

シンポジウム：新感染症時代を迎えて

副鼻腔炎の病態，治療の最近の考え方

飯野 ゆき子

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Pathogenesis and Treatment of Chronic Sinusitis

Yukiko IINO

Department of Otolaryngology, Teikyo University School of Medicine

Sinusitis is usually initiated by viral or bacterial infection, or allergic inflammation induced by an antigen in paranasal sinuses, and then various immunological or environmental factors in addition to predisposition lead to the chronic inflammation in the paranasal sinuses. Recently, allergic sinusitis is more frequently encountered than suppurative sinusitis. Although macrolide therapy has been reported to be very effective for treatment of chronic sinusitis, all patients do not respond well to the therapy. Here we analyzed the correlation between the effectiveness of macrolides and clinical factors in patients with chronic sinusitis and the following results were obtained.

- 1) Macrolide therapy can be extremely effective for the treatment of chronic sinusitis in children, since bacterial inflammation may play a greater role than allergic inflammation in the pathogenesis of chronic sinusitis in children.
- 2) Adult patients with allergic diseases such as nasal allergy or bronchial asthma, and the patients whose paranasal mucosa showed prominent eosinophilic infiltration were significantly resistant to macrolide therapy.
- 3) Patients with nasal polyps sometimes responded well to the macrolide therapy, but the resection of the polyp was usually required.

Key words : allergic sinusitis, macrolide therapy, chronic sinusitis.

1. はじめに

副鼻腔炎は以前に比較して，その罹患率は減じたとはいえ，いまだ日常臨床では頻回に遭遇する疾患である．近年慢性副鼻腔炎の病態面では，アレルギーの関与する症例の増加，さらに

治療面ではマクロライド療法の出現，また内視鏡下鼻内手術の導入等，様々な変化が生じている．よって本稿では副鼻腔炎における私どもの臨床的あるいは基礎的検討とともに文献的報告も加え，近年における副鼻腔炎の病態および治

療について述べてみたい。

2. 副鼻腔炎の病態

1) 臨床的, 組織学的分類

副鼻腔における慢性炎症の成因として, 細菌やウイルスによる感染に起因するものと, 吸入性抗原による I 型アレルギーに起因するものがあると考えられている。この外的因子の他, 内的因子として局所や全身の各個体が有する免疫反応や栄養, さらに生活環境が影響し, 種々の病態が形成される。個々に生じる炎症性粘膜病変は, 粘液または滲出液の分泌亢進を伴う。この分泌液や, さまざまな炎症性物質, 浸潤細胞, 剥脱上皮などからなる病的気道液は, 本来は粘液纖毛輸送機能や鼻をかむことにより機械的に排除される。しかしこれらの排泄機構に障害が生じると, 病的気道液の貯留が起こり, さらに粘膜の正常化が障害され炎症は遷延化の道へと進む。

慢性副鼻腔炎の病態は臨床的に化膿型, 浮腫型, 嚢胞型, アレルギー型などに分類されている。以前は膿性鼻漏を伴う化膿型が多かったが, 近年ではアレルギー型が増加しているとの報告が多い。組織学には粘膜上皮下の細胞浸潤は, リンパ球優位なものから好酸球, さらに好中球優位のものまで様々である。これらの粘膜病態は条件により一般的に可逆性ではあるものの, 長期にわたる炎症状態ではその側面因子もあり, なかなか正常化を見ないことが多い。

2) アレルギー性副鼻腔炎

アレルギー性鼻炎を有する症例で, 副鼻腔 X 線上, 副鼻腔に陰影を有する症例がしばしばみられ, これはアレルギー性副鼻腔炎と定義されている。アレルギー性鼻炎患者で副鼻腔に何らかの陰影をみとめる頻度に関して, 石川らは 66.7%¹⁾, 分藤らは 51.3%²⁾, また, マイクロデンシトメーターを用いて上顎洞陰影を客観的に評価した湯田ら³⁾の報告では, 上顎洞に陰影を認める頻度は 36.9%と報告している。実験的にも吸入型抗原は鼻腔のみならず副鼻腔にも到

達することが知られており, ここで定義されているアレルギー性副鼻腔炎とはあくまで I 型アレルギー反応を介するものとされている。

各臨床病態, すなわち化膿型 (非アレルギー型) やアレルギー型の病態を導くきっかけはウイルスや細菌の先行感染と考えられる。これらの異物により引き起こされる粘膜免疫応答は, 各個人によって, あるいは異物側の性質によって異なる。これが病態を形成する重要な要因である。抗原となりうる異物にたいして, 前述したごとくまずマクロファージや T リンパ球の活性化が起こり, 種々のサイトカインが産生され, 炎症細胞の動員, さらに IgA や IgG 産生細胞の増加あるいは IgE 陽性細胞の増加が粘膜下に生じる。これらを誘導するサイトカインを産生するのは CD4 陽性 T 細胞 (Th) であるが, アレルギー性炎症ではこのなかでも Th2 タイプの細胞群が優位であり, 副鼻腔粘膜においても IgE の産生, 好酸球の遊走などのいわゆるアレルギー型副鼻腔炎の病態に関与しているものと考えられる。

3. 副鼻腔炎の臨床像とマクロライド療法の有効性

エリスロマイシン少量長期投与療法がびまん性汎細気管支炎にたいして有効であることが工藤ら⁴⁾によって 1984 年に報告された。それから 10 年以上を経過し, 現在ではニューマクロライドも含めた 14 員環マクロライド療法として, 種々の慢性気道感染症にその適応は広がっている。耳鼻咽喉科領域においては, 慢性副鼻腔炎, 滲出性中耳炎の治療法として, 広く用いられるようになってきた。しかしこれらの疾患の病態は多種多様であり, マクロライド療法が全ての症例に有効とは限らない。現在まで報告されているマクロライド療法の有効性が低いとされている慢性副鼻腔炎における因子を以下にあげる。

1) 小児例⁵⁾

2) アレルギー疾患の合併例^{6, 7)}

3) 鼻茸合併例^{8, 9)}

- 4) ostiomeatal complex 閉塞例⁸⁾
- 5) 副鼻腔粘膜の好酸球浸潤優位例⁹⁾
- 6) 末梢血好中球活性酸素産生能正常例¹⁰⁾

これらの因子につき、私どものマクロライド療法施行症例の有効性と対比させ、検討した。

1) 小児慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の有効性

小児副鼻腔炎は、その発育途上にある副鼻腔に生じること、罹患年数が短いこと、さらに小児は上気道感染を繰り返しやすいことなど成人の副鼻腔炎とその病態が若干異なることが予想される。私どもはマクロライド療法（小児：クラリスロマイシン（CAM）を1日量100-150mg、2カ月以上投与、成人：ロキシスロマイシン（RXM）150mg/日あるいはCAM200mg/日、3カ月間投与）を施行した成人と小児の副鼻腔炎症例について検討し、報告した¹¹⁾。その結果マクロライド療法前後で、臨床症状と鼻内所見から鼻汁の量と性状に関し有効性を判定したところ、小児例の有効以上の有効率は87%であっ

た。一方成人例においての有効以上の有効率は67%であった。しかし統計学上は有効率に関し、両者間に有意差は認められなかった。

また副鼻腔単純 X 線上で、左右の上顎洞と篩骨洞の陰影を厚生省の判定基準に従い、4洞の合計スコアを算出しマクロライド療法前後で比較したところ、小児例、成人例とも投与前のスコアのほぼ同等であるものの、マクロライド投与後には小児例では1例をのぞいた全例で陰影は改善し、半数の症例では陰影の消失をみた。一方成人例では、不変例が10例をしめ、また陰影が全く消失した症例は1例もなかった。この陰影の改善度に関しては、両者間に有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）¹¹⁾。

マクロライド療法前後における各症例の中鼻道からの細菌培養結果を Fig. 1 および Table 1. 2 にしめす。小児例においては、マクロライド療法前には87%の症例から *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* 等の病原菌が検出された。マクロライド療法後には特に小児例において、投与前に高頻度に分離された *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* 等の病原菌が検出される頻度が著明に減じた。一方成人例では病原菌の検出率は36%とあまり高くなく、非病原菌検出例、菌陰性例が多かった。病原菌のなかでは *Staphylococcus aureus* が最も多く検出された。またマクロライド療法後には、病原菌検出例が若干減る傾向がみられた。

また鼻茸の病理組織標本において粘膜上皮直

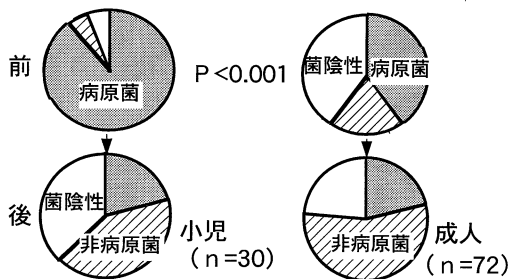


Fig.1 Bacterial transitions from middle meatus pre- and post-macrolide therapy

Table 1 Isolated Bacteria from middle meatus of child patients (n=30)

検出菌	例数	株数
病原菌	26 (87%)	
Haemophilus influenzae		21
Moraxella catarrhalis		14
Streptococcus pneumoniae		10
others		3
非病原菌のみ	2 (6.5%)	
菌陰性	2 (6.5%)	

Table 2 Isolated Bacteria from middle meatus of adult patients (n=72)

検出菌	例数	株数
病原菌	26 (36%)	
Staphylococcus aureus		9
Haemophilus influenzae		6
Pseudomonas aeruginosa		4
Streptococcus pneumoniae		4
others		4
非病原菌のみ	17 (24%)	
菌陰性	29 (40%)	

下の全炎症性浸潤細胞における各浸潤細胞の占める割合を検討したところ、小児の鼻茸は成人に比べ、有意に好中球浸潤が多く、また有意に好酸球浸潤が少なかった。

小児の慢性副鼻腔炎においてマクロライド療法の有効性が低いとする理由として、菊池ら⁶⁾は、小児では鼻腺が多く、アデノイドによる換気障害や分泌排泄障害がocこりやすく、I型アレルギーの合併も多いことがあげられている。しかし私どもの検討では成人と同等、もしくはX線学的にはそれ以上の有効性が小児では認められた。また小児においては慢性副鼻腔炎であってもかなり細菌感染性の性格が強く、マクロライドの投与により慢性炎症の改善とともに本来の抗生物質としての効果もあり、除菌されることにより、さらに有効に働くと考えられた。

2) アレルギー疾患の合併とマクロライドの有効性

成人ではアレルギー疾患の合併例ではその有効性は低い場合が多い⁶⁾。私どものマクロライド療法を施行した成人例で、アレルギー性鼻炎あるいは気管支喘息を有するアレルギー疾患合併例と、アレルギーを認めない症例における有効性を、自覚症状5項目、他覚所見4項目の投与前と投与後の比較から過去に報告した方法⁶⁾に従って判定したのがFig.2である。アレルギー合併例において有意にその有効性が低かった。ただしアレルギー疾患の既往がなく、RASTでも特定できる抗原がないにもかかわらず、副鼻腔粘膜の組織所見は好酸球優位である場合、あるいはアレルギー性鼻炎に化膿性副

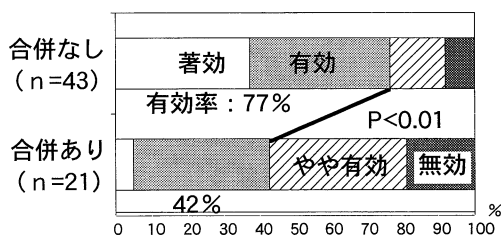


Fig. 2 Efficacy of macrolide therapy according to allergic diseases

鼻腔炎が合併していることもあるため、個々の症例の臨床像を十分に観察する必要がある。特に小児においては、アレルギー疾患の合併例でも感染性要素が高いため、マクロライド療法の効果はアレルギー非合併例とほぼ同等である。すなわち、病態面から考えると、近年増加していると言われていた感染をともなわないアレルギー性副鼻腔炎にはマクロライド療法の有効性は低いと考える。よってこのような症例では抗アレルギー剤投与が必要である。

3) 鼻茸合併例におけるマクロライドの有効性

私どもの症例で鼻茸を有するものと有しない症例でのマクロライド療法の有効性を検討した結果をFig.3に示す。鼻茸を有する症例において若干有効性が低い傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

鼻茸を有する例⁹⁾、また中鼻道の鼻茸によりostiomeatal complexが高度に閉塞している症例ではマクロライド療法の有効性が低いとの報告⁸⁾がある。鼻茸を有する症例においてもマクロライド療法は効果が期待できる。しかし鼻茸は、マクロライド投与により縮小をみることがあるが消失することはまれである。結局は鼻内手術が適応である。しかし術前に2-3カ月マクロライドを投与すると消炎効果が得られ、手術時の出血も少なくなる。とくに内視鏡下鼻内手術はこのように消炎された状態で行うのが望ましい。さらに術後にも3-6カ月の投与を続ければ、術後の創傷治癒促進と正常粘膜の再生、ひいては再発の防止に有用である。

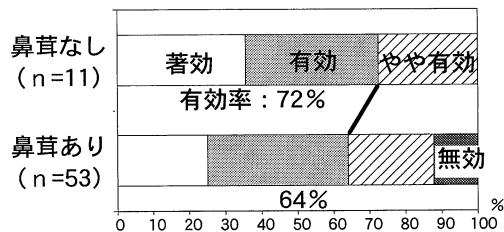


Fig. 3 Efficacy of macrolide therapy according to nasal polyps

4) 副鼻腔粘膜および鼻茸における好酸球浸潤とマクロライドの有効性

私どもは以前より、手術時に摘出した副鼻腔粘膜を検討し、上皮下の炎症細胞浸潤がリンパ球や好中球が優位な際はマクロライド療法は有効であるが、好酸球浸潤優位な症例にたいしてはマクロライド療法の有効性が低いことを報告している⁶⁾。今回マクロライド療法を施行し、かつ鼻内副鼻腔手術をおこなった症例において、好酸球の浸潤が全浸潤細胞の30%以上を占めるものと、30%未満の症例に関し、マクロライド療法の有効性を調べたところ、好酸球が多をしめる症例でのマクロライド療法の有効性は非常に低かった (Fig. 4)。よって、手術時に摘出した鼻茸や副鼻腔粘膜は、必ず組織学的に検索し、アレルギー性副鼻腔炎が疑われた際は積極的に術後にステロイドの内服や吸入、あるいは抗アレルギー剤の投与に切り替えるべきである。

4. まとめ

- 1) 以前はその大半を占めた化膿型副鼻腔炎に変わり、近年はアレルギー性疾患を合併したいわゆるアレルギー性副鼻腔炎が増加している。
- 2) 小児副鼻腔炎の病態は感染型が主であり、マクロライド療法の効果がかなり期待できる。
- 3) マクロライド療法は、アレルギー性疾患の合併例、副鼻腔粘膜における好酸球浸潤優位例では有効性は低いことが多く、その際は他の治療法を考慮すべきである。

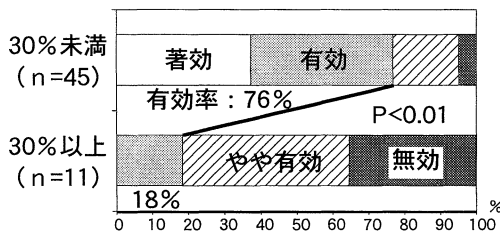


Fig. 4 Efficacy of macrolide therapy vs eosinophilic infiltrating ratio against total infiltrating cells at the sub-mucosal layer of paranasal sinuses

4) マクロライド療法は鼻茸合併例や ostio-meatal complex 閉塞例ではある程度の効果は期待できるものの、鼻内副鼻腔手術との併用が望ましい。

参 考 文 献

- 1) 石川哮：副鼻腔と免疫・アレルギー。大山勝編：耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No.1 副鼻腔炎。金原出版，東京，1986，17-22。
- 2) 分藤準一，黒野祐一，茂木五郎：当科におけるアレルギー性副鼻腔炎について。耳展 39：補 1；61-64，1996。
- 3) 湯田厚司，坂倉康夫，山田弘之，他：鼻アレルギー患者における上顎洞 X線異常陰影に関する研究。日耳鼻 93：1832-1837，1990。
- 4) 工藤翔二，木村仁，植竹健司，他：びまん性汎細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。日胸疾会誌 22 (増)：254，1984。
- 5) 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 85：1245-1252，1992。1。
工藤翔二，木村仁，植竹健司，他：びまん性汎細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。日胸疾会誌 22 (増)：254，1984。
- 6) 飯野ゆき子，大蔵眞一，志賀淳治，他：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。
- 7) 飯野ゆき子，宮澤哲夫：副鼻腔炎の臨床像と副鼻腔粘膜浸潤細胞との関係。耳鼻展 39：補 1；65-69，1996。
- 8) 平野浩二，池田勝久，下村明，他。慢性副鼻腔炎におけるニューマクロライドの有効例・無効例の検討。耳展 38：補 3；251-257，1995。
- 9) 市村恵一：鼻の病気 実りある治療を行うために。金原出版，東京，1994，94-97。
- 10) 松永信也，新納えり子：マクロライドと好中球の活性酸素。大山勝編：鼻副鼻腔炎の病態と臨床。金原出版，東京，1997。60-61。
- 11) 飯野ゆき子，宮澤哲夫，石塚洋一：小児慢性副鼻腔炎にたいするマクロライド療法の有効性。耳

展 40 : 2 ; 159-163, 1997.

質 疑 応 答

質問 松原茂規 (関市)

小児副鼻腔炎は、急性と慢性に分けて、マクロライドの有用性につき検討する方がよいのではないか。

応答 飯野ゆき子 (帝京大)

今回まとめた症例はすべて発症から3ヶ月以上経過した慢性期のものである。急性期の副鼻腔炎には、ペニシリン系、セフェム系を用いるべきと考える。

連絡先：飯野ゆき子

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

TEL: 03-3964-1211 ext 1500

FAX: 03-3964-0659

E-mail: yiorl@med.teikyo-u.ac.jp