

STUDIES ON THE EFFECT OF LOW-DOSE ERYTHROMYCIN THERAPY ON NEUTROPHIL ACTIVE OXYGENS PRODUCTION

Makiko Babazono, Shinya Matsunaga, Kazunori Itoh, Shigeru Furuta, Yohko Imamura and Masaru Ohyama

(Kagoshima University)

Twelve patients with chronic sinusitis were treated with 400-600mg of erythromycin (EM) per day for average 17.6 weeks.

We studied neutrophils ability to produce active oxygens by measuring chemiluminescence (CL) responding to stimuli such as FMLP, opsonized zymosan.

- 1) CL generation of neutrophils stimulated by FMLP was inhibited.
- 2) The number of neutrophil in venous

blood was not changed.

- 3) C₃, C₄, IgG, IgA, IgE and activity of SOD in serum was not changed.

- 4) Subjective symptoms was reduced in 62.3%, and rhinoscopic findings improved in 52.3%.

We consider that inhibition of neutrophil active oxygens production is one of mechanism of low-dose EM therapy.

エリスロマイシンの好中球活性酸素 産生能へ及ぼす影響

馬場園 真樹子 松永 信也 伊東 一則
古田 茂 今村 洋子 大山 勝

鹿児島大学耳鼻咽喉科

はじめに

最近、エリスロマイシンの少量長期投与が慢性副鼻腔炎に有効であるとの報告が散見されるが、^{1)2)4)8)~11)} その作用機序は未だ明らかにされていない。

筆者らは、好中球の放出する活性酸素による組織障害が慢性副鼻腔炎における炎症の遷延化に関与している可能性を報告してきた。⁶⁾

そこで今回、慢性副鼻腔炎の治療薬として注目されてきたエリスロマイシンが、好中球

の活性酸素産生能に及ぼす影響について検討したので、その成績を報告する。

方 法

1. 対 象

対象は、平成3年1月から9月まで鹿児島大学耳鼻咽喉科を受診して慢性副鼻腔炎と診断された12症例で、その内訳は、未治療のもの5例、副鼻腔根本手術の既往のあるもの4例、保存的治療のみのもの3例であった。

投与方法としては、エリスロマイシン400-600mg/日を4-36週（平均17.6週）投与した。エリスロマイシン投与期間中に他の薬剤の投与は原則として行なわなかったが、既に消炎剤やネブライザー等で長期に治療を受けていた症例に対しては、既存の治療は継続し、それにエリスロマイシンを追加して検討した。

2. 研究方法

活性酸素産生能は、上野らの方法⁶⁾に準じて luminol 依存性全血 chemiluminescence (以下CL) 法にて測定した。好中球は、合成ペプチドである FMLP もしくはオプソニン化した Zymosan で刺激し、peak CL 値で好中球活性酸素産生能の推移を検討した。

成 績

1) FMLP 刺激による好中球 CL

好中球 CL の有意な低下が認められたが、エリスロマイシン投与前の CL 値が正常範囲（正常者の平均値±2SD）より高かった症例では、CL の低下が著明だが、投与前の CL 値が、正常範囲にあった症例では、CL の有意な変動はないことがわかった。（Fig-1）

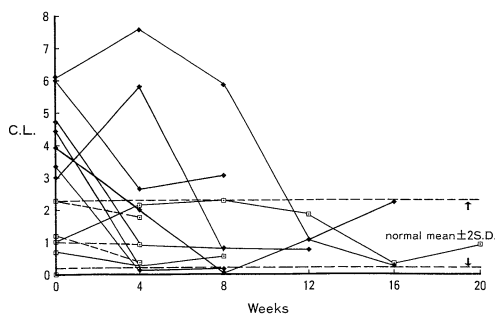


Fig 1

2) Zymosan 刺激の場合

CL の有意な変動は認められなかった。（Fig-2）

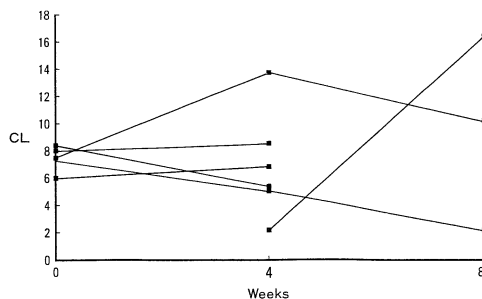


Fig 2

3) 血清中 SOD 活性

活性酸素の消去剤である superoxide dismutase (SOD) の血清中活性を NBT 還元法で測定したが、有意な変動は認められなかった。（Fig-3）また、末梢血の好中球数も経過中ほとんど変動はみられなかった。従って、CL 値の低下は、SOD の増加や好中球数の減少によるものではなく、好中球の活性酸素産生能自体の減弱によるものと思われる。

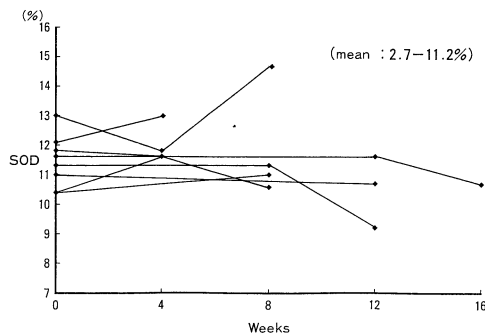


Fig 3

4) 血清中補体及び免疫グロブリン

エリスロマイシン投与中の血清 C₃ C₄, IgG, IgA, IgE, 推移について検討したが、有意な変動は認められなかった。

5) 臨床効果

臨床効果の検討のため、自覚症状、他覚所見の推移を観察した。自覚症状において、著明改善及び改善を合わせた改善率は、鼻

漏, 後鼻漏, 頭重・頭痛に関しては, いずれも70%前後, 鼻閉のみ50%という結果で, 平均は62.3%であった. (Fig-4) 他覚所見において, 改善率は鼻粘膜の発赤がやや低く, 鼻粘膜の腫脹, 鼻汁量, 鼻汁性状で50%, 後鼻漏量が70%で平均は51.3%となり, 自覚症状には及ばないものの, まず

満足できる結果が得られた. (Fig-5) しかしこれは, 菊地らの成績⁴⁾に比べて, 症例数が少なかったためか, 多少劣るものであった.

尚, エリスロマイシン投与中に, 重篤な副作用及び臨床検査値の異常は特に認めなかった.

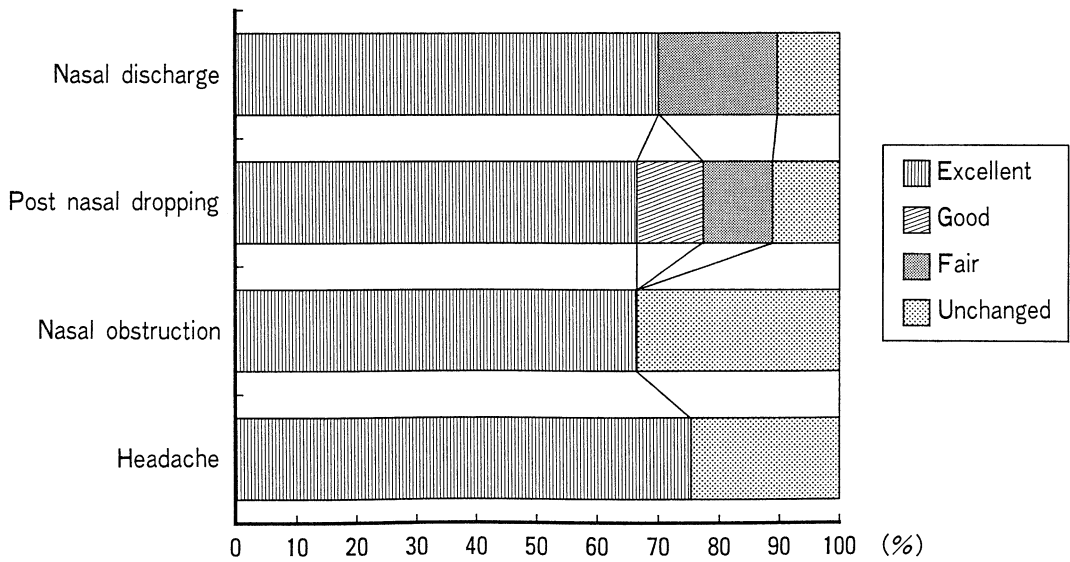


Fig 4

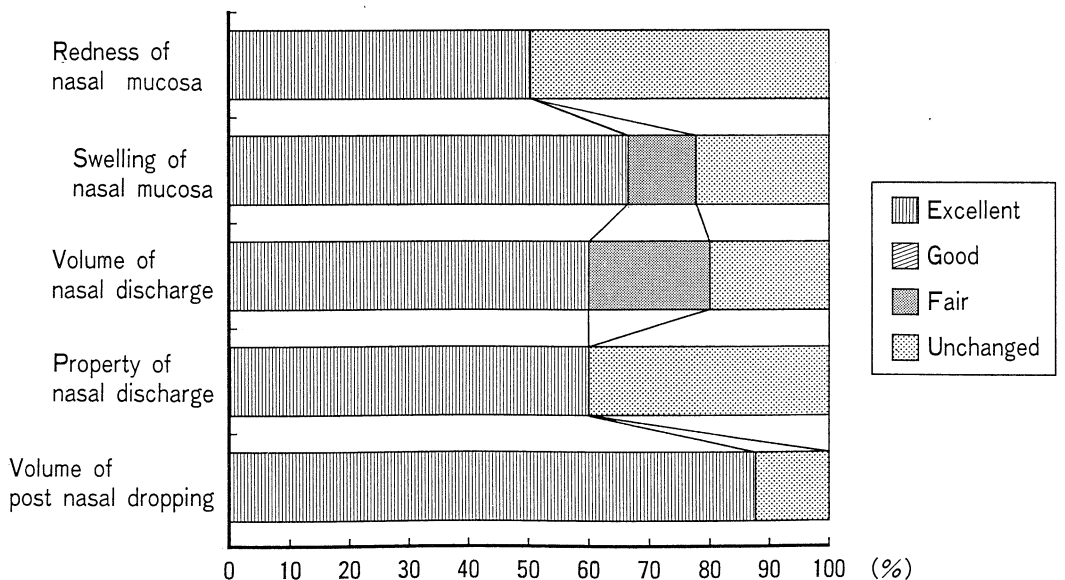


Fig 5

考 察

エリスロマイシンの好中球活性酸素産生能へ及ぼす影響に関しては、*in vitro* の成績では、FMLP 刺激で抑制^{4)9)~11)}、Zymosan 刺激で不変または抑制との報告^{4)8)~11)}があり、今回の我々の成績とはほぼ一致するものである。*in vivo* の成績では、亢進した成績がみられるが⁴⁾、薬剤投与量・回数や対象が我々と異なっているため、我々の成績と一致しなかったものと考えられる。

過剰な活性酸素は正常組織を障害し、炎症の慢性化の一因となることが、最近明らかになっている^{3)5)6)~11)}。今回の我々の検討から、エリスロマイシンが副鼻腔炎を改善させる作用機序の一つとして、好中球の活性酸素の過剰な産生をあげることができると思われる。

ま と め

エリスロマイシン (400-600mg/日) を慢性副鼻腔炎患者に1-5ヵ月投与した。その結果以下の成績が得られた。

- 1) FMLP 刺激による好中球 CL は低下。
- 2) 末梢血好中球数は不変。
- 3) 血液中の C₃, C₄, IgG, IgA, IgE, SOD 活性は不変。
- 4) 臨床経過：自覚症状62.3%, 他覚所見51.3%の改善率。

以上より、好中球活性酸素産生能の抑制はエリスロマイシンの少量長期投与の一作用機序と考えられる。

文 献

- 1) 州崎春海, 杉田公一, 工藤翔二, 他: Symposium ; エリスロマイシンはなぜびまん性汎細気管支炎に効くのかーびまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎に対する効果ー. Therapeutic Research 11 : 29-31, 1990.
- 2) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する

研究ー4年間の治療成績ー. 日胸疾会誌 26 : 632-642, 1987.

- 3) 諏訪部章, 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の少量長期投与療法ー投与前後の末梢白血球機能の検討ー. 日胸疾会誌 22 : 992-999, 1984.
- 4) 菊地 茂, 州崎春海, 青木彰彦, 他: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与ー. 耳鼻臨床 84 : 1 ; 41-47, 1991.
- 5) 三上正志: 慢性気道疾患の喀痰におけるエラスターゼの意義とエリスロマイシンの作用機序に関する研究ー. 日胸疾会誌 29 (1) : 72-82, 1991.
- 6) 松永信也: 慢性副鼻腔炎鼻汁の好中球活性酸素産生能に及ぼす影響ー. 炎症 10 : 393-400, 1990.
- 7) 山中 昇, 氷見徹夫, 三部重雄, 他: 鼻・副鼻腔疾患における好中球機能に関する研究ー. 耳喉 54 (3) : 171-176, 1982.
- 8) Yoshiki Miyachi, Akira Yoshioka, Sadao Imamura, Yukie Niwa : Effect of Antibiotics on the Generation of Reactive Oxygen Species. J Invest Dermatol 86 : 449-453, 1986.
- 9) Ronald Anderson : Erythromycin and Roxithromycin Potentiate Human Neutrophil Locomotion In Vitro by Inhibition of Leukoattractant-Activated Superoxide Generation and Autooxidation. J Infect Dis 159 : 966-973, 1989.
- 10) W. Lee Hand, Debra L. Hand, Neva L. King-Thompson ; Antibiotic Inhibition of the Respiratory Burst Response in Human Polymorphonuclear Leukocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 34 : 863-870, 1990.
- 11) F. Frascini, F. Scaglione, F. Ferrara, et al ; Evaluation of the Immunostimul-

ating Activity of Erythromycin in Man.

Chemother. 32 : 286-290, 1986.

質 疑 応 答

質問 宮本直哉 (名市大)

- ① 局所 (鼻中好中球) の活性酸素活性の EM 投与による変化について
- ② 好中球エラスターゼ, α_1 -アンチトリプシンと O_2^- 活性について

質問 坂倉康夫 (三重大)

- ① CL 高値が EM で改善した症例は臨床症状・所見改善例と一致したか.
- ② CL 高値の改善例では正常化した CL 値は EM 投与中止後も持続するのか.
- ③ EM の投与はなぜ少量でなければならないのか. 副作用以外に何か根拠はあるのか.

応答 馬場園真樹子 (鹿児島大学)

- ① 局所の CL 測定については今回は施行していない.
- ② inhibitov と superoxide に関しては今回は検討していない.

エラスターゼ・プロテアーゼ等

追加応答 松永信也 (鹿児島大学)

局所 (鼻汁中) の好中球は, 末梢血中の好中球より活性酸素の産生は亢進していることを我々は以前の検討で認めている. 局所の好中球に対する EM の影響はまだ検討していない.

応答 馬場園真樹子 (鹿児島大学)

- ① CL の正常化と臨床症状の改善については, 正常化の度合と臨床症状の改善度は相関する結果が得られた.
- ② CL の正常化後の EM 投与状況と CL の追跡測定に関しては, 臨床症状の改善したものについては EM 投与を中止し, その後 CL 測定を施行した例も数例あるが, 現在追跡中である.
- ③ EM 投与に関して何故少量が良いのかということに関しては, 現在までの報告で, 少量で抑制, 多量で亢進 (好中球活性酸素産生能に関して) というデータがあるので, 今回もそれにより, 少量投与を施行した.

追加応答 松永信也 (鹿児島大学)

(少量投与の理由について)

invitro の報告で EM は高濃度で好中球遊走を促進し, 低濃度で抑制するという報告がある. また, 好中球と血管内皮細胞の接着をみた報告で, EM $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ という低濃度においてのみ, 接着を抑制するとされておりその様な点で少量の方が効果があるのかもしれない.