

特別企画 副鼻腔炎の治療ガイドラインについて

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン(試案)

羽柴基之¹⁾ 洲崎春海²⁾ 古田 茂³⁾ 柳 清⁴⁾ 大山 勝⁵⁾ 馬場駿吉¹⁾

はじめに

工藤¹⁾のびまん性汎細気管支炎(DPB)に対するエリスロマイシン療法の発見から端を発して、慢性副鼻腔炎治療にマクロライド療法が応用されるようになり、今日慢性副鼻腔炎の治療として重要な位置を占めるに至った。この間におよそ5年間の経過し、この治療法のすぐれた臨床効果が多くの研究により確認された。この治療法が極めて簡単に誰でも実施できることから、短期間に爆発的に広く行われるようになり、多くの慢性副鼻腔炎患者の症状の改善に寄与してきたと言える。その一方、あまりにも急速に広まったことで、手術治療の必要な症例や無効症例に対して漫然と長期投与が行われる傾向が目につくようになってきたことも事実である。このような現状から、マクロライド療法のガイドラインを設定する必要性が指摘されるようになってきた。この治療法におけるマクロライドの作用機序が完全に解明されていない現状ではあるが、これまでの臨床経験の蓄積に基づいて現時点でのガイドラインを提案することは、この治療法を適切に使用していく上で是非とも必要なことであると考えられる。すでに、内科領域においてはDPBに対するガイドラインの作成の動きがある。しかし、慢性副鼻腔炎とDPBではその疾患の性質上、マクロライドの投与方法においてかなり異なる面があり、DPBにおけるガイドラインを慢性副鼻腔炎に対して適用することはできない。そこでこの度第4回マクロライド新作用研究会においてパネルディスカッションが行われた結果に基づき、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドラインの試案を作成した。試案の基本に据えたのは、1991年以降論文発表されたおよそ70件あまりの臨床効果を報告した論文および、

マクロライド新作用研究会での討論内容である。

試案の検討

(1) 使用薬剤

マクロライド療法には16員環マクロライドは有効でないといわれており、14員環マクロライドが使用される。DPBに対する原法ではエリスロマイシン(EM)が使用されているが、現在14員環マクロライド系抗生物質はEMの他にクラリスロマイシン(CAM)、ロキシスロマイシン(RXM)があり、いずれの薬剤も慢性副鼻腔炎に対しての有効性が実証されている。しかし、これらの薬剤の間で効力を比較した報告^{2,3)}は少なく、どの薬剤が最も有効性が高いかは十分に検討されていない。また、慢性副鼻腔炎ではしばしば急性増悪を契機に通院を開始する症例があり、このような症例では抗菌作用がある程度期待できるCAMやRXMを使用して、早期の効果発現を期待する向きもある。また小児の副鼻腔炎では細菌感染の関与する割合が高く、マクロライドの抗菌作用が相乗的に働く可能性がある。実際、慢性副鼻腔炎に関するこれまでの臨床効果の報告もCAMやRXMのニューマクロライドを使用した報告が多い⁴⁾。

(2) 投与量

EMでは、DPBで一日当たり常用量の半量である400から600mgで使用されたことから、慢性副鼻腔炎でも成人では600mgの投与が一般的に行われている⁵⁾。しかし、これはDPBに対するエリスロマイシン療法の発見の契機となった症例で、少量投与が行われていたこと、およびEMを常用投与した場合に胃腸障害の発生頻度が高いためであり、用量比較試験を行って決められた投与量では

¹⁾名古屋市立大学耳鼻咽喉科, ²⁾昭和大学医学部耳鼻咽喉科, ³⁾鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科,

⁴⁾太田総合病院耳鼻咽喉科, ⁵⁾大島郡医師会病院(鹿児島大学名誉教授)

ない。CAM, RXMに関しては、元来常用量がそれぞれ一日あたり、400mgと300mgで、少量に設定されており、また胃腸障害の頻度も少ないので当初は常用量で使用されるケースが多かったが^{6,7)}、半量でも有効であるとの報告がなされてきている⁸⁻¹¹⁾。しかし、投与量と臨床効果の関係について詳細に検討した報告は現在までにみられていない。これらの薬剤は抗菌薬として開発されたものなので、常用量は抗菌薬としての抗菌力と体内動態、臨床効果から設定されたものであり、長期投与療法のための投与量は今後検討されなければならない。このような現状から、最適な投与薬剤・投与量については今後の検討を待つ必要があるが、現時点ではEMでは600mg、CAMあるいはRXMでは常用量あるいは半量投与が適当と考えられる。急性増悪の例などでは、はじめに常用量を用い、効果が安定してきた時点で半量に減らす方法¹²⁾も有効と思われる。また、EM, CAM, RXMの3剤の内のある薬剤で効果が十分でないとき、他の薬剤に変更して効果が得られることもある。

(3) 投与期間

慢性副鼻腔炎では長期投与といっても多くの報告が3カ月を目安としており、長くとも6カ月程度までとする報告が大半で、この点が年余にわたる投与が行われるDPBの場合と最も異なる点である。生命予後に直接問題のない慢性副鼻腔炎では、投与期間をできるだけ短くすることが副作用や耐性菌の増加を予防する観点から重要である。また、6カ月までは順次症状・所見の改善が見られるが、その後の有効性は期待できないとする報告もある¹³⁾。従って、慢性下気道感染症の合併などの特別な理由がない限り有効症例でも3カ月から6カ月程度で投与を切り上げるのが適当と考えられる。

長期観察によれば、投与中止により約半数程度の症例で症状の再燃がみられる。症状の再燃時には、再投与が有効な場合が多いので、そのつど再投与することで対処できる。しかし、あまり頻回に短期間で症状の再燃を繰り返す症例では、本格的な抗菌化学療法(全身、局所)や手術療法など、他の治療法を併用する必要がある。

3カ月投与して全く無効であれば、引き続き投与してもほとんど効果は期待できないので、漫然と投与せずに速やかに他の治療法を選択しなければならない。

一般に自覚症状の改善は鼻汁の減少が最も早期に出現し順次改善がみられるが、X線写真上の副鼻腔の陰影の改善にはさらに時間がかかる。特に羅病期間の長い症例では長期間の投与でも副鼻腔陰影消失には至らないことが多いので、副鼻腔陰影の完全消失を目標として投与を続ける必要はないと考えられる。

(4) 効果の不十分な症例

小児の副鼻腔炎に対する効果が成人の場合に比較して劣ると言うことはない。しかし小児の副鼻腔炎は症状の変動が激しいのが通例で、マクロライドの投与中であっても、感冒などにより症状の悪化が頻回にみられる。このような場合にはマクロライドに対する耐性菌の感染が起きていることがあり、一時的に他の抗菌剤に切り替えたほうがよい場合がある。

一般に成人でも小児でも、アレルギー性鼻炎が合併する症例では効果が乏しい^{14,15)}と言われ、特にI型のアレルギー性炎症を主体とする、鼻粘膜が蒼白で鼻汁が漿液性や粘液性である症例には効果が少ない。このような症例ではマクロライドよりも抗アレルギー薬の投与が適当である。しかし、アレルギー性鼻炎の合併例でも、鼻汁が膿性あるいは粘膿性である症例では、マクロライドが有効なことが多い。

副鼻腔炎の重症度、羅病期間、手術既往の有無は臨床効果に必ずしも関係しない¹⁶⁾。従って何十年も副鼻腔炎を罹患している症例でも、また副鼻腔根本手術を受けたにもかかわらず症状が改善しなかったような症例でも、十分効果が期待できる。むしろこのような難治性の症例こそマクロライド療法の最もよい適応症例と考えられる。

また、マクロライド療法の効果の低い場合として、副鼻腔の閉塞性病変の強い場合があげられる¹⁷⁾。副鼻腔から鼻腔への交通路である、いわゆるostiomeatal complexの閉塞の強い症例ではマクロライド療法の効果に限界があり、特にX線写真

で上顎洞に陰影を認めかつ副鼻腔が完全に閉塞されているため、鼻汁や後鼻漏がみられないような症例では、ほとんど効果が期待できない。このような症例では手術療法の併用が不可欠である。

そのほか、鼻茸のある場合には、マクロライド療法で鼻茸の縮小は得られても消失に至ることはほとんどなく、積極的に鼻茸摘出手術を行うべきである。マクロライド療法に内視鏡下鼻内手術、レーザー手術¹⁸⁾、YAMIKカテーテル法¹⁹⁾、副鼻腔洗浄療法²⁰⁾等を症例に応じて組み合わせることにより、さらに有効性を高めることができる。また、手術療法の立場からも、マクロライド療法を併用することにより、術後経過が良好となることが報告されている²¹⁾。さらに、より侵襲の少ない術式の選択も可能となり、例えば鼻茸のレーザー焼灼だけであれば出血もほとんどなく、外来での治療が可能になり、minimally invasive surgeryの立場からも有用である。

(5) 副作用

副作用はおおむね数%以内と報告されており、胃腸障害、肝機能異常等が主なもので、現在のところ重篤な副作用は報告されていない。テルフェナジン、アステミゾールなどの一部の抗アレルギー薬との併用は、不整脈など心臓に重篤な副作用を発現する危険があり避けなければならない。長期投与療法の歴史はまだ十分とは言えないので、未知の副作用や未知の薬剤相互作用が存在する可能性もあり、今後も十分な注意を払う必要がある。

まとめ

現時点における慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン(試案)を以下のごとくまとめた。

- (1) 投与薬剤：14員環マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン：EM, クラリスロマイシン：CAM, ロキシスロマイシン：RXM)
- (2) 投与量：成人では、EMで400~600mg, CAMで200~400mg, RXMで150~300mg。小児ではEMで8~12mg/kg, CAMで4~8mg/kg。

(3) 投与期間：3カ月の投与で全く無効な症例は速やかに他の治療法に変更する。有効症例でも投与期間は連続で3~6カ月で一度打ち切る。症状再燃に対して再投与は可。

(4) 効果不十分な病態：以下の病態に対しては効果に限界があることがわっているので、手術等の適切な治療の追加あるいは治療法の変更が必要である。

- 1) I型アレルギー性炎症が主体である症例
- 2) 中鼻道が高度に閉塞している症例
- 3) 大きな鼻茸を有する症例
- 4) 長期投与中の急性増悪

(5) 副作用：現在までに重篤な副作用の報告はないが、長期投与に際しては副作用発生に十分な注意を払う必要がある。特にテルフェナジン、アステミゾールなど一部の抗アレルギー剤との併用は重篤な副作用発生の危険があり避けなければならない。

今後この治療法の作用機序が解明されるに従い、理論的な背景を持つガイドラインを提案できる日がくると思われるが、当面は臨床データを基にして手探りでよりよい投与法を考えてゆくことになるであろう。くれぐれも画一的に漫然とした長期投与を行うことは避けなければならない。

参考文献

- 1) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一 他：びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究 — 4年間の治療成績 —。日胸疾会誌 25: 632-642, 1987
- 2) 北 秀明, 竹沢裕之, 磯辺 実, 他：慢性副鼻腔炎に対するEMおよびRXM少量長期投与。耳鼻臨床 84: 62-69, 1995
- 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) 羽柴基之：マクロライド長期投与療法の慢性副鼻腔炎に対する臨床効果：過去の報告から。Jap. J. Antibiotics 50 Suppl. A: 5-7, 1997
- 5) 菊地 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
- 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体(クラリスロマイシン)の効果。日鼻科 31: 269-280, 1993

- 7) 藤森俊也, 松岡 出, 中村 隆 他: 慢性副鼻腔炎に対するルリッドの効果。耳鼻臨床 86: 761-766, 1993
- 8) 中川文夫, 小川晃弘, 明海国賢 他: 慢性副鼻腔炎に対するロキシシロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 86: 119-126, 1993
- 9) 宇野芳史, 斎藤竜介, 波多野篤 他: 副鼻腔炎とロキシシロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 86: 439-445, 1993
- 10) 石戸谷淳一, 小口直彦, 王 娜亜 他: RXMの少量長期療法と鼻粘膜への組織移行。耳鼻臨床 88: 535-542, 1995
- 11) 李 雅次, 渡部一雄, 吉田ひかり 他: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン少量長期投与方法。耳展 36: 657-662, 1993
- 12) 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
- 13) 新川 敦, 坂井 真: RXMの長期投与患者における薬剤中止時期について。耳展 39: 108-111, 1996
- 14) 飯野ゆき子, 宮沢哲夫: 副鼻腔炎の臨床像と副鼻腔粘膜浸潤細胞との関係。耳展 39: 65-69, 1996
- 15) 石戸谷淳一, 小口直彦, 王 娜亜, 鳥山 稔: マクロライド療法に対する有効例と無効例の免疫組織学的検討。耳展 39: 41-45, 1996
- 16) 羽柴基之: マクロライド長期投与療法の限界と問題。耳展 39: 94-99, 1996
- 17) 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: 251-257, 1995
- 18) 塩見洋作, 倉田馨介, 西田吉直 他: 副鼻腔炎のレーザー, マクロライド併用療法。耳鼻臨床 87: 1671-1676, 1994
- 19) 松根彰志, 福田勝則, 宮之原郁代 他: 副鼻腔炎治療用YAMIKカテーテルとマクロライド。耳展 39: 76-82, 1996
- 20) 調 賢哉, 調信一郎: 小児副鼻腔炎治療におけるニューマクロライドの役割と顎洞洗浄との関連において。耳鼻と臨床 41: 142-146, 1995
- 21) 森山 寛, 柳 清, 鴻 信義 他: 内視鏡下鼻腔整復術の術後成績エリスロマイシン (術後少量長期) 投与例と非投与例の比較。耳展 35: 351-356, 1992