小児および成人の慢性副鼻腔炎に対する保存的治療

——エリスロマイシン及びその誘導体の効果——

広島大学耳鼻咽喉科

夜 陣 紘 治 小 野 邦 彦

益 田 慎 平 川 勝 洋

県立安芸津病院

串 田 伸 一

Clinical effects of erythromycin derivatives on patients with chronic paranasal sinusitis.

Koji Yajin, Kunihiko Ono, Shin Masuda, Katsuhiro Hirakawa
and Shin-ichi Kushida*

Department of Otorhinolaryngology, School of medicine Hiroshima University, Hiroshima

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima prefectural Akitsu Hospital, Akitsu*

We investigated the clinical effects of long term therapy of the Erythromycin derivatives, Erythromycin (EM), Clarithromycin (CAM) and Roxithromycin (RXM), for chronic paranasal sinusitis. Seventy-one children (younger than 15 years old) and 87 adults (older than 16) were divided in 2 groups based on the presence or absence of nasal allergy.

The patients without nasal allergy were divided into the following 3 groups; group-A was treated with EM derivative alone, group-B with EM derivative and S-carboxyl methyl cystein (SCMC) and group-C with SCMC alone. Patients with nasal allergy were treated with anti-allergic agent and EM derivative (group-D) or with EM derivative only (group-E).

Each EM derivative was administered at half the level of the normal doses and each antiallergic agent was given at the normal doses every day for 12 weeks.

The following results were obtained;

1) The improvement rates of symptoms and rhinoscopic findings were 60% (group-A) and 75% (group-B) in children and 60% (group-A) and 52.9% (group-B) in adults respectively. No significant difference in clinical effects was observed between children and adults in groups A and B.

2) In group-E, improvement rates were 44.4% in children and 100% in adults, a result that showed significant difference.

In 26 children with chronic sinusitis intermittently treated by the administration of EM or CAM for more than 2 years, 5 (63%) out of 8 patients with no nasal allergy showed improvement of symptoms after 4 month-treatment.

While improvement was observed in 15 (83%) out of 18 patients with nasal allergy after 8 month-treatment.

No remarkable side effects were noted in any group.

Key words : 慢性副鼻腔炎, 小児, 成人, 14 員環系マクロライド

はじめに

近年, 小児の慢性副鼻腔炎は昭和 40 年以前の有病率に比して激減しているといわれるが, 我々¹⁾²⁾の学童, 生徒の学校検診結果によれば 15 年前と本年の有病率は 2.8%と 3.2%であり, ここ 15 年間は横這い状態である。一方高齢化社会といわれる今日, 60 歳以上の高齢者の慢性副鼻腔炎の外來患者に占める率も, 飯沼³⁾によれば必ずしも上昇しているとはいえないが, 約 2%であると報告している。すなわち, 慢性副鼻腔炎は減少したとはいえ, 依然として我々耳鼻科医の重要な対象疾患のひとつである。

慢性副鼻腔炎に対する治療は保存的治療から手術的治療まで種々あるが, 近年, 14 員環系マクロライド(以下, マクロライドと略す)の少量長期投与による有効性を認める報告⁴⁾⁵⁾⁶⁾が多くなされている。しかし, 小児と成人の慢性副鼻腔炎に対するマクロライドの効果の比較や投与期間の検討は未だ多いとはいえない。我々はこの点に関して検討を試み, 若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対 象

広島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科および関連施設を初診した小児(4~15 歳)と成人(16 歳以上)で問診および諸検査(自覚症状, 他覚所見, サッカリンテスト, X線検査, 鼻汁中好中球数・好酸球数, アレルゲン皮内反応検査, RAST)を行って, 慢性副鼻腔炎と診断した症例を対象とした。但し, 治療開始前 2 週間に急性増悪を認めた症例や, 手術的治療の既往のある症例は除外した。鼻汁中好酸球数, アレルゲン皮内反応検査, RAST の内, 2 つ以上の検査で陽性を示したものをアレルギー性鼻炎合併例(以下, 鼻ア合併例と略す)とし, 陰性の場合は慢性副鼻腔炎単独例(以下, 単独例と略す)として, 表 1 に示す如く, 単独例には 3 組の投与方法, 鼻ア合併例には 2 組の投与方法の組み合わせで比較検討した。

2. 投与薬剤および方法

表 1 投与薬剤の組み合わせ

慢性副鼻腔炎単独例

- A 群 : マクロライドのみ
- B 群 : マクロライド + S CMC
- C 群 : S CMC のみ

アレルギー性鼻炎合併例

- D 群 : 抗アレルギー剤のみ
- E 群 : マクロライド + 抗アレルギー剤

投与するマクロライドは成人にはエリスロマイシン(EM), ロキシシロマイシン(RXM), クラリスロマイシン(CAM)の内のいずれかを常用量の 1/2, すなわち, EM は 400~600mg/日, RXM は 150mg/日, CAM は 200mg/日とし, 小児には CAM50mg/日または EM200~300mg/日のいずれかを投与することとした。

単独例に対しては, A 群: マクロライド単独投与, B 群: マクロライド + S-カルボキシメチルシステイン・SCMC (成人には 1 日 6 錠, 小児には 30mg/kg を投与)の併用投与, C 群: SCMC 単独投与の 3 群の投与方法とした。

一方, 鼻ア合併例に対しては, D 群: 抗アレルギー剤単独投与, E 群: マクロライド + 抗アレルギー剤の併用投与の 2 群の投与方法に分けて薬剤の効果を比較した。

抗アレルギー剤は小児および成人に適応のある薬剤を選択することとし, 常用量を投与することとした。但し, マクロライドとの併用が禁忌とされている薬剤は投与しないこととした。

各投与群の決定は, 単独例, 鼻ア合併例いずれもできるだけ無作為に投与することとした。投与期間は最短 12 週間とした。

点鼻薬や他の薬剤は併用しないこととし, 鼻処置, ネブライザー療法は 2 週間に一度, 来院時に必要なら行うこととした。

3. 臨床症状の評価

表2 評価する自覚症状と他覚所見

自覚症状

鼻汁量 (0. なし	1. 少量	2. 中等量	3. 多量)
後鼻漏 (0. なし	1. 時々ある	2. よくある	3. 常にある)
鼻閉 (0. なし	1. 鼻閉を感じるが口呼吸はない	2. 時々口呼吸	3. 常に口呼吸)
頭重・頭痛 (0. なし	1. 時々ある	2. よくある	3. 常にある)
嗅覚障害 (0. なし	1. ほぼ正常	2. 少し臭いがある	3. 全く臭わない)
くしゃみ (0. 0回	1. 4回以下	2. 5回～9回	3. 10回以上)

他覚所見

鼻ポリープ (0. なし	1. 中鼻道にわずか	2. 中鼻道に充満	3. 鼻内に充満)
甲介粘膜腫脹 (0. なし	1. 中甲介中央まで見える	2. 中甲介はなんとか見える	3. 中甲介見えず)
鼻汁性状 (0. 漿液性またはなし	1. 粘性	2. 粘膿性	3. 膿性)
後鼻漏 (0. なし	1. 軽度	2. 中等度	3. 多量)

評価する自覚症状、他覚所見は表2の如く、それぞれ4段階に分類して、投与前、投与後2週目、4週目、6週目、8週目、10週目、12週目に評価した。

諸家⁵⁾⁷⁾の判定法に従って、上記各自覚症状、他覚所見の項目毎の変化を下記の基準に従って効果判定した。

著効: 3→0, 2→0, 有効: 3→1, 1→0, やや有効: 3→2, 2→1, 無効: 変化のないもの, 悪化: 投与後、数値が上昇したもの。

効果判定後、各判定項目に著効4点、有効3点、やや有効2点、無効1点、悪化-5点を与え、自覚症状、他覚所見の効果判定得点X(=各項目の点数の総和÷項目数)を求めた。

自覚症状、他覚所見の効果判定は $X \geq 3$: 著効, $2 < X < 3$: 有効, $1 < X \leq 2$: やや有効, $0 < X \leq 1$: 無効, $X \leq 0$: 悪化とした。

得られた自覚症状、他覚所見の判定結果を図1の基

準に従って総合的に効果判定した。

4. X線所見の効果判定

ウオータース法、後頭前頭法または冠状断CTにより、治療前後の上顎洞、篩骨洞の陰影の状態を4段階(3: 完全陰影, 2: 1と3の中間, 1: 軽度の部分陰影, 0: 陰影なし)に評価した。さらに治療前後のX線所見を以下の基準により効果判定を行った。

各洞の判定区分は、著明改善: 3→0, 2→0, 改善: 3→1, 1→0, 軽度改善: 3→2, 2→1, 不変: 変化のないもの, 悪化: 投与後、数値が上昇したものとした。

得られた上顎洞と篩骨洞の各々の陰影の改善状態を図1と同様の方法で総合的に効果判定を行い、著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化とした。改善率は(著明改善+改善)÷症例数×100とした。

背景因子の分析

平均罹病期間は小児で10カ月、成人で43カ月であった。

総症例数は表3の如く158例で、この内、小児71名、成人87名であった。副鼻腔炎単独例は小児で34名、成人で65名であり、鼻ア合併例は小児で37名(52.1%)、成人で22名(25.3%)であった。また、12週まで各薬剤を投与できた症例数は表3の()に示す如くで、薬剤の効果の比較についてはこの症例数で検討した。

年齢構成は図2に示す如くである。

初診時自覚症状、他覚所見の有症状率、有所見率は

他	自	著効	有効	やや有効	不変	悪化
著効		■	■	■	■	■
有効		■	■	■	■	■
やや有効		■	■	■	■	■
不変		■	■	■	■	■
悪化		■	■	■	■	■

■ 著効 ■ 有効 ■ やや有効 ■ 不変 ■ 悪化

図1 総合効果判定基準

表3 総症例数

	小 児	成 人
副 鼻 腔 炎 単 独 例	34名 (25)	65名 (53)
アレルギー・鼻炎合併例	37名 (22)	22名 (8)
計	71名 (47)	87名 (61)

() は薬剤を12週間投与できた症例数

図2 年齢分布

表4 初診時の自覚症状と他覚所見

自 覚 症 状

	小 児	成 人
鼻 汁	68名 (95.8%)	83名 (95.4%)
後 鼻 漏	45名 (63.4%)	78名 (89.7%)
鼻 閉	59名 (83.1%)	76名 (87.3%)
頭重・頭痛	15名 (21.1%)	47名 (54.0%)
嗅 覚 障 害	6名 (8.5%)	39名 (44.9%)

他 覚 所 見

	小 児	成 人
鼻 茸	2名 (2.8%)	24名 (27.6%)
甲介粘膜腫脹	62名 (87.3%)	73名 (83.9%)
鼻 汁	67名 (94.4%)	83名 (95.4%)
後 鼻 漏	49名 (69.0%)	68名 (78.2%)

表4に示した。小児の自覚症状において嗅覚障害、頭重・頭痛が少なく、他覚所見で鼻茸を認める率が低かつ

図3 投与したマクロライド別の総合効果

図4 投与した抗アレルギー剤別の総合効果

たが、その他の症状、所見では、小児、成人に差は認めなかった。

図3、4は、投与したマクロライドおよび抗アレルギー剤の効果を示したものであるが、小児、成人いずれも、どの薬剤の有効率にも有意差は認めなかった。ここで有効率とは(著効例+有効例)÷全症例×100とした。

投与群別の症例数は表5に示す如くであるが、成人の鼻A合併例に対する抗アレルギー剤のみの投与のD群は該当例がなかった。

結 果

1. 自覚症状に対する効果(図5)

自覚症状に関しては、いずれの症状も小児と成人において有効率に有意差はなく、同程度の効果がみられた。

2. 他覚所見に対する効果(図6)

他覚所見に関しても鼻茸を除けば、いずれも小児と

表5 群別症例数

	小 児	成 人
A	11名 (5)	13名 (10)
B	29名 (20)	54名 (34)
C	3名 (0)	10名 (9)
D	7名 (4)	0名 (0)
E	21名 (18)	10名 (8)
総 計	71名 (47)	87名 (61)

() は薬剤を12週間投与できた症例数

図5 自覚症状の有効率

図6 他覚所見の有効率

成人で有意差は認められなかった。鼻茸に関しては成人では1例ではあるが著効を示し、有効率は16%であったが、小児では明らかな効果は認められなかった。

3. X線所見の改善率

小児の単独例での改善率は42%,鼻ア合併例で50%であった。一方、成人の単独例では21%,鼻ア合併例で80%の改善率であった。

4. 単独例に対する効果

イ. 小児に対する効果 (図7)

図7 小児の慢性副鼻腔炎単独例に対する有効率

小児では12週間SCMCのみを投与したC群症例がなかったのでA群とB群での比較をした。

A群では、有効率は4週で20%,8週で40%と週を追う毎に高くなり、12週では60%の有効率であった。

B群でも、A群と同様に週を追う毎に有効率は高くなり、12週投与時では75%の有効率であった。A群に比して有効率は高かったが、有意差は認めなかった。

ロ. 成人に対する効果 (図8)

成人でも、A群、B群ともに小児と同様に週を追う毎に有効率は高くなり、A群では12週では60%,B群では52.9%,C群では44.4%であったが3群いずれにも有意差は認めなかった。SCMC単独投与でも著効例がみられたことは注目されるが、逆に12週でも不変例がなおみられることは、A、B群で不変例がみられなくなるのとは対称的であった。

5. 鼻ア合併例に対する効果

イ. 小児に対する効果 (図9)

抗アレルギー剤のみを投与したD群では、4週、8週では25%,0%と有効率は大変低いが、12週投与により、50%の有効率を示した。

一方、マクロライドとの併用投与によるE群でも4週、8週の有効率は低く、12週の有効率は44.4%であった。D、E群の12週での有効率に有意差は認めなかった。

図8 成人の慢性副鼻腔炎単独例に対する有効率

ロ. 成人に対する効果 (図10)

成人では12週間抗アレルギー剤のみを投与した症例数はなかったため、E群のみで検討した。

小児に比して、8週で75%、12週で100%と極めて高い有効率を示し、カイ自乗検定で8週、12週ともに小児に対して有意差を認めた。(P<0.05)。

図11は、投与4週目で不変または悪化した症例のその後の治療効果を示したものであるが、少数例を除いて小児、成人ともに改善傾向を示し、小児では10例中4例が、また成人では3例全てが12週で著効に移行した。

考 察

EM少量長期投与の有効性がびまん性汎細気管支炎に関して工藤ら⁸⁾により報告されて以来、慢性副鼻腔炎についてもEMもしくはEM誘導体であるRXM、CAMなどの14員環系マクロライドの少量長

図9 小児のアレルギー性鼻炎合併例に対する有効率

図10 成人のアレルギー性鼻炎合併例に対する有効率

期投与療法の有効性が認められ、治療として定着しつつある感がある。

14員環系マクロライドの作用機序としては、1) 粘液過剰分泌の抑制⁹⁾、2) 好中球の活性化¹⁰⁾、3) リンパ球分化能の上昇^{11),12)}、4) マクロファージに対する作用¹³⁾、5) バイオフィルム産生の抑制¹⁴⁾などが報告され、これらの作用を期待して慢性副鼻腔炎に対するマクロライドの少量長期投与療法が行われ、多くの報告^{15),16),17)}がなされつつある。しかし、小児と成人の比較や、投与期間についての検討は未だあまり多いとはいえず、今回、我々はこの点に関して検討を試みた。

E 群：マクロライド+抗アレルギー剤

図 11 同一症例での効果の変化

洲崎ら⁴⁾は、EM 少量長期投与で小児と成人を比較して、自覚症状、他覚所見ともに成人の改善率が小児に比して有意に高い結果を得、小児で改善率が低い理由として、小児慢性副鼻腔炎は自然治癒率が高いという反面、鼻腺が多く、アデノイドによる換気障害や分泌排泄障害がおこりやすく、I 型アレルギーの合併が多いことを挙げている。また、嶽ら⁶⁾は、小児でも低年齢者ほど有効率が高く、高学年になると有効率は低下していると報告している。我々の検討では、小児、成人ともに有効率が高かったのは後鼻漏、鼻閉、鼻汁の順であったがともに同程度の有効率を示し、小児と成人で有意差は認められなかった。唯、成人の鼻茸に対しては著効、有効例が認められたのに対し、小児では、症例数が少ないこともあるが、効果は認められなかった。

アレルギー性鼻炎の合併は小児で 52%、成人で 25% の合併率であり、小児に高い合併率を認めた。これを

考慮して今回の検討ではアレルギー性鼻炎非合併例と合併例に分け、且つ投与薬剤別に小児と成人の比較を行ったが、単独例に関しては、小児の A 群 (マクロライドのみ) では 4, 8, 12 週目でそれぞれ 20%, 40%, 60% の、B 群 (マクロライド+SCMC) では 20%, 45%, 75% の有効率であり、ともに週を追う毎に有効率は高くなったが、12 週投与時では A・B 群間に有意差を認めなかった。

一方、成人でも同様に週を追う毎に有効率は高くなったが A 群 60%、B 群 52.9% と両群間に有意差はなく、C 群 (SCMC) でも 44.4% の有効率を示すことがわかった。

マクロライド単独の A 群では小児、成人ともに 60% の有効率で差はなかったが、症例数が最も多かった B 群と比較してみると、小児は 75%、成人は 52.9% と有意差はみられないものの小児の方が高い有効率を示し、小児の単独例でマクロライドと SCMC 併用投与に対する反応性が良いと考えられた。

一方、成人では、12 週投与で最高 60% の有効率であり、小児に比してやや反応性は弱いといえるが、12 週以上の長期投与での効果については今後更に検討が必要と思われる。

次に、鼻ア合併例を E 群 (マクロライド+抗アレルギー剤) で比較してみると、小児では 8 週、12 週の有効率が 27.8%, 44.4% と低いものに対して、成人では 75%, 100% と有意に高い有効率を示した。これは、成人の単独例の有効率が低かったのとは好対称であった。

また、今回、鼻ア合併例に対して、D 群と E 群に分けて比較を試みたのは、近年アレルギー性鼻炎を合併した慢性副鼻腔炎の症例が増加していることを考慮したからであるが、成人では 12 週間投与を続けた D 群の症例がなかったため、抗アレルギー剤とマクロライドの単独効果や相乗効果については結論し得なかった。

また、小児における鼻ア合併例の薬剤に対する反応性が 12 週投与ではなお低いことを示す結果であったが、これが小児のアレルギー性鼻炎合併例に対する治療の限界なのか、あるいは更に長期投与すれば成人と同程度の有効率が得られるか否かについては、今後、より長期の投与を行って検討する必要がある。しかし、この点に関しては、副作用、臨床検査値異常の発生の有無や、菌交代の問題^{4), 18)}など注意を払う必要のある

表6 長期観察例の小児慢性副鼻腔炎の効果

	副鼻腔炎単独 (N=8)	アレルギー性鼻炎合併 (N=18)
--	-----------------	----------------------

治療効果

改 善	5 (63%)	15 (83%)
不 変	3 (38%)	2 (11%)
判定不能	0	1

投与期間

改 善 例	4 カ月	8 カ月
不 変 例	13カ月	24カ月

点が多々ある。しかし、図11に示す如く、投与初期には薬剤に対する反応が無かったり、かえって悪化する症例でも投与を継続していると改善傾向を示す症例がある。我々はこの点に関して、過去2年以上にわたって長期の治療および経過観察を行っている26例の小児(15歳以下)慢性副鼻腔炎症例について、その治療結果を検討してみた(表6)。判定基準は自覚症状と他覚所見およびX線所見により、臨床症状の評価およびX線所見の効果判定の項で述べたのと同様の判定規準に準拠している。

これらの症例の平均年齢は6.8歳で、投与したマクロライドはEMとCAMであり、常用量の1/2の投与量を、また鼻ア合併例に併用投与した抗アレルギー剤は常用量を投与している。慢性副鼻腔炎単独の8症例では63%が改善し、その際の平均投与期間は4カ月であった。すなわち、先に述べた12週投与の有効率とほぼ同様の改善率であり、小児の単独例に対するマクロライドの治療は12週投与でも4カ月投与でも約60%の有効率ないし改善率といえることができるのではないかと考えられる。一方、アレルギー性鼻炎合併例では、18例中15例(83%)が改善しているが、この改善に要した平均投与期間は8カ月であった。

限られた少数例なので、結論づけることは勿論できないが、12週では有効率が低かった小児アレルギー性鼻炎合併の慢性副鼻腔炎でも8カ月という長期の投与では、より高い効果が得られることを示唆するものと思われる。

慢性副鼻腔炎に対するマクロライドの少量長期投与の有効性について言及された報告は多いが、長期投与

による副作用の問題、再発例の対応、マクロライド無効例の検討、アレルギー性鼻炎合併例に対する抗アレルギー剤併用の問題など今後なお多くの点について検討する必要があると思われる。

ま と め

1. 問診および諸検査により慢性副鼻腔炎と診断した小児(4歳~15歳)71例と成人(16歳以上)87症例について、単独例と鼻ア合併例に分けて、14員環系マクロライドの少量長期投与の効果を比較、検討した。

単独例についてはA群(マクロライド単独投与群)、B群(マクロライドとSCMC併用投与群)、C群(SCMC単独投与群)の3群に分けて効果を検討し、鼻ア合併例については、D群(抗アレルギー剤単独投与群)とE群(マクロライドと抗アレルギー剤の併用投与群)の2群に分けて効果を検討した。

2. 自覚症状、他覚所見に関しては、小児と成人でマクロライドの効果に有意差を認める項目はなく、ともにほぼ同様の有効率であった。

3. X線所見の改善率は単独例では、小児は42%、成人で21%、鼻ア合併例では小児50%、成人80%であった。

4. 単独例では、小児の最終投与時の有効率はA群60%、B群75.0%であり、成人ではA群60%、B群52.9%、C群44.4%であった。小児と成人で各群ともに有意差は認めなかった。なお、小児では12週間投与を行ったC群の症例はなかった。

5. 鼻ア合併例では、小児の12週投与時の有効率はD群50%、E群44.4%であったが、成人では100%であり、小児に比して有意に高い有効率を示した。

6. 小児慢性副鼻腔炎に対して少量長期投与療法を2年間以上行っている26例の検討では、単独例(8例)では平均4カ月のマクロライド単独投与で63%の改善率であったが、鼻ア合併例(18例)では平均8カ月のマクロライドと抗アレルギー剤の併用投与で83%の改善率であった。小児鼻ア合併例では12週間の投薬では効果はなお不十分で、より長期の投与で改善率はなお高くなることが期待された。

7. 明らかな副作用は認めなかった。

本論文の要旨は第34回日本鼻科学会学術講演会シンポジウム「小児および成人における鼻副鼻腔炎の病態とその治療」において講演した。

参考文献

- 1) 夜陣紘治, 原田康夫, 杉本嘉朗, 他: 慢性副鼻腔炎の有病率について. 耳鼻臨床 74: 2082-2095, 1981.
- 2) 竹野幸夫, 夜陣紘治: 小児慢性副鼻腔炎の疫学的変遷と病態の変化. 小児耳鼻咽喉科 16: 1996. 投稿中
- 3) 飯沼壽孝, 夜陣紘治: 高齢者の副鼻腔炎の取り扱い. 日耳鼻 97: 2044-2048, 1994.
- 4) 洲崎春海, 菊地 茂: 慢性副鼻腔炎—エリスロマイシンの少量長期投与療法—. JOHNS 8: 1603-1608, 1992.
- 5) 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, 1992.
- 6) 嶽 良博, 川口隆明: 小児鼻副鼻腔炎に対するEM少量投与法. 耳鼻臨床 86: 603-308, 1993.
- 7) 増田佐和子, 間島雄一, 平田圭甫, 他: L-システインの慢性副鼻腔炎に対する効果. 耳鼻臨床 82: 625-633, 1989.
- 8) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 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の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22 (増): 254, 1984.
- 9) Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. Am Rev Respir Dis 141: 72-78, 1990.
- 10) 諏訪義章, 八鍬 直, 中村秀範, 他: いわゆるびまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与療法—投与前後の末梢白血球機能の検討—. 日胸疾会誌 26: 1284-1290, 1988.
- 11) Van Rensburg CEJ, Anderson A, Joone G, et al: Effect of erythromycin on cellular and humoral immune functions in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother 8: 467-474, 1981.
- 12) Anderson R, Van Rensburg CEJ and Eftychis H.: 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 10: 409-417, 1982.
- 13) 片平潤一, 清水喜八郎: エリスロマイシンはなぜ効くのか 5. マクロファージ単球系への作用, エリスロマイシンなど14員環系マクロライド剤のマクロファージ系前駆細胞増殖刺激作用. Therapeutic Res 11: 561-563, 1990.
- 14) 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美, 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—. 感染症学雑誌 66: 1454-1461, 1992.
- 15) 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.
- 16) 菊地 茂, 山嵜達也, 洲崎春海, 他: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与—第2報—. 耳鼻臨床 85: 1245-1252, 1992.
- 17) 高北晋一, 北村溥之, 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.
- 18) 木村貴昭, 保富宗城, 山中 昇: EM少量長期投与における菌交代について. 日耳鼻感染症研究会誌 12: 5-8, 1994.

(1995年12月25日受稿, 1996年1月17日受理)