

シンポジウム 2 「慢性副鼻腔炎病態に基づくマクロライド療法の治療戦略」

アレルギー性鼻炎，気管支喘息を合併する慢性副鼻腔炎におけるマクロライド療法

内田 淳¹⁾ 渡邊 莊¹⁾ 許 芳行¹⁾ 浅野和仁²⁾ 洲崎春海¹⁾

I. はじめに

慢性副鼻腔炎に対する保存的治療として，14員環マクロライド系抗生物質の少量長期投与療法（マクロライド療法）が有効な治療法として頻用されているが，有効性が劣る症例も認められる。飯野¹⁾は副鼻腔粘膜の組織型とマクロライド療法の有効性について検討しておりリンパ球型と好中球型に比べ好酸球型ではマクロライド療法の有効性が有意に低かったと報告している。近年，アレルギー性疾患の合併した慢性副鼻腔炎が多くなっていると言われており，当教室においても2002年1月から2003年12月の内視鏡下鼻副鼻腔手術を行った慢性副鼻腔炎症例242例の66.5%にアレルギー性鼻炎や気管支喘息の合併がみられた。そこで今回，通年性アレルギー性鼻炎，気管支喘息を合併する慢性副鼻腔炎におけるマクロライド療法の有効性について検討をおこなった。

II. 慢性副鼻腔炎におけるマクロライド単独療法の検討

慢性副鼻腔炎症例48例へのマクロライド単独療法（2～3ヶ月間）の効果を慢性副鼻腔炎単独群，通年性アレルギー性鼻炎合併群と気管支喘息合併群で比較したところ，慢性副鼻腔炎単独群に比べ通年性アレルギー性鼻炎合併群では有効率がやや劣り，また，気管支喘息合併群では大半の症例で有効性が見られなかった（Fig. 1）。

1. 通年性アレルギー性鼻炎合併例における有効性

通年性アレルギー性鼻炎合併の慢性副鼻腔炎症例へのマクロライド療法が著効した症例について検討してみると，主訴は鼻漏，後鼻漏であり，鼻内に鼻茸が無く粘膿性の鼻汁が有り，感染性の所見が認められていた。一方，マクロライド療法が無効であった症例について検討してみると，主訴は鼻閉，水様性鼻漏が多く，鼻茸は中鼻道を閉塞する程度の症例が多く，鼻汁の性状は漿液性でる症例が多かった。

Fig. 1. Efficacy of macrolide therapy for chronic sinusitis.

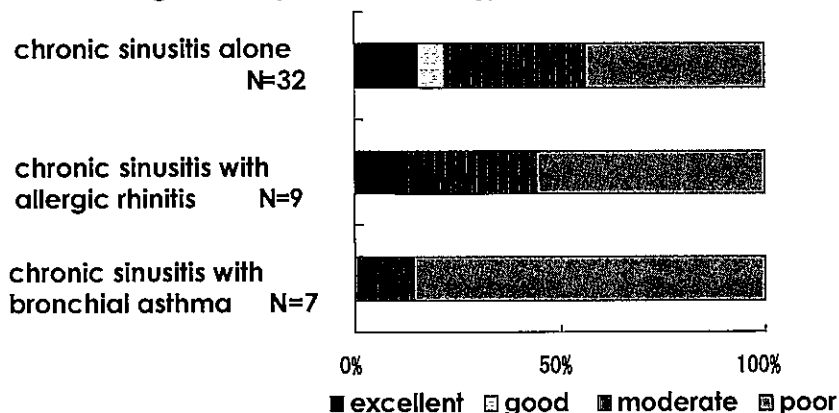


Fig. 2. A case of chronic sinusitis with perennial allergic rhinitis in which the low dose-macrolide therapy was ineffective.

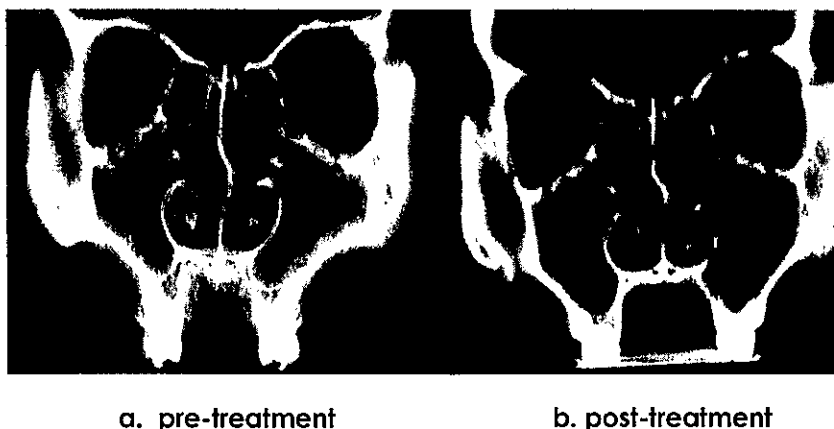
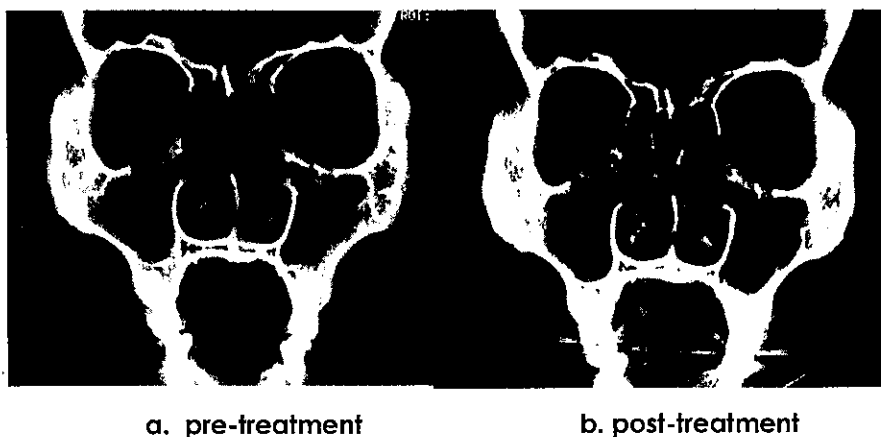


Fig. 3. A case of chronic sinusitis with bronchial asthma in which combined therapy (the low dose-macrolide, Topical corticosteroid and epinastine hydrochloride) was effective.



「マクロライド治療が無効であった通年性アレルギー性鼻炎を合併した慢性副鼻腔炎症例」

症例：27歳，男性

主訴：鼻閉

合併症：通年性アレルギー性鼻炎

現病歴：慢性副鼻腔炎の診断で3ヶ月間ロキソロマイシン (RXM) 150mg/dayを内服し，その後ブランルカスト水和物450mg/day内服，局所ステロイド薬を併用したが鼻茸が鼻腔内に充満しており治療効果があがらず手術治療を行った。

画像所見：副鼻腔CTでは治療前 (Fig. 2-a)，治

療後 (Fig. 2-b) ともにほぼ同様に両上顎洞と篩骨洞に充満する陰影を認め，ostiomeatal complexは両側とも完全に閉塞していた。

片岡ら²⁾ は通年性アレルギー性鼻炎合併の慢性副鼻腔炎症例にマクロライドとトシル酸スプラタストを併用し高い改善率が得られたと報告している。今回の検討においてもマクロライド単独療法のみでの改善率は比較的lowく，通年性アレルギー性鼻炎合併例では症例によって抗アレルギー薬や局所ステロイド薬の併用をするとよい。いずれにしても，大きい鼻茸を有し，ostiomeatal complexが

Fig. 4. Efficacy of macrolide therapy for chronic sinusitis with bronchial asthma.

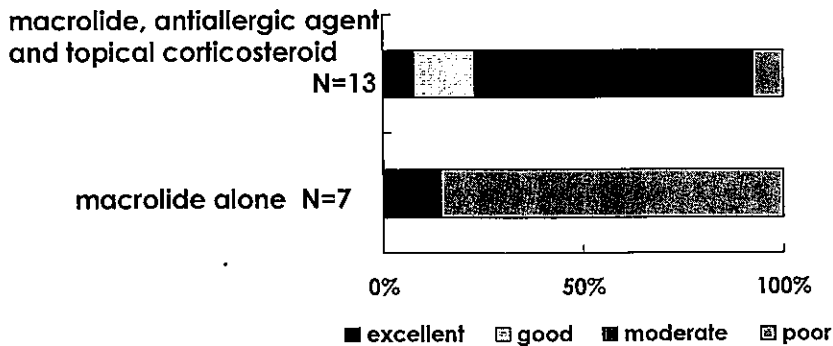
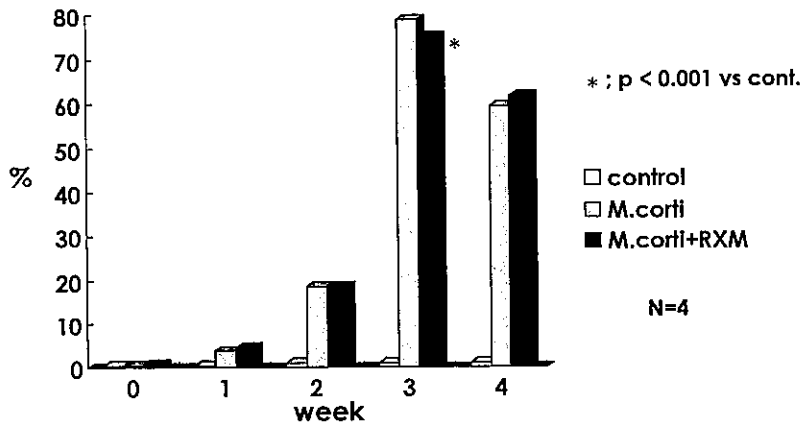


Fig. 5. Eosinophil counting.



閉塞している例では手術療法を考慮すべきである。

2. 気管支喘息合併例における有効性

気管支喘息合併の慢性副鼻腔炎症例へのマクロライド療法の有効性を検討したが多くの症例で明らかな効果が見られなかった。このなかでマクロライド療法が無効の症例では、主訴の多くは鼻閉で鼻茸が鼻腔内に充満しているものが多かった。

「マクロライド併用治療が有効であった気管支喘息を合併した慢性副鼻腔炎症例」

症例：55歳，女性

主訴：鼻閉

合併症：気管支喘息

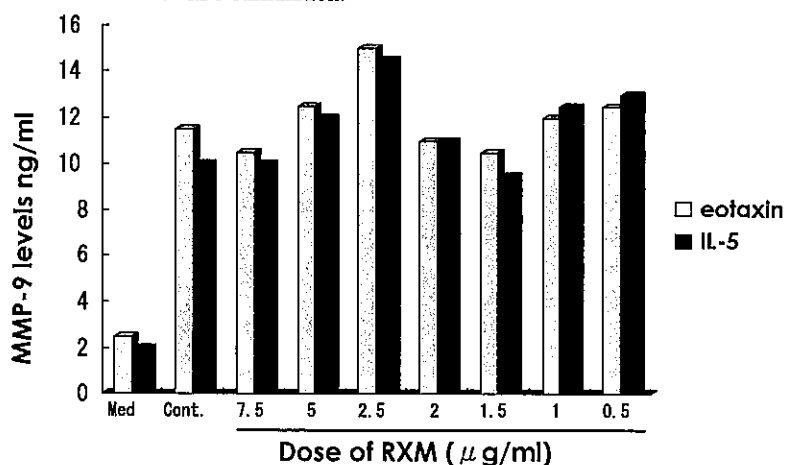
現病歴：慢性副鼻腔炎の診断で2か月間RXM 150mg/dayを内服したが鼻内所見や自覚症状が不変であり，その後3か月間RXM150mg/day内服，

塩酸エピナスチン20mg/day内服，局所ステロイド薬を併用した。総鼻道に突出していた鼻茸がほぼ消失し，鼻閉や嗅覚障害などの自覚症状も改善した。

画像所見：副鼻腔CTでは治療前 (Fig. 3-a) に両側上顎洞や篩骨洞に充満する陰影を認めたが，治療後 (Fig. 3-b) では右上顎洞にやや陰影が残る程度に改善した。

気管支喘息合併の慢性副鼻腔炎症例への治療としてマクロライド療法のみとマクロライド療法に抗アレルギー薬と局所ステロイドの併用した群で治療効果を検討したところ，マクロライド療法のみと群では1割程度の有効率だが，抗アレルギー薬と局所ステロイドの併用した群では9割以上の有効率を認め，マクロライド療法単独より明らかに有効であった (Fig. 4)。

Fig. 6. Efficacy of RXM on MMP-9 production from eosinophil in response to eotaxin or IL-5 stimulation.



気管支喘息合併例ではマクロライド単独療法では改善の期待は薄く、積極的に抗アレルギー薬や局所ステロイド薬、また必要に応じて全身ステロイド薬の併用を行う。しかしながら、気管支喘息合併例では大きい鼻茸を有する例が少なく手術療法の適応例が多い。

Ⅲ. マクロライドの好酸球に対する効果の実験的検討

実験1：生後5週BALB/c雄マウスに何も投与していないコントロール群、腹腔内にMesocostoides corti (100worms/mouse) を投与した群と腹腔内にMesocostoides corti投与と同時にRXM 2.5mg/kg/dayを連日内服した群とで腹腔内の好酸球数をカウントして比較検討した。

その結果をFig. 5に示した。腹腔内にMesocostoides cortiを投与した群ではコントロール群と比べて3週間後に腹腔内の好酸球数が有意に上昇していた。腹腔内にMesocostoides cortiを投与した群とRXM投与群では腹腔内の好酸球数に変化はみられなかった。したがって、今回のin vivoにおける検討ではRXMの好酸球遊走抑制効果は見られなかった。

実験2：生後5週BALB/c雄マウスの腹腔内にMesocostoides cortiを (100worms/mouse) 投与し3週後に腹腔内より好酸球を採取した。その好酸

球を 1×10^5 cells/mlに調整し、eotaxin20ng/mlまたはIL-5 25ng/mlで刺激し、また各種濃度 (0.5~7.5 μ g/ml) のRXMを投与し、24時間後にMMP-9をELISA法にて測定した。

その結果をFig. 6に示した。eotaxinおよびIL-5の刺激で好酸球からのMMP-9産生は増加した。また、RXM同時投与により好酸球からのMMP-9産生の抑制はみられなかった。今回のin vitroにおける検討ではRXMの好酸球からのマトリックス分解酵素MMP-9産生の抑制効果は認められなかった。

Ⅳ. まとめ

1. 通年性アレルギー性鼻炎合併の慢性副鼻腔炎症例では鼻茸が小さく感染性所見が強く見られる症例にはマクロライド療法の効果が期待できるが、漿液性の鼻汁などアレルギー性鼻炎の所見が強く見られる症例にはマクロライド療法の有効性は低い。抗アレルギー薬と局所ステロイド薬の併用療法を施行するとより効果が期待できるが、鼻茸が大きい例、ostiomeatal complexが閉塞している例には手術療法を考慮する。

2. 気管支喘息合併の慢性副鼻腔炎症例ではマクロライド単独療法での有効性は低い。鼻茸が小さい症例で明らかに感染性所見が認められる慢性副鼻腔炎症例には抗アレルギー薬や局所ステロイド薬などの併用療法を行うが、併用療法が無効例

や鼻茸が大きい例, ostiomeatal complexが完全に閉塞している例には手術療法を考慮すべきである。

3. マウスでの実験的検討ではRXMの好酸球遊走抑制効果や好酸球からのマトリックス分解酵素MMP-9産生の抑制効果は認められなかった。このことは、気管支喘息合併例のような好酸球性副鼻腔炎において、RXMは好酸球に直接作用して抗炎症作用を発揮するものではないことを示唆して

いる。

文 献

- 1) 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。耳展 39 (補1): 65~69, 1996
- 2) 片岡真吾, 小笠原圭子, 他: アレルギー性鼻炎を合併した難治性副鼻腔炎の治療。Jpn. J. Antibiotics 56 Suppl. A: 158~161, 2004