

耳鼻咽喉科におけるガレノキサシン (GRNX) の有用性について

藤澤利行 中島真幸 鳴戸理佐 鈴木賢二

藤田保健衛生大学第2教育病院耳鼻咽喉科教室

The Validity of Garenoxacin (GRNX) in Otorhinolaryngology

Toshiyuki FUJISAWA, Mayuki NAKASHIMA, Risa NARUTO, Kenji SUZUKI

The Department of Otorhinolaryngology, Fujita Health University The Second Hospital

Recently, PRSP (Penicillin resistant Streptococcus pneumoniae) and BLNAR (β lactamase negative ampicillin resistant) which is a drug tolerance bacillus are on the increase. And, the infection disease which is entailed and which is hard to be cured is on the increase, too. The choice of anti-bacterial medicine is necessary for that treatment in consideration of the resistant strain. The way of giving it according to PK/PD is important again, too.

This year, GRNX became possible it used. The blood concentration and an organization of GRNX switchover are very high. GRNX is the medicine which an otorhinolaryngology infection disease will be able to be expected from now on, too. So, it is reported about the clinical effect of GRNX in the otorhinolaryngology infection disease this time.

はじめに

近年、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌) や BLNAR (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ桿菌) の増加に伴い¹⁾, 治療に難渋する症例や再発, 再燃症例が増加している。治療には耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が必要であり, またその投与にはPK/PDに基づいた投与方法が必要である。今年, 本邦においてニューキノロン系抗菌薬であるガレノキサシン (GRNX) が使用可能となった。本来ニューキノロン系抗菌薬はPK/PDの概念ではAUC/MICによりその効果が左右されるといわれており²⁾, また耐性誘導しにくい濃度としてMPCを十分に超える濃度が必要とされている。GRNXはPK/PDの概念からも高い血中濃度と組織移行性がいわれており, 今後の難渋する感染症に効果が期待

できる薬剤である。そこで今回, GRNXの耳鼻咽喉科感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

対 象

副鼻腔炎, 咽頭炎・咽喉頭炎, 扁桃炎・扁桃周囲炎ならびに急性中耳炎・慢性中耳炎の急性増悪の成人例

方 法

オープンラベル試験にて行った。投与量は1日1回400mgとし, 投与期間は副鼻腔炎等が10日間, 中耳炎は7日間で行った。

評価時期として, 投与終了時とともに早期治療を判定する為に投与3日後, 再発・再感染を検討するために投与終了7日後の評価も併せて行った。

各対象疾患に対し、評価日に細菌検査を施行し、細菌学的効果、感受性試験について検討した。

臨床効果については、評価日に自他覚所見について評価を行い、副鼻腔炎についてはレントゲン所見による評価も行った。

結 果

1. 臨床効果

対象疾患のGRNXの臨床効果をTable 1 に示す。

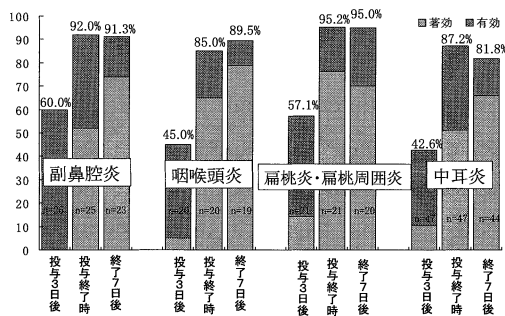


Fig. 1 The clinical effect of GRNX

副鼻腔に対する臨床効果はGRNX投与3日後に60%が有効であり、投与終了時（10日後）では92%に改善（著効+有効）を認めた。咽喉頭炎では投与3日後では45%、投与終了時には85%に改善を認めた。扁桃炎・扁桃周囲炎では投与3日後に57.1%の改善を認め、投与終了時には95.2%が有効であった。中耳炎では投与3日後には42.6%が有効であり、投与終了時（7日後）では87.2%が有効であり、高い有効率を示した。いずれの疾患も約9割が有効を示し、投与終了後1週間経っても再燃等は認めなかった。

2. 細菌別臨床効果

各対象疾患から得られた分離株ごとのGRNX効果を検討した（Table 1）。

単独菌感染の合計は79例でそのうち有効+著効を示したものは71例（89.9%）であった。その内訳はグラム陽性菌では*S.aureus*の有効率は23例中20例で87.0%であった。*S.pneumoniae*では16例

Table 1 The clinical effect of every bacteria

菌種	例数	有効率
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	20 / 23 (87.0%)
	<i>S. pneumoniae</i>	15 / 16 (93.8%)
	PISP	2 / 2 (100%)
	PRSP	2 / 3 (66.7%)
グラム陽性菌小計	46 / 51 (90.2%)	
グラム陰性菌	<i>M.(B)catarrhalis</i>	6 / 7 (85.7%)
	<i>H. influenzae</i>	11 / 11 (100%)
	BLNAR	9 / 9 (100%)
グラム陰性菌小計	25 / 27 (92.6%)	
単独菌感染合計	71 / 79 (89.9%)	
複数菌感染合計	21 / 23 (91.3%)	

中15例が有効で耐性菌ではPISPは2例中2例が有効で、PRSPは3例中2例が有効であった。

グラム陰性菌では*M.catarrhalis*は7例中6例が有効であり、*H.influenzae*では11例中11例が有効であった。耐性株であるBLNARは9例みられ、9例すべてが有効であった。複数菌感染症例は23例あり、うち21例が有効であった。この結果からも耐性株に対しても高い有効率を示した。

3. 各分離株におけるGRNXのMIC

① *S.pneumoniae*

今回の検討より得られた*S.pneumoniae*の内訳はPSSPが12株、PISPは3株、PRSPは5株であった。GRNXと他のキノロン系薬剤との比較をTable 2に示す。MIC rangeは $\leq 0.025 \sim 0.1$ であり、他のキノロンと比較して良好なMICを示した。

Table 2 MIC of *S.Pneumoniae*

	MIC range	MIC ₉₀
GRNX	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.05
LVFX	0.78 ~ 1.56	1.56
CPFX	0.78 ~ 1.56	1.56
TFLX	0.1 ~ 0.2	0.2

PSSP : 12株
PISP : 3株
PRSP : 5株

② *H.influenzae*

今回の検討より得られた*H.influenzae*の内訳は

BLANSが6株, BLNARは14株であり, 他のキノロン系薬剤との比較をTable 3に示す. MIC rangeは $\leq 0.025 \sim 0.1$ であり, 他のキノロンと同等に良好なMICを示した.

Table 3 MIC of *H.influenzae*

	MIC range	MIC ₉₀
GRNX	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025
LVFX	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025
CPFV	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025
TFLX	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025

BLNAR: 14株
BLNAS: 6株

③ *M.catarrhalis*

*M.catarrhalis*のGRNXのMIC rangeはMIC rangeは ≤ 0.025 であり, 他のキノロン系薬剤と比較して同等に良好なMICを示した. (Table 4)

Table 4 MIC of *M.(B)catarrhalis*

	MIC range	MIC ₉₀
GRNX	≤ 0.025	≤ 0.025
LVFX	0.05	0.05
CPFV	$\leq 0.025 \sim 0.05$	0.05
TFLX	≤ 0.025	≤ 0.025

4. 細菌学的効果

今回の臨床検討にて投与開始時と投与終了時, 投与終了7日後に細菌検査を行い, 細菌消長について検討を行った. その結果をFig. 2に示す.

*S.aureus*では90%以上が菌消失を示し, MRSAは3株であったが2株が消失を認めた. *S.pneumoniae*においては100%の菌消失率を示し, 耐性株であるPISP, PRSPにおいても100%の結果が得られた. *M.catarrhalis*においても100%の菌消失率を示し, *H.influenzae*の耐性株であるBLNARにおいても100%の菌消失率を示した.

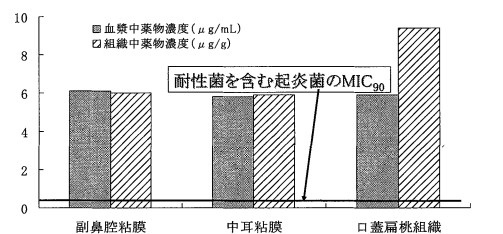
菌の消失率

	投与終了時		投与終了7日後	
<i>S. aureus</i>	32 / 34	(94%)	27 / 29	(93%)
MRSA	2 / 3	(67%)	2 / 3	(67%)
<i>S. pneumoniae</i>	20 / 20	(100%)	19 / 19	(100%)
PISP	3 / 3	(100%)	2 / 2	(100%)
PRSP	5 / 5	(100%)	5 / 5	(100%)
<i>M.(B)catarrhalis</i>	14 / 14	(100%)	12 / 12	(100%)
BLNAR	14 / 14	(100%)	14 / 14	(100%)
合計	131 / 134	(98%)	121 / 124	(98%)

Fig. 2 The effect of GRNX in bacteriology

5. 基礎的検討 - 組織移行性 -

GRNX400mg単回投与で2.5~3.5時間後の各組織中濃度と血漿中濃度につき検討した. 結果をFig. 3に示す.



GRNX400mg 単回, 投与後2.5~3.5時間※) 濃度比=組織中GRNX濃度 / 血漿中GRNX濃度
耐性菌を含む起炎菌のMIC₉₀: 0.20 μg/mg; MPC₉₀: 0.5 μg/mL

Fig. 3 The switchover to the organization of GRNX

すべての組織において組織中濃度は約6~9 μg/mLであり, 血中濃度を上回る良好な移行性を示した.

組織中濃度はPRSP等の耐性菌を含む耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌のMIC₉₀値0.2, 及びMPC_{0.5}を上回るものであり, その効果は高いことと耐性誘導しにくいことが示唆された.

6. 安全性

今回, 臨床検討を行った症例での副作用発現頻度は, 中耳炎50例, 副鼻腔炎, 扁桃炎, 咽喉頭炎の71例の中で, 消化器症状は約1.4~2.8%の出現頻度であり, 発疹が1.4%であり, 全症例中副作用発現頻度は21/121例 (17.4%) であった. そ

の頻度は他のキノロン系薬剤とほぼ同等の発現頻度であった。

臨床検査値の異常変動はALTまたはASTの上昇がみられた症例は1～2例であり、血糖値低下が6～7%でみられたが、その因果関係は全て否定された。QT延長はみられなかった。

考 察

近年、耐性菌の増加に伴い、抗菌薬の有効な使用方法の理念のひとつとしてPK/PD理論に基づいた投与方法が普及しつつある。ニューキノロン系薬剤では特に検討されることが多く、PK/PDの理論から単回高用量投与の可能な薬剤が発売され、レスリラトリーキノロンとして使用可能となった。2007年10月に発売されたGRNXはレスピラトリーキノロンの1つとして耳鼻咽喉科感染症にもその有効性が期待された薬剤である。本検討においてその効果が証明された。キノロン系薬剤はPK/PD理論ではAUC/MICにより効果が左右されGRNXは高いCmaxと高いAUCが証明されており、耐性菌のMICをはるかに上回る血中・組織濃度を示した。MICだけではなくMPCも上回っており、使用に伴う耐性菌の誘導がしにくいことが示唆された。

しかしながら使用に伴いMICは徐々に悪化していくことは他の薬剤をみても予測され、GRNXをすべての感染症の第一選択薬とするのは推奨されない。耳鼻咽喉科領域の各感染症においてGRNXの位置づけとして、中等症以上の感染症、糖尿病や免疫機能低下の症例や高齢者などの合併症例に対してはGRNXも選択の一つと考える。

ま と め

- 1) 耳鼻咽喉科領域感染症に対して、GRNXは高い有効率を示した。
- 2) 耐性菌 (PISP, PRSP, BLNARなど) に対しても高い菌消失率を示した。
- 3) 良好な組織移行性がみられた。

参 考 文 献

- 1) 西村忠郎, 鈴木賢二, 他: 第3回全国感染症サーベランス, 日耳鼻感染症研究会22巻: 12-23, 2004
- 2) 二木芳人, 村上要一, 松島敏春: Levofloxacinの呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的検討, 日化疫会誌, 第50巻第7号: 422-428, 2002

連絡先: 藤澤 利行

〒454-8509

愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学第2教育病院 耳鼻咽喉科教室

TEL 052-323-5647 FAX 052-331-6843