

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」

小児慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法

飯野ゆき子

はじめに

14員環マクロライドの少量長期療法の有効性は、その抗菌作用ではなく、ある種の抗炎症作用、免疫調節作用であるとされ、現在成人の慢性副鼻腔炎に対する治療の第一選択となっている。しかし症例を積み重ねるにしたがって、マクロライド療法の有効性があまり期待できない症例もわかってきた。それらは、I型アレルギー合併例、気管支喘息合併例、ostiomeatal complex（前篩骨洞、上顎洞が篩骨漏斗に開口する部位）閉塞例、鼻茸合併例、副鼻腔粘膜の好酸球浸潤優位例である。小児に対する有効性に関しては様々な評価がある。そこで慢性期の小児副鼻腔炎に対しマクロライド療法を行い、その有効性を検討するとともに影響を与える因子に関して調べた。

対象と方法

対象は発症から3カ月以上を経過し、鼻鏡所見及びX線所見により慢性副鼻腔炎と診断した小児例110例（年齢3～14歳）である。これらの小児に対し、マクロライド療法（クラリスマイシン5～8 mg/kg/day, 2カ月以上投与）を施行した。有効性は、小児であるため自覚症状や他覚所見を詳細に検討することが困難なため、X線所見（WATER'S法）にて判定した。投与後2カ月で両側の上顎洞と篩骨洞の陰影がほとんど消失したものを治癒、改善をしめたものを改善、変化が認められないものを不変とした。またマクロライド療法前後で鼻咽腔の細菌培養検査を施行し、細菌叢の変化についても検討を加えた。

結果

110例中、左右の上顎洞、篩骨洞の陰影がほぼ消

失し、治癒と判定したものは71例（65%）、改善は30例、不変は9例と約3分の2の症例で治癒が得られた。これらの症例において、様々な臨床因子、すなわち年齢、性別、投与季節、合併症としてアレルギー疾患の有無、滲出性中耳炎の有無、アデノイド増殖症の有無、保育環境、鼻咽腔の病原菌の有無、鼻茸の有無について有効性との関係を調べた。その結果、鼻茸が存在する症例が少数ながら存在したが、それらに対する有効性は有意に劣った（図1）。また高年齢のものでやや有効性が低い傾向が認められた（図2）。一方アレルギー疾患の合併の有無や保育環境など、他の因子は有効性に影響を与えなかった。

マクロライド療法後に鼻咽腔から細菌検査を施行した77症例の病原菌と常在菌の検出率を図3に示す。クラリスロマイシン投与2カ月後には有意に常在菌が増加するという結果が得られた。病原菌が検出されたのは77例中投与前70例、投与後61例であったが、投与前後とも最も高頻度に検出されたのが肺炎球菌、ついでインフルエンザ菌であった。モラキセラ菌は投与後に検出率が有意に減少した。これら病原菌の各種抗菌薬に対する感受性を投与前後で比較したところ、2カ月以上の投与でも各細菌とも有意な薬剤耐性保有率の増加は認められなかった。ただし肺炎球菌にしめるエリスロマイシン耐性肺炎球菌（erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: ERSP）の占める割合は増加した。

さらにマクロライド療法前後におけるERSPの保有状況を4群にわけマクロライド療法の慢性副鼻腔炎に対する有効性の関係をしらべた。その結果、ERSPの消長と有効性に関しては4群間には有意差は認められなかった（図4）。マクロライド療

図1. 年齢とマクロライド療法の有効性

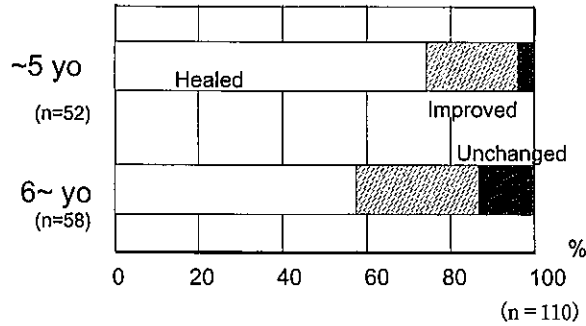


図2. マクロライド療法の有効性と鼻茸の合併

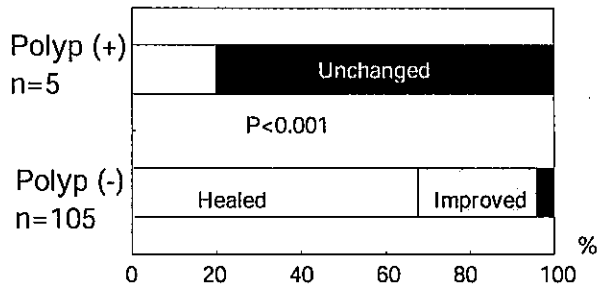
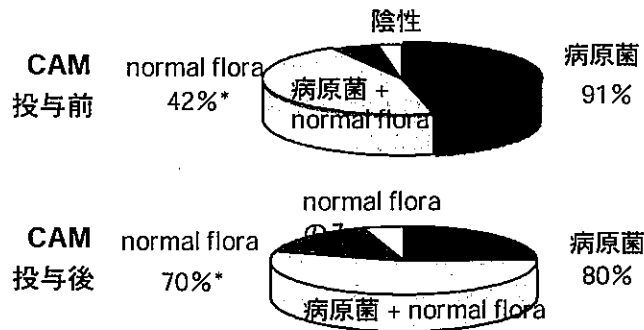


図3. 後鼻腔の細菌叢



*- $P < 0.001$

法前または後に肺炎球菌が検出され、かつペニシリン結合タンパク (*pbp*) 遺伝子とマクロライド耐性遺伝子を検索しえた23例における*pbp*遺伝子変異とマクロライド耐性遺伝子の保有率を図5に示した。*pbp*遺伝子変異と*mefA*保有頻度は有意な変化がないものの、*ermB*遺伝子の保有率は投与後に増加する傾向を認めた。

考 察

一般に小児の鼻副鼻腔炎は炎症の消退に伴って、あるいは副鼻腔の成長にともなって自然治癒があり得ると考えられている。しかし発症から3カ月以上経過したいわゆる慢性期の副鼻腔炎での自然治癒に関する報告はほとんどない。生理食塩水により1カ月間鼻洗浄をくり返した後、さらに

図4. ERSPの消長とマクロライド療法の有効性

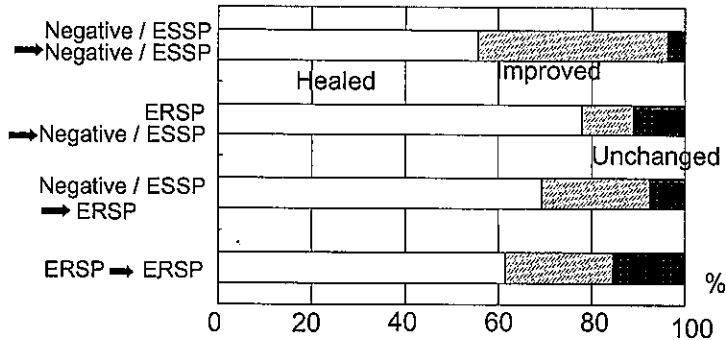
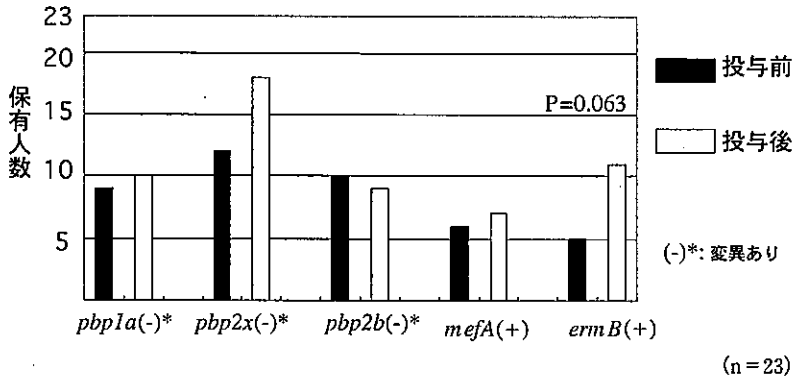


図5. マクロライド療法前後の肺炎球菌の遺伝子パターン



1カ月の経過観察後の慢性副鼻腔炎の改善度をX線スコアと臨床スコアで検討した報告によると、両スコアとも変化がみられなかったとの報告がある¹⁾。よって慢性期では自然治癒はあまり期待できないものと考えられる。今回の結果ではマクロライド療法により65%の小児慢性副鼻腔炎例で治癒が得られ、従来の報告に比較し非常に高い有効性をしめした。小児鼻副鼻腔炎は、上気道感染を契機に発症し、たとえ慢性化しても感染性の性格が強い。組織学的にはI型アレルギー合併例においても好酸球浸潤とともに好中球の浸潤も高度に認められる²⁾。成人ではI型アレルギー合併例や好酸球浸潤例、気管支喘息合併例ではその有効性が低いとされているが、その点小児では異なり、このような症例においてもマクロライド療法の有効性は期待できると考えられる。

一方今回の結果では低年齢児の方が学童期以上の小児より有効性が高い傾向がみられた。これは学童期以上ではより複雑な、マクロライド療法に抵抗する病態が生じている小児が存在することを示唆している。事実、鼻茸を合併した小児は5例存在したが、そのうち4例はマクロライド療法は無効であった。この結果は成人においても鼻茸合併例では有効性が劣るとの結果と一致している。

鼻咽腔、とくにアデノイドの細菌叢は、小児において副鼻腔炎のみならず中耳炎、気管支炎、ひいては肺炎をひきおこす病原菌を供給すると考えられている。今回私どもはこの鼻咽腔の細菌叢をマクロライド療法前後で検討した。その結果療法後には常在菌の保有率が有意に増加した。一方病原菌も減少するもののその細菌叢にはほとんど影響を与えなかった。かつ各種抗菌薬に対する感受

性の変化もみとめられなかった。しかし肺炎球菌に関してはややエリスロマイシンに耐性を示す菌(ERSP)の割合が増加し、特に*ermB*遺伝子の保有率の増加がみられた。よってこの点に関しては今後も十分注意する必要がある。これまで慢性副鼻腔炎のみならず滲出性中耳炎に対する効果も、投与後の鼻咽腔のERSP除菌の有無にかかわらず有効性がみとめられたことを報告した³⁾。今回の結果でもこのERSPの消長に関係なく副鼻腔炎に対する効果が認められたことは、やはりマクロライド療法の有効性は病原菌の除菌による臨床効果というよりはむしろ、抗炎症効果によるものの可能

性を示している。

文 献

- 1) SHOSEYOV D., BIBI B., SHAI P., *et al.* : Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 106 : 602~605, 1998
- 2) 宮澤哲夫, 飯野ゆき子, 小川恵弘, 他 : 小児鼻茸の免疫組織学的検討。日鼻誌 38 : 412~417, 1999
- 3) IINO Y., SASAKI Y., MIYAZAWA T., *et al.* : Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy. *Laryngoscope.* 113 : 1780~1785, 2003