

口蓋扁桃組織へのシプロフロキサシン (CPFX) と トスフロキサシン (TFLX) の薬剤移行性比較試験 および扁桃炎患者に対する CPFX の臨床的評価

日吉正明 新田暢圭 緒方正彦

山口県立中央病院耳鼻咽喉科

増満洋一
国立山口病院耳鼻咽喉科

金谷浩一郎
小野田市立病院耳鼻咽喉科

大上研二
社会保険徳山中央病院耳鼻咽喉科

西川益利 西川恵子
厚生連周東総合病院耳鼻咽喉科

田原康彦 奥園美子 奥園達也 関谷透
国立下関病院耳鼻咽喉科

A comparative test transfer of ciprofloxacin and tosufloxacin into the palatine tonsil tissue and clinical efficacy of CPFX in the treatment of tonsillitis

Masaaki HIYOSHI, Masayoshi NITTA, Masahiko OGATA
Department of Yamaguchi Central Hospital

Yoichi MASUMITSU
Department of National Yamaguchi Hospital

Koichiro KANAYA
Department of Onoda City Hospital

Kenji OKAMI
Department of Tokuyama Central Hospital

Masutoshi NISHIKAWA, Keiko NISHIKAWA
Department of Shutou General Hospital

Yasuhiko TAHARA, Yoshiko OKUZONO, Tatsuya OKUZONO, Toru SEKITANI
Department of National Shimonoseki Hospital

A comparative test transfer of CPFX and TFLX into the palatine tonsil tissue was made together with a clinical evaluation of CPFX, and the following results were

obtained.

1) The concentrations of CPFEX and TFLX in the palatine tonsil tissue were $2.51 \pm 1.61 \mu\text{g/g}$ and $0.81 \pm 0.64 \mu\text{g/g}$ respectively, with the rate of penetration being 2.16 ± 1.06 and 1.49 ± 0.54 respectively. Thus, CPFEX was significantly superior in capability of moving into the tissue.

2) MICs of CPFEX against 19 strains of organism isolated from tonsillic patients ranged from ≤ 0.025 to $1.56 \mu\text{g/ml}$, and MIC_{90} was $0.39 \mu\text{g/ml}$.

3) Effectiveness rate of CPFEX in tonsillitis was 85.7%.

4) As regards adverse reaction, nausea was observed in one patient. However, it disappeared in the course of continued administration without any remedial action. Thus, the symptom was not of such a nature as would cause any particular clinical problem.

From the above, it is considered that CPFEX can be a drug to be selected for tonsillitic patients unresponsive to β -lactams and for prevention of infection after operation for removal of the palatine tonsil.

はじめに

扁桃炎の主要起炎菌は *S. Pyogenes* であり、本菌に対するニューキノロン薬の抗菌力はやや弱く、むしろペニシリン系薬の MIC が優れている。したがって、本疾患に対するニューキノロン薬の選択は、 β -ラクタム薬無効例ならびに β -ラクタム薬に対して感受性を示さない菌種が検出された場合や術後の感染予防を目的とした場合などである。数あるニューキノロン薬の中で薬剤を選択するにあたっては、本疾患の主要起炎菌に対する抗菌力と扁桃組織への移行性と副作用の発現率とを勘案する必要がある。

今回我々は、CPFEX の扁桃炎に対する有用性を、ニューキノロン薬の中でもグラム陽性球菌に比較的強い抗菌力を有する TFLX を対照薬として同一患者に同時投与した両薬剤の組織移行性を比較検討し、併せて急性扁桃炎に対する CPFEX の臨床評価をしたので報告する。

試験 1.

口蓋扁桃組織への薬剤移行性比較試験

1) 対象と方法

同意の得られた扁桃摘出術施行患者 19 例に

CPFEX 100 mg錠 (200 mg力価) ならびに TFLX 150 mg錠 (102 mg力価) を同時に単回投与し、投与 2 時間後に口蓋扁桃組織を摘出した。また、組織摘出と同時に血液を採取し、血清を分離した。各薬剤の組織中および血清中濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分別測定した。

2) 結果

Table に対象患者 19 例の患者背景を示す。CPFEX の口蓋扁桃組織内濃度は平均 $2.5 \mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は平均 $1.14 \mu\text{g/ml}$ 、移行比は平均 2.16 であった。一方、TFLX の口蓋扁桃組織内濃度は平均 $0.81 \mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は平均 $0.52 \mu\text{g/ml}$ 、移行比は平均 1.49 であった。CPFEX および TFLX の扁桃組織への薬剤移行性について、paired T-test により検定を行ったところ、CPFEX が有意に優れていた (Fig. 1)。

試験 2.

扁桃炎に対する CPFEX の臨床効果

1) 対象と方法

急性扁桃炎患者 14 名 (男 9 名 / 女 5 名、平均年齢 38.7 ± 13.4 歳) に CPFEX 200 mg錠を 1

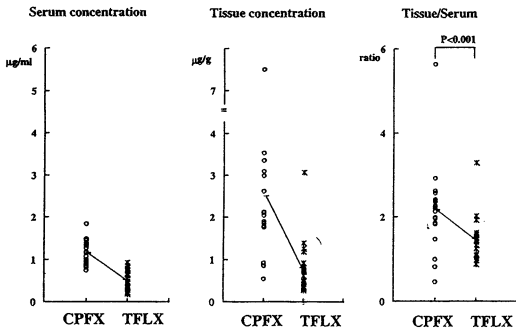


Fig. 1 CPF and TFL in the palatine tonsil tissue penetration

Table 1 Patients characteristics

- 扁桃摘出術施行患者 19名
- 性別：男9名／女10名
- 年齢：30.0 ± 10.6歳
- 体重：56.4 ± 12.1kg
- 身長：162.3 ± 7.9cm
- BUN：12.4 ± 3.2mg/dl
- Scr：0.61 ± 0.1mg/dl

Table 2 Clinical efficacy CPF in tonsillitis

• 耳鼻咽喉科領域抗菌薬判定基準

症例数	著効	有効	やや有効	無効	改善率
14	9	3	1	1	85.7%

• 主治医判定

症例数	著効	有効	やや有効	無効	改善率
14	2	10		2	85.7%

• 副作用

症例数	例数	症状	発現日	処置	転帰
14	1	嘔気	投与3日目	継続	消失

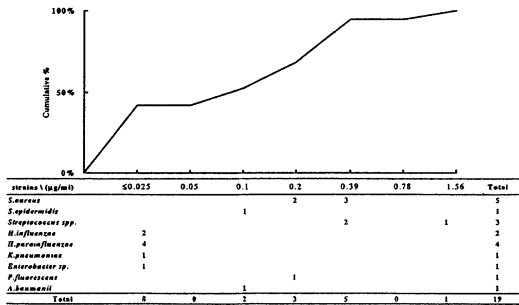


Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to CPF

日3回、5～7日間(平均5.3 ± 0.7日)投与した。投与前・後に可能な限り細菌学的検査、血液一般検査、肝機能検査および尿検査を施行した。投与前に分離された細菌のCPFに対する最少発育阻止濃度(MIC)は、化学療法学会標準法に従って測定した。臨床効果判定は、主治医による判定ならびに耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準に従って測定を行った。

2) 結果

投与前に細菌検査が施行された9例から19株が分離・同定された。各種分離株のCPFに対するMIC値の累積分布をFig. 2に示す。CPFのMIC値は ≤ 0.025 ~ 1.56 µg/mlの範囲にあり、MIC₉₀は0.39 µg/mlであった。Table

2に扁桃炎に対するCPFの効果判定を示す。耳鼻咽喉科領域抗菌薬判定基準では、9例が著効、3例が有効であり、有効以上の改善率は85.7% (12/14)であった。主治医による判定では、2例が著効、10例が有効であり、有効以上の有効率は85.7% (12/14)であった。副作用は1例に軽度の嘔気を認めたが、投与継続中に無処置で消失した。

考 察

薬剤間の組織移行性比較試験は、通常クロスオーバー法により検討されるが、クロスオーバー法では休業期間を設けるために長期間を要する。また、休業期間による時間差から、同一患者ではあっても厳密には同一条件での検討であるとは言えない。近年、同一患者に多剤を同時に経口投与して、各薬剤の組織移行性を比較

検討した報告がなされている¹⁻³⁾。この方法は、休業期間を設ける必要がないために短期間で試験が終了する事と、患者背景が同一条件である事が利点である。もちろん各薬剤間に相互作用がなく、薬物動態に変化がないことが必要条件である。この点に関して、穴戸ら⁵⁾は、ニューキノロン薬の CPFX と TFLX とを男子健常人に同時投与した場合と単剤投与した場合とで、各薬剤の薬物動態パラメータに有意な変化は認められず、薬物相互作用がなかったと報告している。

今回の検討により CPFX は血清中濃度の約 2 倍程度が扁桃組織へ移行し、その移行性は TFLX に比べて有意に優れていることを確認した。また、CPFX の扁桃組織内濃度平均値 $2.5 \mu\text{g/g}$ は、今回扁桃炎患者から分離された細菌の CPFX に対する MIC_{90} 値 $0.39 \mu\text{g/ml}$ を十分に陵駕する濃度であった。これを反映して、急性扁桃炎に対する CPFX の有効率 85.7% が得られたと考えられる。副作用は 1 例に嘔気を認めたが、投与継続中に無処置で消失し、臨床特問題になるものではなかった。

以上の結果より、CPFX は扁桃炎における β -ラクタム薬無効例や口蓋扁桃摘出術の術後感染予防投与に選択される薬剤になると考えられた。

ま と め

口蓋扁桃組織への CPFX と TFLX との薬剤移行性比較試験および扁桃炎に対する CPFX の臨床的評価を実施し以下の結果が得られた。

- 1) CPFX と TFLX との扁桃組織内濃度は夫々 $2.51 \pm 1.61 \mu\text{g/g}$, $0.81 \pm 0.64 \mu\text{g/g}$, 組織移行率は夫々 2.16 ± 1.06 , 1.49 ± 0.54 であり、組織移行性において CPFX が有意に優れていた。
- 2) 扁桃炎患者からの分離菌 19 株に対する CPFX の MIC 値は $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、MIC 90 は 0.39 であった。
- 3) 扁桃炎に対する CPFX の有効率は 85.7%

であった。

- 4) 副作用は 1 例に嘔気を認めたが、投与継続中に無処置で消失し、臨床特問題になるものではなかった。

以上の結果より CPFX は扁桃炎における β -ラクタム薬無効例や口蓋扁桃摘出術の術後感染予防投与に選択される薬剤になると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 乾健二他: 呼吸器外科領域におけるオフロキサシンおよびシプロキサシンの肺組織内移行に関する検討, 医学と薬学, 1: 159-161, 1991
- 2) 宗永浩他: ニューキノロン剤の 3 剤同時投与による副鼻腔組織の体内動態比較, 補 50: 52, 1991
- 3) 耳鼻咽喉科領域における ciprofloxacin と fosufloxacin の組織内移行に関する検討, 化学療法の領域, 5: 115-119, 1995
- 4) H. Shishido et al.: Pharmacokinetic interaction of ciprofloxacin and tosufloxacin in healthy volunteers, 19th International Congress of Chemotherapy, Montreal, Canada, 1995

連絡先: 日吉正明
 〒747 山口県防府市大崎 77
 山口県立中央病院耳鼻咽喉科