

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」

慢性副鼻腔炎病態に対するマクロライド療法の治療戦略
—鼻茸への効果—

山田武千代 SU LIZHONG 森 繁人 高橋 昇 藤枝重治

はじめに

マクロライド療法は、びまん性汎気管支炎、嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症などの上気道、下気道、肺の慢性炎症疾患に対して効果が報告されている。慢性鼻副鼻腔炎に合併する鼻茸の治療法は外科的切除が一般的であるが、マクロライド療法中に鼻茸が縮小または消失する症例に遭遇することがあり、この効果について詳細に検討した。鼻茸は慢性鼻副鼻腔炎において炎症とアレルギーが競合共存しながら発症してくる病態である。アレルギーや喘息の有無、IgE依存性喘息やアスピリン喘息など病因背景も複雑であり、アレルギーがなくても鼻茸組織内に好酸球浸潤を認める症例も存在する。今回は、アレルギーのない症例、アレルギーのある症例、喘息のある症例に分類して検討した。慢性鼻副鼻腔炎患者の鼻茸に対する保存療法では、臨床的には併用療法が試みられている。マクロライド単独療法他、ステロイド点鼻と抗アレルギー剤の併用療法の検討も行

った。

鼻茸への臨床効果として、1) どの程度縮小するか。常用量と半量で違いがあるか。2) 消失期間はいつ頃か。3) 再発の頻度はどの程度か。4) 画像所見や自覚症状に対する効果は、アレルギーや喘息の有無で違いがあるかを中心に留意し検討を行った。また、鼻茸患者マクロライド療法前後の鼻腔洗浄液中のケモカイン・サイトカイン・接着分子動態を測定し、有意に減少、有意に増加、治療効果や鼻茸サイズと関係について検討した。

鼻茸の組織学的特徴は好酸球浸潤と肥満細胞の脱顆粒であり、浸潤リンパ球はTh1とTh2細胞が混在する。組織内にはIgE、IgA、IgGが認められそれらを産生するB細胞、その他構成細胞である鼻粘膜上皮細胞、鼻腺細胞、血管内皮細胞なども鼻茸病態に関与している。これらの細胞と相互作用を持つ可能性があり、気道のリモデリングに重要な働きをしている鼻茸由来線維芽細胞を用いて

Table 1. The classification of nasal polyp size.

| Grade | the bottom tip of polyp (position) |
|-------|--|
| G1 | above the lower end of the middle turbinate |
| G2 | above the midpoint of the lower ends of the middle and inferior turbinates |
| G3 | above the lower end of the inferior turbinate |
| G4 | below the lower end of the inferior turbinate |

Table 2. The disappearance ratio and recurrence ratio of nasal polyps during macrolide treatment, among the groups with or without fluticasone propionate aqueous nasal spray and antiallergic drugs.

| | macrolide | + fluticasone propionate | + fluticasone propionate + antiallergic drugs |
|--------------------------------|-----------|--------------------------|---|
| disappearance ratio | 9.3% | 18.0% | 39.2% |
| days till disappearance (mean) | 60.0 day | 43.8 day | 48.0 day |
| recurrence ratio | 0% | 16.7% | 25.0% |

その特徴とマクロライドの影響についても観察した。

方法

鼻茸の大きさは、Table 1のように、Grade 1(G1:鼻茸の下端が中鼻甲介下端まで)、Grade 2(G2:下鼻甲介中央まで)、Grade 3(G3:下鼻甲介下端まで)、Grade 4(G4:下鼻甲介をこえ鼻腔に充満)の4つに細分類した。分類が改善したものを有効例、それ以外を無効例とした。鼻茸を有する成人慢性鼻副鼻腔炎を対象(両側は2件)とし、マクロライド療法を施行した。マクロライドは、CAM (clarithromycin), RXM (roxithromycin), EM (erythromycin)を使用した。

成人鼻茸患者(アレルギー及び喘息なし)で、マクロライド単独療法を施行し、常用量投与(CAM 400mg/day, RXM 300mg/day)と半量投与で比較し、鼻茸がどの程度縮小するかを観察した(n=54)。

成人鼻茸患者(アレルギー及び喘息なし)を対象として、鼻茸に対する効果を(1)マクロライド単独群、(2)フルチカゾン点鼻併用群(両側1日2回)、(3)フルチカゾン点鼻及び抗ヒスタミン作用のある抗アレルギー剤併用群の3群で比較し、鼻茸がどの程度消失するかと消失までの期間を観察した。鼻茸の消失した例ですべての治療を

中止し、鼻茸が再発するかどうかを観察した(n=127)。

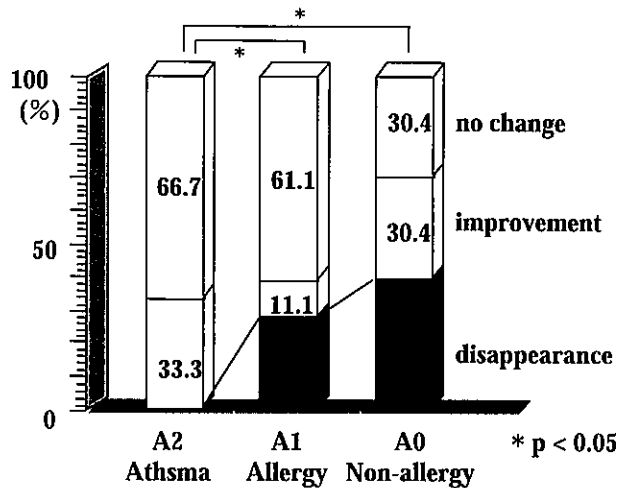
フルチカゾン点鼻及び抗ヒスタミン作用のある抗アレルギー剤併用マクロライド療法を行った成人鼻茸患者を、非アレルギー群・喘息のないアレルギー群・喘息群にそれぞれ分類し、鼻茸がどの程度縮小するかを観察した(n=94)。

成人鼻茸患者(アレルギーと喘息無し)を対象(n=20)としてマクロライド(CAM)常用量単独療法前後の鼻腔洗浄液を回収し、IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, MCP-1, RANTES, sICAM-1, and sVCAM-1をELISAにて測定した。ケモカイン・サイトカイン・接着分子動態とマクロライド療法の鼻茸に対する臨床効果との関係を検討した。

副鼻腔炎手術時に採取した鼻茸を細切してVancher¹⁾らが報告した方法を用いて線維芽細胞を単離した。実験では4から6継代で使用し、培養線維芽細胞をRXMで7日間(10 μ g/ml)作用させ、24時間後の培養液上清液中のVEGF産生をELISA法にて測定した。Azithromycine(AZM)で7日間(10 μ g/ml)作用させ、real time PCRでcollagen type 1 α のmRNAを測定した。

検定にはカイ2乗テスト、MANN-WHITNEY's Uテスト、Wilcoxon signed-ranksテストを用いた。

Fig. 1. Allergies and the effect of macrolide treatment on nasal polyps.



結果

成人鼻茸患者（アレルギー及び喘息なし）を対象としたマクロライド単独療法では、常用量投与群で有効例40.4%，無効例59.6%，半量投与では有効例14.3%，無効例85.7%であった。

成人鼻茸患者（アレルギー及び喘息なし）での（1）マクロライド単独群，（2）フルチカゾン点鼻併用群，（3）フルチカゾン点鼻及び抗アレルギー剤併用群の3群で比較すると，鼻茸に対する有効率は（3）>（2）>（1）の順で，（3）フルチカゾン点鼻及び抗アレルギー剤併用群では他の2つの群と治療効果で有意差を認めた。鼻茸の消失期間をみると（1）では60.0日，（2）では43.8日，（3）では48.0日であった。鼻茸の消失した例ですべての保存的治療を中止し，鼻茸が再発するかどうかを観察すると，前述の3群間比較では，消失率が（1）9.3%，（2）18.0%，（3）39.2%であるのに対して，再発率は（1）0%，（2）16.7%，（3）25.0%であった（Table 2）。

成人鼻茸患者を対象としたフルチカゾン点鼻及び抗アレルギー剤併用マクロライド療法の結果を検討すると，鼻茸に対する効果（有効率）は，A0（アレルギー無）>A1（喘息のないアレルギー）>A2（喘息合併）の順に高かった。喘息合併群では鼻茸が消失する例は存在せず，多群と有意差を認

めた（Fig. 1）。

マクロライド常用量単独療法前後の鼻腔洗浄液のケモカイン・サイトカイン・接着分子動態をFig. 2にまとめた。

マクロライド療法後に，鼻茸患者鼻腔洗浄液中IL-1 β ，IL-6，IL-8，TNF α ，MCP-1，RANTES，ICAM-1，VCAM-1は減少し，IL-4，IL-5，IL-13は増加した。特にIL-8・RANTES・VCAM-1は治療後有意に低下し（ $p < 0.01$ ， $p < 0.05$ ， $p < 0.05$ ），IL-13は有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。治療前の鼻腔洗浄液中のIL-8・ICAM-1・RANTES量は，鼻茸有効群では無効群より有意に高く（ $p < 0.005$ ， $p < 0.005$ ， $p < 0.01$ ），特に鼻茸有効群のIL-8・ICAM-1量は無効群の約3倍であった。IL-1 β ，IL-5，IL-13は無効群では有効群より高値であった。中鼻道を閉塞する鼻茸を有する群（Grade2~4）では治療後のIL-1 β とIL-13が他群より有意に高値であった。

鼻茸由来の培養線維芽細胞を用いた実験では，RXMは無刺激のVEGF産生を有意に抑制した（Fig. 3）。AZMはcollagen type 1 α のmRNAの発現を有意に抑制することが判明した（Fig. 4）。鼻茸由来の培養線維芽細胞ではcollagen type 1 α が，下甲介由来の培養線維芽細胞に比べて有意に高かった。また，RXM，AZMとも2日間（10 μ g/ml）の処理でも同様の抑制効果を確認した。

Fig. 2. The dynamics of cytokines, chemokines, adhesion molecules in nasal lavage from the patients with nasal polyps during macrolide treatment.

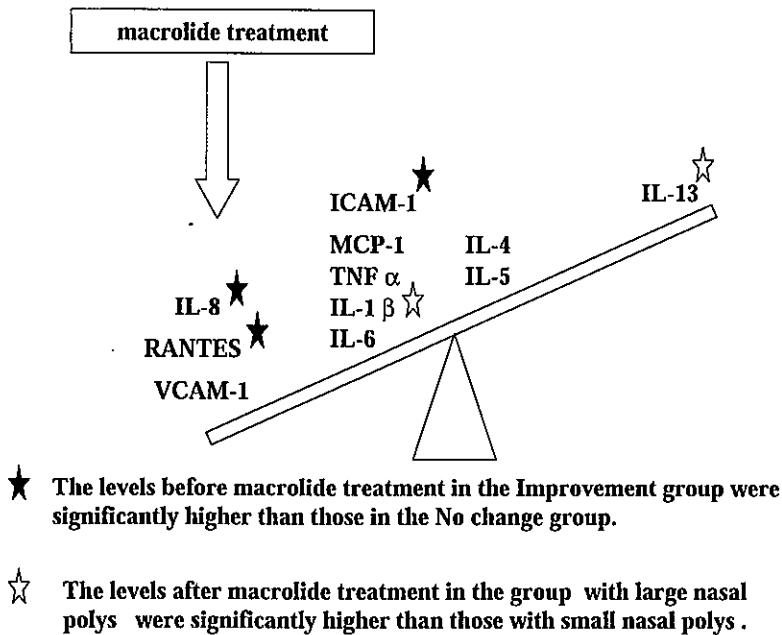
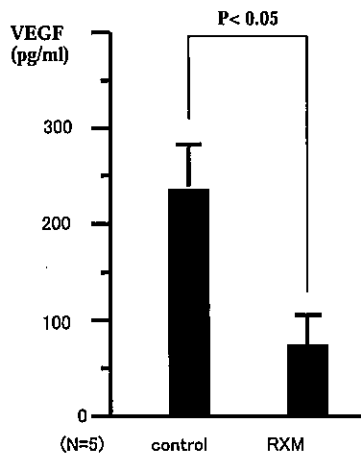


Fig. 3. The effect of macrolide on VEGF production of human nasal fibroblast.



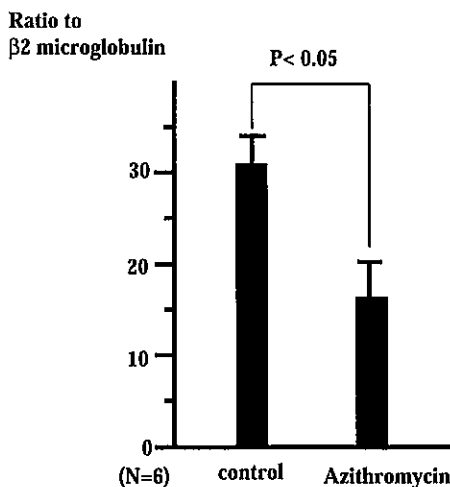
考察

びまん性汎気管支炎や慢性副鼻腔炎などの上気道慢性炎症に対して有効性が報告されているマクロライド療法は長期少量投与で効果を発揮するというのが一般的な考え方であるが、鼻茸を有する

症例では、半量でもある程度効果は認められたが、有効率は常用量の方が高かった。

鼻茸の消失率では、フルチカゾン点鼻及び抗アレルギー剤併用によりマクロライド療法における効果は増強し、消失期間は単独療法よりも短くな

Fig. 4. The effect of macrolide on collagen type 1 α production of human nasal fibroblast.



ったが、再発は併用群に多く、再発した鼻茸の病理組織所見では全例に好酸球の浸潤を認めた。マクロライド単独療法では、消失までに平均2カ月を要したが、消失した症例で治療を中止しても再発しなかった。また、消失した鼻茸は、すべてGrade 1, または、Grade 2であったことから、小さな鼻茸を有する慢性鼻副鼻腔炎では常用量で2カ月間のマクロライド療法を試みてよいと考えられる。消失しなくても、病態が軽減し得れば、手術範囲が狭くなり、minimally invasive surgeryへの術前治療となる。

マクロライド併用療法では、喘息群で鼻茸の消失率は0%と最も悪く、画像所見でも有効率が他群と比較して有意に悪いという結果であった。しかし、自覚症状を検討すると、著明改善率は、他群と比較して有意に高く、症状は改善するものの画像所見や鼻内所見は変化し難く、保存療法には難治性であることが再確認される結果となった。

アレルギーのない症例でマクロライド単独療法前の鼻腔洗浄液中のIL-8²⁾・ICAM-1・RANTES量が、鼻茸有効群では無効群より有意に高く、治療効果を予測しうる分子であることが判明した。好中球優位の炎症が存在する症例ではIL-8・ICAM-1量が高値で有効例が多かったためと考えられた。RANTES, sVCAM-1量も治療後有意に抑制された

が、好酸球からのケモカイン産生抑制や活性化好酸球のアポトーシス誘導が報告されており^{3,4)}、非アレルギー鼻茸の好酸球浸潤例にある程度効果が期待しうることを示唆している。今後、喘息の症例で鼻腔洗浄液中に治療効果を予測しうる分子が存在するか検討すべきと考えている。

マクロライド療法は種々の炎症細胞に作用してサイトカインやケモカインの産生を抑制することが知られている。ヒト培養鼻粘膜上皮を用いた実験では、RXM, CAM, EMによりLPS誘導IL-8分泌抑制され⁵⁾、鼻茸由来の培養線維芽細胞では、RXMによりTNF α 誘導NO産生を抑制している⁶⁾。今回の実験では、AZMがcollagen type 1 α の発現を有意に抑制した。下甲介由来の培養線維芽細胞と比較して、鼻茸由来の培養線維芽細胞ではcollagen type 1 α の発現が有意に高く、鼻茸の成因や鼻茸に対するマクロライドの効果と深く関係しているものと推測された。

参考文献

- 1) VANCHERI C., OHTOSHI T., COX G., *et al.*: Neutrophilic differentiation induced by human upper airway fibroblast-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 4: 11~17, 1991
- 2) YAMADA T., FUJIEDA S., MORI S., *et al.*: Macrolide

- treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am. J. Rhinol.* 14 : 143~148, 2000
- 3) KOHYAMA T., TAKIZAWA H., KAWASAKI S., *et al.* : Fourteen-member macrolides inhibit IL-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother.* 43 : 907~911, 1999
 - 4) ADACHI T., MOTOJIMA S., HIRATA A., FUKUDA T., KIHARA N., KOSAKU A., OHTAKE H., MAKINO S. : Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoids, and macrolides after stimulation with IL-8. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98 : 207~215, 1996
 - 5) SUZUKI H., SHIMOMURA A., IKEDA K., *et al.* : Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope.* 107 : 1661~1666, 1997
 - 6) ASANO K., KAMAKAZU K., HISAMITSU T., *et al.* : Suppressing activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production from nasal polyp fibroblasts *in vitro*. *Acta Otolaryngol.* 123 : 1064~1069, 2003