薬 物

急性上気道感染症に対する CAM の臨床効果

石川 正治¹⁾・市村 邦雄²⁾・戸澤 明子³⁾・渡邊 洋⁴⁾
 齋藤雄一郎⁵⁾・半間みや子⁶⁾・春山 喜一⁷⁾・小幡 葉子⁸⁾
 大蔵 眞一⁹⁾・小山 澄子¹⁰⁾・大津有二郎¹¹⁾・山川 卓也¹⁾
 市川銀一郎¹⁾

Clinical Efficacy of Clarithromycin (Clarith) for Acute Upper Respiratory Infections

Masaharu Ishikawa, Takuya Yamakawa and Ginichiro Ichikawa (Juntendo University),
 Kunio Ichimura (Ichimura Hospital), Akiko Tozawa (Tozawa Clinic),
 Hiroshi Watanabe (Takeya Himawari Clinic), Yuichiro Saito (Saito Clinic),
 Miyako Hanma (Makino Clinic), Kiichi Haruyama (Sugito Clinic),
 Youko Obata (Obata Clinic), Shinichi Okura (Okura Clinic),
 Sumiko Koyama (Koyama Clinic), Yujiro Otu (Fuchu Ekimae Clinic)

Clarithromycin (Clarith) is a new macrolide antibiotic derived from erythromycin. The clinical efficacy of clarithromycin (Clarith) for acute upper respiratory infections was evaluated in 115 cases ; including 45 cases of acute pharyngolaryngitis, 16 cases of acute tonsillitis, 18 cases of acute sinusitis and 23 cases of acute change in chronic sinusitis. The efficacy rate was 80.0% for acute pharyngolaryngitis, 75.0% for acute tonsillitis, 77.8% for acute sinusitis and 72.3% for acute change in chronic sinusitis. Side effects were observed in 3 cases but the symptoms were mild.

A post treatment questionnaire survey was done with 23 cases of acute sinusitis and acute change in chronic sinusitis. Improvement in symptoms was seen in 91.3% of the cases.

Key words : clarithromycin, acute upper respiratory infection, post treatment questionnaire survey

はじめに

ニューマクロライドは今日、臨床的に有用性、安全性は広く認められている。特にマクロライド剤のびまん性細気管支炎や慢性副鼻腔炎に対し有用性が広く認められるようになった今日、ニューマクロライドの慢性副鼻腔

炎に対する長期投与に対する報告も多数認められている。今回我々は慢性副鼻腔炎急性増悪を含め、上気道感染症に対するクラリスロマイシンの有効性につき検討し、さらに急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症例に関して投薬終了後の臨床経過についてアンケート調査を行

1) 順天堂大学耳鼻咽喉科学教室
 3) 戸澤クリニック (東京都豊島区)
 5) 齋藤クリニック (東京都世田谷区)
 7) 杉戸耳鼻咽喉科医院 (埼玉県北葛飾郡)
 9) 大蔵耳鼻咽喉科医院 (東京都豊島区)
 11) 府中駅前耳鼻咽喉科医院 (東京都府中市)

2) 市村耳鼻咽喉科病院 (東京都新宿区)
 4) 武谷ひまわりクリニック (東京都清瀬市)
 6) 医療法人牧野耳鼻咽喉科 (東京都品川区)
 8) おばた整形外科耳鼻咽喉科クリニック (東京都大田区)
 10) 小山クリニック (東京都世田谷区)

ったので報告する.

対象および方法

1. 対 象

1995年11月より1996年8月までに都内および近郊の耳鼻咽喉科専門医院10施設を受診した急性上気道感染症の患者を対象とした115例である. 年齢は0~80歳. 症例の内訳は, 急性咽喉頭炎45例, 急性扁桃炎16例, 急性副鼻腔炎36例, 慢性副鼻腔炎急性増悪18例である. 表1および表2に患者背景を示す. また, 治療終了後の患者に対し, 加療終了後の経過につきアンケートを行い回収可能であった24例について検討を行った.

2. 治療法

成人に対しては, 400 mg 2回分割投与を原則としたが, 症例に応じて一日量を300 mgから600 mgまで増減した. また小児に対しては, 10~15 mg/kg量を一日2回から3回分割経口投与した. 投薬に際しては, 薬剤の効果に影響を与えと考えられる抗菌剤の投与は行わない事を原則とした.

3. 効果判定

1) 自他覚症状

(1) 体温

(2) 自覚症状

咽喉炎, 扁桃炎: 咳嗽, 咽頭痛, 嚥下痛

副鼻腔炎: 鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭痛咽頭痛, 悪臭感

表1 患者背景(成人)

		急性咽喉頭炎 (n=40)	急性扁桃炎 (n=15)	急性副鼻腔炎 (n=22)	慢性副鼻腔炎 (n=16)	合 計 (n=93)
性 別	男	12	12	9	10	43
	女	28	3	13	6	50
年 齢	最 低	21	17	21	19	17
	最 高	80	69	80	74	80
	平 均	47.1	38.5	45.5	46	45.1
重症度	軽 症	5	2	2	1	10
	中等度	35	12	17	11	75
	重 症	0	1	2	3	6
	不 明	0	0	1	1	2

表2 患者背景(小児)

		急性咽喉頭炎 (n=5)	急性扁桃炎 (n=1)	急性副鼻腔炎 (n=14)	慢性副鼻腔炎 (n=2)	合 計 (n=22)
性 別	男	1	1	7	1	10
	女	4	0	7	1	12
年 齢	最 低	3		0.5	7	0.5
	最 高	12	5	8	14	14
	平 均	8.2		4.3	10.5	6
重症度	軽 症	1	0	3	1	5
	中等度	3	1	10	1	15
	重 症	1	0	1	0	2
	不 明	0	0	0	0	0

(3) 他覚的症状

咽頭炎，扁桃炎：咽頭発赤，扁桃発赤，扁桃腫脹，膿栓，分泌物性状・量

副鼻腔炎：鼻粘膜発赤，鼻粘膜浮腫腫脹，鼻汁量・性状，後鼻漏量

以上の自他覚的症状を総合し，医師が重症度を判定し，また症状の経緯を評価した．効果の判定は，自他覚的症状の全く消失したものを著明改善，自他覚的症状が全くは消失していないが症状の改善が明らかなものを改善，自他覚的症状の改善が認められるがわずかなものを軽度改善，症状の改善が全く認められないないしは増悪したものを不変または悪化とし，改善以上を示したものを有効症例とした．

2) アンケート調査

急性副鼻腔炎，慢性副鼻腔炎急性増悪症例に関し投薬終了時の臨床効果，投与終了後の状態，症状出現の場合

出現時期，再治療の有無について検討した．

試験成績

表3に疾患別臨床効果の結果を示す．急性上気道感染症においては115症例中著明改善例が38例(33.0%)，改善51症例(44.3%)であり改善以上の有効率は77.3%であった．疾患別での改善以上の割合は急性咽喉頭炎80.0%，急性扁桃炎75.0%，急性副鼻腔炎77.8%，慢性副鼻腔炎急性増悪72.3%であった．各疾患における臨床症状につき図1～4に示すが，いずれの項目も臨床的改善率が70%以上を示しており高い有効性が認められた．また，表4に示すように発熱を確認できた33症例に関しても7日以内に90%以上の解熱が認められている．

急性副鼻腔炎，慢性副鼻腔炎症例に関するアンケート調査の結果を図5に示す．急性副鼻腔炎症例では，投薬終了時の症状が著明改善および改善群では投薬終了後も

表3 疾患別臨床効果

疾 患	症 例 数	著明改善	改 善	軽度改善	不変または悪化	改善以上
急性咽喉頭炎	45	17 (37.8%)	19 (42.2%)	5 (11.1%)	4 (8.9%)	80.0%
急性扁桃炎	16	4 (25.0%)	8 (50.0%)	3 (18.8%)	1 (6.2%)	75.0%
急性副鼻腔炎	36	14 (38.9%)	14 (38.9%)	6 (16.7%)	2 (5.6%)	77.8%
慢性副鼻腔炎	18	3 (16.7%)	10 (55.6%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	72.3%
合 計	115	38 (33.0%)	51 (44.3%)	17 (14.8%)	9 (7.8%)	77.3%

図1 症状別改善度(急性咽喉頭炎)

図2 症状別改善度(急性扁桃炎)

図3 症状別改善度(急性副鼻腔炎)

症状は全くないか軽い症状ですんだものが90%以上を占めている。また慢性副鼻腔炎急性増悪症例でも投薬終了時症状の改善ないし軽度改善が認められる症例では100%症状の改善が維持されている。

また、薬剤投与によって考えられる副作用を表5に示す。3例(2.6%)に認められ、黒色舌苔、口腔粘膜、舌の黒色変化であった。

考 察

工藤ら¹⁾により報告されたエリスロマイシン(EM)少

量長期投与療法のびまん性汎細気管支炎に対する抗菌力以外の作用と考えられる有用性が認められて以来、耳鼻咽喉科領域においても慢性副鼻腔炎に対する本療法の有用性に関する報告も多数認められるようになってきている。このように慢性疾患に対するマクロライド系薬剤の評価は極めて高いが、その一方で急性感染症においてはマクロライド系薬剤の使用頻度はあまり高いとはいえない。また、近年では薬効面で改良が加えられたニューマクロライドと呼ばれる薬剤も開発されている。そこで今回我々はニューマクロライドであるクラリスロマイシンの上

図4 症状別改善度(慢性副鼻腔炎急性増悪)

表4 解熱までの日数

	初期体温	症例数	3日以内	7日以内
咽喉頭炎	37°C≤	14	11 (78.6%)	3 (100%)
	38°C≤	4	2 (50.0%)	1 (75.0%)
	合計	18	13 (72.2%)	4 (94.4%)
扁桃炎	37°C≤	7	7 (100%)	0
	38°C≤	4	0	3 (75.0%)
	合計	11	7 (63.6%)	3 (90.9%)
副鼻腔炎	37°C≤	3	2 (66.7%)	1 (100%)
	38°C≤	1	1 (100%)	0
	合計	4	3 (75.0%)	1 (100%)

気道感染症に対する有用性につき都内および近郊の耳鼻咽喉科専門医院を対象に検討を行った。一般的な臨床診断においては細菌検査、血液検査など重要ではあるが、診療面から考えた場合、検査結果を待って治療を開始するわけにはいかず、細菌感染による上気道炎が考えられた場合まず原因菌として最も考えられる菌に対し有効な抗菌力を持つ抗生剤の投与が必要となる。いわゆる経験に基づいた治療法である。一般的に耳鼻咽喉科領域における上気道感染症の起炎菌としては *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, などが主といわれる^{2)~4)}。本来マクロライド系抗生剤は、*S. aureus* や *S.*

pneumoniae には有効と考えられるが、さらにクラリスロマイシンは *H. influenzae* に対しても有効でありマクロライド系薬剤で最も抗菌力が強いといわれている EM と同等かそれ以上の抗菌力を示すといわれ、さらにクラリスロマイシンは胃酸に対し安定であり、また組織移行性も良いことからエリスロマイシンに比べ低用量で高い効果が示されている³⁾。今回の検討においても、急性咽喉頭炎で80.0%、急性扁桃炎で75.0%、急性副鼻腔炎で77.8%、慢性副鼻腔炎で72.3%の有効率を示した。また小児に対しても22例と症例が少ないが改善以上が63.6%を示した。

図5 患者アンケート結果

表5 副作用

	疾患	重症度	1日投与量	投与期間	副作用
症例1	急性咽喉頭炎	中等度	400 mg	7日	黒色舌苔
症例2	急性扁桃炎	軽症	400 mg	10日	口腔粘膜・舌の黒色変化
症例3	急性扁桃炎	中等度	400 mg	7日	黒色舌苔

一方副作用に関しては軽微の黒色舌, 口腔粘膜, 舌粘膜の黒色変化といったもののみであり, 投薬の中止を必要とするような重篤なものは認められなかった。

また, 副鼻腔炎では薬剤投与中止後の症状再燃の問題があり, マクロライド系薬剤は抗菌力以外の作用により再燃を抑制する可能性が考えられるため, 投与後の経過を調査する目的で薬剤投与終了8カ月後にアンケートを実施した。急性および慢性副鼻腔炎急性増悪症例54例に依頼し, 24例(回収率44%)の協力が得られた。投与終了よりアンケート回答までの期間は8~13カ月で平均10.2カ月であった。アンケートの結果では, 「投薬終了後全く症状がないまま」ものが10例41.7%, 「前より軽いが症状はある」以上が22例91.7%であった。アンケート回収可能例の投与終了時の改善以上が20例83.3%であったことも関与している事も考えられるが, 薬剤投与期間が4~19日と短期間であったにもかかわらず投与終了後も90%以上の症例で良好な経過が得られていることから, 抗菌力以外の免疫系に対する作用の関与も考えられた。

一方「以前と同じ状態に戻った」という回答は2例8.3%でいずれも小児例に認められた。2例の内訳は投与終了時の状態が, 1例は改善, 1例は不変または悪化の症例であった。このうち悪化症例に関してはクラリスロマイシン無効例と判断され投与薬の変更が行われた。また, 終了時改善であった症例は生後6カ月の急性副鼻腔炎である。9日間の薬剤投与が行われているが, 小児の副鼻腔炎の場合, クラリスロマイシン投与による症状の改善率は薬剤の投与期間に依存するとの報告⁹⁾があり, 本症例では投与期間が短かったために投与後速やかに症状が再燃した可能性は否定できない。

以上の今回の臨床成績からもクラリスロマイシンは, 我々耳鼻咽喉科領域の急性上気道感染症に対し非常に有用な薬剤であると考えられた。しかしながら鈴木ら⁹⁾の報告によるクラリスロマイシンの経年的抗菌活性によれば, 1994年検出株と1996年検出株を比較すると *S. pneumoniae*, *Peptostreptococcus* に関しては耐性菌の増加が認められると報告されている。クラリスロマイシンのみで

なく抗菌剤に対する耐性菌の増加が問題となっている昨今など抗生剤の使用に際しては、むやみな乱用は避け適した薬剤の選択および漫然とした投薬を避けるよう十分な注意が必要である。

ま と め

1) 急性上気道感染症につきクラリスロマイシンの有用性につき検討した。

2) 改善以上の症例が78.2%であり、小児に関しても改善以上が63.6%であった。

3) 投与終了後の経過のアンケート調査が可能であった急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪症例24例につき検討したが、「前より軽いが症状はある」以上が91.7%であった。

4) 副作用は軽微な舌や口腔粘膜の黒色変化などであった。

参考文献

- 1) 工藤翔二, 木村 仁, 植木健司, 他: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22 増: 254, 1984.
- 2) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相. 21~26頁, ビーチャム薬品, 東京, 1983.
- 3) 佐々木亨, 杉森久一, 佐々木幸弘, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する TE-031 の臨床評価. 耳鼻 34: 1535~1553, 1988.
- 4) 馬場駿吉, 征矢野薫, 河村正三, 他: 副鼻腔炎に対する TE-031 の薬効評価. 耳鼻 35: 156~165, 1989.
- 5) 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: 1711~1719, 1996.
- 6) 鈴木由美子, 石井由紀子, 石原理加, 他: 臨床分離株に対する Clarithromycine の経年的抗菌活性. Jpn J Antibiot 50: 776~793, 1997.

(原稿受付: 平成10年12月21日
原稿採択: 平成11年 3 月31日
別刷請求先: 石川正治
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1
順天堂大学耳鼻咽喉科学教室)