慢性副鼻腔炎に対するルリッド® 少量長期投与

— 上顎洞機能検査を用いた客観的評価 —

南 豊彦・久保 伸夫・熊沢 博文・佐藤 一雄
柿本 晋吾・山下 敏夫

Long-Term Low-Dose Roxythromycin Therapy for Chronic Sinusitis

— Objective Evaluation with X-ray Mucociliary Functional Test —

Toyohiko Minami, Nobuo Kubo, Hirofumi Kumazawa, Kazuo Sato,
Shingo Kakimoto and Toshio Yamashita

(Kansai Medical University)

The clinical usefulness of long-term low-dose roxythromycin (RXM) therapy was studied in 21 patients with chronic sinusitis with the use of the X-ray mucociliary function test. Half the usual daily dose (150 mg/day) of RXM was administered for six months or longer. The symptom efficacy rates for rhinorrhea, nasal obstruction, postnasal discharge and heaviness of the head were 73.7%, 66.7%, 68.8% and 70.6%, respectively. The X-ray mucociliary function test proved that mucociliary clearance function improved and/or mucosal edema in the maxillary sinuses decreased in more than 75% of the patients after RXM treatment. These results suggest that RXM relieves chronic sinusitis even below the MIC level and that its efficacy may be due to improvement of the mucociliary clearance function.

Key words : roxythromycin, long-term low-dose therapy, chronic sinusitis, mucociliary dysfunction

緒 言

エリスロマイシン少量長期投与の、び慢性汎細気管支炎 (DPB) に対する有用性は確立されてきている。さらに、副鼻腔気管支症候群に合併した副鼻腔炎症例にもエリスロマイシンが有効であることから、慢性副鼻腔炎症例全般に対する本療法の効果についても検討が加えられてきている。近年、エリスロマイシンと同等の抗菌スペクトルを持ち、胃酸に安定で吸収が優れ、抗菌力が増加したマクロライド系抗菌剤である、ロキシスロマイシン (RXM, ルリッド®) が仏ルセル社において開発され、広く臨床応用に用いられている。この RXM は、エリスロマイシン A の 9 位のケトン を 2-メトキシ-エトキシ-メ

チルオキシンで置換した半合成抗生物質である。エリスロマイシンと同様 RXM も DPB への効果が報告されており、副鼻腔炎患者に関しても効果を検討した報告は最近多く認められる。しかし、自覚的改善度に関するものが多く、他覚的検査法を用いて客観的評価を行っているものはない。

今回我々は、慢性副鼻腔炎患者の中で、中等度から高度病変を持つ症例に対し RXM の少量長期投与を行い、その臨症効果ならびに作用機序を、副鼻腔炎の客観的評価に用いられる X 線の上顎洞排泄機能検査 (以下 X-MFT) を用いて検討したので報告する。

対 象

対象症例は1990年3月より1992年7月までの間にRXM少量投与を開始し3カ月以上投与を続け効果の判定が可能であった21例である。RXM投与前の罹病期間は2カ月から40年で平均 18.2 ± 2.5 年であった。両側副鼻腔根本術の既往歴を持つ者や鼻茸の認められる症例は除外した。重症度の判定は当科副鼻腔外来で実施しているプロトコル¹⁾に従い、軽度病変、中等度病変、高度病変の3段階に分類された。今回の対象症例はすべてこの中で中等度病変から高度病変の診断を受けたものとした。

1) 薬剤投与方法

RXMの投与量は原則として1錠(150 mg)を磨碎して顆粒状にし、1回75 mgで1日2回経投与した。投与期間は症状が悪化した場合や副作用の出現した場合など、担当医が中止の必要性を認めた症例以外は自覚症状やX線所見が完全緩解するまで最低3カ月以上行った。また本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、消炎鎮痛剤および抗炎症剤の内服併用をさけ鎮咳去痰消炎など必要最小限にとどめた。ただしネブライザーの使用は抗菌剤を含まないものに限定した。尚、顆粒状にしたことにより、体内吸収速度は速くなるが薬理作用の変化はない。

2) 自覚症状判定基準

評価項目として鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重感、頭痛、嗅覚障害の5項目とし、各症状につき高度(3)から症状なし(0)まで4段階に区分した。これらを治療前後につき比較した。

3) 他覚所見判定基準

鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁分泌量、をそれぞれ4段階(3, 2, 1, 0)に区分してそれぞれ治療前後の状態を評価した。

これらの自覚症状および他覚所見の改善度の判定は臨床効果ならびに改善度をもとに[著明改善], [改善], [軽度改善], [不変]の4段階で判定した。

4) 臨床効果判定基準

臨床効果判定は委員会判定基準に従い、自覚症状および他覚所見の改善度をもとに[著効], [有効], [やや有効], [無効]の4段階で判定した。

5) X線所見基準

治療前後にウォーターズ法、単純断層写による副鼻腔のX線撮影を行った。上顎洞、篩骨洞の所見をそれぞれ

高度(高度の陰影あり)、中等度(中等度の陰影あり)、軽度(少し陰影あり)、なしの4段階に区分し治療前後の変化を評価した。X線所見の改善度はX線所見に関する委員会判定基準に従い、[著明改善], [改善], [軽度改善], [不変]の4段階で判定した。

6) X線の上顎洞排泄機能検査(X-MFT)

上顎洞内の状態と粘膜纖毛運動機能の変化を捉えるために全症例に、X-MFTを行った。すなわち希釈リピオドールを上顎洞内に注入し映像型によって洞内病変を把握し1週間後に同一症例の映像型の変化と排泄率の測定を判定する。

以上を行い重症度の判定を行ってから薬物の投与を開始し、3カ月以上経過した時点での症状改善時に再検査を行い比較した。

結 果

1) 臨床効果

自覚症状において、著明改善および改善をあわせた改善率は、鼻漏73.7%、鼻閉66.7%、後鼻漏68.8%、頭重感70.6%、嗅覚障害28.6%であった(図1)。一方、他覚所見において著明改善および改善を合わせた改善率は、鼻汁の量が72.2%、鼻粘膜腫脹が84.2%、鼻粘膜発赤が66.7%、後鼻漏が73.3%であった(図2)。これらを合わせた臨床効果は著効43%、有効38%、やや有効10%、無効10%であり有効以上は80%となった(表1)。また、RXM長期投与に関し、投与後どれくらいの期間で効果が発現したかを検討した。臨床効果やや有効以上の何等かの効果が認められていた症例では、19例中15例は投与後3カ月の時点で効果の発現が見られ6カ月の時点では1例を除く18例に効果の発現を見た(図3)。

2) 臨床効果と鼻X線所見改善度

臨床効果と鼻X線所見改善度を比較するとやや有効、無効例ではX線所見の改善度は低い傾向が認められた。著効例や、有効例でもX線所見の改善を認めたものは少なく、臨床症状が改善しても洞内病変は依然続いていることが示唆された(表2)。

3) 上顎洞排泄機能の変化

臨床効果別に投与前と効果発現後のX-MFTによる上顎洞排泄能の変化を検討した。投与前排泄不良例の内、著効例では12洞中7洞が100%の改善率を示し、3洞が75%の改善率、2洞は不変であった。有効例では10洞中6洞に100%改善が認められ1洞に75%の改善率を示し

図1 自覚症状項目別改善度

図2 他覚所見項目別改善度

表1 臨床症状の評価

項目	著効	有効	やや有効	無効	計
症例	9	8	2	2	21
(%)	42%	38%	10%	10%	
累積%	81%				

た。やや有効例4洞は50%から75%の改善率であった。このことからルリッド®投与により上顎洞内の粘膜纖毛運動の改善により排泄機能が回復することが示唆された(図4)。

4) 上顎洞内映像型の変化

ルリッド®投与前と効果発現後のリピオドール映像型の変化を検討した。

この中で高度病変から軽度病変に改善したものは15洞中7例、有効例16洞中7例、やや有効例では4洞中2例

表 2 臨床効果と X 線所見との比較

X 線検査所見 臨床効果					
	著明改善	改 善	軽度改善	不 変	計
著 効	1	2	4	2	9
有 効	1	3	1	3	8
やや有効	0	0	1	1	2
無 効	0	0	0	2	2
計	2	5	6	8	21

図 3 ルリッド® 投与による 症状改善発現時期

に認められた。すなわち有効以上35洞中16例46%に著明な改善を認めた。また1段階以上改善例に広げると、ほとんどがルリッド®投与により改善傾向を示しており、更なる治療効果が期待できるものと考えられた(図5)。

最後に、25歳女性の症例を示す。投与前は限局型を示した影像型は、4カ月後にはびまん型に改善しているのがわかる(図6, 7)。

尚、今回のRXM少量投与が原因と思われる副作用は全症例、全経過を通じて認められなかった。

考 察

慢性副鼻腔炎に対してエリスロマイシンの少量長期投与が効果的であるという報告が多くみられる^{2)~6)}。しかしながら、そのほとんどは自覚症状あるいは他覚所見を組み合わせた臨床効果判定に基づくもので、その効果を客観的に評価したものはこれまで報告されていない。

副鼻腔炎は、細菌感染から形成された粘膜肥厚や、それに伴う粘膜纖毛機能不全などにより増悪してゆくことが知られている。従って、副鼻腔炎の病状の変化は臨床症状や単純X線のみならずX-MFTなどの機能検査を加えることが必要と考えられている⁷⁾。また洲崎ら²⁾はエリスロマイシン少量長期投与例における臨床症状の改善に、単純X線所見は相関しなかったと報告している。単純X線所見が臨床効果を反映しない理由として鼻内所見の変化は症状に反映されるがX線上の副鼻腔所見は直接症状に影響を与えることが少ないからではないかと考えられる。さらに、副鼻腔病変の内、粘膜肥厚、粘膿性貯留液の変化、粘膜纖毛運動機能などは、単純X線像では捉え難く、X-MFTなどの造影および造影剤排泄機能検査が病態と、その変化の把握に必要であるといえる。従って、今回のルリッド®少量長期投与によりX-MFTで著明な改善を示したことは、粘膜肥厚と粘膜纖毛機能の回復を反映したものと考えられる。

ルリッド®を含む14員環系マクロライド系薬剤の抗菌作用以外の薬理作用機序についてこれまでの報告をまとめると、免疫機能に対してはNK細胞活性⁸⁾、IL1、IL4産生能⁹⁾¹⁰⁾、好中球や単球の走行性の亢進¹¹⁾¹²⁾が報告されており、気道粘膜については活性酸素産生能の低下¹³⁾、

図4 排泄不良例における排泄率の変化

図5 ルリッド®投与による影像型の変化

図6 投与前

図7 投与後

粘液産生細胞のエラスターゼ産生の抑制¹⁴⁾。さらに、纖毛運動能の亢進¹⁵⁾、Respiratory Glycoconjugate Secretionの抑制¹⁶⁾、細菌に対してはエンドトキシン産生能の低下に加え緑膿菌バイオフィルムを破壊する作用¹⁷⁾が注目されてきている。

RXMが通常の半量、すなわちMIC以下の濃度で効果を発現するということ⁵⁾⁶⁾は、副鼻腔気管支症候群においては、抗菌作用以外のこれらの作用機序が関与していることを示唆している。また、少量投与は長期間投与に認められる副作用や耐性の獲得を押さえるという意味からも合理的である。今回のX-MFTによる副鼻腔病変の改善という結果は、RXMは上記の作用の内、少なくとも纖毛運動機能に対しては直接的、間接的な効果を及ぼしたと考えられる。Messerklinger-Stammberger理論¹⁸⁾を始め、近年の副鼻腔炎治療に関する理論は纖毛上皮の温存と纖毛運動機能の回復を最大の治癒機転とするようになってきており、今回のRXMの少量長期間投与もその理論に沿った治療法といえる。

まとめ

1. 慢性副鼻腔炎中等度病変から高度病変に対しルリッド® 150 mg/日を3カ月から6カ月以上に渡り投与した。

2. 自覚症状の改善率は、鼻漏73.7%、鼻閉66.7%、後鼻漏68.8%、頭重感70.6%、嗅覚障害28.6%、他覚所見の改善率は、鼻汁72.2%、鼻粘膜腫脹84.2%、鼻粘膜発赤66.7%、後鼻漏73.3%であった。

3. 自覚症状および他覚所見を合わせた臨床効果は、著効43%、有効38%、やや有効10%、無効10%であり、有効以上は80%となった。

4. X-MFTによる粘膜纖毛機能の改善は、やや有効以上で75%以上、粘膜肥厚の1段階以上改善は、ほとんどの症例で認められた。

5. ルリッド®少量投与は、重大な副作用も認められず、鼻内のみならず副鼻腔所見も改善するものと考えられ、有効な治療法と思われた。

文 献

- 1) 奥野吉明：自然口閉塞度測定法としての鼻腔上顎洞気流動態図の基礎的および臨床的研究—その2—副鼻腔炎治療方針スケジュールへの応用。耳鼻臨床 79: 485~494, 1986.
- 2) 洲崎春海, 杉田公一, 工藤翔二, 他：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—Symposium：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—。Ther Res 11: 961~963, 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 博, 大八木章博, 他：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) 中川文夫, 小川晃弘, 明海国賢, 他：慢性副鼻腔炎に対するロキシスロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 補64: 119~126, 1993.
- 6) 宇野芳史, 斎藤龍介, 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.
- 7) 島田和哉：洞排泄機能検査。耳鼻咽喉科頭頸部外科MOOK No. 1 (野村恭也, 本庄 巖, 大山 勝編). 106~114頁, 金原出版, 東京, 1986.
- 8) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他：慢性下気道感染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について。感染症誌 63: 811~815, 1989.
- 9) 三笠桂一, 澤木政好：慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン長期投与方法。化療の領域 6: 737~742, 1987.
- 10) Takesita K, Yamagishi I, Harada M, et al: Immunological and anti-inflammatory effects of Clarithro-mycin; inhibition of interleukin-1 production of murine peritoneal macrophages. Drugs Exp Clin Res 15: 527~533, 1989.
- 11) Anderson R, VanRensburg CEJ, Eftychis H, et al: 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 20 Suppl B: 39~46, 1987.
- 12) Fernandes AC, Anderson R, Theron AJ, et al: Enhancement of human polymorphonuclear leukocyte motility by erythromycin *in vitro* and *in vivo*. Sa Medical Journal 66: 173~177, 1984.
- 13) 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.
- 14) 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効果)。化療の領域 5: 19~24, 1989.
- 15) 玉置 淳, 武山けん, 千代谷厚, 他：気道粘膜上皮の纖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.
- 16) Goswami SK, Kivity S, Maron ZVI: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways *in vitro*. Am Rev Respir Dis 141: 72~78, 1990.
- 17) 武田博明, 大垣憲隆, 菊池直美, 他：びまん性汎細気管支

炎に対するマクロライド作用の検討—緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響—. 感染症誌 66:1454～1461, 1992.

- 18) Stammberger H: Secretion transportation. Functional Endoscopic Sinus Surgery. pp 17～46, BC Decker, Philadelphia, 1991.

原稿受付:平成7年1月9日
原稿採択:平成7年3月1日
別刷請求先:南 豊彦
〒551 大阪市大正区北村3-4-5
大阪府済生会泉尾病院耳鼻咽喉科