

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」

討議総括

洲崎春海

14員環系マクロライド少量長期投与療法（マクロライド療法）は、慢性副鼻腔炎に対する保存的治療の重要な位置を占めている。しかしながら、慢性副鼻腔炎はいろいろな病因が複雑に絡み合っており発症しているため、その病態は一様ではない。これら慢性副鼻腔炎の病態によってマクロライド療法の有効性も異なる。したがって、本シンポジウムでは、慢性副鼻腔炎病態に基づいてどのようにマクロライド療法を用いればより効果的な治療が行えるかを検討した。

昭和大学耳鼻咽喉科の内田 淳先生は、「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」について述べた。気管支喘息やアレルギー性鼻炎を合併する慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法単独の有効性は明らかに低いことが示された。とくに気管支喘息を合併する例は副鼻腔粘膜に著明な好酸球浸潤が認められる。マウスを用いた実験的検討でもロキシスロマイシン（RXM）投与によって好酸球遊走抑制作用は認められず、また好酸球からのMMP産生抑制作用はみられなかった。これらの好酸球性副鼻腔炎の症例では大きな鼻茸形成がみられるので手術治療、局所または内服ステロイド薬や抗アレルギー薬の併用をすとよい。

福井大学耳鼻咽喉科の山田竹千代先生は、「マクロライド療法の鼻茸への効果」について述べた。アレルギー・喘息がない成人の慢性副鼻腔炎症例において鼻茸（鼻ポリープ）が縮小した例の割合は、マクロライド単独療法では半量投与例で14.3%であり、常用量投与例で40.4%であった。またマクロライド療法にフルチカゾン点鼻および抗アレルギー薬を併用した群が有意に治療効果があった。治療前鼻腔洗浄液中のIL-8およびICAM-

1量は、鼻茸治療有効群が無効群より約3倍高かった。鼻茸の消失率は、マクロライド単独群で9.3%、フルチカゾン点鼻併用群で18.0%、フルチカゾン点鼻および抗アレルギー薬併用群では39.2%であった。このことは、通常、マクロライド療法単独では中等度以上の大きさの鼻茸はある程度は縮小しても消失することは少ないことを示している。鼻茸由来の線維芽細胞を用いた実験では、RXM、クラリスロマイシン（CAM）は無刺激のVEGF産生を有意に抑制し、アジスロマイシンはcollagen type 1 α のmRNAの発現を有意に抑制した。

名古屋第二日赤病院耳鼻咽喉科の羽柴基之先生は、「手術とマクロライド療法 臨床例と課題」について述べた。マクロライド療法は、不可逆性（あるいはそれに近い）病変であるポリープや粘膜肥厚には十分な効果がなく、ostioameatal complexの閉塞例では効果が乏しいし、投与を終了した後にみられる症状の再燃も問題である。多くの症例でより良い結果を求めて内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）と併用される。手術の役割は、不可逆性病変の除去、解剖学的弱点の修正、ベンチレーションとドレナージの回復であり、慢性副鼻腔炎を成立させている悪循環からの脱却である。すでに併用の効果は証明されているが、マクロライド療法とESSをどう組み合わせるかについてはまだ試行錯誤中である。手術との併用療法の目的は、術後治療過程の促進、術後再発防止であるが、もうひとつの考え方として、手術侵襲を減らし安全性を高める目的で手術の縮小を目指す方向がある。併用療法の問題点としては、とくに喘息合併例などで粘膜病変に好酸球浸潤が高度な症例ではマクロライド療法の併用によっても術後の再発が多くて問題である。

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科の鴻 信義先生は、「慢性副鼻腔炎手術後のマクロライド療法」について述べた。ESSの術後に3～4か月間マクロライド療法を併用することにより術後の改善率は約90%に向上した。とくに、鼻漏、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。術後マクロライドの有効性については次のように考察している。ESSの施行後しばらくの間、粘膜表面の直接的な損傷や炎症病態が残存し、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。そこで、マクロライドの粘液分泌抑制、炎症性サイトカイン産生や好中球浸潤の抑制などの諸作用により、粘膜病態をできるだけ早期に改善することで治癒・再生が円滑に行われ、結果として術後成績が良好となる。一方で、喘息を合併する症例では、術後マクロライド療法を行っても粘膜病変の遷延化や、一旦改善してマクロライド投与を終了した後に副鼻腔ポリープやムチンが再燃することがしばしばある。その際は経口ステロイドやセフェム系抗菌薬などとの併用が必要であるとしている。

帝京大学耳鼻咽喉科の飯野ゆき子先生は、「小児慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法」につ

いて述べた。発症から3か月以上を経過した小児慢性副鼻腔炎症例102例にCAM 5～8 mg/kg/日を2～3か月間投与し、有効性は画像診断により、両側の篩骨洞、上顎洞の陰影の変化で評価した。その結果、両側の陰影がほぼ消失し、治癒と判定したのは67例(66%)であった。この有効性を種々の臨床因子により検討を加えたところ、性別、投与時期(季節)、保育環境、鼻咽腔の病原菌の有無、合併症(アレルギー、滲出性中耳炎、アデノイド増殖症)の有無では治癒率との有意な相関はみられなかった。5歳以下の小児では6歳以上児に比較して治癒率は良好である傾向が認められた。一方、鼻茸を認めた5例中4例では全く陰影の改善が認められず、有意に有効性が劣った。これらの結果から、鼻茸を合併を合併しない小児慢性副鼻腔炎に対してはマクロライド療法は有効な治療法であると結論した。

今後、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法により効果的な適用は、手術療法適応例の選択や術前後の治療、他の薬剤や治療法との併用などを含めて、本シンポジウムにおいて検討されたような慢性副鼻腔炎の病態に基づいたテーラーメイドな治療を行う必要がある。