

# LFLX の慢性副鼻腔炎に対する 低用量長期投与症例の検討 (通常投与症例との比較)

田 中 久 夫

厚生連長岡総合中央病院

## INVESTIGATION OF PATIENTS WITH CHRONIC SINUSITIS LONG-TERM LOW-DOSE LFLX TREATMENT (COMPARISON WITH PATIENTS TREATED BY USUAL ADMINISTRATION)

Hisao Tanaka

Nagaoka Chuoh General Hospital

The subjects were 182 patients with chronic sinusitis treated at the Department of Otolaryngology of Koseiren Nagaoka Chuo Hospital from September 1991 to April 1993. They consisted of 56 patients treated by usual LFLX administration, i.e., a dose of 400-600mg for 2 weeks, and 126 patients treated by long-term administration, i.e., a dose of 200mg for 8 weeks. The results were compared between the two group. Patients whose condition was relatively severe and chronic were selected for the latter group.

The clinical effects were favorable; the drug was slightly effective or better for subjective and objective symptoms in 80% or more of the subjects in both groups. The number of patients in whom the drug was markedly effective or effective was significantly higher in the latter than in the former group. The degree of roentgen-

ographic improvement in subjective and objective symptoms was higher in the long-term low-dose administration group, suggesting the usefulness of this medication. In regard to the clinical effect on pyogenic bacteria, the effect on pneumococci was slightly poor with both methods, while the frequency at which pneumococcus became pyogenic for chronic sinusitis was lower than in other otolaryngological infectious diseases. Both methods were effective for *Haemophilus influenzae*, which has the greatest tendency to become pyogenic.

No infection due to resistant bacteria or microbial substitution was seen in patients treated by long-term low-dose administration. These results suggest that long-term low-dose administration of LFLX is a clinically highly useful method of treatment.

はじめに

広範囲の抗菌力を有する新キノロン系抗菌剤であるLFLX (Lomefloxacin) を用い、当科にて耳鼻咽喉科領域の代表的感染症である慢性副鼻腔炎に対して、LFLX (商品名ロメバクト) の低用量長期投与療法の有用性を検討した。また通常投与と症例と比較を行った。

対象と薬剤投与方法

1991年9月より1993年4月まで厚生連長岡中央総合病院耳鼻咽喉科にて治療した182症例である。

A群：通常投与は65症例で、LFLX 400～600mgを2週間投与して評価した。

B群：低用量長期投与症例は126症例で、200mgを8週間投与して評価した。

それぞれの群の性別分類と年齢別構成はFig. 1, Fig. 2で示した。偏りの少ない対象を抽出できたと思われる。

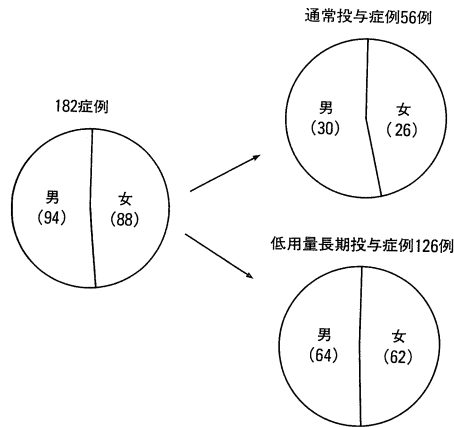


Fig. 1 各群の性別分類

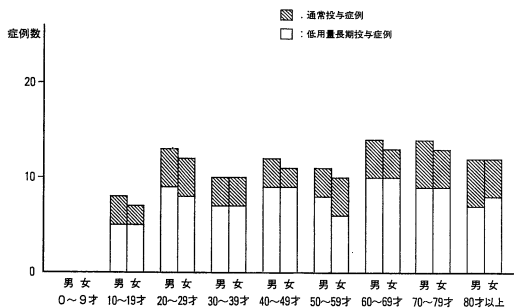


Fig. 2 各群の性別、年代別分類

観察項目と評価方法

自覚症状、他覚症状、X線所見、細菌培養検査、副作用について観察した。

自覚症状は鼻汁、鼻のかみややすさ、後鼻漏、後鼻漏のきれ、鼻閉、頭重感(頭痛)、嗅覚障害の7項目とした。

他覚症状は、鼻粘膜発赤と浮腫、鼻汁の量と性状、および後鼻漏の5項目とした。

X線所見としては、上顎洞、篩骨洞についてその混濁度を観察した。なお各項目の重症度はTable 1に示すとおりである。

〈自覚症状判定基準〉		〈他覚所見判定基準〉	
鼻 漏	3 経鼻鼻をかむ	鼻 赤	3 著しい発赤がある
	2 よく鼻をかむ		2 発赤がある
	1 1日2～3回鼻をかむ		1 軽度の発赤がある
0 全くかまない		0 発赤なし	
後 鼻 漏	3 常にある	粘 膜 腫	3 高度の浮腫。中甲介の肥厚も高度
	2 時にある		2 浮腫は中等度。肥厚は+程度で中鼻道が見えない
	1 1日2～3回気がつく		1 中甲介の肥厚がまで中甲介の下縁と外側浮腫がある
0 なし		0 正常	
鼻 閉	3 全く通らない	鼻 状	3 鼻腔いっぱいにある
	2 よくつまる		2 中鼻道にある
	1 つまみが強にならない		1 中鼻道に少しある
0 なし		0 全くない	
頭 重 感 (頭痛)	3 激しい仕事ができない	鼻 汁 状	3 膿性
	2 たびたびおこるが我慢できる		2 膿粒性
	1 時々気になる程度の頭痛がある		1 粘性-膿液性
0 全くない		0 粘液なし	
鼻のかみややすさ	3 かんでもかんでもなかなかない	後 鼻 漏	3 非常に濃厚なのが管厚くある
	2 強くかめばできる		2 ある
	1 ふつりにかめばできる		1 少しある
0 全くかまない		0 全くない	
後 鼻 漏 の きれ	3 きれにくい	注) 左右差がある場合には重症度の高い側について記載する	
	2 ややきれにくい		
	1 きれやすい		
0 後鼻漏なし			
嗅覚障害	3 臭いが全くわからない		
	2 臭いがやっとわかる		
	1 臭いが少しわかる		
0 なし			
〈X線所見判定基準〉			
上 顎 洞	4 洞内陰影が高度で、鼻骨骨壁との境界が全く鑑別できない程度のも		
	3 鼻骨骨壁との境界が明瞭でなく、洞内陰影も相当密なもの		
	2 鼻骨骨壁は境界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの		
	1 鼻骨骨壁は境界明瞭であるが、洞内に多少びまん性のごく軽い陰影を認めるもの		
0 洞内陰影が明瞭で、陰影の認めないもの			
篩 骨 洞	4 全体的に真白で、骨陰影との区別がつかない程度のも		
	3 境界は全く消滅状で、骨陰影は全く消失し陰影はさらに薄明であり、全般的に斑紋-軟線状を呈しているようなもの		
	2 骨陰影は多少判然としないが、嗅裂の境界が不明瞭で、骨陰影は見分けがたく、明らかにびまん性の陰影を認めるもの		
	1 骨陰影は多少判然としないが、嗅裂はあいており、多少びまん性のごく軽い陰影を認めるもの		
0 洞内陰影は明瞭で、陰影は認められず、骨陰影の明瞭なもの			

Table 1 評価項目・判定基準

評価は自覚症状、他覚症状については投与前と投与後の重症度を比較し改善度を判定した。X線所見についても投与前後の重症度を比較し改善度を判定した。

細菌培養検査は、LFLX 投与前 transwab を使用し常法どおり判定した。

判定基準

改善度の判定は、以下のような基準で行っ

た。

著効：症状が2段階以上改善し、症状が消失したもの。

有効：症状が2段階以上改善したが、完全には消失しなかったもの。

やや有効：症状が1段階改善したもの。

無効：症状が変化しなかったもの。

悪化：症状が悪化したもの。

なお投与開始前より症状のないものは項目ごとに判定より削除した。

各項目の改善度より所定の方法を用いて全般改善度を算定した。

成績

① 自, 他覚症状の全般改善度

常法どうりの方法で算出した自, 他覚症状の全般改善度は, A群では, 著効13例, 有効12例, やや有効20例, 無効0例, 中止1例でやや有効以上の改善率は80.4%, 有効以上の高度改善率は45.4%であった。一方B群は, 著効41例, 有効35例, やや有効32例, 無効16例, 中止2例で, やや有効以上87.1%, 有効以上61.3%であった。やや有効以上の軽度改善率はほぼ同等であったが, 有効以上の高度改善は, 1%の危険率にてB群の方が良好な成績が得られた。なお中止した3症例は, 光線過敏症のためであった。

② X線改善度

A群は改善15例, 不変13例, 悪化0例で改善率53.6%であり, B群は改善52例, 不変25例, 悪化0例の改善率67.5%であった。B群の方が5%の危険率にて良好であった。X線改善度と自, 他覚症状の改善度との関係はFig. 3で示した。

③ 起炎菌(検出菌)と有効性

A群, B群で検出菌による有効性の差は明かではなかった。検出菌種では, どの菌種でも有効性が高いが, *S.pneumoniae*のみ成績が両群ともやや悪い傾向があった。

Xp	自他覚	著効 (31)	有効 (30)	やや有効 (33)	無効 (11)	悪化 (0)
	改善 (67)	●●●●●● ○○○○○○	●●●●●● ○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	●●●●●● ○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	●●●●●● ● ○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	○○○○
不変 (38)	●● ○○○○○	●●●●●● ○○○○○○ ○○	●●●●●● ○○○○○○ ○○	●●●●●● ○○○○○○ ○○	●● ○○○○○	
悪化 (0)						

●：通常投与症例 ○：低用量長期投与症例

Fig. 3 X線改善度と自他覚症状の改善度

副作用

3例(1.6%)に光線過敏症を認めたが, 軽症で投与中止にて速やかに症状は, 軽快した。A群は1例(1.8%), B群は2例(1.6%)でほぼ同様の出現率であった。

考察

慢性副鼻腔炎に対する抗菌剤の長期低容量療法は, エリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌剤を中心として行われてきた。キノロン系抗菌剤での報告は, 慢性副鼻腔炎ではきわめて少ない。マクロライド系抗菌剤では, 直接の抗菌力による効果は少なく, 免疫を介して作用するとか繊毛運動を促進し効果を実現など言われているが, キノロン系抗菌剤の場合は, 直接の抗菌力による面が大きいようである。今回の成績でも, *S.pneumoniae* に対する効果が低く, LFLXの抗菌力と合致した結果となった(Fig. 4)。したがって著者の使用経験では, マクロライド系抗菌剤よりキノロン系抗菌剤の方が効果の発現が速く, 効力が強い印象を受けた。

キノロン系抗菌剤でもっとも心配される副作用であるが, LFLXの場合200mg投与では, 胃腸障害の出現はほとんどなく, 中枢神経の障害も軽減されるようである。NFLX<sup>1),2)</sup>もLFLXと同様な考えで投与して良いと考えるが, TFLXなどMICの低いキノロン系抗菌剤では, 200mgでも長期使用すると下痢な

	著効 (38)	有効 (35)	やや有効 (40)	無効 (20)	悪化 (0)
H. influenza (41)	●●●●●● ●●●●●● ○●○●○● ○●○●○● ○●○●○●	●●●●●● ○●○●○● ○●○●○●	●●●●●● ○●○●○● ○●○●○●	● ○●○	
S. aureus (28)	●● ○●○●	●●●●●● ○●○●○●	●●●●●● ○●○●○● ○●○●○●	○●○●○●	
S. pneumonia (10)		● ○	● ○●○	●● ○●	
嫌気性菌 (15)	● ○●○	● ○●○	●●●●●●	○●	
B. catarrhalis (13)	○●	● ○●○	●● ○●○	● ○	
その他 (26)	●●●●●● ○●○●○●	●●●●●● ○●○●○●	●●●●●● ○●○●○●	● ○●○	

●：通常投与症例  
○：低用量長期投与症例

Fig. 4 検出菌と自覚症状の改善度

ど起こしやすくさらに低用量にする必要があると思われる。LFLXの最大の欠点である光線過敏症は、長期投与の場合には十分な注意がいる。とくに高齢者では、発現頻度が高く、よく念頭に入れ使用すべきである。しかし使用経験では、低用量の場合通常投与量より重症度程度は軽度で中止などの速やかな対応でかなり軽減できると考えられる。

今回の使用経験から、慢性副鼻腔炎においてLFLXの長期低容量療法の通常投与法に比較し最大の利点は、高度の自他覚所見の改善やX線所見の改善などの、通常投与ではなかなか改善しにくい高いレベルの改善が得られることである。通常投与で十分効果が期待できる症例でわざわざ本治療法を行う必要はなく、①症状が通常の治療では反復したり、長期化する症例、②比較的重症で手術など考える症例、③通常使用法にて十分効果が得られなかった症例に良い適応があると考えられる。

長期低用量療法の慢性副鼻腔炎がアレルギー合併型が急速に増加している現在では抗アレルギー剤を併用することでより一層の効果が期待できる。

ま と め

LFLXの慢性副鼻腔炎に対する長期低用量療法を行い良好な成績を得たので報告した。

文 献

- 1) 田中久夫 他：慢性化膿性中耳炎急性増悪症例に対するNELXの使用経験，耳展，31(補5)：497-502, 1988.
- 2) 田中久夫 他：急性咽喉頭炎に対するNFLXの使用経験，耳展，29(補3)：315-319, 1986

質 疑 応 答

質問 鶴田至宏（八尾市立）

① 作用機序の不明な低用量長期投与は短期通常量で治療低抗性の症例に用いるべき療法なので、この検討の意味は？

応答 田中久夫（厚生連長岡総合中央病院）

① キノロン系抗菌剤の低用量療法はび慢性汎細気管支炎の治療では広く使用されており、その有用性は実証されている。しかも従来のマクロライド系の低用量療法とは作用機序が異なり直接抗菌力の作用が大きくより効果的である。

使用の適応は発表で述べたとうり限定している。

この研究の目的は、通常投与法との差をわかりやすくする事にある。

② X線学的改善度は抗アレルギー剤併用でかつ観察期間の長い低用量群が良好となるのは当然の結果ではないのか。

**質問** 内藤雅夫（名古屋市）

ニューキノロンを長期投与するメリットはどこにありますか。特にマクロライド、 $\beta$ -ラクタム剤と比較してどうでしょうか。

② 通常投与症例で抗アレルギー剤を継続的に使用している症例でも、低用量療法と抗アレルギー剤の併用の方が期間が同様でも効果が高い印象がある。

**応答** 田中久夫（厚生連長岡総合中央病院）

キノロン系の抗菌剤でもMICが高いものを使用すれば、副作用はほとんどないと考えます。又マクロライド系に比較して、効果が速く臨床効果も良好なようであります。

$\beta$ -ラクタム剤は、低用量療法にて、不向きと考え、検討していない。