

第24回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

マクロライド療法の有効性とその免疫病理

飯野 ゆき子 宮澤 哲夫

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

MACROLIDE THERAPY AND IMMUNOHISTOLOGICAL STUDY ON
PARANASAL MUCOSA

Yukiko Iino, Tetsuo Miyazawa

Department of Otolaryngology, Teikyo University

Although low-dose and long-term administration of macrolides (macrolide therapy) has been reported to be effective for patients with intractable chronic sinusitis, we sometimes encountered patients whose sinusitis was extremely resistant to macrolide therapy. Here we report the correlation between clinical efficacy and immunohistological findings of the ethmoidal mucosa or nasal polyps in patients treated with the macrolide therapy. We found that the number of IgA positive cells in submucosal layer decreased after the therapy, while the number of IgE positive cells showed little change. In patients who

did not respond to the therapy, IgE positive cells were dominant in submucosal layer. CD23 positive cells were also found especially in patients with eosinophilic infiltration. The macrolide therapy resulted in the dominance of CD8 positive T cells over CD4 positive T cells in most cases, indicating suppression of inflammation in paranasal mucosa. These results suggest that macrolide may suppress chronic inflammatory response except for type I allergic inflammation with IgE production.

Key words : macrolide, sinus mucosa, immunoglobulin, T cell subset.

はじめに

びまん性汎気管支炎に対するエリスロマイシンの有効性が工藤ら¹⁾によって報告されて以来、副鼻腔気管支症候群をへて耳鼻咽喉科領域の慢性感染症にも適応をひろげ、その有効性が確認されている²⁾。近年エリスロマイシンの誘導体である種々のニューマクロライドが同様の有効性を示すことが明らかになっ

てきた³⁾。しかしその作用機序は未だ明らかではない。また、このマクロライド療法に抵抗する症例があることも事実である。そこでいかなる症例に有効であるか、またその慢性炎症病態との関係をしることで、その作用機序の一端が解明できるのではないかと考えた。そこでわたくしどもは、マクロライド療法を施行した慢性副鼻腔炎症例において、その有

効性を判定するとともに、副鼻腔粘膜を免疫病理学的に検討した。

対象と方法

対象はマクロライド少量長期療法（マクロライド療法：エリスロマイシン（600mg/日）あるいはロキシスロマイシン（150mg/日）を3カ月以上投与）を行ない、かつ篩骨洞粘膜あるいは鼻茸を摘出し、病理学的検索を行なった症例30例（男22例，女8例）である。組織の採取時期は、マクロライド療法前のみが2例，前後で検索したのが7例，残りの21例はマクロライド療法施行後のみに行なった。これらの組織はホルマリン固定後のパラフィン切片でIgA, IgE, IgG, IgM抗体（DAKO）を用い、LSAB法による酵素抗体法にて免疫染色を施した。評価は、連続切片の同一部位を400倍の視野で、各々の陽性細胞数をカウントしその5視野の合計を算出した。また一部の症例では凍結切片にてCD4, CD8, CD23のモノクローナル抗体（DAKO）を用い、同様にLSAB法による免疫染色を行なった。これらは凍結切片であるため同一部位での比較が困難である場合があったため、200倍の視野で5視野の陽性細胞数の合計が0-9個を（±），10-49個を（+），50-99個を（++），100個以上を（+++）と表現し評価した。

マクロライド療法の有効性は自覚症状（鼻漏の量，鼻閉，後鼻漏，頭重感，嗅覚障害）と他覚所見（鼻漏の量，鼻漏の性状，後鼻漏の量，鼻粘膜の腫脹）の各項目の程度を（-），（+），（++），（+++）の4段階であらわしそれらを0，1，2，3点とスコア化し，自覚症状，他覚所見別に合計点数を算出した。そしてマクロライド療法前後の合計点数の変化から，各症例における総合的有効性を著効，有効，やや有効，無効の4段階に評価した。

結果

今回の30症例の臨床成績は，著効8例，有

効12例，やや有効5例，無効5例で有効以上は67%を占めた。無効例5例中4例は気管支喘息合併の副鼻腔気管支症候群症例であった。これらの症例を大きく有効群（著効，有効症例20例）と無効群（やや有効，無効症例10例）にわけて免疫病理組織像との関係を調べた。

免疫グロブリン陽性細胞の粘膜上皮下の分布は，マクロライド療法前にはIgA陽性細胞が上皮下組織に多くみられるが，投与後にはIgA陽性細胞が減少する傾向が見られた。一方IgE陽性細胞は無効症例にて多く見られる傾向があり，マクロライド療法前後でもほとんど変化が見られないかむしろ増加している症例もみられた（Fig. 1）。IgG陽性細胞は

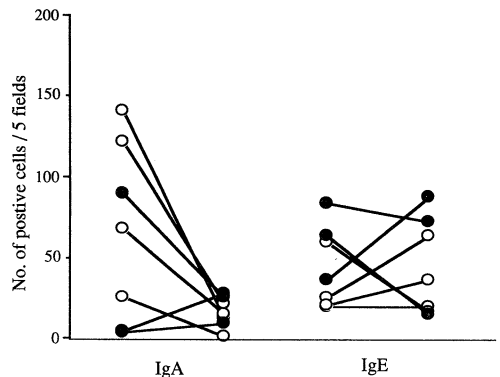


Fig. 1 The changes of numbers of IgA and IgE positive cells in submucosal layer before and after macrolide therapy in each patient. Open circle indicates a case who responded well to the macrolide therapy and closed circle indicates for a poor responder.

好中球優位の症例で多く見られた。IgA陽性細胞も若干観察されたが，有効性や浸潤細胞との相関は認められなかった。マクロライド療法後の組織において，上皮下組織におけるIgAとIgE陽性細胞数を有効群，無効群にわけ検討した（Fig. 2）。有効例ではIgAおよびIgE陽性細胞分布にかなりのばらつきがみられる。しかし無効例では，IgE陽性細胞優位であることがわかる。

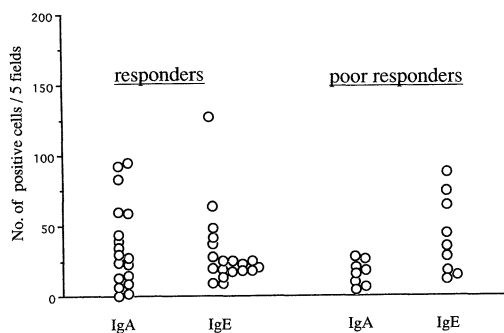


Fig. 2 The efficacy of macrolide therapy and the numbers of IgA and IgE positive cells in submucosal layer after the therapy.

今回 CD4, CD8, CD23 を検索したのはマクロライド療法後の標本のみであったが、投与後には CD8 陽性細胞数が CD4 陽性細胞より多い傾向が見られた (Fig. 3)。これは特に有効例において顕著であった。また CD23 陽性細胞は、好酸球が多い症例で多くみられる傾向にあった。

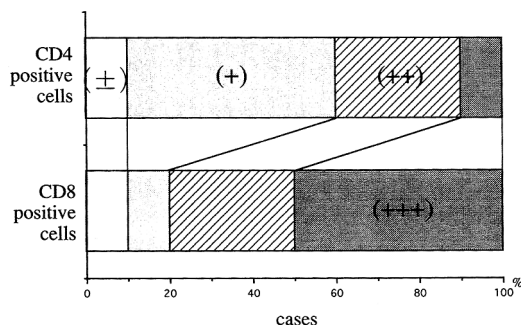


Fig. 3 CD4 and CD8 positive cells in submucosal layer of each patient after macrolide therapy.

(-): 0-9 cells/5 fields ($\times 200$ magnification),
 (+): 10-49 cells, (++) : 50-99 cells,
 (+++) : ≥ 100 cells.

考 案

今回の篩骨洞粘膜および鼻茸組織の免疫組織学的検討により、マクロライド療法後には IgA 陽性細胞数が減少し、IgE 陽性細胞数は

減少をみないという結果がえられた。以前われわれは、粘膜上皮下の浸潤細胞を組織学的に検討し、マクロライド療法有効例はリンパ球のしめる割合の多い症例に多く、一方形質細胞は有効性に関係なく出現している。また好酸球は、無効例ほど浸潤が多くみられ、好中球は出現をみる症例ほど有効との結果を報告した⁴⁾。今回の結果はこれらを支持するものといえる。すなわち好酸球、あるいは IgE の関与が深い I 型アレルギーの炎症にはマクロライド療法の有効性が低いと考えられる。

そこでこれらの免疫グロブリンの産生に関わる T リンパ球のサブセットの分布を調べてみた。今回の結果ではマクロライド療法後には CD4 陽性細胞に比して CD8 陽性細胞が多く観察された。一般に炎症巣においては CD4 陽性細胞が優位であるとされている。CD4 陽性 T 細胞は種々のサイトカイン産生を經由して、各炎症細胞の分化、増殖、さらには免疫グロブリンの産生に携わっている。一方 CD8 陽性細胞はこの CD4 陽性細胞の種々の機能を抑制していると考えられている。近年ある種のマクロライドは、単球による TNF- α の産生抑制⁵⁾をはじめ、種々の炎症性サイトカインの産生を *in vitro* で抑制することが知られてきた。単球、マクロファージから産生される TNF- α や IL-1 β は CD4 陽性 T 細胞の IL-2 産生を刺激し、結果的に抗体産生をうながす。よって副鼻腔の炎症巣にて亢進したサイトカインネットワークが、マクロライド療法により正常化が促され、結果として CD4 陽性細胞の減少、それともなう IgA 陽性細胞の減少がおこるものと考えられる。

また今回検討した CD23 は IgE の低親和性レセプターである Fc ϵ RII と同一で B 細胞や単球に発現し、IgE 抗体の産生や IgE を介した抗原呈示に関与しているとされている。この Fc ϵ RII の発現は IL-4 などのサイトカインにより誘導される。マクロライド療法後の

粘膜にてこの CD23 陽性細胞が同様にみられたということは、副鼻腔粘膜局所においても I 型アレルギー性炎症が存在していることを意味する。しかし、今回の結果からマクロライド療法による、I 型アレルギー性炎症および IgE 産生系に関与するサイトカインネットワークへの抑制効果は低いと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 藤森敏也, 松岡 出, 中村 隆, 杉丸忠彦, 池上 聡: 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) 飯野ゆき子, 大蔵眞一, 志賀淳治, 鳥山稔, 工藤宏一郎: エリスロマイシン療法施行症例における副鼻腔粘膜の病理組織学的検討. 日耳鼻 97: 1070-1078, 1994.
- 5) 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.