

# THE CLINICAL INVESTIGATION OF NASAL NEBULIZING TREATMENT OF MINOCYCLIN ON CHRONIC SINUSITIS

Yoshio Nishizawa

The Department of Allergology, Shinseikai Hospital

The Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

## Summary

A study was done of the efficacy and safety of minocyclin (MINO) nebulizing therapy in 20 patients with chronic sinusitis induced by *S. aureus* that gained resistance against other antibiotics and *Bacteroides* sp. for 8 weeks. The used dose of MINO was 10 mg twice a week.

- 1) Subjective and objective symptoms were relieved in 55% and 45% of the patients with chronic sinusitis, respectively.
- 2) Bacteria were eradicated in 76.6%. Especially, *S. aureus* were eradicated in 93.3%. *Bacteroides* were eradicated in 80.0%. The other bacteria were eradicated in 50.0%.

In some cases, bacteria different from original one appeared.

- 3) Serum concentration of MINO did not elevated after MINO nasal nebulization.
  - 4) Side effects of nasal nebulizing therapy of MINO were negligible. MINO nasal nebulizing therapy was not interrupted in any cases with side effects.
  - 5) Laboratory data were not affected by this therapy.
  - 6) Efficiency of this therapy was 50%.
- More detail study is now in progress.

## 慢性副鼻腔炎に対するMinocyclinの

## 鼻吸入療法の臨床効果の検討

真正会病院・アレルギー科\*

滋賀医科大学・麻酔科\*\*

(元所属：廣瀬外科病院)

西澤芳男

### 緒言

耳鼻咽喉科感染症領域感染症のなかで上気道感染症である副鼻腔炎に対しては抗生物質のnebulizer療法が一般化の傾向にある。Nasal

nebulizer療法は感染局所における抗生物質濃度を高めることが可能であるため抗菌、静菌効果に秀れ、一方、局所投与の結果生体に対する毒性発現率が低いという二重の利点を

有している。慢性副鼻腔炎はその症状の経過より長期にわたり幾種かの抗生物質が用いられることより起炎菌が多種の抗生物質に対して抵抗性の *Staphylococcus aureus*, また, 最近注目をもたれている日和見感染原因菌の一つである *Bacteroides* 属を起縁菌として慢性副鼻腔炎症例がしばしば存在する。これらの菌により慢性副鼻腔炎を生じている患者に対して起縁菌の薬剤感受性に関して検討を加え Minocyclin (以下MINO と略す) に対して高い感受性を有する症例に対し MINO nasal nebulizer therapy を施行し若干の知見をえたのでこれらに考察を加え報告する。

### 対象と方法

①対象：1980年4月1日より1985年12月31日迄の5年間に筆者の従事するアレルギー外来を受診した患者中慢性副鼻腔炎と自覚症状、臨床検査上確定しえ、細菌学的検査により起縁菌とし他抗生物質に対して耐性を有する *Staphylococcus aureus* もしくは *Bacteroides* 属中MINO に対し薬剤感受性をしめす患者20名 (男：女=11：10, 14~68歳, 平均年齢37.9歳) を対象とした。なお, 全症例共MINO に対して過去に副作用をしめた症例は除外した。

②MINO 投与方法：点滴静注用MINO 100mg を10ml 注射用蒸留水に溶解, 10mg/0.5ml R-inderon 0.5mg/0.1ml, 注射用滅菌蒸留水0.4ml に混和, 1回使用量1.8ml として原則として超音波ネブライザーで週2回投与し, 8週間を試験投与期間とした。なお, 投与回数は症状により適宜増減した。また, 本試験期間中nasal nebulizer 法による以外のMINO の投与を行わず, 他抗生物質の投与, およびMINO 効果判定に影響があると考えられる消炎酵素剤等の併用は一切おこなわなかった。

③効果判定方法：MINO nasal nebulizer therapy の効果判定は自覚症状, 他覚的所見, レントゲン所見, 起炎菌の消長を4段階のS-

観察項目別判定基準

スコア	自覚症状				他覚症状				X線陰影	臨床検査
	鼻閉	鼻漏	鼻をかむ	常に下りる	粘膜炎	粘膜炎	中鼻道狭窄	粘膜肥厚		
3	不通	鼻をかむ	常に下りる	常に下りる	粘膜炎	粘膜炎	中鼻道狭窄	粘膜肥厚	高度	+
2	よくつまり	よくかむ	よく下りる	時々ある	中鼻道狭窄	中鼻道狭窄	中鼻道狭窄	粘膜肥厚	中等度	+
1	時々	時々	時々	時々ある	部分的に	部分的に	中鼻道狭窄	粘膜肥厚	軽度	+
0	なし	かまざる	なし	なし	なし	なし	正常	なし	なし	-

効果判定基準

第一項目改善	著効	有効	やや有効	無効	悪化
	3	2	1	0	-1
自覚症状および他覚所見	1 4項目とも改善 2 3項目が改善 うち2項目が2段階以上	1 3項目が1段階以上改善 2 2項目が改善 うち1項目以上が2段階以上	1 2項目が1段階以上 2 1項目が2段階以上	1 その他のもの	1 2項目以上1段階以上悪化 2 1項目が2段階以上悪化
総合判定	自覚・他覚共に著効 自覚・他覚一方著効 他覚一方有効 他方有効 他方有効 他項目動案*	1 両者有効 2 一方著効 他方やや有効 3 一方有効 他方有効 他項目動案*	1 両者やや有効 2 一方有効 他方無効 3 一方有効 他方無効 他項目動案*	1 両者無効	1 両者または一方に悪化のあるもの

\* 細菌学的効果, 臨床検査値所見, X線所見

Table 1 The check point of subjective and objective symptoms in patients with chronic sinusitis and the judgement of clinical evaluation of the improvement of these symptoms of chronic sinusitis (From Ref. 2)

- a) upper table : The check point of subjective and objective symptoms in patients with chronic sinusitis.
- b) under table : The judgement of clinical evaluation of improvement of symptoms of chronic sinusitis.

coreで評価し (Table 1 - a), 治療前後の各項目のScoreの変化からTable 1 - b に示めた効果判定基準により治療効果を判定した。この場合, X線陰影は篩骨洞, 上顎洞両方の総合判定とした。また, 判定基準中の総合判定における他項目動案とは, X線陰影の変化度, 細菌検査の推移, 臨床検査値所見等を参考とする二本木の副鼻腔炎における薬剤効果判定基準を用いて評価した。<sup>2)</sup>

④MINO 各投与方法による血中MINO 濃度測定法：健康成人10名 (男：女=5：5, 18~24歳, 平均年齢21.9歳) にMINO 100mg をソリタT<sub>3</sub>溶液 200ml に溶解し 120分点滴, MINO 100mgカプセル内服, MINO 100mg を10ml の注射用蒸留水に溶解し前述と同様の割合でnasal

nebulizer液を調整し、この100mgを同様にし  
てnasal nebulizerで吸入させたのちMINO  
血中濃度を筆者が作製したMINO 特異的抗体  
を用いてradioimmunoassay 法にて測定した。  
なお、本測定法はMINOに特異的であることを  
他剤によるinhibition testを含むその他の  
方法にて確認した。本法による血中MINO 測  
定限界は $0.37 \pm 0.21 \text{ng/ml}$ であった。<sup>3)</sup>

⑤MINO nasal nebulizer療法前後の臨床検  
査値の変化：各個人の状態により各種臨床検  
査値は異なるため、MINO投与値を100とし、  
投与終了直後にRBC, Hb, Hct, GOT, GPT,  
 $\gamma$ -GTP, Alp, BUN, creatinine, TCH 値を  
測定し、投与前値に対する% of control と  
してまとめ、全症例の平均値±標準偏差で検  
討した。

⑥副作用の検討：来院時毎に詳細に問診しそ  
の副作用に関して検討を加えた。

### 結 果

①MINO nasal nebulizer療法の効果：MIN  
O nasal nebulizer therapyによる自覚症状  
別改善率は8週治療終了後においてTable 1  
でしめした効果判定基準から効果を判定する  
と、鼻閉：改善以上35%，やや改善以上75%  
(以下同様に記載),鼻漏：35%, 60%, 後鼻  
漏：20%, 40%, 頭垂感：65%, 70%であ  
った。(Table 2 - a) 他覚的所見の改善率に関  
しては粘膜腫脹：50%, 65%, 粘膜発赤：40  
%, 65%, 中鼻道分泌物：40%, 65%, 後鼻  
鏡所見：20%, 40%でそれぞれあった。(Ta-  
ble 2 - c) また、自覚症状改善率は著明に改  
善15%, 改善40%, やや改善15%, 不変30%  
であった。即ち、改善以上55%, やや改善以  
上70%であった。(Table 2 - b) また、他覚  
的所見改善率は著明に改善25%, 改善20%,  
やや改善25%, 不変30%, 悪化0%であった。  
(Table 2 - d) MINO nasal nebulizer the-  
rapy後、総ての自覚症状、他覚的所見のい  
ずれにおいても治療開始4週後より改善傾向

自覚症状別改善率

項 目	鼻 閉	鼻 漏	後鼻漏	頭 重	
改 善 率	改善以上	35%	35%	20%	65%
	やや改善以上	75%	60%	40%	70%

他覚症状別改善率

項 目	粘 膜 腫 脹	粘 膜 発 赤	中 鼻 道 分 泌 物	後 鼻 鏡 所 見	
改 善 率	改善以上	50%	40%	40%	20%
	やや改善以上	65%	65%	65%	40%

自覚症状別改善率

著明に改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
15%	40%	15%	30%	0%

他覚症状別改善率

著明に改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
25%	20%	25%	30%	0%

著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化
30%	35%	15%	25%	0%

Table 2 The clinical effectiveness of  
MINO nasal nebulizing therapy on sub-  
jective and objective symptoms,  
a) The effective ratio of each subjec-  
tive symptoms  
b) The effective ratio of each objec-  
tive symptoms  
c) The effective ratio of subjective  
symptoms  
d) The effective ratio of objective  
symptoms  
(from Table 1)

が著しく認められた。(結果省略)

②MINO 投与経路による血中MINO濃度の  
測定：MINO nasal nebulizer therapyが血  
中MINO濃度にいかなる影響を与えるかに関  
して検討する目的で健康成人volanterに対  
し、MINO 100mg点滴投与、100mg内服投与、  
100mg nasal nebulizer 投与を行い経時的に  
血中MINO濃度を筆者の開発したMINO濃度

測定radiimmunoassay法<sup>3)</sup>により測定した。Fig 1 に認められるごとく、MINO点滴静注後、内服後においては血中MINO濃度は1～2時間後に急速に上昇し、24時間後までMINOは血中で測定可能な濃度を有したのに対し、同量のMINOをnasal nebulizer法にて投与した場合、本測定法においては血中に吸入直後より、吸入後24時間目にいたるまでMINOは認められなかった。すなわち、nasal nebulizerによりMINOを投与した場合、MINOは投与局所においてのみ作用し血中へ移行しないことが示唆された。(Fig 1)

③MINO nasal nebulizer therapyによる菌の消長：今回の慢性副鼻腔炎に対するMINO nasal nebulizer therapyに於ける臨床効果対象は他抗生物質に耐性を有する*Staphylococcus aureus*及び*Bacteroides*属を起因菌とする症例に限定し施行した。なお、一部の症例では*H. influenza*等の重複感染例が存在したか<sup>4</sup>*Staphylococcus aureus*15例、*Bacteroides*属5例に関して*Staphylococcus aureus*では14例(93.3%)に、*Bacteroides*属では4例(80%)に菌の消失を認めた。*H. influenza*等の合併感染菌10例では5例(50%)に消失を認めた。即ち、MINO nasal nebulizer therapyは他抗生剤耐性*Staphylococcus aureus*ならびに*Bacteroides*属に対して有用な治療法である可能性が示唆された。一方、4例(20%)に菌交代現象を認めた。(Table 3)

④MINO nasal nebulizer therapy後の臨床検査値の変化：MINO nasal nebulizer therapyが行前と比較し検討したRBC, Hb, Hct, GOT, GPT, Alp,  $\gamma$ -GTP, TCH, BUN, Creatinineのいずれにおいても各症例とも投与終了時点において有意の変化をしめさなかった。(結果省略)

⑤MINO nasal nebulizer therapyによる副作用の出現：全症例中1例(5%)に軽度嘔気、3例(15%)に鼻腔内異和感、3例(15%)に鼻

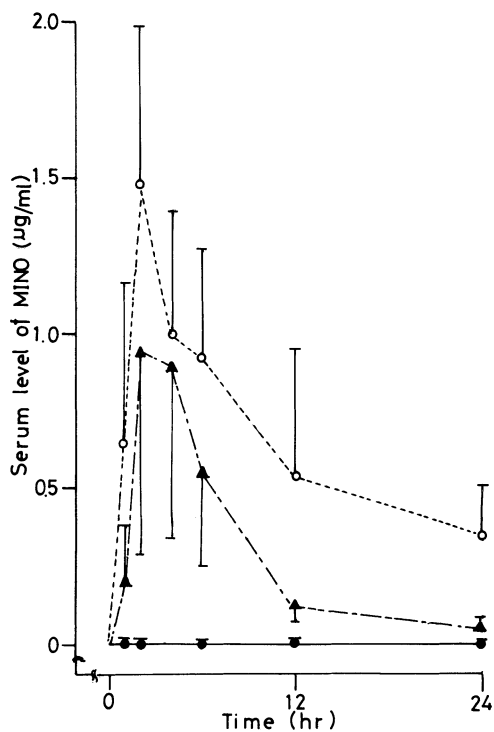


Fig 1 The serum concentration of MINO.

The data were shown the mean value  $\pm$  S.D. in 10 health subjects (male : female = 5 : 5, 18~24 years old the mean age 21.9 years old)

Serum concentration of MINO was measured by <sup>125</sup>I radioimmunoassay by the author's method<sup>3)</sup>

Open circle : Intravenous dropping administration 100mg/200ml for 120min.

Closed triangle : Oral administration : 100mg

Closed circle : Nasal nebulizer

腔内刺激感が生じたがいずれの症例においても治療を中断するには到らなかった。

(結果省略)

⑥総合臨床効果：MINO nasal nebulizer therapyの総合臨床効果とし副作用がMINO治療を中止するに到らなかった軽度のもので

	Cases	(-) (%)	(+)
<i>S. aureus</i> *	15	14(93.3%)	
<i>Bacteroides</i> sp	5	4 (80.0%)	
<i>H. influenza</i>	4	2 (50.0%)	
<i>S. epidermoides</i>	4	2 (50.0%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50.0%)	
<i>Moraxella</i> sp			1
<i>Veillonella</i>			1
<i>E. coli</i>			1
<i>Enterobacta</i> sp			1

Table 3 The bacterial killing effect of MINO by nasal nebulizing therapy.  
 (-): disappeared after MINO therapy  
 (+): appeared after MINO therapy  
 ※ These *S. aureus* obtained the resistance for other antibiotics without MINO.

あるため、これを考慮に加えなかった場合著効20%、有効30%、やや有効10%、無効30%で有効以上50%、やや有効以上70%であった。(結果省略)

### 考 察

本論文においては他抗生物質に耐性を有する *Staphylococcus aureus*. 及び他抗生物質使用治療により菌交代現象の結果日和見感染症菌とし *Bacteroides* 属を起因菌とする慢性副鼻腔炎に対してMIC検討よりMINO に対し感受性を有する20症例に対してMINO nasal nebulizer therapy を施行した。Fig 1 に示めた如くMINO nasal nebulizer therapy ではMINO 点滴静注法、内服に比較しMINO は血中に吸収されず、噴霧局所で作用するため治療後においても臨床検査値に何ら変化を与えず、これら耐性菌に対し高率に菌を消失させること (Table 3), 自覚的、他覚的所見上改善率も高く (Table 2), 今日慢性副鼻腔炎の局所治療抗生物質とし nasal nebulizer

therapy とし広く用いられている aminoglycoside 系抗生物質と同程度の効果が期待できることが示唆された。今回えられたMINO nasal nebulizer therapy の有効率はMINO 点滴法、内服法でえられた筆者の慢性副鼻腔炎に対する臨床効果より秀れていることもわかった。(未発表)<sup>5)</sup>しかし、MINO nasal nebulizer therapy を行うにあたり、MINO が溶解後安定時間が短かく (筆者の検討では約4時間)、他剤との配合上の問題、副作用とし本論文で報告した刺激感、異和感等をふくめて味の問題、pHの問題等今後慢性副鼻腔炎 nasal nebulizer therapy として使用してゆく上で種々検討しより有用なMINO nasal nebulizer therapy としての治療法を確立する必要があると考えられ現在これらの点に関して検討中である。

### 文 献

- 1) 中村 功：日和見感染と治療e)無芽胞嫌気性菌感染症治療学：13：492~496, 1984
- 2) 二木 隆：慢性副鼻腔炎に対する sisomicin (ジセブチン)ネブライザーの使用経験：診療と新薬：20：203~207, 1983
- 3) Nishizawa, Y. The mesurement of serum minocyclin concentration by radioimmunoassay (Manuscript in preparation)
- 4) 鳥山 稔：耳鼻科領域におけるネブライザーの役割：MAC：11：41~46, 1970
- 5) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に対する minomycin の点滴静注法、経口投与法、鼻ネブライザー療法による効果の比較検討 (投稿準備中)

---

## 質 疑 応 答

**質問** 内藤雅夫（保健衛生大）

- ① 対象症例の年齢構成
- ② 副作用としてせきの出現頻度

**応答** 西澤芳男（滋賀医科大学）

- ① 14～68歳，平均年齢37.9歳の成人を殆ど対象とした。
- ② 肺へのMiNo の吸入療法時程，咳嗽は副作用と出現しにくい。

**質問** 佐藤良暢（神戸常盤短大）

吸入療法の場合の奏効性からも，自然口からエアロゾル粒子がかなり入ると考えられるが，generatorとgeneration の条件を具体的に聞きたい。

**応答** 西澤芳男（滋賀医科大学）

種々ネブライザーを比較検討した結果超音波ネブライザー使用時の成績が最もよいと考えられる。