エリスロマイシンの嗅覚障害に対する効果

島田 久美¹⁾・荻野 仁¹⁾・竹本 市紅²⁾
伊藤 敬子³⁾・肥塚 泉³⁾・松永 亨³⁾

Low-Dose Erythromycin Therapy for Olfactory Disorder in Patients with Chronic Paranasal Sinusitis

Kumi Shimada and Hitoshi Ogino
(Otemae Hospital)

Ichiko Takemoto
(Izumisano City Hospital)

Noriko Ito, Izumi Koizuka and Toru Matsunaga
(Osaka University)

Low-dose erythromycin (EM) therapy has been reported to be effective for chronic paranasal sinusitis, but olfactory disorder was not cured although nasal discharge and nasal obstruction showed a good response. In the present study, we examined the efficacy of low-dose EM therapy systematically in 24 patients with olfactory disorder caused by chronic paranasal sinusitis who were treated with 400 or 600 mg of EM per day for 3 to 8 months. Eighteen patients showed clouded sinuses and/or obstruction of the olfactory cleft in the nose and paranasal sinus X-rays (Group S), and six patients showed no pathological findings in the radiological examination (Group C). We measured the clouded area in the paranasal sinuses and the olfactory cleft before and after EM therapy. Subjective improvement of the olfactory disorder was noted in 79% and objective improvement of olfaction test (T&T olfactogram) results was noted in 61% of Group S whereas the respective percentage in Group C were 0% and 16%. The patients with improved olfaction showed widening of the olfactory cleft but no change of the clouded area in the paranasal sinuses. We conclude that the improvement of olfaction in patients with chronic paranasal sinusitis is due to effect of EM on the olfactory pathology.

Key words: low-dose erythromycin therapy, olfactory cleft, T&T olfactogram

はじめに

慢性副鼻腔炎による嗅覚障害は、鼻汁や鼻茸により呼吸気道が閉塞されて起こる、いわゆる呼吸性嗅覚障害が主な原因であると考えられる。

かつて我国で重要な鼻疾患であった慢性副鼻腔炎は、生活環境の変化や抗生物質の発達により軽症化しており、それに伴い、慢性副鼻腔炎を原因とする呼吸性嗅覚障害も減少している。し

1) 大手前病院耳鼻咽喉科

2) 市立泉佐野病院耳鼻咽喉科

3) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

かしながら, クオリティー・オブ・ライフの向上を求める現代では, 嗅覚障害に対する関心が高まっており, 慢性副鼻腔炎による呼吸性嗅覚障害に対する治療は, 今後もなお重要であると思われる。

びまん性汎細気管支炎はかつて予後不良であったが, マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンを少量長期投与することによって, 著しく改善されることが最近報告されている¹⁾²⁾。その機序として, エリスロマイシン本来の抗菌作用だけではなく, 好中球やマクロファージ等の炎症・免疫担当細胞に対する作用によることが明らかになりつつある。エリスロマイシンはこれらの細胞に高濃度に取り込まれ, その機能に影響を与えることにより, 気道粘膜の粘液・水分分泌抑制等の抗炎症作用を現し, 気道粘膜を正常化するためと考えられている^{2)~5)}。また本剤は組織移行性, 特に呼吸器や耳鼻・口腔隣接組織等への移行がきわめて良好であり³⁾, 慢性副鼻腔炎に対しても有用であることが確かめられている^{6)~9)}。また, 様々なエリスロマイシン誘導体も同様に副鼻腔炎に対して有効であるとの報告が多くなされている^{10)~12)}。しかし嗅覚障害に対する効果は, これらの報告^{6)7)10)~12)}の中では鼻漏や鼻閉の改善度に比し低値である。

今回我々は, 慢性副鼻腔炎により生じた嗅覚障害患者に対して, エリスロマイシンを少量長期投与し, 良好な成績を得たので報告を行う。

対象と方法

対象は, 平成4年1月から平成5年6月の間に, 大手前病院, 大阪大学医学部附属病院, 市

立泉佐野病院の耳鼻咽喉科嗅覚外来を訪れた嗅覚障害患者24名である。そのうち18名は, 鼻X線にて副鼻腔あるいは嗅裂部に陰影を認め, ‘慢性副鼻腔炎’症例としてまとめた(S群)。残り6名は対照症例であり(C群), 前鼻鏡検査, 嗅裂部硬性鏡検査, 鼻X線で嗅覚障害をきたし得る所見を認めず, 嗅粘膜より中枢性の嗅覚障害と診断できた症例を選んだ。

投与方法は, エリスロマイシンを400 mg から600 mg 内服させ, 3ヵ月以上継続投与した。併用薬は, 無しあるいはL-システイン製剤のみとした。

投与前と投与後に, それぞれ鼻X線(P→A法, Waters法, 断層撮影)とT & T オルファクトグラムを行い, その効果を調べた。鼻X線上での副鼻腔に対する効果を客観的に評価するため, Waters法による写真で上顎洞の陰影黒化度を定量化した。測定方法は藤森ら¹⁰⁾の報告に従い, 眼窩部黒化度(O値)と上顎洞黒化度(M値)の比(M/O比)を算出した。黒化度は, TOYO TDS-400で測定した。有意差検定には, χ^2 検定を用いた。

結 果

a. 患者背景

今回我々が検討を加えた症例の背景を表1に示した。罹病期間とは嗅覚障害が発症してからエリスロマイシン投与までの期間とした。

S群の初診時の臨床所見を表2に示した。鼻漏, 鼻閉等の鼻症状を有していた症例が13例あったが, 症状は全例軽度であった。嗅覚障害のみの症例は5例であった。鼻腔所見では, 中鼻道に鼻茸を認めた症例が6例あったが, それの

表1 患者背景

	‘慢性副鼻腔炎’ 症例	対照症例
症例数 男:女	7:11	3:3
年齢 (平均)	38~72 (57.8)	38~65 (54.5)
罹病期間	2ヵ月~10年	2ヵ月~15年

みで呼吸性嗅覚障害を起こすと思われるほど大きなものは認めなかった。鼻X線は、通常のP→A法、Waters法で、副鼻腔陰影を読影し、外眼角より2 cmの断層撮影写真で、嗅裂部の開大、閉鎖を読影した。嗅裂部の閉鎖のみを認めた症例が4例、副鼻腔陰影のみが5例、副鼻腔と嗅裂部ともに陰影を認めた症例が9例であった。

C群では、嗅覚障害以外に、耳鼻咽喉科領域に特記すべき所見がなく、原因疾患は感冒後が3例、頭部外傷後が1例、そして原因不明が2例であった。

前投薬は、S群では、ステロイド剤の点鼻4例、L-システイン製剤内服4例、ビタミン剤

内服1例、無し8例、詳細不明3例であり、C群では、ステロイド剤の点鼻5例、L-システイン製剤の内服1例であった。

治療前のT&Tオルファクトグラムでは、認知域値平均嗅力損失は両群ともに高度障害例が多く、認知域値脱失症例は、S群では10例(56%)、C群では4例(67%)であった(表3)。

b. 嗅覚障害に対する臨床効果

嗅覚障害の改善を評価するため、治療前と後にT&Tオルファクトグラムを行い、山際ら¹³⁾の分類に従って判定した。認知域値平均嗅力損失が50歳未満では1以下、50歳以上では2以下になった症例を治癒、治癒には至らないが1以上変化した症例を軽快とし、両方を合わせて改善とした。S群では11例改善(1例治癒、10例軽快)、7例不変であった。C群では1例軽快、5例不変であった(表4)。

また、自覚症状により、良好(ほぼニオイがわかる)、やや良好(少しはニオイがわかる)、無効に分類した(表5)。ほぼT&Tオルファクトグラムによる結果と一致したが、S群で、不変症例7例のうち1例は良好、2例はやや良好と申告した。C群では、1例の軽快症例も認知域値平均嗅力損失は1改善したのみであり、自覚的には不変であった。

表2 “慢性副鼻腔炎”症例の臨床所見

自覚症状		症例数 (%)
鼻漏・後鼻漏		11 (61)
鼻閉		4 (22)
嗅覚障害のみ		5 (28)
他覚的所見		
前鼻鏡検査	鼻茸	6 (33)
	下甲介腫脹	4 (22)
	鼻中隔弯曲	3 (17)
	正常	5 (28)
鼻X線	嗅裂部閉鎖のみ	4 (22)
	副鼻腔陰影のみ	5 (28)
	嗅裂部+副鼻腔	9 (50)

表4 T&Tオルファクトグラムの改善

	治癒	軽快	不変	改善率
‘慢性副鼻腔炎’症例	1例	10例	7例	61%
対照症例	0例	1例	5例	17%

表3 治療前の嗅覚障害の程度

	‘慢性副鼻腔炎’症例	対照症例
中等度障害 (2.6~4.1)	2例	0例
重度障害 (4.1~5.6)	6例	2例
脱失 (5.6~5.8)	10例	4例
全体(mean±S.D)	18例 (5.2±0.8)	6例 (5.5±0.6)

c. 副鼻腔炎に対する効果

S群における嗅覚障害以外の自覚症状については、13例中6例は症状消失、4例は症状が軽減した。鼻漏・後鼻漏が改善しない症例が2例、鼻漏と鼻閉とも改善しなかった症例が1例あったが、3例とも嗅覚障害が改善しなかった症例であった(表6)。

中鼻道に認められた鼻茸が消失した症例が3例あった。2例は嗅覚障害も改善した症例であった。

鼻X線では、嗅裂部については、閉鎖していた13例中、12例が開大し、1例不変であった。副鼻腔陰影は14例中、5例改善、6例不変、3例不明(3例とも嗅覚障害不変例)であった(表7)。

考 察

エリスロマイシン少量療法は、びまん性汎細気管支炎に始まり、副鼻腔気管支症候群、更に気管支病変を伴わない副鼻腔炎にも有効である事が報告されている^{6)~9)}。またエリスロマイシン誘導体によっても同様である^{10)~12)}。これらの報告によると、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛・頭重感等は、自覚他覚症状とも40%~70%前後改善している^{6)~12)}。一方、嗅覚障害に関しては、自覚症状の改善率は30%程度あるいはそれ以下と低く^{6)7)10)~12)}、本療法は鼻粘膜および副鼻腔粘膜の過分泌状態による症状、つまり鼻漏や後鼻漏に対して効果が優れており、鼻粘膜の腫脹や嗅覚障害に対しては、手術療法が優先されると結論されている。しかし、今回我々が検討を加えた‘慢性副鼻腔炎’症例では、その他の症状と同様、嗅覚障害も自覚的に79%、他覚的に61%と高率に改善された。

我々の好成績の理由として、対象症例の差が

まず考えられた。我々の症例は嗅覚障害を主訴としており、また鼻X線において、嗅裂部閉鎖

表6 嗅覚障害以外の自覚症状の改善

	消失	軽減	不変	改善率
鼻漏・後鼻漏	4例	4例	3例	73%
鼻閉	3例	0例	1例	75%
計	6例	4例	3例	

表7 鼻X線の改善

	改善	不変	不明
嗅裂部	12例	1例	0例
副鼻腔	5例	6例	3例

表8 背景因子別の改善率

背景因子 (症例数)		改善率	χ^2 検定
年齢	50歳未満 (4)	75%	n. s
	50歳以上 (14)	57%	
罹病期間	1年未満 (8)	75%	n. s
	1年以上 (10)	50%	
性別	男 (7)	57%	n. s
	女 (11)	64%	
治療前嗅覚障害	低下 (8)	63%	n. s
	脱失 (10)	60%	
嗅覚障害以外の自覚症状	有 (13)	43%	p < 0.05
	無 (5)	100%	
鼻X線	副鼻腔陰影あり (14)	50%	p < 0.05
	嗅裂部閉鎖のみ (4)	100%	

表9 嗅覚障害改善症例の鼻X線の変化

	改善	不変
嗅裂部	8例	1例
副鼻腔	2例	5例

表5 嗅覚障害の自覚的改善

	良好	やや良好	無効	改善率
‘慢性副鼻腔炎’症例	11例	3例	4例	78%
対照症例	0例	0例	6例	0%

のみで副鼻腔陰影を認めない症例も治療対象とした。そこでこの様な差が、改善率に影響するかどうか検討した(表8)。嗅覚障害以外に副鼻腔炎による自覚症状のない症例や、鼻X線で嗅裂部閉鎖のみの症例は、有意に高率に改善した($p<0.05$)。これらの症例は、これまでの報告^{6)7)10)~12)}では副鼻腔炎症例としての対象には入っておらず、よって我々の好成績に結びついたものと思われた。尚、その他の背景因子(年齢、性、罹病期間、治療前嗅覚障害の程度)では改善率には差を認めなかった。

T & T オルファクトグラムで嗅覚障害の改善を認めた11症例について、鼻X線の変化を検討した。治療前に嗅裂部閉鎖を認めた9例のうち8例が嗅裂部が改善した。一方、篩骨洞および上顎洞に陰影を認めた7例のうち改善したものは、2例にとどまった(表9)。すなわち、嗅覚障害が改善した時点で、嗅裂部が閉鎖していた症例は1例であったのに対して、副鼻腔陰影を依然として認めた症例は5例あり、嗅覚には嗅裂部の改善が重要であると思われた。エリスロマイシンは、嗅裂部周辺の鼻粘膜に作用し、嗅裂部を開大する事によって呼吸性嗅覚障害を改善したものと推察された。嗅裂部は解剖学的に狭小であるため、副鼻腔との効果の差がでたものと思われる。

副鼻腔炎に合併した嗅覚障害では、嗅裂部が開大している症例は、必ずしも呼吸性嗅覚障害ではなく、嗅粘膜障害を起こしている可能性が考えられる。この様な症例にはエリスロマイシンは効果を示さないと推察される。従って、嗅裂部粘膜の障害や改善の程度を知ることは極めて重要なことであるが、今回硬性鏡で嗅粘膜の観察を行った症例は6例と少なく、嗅粘膜の状態については不明であった。今後の検討が必要と思われた。

ま と め

1) エリスロマイシン少量長期療法を、嗅覚障害患者24名に対して行った。

2) 鼻X線で、副鼻腔あるいは嗅裂部に陰影

を認めた嗅覚障害患者18名では、自覚的に79%、T & T オルファクトグラムで61%の改善を認めた。

3) 嗅覚障害以外の鼻症状に対しても、従来の報告^{6)~9)}と同様有効であった。

4) 嗅神経以上が障害部位と思われる嗅覚障害患者6名には、本療法は無効であった。

5) 嗅覚障害患者では、鼻X線の嗅裂部の所見が重要であると推察された。

参考文献

- 1) 工藤翔二：びまん性汎細気管支炎。総合臨床 **37**: 11: 2628~2632, 1988.
- 2) 工藤翔二：びまん性汎細気管支炎 —エリスロマイシン療法をめぐる一—. 最新医学 **46**: 107~118, 1991.
- 3) 有木喜和、武田博明、小林宏行：マクロライド・リンコマイシン系薬。総合臨床 **37**: 2220~2224, 1988.
- 4) 真崎美矢子、道津安正、増山泰治、他：マクロライド系抗生剤のヒト好中球内への移行に関する研究。Chemotherapy **35**: 709~713, 1987.
- 5) 三上正志：慢性気道疾患の膿性痰中の Elastase (エリスロマイシンの臨床効果)。科学療法の領域 **5**: 19~24, 1989.
- 6) 菊地 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 坂田 謙、太田伸男、深瀬 滋、他：慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン少量長期投与 —臨床及び基礎的検討—。耳鼻免疫アレルギー **10**: 132~133, 1992.
- 10) 藤森俊也、松岡 出、中村 隆、他：慢性副鼻腔炎に対するルリッドの効果。耳鼻臨床 **85**: 761~766, 1993.
- 11) 宇野芳史、斉藤龍介、波多野篤、他：副鼻腔炎とロキシスロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 **86**: 439~445, 1993.

- 12) 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. 日本鼻化学会会誌 31: 269~280, 1993.
- 13) 山際幹和, 三吉康郎, 坂倉康夫, 他: 当科嗅覚外来の現況について, 耳鼻臨床 74 増2: 938~947, 1981.

(原稿受付: 平成6年4月14日
原稿採択: 平成6年5月24日 急載
別刷請求先: 島田久美
〒540 大阪市中央区大手前1-5-34
大手前病院耳鼻咽喉科)