

耳鼻咽喉科領域感染症に対する LVFX（クラビット®）の有用性の検討 —重症化症例における LVFX の倍量投与の有用性について—

中 島 庸 也

東京歯科大学市川総合病院耳鼻咽喉科

富 谷 義 徳 小 林 毅 矢 部 武

山 口 展 正 森 山 寛

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科

**Investigation of the Usefulness of LVFX against Infections in the Field
of Otorhinolaryngology**

—Usefulness of Doubled dose of LVFX in Severe Cases—

Tsuneya NAKAJIMA

Department of Otorhinolaryngology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental college

Yoshinori TOMIYA, Takeshi KOBAYASHI, Takeshi YABE

Nobumasa YAMAGUCHI, Hiroshi MORIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine

Clinical efficacy of a doubled dose administration of LVFX to patients with aggravated otorhinolaryngological infections was investigated. Twenty-eight (28) patients diagnosed with aggravated otorhinolaryngological infections were administered LVFX at a dose of 600 mg for 3 days or longer and less than 14 days, during the period from October 1994 to September 1995. Among the 28 patients, clinical efficacy was evaluated for 20 who met the diagnostic criteria for severe cases. They consisted of 17 males and 3 females, and the details were 4 cases of otitis media (acute 1 case, chronic 3 cases), 8 cases of sinusitis (acute: 2 cases, chronic: 6 cases) and 8 cases of tonsillitis. Bacteriological examinations were performed for 15 patients, and 7 were evaluated as 'eliminated', 1 as 'unchanged' and 7 as 'unknown', and there were no patients diagnosed with bacterial re-infection.

X-ray examinations were performed for the 7 patients with sinusitis, and 1 patient (14%) was evaluated as 'markedly improved', 2 (29%) as 'improved', 1 (14%) as 'slightly improved' and 3 (43%) as 'unchanged' and there were no patients experiencing aggravation. The improvement rates by diseases were 100% for otitis media (both acute and chronic), 50% for sinusitis (acute. 100%, chronic. 33%) and 87.5% for tonsillitis. Global improvement ratings were 'markedly effective' in 7 patients (35%), 'effective' in 8 (40%), 'slightly effective' in 3 (15%) and 'not effective' in 2 (10%). Adverse effects were reported in 2 (7%) out of the 28 cases investigated following administration of 600 mg/day LVFX. In both of these cases the adverse effect was diarrhea and improved without symptomatic treatment. The administration was discontinued in one case but continued in the other. From these results, it was considered that a large dose of LVFX is an extremely useful therapy for severe cases of otorthinolaryngological infection or those which do not respond to other drugs, if only the high incidence of adverse effects is taken into consideration in selecting subjects.

I はじめに

耳鼻咽喉科領域の感染症においても他領域と同様に、新しい抗生剤の発達にもかかわらず、依然として難治化、重症化する症例が散見される。一方、日常診療で頻繁に使用される代表的な抗生剤である LVFX は OFLX の光学異性体 1 体の化学構造を有するニューキノロン剤であり、耳鼻咽喉科領域感染症の代表的な起因菌である *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* 等に対しては、常用量でも優れた臨床効果が報告されている。^{1,2)} 今回、耳鼻咽喉科領域において、より重症化していると考えられる症例に対して LVFX の倍量投与による臨床効果を検討したので報告する。

II 対象および方法

平成 6 年 10 月から平成 7 年 9 月までの耳鼻咽喉科領域感染症で重症化していると判定された 28 例の内、重症化症例の診断基準 (Table 1: 自覚症状, 他覚所見の総有症項目において 2/3 以上の項目で (+++) を呈する症例) を満

たす 20 例, 男性 17 例, 女性 3 例を対象症例とした (Table 2)。

投与方法は LVFX 600mg/日で, 3 日間以上 14 日間以内の投与を原則とした。

治療効果に影響すると思われる併用薬は可能な限り使用しないこととし, やむを得ない場合 (鎮痛薬等) は頓服にするなど配慮することとした。細菌学的検査は可能な限り施行し, また副鼻腔炎においては, 可能な限り治療前後でレ線検査を施行した。副作用は LVFX 600mg/日を投与した 28 例にて検討し, 出現した場合は詳細を記載することとした。

III 結 果

疾患の内訳は中耳炎 4 例 (急性 1 例, 慢性 3 例) (Table 3), 副鼻腔炎 8 例 (急性 2 例, 慢性 6 例) (Table 4), 扁桃炎 8 例 (Table 5) であり咽喉頭炎症例は得られなかった。細菌学的検査は 15 例に施行し, 消失 7 例, 不変 1 例, 菌交代無し, 不明 7 例であり (Table 6), レ線学的検査は副鼻腔炎 7 例に施行し, 著明改善 1 例 (14%), 改善 2 例 (29%), やや改善 1 例 (14%), 不変 3 例 (43%), 悪化は無しであった

(Table 7). 各疾患別の改善度 (Table 3 - 5, 8) を見ると, 中耳炎 100% (急性, 慢性共に),

Table 1 Diagnostic Criteria for intractable Cases

自・他覚症状の有症項目の 2/3 以上の項目で
 †††である症例とする

疾患名	自・他覚症状の有症項目
副鼻腔炎	鼻閉、鼻汁量、鼻漏性状、頭痛、頭重など
中耳炎	鼻漏、耳痛、耳閉塞感など
扁桃炎	嚥下痛、咽頭痛、膿栓、腫大 (発赤)、発熱、頸部リンパ節、腫脹など

Table 2 Background of Patients

		中耳炎	副鼻腔炎	扁桃炎	計
		4	8	8	20
性別	男	3	7	7	17
	女	1	1	1	3
年齢	20~29	1	2	5	8
	30~39	0	1	1	2
	40~49	1	3	0	4
	50~59	2	2	2	6
病期	急性	1	2	7	10
	慢性	3	6	1	10
内服期間 (日)	3~7	2	3	7	12
	8~14	2	5	1	8
合併症		1	4	0	5
既往歴		1	3	1	5
直前の治療		0	4	1	5

(平成 6 年 10 月~平成 7 年 9 月)

副鼻腔炎 50% (急性 100%, 慢性 33%), 扁桃炎 87.5%であった. 全般改善度は著効 7 例 (35%), 有効 8 例 (40%), やや有効 3 例 (15%), 無効 2 例 (10%)であり (Table 8), 有用性は極めて有用 5 例 (25%), 有用 10 例 (50%), やや有用 3 例 (15%), どちらともいえないは無し, 有用性無し 2 例 (10%)という結果であった (Table 9). 副作用は LVFX600mg/日を投与した 28 例で検討すると 2 例 (7%) に認められ, 共に下痢であったが特別な処置を施行することなく症状は改善し, 1 例は内服中止で他例は継続した.

IV 考 察

各疾患別の改善度 (Table 3 - 5, 8) を見ると, 中耳炎において石井等³⁾ は LVFX300mg を主体に 74% (急性 91.4%, 慢性で 68.7%) の改善率を報告している. 副鼻腔炎では, 馬場等⁴⁾ が LVFX300mg を主体に 68 例で 76.5% (急性 80.6%, 慢性 73%) の改善率, また著者は LVFX600mg を慢性副鼻腔炎のみの 7 例に投与した検討で 57%の改善率を得ている.⁵⁾ 今回の症例では慢性の場合 6 例中 2 例の改善のみであり, やや有効の 2 例は鼻閉, 鼻漏性状の改善が得られず, 2 例の無効例のうち 1 例は膿嚢腫で, もう 1 例と共に 2 週間の内服にても何ら症状の改善が得られなかった. 対象症例が重症であったため改善率が低かったとも考えられるが, 今後症例数を増やし, さらに検討が必要と

Table 3 Otitis media

	病期	内服期間 (日)	耳閉感	耳痛	発赤	膨隆腫脹	分泌液		開口障害	改善度	細菌	有用度	副作用
							量	性状					
1	慢性	8	前	†††	†††	†††	†††	††	††	有効	不変 P.aeruginos	有用	—
			後	+	-	+	-	+	+				
2	慢性	7	前	†††	+	†††	-	†††	††	有効	消失 S.aureus	極めて有用	—
			後	-	-	-	-	-	-				
3	急性	9	前	†††	†††	†††	†††	-	-	有効	/	有用	—
			後	+	-	-	-	-	-				
4	慢性	6	前	†††	†††	†††	-	†††	††	有効	不明 Candida.sp	極めて有用	—
			後	-	-	-	-	-	-				

Table 4 Sinusitis

病期	内服期間(日)		臭覚異常	後鼻漏	鼻閉	鼻漏		頭重	頭痛	鼻茸	改善度	し線効果	細菌効果	有用度	副作用
						量	性状								
1 急性	7	前			+++	++	+++	+++	+++	(+) 有効	改善	不明	有用	-	
		後			-	+	+	+	-						
2 慢性	14	前			+++	+		+++		(-) 有効	不変	不明	有用	-	
		後			+	-		+							
3 慢性	14	前	++		+++	+++	+++			(+) やや有効	やや改善	不明	やや有用	-	
		後	++		+++	++	++								
4 急性	6	前				+	+++	+++		(-) 善効	善効	不明	極めて有用	-	
		後				-	-	-							
5 慢性	7	前		+++		++	+++			(-) やや有効	消失	H. influenzae	やや有用	-	
		後		+		+	++								
6 慢性	14	前	+++		+++	+++				(+) 無効	不変	不明	有用性なし	-	
		後	+++		+++	+++									
7 慢性 Pyocelle	14 (7+7)	前			+++	+	+++			Pyocelle	無効	不変	有用性なし	-	
		後			+++	+	+++								
8 慢性	14	前	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	(+) 有効	改善	不明	有用	(+) 下痢	
		後	+	+	+	+	+	-	-						

Table 5 Tonsillitis

病期	内服期間(日)		嚥下痛	咽頭痛	膿栓	腫大(発赤)	頸部リンパ節の腫脹	膿栓	改善度	細菌効果	有用度	副作用
1 急性	11	前	+++	+++	+	+++	-	前後 (+)→(-)	有効	消失 S.galactiae	有用	(-)
		後	-	-	-	-	-					
2 急性	5	前	+++	+++	++	+++	前後 (+)→(-)	善効	消失 S.aureus	有用	(-)	
		後	-	-	-	+						-
3 慢性	5	前	+++	+++	++	+++	++	(+)→(-)	善効	消失 常在菌	有用	(-)
		後	+	+	-	+	+					
4 急性	4	前	+++	+++	+++	+++	-	(+)→(-)	有効	消失	有用	(-)
		後	-	-	-	+	-					
5 急性	6	前	+++	+++	+++	+++	-	(+)→(-)	有効	消失 A群 S.haemolyticus	有用	(-)
		後	-	-	-	+	-					
6 急性	5	前	+++	+++	+++	+++	-	(+)→(+)	やや有効	消失	やや有用	(-)
		後	++	++	+	+	-					
7 急性	4	前	+++	+++	+++	+++	-	(+)→(-)	善効	消失 S. Viridens	極めて有用	(-)
		後	+	+	-	-	-					
8 急性	8	前	+++	+++	++	+++	前後 (+)→(-)	善効	消失	極めて有用	(-)	
		後	-	-	-	-						-

Table 6 Bacteriological Effects(15 cases)

	中耳炎	副鼻腔炎	扁桃炎	計
消失	1	1	5	7
不変	1	0	0	1
菌交代	0	0	0	0
不明	1	6	0	7
症例数	3	7	5	15

Table 7 Efficacy in radiological examination

副鼻腔炎 (7例)			
	急性 (2)	慢性 (5)	計
善効	1	0	1
改善	1	1	2
やや改善	0	1	1
不変	0	3	3
悪化	0	0	0
症例数	2	5	7
改善率	100%	20%	43%

Table 8 Clinical efficacy

	中耳炎	副鼻腔炎	扁桃炎	計
善効	2	1	4	7
有効	2	3	3	8
やや有効	0	2	1	3
無効	0	2	0	2
有効率	100%	50%	87.5%	75%

Table 9 Usefulness

	中耳炎	副鼻腔炎	扁桃炎	計
極めて有用	2	1	2	5
有用	2	3	5	10
やや有用	0	2	1	3
どちらともいえない	0	0	0	0
有用性なし	0	2	0	2
判定不能	0	0	0	0
有用性	100%	50%	87.5%	75%

思われる。一方、レ線学的検索を7例の副鼻腔炎症例で行った(Table 7)。2例の急性症例では著効1例、改善1例であった。5例の慢性症例は改善1例、やや改善1例、不変3例、悪化

無しで、全体で43%の改善率であった。前記報告者の馬場⁴⁾ではレ線60% (副鼻腔炎全体)、著者⁵⁾では29% (慢性副鼻腔炎のみ)であった。急性副鼻腔炎の症例数が多く含まれるとレ線学的改善率が高くなると考えられる。扁桃炎では大山等⁶⁾はLVFX300mgを主体とした60例の検討で91.7%改善率を報告している。今回は重傷例としての検討だが、ほぼ同等の改善率を得られたと考えられる。

細菌学的効果は中耳炎においてS.aureusは消失(1例)、P.aeruginosaは不変(1例)、不明(1例)はCandida.spが検出された症例である。副鼻腔炎では菌検査を7例に行い、1例はH.influenzaeで消失、不明は6例であった。これは7例中5例(このうち3例は他剤の前投与がなされていた)において投与前の菌が検出されず不明の症例が増えてしまった。扁桃炎は8例中5例に加療前の菌検査が施行され、加療後すべて膿栓が消失したので細菌学的効果は消失と判定された。

副作用は2例に下痢を認め、LVFX600mg/日を内服した28例で考えると7%の出現率であった。1例は慢性副鼻腔炎症例で併用薬としてカルボシステインとテプレノンと共に内服後12日目に出現するが、症状は軽度で特別な処置もなく翌日消失し、内服は継続された。もう1例は急性扁桃炎症例で併用薬は無く、内服後4日目に中等度の下痢として発現したが内服中止にて特別な処置をせずに4日目で軽快した。尚、疾患自体はこの時点で改善していた。他報告^{3,4,6)}のLVFX300mgを主体とする検討では2.8—5.8%の副作用出現率であり、600mgでは7%とやや出現率が高くなる可能性が推察された。

以上より、LVFXの大量投与は副作用の出現が高くなる点を念頭において症例を選べば、重傷例や他剤で無効な症例に対して非常に有効な治療法と考えられる。

参 考 文 献

1) 藤元輝男, 三橋 進: 新規キノロン系抗菌剤 levof

- loxacin(DR-3355)に関する細菌学的評価. Chemotherapy 40(S-3):1-13,1992
- 2)西野武志, 田中真由美, 青野優子, 他: 合成化学療法剤 levofloxacin の in vitro および in vivo 抗菌力. Chemotherapy 40(S-3):36-50,1992
- 3)石井哲夫, 高山幹子, 他: Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験. Chemotherapy 40(S-3):334-351,1992
- 4)馬場駿吉, 宮本直哉, 他: Levofloxacin の副鼻腔炎に対する一般臨床試験. Chemotherapy 40(S-3):365-377,1992
- 5)中島庸也: 副鼻腔炎に対する抗菌剤療法 —ニューキノン大量投与療法とニューキノロンとマクロライド[®] 併用療法—. 耳展 39(S-1):70-75,1996
- 6)大山 勝, 昇 卓夫, 島 哲也, 他: Levofloxacin の扁桃炎, 咽喉頭炎および唾液腺に対する有用性検討. Chemotherapy 40(S-3):352-364,1992

質 疑 応 答

質問 市川銀一郎 (順天堂大)

耳鼻科領域の感染症のうち何%が重症例と考えられますか.

応答 中島庸也 (東歯大市川総合病院)

重症例の割合としては, 明確なデータではありませんが, 印象では10%以下と思われます.

質問 鈴木賢二 (名市大)

血中濃度, 組織内濃度につき検査されていたらおしえて下さい.

応答 中島庸也 (東歯大市川総合病院)

当教室富谷によれば, LVFX200mg内服にて血清中濃度 1.73mg/ml (平均) 副鼻腔粘膜内濃度は 2.40mg/ml平均という結果を得ている.

連絡先: 中島庸也

〒105-0003 東京都港区西新橋3-25-8

東京歯科大学市川総合病院

耳鼻咽喉科