薬 物

小児鼻副鼻腔炎に対する EM 少量投与法

嶽 良博・川口 隆明

Efficacy of Low Dose Erythromycin Treatment of Sinusitis in Children

Yoshihiro Dake and Takaaki Kawaguchi
(Wakayama Rosai Hospital)

The clinical efficacy of low dose erythromycin (10 mg/kg/day) was investigated in 58 children with sinusitis.

1. Intranasal findings were completely cleared in 50.0% of patients, improved in 25.9% and unchanged in 24.1%. Follow-up X-ray films of the sinuses showed complete cure of the disease in 13.3%, improvement in 53.3% and no change in 33.3%.
2. The shorter the period of infection, the higher was the response rate.
3. Patients below 4 years of age showed a much better response to this treatment than did patients above 4 years of age.
4. Treatment for two months is recommended for maximum efficacy.
5. Mild diarrhea in one patient was the only side effect observed. In conclusion, our data indicate that low dose erythromycin is useful in the treatment of children with sinusitis.

Key words: sinusitis, erythromycin, low dose treatment

緒 言

小児鼻副鼻腔炎の治療は、抗生物質、ネブライザー療法、消炎酵素剤、去痰剤、漢方などの薬物療法が主体になされている。しかし、これら保存的治療に抵抗する難治症例が多く存在する。菊地ら¹⁾や高北ら²⁾は、びまん性汎細気管支炎 (DPB) に有効とされる³⁾エリスロマイシンを成人の副鼻腔炎に応用して有用な成績を報告した。エリスロマイシンの作用機序については未だ不明な点があるが、今回著者らは、小児鼻副鼻腔炎に対してエリスロマイシン少量投与

を試みたのでその臨床効果について報告する。また、少量投与後の血中エリスロマイシン濃度を測定したので併せて報告する。

対象と方法

対象：平成2年7月から平成3年6月までの1年間に当科で治療した小児鼻副鼻腔炎患児58例である。男児27例、女児31例で、年齢は1歳から11歳までである(図1)。平均年齢は5.2歳であった。罹病期間は1月から25カ月までで、cefaclor や cefixime などの経口抗生物質を中心とした種々の保存的治療で治癒しなかった症

例である．合併症は34例にあり，滲出性中耳炎28例，アレルギー性鼻炎6例，アデノイド肥大1例であった．

エリスロマイシン投与量と期間：エリスロマイシン10 mg/kg/日を朝夕の2回に分けて4週間から24週間投与した．ただし，アレルギー性鼻炎を合併している症例は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤をも併用した．

有効性の判定：表1に示す如く，鼻内所見とレントゲン所見から判定した．鼻内所見として中鼻道と後鼻腔に粘膿性分泌物が消失したものを治癒とし，鼻汁の軽減，膿性分泌物から漿液性分泌物へと変化したものを改善とした．レントゲン所見からは副鼻腔陰影の消失したものを治癒，陰影の軽減や含気が出現してきた場合を

改善とした．鼻内所見やレントゲン所見に変化のない場合を無効とした．なお，改善以上をもって有効と判定した．

細菌学的検討：エリスロマイシン投与前と投与終了時に中鼻道より綿棒で鼻汁あるいは拭い液として採取し，当院細菌学検査室にて細菌培養検査を行った．

血中エリスロマイシン濃度測定：全身麻酔下での鼓膜チューブ挿入術や扁桃摘出術を目的に入院した滲出性中耳炎，口蓋扁桃肥大児10例にエリスロマイシン5 mg/kgを経口投与して，血中濃度がピーク値となる2時間後に術中採血した．血液は直ちに血清分離し凍結保存した．測定は三菱油化ビーシーエル株式会社で生物活性法にて測定された．

成績

1．臨床効果

鼻内所見からみた場合，58例中29例(50.0%)が治癒，15例(25.9%)が改善し，有効率は75.9%であった(表2)．一方，レントゲン所見から判定できた症例は30例であったが，治癒は13.3%，改善53.3%とレントゲン所見的にも66.7%の有効率が認められた．男女間での有効率に差はなかった．鼻内所見とレントゲン所見との関係を表3に示す．鼻内所見で治癒の19例のうち

図1 患児年齢分布

表1 有効性判定基準

	鼻内所見	レントゲン所見
治癒	鼻汁消失	副鼻腔陰影消失
改善	鼻汁軽減 漿液性鼻汁へ変化	副鼻腔内含気出現 副鼻腔陰影軽減
無効	変化なし	変化なし

表3 鼻内所見とレントゲン所見との関係

鼻内所見	レントゲン所見		
	治癒	改善	無効
治癒	3	10	6
改善	1	5	1
無効	0	1	3

表2 エリスロマイシン少量投与法による臨床効果

	治癒	改善	無効
鼻内所見 (58例)	29 (50.0%)	15 (25.9%)	14 (24.1%)
レントゲン所見 (30例)	4 (13.3%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)

レントゲン所見でも治癒であった症例は3例(15.8%)で、改善以上は13例(68.4%)であった。多くは鼻内所見が改善すればレントゲン所見でも改善している。しかし、鼻内所見で治癒であってもレントゲン所見ではまったく変化の無い症例が6例(31.6%)もあった。

2. 罹病期間と有効性との関係

鼻内所見からみたエリスロマイシンの有効性と鼻副鼻腔炎の罹病期間との関係を検討した(表4)。罹病期間の不明な5例を除いた53例を対象とした。6ヵ月以内の32例中治癒が18例(56.3%)、改善が7例(21.9%)であった。7ヵ月から12ヵ月以内の9例では治癒が44.4%、改善が33.3%であった。すなわち1年以内の罹病期間であれば有効率は78.0%であった。12ヵ月から24ヵ月以内の罹病期間であれば50.0%の有効率であった。25ヵ月以上の長期副鼻腔炎に罹患している小児では治癒する症例は無いものの、症状の改善はみられた。

3. 年齢別にみた有効性

鼻内所見からみた有効性を、年齢を3歳毎に区切って検討した(表5)。4歳未満では治癒が80.0%、改善が20.0%であった。7歳未満では治癒が47.2%、改善が25.0%であった。7歳以

上では治癒率33.3%と高学年になると治癒率が低下していた。

4. エリスロマイシン投与期間と有効性との関係

エリスロマイシン投与期間と鼻内所見からみた有効性の関係を表6に示した。投与期間が2ヵ月までの30例では、66.7%の治癒率で有効率は93.3%であった。しかし、3ヵ月以上の投与例では有効率が低下して、無効例が増加していた。

5. 細菌学的検査と有効性との関係

細菌学的検査のできた43例の投与前の鼻汁検出菌と鼻内所見の改善度について表7にまとめた。無効例に *M. (B.) catarrhalis*, *S. aureus* の頻度が高いように思われた。しかし *S. pneumoniae* や *Haemophilus* 属の頻度に差はない。更に投与終了時に細菌検査のできた22例で鼻内所見と細菌培養結果との関係を表8に示した。鼻内所見治癒の12例中6例、改善5例中3例が細菌培養陰性であった。しかし、改善以上の17例中8例(47.1%)は、細菌培養陽性であった。

6. 合併症への治療効果

鼻副鼻腔炎治療による滲出性中耳炎への影響を検討した(表9)。滲出性中耳炎の改善とは、

表4 鼻内所見からみた有効性と罹病期間との関係

罹病期間	治癒	改善	無効
6ヵ月以内(32例)	18	7	7
12ヵ月以内(9例)	4	3	2
24ヵ月以内(8例)	4	0	4
25ヵ月以上(4例)	0	3	1
不明(5例)	3	2	0

表6 エリスロマイシン投与期間と鼻内所見からみた有効性との関係

投与期間	治癒	改善	無効
1ヵ月(12例)	8	4	0
2ヵ月(18例)	12	4	2
3ヵ月(13例)	4	3	6
4ヵ月(10例)	4	3	3
5～6ヵ月(5例)	1	1	3

表5 鼻内所見からみた有効性と年齢との関係

年齢	治癒	改善	無効
4歳未満(10例)	8(80.0%)	2(20.0%)	0
7歳未満(36例)	17(47.2%)	9(25.0%)	10(27.8%)
7歳以上(12例)	4(33.3%)	4(33.3%)	4(33.3%)

ティンパノグラムが，B型からC型になった場合である．また治癒はティンパノグラムがA型になったものとした．鼻副鼻腔炎が治癒すると滲出性中耳炎も改善する傾向にあった．

7. 副作用

投与期間中の主な副作用は，軟便を来した1例で投与休止によって治癒した．

8. 血中エリスロマイシン濃度

経口投与2時間後の血中濃度は0.068 μg/ml

から0.515 μg/mlの範囲で測定された．平均0.188±0.132 μg/mlであった(表10)．

考 察

びまん性汎細気管支炎(DPB)に合併する慢性副鼻腔炎に対して洲崎ら⁴⁾は，エリスロマイシン600 mg/日の少量長期投与を行い，鼻症状の改善率が71%であったと報告している．その後，菊地ら¹⁾，高北ら²⁾が気管支病変のない成人副鼻腔炎に対してエリスロマイシン少量投与

表7 エリスロマイシン投与前の鼻汁検出菌と鼻内所見の改善度

検 出 菌	治 癒 (18例)	改 善 (11例)	無 効 (14例)
<i>S. pneumoniae</i>	12 (57.1%)	7 (50.0%)	6 (37.5%)
<i>Haemophilus spp.</i>	5 (23.8%)	1 (7.1%)	4 (25.0%)
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	1 (4.8%)	2 (14.3%)	2 (12.5%)
A群 <i>Streptococcus</i>	1 (4.8%)		1
<i>α-Streptococcus</i>		1	
<i>Neisseria</i>		1	
<i>S. aureus</i>			3 (18.8%)
陰 性	2	2	

表8 投与終了時の鼻内所見と細菌培養結果

細菌培養	治癒	改善	無効
陰 性	6	3	1
陽 性	6	2	4

表9 鼻副鼻腔炎治療による滲出性中耳炎への効果

鼻副鼻腔炎	滲出性中耳炎		
	治癒	改善	未治癒
治 癒	2	9	3
改 善	0	5	3
未治癒	0	2	4

表10 エリスロマイシン (5 mg/kg) 経口投与2時間後の血中濃度

症 例	年 齢	性 別	体 重 (kg)	疾患名	血中濃度 (μg/ml)
1	1	女	8	滲出性中耳炎	0.227
2	3	男	13	滲出性中耳炎	0.129
3	4	男	18	滲出性中耳炎	0.144
4	4	女	15	滲出性中耳炎	0.279
5	5	男	18	滲出性中耳炎	0.081
6	5	男	18	滲出性中耳炎	0.109
7	6	男	21	滲出性中耳炎	0.180
8	4	男	16	扁桃肥大	0.515
9	6	女	22	扁桃肥大	0.144
10	10	女	27	扁桃肥大	0.068

の臨床効果を報告した。菊地ら¹⁾は、鼻漏、鼻閉の自覚症状の改善率は60%、他覚的所見の改善率では鼻汁量が80%、鼻汁の性状が70%、後鼻漏が85.7%の有効率であると報告している。高北ら²⁾は、自覚症状の消失が52.1%であり、両側慢性副鼻腔炎の95.8%に何らかの効果がみられ、成人副鼻腔炎に対してその有用性を報告している。今回、このような優れた有用性のあるエリスロマイシン少量投与方法を、各種の保存的治療に抵抗した小児鼻副鼻腔炎に対して臨床の有効性と副作用の面から検討した。エリスロマイシンの投与量は、成人DPBに対する投与量が600 mg/日であることを基準にして成人体重60 kgとして、単純に10 mg/kg/日とした。エリスロマイシン少量投与を行った結果、鼻内所見では75.9%の有効率が、レントゲン所見でも66.7%の有効率が認められた。しかも、1年以内の罹病期間であれば78.0%の有効率で、罹病期間が短いほど有効であった。また低年齢者ほど有効であった。エリスロマイシン少量投与方法が、慢性難治性症例に対して用いる方法であれば、罹病期間に無関係と考えられるが、小児は発育過程にあり成人副鼻腔炎と病態を同一視することができない。罹病期間が短ければ副鼻腔粘膜も非可逆性病変でなく治癒改善しやすいと考えられる。しかし、鼻内所見が治癒状態であってもレントゲン所見では改善されていない症例もあり、これらが副鼻腔炎の再発(再燃)を繰り返すものと考えられる。そこでエリスロマイシン投与期間が問題となる。今回の成績から3カ月以上投与しても治癒症例は認めないものの改善傾向を示してくるので、少なくとも2カ月間は投与すべきである。その後、レントゲン所見、鼻内所見などを参考に投与続行の判断をするべきである。また、合併症である滲出性中耳炎に対する効果は、従来いわれている様に副鼻腔炎などの上気道感染を抑えることにより耳管への影響を軽減していくため滲出性中耳炎も改善してくるものと考えられた。更に症例を重ねて検討したい。

ところで、エリスロマイシンの作用機序は未だ不明な点が多い。DPBへの基礎的ならびに臨床的研究より抗生物質としての抗菌作用以外に、宿主側に対する作用が主体と考えられている。第一に、好中球遊走能の抑制や貧食能・スーパーオキシド産生抑制、エステラーゼ活性抑制、natural killer cell 活性、活性Tリンパ球抑制、単球・マクロファージなどの炎症免疫担当細胞への関与である^{5)~10)}。第二に、気道粘膜分泌系への作用である。気道粘膜に直接作用し粘液糖蛋白の分泌や水分分泌を抑制したり、間接的には macrophage derived mucus secretagogue の合成を抑制し気道粘液過剰分泌を低下させると言われている^{11)~13)}。副鼻腔炎がDPBと同じ病態、発症機序を持つとは言えないが、工藤ら⁵⁾のエリスロマイシンのDPBに対する考え方と同じような炎症免疫担当細胞の活性が抑制され、細菌持続感染を抑え細菌叢を正常化することと、粘液分泌過多を抑制し線毛機能を正常化する機序が副鼻腔粘膜にも起こっていると考えられる。一方、エリスロマイシン5 mg/kg投与後の平均血中濃度が0.188 µg/mlであるため、小児鼻副鼻腔炎の起炎菌と考えられる、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. aureus* などのMICからみて *S. pneumoniae* と *M. (B.) catarrhalis* 以外の菌種に対して直接の殺菌作用があるとは考えにくい。また、著者らの細菌培養と鼻内所見の改善度との関係をみても必ずしも抗菌的に作用した結果とは考えにくい。最近、慢性難治性感染症の治癒困難の原因の一つに biofilm disease という概念¹⁴⁾¹⁵⁾がある。これは細菌が宿主に付着すると glyco-calyx を形成する。この glycocalyx が抗生物質や種々の感染防御担当細胞から細菌を守ると言われている。大垣ら¹⁶⁾は細菌 biofilm に対してマクロライド系抗生物質がその産生を抑制すると報告している。エリスロマイシンもこのような作用があれば、細菌の増殖を抑え細菌の宿主への付着を抑制する可能性がある。今後、エリスロマイシンの詳細な作用機序の解明が望まれ

る。最後にこのような有用な少量長期投与方法であるが、小児は発育過程にあり、成人と同一視できないため、エリスロマイシン投与量も10 mg/kg/日が適切であるのか、投与中止決定の基準と時期はどうするのか、今回の症例では副作用は軟便の1例(1.7%)だけであったが、安全性の面からも今後慎重に検討すべきと考えている。

まとめ

1. 小児鼻副鼻腔炎に対するエリスロマイシン少量投与(10 mg/kg/日)の臨床効果を58例で検討した。

2. 有効性は鼻内所見からみた場合、治癒50.0%, 改善25.9%, 無効24.1%であった。レントゲン所見からでは治癒13.3%, 改善53.3%, 無効33.3%であった。

3. 罹病期間が短いほど有効性が高かった。

4. 有効性は4歳未満児で高く、高学年になると低下していた。

5. 投与期間は、2カ月を一応の目安とすべきである。

6. エリスロマイシン5 mg/kg 投与2時間後の平均血中エリスロマイシン濃度は $0.188 \pm 0.132 \mu\text{g/ml}$ であった。

本論文の要旨は、第237回日耳鼻大阪地方連合会、第53回耳鼻咽喉科臨床学会で発表した。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 高北晋一, 北村溥之, 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.
- 3) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 他: びまん性汎細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.
- 4) 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.

- 5) 工藤翔二: 細気管支疾患の臨床 2. びまん性汎細気管支炎(DPB). 肺と心 37: 184~194, 1990.
- 6) 泉 孝英, 工藤翔二: 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. Therapeutic Research 11: 1~70, 1990.
- 7) Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, et al: Immunological and antiinflammatory effects of clarithromycin; inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. Drug Exptl Clin Res 15: 527~533, 1989.
- 8) 二宮英昭, 市川洋一郎, 古賀英之, 他: びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液中エステラーゼ活性についての検討. 感染症学 65: 672~679, 1991.
- 9) 三上正志: 慢性気道疾患の喀痰における好中球エステラーゼの意義とエリスロマイシンの作用機序に関する研究. 日胸疾会誌 29: 72~83, 1991.
- 10) 馬場園真樹子, 松永信也, 伊藤一則, 他: エリスロマイシンの好中球活性酸素産生能へ及ぼす影響. 日耳鼻感染誌 10: 108~112, 1992.
- 11) 玉置 淳, 坂井典孝, 磯野一雄, 他: 気道上皮細胞イオントランスポートに対するエリスロマイシンの抑制効果. 呼吸 9: 1036~1039, 1990.
- 12) Goswami SK, Kivity S and Marom ZVI: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airway in vitro. Am Rev Respir Dis 141: 72~78, 1990.
- 13) Marom ZM and Goswami SK: Erythromycin inhibits mucus secretion from human airway in vitro by affecting macrophage mucus secretagogue. Am Rev Respir Dis 137: 6, 1988.
- 14) 大垣憲隆, 小林宏行: 難治感染症とBiofilm. ファルマシア 26: 1129~1132, 1990.
- 15) 小林宏行: 細菌バイオフィーム. 感染症 21: 161~172, 1991.
- 16) 大垣憲隆, 菊池直美: 細菌Biofilmと抗菌剤のInteraction. 化学療法の領域 8: 236~242, 1992.

(原稿受付: 平成4年11月2日)
(原稿採択: 平成4年11月10日)
別刷請求先: 嶽 良博
〒640 和歌山市古屋435
和歌山労災病院耳鼻咽喉科