薬 物

慢性扁桃炎に対する CAM 少量療法の臨床効果

三沢 逸人・岩垣 俊憲

Clinical Effects of Low-dose Clarithromycin (CAM) Therapy for Chronic Tonsillitis

Hayato Misawa and Toshinori Iwagaki

(Inazawa City Hospital)

This study was carried out to determine the clinical effects of low-dose clarithromycin (CAM) therapy for the treatment of chronic tonsillitis. Forty-two patients were assigned randomly to two groups : 200 mg of CAM per day (test group) and 400 mg per day (control group) for 4 to 8 weeks. The final overall effectiveness rates inclusive of excellent or good efficacy were 64% for the test group, and 55% for the control group, respectively. No statistical differences were noted in terms of subjective or objective efficacy between two groups. No side effects were observed in the control group, whereas mild upset stomach appeared in one case in the test group. Low-dose application of CAM was thus proved to be as effective as standard application.

It was speculated that the efficacy of low-dose CAM therapy is mainly attributable to the immunomodulatory effects of 14-membered macrolides. These results suggested that low-dose administration of CAM can be useful for the treatment of chronic tonsillitis.

Key words : clarithromycin, low-dose administration, chronic tonsillitis, immunomodulatory effect

はじめに

近年、びまん性汎細気管支炎に対する14員環マクロライド系抗生物質の少量長期投与療法^{1)~4)}の臨床効果については確立された感がある。さらにその有用性は広がり、今日では14員環マクロライドは、慢性副鼻腔炎^{5)~8)}、滲出性中耳炎^{9)~11)}、悪性腫瘍¹²⁾など新領域の疾患に対して臨床応用され、理論構築が臨床の後追いする形で基礎研究が進んでいる。それらの治療概念には14員環マクロライドの持つ抗菌力以外の作用、すなわち抗炎症作用、免疫調節作用、気道粘膜細胞に対する作用、細菌産生物質に対する作用などが根底にある。

このような背景を踏まえてわれわれは、免疫臓器であ

ると同時に感染臓器にもなりうる口蓋扁桃においても、マクロライドがその炎症治癒機転に何らかの好影響を与えるのではないかと考えた。

クラリスロマイシン (CAM) はエリスロマイシンの誘導体で、エリスロマイシンより胃酸に安定で、組織移行性の高い14員環マクロライド系抗生物質であり、上記の免疫調節能をはじめ種々の抗炎症作用、その他多くの薬理作用をもつ薬剤である¹³⁾¹⁴⁾。

CAM の少量長期投与の薬効についてはびまん性汎細気管支炎³⁾や慢性副鼻腔炎⁷⁾⁸⁾を中心に研究が進んでいるが、慢性扁桃炎においては CAM の少量長期投与の効果についてのまとまった報告はなく、CAM が口蓋扁桃

の慢性炎症に対し抗菌力以外にどんな薬理作用を示すのかも未知の段階である。そこでわれわれは慢性扁桃炎に対してCAMを通常量(対照群)と1/2量(試験群)の2群に分けて投与することによって、それらの臨床効果を比較検討した。

対象と方法

対象は咽喉頭異常感を主訴に当科を受診し、扁桃に膿栓の付着が見られた、次の条件を満たす成人の慢性扁桃炎症例とした(表1)。

1)年齢20歳以上、2)本試験前4週間以上未治療、3)妊娠や授乳の可能性のないこと、4)糖尿病、肝臓病、腎臓病などの合併症を有さないこと、5)本試験に影響のある薬剤を服用していないこと、6)マクロライドアレルギーの既往のないこと、7)習慣性扁桃炎の既往のないこと、8)精神障害その他で、主治医が不適当と認めた患者は除外する。

薬剤は原則として単独投与とし、薬剤投与量としては試験群(1/2群)としてクラリスロマイシン(CAM)1日

200 mg、対照群(通常群)としてCAM 1日400 mgの2群に無作為に分けて、いずれも分2で投与した。両群の薬剤投与期間は原則として4～8週間、最短でも2週間とした。

CAM投与前および、陰窩内に膿栓を認めた場合は投与2週後および終了時に細菌検査を可能な限り施行した。投与期間中は手術、高周波電気凝固治療、陰窩洗浄は一切行わず、ネブライザーなどの局所治療も患者の希望がない限り併用しなかった。

薬剤投与前後で自覚症状と他覚所見を別々に比較評価し、両者の改善度をもって総合判定した。自覚症状の評価項目としては咽喉頭異常感、他覚的所見の評価項目としては扁桃発赤、陰窩内膿栓とし、各々を高度(≡)、中等度(⊕)、軽度(+), ごく軽度(±), なし(−)の5段階にて評価した。自覚症状としての咽喉頭異常感是小池ら¹⁵⁾のスコア7点以上、5点以上、3点以上、2点以上を各々高度、中等度、軽度、ごく軽度とした。他覚所見としての扁桃発赤は、佐々木ら¹⁶⁾の基準に準じて高度、中等度、軽度、ごく軽度、なしの5段階、陰窩内膿

表1 対象および方法

対 象：成人慢性扁桃炎* 42症例

使用薬剤：クラリスロマイシン(CAM)

(原則として単独投与)

薬剤投与量：

試験群 = CAM 1日200 mg 分2 22症例
(1/2群)

対照群 = CAM 1日400 mg 分2 20症例
(通常群)

の2群に無作為に分けて投与

薬剤投与期間：原則として連続4～8週間、最短でも2週間

陰窩内細菌検査：投与前、投与後2週、投与終了後

(膿栓を認めた場合、可能な限り施行)

*ただし、1)年齢20歳以上、2)本試験前4週間以上未治療、3)妊娠や授乳の可能性のないこと、4)糖尿病、肝臓病、腎臓病などの合併症を有さないこと、5)本試験に影響のある薬剤を服用していないこと、6)マクロライドアレルギーの既往のないこと、7)習慣性扁桃炎の既往のないこと、8)精神障害その他で、主治医が不適当と認めた患者は除外する。

栓は両側多発性，両側単発または一側多発性，一側単発性，前口蓋弓の挙上や圧迫で陰窩内に膿栓がわずかに確認されたもの，を各々高度，中等度，軽度，ごく軽度とした．各症例についての自覚症状，他覚所見の薬剤投与終了時の改善度判定基準¹⁷⁾は表2の通りすべて正常化したものを著明改善，ごく軽度まで改善したものを改善，全く改善しなかったものを不変，試験開始時よりも悪くなった場合を悪化とし，改善と不変の間をやや改善とした．自覚症状，他覚所見の両者の改善度より各々の有効性を著効(3点)，有効(2点)，やや有効(1点)，無効(0点)の4段階で評価したのち，表3のような総合判定基

準⁶⁾に従って全般改善度を判定し各々を統計学的に解析した．データ解析にあたっては両側危険率を採用し，有意水準を5%とした．すなわち，各表中の有意差なし(N.S.)は両側危険率5%より大であることを示す．

結 果

1. 患者背景

有効症例数は合計42例で，表4のように試験群(1/2群)においては，男性4例，女性18例，合計22例，対照群(通常群)においては男性5例，女性15例，合計20例であった．年齢は，試験群50.4±13.5歳(21~76歳)，対照

表2 改善度判定基準

投与後 投与前					
	+++	++	+	±	-
+++	不 変	軽度改善	軽度改善	改 善	著明改善
++	悪 化	不 変	軽度改善	改 善	著明改善
+	悪 化	悪 化	不 変	改 善	著明改善

表3 総合判定基準

自覚 他覚	著効	有効	やや有効	無効	悪化
著効	■	■	■	■	■
有効	■	■	■	■	■
やや有効	■	■	■	■	■
無効	■	■	■	■	■
悪化	■	■	■	■	■

■

 著 効

■

 有 効

■

 やや有効

■

 無 効

■

 悪 化

表4 患者背景

	男：女	年 齢	悩病期間（週）	投薬期間（週）
CAM 200mg/日 (1/2群)	4:18	50.4±13.5	18.8±38.8	5.7±3.0
CAM 400mg/日 (通常群)	5:15	53.2±14.0	13.1±14.4	4.5±3.4
検 定	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし

群 53.2 ± 14.0 歳(21~76歳), 悩病期間は試験群 18.8 ± 38.8 週(1~156週), 対照群 13.1 ± 14.4 週(1~52週), 投薬期間は試験群 5.7 ± 3.0 週(2~12週), 対照群 4.5 ± 3.4 週(2~13週), といずれにおいても試験群・対照群の両者間に統計学的有意差は認められなかった(χ^2 検定).

2. 臨床効果

臨床効果の最終結果は自覚症状・他覚所見・全般改善度別に図1に掲げた.

1) 自覚症状

図1の上段に示したように自覚症状評価において試験群(1/2群)では, 有効以上22例中16例(73%), やや有効を含めると22例中17例(77%), 対照群(通常群)では, 有効以上20例中11例(55%), やや有効を含めると20例中12例(60%), という結果であった. 以上両群の自覚症状に対する薬効の間には統計学的有意差を認めなかった(Mann-Whitney U-検定).

2) 他覚所見

他覚所見評価においては図1の中段に示したように1/2群では, 有効以上22例中16例(73%), やや有効を含

めると22例中18例(82%)で, 発赤に対しては100%, 膿栓に対しては73%が改善以上という結果であった. 通常群では, 有効以上20例中12例(60%), やや有効を含めると20例中16例(80%)で, 発赤に対しては100%, 膿栓に対しては60%が改善以上であった. 以上両群の他覚所見に対する薬効の間には統計学的有意差を認めなかった. 自覚症状スコアと他覚所見スコアとの相関性を調べると, 1/2群で両スコア差が0点55%, 1点27%, 2点9%, 3点9%, 通常群で両スコア差が0点60%, 1点20%, 2点15%, 3点5%であり両者の間にはいずれも高い相関が認められた.

3) 全般改善度

総合判定基準(表3)に従って全般改善度(図1-下段)を判定すると, 1/2群では22例中14例(64%)が有効以上で, 22例中18例(82%)がやや有効以上という結果であった. 一方通常群では, 20例中11例(55%)が有効以上, 20例中14例(70%)がやや有効以上と判定された. 以上両群の全般改善度に対する有効性には統計学的有意差を認めなかった.

3. 陰窩内細菌培養検査

試験群と対照群の薬剤投与前後における検菌結果を有効以上とやや有効以下に分けて検討すると4群の検菌結果の間に大きな差は認められなかった. 表5に試験群(1/2群)のCAM投与前後における検菌結果を有効以上例とやや有効以下例に分けて示した. 有効以上例・やや有効以下例ともに α -Streptococcus, Neisseriaなどの非病原性常在菌が投与前・投与後ともに1~2の例外を除いてすべて検出され, 薬剤による常在細菌叢の攪乱は認められなかった. 一方病原性のある菌については有効以上例・やや有効以下例ともに, 薬剤投与後においてStaphylococcus aureus, Streptococcus pyogenesなどは完全消失したが, Haemophilus influenzae, Pseudomonas fluorescens, Enterococcusなどが薬剤投与後に1~2例において増加するなどの病原性細菌の消長傾向が見られた. また近年社会問題化しているMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)の検出は両群・全経過を通じて皆無であった.

4. 副作用

副作用は通常群では認められず, 1/2群の1例(5%)に5~6週目に胃部不快感が認められ, 症状発現時点で投与を中止し, すみやかに症状は消失した. また副作用による試験の脱落例はなかった.

図1 臨床効果

表 5 陰窩内細菌検査結果

有効以上（投与前）13例		→	（投与後） 7例	
<i>α-streptococcus</i>	12		<i>Neisseria</i>	6
<i>Neisseria</i>	11		<i>α-streptococcus</i>	5
<i>S. aureus</i>	3		<i>H. influenzae</i>	2
<i>H. influenzae</i>	2		<i>H. parainfluenzae</i>	1
<i>S. pyogenes</i>	1		<i>Ps. fluorescens</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1			
<i>S. macescens</i>	1			
<i>Enterococcus</i>	1			
<i>Candida</i>	1			

やや有効以下（投与前）8例		→	（投与後） 6例	
<i>Neisseria</i>	8		<i>Neisseria</i>	6
<i>α-streptococcus</i>	8		<i>α-streptococcus</i>	6
<i>γ-streptococcus</i>	3		<i>Enterococcus</i>	2
<i>S. aureus</i>	2		<i>Ps. fluorescens</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1		<i>H. influenzae</i>	1
<i>Ps. fluorescens</i>	1			
<i>S. group G</i>	1			
<i>Gram-negative Rod</i>	1			

考 案

口蓋扁桃はワルダイエル咽頭輪の一部に属し、上気道の免疫防御機能を担っている。慢性扁桃炎は咽喉頭異常感を生ずる代表的疾患であるにもかかわらず、その診断・治療および評価法などは未だ確立されたとは言い難い。今回われわれは慢性扁桃炎の改善度の指標として、自覚症状においては咽喉頭異常感における小池ら¹⁵⁾の基準と他覚所見においては急性扁桃炎の判定基準¹⁶⁾¹⁷⁾の4段階(高度、中等度、軽度、なし)評価にごく軽度を加えた5段階で評価した。これは慢性扁桃炎の自覚症状や他覚所見が急性扁桃炎に比して軽微であり、軽度となしの間に1段階加えた方がよりの確に病状を反映すると考えたからである。この判定法は客観性・普遍性があり、自覚症状スコアと他覚所見スコアの相関性も高く慢性扁桃炎評価法の1つとしてそれなりの意義を持つと考える。どのような評価法を選ぶにせよ、2本の舌圧子や口蓋弓鉤などを用いて丹念に陰窩内膿栓を観察することが肝要であることは言うまでもない。

今回、慢性扁桃炎に対するクラリスロマイシン (CAM) 1/2 群と通常群の両群の薬効の間には統計学的有意差を

認めないものの自覚症状、他覚所見、総合判定いずれにおいても 1/2 群が通常群をやや上回り、薬剤投与前後における陰窩内検菌では、両群ともに常在菌は除菌されることがなく、一方で耐性菌の出現は少ないという結果が得られた。このことから CAM 1/2 量投与が慢性扁桃炎に対して主に CAM の有する抗菌力以外の作用によって、通常量投与に優るとも劣らない効果を発揮したことが推察される。

びまん性汎細気管支炎、慢性副鼻腔炎などに対して行なわれている14員環マクロライド少量長期投与の治療概念は我が国で生まれ、育ったものであり、その抗菌力以外のブースタ効果によって気道炎症を鎮静化するというものであるが、われわれの行なった慢性扁桃炎に対する CAM 少量投与においても、その根幹には共通の機序が働いているものと思われる。そこで、これまでに報告されたびまん性汎細気管支炎、慢性副鼻腔炎などを中心とする研究を基に、慢性扁桃炎に対するクラリスロマイシン少量投与の有効性の機序を推論する。

14員環マクロライド少量長期投与の抗菌力以外の有効性の主体は、宿主側因子と菌側因子に対する作用に大別

され、現在までのところ宿主側因子に対する作用には主に、1. サイトカインに対する作用^{18)~20)}、2. 炎症細胞に対する作用^{21)~24)}、3. 粘膜線毛運動に対する作用²⁵⁾、4. 気道分泌に対する作用^{25)~27)}、などがあり、菌側因子に対する作用には、1. アルギネートに対する作用⁴⁾、2. バイオフィームに対する作用³⁾、などが基礎実験によって確認されている。またこれらの特性はマクロライドすべてが持つわけではなく、側鎖の配置に依存した14員環、15員環特有の性質であると考えられている⁴⁾。

口蓋扁桃は上気道粘膜免疫における重要な2次リンパ組織と考えられており、局所免疫応答の誘導部位でもあり実効部位でもある特異な臓器である。慢性扁桃炎は上気道への細菌の侵入増殖という感染因子と上気道局所の感染防御能の低下という免疫因子のバランスにより発症し、遷延化する²⁸⁾と考えられ、両因子の正常化が治療の核となることは明らかである。

慢性下気道感染症においてはインターロイキン 1β (IL- 1β)、TNF γ の増加に前駆されてIL-8の過剰産生、好中球エラスターゼの活性上昇¹⁸⁾という悪循環が形成されておりマクロライドが様々な刺激を受けて亢進したサイトカインネットワークのdown-regulator¹⁸⁾として直接・間接的に炎症性免疫反応を正常化しているものと考えられている。副鼻腔炎に対するマクロライド療法ではCD4⁺細胞の減少によってCD4/8比を低下させることによって、I型アレルギー以外の炎症反応を抑制する可能性が示されている²⁰⁾。口腔内慢性炎症においてはTh2型サイトカインネットワークの破綻、特にIL-4の減少を生じ、それによってマクロファージのアポトーシスが生じない悪循環形成説が提唱されており²⁹⁾、分泌型IgA²⁸⁾やアポトーシス³⁰⁾³¹⁾の扁桃炎への影響が注目される。

14員環マクロライドの免疫賦活作用にはその他、用量依存的な活性酵素産生の抑制によるヒト好中球遊走能の活性化²²⁾²⁴⁾、IL-4産生に伴う単球/マクロファージの活性化¹⁹⁾など炎症細胞・サイトカイン個々の変化を論ずる多くの報告があるが、難治性の慢性炎症巣においてはサイトカインネットワーク全体の悪循環是正が14員環マクロライドの作用の本質であることにおいては変わりがないと思われる。

一方、マクロライドには正常な糖鎖構造をもつ粘液産生を促すことにより粘液纖毛輸送機能を改善した

り²¹⁾²⁶⁾²⁷⁾、用量依存的に気道上皮細胞のCl⁻分泌に対する抑制をすることで直接・間接的に水分分泌の抑制²⁵⁾²⁶⁾を行なっていることも示されている。われわれも喀痰分泌については特に注意深く観察したが、慢性扁桃炎患者の自覚症状としての喀痰分泌もCAMによって抑制されている印象であった。

最近では、種々の感染の反復と炎症の遷延化にバイオフィーム³⁾³²⁾が関与することが解かり、14員環マクロライドがバイオフィームを破壊する作用³⁾も注目されている。またマクロライドが緑膿菌バイオフィームの基質となるアルギネート産生を抑制する⁴⁾ことも最近発表された。これらの報告はびまん性汎細気管支炎関連であり、現段階では口蓋扁桃にも本理論があてはまるのかどうか不明であり、biofilm diseaseとしての慢性扁桃炎³²⁾は今後の課題となろう。

また、これらの研究のほとんどは薬剤投与量・投与期間が臨床における少量長期とは異なっており、マクロライドの少量長期投与の機序が完全解明されるには至っていない。

さて別の細菌学的見地、特に菌種相互間の拮抗・共生という点から考えると、口腔常在細菌叢、特に α -*streptococcus*³³⁾³⁴⁾は病原菌発育抑制作用を有するとされ、扁桃においては常在菌の増加と病原菌の減少というバランスの取れた菌の共生が望まれる。この点から常在細菌叢を急激に攪乱するような強力な抗菌剤は不向きであり、今回の結果からも明らかなようにCAM少量療法は他の抗菌剤よりも合目的である。ただし、CAMのヒト扁桃内濃度はCAM 150 mg 投与2時間後において、血清中濃度の10倍強の7.89 $\mu\text{g/g}$ ³⁵⁾という優れた組織移行性が指摘されているため、定期的陰窩内細菌検査などで菌交代現象³⁶⁾や耐性菌出現³²⁾³⁵⁾を監視すべきであろう。

さらにこれら以外にも考慮しなければならない因子としてM-5などのマクロライド代謝産物¹³⁾¹⁴⁾の影響を挙げることができる。特に抗菌剤の長期的効果を論じる場合、その代謝産物が長期にわたって効果を発現することも念頭に置き薬物を使用すべきであるとともに、この方面の今後の更なる研究を待たねばならない。

今回のCAM投与にあたっては、予備段階で投薬後約2週で効果が出現し始め、1~2カ月で有効性の評価がおおむね可能であるという傾向を確認した上で、4~8週で薬効を評価した。びまん性汎細気管支炎、慢性副鼻腔炎などでは投与期間が長い程、改善率が上昇してゆく

とする報告⁴⁾⁶⁾⁷⁾も多いが、マクロライドの慢性扁桃炎に対する薬理作用に関して未知の部分の多い現時点において、それ以上の長期投与効果については今後の課題としたい。

まとめ

1) 慢性扁桃炎に対する少量クラリスロマイシン(CAM)の臨床効果を、試験群としてCAM 200 mg/日の22例、対照群としてCAM 400 mg/日の20例を無作為に選択し、4～8週間投薬することによって比較検討した。

2) CAM投与終了後の全般改善度評価では、試験群は有効以上64%、対照群は有効以上55%という結果であった。

3) 自覚症状・他覚所見の改善度において、CAM通常量投与と1/2量投与との間に統計学的有意差を認めなかった。

4) 副作用は試験群の1例(5%)において投薬後5～6週目に発現したが、投薬中止後速やかに消失した。対照群には副作用は認められなかった。

5) CAM少量療法の薬効は、免疫調節作用などを主体とする14員環マクロライド独特の抗菌力以外の効果に起因するものと推論した。

6) 以上より、CAM少量療法は咽喉頭異常感を訴える慢性扁桃炎患者の治療に有用であると言える。

参考文献

- 1) 工藤翔二, 木村 仁, 宮沢 博, 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少量長期間投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22増: 254, 1984.
- 2) 二宮英昭, 市川洋一郎, 大泉耕太郎, 他: びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液中エラスターゼ活性についての検討. 感染症学雑誌 65: 672～680, 1991.
- 3) 武田博明, 小林宏行, 明石 敏, 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—. 感染症学雑誌 66: 1454～1461, 1992.
- 4) 小林宏行: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの作用機序. 化学療法 43: 96～101, 1995.
- 5) 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.
- 6) 菊池 茂, 洲崎春海, 野村恭也, 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) 李 雅次, 渡部一雄, 船坂宗太郎, 他: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン少量長期投与療法. 耳展 36: 657～662, 1993.
- 8) 中村英生, 藤原 満, 中野雄一: 慢性副鼻腔炎でのCAM少量長期投与の効果. 耳鼻臨床 88: 1095～1099, 1995.
- 9) 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.
- 10) Iino Y, Kudo K, Toriyama M, et al: Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sinobronchial syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 648～651, 1993.
- 11) 藤田明彦, 高北晋一, 高橋晴雄, 他: 難治性滲出性中耳炎とCAM少量長期投与. 耳鼻臨床 87: 1287～1291, 1994.
- 12) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 他: 原発性肺癌に対するclarithromycin 長期投与の試み —Biological response modifier としての可能性—. Chemotherapy 42: 1293～1298, 1994.
- 13) 諏訪俊男, 浦野英俊, 児玉智子, 他: TE-031 の体内動態(第8報) ヒトにおける吸収および排泄(bioassay法). Chemotherapy 36: 921～932, 1988.
- 14) 長手尊俊, 明石 敏, 大村貞文, 他: TE-031 のヒト主要代謝物 M-5 の抗菌作用について. Chemotherapy 36 補3: 156～169, 1988.
- 15) 小池靖夫, 石谷保夫, 中村克彦, 他: 咽喉頭異常感の数量化について. 耳鼻臨床 補23: 46～50, 1988.
- 16) 佐々木亨, 杉森久一, 佐々木幸弘, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する TE-031 の臨床評価. 耳鼻 34: 1535～1553, 1988.
- 17) 河村正三, 高坂知節, 馬場駿吉, 他: 急性陰窩性扁桃炎に対する TE-031 と Josamycin の薬効比較試験. 耳鼻 35: 134～151, 1989.
- 18) 大石和徳: 慢性下気道感染症におけるインターロイキン8(IL-8)の役割とエリスロマイシンのIL-8産生抑制効果. 化学療法の領域 10: 1299～1304, 1994.
- 19) Kita E, Sawaki M, Mikasa K, et al: Alterations of host response by a long-term treatment of roxithromycin. J Antimicrob Chemother 32: 285～294, 1993.
- 20) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫: マクロライド療法の有効性と副鼻腔粘膜病理. 耳展 38 補3: 269～273, 1995.
- 21) 大山 勝, 花牟礼豊, 上野員義, 他: 副鼻腔気管支症候群 —最近の話題を中心に—. 耳鼻臨床 88: 273～284, 1995.
- 22) 門田淳一, 山口恵三, 原 耕平, 他: 難治性下気道感染症におけるエリスロマイシンの好中球機能に及ぼす影響 —緑膿菌への作用と気管支肺胞洗浄液の検討—. 感染症学雑誌 65: 277～285, 1991.
- 23) Perry DK, Hand WL, Lambeth JD, et al: Role of phospholipase D-derived diradylglycerol in the activation of the human neutrophil respiratory burst oxidase. Inhibi-

- tion by phosphatidic acid phosphohydrolase inhibitors. *J Immunol* **149** : 2749~2758, 1992.
- 24) Anderson R : Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation. *J Infectious Dis* **159** : 966~973, 1989.
- 25) 玉置 淳 : マクロライドと気道分泌. 化学療法の領域 **10** : 1293~1297, 1994.
- 26) Suez D and Szefer SJ : Excessive accumulation of mucus in children with asthma ; A potential role for erythromycin? A case discussion. *J Allergy Clin Immunol* **77** : 330~334, 1986.
- 27) Goswami SK, Kivity S and Marom Z : Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* **141** : 72~78, 1990.
- 28) 保富宗城, 藤原啓次, 山中 昇, 他 : 慢性副鼻腔炎における上気道粘膜免疫 —扁桃およびアデノイドにおける免疫担当細胞の変化—. 耳展 **38** 補 3 : 244~250, 1995.
- 29) 清野 宏 : 口腔・咽頭の免疫機構 : サイトカインによる粘膜免疫と炎症の誘導. *口咽科* **8** : 1, 1995.
- 30) Fujimori M, Ichikawa G, Shirai T, et al : Identification of apoptotic cells in human palate tonsils. *Immunobiology in Otorhinolaryngology. Progress in a Decade* (ed by Mogi G, Veldmann JE and Kawauchi H). pp 561~562, Kugler, Amsterdam/New York, 1994.
- 31) 川端五十鈴, 田部浩生 : ヒト扁桃胚中心での apoptosis —tingible body macrophage を中心に—. 耳鼻臨床 **88** : 1489~1497, 1995.
- 32) 小林武宏 : 扁桃炎の抗菌化学療法. *口咽科* **7** : 255~263, 1995.
- 33) 岸本 厚, 森 淳, 西村忠郎, 他 : 扁桃炎の臨床細菌学. *口咽科* **7** : 265~272, 1995.
- 34) 藤森 功, 山田俊彦 : 扁桃炎症例における抑制性 α -レンサ球菌の検出状況. *日耳鼻* **95** : 400~408, 1992.
- 35) 宮崎康博, 花牟礼豊, 大山 勝, 他 : 耳鼻咽喉科領域感染症に対する TE-031 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* **36** 補 3 : 926~934, 1988.
- 36) 木村貴昭, 保富宗城, 山中 昇, 他 : CAM 療法における検出菌の変化. 耳鼻臨床 **89** : 39~44, 1996.

原稿受付 : 平成 8 年 2 月 20 日
原稿採択 : 平成 8 年 3 月 1 日
別刷請求先 : 三沢逸人
〒492 稲沢市御供所町 1-1
稲沢市民病院耳鼻咽喉科