

---

---

## 《座談会》

# アレルギー性鼻炎に合併する 副鼻腔陰影の取り扱い —アレルギー性鼻副鼻腔炎の治療方針—

黒野祐一（司会）

鹿児島大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

平川勝洋

広島大学耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

飯野ゆき子

自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉科

---

---

マクロライド療法は慢性副鼻腔炎の重要な治療法の1つとして位置づけられている。また、アレルギー性鼻炎に合併する慢性副鼻腔炎症例に対しては、抗アレルギー薬との併用による有効性が期待されるとともに、マクロライド系抗菌薬の新たな作用による相乗効果の可能性も指摘されている。本座談会では「アレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔陰影の取り扱い」というテーマで、耳鼻咽喉科領域のエキスパートの先生方にお集まりいただき、マクロライド療法の臨床効果、アレルギー性鼻副鼻腔炎の治療方針についてご討論いただいた。

### ■アレルギー性鼻炎と副鼻腔陰影の 合併頻度は約40～70%

【黒野（司会）】アレルギー性鼻炎や花粉症、そして副鼻腔炎も耳鼻咽喉科の日常診療で遭遇する

ことが多いと思いますが、最近はどのような症例が増えてきているのでしょうか。

【平川】広島県内の小中学校における耳鼻咽喉科健診での調査では、1965年から30年間の間に慢性副鼻腔炎が減少し、その一方でアレルギー性鼻炎の有病率が増加しています<sup>1,2)</sup>。

【飯野】最近では、好酸球性の副鼻腔炎、中耳炎が多くなっています。喘息患者の1～2%は好酸球性副鼻腔炎、中耳炎患者という印象です。

【黒野】花粉症そしてアレルギー性鼻炎の増加に伴って、副鼻腔陰影を有する症例が多くなっていますが、どの程度の頻度と考えられますか。

【平川】広島大学耳鼻咽喉科の調査結果によると、アレルギー性鼻炎患者で、副鼻腔に異常陰影を認め、慢性副鼻腔炎があると考えられた患者は37%という結果でした。

【黒野】当院でも同様の結果が出ています。小児アレルギー性鼻炎患者のうち約50%に副鼻腔陰



黒野祐一 博士

影を認めました。また、成人アレルギー性鼻炎における上顎洞陰影の出現率を、石川先生らは67.0%と報告しており、我々の検討でも62%という結果が得られています。(表1)。

飯野先生は小児を対象に検討されていますが、その結果についてお聞かせください。

【飯野】当院の耳鼻咽喉科外来を中耳炎、中耳奇形、感音難聴などで紹介受診した小児患者につ

いて、CT撮像により年齢別の副鼻腔所見を検討したところ、感染症があると副鼻腔に陰影を認めることが圧倒的に多くなりました。0歳代でも副鼻腔の陰影の有無を、篩骨洞も含めて詳細に観察することができ、1歳になるとさらにはっきりとした画像が得られ、成長とともに明確になっていきます(図1)。図2は、2歳代と4歳代のCT画像です。4歳代患児の副鼻腔のCT画像では陰影が明瞭にわかります。

【黒野】CT所見から観察される陰影は、アレルギー性鼻炎の有無と関連性があるのでしょうか。

表1. アレルギー性鼻炎における上顎洞陰影出現頻度

報告者	年	陽性率	びまん型	肥厚型	ポリープ型
Rachelefsky	1978	53%			
石川	1986	67%	24%	58%	18%
入船	1987	25%	72%	28%	なし
Savolainen	1989	32%			
Furukawa	1992	70%			
鮫島	1993	40%	32%	52%	16%
黒野	1996	62%	24%	51%	25%

図1. 0歳代と1歳代の上顎洞CT像



9ヶ月



1歳8ヶ月

【飯野】CTによる副鼻腔陰影なしをスコア0、陰影50%以下をスコア1、陰影50%以上をスコア2とし、左右の洞を合計した副鼻腔陰影スコアを篩骨洞と上顎洞について算出したところ、アレルギー性鼻炎あり、および疑いありの群では上顎洞より篩骨洞陰影が多い傾向が認められました(図3)。この結果でも、アレルギー性鼻炎に陰影が合

併する患児は約40%であることが示されました。

【黒野】先生方のご経験や種々の報告からも、成人、小児ともに、アレルギー性鼻炎症例の多くに副鼻腔陰影が認められることが分かりますね。



飯野ゆき子 博士

図2. 2歳代と4歳代の副鼻腔CT像

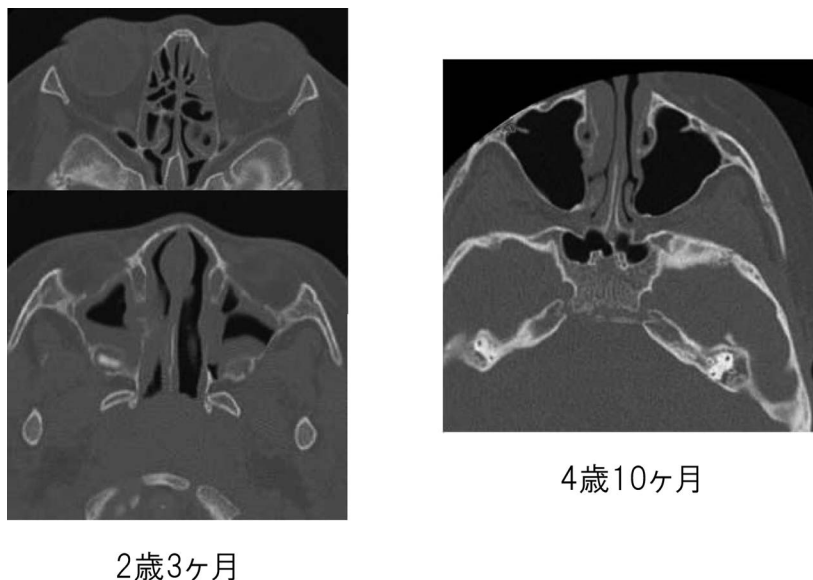
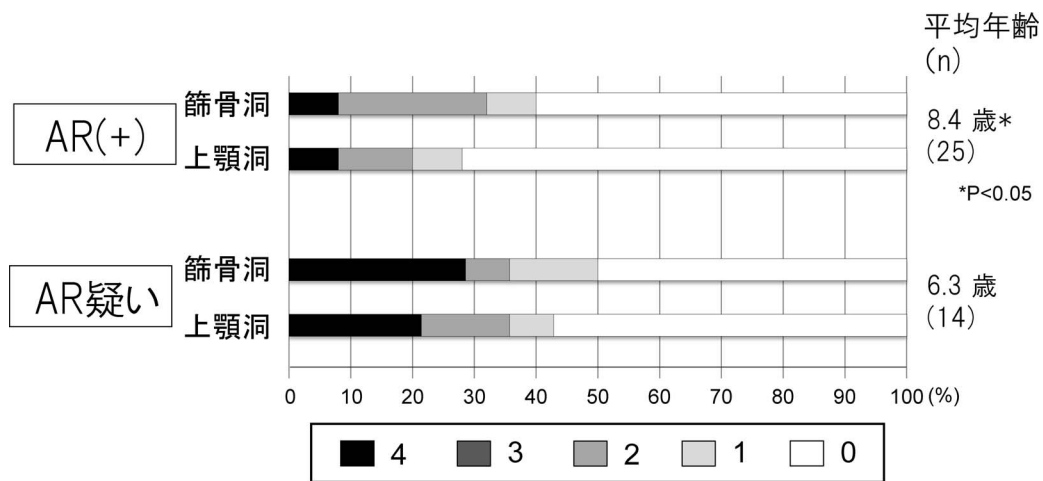


図3. 小児における副鼻腔陰影スコア



副鼻腔陰影スコア 0:陰影なし, 1:陰影50%以下, 2:陰影50%以上  
 <点数は左右の洞の合計>

## ■アレルギー性鼻副鼻腔炎と 陰影の発生機序

【黒野】アレルギー性鼻炎では高率に副鼻腔陰影が合併するということがありますが、その取り扱いについては未だに明確にされておらず、プライマリケア医の方々は日々の診療で治療選択に悩むことも多いと思います。その点について整理していきたいと思います。

アレルギー性鼻副鼻腔炎の定義ですが、狭義には副鼻腔に何らかの抗原が入り、I型アレルギー性炎症が起こって副鼻腔陰影が生じたもの、広義にはアレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔炎あるいは副鼻腔陰影をもつものとされています(表2)。ここでは、広義の定義である「アレルギー性鼻炎に合併した副鼻腔炎あるいは副鼻腔陰影をもつ症例」をアレルギー性鼻副鼻腔炎と捉え、その病態や治療について話し合いたいと思います。鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版でも、合併症の中に慢性副鼻腔炎が取り上げられており、慢性副鼻腔炎の合併は鼻閉や鼻漏を悪化させるとされています<sup>3)</sup>。

【飯野】当院を受診した慢性中耳炎とアレルギー性鼻炎を合併している14歳の男児において、スギ花粉の飛散時期である4月1日の画像と花粉飛散終了後の7月29日の画像を比較検討したところ、4月1日の画像には明らかに篩骨洞陰影が認

められましたが、7月29日の画像には陰影は認められませんでした。また、上顎洞でも同様のことが観察されました。

【平川】当院でもスギ花粉時期になると上顎洞陰影が出現する成人の症例を経験しています。ただ、陰影がI型アレルギーにより形成されたのか、それとも閉塞によって浮腫が生じることで形成されたのか、その機序ははっきりしていません。

【黒野】アレルギー性鼻炎に副鼻腔陰影が発生する機序についてですが、私たちは、固有鼻腔のアレルギー反応によってもたらされる鼻閉により副鼻腔自然口が閉鎖することが最も重要と考えています<sup>4)</sup>。そして、閉鎖腔となった副鼻腔が低酸素に陥り、この刺激を受けて血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)の産生が亢進し、さらに感染や炎症の産物であるエンドトキシンあるいはTNF- $\alpha$ の刺激が加わり、副鼻腔粘膜の浮腫性病変が生じるのではないかと推測しています。

【平川】そうしますと、治療ではVEGF産生の抑制が重要になりますね。

【黒野】マクロライド系抗菌薬には、VEGF産生の抑制作用があると報告されています。MATSUNERAらは、低酸素刺激あるいはTNF- $\alpha$ による鼻茸線維芽細胞からVEGF産生が、ステロイド(デキサメタゾン; DEX)には及ばないものの、クラリスロマイシン(CAM)によって抑制されることを報告しています(図4)<sup>5)</sup>。したがって、VEGFが関与するアレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔炎に対して、マクロライド系抗菌薬の単剤でも効果があると考えられます。さらに、マクロライド系抗菌薬と抗アレルギー薬の併用によって、副鼻腔陰影像がより改善することが示されています。その機序として、抗アレルギー薬による作用に加えて、マクロライド系抗菌薬による直接的、およびTNF- $\alpha$ を介した間接的なVEGF産生抑制効果が相乗的に作用して副鼻腔粘膜の浮腫を改善したことで、

表2. アレルギー性鼻副鼻腔炎の定義

<b>狭義</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I型アレルギー性炎症による副鼻腔炎</li> </ul>
<b>広義</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔炎</li> <li>• 感染の関与が少ない</li> </ul>

副鼻腔 X線所見の改善が認められたと推測しています。

### ■アレルギー性鼻副鼻腔炎におけるマクロライド系抗菌薬の効果

【黒野】マクロライド療法は慢性副鼻腔炎の確立された治療法といえますが、飯野先生から小児におけるマクロライド系抗菌薬の臨床効果について、ご紹介いただけますか。

【飯野】小児慢性副鼻腔炎の患児に対し、2~3ヶ月間マクロライド系抗菌薬を単独投与した結果、X線陰影の改善率は92%と高い有効性が認められました<sup>7)</sup>。また、臨床因子別に有効性を検討したところ、小児例では気管支喘息を含むI型アレルギー合併の有無によらず、同様の有効性が得られました(表3)<sup>6)</sup>。小児では明らかにI型アレルギーを合併していても、組織をみても好酸球とともに好中球も観察されます。小児の場合

は、感染型にたまたまアレルギーを合併しているケースが多いため、マクロライド系抗菌薬の単独でも効果があると考えられます。特に、就学前のおさんは感染因子が強い傾向がありますね。



平川勝洋 博士

【黒野】私もアレルギー性鼻炎を合併し、副鼻腔陰影を持つ小児の上顎洞の貯留液を観察しましたが、好酸球は認められず、ほとんどが好中球でした。すなわち、小児ではアレルギーよりも感染因子が強く関与しており、アレルギー性鼻炎を合併していてもマクロライド系抗菌薬の有効性が期待されると思っています。

【黒野】成人のアレルギー合併例に対する臨床効果について、平川先生からお話ください。

【平川】成人では小児と病態が異なるので治療効果も異なってきます。飯野先生の検討では、I型アレルギーの有無とマクロライド療法の有効性

図4. マクロライド系抗菌薬による VEGF 産生の抑制作用

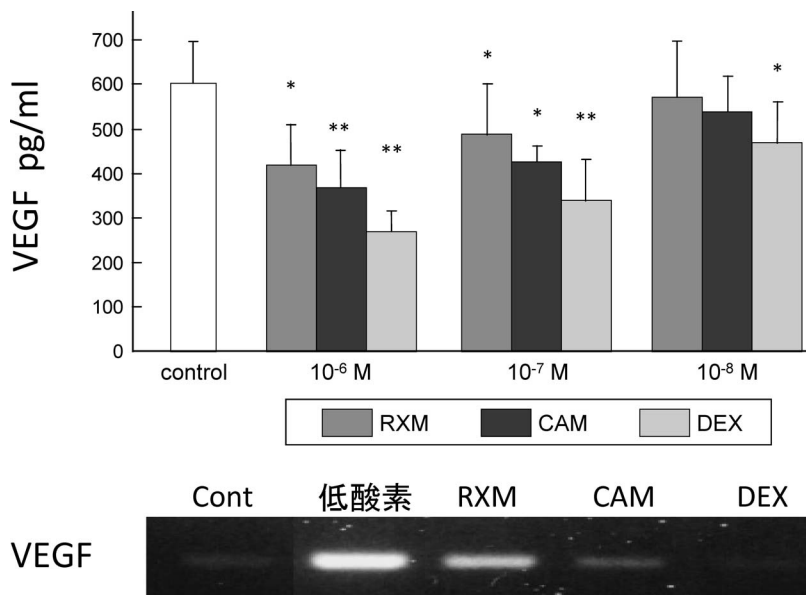


表3. 小児副鼻腔炎におけるマクロライド系抗菌薬単独の有効性と臨床因子

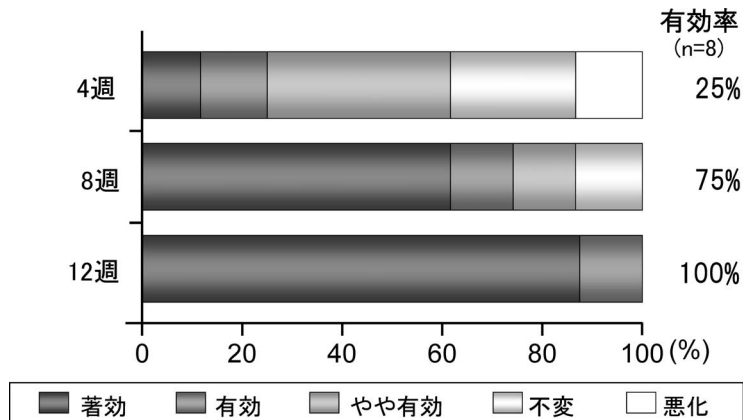
因子	P値 (Chi square)
1. 年齢	0.065
2. 性別	NS
3. 季節	NS
4. アレルギー	NS
5. 滲出性中耳炎	NS
6. アデノイド増殖症	NS
7. 保育環境	NS
8. 病原菌の有無	NS
9. 鼻茸の有無	P<0.001

(n=110)

飯野ゆき子：JOHNS Vol. 22 p. 1481~1484, 2006

図5. マクロライド系抗菌薬と抗アレルギー薬の併用効果

(対象：慢性副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎合併例/成人)



夜陣紘治, 他：日本鼻科学会誌 34: 348~356, 1996

との関連性を検討した結果, I型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ことが報告されています<sup>7)</sup>。ただし, 成人のアレルギー性鼻炎合併例であっても, マクロライド系抗菌薬に抗アレルギー薬を併用した場合には, 有効率は高いという結果が出ています。当院の慢性副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎合併例を対象に, マクロライ

ド系抗菌薬と抗アレルギー薬を併用し, 有効率をみたところ, 著効・有効の割合は4週で25%, 8週で75%, 12週間で100%と, 投与3ヶ月後ではほとんどの症例で有効性が確認されました(図5)<sup>8)</sup>。小児よりもアレルギーの関与が強く, 複雑な病態となっている成人では併用療法で優れた有効性が期待できます。

【黒野】鈴木らは副鼻腔陰影を伴うアレルギー性鼻炎に対する抗ヒスタミン薬単剤と抗ヒスタミン薬＋クラリスロマイシン（クラリス）併用の効果を比較検討しており、自覚症状と他覚所見による臨床効果は抗ヒスタミン薬単剤群よりも併用群で有意に有効率が高いことを報告しています（図6）<sup>9)</sup>。特に、後鼻漏などマクロライド療法の有効性が高いといわれる臨床症状が改善していました。また、X線所見改善度も併用群で有意に優れていました<sup>7)</sup>。

我々の検討でも、アレルギー性鼻炎を合併する慢性副鼻腔炎患者において、抗ヒスタミン薬単剤群と比べクラリスロマイシン（クラリス）と抗ヒスタミン薬の併用群の方が不変例や無効例の比率が明らかに低くなり、CT所見の改善度も優れていました（図7）<sup>10)</sup>。これらの結果から、マクロライド系抗菌薬と抗ヒスタミン薬の併用によって、自覚症状や他覚所見だけでなく副鼻腔粘膜病変も著しく改善することが改めて示唆されました。

## ■アレルギー性鼻副鼻腔炎に対するマクロライド系抗菌薬の役割

【黒野】先ほどお話した我々の研究で、CT所見を粘膜肥厚型、びまん型、ポリープ型に分け検討したところ、びまん型、つまり感染性あるいは慢性副鼻腔炎の重症例において併用群の有効率が優れていました。したがって、アレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔炎のなかでも特にびまん型の症例や副鼻腔陰影が強い症例に併用療法が有効であり、器質的な病変も改善するのではないかと考えています。

そこでアレルギー性鼻副鼻腔炎治療において、マクロライド系抗菌薬の併用療法がどのような症例に効果的か、先生方のご意見をいただきたいと思えます。

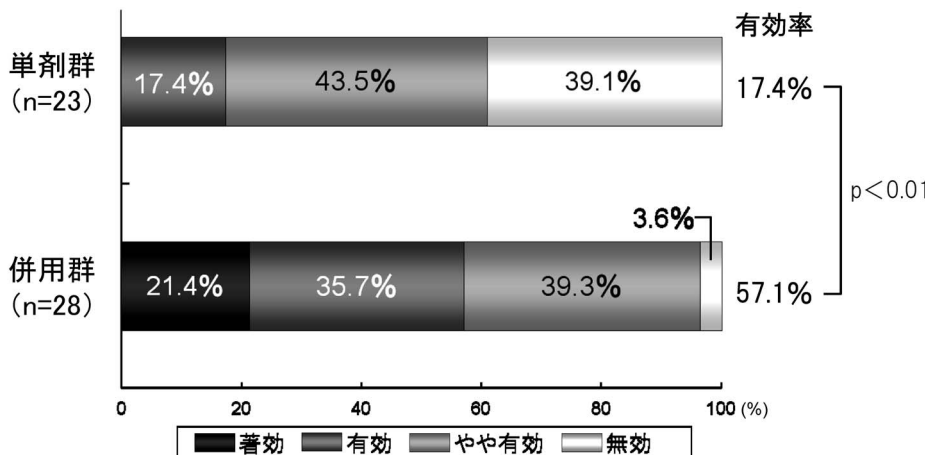
【平川】小児の場合、感染因子が主に関与していることが多いので、X線所見で陰影があればマクロライド系抗菌薬を併用することが多いです。

図6. クラリスロマイシンと抗ヒスタミン薬の併用効果  
(対象：副鼻腔陰影を伴うアレルギー性鼻炎/成人)

### 臨床効果統一判定結果(自覚症状+他覚所見)

単剤群：塩酸フェキソフェナジン単剤投与群

併用群：塩酸フェキソフェナジン＋クラリスロマイシン併用投与群



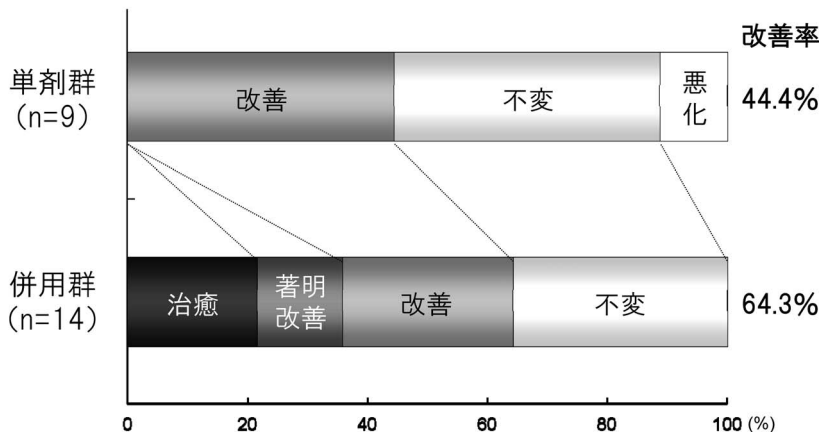
有効率（著効および有効）/検定：Fisher直接確率法

図7. クラリスロマイシンと抗ヒスタミン薬の併用効果  
(対象：アレルギー性鼻炎を合併する慢性副鼻腔炎/成人)

CT所見の改善

単剤群：抗ヒスタミン薬単剤投与群

併用群：抗ヒスタミン薬＋クラリスロマイシン併用投与群



黒野祐一：診療と新薬48: 247~254, 2011

表4. アレルギー性鼻副鼻腔炎においてマクロライド系抗菌薬の併用療法はどのような症例に効果的か？

- ・小児：陰影が認められた患児  
(小児では、感染因子の関与が強い)
- ・成人：所見から感染が疑われる症例  
重症化した症例(上顎洞に強い陰影)  
抗アレルギー薬で効果不十分な症例

成人の場合は、鼻内所見などを取りやすいので、鼻汁が膿性、粘液性であったり、X線所見に強い陰影がある場合には最初からマクロライド系抗菌薬を併用します。その他の症例では、アレルギー治療の効果が乏しい場合にマクロライド系抗菌薬の併用を考慮します(表4)。

【飯野】年齢が小さい患児は、陰影があれば感染性と考え、マクロライド系抗菌薬を併用するの

がよいと思います。上顎洞にしっかりとした陰影が認められれば、かなり重症化した症例と考え、マクロライド療法を積極的に使うのがよいと思います。

成人では、所見から感染を疑えば、マクロライド系抗菌薬を使用します。浮腫をとると改善すると思う症例では、まず抗アレルギー薬と鼻噴霧用ステロイド薬で効果がでなければ、マクロライド



系抗菌薬の併用を試みます(表4)。

【黒野】マクロライド系抗菌薬の投与期間はいかがですか？

【平川】継続投与が必要ですので、まずは3ヶ月程度を目安としています。

【黒野】本日は、先生方のご経験や研究成績にもとづいて実臨床に沿ったお話をいただきありがとうございます。今回、臨床医が頻繁に遭遇するアレルギー性鼻炎に合併する副鼻腔陰影の取り扱いに関して、小児と成人では分けて考えなければいけないこと、鼻内所見や画像所見を参考にし、マクロライド療法の必要性を判断することが望ましいことがわかりました。この座談会の討論が今後の日常診療に役立てば幸いです。

## 引用文献

- 1) 夜陣絃治：日本鼻科学会誌 19: 29~30, 1980
- 2) 夜陣絃治，他：耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No. 1: 1~9, 1986
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009年版(改訂第6版)。p. 64, 2008
- 4) SUN, D., *et al.*: *Auris Nasus Larynx* 32: 243~249, 2005
- 5) MATSUNE, S., *et al.*: *Laryngoscope* 115: 1953~1956, 2005
- 6) 飯野ゆき子：JOHNS 22: 1481~1484, 2006
- 7) 飯野ゆき子：日本耳鼻感染症研究会 17: 190~195, 1999
- 8) 夜陣絃治，他：日本鼻科学会誌 34: 348~356, 1996
- 9) 鈴木元彦，他：耳鼻と臨床 52: 68~75, 2006
- 10) 黒野祐一：診療と新薬 48: 247~254, 2011



2011年9月3日 東京ガーデンパレスにて開催

(左より平川先生，黒野先生，飯野先生)