副鼻腔炎とロキシスロマイシン少量長期投与

宇野 芳史・斎藤 龍介
波多野 篤・金谷 真

Long-Term Low-Dose Roxithromycin (RXM) Therapy for Chronic Sinusitis

Yoshifumi Uno, Ryusuke Saito, Atsushi Hatano and Makoto Kanatani
(Okayama Saiseikai General Hospital)

Seventeen adult patients with chronic sinusitis, who had been operated on or received conservative therapy for a long time but still complained of nasal symptoms, were treated with 150 mg roxithromycin (RXM) per day for 6 months or more.

1) Significant improvement both in nasal symptoms and in rhinoscopic findings was noted after 6 months, little improvement after 1 month of therapy.

2) Great subjective improvement in nasal obstruction was noted, and volume and quality of nasal discharge showed objective improvement.

3) No significant side effects were noted in any of the patients during this therapy.

4) Long-term, low-dose RXM therapy was effective even when RXM-resistant bacteria were present. Therefore, this effect was not considered to be associated with its anti-bacterial activity but with some as not yet unknown mechanism.

Key words: chronic sinusitis, long-term low-dose therapy, roxithromycin

緒 言

近年、びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対するエリスロマイシン (EM) の少量長期投与の有効性が報告されている^{1)~3)}。そして、これらの症例においては、気管支病変のみならず、高率に合併している副鼻腔病変に対しても改善がみられると報告され⁴⁾⁵⁾、耳鼻咽喉科領域でも慢性副鼻腔炎⁶⁾⁷⁾ および滲出性中耳炎⁸⁾ に対して EM 少量長期投与が有効であると報告されている。

最近、EM 誘導体として、従来の EM の欠点であった胃酸に不安定で、経口投与で十分な吸

収が得られないという点を改良したロキシスロマイシン (RXM) が開発された (図 1)。これは、EM と同じく 14 員環マクロライド系抗生物質であり、EM の 9 位の carbonyl 基が 2-methoxyethoxy-methyloxime で置換されたものである。従来のマクロライド系抗生剤と比べて、胃酸抵抗性に優れ、経口投与で体内移行が良好であり、血中濃度半減期が長い点が特徴である⁹⁾¹⁰⁾。このため EM と異なり 1 日 2 回投与で十分な血中濃度が得られるとされている。過去、慢性副鼻腔炎に対して、通常量の投与による抗生物質としての薬効の検討¹¹⁾ は行われているが、

EM 少量長期投与と同じ治療概念による検討は行われていない。

今回我々は、成人の難治性慢性副鼻腔炎患者に対してこの RXM 少量長期投与(150 mg/日)を行い、その臨床効果について検討を行ったので報告する。

対 象

対象症例は、1991年8月以降に RXM 少量長期投与を開始した慢性副鼻腔炎患者17例である。内訳は男性9例、女性8例、年齢は46歳から80歳で平均66.2歳であった(図2)。これらは、過去に保存的あるいは外科的治療(手術療法を含む)を行ったにもかかわらず、鼻漏、鼻閉、後鼻漏などの症状が存続していた症例である。

方 法

RXM を1日1回150 mg 食後経口投与とし、投与期間は、原則として6カ月とした。また、本剤の投与期間中は原則として他剤の併用は行わず、急性増悪期のみ他の抗生剤を併用した。

対象症例の自覚症状を鼻閉、鼻漏、後鼻漏、嗅覚障害および頭重頭痛の5項目につき、また他覚所見を、鼻粘膜の腫脹、鼻汁の量、鼻汁の性状および後鼻漏の4項目について4段階で評価し、その重症度を表現した。また、その効果

判定は、菊地ら⁶⁾の方法にならない、投与前後における評点を比較することにより、著明改善、改善、やや改善および不変として検討した(表1)。短期効果の判定を投与開始後1カ月目に、長期効果の判定を投与開始後6カ月目で行った⁶⁾。また、中鼻道分泌物からの菌の分離培養および感受性検査により細菌学的検討を行った。

結 果

RXM の少量長期投与(1日1回150 mg 経口投与、6カ月)を完了した17例について、その臨床経過を観察した。RXM に起因すると考えられる副作用は1例も認められなかった。

1. 短期効果

投与開始後1カ月目の時点で効果判定を行い、

図2 年齢性別分布

図1 EM と RXM の構造式

改善以上の評価が得られた症例を有効とすると、有効率は、自覚症状においては、鼻閉35.7%，鼻漏14.3%，後鼻漏21.4%，嗅覚障害0%，頭重頭痛40.0%であった。一方、他覚所見においては、鼻粘膜の腫脹0%，鼻汁の量13.3%，鼻汁の性状13.3%，後鼻漏20%で、自覚症状、他覚所見とも有効率は各項目とも低かった(図3)。

2. 長期効果

投与開始後6ヵ月目の時点で最終効果判定を行い、短期効果と同様、改善以上の評価が得られた症例を有効とすると、有効率は、自覚症状においては、鼻閉75.0%，鼻漏46.2%，後鼻漏50.0%，嗅覚障害0%，頭重頭痛44.4%で、鼻

閉の改善が目立った。一方、他覚所見においては、鼻粘膜の腫脹15.4%，鼻汁の量53.8%，鼻汁の性状61.5%，後鼻漏53.8%で、鼻汁の性状、量、後鼻漏の改善が目立った(図4)。

3. 細菌学的検討

本療法施行前に細菌学的検査を行ったのは17例中8例であり、それらの症例の検出菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 2例、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Flavobacterium meningoseptics* 各1例、検出菌なし3例であった(表2)。これらのうち RXM に感受性が認められたのは *Streptococcus pneumoniae* の1例のみで、他の4例はいずれも感受性が認められなかった。

表1 自覚症状・他覚所見の評価項目と効果判定基準

評点	自覚症状				
	鼻閉	鼻漏	後鼻漏	嗅覚障害	頭重頭痛
3	不通	いつも鼻をかむ	常にある	全くにおわない	強くて持続
2	よくつまる	よくかむ	よくある	少しにおいがわかる	時々中断
1	時々つまる	時々かむ	時々ある	ほほにおいがわかる	時々ある
0	なし	なし	なし	なし	なし

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

- [効果判定基準]
- 1. 著明改善 :有症状項目の評点が0になったもの。(3→0, 2→0, 1→0)
 - 2. 改善 :有症状項目の評点が2段階軽減するも0にいたっていないもの。(3→1)
 - 3. やや改善 :有症状項目の評点が1段階軽減するも0にいたっていないもの。(3→2, 2→1)
 - 4. 不変 :有症状項目の評点に変化がないもの。(3→3, 2→2, 1→1)

図3 RXM 投与開始後1ヵ月目の自覚症状(上段)と他覚所見(下段)の項目別改善度

4. 代表的症例

今回の検討において効果の認められた代表的な2症例を提示する。

症例1. 72歳, 女性.

主訴: 鼻漏, 鼻閉, 後鼻漏.

既往歴: 53歳の時, 左副鼻腔根本術.

現病歴: 術後鼻症状はなく経過良好であったが, 1988年12月頃から鼻漏, 鼻閉, 後鼻漏の鼻症状があり, 当科にて, CCL, NFLX 等の抗生剤, プロナーゼ, カルボシステイン等の消炎酵素剤, 気道粘膜修復剤の保存的治療を続けたが, 症状の改善がみられず, 1991年11月 RXM 150 mg/日投与を開始した.

鼻腔所見: 左鼻腔に鼻茸, 両鼻腔に粘稠な鼻漏が多量に認められた.

鼻副鼻腔 CT 像: 左上顎洞には術後陰影があり, 右上顎洞にも軟部陰影が充満していた(図5).

血液検査: CHA x512, IgG 1574 mg/dl, IgA 336 mg/dl, IgM 86 mg/dl.

臨床経過: 投与開始後2ヵ月目から鼻漏, 鼻閉ともに改善が認められ, 投与開始後4ヵ月目には後鼻漏も改善し, 6ヵ月目投与終了時には鼻副鼻腔 CT 上で, 右上顎洞に認められていた陰影が消失した(図5). 投与終了時の血液検査では, 免疫グロブリンには変化が認められなかったが, CHA x64 と著明に低下した. RXM 投

与中には, 副作用は全く認められなかった. 投与終了後4ヵ月が経過したが, 症状の再発はなく経過良好である.

症例2. 63歳, 女性.

主訴: 鼻漏, 鼻閉, 後鼻漏, 無嗅症.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1985年頃から, 鼻漏, 鼻閉, 後鼻漏あり, 近医にて保存的に加療していた. 症状が改善せず, 無嗅症も出現してきたため, 1990年2月当科受診. SBTPS, NFLX 等の抗生剤, 塩化リゾチーム消炎酵素剤の保存的治療および上顎洞穿刺洗浄などの外科的療法を行うも症状の改善がみられず, 1991年8月 RXM 150 mg/日投与を開始した.

鼻腔所見: 両側鼻腔には粘稠な鼻汁が充満していた.

鼻副鼻腔 CT 像: 両側篩骨蜂巢に軟部陰影が認められた(図6). また両側上顎洞にも陰影が認められたが, 内部には空気陰影も認められた.

細菌検査: *Pseudomonas aeruginosa* が検出さ

表2 中鼻道の検出菌

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 例
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 例
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 例
<i>Flavobacterium meningoseptics</i>	1 例
検出菌なし	3 例

図4 RXM 投与開始後6ヵ月目の自覚症状(上段)と他覚所見(下段)の項目別改善度

れたが RXM に対する感受性は認められなかった。

血液検査: CHA x512, IgG 1506 mg/dl, IgA 272 mg/dl, IgM 42 mg/dl.

臨床経過: 投与開始後 1 カ月目から鼻汁の量は減少し, 4 カ月目には鼻閉, 後鼻漏もほぼ消失した. 6 カ月投与終了時には, 鼻副鼻腔 CT では, 上顎洞の陰影には変化がみられなかったが, 両側篩骨蜂巣の陰影は改善を示していた(図 6). 投与終了時の血液検査では, 免疫グロブリンには変化が認められなかったが, CHA は x256 と改善していた. 投与終了後 6 カ月が経過したが, 症状の再発はなく経過良好である.

考 察

最近, DPB および慢性副鼻腔炎に対して, EM 少量長期投与療法の有効性が報告されてい

るが, これらの慢性気道感染症に対して EM がどのように作用して効果を発現するかについては未だ十分には解明されていない. ただ, 本治療法の臨床観察から次のような興味ある事実が知られている. ①効果発現に長期間を要するが, 効果は確実に持続性があること, ②投与された EM の血中濃度や組織濃度は起炎菌に対する MIC に遙かに及ばない低濃度にもかかわらず効果がみられること, ③菌の陰性化や交代現象がみられないことの 3 点である^{1)~3)}. すなわち, 本治療法による臨床症状の改善は EM による起炎菌の排除の結果ではなく, 持続的感染によって生じた気道粘膜の炎症性状態に対する生体の免疫動態に関与して効果を現していることが推測されている.

今回我々は, 慢性副鼻腔炎患者 17 例に対して

図5 鼻副鼻腔 CT

上: RXM 投与前

下: RXM 投与開始後 6 カ月目

図6 鼻副鼻腔 CT

上: RXM 投与前

下: RXM 投与開始後 6 カ月目

EMと同じ14員環マクロライド系抗生剤 RXM の少量長期投与を行い, その治療効果を検討した. 6カ月間の経口投与を完了した17例についてその有効性を投与開始後1カ月目および6カ月目の2回にわたって検討したが, 投与開始後1カ月目の短期観察では自覚症状, 他覚所見ともその改善度は低く, 投与開始後6カ月目の長期観察ではじめて自覚症状, 他覚所見の各項目での改善が高率に認められた. これらの結果から, RXM 少量長期投与は慢性副鼻腔炎の治療に EM と同様, 十分効果があることが確認された. 長期投与効果で検討すると, 他覚的に鼻粘膜の腫脹は15.4%でしか改善していないにもかかわらず, 自覚症状としての鼻閉は75.0%の症例で改善していた. これは後鼻漏や鼻汁の量や性状に著しい改善がみられ, これが鼻腔の通気性の改善をもたらしたものと推察される. すなわち, 慢性副鼻腔炎に対する本治療法の臨床効果は, EM 少量長期投与で菊地ら⁶⁾が報告している成績と類似しており, RXM 少量長期投与が EM のそれと同じ作用機序で有効性を現していると推察された.

本来, マクロライド系抗生剤は細菌のリボゾームに作用してその蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を現すとされているが¹²⁾¹³⁾, 我々の今回の RXM 投与法は通常量(300 mg/日)の半量であり, その臨床効果を単なる抗菌作用に求めることには無理がある. 特に症例2のように RXM に感受性を示さない *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌となっている症例においても鼻閉, 鼻漏, 後鼻漏などの鼻症状の改善が著明に認められた症例が多く, 本治療法の作用機序は抗菌作用以外のものに求めるべきであろう. 最近, EM および RXM など14員環の基本骨格を持つマクロライド系抗生剤の投与によるリンパ球分化能の上昇¹⁴⁾¹⁵⁾, 好中球や単球の遊走能の亢進, 活性酸素産生能, サイトカイン産生能^{16)~20)}の増強などが報告され, 更に, リンパ球²¹⁾, 線毛細胞²²⁾, 粘液産生細胞²³⁾などにも影響を与えることが明らかにされてきた. 従っ

て, これらの細胞賦活性が, 気道の持続性感染に基づく慢性炎症病態を抑制し, 気道の過分泌状態を改善して持続性のある臨床効果を現してくるの考え方が有力である. いずれにしても, 今回の RXM 少量長期投与は種々の治療に抵抗する難治性慢性副鼻腔炎に対して有効な治療法の一つであると思われ, 更に EM と比較して RXM は1日1回の内服でよく, 外来患者の長期治療薬として用い易く, 今後試みる価値のある治療薬であると考えられた.

まとめ

1. 種々の治療に抵抗する慢性副鼻腔炎患者17例に対し RXM 少量長期投与療法(1日1回150 mg 経口投与, 6カ月)を行った.

2. 鼻症状および鼻腔所見とも投与開始後1カ月目の短期観察ではあまり改善がみられなかったが, 6カ月目の長期観察では著明に改善していた.

3. 自覚症状では鼻閉の改善が著しく, 他覚所見では鼻汁の量および性状の改善が著しかった.

4. RXM に起因すると考えられる副作用は認められなかった.

5. RXM に対して感受性のない検出菌に対しても効果が認められ, 本治療法の効果は単なる RXM の抗菌作用に由来するものではないことが推察された.

文 献

- 1) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 他:び慢性汎細気管支炎に対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.
- 2) 田口善夫, 岩田猛邦, 種田和清, 他:慢性下気道感染症の EM 療法 —長期投与例の検討—. 厚生省特定疾患, びまん性肺疾患調査研究班昭和63年度研究報告書. 148~150頁, 1989.
- 3) 工藤翔二, 山口哲生, 倉島篤行, 他: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臨床効果(関東地区多施設検討). 厚生省特定疾患, びまん性肺疾患調査研究班昭和63年度研究報告書. 157~159頁, 1989.

- 4) 澤木政好, 三笠桂一, 阿児博文, 他 : 副鼻腔気管支症候群における Erythromycin 長期治療の副鼻腔炎症状に与える影響について. *Chemotherapy* **36** : 440, 1988.
- 5) 洲崎春海, 杉田公一, 工藤翔二, 他 : エリスロマイシンはなぜびまん性汎細気管支炎に効くのか — びまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎に対する効果 —. *Therapeutic Research* **11** : 29~31, 1990.
- 6) 菊地 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 他 : 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.
- 7) 高北晋一, 北村博之, 大八木章博, 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.
- 8) 飯野ゆき子, 杉田公一, 石戸谷淳一, 他 : 小児滲出性中耳炎のエリスロマイシン療法. *耳鼻臨床* **85** : 713~720, 1992.
- 9) Grassi C and Bertoletti : Roxithromycin (RU 28965) in the treatment of respiratory tract infections. *Chemoterapia* **6** : 41~44, 1987.
- 10) Bertrand A and Caubarrere I : Multicentre comparative study of the efficacy and safety of roxithromycin and erythromycin ethylsuccinate in the treatment of lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pract* **42** Suppl 55 : 98~99, 1988.
- 11) 河村正三, 馬場駿吉, 板橋隆嗣, 他 : 慢性副鼻腔炎に対する Roxithromycin (RU28965) の薬効評価. *耳鼻* **35** : 103~112, 1989.
- 12) Fournet MP, Zini R, Deforges L, et al : Determination of binding parameters of macrolides, lincosamides, and streptogramins to *Legionella pneumophili*. *J Pharm Sci* **76** : 153~156, 1987.
- 13) Kuenzi B, Segessenmann CH and Gerber AU : Postantibiotic effect of roxithromycin, erythromycin, and clindamycin against selected Gram-positive bacteria and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* **20** Suppl B : 39~46, 1987.
- 14) Van Rensburg CEJ, Anderson A, Joone G, et al : Effect of erythromycin on cellular and humoral immune functions in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* **8** : 467~474, 1981.
- 15) Anderson R, Van Rensburg CEJ and Eftychis H : Further studies on erythromycin effects on cellular immune functions in vitro and in vivo ; enhancement of neutrophil motility by erythromycin combined with ascorbate or thiamine. *J Antimicrob Chemother* **10** : 409~417, 1982.
- 16) 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.
- 17) Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, et al : Immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin ; inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophage. *Durges Exptl Clin Res* **15** : 527~533, 1989.
- 18) Naess A and Solberg CO : Effects of two macrolide antibiotics on human leukocyte membrane receptors and functions. *APMIS* **96** : 503~508, 1988.
- 19) 林 雅晴, 野間 剛, 前田和一 : 各種抗生物質 (ロキシスロマイシン, セファクロル, アズトレオナム, オフロキサシン) の好中球機能賦活作用についての比較検討. *診と薬* **28** : 133~137, 1991.
- 20) 金野真一, 足立 満, 河津謙太, 他 : ロキシスロマイシンのウイルス, 細菌混合感染におよぼす作用について. *臨床薬理* **23** : 243~244, 1992.
- 21) 三笠桂一, 澤木正好, 古西 満, 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.
- 22) 玉置 淳, 武山 廉, 千代谷厚, 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.
- 23) Goswami SK, Kivity S and Marom Z : Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airway in vitro. *Am Rev Respir Dis* **141** : 72~78, 1990.

(原稿受付 : 平成 4 年 10 月 30 日
原稿採択 : 平成 4 年 11 月 10 日 急載
別刷請求先 : 宇野芳史
〒700 岡山市伊福町 1-17-18
岡山済生会総合病院耳鼻咽喉科)