慢性副鼻腔炎に対するroxithromycin（ルリッド）の使用経験

矢形 礼貴　井上 敦子
田中 治　宮原 裕
松永 喬
奈良医大耳鼻咽喉科

宮田 耕志　平野 滋
安里 亮　金子 賢一
北村 博之
天野よろづ病院耳鼻咽喉科

小川 佳伸
吉野病院耳鼻咽喉科

太田 和博
三室病院耳鼻咽喉科

吉川 恒男
五條病院耳鼻咽喉科

田中 真理子
天理市立病院耳鼻咽喉科

衛藤 幸男
済生会奈良病院耳鼻咽喉科

柏木 令子
済生会中和病院耳鼻咽喉科

水上 健之亮
大和郡山病院耳鼻咽喉科

大坂 正浩
日生病院耳鼻咽喉科

岡坂 利章
星ケ丘厚生病院耳鼻咽喉科

菊岡 政久
大淀病院耳鼻咽喉科

秋岡 勝哉
榛原病院耳鼻咽喉科

Ninety-two adults with chronic sinusitis were treated with 300mg of roxithromycin (RTX) per day for about 3 months.

There was a marked improvement in nasal obstruction, nasal discharge and postnasal drip, but the improvement of dysosmia was not so good.

The rhinoscopic findings showed a general improvement.

Therefore, long-term roxithromycin theapy was useful for the treatment of chronic sinusitis.

The NK activity did not change after administration of roxithromycin.

緒　言

近年，びまん性汎細気管支炎および慢性副鼻腔炎に対してエリスロマイシンの少量長期投与が有効であったという報告がなされている．そこで今回エリスロマイシン誘導体の一つであるがエリスロマイシンよりも胃酸抵抗性に優れ，経口投与で体内移行が良好で血中半減期が長いロキシスロマイシン（ルリッド）を成人の慢性副鼻腔炎に対して使用し，その有効性，安全性を検討した．

対　　象

対象は1991年11月以降奈良県立医科大学耳鼻咽喉科関連の多施設及び天理よろづ相談所病院を受診した11歳以上の慢性副鼻腔炎の患者で男性47例，女性45例，平均年齢は46.5歳であった．自・他覚所見を勘案して主治医の判断により重症度別に分類すると軽症23.9%，中等症57.6%，重症18.5%であった．

方法はロキシスロマイシン１日300mgを１日２回に分けて経口投与し，投与期間は原則として12週間とした．実際の投与期間は14日から555日で平均91.3日であった．試験期間中は他の抗菌薬及び消炎薬の投与は行わないこととしたがネブライザー（抗生剤＋ステロイド）については週１回程度なら可とした．

対象症例の自覚症状は，鼻漏，後鼻漏，鼻閉、頭重，嗅覚障害，鼻のかみやすさの６項目について，他覚所見は鼻粘膜の発赤，腫脹，鼻汁量，鼻汁の性状，後鼻漏の５項目についてそれぞれ軽いほうから０～３の４段階で評価し投与開始時，投与２，４，８，12週間，終了時に観察記入した．自覚症状，他覚所見の判定基準は日本鼻科学会の統一基準に従った．[13]効果判定は各項目について治療前→治療後の評価の変化により以下のように行った．

著効：３→０，２→０，
有効：３→１，１→０
やや有効：３→２，２→１
無効：変化のないもの
悪化：投与後数値の上昇したもの

また，ロキシスロマイシン投与前後の主治医の判断によるＸ線所見の比較，及びNK活性値の比較を行った．

結　　果

１．自覚症状別

ロキシスロマイシン投与開始後の鼻閉の程度の変化をみると投与２週目でも改善がみられ，しかも投与を続けるほど鼻閉が改善している．しかし全く鼻が通らない症例数は増減を繰り返すもののあまり変化はみられなかった．（Fig. 1）

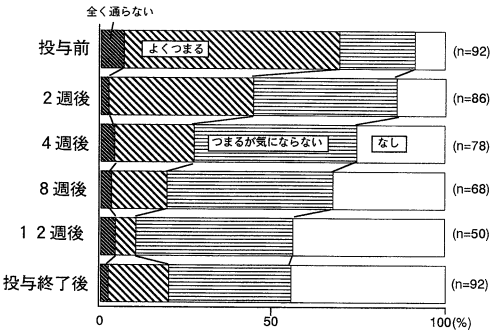

Fig. 1　鼻閉の推移

鼻漏の変化をみると鼻漏も薬の投与を続けるほど改善がみられている．しかも著明に改善している．（Fig. 2）

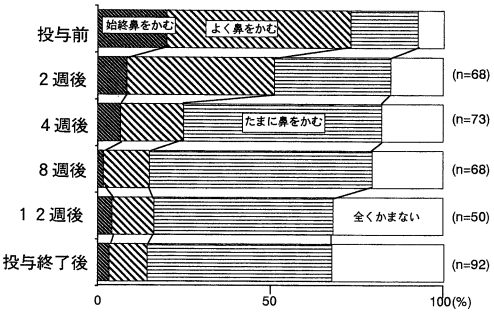

Fig. 2　鼻漏の推移

２．他覚所見別

鼻粘膜の発赤の程度をみると鼻粘膜は薬の投与を続けるほど発赤の程度が徐々に軽くなってきている．（Fig. 3）

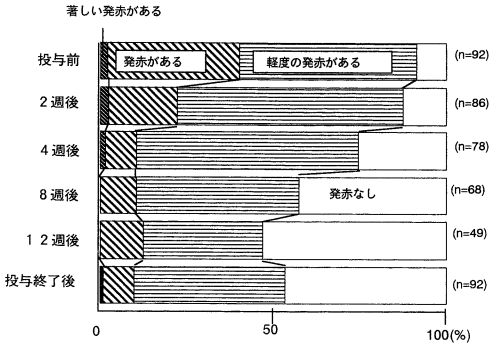

Fig. 3　鼻粘膜発赤の推移

鼻粘膜腫脹の変化をみると鼻粘膜も薬の投与を続けるほど腫脹が軽減しているが過去の報告と同様に自覚症状としての鼻閉よりもゆっくり改善している．（Fig. 4）

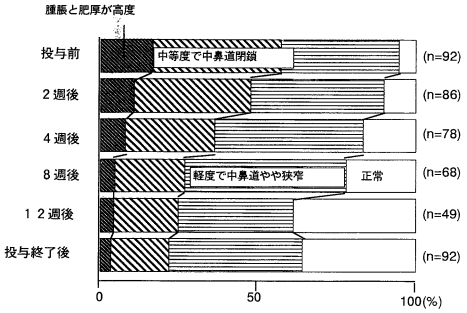

Fig. 4　鼻粘膜腫脹の推移

3．総合判定

自覚症状，他覚所見別に前記の基準により効果判定を行い改善度をみてみると，改善以上は自覚症状では鼻閉73.8%，鼻漏75.3%，後鼻漏81.3%，頭重78.2%，鼻のかみやすさ64.0%であるが嗅覚障害の改善が46.4%と他の項目より不良であった．（Fig. 5）

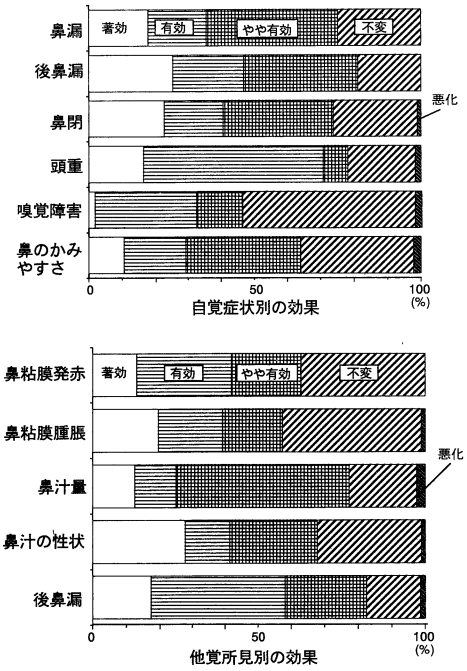

Fig. 5　自覚症状別及び他覚所見別の効果

他覚所見では改善以上は後鼻漏82.6%，鼻粘膜発赤63.1%，鼻粘膜腫脹57.5%，鼻汁量77.5%，鼻汁の性状87.0%と鼻粘膜腫脹以外はよく改善されている．

4．X線所見

上顎洞及び篩骨蜂巣のX線所見の変化を投与前後で比較してみると投与前に高度もしくは中等度の陰影を認めた症例は投与後減少しているが上顎洞陰影の改善率は46.3%であった．（Fig. 6）

5．全般改善度

全般改善度を主治医の主観的判断によって判定してみると，88.5%で改善がみられている．

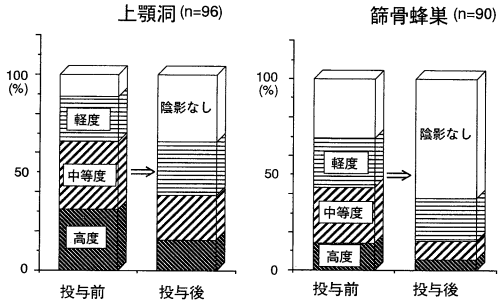

Fig. 6　X線所見の改善

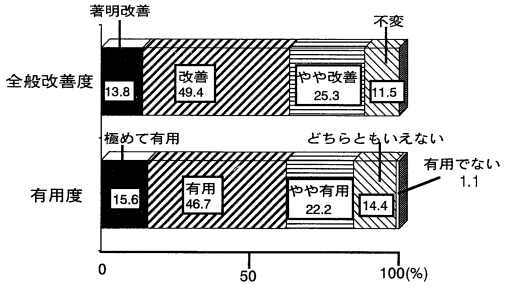

Fig. 7　全般改善度および有用度

6．副 作 用

副作用は2.2%（２例）の症例に認め，軽微な皮疹１例，及びGOT，GPTの軽微な上昇が１例あったのみで２例とも自然に治癒した．

7．有 用 度

副作用を勘案して有用度を判定すると84.5%の症例で有用であった．

8．NK活性

今回，免疫機能の指標の一つとしてNK活性を投与前後で比較してみたが，NK活性を測定した症例すべてでまとめると投与前後で有意差無く，主治医の主観的判断による全般改善度が改善以上の症例と全般改善度がやや改善及び不変の症例に分けて投与前後で比較しても，いずれの群でも投与前後でNK活性は有意差を示さなかった．(Fig. 8)

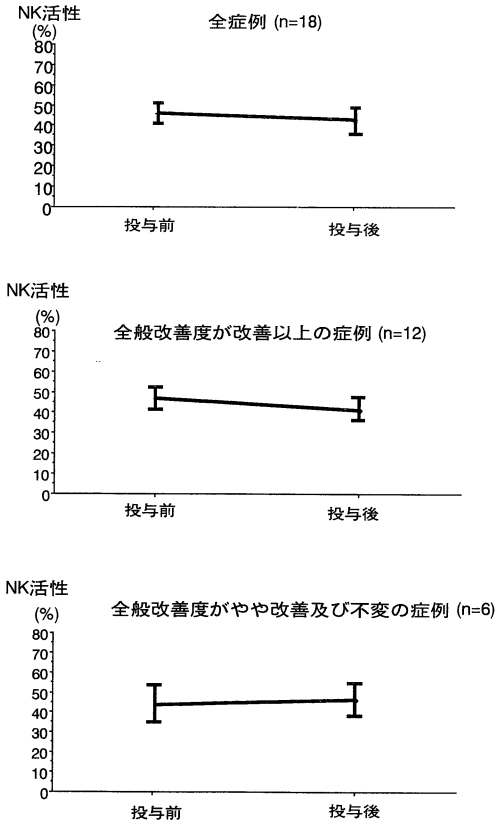

Fig. 8　ルリッド投与前後のNK活性の推移
(mean±standard error)

9．症例報告

次に代表的な症例を呈示する．

［症例1］

11歳，女性

ロキシスロマイシン投与前は両側の鼻茸を認めたが鼻閉はあるが気にならない程度であった．ロキシスロマイシン1日300mg，ダーゼン1日3錠を18週間投与し，鼻茸の縮小を認めたため当初予定していた鼻茸切除術は不要と判断した．しかし鼻茸は縮小したのみで消失はしなかった．尚，X線写真はロキシスロマイシン投与終了後のみしか撮影していないが全副鼻腔に高度な陰影を認た．

［症例2］

73歳，女性

投与前は中等度の鼻漏，後鼻漏，鼻閉を訴え，鼻粘膜の腫脹は高度で粘膿性鼻汁が鼻腔内に充満していたがロキシスロマイシン1日300mgを12週間投与後は鼻漏，鼻閉等の自覚症状はほとんど消失し，鼻鏡所見でも鼻粘膜の腫脹，鼻汁はほとんど消失した．しかしX線所見では投与前後とも高度な陰影を副鼻腔に認め，改善はみられなかった．

考　　察

難治性の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の有用性が報告されて以来，エリスロマイシンは下気道炎症性疾患に広く使われるようになっている[1)10)]．その後びまん性汎細気管支炎の併発の有無にかかわらず慢性副鼻腔炎にも有効であるという報告が多くなされるようになってきている[2)3)4)5)6)7)]．本来，マクロライド系抗生剤は細菌のリボゾームに作用し蛋白合成を阻害することによって抗菌作用を現すがエリスロマイシンの少量長期間投与では効果発現に長期間を要すること，投与された薬剤の血中濃度や組織濃度が起炎菌のMICに及ばなくても効果がみられることから抗菌作用でなく，持続感染によって生じた粘膜の炎症性状態に対する生体の免疫動態に関与して効果を現すと推測されている．例えば最近，好中球の遊走

能・貪食能・殺菌能への影響[5]，リンパ球分化能の亢進，サイトカイン産生能の上昇，線毛運動への影響[9)12)]などが報告されている．

一方，NK細胞は非特異的に腫瘍細胞やウイルス感染細胞を傷害することで知られているが下気道感染症の症例でエリスロマイシン投与後NK活性が上昇したという報告がなされている[11]．そこで今回投与前後でNK活性を測定したが投与前後で有意な変化はみられなかった．下気道感染症と慢性副鼻腔炎での病態の違い，ロキシスロマイシンとエリスロマイシンの違いなどが考えられるが今後もロキシスロマイシンの作用機序については検討すべきことが多い．

今回は150mg少量投与ではなく300mgという常用量で検討したため少量長期投与との比較は出来ないが常用量を3カ月間投与しても特に重篤な副作用は認められなかった．

今回調査した自・他覚所見の中で嗅覚障害の改善が他の項目より不良であったがこれは鼻粘膜腫脹が軽減して嗅裂が開いても嗅覚の回復が困難な嗅粘膜性嗅覚障害の症例があるためだと思われる．また，高度の鼻閉症例にはあまり効果がないようであり，この場合は手術の適応となるであろう．しかし自覚症状，他覚所見のみでなくX線所見でも改善がみられたためロキシスロマイシン長期投与は慢性副鼻腔炎に対して有効な治療法の一つであると考えられた．

ま　と　め

1．成人の慢性副鼻腔炎にロキシスロマイシン300mgを約3カ月間投与し，自覚症状，他覚所見ともに良好な結果が得られた．
2．副作用は軽微な皮疹，軽度の肝機能障害がそれぞれ1例づつ認められたのみであった．
3．NK活性はロキシスロマイシン投与前後で有意な差はみられなかった．

文　　献

1）芦谷淳一　他：ロキシスロマイシン投与により早期に軽快したびまん性汎細気管支炎の1例．感染誌 66：657～658, 1992.
2）宇野芳史　他：副鼻腔炎とロキシスロマイシン少量長期投与．耳鼻臨床 86：439～445, 1993.
3）藤森俊也　他：慢性副鼻腔炎に対するルリッドの効果．耳鼻臨床 86：761～766, 1993.
4）新川　敦　他：慢性副鼻腔炎に対するRTMの長期投与について．日耳鼻感染誌 11：102～106, 1993.
5）西澤芳男　他：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の作用機序に関する研究（1）びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液性性分中の好中球遊走因子の効果．日耳鼻感染誌 11：108～114, 1993.
6）菊池　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.
7）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.
8）河村正三，馬場駿吉　他：慢性副鼻腔炎に対するRoxithromycin（RU28965）の薬効評価．耳鼻 35：103～112, 1989.
9）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 39：481～485, 1991.
10）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 Reseach 11：29～31, 1990.
11）三笠桂一　他：慢性下気道感染症患者におけるエリスロマイシン治療のNatural

Killer細胞活性に与える影響．　感染症誌 63：811～815, 1989.
12）羽柴基之　他：慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン誘導体（クラリスロマイシン）の効果．日本鼻科学会会誌 31：269～280, 1992.
13）間島雄一，坂倉康夫：慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について．日本鼻科学会会誌 31：294～302, 1992.

質疑応答

質問　田中久夫（長岡中央病院）

ロキシスロマイシン300mg，クラリスロマイシン400mgともに通常投与量にした理由は？（何故低用療法としなかったか？）

応答　矢形礼貴（奈良医大）

今回，常用量で3ケ月投与してみたが6ケ月少量投与した場合に比較して短期間では少し良好な結果が得られるように思う．