

扁桃炎および副鼻腔炎における痛みに対する 塩酸モキシフロキサシンの効果

三輪正人¹⁾ 呉松晃¹⁾ 谷本秀司²⁾ 徳永雅一³⁾
上原紀夫⁴⁾ 宮澤哲夫⁵⁾ 三須俊宏⁶⁾ 三輪真由美⁷⁾
廣瀬 壮¹⁾ 大森京子⁸⁾ 福田和仙⁸⁾ 中山亜紀⁹⁾
芝紀代子⁹⁾ 渡辺建介¹⁾

1) 獨協医科大学・越谷病院・耳鼻咽喉科

2) 谷本耳鼻咽喉科

3) とくなが耳鼻咽喉科

4) 上原耳鼻咽喉科

5) みやざわ耳鼻咽喉科

6) 三須耳鼻咽喉科

7) はりま坂耳鼻咽喉科

8) 獨協医科大学・越谷病院・共同研究センター

9) 文京学院大学・保健医療技術学部

**The effect of moxifloxacin on pain relief of patients with tonsillitis and sinusitis.
—with basal experiments regarding anti-inflammatory effects of moxifloxacin—**

Masato MIWA¹⁾, Matsuaki GO¹⁾, Hideshi TANIMOTO²⁾, Masakazu TOKUNAGA⁴⁾,
Norio UEHARA⁴⁾, Tetsuo MIYAZAWA⁵⁾, Toshihiro MISU⁶⁾, Mayumi MIWA⁷⁾,
Takashi HIROSE¹⁾, Kyoko OHMORI⁸⁾, Kazunori FUKUDA⁸⁾, Aki NAKAYAMA⁹⁾,
Kiyoko SHIBA⁹⁾, Kensuke WATANABE¹⁾

1) Department of Otolaryngology, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University

2) Tanimoto Clinic

3) Tokunaga Clinic

4) Uehara Clinic

5) Miyazawa Clinic

6) Misu Clinic

7) Harimazaka Clinic

8) Koshigaya Research Center, Dokkyo Medical University

9) Department of Clinical Laboratory Medicine, Bunkyo Gakuin University

The effects of moxifloxacin on pain relief of patients with tonsillitis and sinusitis were determined using two types of visual analogue scale; Wong-Baker Numerical Rating Scale and Face Rating Scale. Moxifloxacin demonstrated a superior effect on pain relief over other antimicrobial agents including betalactams and macrolides. In addition, moxifloxacin diminished the increase of IL-8 secretion after lipopolysaccharides stimulation on the primary cultured nasal epithelial cells. Clinical and basal results in this study imply that there is an anti-inflammatory effect of moxifloxacin aside from its anti-bacterial effects.

はじめに

塩酸モキシフロキサシン（アベロックス[®]、以下 MFLX と略す）は耳鼻咽喉科領域でもその卓越した臨床効果が証明されている抗菌薬である¹⁾。今回クリニックの現場で得られた印象から、痛みに対する効果に着目し、多施設による臨床的検討をおこなった。またその基礎的裏付けのため、初代培養気道上皮細胞を用い非特異的炎症性サイトカインの代表である IL-8 の分泌量を測定することによる基礎的検討も加えたので報告する。

対象

2009年7月より2010年3月までに、獨協医科大学越谷病院（越谷市）、谷本耳鼻咽喉科（さいたま市）、とくなが耳鼻咽喉科（東京都）、上原耳鼻咽喉科（さいたま市）、みやざわ耳鼻咽喉科（春日部市）、三須耳鼻咽喉科（新座市）、はりま坂耳鼻咽喉科（東京都）の外來を受診した痛みを伴う扁桃炎、副鼻腔炎患者計84名を対象とした。具体的には、①年齢が16歳以上の患者②細菌感染症（咽喉頭炎、扁桃炎および副鼻腔炎）としての症状・所見が明確であり、中等度以上の痛みを有する患者③前治療ありの場合、原則抗菌薬中止後3日以上を経過した患者を対象とした。

方法

痛みの評価は、数値的評価スケール (NRS: Numerical Rating Scale) およびフェイススケール (FRS: Wong-Baker Face Rating Scale) の2つの visual analogue scale を用いて、MFLX (400mg錠一日一回)

投与群、他の抗菌薬（βラクタム薬、マクロライド系薬）を通常量投与したコントロール群のそれぞれに対してロキソプロフェン併用群、アセトアミノフェン併用群に分類し、投与3日後（あるいは7日後）で評価した。βラクタム薬は、セフカペン CFPN-PI、セフトレン CDTR-PI、マクロライド系薬は、クラリスロマイシン CAM を使用し、各施設において無作為的に使用した。NRS では、痛みがない状態を0、最悪な痛みを10として評価し、今回FSは、6段階評価のものを用いた (Fig.1)。

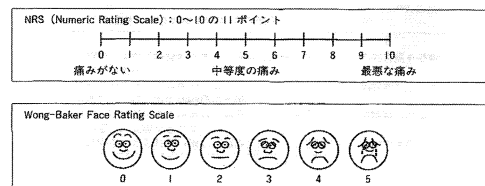


Fig. 1 Pain scales used in this study

材料

ハートレー系モルモット（雌雄両性6匹、体重300～400g、埼玉実験動物）にペントバルビタール腹腔麻酔施行後、鼻粘膜を摘出した。培養は以前より電気生理学的実験に用いている方法 (Fig. 2) に準拠しておこなった²⁾。具体的には、鼻粘膜上皮細胞を分離した後、コラーゲン (Cell Matrix type I -A, 新田ゼラチン) コートしたメンブランフィルター (Millipore Millicell CM, 0.4 μm) 上に Air-liquid interface 法にて初代培養 (DMEM+10%FBS 使用) をおこない実験に用いた。

方法

confluent になった状態で、LPS (Lipopolysaccharides

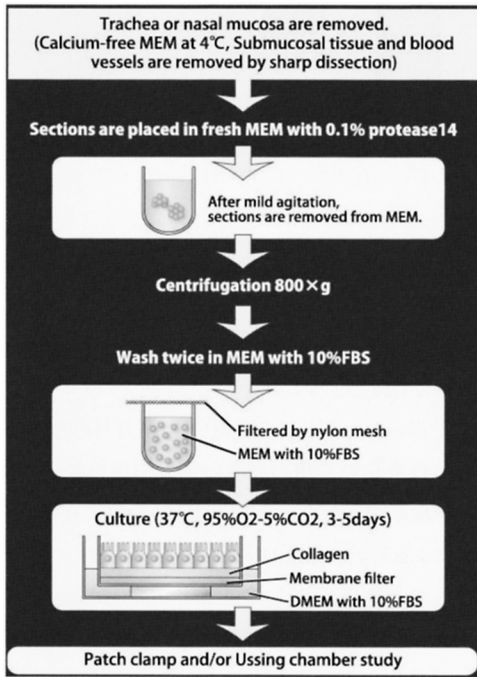


Fig. 2 The method of primary culture of nasal mucosa excised from guinea pig.

from Escherichia coli 1-10 μg/ml, Sigma Aldrich, USA) で24時間刺激後, 培養液中のIL-8をELISA (R&D Systems, USA) を用い測定した.

統計学的解析

Sigmastat を用い Mann-Whitney Rank Sum Test にておこなった.

臨床的検討

ロキソプロフェン併用群では, 副鼻腔炎群, 扁桃炎群共に MFLX 群とコントロール群の間には痛みの軽減の有差は認められなかったが, MFLX 群の方が NRS, FS ともより減少する傾向を認めた (Fig. 3). アセトアミノフェン併用群では, 副鼻腔炎において MFLX 群がコントロール群に比べて有意に痛みの改善効果がみられた (Fig. 4). 扁桃炎では有意差はみとめられないものの, MFLX 群の方がより減少する傾向を認めた. また, 全体症例において比較すると, 扁桃炎の NRS 以外で MFLX の痛みに対する有効性が有意差をもって認められた (Fig. 5).

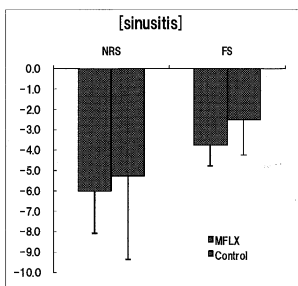
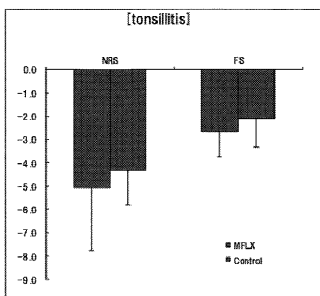


Fig. 3 The effect of moxifloxacin (MFLX) and other antibiotics (Control) with concomitant loxoprofen medication on pain of patients with sinusitis and tonsillitis

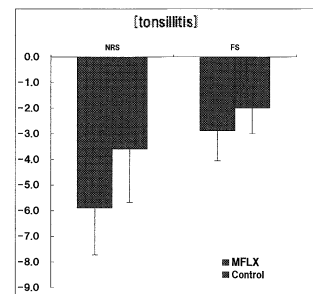
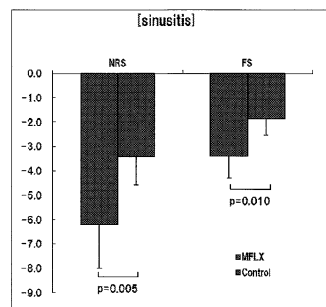


Fig. 4 The effect of moxifloxacin (MFLX) and other antibiotics (Control) with concomitant acetaminophen medication on pain of patients with sinusitis and tonsillitis

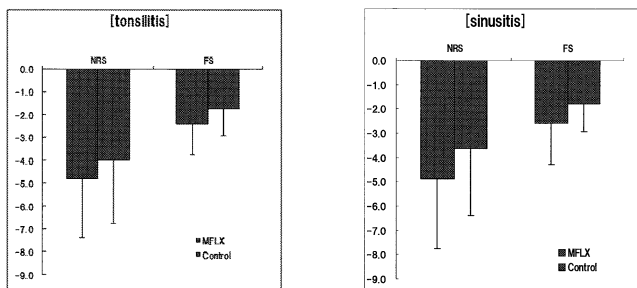


Fig. 5 The effect of moxifloxacin (MFLX) and other antibiotics (Control) with concomitant loxoprofen or acetaminophen medication on pain of patients with sinusitis and tonsillitis

基礎的検討

LPS 刺激後、モルモット初代培養気道上皮細胞から分泌される IL-8 は濃度依存的に増加したが、その効果は MFLX 8 mg/l 以上で有意に抑制された (Fig.6, $p < 0.05$, $n = 6$).

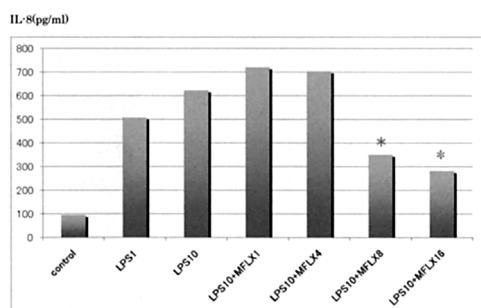


Fig. 6 The effect of moxifloxacin (MFLX) on LPS-stimulated IL-8 release of primary cultured nasal epithelial cells excised from guinea pig. LPS (μ g/ml) MFLX (mg/l) * $p < 0.05$, $n = 6$

考察

MFLX は、新規のニューキノロン系経口抗菌薬の一つであり従来のニューキノロンに比べ、呼吸器各組織への移行性が良いという特徴を有し、レスピラトリーキノロンに分類される薬剤である。その早く臨床効果はすでに、上顎洞炎などの上気道疾患で証明されている³⁾。

一方、14 員環マクロライド系抗生剤は、その抗菌作用だけではなく、抗炎症作用を含む様々な新作用を発揮していることに関して、本邦でのマクロライド新作用研究会において様々な発表がなされており、マクロライド少量長期療法は広く認められると

ころとなっているが、そのきっかけは一開業医の治療経験からはじまっている^{4) 5)}。今回、クリニックの現場で得られた印象から、MFLX が耳鼻咽喉科領域の急性炎症性疾患の痛みの軽減作用を有する可能性を検証するため、痛みに対する効果に絞り、多施設による若干の臨床的検討をおこなった。

痛みの評価は、2つの visual analogue scale を用いた。NRS は簡便であるが、他の痛みの評価に比べ感度が低いと言われる。それに対して FS はより感度がいいが、精神状態を含めた総合評価の指標とも考えられている。どちらも一長一短があるため、今回は両者を用い評価を行ったが、ほぼ同じ傾向を示した。

ロキソプロフェン併用群では、副鼻腔炎群、扁桃炎群共に MFLX 群とコントロール群の間には痛みの軽減の有意差は認められなかったが、MFLX 群の方が NRS, FS とともに減少する傾向を認めた。アセトアミノフェン併用群では、副鼻腔炎において MFLX 群がコントロール群に比べて有意に痛みの改善効果がみられた。扁桃炎では有意差はみとめられないものの、MFLX 群の方がより減少する傾向を認めた。ロキソプロフェン併用群で有意差を認めず、アセトアミノフェン併用群で有意差を認めた理由として、前者では鎮痛作用がより強く、抗菌薬間の差がマスクされたことが考えられる。また、全体症例において比較すると、扁桃炎の NRS 以外で MFLX の痛みに対する有効性が有意差をもって認められた。今回は、痛みのある症例に絞ったため、全例ロキソプロフェンあるいはアセトアミノフェンを併用し

たもので検討したが、今後鎮痛薬を併用しない群との比較も行う予定である。

一方、非特異的炎症性サイトカインの代表とされるIL-8は炎症における痛みと相関することを証明した報告がなされている⁶⁾。初代培養気道上皮細胞を、グラム陰性菌外膜由来のエンドトキシンであるLPSで刺激すると、IL-8は濃度依存的に増加したが、その増加効果はMFLX 8 mg/l以上で有意に抑制された。Zimmermanら⁷⁾は、TNF α 刺激後の初代培養ヒト気管支上皮細胞を用いて種々の抗菌薬のIL-8分泌に対する効果を検討した。その結果、MFLXのみIL-8分泌を抑制し、cefuroxime(CXM)、azithromycin (AZM) やMFLXと同じニューキノロン系であるlevofloxacin (LVFX) では効果がみられず、MFLXの抗炎症作用の可能性について述べている。今回の我々の実験は、彼らの実験と異なりLPS刺激時の結果であるが、MFLXの抗炎症作用の基礎的裏付けの一つとなると考えられた。

欧米では、MFLX隔月一回の処方方を一年続けることによりCOPDの悪化が防止されるとの臨床試験結果が既に報告されている⁸⁾。この使用方法そのものは、通常の抗菌薬としての使用から逸脱している。我々の研究成果を含む複数の成績から、本剤は新たな可能性を秘めていることが大いに期待され、今後さらに詳細かつ多方面にわたる研究が待たれる。

ま と め

MFLXは抗菌薬として卓越した抗菌作用を有する以外に、自身の持つ抗炎症作用により高い臨床効果をしめす可能性が考えられた。今後抗菌薬としての適正使用に留意しながら、From clinic to bench-and backの視点より、臨床・基礎両面からさらに検討する予定である。

文 献

- 1) Keating GM and Scott LJ. Moxifloxacin A Review of its Use in the Management of Bacterial Infections. DRUGS 64 : 2347-2377, 2004.
- 2) 三輪正人, 岩田重信, 高須昭彦, 他 : 気道織毛上皮細胞の dual function — 繊毛運動と分泌能 —. 日気食会報 49 : 81-85, 1998.
- 3) Johnson P, Adelglass J, Rankin B, Sterling R, Keating K, Benson A and Pertel P.: Acute bacterial maxillary sinusitis : time to symptom resolution and return to normal activities with moxifloxacin Int.J.Clin. Pract. 62(9) : 1366-1372, 2008.
- 4) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他 : びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績—日本胸部疾患学会雑誌 25:632-342, 1987.
- 5) マクロライド新作用研究会記録集 電子アーカイブ http://www.antibiotics.or.jp/MLs/INDEX_MLs.htm
- 6) Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. Neuroimmunomodulation. 12 : 255-69, 2005.
- 7) Zimmermann GS, Neurohr C, Villene-Hermoza H, Hatz R and Behr J. Anti-inflammatory effects of antibacterials on human bronchial epithelial cells. Respiratory Research 10 : 89-96, 2009
- 8) Sethi IS, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA and Wilson R. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : a randomized controlled trial. Respiratory Research 11 : 10, 2010.

連絡先 : 三輪正人

〒113-8421

東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座

TEL 03-3813-3111 FAX 03-5840-7103

E-mail mmiwa@juntendo.ac.jp