

【原著・臨床】

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—

保富 宗城¹⁾・藤原 啓次¹⁾・宇野 芳史²⁾・寒川 高男³⁾・木下 和也⁴⁾・小林 政美⁵⁾
 林 正樹⁶⁾・林 泰弘⁷⁾・神人 崇⁸⁾・木村 貴昭⁹⁾・與田 順一¹⁰⁾・山中 昇¹⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科*

²⁾ 宇野耳鼻咽喉科クリニック

³⁾ 社会保険紀南総合病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁴⁾ 国保日高総合病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁵⁾ 済生会有田病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁶⁾ 済生会和歌山病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁷⁾ しらさぎ台耳鼻咽喉科

⁸⁾ 神人クリニックなぐさ耳鼻咽喉科

⁹⁾ オレンジクリニック木村耳鼻咽喉科

¹⁰⁾ 耳鼻咽喉科クリニック JOY

(平成 18 年 12 月 26 日受付・平成 19 年 9 月 14 日受理)

急性鼻副鼻腔炎に対する gatifloxacin (GFLX) の有用性を、臨床症状(鼻漏・後鼻漏, 発熱, 顔面痛・前頭部痛)および鼻腔所見(粘膿性鼻漏・後鼻漏, 漿液性鼻漏・後鼻漏, 鼻粘膜腫脹, 鼻粘膜発赤)に基づくスコアリング・システムを用い、重症度分類別に検討した。スコアリング・システムを用いた重症度分類は、経験的判断による重症度を反映するものであり、急性鼻副鼻腔炎の臨床経過を客観的に評価しうるものであった。急性鼻副鼻腔炎に対する GFLX の臨床効果の検討では、臨床症状は軽症, 中等症, 重症のいずれにおいても治療前後でスコアが有意に低下した。一方、鼻腔所見は、軽症例では治療前後でスコアは変化しなかったが、中等症例および重症例では治療前後でスコアが有意に低下した。細菌学的検討では、54.0% の症例で中鼻道分泌物より *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* のいずれかが検出されたが、GFLX による治療により、これらすべての菌は消失した。臨床効果および細菌学的効果から、GFLX による急性鼻副鼻腔炎治療の有効率は 98.0% (49 例中 48 例) で認められた。

以上のことから、GFLX は急性鼻副鼻腔炎に対して有効な抗菌薬であると考えられた。

Key words: gatifloxacin, acute rhinosinusitis, clinical effect, clinical score

急性鼻副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症の一つである。主な起炎菌は、急性中耳炎と同様に鼻腔に存在する *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* と考えられている。これらの起炎菌のなかでも、近年 penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの薬剤耐性菌が増加し、急性鼻副鼻腔炎をはじめとする耳鼻咽喉科感染症の難治化の重要な要因となっている。急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬治療については、従来まで経口抗菌薬の投与で比較的容易に症状が改善するため、経験的な抗菌薬治療がなされてきた。しかし近年、急性中耳炎の難治化と同様に、急性鼻副鼻腔炎においても従来までの経験的な抗菌薬

治療が十分に奏功しない症例が散見されるようになっており、抗菌薬治療の有効性を評価し、適切な抗菌薬治療を行うことは、今後の急性鼻副鼻腔炎に対する治療の大きな課題となっている¹⁻³⁾。とりわけ、薬剤耐性菌の急増とそれに伴う感染症の難治化に対しては、抗菌薬の有効性を客観的にかつ正確に評価するとともに、抗菌薬を適切に使用することが重要となる。近年では、感染症の臨床経過をスコアリング・システムにより点数化することにより客観的に評価する方法が試みられてきており、急性中耳炎においてその有用性が示されている。

一方、経口フルオロキノロン系合成抗菌薬は、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示すとともに、良好な組織移行性

*和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

Table 1. Clinical scoring

	Symptom	Score		
		0: none	1: mild	3: moderate
Clinical Symptoms	Rhinorrhea/ postnasal drip	0: none	1: mild blowing nose 1-5 times a day discomfort in pharynx	3: moderate blowing nose \geq 6 times a day postnasal drip
	Fever	0: \leq 37°C	1: 37.1-37.9°C	3: \geq 38°C
	Facial pain / forehead pain	0: none	1: mild tolerable	3: severe need analgesic
Nasal cavity findings	Mucopurulent rhinorrhea/ postnasal drip	0: none	3: mild discharge in middle nasal meatus depositing post nasal drip	6: moderate to severe discharge in common nasal meatus apparent postnasal drip
	Serous Rhinorrhea/ postnasal drip	0: none	1: mild	2: moderate to severe
	Hypertrophy of nasal mucosa	0: none	1: mild mild obstruction	2: severe obstructed
	Redness of nasal mucosa	0: none	1: reddish	

をもつことから、呼吸器感染症・耳鼻咽喉科感染症などの治療薬として広く使用されている⁴⁻⁷⁾。Gatifloxacin(GFLX)は、キノロン骨格の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抗菌薬ではやや抗菌力が弱いことが問題であった*S. pneumoniae*に対しても強い抗菌力を示すことが特徴であり、PRS, LNARによる難治化が懸念されている急性鼻副鼻腔炎に対してもその有用性が期待されている^{4,5,8)}。

今回、急性鼻副鼻腔炎に対するGFLXの有用性を、急性鼻副鼻腔炎スコアリング・システムを用いた臨床効果と細菌学的効果から検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

2005年9月～2006年3月に、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科および関連病院耳鼻咽喉科、臨床研究参加耳鼻咽喉科の全10施設の耳鼻咽喉科を受診した20歳以上の成人急性鼻副鼻腔炎患者64例を対象とした。急性鼻副鼻腔炎の診断は、①膿性あるいは漿液性鼻汁・後鼻漏が急性上気道感染症発症後5日以上持続し、②副鼻腔X線単純検査にて、上顎洞あるいは篩骨洞に陰影を認め、③細菌感染症の症状・所見が強く疑われる症例とした。除外診断は、①糖尿病患者、②他の抗菌薬併用療法を必要とする患者、③本薬剤に過敏症の既往がある患者、④高度の心、肝、腎障害がある患者、⑤基礎疾患、合併症を有している患者、⑥てんかん等の痙攣性疾患の合併あるいはこれらの既往がある患者、⑦妊婦または妊娠している可能性のある患者あるいは授乳中の患者とした。本臨床試験は、その目的および方法、GFLXの投与により予想される効果や副作用について十分説明し、本人の自由意志により本試験への参加の同意を書面により得たうえで実施した。

2. 試験薬剤の用法および用量

ガチフロ[®]錠100mg(1錠中GFLXとして100mg含

有)を1回2錠(GFLX 200mg)、1日2回(朝・夕)、原則として7日間経口投与した。ただし、65歳以上の高齢者では、1回1錠(GFLX 100mg)、1日2回(朝・夕)、経口投与した。

3. スコアリング・システムによる臨床経過の検討

急性鼻副鼻腔炎の臨床経過は、GFLX投与開始時に臨床症状および鼻腔所見よりなるスコアリング・システムの総スコアに基づいて重症度判定を行った後に、臨床症状および鼻腔所見を点数化し評価した(Table 1)。重症度分類は、臨床症状および鼻腔所見の総スコアが1～4点を軽症例、5～10点を中等症例、11～18点を重症例とした。臨床経過は、スコアリング・システムを用いてGFLX投与3日後および7日後(投与中止時)に評価した。スコアリング・システムでは、臨床症状としては鼻漏・後鼻漏、発熱、顔面痛・前頭部痛を、鼻腔所見としては粘膿性鼻汁・後鼻漏、漿液性鼻汁・後鼻漏、鼻粘膜鼻汁、鼻粘膜発赤を評価した。また、本研究では、スコアリング・システムを用いた急性鼻副鼻腔炎の重症度分類の信頼性の検討のため、スコアリング・システムによる重症度判定とともに、主治医による経験的な重症度判定も併せて行った。

4. 細菌学的検査

細菌検査は、投与開始時および7日後(投与中止時)に、シードスワブ2号を用いて中鼻道から分泌物を採取し、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学感染・免疫リサーチセンターにて、細菌の分離・同定を行った。*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*が検出された場合には、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法により gatifloxacin (GFLX), levofloxacin (LVFX), azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), amoxicillin (AMPC), penicillin G (PCG), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA) のMICを測定した⁹⁾。

Table 2. Criteria for efficacy

		Clinical efficacy			
		Disappeared	Improved	Not improved or Worse	Unable to determine
Bacteriological efficacy	Eradicated	Excellent	Good/Fair	Not effective	Unable to determine
	Decreased Partially eradicated Microbial substitution	Excellent	Good/Fair	Not effective	Unable to determine
	Persisted Relapse Multiple infection Superinfection	Not effective	Not effective	Not effective	Unable to determine
	Unable to determine	Good/Fair	Good/Fair	Not effective	Unable to determine

Table 3. Correlation between diagnosis by clinical scoring and empirical definition

		Empirical diagnosis		
		Mild	Moderate	Severe
Diagnosis by scoring	Mild	2	1	
	Moderate	3	28	
	Severe		3	12

Spearman's correlation coefficient = 0.812, $p < 0.01$

5. 効果判定

効果判定は、投与開始時および投与開始7日後（中止時）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）を参考に、臨床症状および鼻腔所見をスコアの推移に従い、「消失」「改善」「不変・悪化」「判定不能」の4段階で判定した¹⁰⁾。すなわち、GFLX投与終了時の臨床症状および鼻腔所見のスコアの合計が0点になったものを「消失」、投与開始時のスコアの合計に比べて減少したものを「改善」、不変あるいは増加したものを「不変・悪化」、スコアリング・システムの観察項目が一つでも算出されていない場合を「判定不能」とした。

細菌学的効果の評価は、同様にGFLX投与7日目に行った。細菌学的効果判定は、日本化学療法学会『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（1999年）』に従い、「消失（出現菌なし）」「減少、一部消失、菌交代現象」「存続、再出現、重複感染、菌交代症」「判定不能」の4段階に分類した¹¹⁾。

急性鼻副鼻腔炎に対する有効率は、臨床効果および細菌学的効果をもとに行い、最終的に著効と有効を合わせた症例数を有効率とした（Table 2）。

II. 結 果

1. 検討症例

総症例数64例のうち15例が除外・脱落し、有効性解析対象例49例（76.6%）により評価した。除外・脱落理由は、初診時以降退院せず10例、副作用によるGFLX投与中止1例、副鼻腔単純X線検査の未実施3例、プロトコル基準外1例であった。49例の患者背景は、男性16例（32.7%）、女性33例（67.3%）で、年齢は23～70歳（平均37.3歳）であった。

2. 臨床経過

スコアリング・システムに基づく重症度分類では、急性鼻副鼻腔炎49例のうち、軽症例は3例（6.1%）、中等症例31例（63.3%）、重症例15例（30.6%）であった。また、スコアリング・システムに基づく重症度分類は、経験的評価に基づく重症度分類と有意に相関することが示された（Spearman相関係数0.812, $p < 0.01$ ）（Table 3）。一方、7例ではスコアリング・システムによる重症度分類と経験的評価に基づく重症度分類との間に乖離がみられた。いずれの症例も、評価基準の境界域にある症例であり、経験的評価では中等症と評価されたにもかかわらずスコアリング・システムでは軽症と判断された例が1例、経験的評価では軽症と評価されたにもかかわらずスコアリング・システムでは中等症と判断された例が3例、経験的評価では中等症と評価されたにもかかわらずスコアリング・システムでは重症と評価された例が3例であった（Table 3）。

急性鼻副鼻腔炎の臨床経過を、初診時の重症度別に検討した結果では、臨床症状は軽症例、中等症例、重症例のいずれにおいても、GFLXによる治療の前後でスコアが有意に低下した（Fig. 1）。一方、鼻腔所見は、軽症例ではGFLXによる治療前後で明らかな変化は認めなかったが、中等症例および重症例では、GFLX投与により、3日目より臨床症状の著明な改善が認められた（Fig. 2）。

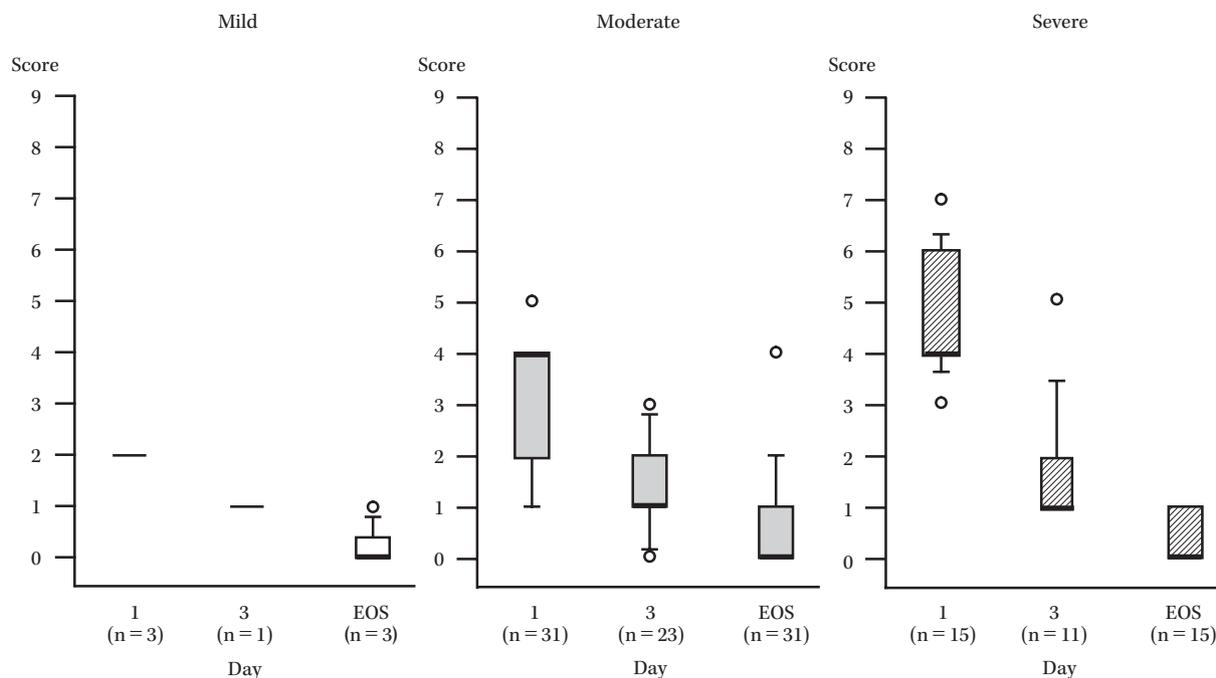


Fig. 1. Changes in clinical symptoms.

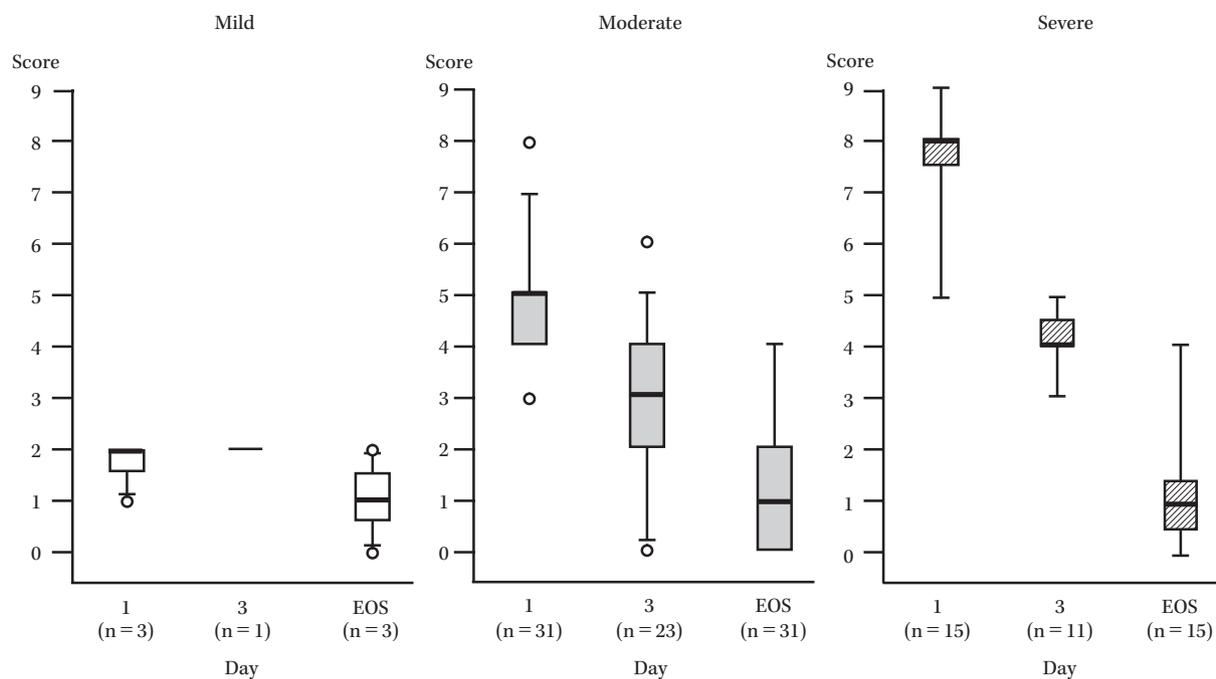


Fig. 2. Changes in nasal findings.

スコアリング・システムの項目別にみた変化では、臨床症状において、鼻漏・後鼻漏、顔面痛・前頭部痛は、投与開始時には85.7% (42例)に認めたにもかかわらず、7日後には89.8% (44例)で認めず、スコアが有意に改善していた。鼻漏・後鼻漏は、投与開始時は95.9% (47例)で認められたが、7日後には、67.3% (33例)で認め

ず、顔面痛・前頭部痛と同様にスコアも有意に改善していた。一方、初診時に発熱を伴う症例は少なく、投与開始時にはわずか6.1% (3例)に認めるのみであった。また、治療経過においても発熱には大きな変化は認めなかった。鼻腔所見の変化では、粘膿性鼻漏・後鼻漏は、投与開始時には89.8% (44例)に認めたにもかかわらず、

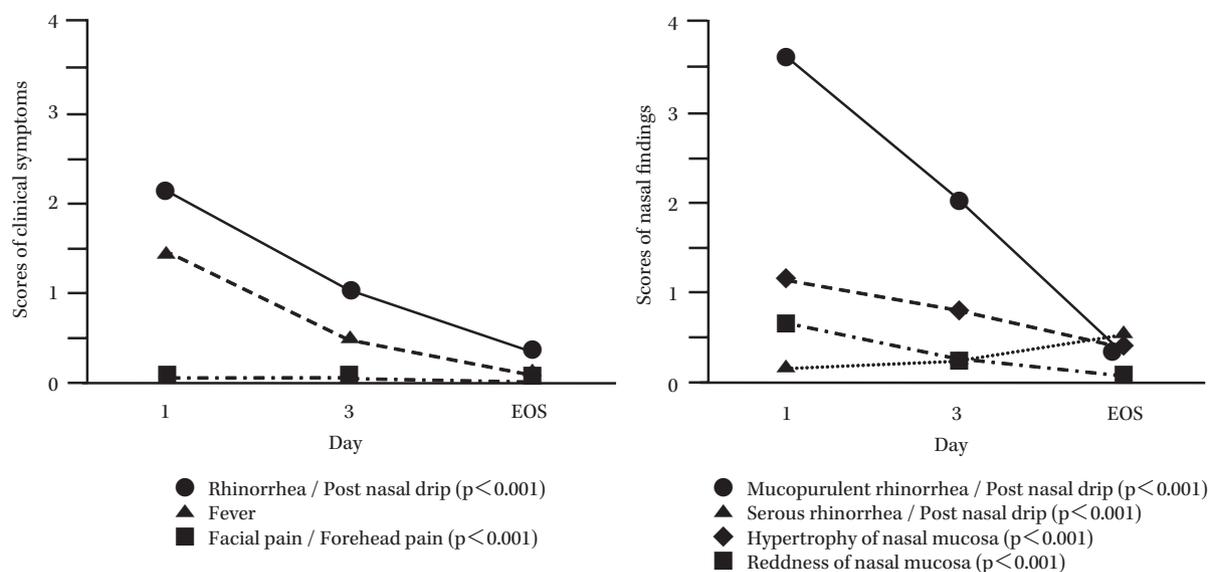


Fig. 3. Changes in parameters of clinical symptoms and nasal findings.

Table 4. Identification of causative pathogens

Pathogen	Numbers	%
<i>S. pneumoniae</i>	10	20.4
<i>H. influenzae</i>	6	12.2
<i>M. catarrhalis</i>	3	6.1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	2.0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	5	10.2
Negative	24	49.0
Total	49	100.0

7日後には89.8% (44例)では認めなかった。鼻粘膜腫脹は、投与開始時には89.8% (44例)に認めたにもかかわらず、7日後には65.3% (32例)では認めなかった。また、鼻粘膜発赤は、投与開始時には65.3% (32例)に認めたにもかかわらず、7日後には93.9% (46例)では認めておらず、これらの項目は投与開始前と比べ7日後に有意にスコアが改善していた。粘膿性鼻漏・後鼻漏が著明に改善する一方、漿液性鼻汁・後鼻漏は、投与開始時には10.2% (5例)に認めるのみであったが、7日後には49.0% (24例)で認められ、わずかであるが増加した (Fig. 3)。

3. 細菌学的検討

投与開始前に採取した分泌物からは、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* のいずれかが25例 (51.0%)に検出された。内訳は、*S. pneumoniae* 単独が10例 (20.4%), *H. influenzae* 単独が6例 (12.2%), *M. catarrhalis* 単独が3例 (6.1%), *S. pneumoniae* + *H. influenzae* が1例 (2.0%), *S. pneumoniae* + *M. catarrhalis* が5例 (10.2%)であった (Table 4)。起炎菌別にみた薬剤感受性を Table 5に示す。*S. pneumoniae* に対しては、GFLXはCDTRとともに良好な感受性を示した。また、*H. influenzae* 対

しては、GFLXは $MIC_{50} \leq 0.03 \mu\text{g/mL}$, $MIC_{90} \leq 0.03 \mu\text{g/mL}$ であり、LVFX ($MIC_{50} \leq 0.03 \mu\text{g/mL}$, $MIC_{90} \leq 0.03 \mu\text{g/mL}$)とともに最も良好な抗菌活性を示した。*M. catarrhalis* に対しては、ほとんどの薬剤が良好な感受性を示した (Table 5)。

4. 効果判定

治療効果については、臨床効果および細菌学的効果の両者より評価を行った。臨床効果は、49例中12例 (24.5%)でGFLXの投与によりスコアが「消失」した。また、36例 (73.5%)で「改善」が認められた。細菌学的効果は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*を検出できた25例すべての症例で、これらの起炎菌が消失した。以上のことから、治癒判定では、49例中12例 (24.5%)で「著効」、36例 (73.5%)で「有効」と判断され、有効率は98.0%であった。臨床経過の観察中に、1例で下痢の副作用が認められたが、GFLXの内服中止によりすみやかに症状は改善した。

III. 考 察

急性鼻副鼻腔炎は、日常診療の場で最も多くみられる疾患の一つであり、経験的な抗菌薬治療がなされがちである。今回、急性鼻副鼻腔炎の臨床経過を、スコアリングシステムを用いることで客観的な評価を行い、本疾患に対する抗菌薬治療の有効性について検討した。

急性鼻副鼻腔炎の起炎菌としては、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*が主な起炎菌と考えられている。『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』の成績においても、*S. pneumoniae*が22.4%に、*H. influenzae*が19.8%に、*M. catarrhalis*が9.9%に検出されている。今回の検討にても、急性鼻副鼻腔炎患者の57.1%の症例においてこれら3菌種のいずれかが検出さ

Table 5. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates

Pathogen	Numbers of Isolates	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	16	gatifloxacin	0.125-0.25	0.25	0.25
		levofloxacin	0.5-1	0.5	1
		azithromycin	0.25->256	>256	>256
		clarithromycin	0.06->256	128	>256
		penicillin G	\leq 0.03-2	0.125	2
		cefditoren	\leq 0.03-2	0.125	1
<i>H. influenzae</i>	11	gatifloxacin	\leq 0.03	\leq 0.03	\leq 0.03
		levofloxacin	\leq 0.03	\leq 0.03	\leq 0.03
		azithromycin	1-4	2	4
		clarithromycin	8-32	18	32
		amoxicillin	0.5->256	1	16
		cefditoren	\leq 0.03-0.25	0.06	0.25
<i>M. catarrhalis</i>	4	gatifloxacin	\leq 0.03	\leq 0.03	\leq 0.03
		levofloxacin	0.06-0.125	0.06	0.06
		azithromycin	0.03-0.25	0.125	0.25
		clarithromycin	0.125-0.25	0.5	0.25
		amoxicillin/clavulanate	0.06-0.25	0.5	0.25
		cefditoren	0.125-1	0.125	1

れており, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の3菌種が主な起炎菌と考える¹⁾。中でも, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* においては, PRSP, BLNARの薬剤耐性菌が問題となっており, 抗菌薬の適正使用が強く望まれている¹⁻³⁾。フルオロキノロン系抗菌薬である GFLX は, 広い抗菌スペクトル, 強い抗菌力とともに, 良好な組織移行性を有する¹²⁾。杉田らの報告では, GFLX の中鼻道分泌液中の濃度は投与2~7日目で0.69~7.04 $\mu\text{g/mL}$ とされ, 今回検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* のいずれの菌種に対する MIC₉₀ を超えるものである¹³⁾。今回の検討では, 検出されたこれら3種の起炎菌のすべてが, GFLX による治療により消失しており, GFLX の優れた抗菌力と組織移行性が良好な細菌学的効果を示した要因と考える¹²⁻¹⁴⁾。

臨床経過の検討は, 臨床症状および鼻腔所見に基づくスコアリング・システムを用い, 重症度分類を行うとともに臨床経過の客観的評価を行った。従来までの急性鼻副鼻腔炎の治療判定基準では, 自覚症状としては, 鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭痛・頭重感を, 他覚所見としては, 鼻粘膜発赤, 鼻粘膜浮腫・腫脹, 鼻汁量, 鼻汁性状, 後鼻漏量をそれぞれの観察項目として, 「なし」, 「軽度」, 「中等度」, 「高度」の4段階で評価されていた¹⁰⁾。しかし, 従来までの評価方法では, 項目評価が煩雑であり日常臨床の現場でただちに使用しがたいのが問題であった。また, 各項目の評価を数値化できないため, 治療効果判定は可能であるが, 臨床経過を客観的に評価できないことが問題である。今回, 臨床症状として鼻漏・後鼻漏, 顔面・前頭部痛, 発熱の3項目について, 鼻腔所見としては, 粘膿性鼻漏・後鼻漏, あるいは漿液性鼻漏・後鼻漏, 鼻

粘膜腫脹, 鼻粘膜発赤の3項目について3段階で点数化し評価することにより, 客観的に評価しやすいスコアリング・システムとした。また, 本研究に参加した耳鼻咽喉科専門医による検討から, 粘膿性鼻漏・後鼻漏は急性鼻副鼻腔炎の重症度に最も関与する鼻腔所見であることから, デルファイ法により専門医の意見に基づくスコアリングの重みづけを行い, 従来の判定法をより改善した評価法とした¹⁵⁾。本スコアリング・システムによる重症度評価は, 臨床経験が10年以上の耳鼻咽喉科専門医が経験的に行った重症度分離とよく相関しており, 臨床医による経過変化の評価を客観的に評価でき, 広く応用できると考える。しかし, 7症例では経験的評価による重症度評価とスコアリング・システムによる評価との間で重症度が一致しなかった。いずれの症例も, スコアリング・システムによる重症度分類で, 軽症・中等症・重症の境界域にあり, 鼻腔所見のスコアが各重症度群のなかでも低い傾向にあった。このような境界域にある症例の重症度分類では, 経験的な評価で主観的な要因が強く反映し, 重症度分類が低くなる可能性があり, スコアリング・システムによる客観的な重症度分類が有用と考える。一方, スコアリング・システムにより評価した項目のなかでも, 発熱を有する症例は少なく, また臨床経過でのわずかな体温の変化が, スコアの変化につながるという弊害も考えられた。今回の検討症例では, 発熱は治療開始時にはわずか6.1%の症例に認めるのみであり, 急性鼻副鼻腔炎の臨床経過の評価項目としての有用性は低く, スコアリング・システムに用いる項目としては, 今後の再検討が必要と考える。

抗菌薬治療による急性鼻副鼻腔炎の臨床経過について

は、急性鼻副鼻腔炎の中等症例および重症例においては、臨床症状および鼻腔所見については GFLX による治療 7 日目に著明な改善が認められた。宇野は GFLX 投与により鼻汁、後鼻漏、頭痛・頭重の臨床症状および鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量は、投与 7 日後までに軽度改善し、14 日後には、臨床症状の約 80~95% が、鼻腔所見の約 80~90% が改善したことを報告しており、キノロン系抗菌薬の特徴としての Post Antibiotic Effect (PAE) の影響および鼻副鼻腔局所における炎症が消失するまでの時間的な差を示唆している^{16,17)}。一方、杉田の報告では、急性鼻副鼻腔炎に対する GFLX の有効性は、投与 7 日目における評価では、著効 21.6%、有効 64.7% であり、全体の有効率 86.3% であった¹³⁾。本検討では、抗菌薬治療の有効性が最も反映されると考えられる中等症例が約 60% を占めており、宇野の報告の約 49% より高い比率であった¹⁶⁾。宇野の報告においても、中等症における GFLX による鼻副鼻腔炎に対する有効性は 92.5% に認められており、このような中等症例が多く含まれていたことが 7 日目における優れた有効性を示した要因と考える。一方では、軽症例では臨床症状の改善を認めるものの、鼻腔所見については有意な変化は認めなかった。急性鼻副鼻腔炎の軽症例においては、抗菌薬を使用しなくとも消炎治療およびネブライザー治療などの耳鼻咽喉科局所処置により十分に改善すると考えられ、急性鼻副鼻腔炎の抗菌薬治療においては、重症度に合わせて抗菌薬投与を行うべきであり、軽症例に対しては、抗菌薬治療は控えるべきであると考えられる。今回のスコアリング・システムによる評価では、治療開始時の急性鼻副鼻腔炎の診断には X 線検査を用いたが、改善度の評価には X 線検査所見を加えなかった。GTFX 治療による X 線所見の改善率は、82.9% と報告されており、臨床効果とほぼ同様の改善率を示すことが示唆されている¹⁶⁾。鼻副鼻腔局所における粘膜炎腫などの炎症所見である X 線所見が消失するまでには、時間的な差があることも示唆されており、今後スコアリング・システムによる臨床経過の評価との関係の検討が必要と考える¹⁶⁾。

スコアリング・システムの項目別に検討した結果では、臨床症状では鼻漏・後鼻漏および顔面痛・前頭部痛は著明に改善したにもかかわらず、発熱は初診時よりスコアが低く大きく変化していない。また、鼻腔所見においても、粘膿性鼻漏・後鼻漏は、GFLX 投与により著明に改善するにもかかわらず、鼻粘膜の発赤や腫脹は大きく変化しなかった。一方、漿液性鼻漏・後鼻漏スコアは、わずかであるが上昇している。後鼻漏の改善については、宇野らは、他の臨床症状および鼻腔所見に比べ後鼻漏の改善率は不良であり、臨床症状としては 79.3%、鼻腔所見としては 80.5% であると報告している¹⁶⁾。今回の検討では、鼻漏・後鼻漏の性状を加えて評価しており、GFLX による治療により粘膿性鼻漏・後鼻漏は臨床症状として

は 67.7% の症例で消失、鼻腔所見としては 89.8% で消失した。また、このような粘膿性鼻漏・後鼻漏の改善に反して、漿液性鼻漏・後鼻漏が増加していた。このことは、粘膿性鼻漏・後鼻漏が抗菌治療により漿液性鼻漏・後鼻漏へと改善したためと考えられ、鼻漏・後鼻漏の性状と量は、急性鼻副鼻腔炎の臨床経過を評価するうえで、最も重要な指標と考える^{18,19)}。

今回の検討では、GFLX の急性鼻副鼻腔炎に対する有効率は、臨床的改善率および細菌学的改善率から、著効 24.5%、有効 73.5% で、全体としての有効率は 98.0% であった。本検討は、GFLX の急性鼻副鼻腔炎に対する有効性についての市販後調査であり、他薬剤あるいはプラセボとの比較検討は行わなかったが、GFLX の急性鼻副鼻腔炎に対する有効率は、宇野による報告では 86.6%、杉田による報告では 86.3% であり、本検討の結果とあわせて、GFLX の急性鼻副鼻腔炎に対する有効率は 85%~95% と考える^{20,21)}。他の抗菌薬との比較では、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎の急性増悪に対する LVFX の臨床的有效率は 46.7~65.1%、細菌学的有効率(除菌率)は、60.0~65.2% であると報告されている²²⁾。また、急性副鼻腔炎に対する CFPN-PI の有効率は 85.7%、AZM は 88.0%、telithromycin は 91.8% と報告されている。GFLX は、PAE が 2.1~4.1 時間であり、投与終了後も抗菌力が期待されることから、急性鼻副鼻腔炎に対して非常に有効と考える^{23~26)}。

今回使用した急性鼻副鼻腔炎スコアリング・システムは、日常臨床において重症度を客観的に評価することができ、重症度に基づいた抗菌薬の適正使用を行ううえできわめて有用であると考えられた。また、抗菌薬の市販後調査においても、抗菌薬の有効性をスコアとして評価することが可能となる。今後は、定期的な起炎菌とその薬剤感受性のサーベイランスを行うとともに、GFLX のような有効な抗菌薬を適切にかつ効果的に使用する必要があると考える。

文 献

- 1) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他: 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誌 2004; 22: 12-23
- 2) 鈴木正樹, 小上真史, 保富宗城, 平岡政信, 島田 純, 藤原啓次, 他: 耳鼻咽喉科感染症サーベイランスにおける検出菌と耐性遺伝子。日耳鼻感染症研究会誌 2005; 23: 71-5
- 3) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科感染症における耐性菌の現状と外来での対策一たかが鼻水, されど鼻水一。日耳鼻感染症研究会誌 2004; 24: 190-9
- 4) 福田秀行, 大森康男, 山本隆雄, 安江徳太郎, 富澤寛, 堀 閑子, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の in vitro 抗菌力。日化療誌 1999; 47 (Supple 2): 3-11
- 5) 青木興治, 宮崎修一, 辻 明良, 金子康子, 山口恵三, 五島瑛智子: 新キノロン薬 Gatifloxacin の in vitro

- 及び in vivo 抗菌作用。日化療会誌 1999; 47 (Suppl 2): 69-80
- 6) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, Nakajima M, Matsushima T: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against chlamydia spp. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1331-4
- 7) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, Tomizawa H, Aoyama H, Hirai K: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2108-17
- 8) 鈴木賢二: 慢性上下気道感染よりの検出菌とその治療戦略—副鼻腔炎を中心として—。感染症学雑誌 2006; 80: 13-8
- 9) 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 1990; 38: 103-5
- 10) 馬場駿吉: 4 臨床薬効評価。(中島光好 編), 臨床薬物療学体系, 情報開発研究所, 東京, 1987; 320-32
- 11) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法。日化療会誌 1999; 45: 762-78
- 12) 大城知子, 福富由美子, 高柳 恵, 草場耕二, 永沢善三, 青木洋介, 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活性。Jpn J Antibiotics 2002; 55: 800-7
- 13) 杉田麟也: Gatifloxacin の急性細菌性副鼻腔炎への有用性。日化療会誌 2005; 53: 134-41
- 14) Fukuda H, Kishi R, Takei M, Hosaka M: Contributions of the 8-methyl group of gatifloxacin to resistance selectivity, target preference, and antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1649-53
- 15) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン。日本小児耳鼻咽喉科学会誌 2006; 27: 71-107
- 16) 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 2005; 53: 142-50
- 17) 戸塚恭一, 柴田雄介, 清水喜八郎: 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 1999; 47 (Suppl 2): 99-103
- 18) 深見雅也, 内田 豊: 鼻漏, 後鼻漏の対処療法。JOHNS 1993; 9: 1849-52
- 19) 飯沼壽孝: 後鼻漏。JOHNS 1995; 11: 1091-4
- 20) 馬場駿吉, 宮本直哉, 三島丈和, 安藤一郎, 市川銀一郎, 山川卓也, 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 1999; 47 (Suppl 2): 373-86
- 21) 由良二郎, 荒田次郎, 馬場駿吉, 松田静治, 大石正夫, 佐々木次郎: Gatifloxacin の外科系領域における臨床評価。日化療会誌 2002; 50: 674-99
- 22) 竹野幸夫, 平川勝洋, 夜陣絃治, 石野岳志, 小川知幸, 渡部 浩, 他: 副鼻腔炎に対するクラビットの効果的な投与方法の検討。耳鼻臨床 2006; 99: 71-9
- 23) 宮本直哉, 村上信五, 渡邊暢浩, 小関晶嗣: 扁桃炎および副鼻腔炎における azithromycin と cefcapene pivoxil の有効性。日化療会誌 2005; 53: 417-20
- 24) 梅崎倫也, 大竹登志郎, 濱田輝之, 中村淳子, 南山茎子, 今村恭子: Azithromycin の使用成績調査。日化療会誌 2005; 53: 313-25
- 25) 馬場駿吉, 市川銀一郎, 夜陣絃治: Telithromycin の耳鼻咽喉科領域における組織移行性並びに副鼻腔炎に対する臨床的検討。日化療会誌 2003; 51 (Suppl 1): 279-92
- 26) 窪田博明, 堤 重子, 引田 篤, 船橋一照, 駒野直子, 久保田幸雄, 他: Faropenem の市販後調査成績。日化療会誌 2002; 50: 805-29

Clinical efficacies of gatifloxacin(GFLX) for acute rhinosinusitis Evaluation using clinical scoring

Muneki Hotomi¹⁾, Keiji Fujihara¹⁾, Yoshihumi Uno²⁾, Takao Samukawa³⁾,
Kazuya Kinoshita⁴⁾, Masami Kobayashi⁵⁾, Masaki Hayashi⁶⁾, Yasuhiro Hayashi⁷⁾,
Takashi Jinnin⁸⁾, Takaaki Kimura⁹⁾, Junichi Yoda¹⁰⁾ and Noboru Yamanaka¹⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,
811-1, Kimiidera, Wakayama, Japan

²⁾ UNO ENT Clinic

³⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Social Insurance Kinan General Hospital

⁴⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hidaka General Hospital

⁵⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Saiseikai Arita Hospital

⁶⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Saiseikai Wakayama Hospital

⁷⁾ Shirasagidai ENT Clinic

⁸⁾ Jinnin ENT Nagusa Clinic

⁹⁾ Orange Clinic, Kimura ENT Clinic

¹⁰⁾ ENT Clinic JOY

We examined the clinical efficacy of gatifloxacin(GFLX) against adult acute rhinosinusitis by disease severity using clinical scoring based on clinical symptoms (rhinorrhea and/or postnasal drip, fever, facial pain and/or forehead pain) and nasal findings (muco-purulent rhinorrhea and/or postnasal drip, serous rhinorrhea and/or postnasal drip, hypertrophy of nasal mucosa, redness of nasal mucosa). Significant relevance was shown between the severity of the disease determined by clinical scoring and experimental definitions. Clinical scoring for adult acute rhinosinusitis will represent the clinical course of the diseases.

Clinical symptoms were significantly improved 7 days after the treatment with GFLX regardless of disease severity. Nasal findings were improved only in moderate and severe cases. The nasal finding of mild acute rhinosinusitis was not changed before and after GFLX treatment. Causative pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* were identified in about 54.0% of the cases and all were dramatically eliminated after treatment.

The total efficacy of GFLX for adult acute rhinosinusitis according to both clinical and bacteriological efficacy was 98% (48 of 49 cases). This study suggested that GFLX may be an effective antimicrobial agent against adult acute rhinosinusitis.