

急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪に対する ガレノキサシンの有用性—ハンセル染色を用いた 早期治療効果判定

藤川 太郎^{1),4)} 前原 浩史²⁾ 石原 明子¹⁾

小野 恵美³⁾ 喜多村 健⁴⁾

1) 中野総合病院耳鼻咽喉科

2) 新小岩ゆり医院

3) 中野総合病院臨床検査科

4) 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

The Early Clinical Effect of Garenoxacin in Patients with Sinusitis

Taro FUJIKAWA^{1),4)}, Hirofumi MAEHARA²⁾, Akiko ISHIHARA¹⁾,
Emi ONO³⁾, Ken KITAMURA⁴⁾

1) Department of Otolaryngology, Nakano General Hospital

2) Yuri Clinic

3) Clinical Laboratory, Nakano General Hospital

4) Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University

We aimed to assess the early efficiency of Garenoxacin (GRNX) in patients with sinusitis. For this purpose, 21 patients (17 acute sinusitis and 4 chronic sinusitis) were treated with GRNX 400mg per day for one week. And their clinical outcome was investigated based on subjective and objective findings, radiological examination, bacteriological examination and the number of neutrophils in the nasal smear by use of Hansel stain during the 2-week-treatment.

Subjective findings sufficiently improved after one week, while all clinical findings significantly improved two weeks after the treatment of GRNX in patients with acute sinusitis. No obvious side effect was recognized. All isolated bacterium including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* were completely eradicated at one week. The number of neutrophils significantly decreased and it was correlated with total clinical efficacy. On the other hand, there was no sufficient correlation between radiological findings and total clinical efficacy.

背景と目的

ガレノキサシン（以下 GRNX）は新しい構造をもつキノロン薬で、耳鼻咽喉科領域の主要起炎菌に適した抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を持つのが特徴である¹⁾。今回我々は、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪に対する GRNX の早期治療効果を検討した。またハンセル染色を用いて鼻汁好中球数の定量を行い、臨床症状の改善と鼻汁好中球数の変化を比較検討した。

対象と方法

2008年1月から6月に当科を受診した16歳以上の急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎急性増悪の患者を対象に、GRNX 400 mgを1週間投与し、以下の項目について2週間後まで観察を行った (Fig.1)。アレルギー性鼻炎合併例は除外し、解熱鎮痛薬は頓用のみ可とした。

A. 臨床症状の評価

副鼻腔炎における抗菌薬の効果判定基準²⁾を参考にして、自覚症状（鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛）および他覚所見（鼻粘膜の発赤、腫脹、鼻汁量、鼻汁の性状、後鼻漏の量）を初診時、1週間後、2週間後に観察し、各症状・所見の程度を4段階で配点（スコア化）して、GRNX投与前後のスコアの変化から自覚症状・他覚所見の改善度を評価した。またスコアの変化を Wilcoxon 符号付順位検定で統計学的に検討した。単純 X 線検査（上顎洞、篩骨洞）は顔面正位法と Waters 法で初診

	初診	再診 (1週間後)	再々診 (2週間後)
薬剤の投与	GRNX 400mg		
	リゾチム塩酸塩150mg、カルボシステイン1500mg		
自覚症状	●	●	●
他覚所見	●	●	●
単純 X 線検査	●		●
細菌検査	●	●	
鼻汁好中球定量	●	●	

Fig.1 Protocol. GRNX (400mg per day) were orally taken for seven days. Patients were observed for two weeks. ● indicates when these observations were done.

Table1 The number of neutrophils in the nasal smear was estimated in this grading scale.

スコア	鼻汁好中球数
5	好中球の塊(100倍率で群在)
4	3と5の間(100倍率で集団あり)
3	視野にまばらに散在(100倍率で全視野をざっと見て散在性に目につく程度)
2	視野に10個以下(400倍率で探してやっとみつける程度)
1	なし

時と2週間後に撮影し、陰影の程度を4段階でスコア化した。細菌学的検査は初診時と1週間後に実施し、中鼻道から内視鏡下に鼻汁を採取した³⁾。

総合臨床効果については、前述の効果判定基準²⁾に従い、症状・所見の改善度から「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。X線所見の改善度は「消失」、「改善」、「不変」の3段階で判定した。

B. 鼻汁好中球数の定量

初診時と1週間後に鼻汁スマアを作成しハンセル液で染色後、好中球と好酸球を鏡検した。鼻汁好中球数の定量には、奥田のアレルギー性鼻炎の鼻汁好酸球数の程度判定法⁴⁾を適用し、5段階でスコア化した (Table 1)。スコア2以下を正常とし、鼻汁好中球数の変化を「正常化」、「減少」、「不変」の3段階で判定した。また Wilcoxon 符号付順位検定でスコアの変化を統計学的に検討した。

結果

対象症例30例のうち有効性解析・安全性解析の対象となったのは21例であった。内訳は急性副鼻腔炎が17例、慢性副鼻腔炎急性増悪が4例

Table2 Background of patients.

		全症例	急性副鼻腔炎	慢性副鼻腔炎 急性増悪
		n=21	n=17	n=4
性別	男	15	12	3
	女	6	5	1
年齢(歳)	平均	39.9±16.3	41.1±16.7	34.5±15.3
	Max-Min	79-21	79-22	51-21
重症度 (主治医判定)	軽症	5	3	2
	中等症	13	12	1
	重症	3	2	1
鼻中好中球 数スコア	5	8	8	
	4	5	4	1
	3	7	5	2
	2	1	1	

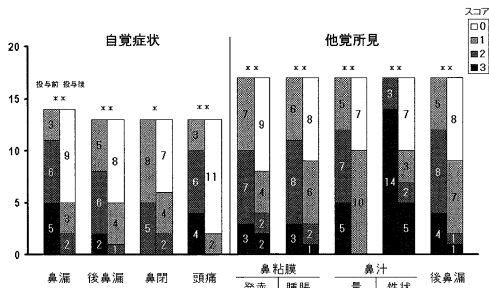


Fig.2 Clinical efficacy of GRNX against acute sinusitis. **p<0.001, *p<0.01

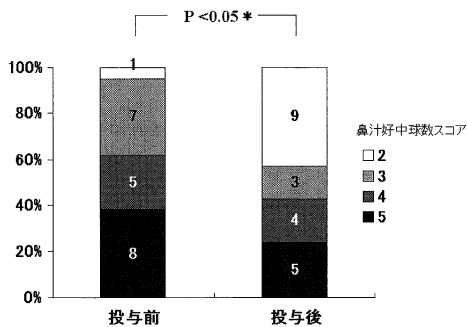


Fig.3 Grading of the emigrated neutrophils in the nasal discharge of sinusitis patients were significantly decreased.

であった (Table 2)。

急性副鼻腔炎患者の自覚症状・他覚所見は、投与2週間後までに全ての観察項目で有意な改善が認められた (Fig.2)。特に頭痛は100%、鼻漏・後鼻漏は70%以上の患者で、1週間後に自覚症状の改善がみられた。慢性副鼻腔炎患者においても、各症状・所見で良好な改善がみられた (データは示さず)。なおGRNX投与に伴う明らかな副作用は認められなかった。

細菌学的検査で検出された細菌のうち、起炎菌と考えられたのは6種10株であった。その内訳はモラクセラ・カタラーリス3株、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 2株、溶連菌2株 (C群, F群)、インフルエンザ菌1株、黄色ブドウ球菌1株、肺炎桿菌1株であった。これらはすべて1週間後に消失した。

ハンセル染色による鼻汁好中球数の検討では、GRNX投与前後で好中球の有意な減少を認めた

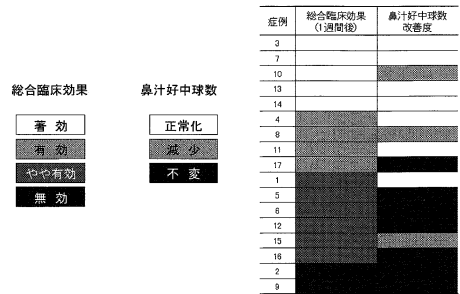


Fig.4 Correlation between the clinical efficacy and grading of neutrophils in the nasal discharge of acute sinusitis at one week after treatment initiation.

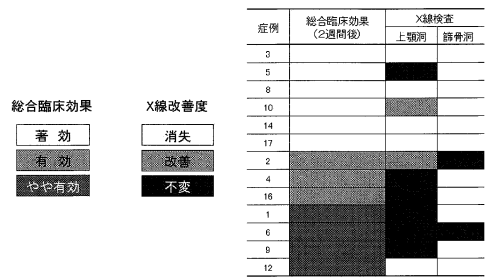


Fig.5 Correlation between the clinical efficacy and radiological findings of acute sinusitis at two weeks after treatment initiation.

(Fig.3)。また慢性副鼻腔炎患者2例で鼻汁好酸球の増多を認めたが、急性副鼻腔炎で好酸球増多を認めたものはなかった。

急性副鼻腔炎患者の1週間後の総合臨床効果と鼻汁好中球数の変化を比較すると、臨床効果が「有効」以上の症例9例のうち6例で好中球数が正常化し、両者に高い相関がみられた (Fig.4)。一方、2週間後の総合臨床効果と単純X線所見の改善度の比較では、臨床効果が「有効」以上の9例中5例で、上顎洞陰影の残存がみられた。また篩骨洞陰影の改善度は臨床症状の改善度に比べて過大評価される傾向がみられ、相関性は低かった (Fig.5)。

考 察

GRNXは強い抗菌活性と良好な組織移行性を有することから、耳鼻咽喉科感染症に対し非常に有用な治療薬として期待されている^{1), 5), 6)}。今回の調査では中等症の急性副鼻腔炎が多くみられ

たが、GRNX投与1週間後には自覚症状の良好な改善がみられ、2週間以内に十分な臨床効果が認められた。またPRSPを含め全ての起炎菌が1週間後に消失し、副鼻腔炎に対し早期の治療効果を発揮した。これらの臨床効果と強い抗菌活性から初期治療で治療効果が不十分な前葉無効例や、近年増加傾向にある耐性菌⁹⁾に対しても有効な治療手段になると考えられた。

急性副鼻腔炎患者のうち5例で粘膿性鼻汁の遷延が認められたが、いずれの症例も鼻汁好酸球は認めず、局所の解剖学的な要因など宿主側の問題が原因であると考えられた。

急性副鼻腔炎は何らかの上気道感染に続発した副鼻腔の二次感染であり、局所には炎症細胞の浸潤が起こる。我々は局所の好中球数の変化が副鼻腔炎の臨床症状を反映すると考え、鼻汁好中球数の定量を行った。好中球数はGRNX投与前後で有意に減少し、好中球数の変化と臨床症状の改善とは高い相関性がみられた。従って、鼻汁好中球数の程度判定は簡便な補助的診断法として有用であると考えられた。一方、今回の調査では単純X線検査の副鼻腔陰影は、必ずしも臨床症状の改善を反映していなかった。単純X線検査は、現在でも日常診療において、副鼻腔炎の評価のためにしばしば行われている。しかし、急性副鼻腔炎において、CTと比較して単純X線検査は、特異度は比較的高いものの鋭敏度は上顎洞を除き低いとされている⁷⁾。治療後の改善度判定は、耳鼻咽喉科医による臨床所見の評価が妥当であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子: Garenoxacinの *in vitro* 抗菌活性. 日本化学療法学会雑誌 55: 1-20, 2007
- 2) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科疾患. 臨床薬物治療学大系4: 320-332, 1987
- 3) 日本鼻科学会: 検査. 副鼻腔炎診療の手引き: 23-36, 2007
- 4) 奥田稔: 鼻アレルギー診療の実際: 62, 1976
- 5) 中村賢: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するガレノキサシン (GRNX) の有効性と安全性の検討. 新薬と臨床 57: 95-114, 2008
- 6) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中昇: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験. 日本化学療法学会雑誌 55: 194-205, 2007
- 7) 日本医学放射線学会および日本放射線科専門医会・医会共同編集: 副鼻腔疾患の画像診断ガイドライン 2007年版

連絡先: 藤川太郎

〒113-8519

東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

TEL 03-5803-5308

E-mail fujikawa@nakanosogo.or.jp