

THE CLINICAL INVESTIGATION OF NEW METHOD OF NASAL NEBULIZING TREATMENT OF MINOCYCLINE(MINO) ON PATIENTS WITH CHRONIC SINUSITIS.

Yoshio Nishizawa

The Department of Allegology, Shinseikai Hospital

The Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

SUMMARY

A study was done of the efficacy and safety of minocycline(MINO) nebulizing therapy in 20 patients with chronic sinusitis induced with *S. aureus* that gained resistance against other antibiotics and that had MINO sensitivity and *Bacteroides* sp. for 8 weeks. The purpose for this study, the new method of MINO nasal nebulizing therapy was compared with old this therapy. A new method was pre-treated 1% lidocaine before MINO inhalation. The used dose of MINO was 10 mg twice a week.

- 1) Subjective and objective symptoms were relieved in 55% and 50% of the patients with chronic sinusitis, respectively.
- 2) Bacteria were eradicated in 76.7%. Especially, *S. aureus* were eradicated in 93.3%. *Bacteroides* were eradicated in 80.0%. Other bacteria were eradicated in 57.1%. In some cases, bacteria different from original one appeared.

3) Side effects of nasal nebulizing therapy of MINO were decreased after using this new method after modified old method. MINO nasal nebulizing therapy was not interrupted in any cases with side effects.

4) Laboratory data were not affected by this therapy without WBC that had been elevated with active phase of chronic sinusitis.

5) Clinical usefulness of this new methodological therapy was 65%. This clinical usefulness ratio in this new method was higher than in old method, because side effects were remarkable decreased due to using with local anesthetized in nasal cavity.

More effective and safety method of MINO nasal nebulizing therapy are studied in now progress.

改良法による慢性副鼻腔炎に対するMinocyclin (MINO) 鼻吸入療法における臨床効果の検討

真正会病院・アレルギー科

滋賀医科大学・麻酔学教室

西澤芳男

緒言

昨年の本学会に於て、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として *Bacteroides* 属を起因菌とし Minocyclin (以下MINOと略す) に関しMIC検討より感受性を有する慢性副鼻腔炎症例に対しMINO nebulizing nasal therapyを施行した結果を報告した¹⁾。同報告に於いて①MINO nasal nebulizer therapyはMINO局所濃度が点滴静注法より高濃度となるため抗菌力により秀れていること、②nasal nebulizing therapyでは血中に殆どMINOが検出されないことより全身的な副作用に乏しいこと等より、MINO nasal nebulizing therapyは慢性副鼻腔炎治療において、即ち起因菌の消失、減少率及び全身的副作用に乏しいことよりaminoglycosides系抗生物質と同等の効果¹⁾を有することを報告した²⁾。一方、MINO nasal nebulizing therapyに於ける問題点として①MINOは溶解後安定時間が短い(約4時間)こと、②nasal nebulizing therapyを施行するにあたり他剤との配合上の問題、③鼻腔内刺激感異和感等を含め上気道刺激性の問題、④pHが5.0と酸性にかたむくこと等の問題点のため、MINO nasal nebulizing therapyの症状別改善率、起因菌消失、減少、自他覚症状の改善率に比較し鼻腔刺激感、異和感等の点から有用率が低いという問題点が残存した¹⁾。以上の点を改善しMINO nasal nebulizing

therapyの有用率の上昇、即ち、鼻腔内刺激感、異和感の減少をはかるために前報告した慢性副鼻腔炎nasal nebulizing therapyを改良し、前報の結果、副作用の点等で比較検討したのでその結果を報告する。

対象と方法

- 1) 対象：前報と今回の新たな改良型MINO nasal nebulizing therapyを比較検討するため前報告した対象患者と起因菌、即ち、他抗生物質耐性 *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* その他混合感染菌叢が一致し、自他覚症状、性別、年齢、罹患年数のほぼ一致させmatching pairとなりうる対象患者20名(男：女=10：10, 15～70歳、平均年齢37.2歳)を筆者のアレルギー外来受診患者より撰択して改良方式のMINO nasal nebulizing therapyの対象患者とした。
- 2) MINO nasal nebulizing therapy法
前報¹⁾に於ては点滴静注用MINO100mgを10mlの注射用蒸留水に溶解後、この10mg/0.5mlをrinderon0.4mg/0.1ml注射用蒸留水0.4mlと混和、計1.0mlとしジェット式nebulizerで週2回原則として投与症状にもとづき適宜投与回数¹⁾の増減をはかった。(old method)今回は1.0%Lidocainを片側鼻腔内にあらかじめ1mlづつ噴霧し粘膜局所麻酔を施行した後、麻酔効果が十分に発揮された時点で前報同様の薬量を計5.0mlとし超音波nebulizerを用いて週2回原則として投

与症状にもとづき適宜投与回数が増減はなかった。(New method) (Table 1) 治験期間は8週をもって自覚症状, 改善率, 菌消失, 減少率, 副作用効果等の判定期間とした。

Table 1 The comparison the old MINO nasal nebulizing therapy and the new MINO nebulizing therapy.

	Old method		New method	
Pretreatment	(-)		Local anesthetized in nasal cavities inhaled with 2% Lidocaine (total 2ml)	
MINO nasal nebulizer therapeutic drug mixture	MINO	10.0mg/0.5ml	MINO	10.0mg/0.5ml
	Rinderon	0.4mg/0.1ml	Rinderon	0.4mg/0.1ml
	Distilled water	0.4ml	Distilled water	4.4ml
	total	1.0ml	total	5.0ml

3) 効果判定方法

MINO nasal nebulizer therapyの効果判定基準は前報同様自覚症状, 他覚的所見, レントゲン所見, 菌消長の4段階のScoreで評価を行った。治療前後の各項目のScoreの変化にもとづいて前報同様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, 上顎洞両者の総合判定とした。また, 判定基準中の総合判定に於ける他項目勘案とは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にする二木らの副鼻腔炎における薬剤効果判定基準を用いて判定した。³⁾(前報参照)また, MINO投与前に頭部CT scan をとりMINO nasal nebulizing therapy 治療期間8週終了後に再度頭部CT scan をとり篩骨洞, 上顎洞両者の陰影が50%以下減少したものを著明改善, 50~25%減少したものを改善, 25~0%減少したものをやや改善, 全く改善のみとめられなかったものを不変, 増加したものを悪化とした。

4) MINO投与前後の臨床検査値の変化

各症例によって臨床検査値は基礎疾患や個人差により異なるためMINO投与前の値

を100としMINO8週投与後の値をこれに対する%of controlとして表現しRBC, WBC, Hb, Hct, platelet, GOT, GPT, LDH, LAP, Alp, γ -GTP, BUN, creatinine Uric acidを臨床検査値検討項目とし, 全症例の平均値 \pm 標準偏差でしめした。また, 個々の症例で異常値の値のたて症例は別個に記載した。

5) 副作用の検討

診察の度に詳細に問診しその副作用に関して検討を加えた。

6) MINO nasal nebulizing therapy の有用度の検討

以上の自覚症状の改善, CT scan 改善度, 臨床検査値の変化, 副作用等を加味してold methodとnew methodのMINO nasal nebulizing therapyの有用度を総合的に比較検討した。

結 果

1) MINO nasal nebulizing therapyの効果

MINO nasal nebulizing therapy による自覚症状別改善率は8週MINO治療終了後において前報でもちいた二木ら³⁾の効果判定基準から判定すると, 鼻閉:改善以上40%, やや改善以上75%, 鼻漏(以下同様に記載)35%, 75%, 後鼻漏25%, 45%, 頭重:70%, 75%であった。他覚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%, 35%であった。また, 自覚症状改善率は著明に改善25%, 改善30%, やや改善15%, 不変30%, 悪化0%であり, 他覚症状所見改善率は著明に改善30%, 改善20%, やや改善25%, 不変25%であった。以上より二木の判定方法により総合判定した著効25%, 有効35%, やや有効15%, 無効25%, 悪化0%であった。

(Table 2 -a) また, CT scan での効果判定では著明改善25%, 改善20%, やや改善

25%, 不変30%, 悪化0%であった。(Table 2-b) 典型的改善像をFig. 1 にしめす。また, MINO nasal nebulizing therapy 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週後より改善傾向が認められた。一方, CT scan では6週後よりの改善傾向が認められた。(結果省略)

Table 2 The clinical effectiveness of MINO nasal nebulizing therapy on subjective and objective symptoms.

- a) - 1 The effective ratio of individual subjective symptom.
- 2 The effective ratio of total subjective symptom.
- 3 The effective ratio of individual objective symptom.
- 4 The effective ratio of total objective symptoms.

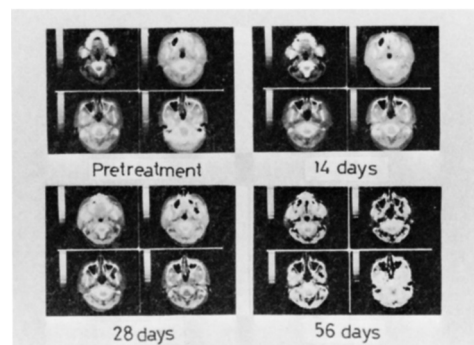
The clinical effectiveness were judged by the manual described by Niki, T, et al.³⁾ The detailed chart were shown in the previous paper.¹⁾

- b) The clinical effective ratio by head CT scanning.
 - Remarkable effectiveness : Total shadow disappeared over 50 %
 - Effectiveness : Total shadow disappeared for 50 to 25 %
 - Slightly effectiveness : Total shadow disappeared for 25 to 0 %
 - No changed : Total shadow did not any change
 - Take a bad turn : Total shadow increased
- The detailed judgement was

described in the text. Ethmoid sinus and maxillary sinus were used a subject of this study.

Individual subjective symptom improving ratio				
Individual subjective symptom improving ratio	Nasal obstruction	Nasal discharge	Post nasal drip	Dull feeling in the head
≧ Improvement	40%	35%	25%	70%
≧ Slightly improvement	75%	75%	45%	75%
Total improving ratio on subjective symptom				
Remarkable improvement	Improvement	Slightly improvement	No changed	Take a bad turn
25%	30%	15%	30%	0%
Individual objective symptom improving ratio				
Individual objective symptom improving ratio	Mucosal swelling	Mucosal reddend	Secretion in middle meatus	Finding by posterior rhinoscopy
≧ Improvement	50%	40%	40%	20%
≧ Slightly improvement	85%	85%	85%	35%
Total improving ratio on objective symptom				
Remarkable improvement	Improvement	Slightly improvement	No change	Take a bad turn
30%	20%	25%	25%	0%
Improving ratio on brain CT scanning				
Remarkable improvement	25%			
Improvement	20%			
Slightly improvement	25%			
No changed	30%			
Take a bad turn	0%			

Fig. 1 Typical improving findings of disappeared the shadow in sinuses in patient with chronic sinusitis after MINO nasal nebulizing therapy.



2) MINO nasal nebulizing therapy による菌の消長

前報同様、今回の慢性副鼻腔炎に対する nasal nebulizing therapy に於いて起因菌を他剤耐性、MINOにMICで高感受性を有する *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* 属によるものを対象とした。しかし、一部症例では *P. aeruginosa*, *H. influenza* 等の混合感染例が7例存在した。*S. aureus* 15例中14例(93.3%), *Bacteroides*属では5例中4例(80.0%)で菌の消失を認めた。*H. influenza* 6例では3例(50.0%)で *S. epidermidis* では4例中2例(50.0%) *K. pneumoniae* では2例中1例(50.0%) *P. aeruginosa* では2例中2例(100%)に菌の消失を認めたが、*Moraxella*属, *Veillonella*属, *E. coli*, *Enterobacta*, *Proteus*属が全症例中3例(1.5%)にそれぞれ1菌づつであるが菌交代現象が出現した。(Table 3)

Table 3 The bacterial eradicated ratio and new infectious phenomenon in patient with chronic sinusitis after MINO nasal nebulizing therapy for a weeks.

Bacterial species	Cases	Bacterial eradication (%)	Appeared bacteria (cases)
<i>S. aureus</i>	15	14 (93.3%)	0
<i>Bacteroides sp.</i>	5	4 (80.0%)	0
<i>H. influenza</i>	6	3 (50.0%)	0
<i>S. epidermidis</i>	4	2 (50.0%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50.0%)	0
<i>Paeruginosa</i>	2	2 (100.0%)	0
<i>Moraxella sp.</i>			1
<i>Veillonella sp.</i>			1
<i>E. coli</i>			1
<i>Enterobacter</i>			1
<i>Proteus sp.</i>			1

3) MINO nasal nebulizing therapy 後の臨床検査値の変化

MINO nasal nebulizing therapy 後の臨床検査値の変化を検討するとRBC, Hb, Hct, platelet, GOT, GPT, LDH, LAP, Alp, γ -GTP, BUN, creatinine, Uric ac-

idに於て何ら有意の変化は全20症例の平均値±標準偏差で差は認められず、個々の症例においてもMINO使用で有意の変化は認められなかったが、WBCにおいては100から82.1±9.9%と有意の低下をしめした。(P<0.5) (結果省略)

4) MINO nasal nebulizing therapy による副作用出現率

全症例中1例(5%)に鼻腔内異和感, 1例(5%)に鼻腔内刺激感, 咽頭刺激感1例(5%)軽度嘔気1例(5%)が認められたが、重複で副作用出現症例が認められたため20症例中2例(10%)に副作用が出現したがいずれも軽微で治療を中止するには到らなかった。(結果省略)

5) 総合臨床効果

以上、自覚症状、他覚的所見、CT scan, 菌交代現象、臨床検査値の変化、副作用を加味してMINO nasal nebulizing therapy の総合臨床効果を判定すると極めて有用25%, 有用35%, やや有用15%, 無用25%, 悪化0例で、有用以上60%, やや有用以上75%であった。(Table 4)

Side effect	New method cases (%)	Old method cases (%)
Felling change in nasal cavity	1 (5%)	3 (15%)
Irritability in nasal cavity	1 (5%)	3 (15%)
Irritability in pharynx	1 (5%)	0 (0%)
Slightly nausea	1 (5%)	1 (5%)
Total case with side effect	2 (10%)	6 (30%)

	New method (%)	Old method (%)
Remarkable usefulness	25	15
Usefulness	35	20
Slightly usefulness	15	40
No usefulness	25	25
Take a bad turn	0	0

Table 4 The comparison the side effect and the usefulness

in patient with chronic sinusitis by the old MINO nasal nebulizing therapy and the new MINO nasal nebulizing therapy.

Upper table : The side effect

Lower table : The usefulness

考 察

本論文においては他抗生物質に耐性を有しMIC 上MINOにのみ感受性を有する*Staphylococcus aureus*, 及び他抗生物質使用により菌交代現象の結果日和見感染菌となる*Bacteroides* 属を起因菌とする慢性副鼻腔炎に対してMINO nasal nebulizing therapy を施行した。MINO nasal nebulizing therapy は前報で報告したよう血中に吸収されることが殆どないため臨床検査値等全身的な影響が殆ど認められず、広範囲の菌に有効であり、耐性菌を生じにくいことより慢性副鼻腔炎等長期に抗生物質の投与が必要な場合秀れており、しかも、局所濃度が高濃度となるため内服法や静脈内投与より菌への効果も秀れていると考えられる。実際、前報、今回の報告でしめした如くこれら耐性菌、日和見感染菌に対して高率の菌消失をしめす(Table 3) と共に自覚症状、他覚的所見、頭部CT scan 所見上改善率も高く、今日、慢性副鼻腔炎の nasal nebulizing therapy とし広く用いられているAGsと効果の面での差は少ない。しかし、AGsが耐性菌の出現しやすいのに比較しMINOは特に *Staphylococcus aureus* 耐性菌の出現頻度が低くAGsより秀れた慢性副鼻腔炎の nasal nebulizing therapy といえるであろう。

しかし、MINOは溶解後の安定時間が短かく(筆者の検討では約4時間)他剤との配合上の問題、副作用とし前報で報告したごとく鼻

腔内刺激感、異和感、咳嗽、咽喉頭異和感等の上気道刺激性が高いことを含めてpHの問題、味の問題等がある¹⁾。そこで、今回は前報を改良した。MINOはBaicalein -6- phosphate trisodium nasal nebulizing therapy が有する副作用と同じ欠点を有するためBaicalein -6- phosphate trisodiumの改良吸入療法で用いたのと同様に1.0%Lidocain を鼻腔内へ噴霧⁸⁾し、十分麻酔効果がえられた時点で同様のMINO nasal nebulizing therapy を行った。その結果副作用の出現率が低下したため前報と比較して症状、起因菌、罹患年数、自覚症状、他覚的所見、性、年齢のほぼ一致した今回の治療検討で有効例の増加を認めた。

(Table 4)

以上の結果より、MINOの副作用出現率低下等MINO nasal nebulizing therapy による種々の問題を解決してゆけば慢性副鼻腔炎に対するMINO nasal nebulizing therapy は有用な治療法となりうると考えられ、目下この点に関してさらに改良法を検討中である。

文 献

- 1) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に対するMincyclinの鼻吸入療法の効果：日本耳鼻感染症研究会誌4：33-38, 1986
- 2) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に対するGentamicin 筋注法、静注法と吸入療法による尿中 γ -glutamyltranspeptidase 活性よりみた腎臓への影響：日本耳鼻感染症研究会誌4：26-32, 1986
- 3) 二木隆他：慢性副鼻腔炎に対するsisomicin (シセプチン)ネブライザーの使用経験：新薬と治療20：203-207, 1983
- 4) 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
- 5) 渡辺邦友、上野一恵：耐性化の現状5)嫌気性菌：日本臨床：44：982-986, 1986
- 6) 小栗豊子：耐性化の現状：1)好気性グラ

△陽性球菌：日本臨床44：959～967, 1986
 7) 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

8) 西澤芳男：アレルギー性鼻炎に対する新
 な Baicalein 6-phosphate trisodium吸入
 療法による予防効果：耳臨：79, 1986（印
 刷中）

質 疑 応 答

質問 野村隆彦（名古屋掖済会病院）

効果判定までの期間と、CTスキャンを効果判定に用いた理由は？通常の後頭鼻位、後頭前頭位レ線による効果判定は行なわなかったのか？

応答 西澤芳男（真正会病院）

- ① 現在ではすべてMINO投与前投与後4週おきに頭部CT scan をとって薬剤効果参考資料としている。
- ② 頭部単純X-ray は全例として判定基準の一項目としている。
- ③ 今後頭部CT scan と頭部X-ray を対称させてよりよい慢性副鼻腔炎の効果判定基準としたい。

質問 馬場駿吉（名市大）

- ① MINOの線毛運動などへの障害性を考慮する必要はないか。
- ② 薬液の濃度、投与回数など実際の用法用量はどのようにされたか。

応答 西澤芳男（真正会病院）

- ① MINOは溶解するとpHが5.0となるがこれによる繊毛運動低下は吸入液量を30ml→50mlとふやしてゆくことにより併行しておこなっている動物実験所見からも改善の傾向がある。

しかし、以上をふくめて耐性菌をつくりにくくMIC上、より有効的に慢性副鼻腔炎の治療に上手く利用できるよう検討を重ねたい。

- ② 10.0mg/0.5mlのMINOを0.4mgのリンデロンで刺激性を減少させて5.0mlにとかして吸入させた。吸入液量を30ml位とするとMINOの刺激性は低下してくる。さらにステロイドの量を増加する等してMINOの刺激性を低下させたい。
- ③ 効果を上げるには粘液溶解剤の添加も考えている。