

慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン (クラリシッド®) の有効性の検討

水田 啓介 澤井 薫夫 白戸 弘道 小島 俊己
伊藤 八次 鈴木 智雄 宮田 英雄
岐阜大学耳鼻咽喉科

柴田 康成 大川 剛
岐阜市民病院耳鼻咽喉科

松原 茂規
中濃病院耳鼻咽喉科

小泉 光
揖斐総合病院耳鼻咽喉科

森 芳郎
東海中央病院耳鼻咽喉科

佐久間 伸二
郡上中央病院耳鼻咽喉科

近藤 由香
岐北総合病院耳鼻咽喉科

CLINICAL EFFECT OF CLARITHROMYCIN (KLARICID®) THERAPY FOR CHRONIC SINUSITIS

Keisuke Mizuta, Shigeo Sawai, Hiromichi Shirato, Toshimi Kojima, Yatsuji Ito,
Tomoo Suzuki, Hideo Miyata, Yasunari Shibata, Tsuyoshi Okawa, Shigeki Matsubara,
Hikaru Koizumi, Yoshiro Mori, Shinji Sakuma and Yuka Kondo

Forty patients with refractory sinusitis who were treated by clarithromycin (Klaricid®, 400mg/day in 2 divided doses), a macrolide antibiotic, at Gifu University Hospital and its affiliated hospitals over a period of 2 months were enrolled in this study. The purpose of this study was to

investigate the pharmacologic effects of this antimicrobial agent. The symptoms, signs, plain radiographic findings of the sinuses, mucociliary function as assessed by the saccharin method and the results of bacteriologic studies of these patients were evaluated.

Clinical improvement was assessed both by the unified approach (Majima and Sakakura, 1992) and by the physicians in charge of the patients. Both symptoms and the signs with regard to postnasal drip showed a high rate of efficacy. The efficacy rate with regard to the symptoms was 67.5%, and that with regard to the signs of sinusitis was 60%, according to the unified approach of assessment. The overall efficacy rate was determined to be 50% according to the unified approach of assessment. The results of assessment of clinical improvement by the physicians in charge of the patients revealed an overall efficacy rate of 82.5%. Both

the radiographic findings of sinuses and sinus mucociliary function significantly improved after administration of clarithromycin. Bacteriologic studies revealed that the pathogens were eradicated in 63.6% of the cases. Opportunistic infection was noted in only 1 patient. A single patient experienced gastric discomfort after taking clarithromycin, and another patient showed abnormal elevations in laboratory tests. However, in both patients the adverse clinical and laboratory effects due to clarithromycin were slight, and disappeared either after discontinuation or reducing the dose of clarithromycin.

はじめに

近年、最難治下気道疾患のひとつであるびまん性汎細気管支炎 (DPB) に対してエリスロマイシン (EM) の少量長期投与療法の有用性が注目され、耳鼻咽喉科領域でも慢性副鼻腔炎に対しても同療法が有効であると報告されている。

今回、我々は同じマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン (CAM, クラリシッド®) を難治性慢性副鼻腔炎に対して比較的長期に投与し、その臨床効果を検討した。

方 法

1. 対象と方法

岐阜大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連病院を受診した成人慢性副鼻腔炎患者のうち、手術療法を含む各種治療に抵抗する難治例で、CAMを原則として1日400mg (分2) を2カ月間以上服用できた40例を対象とした。全例が本治療前の3カ月以上の治療歴が明らかであった。そのうち、手術例は10例で、手術から本治療開始までの期間は2カ月が1例、6カ月が3例、1年以上が6例であった。年齢

は15歳から83歳まで、平均54歳であった。

CAM投与期間は8週間投与した例は4例、12週間投与した例は29例、14週間投与した例は4例、16週間投与した例は3例であった。

2. 検討事項

1) 臨床症状と効果判定方法

主治医判定と統一判定を行った。統一判定方法¹⁾は以下の如くである。

自覚症状として①鼻漏、②鼻のかみやすき、③後鼻漏、④後鼻漏のきれ、⑤鼻閉、⑥頭重、頭痛、⑦嗅覚障害、他覚所見として①鼻粘膜の発赤、②鼻粘膜の浮腫、③鼻汁の量、④鼻汁の性状、⑤後鼻漏の項目について、投与1カ月毎に症状、所見の高度なもから認められないものまでの4段階 (3, 2, 1, 0) で評価した。

上記の自覚症状および他覚所見の変化について、間島、坂倉の判定基準¹⁾に準じて効果判定を行った。すなわち、各判定項目毎に、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: 治療後に数値の上昇した

もの、と判定し、それに著効4点、有効3点、やや有効2点、無効1点、悪化-5点と各点数を与え、自覚症状および他覚所見の効果判定得点（ $x = \text{判定項目の点数の総和} \div \text{判定項目数}$ ）を求めた。この x が3以上のときを自覚症状または他覚所見の効果判定は著効、 $2 < x < 3$ ：有効、 $1 < x \leq 2$ ：やや有効、 $0 < x \leq 1$ ：無効、 $x \leq 0$ ：悪化とした。

さらに自覚症状および他覚所見の効果判定の組み合わせから総合効果判定を行った。すなわち、自覚症状および他覚所見が著効と著効または著効と有効の場合を著効、以下同様に有効と有効、著効とやや有効を有効、著効と無効、有効とやや有効または無効、やや有効とやや有効をやや有効、著効と悪化、有効と悪化、やや有効と無効、無効と無効を無効、上記以外の組み合わせを悪化とした。

2) 副鼻腔単純X線検査

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各両側につき、それぞれ文部省総合班研究の基準²⁾に従い、-, ±, +, ++, +++の5段階に評価し、各々0から4点まで点数をつけ、4つの副鼻腔（左右の上顎洞と篩骨洞）の点数を合計した点数を治療前後で比較検討した。

3) 粘液纖毛輸送機能

粘液纖毛輸送機能は粘液纖毛通過時間を治療前後に測定することにより検討した。約5mgの50%サッカリン顆粒を鼻中隔粘膜の中甲介前端部の位置におき、流動したサッカリンが上咽頭で甘さとして感じられるまでの時間（サッカリン時間）³⁾を測定した。60分を経過しても甘さを感じないときは60分以上とした。

4) 細菌学的検査

治療前後に中鼻道から鼻汁の細菌学的検索を行い、細菌学的効果は検出菌の消長により消失、一部消失、菌交代、不変の4段階で判定した。なお投与終了時に鼻汁が消失した場合は消失と判定した。

結 果

1. 臨床効果

1) 自覚症状に対する統一判定効果 (Fig. 1)

鼻漏に対する効果は38例で検討可能で有効以上は12例 (31.6%)、鼻のかみやすさに対しては38例中有効以上は16例 (42.1%)、後鼻漏に対しては34例中有効以上は17例 (50%)、

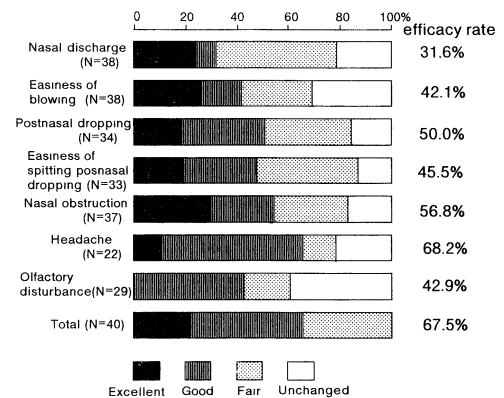


Fig. 1 Efficacy rate with regard to the subjective symptoms

後鼻漏のきれに対しては33例中有効以上は15例 (45.5%)、鼻閉に対しては37例中有効以上は21例 (56.8%)、頭重、頭痛に対しては22例中有効以上は15例 (68.2%)、嗅覚障害に対しては28例中有効以上は12例 (42.9%)であった。自覚症状7項目に対する効果は40例中著効8例 (20%)、有効は19例 (47.5%)、やや有効は13例 (32.5%)で、有効以上は67.5%であった。鼻閉、鼻のかみやすさ、鼻漏に著効例が多かった。嗅覚障害には著効例は認めなかった。

2) 他覚所見に対する統一判定効果 (Fig. 2)

鼻粘膜の発赤に対する効果は37例で検討可能で有効以上は16例 (43.2%)、鼻粘膜の浮腫に対しては39例中有効以上は18例 (46.2%)、鼻汁量に対しては39例中有効以上は17例 (43.6%)、鼻汁の性状に対しては39例中有効以上は17例 (43.6%)、後鼻漏に対しては34例中有効以上は18例 (52.9%)であった。

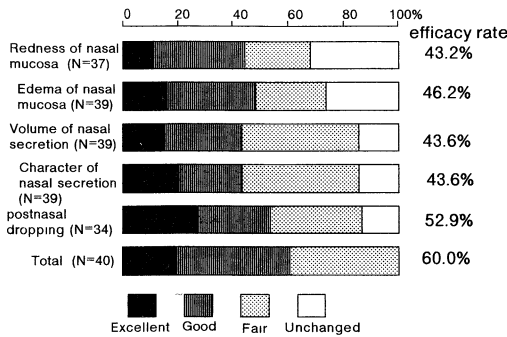


Fig. 2 Efficacy rate with regard to the objective signs

他覚所見全項目に対する効果は40例中著効8例(20%),有効は16例(40%),やや有効は16例(40%)で,有効以上は60%であった。後鼻漏に著効例が多かった。

3) 総合効果判定および主治医判定 (Fig. 3)

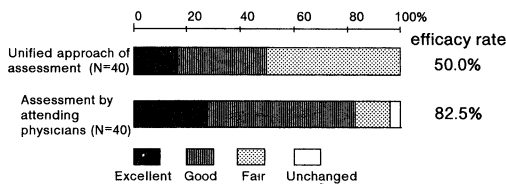


Fig. 3 Overall efficacy

40例について自覚症状,他覚所見から総合判定した。著効は7例(17.5%),有効は13例(32.5%),やや有効は20例(50%)で,有効率は50%であった。

主治医判定では著効は11例(27.5%),有効は22例(55%),やや有効は6例(15%)で,有効率は82.5%であった。

4) 月別効果 (Fig. 4)

投薬後1カ月,2カ月,3カ月の効果を総合判定の成績で検討した。投薬後1カ月では40例中著効2例(5%),有効2例(5%),やや有効28例(70%)で有効率10%,2カ月では40例中著効4例(10%),有効7例(17.5%),やや有効24例(60%)で有効率は27.5%,3カ月では36例中著効7例(19.4%),

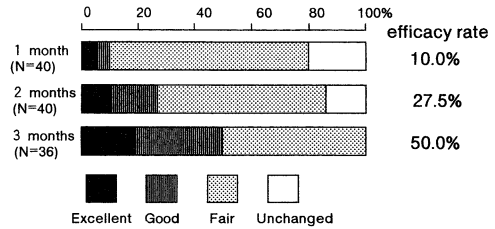


Fig. 4 Efficacy rate and the period of administration

有効11例(30.6%),やや有効18例(50%)で有効率50%であった。投薬期間が長くなるにつれ,著効例,有効例が増えた成績であった。

2. 副鼻腔単純X線所見に対する効果 (Fig. 5)

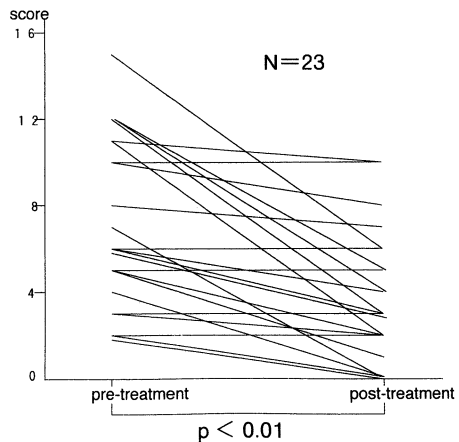


Fig. 5 Effect to the radiographic findings of sinuses

手術既往のない23例で検討した。左右の上顎洞,篩骨洞の4つの副鼻腔陰影の合計点数は治療前後で1%の危険率で有意な差を認め,治療により副鼻腔陰影の改善を認めた。

3. 粘液纖毛輸送機能に対する効果 (Fig. 6)

16例に対して施行した。治療前後のサッカリン時間は1%の危険率で有意な差を認め,治療により短縮した。

4. 細菌学的効果

24例で細菌学的検索を行った。*S.aureus*が5例,*H.influenzae*が3例,*S.pneumoniae*

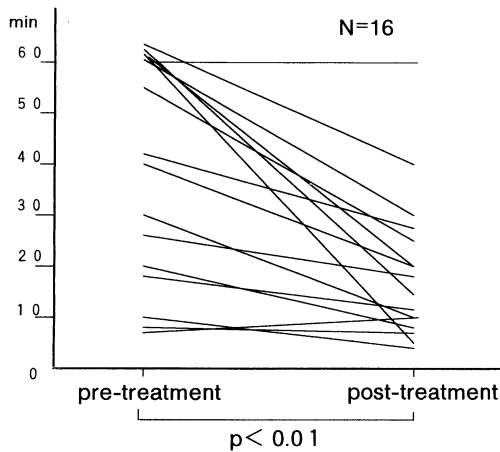


Fig. 6 Effect to the mucociliary function (saccharin time)

が2例, *S.epidermidis*, *K.pneumoniae*, *staphylococcus spp.*, グラム陰性桿菌が各1例に検出された. 菌消失6例(菌消失2例, 鼻汁消失4例), 菌交代1例, 不変4例, 判定不能3例, 菌検出されず10例であった. 判定可能な11例での菌消失率(菌消失+菌交代/判定可能総数)は63.6%であった.

5. 副作用

1例(2.5%)に投与1カ月で胃部不快感が出現, 1例(2.5%)でGPT異常を認めたが, 減量ないし中止で異常は消失した.

考 察

CAMはEMの誘導体で, EMの化学構造を一部変更する事により胃酸に対する安定性が増し, 良好な吸収と体内動態を得たものである.

DPBおよび慢性副鼻腔炎に対して, EMの少量長期投与療法の有効性が報告されている. しかし, EMが少量でどのように作用して効果を発現するかは十分には解明されていない. その作用機序は主として, 粘液過剰分泌の抑制⁴⁾, 好中球に対する作用^{5~9)}, リンパ球に対する作用¹⁰⁾, マクロファージに対する作用¹¹⁾, 緑膿菌に対するエラスターゼ産生の抑制,

バイオフィルムの産生抑制, 菌の付着性の低下作用¹³⁾などの抗菌作用以外の作用が考えられている. CAMはEMと極めて良く似た構造であるため, CAMもEMと同様の作用を持つといわれている. CAMがDPBに有効であったという報告¹⁴⁾や慢性副鼻腔炎に対して有効であったという報告がある^{15,16)}.

今回, 我々は手術療法を含む各種治療に抵抗する難治性の副鼻腔炎患者に対してCAMを比較的長期に投与しその有効性を検討した. 臨床症状のうち自覚症状では後鼻漏に関する項目, 鼻閉, 頭重, 頭痛に, 他覚所見では後鼻漏に他よりやや高い有効率が認められた. サッカリン時間が短縮したことから治療により粘液繊毛輸送機能が改善したと考えられる. このことから, CAM投与による鼻腔のクリアランス機能が改善したために症状が改善したと考えられる. 副鼻腔X線所見の改善も, 鼻腔のみならず副鼻腔からの排泄障害が改善されたためと考えられた. 一方, 嗅覚障害に対しては著効例は認めず, 効果は少ないと思われた. これは難治例を対象としたために罹病期間も長く, 嗅上皮が不可逆的变化に陥っていたか鼻腔形態異常があるためと思われる.

今回の検討では, 統一判定による総合判定の有効率は50.0%で, 主治医判定では有効率は82.5%であった. 統一判定と主治医判定の両者に有効率の大きな差を認めるが, これは統一判定では全項目が改善を示さないと効果ありと判定されにくいためと考えている. 対象が難治例であることから今回の成績は満足できる有効率であると思われた.

投与期間について, 月別効果を検討すると有効率は投与期間が長くなるにつれ増した. また, 4カ月投与例で3カ月時の判定より効果が上がっている例もあり, 投与期間をさらに延ばす事により有効率を高めることが期待できる. 長期投与で問題となる菌交代現象は1例に認めたのみで, また副作用は2.5%と

短期投与での出現率と大差なく、今回のような3カ月程度の投与期間では問題はないように思われたが、CAMの長期投与での安全性をさらに検討する必要があると思われる。

DPBや慢性副鼻腔炎に対するEMの使用方法は少量投与が基本として行われている。しかし、EMにおいても至適投与量はまだ十分に検討されていない。今回、CAMは1日量400mgという通常の投与量で検討したが、CAMにおいても少量長期投与が有効であったとの報告¹⁷⁾もあり、今後投与量の検討が必要と考えられる。

ま と め

1. 手術を含めた各種治療に抵抗する難治性の副鼻腔炎例に対してクラリシッド[®]を投与し効果を検討した。
2. 統一判定による自覚症状に対する有効率は67.5%、他覚所見に対する有効率は60.0%、総合判定での有効率は50.0%であった。
3. クラリシッド[®]投与前後で、単純X線における副鼻腔陰影およびサッカリン法による粘液纖毛輸送機能は有意に改善した。

サッカリン時間測定のためのサッカリンを心よく御提供下さいました三重大学耳鼻咽喉科 間島雄一講師に深謝致します。

文 献

- 1) 間島雄一 他：慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について。日本鼻科学会雑誌, 31: 294-302, 1992.
- 2) 後藤敏郎 他：日本人の慢性副鼻腔炎の発症と予防(Ⅲ)疫学的研究。日本耳鼻咽喉科学会誌, 4: 72-76, 1966.
- 3) Sakakura Y et al: Nasal mucociliary clearance under various conditions. Acta Otolaryngol 96: 167-173, 1983.
- 4) Goswami SK et al: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from Human airway in vitro.

Am Rev Dis 141: 72-78, 1990.

- 5) 柳生善彦：慢性下気道感染症に対するErythromycin長期投与療法の作用機序に関する研究。第1報 ヒト好中球機能などに及ぼす作用。奈医誌 40: 694-703, 1989.
- 6) 柳生善彦：慢性下気道感染症に対するErythromycin長期投与療法の作用機序に関する研究。第2報 マウス好中球・免疫担当細胞などに及ぼす作用。奈医誌 40: 704-712, 1989.
- 7) 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.
- 8) 門田淳一 他：難治性下気道感染症におけるエリスロマイシンの好中球機能に及ぼす影響—緑膿菌への作用と気管支肺胞洗浄液の検討—。感染症誌 65: 277-285, 1991.
- 9) 二宮英昭 他：びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液中エラスターゼ活性についての検討。感染症誌 65: 672-680, 1991.
- 10) 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について。感染症誌 63: 811-815, 1989.
- 11) 片平潤一 他：エリスロマイシンのマクロファージ増殖・機能刺激作用。医学のあゆみ 147: 209-210, 1988.
- 12) 増谷喬之 他：ErythromycinによるPseudomonas aeruginosaのElastase産生能抑制作用について。感染症誌 63: 1212-1214, 1989.
- 13) 山崎 透：緑膿菌の気道粘膜付着能とそれに及ぼす抗菌剤の影響。感染症誌 64: 575-583, 1990.
- 14) 武田博明 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 エリス

- ロマイシン以外のマクロライド系薬剤の有効性—びまん性汎細気管支炎に対するクラリスロマイシン長期投与の検討—. Therapeutic Res 11 : 38-40, 1990.
- 15) 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體 (クラリスロマイシン) の効果. 日本鼻科学会雑誌 31 : 269-280, 1992

- 16) 平賀 智 : 慢性副鼻腔炎へのクラリスロマイシンの効果. 耳鼻臨床 86 : 609-613, 1993.
- 17) 李 雅次 他 : 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン少量長期投与療法. 耳展 36 : 657-662, 1993

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 (何故少量療法としなかったか?)

応答 水田啓介 (岐阜大)
成人で使用可能な錠剤は200mgの剤形のみで, 半減期が短いので1日1回では効果が少ないと思われたため.