小児耳鼻疾患へのクラリスロマイシンの効果

— 慢性副鼻腔炎・滲出性中耳炎への効果 —

立花 文寿¹⁾・平賀 智²⁾・石田 達也³⁾
幸田 純治⁴⁾・石谷 保夫⁴⁾・小池 靖夫⁴⁾

Clinical Efficacy of Clarithromycin Therapy for Chronic Sinusitis and Secretory Otitis Media in Children

Fumitoshi Tachibana

(National Kagawa Children's Hospital)

Satoshi Hiraga

(Health Insurance Naruto Hospital)

Tatsuya Ishida

(Takamatsu Red Cross Hospital)

Junji Kohda, Yasuo Ishitani and Yasuo Koike

(The University of Tokushima)

The clinical efficacy of clarithromycin was investigated in 34 children with chronic sinusitis, and 36 children with secretory otitis media accompanied by chronic sinusitis.

1) Rhinoscopy showed reduced nasal mucosal swelling in 74.2%, decreased nasal discharge in 78.5%, decreased postnasal drip in 89.3% and improved quality of nasal discharge in 88.6%. Follow up X-ray films showed improved opacity of maxillary sinuses in 81.6%.

2) There was improvement in 71.4% in the appearance of the tympanic membrane and in 66.7% in that of the tympanogram.

3) The rate of clinical efficacy was 88.6% (marked improvement, 54.3% ; some improvement, 34.3%) for chronic sinusitis and 79.6% (marked improvement, 38.8% ; some improvement, 40.8%) for secretory otitis media.

4) No side effects were observed.

On the basis of these results, clarithromycin was judged to be useful in the treatment of children with chronic sinusitis and with secretory otitis media accompanied by chronic sinusitis.

Key words: clarithromycin, chronic sinusitis, secretory otitis media, children

---

1) 国立療養所香川小児病院耳鼻咽喉科

2) 健康保険鳴門病院耳鼻咽喉科

3) 高松赤十字病院耳鼻咽喉科

4) 徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 小池靖夫教授)

はじめに

慢性副鼻腔炎の治療にあたって内服薬を投与する場合、消炎酵素剤や気道粘液調整剤を投与し、膿性鼻汁等の急性増悪症状の出現時には、ペニシリン系やセフェム系等の抗生剤を追加投与するという薬物療法が従来より行われてきたが、難治症例に遭遇することも稀ではなかった。

一方、滲出性中耳炎は、近年小児の間に急激に増加している疾患であり、5～6歳にそのピークがあるとされ、またその成立には、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アデノイド等が関与しているとされている。特に副鼻腔炎については、小児滲出性中耳炎の約8割にその合併を認め、その両者は並行して治癒に向かう¹⁾とされており、日常の診療の際にも、慢性副鼻腔炎の改善とともに滲出性中耳炎の改善をみる症例も少なくはない。

ところで、びまん性汎細気管支炎(以下DPBと略す)は、高率に慢性副鼻腔炎を合併する副鼻腔気管支症候群(以下SBSと略す)として知られているが、近年になり、DPBに合併する慢性副鼻腔炎に対してエリスロマイシン(以下EMと略す)の少量長期投与が有用であると報告²⁾されて以来、慢性副鼻腔炎に対するEMの投与の有用性についての報告^{3)～5)}が散見されるようになってきた。また、SBSに滲出性中耳炎を合併した成人症例に対して、EMの少量長期投与で滲出性中耳炎が治癒する症例が多かったと報告⁶⁾されて以来、慢性副鼻腔炎を合併

する小児滲出性中耳炎症例に対しても、EMの投与が有効であるとする報告⁷⁾がなされるようになっており、これらの疾患に対するEMの投与は一般化しつつあるものと思われる。

クラリスロマイシン(以下CAMと略す)は、EMより誘導された新しいマクロライド系抗生剤であり、本剤は従来のマクロライド系抗生剤に比べて、胃酸に対する安定性に優れるため、経口投与で体内移行が良好であるという特長を有する薬剤である⁸⁾。

今回我々は小児慢性副鼻腔炎症例にCAMを投与し、その臨床効果について検討を行い、さらに滲出性中耳炎を合併している症例については、滲出性中耳炎に対する臨床効果についても検討を行ったので報告する。

対象および方法

1. 対 象

平成4年10月より平成5年6月までの間に、国立療養所香川小児病院耳鼻咽喉科を受診し治療を行った小児慢性副鼻腔炎症例70例を対象とした。対象症例の年齢分布は4カ月から12歳0カ月で、平均年齢は5歳7カ月であった。このうち滲出性中耳炎を合併していた症例は36例49耳であり、年齢分布は4カ月から8歳7カ月で、平均年齢は5歳0カ月であった(図1)。

2. 投与方法

対象とした症例に対して、CAMを1日量として10 mg/kgを分2で投与した。投与期間は原則的に6週間としたが、その間に治癒に至っ

図1 年齢分布

た症例については投与を中止し、一方治療には至らないが改善傾向を認める症例については、さらに投与期間を延長した(表1)．併用薬剤は原則的に投与しないことにしたが、急性増悪等で、他の抗生剤や消炎酵素剤、気道粘液調整剤等の投与が必要と判断した場合は、CAM と併用した．また投与期間中は、鼓膜切開等の外科的治療は行わないことにした．

3. 判定方法

慢性副鼻腔炎については、表2に示した判定基準に基づき、鼻腔粘膜の腫脹、鼻汁の量、後鼻漏の量、鼻汁の性状の4項目の他覚所見について、各項目毎にCAM投与前後での所見の改

表1 CAMの投与期間

4週間以下	8例
5～6週間	26例
7～8週間	15例
9～10週間	8例
11～12週間	12例
13週以上	1例

表2 各所見の効果判定基準(慢性副鼻腔炎)

段階	鼻粘膜の腫脹	鼻汁の量	後鼻漏の量	鼻汁の性状
+++	高度	多量	多量	膿性
++	中等度	中等度	中等度	粘膿性
+	軽度	軽度	軽度	粘性
-	なし	なし	なし	漿液性 なし

著明改善 : +++ → -, ++ → -, + → -
改善 : +++ → +
やや改善 : +++ → ++, ++ → +
不変 : +++ → +++, ++ → ++, + → +
悪化 : 段階が悪化したもの

表3 X線所見の改善度判定基準

上顎洞陰影	
CAM投与後、陰影なし	著明改善
CAM投与前の50%未満に改善	改善
CAM投与前の50%以上100%未満に改善	やや改善
CAM投与前と同じ陰影	不変
CAM投与後、陰影が増強したもの	悪化

善度を、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で評価し、またCAM投与前後でX線撮影の実施が可能であった症例については、表3に示した判定基準に基づき、上顎洞陰影の改善度を著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で評価した．

滲出性中耳炎についても、表4に示した判定基準に基づき、鼓膜所見およびティンパノグラム所見のそれぞれの項目について、その改善度

表4 各所見の効果判定基準(滲出性中耳炎)

鼓膜所見	混濁→正常、陥凹→正常	著明改善
	混濁→正常、陥凹→陥凹	改善
	混濁→混濁、陥凹→正常	やや改善
	混濁→混濁、陥凹→陥凹	不変
	正常→混濁、正常→陥凹	悪化
ティンパノグラム所見	B→A	著明改善
	C→A	改善
	B→C	やや改善
	変化なし	不変
	A→B、A→C、C→B	悪化

表5 症例別の総合効果判定基準(慢性副鼻腔炎)

		スコア
鼻粘膜の腫脹	高度	3
	中等度	2
	軽度	1
	なし	0
鼻汁の量	高度	3
	中等度	2
	軽度	1
	なし	0
後鼻漏の量	高度	3
	中等度	2
	軽度	1
	なし	0
鼻汁の性状	高度	3
	中等度	2
	軽度	1
	漿液性orなし	0
上顎洞陰影	洞全体	3
	洞の50%以上	2
	洞の50%未満	1
	なし	0

治療前後の平均スコアの差 : x
著効 : x > 2.0
有効 : 1.0 < x ≤ 2.0
やや有効 : 0 < x ≤ 1.0
無効 : x = 0
悪化 : x < 0

を著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化の5段階で評価した。

さらに, 症例に対するCAMの効果を総合的に判定するために, 慢性副鼻腔炎(表5), 滲出性中耳炎(表6)の各所見をスコア化して, それぞれの治療前後での平均スコアを算出し, その差により著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の5段階で評価し, 治療成績とした。

表6 症例別の総合効果判定基準
(滲出性中耳炎)

		スコア
ティンパノグラム	B型	2
	C型	1
	A型	0
鼓膜所見	混濁(+), 陥凹(+)	2
	混濁(+), 陥凹(-)	1
	混濁(-), 陥凹(+)	1
	混濁(-), 陥凹(-)	0

治療前後の平均スコアの差: γ

著効: $\gamma > 1.5$

有効: $1.0 < \gamma \leq 1.5$

やや有効: $0 < \gamma \leq 1.0$

無効: $\gamma = 0$

悪化: $\gamma < 0$

結 果

1. 各所見の改善度

1) 慢性副鼻腔炎(図2)

鼻粘膜の腫脹については, 著明改善が57.1%, 改善が17.1%, やや改善が15.8%, 不変が10.0%であり, 改善以上の割合(以下改善率とする)は74.2%であった。鼻汁の量については, 著明改善が71.4%, 改善が7.1%, やや改善が18.6%, 不変が2.9%であり, 改善率は78.5%であった。後鼻漏の量については, 著明改善が85.7%, 改善が3.6%, やや改善が10.7%であり, 改善率は89.3%であった。鼻汁の性状については著明改善が67.2%, 改善が21.4%, やや改善が11.4%であり, 改善率は88.6%であった。また上顎洞陰影の改善度については, 著明改善が55.3%, 改善が26.3%, やや改善が18.4%で, 改善率は81.6%であった。

2) 滲出性中耳炎(図3)

鼓膜所見については, 著明改善が55.1%, 改善が16.3%, やや改善が16.3%, 不変が12.3%であり, 改善率は71.4%であった。ティンパノ

図2 各所見の改善度(慢性副鼻腔炎)

図3 各所見の改善度(滲出性中耳炎)

グラム所見については、著明改善が30.8%であり、改善が35.9%，やや改善が25.6%，不変が7.7%であり、改善率は66.7%であった。

2. 治療成績

1) 慢性副鼻腔炎(図4)

慢性副鼻腔炎については、著効が54.3%，有効が34.3%，やや有効が11.4%となっており、

図4 治療成績(慢性副鼻腔炎)

図5 治療成績(滲出性中耳炎)

表7 慢性副鼻腔炎と滲出性中耳炎の治療成績の関係

		慢性副鼻腔炎			合 計
		著 効	有 効	やや有効	
滲出性中耳炎	著 効	11 (22.5%)	7 (14.3%)	1 (2.0%)	19 (38.8%)
	有 効	8 (16.3%)	8 (16.3%)	4 (8.2%)	20 (40.8%)
	やや有効	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (4.1%)	5 (10.2%)
	無 効		1 (2.0%)	4 (8.2%)	5 (10.2%)
合 計		20 (40.8%)	18 (36.7%)	11 (22.5%)	49

有効以上の割合(以下有効率とする)は88.6%であった。

2) 滲出性中耳炎(図5)

滲出性中耳炎については、著効が38.8%，有効が40.8%，やや有効が10.2，無効が10.2%となっており、有効率は79.6%であった。

また慢性副鼻腔炎と滲出性中耳炎の治療成績の関係(表7)については、慢性副鼻腔炎に対して有効以上で、かつ滲出性中耳炎に対しても有効以上であった症例が69.4%となっており、慢性副鼻腔炎の改善とともに、滲出性中耳炎も改善する傾向にあった。

3. 副作用

今回対象とした70例全例で、副作用は認めなかった。

考 察

冒頭でも述べたように、慢性副鼻腔炎に対してEMの少量長期投与が慢性副鼻腔炎に対して有用であるとする報告^{2)~5)}が散見されるようになってきた。EMの少量長期投与の効果について、菊池ら³⁾は、16歳以上の難治性副鼻腔炎症例では、鼻粘膜の腫脹の改善率は低かったもののその他の他覚所見の改善率が70.0~85.7%であったと報告し、高北ら⁴⁾は、15歳以上の慢性副鼻腔炎症例で、両側慢性副鼻腔炎の95.8%に何らかの効果がみられたと報告している。また小児に対するEMの少量長期投与の効果について、菊池ら⁵⁾は、小児例は成人例と比較すると臨床効果はやや劣るが、慢性副鼻腔炎の保存的治療法として有用な治療法であるとし、嶺ら⁹⁾は、鼻内所見からみた場合、有効率は75.9%であったと報告している。難治性の慢性副鼻腔炎に対するCAMの治療効果について、平賀¹⁰⁾は、自覚症状全般に関して91.5%に有効であったと報告し、羽柴ら¹¹⁾はやや有効以上の割合が、成人では91.3%，小児では90.9%であったと報告している。一方、小児滲出性中耳炎に対するEMの少量長期投与の効果について、飯野ら⁷⁾は、副鼻腔炎を合併する難治性の症例では滲出性中耳炎の治癒率が高かったと報

告し, また鈴木ら¹²⁾も, 6 歳以上の慢性副鼻腔炎合併例での滲出性中耳炎に対する有効性を報告している。

今回の我々の検討では, 慢性副鼻腔炎での有効率は88.6%であり, また滲出性中耳炎での有効率も79.6%となっており, 比較的良好な治療成績が得られた。鼻咽腔の炎症が中耳に与える影響について, 本庄¹⁾は, 中耳への感染源となること, 鼻咽腔粘膜の炎症・浮腫が耳管機能を障害すること, 後鼻漏が耳管を介した中耳の換気を障害すること等が考えられ, 副鼻腔炎は滲出性中耳炎の治療と並行して治療に向かうとしている。我々の今回の検討でも, 慢性副鼻腔炎の改善にともない滲出性中耳炎も改善する傾向にあり, 慢性副鼻腔炎に合併する滲出性中耳炎に対しては, まず慢性副鼻腔炎の治療を優先し, 鼓膜切開等の外科的治療はその後としても良いのではないかと思われた。一方, 慢性副鼻腔炎に対しては著効もしくは有効であったにも拘わらず, 滲出性中耳炎に対してはやや有効もしくは無効であった症例が4例あったが, これらはいずれもアデノイドが単に増殖しているだけでなく, 耳管咽頭口を閉塞させるような形で増殖しており, このようなアデノイドの増殖のため滲出性中耳炎が改善しなかったと考えられ, これらの症例に対しては, アデノイド切除術の実施を考慮している。また逆に慢性副鼻腔炎に対してはやや有効であったにも拘わらず, 滲出性中耳炎に対しては著効もしくは有効であった症例が5例あったが, これらはいずれも他の鼻所見に比して後鼻漏のみが著明に改善した症例であり, 後鼻漏による耳管咽頭口の汚染が改善されることで耳管機能が改善し, 滲出性中耳炎も改善したものと考えられた。

ところで, 今回我々が対象とした慢性副鼻腔炎症例は, 必ずしも難治性の症例ばかりではなかったし, また滲出性中耳炎症例についても, 3週間以上持続するいわゆる亜急性期から慢性期にかけての滲出性中耳炎症例を対象としており, 必ずしも遷延化した滲出性中耳炎症例ばかり

を対象としたものではなく, EMの少量長期投与もしくはCAMの投与を行った上述の諸家の報告とは単純には比較できないかも知れない。しかしながら, 早期からCAMを投与することにより, 慢性副鼻腔炎の難治化症例や滲出性中耳炎の遷延化症例を減らすことができる可能性があり, このような点からCAMの投与は有用であると思われる。

マクロライド系抗生剤の作用としては, 表8に示したごとく, 本来の抗菌作用の他にもいろいろな作用があるとされている。SBSに対するEMの少量長期投与療法の詳細な作用機序については解明されていないようであるが, 抗菌作用を発揮するとされる血中濃度以下でも効果があるとされることから, 抗菌作用以外の作用はEMを少量投与した場合でも発揮されているものと考えられる。さらに少量の投与であれば, 副作用の発現の可能性も少なくなり, 長期間の投与も可能になる。EMの少量長期投与療法の場合, 常用量の1/4から1/3の量で少なくとも3カ月以上投与されているようであるが, EMの少量長期投与療法のように, CAMについても抗菌作用以外の作用の発現を期待するのであれば, 少量の投与でも効果があるのではないかと推察される。今回我々はCAMを常用量で投与し, その投与期間もほぼ3カ月以内であったが, ある程度までの症状の改善は得られたが治癒には至らない症例もあった。このような

表8 マクロライド系抗生剤の作用
(抜粋)

抗菌作用
好中球、マクロファージの活性の増強
リンパ球の活性・増殖の抑制
NK細胞の活性の増強
サイトカインの産生への影響
抗炎症作用
気道粘液分泌の抑制
気道線毛運動の促進
バイオフィルムの破壊
菌の付着性の低下

症例に対しては、CAMの少量長期投与を行えば、さらなる症状の改善が期待できるかも知れない。CAMの少量長期投与という観点から、最適な投与量とその投与期間について、今後検討を行う必要があると思われた。

まとめ

慢性副鼻腔炎、および慢性副鼻腔炎に滲出性中耳炎を合併した小児症例に対して、CAMを投与し、その臨床効果ならびに安全性について検討を行い、以下の結果を得た。

1. 慢性副鼻腔炎での各所見の改善率は、鼻粘膜の腫脹については74.2%、鼻汁の量については78.5%、後鼻漏の量については89.3%、鼻汁の性状については88.6%であった。またX線所見では、上顎洞陰影の改善率は81.6%であった。

2. 慢性副鼻腔炎に合併した滲出性中耳炎での各所見の改善率は、鼓膜所見については71.4%、ティンパノグラム所見については66.7%であった。

3. 治療成績については、慢性副鼻腔炎での有効率は88.6%であり、滲出性中耳炎での有効率は79.6%であった。また慢性副鼻腔炎の改善とともに滲出性中耳炎も改善する傾向にあった。

4. 副作用を認めた症例はなかった。

以上の結果から、CAMは慢性副鼻腔炎、および慢性副鼻腔炎に滲出性中耳炎を合併した小児症例に対して、臨床的に有用でありかつ安全性の高い薬剤であると考えられた。

参考文献

- 1) 本庄 巖：鼻・副鼻腔処置。滲出性中耳炎の正しい取り扱い。91～94頁，金原出版，東京，1993。
- 2) 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。

- 3) 菊池 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。
- 4) 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。
- 5) 菊池 茂，山唄達也，洲崎春海，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) 飯野ゆき子，杉田公一，鳥山 稔，他：滲出性中耳炎に対するエリスロマイシン少量長期投与療法の効果。日耳鼻 94: 1537, 1991。
- 7) 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。
- 8) 斉藤 玲，石川清文，篠原正英，他：TE-031に関する研究。Chemotherapy 36(S-3): 521～537, 1988。
- 9) 嶽 良博，川口隆明：小児鼻副鼻腔炎に対するEM少量投与法。耳鼻臨床 86: 603～608, 1993。
- 10) 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。
- 11) 羽柴基之，宮本直哉，木村利男，他：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 31: 269～280, 1993。
- 12) 鈴木雅明，朴沢孝治，石戸谷雅子，他：小児滲出性中耳炎におけるEM少量長期投与の有効性の検討。Otol Jpn 2: 411, 1992。

(原稿受付：平成5年9月30日
原稿採択：平成5年11月15日 急載
別刷請求先：立花文寿
〒765 善通寺市善通寺町2603
国立療養所香川小児病院耳鼻咽喉科)