

【原著・臨床】

急性副鼻腔炎に対する gatifloxacin の有効性について

宇野 芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック*

(平成16年12月8日受付・平成17年1月11日受理)

2003年2月から5月までの間に、当院を受診した成人急性副鼻腔炎症例に対し、Gatifloxacin(GFLX)を用いて治療を行い、その臨床的検討を行うとともに、検出された細菌のうち *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* に対する薬剤感受性の検討を行ったので報告する。

この期間に、当院を受診した成人急性副鼻腔炎症例は98人であり、脱落症例を除く82症例で臨床的検討を行った。

GFLXは1回100mg2錠を1日2回7日間投与し、以下の結果が得られた。

①臨床の有効度は、軽症例12/14(85.7%)、中等度例37/40(92.5%)、重症例22/28(78.6%)であり、全体としては71/82(86.6%)の有効率であった。また、全体的な有効性の程度は、著効62症例、有効9症例、やや有効6症例、無効5症例であった。

②X線所見に基づく有効性は、著効35症例、有効20症例、やや有効13症例、無効14症例であり、有効率は68/82(82.9%)であった。

③主な検出菌のMIC₉₀は *Haemophilus influenzae* が 0.03 μg/mL, *Moraxella catarrhalis* が 0.12 μg/mL, *Streptococcus pneumoniae* と *Streptococcus pyogenes* が 0.5 μg/mL, *Staphylococcus aureus* が 4 μg/mL であった。

④明らかな副作用は、今回の検討中認められなかった。

今回の検討より、GFLXは成人の急性副鼻腔炎に対し有効な抗菌薬であると考えられた。

Key words: gatifloxacin, fluoroquinolone, acute sinusitis, clinical effect

Gatifloxacin(GFLX)は、杏林製薬株式会社で開発された新規フルオロキノロン系合成抗菌薬で、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌、さらにはレジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア属にまで及ぶ広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している¹⁻³⁾。特に、キノロン環の1位にシクロプロピル基、6位にフッ素、7位に3-メチルピペラジニル基、8位にメトキシ基を導入することにより、従来のフルオロキノロン系合成抗菌薬ではやや抗菌力の弱かった *Streptococcus pneumoniae* にも強い抗菌力を示すとともに⁴⁾、光に対する安定性が飛躍的に高まり、従来のキノロン系抗菌薬の課題であった光毒性が軽減されている^{5,6)}。

近年、耳鼻咽喉科領域の市中感染症においては、penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP)、β-lactamase negative *Haemophilus influenzae* (BLNAR)等の薬剤耐性菌が急増し、治療に難渋する症例が増加している⁷⁻¹⁰⁾。そのため、今回開発されたGFLXは、そのような薬剤耐性菌に対する強力な抗菌活性を有することから¹¹⁻¹⁴⁾、有効な治療成績を得ることができ

るのではないかと期待されている。

今回、当院を受診した成人急性副鼻腔炎症例に対し、GFLXを用いて治療を行い、その臨床的検討を行うとともに、検出された細菌のうち *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* に対する薬剤感受性の検討も行ったので報告する。

I. 対象および方法

対象は、2003年2月から5月までに当院を受診し、臨床症状およびX線検査より急性副鼻腔炎と診断された98症例(男性24症例、女性74症例)、年齢は21歳から67歳、平均37歳を対象とした。また、今回の検討では、糖尿病で治療中の患者は対象としなかった。

薬剤の投与量および投与期間は、全例GFLX 100mg 1回2錠を1日2回(朝夕)7日間経口投与とした(Table 1)。

臨床症状は、自覚症状および他覚所見において検討を行い、できる限り本薬投与開始時、投与開始3日後、7日後、14日後に効果判定を行った。自覚症状においては、

*岡山県岡山市富原3702-4

Table 1. Number of patient

Day	1	3	7	14
Cases	98	95	91	82

鼻汁、後鼻漏、頭痛・頭重を、他覚所見においては、鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量をおのおの4段階に分けて観察し検討した。4段階とは、自覚症状・他覚所見とも高度または多量、中等度または中等量、軽度または少量、なしである。ただし、分泌物の性状については、膿性、粘膿性、粘性・漿液性、なしとした。

X線検査は、本薬投与開始前および投与開始14日後(最終観察日)に単純撮影法により頭部正面およびウォータース位の2方向についてX線写真を撮影し、上顎洞および篩骨洞おのおの左右の陰影を以下の4段階に分けて観察し検討した。4段階とは、高度、中等度、軽度、なしである。

細菌検査は、本薬投与開始前に中鼻道から分泌物をシードスワブ2号を用いて採取し、エスアールエルに送付し、同研究所で細菌の分離を行った。また、上記に示した、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* が検出された場合には、微量液体希釈法を用い、日本化学療法学会標準法¹⁵⁾に従いGFLXのMICを測定した。

1. 効果判定

効果判定は、投与開始14日後に行った。臨床効果の判定は、耳鼻咽喉科領域抗菌薬判定基準(薬効判定基準)⁶⁾を参考に、自覚症状・他覚所見ともおのおの観察項目をその症状の推移に従い、消失、改善、不変、悪化に分類し、その分類および改善した有症状の項目数に従い、著明改善、改善、軽度改善、不変に分けて判定した。また、自覚症状および他覚所見の改善度の組み合わせにより著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定し、最終的に著効と有効を合わせた症例数を検討を行った82症例で除したものを有効率とした。

X線所見の改善度も耳鼻咽喉科領域抗菌薬判定基準(薬効判定基準)⁶⁾を参考に、投与開始前と投与開始14日後(最終観察日)のX線所見のスコアの推移をもとに、明らかに改善、改善、不変、悪化に分類し、その分類および改善した有陰影洞の項目数に従い、著明改善、改善、軽度改善、不変の4段階で判定した。

2. 副作用の検討

治療経過中の副作用については、治療時における患者との問診によって行った。特に訴えない限り、血液検査等の臨床検査は行わなかった。

II. 結 果

1. 臨床効果の判定

総投与例98症例中、再受診がなく臨床的検討の脱落症

Table 2. Clinical efficacy in subjective symptoms (1)

Day	1	3	7	14	Severity
Nasal discharge	25/98	22/95	16/91	2/82	severe
	50/98	30/95	21/91	1/82	moderate
	23/98	25/95	18/91	3/82	mild
	0/98	18/95	36/91	76/82	none
Postnasal drip	28/98	23/95	15/91	2/82	severe
	48/98	28/95	22/91	3/82	moderate
	22/98	24/95	28/91	3/82	mild
	0/98	20/95	26/91	74/82	none
Headache	12/98	8/95	3/91	1/82	severe
	62/98	40/95	29/91	1/82	moderate
	24/98	18/95	25/91	1/82	mild
	0/98	29/95	34/91	79/82	none

例とした16症例を除いた82症例(男性20症例、女性62症例)を自覚症状および他覚所見の検討対象とした。

まず、自覚症状についてであるが、Table 2に各検討項目の検討日における検討可能であった症例数と、その時点での各項目の症状の残存数を示す。各項目ともまた各重症度とも投与開始7日後までは投与開始前と比較して大幅に改善した症例の認められる項目は少なかったが、投与開始14日後では、各項目、各重症度とも明らかな改善を示していた。これを、薬効判定基準に従い、消失と改善の症例を合わせたものを、検討対象症例数で除したものを改善率とすると、鼻汁については95.1%、後鼻漏については79.3%、頭重・頭痛については87.8%の改善率であった(Table 3)。以上の結果に従い、自覚症状の改善度を検討してみると、著明改善47症例(57.4%)、改善25症例(30.5%)、軽度改善5症例(6.1%)、不変5症例(6.1%)であった。

次に、他覚所見についてであるが、Table 4に各検討項目の検討日における検討可能であった症例数と、その時点での各項目の症状の残存数を示す。各項目ともまた各重症度とも自覚症状と同様に、投与開始7日後までと比較して大幅に改善した症例の認められる項目は少ないが、投与開始14日後では、各項目、各重症度とも明らかな改善を示していた。これを、自覚症状と同様に、薬効判定基準に従い、消失と改善の症例を合わせたものを、検討対象症例数で除したものを改善率とすると、鼻粘膜の発赤については86.6%、鼻粘膜の浮腫・腫脹については79.3%、鼻汁量については90.2%、鼻汁の性状については90.2%、後鼻漏については80.5%の改善率であった(Table 5)。以上の結果に従い、他覚所見の改善度を検討してみると、著明改善47症例(57.4%)、改善22症例(26.8%)、軽度改善7症例(8.5%)、不変5症例(6.1%)であった。

Table 3. Clinical efficacy in subjective symptoms (2)

Symptom	Severity	Clinical efficacy				Total	Efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor		
Nasal discharge	severe	16	3	2	1	22	86.4
	moderate	30	6	5	3	44	81.9
	mild	10	3	1	2	16	81.3
	Total	56	12	8	6	82	95.1
Postnasal drip	severe	6	13	6	1	26	73.1
	moderate	28	5	5	3	41	80.5
	mild	9	4	1	1	15	86.7
	Total	43	22	12	5	82	79.3
Headache	severe	6	1	1	1	9	77.8
	moderate	44	5	3	2	54	90.7
	mild	14	2	2	1	19	84.3
	Total	64	8	6	4	82	87.8

Table 4. Clinical efficacy in objective symptoms (1)

Day	1	3	7	14	Severity
Reddish (Nose)	28/98	25/95	20/91	3/82	severe
	52/98	46/95	39/91	2/82	moderate
	18/98	22/95	18/91	5/82	mild
	0/98	2/95	14/91	72/82	none
Swelling	26/98	24/98	18/91	1/82	severe
	51/98	45/95	39/91	2/82	moderate
	21/98	25/95	17/91	2/82	mild
	0/98	1/95	17/91	77/82	none
Nasal discharge	27/98	23/95	14/91	1/82	severe
	49/98	28/95	22/91	2/82	moderate
	22/98	26/95	20/91	2/82	mild
	0/98	18/95	35/91	77/82	none
Type of nasal discharge	76/98	60/95	25/91	1/82	purulent
	22/98	28/95	35/91	2/82	puru-mucinous
	0/98	6/95	5/91	4/82	seromucinous
	0/98	1/95	26/91	75/82	none
Postnasal drip	30/98	21/95	13/91	1/82	severe
	45/98	27/95	23/91	3/82	moderate
	23/98	28/95	28/91	2/82	mild
	0/98	19/95	27/91	76/82	none

以上の結果から自覚症状および他覚所見を著明改善，改善，軽度改善，不変という4段階の検討に従い効果判定のために示したのが Table 6 である。これによると最終的には，著効 62 症例(75.6%)，有効 9 症例(1.1%)，やや有効 6 症例(7.3%)，無効 5 症例(6.1%)で，有効率は 86.6% であった。

また，臨床症状の重症度別に分けた臨床効果を Table 7 に示す。著効，有効を合わせた有効率は，軽症例 85.7%，中等症例 92.5%，重症例 78.6% であり，全体では，検討を行った 82 例中 71 例が有効であり，有効率は 86.6% であった。

Table 5. Clinical efficacy in objective symptoms (2)

Symptom	Severity	Clinical efficacy				Total	Efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor		
Reddish (Nose)	severe	3	18	1	3	25	84
	moderate	32	10	3	1	46	91.3
	mild	5	3	1	2	11	72.7
	Total	40	31	5	6	82	86.6
Swelling	severe	3	18	2	1	24	87.5
	moderate	30	4	8	2	44	77.3
	mild	4	6	2	2	14	71.4
	Total	37	28	12	5	82	79.3
Nasal discharge	severe	20	2	1	1	24	91.7
	moderate	35	3	2	1	41	92.7
	mild	10	4	1	2	17	82.4
	Total	65	9	4	4	82	90.2
Type pf nasal discharge	purulent	60	4	3	1	68	94.1
	puru-mucinous	8	2	2	2	14	71.4
	Total	68	6	5	3	82	90.2
Postnasal drip	severe	5	13	6	1	25	72
	moderate	29	5	4	2	40	85
	mild	10	4	1	2	17	82.4
	Total	44	22	11	5	82	80.5

Table 6. Clinical efficacy in combined subjective and objective symptoms

Symptom	Sererity	Subjective			
		excellent	good	fair	poor
Objective	excellent	27	18	2	0
	good	17	4	1	1
	fair	3	2	1	1
	poor	0	1	1	3

2. X線改善度の判定

投与開始時 98 例および投与開始 14 日後の X 線所見について、上顎洞および篩骨洞のおの左右の陰影について Table 8 に示す。また、その改善状態について、投与前後に X 線撮影が施行できた 82 例について薬効判定基準に従い、改善率を検討してみると、82.9% の改善率を示した (Table 9)。

3. 細菌学的検討

抗菌薬投与前に中鼻道から検出された細菌の一覧を Table 10 に示す。検出菌が認められなかった 14 例を除く 84 例から、計 151 株が検出された。複数菌検出された症例は 2 菌種 37 例、3 菌種 9 例、4 菌種 3 例であった。これらのうち、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. pyogenes*、*M. catarrhalis* についての GFLX に対する

MIC を Table 11 に示す。これを見ると、*S. aureus* を除く 4 菌種については、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* については MIC₉₀ が 0.5 μg/mL、*M. catarrhalis* については MIC₉₀ が 0.12 μg/mL、*H. influenzae* については MIC₉₀ が 0.03 μg/mL 以下と良好な薬剤感受性を示した。

4. 検出菌ごとにおける臨床効果の検討

今回の細菌学的検討で MIC 測定を行った *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. pyogenes*、*M. catarrhalis* について、その菌種が検出された症例の臨床効果判定の結果を Table 12 に示す。1 菌種のみ検出された症例から 4 菌種が同時に検出された症例まで 59 症例認められた。そのうち脱落症例を除く 51 症例で検討を行ったが、*S. pneumoniae* + *S. aureus* が同時に検出された症例が 66.7%、*M. catarrhalis* + *S. aureus* が同時に検出された症例が 50% の有効率であったのを除き、他の検出菌および他の検出菌の組み合わせの症例では、その有効率はいずれも 85% 以上と良好であった。また、最終的にこの 59 例の有効率は 90.2% であった。

5. 副作用についての検討

今回検討した症例中には、特に治療中、皮疹、消化器症状、中枢神経症状、および GFLX で問題となっている低血糖等の問題となるような副作用は問診上認められなかった。そのため、特に血糖値の測定等の臨床検査による検討は行わなかった。

Table 7. Clinical efficacy in severity

Severity	excellent	good	fair	poor	Total	Efficacy (%)
mild	10	2	1	1	14	12/14 (85.7)
moderate	35	2	2	1	40	37/40 (92.5)
severe	17	5	3	3	28	22/28 (78.6)
Total	62	9	6	5	82	71/82 (86.6)

$$\text{Efficacy (\%)} = \frac{\text{excellent} + \text{good}}{\text{Total}} \times 100$$

Table 8. Radiological results

Day	Severity	right sinus		left sinus	
		maxillary	ethmoid	maxillary	ethmoid
1	severe	5	4	6	6
	moderate	73	68	75	73
	mild	19	24	15	18
	none	1	2	2	1
14	severe	0	0	0	0
	moderate	3	1	3	2
	mild	14	15	15	15
	none	65	66	64	65

Table 9. Efficacy in radiological examination

Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Total	Improvement (%)
35	20	13	14	82	82.9

$$\text{Improvement (\%)} = \frac{\text{Marked improved} + \text{Improved} + \text{Slightly improved}}{\text{Total}} \times 100$$

III. 考 察

GFLXは、杏林製薬株式会社で、創製開発された新規フルオロキノロン系の合成抗菌薬であり、その抗菌力は、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、クラミジア属、マイコプラズマ属、レジオネラ属等の非定型病原菌までの幅広い抗菌スペクトルを示すことが知られている¹⁻³⁾。特に従来ニューキノロン系合成抗菌薬と比較し、グラム陽性球菌、特に従来ニューキノロン系合成抗菌薬の抗菌力が比較的弱いといわれていた *S. pneumoniae* に対する抗菌力が非常に優れており¹¹⁻¹⁴⁾、ニューキノロン系合成抗菌薬の中でも、レスピラトリーキノロンといわれている。また、近年問題となっている、*S. pneumoniae* の中でも特に PISP および PRSP に対しても良好な抗菌力を示すとされている¹⁷⁻¹⁹⁾。従来、耳鼻咽喉科領域の感染症の中で、急性中耳炎および急性副鼻腔炎の起炎菌としては、小児においても成人においても *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、および *M. catarrhalis* が重要なものであると考えられている。したがって、この GFLX は、成人の急性中耳炎あるいは急性副鼻腔炎の治療薬として、有用なものであると考えられるが、発売

以来、現在まで、開発時の報告を除きまとまった臨床的な検討を行った報告はみられない。今回、われわれは、成人急性副鼻腔炎症例の臨床的検討を行うとともに、代表的な検出菌の GFLX に対する薬剤感受性の検討を行ったので報告する。

今回 GFLX を投与した 98 症例中 82 症例(83.7%)で治療効果および X 線改善度の検討を行うことができた。これらの症例について耳鼻咽喉科領域抗菌薬判定基準(薬効判定基準)⁶⁾に従って効果判定を行ったが、投与前の臨床的重症度は、軽症例 14 症例、中等度症例 40 症例、重症症例 28 症例であり、その重症度別の有効率はのおの軽症例 85.7%、中等度症例 92.5%、重症症例 78.6% であり、全体では、検討を行った 82 例中 71 例が有効であり、有効率は 86.6% であった。これを開発時の有効率²⁰⁾と比較すると、開発時には軽症例 100%、中等度症例 95.2%、重症症例 100% であり、全体では有効率は 96.4% であり、今回の検討のほうの有効率が低かった。これは、今回の検討症例のうち、重症症例が 28 症例と開発時の 2 症例と比べて多く、またそれらの症例の有効率が低かったことが影響しているものと考えられた。また、検出菌ご

との有効率では、*S. pneumoniae* + *S. aureus* および *M. catarrhalis* + *S. aureus* が同時に検出された症例の有効率が低かったが、有効率が低かった上記の検出菌の組み合わせの症例のうち、やや有効の1例は *S. aureus* の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、無効の1例は *S. aureus* の MIC が 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、このことがこれらの検出菌の組み合わせによる症例の有効率が低かった原因の一つではないかと考えられた。また、今回の検討時期が開発時期と比べて約9年経過しているため、今回 MIC 測定を行った細菌のうち、特に16株検出された *S. aureus* で、開発時 MIC₉₀ が 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったものが、今回は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と耐性化が進んでいたことも影響しているのではないかと考え

られた。

今回は、他覚所見および自覚症状のおおのこの項目ごとに改善率の検討も行ったが、他覚所見の改善率はおおのこの約80%から約90%であった。また、自覚症状の改善率はおおのこの約80%から約95%であった。他覚所見、自覚症状の各項目のうち両方とも後鼻漏の改善度の有効率が比較的であった。これは、今回検討した GFLX の効果に特有なものではなく、急性副鼻腔炎の治癒過程で比較的改善しがたい症状であるのではないかと考えられた。また、自覚症状として、後鼻漏として訴えているものの中には、鼻汁が鼻咽腔から咽頭におりているもの以外のことあり^{21,22)}、それも含まれるために、比較的后鼻漏の自覚症状の改善度が低かった一因であると考えられた。他覚所見および自覚症状については、症状の改善が得られたのは投与開始からどの程度日数が経ってからであるかも検討を行ったが、他覚所見および自覚症状ともに投与開始7日後までは症状の改善が明らかに得られた症例は少なく、投与開始14日後に判定した時点では、良好な改善が得られていた症例が多くみられた。これは、一つには、ニューキノロン系抗菌薬の抗菌力の特徴として、Post Antibiotic Effect (PAE)²³⁾があり、抗菌薬の投与後も抗菌力が残っているため、抗菌薬の投与終了後も症状の改善が図られたのではないかと考えられる。特に今回検討した GFLX は、PAE が 2.1 ~ 4.1 時間であり²³⁾、このことが、今回 GFLX 投与終了直後より、投与開始14日後のほうが臨床症状の改善が良好であったことの一因であったと考えられる。またその他には臨床症状の改善は抗菌薬の投与により感染している細菌の除去を図っても、その局所の炎症が消失するまで時間的な差が生じるためではないかと考えられた。すなわち、抗菌薬により感染が制御されても消炎までは時間がかかるため症状の改善を判定するのは、抗菌薬投与が終了してしばらく経過観察の後に行うのがよいのではないかと考えられた。言い換えれば、症状の改善が得られないために、長期にわたり抗菌薬の投与を行う必要はなく、かえってそのような投与は耐性菌を生じる一因になる可能性があると考えられた。今回、自覚症状も他覚所見も改善が認められなかった3症例を詳細に検討してみると、いずれの症例も基礎疾患としてアレルギー性鼻炎がみられた。今回の検討症例のうちアレルギー性鼻炎を合併していた症例は

Table 10. Number of organism isolated

	Organism	No.	
Gram-positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	16	
	<i>coagulase negative staphylococcus</i>	31	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	
	<i>Corynebacterium</i> spp.	14	
	<i>Streptococcus</i> spp.	9	
	<i>-haemolytic Streptococcus</i> (group G)	2	
	Gram-negative	<i>Escherichia coli</i>	1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1	
<i>Serratia marcescens</i>		3	
<i>Moraxella catarrhalis</i>		9	
<i>Haemophilus influenzae</i>		15	
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>		1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		2	
<i>Capnocytophaga</i> spp.		1	
<i>Enterobacter</i> spp.		1	
<i>Micrococcus</i> spp.		1	
<i>Neisseria</i> spp.		2	
<i>Pseudomonas</i> spp.		4	
<i>gram-negative rod</i>	1		
none	14		

Table 11. Sensitivity distribution of main clinical isolates ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Isolate	No.	Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₈₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	0.12-16	0.12	0.25	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	0.12-0.5	0.25	0.5	0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	0.25-0.5	0.25	0.5	0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	0.03-0.12	0.03	0.06	0.12

Table 12. Clinical efficacy of severity according to the isolated organism

Isolated organism	Total number	Discussion number	excellent	good	fair	poor	Efficacy rate (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21	19	15	2	1	1	17/19 (89.5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	1	1	1	0	2/3 (66.7%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	4	3	2	1	0	0	3/3 (100%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	1	0	0	0	1/1 (100%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	1	0	0	0	1/1 (100%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	7	7	0	0	0	7/7 (100%)
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	0	0	0	1/1 (100%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	4	4	0	0	0	4/4 (100%)
<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	1	0	0	1	1/2 (50%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	7	5	1	1	0	6/7 (85.7%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	3	3	0	0	0	3/3 (100%)
Total	59	51	41	5	3	2	46/51 (90.2%)

Efficacy (%) = excellent + good / Total × 100

6症例あったが、今回は、GFLXという合成抗菌薬の検討であったため、そのようなアレルギー性鼻炎に併発した急性副鼻腔炎に対しては、抗アレルギー薬を用いない合成抗菌薬のみの治療では期待した臨床効果が得られないものと考えられた。すなわち、この抗菌薬に限らず、急性副鼻腔炎の治療を行う場合には、その合併症としてアレルギー疾患があるかどうかの診断を最初に行い、その治療も平行して行う必要があるのではないかと考えられた。

次にX線の改善度についてであるが、今回の検討では、82.9%の改善率であったが、これは、開発時の81.0%とほぼ同じであった²⁰⁾。また、臨床効果の有効率は85.4%であり、X線の改善度とほぼ同じであり、この二つは相関するものと考えられた。

細菌学的検討では、今回は、抗菌薬投与後の除菌については検討を行わなかった。しかし、上気道感染の主な起炎菌である、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*については、MIC₉₀と比較しても、すべて0.5 μg/mL以下であり、PISP, PRSP, BLNARが非常に増加している現時点においても、非常に良好な薬剤感受性を示した。また、この3菌種の薬剤感受性は、GFLX開発時の薬剤感受性と比較してもほぼ同様であり、現在のところ、この3菌種のGFLXに対する耐性化の傾向は認められなかった。また、最近では大城ら¹⁷⁾が、臨床分離株に対する経口フルオロキノロン系薬の抗菌力について検討を行っているが、彼女らは、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*に対するGFLXの薬剤感受性のMIC₉₀は、おのおの1 μg/mL, 0.03 μg/mL以下、0.06 μg/mLと今回の検討より*H. influenzae*を除き1管耐性化が進んでいたが、経口フルオロキノロン系薬の中では、呼吸器感染症の第一選択薬として有用であるとしている。また、松崎ら¹⁸⁾は、臨床分離株におけるGFLXの抗菌活性について検討しているが、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*に対するGFLXの薬剤感受性のMIC₉₀は、おのおの0.12 μg/mL, 0.5 μg/mL, 0.06 μg/mL以下、0.06 μg/mL以下と*S. aureus*の薬剤感受性が今回の検討より良好であったのを除き、他の細菌に対しては今回の検討とほぼ同様であり、臨床において大きく期待される抗菌薬であるとしている。今回の検討では、大城ら¹⁷⁾、松崎ら¹⁸⁾の感受性と同等あるいは良好であり、耳鼻咽喉科感染症の代表的感染症である急性副鼻腔炎の治療の第一選択薬として薬剤感受性の面からも有用であると考えられた。

今回の検討から、臨床的効果面および検出された細菌に対する薬剤感受性の面からGFLXは成人の急性副鼻腔炎に対し良好な結果を示したことから、耐性菌の急増している現時点においては、感染している細菌が耐性菌である症例に対しても、感染している細菌が不明な症例に対しても第一選択薬として有用な結果が期待できる経

口フルオロキノロン系合成抗菌薬であると考えられた。しかし、このような有用な抗菌薬であっても、乱用により急速に耐性化が進行し臨床的な効果が失われるおそれがあるため、その使用には注意する必要があると考えられる。すなわち、上記に述べたように、耳鼻咽喉科領域の感染症において、例えば今回検討を行った成人の急性副鼻腔炎の場合には臨床症状の改善が十分でなくても、改善傾向にある場合には、それがまだ細菌の感染により生じているものか、ただ炎症が残っているだけで消炎を行うことで臨床症状の十分な改善が図れるのかの見極めを行い、この GFLX のような有用な抗菌薬を大切に使用していく必要があると考えられる。また、現在今回の検討のように急性副鼻腔炎に対し、優れた臨床効果および抗菌力を示す、GFLX であっても今後耐性菌の出現によりその臨床効果が低下することも考えられ、今後は定期的な *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 等の代表的な上気道感染症の起炎菌の薬剤感受性のサーベイランスを行っていく必要があると考えられる。

文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of Am-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2108 ~ 2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2594 ~ 2601, 1994
- Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J Antimicrob Chemother* 36: 293 ~ 301, 1995
- 松本文夫, 副島林造: 新薬シンポジウム。第 43 回日本化学療法学会総会, AM-1155, 東京, 1995
- 村木優子, 山田雅夫, 新居志郎, 他: 培養細胞を指標としたニュートラルレッド取り込み現象を指標としたキノロン系抗菌薬の光毒性の検討。日化療会誌 43: 357 ~ 360, 1995
- 草嶋久生, 石田了三, 内田 広: ニューキノロン系抗菌薬 Gatifloxacin および類薬のモルモットにおける光毒性。薬理と臨床 26: 1655 ~ 1660, 1998
- 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討。日化療会誌 46: 396 ~ 404, 1998
- 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 他: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床学的検討 1997 年 9 月から 1998 年 8 月までの 1 年間の検討。日化療会誌 47: 387 ~ 395, 1999
- 宇野芳史: 1998 ~ 2000 年に小児急性中耳炎から検出された *Streptococcus pneumoniae* の抗菌薬感受性の変化。日化療会誌 50: 854 ~ 869, 2002
- 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂: 第 3 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日耳鼻感染症研究会会誌 22: 12 ~ 23, 2004
- 福田秀行, 大森康男, 山本隆雄, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の in vitro 抗菌力。日化療会誌 47 (Suppl 2) 3 ~ 11, 1999
- 館田映子, 近藤典子, 桑原京子, 他: Gatifloxacin の細菌学的検討。日化療会誌 47 (Suppl 2) 48 ~ 56, 1999
- 青木興治, 宮崎修一, 辻 明良, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の in vitro および in vivo 抗菌作用。日化療会誌 47 (Suppl 2) 69 ~ 80, 1999
- 小栗豊子, 三沢成毅, 中村文子, 他: 臨床材料より分離された各種病原細菌に対する gatifloxacin の抗菌力について。日化療会誌 47 (Suppl 2) 457 ~ 468, 1999
- 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 日本化学療法学会標準法。Chemother 38: 103 ~ 105, 1990
- 馬場俊吉: 4 臨床薬効評価。臨床薬物療学体系 (中島光好 編), p. 320 ~ 332, 情報開発研究所, 東京, 1987
- 大城知子, 福富由美子, 高柳 恵, 他: 経口フルオロキノロン系薬の臨床分離株に対する抗菌力。化学療法の領域 20: 121 ~ 129, 2004
- 松崎 薫, 渡部恵美子, 吉森可苗, 他: Gatifloxacin の 2002 年度新鮮分離株に対する抗菌活性。Jpn J Antibiotics 55: 800 ~ 807, 2002
- Low D E, Azavedo J, Weiss K, et al: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1295 ~ 1301, 2002
- 馬場俊吉, 宮本直哉, 三島文和, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する gatifloxacin の基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 47 (Suppl 2) 373 ~ 386, 1999
- 深見雅也, 内田 豊: 鼻漏, 後鼻漏の対処療法。JOHNS 9: 1849 ~ 1852, 1993
- 飯沼壽孝: 後鼻漏。JOHNS 11: 1091 ~ 1094, 1995
- 戸塚恭一, 柴田雄介, 清水喜八郎, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の in vitro および in vivo postantibiotic effect。日化療会誌 47 (Suppl 2) 99 ~ 103, 1999

Clinical Efficacy of Gatifloxacin in Acute Sinusitis

Yoshifumi Uno

UNO ENT Clinic, 3702 4 Tomihara, Okayama-shi, Okayama, Japan

Between February 2003 and May 2003, we conducted a clinical trial to evaluate the clinical efficacy of Gatifloxacin (GFLX) in acute sinusitis in adults. Subjects were 98 acute sinusitis patients, in 82 of whom clinical efficacy was evaluated. Based on the clinical conclusion, we administered GFLX for 7 days, with the following results:

1 . Clinical efficacy was 78.6% in mild cases, 92.5% in moderate, and 78.6% in severe, with excellent good efficacy observed in 85.4%. Overall efficacy was assessed as excellent in 58 cases, good in 12, fair in 7, and poor in 5 cases.

2 . Efficacy based on X ray findings was assessed as excellent in 35 cases, good in 20, fair in 13, and poor in 14, with efficacy rated as 82.9% (68/82)

3 . MIC₉₀ of GFLX for main bacteria associated with acute sinusitis was 4 µg/mL for *Staphylococcus aureus*, 0.5 µg/mL for *Streptococcus pneumoniae*, 0.03 µg/mL for *Haemophilus influenzae*, 0.5 µg/mL for *Streptococcus pyogenes*, and 0.12 µg/mL for *Moraxella catarrhalis*.

4 . No side effects were observed.

We therefore conclude that GFLX is useful in treating acute sinusitis in the presence of bacterial resistance.