耳展　46：補1；51～56，2003

第26回日本医用エアロゾル研究会記録

会　期：2002年9月7日（土）
会　場：ホテルグランビィア広島

会長　夜陣紘治
広島大学大学院医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

1.　ステロイド吸入療法が原因と考えられた喉頭アスペルギルス症の一例

久行敦士，今井勝崇，石野岳志，竹野幸夫，夜陣紘治（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

このたび我々は，ステロイド吸入療法が原因と考えられた比較的まれと思われる喉頭のアスペルギルスの一例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。患者は83歳女性で，主訴は嗄声である。気管支喘息の治療目的にて，ステロイド吸入剤を長期間にわたり使用していた。喉頭の結節状病変を認めたため，生検を施行したところアスペルギルスであった。ファンギゾンシロップにて病変は消失し，嗄声は軽快している。喉頭アスペルギルスは視診上悪性腫瘍と類似している場合があり，また病理学的に真菌が証明されない場合はHE染色のほかにPAS染色やGrocott染色が必要な場合がある。

2.　鼻アレルギー患者の副鼻腔陰影に対するFluticasone Propionate（FP）の効果について

—臨床症状と冠状断CTによる評価の試み—

長田理加，竹野幸夫，平田　思，夜陣紘治（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

わが国では近年，鼻アレルギー患者の増加に伴い，副鼻腔炎においてもアレルギーが病状を修飾している可能性が指摘されつつあり，鼻アレルギーと慢性副鼻腔炎は密接な関連性があると考えられている。過去においては我々は，鼻アレルギー患者の35.7%に副鼻腔陰影を認めていることを報告した。しかし，鼻アレルギーが副鼻腔炎の病態にどのように関与しているのかについては，不明な点が依然として多い。今回我々は，鼻アレルギーに伴う副鼻腔陰影に対して，ステロイド点鼻薬による定型的な投与により，果たして治療的interventionが可能かどうか検討してみた。すわなち，ハウスダスト鼻アレルギー患者に対し，Fluticasone propionate点鼻液（以下FPと略す）を12週投与し，鼻症状の変化を検討するとともに冠状断CTを用いて，投与前後における固有鼻腔と副鼻腔の画像上の陰影変化を定量的に評価した。さらにこのデータをもとに，それぞれの臨床背景，重症度，陰影の部位並びにosteomeatal complex閉塞の有無と関連性について考察した。

現在までの症例検討では，鼻アレルギーの症状は全例で改善した一方，副鼻腔陰影の変化には個人差がしばしば観察された。しかしながら，鼻アレルギー患者に対する冠状断CTによる副鼻腔の精査は，微妙な洞粘膜肥厚の有無や篩骨漏斗を中心とした病変の解読に有用であり，画像診断の観点から両者の因果関

係を探索する良い道しるべとなりうると考えられた。

3.　神秘湯（Shen-bi-tang：SBT）吸入療法とアスピリン喘息への効果

西澤芳男（西沢クリニック，京都府立医科大附属脳・血管系老化研究センター病態病理，滋賀医科大学麻酔科学教室）

本号原著掲載

4.　吸入ステロイド薬使用後の口腔内付着薬物を除去する含嗽薬の検討

横田　稔（共立薬科大学臨床薬学講座，成田赤十字病院薬剤部），吉山友二，矢崎知子，菅家甫子（共立薬科大学臨床薬学講座），千代田健志，田中孝典，浦江明憲（医療法人相生会臨床薬理センター），新島眞文（成田赤十字病院呼吸器内科），内田勝正（成田赤十字病院薬剤部）

本号原著掲載

5.　トロンビンの気道上皮透過性に及ぼす影響

林　秀一郎，竹内万彦，岸岡睦子，間島雄一（三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

目的：トロンビンは，血管内皮の透過性を亢進させることは知られているが，気道上皮に与える影響は知られていない。また，トロンビンには，酵素としての働きのみではなく，レセプターを介した働きがあることが知られている。今回，トロンビンの気道上皮透過性に与える影響につき検討したので報告する。

方法：コンフルエントに培養したCalu-3細胞を用い，トロンビン及びTRAP（thrombin receptor activating peptied）の上皮膜抵抗，マンニトールの上皮透過性，及びイオンチャンネルブロッカーの膜抵抗に及ぼす影響を検討した。

結果：トロンビンおるいはTRAPの投与により膜抵抗は低下し，マンニトールの上皮透過性は亢進した。また，トロンビン投与による膜抵抗の低下は，イオンチャンネルブロッカーにより変化を受けなかった。

結論：トロンビンは，トロンビンレセプターを介して上皮透過性を更新する。

6.　粉末製剤を用いた高分子薬物の経鼻吸収の向上に関する検討

上嶋康秀，山本陽児，土肥雅彦（帝人株式会社製剤研究所）

本号原著掲載

7.　粉末製剤における薬物と基剤の相互作用の経鼻吸収に対する影響

上嶋康秀，山本陽児，土肥雅彦（帝人株式会社製剤研究所）

本号原著掲載

8.　上顎洞へのエアロゾル粒子の移行

間宮淑子（新城市民病院耳鼻咽喉科），内藤健晴（藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科），宮田　昌（県立愛知病院耳鼻咽喉科）

今日，感染型慢性副鼻腔炎の軽症化に伴い外科的療法の適応が減少している。また，外科的療法においてもminimum invasiveの概念からCaldwell-Luc法により内視鏡的に中鼻道および自然口を開大する術式

が普及しており，対孔造設の意義は希薄となってきた。一方，エアロゾル療法の有効性の一つに副鼻腔手術の後療法として，作成された対孔を経由して上顎洞内の消炎を目的とすることがあげられるが，それを基礎的に証明した報告は少ない。そこで今回我々は対孔作成・人工鼻腔モデル（高研社製・成人サイズソフトシリコン）を用いて，エアロゾル粒子の上顎洞移行について検討してみた。その結果，今回用いた3機種のエアロゾル発生装置（ジェット式ネブライザー2機種，超音波ネブライザー1機種）のいずれも対孔を造設することにより上顎洞へのエアロゾル粒子の沈着を増加させた。

9.　ベストロンネブライザー療法による鼻腔・上咽頭への効果について

斧山智美，保富宗城，藤原啓次，九鬼清典，山中　昇（和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室）

ベストロンネブライザー療法の効果についてネブライザー療法無しをコントロールとして比較検討を行った。同時に上咽頭に対する効果も検討し，興味有る結果を得たので報告する。対象は当院およびその関連病院を受診した急性鼻副鼻腔炎患児（1歳から13歳）54例である。ネブライザー療法は31例，ネブライザー非適応例は23例とした。鼻副鼻腔炎と上咽頭の菌検査を急性期，抗生剤治療後，ネブライザー療法後に行った。臨床的な評価は急性副鼻腔炎スコアリングシステムを開発し，臨床症状を頬部痛，鼻閉，発熱について，鼻咽腔所見は鼻漏の症状と量，後鼻漏の量について評価した。鼻ネブライザーによる効果判定では鼻副鼻腔に対する菌検査と臨床効果を含めた最終評価判定では治癒率が68%と満足できる結果となった。しかし，上咽頭では46%と高い値ではなかった。また，治療終了時に鼻咽腔に病原菌が認められ，鼻咽腔が病原菌のリザーバーとなる可能性が示唆された。上咽頭の治癒率が不十分であることから小児では鼻副鼻腔炎や中耳炎を再発する可能性が高く，治癒率を高めるためにベストロンネブライザーの回数及び濃度の設定の再検討が必要であると考えた。

シンポジウム

耳鼻咽喉科領域における局所療法の有用性

座長：古川　仅（金沢大学大学院）

耳（鼓室）処置の有用性とその評価

須納瀬 弘（古川市立病院，東北大学大学院）

近代の医学において最も重要な発展の一つに抗生剤の登場と普及があることは論をまたない。本邦においても医療環境の改善と医学知識の普及に加え，広域な抗菌スペクトルをもつ抗生剤が広く使用されるようになってから久しく，中耳領域においても感染性疾患による頭蓋内合併症など重篤な合併症を併発する頻度は激減し，慢性中耳炎などの慢性炎症性疾患の新規発生も減少することになった。

一方，本邦において常態化した安易かつ長期，大量の抗生剤使用は薬剤耐性菌の増加をもたらした。育児環境の変化などもあり，かつて院内感染で問題となった菌はもはや常在化し，現在ではMRSA，PRSPなどの耐性菌による炎症性疾患の増加が大きな問題となっている。中耳は耳鼻咽喉科において耐性化の影響が最も顕在化した領域であり，かつては容易に外来で管理することができた急性中耳炎などで炎症と耳

漏が遷延し，経口抗生剤の処方ではコントロールできずに入院加療を余儀なくされる症例が増加している。現在有効な点滴抗生剤が将来も有効と考えるのはあまりに楽観的であり，また，今後多くの抗生剤が登場することは開発コストの点からも期待し難い。

こうした状況のなかで，従来の抗生剤投与に頼った医療を見直し，投与量を極力減じつつ疾患を治癒に導く方策を探る重要性は増してきている。従来から行われている鼓膜切開や耳洗浄などの適切な局所処置は，適切に施行することによって補助的に働き抗生剤投与の有効性を高めるのみでなく，抗生剤ではコントロールし難い耐性菌による慢性炎症を根治し得る場合もある。中耳は複雑な構造と機能を持ち観察が難しいことから，本邦において局所治療に関与し得るのは専門的トレーニングをうけた耳鼻科医に限られ，我々が中耳感染症コントロールの将来に果たす役割は重大である。ここでは鼓膜切開の有用性，ブロー液（酢酸アルミニウム）の局所投与やピオクタニン耳洗浄の有効性などについて再検討したい。

上咽頭処置の有用性について―特に，上咽頭細菌叢に及ぼす影響―

伊藤真人，古川　仪（金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻　脳病態医学講座・感覚運動病態学耳鼻咽喉科学）

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）や，軽度耐性インフルエンザ菌（BLNAR）が近年急激に増加してきており，それに伴って遷延・反復する難治性急性中耳炎が増加している。さらには予後不良な髄膜炎や重症肺炎症例が臨床上問題となっている。肺炎球菌，インフルエンザ菌はいつも病原性を発揮するわけではなく，通常は幼少児の上咽頭に半ば常在菌のごとくに存在するが，宿主側の状態の変化によって病原性を発揮するものと考えられている。したがって健康な小児の上咽頭に耐性菌がコロニー形成していても通常は除菌の必要性はないのだが，それが難治性感染症の場合には上咽頭の病原菌を一時的でもよいから除菌することが望ましい。しかしながら現実には，耐性細菌ことにPRSPを内服抗菌薬にて上咽頭から消し去ることは難しく，内服治療のみにては十分な臨床効果をあげることができない症例が増えている。このような難治例全てに抗菌薬の点滴治療を行うのは困難であり，より効果的な治療のためには，内服抗菌薬とその他の治療法との併用効果の検討が必要である。

耳鼻咽喉科の局所処置である上咽頭処置は，細菌のコロニー形成部位であるとともに，感染症発症時には細菌の進入門戸やサーバーとなる上咽頭（アデノイド）への直接的な治療のひとつであり，アデノイド切除術に順ずる効果が期待される。今回我々は，本処置の上咽頭形成細菌叢に及ぼす効果を検討するとともに，臨床効果をあわせて検討した。

対象は石川県下の複数の耳鼻咽喉科診療所・病院を受診した小児急性中耳炎症例および，成人の急性上咽頭炎症例である。難治性，反復性中耳炎症例については特に注目した。治療の前後にClinical scoreに基づいて臨床評価を行い急性中耳炎・上咽頭炎に対する臨床効果を判定するとともに，上咽頭から細菌検査を行い上咽頭細菌叢の変化について検討したので報告する。

副鼻腔自然口開放処置の有用性とその評価―細菌学的，臨床的検討―

荒木倫利（大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室）

本号原著掲載

副鼻腔炎の治療―YAMIK療法の有用性と評価―

古城門恭介（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

本号原著掲載

ランチョンセミナー

吸入ステロイド剤の薬理学

稲垣直樹，永井博弐（岐阜薬科大学薬理学教室）

glucocorticoidは副腎皮質でつくられるホルモンであり，糖，タンパク，脂質などの代謝の調節に関与する。慢性関節リウマチに著効を示すことが明らかにされて以来，選択的で強力な糖質作用をもつ化合物が多数合成され，臨床応用されてきた。これらの薬物は強力な抗炎症作用，抗アレルギー作用および免疫抑制作用を発現し，一般にステロイドと総称される。

glucocorticoid受容体はほとんどすべての細胞の細胞質内に存在し，細胞内へ透過したステロイドを結合して活性化する転写因子である。活性化した受容体は核へ移行し，種々のタンパクの発現を調節する。遺伝子上の標的塩基配列に結合したglucocorticoid受容体はタンパク発現を直接促進あるいは阻害する。また，種々の転写因子との相互作用を介し，その転写因子が制御するタンパクの発現に間接的に影響を及ぼす。ホルモンとしての生理作用およびステロイドの薬理作用のほとんどは活性タンパクの発現調節に基づくと考えられる。

glucocorticoid受容体はほとんどすべての細胞に分布するため，高用量のステロイドを長期にわたって使用すると種々の副作用が発現しうる。近年，吸収後には速やかに活性を失うアンテドラッグの特性をもつステロイドが合成され，局所適用されるようになった。アンテドラッグの特性を有するステロイドの吸入適用は気道炎症のコントロールと全身性の副作用の低減に有用であると思われる。

10.　新型メッシュ式超音波式ネブライザーの噴霧特性及び使用性

吉山友二，関　和恵，三野杏子，矢崎知子，菅家甫子（共立薬科大学臨床薬学講座），荒井真人，朝井　慶，寺田隆雄（オムロンライフサイエンス研究所）

本号原著掲載

11.　代替医療の中でのエアロゾル療法―第2報―

石塚洋一，平石光俊（帝京大学溝口病院耳鼻咽喉科）

近年，現代医学を補充したり，それに替わりうる療法としての代替医療への関心が高まってきている。前回の本研究会で，代替医療としてのエアロゾル療法について，今後の検討課題も含めて報告した。

代替医療の中には古くから行われてきた民間療法に入るものが多く含まれている。昨年の鼻科学会でも，「花粉症に対する民間療法のEBM」と題する報告がなされた。この中，スギ・ヒノキ花粉症患者の19.4%，一般住民調査では26.7%が民間療法の経験があるとの報告がされた。スギ花粉症の民間療法の中には鼻スチーム療法といったエアロゾル療法が含まれている。

民間療法あるいは代替医療のエアロゾル療法の中には，十分に効果の期待できる療法も含まれており，これらについて検討を加えたので報告する。

12.　韓国の保険診療におけるネブライザー療法の導入

大越俊夫（東邦大学第二耳鼻咽喉科），石塚洋一（帝京大学溝口病院耳鼻咽喉科）

韓国でのネブライザー療法は，主に喘息，アレルギー性鼻炎，感冒などの呼吸器領域に使われてきた。呼吸器領域でのネブライザーを使用する主目的は，生理食塩水で鼻腔や気管といった気道を洗浄することで，補助的な治療法として用いられてきた。喘息の発作期は，ステロイドがネブライザーで使用されることはあるが，ネブライザー療法に適応を持った薬剤は一般的ではない。

耳鼻咽喉科領域では，生理食塩水で鼻腔を洗浄する以外では，ネブライザー療法は行われていない。

2年前から韓国の鼻科学会を中心に，日本における副鼻腔炎に対するネブライザー療法を保険診療に導入する働きがけがあった。本年9月から副鼻腔炎に対し，CMXのネブライザー療法が保険診療で認められるようになり，7月7日に韓国鼻科学会では日本の現状を紹介したので，韓国でのネブライザー療法の導入に関して報告する。

13.　韓国における副鼻腔炎のネブライザー療法

Hyun Jun Kim，Jeung-Gweon Lee（Department Otorhinolaryngology，Yonsei University College of Medicine）

韓国耳鼻咽喉科学会，韓国鼻科学会が中心となり，副鼻腔炎に対するネブライザー療法の保険診療への導入に向けて努力がなされてきた。韓国の学会と厚生省と調整の結果，ネブライザー療法と共に，CMXが短期間で登録でき，日本と同様の薬価体系で認められる見込みとなった。7月7日の韓国鼻科学会での報告を兼ねて，5月27日から6月5日まで，日本の大学病院を中心にネブライザー療法の現状を勉強に来た。

韓国でも急性，慢性副鼻腔炎や副鼻腔炎の術後のネブライザー療法の研究が行われており，私共の研究結果も含めてこれらについて報告する。

14.　鼻内術後モデルを用いた鼻・副鼻腔における薬剤粒子の沈着挙動解析

高野　頌，藪内悟史，吉田真也，伊藤正行（同志社大学工学部），兵　昇（京都市），西城隆一郎，間島雄一（三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

本号原著掲載