害	頭重感
3	10回以上	常にある	常につまる	全く臭わない	常に痛い
2	5～9回	よくある	よくつまる	少し臭う	時に中断
1	1～4回	時々ある	時々つまる	少し臭いが鈍い	時々重い
0	全くかまない	なし	なし	なし	なし

他覚所見				
評点	鼻汁の量	鼻汁の性状	後鼻漏の量	鼻粘膜の腫脹
3	多量	膿性	多量	高度
2	中等量	粘膿性	中等量	中等度
1	少量	粘性	少量	軽度
0	なし	漿液性またはなし	なし	なし

表3 種々の因子と EM 療法の有効性

判定 (スコア)	全症例	投与期間		過去の手術			EM 療法直前の手術			下気道疾患		アレルギー素因	
		6カ月 以内	7カ月 以上	鼻根本 手術*	鼻茸 摘出	なし	鼻内 手術**	鼻茸 摘出	なし	あり	なし	あり	なし
著効 (4, 3)	6	3	3	2	1	3	1	1	4	3	3	0	6
有効 (2)	8	3	5	2	1	5	0	0	8	5	3	2	6
やや有効 (1)	4	3	1	0	0	4	2	1	1	2	2	1	3
無効 (0)	3	0	3	1	1	1	0	0	3	3	0	3	0
有効以上の例数 有効率(%)	14/21 (67)	6/9 (67)	8/12 (67)	4/5 (80)	2/3 (67)	8/13 (62)	1/3 (33)	1/2 (50)	12/16 (75)	8/13 (62)	6/8 (75)	2/6 (33)	12/15 (80)

* 全副鼻腔根本手術

** 鼻内篩骨洞開放術

床効果の判定基準は菊地ら¹⁾の方法に準じて表2のごとく評価した。すなわち自覚症状は、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、嗅覚障害、頭重感の5項目について、また他覚所見は鼻汁の量、鼻汁の性状、後鼻漏、鼻粘膜の腫脹(鼻茸の大きさ)の4項目について、高度なものから認められないものまで3-0点の4段階に評点した。EM療法療法前後に自覚症状、他覚所見の評点を行い、投与後の各々における点数の合計が、投与前の50%以下になったものを改善としてスコア1を与え、50%以下でかつ2点以下のものを消失としスコア2を与えた。自覚症状と他覚所見のスコアの合計したものを臨

床的改善度スコアとし、スコア4, 3: 著効, スコア2: 有効, スコア1: やや有効, スコア0: 無効の4段階に評価した。

今回病理学的検索に供した組織は、手術時に前篩骨洞から摘出した篩骨洞粘膜18標本と鼻茸組織12標本、および外来にて中鼻道から摘出した鼻茸組織9標本である。これらはヘマトキシリン-エオジン染色ならびにアルジャンブルー(A1B)-PAS染色を施した。そして光学顕微鏡下に400倍の視野で、線毛上皮直下の炎症性浸潤細胞(リンパ球、形質細胞、好酸球、好中球、マクロファージ)の数をカウントし、全浸潤細胞に占め

る各々の割合を計算した。これを5視野で同様に言い、その平均にて各浸潤細胞の占めるパーセンテージとした。また、上皮下の浮腫や線維化の程度、さらに粘膜固有層の分泌細胞の状態を観察した。これらの観点にて、EM療法の有効例と無効例における組織学的差異を検討した。

結 果

1) EM療法の臨床的有效性

今回組織学的検討に供した21症例の、EM療法の臨床的有效性と種々の因子との関係を表3に示す。スコア2以上の著効、有効症例は計14例、スコア1以下のやや有効、無効症例は7例で、前者を有効例とすると今回の全症例におけるEM療法の有効率は67%であった。投与期間の長さ、手術の既往の有無における有効性の差は見られなかった。またEM療法直前の鼻内手術や鼻茸摘出も、症例は少ないもののEM療法の効果に有意差を与えなかった。また副鼻腔気管支症候群症例13例と、下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎8例における有効率には差がなかったが、無効例3例全例が、副鼻腔気管支症候群の気管支喘息合併症例であった。よってアレルギーの素因の有無にて有効率を比較してみると、気管支喘息例5例とアレルギー性副鼻腔炎が疑われた1症例の計6症例中、有効だったのは2例で、アレルギー合併なしの症例に比較して、有効性が低かった。

2) 病理組織学的検討

線毛上皮直下の炎症性浸潤細胞、すなわちリンパ球、形質細胞、好酸球、好中球、マクロファージの占める割合を検討したところ、同一症例では鼻茸と前篩骨洞粘膜とも浸潤細胞の種類とその分布はほぼ同様であったため、両者が採取されている症例では篩骨洞粘膜の結果で代表させた。EM療法前後で組織を検索できた6症例について、EM投与前後の5視野の上皮下組織

の総浸潤細胞数を表したのが図1である。著効+有効例3例中2例で、著明な浸潤細胞数の減少が観察された。一方有効性の低い例では浸潤細胞の減少は見られなかった。これら6例において、各浸潤細胞の総浸潤細胞に占める割合は、同一症例ではEM療法前後ともほぼ同様であった。すなわち優位な浸潤細胞は投与前後も変化がなかった。

今回の検討に用いた組織を採取する以前、すなわち過去、あるいはEM療法直前に副鼻腔手術や鼻茸摘出術を受けた場合、それら手術による病理組織上の影響が当然生じることが予想される。よってこれら手術の有無による上皮下の浸潤細胞の分布を検討した結果が表4である。その結果、手術の有無と、各標本における各浸潤細胞の分布には相関が見られなかった。よって浸潤細胞の優位性に関するかぎり、手術の影響はないと考えられた。また下気道疾患の有無では、副鼻腔気管支症候群の喘息症例5例とも、浸潤細胞は好酸球が30%以上を占めたが、その他の下気道疾患並びに下気道疾患を伴わない副鼻腔単独症例において、有意な

図1 EM療法前後の上皮下浸潤細胞数の変化
実線：著効，有効例
点線：やや有効，無効例

表4 組織採取以前の手術の有無と上皮下浸潤細胞

	総浸潤細胞に占める割合 (%)			
	リンパ球	形質細胞	好酸球	好中球
全副鼻腔根本手術 鼻内篩骨洞開放術 (n=6)	47.7±30.5	16.8±11.5	24.2±32.7	6.2±12.5
鼻茸摘出 (n=5)	52.4±16.9	17.6±6.4	25.6±19.4	1.6±1.5
手術なし (n=16)	45.7±14.8	24.3±11.6	20.3±21.7	6.3±7.3

図2 EM療法の有効性とリンパ球，形質細胞の上皮下浸潤細胞に占める割合
(●：投与前，○：投与後)

図4 EM療法の有効性と好酸球，好中球の上皮下浸潤細胞に占める割合
(●：投与前，○：投与後)

図3 著効症例(55歳，男)のEM療法前の鼻茸の病理組織像
線毛上皮直下には多数のリンパ球と形質細胞の浸潤が見られる。

図5 無効症例(49歳，男)のEM療法後の篩骨洞粘膜病理組織像
線毛上皮直下には多数の好酸球の浸潤が見られる。

傾向は認められなかった。

つぎにEM療法の有効性と浸潤細胞の関係を検討した。21症例27標本(EM療法前後で組織を採取した6症例を含む)における，上皮下のリンパ球と形質細胞の全浸潤細胞に占める割合を図2に示した。リンパ球，形質細胞とも有効症例ほど全浸潤細胞に占める割合が多い。これを著効+有効例と，やや有効+無効例の2群に分けて統計学的に検定すると，リンパ球は前者における平均が $54.8 \pm 19.2\%$ ，後者は $34.7 \pm 13.5\%$ で2群間に有意差がみられた($p < 0.05$)。また形質細胞は前者は $24.3 \pm 11.8\%$ ，後者は $16.5 \pm 8.6\%$ で有効例に形

質細胞の占める割合が高かったが有意差は見られなかった。図3は著効と判定した症例のEM療法前の鼻茸の病理組織像である。上皮下には多数のリンパ球及び形質細胞の浸潤が見られ，リンパ球と形質細胞の全浸潤細胞に占める割合はそれぞれ59%，36%であった。

さらに各症例における好酸球と好中球の占める割合を示したのが図4である。有効性の低い症例では好酸球の占める割合の高い症例が多いのに比して，著効症例では好酸球の出現程度が低い症例が多い。著効+有効例とやや有効+無効例の2群に分けて有意差を検定すると，前者にて好酸球の占める割合の平均は $9.6 \pm$

図6 著効症例(69歳, 女)のEM療法後の篩骨洞粘膜病理組織像
上皮内と上皮直下に好中球の浸潤が見られる。

図7 著効症例(24歳, 男)のEM療法前後の篩骨洞粘膜病理組織像
上: 投与前, 下: 投与後
投与前には著明な間質の浮腫が見られるが, 投与後には浮腫が消退し代わりに線維化が見られる。

12.6%, 後者では $43.6 \pm 24.5\%$ と有意差が認められた($p < 0.001$)。また好中球の総浸潤細胞に占める割合は, ほとんどの症例で非常に低い。中には全く出現を

図8 著効症例(24歳, 男)のEM療法前後の篩骨洞粘膜固有層の腺組織
AIB-PAS (pH 2.6) 染色。
上: 投与前, 下: 投与後

みない症例もある。著効+有効例と, やや有効+無効例の2群間では, 好中球の占める割合には有意差は認められなかった。しかし10%以上好中球が認められた症例7例中の6例は有効症例であり, 好中球が多く観察される症例ではEM療法が有効な症例が多いといえる。マクロファージはすべての症例にて3%内外見られた。図5は無効と判定された症例のEM療法後の篩骨洞粘膜組織である。上皮下組織には多数の好酸球の浸潤を見, 総浸潤細胞数の48%を占めている。図6は著効例の篩骨洞粘膜組織である。上皮直下には, 多数のリンパ球と形質細胞の浸潤が見られるが, 好中球も線毛上皮内及び上皮直下に出現しているのが見られる。

上皮下間質組織における浮腫と線維化の程度を, EM療法前後にて検討すると, 著効や有効症例ではEM療法後に浮腫が軽減し, 代わって線維化が起きてくる症例が多かった。図7は著効例のEM療法前後の篩骨洞粘膜組織である。EM療法前には間質の著明な浮腫が見られるが, EM療法後には浮腫も消退し, 代わ

って線維芽細胞の出現と共に高度の線維化が生じているのが観察される。一方無効例では、浮腫も線維化の程度も投与前後でほとんど変化が見られなかった。

さらに上皮下の固有層の腺組織の状態を観察すると、分泌腺は漿液腺と粘液腺の混合腺であるが、EM療法前にはこれら腺組織の破壊像、導管の拡張像といった分泌障害を示唆させる所見が随所に見られた。しかしEM療法後には有効例ではこれら分泌腺の正常化が観察された。図8は図7と同一症例、すなわち著効例の上皮下固有層の腺組織であるが、EM投与前にみられる導管周囲の細胞浸潤、導管内の粘液のうっ滞像が、投与後には消失してきれいな粘液腺、漿液腺が観察される。

考 按

EM療法は最初、工藤ら⁴⁾によって慢性汎細気管支炎に対して試みられ、その有効性が報告された。慢性汎細気管支炎は極めて難治な慢性気道感染症であり、高頻度に慢性副鼻腔炎を合併する、いわゆる副鼻腔気管支症候群の一つの病態を形成する。このEM療法は、他の副鼻腔気管支症候群や下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎に対しても試みられている。その結果、下気道疾患の有無にかかわらず、難治性慢性副鼻腔炎に対して、自覚症状、他覚所見の臨床的改善率は60-80%と非常に高い有効性が報告されている¹³⁾⁵⁾。森山ら⁶⁾も内視鏡鼻腔整復術を行った症例に対し、術後にEM療法を施行した症例は非施行例に比べ、自覚症状、他覚所見とも改善が著明だったとしている。また近年、エリスロマイシンの誘導体である14員環のマクロライド（ニューマクロライド）が、同様の効果を難治性の呼吸器疾患及び副鼻腔炎に示すことが報告されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。今回の我々の対象症例21例における副鼻腔炎に対する、ニューマクロライドを含むEM療法の有効率は67%であった。これは従来の報告による改善率よりやや低いようであるが、我々の症例ではほとんどのものが鼻茸を伴っており、また3分の1の症例で手術既往があり、過去の手術によっても改善がもたらされなかった難治症例がほとんどであったためと思われる。それにもかかわらず、半数以上で満足すべき臨床効果を得ることができたことは、EM療法の有効性を物語っている。しかし無効症例が存在することも事実である。

慢性副鼻腔炎には種々の病態がある。すなわち下気道疾患の伴うもの、副鼻腔手術を受けたもの、鼻茸を

伴うもの、罹病期間の差、アレルギー素因の強いもの等々である。菊地ら⁵⁾は種々の臨床像とEM療法の有効性を比較検討した。その結果、副鼻腔気管支症候群の有無、副鼻腔手術の有無による有効性の差は見られないとしており、今回のわれわれの結果とも一致している。また小児例の有効性は成人例に比しやや劣るとしている。その他の因子による有効性の比較の報告はない。われわれの検討ではアレルギー性の要因が強いものの有効性は低かった。とくに副鼻腔気管支症候群の喘息症例5例中3例は全くEM療法の効果が見られなかった。われわれは以前、滲出性中耳炎を伴う副鼻腔気管支症候群症例に対しEM療法を施行し、80%以上の症例にて副鼻腔炎、下気道症状の改善とともに中耳貯留液の消失をみたが、気管支喘息症例の有効性は低く、滲出性中耳炎も不変の症例があったことを報告した¹⁰⁾。今回はさらにこの有効性に関して、病理組織と相関がないかどうか検討を試みた。

われわれは同一症例において、鼻茸と篩骨洞粘膜の両方を比較したところ、その組織像、とくに各浸潤細胞の出現頻度にはほとんど差がないという結果を得た。山田ら¹¹⁾は副鼻腔に陰影を有する、いわゆるアレルギー性副鼻腔炎の上顎洞粘膜の浸潤細胞は好酸球が多く、鼻茸のみならず上顎洞内においてもI型アレルギー反応が存在している可能性を報告している。よって鼻茸の病理組織像は副鼻腔粘膜の病態、ひいては鼻腔全体の病態をも反映しているといえる。

今回の検討にて、われわれは上皮下の各浸潤細胞の割合を調べたところ、浸潤細胞の優位性は手術の既往の有無には関係なく、またEM療法前後でも優位な細胞は変化がなかった。しかしEM療法の有効性との間には高い相関が見られた。すなわちリンパ球優位型はEM療法の有効性が有意に高く、さらに好中球の浸潤の見られる症例でも有効性は高かった。一方好酸球優位型は有効性が低いというものである。今回の21症例では、好酸球が上皮下浸潤細胞のなかで占める割合が、もっとも高かったのは6例であり、また30%以上を占めた症例は8例であった。これら8症例のうち、5例は喘息症例、1例はいわゆるアレルギー性副鼻腔炎が疑われた症例であるが、2例は全くアレルギー疾患の既往が認められないものであった。好酸球浸潤をみる鼻茸を有する患者の約7割はアトピーではないとの報告¹²⁾があることから、明確な喘息などのアレルギー疾患が同定できなくともその副鼻腔病態が好酸球優位である可能性は大きい。よってEM療法の有効性も臨床

像のみからでは推定できない。

EM療法の有効性は従来の抗生物質としての抗菌作用にあるのではなく、抗炎症作用ないしは免疫調節作用にあるとされている⁴⁾。すなわち、瀰漫性汎細気管支炎や副鼻腔気管支症候群の患者では、寒冷凝集反応が高値を示すものが多く、ある種の免疫異常が存在する可能性がある。しかしEM療法にてこの寒冷凝集価が正常値にもどることが報告されている¹³⁾。さらにエリスロマイシンに感受性のない緑膿菌などの病原菌が消失する場合もある。今回の症例でも2例にて、投与後に中鼻道から緑膿菌の消失をみた。エリスロマイシンはとくに免疫担当細胞に高濃度に取り込まれることから、これらの細胞に対する効果が報告されている。すなわち、好中球や単球の遊走活性や活性酸素産生への影響¹⁴⁾¹⁵⁾、リンパ球 Natural Killer 活性の増強¹⁶⁾、単球のインターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死因子産生の抑制¹⁷⁾¹⁸⁾ などである。さらに気道上皮の線毛運動の活性化¹⁹⁾、粘液分泌細胞の複合糖質の分泌抑制²⁰⁾なども報告されている。われわれの症例では有効例で腺分泌細胞の正常化が見られている。

慢性副鼻腔炎においては種々のタイプの細胞が粘膜下免疫反応や炎症反応にかかわっている。リンパ球や白血球、さらには好酸球などの浸潤細胞の遊走はさまざまな因子にて制御されている。これらには接着分子やサイトカインが含まれる。事実、慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜組織には ICAM-1 や ELAM-1 という接着分子や、IL-1 β が発現していることが報告されている²¹⁾。また炎症の治癒に重要な働きを演ずる線維芽細胞もサイトカインに制御されている。前述したようにエリスロマイシンが種々の炎症細胞の機能に影響を及ぼすかぎり、副鼻腔粘膜に浸潤している細胞の種類によってその効果が異なるのは当然考えられることである。今後接着分子やサイトカインの発現をさらに追及することによって、それらの発現と副鼻腔炎の病態、さらにはEM療法の作用部位が明らかになると思われる。

今回の研究から、上皮下浸潤細胞の種類によって、ある程度EM療法の効果が予測できると考えられるため、投与を計画する際はできればあらかじめ鼻茸組織などを生検し、その病理組織像を検討してから投与することが望ましいと考えられた。さらに好酸球優位の症例に対しては、ステロイドの点鼻や抗アレルギー剤の併用を行うことによりEM療法の有効性が増す可能性もあり、今後検討する必要があると思われる。

ま と め

- 1) EM療法を施行した難治性慢性副鼻腔炎症例21例の、鼻茸及び前篩骨洞粘膜を病理組織学的に調べ、その有効性と比較検討した。
- 2) EM療法の有効な症例では線毛上皮直下の浸潤細胞はリンパ球が優位であった。
- 3) 好酸球優位の症例では、EM療法の有効性が有意に低かった。
- 4) 上皮下や上皮内に好中球が多く出現している症例では、EM療法が有効である場合が多かった。
- 5) EM療法有効例では投与後に炎症細胞の減少、浮腫の減少、線維化の増強、分泌腺組織の正常化が見られた。

参 考 文 献

- 1) 菊地 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 伊藤 修, 野村恭也: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与. 耳鼻臨床 84: 41-47, 1991.
- 2) 高北晋一, 北村清之, 大八木章博, 西川益子, 田淵圭作 他: 慢性副鼻腔炎と少量エリスロマイシン療法. 耳鼻臨床 84: 489-498, 1991.
- 3) 小野幹夫, 若盛和雄: 難治性慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシンの長期投与の試み: 耳展 34: 639-645, 1991.
- 4) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 平山雅清, 久田哲哉 他: びまん性汎気管支炎にたいするマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22 (増): 254, 1984.
- 5) 菊地 茂, 山咀達也, 洲崎春海, 青木彰彦, 原 誠 他: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与—第2報—. 耳鼻臨床 85: 1245-1252, 1992.
- 6) 森山 寛, 柳 清, 鴻 信義, 金田健作, 深見雅也 他: 内視鏡下鼻腔整復術の術後成績—エリスロマイシン (術後少量長期) 投与例と非投与例の比較—. 耳展 35: 351-356, 1992.
- 7) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男, 馬場駿吉, 小林武弘: 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン誘導体 (クラリスロマイシン) の効果. 日鼻誌 32: 269-280, 1993.
- 8) 平賀 智: 慢性副鼻腔炎へのクラリスロマイシンの効果. 耳鼻臨床 86: 609-613, 1993.
- 9) 藤森敏也, 松岡 出, 中村 隆, 杉丸忠彦, 池上 聡: 慢性副鼻腔炎に対するルリッドの効果. 耳鼻臨床 86: 761-766, 1993.
- 10) Iino Y, Sugita K, Toriyama M et al: Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sinobron-

- chial syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 648-651, 1993.
- 11) 山田弘之: 鼻アレルギー患者の上顎洞粘膜における浸潤細胞の定量的検討. 日耳鼻 93: 1999-2008, 1990.
- 12) Ogawa H: Atopic aspect of eosinophilic nasal polyposis and a possible mechanism of eosinophil accumulation. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 430: 12-17, 1986.
- 13) 工藤翔二: 細気管支疾患の臨床. びまん性汎細気管支炎. 肺と心 37: 184-194, 1990.
- 14) Anderson R: Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation. J Infect Dis 159: 966-973, 1989.
- 15) Roche Y, Gougerot-Pocidalo MA, Fay M et al: Macrolides and immunity: effects of erythromycin and spiramycin on human mononuclear cell proliferation. J Antimicrob Chemother 17: 195-203, 1986.
- 16) 三笠桂一, 澤木正好, 古西 満, 江川信一, 米田尚弘 他: 慢性下気道感染症患者におけるエリスロマイシン治療の Natural Killer 細胞活性に与える影響. 感染症誌 63: 811-815, 1989.
- 17) Takeshita K, Yamagishi I, Harada M et al: Immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin; inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. Drug Exptl Clin Res 15: 527-533, 1989.
- 18) Iino Y, Toriyama M, Kudo K et al: Erythromycin inhibition of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor alpha production by human monocytes in vitro. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 157: 16-20, 1992.
- 19) 玉置 淳, 武山 廉, 千代谷 厚, 坂井典孝, 山内 富美子 他: 気道粘膜上皮の線毛運動に対するロキシスロマイシンの効果とその作用機序に関する検討. 呼吸と循環 39: 481-485, 1991.
- 20) Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. Am Rev Respir Dis 141: 72-78, 1990.
- 21) 徳重栄一郎, 伊東一則, 松崎 勉, 福田勝則, 大山 勝: 慢性副鼻腔炎患者の上顎洞粘膜における IL-1 β および血管内皮細胞上接着分子の発現. 炎症 13: 369-375, 1993.
-
- 本論文の要旨は第94回日本耳鼻咽喉科学会総会にて口演した。
-
- (1993年9月10日受稿 1994年2月3日受理)
別刷請求先 〒173 東京都板橋区加賀2-11-1
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室 飯野ゆき子