

急性副鼻腔炎に対するモキシフロキサシンの臨床効果と細菌学的検討

橋本 誠 菅原一真 御厨剛史 山下裕司

山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野

The Clinical and Bacteriological Evaluation of Moxifloxacin in the Treatment of Acute Paranasal Sinusitis

Makoto HASHIMOTO, Kazuma SUGAHARA, Takefumi MIKURIYA, Hiroshi YAMASHITA
Department of Otolaryngology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

The clinical and bacteriological effectiveness of moxifloxacin (MFLX) were studied in the treatment of acute paranasal sinusitis. The clinical effectiveness was good as reported last year. A loss rate of bacteria after treatment of MFLX was 91.1%, especially all strain of the *Streptococcus pneumoniae* was abolished. For *S. pneumoniae*, MIC of amoxicillin (AMPC) was higher as the frequency of *pbp* gene mutation. On the other hands, MIC of MFLX was lower regardless of *pbp* gene mutation frequency. This study suggested that MFLX might be an effective for penicillin resistant *S. pneumoniae*.

はじめに

急性副鼻腔炎の治療としては、「副鼻腔炎診療の手引き」¹⁾、「急性副鼻腔炎診療ガイドライン」²⁾において、中等症以上の症例ではキノロン系も選択薬のひとつとされている。

塩酸モキシフロキサシン (MFLX) は、ドイツで創製されたニューキノロン系経口抗菌薬である。レスピラトリーキノロンとは *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* などに優れた抗菌活性を有し、呼吸器感染症に幅広く強力な有効性を期待できるニューキノロン系経口抗菌剤である。MFLX はレスピラトリーキノロンの特徴をさらに強化し、*S. pneumoniae* に対する高い抗菌力と副鼻腔組織内への高い組織移行性が報告され³⁾、副鼻腔炎治療の抗菌薬として期待

ができる薬剤である。しかし海外での臨床効果に関する報告は散見するが、本邦での臨床データが乏しかった。

昨年度、山口県内の研究協力施設 15 施設 145 症例において、急性副鼻腔炎における MFLX の臨床効果を、自覚症状、他覚所見のスコアリングを用いて検討し、有効であることを国内のデータとして報告した⁴⁾⁵⁾。その際、細菌学的検討を行っていなかったが、本年度は新たな症例について、臨床効果に加えて細菌学的検討を行ったので報告する。

目 的

MFLX の急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪症例に対する臨床的效果の検討と細菌学的検討を行うことを目的とした。

おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科
坂本耳鼻咽喉科
山口大学医学部附属病院 (順不同)

Fig. 1 Collaborating Institutions

方 法

対象は2008年12月より2009年3月の期間に山口県内の研究協力施設3施設 (Fig. 1) を受診した急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の急性増悪の16歳以上の患者31例である。

本研究について説明を行い、同意の得られた者を本研究に組み入れた。ただし、MFLX 並びにその他のニューキノロン系抗菌薬に対する過敏症の既往のある患者、重度の肝障害のある患者、QT 延長のある患者、低カリウム血症のある患者、クラス1A 又はクラスⅢの抗不整脈を投与中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は対象から除外した。他の種類の抗菌薬は併用禁止とした。

MFLX 400mgを1日1回で投与した。投与期間は5日間とした。

投与開始時、投与終了時、治療終了時に、自覚症状 (鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛・顔面部痛)、他覚所見 (鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量、後鼻漏量) を評価し、スコアを記録した。スコアリングに基づき、改善度、臨床効果を判定した¹⁾⁶⁾。

細菌学的検査としてはMFLX 投与前に、鼻汁を除去後内視鏡下に中鼻道より検体を取り、検出菌を同定し、抗菌薬の感受性を測定した。また *S. pneumoniae* に関してはペニシリン結合蛋白 (PBP) の構造変化をきたす *pbp 1a*, *2b*, *2x* 遺伝子の変異をPCR法にて検討した。細菌学的検査は投与終了後にも行い、菌消失の評価を行った。

結 果

31例中、投与終了後の評価ができた27例で解析を行った。疾患別内訳は、急性副鼻腔炎25例、慢性副鼻腔炎の急性増悪2例であった。主治医の主観的重症度分類では、重症2例、中等症16例、軽症2例、不明7例であった。

自覚症状、他覚所見の総合改善度では、いずれも96.0%の改善度を認めた。臨床効果はやや有効まで含めると92.6%であった。

MFLX 投与前の細菌検査では45株が検出され (Fig. 2), *S. pneumoniae* が37.8%, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が8.9%であった。耐性菌の状況については、*S. pneumoniae* 17株のうちPSSP10株、PISP6株、PRSP1株であった。*H. influenzae* 4株のうち、BLNARなどの耐性菌は認めなかった。

MFLX 投与後の検出菌は4株 (Fig. 2) で、菌消失率は91.1%であった。MFLX 投与後に検出された4菌の内訳は、*H. influenzae* (BLNAR) 1株、MRSA 1株、CNS 1株、コリネバクテリウム1株で、MFLX 投与後に *S. pneumoniae* の検出は認めなかった。

MFLX 投与前に検出された *S. pneumoniae* について、ペニシリン結合蛋白 PBP の構造変化をきたす遺伝子の変異の状況は、*S. pneumoniae* 17株中 *pbp 1a*, *2x*, *2b* の3遺伝子全てに変異を認めるものが5株、2遺伝子に変異を認めるものが1株、1遺伝子に変異を認めるものが10株であった。一方、遺伝子変異を来していない株は1株であった。

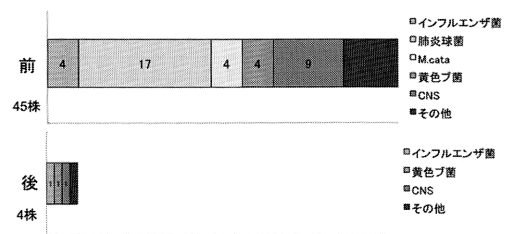


Fig. 2 Isolated bacteria before and after treatment MFLX

考 察

MFLX はレスピラトリーキノロンとして開発された薬剤で、ペニシリン耐性肺炎球菌を含む *S. pneumoniae* に対する抗菌力が以前のニューキノロン系抗菌薬と比べて高いのが特徴である。副鼻腔炎に対する臨床効果は、これまでは主として海外で検討され⁷⁻¹⁰⁾、高い臨床効果が報告されている。国

内で MFLX の副鼻腔炎に対する臨床効果をみた報告は乏しく、昨年度急性副鼻腔炎における MFLX の臨床効果を、自覚症状、他覚所見のスコアリングを用いて検討し、有効であることを国内のデータとして報告した⁴⁾⁵⁾が、細菌学的検討を行っていなかった。また他のレスピラトリーキノロンについても急性副鼻腔炎に対する細菌学的検討を行った国内の報告例は多くない。保富¹¹⁾ら、藤川¹²⁾らは急性副鼻腔炎に対し、それぞれ gatifloxacin (GFLX), garenoxacin (GRNX) を投与し、起炎菌の消失を認めたと報告した。今回急性副鼻腔炎に対する MFLX 投与により、投与前に検出された *S. pneumoniae* は投与後には全て消失した。他のレスピラトリーキノロンと同様、MFLX も細菌学的に副鼻腔炎に有効であることが示され、昨年報告した臨床効果を裏付けることが示唆された。

S. pneumoniae についてペニシリン結合蛋白 PBP の構造変化をきたす遺伝子の変異の状況は、ペニシリン系の amoxicillin (AMPC) では *pbp* 遺伝子の変異頻度が増すにつれて、MIC が上昇する傾向があったが、MFLX は *pbp* 遺伝子の変異頻度に関わらず MIC 値のバラツキが少なく低値であった (Fig. 3)。MLFX がペニシリン耐性肺炎球菌に対しても、抗菌力を持ち、効果が期待できる薬剤であることが示唆された。

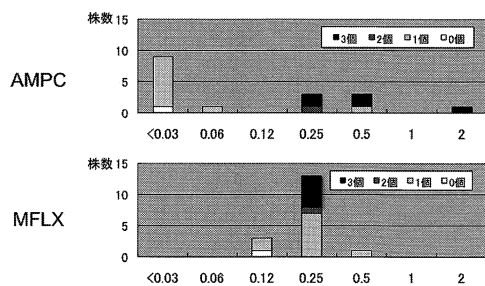


Fig. 3 Susceptibility to AMPC and MFLX, and expression of *pbp* gene mutation.

ま と め

急性副鼻腔炎に対する MFLX の臨床効果と細菌学的検討を行った。臨床効果は昨年の報告と同様、良好であった。91.1% の菌消失率を認め、

S. pneumoniae についてはすべて消失した。 *S. pneumoniae* について、*pbp* 遺伝子の変異頻度に関わらず MIC 値が低値で、MLFX がペニシリン耐性肺炎球菌に対し抗菌力を持ち、効果が期待できる薬剤であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 日本鼻科学会副鼻腔炎診療の手引き作成委員会:副鼻腔炎 診療の手引き. 日本鼻科学会編, 2007; 47-48.
- 2) 山中昇, 飯野ゆき子, 宇野芳史, 他:急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版. 日本鼻科学会誌. 2010; 49: 143-247.
- 3) Gehanno P, Darantière S, Dubreuil C, et al: A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 821-6.
- 4) 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠ほか: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. Progress in medicine 2008; 28: 2993-2998.
- 5) 橋本誠, 菅原一真, 御厨剛史, 他:急性副鼻腔炎に対するモキシフロキサシンの有用性. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2010; 28: 163-166.
- 6) 馬場駿吉:臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価. 情報開発研究所, 1987; 320-332.
- 7) Ariza H, Rojas R, Johnson P, et al: Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. BMC Ear Nose Throat Disord 2006; 6: 8.
- 8) Keating KN, Friedman HS, Perfetto EM: Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. Curr Med Res Opin 2006; 22: 327-333.

- 9) Anon JB: Current management of acute bacterial rhinosinusitis and the role of 14 moxifloxacin. Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 167-176.
- 10) Johnson P, Cihon C, Herrington J, et al: Efficacy and tolerability of moxifloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a pooled analysis. Clin Ther 2004 ; 26 : 224-23
- 11) 保富宗城, 藤原啓次, 宇野芳史, 他: 急性鼻副鼻腔炎に対する gatifloxacin の有用性 スコアリングシステムを用いた評価. 日治療誌 2008 ; 56 : 7-15.
- 12) 藤川太郎, 前原浩史, 石原明子, 他: 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2009 ; 27 : 53-56.

連絡先: 橋本 誠

〒 755-8505

宇部市南小串1-1-1

山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野

TEL & FAX 0836-22-2280

E-mail makoto@yamaguchi-u.ac.jp