薬 物

急性副鼻腔炎に対するアジスロマイシンの臨床効果

一投与方法による臨床効果の差はあるか

深澤啓二郎¹⁾・高安 定¹⁾・橋本 喜輝¹⁾・藤井 恵美²⁾
奥中美恵子²⁾・岩田 彩子³⁾・阪上 雅史¹⁾

A Clinical Study of Azithromycin Hydrate for Acute Sinusitis
with Special Regard to Methods of Oral Administration

Keiijiro Fukazawa, Sadamu Takayasu, Yoshiteru Hashimoto and Masafumi Sakagami

(Hyogo College of Medicine)

Megumi Fujii and Mieko Okunaka

(Meiwa Hospital)

Ayako Iwata

(Amagasaki Central Hospital)

Azithromycin hydrate (AZM) is a new macrolide antimicrobial. In this study, we evaluated the clinical efficacy of AZM for acute sinusitis. The patients were randomly divided into two groups. Twenty-five patients (Group A) were given a daily 500-mg oral dose of AZM for 3 days, and 26 patients (Group B) were given the same dose of AZM two times with a 1-week interval. The clinical efficacy rate was 85.2% in Group A and 88% in Group B, and there was no significant difference in the efficacy rates between these groups. These findings suggested that AZM was useful for the treatment of acute sinusitis and that a 500-mg oral dose of AZM for 3 days should be sufficient.

Key words : Azithromycin, acute sinusitis, oral administration, bacterial study

はじめに

アジスロマイシン (AZM) は 2000 年に国内で販売開始された 15 員環マクロライド系抗生剤である。AZM は経口投与後、食細胞内のライソゾームに取り込まれたのち高濃度に濃縮され、病巣部で細菌を貪食する際により有効に殺菌作用を働かせることが特徴とされる¹⁾²⁾。また組織内へ非常に高い濃度で移行し³⁾、容易に代謝されな

いため長期間持続するといわれており投与方法は3日間と限定されている。本剤販売開始後、本邦における耳鼻咽喉科領域での AZM の臨床効果についての検討は十分とはいえず、われわれの渉猟し得た急性副鼻腔炎を対象とした検討は坂本⁴⁾、馬場ら⁵⁾の報告がみられるのみであった。今回、急性副鼻腔炎例を対象に AZM の臨床効果を判定した。また、3日間のみの投与方法で十分な臨

1) 兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室

2) 明和病院耳鼻咽喉科

3) 尼崎中央病院耳鼻咽喉科

床効果が得られるものかを検討する目的で, 3 日間投与 1 回のみと 1 週間の間隔をあけて 2 回投与する方法についても比較検討した。

対象と方法

平成 13 年 10 月 1 日から同 15 年 11 月 30 日までの 2 年 2 ヶ月間のうち, 兵庫医科大学耳鼻咽喉科, 尼崎中央病院耳鼻咽喉科, 明和病院耳鼻咽喉科を受診した急性副鼻腔炎例を対象とした。対象症例は 16 歳以上とし, 受診前 2 週間以内に抗生剤の投与を受けていない症例とした。また, 基礎疾患を有するなど本剤の投与が不適と判断した症例も除外した。症例をランダムに 2 群に分けた。AZM 500 mg (250 mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回 3 日間投与した群 (Group A), AZM の初回投与の 7 日後 (1 週間目) から再度 AZM (1 日 500 mg) 3 日間投与した群 (Group B) である。治療効果の判定は, 臨床薬物治療学大系・臨床薬効評価・耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準⁶⁾ に準じて, 自覚症状 (鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭重・頭痛) および鼻内所見 (鼻粘膜の発赤, 鼻粘膜の浮腫・腫脹, 鼻汁量, 鼻汁性状, 後鼻漏量) を 4 段階に評価し臨床効果を判定した。また鼻 X 線検査についても薬効効果判定基準⁶⁾ に従い初診時と 2 週間後経過時点で行い罹患洞の陰影を評価し改善度を判定した。併用薬剤は, 抗生剤以外は投与可能とし, ネブライザー療法も可能とした。自覚症状・所見・鼻 X 線による重症度を規定し, 臨床効果を判定した (表 1)。細菌学的検討では初診時および 2 週間経過時点で中鼻道からの分泌物を採取し, 細菌学的検討 ((株) 三菱化学 BCL へ依頼) を行い, 原因菌・AZM に対する耐性 (Resistant, Intermediate, Sensitive の 3 項目) および推定起炎菌の消長について検討した。

結 果

AZM 1 回投与群 (Group A, 25 例) と 2 回投与群 (Group B, 26 例) の患者背景を示す (表 2)。Group A がやや若年の傾向にあったが, 急性副鼻腔炎重症度で両者に有意差を認めなかった (Mann-Whitney 検定)。

全般有効率では, Group A で有効以上が 85.2%, Group B では 88% とかなり高い有用性を示し, 両群の間に有効性に関する有意差は認めなかった (Mann-Whitney 検定) (図 1)。

初診時に検出された細菌学的検査 (51 例) では, *Streptococcus pneumoniae* が多かったが, 20 例 (39.2%) で細菌

表 1 副鼻腔炎における抗菌薬の効果判定基準

- 各症状の推移の判定区分
投与前と投与終了時のスコアをもとに, 次のように各症状の推移を判定する。
消失: 3 → 0, 2 → 0, 1 → 0
改善: 3 → 1, 3 → 2, 2 → 1
不変: 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1
悪化: 2 → 3, 1 → 2, 1 → 3, 0 → 1, 0 → 2, 0 → 3
- 自覚症状および他覚所見の改善度
各症状の推移をもとに投与終了時に自覚症状改善度および他覚所見改善度をそれぞれ判定する。
著明改善: 有症状項目の 2/3 以上が消失し, 他の項目すべて改善を示したものの。
改 善: 有症状項目の 2/3 以上が消失または改善し, かつ上記の“著明改善”の規定にあわないものの。
ただし, 有症状項目が 1 項目の場合は, 2 段階以上改善したものとする。
軽度改善: 有症状項目の 2/3 未満が消失または改善したもの。
不 変: すべての項目において消失, 改善を認めなかったものの。
〈付則〉有症状項目のうち 1 項目でも悪化している場合は不変とする。
- 臨床効果
臨床効果の判定は, 自覚症状改善度および他覚所見改善度より下図のように判定する。

自覚 他覚	著明改善	改善	軽度改善	不変
著明改善	■	■	■	□
改善	■	■	■	□
軽度改善	■	■	■	□
不変	■	■	■	□

■ 著効 ■ 有効 ■ やや有効 □ 無効

表 2 患者背景

	Group A	Group B
症例数	25	26
性別 (男 / 女)	10/15	14/12
年齢 (歳)	36.2 (19 ~ 68)	43.6 (21 ~ 74)
重症度		
重症	0	0
中等症	18	22
軽症	7	4

が検出できなかった (表 3)。投与前に菌が検出され, 投与後 (2 週間後) での細菌検査可能であった 26 例のうち,

図 1 有効率の比較
両者に有意差は認めない (Mann-Whitney 検定).

図 2 鼻 X 線所見改善度の比較
両者に有意差を認めない (Mann-Whitney 検定).

表 3 初診時細菌学的検査結果

	Group A	Group B	計
<i>St. Pneumoniae</i>	4*	6**	10
<i>H. Influenzae</i>	3 (4)	2 (3)	5 (7)
<i>M. Catarrharis</i>	1	1	2
<i>St. Aureus</i>	3 (4)	2***	5 (4)
<i>Coagulase negative Staphylococci</i>	3****	2	5
<i>Enterobacter</i>	1	0	1
<i>Corynebacterium</i>	0	2	2
<i>E. Coli</i>	0	1	1
Negative	10	10	20

* PRSP 1 例, PISP 2 例含む, ** PISP 2 例含む, *** MRSA 1 例含む, **** β -lactamase (+) 1 例含む. ( ) 内は複数検出菌を認めた例数を示す.

21 例 (80.8%) で菌消失であり, 4 例で菌交代を生じ, 1 例で菌不変であった. AZM に対する耐性を有する菌は 13 例にみられた. その内訳は *Streptococcus pneumoniae* が 8 例 (PRSP 1 例, PISP 3 例含む) で, *Coagulase negative Staphylococci* が 2 例 (β -lactamase (+) 1 例含む), MRSA 1 例, *Enterobacter aerogenes* 1 例, *E. coli* 1 例であった. この 13 例の 2 週間後の細菌検査では *Coagulase negative Staphylococci* 検出例のみ菌不変であり, そのほかはすべて菌消失であった.

初診時, 鼻 X 線による罹患洞では 45 例が上顎洞, 36 例が篩骨洞 (重複含む) であった. 鼻 X 線による AZM 投与前後の評価が可能であったのは Group A 17 例, Group B 19 例で, 両群の鼻 X 線による陰影改善度に有意差は認めなかった (Mann-Whitney 検定) (図 2).

AZM 併用薬剤は, Group A でカルボシステインが 15 例に, ベタメタゾン・d- マレイン酸クロルフェニラミンが 10 例 (重複含む) に投与され, Group B ではカルボシステインが 19 例に, ベタメタゾン・d- マレイン酸クロルフェニラミンが 12 例 (重複含む) に投与されていた. 上顎洞穿刺を行った症例はみられなかった.

なお, 今回の検討中に副作用などの有害事象の発生はみられなかった. 実際の症例を供覧する.

症例 1: 26 歳女性. 10 日前に感冒様症状あるも特に治療せず, 3 日前から膿性鼻漏が出現, 1 日前から頭痛もみられたため兵庫医科大学耳鼻咽喉科を受診した. 家族歴, 既往歴に特記すべきことはない. 初診時鼻内所見では, 右中鼻道に膿性分泌物を認め鼻粘膜は中程度腫脹し, 左鼻内には少量の粘性分泌物を認めた. 鼻単純 X 線では, 右上顎洞に中程度陰影, 左上顎洞に軽度陰影を認めた (図 3 左). 急性副鼻腔炎と診断し, 初診時から AZM 1 日 1 回 500 mg を 3 日間, カルボシステイン 1500 mg 1 日 3 回 2 週間経口投与した. 2 週間後の鼻内所見は, 両側鼻汁は消失し, 鼻粘膜腫脹も軽快していた. また 2 週間後の鼻 X 線所見では両側上顎洞陰影は消失していた (図 3 右). 初診時に行った細菌学的検査では, *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP) (AZM resistant) を認めたが, 2 週間後の右中鼻道粘液の細菌検査では菌消失であった.

症例 2: 70 歳男性. 2 週間前から両側粘性鼻漏が出現し徐々に増悪傾向にあり後鼻漏も自覚するようになったため, 兵庫医科大学耳鼻咽喉科を受診した. 家族歴, 既往歴に特記すべきことはない. 初診時鼻内所見では, 両側中鼻道に膿粘性分泌物を認め, 鼻単純 X 線では両側上

図3 症例1. 26歳女性. 鼻X線所見
両側上顎洞陰影は著明に改善している.

図4 症例2. 70歳男性. 鼻X線所見
両側上顎洞, 篩骨洞の陰影が著明に改善している.

顎洞・篩骨洞に中程度陰影を認めた(図4左). 両側急性副鼻腔炎と診断し, 初診時から, AZM 500 mg を1日1回3日間投与し, さらに1週間後同量のAZMを経口投与した. なお, 初診時からカルボシステイン 1500 mg を1日3回2週間経口投与した. 2週間後の鼻内所見では, 両側

鼻汁を認めず自覚症状も消失していた. 2週間後の鼻X線ではすべての副鼻腔で陰影が消失していた(図4右). 初診時の中鼻道分泌物の細菌検査では, *Moraxella catarrharis* β -lactamase (+) (AZM sensitive) が検出されたが, 2週間後の検査では, 菌消失であった.

考 察

AZM は経口投与後、腸管から吸収されたのち、食細胞・マクロファージに取り込まれ細胞質内のライソゾーム中に高濃度に蓄えられる。その後病変部に誘導された食細胞・マクロファージが細菌を貪食する際に、局所においてより有効に細菌に対して効果を示すとされる。また組織内の半減期が長く短期間での投与で有効な効果が期待できる^{1)~3)}。本研究において中鼻道からの検出菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が多く、従来の報告⁴⁾⁷⁾と同様の傾向であった。今回 51 例中 13 例 (25.5%) に AZM 耐性菌がみられ、多くは *Streptococcus pneumoniae* であった (13 例中 8 例 (61.5%))。しかし AZM 耐性を示した細菌に対する効果は高く (13 例中 12 例で菌消失)、PRSP・PISP 検出例全例に対しても有効であった (症例 1)。これは *in vitro* で耐性を示していても、AZM が感染病巣で高濃度に作用したことを示すものと考ええる。Karma ら³⁾ は AZM 500 mg の単回投与でも上顎洞粘膜において長期間にわたり AZM 濃度を維持するとしている。症例 2 では *Moraxella catarrhalis* β -lactamase (+) であったが、AZM に対しては感受性があり早期に症状の軽快をみた。

マクロライド系抗菌剤は、副鼻腔炎治療として少量長期投与が行われているが、マクロライド系抗菌剤に対する耐性を有する *Streptococcus pneumoniae* の遺伝子変異の研究も進められている⁸⁾。急性中耳炎罹患児での報告ではあるが、上咽頭からの *Streptococcus pneumoniae* の約 70% に薬剤耐性に関する遺伝子 (*mefE*, *ermAM* 遺伝子) が発現しているとの報告がある⁹⁾。AZM はマクロライド系抗菌剤に分類されるが、AZM は組織でのマクロファージなどによる高濃度の薬剤暴露を細菌に対して行えるため耐性菌に対する有用性も高いのではないかと考える。

AZM 1 回投与群 (500 mg $\times$ 3 日) と 2 回投与群 (500 mg $\times$ 3 日 $\times$ 1 回) の臨床効果を比較検討したが、1 回投与群 (Group A) で 85.2%、2 回投与群 (Group B) で 88% の症例に有用であり、両群間に有効率の有意差は認めなかった。これらの有効率は、坂本⁴⁾、馬場ら⁵⁾の報告とほぼ同様な成績であった。臨床薬物治療学大系・臨床薬効評価⁶⁾では、抗生剤単独投与での検討が推奨されているが、なるべく早期の症状緩和を考慮し、本研究では他の抗生剤以外の併用薬剤の規制を行わなかった。ただし、1 回投与群 (Group A) と 2 回投与群 (Group B) 間に併用薬剤使用に大きな差はなかったと考えている。

本研究のように、異なる AZM 投与方法の治療成績についての報告は今までなく、一般臨床医にとって、AZM が 3 日間のみ投与ではたして有効なのかと危惧される場合もあろうかと思われるが、今回の急性副鼻腔炎に対する臨床効果においては 1 回 (3 日間) の投与で十分な効果を認めており、AZM の使用方法としては現行の使用法でよいと思われた。今回の対象症例のほとんどは初診時以降 1 週間、2 週間のみの来院で経過観察しており、本薬剤による患者の通院負担も軽減する可能性もあると思われた。

急性副鼻腔炎に対して第一選択剤としてペニシリン系薬剤が推奨される¹⁰⁾。ところが *Streptococcus pneumoniae* では PR (I) SP の検出頻度が増加しており⁷⁾、*Haemophilus influenzae* でも β -lactamase non-producing *Haemophilus influenzae* (BLNAR) が問題となっている。いままでの抗生剤の選択・使用方法を十分反省する必要があると考えるが、ペニシリン無効例などの成人の急性副鼻腔炎に対する治療薬の一つとして AZM の有用性が期待できると思われる。

ま と め

急性副鼻腔炎に対する AZM の臨床効果を検討した。3 日間 1 回投与群と 3 日間 2 回投与 (1 週間の間隔をあける) 群では、有効率に有意差がなく、1 回投与で十分な臨床効果が得られた。また、AZM 耐性であった菌に対しても有効であったことは、AZM の病巣への移行が優れていることを示唆するものと考えられ、成人の急性副鼻腔炎に対して有用であった。

参考文献

- 1) Founds G, Shepard RM and Johnson RB: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue. J Antimicrob Chemother 25 Suppl A: 73 ~ 82, 1990.
- 2) Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, et al.: Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. Eur Respir J 3: 886 ~ 890, 1990.
- 3) Karma P, Pukander J and Penttilä M: Azithromycin concentrations in sputum fluid and mucosa after oral administration. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10: 856 ~ 859, 1991.
- 4) 坂本 徹: 急性副鼻腔炎に対するアジスロマイシンの臨床効果. 感染と抗菌薬 6: 227 ~ 232, 2003.
- 5) 馬場駿吉, 宮本直哉, 海野徳二, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Azithromycin の基礎的ならびに臨床的検討. 耳

鼻 41 : 946 ~ 963, 1995.

- 6) 馬場駿吉 : 4 臨床薬効評価. 臨床薬物治療学大系 (中島光好編). 320 ~ 332 頁, 株式会社情報開発研究所, 東京, 1987.
- 7) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他 : 第 2 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌 18 : 48 ~ 63, 2000.
- 8) 紺野昌俊, 生方公子 : β -ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構. 改訂一ペニシリン耐性肺炎球菌. 108 ~ 110 頁, 協和企画通信, 東京, 1999.
- 9) 山中 昇 : 耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン (1) 総

論. 化学療法の領域 18 : 62 ~ 68, 2002.

- 10) 原渕保明, 林 達哉 : 耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン (3) 諸外国におけるガイドライン. 化学療法の領域 18 : 80 ~ 94, 2002.

原稿受付 : 平成16年 3 月 2 日

原稿採択 : 平成16年 4 月30日

別刷請求先 : 深澤啓二郎

〒663-8501 西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室