

# マクロライド系抗菌剤（クラリスロマイシン）の慢性副鼻腔炎に対する長期投与療法の至適用量についての検討

宮本直哉 羽柴基之 馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Dose Finding Study of the Long Term Treatment for Chronic Sinusitis with Macrolide (Clarithromycin)

Naoya MIYAMOTO, Motoyuki HASIBA, Shunkichi BABA

Department of otolaryngology, Nagoya City University Medical School

We studied the most suitable dose of long term treatment with clarithromycin for the chronic sinusitis. The patients were separated to three groups, and each groups were treated with 100mg, 200mg and 400mg per day of clarithromycin for the term of 12 weeks.

There was no significant difference of the efficacy between each groups. We concluded that the lowest (100mg per day) dose of clarithromycin would be enough for the treatment of some cases of chronic sinusitis.

## はじめに

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌剤の長期療法の有用性は異論の余地のないところであるが<sup>1)~7)</sup>、その至適用量については未だ不明確である。この治療法は主に胃腸障害などの副作用を考慮して少量で行われているだけで、臨床効果に対する用量比較試験を行って決定されたわけではない。しかし現実には、少量でも非常に優れた効果が得られる症例をしばしば経験する。そこで今回我々は、マクロライド系抗菌剤の中でも臨床効果の高い、クラリスロマイシン (CAM)<sup>8)</sup>の慢性副鼻腔炎に対する長期投与における至適用量を検討した。

## 対象および方法

### 1) 患者

名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科およびその関

連施設を受診した慢性副鼻腔炎患者で罹病期間3カ月以上の症例で、かつ本治療開始前3カ月の臨床経過が明らかな症例を対象とした。また過去にマクロライド長期投与療法を受け、無効であった症例は対象から除外した。手術療法の既往のある症例は、術後3カ月以上経ていることを条件に対象とした。

### 2) 用法および用量

封筒法により以下の3群に分けた；100mg群：100mg/1×1（1/4量群），200mg群：200mg/1×1（半量群），400mg群：400mg/2×1（常用量群）。治療は原則としてCAMの内服のみとした。ただし、薬剤投与前に継続的に行われていた鼻処置および週1回程度のネビュライザー療法は、用法用量の変更がない限り継続可能とした。投与期間は8週間あるいは12週

間とした。

### 3) 臨床症状の記録

下記の自覚症状および他覚所見について投与前、2週目、4週目、8週目、12週目に、症状または所見の高度なものから認められないものまで(3, 2, 1, 0)の4段階で評価した。

自覚症状：(1)鼻漏、(2)後鼻漏、(3)鼻閉

他覚所見：(1)鼻粘膜の発赤、(2)鼻粘膜の浮腫・腫脹、(3)鼻汁の量、(4)鼻汁の性状、(5)鼻汁の粘稠度

### 4) 臨床効果の解析方法

臨床効果の評価は間島らの方法に準じて行った<sup>9)</sup>。すなわち、上記の自覚症状および他覚所見の変化について、各判定項目ごとに以下の基準によって効果判定を行った。

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：治療後、数値の上昇したもの  
効果判定後、自覚または他覚所見それぞれについて、各判定項目に著効4点、有効3点、やや有効2点、無効1点、悪化-5点の各点数を与え、判定項目の点数の総和を判定項目数でわり、平均値を求め効果判定得点(x)とした。

ここで、xが3を越えた場合、自覚または他覚所見の効果判定は著効、 $2 < x \leq 3$ ：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、このようにして得た、自覚および他覚所見の効果判定をもとに総合効果判定を行った。

### 5) その他の検査

他に、必要に応じて副鼻腔単純X-P、細菌学的検査、鼻汁スメア、血液生化学的検査を実施した。これらの結果は参考にとどめ、総合効果判定には含めないこととした。

## 結 果

### 1) エントリー症例と解析対象症例

成人ではエントリー症例100mg群26例、200mg群23例、400mg群22例中、脱落症例を除い

て、解析対象症例は100mg群11例、200mg群14例、400mg群22例となった(Table 1)。

症例の内訳			
投与量	100mg x1	200mg x1	200mg x2
登録症例数	26	23	22
脱落症例数	15	9	8
投与期間不足	5	3	0
来院せず	2	1	3
罹病期間3カ月未満	6	2	2
その他	2	3	3
解析対象症例数	11	14	14

Table 1 The entry number of each groups

### 2) 解析対象症例の背景

解析対象症例の背景をTable 2に示す。各群間で患者年齢、罹病期間、男女比、重症度およびアレルギー素因に大きな差はなかったが、100mg群において手術既往例が多かった。

解析対象症例の背景			
用量	100mgx1	200mgx1	200mgx2
対象症例数	11	14	14
平均年齢	53.6±20.3	54.3±20.6	47.1±25.6
罹病期間(月)	115.7±135.9	82.0±103.2	113.1±173.7
男性：女性	6：5	8：6	7：7
手術既往あり	5	2	1
アレルギー素因	1	2	0
鼻汁好酸球(+)	4	4	6
鼻汁好酸球(-)	4	5	6
8週投与	2	4	3
12週投与	9	10	11

Table 2 The background of each groups

### 3) 投与週別効果

週別の自覚症状および他覚所見の推移をFig.1, Fig.2に示す。自覚症状、他覚所見ともに週を経るにつれて改善率が向上したが、各群間に明らかな違いは見られなかった。

### 4) 症状、所見別の臨床効果

自覚症状、他覚所見のそれぞれの項目別の臨床効果をFig.3に示す。いずれの群においても、鼻汁に関する項目(鼻漏、後鼻漏、鼻汁粘稠度、鼻汁性状)において優れた改善がみられたが、

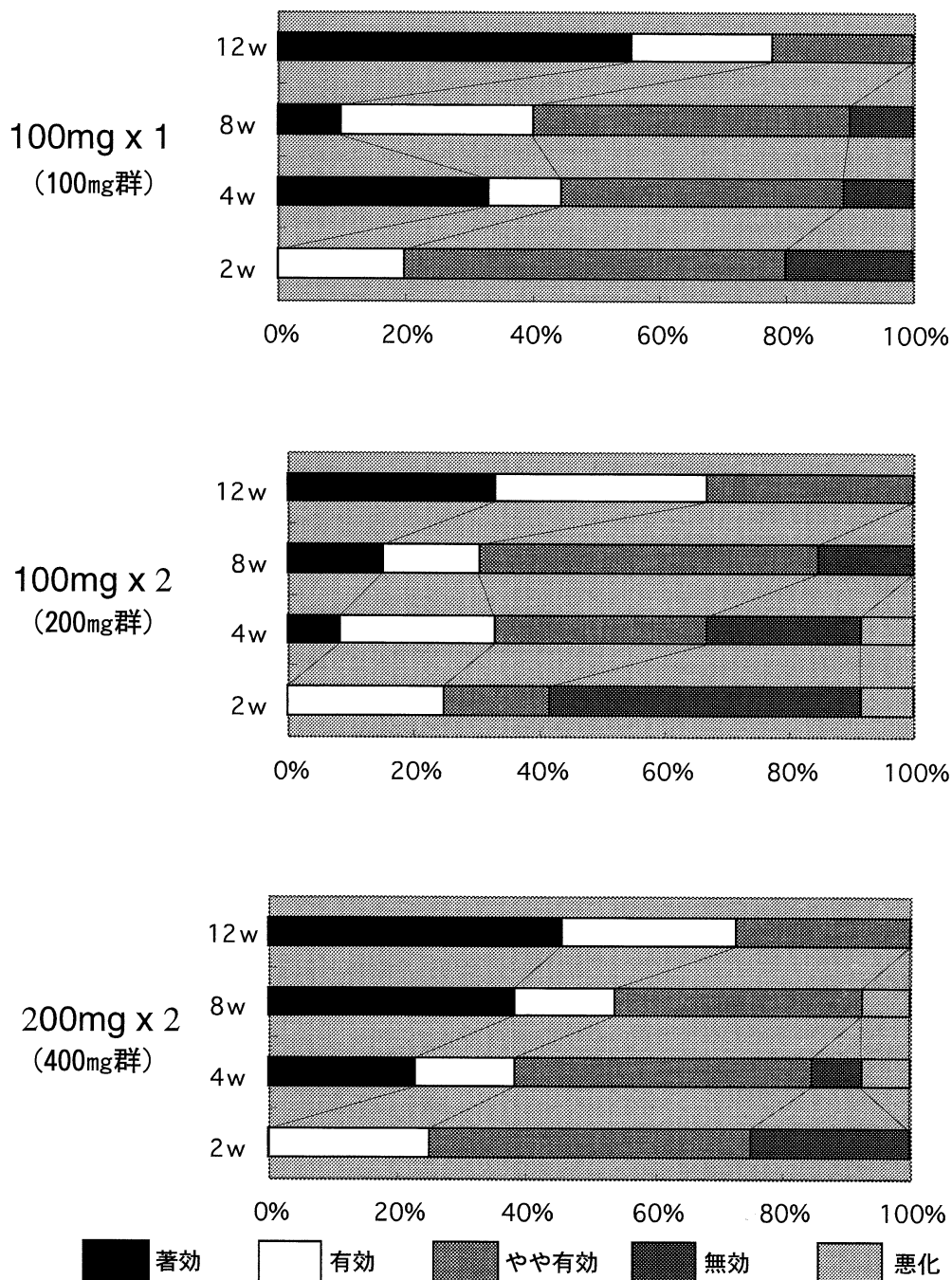


Fig. 1 Administration term and symptoms

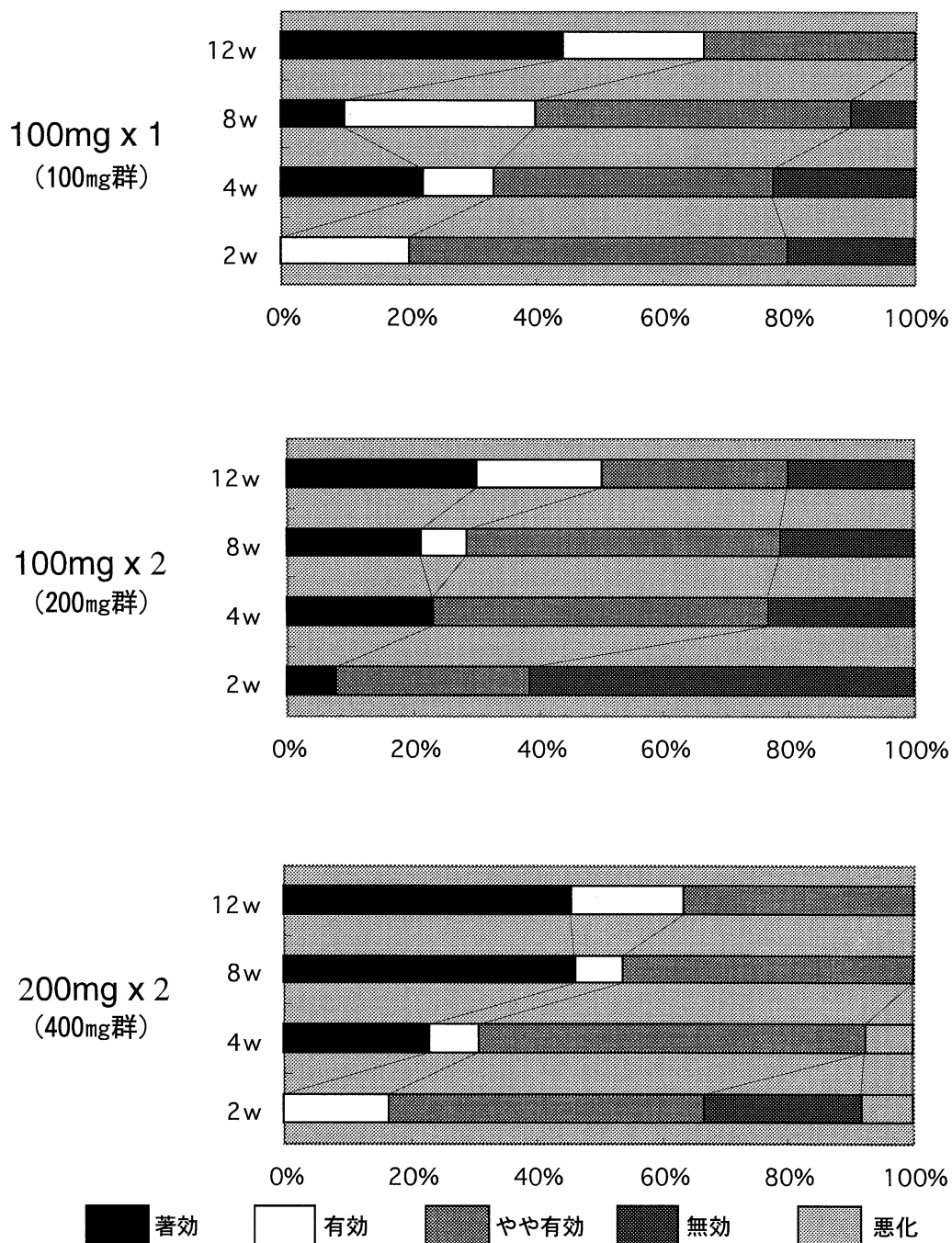


Fig. 2 Administration term and findings

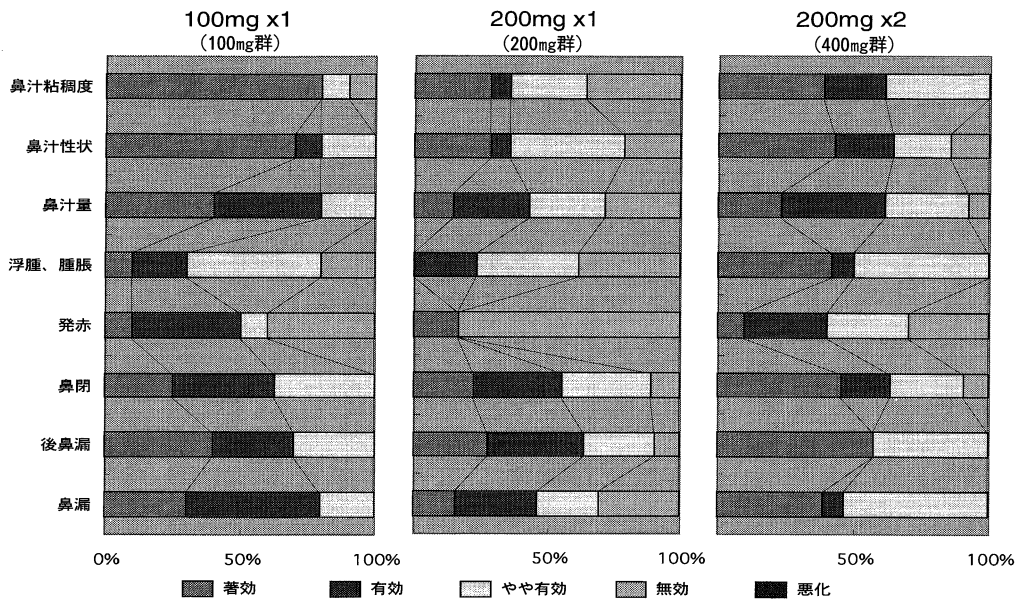


Fig. 3 Efficacy on symptoms and findings

各群間において大きな差はなかった。

#### 5) 総合臨床効果

投与終了時の総合臨床効果をFig.4に示す。各症例を●（手術既往のない症例）または■（手術既往のある症例）で示した。手術既往の有無が特に臨床効果に影響を与えている印象はなかった。最終的な各群の総合臨床効果は100mg群が72.7%，200mg群が50.0%そして400mg群が64.3%であり，この3群間において用量依存性に臨床効果の差はなかった。

#### 6) その他の結果

本剤投与開始前および終了時の細菌学的検査およびX線検査は可能な限りおこなわれたが，各群の症例数が少なかったため十分な比較検討ができなかった。また本研究においては自覚的な副作用は1例もなかった。

### 考 察

マクロライド系抗菌剤による慢性気道感染症にたいする治療は，元来下気道感染症に対するエリスロマイシン療法に端を発したものであり<sup>10)</sup>，副鼻腔と気管支の形態学的・組織学的そして生理学的類似性から副鼻腔炎治療に採用さ

れたものである。

従来，中等症以上の慢性副鼻腔炎は根本手術の適応であったが，本治療法の導入により慢性副鼻腔炎に対する治療方針は近年大きく変わりつつある。また従来は根本手術を行ったにもかかわらず，鼻漏が停止しないとか術後性頬部嚢腫を数年後併発し再度手術を余儀なくされるなど，決して根本手術治療は患者にとって利益の高い治療法ではなかった。ところがマクロライド療法の導入により，副鼻腔手術の適応症例はかなり少なくなり，かりに手術が必要であったとしてもせいぜい鼻内手術程度を本治療法に重ねるだけで，かなりの臨床効果が期待できるようになってきた。

このように，副鼻腔炎に対するマクロライド療法の有用性は異論の余地がないところであるが，問題はその期間と投与量である。このうち本研究ではこの投与量について検討した。本来マクロライドは抗菌薬であるため，長期投与を行えば短期間投与に比べ，抗菌剤としての副作用・問題点がいっそう強くでてくる可能性がある。例えば胃腸障害や腸内細菌叢，口腔内常在

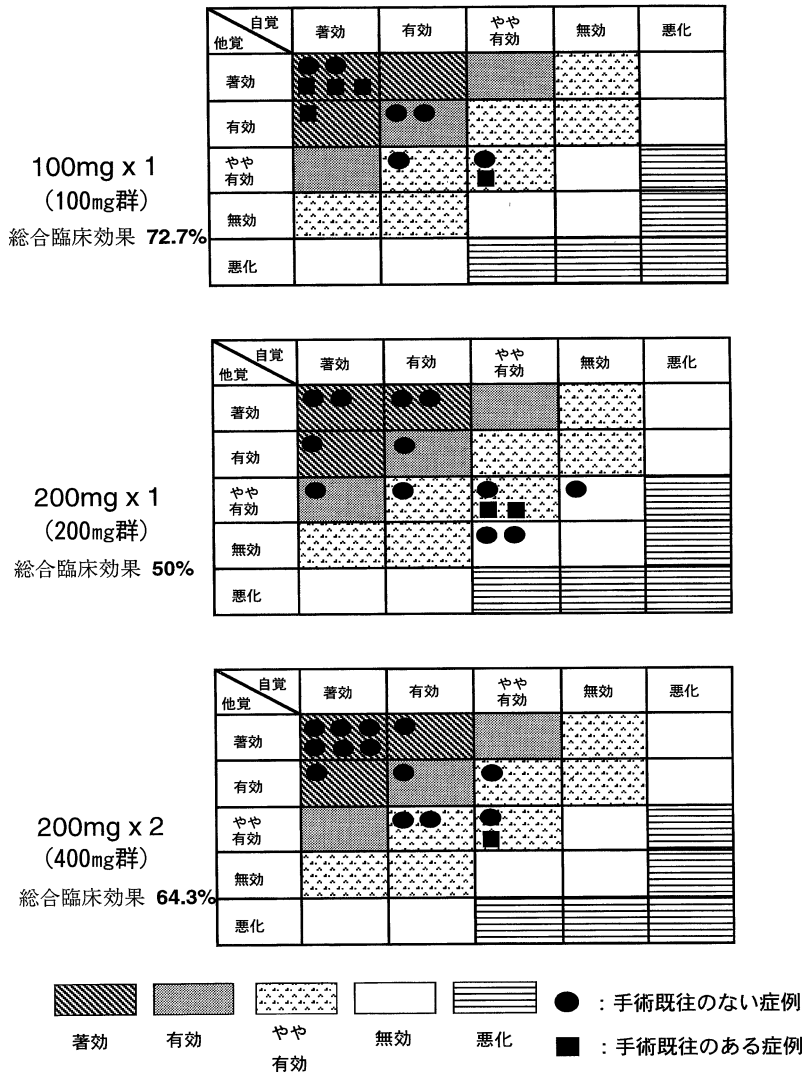


Fig. 4 Total clinical efficacy

菌叢に対する影響などがある。これらの問題点を考えれば投与量は少なければ少ないほどよいわけであるが、これに相反して、慢性副鼻腔炎に対する効果としてはある程度の量が必要と考えられる。

慢性副鼻腔炎に対して本治療法は抗菌剤以外の機序で作用しているわけであるから一般的ないわゆる常用量にとらわれる必要はない。しかし本研究ではとりあえずの目安として、常用量である200mg 1日2回(400mg群)を基準とし、これに半量である200mg 1日1回(200mg群)

そして1/4量である100mg 1日1回(100mg群)を加え3群間で検討した。その結果は100mg群と400mg群の有効率が高かったのに対して中間である200mg群が低かったが、今回の検討では各群の症例数が十数例であったため十分な検討は出来ないと考えられる。しかし本研究の症例の中では100mgでも優れた効果が得られたものもあったことより、症例によっては1日100mgでも十分かと考えられた。

今後は更に症例数を増やし、様々な要因、例えば重症度、ネビュライザー療法などの併用治

療の有無や手術既往の有無などを十分勘案したうえで本治療法の至適用量を決定していくべきと考える。そして次なる課題の投与期間について検討を加える予定である。

#### 参 考 文 献

- 1) 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(1): 41-47, 1991.
- 2) 菊池 茂, 山岨達也, 洲崎春海, 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(8): 1245-1252, 1992.
- 3) 高北晋一, 北村溥之, 大八木章博, 他: 慢性副鼻腔炎と少量エリスロマイシン (EM) 療法. 耳鼻臨床 84: 489-498, 1991.
- 4) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男, 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. 日鼻科 31: 269-280, 1993.
- 5) 中村英生, 星野徹也, 岩崎恵美子, 他: Roxithromycin少量長期投与の慢性副鼻腔炎に対する臨床効果と血中好中球機能への影響. 耳展 36: 803-814, 1993.
- 6) 新川 敦, 三宅浩郷, 坂井 真: 慢性副鼻腔炎に対するRXMの長期投与について. 日耳鼻感染 11: 102-106, 1993.
- 7) 大山 勝, 松岡隆樹, 古田 茂, 他: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシンの治療成績. 化学療法の領域 12: 111-119, 1996.
- 8) 羽柴基之, 馬場駿吉, 東内 朗, 他: 慢性副鼻腔炎のマクロライド長期投与療法—EMとCAMの比較—. 耳鼻臨床 90: 717-727, 1997.
- 9) 間島雄一, 板倉康夫: 慢性副鼻腔炎治療効果の客観的評価. 耳喉 59: 271-275, 1995.
- 10) 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. 日胸疾会誌 22 (増): 254, 1984

連絡先: 宮本直哉

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉  
科学教室

TEL: 052-853-8256 FAX: 052-851-5300

E-mail: nick@med.nagoya-cu.ac.jp