

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」

慢性副鼻腔炎手術後のマクロライド療法

鴻 信義

I. 慢性副鼻腔炎に対する手術療法の変遷と術後マクロライド療法の導入

近年、硬性内視鏡を用いた副鼻腔手術（内視鏡下鼻内手術、以下ESSとする）が慢性副鼻腔炎に対する第一選択の外科治療として定着した¹⁾。Caldwell-Luc手術など従来の副鼻腔手術は、病的粘膜を徹底的に除去し副鼻腔を骨充塞させ治癒に導くものであった。一方ESSは、副鼻腔自然孔を開大し換気・排泄機能を賦活化させて炎症病態を改善する手術であり、病的粘膜の上皮層は除去するが粘膜固有層や基底層は可及的に温存して生理的治癒を目指す手術である。

ESSが施行されるようになり、慢性副鼻腔炎に対する副鼻腔手術の成績は従来と比較して良好になったが、術後3～4カ月間のマクロライド少量長期投与療法を併用する事でESSの手術成績はさらに向上した²⁻³⁾。術後自覚症状の改善率でいえば、Caldwell-Luc手術では60%前後の改善率であったが、ESSでは約80%に向上し、さらにマクロライド投与（EM 600mg/day, RXM 300mg/dayをそれぞれ2～3カ月間投与）の併用で改善率は約90%にのぼった⁴⁾。なかでも鼻漏および後鼻漏の術後改善において、マクロライド療法の併用効果が明らかであった（図1）。特に後鼻漏は、もともと手術を行っても改善しづらい症状であり、その意味からもマクロライド療法が果たす役割は大きいと考えられた²⁻⁴⁾。

II. なぜESS術後にマクロライド療法か？

術後マクロライド投与が効果を発揮する機序については、以下のように考えられる。ESSの施行後しばらくの間、温存した副鼻腔粘膜表面に機械的損傷や炎症病態が残存し、また線毛の再生は時

間がかかるため排泄機能が回復されていない⁵⁾。このため炎症の再燃や、分泌物や粘液の貯留・再感染が容易に生じうる状況にある。そこで吸入療法や洗浄療法などを積極的に行い、局所の状態を出来るだけ良好に保つよう努める必要がある。しかし同時にマクロライドを投与することで、局所の粘液分泌抑制、サイトカイン産生や好中球浸潤の抑制などの諸作用が発現し、術後の粘膜病態が早期に改善され、結果として治癒・再生過程が円滑に行われる⁶⁻⁸⁾。したがって、術後成績も良好となる。

III. ESS術後マクロライド療法の効果が低い症例

術後マクロライド投与の有効性は、1990年代の前半から中頃にかけて盛んに報告され、スタンダードな術後治療として普及した²⁻⁴⁾。しかし一方で、1990年代後半より術後マクロライド療法が十分な効果を発揮せず、術後経過が不良な症例が増加してきた^{8,9)}。このような症例の特徴は、副鼻腔粘膜やポリープに好酸球が著明に浸潤している事であり、副鼻腔内には非常に粘性度が高く好酸球浸潤を伴った貯留物（ムチン）を認める事である。また気管支喘息をしばしば併発し、臨床的に好酸球性副鼻腔炎（あるいは難治性副鼻腔炎）と呼ばれている¹⁰⁾。

喘息を合併する慢性副鼻腔炎症例では、その他の症例と比較して自覚症状の術後改善度が低く、他覚的所見では術後にポリープ病変の再燃を来す症例が多い（図2, 3）。また当機関における好酸球性副鼻腔炎症例の術後経過を篩骨洞の内視鏡所見より検討すると（図4）；術後所見が良好な症例は12.2%に過ぎず、65.4%の症例では程度の差はあるがポリープ病変の再燃がみられた。特にアス

図1 ESS術後マクロライド投与の有無と自覚症状の改善度 (文献9より改編)

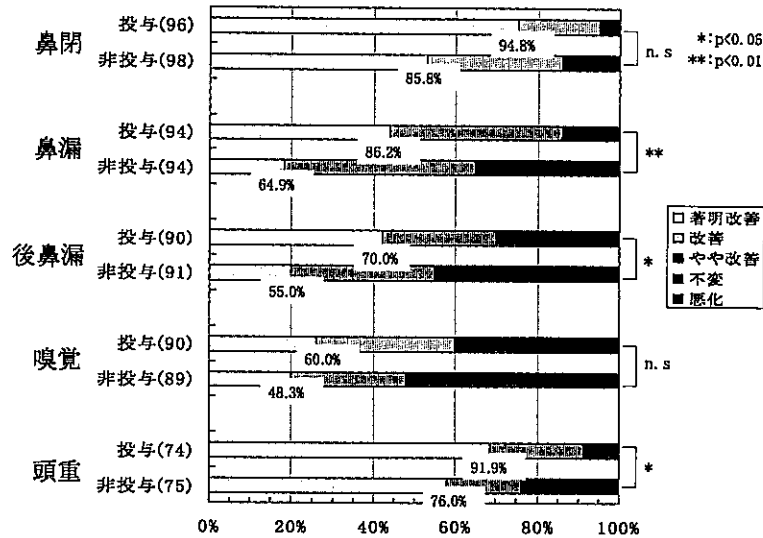
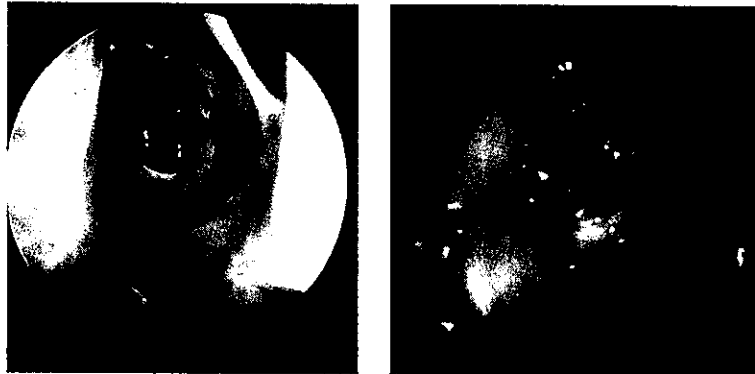


図2 術後篩骨洞の内視鏡所見



経過良好例 (写真左) とポリープ病変の再燃を認める例 (写真右)

ピリン喘息を合併している副鼻腔炎では、術後にマクロライド療法を行っても、全例でポリープ病変が再燃し経過不良例となっている。

IV. 術後経過不良例への対応

術後経過が不良な例には、①ESSを施行した後マクロライド投与を行っても粘膜病変がいつにも改善せず、いつまでも治癒状態に至らない症例と、②いったんは病変が改善してマクロライド投与を終了したものの、感染や喘息発作などをきっかけに粘膿液の再貯留や副鼻腔ポリープが再燃す

る症例とがある。①のような症例に対しては、マクロライド投与のみをさらに継続しても病変が好転するとは考えにくく、経口ステロイド (セレスタミン®)、ペニシリンあるいはセフェム系抗生物質など、その他の抗生剤併用が必要となる。また、②の中で膿性分泌液を認める術後再感染例に対しては、感染を来たした起因菌が向であるかを考慮し、ペニシリンやセフェム系抗生物質の投与、あるいはマクロライドの再投与を行う⁹⁾。ポリープ再燃やムチンの貯留など好酸球性の病変が生じた時には、経口ステロイド (セレスタミン®) 投与

図3 気管支喘息合併の有無と術後他覚的所見 (文献9より改編)

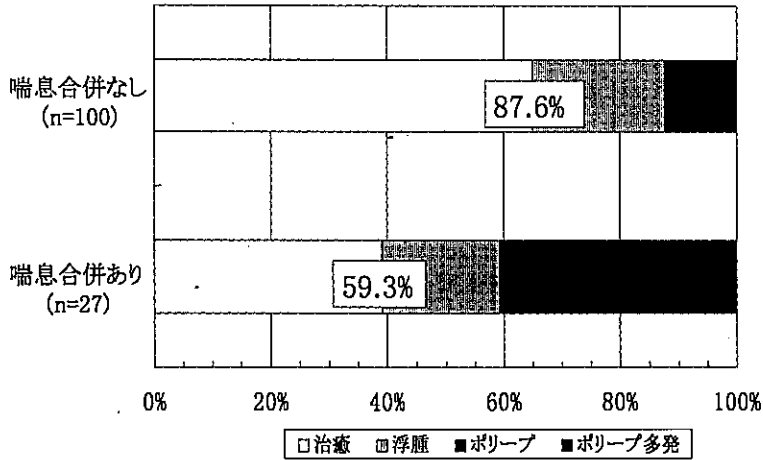
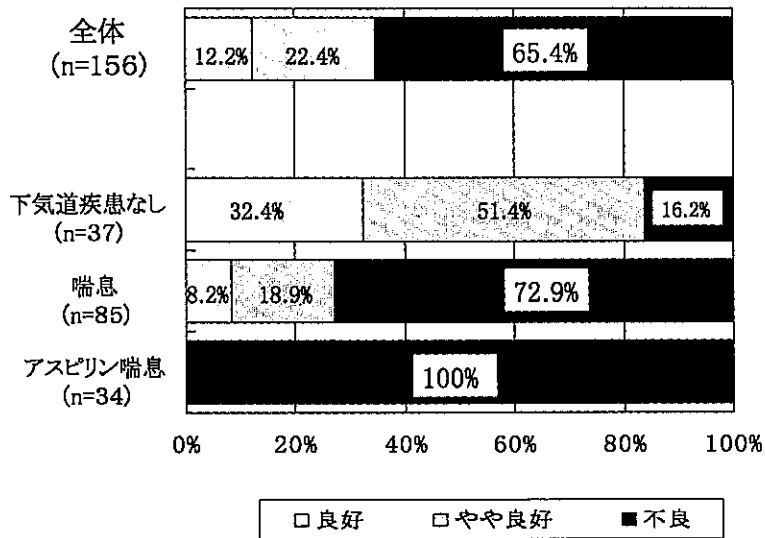


図4 好酸球性副鼻腔炎症例 (下気道疾患の合併なし, 喘息合併, アスピリン喘息合併) の術後篩骨洞内視鏡所見



が必須である。それぞれの経過不良例に対して、以上のような対処を行い病変の軽快が得られれば、その後は必要に応じて (残存病変に対して) マクロライドの漸減投与を行う。

V. 慢性副鼻腔炎手術後のマクロライド療法：今後の課題

ESS術後マクロライド療法は、多くの慢性副鼻腔炎手術症例に対して非常に有効な手段である。

しかし、副鼻腔粘膜への著明な好酸球浸潤を特徴とする好酸球性副鼻腔炎の手術症例に対しては、術後マクロライド療法の効果が低い事がしばしばである。慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法は、投与が適切に行われるよう、羽柴らによりガイドラインが作成されている¹¹⁾。今後はESS術後のマクロライド投与に対してもガイドラインを作成し、個々の手術症例の病態や術後経過、治療過程などに応じて適切にマクロライドが投与される

ようにしていく必要がある。

ESS術後マクロライド療法について、当院で我々が行っている投与の指針を以下に示す。将来的な術後療法のガイドライン作成につながる事を期待する。

●ESS術後のマクロライド投与方法

1. 使用薬剤

14員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン：CAM, ロキシスロマイシン：RXM, エリスロマイシン：EM）

2. 一日投与量

CAMで400mg, RXMで300mg, EMで600mgを基準として、それぞれの症例の術後経過に応じて適時減量する。

3. 投与期間

手術後1～2日間、鼻内のパッキングガーゼが抜去されるまでは、セフェム系の抗生物質を点滴で投与する。ガーゼ抜去後より術後2～4週間頃までを目安に、各種マクロライド剤を上記2の投与量で内服する。この間に副鼻腔粘膜所見と自覚症状が改善すれば、投与量を半分（CAMで200mg, RXMで150mg, EMで400mg）に減量し、さらに4～8週間投与する。ただし、粘膜所見と症状が早期に消失すれば、その時点で投与は中止する。

各種マクロライドを12週間投与しても粘膜病変や症状が残存している時は、半量投与をさらに最長12週間まで行い経過を観察する。それでもなお粘膜病変や症状が残存する場合には、一度投与を打ち切り、その他の薬物療法（経口ステロイド剤、ペニシリンあるいはセフェム系抗生物質）、洗浄や吸入などの保存療法を頻回に行う、あるいは再手術の施行などを考慮する。

4. 副鼻腔炎再燃時の対応

副鼻腔内の所見に応じて、投与薬剤と投与方法を選択する。

膿汁貯留を認める場合：膿汁の貯留は細菌感染が生じた事を示しており、起因菌を想定してペニ

シリンあるいはセフェム系抗生物質やマクロライドなどを1週間程度投与する。その後、粘液分泌の状態や粘膜浮腫・腫脹の有無などにより、必要に応じてマクロライドを半量で投与し、所見が消失した時点で投与を中止する。

ポリープ再発、またはムチン貯留を認める場合：経口ステロイド剤（セレスタミン®）を1週間程度投与する。その後、必要があればステロイドの漸減療法を行う。

文 献

- 1) 森山 寛：内視鏡下鼻内副鼻腔手術-進歩と定着-。耳喉頭頸 68：287～298, 1996
- 2) 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評価-。耳展 35:351～356, 1992
- 3) MORIYAMA H., YANAGI K., OHTORI N., *et al.* : Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis : post-operative erythromycin therapy. *Rhinology* 33 : 166～170, 1995
- 4) 柳 清：慢性副鼻腔炎に対する使用法のコツ-術後のマクロライド使用。JOHNS 12 : 229～234, 1996
- 5) MORIYAMA H., YANAGI K., OHTORI N., *et al.* : Healing process of sinus mucosa after endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.* 10 : 61～66, 1996
- 6) 森山 寛, 大山 勝, 馬場駿吉, 他：マクロライド療法の応用-他の保存的療法・外科的療法との併用による効果-。耳展 41 : 284～291, 1998
- 7) 大山 勝, 洲崎春海, 高坂知節, 他：14員環マクロライドは、副鼻腔粘膜にどのような影響を及ぼしているか。耳展 41 : 84～91, 1998
- 8) 洲崎春海：マクロライド療法の適応。耳喉頭頸 74 : 592～595, 2002
- 9) 柳 清, 石井彩子, 宇田川友克, 他：喘息を合併する慢性副鼻腔炎および副鼻腔気管支症候群に対する副鼻腔手術後のマクロライド療法。Jpn. J. Antibiot. 56 (Supple. A) : 149～153, 2002
- 10) 春名眞一, 鴻 信義, 柳 清, 他：好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Sinusitis)。耳展 44:195～201, 2001
- 11) 羽柴基之, 洲崎春海, 古田 茂, 他：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)。Jpn. J. Antibiot. 51 (Supple. A) : 86～89, 1998