

上気道感染症に対するガレノキサシンの臨床効果

黒野 祐一 大堀 純一郎 松根 彰志
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

Clinical effectiveness of garenoxacin acute sinusitis, exacerbation of chronic sinusitis, and acute tonsillitis in adults.

Yuichi KURONO, Junichiro OHORI, Shoji MATSUNE

Department of Otolaryngology, Kagoshima University, Postgraduate School of Medicine and Dental Sciences.

Garenoxacin (GRNX) was administered to adult patients with acute sinusitis, exacerbation of chronic sinusitis, and acute tonsillitis, and the clinical effects were investigated. All patients took orally 400 mg of GRNX once a day for 7 days. In 31 patients with acute sinusitis, subjective nasal symptoms were significantly improved by 3 day after the administration with GRNX. Significant improvements of subjective and objective symptoms were observed in all of 20 patients with exacerbation of chronic sinusitis and of 17 patients with acute tonsillitis by 7 days after the administration with GRNX. X-ray examination was performed to patients with sinusitis before and just after the medication and showed remarkable improvements in maxillary and ethmoid sinuses in 90% patients with acute sinusitis and 47% patients with exacerbation of chronic sinusitis. Microbiological examination demonstrated that anti-microbial activity of GRNX was the strongest and the pathogens were all cleared in investigated cases except for only one case. The findings suggest that GRNX is a very effective and rapid acting antibiotic for the treatment of upper respiratory infections.

はじめに

急性副鼻腔炎や急性扁桃炎は小児のみならず成人にも好発する上気道感染症であり、その治療に際しては、小児と異なり社会的背景をも考慮して、短期間に症状を軽減させることが望まれる。成人のこれら感染症の起炎菌も肺炎球菌、インフルエンザ菌、そして溶血連鎖球菌であり、一般的

には小児と同じくペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬が第1選択として用いられることが多い。しかし、重症例や難治例では多剤耐性菌が起炎菌となっていることが少なくないため、成人ではキノロン系抗菌薬もその適応となってくる。キノロン系抗菌薬は従来1日3回もしくは2回投与が行われてきたが、近年PK/PD理論が認められ

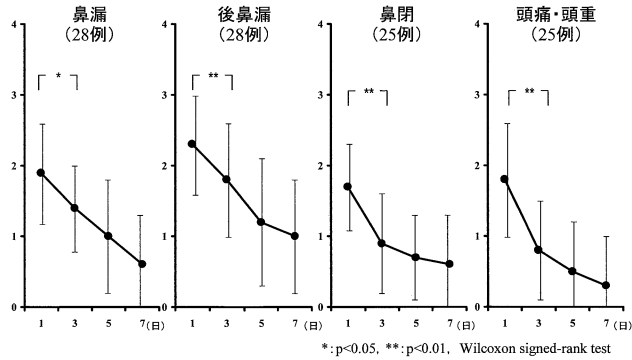


Fig. 1 Improvement of subjective symptoms after administration with GRNX in patients with acute sinusitis

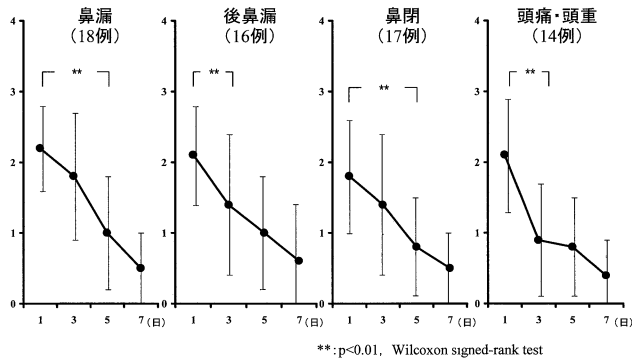


Fig. 2 Improvement of subjective symptoms after administration with GRNX in patients with acute exacerbation of chronic sinusitis

るところとなり、1日1回投与の有効性が指摘されている。2007年10月に市販されたガレノキサシン (GRNX) は、本邦で初めてこのPK/PD理論に基づいて開発された抗菌薬である。そこでGRNXの成人の急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎に対する治療効果を検討した。

対象ならびに方法

鹿児島大学附属病院耳鼻咽喉科および関連6施設を受診した16歳以上の急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎に対して、GRNXを400mg 1日1回、7日間経口投与した。自覚症状の推移を知るために、それぞれの自覚症状別に無症状をスコア0、軽症を1、中等症を2、重症を3として4段階に分類した日記を作成し、患者自身に毎日記入させた。他覚所見は、副鼻腔炎では鼻粘膜の発赤、腫脹、浮腫、鼻汁量と性状、後鼻

漏を、扁桃炎では扁桃の発赤、腫脹、膿栓の程度をそれぞれ4段階に分類し、治療前と治療後にそれぞれの担当医が評価した。副鼻腔炎の自覚症状および他覚所見の改善度、そして総合的な臨床効果は、馬場¹⁾が提唱している副鼻腔炎における抗菌薬の効果判定基準に従って判定し、急性扁桃炎は研究計画書にしたがって担当医が個々に判定した。また、副鼻腔炎では初診時と治療終了直後に単純X線検査を行い、その画像所見を大学で診療に関与しなかった医師が一括して馬場¹⁾の判定基準を参考にして評価した。さらに、治療前後で中鼻道分泌液、陰窩分泌液を採取し、これをピー・エム・エル^(株)へ郵送し細菌学的検査を行った。自覚所見の改善度および臨床効果の統計学的解析にはWilcoxon順位和検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。なお、本研究は鹿児島大学附属病院臨床倫理委員会の承認を得て施行した。

結 果

本研究に同意が得られ、計画書に準じた GRNX の服薬と検査が実施できた症例は、急性副鼻腔炎 31 例（男性 12 例，女性 19 例，平均年齢 30 歳），慢性副鼻腔炎急性増悪 20 例（男性 7 例，女性 13 例，平均年齢 33 歳），急性扁桃炎 17 例（男性 6 例，女性 11 例，平均年齢 33 歳）であった。また，治療前の重症度は，急性副鼻腔炎のうち 25 例，慢性副鼻腔炎急性増悪の 17 例，急性扁桃炎の 16 例，計 58 例（85.3%）が中等症以上であった。

自覚症状はすべての症例で治療早期から著しく軽快し，急性副鼻腔炎では鼻漏，後鼻漏，鼻閉，頭痛・頭重のすべての鼻症状が服薬 3 日目で有意に改善した。（Fig. 1）慢性副鼻腔炎急性増悪でも，後鼻漏と頭痛・頭重は 3 日目で，他の症状も 5 日目には有意に改善した。（Fig. 2）急性扁桃炎の咽頭痛も投薬 3 日後に，嚥下痛も 5 日目に有意に軽減した。

急性副鼻腔炎における他覚所見の改善度は自覚症状の推移とよく相関し，すべての鼻所見で有意な改善が認められた。（Fig. 3）慢性副鼻腔炎急性増悪では急性副鼻腔炎と比較すると若干劣るものの，同様の傾向がみられた。とくに鼻汁と後鼻漏は，急性副鼻腔炎，慢性副鼻腔炎急性増悪ともに 7 日間の服薬後にはほとんど消失していた。鼻粘膜の発赤も両疾患ともに 15% のみの症例が中等度の所見を示し，重症例はなかった。急性扁桃炎では膿栓の付着が著しく改善し，治療後わずか 12% の症例にごく軽度の所見が認められた。

治療前後の自他覚所見の推移からそれぞれの改善度を判定すると，自覚症状は急性副鼻腔炎で 90%，慢性副鼻腔炎急性増悪は 85%，急性扁桃炎では 92% の症例で軽度改善以上の改善が認められた。（Fig. 4）他覚所見も急性副鼻腔炎で 93%，慢性副鼻腔炎急性増悪は 80%，急性扁桃炎では 94% と自覚症状と同等の改善度が得られ

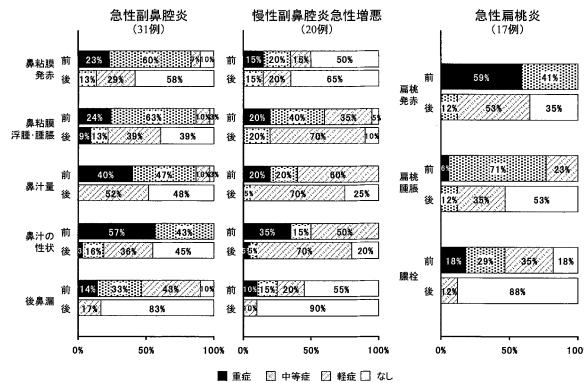


Fig. 3 Improvement of objective symptoms after administration with GRNX

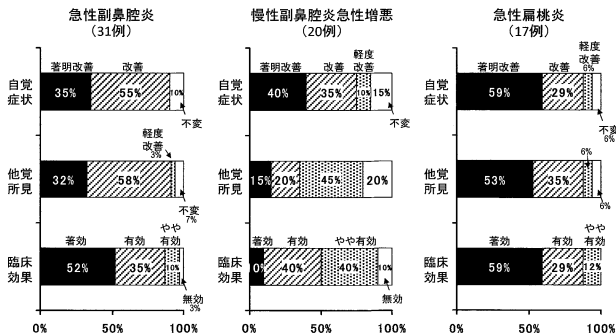


Fig. 4 The effectiveness of GRNX on subjective, objective, and clinical findings.

た。これらを総合的に評価した臨床効果は、急性副鼻腔炎で96.8% (30/31例)、慢性副鼻腔炎急性増悪90.0% (18/20例)、急性扁桃炎100% (17/17例) でやや有効以上であった。

他の検討項目として、副鼻腔X線所見の投与終了時点における改善度は、急性副鼻腔炎で90% (18/20例)、慢性副鼻腔炎急性増悪でも47% (8/17例) で軽度改善以上の改善が認められた。また、検体から検出された肺炎球菌、インフルエンザ菌、そして溶血連鎖球菌などの主要起炎菌に対する抗菌活性はGRNXが他の比較薬剤中最も優れていた。さらに、全68例中でGRNX投与前後に細菌検査が実施出来た20例における細菌学的効果では、急性副鼻腔炎の1例でMSSAが存続したものの、他の19例では消失した。なお、有害事象として急性扁桃炎の1例が服薬3日目で軽度の嘔吐を訴えたが、他に問題となる副作用はみられなかった。

考 察

キノロン系抗菌薬の抗菌作用は β -ラクタム系抗菌薬とは異なり濃度依存性に発揮され、AUC/MIC値が臨床効果とよく相関する。さらに、耐性菌の出現を阻止するためには、mutantも含めて死滅させる濃度すなわちMPCを超えるような投薬方法が推奨されている。したがって、キノロン系抗菌薬は1回の投与量を可能な限り多くし、投与間隔を長くすることでより優れた細菌学的効果が得られると考えられる。GRNXはこのPK/PD理論に基づいて開発研究がなされたレスピラトリーキノロンであり、400mg 1日1回投与での実地臨床における上気道および下気道の感染症に対する効果に期待が寄せられている。

今回の研究でもっとも注目されることは、服薬開始後非常に早期に自覚症状が改善したことである。急性副鼻腔炎ではすべての自覚症状が、慢性副鼻腔炎急性増悪でも後鼻漏と頭痛・頭重が、そして急性扁桃炎の咽頭痛がすでに服薬3日目で有意差をもって改善した。過去の報告では投与開始

前と終了時の比較しか行われていないため、その治療効果がいつ現れるかは不明であり、この結果をGRNXだけの効果とは断定できない²⁾⁻⁴⁾。しかし、自覚症状とくに頭痛や咽頭痛が早くに改善することで、キノロン系抗菌薬で問題となる解熱鎮痛薬の併用が必要なくなる。事実、今回の研究でも、解熱鎮痛薬を使用した症例は16例(24%)のみで、しかもいずれも頓用でごく短期間の使用であった。

自覚症状と同様に、副鼻腔炎におけるX線検査所見でも早期の改善が認められた。副鼻腔X線検査による検討は一般には2週間以上の間隔をあけてなされることが多く、宇野²⁾は急性副鼻腔炎患者にGFLXを7日間投与し、14日目のX線改善度が82.9%であったことを報告している。今回の研究では平均7日目で検討し、急性副鼻腔炎で90%、慢性副鼻腔炎急性増悪でも47%の改善度が得られた。キノロン系抗菌薬はPost Antibiotic Effectがあり、また消炎効果が発現するまで時間がかかるといわれている。しかし、今回の成績はGRNXの消炎効果の発現と、それによる粘膜腫脹などの器質的炎症反応の正常化が非常に早いことを示唆すると考えられる。

自覚所見の改善度そして臨床効果も他のキノロン系抗菌薬に遜色なく、むしろより良好な結果であった²⁾⁻⁴⁾。その要因として、GRNXが今回検出された起炎菌に対してもっとも感受性が高かったことに加えて、PK/PD理論に基づいて十分量を1日1回投与したことが挙げられる。今後、他のキノロン系抗菌薬についても同様の研究が行われ、上気道感染症の治療におけるGRNXそしてキノロン系抗菌薬の位置づけを明確にしていく必要があると思われる。

参 考 文 献

- 1) 馬場駿吉：臨床薬効評価－耳鼻咽喉科疾患。臨床薬物治療学大系。砂原茂一、他(編)、pp320-332, 1987。
- 2) 宇野芳史：急性副鼻腔炎に対するgatifloxacinの有効性について。日化療会誌53:142-50, 2005。

- 3) 近藤律男, 平田佳代子, 谷垣裕二, 他: 急性扁桃炎に対するレボフロキサシン1日400mg分2投与の検討. 耳展48:46-52, 2005.
- 4) 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 他: 急性副鼻腔炎に対するモキシフロキサシン塩酸塩の臨床効果に関する検討. Prog Med 28:2993-8, 2008.

連絡先: 黒野祐一
〒890-8520
鹿児島市桜ヶ丘8丁目35番1号
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
TEL 099-275-5410 FAX 099-264-8296
E-mail u196kuro@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp