

慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン (CAM) の少量投与について (効果と至適用量)

佐藤 典史 飯村 尚子 和田 明博
越谷市立病院耳鼻咽喉科

On Small-Doses Administration of Clarithromycin [CAM] in Chronic Sinusitis [Effect and Optimum Does]

Norihiro SATO, Naoko IIMURA, Akihiro WADA

Department of Otorhinolaryngology, Koshigaya Municipal Hospital

Macrolide therapy against chronic sinusitis has already become an established therapeutic method, and it is characteristically related to actions other than antibacterial activity. In order to find out about the efficacy of small-doses and long-term administration of clarithromycin [CAM] against chronic sinusitis, we investigated in this study 12-week administration to 4 groups of 10 cases each [group I: adults, 200 mg in 2 portions, group II: adults, 200 mg in 1 portion, group III: children, 100 mg in 2 portions, and group IV: children, 100 mg in 1 portion]. Global improvement rating [effective and better] was 80% in group I, 60% in group II, 40% in group III, and 50% in group IV. All groups thus showed efficacy, and there were no cases of aggravation or adverse reactions.

はじめに

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法は既に確立した治療法になっており、抗菌力以外の作用が関連する点に特徴がある。

今回我々は、慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン (CAM) の少量長期投与の有効性をみる目的で、投与回数別に、4群投与 (I群; 成人 200 mg分 1 投与, II群; 成人 200 mg分 2 投与, III群; 小児 100 mg分 1 投与, IV群; 小児 100 mg分 2 投与, 各群 10 例, 12 週間投与にて検討を行なった。

尚, 統計学的有意差検定はスイルコクソン検

定により行った。

対象と方法

対象は、越谷市立病院耳鼻咽喉科外来にて慢性副鼻腔炎と診断された外来患者 40 名である。性別内訳は、I群; 成人男性 6 名, 女性 4 名, II群; 成人男性 7 名, 女性 3 名, III群; 小児, 男児 5 名, 女児 5 名, IV群; 小児, 男児 4 名, 女児 6 名, 年齢は成人; I群では、(平均 50.4 歳), II群; (平均 49.4 歳), 小児では、III群; (平均 9.7 歳), IV群; (平均 10.7 歳), であった。また、疾患別重症度別内訳は、I群, 軽症 5 例, 中等症 4 例, 重症 1 例,

II群, 軽症4例, 中等症6例, 重症0例,
III群, 軽症5例, 中等症4例, 重症1例,
IV群, 軽症5例, 中等症5例, 重症0例, であつた。

そして, これらの症例に Table 1 に示す様にクラリスロマイシン(CAM)を12週間投与した。さらに, それぞれ, 成人 (I群, II群) と小

児 (III群, IV群) について鼻閉, 鼻漏, 後鼻漏, 鼻のかみやすさ, 頭重感, 嗅覚障害, での自覚症状の改善度, 鼻汁量, 鼻汁性状, 後鼻漏, 鼻粘膜腫張, 等の他覚所見改善度, また, 2つを総合し, さらに, レントゲン所見改善度を加えた総合効果判定, そして, 週別総合改善度を比較検討した。(Table 2)

Table 1 Background of patients

		成人		小児	
		I群 200mg分1	II群 200mg分2	III群 100mg分1	IV群 100mg分2
症例数		10	10	10	10
性別	男	6	7	5	4
	女	4	3	5	6
年齢 (平均)		50.4歳	48.6歳	9.7歳	10.7歳
重症度	軽症	5	4	5	5
	中等症	4	6	4	5
	重症	1	0	1	0
投与期間		12週			

Table 2 Criteria of efficacy

観察項目	自覚症状: 鼻閉、鼻漏、後鼻漏、鼻のかみやすさ、頭重感、嗅覚障害 他覚所見: 鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏、鼻粘膜腫脹 症状の程度: 3、2、1、0				
症状別判定	投与前と投与終了後のスコアをもとに、次のように判定する。 消失: 3→0、2→0、1→0 改善: 3→1、3→2、2→1 不変: 3→3、2→2、1→1 悪化: 2→3、1→2、1→3、0→1、0→2、0→3				
自覚症状 他覚所見 改善度	著効: 有症状項目の2/3以上が消失し、他の項目がすべて改善を示したもの。 有効: 有症状項目の2/3以上が消失または改善し、かつ上記“著効”の規定に合わないもの。 やや有効: 有症状項目の2/3未満が消失または改善したもの。 無効: すべての項目において消失、改善を認めなかったもの。				
総合効果判定	自覚症状改善度および他覚所見改善度より下図のように判定する。				
	自覚 他覚	著効	有効	やや 有効	無効
	著効	◎	◎	○	△
	有効	◎	○	△	△
	やや有効	○	△	△	×
	無効	△	△	×	×
		◎: 著効	○: 有効	△: やや有効	×: 無効

結 果

まず、成人（I群、II群）において自覚症状の改善度を示した。（Fig. 1）

鼻閉では著効、有効を含めた有効率は、成人200 mg分1投与で40%、200 mg分2投与で70%、鼻漏ではそれぞれ、200 mg分1投与で60%、200 mg分2投与で70%、さらに後鼻漏では、200 mg分1投与で50%、200 mg分2投与で70%、と特に高い効果が認められた。

また、嗅覚障害における改善率は、分1分2投与とも、30%とその効果に疑問があった。また投与回数の比較では、分1、分2投与で有意差は見られなかったものの、改善率では分2投与の方が分1投与に比べ、高い傾向を示した。次に、小児（III群、IV群）について自覚症状の改善度を示す。（Fig. 2）

やはり、成人の場合と同様に、鼻閉、鼻漏、後鼻漏で改善率が高く、投与回数の比較では、分2投与の方が分1投与の方が高い傾向を示した。

次に、成人の他覚所見改善度では、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏などの鼻汁に関する症状で改善度が高く、それぞれ、成人200 mg分1投与では、60%、200 mg分2投与では80%、鼻漏では、おのおの、60%、70%、後鼻漏では、各々、60%、90%と高い改善率を認め、自覚症状の改善度と類似した。

また、投与回数においても分2投与の方が分1投与よりも、改善率が高い傾向を示した。（Fig. 3）

次に、小児の他覚所見改善度では、成人、同様に鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏などで効果が高い傾向を示したが、投与回数での差はほとんど認められなかった。（Fig. 4）

さらに、成人による総合効果判定では、自覚症状、他覚所見、による成人の総合改善度では、著効；有効を合わせた有効率は、60%から80%と高く、投与回数の比較では、分2投与の方が分1投与よりも高い傾向を示した。

また、レントゲン所見の改善度では分2投与、分1投与とも有効率は40%であった。（Fig. 5）

つぎに、小児での総合効果判定では、総合改善度では、有効率は40%から50%と成人と比較してやや効果が劣る傾向を示した。レントゲン所見の改善度では有効率は30%から40%で、同様に、成人と比較してやや効果が劣る傾向を示した。（Fig. 6）

さらに、週別総合改善度を比較した。

成人、小児とも早い例では2週間後には改善効果が認められた。

また、成人では経時的に改善率の上昇が認められたが、小児では改善効果が認められるまでに多少、時間を要する症例が多い傾向を認めた。（Fig. 7）

尚、悪化例、副作用発現例は1例も認められなかった。

考 察

近年、DPB及び慢性副鼻腔炎に対してエリスロマイシン（EM）の少量長期療法の有効性が報告されているがその作用機序はまだ十分には明らかになっていない^{1,2)}。EMに類似した14員環マクロライドの1つであるクラリスロマイシン（CAM）少量長期投与も最近ではDPB及び慢性副鼻腔炎に対してエリスロマイシン（EM）と同様に有効との種々の報告がなされている^{3,4)}。

これらの14員環マクロライドの1つであるクラリスロマイシン（CAM）投与の薬理作用では本来の抗菌作用以外のものも、報告されている。例えば、好中球や単球の遊走能の亢進、活性酸素産能亢進、サイトカイン産性能への影響、抗炎症作用、気道粘液分泌抑制、気道の線毛運動促進⁵⁻⁷⁾などである。今回の我々の報告でも自覚症状、他覚所見、総合改善度なども成人、小児とも（やや小児が劣るが）、50%以上の有効率を認めている。特に鼻漏、鼻汁量、後鼻漏などの分泌能の改善が見られた。週別効果発現

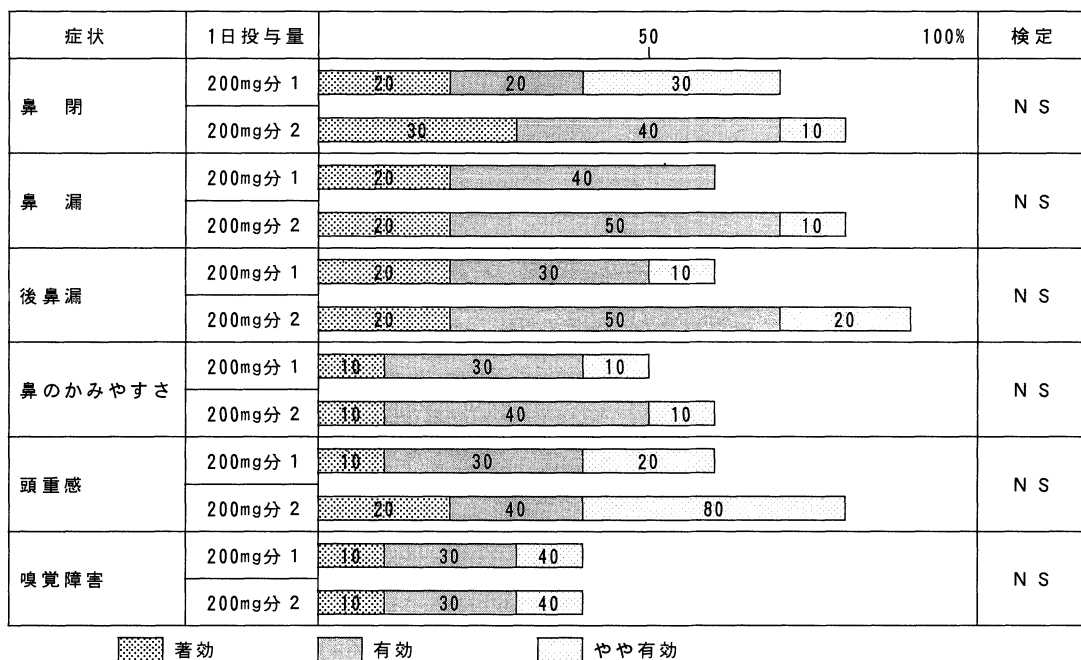


Fig. 1 Improvement rating of subjective symptoms [adults]

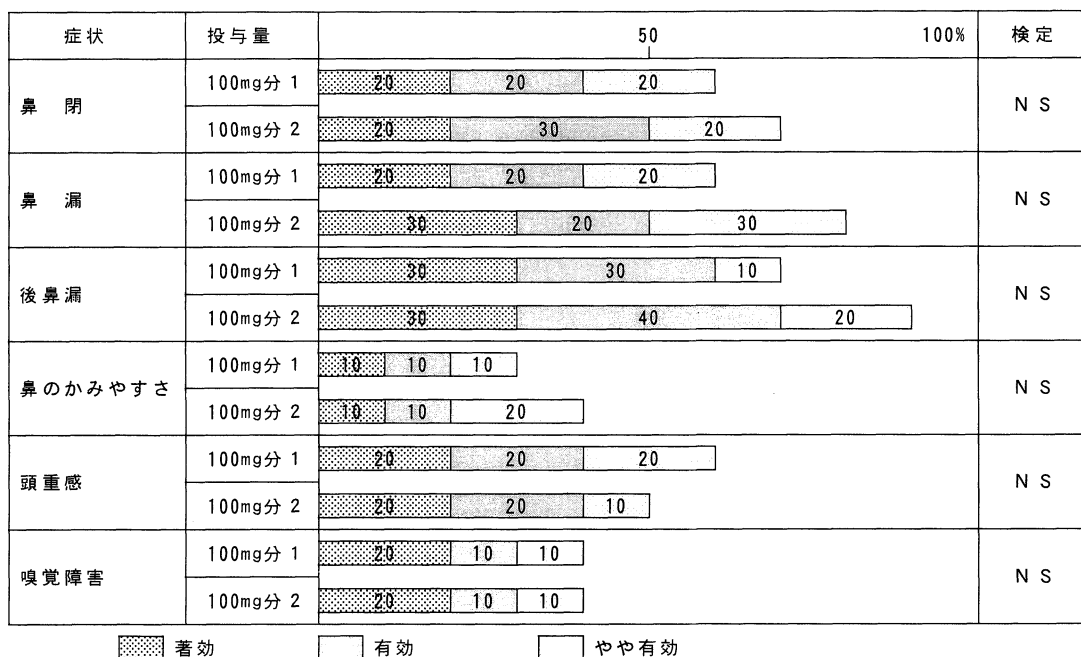


Fig. 2 Improvement rating of subjective symptoms [children]

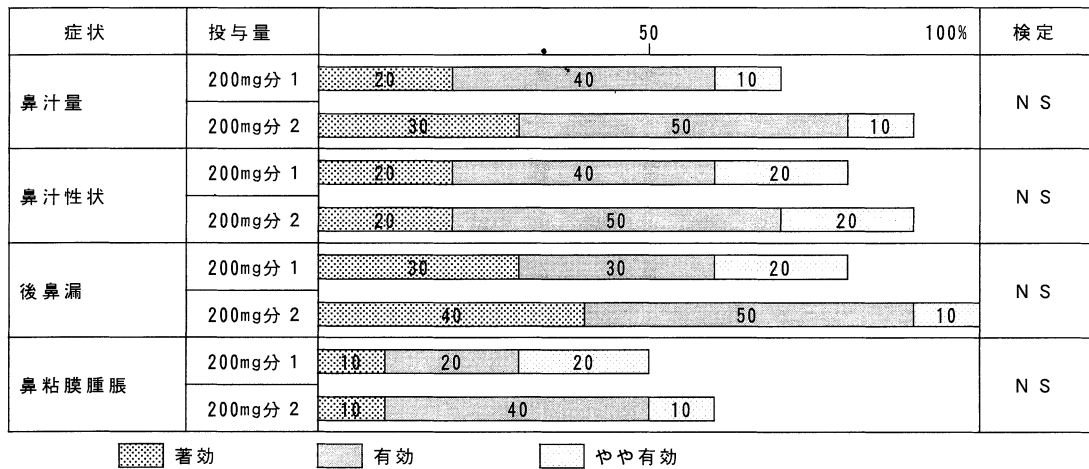


Fig. 3 Improvement rating of objective findings [adults]

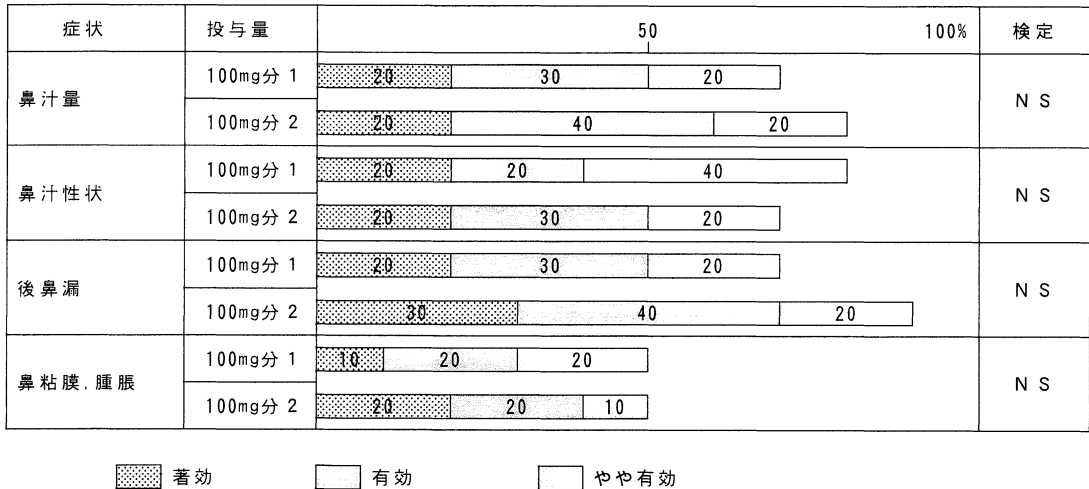


Fig. 4 Improvement rating of objective findings [children]

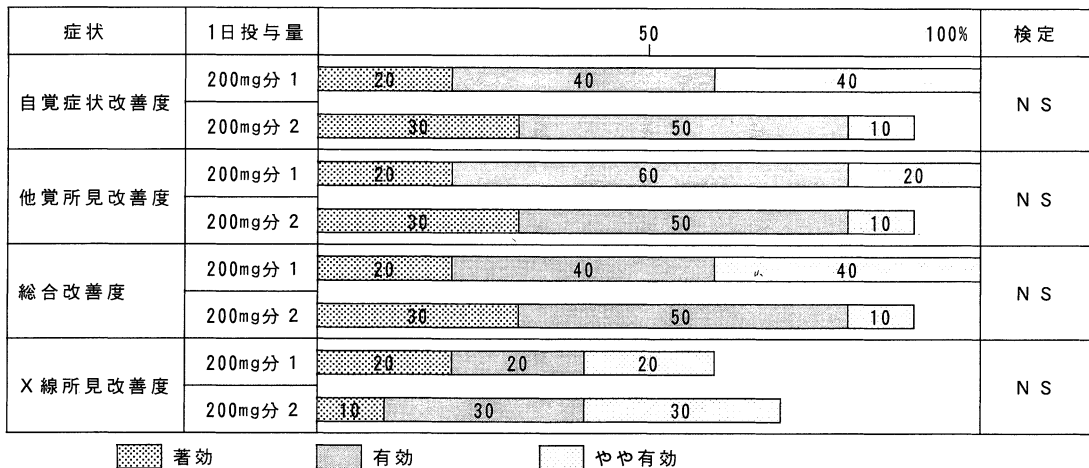


Fig. 5 Global judgement of efficacy [adults]

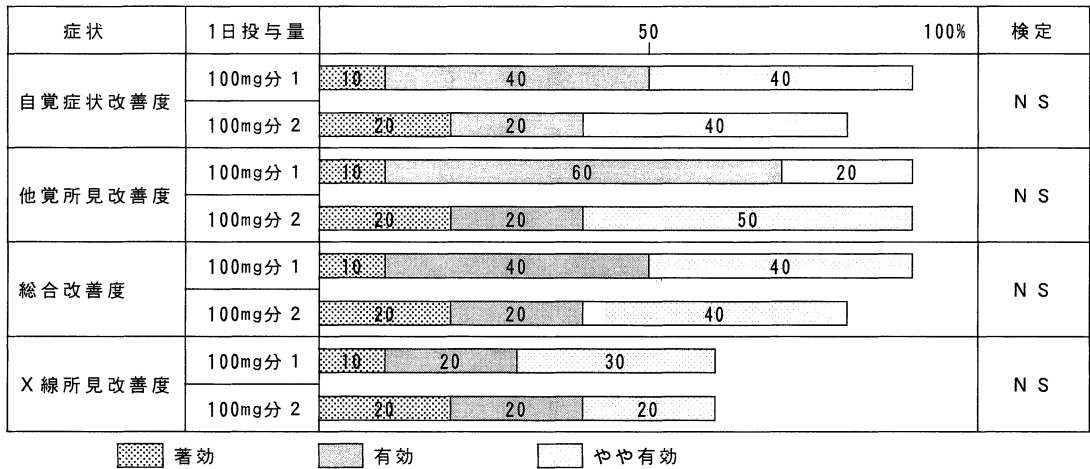


Fig. 6 Global judgement of efficacy [children]

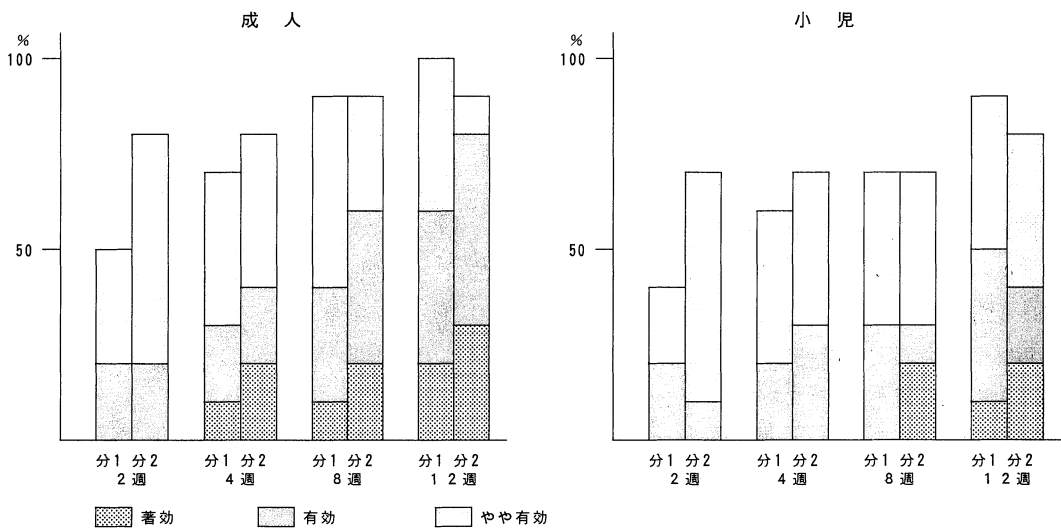


Fig. 7 Weekly global improvement rating

時期は、早い症例では2週間投与後で改善が認められたが小児では改善効果が認められるまでに多少、時間を要する症例が多い傾向を認めた。

このことからクラリスロマイシン (CAM) 投与において、常用量以下少量での血中濃度でも臨床的に効果を認めていることから、今後この

抗菌作用以外の作用の解明及び投与期間、投与量の検討がなされて行くと考えられる。

まとめ

1. 成人、小児ともクラリスロマイシン (CAM) 少量投与にて投与回数との有効性を検討した。

2. 投与回数の違いによる有効性(分1投与, 分2投与)に有意な差は認められなかった.
3. 週別効果発現時期は, 早い症例では2週間投与後で改善が認められた. また, 小児では治療効果が認められるまでに多少, 時間を要する症例が多い傾向を認めた.

(連絡先: 佐藤典史
〒343 越谷市東越谷10-47-1
越谷市立病院耳鼻咽喉科)

参 考 文 献

- 1) 工藤翔二, 木村仁, 植竹健司, 他; びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤の少量長期投与, 日胸疾患誌 22 (増); 254, 1984
- 2) 洲崎春海, 杉田公一, 工藤翔二他; 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 Res 11 (3); 29-31, 1990
- 3) 羽柴基之, 宮本直哉, 馬場駿吉他; 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, 日鼻誌, Vol. 31 No. 2; 17-28, 1993
- 4) 菊池茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 他; 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.
- 5) 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.
- 6) 西耕一, 雨宮徳直; 副鼻腔気管支症候群患者の粘液線毛遊走能に対するクラリスロマイシンの効果, 医学のあゆみ, Vol. 169 No. 9; 17-28, 1994
- 7) 片平潤一, 清水喜八郎; エリスロマイシンはなぜ効くのか 5, マクロファージへの単球への作用エリスロマイシンなど14員環マクロライド剤の1つであるマクロファージ系前駆細胞増殖刺激作用, Therapeutic Res 11 (3); 561-563, 1990

稿の終わりにあたり, ご校閲を賜った順天堂大学耳鼻咽喉科学教室市川銀一郎教授に深謝いたします.