

慢性副鼻腔炎の急性増悪に対するシプロフロキサシン (CPFX) およびセフジニール (CFDN) の有効性と 安全性の検討

井之口 昭 岩元正広 小宮山 荘太郎
九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

竹田和夫 横光 智
済生会福岡総合病院耳鼻咽喉科

増田 孝 平野哲夫 脇園茂樹
浜の町病院耳鼻咽喉科 新日鐵八幡病院耳鼻咽喉科

川口 博 宿久 修
佐世保共済病院耳鼻咽喉科

池田佳充 平 俊明
筑豊労災病院耳鼻咽喉科

Study on the Efficacy and Safety of Ciprofloxacin (CPEX) versus Cefdinir (CFDN) for the Treatment of Acute Exacerbation in Chronic Sinusitis

Akira INOKUCHI, Masahiro IWAMOTO, Sohtaro KOMIYAMA
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kazuo TAKEDA, Satoshi YOKOMITSU
Department of Otorhinolaryngology, Saiseikai Fukuoka Hospital

Takashi MASUDA, Tetsuo HIRANO
Department of Otorhinolaryngology, Hamanomachi Hospital

Shigeki WAKIZONO
Department of Otorhinolaryngology, Nippon Steel Yahata Hospital

Hiroshi KAWAGUCHI, Osamu YADOHISA
Department of Otorhinolaryngology, Sasebo Hospital

Yoshimitsu IKEDA, Toshiaki TAIRA
Department of Otorhinolaryngology, Chikuho Rosai Hospital

We report the interim results of clinical trial on the efficacy and safety of an oral fluoroquinolone, ciprofloxacin (CPFX) compared with an oral third-generation-cephem, cefdinir (CFDN) for the treatment of 25 patients with acute exacerbation in chronic sinusitis.

The following results were obtained,

- 1) In cure rates of subjective and objective symptoms/signs after the treatment, CPFX was higher than CFDN.
- 2) Both in bacteriological and clinical efficacy, CPFX was better than CFDN.
- 3) Adverse reactions of CPFX were observed in 2 cases, both of those were so slight as disappeared immediately after the drug withdrawal.

Finally to evaluate the usefulness of CPFX for the treatment of acute exacerbation in chronic sinusitis, we intend to include more additional cases.

結 言

急性の副鼻腔炎患者に対しては、 β -ラクタム系の経口抗菌薬が第一選択薬の一つとして用いられているが、慢性の副鼻腔炎患者に対しても β -ラクタム系経口抗菌薬が第一選択薬なのかどうかについては、未だ議論の別れる所である。慢性副鼻腔炎の起炎菌としては、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の出現頻度が急性炎症に比して高く、これらの菌にも感受性を有するニューキノロン系の抗菌薬も第一選択になり得る薬剤の一つと考えられる。そこで我々は現在、慢性副鼻腔炎の急性増悪患者にニューキノロン系の抗菌薬であるシプロフロキサシン (CPFX) あるいは第3世代のセフェム系のセフジニール (CFDN) を投与し、両剤の有用性を検討するために臨床比較試験を実施している。今回は、その臨床比較試験の現在までの成績を中間報告する。

対 象 と 方 法

1994年11月より1996年7月までの期間に九州大学医学部附属病院ならびに関連病院の耳鼻咽喉科を受診し、16歳以上で慢性副鼻腔炎の急性増悪と診断され、かつ感染症としての症状および検査所見の明確な患者を対象とし

た。ただし、次の項目のいずれかに該当する患者は除外した。

- 1) キノロン系および β -ラクタム系抗菌薬によるアレルギーまたは副作用の既往のある患者
- 2) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
- 3) 高度な心機能・肝機能・腎機能のいずれかに高度の障害を有する患者
- 4) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある患者
- 5) 重篤な基礎疾患・合併症を有し、薬効評価に不適と考えられる患者
- 6) その他、試験担当医師が不相当と判断した患者

対象患者は、封筒法により無作為にCPFX群およびCFDN群の2群に割付けられた。投与方法は、CPFX群にシプロフロキサシン200mgを1日3回経口投与、CFDN群にセフジニール100mgを1日3回経口投与することとした。投与期間は、両群とも7~14日間とした。

調査観察項目としては、可能な限り投与前・後に自覚症状判定(鼻漏・後鼻漏・鼻閉・疼痛)、他覚症状判定(鼻粘膜発赤・鼻粘膜腫脹・鼻汁量・鼻汁性状・後鼻漏量)、細菌学的検査およびX線検査を実施した。投与前に分離さ

れた細菌に対する CPFX および CFDN の最小発育阻止濃度 (MIC) は、化学療法学会標準法に従って測定した。

自・他覚症状改善度、細菌学的効果および X 線所見改善度は、投与前・後の推移から耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準に準じて判定を行った。臨床効果は、主治医が著効、有効、やや有効、無効のいずれかに評価した。

結 果

症例は全体で 25 例であったが、初診時以降来院しなかった除外症例が 1 例、途中来院しなかった脱落症例が 2 例あり、これらを除く CPFX 群の 11 例、CFDN 群の 11 例を有効性の評価対象とした。

有効性の評価対象とした CPFX 群の 11 例、CFDN 群の 11 例について、各種の背景因子を比較した成績を Table 1 に示した。いずれの項目に関しても両群間に有意差を認めなかった。投与前における分離細菌に関しては、Table 2 に示したように両群間に差を認めなかったが、*P. aeruginosa* が分離された症例は、すべて CFDN 群であった。分離細菌に対する MIC は、Table 3 に示したように CFDN 群の分離菌に対する CPFX および CFDN の MIC が CPFX 群の分離菌に対する MIC に比し高い傾向であったが、両群間に有意差を認めなかった。これらの点から両群はほぼ対等な集団であり、両群の比較が可能であると考えられた。

自・他覚症状の項目別改善度は、Fig. 1, 2 に示したように CPFX 群の症状消失率がほとんどの項目で優れていた。投与前後の副鼻腔 X 線所見のスコア推移 (Fig. 3) については、両群において改善が認められたが、両群間に有意差は認めなかった。

細菌学的効果および主治医の判断で判定した臨床効果は、Table 4, 5 に示したように CPFX 群の方が優れているものの両群間に有意差は認められなかった。

副作用は、CPFX 群に 2 例の副作用 (関節痛

Table 1 Background characteristics of patients

	CPFX	CFDN
患者数	11	11
性別 男	3	4
女	8	7
年齢 (歳)	54.6±18.3	51.0±20.0
重症度		
重症	1	0
中等症	9	8
軽症	1	3
感染部位		
上顎洞	7	3
上顎洞+篩骨洞	3	7
上顎洞+篩骨洞+前頭洞	1	0
篩骨洞	0	1
基礎疾患		
無	9	10
有	2	1
使用期間 (日)	11.0±5.0	12.2±5.0

Table 2 Organisms isolated before treatment

起炎菌		CPFX	CFDN	Statistical analysis
単数菌感染		6	6	N.S.
複数菌感染		5	5	
単数菌感染	<i>S. epidermidis</i>	2	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	1	2	
	α -streptococcus	1	2	
	<i>P. acnes</i>	1	1	
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1	
	<i>C. diversus</i>	1	1	
	<i>H. influenzae</i>	1	1	
複数菌感染	<i>P. mirans</i> + <i>F. necrophorum</i>	1	1	
	<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i>	1	1	
	α -streptococcus + <i>P. mirans</i> + Bacteroides sp.	1	1	
	CNS + <i>S. pneumoniae</i>	1	1	
	CNS + <i>P. acnes</i>	1	1	
	<i>S. epidermidis</i> + <i>P. acnes</i>	1	1	
	CNS + <i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1	
	β -streptococcus + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. oralis</i>	1	1	
	<i>P. acnes</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	1	

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

薬 剤	治療群	MIC (μ g/ml)										合計	Statistical analysis		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			25	50
Ciprofloxacin	CPFX群	4	2	3	6	1	3	1						20	N.S.
	CFDN群	1	1	2	4	4	3	2	1					18	
Cefdinir	CPFX群	7	2	1	3	3	3	1						20	N.S.
	CFDN群	1	1	3	4	1	1	2			2	3		18	

と頭痛 1 例、胃痛 1 例) がみられたが、いずれも軽度で薬剤中止後速やかに消失した。

臨床効果と安全性を勘案して主治医が判定した有用性は、Table 6 に示したように CPFX 群に高かったが、CFDN 群に対して有意差は認め

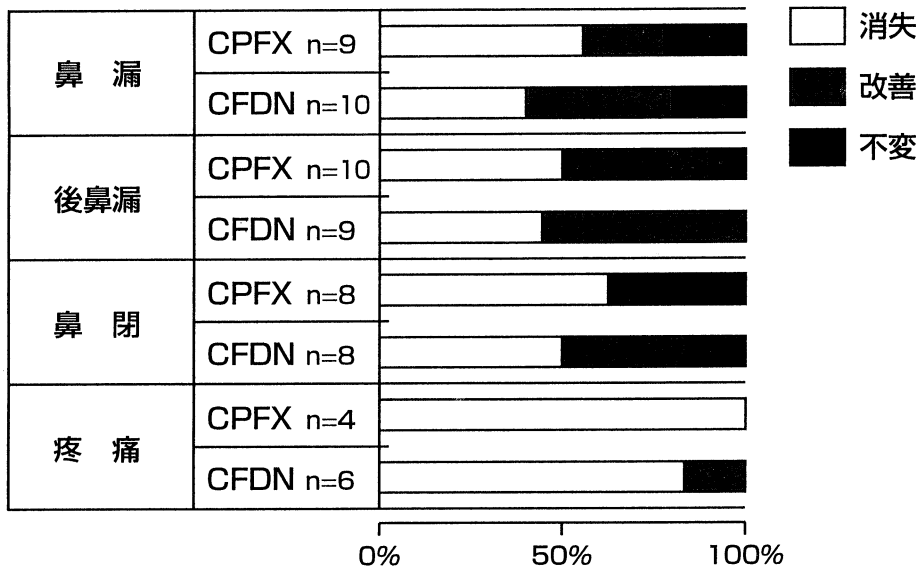


Fig. 1 Clinical response in subjective symptom

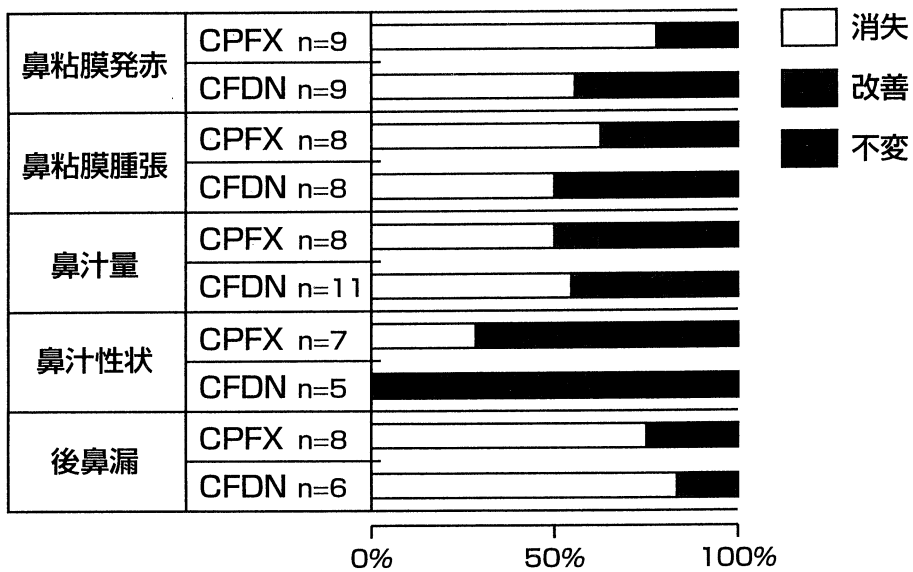


Fig. 2 Clinical response in objective symptom

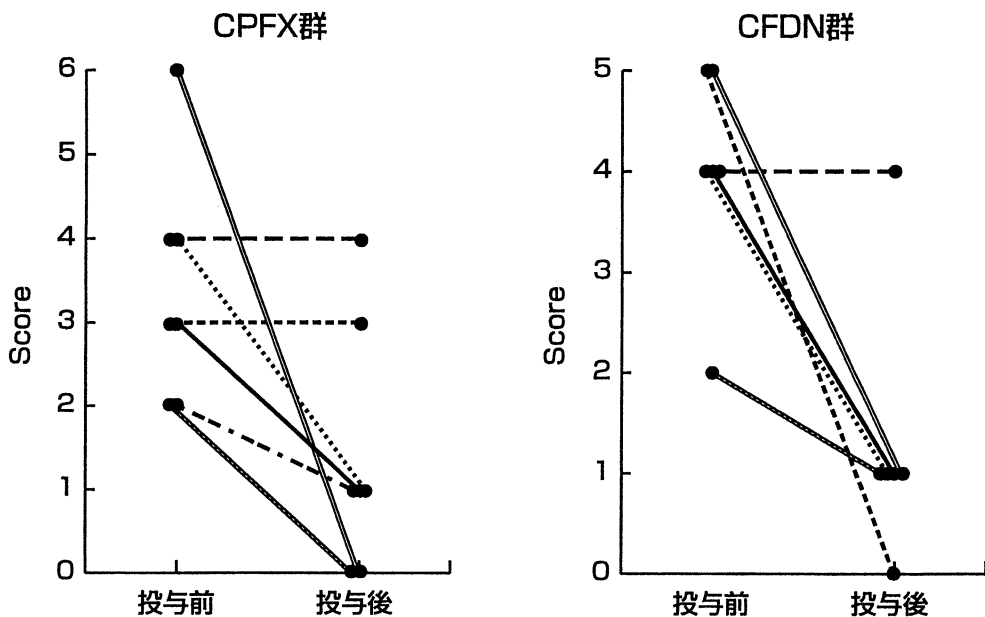


Fig. 3 Changes in the improvement score in X-ray findings after treatment

Table 4 Bacteriological response to the treatment

治療群	症例数	消失	一部消失	菌交代	持続	不明	消失率 (%)	Statistical analysis
CPFIX群	11	2	2	3	1	3	62.5%	N.S.
CFDN群	11		3	3	2	3	37.5%	

Table 6 Utility judged by doctors in charge

治療群	症例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)	Statistical analysis
CPFIX群	11		7	2	2	63.6%	N.S.
CFDN群	11	1	4	6		45.5%	

Table 5 Clinical efficacy judged by doctors in charge

治療群	症例数	極めて有用	有用	やや有用	有用でない	判定不能	有効率 (%)	Statistical analysis
CPFIX群	11	1	7	1	1	1	80.0%	N.S.
CFDN群	11	1	6	4			63.6%	

なかった。

考 察

ニューキノロン系抗菌薬の特徴の一つは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広く抗菌スペクトルを有し、新経口セフェム薬の抗菌スペクトルの範囲外である *P. aeruginosa* にも抗菌作用を持っている点があげられる。慢性副鼻腔炎の急性増悪は、慢性期に検出された菌の反復感染によるものと考えられ、特に急性増悪の患

者からは、*P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) が多く分離される。事実、馬場ら¹⁾による中耳炎・副鼻腔炎臨床分離全国サーベイランスによると、慢性副鼻腔炎患者の上顎洞貯留液から分離された菌の内、*P. aeruginosa* を含む NF-GNR は、21.5% と最も多く分離されている。このサーベイランスで分離された *P. aeruginosa* 87 株に対する CPFX の MIC₉₀ は、0.78μg/ml であり、最も優れた抗菌力を示している。一方、CFDN を含む β-ラクタム系経口抗菌薬の *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は、すべて 100μg/ml 以上であり、抗菌作用を期待できる MIC ではない。また、ニューキノロン系抗菌薬は、組織移行性が良好であり、CPFX の上顎洞粘膜に関する組織移行性については、松本ら³⁾が血清中濃度で 0.89 μg/ml、組織内濃度で 2.20μg/ml、組織移行率 2.73 を示したとしている。この組織内濃度は、前述した *P. aeruginosa* に対する CPFX の MIC₉₀ を十分に上回っている。これらの点から慢性副鼻腔炎の急性増悪期の治療薬として

CPFX は、理に適った薬剤であるといえよう。

今回報告した慢性副鼻腔炎の急性増悪に対する CPFX と CFDN との臨床比較試験の成績は、少数例での検討成績ではあるが、今までのところ細菌学的効果、自・他覚症状の改善度および臨床効果とも、CPFX 治療群の方がすべて優れていた。これは、CFDN 群に *P. aeruginosa* が分離された症例が 3 例あることの影響も考えられるが、今後さらに検討症例数を増やした上で、CPFX の慢性副鼻腔炎の急性増悪期における治療薬の第一選択薬としての可能性を検証していきたい。

参 考 文 献

- 1) 馬場駿吉ほか：中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス第 1 報—中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—, 日耳鼻感染誌, 14: 70-83, 1996
- 2) 馬場駿吉ほか：中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス第 2 報—経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—, 日耳鼻感染誌, 14: 84-98, 1996
- 3) 松本達始ほか：Ciprofloxacin の慢性副鼻腔炎組織内移行の検討, 基礎と臨床, 27: 679, 1993

質 疑 応 答

質問 村田清高 (近畿大)

- ① CPFX と CFDN を並んで今回の検討に用いた理由は何か。
- ② 検出菌の内訳が一般に報告されているものと少し異っているが、対象の偏たりはないか。

質問 新川 敦 (東海大)

- ① 症例の割り付けをどうされたのか。
- ② 急性増悪の定義は 2 週以内とする考えに対し疑問をもっているが、今回の症例の定義はどうであったか。

応答 井之口昭 (九州大)

- ① 特にない。
- ② 症例を増やしてさらに検討したい。

応答 井之口昭 (九州大)

- ① 診療をおえた段階で封筒をあけて投与薬剤を決めた。
- ② 多施設で行ったので 2 週間程度の炎症が続くものを慢性炎症とした。

(連絡先: 井之口昭
〒812 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科)