

## クラリスロマイシンの長期投与における細菌叢の変化

近藤清隆 小関晶嗣 宮本直哉 村上信五

名古屋市立大学病院 耳鼻咽喉科

羽柴基之

名古屋第二赤十字病院 耳鼻咽喉科

鈴木由美子

東京総合臨床検査センター

### Change of Bacterial Flora by Long-term Administration of Clarithromycin

Kiyotaka KONDO, Masashi OZEKI, Naoya MIYAMOTO, Singo MURAKAMI

Department of Otolaryngology, Nagoya city University School of Medicine

Motoyuki HASHIBA

Nagoya Daini Red Cross Hospital

Yumiko SUZUKI

Tokyo Clinical Research center

Many reports have documented the efficacy of long-term administration with macrolide antimicrobial agents for chronic sinusitis. As for the optimal dose for clarithromycin (CAM), one-half or one-quarter of the usual dosage has been reported to achieve adequate effect. However, over adverse effects such as resistant of the pathogens, eradication of the resident flora, and growth of fungi have been concerned.

In the present study, we administered CAM to 17 adult patients with chronic sinusitis at a dose of 200 mg once a day. Bacteriological cultures of nasal discharge and pharyngeal secretion were collected at the beginning of administration and at 2, 4, 8 and 12 weeks of administration. Bacterial isolation and measuring quantity and MIC against CAM were performed.

In the nasal cavity, the bacteria isolated before CAM administration were almost entirely replaced by coagulase-negative staphylococci. In the pharynx, a change in bacterial distribution was detected, but no changes in the number of bacterial species and total bacterial quantity of the normal bacterial flora were observed. In 4 elderly cases over 70 years old, *Candida albicans* was found in the pharynx during treatment.

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌薬の長期投与療法の有用性について、いままでに多く報告されている。

またその至適容量についてもクラリスロマイシン(CAM)においては、常用量の半量また4分の1量でも十分な効果が得られると報告されている。

しかし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病原菌の耐性化、常在菌の消失、真菌の発生などの副作用、問題点の発生が危惧されていた。

そこで今回我々は、成人の慢性副鼻腔炎患者に対しCAMを1日1回200mg投与し、投与開始時、投与2週後、投与4週後、投与8週後及び投与12週後に中鼻道、扁桃ぬぐいより細菌検査を施行し細菌の同定、定量を行うことにより常在菌を中心とした細菌学的検討を行った。

その結果、鼻腔においては投与前に検出された菌は、ほとんどが *Coagulase-negative staphylococcus* (CNS) に菌交代する傾向にあった。

咽頭においては、常在菌叢は菌種数、総菌量に変化を認めなかったが、菌の構成に変化を認めた。

また高齢者では咽頭において *Candida albicans* の途中発生を認めた。

#### はじめに

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌薬の長期投与療法の有用性についていままでに多く報告されており<sup>1,2,3)</sup>、異論の余地はない。

またその至適容量についてもクラリスロマイシン(CAM)においては、常用量の半量また4分の1量でも十分な効果が得られると報告されている<sup>4)</sup>。

しかし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抗菌薬としての副作用、問題点の発生が危惧されていた。例えば常在菌はその存在により感染防御機構の一端を担っている上気道常在菌叢に対する影響があげられる<sup>5)</sup>。

そこで今回我々はCAMの慢性副鼻腔炎に対する長期投与における常在菌を中心とした細菌学的検討をおこなった。

#### 対象及び方法

##### 1) 患者

名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科及びその関連施設耳鼻咽喉科を受診した成人の慢性副鼻腔炎患者で罹病期間3ヶ月以上の症例で、かつ本治療開始前の臨床経過が明らかな症例を対象とした。

##### 2) 用法及び用量

CAMを一日1回200mgを朝食後、経口投与する。治療は原則としてCAMの内服のみとした。ただし週1回程度の鼻処置、ネブライザー実施は可とした。

##### 3) 投与期間

12週間。しかし4週以上投与終了時、主治医が治癒と判定した場合はその時点で投与終了とした。

##### 4) 細菌学的検査

投与開始時、投与2週後、投与4週後、投与8週後及び投与12週後(終了時)に中鼻道分泌物を滅菌綿棒を用い採取し嫌気ポーターに攪拌し採取、またシードスワブ2号を用い扁桃ぬぐいを採取し、集中測定にて検出菌種の同定およびCAMに対するMICの測定を行った。

#### 結 果

黄色ブドウ球菌については鼻腔、咽頭において菌量が少ない場合は常在菌として扱うこともあるが、今回の集計ではすべて病原菌として集計した。

また病原菌が鼻腔、咽頭とも投与2週後に消失する傾向にあったため、常在菌、真菌など検出菌の推移は投与前、投与2週後、投与終了時に絞り検討した。

投与前の検出細菌株数は17症例合計で鼻腔では常在菌8株、病原菌7株、真菌1株で合計16株であり、咽頭では常在菌73株、病原菌8株、真菌3株で合計84株であった。

1. 鼻腔

投与前に 17 症例合計で常在菌は 8 株検出されたが、5 株が *Coagulase-negative staphylococcus* (CNS) でありもっとも多く検出された。

CNS 検出株数の推移を Fig.1 に示す。5 株の投与前検出株のうち MIC 値が低い株が除菌され 2 週後、終了時にかけ減少し、その平均 MIC 値は上昇傾向にあった。

しかし 2 週後、終了時に高 MIC 値の株が途中発生したため、合計検出株数は 2 週後、終了時にかけ増加した。

2. 咽頭

(1) 常在菌

検出株数の多い菌についてそれぞれ推移を検討した (Fig.2-a~e)

*Streptococcus oralis* は 12 株の投与前検出株のうち MIC 値が低い株が除菌され 2 週後、終了時にかけ減少し、その平均 MIC 値は上昇傾向にあった。

しかし 2 週後に高 MIC 値の株が途中発生したが、合計検出株数は 2 週後、終了時にかけ減少した。

投与終了時の平均 MIC 値が投与前と比べ低下しているのは、投与 2 週後から終了時にかけ高 MIC 値の株が 1 株消失したため、このような値となった。

*Streptococcus salivarius* は投与前に 6 株認めた。この 6 株は CAM に対し投与前より MIC 値が高い株が多く、投与 2 週後から終了時にかけあまり除菌されなかった。さらに MIC 値が高い途中発生株が多く検出され、終了時の合計株数は投与前より増加した。

*Streptococcus parasanguis* は投与前に 3 株認めた。この 3 株の平均 MIC 値は高かったが、少数の感受性株が除菌され投与 2 週後から終了時にかけわずかず減少した。

しかし高 MIC 値の途中発生株が多く検出され、終了時の合計株数は投与前より増加した。

*Neisseria subflavas* は投与前に 1 株認めた。

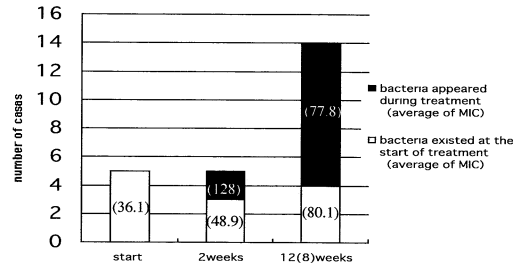


Fig. 1 Change of cases detected CNS from nasal cavity before and after long term administration of CAM treatment

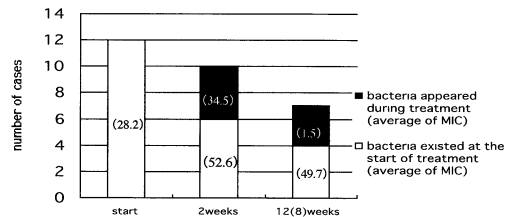


Fig. 2-a Change of cases detected *S.oralis* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

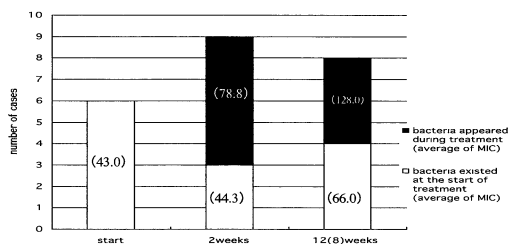


Fig. 2-b Change of cases detected *S.salivarius* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

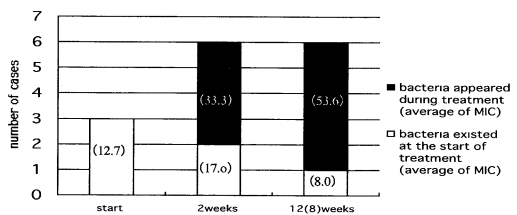


Fig. 2-c Change of cases detected *S.parasanguis* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

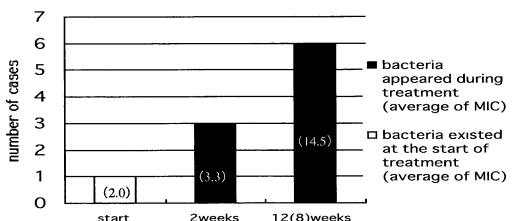


Fig. 2-d Change of cases detected *N.subflavas* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

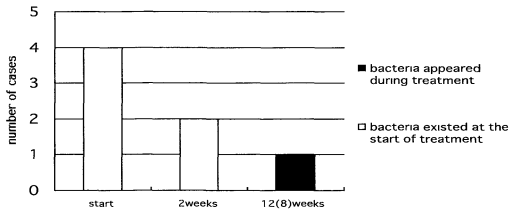


Fig. 2-e Change of cases detected *P.melaninogenica* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

この1株はCAMに対しMIC値が低いため2週後には消失した。投与2週後から終了時にかけて途中発生株が多く検出され、そのMIC値も上昇傾向にあった。

*Prevotella melaninogenica* は投与前に4株認めた。この菌は嫌気性菌であるが、この4株は投与2週後から終了時にかけて減少し終了時には消失した。終了時に途中発生株を2株認めたが、結果として菌株数は投与前と比べ投与終了時には減少した。菌の発育の問題で、MICの測定が困難な株があり、平均MICは計測不能であった。

代表的な菌種については以上の通りであるが、咽頭の常在菌叢全体で検討した。

各症例の常在菌の平均菌種数を Fig.3 に示す。

平均菌種数は投与前と比べ2週後、投与終了時とも余り変化なかった。

さらに、検出菌量を+を1, ++を2, +++を3として各症例ごとすべての常在菌の菌量を合計し、総菌量としてその平均を Fig.4 に示す。

総菌量についても投与前と比べ2週後、投与終了時ともほとんど変化を認めなかった。

## (2) 真菌

投与前に *Candida albicans* が3株検出されたが、この推移を Fig.5 に示す。

この3株はCAM投与終了時まで変化しなかった。また臨床症状は認めないものの途中真菌検出を4株認めた。

投与前に真菌が検出された症例の平均年齢は50才であり、この検討の17症例の平均年齢と

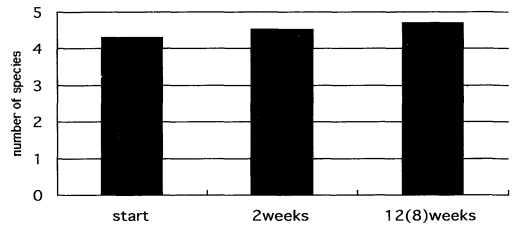


Fig. 3 Change of number of species in the normal flora

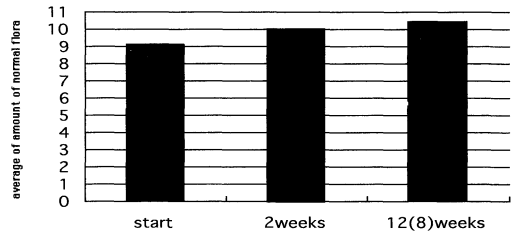


Fig. 4 Change of amount of normal flora

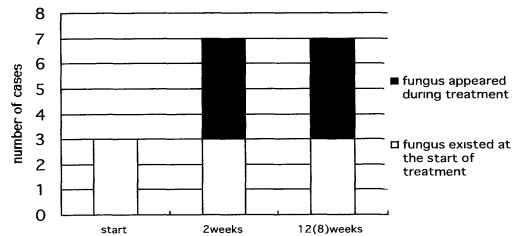


Fig. 5 Change of cases detected *Candida albicans* from pharynx before and after long term administration of CAM treatment

ほぼ同じであった。しかし真菌の途中発生を認めた症例の平均年齢は69.3才で高齢者がおもであった。

## 考 察

当教室では1993年に羽柴らが慢性副鼻腔炎に対してマクロライド療法の有用性を報告し<sup>6)</sup>、さらに1997年にも羽柴らがCAMとEMの有効性の比較検討を報告した<sup>3)</sup>。しかしこの時点ではマクロライド療法の投与期間と投与量が問題となっていた。このため1997年に宮本らがCAMにおいては半量また1/4量でも十分な効果が得られると報告した<sup>4)</sup>。

こうして投与期間について課題があるものの、マクロライド療法の基準となる投与法が徐々に確立されつつあるといえる。しかし本来マクロ

ライドは抗菌薬であるため長期投与を行えば、短期投与に比べ抗菌薬としての副作用、問題点がいっそう強く出てくる可能性がある。例えば、腸内細菌叢、上気道常在菌叢に対する影響や耐性菌の誘導などがあげられる。

上気道は鼻腔、副鼻腔、咽頭、喉頭から構成されており通常、副鼻腔と喉頭を除く部位には常在菌叢が認められる。

鼻腔の常在菌叢は *Staphylococcus sp.* がよく検出される。また咽頭の常在菌叢は口腔内の常在菌と同じ様な細菌で構成されていることが多く *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *S.salivarius* などの *Streptococcus sp.* がよく検出される<sup>7)</sup>。このことは、本研究で検討した CAM 長期投与前の鼻腔や咽頭における検出菌の結果とほぼ同様であった。

常在菌叢の生体に対する役割としては、免疫の賦活化、感染防御機構の一部、栄養素の産生などがあるが、上気道に常在する正常細菌叢は主に生物学的拮抗作用により感染防御の一端を担っている<sup>8)</sup>。

具体的には口腔内の  $\alpha$ -*Streptococcus* はバクテリオシン様物質の産生または栄養分の競合による病原菌発育抑制作用や上皮細胞の菌レセプター（細胞接着物質）の占拠による付着抑制などによる病原菌発育阻止作用がある<sup>9)</sup>。このように常在菌叢は生体に対し重要な役割を担っている。

このような背景から本研究では抗菌薬である CAM の長期投与が鼻腔及び咽頭における常在菌叢におよぼす影響について検討した。

その結果は鼻腔、咽頭とも常在菌叢全体としては総菌量、菌種数とも明らかな変化はなく、常在菌が消失することがない事が確認できた。

但し、常在菌間の拮抗現象による病原菌の付着抑制が報告されており、近年は高齢化や *compromised host* の増加により、病原性が低いといわれていた oral streptococci などが起炎菌になっている場合が増加しているとの報

告<sup>10)</sup> もあるので、今回の検討で認められた常在菌叢の構成菌種の変化、一部の菌種での CAM に対する MIC 値の上昇が临床上問題となるか今後の検討課題である。

また高齢者では咽頭における真菌の途中発生に注意してマクロライド系抗菌薬の長期投与療法を施行しなければならない。

#### 参 考 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 宮本直哉, 羽柴基之, 馬場駿吉: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン長期投与療法の用量設定試験. Jpn. J. Antibiotics 51 Suppl.A: 96-99, 1997
- 5) 松本慶蔵, 真崎宏則, 中山隆英: 感染症成立の新しい観点 総論. 化学療
- 6) 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體 (クラリスロマイシン) の効果. 日耳鼻 31: 269-280, 1993
- 7) 田中伊佐武: 上気道常在菌に関する研究. 名市大医誌 48:115-130, 1997
- 8) 佐々木正五: 人体における細菌叢. 病原微生物学 第13章: 287-308, 1971
- 9) 金子明寛, 佐々木次郎: 口腔内常在菌叢とその意義臨床検査. 38 : 533-537, 1994
- 10) 草野展周, 斉藤 厚: 上気道常在菌叢とその意義. 臨床検査 38: 528-532, 1994

---

質 疑 応 答

質問 榎本冬樹（順天堂大）

CAM の長期投与を終了した後の（休薬した後の）  
常在菌変化は検討されましたか。

応答 近藤清隆（名市大）

治癒した症例に対し、投与終了後のフォローアップの細菌検査は施行していない。

質問 山中 昇（和歌山県立医大）

常在菌と病原菌の定義は、

応答 近藤清隆（名市大）

常在菌と病原菌の区別は菌量・部位を考慮して区別されており、今回我々の検討ではこれらに加え臨床症状を加味して区別した。但し、黄色ブ菌はすべて病原菌として検討した。

連絡先：近藤 清隆

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町

2-9

名古屋第二赤十字病院

耳鼻咽喉科

TEL 052-831-1121