

CLINICAL EVALUATION OF ROXITHROMYCIN IN CHRONIC SINUSITIS — LONG-TERM TREATMENT —

Atsushi Shinkawa, Hirosato Miyake, Makoto Sakai

Department of otorhinolaryngology, School of medicine, Tokai University

We investigated the clinical efficacy of Roxithromycin (RXM) in 54 patients with chronic sinusitis. A dose of 300 mg was administered twice daily for two weeks and 150 mg once a day for following 8 weeks. The efficacy rate in the patient's complaints was 93% in nasal blocking, 98% in rhinorrhea, 88% in post nasal drip and 90% in headache. The efficacy rate in the endonasal findings was 78% in redness of the nasal mucosa, 85% in edema or swelling of the nasal mucosa and 96% in nasal discharge. The efficacy rate of

the X-ray findings was 71.1%. Out of 49 patients treated more than 10 weeks with this antibiotic, 14 patients were assessed as excellent, 22 as good, 9 as fair and 4 as poor, with an overall efficacy rate of 74%. Out of 12 patients with nasal polyp, 10 patients were assessed as good.

Side effects included two patients with mild epigastralgia.

From the above results, RXM was considered to be a safe drug which is useful for the long-term treatment of chronic sinusitis.

慢性副鼻腔炎に対するRXMの長期投与について

新川 敦 三宅 浩郷 坂井 真

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

はじめに

近年、エリスロマイシンの少量長期投与による下気道の慢性炎症の治療効果が注目されている。また洲崎らの副鼻腔気管支症候群における慢性副鼻腔炎の治療成績が報告される¹⁾に及び、ここ1~2年でEMの副鼻腔炎に対する有用性が報告されている²⁾³⁾。RXM (ROXITHROMYCIN, 商品名ルリッド) は1988年に新しく開発された⁴⁾EM系抗生剤であり、基本には14員環を持つ薬剤である。この薬剤はEMと同等の抗菌スペクトラムを有

するだけでなく、酸に対する安定性が高まり、腸管からの吸収が良く組織移行性も高い。半減期が約7~10時間と、他のマクロライド系薬剤に比し長く、代謝を受ける割合も少ない等の特徴があり、従って常用量1日300mgという少ない量で、安全性の高い薬剤であるとされている。我々は本剤の開発段階での耳鼻咽喉科領域の感染症に対して、急性感染症の第一選択剤としての有用性を報告している⁵⁾。今回はその時点では注目されなかった、慢性副鼻腔炎に対するRXMの長期投与を試み、

その安全性有用性を検討したので報告する。

対 象

平成3年9月から平成4年3月までに当科外来を受診した慢性副鼻腔炎症例54例に対し、初めの2週間は1日300mg投与とし、続く8週間は1日量150mg投与を行った。急性副鼻腔炎、また急性増悪から2週間以内のいわゆる急性増悪症は今回の対象から除外した。また術後患者も手術より長期経過しているものは対象とし、4例の術後症も対象に含めた。患者背景として年齢は12歳から79歳まで平均44.3歳であり、男性30例、女性24名であった。RXM投与前と2週間後、及び8週間後には自覚症状他覚所見とともに可能な限りX線検査を施行し、臨床効果の判定を行うようにした。

効果判定基準

効果の判定は日本化学療法学会耳鼻咽喉科領域の副鼻腔炎薬効判定基準に準じた⁶⁾。詳細は省略するが、自覚症状として鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛の4項目を、また他覚所見では鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量の3項目を用い、それぞれの症状の程度を3、2、1、0の4段階で評点を行った。

投与前と投与終了時のスコアをもとに消失、改善、不変、悪化の4段階で評価し、さらに改善度を有症状項目の $\frac{2}{3}$ 以上が消失し、他の項目が全て改善以上を示したものを著明改善、有症状項目の $\frac{1}{3}$ 以上が消失または改善し、かつ上記の著明改善の規定に合わないものを改善、有症状項目の $\frac{2}{3}$ 未満が消失または改善したものをやや改善、全ての項目において消失、改善を認めなかったものを不変とした。

臨床効果の判定は、自覚症状と他覚所見改善度から判定した。

X線所見は高度(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)の4段階で判定しその改善度は明らかに改善、改善、不変、悪化の4段階でおこなった。所見は上顎洞と篩骨洞の両方

を鑑みて判定した。

今回の判定が薬効判定基準と異なるところは、投与期間が7日を越える場合には著効から有効となる点が効果判定基準であるが、今回はこれを自覚症状の消失があれば10週間でも著効と判定することとした。

成 績

自覚症状としての鼻漏に対する効果を投与前、2週間後、10週間以降で検討したものがTable 1である。評点3の高度、評点2の中等度以上は投与前には39/53例(73.4%)に認められたのに対し、2週間目には13/53例(24.5%)、10週目では3/41例(7.3%)と著明なる改善を認めている。

鼻漏に対する効果(例数)

	投与前	2週間後	10週間後
高度(3)	7	1	0
中等度(2)	32	12	3
軽度(1)	11	32	24
なし(0)	3	8	14
合計	53	53	41

Table 1 Clinical efficacy of RXM in rhinorrhea

鼻閉に対する効果(例数)

	投与前	2週間後	10週間後
高度(3)	11	2	0
中等度(2)	38	18	1
軽度(1)	3	27	25
なし(0)	2	7	14
合計	54	54	40

Table 2 Clinical efficacy of RXM in nasal obstruction

鼻閉に対してもTable 2のように、高度、中等度の症例が投与前には49/54例(90.7%)であったものが、2週間目では20/54例(30.0%)と減少し、10週間目以降では1/40例(2.5%)とこれも著明な減少をみている。

他の自覚症状の臨床効果を上記判定基準で判定し、まとめたものがTable 3であり、後鼻漏では88%に、頭重・頭痛では90%と鼻閉、鼻漏と同様に高い臨床効果を得ている。他覚

所見では Table 4 のように鼻粘膜の発赤の改善度は88%, 鼻粘膜浮腫, 腫脹が85%, 他覚的鼻汁量は96%に改善以上の効果を認めている。

自覚症状の改善度

	消失	改善	不変	悪化
鼻閉 N=40	30%	63%	7%	0
鼻漏 N=41	27%	71%	2%	0
後鼻漏 N=26	23%	65%	12%	0
頭重・頭痛N=20	55%	35%	10%	0

Table 3 Clinical efficacy of RXM in subjective complaints

他覚所見の改善度

	例数	消失	改善	不変	悪化
鼻粘膜発赤	40	25%	53%	20%	2%
鼻粘膜浮腫・腫脹	36	33%	52%	15%	0
鼻汁量	38	57%	39%	4%	0

Table 4 Clinical efficacy of RXM in endonasal findings

また投与前に鼻茸を認めた症例は Table. 5 のように12/49例 (24.5%) であったものが, 10週投与後には 8例/49例 (16.3%) とポリープそのものはなくなりますが, Table に示すようにその大きさが減少していたことがわか

NASAL POLYP の推移

	投与前	2週後	10週後
鼻内に充満あり	4	3	0
中鼻道にある	6	6	2
中鼻道に僅か	2	3	6
なし (0)	37	37	41
合計	49	49	49

Table 5 Clinical efficacy of RXM in nasal polyp

X線検査所見の推移

	投与前	2週後	10週後
高度 (3)	30	11	3
中等度 (2)	14	19	9
軽度 (1)	4	18	21
なし (0)	1	1	5
合計	49	49	38

Table 6 Clinical efficacy of RXM in X-ray findings

る。

X線検査所見の推移を Table 6 に示した。評点3の高度病変と評点2の中等度病変が投与前には44/49例 (89.8%) であったものが, 2週間目には30/49例 (61.2%) と減少し, 10週間目以降では12/38例 (31.5%) とこれも改善を示す例が多く認められた。これをX線改善度評価基準で検討すると, その改善度は38例中27例が改善し, その改善率は71.7%であった。

以上自覚症状, 他覚的所見を総合した臨床効果は著効, 有効併せ, Table 7 に示すように74%の有効率であり, やや有効の18%を加えると92%にRXMの長期投与による何らかの改善を認めた。

RXM長期投与の臨床効果

	例数	%
著効	14	29%
有効	22	45%
やや有効	9	18%
無効	4	8%
合計	49	

Table 7 Overall efficacy rate of RXM in long term treatment

副作用は2例で認められ, 2例とも軽度の胃腸障害であり, 1例は本剤2週間投与で中止し, 他の1例は胃薬と併用し, 続行した。

考 察

びまん性汎細気管支炎に対するEM少量長期投与は, ここ10年来有効性が認められ, 普遍的な治療法となりつつある。副鼻腔炎に対するEMの有用性の報告は洲崎ら¹⁾のびまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎の報告に端を発する。その作用機序は単にEMのグラム陽性菌に対する比較的狭い抗菌スペクトラムからは, 抗菌作用だけでは緑膿菌等のグラム陰性桿菌に対する臨床効果があることなど説明がつかない点が多く, 工藤ら⁷⁾は抗

菌力以外のEMの作用として気道上皮細胞および気道系の炎症・免疫担当細胞の機能に影響を及ぼし、それがびまん性汎細気管支炎における組織反応である中枢気管支における粘液過剰分泌と好中球の集積、および泡沫細胞の集積に作用するものと考えている。

すなわち同じ粘液繊毛系組織の慢性尖症である副鼻腔炎に対しても同様な考えができ、エリスロマイシンが種々の免疫担当細胞に影響を与え、鼻、副鼻腔の上皮における粘液の過剰分泌を抑制し、また好中球の集積を制御することにより、組織の繊毛機能を賦活化させ、かつ泡沫細胞の集積をもさらに抑制することにより、鼻漏、後鼻漏をとくに減少させるものと推測される。

またRXM, CAM (クラリスロマイシン)においてもEM同様に14員環のマクロライド系薬剤として抗菌力以外の同様な作用があることが報告され⁸⁾、さらにRXMにおいては、好中球機能賦活作用⁹⁾、また気道粘膜上皮の繊毛運動が用量依存的に亢進するとの報告¹⁰⁾もあり、それに対する効果が期待されている。

我々はRXMの投与方法として、初期にはRXM本来のグラム陽性球菌に対する抗菌作用を期待して2週間は常用量の1日300mgを、さらにその後は長期投与による副作用の予防と、EMでの用法に従い半分量の1日150mgを8週間以上計10週間以上投与というプロトコルを作り検討を加えた。その結果として鼻漏、後鼻漏等の各種自覚症状、他覚所見に対してEMで報告された以上の臨床効果が得られ、慢性副鼻腔炎に対するRXMの長期投与の有効性が示された。

またX線所見の改善度をみても、最近発表された新しい薬剤でもその改善度はLevofloxacinで20%¹¹⁾、Meropenemで36%⁶⁾と報告されており、今回の71.1%という改善度は、前2者が急性、慢性副鼻腔炎の急性増悪症を

含んだ数字ということを外しても特筆に値する。

慢性副鼻腔炎における急性増悪症を種々の要因による生体防御系の障害を基礎とした慢性病態の上に成立する二次的な感染であるとの考えがある。従って、同じ細菌感染症であっても、防御系に基本的な障害を持つ慢性副鼻腔炎の抗菌剤の治療は、ウイルス感染などによって一次的に障害を受けても、防御系の回復しうる気道粘膜に成立した急性副鼻腔炎とは異なると考えられる。そこでは本来防御系が果たすべき役割を越えた除菌が目標ではなく、急性増悪と呼ばれる二次的な感染症と、慢性感染すなわち持続感染に対する生体反応の2つに分けてその治療法は選択すべきであろう。今回検討したRXMは主に慢性副鼻腔炎の持続性病態に対し、特に文献的にも粘膜繊毛系機能を賦活化し、その有効性を発揮しているものと考えられる。これら14員環系マクロライドの薬剤に関しては、いまだその基礎的な研究は十分ではない。例えば好中球への作用が全く相反する結果が報告されている⁸⁾⁹⁾のが現状である。

今後、基礎的には副鼻腔粘膜に定着した細菌と組織及び細胞との関わりと気道の炎症反応に関する一層の解明が必要となってくる。そして臨床的には慢性副鼻腔炎において、いかなる時に、即ち慢性期または急性増悪期、また蓄膿の状態、粘膜病態の種類、程度等を鑑みて、従来の保存的治療法即ち、鼻処置、ネブライザー等の従来からの耳鼻咽喉科の治療法とを組み合わせる治療法が選択されることが必要となってくるものと考えられる。

文 献

- 1) 洲崎春海他：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—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—。Therapeutic Research 11, 29—31, 1990.

- 2) 菊地 茂 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.
- 3) 高北晋一 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.
- 4) 横田 健 他：新しい半合成マクロライド系抗生物質 RU28965 の試験管内抗菌力, 血清, 補体, リゾチームとの協力的作用および白血球との協力的食菌作用. Chemotherapy 36, S-4, 35-52, 1988.
- 5) 新川 敦 他：耳鼻咽喉科領域におけるRU28965の臨床的検討. CHEMOTHERAPY 36, S-4, 485-490, 1988.
- 6) 三宅浩郷 他：副鼻腔炎に対する Meropenem の基本的・臨床的検討. 耳鼻と臨床 38 : 509-523, 1992.
- 7) 工藤翔二 他：治療一特に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. 日気食会報 38 : 193-196, 1987.
- 8) 山本正彦 他：慢性呼吸器感染症に対するマクロライド剤の新しい試み—少量長期療法について, CLINICIAN '92 407 33-39
- 9) 林 雅はる 他：各種抗生物質 (RXM, CCL, AZT, OFLX) の好中球賦活作用についての比較 検討. 診療と新薬 28 : 1653-1657, 1991.
- 10) 玉置 淳 他：気道粘膜上皮の線毛運動に対するロキシスロマイシンの効果とその作用機序に関する検討. 呼吸と循環 35 : 481-485, 1991.
- 11) 馬場駿吉 他：Levofloxacin の副鼻腔炎に対する一般臨床試験. Chemotherapy. 40 S-3 365-378, 1992.