論 説

副鼻腔炎に対するマクロライド療法の現状

大山 勝¹⁾・上野 員義²⁾・松根 彰志³⁾
花牟礼 豊⁴⁾・鶴丸 浩士⁵⁾

Current Status on Macrolide Therapy in Chronic Sinusitis

Masaru Ohyama

(Ohshima Medical Association Hospital)

Kazuyoshi Ueno and Shoji Matsune

(Kagoshima University)

Yutaka Hanamure

(Kagoshima City Hospital)

Hiroshi Tsurumaru

(Imakiire Hospital)

The clinical efficacy of low-dose and long-term Macrolide therapy such as Erythromycin (EM), Roxithromycin (RXM), and Clarithromycin (CAM) in the treatment of chronic sinusitis was analysed retrospectively over the past 8 year period as represented in the Japanese literature.

Patients treated with these macrolides demonstrated an improvement in both quality and quantity of nasal discharge. Notably, patients who received RXM demonstrated better improvement of rhinorrhea than patients treated with EM or CAM. CAM was judged to be useful in the treatment of sinusitis in children, showing greater improvement and a faster recovery period as compared to improvements in adults.

The Excellent synergism of both Ciprofloxacin and RXM or CAM on *P. aeruginosa* in biofilms was discussed from the standpoint of their pharmacological action in biofilms. Combined therapy using sinus irrigation or a YAMIK catheter for treatment of sinus secretion and macrolide administration was presented as a new therapeutic modality for treatment of chronic sinusitis.

Drug interactions with EM, CAM, but not with RXM, and antiallergic agents such as Terfenadine and Astemisol were demonstrated as one of the adverse effects occurring in clinical practice.

Key words : chronic sinusitis, macrolide, clinical efficacy, drug interaction, biofilm

はじめに

14員環マクロライド薬がびまん性汎細気管支炎 (DPB) ならびにそれに合併した副鼻腔炎に有用なことが報告さ

れて8年有余が経過した¹⁾²⁾. この間, 慢性副鼻腔炎の治療法は, ニューマクロライドと呼ばれる抗生物質の登場とマクロライド薬の薬理新作用の解明もあって, 大さ

1) 大島郡医師会病院
3) 鹿児島大学耳鼻咽喉科学教室
5) 今給黎病院耳鼻咽喉科

2) 鹿児島大学付属難治性ウイルス疾患研究センター
4) 鹿児島市立病院耳鼻咽喉科

く変貌するところとなった^{3)~6)}。その基本的な概念は、マクロライド薬を抗菌作用というよりは生物学的、免疫学的調整作用に視点を置いて少量長期間使用することにある。いわゆる“マクロライド薬による少量長期投与療法”と呼ばれるもので、本療法は慢性副鼻腔炎の有力な保存療法の一つとして診療の現場ではほぼ定着しつつある感がある。そこで、本邦におけるこれまでの慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の実態を把握し、保存療法の現況と意義、さらには治療全般での本療法の位置付けなどについて若干の考察を加えて解説する。

慢性副鼻腔炎の病態と治療の視点

副鼻腔炎の発症とくに慢性化の機序には、生体側の全身的、局所的要因と侵入異物による洞粘膜炎症の悪循環機構を挙げることができる。生体側の要因としては、解剖学的な素因、栄養や環境などの要因に加えて、微生物感染や抗原の洞内侵入が基本となる。これらの要因によって、一旦、洞粘膜に炎症が成立すると腺分泌亢進、粘液纖毛輸送能の低下、洞貯留液による物理的障害や各種生理活性物質などの影響を受けて、粘膜病態は一層増幅されて、洞病変の悪循環が進行する。また、粘膜障害、とりわけ纖毛上皮の障害は、洞自然孔の閉塞に発展し、洞換気不全に陥ることになる(図1)。したがって、副鼻腔炎の治療で重要なことは、この悪循環をどこで断ち切るかであり、最終的には洞自然孔の閉塞改善と粘液纖毛

輸送能の正常化が最も大切となる。また、一部疾患ではHLAのBW54⁷⁾素因が注目されているが、上述の病態を惹起することでは、感染をめぐる問題が重視される。ウイルス感染⁶⁾⁸⁾⁹⁾や細菌の関係する内毒素、菌体成分、免疫複合体さらにはバイオフィルム¹⁰⁾などの関与が粘膜病変形成や治療上大きな問題となっている。14員環マクロライド薬は、このような病因やそれらによる洞粘膜病態に卓効を示すことがわかっている。

一方、慢性副鼻腔炎の臨床病変は、①感染・炎症性、②アレルギー性、③アスピリン喘息性(仮称)そして④無症候性に分類できる。これらの中で、感染・炎症性のもは、病型的には分泌物貯留型やポリープ型が多く、治療経過によって線維型をとることが知られている。また、アレルギー性のもは多くがポリープ型、浮腫・囊胞型の病型をとり、アスピリン喘息性ではポリープ型、そして無症候性のもでは囊胞型と線維型が多くみられる。マクロライド療法の良い適応となるのは、分泌物貯留型で最も効果的であり、ポリープ型の一部も有効とする報告がある。

マクロライド薬の作用機序

マクロライド薬には、基本骨格が14員環のもの、16員環のもの、そして最近、15員環のものなどがある。これらのなかで、慢性呼吸器疾患に対して少量長期投与で効果がみられるのは、14員環のマクロライド薬である。古

図1 慢性副鼻腔炎の発症と病態の悪循環機序

くは、エリスロマイシン (EM) に始まるが、最近、酸に安定で吸収が良く、かつ血中濃度や組織移行性の高いニューマクロライドと呼ばれるものが実地臨床で用いられている。すなわち、EM に加えてロキシスロマイシン (RXM)、クラリスロマイシン (CAM) が広く鼻科臨床で使用され、一定の効果が明らかとなっている。元来、これらの薬物は、抗菌薬として登場しているが、その他の作用として消化管の運動を高めるモチリン様作用と免疫あるいは生体防御能を高める免疫調節能としての作用などが知られている(図2)。したがって、これらマクロライド薬を少量で長期に用いることでの効果は、抗菌作用もさることながら免疫調節能としての作用によるものと考えられている。事実、これらの新作用に関する研究成果は、過去10年間に蓄積されつつある。なかでも注目される主な作用は、①気道の病的分泌を調整する作用である。気道上皮細胞に働いて¹¹⁾¹²⁾、イオンチャネルに関して水の分泌を抑制¹³⁾¹⁴⁾したり、腺細胞に働いてムチンの生成¹⁵⁾、とくに過剰なフコースを調整して、シアル酸とフコースあるいはマンノースとの量的バランスを計り¹⁶⁾、異常になった組成を正常化する⁶⁾ことが明らかにされている。

②炎症巣における上皮細胞や浸潤細胞からのサイトカインや接着分子の生成を調節する作用がある。なかでも、マクロライドにみられる好中球の浸潤、集積に対する抑制効果⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾は、ケモカイン、IL-8の生成抑制作用、血管内皮細胞への接着分子の発現抑制やIL-1 β 、TNF α など炎症性サイトカインの生成抑制^{19)~23)}によることが明

らかにされている。このような作用により、好中球を始め炎症細胞の長期にわたる病巣への集積を防止し、その結果、好中球などからの生理活性物質やスーパーオキシドの産生を抑制して炎症の慢性化を断ち切ることが考えられる。マクロライド薬が気道の慢性病態に対して、炎症の遷延化、難治化、そしてこれら悪循環の制止に貢献するという根拠ともなっている。また、マクロライド薬は、炎症巣で密接に関与するマクロファージやリンパ球²¹⁾などに対しても分化や機能面で幾つかの調整作用を示すことが知られている。

一方、③本薬の細菌に対する作用では、特筆すべきものにバイオフィーム産生抑制や分解作用を挙げることができる¹⁰⁾。例えば、緑膿菌は通常、非ムコイド型、すなわちアルギネートを分泌しないタイプをとっているが、その場合、生育環境の悪い状態になるとアルギン酸を含んだ複合糖質、ムコイドが生成されて菌自体はムコイド型に変わることがわかっている。その際、多数の菌体は寄り添ってこれら多量の糖衣(バイオフィーム)に覆われて生息する状態をとる。そして、環境が良くなると糖衣を剥がして菌の増殖をおこし、生体組織の病態を増悪するのである。したがって、細菌の抵抗性の一つには、このアルギネートの産生すなわち細菌バイオフィーム形成が関与することがわかったのである。マクロライド薬は、緑膿菌に対して単独では全く抗菌作用を示さず、またニューキノロン薬もバイオフィームを持った緑膿菌にはあまり効果がみられない。しかし、ニューキノロン薬に14員環マクロライド薬を併用すると両者それぞれ単独では効果のみられなかったバイオフィーム緑膿菌に対して著明な殺菌作用を示すことが実証されている。事実、マクロライド薬が*in vitro*で緑膿菌バイオフィームを溶解すると共に、菌体の変化や増殖を抑制する像を超微形態的に捉えている²⁴⁾²⁵⁾。DPBなどでの緑膿菌感染に対して、マクロライドが卓効を示し、肺病変の改善に貢献する仕組みが明らかになったのである。このように、マクロライドは生体側の要因と共に細菌側の要因の両者²⁶⁾²⁷⁾から、慢性病態改善に直接、間接的に貢献していることがわかる。

図2 14員環マクロライド薬の薬理作用

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の成績比較

慢性副鼻腔炎に対する14員環マクロライド療法は、1990年以来EMでスタートしたものが¹⁾²⁾、1993年頃に境にRXM、CAMなどニューマクロライドの使用例が

著しく多くなっている^{28)~31)}。ニューマクロライド薬に関わる研究は、臨床成績に止まらず基礎分野でも多くなっている(表1)。

これらの論文を薬物別に収集すると、当然のことであるが、当初はEMの論文が多かったが最近では、RXMのそれが多くを占めている(図3)。そして、それら各薬物別の平均有効率は、RXM(23編)のそれで78%、CAM(16編)で71%、EM(15編)のそれが63%となり、RXMが最も高い有効率を示している。

マクロライドの臨床効果については、自覚症状では鼻漏、後鼻漏などの分泌物の改善が最も多く観察されるが、

RXM, CAM, EMの3薬間では大差がみられない(図4)。一方、他覚所見について解析すると、分泌物の量、性状の変化とくに後鼻漏の改善に著しい効果が認められる。なかでも、RXMの改善率は他の2つの薬物に比して著しく高いことが判明したことは特記すべきであろう(図5)。

さて、抗菌薬治療で常に問題になるのは、長期あるいは頻繁に使用することによる有効性の変化と菌の薬物耐性化の問題がある。

図6は14員環マクロライド薬の慢性副鼻腔炎に対する治療成績で、3薬の平均有効率を年次別にみたものである(図6)。有効率は3つの薬物の平均値としてみる限り、60~80%以内で、過去8年間のマクロライド薬の治療成績に大きな変化がみられることはない。日常臨床で、慢性副鼻腔炎に対する抗生物質療法中、マクロライド薬の使用件数が多い(図7)上に、メチシリン耐性ブドウ球菌に加えて、ペニシリン低感受性肺炎球菌やペニシリン耐性肺炎球菌など肺炎球菌の耐性問題が注目されているが、現在のところ、マクロライド薬の少量長期療法による明らかな影響はほとんどみられないようである。ただ、市中感染症の中でのペニシリン耐性肺炎球菌の問題が地球規模で注目されているので注意深い観察が大切であろう。

小児副鼻腔炎のマクロライド療法

小児副鼻腔炎の治療では、鼻副鼻腔の病変と共にアデ

表1 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法

	論文数	種 類		薬 剤 の 種 類		
		基 礎	臨 床	RXM	CAM	EM
1990年	3		3			3
1991年	6		6			6
1992年	8	2	8	1		7
1993年	12	1	11	6	5	1
1994年	7	2	7	4		4
1995年	25	8	20	18	7	4
1996年	37	12	28	19	15	10
1997年	21	8	13	12	7	4

図3 慢性副鼻腔炎に対するマクロライドの論文別有効率比較
(90~97年掲載論文より)

図4 95～97年掲載論文の平均改善率
(自覚症状)

図5 95～97年掲載論文の平均改善率
(他覚所見)

ノイド増殖症やアレルギー性病変の関与³²⁾が問題となる。幼小児の場合、鼻をかんで分泌物を除去する行為が十分満足にできない例が多いので、鼻腔や洞洗浄さらには、YAMIK法などによる洞分泌物の積極的な除去が大切である³³⁾³⁴⁾。また小児では、マクロライド薬の中、適応となっているのは、EMとCAMであるため使用薬に制限がある³⁵⁾³⁶⁾。図8、9は大学、関連病院、開業医との共同臨床研究でのCAMの治療成績を示している³¹⁾。小児においては、自覚症状で鼻のかみやすさが著明に改

善するのに加えて、他覚所見でもX線像の改善が成人に比して著明に高い成績が得られている。また治療経過(図10)をみると、成人では4週で一つの改善のピークを有しながら8週まで徐々に改善率が上がり、その後プラトーに達するのに対して、小児のそれは6週まで改善率が上がり、その後はプラトーになることがわかった。換言すれば、成人の慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法は、概ね4週で一応の効果の判定は可能であるが8週まではさらに症状の改善が期待できること、それに対し

図6 慢性副鼻腔炎に対する14員環マクロライドの有効性年次推移

図7 慢性副鼻腔炎に対する抗生剤の処方箋枚数の推移

て小児のそれは、成人の改善率に遅れて6週で一応のピークに達し、それ以降のさらなる改善はあまり望めないことを暗に示唆している。

マクロライド療法の効果を高める治療

前述のごとく、マクロライド薬には気道の病的分泌を

調整したり、病巣の炎症細胞の機能を調節する作用があるので、副鼻腔の分泌物貯留液を排除したり³³⁾³⁴⁾、排泄を助けることは³⁷⁾、それ自体が薬物効果を高めることに相通ずることになる。したがって、副鼻腔炎の治療にあたっては、漫然と薬物療法に頼るのでなく、洞分泌物の排泄助長あるいは積極的な排除に努めるべきである。臨

図8 自覚症状の改善率比較成績

図9 他覚所見の改善率比較成績

図10 成人、小児副鼻腔炎治療の週別改善率比較成績

床の現場では①鼻処置などを丁寧に行い洞自然孔の開大をはかる、②洞貯留液の積極的な排除、③中鼻道病的粘膜、ポリープなどの処置等を行い、これら非観血的療法にもかかわらず病変の改善がみられない例には、経鼻的

図11 鼻副鼻腔モデルでの YAMIK カテーテル装置状態

- ①前鼻孔および後鼻孔側をバルーンで閉塞する。
- ②治療用チャネルを介して注射器で陰陽圧(パンピング)を加えながら、鼻腔を陰圧にして、洞分泌物を誘導、排除する。

内視鏡副鼻腔手術(ESS, FESS)や蓋付骨弁形成副鼻腔手術などを行い、術後再びマクロライド療法を行うと良い³⁸⁾。

最近、われわれはマクロライドの少量長期療法の効果を高める方法の一つとして、YAMIK 副鼻腔治療用カテーテル(図11)を活用して予期以上の効果が得られている³⁹⁾。それには、副鼻腔炎患者で分泌物貯留型に対しては、本 YAMIK 療法で洞貯留液を週1回排除しながらマクロライド薬の少量(常用量の1/2)投与を併用することで優れた効果と症状の改善期間を著しく短縮できることを経験している(図12)。

また鼻茸症例では、レーザー鼻茸切除後(1週~10日後)に YAMIK 療法とマクロライド療法を行い比較的良好な成績が得られている(表2)。同様にアレルギー性鼻茸に対してもレーザー手術、YAMIK 療法そして抗アレルギー薬投与による併用療法を行っているが、約半数に鼻茸再発がみられ炎症性鼻茸の治療成績に比して劣るものであった。

マクロライド薬の薬物相互作用

マクロライド薬を使用する場合、抗アレルギー薬、抗真菌薬、気管支拡張薬などの一部との併用には薬物相互作用の点から十分注意しなければならない⁴⁰⁾⁴¹⁾。耳鼻咽喉科の対象症例では、気道アレルギー、アトピー疾患、

図12 急性篩骨洞蝶形骨洞炎症例のMR像

16歳, 男性(YAMIK療法例)

上段治療前: A: T1像, B: T2像

下段治療後: C: T1像, D: T2像

真菌症で治療中の患者や循環器疾患, さらには高齢者を含めて合併症を持った患者がみられるので, 本薬の投与に際しては十分な問診と慎重さが要求される。

表3は14員環マクロライド薬の主な薬物相互作用を示したものである。EMやCAMには耳鼻咽喉科臨床で使われる薬物や循環器用薬との間に禁忌ないしは慎重投与すべきものがあるが, RXMとの間では注意事項となっ

ている。したがってRXMは上述の2薬に比べて薬物相互作用での影響は少ないのであるが, マクロライド薬である以上, 併用療法には十分慎重を期すべきは論をまたない。

ここで, マクロライド薬の肝代謝過程における他薬物との相互作用の仕組みに簡単にふれることにする。

マクロライド薬を含めて多くの薬物は肝臓で代謝され

表2 レーザー鼻茸切除術とYAMIK療法に併用した薬物別、病態別治療成績比較

病 態	薬物 種 類 効 果	併 用 薬					
		抗アレルギー薬 (含ステロイド)			マクロライド薬		
		改善	不変	再発	改善	不変	再発
アレルギー性 (n=12)		4	0	4	2	0	2
炎症性 (n=18)		3	1	1	10	1	2

るが、その際、肝内のミクロゾームに取り込まれてチトクローム P450 の CYP3A4 によって代謝される⁴²⁾。この CYP3A4 によって代謝される主な薬物には、マクロライドなどの抗菌薬、テルフェナジン、アステミゾールなどの抗アレルギー薬を筆頭に循環器用薬、向精神薬、抗潰瘍薬、免疫抑制薬などがある。また CYP3A4 の働きを阻害する薬物としては、ミコナゾール、フルコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬、EM、CAM などのマクロライド薬、シメチジンなど抗潰瘍薬が知られている。この CYP3A4 の代謝阻害の起こる現象は、代謝によって生じた薬物の中間代謝物が、CYP3A4 の活性中心であるヘム鉄に結合し複合体を形成することで、CYP3A4 の酸素活性が失われることによって生ずる。

EM や CAM は CYP3A4 で代謝されると同時に CYP3A4 を阻害する作用を有するので、前述の CYP3A4 により代謝される他の薬物を併用すると様々な有害事象が生ずることになる(図13)。その点、RXM は EM や CAM

と比して、①肝ミクロゾームへの蓄積が少ない、②CYP3A4 との親和性が低い、③CYP3A4 の酵素誘導に及ぼす影響が少ない、④CYP3A4 との複合体形成が低いことが明らかになっている。RXM がマクロライド薬のなかで、問題の薬物相互作用が少ない理由となっている。しかしながら、CYP を含めた肝の薬物代謝に関係する酵素類は、高齢者では生成機能が低下することがあり、また疾病によってはこれら酵素が減少していることもあるので、薬物併用療法にあたっては年齢や全身状態などを勘案して慎重に対処することが大切である。

マクロライド薬の副作用

マクロライド薬は前述のように肝臓で代謝されるので、肝疾患や肝機能への影響の問題が注目されている。しかし EM の長期(3～6年以上)投与20例では⁴³⁾、これらに関する副作用は報告されていない。また12週、6カ月の CAM 投与でも副作用は皆無である。RXM の投与例、6700余名の調査資料(2～8週以上)では0.9%ときわめて少ない。

このように現時点での EM、CAM、RXM などマクロライド薬の臨床使用例における副作用は軽微であるといえる³¹⁾⁴⁴⁾。

副鼻腔炎に対するマクロライド療法の指針

1) 適応となる副鼻腔炎の病型

分泌過剰、炎症型の慢性副鼻腔炎および手術後の慢性副鼻腔炎。

表3 14員環マクロライドの主な薬物相互作用

併 用 薬		ロキシスロマイシン	クラリスロマイシン	エリスロマイシン
耳鼻科で 使用	抗アレルギー剤			
	テルフェナジン	—	禁 忌	禁 忌
	アステミゾール	—	?	禁 忌
	エバスタチン	—	?	減量するなど慎重に投与
	気管支拡張剤 テオフィリン	注 意	異常認めれば直ちに両剤中止	減量するなど慎重に投与
使合 併用 疾患 の 治療 で	循環器官用剤			
	ジソピラミド	—	異常認めれば両剤中止	減量するなど慎重に投与
	フェロジピン	—	?	減量するなど慎重に投与
	ワルファリン	注 意	?	減量するなど慎重に投与
	ジゴキシン	—	異常認めれば減量もしくは両剤中止	減量するなど慎重に投与
	エルゴタミン含有製剤	注 意	?	減量するなど慎重に投与

図13 マクロライド系抗生物質の相互作用のしくみ
—複合体(CYP+中間代謝物)形成による酵素活性の阻害—

2) マクロライド薬

14員環マクロライド薬(エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン)。

3) 投与量

原則として常用量の半量。ただし次のような投与方法も選択できる。①臨床症状が顕著な例では常用量で治療を開始し、経過をみながら半量にする。②急性増悪時には常用量に切り替えるか他の抗菌薬に変更する。

4) 投与期間

原則として6～8週間。十分な改善が得られない例では投与を中止し、他の療法に切り替える。さらに改善が予測される例では、インフォームド・コンセントを交わして続行を決める。

5) 効果判定

原則として自覚症状(鼻漏、後鼻漏)の改善を重視。X線所見の改善とは必ずしも一致しないことがある。分泌物の減少による鼻、咽頭乾燥感を訴えることがあるので注意する。

6) 併用薬での注意事項

抗アレルギー薬、気管支拡張薬などとの併用時には、薬物相互作用に留意、慎重を要する。とくにEM、CAM療法では注意を要する。

7) マクロライド薬の効果を高める方策

洞分泌物の排除、洞換気の改善が重要。①鼻処置などによる洞自然孔の開大に努める。②洞洗浄、YAMIK療法などを併用する。③粘液溶解薬、酵素薬などを併用する。

8) マクロライド薬の再投与

症状再燃時には再投与で効果。前回と変らぬ効果が得られるのが特徴である。

9) 副作用

肝機能の推移観察。耐性菌、あるいは菌交代の問題は等閑視すべきではない。

10) 手術療法

適応とあらば、FESSあるいはESSなど低侵襲手術(とくに鼻茸合併例)を施行し、マクロライド後療法を行う。

ま と め

慢性副鼻腔炎の治療理念は治癒に導くことが最重要課題である。しかも過去の洞変形ないしは形態を破壊して治療に導く手法でなく、鼻の重要な機能を温存、改善あるいは正常化することで治癒に導くのが理想である。そのためには優れた薬物療法、新しい保存療法などに加え

て機能温存, 改善手術と丹念な鼻処置を上手に併用することが大切である。14員環マクロライド薬には, これらの治療理念に応えうる資格を有している。マクロライド薬の薬理作用を知り, 親しみ, 上手に使うことが副鼻腔炎の臨床で重要である。

参考文献

- 1) 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エリスロマイシンの効果. *Ther Res* 11: 961~963, 1990.
- 2) 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.
- 3) 大山 勝, 古田 茂, 松永信也, 他: 鼻副鼻腔炎の病態形成と接着分子. *耳鼻免疫アレルギー* 11: 1~10, 1993.
- 4) 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.
- 5) Ohyama M, Furuta S, Ueno K, et al: New trend in treatment of chronic sinusitis. *Asian Med J* 39: 471~476, 1996.
- 6) 大山 勝: 鼻副鼻腔炎の病態と臨床. 分子医学から内視鏡, レーザー治療まで. 金原出版, 東京, 1997.
- 7) 洲崎春海: 副鼻腔気管支症候群. *JOHNS* 3: 281~285, 1987.
- 8) 丸山征郎: HTLV-I associated bronchoneumopathy (HAB) とその免疫学的側面. *臨床免疫* 21: 570~576, 1989.
- 9) 園田俊郎: HTLV-I に対する宿主の免疫応答. *ウイルス* 42: 29~39, 1992.
- 10) 小林宏行: 慢性気道感染症 —biofilm disease としてのアプローチ—. *呼吸* 11: 1266~1271, 1991.
- 11) 玉置 淳, 武山 廉, 千代谷厚, 他: 気道粘膜上皮の線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. *呼と循* 39: 481~485, 1991.
- 12) Takeyama K, Tamaoki J, Chiyotani A, et al: Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 45: 756~758, 1993.
- 13) 中田潤子, 玉置 淳, 武山 廉, 他: エンドトキシン吸入による気道杯細胞分泌反応に対するロキシスロマイシンの影響. *呼と循* 44: 1089~1092, 1996.
- 14) Tamaoki J, Isono K, Sakai N, et al: Erythromycin inhibits cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 5: 234~238, 1992.
- 15) Goswami SK, Kivity S and Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugates secretion from human airway in vitro. *Am Rev Respir Dis* 141: 72~78, 1990.
- 16) 上野員義, 吉次政彦, 花牟礼豊, 他: 鼻疾患と鼻汁分泌—複合糖質の変化とケミカルメディエーター—. *日鼻会誌* 32: 287~292, 1994.
- 17) 馬場園真樹子, 松永信也, 内菌明裕, 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.
- 18) 大山 勝, 松永信也, 福島 泰: 慢性難治性気道感染症とマクロライド, 4. マクロライド少量長期投与, 耳鼻科領域における検討. マクロライドの役割と今後の展望(清水喜八郎監). 56~64頁, メディカスイインターコン, 東京, 1993.
- 19) 門田淳一, 崎戸 修, 河野 茂, 他: 慢性下気道感染症に対するロキシスロマイシン長期治療—臨床効果とサイトカインにおよぼす影響—. *感染症学雑誌* 68: 27~33, 1994.
- 20) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al: Role of interleukin 8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infect Immun* 62: 4145~4152, 1994.
- 21) 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.
- 22) Tamaoki J, Nakata J, Tagaya E, et al: Effects of roxithromycin and erythromycin on interleukin 8-induced neutrophil recruitment and goblet cell secretion in guinea pig tracheas. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1726~1728, 1996.
- 23) 洲崎春海, 浅野和仁: ロキシスロマイシン少量長期投与による IL-1 β と INF- α の産生抑制. *耳展* 40 補2: 164~168, 1997.
- 24) 大垣憲隆, 菊地直美: 細菌 Biofilm と抗菌剤の interaction. *化学療法の領域* 8: 236~242, 1992.
- 25) 後藤直正, 香本晃良, 西野武志: 緑膿菌バイオフィームに対する ciprofloxacin と Roxithromycin との併用効果. *Jap J Antibiotics* 48: 595~601, 1995.
- 26) Ishida KL, Ikeda K, Tanno N, et al: Erythromycin inhibits adhesion of pseudomonas aeruginosa and Branhamella catarrhalis to human nasal epithelial cells. *Amer J Rhinology* 9: 53~55, 1995.
- 27) 羽柴基之, 小間晶嗣, 馬場駿吉: マクロライドの非抗菌作用—バイオフィームに対する作用—. *JOHNS* 12: 175~179, 1996.
- 28) 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.
- 29) 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療法. *耳鼻臨床* 87: 569~578, 1994.
- 30) 洲崎春海: 慢性副鼻腔炎へのマクロライド療法の応用の開始と現状. *JOHNS* 12: 213~220, 1996.
- 31) 大山 勝, 古田 茂, 松根彰治, 他: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシンの治療成績. *化学療法の領域* 12: 111~119, 1996.

- 32) 大山 勝, 大野 聖, 昇 卓夫: 小児副鼻腔炎の治療 — 薬物療法に関して —. 耳鼻臨床 71: 1231~1234, 1978.
- 33) 久保伸夫, 中村晶彦, 井野千代徳, 他: YAMIK 副鼻腔炎治療用カテーテルの検討. 耳鼻臨床 87: 773~782, 1994.
- 34) 大山 勝, 久保伸夫, 中村晶彦, 他: YAMIK カテーテル法の臨床的検討. 耳鼻臨床 90: 361~375, 1997.
- 35) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫, 石塚洋一: 小児慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の有効性. 耳展 40 補 2: 159~163, 1997.
- 36) 室野重之, 古川 侃: 小児副鼻腔炎のクラリスロマイシン療法. 耳鼻臨床 91: 863~866, 1998.
- 37) 小川真滋, 藤田和寿: 小児慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン・カルボシステイン併用療法の検討. 耳鼻 43: 804~808, 1997.
- 38) 柳 清: 慢性副鼻腔炎に対する使用法のコツ — 術後のマクロライド使用 —. JOHNS 12: 229~234, 1996.
- 39) 松根彰志, 江川雅彦, 上野員義, 他: ロキシスロマイシン投与およびレーザー鼻内手術後 YAMIK カテーテル法により改善した副鼻腔気管支炎症例. 耳鼻 41: 913~918, 1995.
- 40) 田中久夫: 14員環マクロライド+テオフィリン+抗アレルギー剤療法の治療効果とテオフィリン血中濃度による相互作用評価および添付文書での検討. 日耳鼻感染誌 15: 14~19, 1997.
- 41) 馬場駿吉, 大山 勝, 新川 敦, 他: マクロライド療法の安全性を考える. 耳展 41: 404~410, 1998.
- 42) 北田光一: 薬物代謝学の勘どころ — 薬物相互作用のカギを握る P450 —. 月刊薬事 38: 467, 1996.
- 43) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討 第 3 報 — 投与期間 3 年以上の症例を中心に —. 感染症雑誌 66: 561~567, 1992.
- 44) 田中久夫: 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗生剤低用量長期投与症例の比較検討. 日耳鼻感染誌 15: 13~17, 1997.

(別刷請求先: 大山 勝
〒894-0046 鹿児島県名瀬市小宿3411)
社団法人大島郡医師会病院