慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌剤低用量長期投与症例の比較検討

田　中　久　夫
厚生連長岡中央綜合病院

Investigation of Patients with Chronic Sinusitis Long-term Low-dose Macrolides

Hisao TANAKA
Nagaoka chuoh General Hospital

Long-term, low-dose administration of macrolide antibiotics has been recognized as being a highly-effective therapy for the treatment of chronic sinusitis. Macrolides include 14-membered ring and 16-membered ring compounds. In this study, the therapeutic results with EM (14-membered ring), RKM and MDM (16-membered ring) in children as well as RXM (14-membered ring) and RKM in adults were compared in terms of the subjective symptoms of the patients after 2, 4 and 6 weeks of drug administration. At each evaluation time, the therapeutic results with the 14-membered ring macrolides were superior to those with the 16-membered ring macrolides, and the differences became greater with the passage of time. These tendencies were observed in both the child and adult patients. In addition, when the crossover method — which permits the most accurate evaluation of the actual clinical results — was applied, the difference between the 14-membered ring macrolides and the 16-membered ring macrolides was even clearer. It is thought that this is not merely due to the direct antimicrobial potency possessed by the 14-membered ring macrolides ; rather, it is surmised that this must also be due to the 14-membered ring macrolides' activity in promoting the movement of cilia and local immunoactivating activity.

The crossover method was applied to compare the characteristics of the expression of efficacy by RXM and CAM, which are two representative 14-membered ring macrolides. CAM was superior to RXM in terms of the speed of expression of efficacy, but the evaluations of the two drugs were equivalent after 6 weeks of treatment. On the other hand, when the drug administration was díscontinued, the disappearance of the efficacy was more rapid in the case of CAM than RXM. This leads to worry that there would be a decrease in the efficacy of treatment with CAM in patients with poor compliance with oral regimens.

はじめに

近年，慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌剤の低用量長期投与の効果はいくつか報告されている．今回，慢性副鼻腔炎に対し14員環と16員環マクロライド系抗菌剤低用量長期投与療法の比較検討，14員環マクロライド系抗菌剤内でのトライアングル・チャレンジ・テストを行ったので報告する．

対象と薬剤投与方法

対象は，1992年4月から1996年3月までの期間に，厚生連長岡中央綜合病院耳鼻科にて臨床症状と鼻X線より慢性副鼻腔炎と診断され，消炎酵素剤や漢方薬にて十分効果が得られなかった156例である．なお抗アレルギー剤は症状に応じて併用した．

1）慢性副鼻腔炎に対する14員環と16員環マクロライド系抗菌剤低用量長期投与の検討（小児）

A群：小児の慢性副鼻腔炎36例に，従来使用していた消炎酵素剤から変更して14員環マクロライド系抗菌剤としてEM（商品名エリスロシン）10mg/Kg/日を6週投与した．

B群：小児の慢性副鼻腔炎32例に，従来使用していた消炎酵素剤から変更して16員環マクロライド系抗菌剤としてMDM（商品名ミオカマイシン），RKM（商品名リカマイシン）10mg/Kg/日を6週投与した．

また6週投与後，A群のうち18例は14員環から16員環に，B群のうち26例は16員環から24員環に変更してクロスオーバーにて6週投与し比較した．

2）慢性副鼻腔炎に対する14員環と16員環マクロライド系抗菌剤によるクロスオーバー試験による検討（成人）

A群：成人の慢性副鼻腔炎26例に，14員環マクロライドのRXM（商品名ルリッド）を150mg/日で6週投与後，16員環マクロライドのRKMを200mg/日6週投与した．

B群：成人の慢性副鼻腔炎39例に，16員環マクロライドのRKMを200mg/日で6週投与後，14員環マクロライドのRXMを150mg/日を6週投与した．

3）14員環マクロライド系抗菌剤内での臨床効果の比較

16員環マクロライドのRKMで6週投与後，14員環マクロライドとしてRXM，CAMをそれぞれ6週投与し同一患者においてトライアングル・チャレンジ・テストを行った．（Fig. 1）

A群：慢性副鼻腔炎12例に対し，RKM 200 mg/日，RXM 150 mg/日，CAM 100 mg/日，RKM 200mg/日の順番でそれぞれ6週投与し評価した．

B群：慢性副鼻腔炎11例に対し，RKM 200 mg/日，CAM 100 mg/日，RXM 150 mg/日，RKM 200mg/日の順番でそれぞれ6週投与し評価した．

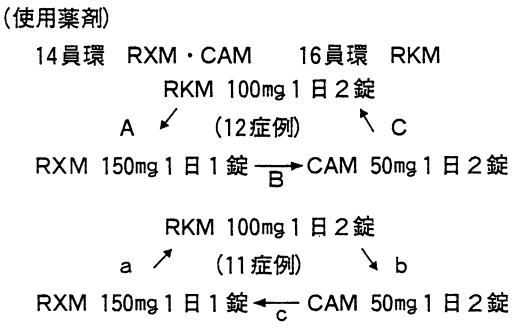

Fig. 1　14員環マクロライドと16員環マクロライドのトライアングル・チャレンジ・テスト

評価方法

薬剤投与後，2週，4週，6週にて評価した．それぞれ患者の主観的評価をとりいれ，改善（患者が満足した），不変，悪化の3段階で評価した．

成績

1）小児慢性副鼻腔炎に対する臨床効果

A群の改善率は2週では69%，4週では

89%，6週では92%で悪化は1例もなかった．B群の改善率は2週では50%，4週では59%，6週では63%で1例悪化があった．いずれの週においてもA群のほうが改善率が高かった．(Fig. 2)

2）小児慢性副鼻腔炎に対するクロスオーバー試験

14員環から16員環マクロライドに変更した18例のうち2週，4週，6週で改善したのは6%であった．逆に悪化は2週で39%，4週で61%，6週で72%と週をおって増加した．16員環から14員環マクロライドに変更した26例のうち改善は，2週31%，4週54%，6週69%と改善率が高くなった．また悪化は2週で4%あったが，4週，6週ではなかった．(Fig. 3)

3）成人慢性副鼻腔炎に対するクロスオーバー試験

14員環から16員環マクロライドに変更した26例のうち改善したのは2週で8%，4週で4%，6週で4%であった．また悪化したのは2週で46%，4週で62%，6週で69%であった．16員環から14員環マクロライドに変更した39例のうち改善したのは2週で31%，4週で51%，6週で72%と改善率が高くなった．悪化は，2週で3%あったが4週，6週ではなかった．(Fig. 4)

4）14員環マクロライド系抗菌剤内での検討

RKM（16員環）からRXM（14員環）に変えた12例においては，改善が2週で2例(17%)，4週で5例（42%），6週で8例(67%）と週を追って改善症例が増えた．またRKM（16員環）からCAM（14員環）に変えた11症例においては，改善が2週で4例(36%)，4週で5例（45%），6週で8例(73%）と改善率が増えた．いずれの群も悪化例はなかった．ただし2週の効果ではCAMのほうが改善率がたかかった．

また，CAMからRKMに変えると2週で4例（33%），4週で50%，6週で67%と悪化症例が増加した．RXMからRKMに変えると2週で1例（7%），4週で4例（36%），6週で8例（73%）と両群とも週をおって悪化症例が増加した．CAMの方がより早い時期に悪化する傾向にあった．(Fig. 5)

副　作　用

副作用については，自覚的な異常を訴えた症例はいずれの薬剤でもなく，長期投与を行っても安全な薬剤であると考えられた．

考　　察

慢性副鼻腔炎に対する抗菌剤の少量長期投与はエリスロマイシン等のマクロライドを中心に行われてきた．しかしエリスロマイシンは胃酸に対し不安定であり，必要な血中濃度が得られにくいという欠点がある．こういった欠点を補うために，胃酸に安定でより吸収されやすいRXMや，CAM等の新しい14員環マクロライド系抗菌剤が開発された．これらの14員環マクロライド系抗菌剤は，本来の抗菌力以外に感染防御機能を高める作用や線毛運動を増進させる作用を有しているといわれている．

今回慢性副鼻腔炎を対象に14員環マクロライドと16員環マクロライドの少量長期投与療法を行い，14員環と16員環の効果の違いと14員環のなかでクロスオーバーを用い検討した．

小児の慢性副鼻腔炎に対しては16員環に比較し14員環が高い改善効果を示し，クロスオーバーにて薬剤を変更した比較においても14員環が16員環比べ臨床効果が高かった．これは従来から報告されている様に抗菌力以外の局所免疫賦活作用，線毛運動増進作用等に起因していると考えられる．また成人においても同様の結果が得られた．

またRKM（16員環）とRXM（14員環）とCAM（14員環）を使用したトライアングルテストにおいては16員環から14員環に変更すると2週，4週，6週と投与期間が長くなるほ

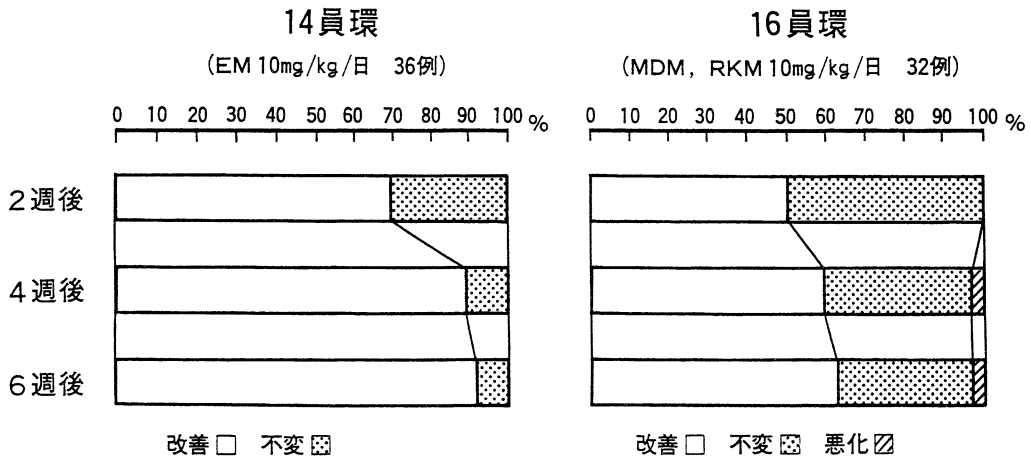

Fig. 2　小児慢性副鼻腔炎に対する臨床効果

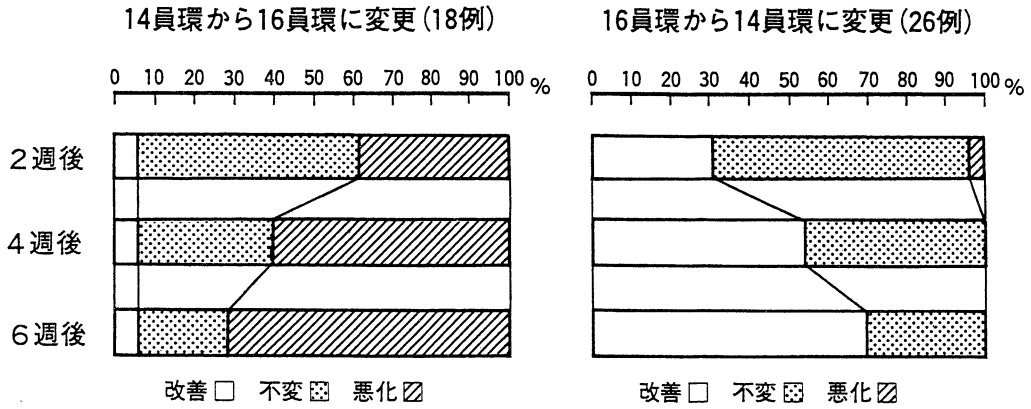

Fig. 3　小児慢性副鼻腔炎に対する臨床効果（クロスオーバー試験）

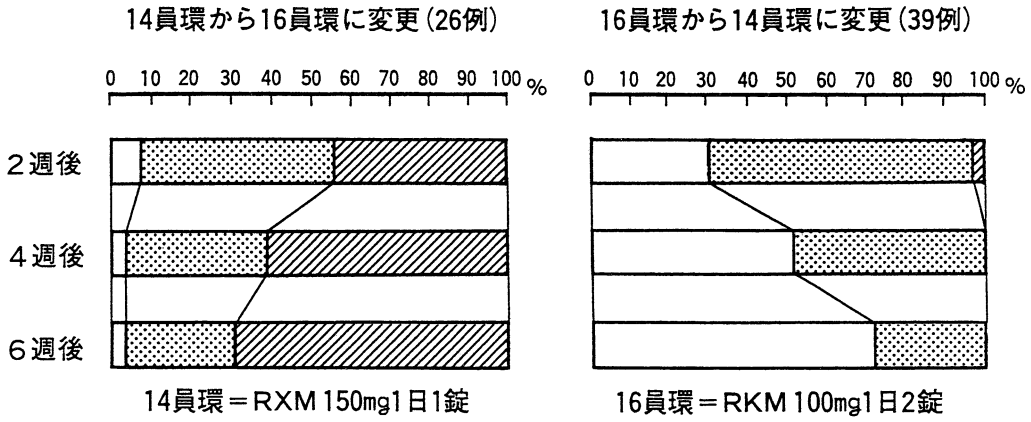

Fig. 4　成人慢性副鼻腔炎に対する臨床効果（クロスオーバー試験）

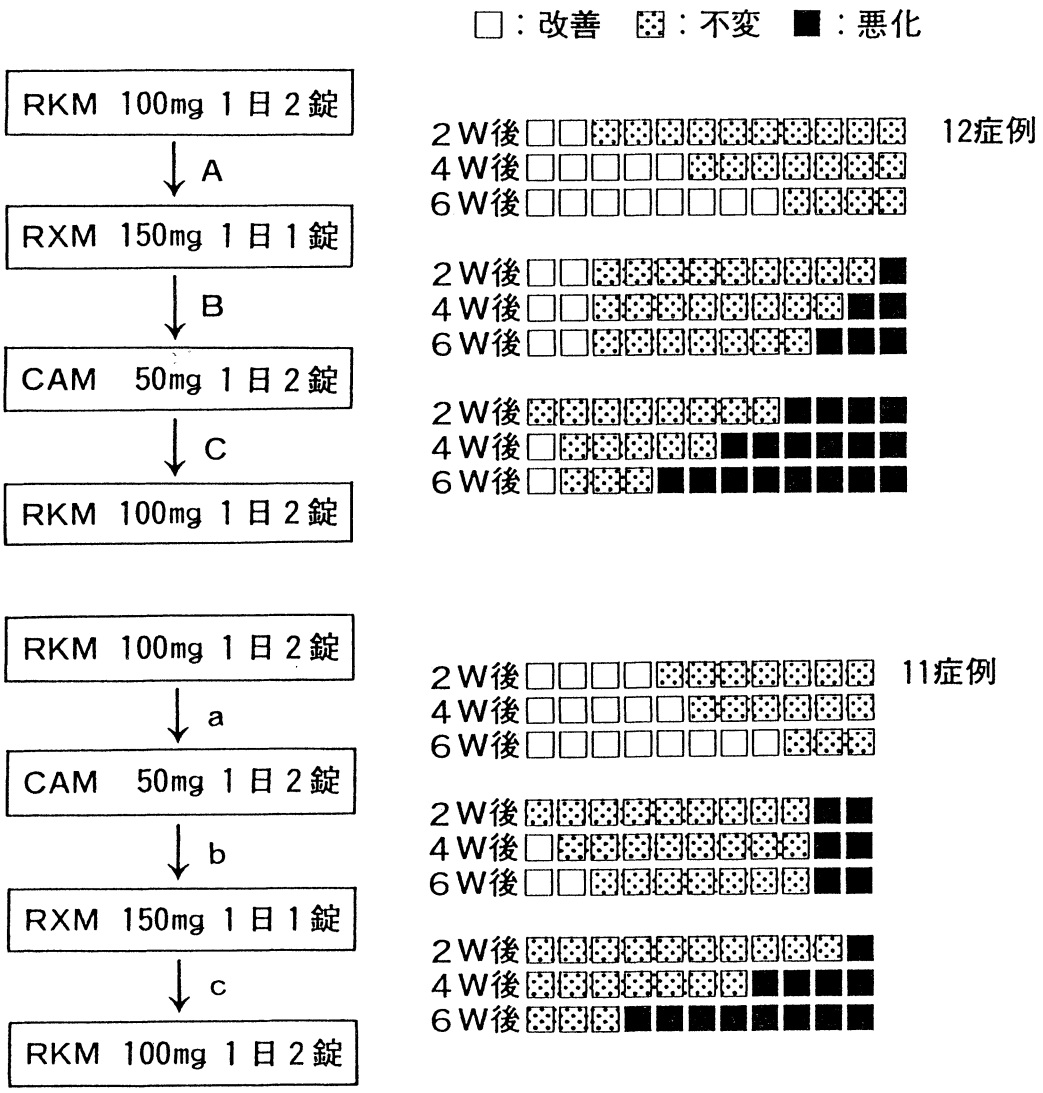

Fig. 5　慢性副鼻腔炎に対する臨床効果（トライアングル・チャレンジ・テスト）

ど改善率が増加し，14員環から16員環に変更すると悪化例が増加した．この結果からも慢性副鼻腔炎にたいしては16員環よりも14員環が優れていることが示唆される．また同じ14員環のなかでも，CAMはRXMに比較して4週，6週での効果は変わらないが，2週の改善率が高かった．逆に16員環に変更した症例ではRXMに対しCAMを投与していた症例の方がより早く悪化する傾向にあった．

CAMはRXMに比較して抗菌力が強く，組織移行性が高い事が報告されており効果の発現が早い事が予測されるが，今回のトライアングルテストにおいてもRXMに比較して効果の発現が2週においては高かった．一方RXMは免疫賦活作用や線毛運動増進作用が強く，半減期も長いと言われている．臨床結果においても，

CAMと比較して6週投与ではほぼ同じ改善率であるが，投与を中止して他剤に切り替えてもその効果が持続し悪化が短期的には現れない結果となった．

今回の結果から慢性副鼻腔炎に対しては14員環マクロライド抗菌剤が16員環に比較して有効な薬剤であると考えられた．また14員環のなかでも急性期の疾患についてはCAM，投与中止や服薬コンプライアンスの低い慢性の症例へはRXMが期待できる．

ま　と　め

1）慢性副鼻腔炎のマクロライド系抗菌剤長期低用量療法では，14員環が16員環に比べ高かった．これは，マクロライドの抗菌力以外の線毛増進作用，局所免疫賦活作用等に起因するものと考えられる．

2）14員環マクロライド系抗菌剤のなかでも，RXMはCAMに比較して効果の発現が遅いが，長期的な予後は変わらない．

3）RXMはCAMに比較して，投与中止による効力低下が短期的には効果が発現しにくく，服薬コンプライアンスの低い症例では有用性が高いと推測される．

文　　献

1）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

2）菊地茂，他：副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与．耳鼻科臨床 84 : 41–47, 1991

3）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．呼と循 39 : 481–485, 1991

4）林雅晴，他：各種抗生物質（ロキシスロマイシン，セファクロル，アズトレオナム，オフロキサシン）の好中球機能賦活作用についての検討．診と薬 28 : 133–137, 1991

5）小山優，他：健常人におけるRu 28965の吸収，代謝及び排泄に関する研究．Chemotherapy 36 : 164–183, 1988

6）赤松浩一，他：ロキシスロマイシンの好中球遊走能，貪食能に及ぼす影響．炎症 14 : 59–60, 1994

質　疑　応　答

質問　冨山道夫（豊栄市）

RXMとCAMを比較した場合，後者の方が長期療法に伴う下痢などの副作用が多い印象をうけるがどうか．

質問　馬場駿吉（名市大）

評価は患者の満足度によったとのことですが，症状のうちで最も改善したものは何か．なお評価基準は従来から設定されているのでそれを使用した検討が望ましい．

質問　村田清高（近畿大）

① 効果の発現と投与中止による効果低下の速さはRXMとCAMの間に差があるとの結果だが，効果の程度には両者に差があったか．

② 検出菌の内訳は各対象群で同じようなものだったか．

応答　田中久夫（長岡中央綜合病院）

全く同感で，低容量長期投与法では短期的な効果より，安全性（副作用，相互作用）や長期的な確実な効果に力点を置いて薬剤を選択すべきと考えます．

応答　田中久夫（長岡中央綜合病院）

消尖酵素剤や漢方に比較して，改善度の低い鼻閉に関しても良い成積であります．

従来の検討では，この種の結果は，わかりやすく出せないと考える．

応答　田中久夫（長岡中央綜合病院）

① 長期的（6週間以上）には，RXMもCAMも同様の効果であります．

② 各群とも肺炎球菌とインフルエンザ菌が中心で，同様と考えます．

連絡先：田中久夫
〒940 新潟県長岡市福住 2-1-5
長岡中央綜合病院耳鼻咽喉科