

## エリスロマイシン療法による鼻内細菌叢の変化

飯野 ゆき子 大蔵 眞一

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

杉田 公一 鳥山 稔

国立国際医療センター耳鼻咽喉科

### CHANGE OF NASAL BACTERIAL FLORA IN PATIENTS TREATED WITH ERYTHROMYCIN

Yukiko Iino, Shinichi Okura

Department of Otolaryngology, Teikyo University School of Medicine

Koichi Sugita, Minoru Toriyama

Department of Otolaryngology, International Medical Center of Japan

Low-dose, long-term administration of erythromycin (EM therapy) has been reported to be extremely effective for patients with chronic respiratory infections such as diffuse panbronchiolitis, sinobronchial syndrome and chronic sinusitis. The efficacy of EM therapy is not dependent on its antimicrobial effect but on its anti-inflammatory effect. In the present study, we investigated the bacterial flora in the nasal meatus in patients with intractable chronic sinusitis who received EM therapy (600mg of erythromycin three times daily for more than three months). At entry

to the study, 44% of 45 cases was pathogen-positive and *Staphylococcus aureus* was the most frequent pathogen. With time, the pathogens were less frequently recovered from the middle nasal meatus in patients with EM therapy. However, it took longer time until EM-resistant bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* had disappeared. Present study also showed that EM therapy was effective in 64% of the 45 cases studied, and that clinical efficacy of EM therapy had little correlation with the change of bacterial flora in the middle nasal meatus.

#### はじめに

近年、副鼻腔気管支症候群や下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎に対して、エリスロマイシン少量長期療法（EM療法）が試みられ、いずれの症例でも従来の治療法に比

して優れた有効性が報告されている<sup>1-4)</sup>。このEM療法の作用機序は抗菌作用ではなく、抗炎症作用といわれている。事実、びまん性汎細気管支炎症例において、EM療法後にエリスロマイシンに感受性のない *Pseudomonas*

aeruginosaなどの菌が消失した報告もある<sup>5)</sup>。そこで今回われわれは、EM療法を施行した難治性慢性副鼻腔炎症例に対し、その経過中の鼻内細菌叢の変化に関し検討を加えたので報告する。

### 対象と方法

対象は3カ月以上EM療法（エリスロマイシン600mg/日，分3）を施行した難治性慢性副鼻腔炎症例で、EM療法投与中に中鼻道の細菌培養検査を施行した症例64例（男37例，女27例）である。年齢は16歳から83歳までで、50歳以上が45例を占めた。これらの対象に対し、EM療法施行前、そして施行中はできるかぎり3カ月おきに、中鼻道の分泌物を綿棒にて擦過し、ルーチンの好気性細菌培養検査を施行した。これらの培養結果と、EM療法の臨床効果を比較検討した。

EM療法の臨床効果の判定基準を以下のよう<sup>1)</sup>に定めた。自覚症状は菊地ら<sup>1)</sup>の方法に準じて、鼻漏の量と性状、鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害、頭重感の5項目について、また他覚所見は鼻汁の量、鼻汁の性状、後鼻漏、鼻粘膜の腫脹（鼻茸の大きさ）の4項目について、高度なものから認められないものまで3-0点の4段階に評点した。自覚症状に関しては投与後にこれら5項目の点数の合計が2点以下のものを消失としスコア2を、また投与前の50%以下になったものを改善としてスコア1を与えた。他覚所見は上記4項目の合計点数が投与前の50%以下になったものを改善としスコア1を与えた。副鼻腔X線所見は治療前後のウォーターズ法による、上顎洞陰影、後頭前頭法による篩骨洞陰影を両側の各洞につき（-，±，+，++，+++）の5段階に評価し各々にたいし0-4点を与え、その合計点数で評価した。副鼻腔手術を受けている症例に関しては、篩骨洞陰影のみを評価した。投与後の合計点数が投与前の50%以下のものを改善とし、スコア1を与えた。しかし有陰

影洞のうち一洞でも悪化した場合には不変とした。以上の自覚症状、他覚所見、X線所見の各々のスコアの合計して、EM療法の臨床効果を総合判定し、スコア4を著効、3を有効、2をやや有効、1および0を不変とした。

### 結果

Fig. 1にEM療法前と療法中における中鼻道細菌培養検査結果を示す。*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *α-streptococcus*などのいわゆる常在菌は非病原菌として分類した。EM療法前に細菌培養を施行し

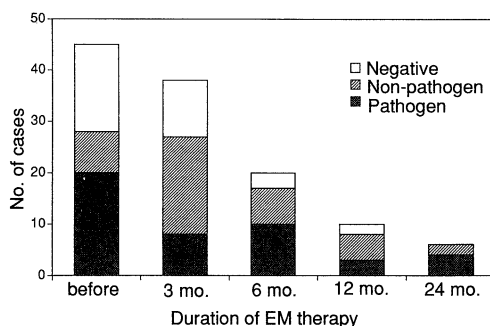


Fig. 1 Bacterial flora in middle nasal meatus in patients treated with EM therapy

た45症例中、20例(44%)から*Staphylococcus aureus*, *P.aeruginosa*などの病原菌が検出された。EM療法3カ月では38例に細菌培養検査が施行されたが病原菌陽性の症例は8例(21%)に減じた。EM療法をそのまま続行した症例数は徐々に減少し、12カ月以上エリスロマイシンを投与し、かつ細菌検査を施行した10症例では3例(30%)に病原菌が検出された。

中鼻道から検出された病原菌種をTable 1に示す。投与前にもっとも多く検出されたのは*S.aureus*、ついで*P.aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*であった。エリスロマイシンの投与を続けるにつれて、これら病原菌の検出が減るが、*P.aeruginosa*の消失にはかなりの期間を要することがわかる。24カ

Pathogens	No. of isolates				
	before	3 mo.	6 mo.	12 mo.	24 mo.
<i>S. aureus</i>	8	2	3	0	3
MRSA	1	0	0	0	0
<i>S. pneumonia</i>	3	1	3	0	0
<i>S. hemolyticus</i>	1	0	0	0	0
<i>S. agalactiae</i>	1	0	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	2	2	2	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0	1	0	0
<i>H. influenzae</i>	4	3	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	0	1	0	0	0
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	0	1

Table 1 Pathogenic bacteria isolated from middle nasal meatus before and after EM therapy

月以上投与を続けた症例での病原菌は、4例中3例が*S. aureus*であった。

EM療法前後にて細菌培養検査を施行しえた45症例における中鼻道細菌の消長をTable 2に示した。投与前後とも非病原菌または菌

No. of cases	
Non-pathogens or Negative	21
Pathogens	
disappeared	14
unchanged	5
appeared	3
changed to other pathogens	2

Table 2 Changes of bacterial flora in middle nasal meatus before and after EM therapy

陰性だったものは21例、残りの24例からは投与前あるいは投与後に病原菌が検出されている。このうちEM療法前に検出された病原菌が消失したものは14例と多くを占めた。しかし病原菌不変例、出現例、菌交代例が計10例に認められた。これらはほとんどが*S. aureus*であったが、菌交代例の一例で、投与前には

*S. epidermidis*などの非病原菌が検出されていたが、投与3ヶ月後には*S. aureus*が検出され、6ヶ月をへて、*Streptococcus pneumoniae* 検出されるようになった。

投与前後にて細菌培養検査を施行した45例について、EM療法の臨床の有効性を著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、不変又は悪化(Poor)の4段階に分類すると、各々8例、21例、8例、8例であり、有効以上を臨床の有効率とすると、64%であった。

これらのEM療法の臨床効果と菌の消長の関連を見てみると、著効例では全例でEM療法前から病原菌陰性、もしくはに投与後に病原菌が陰性化している。しかし無効例でもほぼ同様のことがいえるため、特に臨床効果との間に一定の傾向は認められなかった(Fig. 2)。

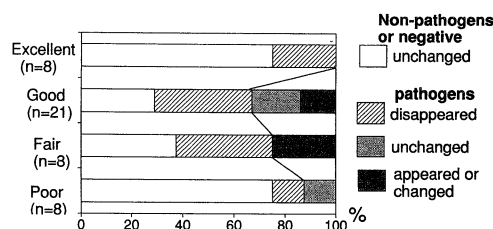


Fig. 2 Changes of bacterial flora in middle nasal meatus and clinical effects after EM therapy

## 考 察

EM療法は副鼻腔気管支症候群の一型である瀰漫性汎細気管支炎に対して試みられ、その有効性が工藤ら<sup>6)</sup>によって報告された。このEM療法は、他の副鼻腔気管支症候群や下気道症状を伴わない難治性慢性副鼻腔炎に対しても試みられ、副鼻腔炎に対しては、自覚症状、他覚所見の臨床的改善率は60-80%と非常に高い有効性が報告されている<sup>1-4)</sup>。

EM療法の有効性は従来の抗生物質としての抗菌作用にあるのではなく、抗炎症作用ないしは免疫調節作用にあるとされている<sup>6)</sup>。

その理由として、1) 臨床的に細菌の排除がなくとも疾患の改善が見られること、2) 感受性のない緑膿菌感染例でも改善が見られること、3) 血中最高濃度とMICからみて理論的にも殺菌的ではないこと、4) 有効例と非有効例とで血中濃度に有意差がないことなどがあげられている<sup>7)</sup>。我々の今回の症例でも4例中3例にて投与中に中鼻道から*P.aeruginosa*の消失をみており、EM療法の作用機序を確かめる意味でもこの鼻内細菌叢のEM療法による変化を知ることは非常に重要な意味を持つと思われる。しかし現在までのEM療法による鼻内細菌叢の推移に関する検討行なっている報告はほとんどない。今回の検討の結果、EM療法前に中鼻道からは約半数の症例にて病原菌が検出されたが、投与3カ月後には病原菌の検出率は減じ、かわって非病原菌、いわゆる常在菌の検出頻度が増した。われわれの報告と一致して、びまん性汎細気管支炎症例でも、その喀痰の細菌叢はEM療法後に*H.influenzae*や*P.aeruginosa*の検出率が減少する一方、非病原菌が増加するといういわゆる逆菌交代現象がみられたとの報告がある。しかし従来の抗菌剤による治療では、*H.influenza*は減少するものの、*P.aeruginosa*が逆に増加し、菌交代現象が高頻度に認められた<sup>7)</sup>。

今回の結果では、24カ月以上の長期にわたりエリスロマイシン投与を継続した6症例では4例から病原菌が検出されたものの、それら3例は*S.aureus*であった。しかしこれらの4症例は自覚症状もほとんど消失した症例であり、また鼻内所見も非常に良好なことから、これらの検出された病原菌がその副鼻腔炎の病因になっているとは考えにくい。特に*S.aureus*に関しては病原菌とするかまた常在菌とするかはその時の臨床像とあわせて考える必要があろう。

慢性気道感染症に対する抗菌剤の投与の目

的は、本来除菌にあるのではなく、急性増悪への対処と、感染による組織障害による悪循環を絶ち切るためと考えられている。今回の慢性副鼻腔炎症例でもEM療法にて直ちに鼻内の病原菌が消失するのではなく、ある程度の時間を要した。特にエリスロマイシン非感受性菌の消失には長期間を要した。これはEM療法が殺菌的に病原菌に作用したのではないことを如実に物語っている。

エリスロマイシンはとくに免疫担当細胞に高濃度に取り込まれることから、これらの細胞に対する効果が報告されている。すなわち、好中球や単球の遊走活性や活性酸素産生への影響<sup>8,9)</sup>、活性化Tリンパ球の抑制<sup>10)</sup>、サイトカイン産生に対する影響<sup>11,12)</sup>等である。さらに気道上皮の線毛運動の活性化<sup>13)</sup>、粘液分泌細胞の複合糖質の分泌抑制<sup>14)</sup>なども報告されている。このような作用が副鼻腔の慢性炎症状態を消滅せしめ、鼻内の粘液線毛系が正常化することが病原菌排出の一因となっていると思われる。

今回のわれわれの結果では、各症例における臨床効果と中鼻道から検出される細菌の消長には有意な相関は認められなかった。これは中鼻道から検出される細菌がはたして慢性副鼻腔炎の起炎菌と言えるかという問題にかかわってくる。上顎洞の細菌学的検討では、貯留液と粘膜内の細菌陽性率は各々、80%、100%であり、特に嫌気性菌が高頻度に分離されるとの報告がある<sup>15)</sup>。我々は嫌気培養を施行していないため、菌陰性例の中には嫌気性菌陽性例が存在する可能性がある。しかし中鼻道は十分好気的環境にあると考えられる。よって、急性副鼻腔炎とは異なり、中鼻道からの検出菌は慢性炎症においては、原因というよりは結果、すなわち前述したとおりその時点での副鼻腔の炎症状態を反映した鼻内の粘膜の状態、さらに線毛輸送系の状態を反映している可能性が強い。今後、投与継続によ

る感受性の変化等も含め、さらに検討する必要がある。

### ま と め

- 1) EM療法前には約半数の症例から病原菌が検出されたが、投与後には病原菌の消失を見る症例が多かった。
- 2) EM非感受性菌の消失には長期を要した。
- 3) EM療法の臨床効果と菌の消長には有意な相関は認められなかった。

### 参 考 文 献

- 1) 菊地 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 伊藤 修, 野村恭也: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与. 耳鼻臨床 84: 41-47, 1991.
- 2) 高北晋一, 北村溥之, 大八木章博, 西川益子, 田淵圭作 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.
- 3) 小野幹夫, 若盛和雄: 難治性慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシンの長期投与の試み: 耳展 34: 639-645, 1991.
- 4) Iino Y, Sugita K, Toriyama M et al.: Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sinobronchial syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 648-651, 1993.
- 5) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一 他: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討—第2報: Pseudomonas感染例も含めて—感染症誌 60: 45-50, 1986.
- 6) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司, 平山雅清, 久田哲哉 他: びまん性汎気管支炎にたいするマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾会誌 22(増): 254, 1984.
- 7) 工藤翔二: 細気管支疾患の臨床. びまん性汎気管支炎. 肺と心 37: 184-194, 1990.
- 8) Anderson R: 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.
- 9) Roche Y, Gougerot-Pocidal MA, Fay M et al.: Macrolides and immunity: effects of erythromycin and spiramycin on human mononuclear cell proliferation. J Antimicrob Chemother 17: 195-203, 1986.
- 10) 杉山幸比古, 菅間康夫, 工藤翔二 他. びまん性汎細気管支炎におけるエリスロマイシン使用前後の末梢血活性化リンパ球subsetの変化. Therapeutic Research 11: 985-989, 1990.
- 11) Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, et al: Immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin: inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. Drug Exptl Clin Res 15: 527: 533, 1989.
- 12) Iino Y, Toriyama M, Kudo K et al. Erythromycin inhibition of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor alpha production by human monocytes in vitro. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 157: 16-20, 1992.
- 13) 玉置 淳, 武山 廉, 千代谷厚, 坂井典孝, 山内富美子 他: 気道粘膜上皮の線毛運動に対するロキシシ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 39: 481-485, 1991.
- 14) Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. Am Rev Respira Dis 141: 72-78, 1990.

- 15) 伊藤敬子, 伊藤八次, 小島俊己 他: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌の臨床的意義.  
日耳鼻感染誌 11: 45-50, 1993.

---

質 疑 応 答

質問 新川 敦 (東海大)

長期投与例で培養している例では, 急性増悪があった例か.

応答 飯野ゆき子 (帝京大)

定期的に3ヶ月間隔に菌検を行うようにした. また副鼻腔気管支症候群で, 下気道疾患の存在があるため, 投与がかなり長期にわたっている症例もある. 急性増悪は, 上気道感染時にみられることもある.