

耳鼻咽喉科領域におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

新川 敦・木村栄成・高橋秀明・坂井 真・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室*

新しく開発された経口ニューキノロン系合成抗菌薬であるgrepafloxacin (GPFX)の耳鼻咽喉科領域感染症に対し使用し、その有効性と安全性について検討した。また本剤の体内移行についても基礎的検討を行った。

1. 対象および方法

基礎的には、副鼻腔炎、先天性耳瘻孔、扁桃肥大等の手術施行42例に対し、術前に100mgを経口投与し、投与後約2～6時間に組織採取と同時に採血を行い、血清中および組織内濃度を測定した。

臨床的には、中耳炎25例(急性8例、慢性2例、急性増悪15例)、副鼻腔炎6例(急性5例、急性増悪1例)、急性扁桃炎3例、急性外耳炎10例、急性顎下腺炎1例の計45例について臨床的検討を加えた。本剤の投与方法は1回100～300mgを1日1～2回(1日量100～300mg)、4～14日間、経口投与した。

2. 結果

組織移行の検討で、血清中濃度は平均 $0.22\mu\text{g/ml}$ ($N=42$)であったのに対し、各組織の濃度($\mu\text{g/g}$)は扁桃で平均 1.92 ($N=17$)、中耳粘膜 $ND\sim 1.55$ ($N=8$)、上顎洞粘膜で $ND\sim 2.19$ ($N=8$)、耳下腺 $0.27\sim 0.88$ ($N=2$)、顎下腺 $2.24\sim 5.74$ ($N=2$)といずれも高い組織内濃度を示した。

初診時以降来院しなかった中耳炎症例1例を除いた44例について、臨床効果を有効率でみると、中耳炎24例中23例95.8%、副鼻腔炎6例中6例、扁桃炎3例中2例、外耳炎10例中8例、顎下腺炎1例中1例が有効であり、全体の有効率は90.9%であった。細菌学的にはグラム陽性菌33株、グラム陰性菌12株合計45株中42株の93.3%の消菌率が得られた。

副作用は44例中1例で軽いめまい・腹部膨満感、1例で胃痛が認められた。臨床検査値異常は1例にs-GPTの軽度上昇が認められた。

以上の成績から、GPFXは耳鼻咽喉科領域感染症に対して非常に有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Grepafloxacin, ニューキノロン, 耳鼻咽喉科感染症, 組織内移行, 臨床試験

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬であり、1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、7位に3-メチルピペラジニル基を持つ構造的特徴を有している。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示す薬剤であるとされている。特に*Streptococcus pneumoniae*を含むグラム陽性菌には強い抗菌力を有しており、耳鼻咽喉科領域の慢性感染症に対してのみならず、上気道の急性感染症にも有効性が期待される薬剤である。またその毒性は、一般薬理試験の結果から、安全性は高く、近年問題となっているニューキノロン系薬剤の中樞神経作用は比較的弱い薬剤であるとされている。今回我々はGPFXに関して若干の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1) 対象

耳鼻咽喉科領域で手術を施行し同意の得られた42例について、GPFX投与後の血清中濃度及び組織内濃度を測定した。

2) 投与方法, 材料採法

手術前にGPFX 100mgを内服させ、手術によって摘出した組織を検査対象とした。同時に血液を採取し併せて血清中濃度を検討した。採取した血液は直ちに血清を分離し、組織は周辺に付着した血液を生食水で軽く洗浄してそれぞれ -80°C で凍結保存して一括測定に備えた。

3) 測定法

GPFXの濃度測定については、血清、組織ともHPLC法により一括測定した。

4) 成績

耳鼻咽喉科領域の組織はTable 1に示すように、扁桃17, 中耳粘膜12, 上顎洞粘膜8, 耳下腺, 顎下腺各2, 口腔粘膜1の計42検体で検討した。

測定結果はその組織が種々であるため一括してTable 1に示した。組織移行の検討で、血清中濃度はND~0.38 $\mu\text{g/ml}$ (N=42) (平均0.22 $\mu\text{g/ml}$) であったのに対し、各組織の濃度 ($\mu\text{g/g}$) は扁桃0.12~4.41 (N=17) (平均1.92), 中耳粘膜ND~1.55 (N=8), 上顎洞粘膜ND~2.19 (N=8), 耳下腺0.27~0.88 (N=2), 顎下腺2.24~5.74 (N=2) といずれも高い組織内濃度を示した。

各組織における血清中濃度と組織移行を時系列表示したものがFig. 1である。いずれにおいても血清中移行よ

りも非常に高い組織内移行が得られた。

Ⅱ. 臨床成績

1) 対象

平成3年8月から平成5年9月までに耳鼻咽喉科外来を受診し同意の得られた耳鼻咽喉科感染症45例について、GPFX 100~300mgを1日1回ないし2回経口投与し、その臨床効果及び副作用について検討した。またGPFX投与前後には細菌学的検査, 血液一般検査, 肝機能検査, 尿検査を可能な限り実施し、これらに対しての影響の有無についても検討した。また臨床効果に影響を与える消炎鎮痛剤, ステロイド剤を含めて、併用薬は全く使用しなかった。

Table 1. Plasma and tissue levels after oral administration of grepafloxacin (100 mg)

No.	Tissue	Time (minute)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Tissue/serum
1	tonsil	212	0.34	3.05	8.97
2		300	0.32	0.93	2.91
3		370	0.03	0.12	4.00
4		165	0.12	0.41	3.42
5		235	0.35	2.43	6.94
6		140	0.26	1.92	7.38
7		195	0.38	3.50	9.21
8		255	0.33	4.41	13.36
9		175	0.16	1.41	8.81
10		145	0.17	1.38	8.12
11		325	ND	2.75	
12		185	0.15	0.90	6.00
13		202	0.17	1.86	10.94
14		193	0.15	1.59	10.60
15		195	0.35	2.07	5.91
16		175	0.31	2.82	9.10
17		180	0.16	1.13	7.06
18	middle ear mucosa	330	0.14	ND	
19		265	0.27	0.94	3.48
20		235	0.08	1.24	15.50
21		250	0.24	ND	
22		160	0.27	0.71	2.63
23		280	0.17	1.55	9.12
24		215	0.35	0.77	2.20
25		205	0.28	0.86	3.07
26		270	0.21	—	
27		260	0.22	—	
28		276	0.33	—	
29		240	0.20	—	
30	maxillary sinus mucosa	195	0.37	2.19	5.92
31		195	0.04	ND	
32		170	0.34	0.69	2.03
33		205	0.29	1.33	4.59
34		165	0.16	0.61	3.81
35		215	0.24	0.67	2.79
36		175	0.08	0.11	1.38
37		202	0.26	0.17	0.65
38	parotid gland	275	0.25	0.27	1.08
39		245	0.17	0.88	5.18
40	submandibular gland	210	0.34	5.74	16.88
41		260	0.30	2.24	7.47
42	oral mucosa	157	ND	0.42	

ND: not detected; <0.01 $\mu\text{g/ml}$ or g —: immeasurable

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準(付表)に従って行った。

3) 臨床成績

臨床的には、中耳炎25例(急性8例、慢性2例、急性増悪15例)、副鼻腔炎6例(急性5例、急性増悪1例)、急性扁桃炎3例、急性外耳炎10例、急性顎下腺炎1例の計45例について臨床的検討を加えた。本剤の投与方法は1回

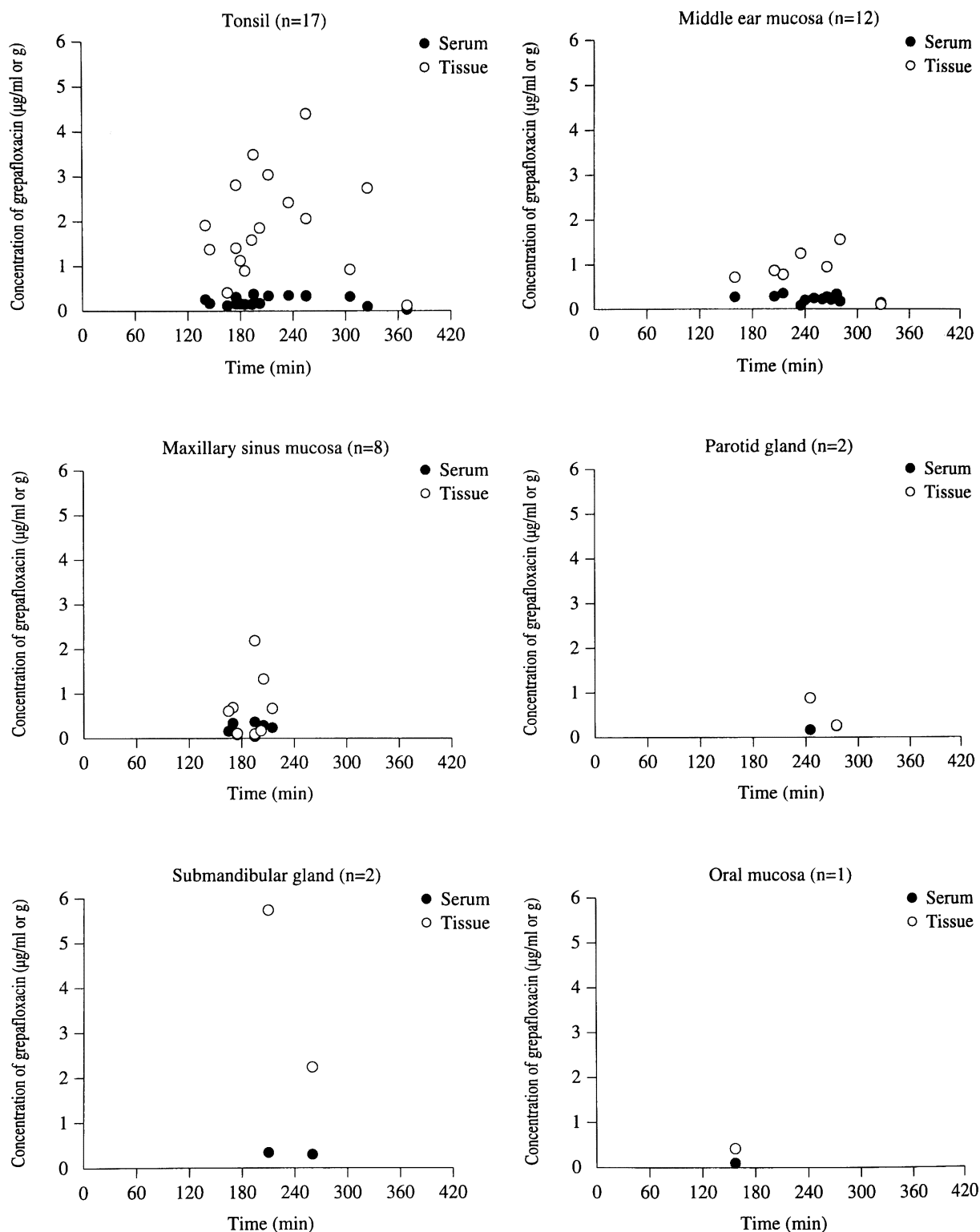


Fig. 1. Serum and tissue levels after oral administration of grepafloxacin (100 mg).

100～300mgを1日1～2回(1日量100～300mg), 4～14日間, 経口投与した。

臨床成績を検討した45例の一覧表をTable 2に示した。以下にその疾患別に臨床成績を詳述する。

(1) 慢性中耳炎(症例1～2)

慢性的に耳漏が持続する症例の起炎菌は通常*Staphylococcus aureus*と*Pseudomonas aeruginosa*がその70%を占めるとされているが, 今回検討した2例もその起炎菌が検

Table 2-1. Clinical summary of patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC μ g/ml) Before ↓ After	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				
1	51	F	chronic otitis media	150 $\times$ 2	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> $\#$ (0.39) ↓ (-)	eradicated	good	—
2	46	F	chronic otitis media	100 $\times$ 2	11	2.0	<i>S. aureus</i> + (0.1) ↓ (-)	eradicated	good	—
3	48	F	chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 2	8	1.4	<i>S. aureus</i> ++ (0.1) ↓ (-)	eradicated	good	—
4	48	M	chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 2	9	1.8	<i>Corynebacterium</i> sp. $\#$ (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
5	18	F	chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 1	11	1.1	<i>A. xylosoxidans</i> + (1.56) ↓ <i>P. aeruginosa</i> $\#$ (0.78)	replaced	fair	—
6	42	M	chronic otitis media acute exacerbation	300 $\times$ 1	12	3.6	<i>S. aureus</i> $\#$ (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
7	34	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 1	14	2.1	<i>S. aureus</i> $\#$ (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
8	58	M	chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 2	7	1.4	(-)	unevaluable	good	—
9	58	M	chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 2	7	1.4	<i>S. aureus</i> ++ (0.05) ↓ (-)	eradicated	excellent	—
10	40	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	11	3.3	<i>S. aureus</i> + (0.024) ↓ (-)	eradicated	good	—
11	51	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	7	2.1	<i>Bacillus</i> sp.+ (0.024) ↓ (-)	eradicated	good	—
12	41	M	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	12	3.6	<i>S. epidermidis</i> + (0.1) <i>M. morgani</i> + (0.1) ↓ ND	unevaluable	good	—
13	41	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> ++ (3.13) ↓ (-)	eradicated	good	—
14	52	M	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> $\#$ (0.1) CNS $\#$ (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
15	54	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	9	2.7	<i>S. aureus</i> $\#$ (0.012) <i>P. aeruginosa</i> + (0.39) ↓ (-)	eradicated	good	—

ND: not done

出され、1日量200～300mgにより耳漏は7～11日間の投与で停止し、消菌が得られている。検出された菌種のMICも *P. aeruginosa* で0.39 μ g/ml、*S. aureus* で0.1 μ g/mlと十分にその組織移行性を裏付けるものであった。

(2) 慢性中耳炎急性増悪症(症例3～17)

本疾患15例に対し1日100～300 mgの7～14日間投与を行った。Table 2に示す如く、耳漏の完全停止、耳内の発赤、鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効、有効症例は、

Table 2-2. Clinical summary of patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC μ g/ml) Before ↓ After	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				
16	68	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	12	3.6	<i>S. epidermidis</i> + (≤ 0.024) ↓ <i>S. epidermidis</i> + (3.13)	unchanged	good	—
17	72	F	chronic otitis media acute exacerbation	150 $\times$ 2	11	3.3	NFR + (0.05) CNS + (0.1) <i>Corynebacterium</i> sp. + (0.1) ↓ (—)	eradicated	good	—
18	30	M	chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	100 $\times$ 2	7	1.4	α -streptococcus + (0.39) <i>S. epidermidis</i> + (0.1) ↓ (—)	eradicated	excellent	—
19	21	F	acute lacunar angina	100 $\times$ 2	6	1.1	<i>S. aureus</i> + (0.024) <i>E. cloacae</i> + (0.024) <i>K. oxytoca</i> + (0.024) ↓ <i>S. agalactiae</i> + (0.1)	replaced	poor	s-GPT $\uparrow$ 40 $\rightarrow$ 95
20	28	M	acute lacunar angina	100 $\times$ 2	5	0.8	<i>S. agalactiae</i> + (0.39) α -streptococcus + (1.56) ↓ (—)	eradicated	good	—
21	20	F	acute tonsillitis	100 $\times$ 2	13	2.6	<i>P. aeruginosa</i> + (0.39) ↓ (—)	eradicated	good	—
22	56	F	acute external otitis	100 $\times$ 2	6	1.2	<i>P. aeruginosa</i> + (0.39) <i>E. faecalis</i> + (0.39) ↓ (—)	eradicated	excellent	—
23	56	M	acute external otitis	150 $\times$ 2	7	2.1	<i>S. epidermidis</i> + (12.5) ↓ (—)	eradicated	excellent	—
24	54	M	acute external otitis	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>S. aureus</i> + (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. + (0.05) ↓ (—)	eradicated	excellent	—
25	28	M	acute external otitis	150 $\times$ 1	4	0.6	<i>P. aeruginosa</i> + (0.39) ↓ <i>P. aeruginosa</i> + (0.78)	unchanged	poor	• abdominal distension • stagger
26	48	F	acute external otitis	150 $\times$ 2	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> + (0.39) CNS + (0.05) ↓ <i>P. aeruginosa</i> + (3.13) <i>X. maltophilia</i> + (0.78)	unchanged	fair	stomachache
27	20	M	acute external otitis	150 $\times$ 2	4	1.2	ND	unevaluable	good	—
28	59	F	acute external otitis	150 $\times$ 2	5	1.5	(—)	unevaluable	good	—
29	27	M	acute external otitis	150 $\times$ 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> + ↓ (—)	eradicated	excellent	—

ND: not done

症例5を除いた14例で認められ有効率は93.3%と慢性中耳炎急性増悪症の成績としては極めて優れた成績が得られた。細菌学的にも *S. aureus*, *P. aeruginosa* を中心とした慢性中耳炎の主たる起炎菌が検出されており、そのMICからみても臨床効果を裏付けるものがあった。従ってその臨床効果の数字は特筆に値する。やや有効の症例5は *Achromobacter xylosoxydans* が検出されていた症例であったが、この菌は消菌したものの *P. aeruginosa* (MIC 0.78 µg/ml) に菌交代した症例であった。

(3) 急性腺窩性扁桃炎(症例19~21)

100mg 1日2回の投与で3例に5~13日投与を行った。症例20, 21においては扁桃の膿栓は消失し、扁桃の発赤、腫脹は改善したが、症例19においては臨床症状は改善せず、また膿栓も消失せず、その投与後の培養において *Streptococcus agalactiae* が検出されていた症例であった。*Streptococcus* 属に対しては、ペニシリン系、セフェム系と比べ、やや弱い印象がある。

(4) 急性外耳炎(症例22~31)

Table 2-3. Clinical summary of patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC µg/ml) Before ↓ After	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				
30	39	M	acute external otitis	150 × 2	4	1.05	ND	unevaluable	good	—
31	25	F	acute external otitis	150 × 2	4	1.2	<i>S. aureus</i> ++ ↓ (-)	eradicated	excellent	—
32	18	M	acute otitis media	100 × 2	4	0.8	<i>S. epidermidis</i> + ↓ (-)	eradicated	good	—
33	19	F	acute otitis media	100 × 2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> + (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
34	29	F	acute otitis media	100 × 2	10	2.0	<i>S. aureus</i> # (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	—
35	38	F	acute otitis media	150 × 2	9	2.7	<i>S. epidermidis</i> + ↓ (-)	eradicated	good	—
36	59	F	acute otitis media	150 × 2	11	3.3	(-)	unevaluable	excellent	—
37	17	M	acute otitis media	150 × 2	9	2.7	(-)	unevaluable	good	—
38	64	F	acute otitis media	150 × 2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> + (0.39) CNS + (0.05) ↓ (-)	eradicated	excellent	—
39	61	F	acute otitis media	150 × 2	1	0.3	ND	unevaluable	unevaluable	—
40	32	M	acute paranasal sinusitis	100 × 2	12	2.4	(-)	unevaluable	good	—
41	35	M	acute paranasal sinusitis	100 × 2	14	2.8	<i>S. pneumoniae</i> ++ ↓ ND	unevaluable	excellent	—
42	45	F	acute paranasal sinusitis	200 × 1	14	2.8	<i>H. influenzae</i> ++ (≤0.006) ↓ ND	unevaluable	good	—
43	39	F	acute paranasal sinusitis	100 × 2	14	2.8	<i>H. influenzae</i> ++ (0.05) ↓ (-)	eradicated	excellent	—
44	25	M	acute paranasal sinusitis	100 × 2	14	2.8	α- <i>Streptococcus</i> # (0.39) γ- <i>Streptococcus</i> # (0.2) ↓ ND	unevaluable	excellent	—
45	30	M	acute submandibular sialoadenitis	100 × 2	7	1.4	α- <i>Streptococcus</i> ++ (1.56) ↓ (-)	eradicated	excellent	—

10例の外耳炎に対し本剤1日200～300 mgの4～14日間投与し3例が有効、5例が著効の有効率80%の成績が得られた。大学病院を受診する外耳炎は比較的難治な症例があるが、今回も*P. aeruginosa*が検出されるような難しい症例が含まれており、それらは他院を受診しても治らないために紹介受診した症例であった。やや有効の1例、無効の1例はいずれも*P. aeruginosa*(MIC 0.78～3.13)の関与があった。

(5) 急性化膿性中耳炎(症例32～39)

成人の中耳炎で急性のものが大学病院を受診することは比較的少ない。今回の検討でも8例のみであった。*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*等とともに1例で*S. pneumoniae*が検出されていたが、そのMICも0.39 μ g/mlと満足すべき数値であり、臨床効果も著効を示した。

(6) 急性副鼻腔炎(症例40～44)

1日200 mgの12～14日間投与と比較的長期の投与が行われた。*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*等の急性上気道感染症の起炎菌が検出され、5症例のいずれに対しても本剤は有効性を示した。

以上の臨床成績をまとめると、Table 3の通りとなり、44例中著効13例、有効27例の有効率90.9%という極めて良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみるとTable 4の通りであり、グラム陽性菌では*S. aureus* 13株での消菌率が100%であるほか、*Streptococcus* sp.でも5株中全てが消菌されており、グラム陽性菌全体で97.0%であった。グラム陰性菌では*P. aeruginosa*が7株中5株が消菌されているのが注目される他、グラム陰性菌全体で83.3%の消菌率が得られた。

全体的には、45株中42株が消菌され、消菌率は93.3%と非常にすぐれた成績が得られた。

初診時以降来院しなかった症例39を除いて経過の観察し得た44例について、副作用がみられた症例は症例番号25の28歳の男性症例および症例番号26の48歳の女性症例の2例のみであり、症例25では投与後3日目に腹部膨満感およびふらつきを訴えたが、軽度であり、投薬は続行された。投薬終了後に症状が消失したことから考えて本剤との関連性が高いものと考えられた。症例27では胃痛を投与開始4日めから認めたが、投与の続行中に消失し、本剤との関連性は疑われるもののはっきりした因果関係は認められなかった。

また臨床検査値異常がみられた症例は1例(症例20)でs-GPT上昇(40→95)があった。

Ⅲ. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症は大きく急性上気道感染における分離菌と慢性病態における分離菌とは非常に異なるのが特徴であり、急性疾患では、*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*および*H. influenzae*等が主体となるのに対し、慢性感染症においては*S. aureus*, *P. aeruginosa*が感染の主たる起炎菌となることが一般的である²⁾。従って、感染症の病態に応じた抗菌薬の使用が必要となり、従来の考えから行くと、急性耳鼻咽喉科感染症に対してはペニシリン系薬剤、またはセフェム系薬剤、慢性感染症に対してはニューキノロン系薬剤といった使い分けが行われてきた。ニューキノロン系薬剤はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルをもち、特にセフェム系薬剤の適応外菌種である*P. aeruginosa*に対しても、抗菌力を有することで、現在耳鼻咽喉科領域の感染症に対し広く使われてはいるが、従来の(第一世代の)ニューキノロン系薬剤は*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*等の*Streptococcus* sp. に対して抗菌力が弱く急性上気道

Table 3. Efficacy of grepafloxacin classified by clinical diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Otitis media	acute	7	2	5			7/7
	chronic	2		2			2/2
	acute exacerbation	15	1	13	1		14/15 (93.3)
Subtotal		24	3	20	1		23/24 (95.8)
Paranasal sinusitis	acute	5	3	2			5/5
	acute exacerbation	1	1				1/1
Subtotal		6	4	2			6/6
Acute lacunar angina		2		1		1	1/2
Acute tonsillitis		1		1			1/1
Subtotal		3		2		1	2/3
Acute external otitis		10	5	3	1	1	8/10 (80.0)
Acute submandibular sialoadenitis		1	1				1/1
Total		44	13	27	2	2	40/44 (90.9)

Table 4. Bacteriological response to grepafloxacin

	Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	13	13		13/13 (100)
	<i>S. epidermidis</i>	6	5	1	5/6
	CNS	4	4		4/4
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	3		3/3
	<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	3	3		3/3
	<i>Bacillus</i> sp.	1	1		1/1
	subtotal	33	32	1	32/33 (97.0)
G (-)	<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
	<i>E. cloacae</i>	1	1		1/1
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	7	5	2	5/7
	NFR	1	1		1/1
	subtotal	12	10	2	10/12 (83.3)
Total		45	42	3	42/45 (93.3)

感染症の第一選択薬とは成りえなかったのが現状と考えられる³⁻⁵⁾。

またこの第一世代のニューキノロン系薬剤は他剤とくに消炎剤(フェンブフェン)との併用により痙攣という強い中枢神経症状を副作用として持つことが知られており、消炎剤との併用が難しいことが指摘されている。

中枢神経作用を有するその理由の一つにこのニューキノロン系薬剤は、組織への薬剤移行性が良いことが挙げられる。今回の基礎的検討では血清から組織内への移行は、すでに述べたごとく、移行率で扁桃では平均約7.7倍、中耳粘膜で2.2～15.5倍、上顎洞粘膜でも0.65～5.92倍など押し並べて他のニューキノロン系薬剤より高い組織内への移行性が示されている。今回の検討ではGPFX単剤投与では眩暈などの中枢神経系への異常は1例と少なく、また動物実験ではGPFXの痙攣誘発作用は比較的弱いとされているものの、薬剤の投与量の増加に伴い中枢神経症状が発現する可能性は否定できず、今後商品化された段階では消炎剤との併用時にはやはり充分なる注意が必要と考える。

今回の臨床的検討では、その*in vitro*の成績を反映し、臨床成績は慢性疾患が44例中18例と比較的多いにも関わらず、90.9%という高い有効率が得られた。これは分離菌の項で述べたごとく、分離菌に対するMICを越えた薬剤の組織移行性を反映しているものと考えられる。外耳炎、慢性中耳炎の分離菌として最も多い*S. aureus*でもTable 3に示すように13株全株で消菌されており、高い有効性が示唆されている。また*P. aeruginosa*でも7株中5株と高い消菌率を示しているが、そのMICは0.39 μ g/mlまでの菌に限られており、慢性中耳炎における*P. aeruginosa*感染においては、薬剤量を増やすことおよびその投

与期間を長めにとることが必要であろう。*S. pneumoniae*, *H. influenzae*などの急性疾患からの分離菌においてもその特徴がでており、急性上気道感染症においても充分有効性の高い薬剤であることが示唆され、それが極めて優れた90.9%という臨床効果を裏付ける結果が得られている。

GPFXの安全性については、中枢神経症状および胃腸障害を示す副作用が1例で示されたほか、1例で軽度の胃腸障害を訴えるものが認められた。臨床検査値の異常は1例でs-GPTの軽度上昇を認めたのみであった。以上の結果を総合するとGPFXは耳鼻咽喉科領域の急性、慢性の感染症において高い有用性があるものと考えられた。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- 2) 新川 敦: 耳鼻咽喉科領域感染症における耳科用液について。東京都耳鼻会報 83: 33～38, 1993
- 3) 新川 敦, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するBAYo 9867の使用経験。Chemotherapy 34: 1544～1550, 1986
- 4) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 小川 裕, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36: 1360～1368, 1988
- 5) 新川 敦, 三宅浩郷, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるNY-198の臨床的検討。Chemotherapy 36: 1289～1295, 1988

(付表)

耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準

細菌学的効果

判 定	基 準	
消 失	投与前の検出菌が投与後消失もしくは常在菌となった場合（扁桃炎・扁桃周囲炎など）。 なお、投与終了時に鼻汁（副鼻腔炎）、中耳・外耳分泌物（中耳炎・外耳炎）、膿苔・膿栓（扁桃炎）、あるいは膿汁（扁桃周囲膿瘍など）が消失した場合は菌消失として取り扱う。	A→（－） A+B→（－）
一部消失	投与前に複数菌種の起炎性を有する菌が検出され、投与後にその一部が消失した場合。 なお、投与後に投与前に投与前の菌が一部存続しており、それに加えて新たな菌が検出された場合も、一部消失として取り扱う。（「不変」or「菌交代」としない）	A+B→A A+B→A+C
不 変	投与前後も同一の起炎性を有する菌が分離された場合。	A→A A→A+B
菌 交 代	投与後に投与前の菌がすべて消失しており、異なる菌種が分離された場合。	A→B A+B→C

（注）投与前菌陰性あるいは常在菌と考えられる菌種のみが検出された症例は細菌学的効果判定から除外する。

臨床効果

1. 副鼻腔炎

1) 自覚症状・他覚所見の観察項目

自覚症状：鼻漏，後鼻漏，鼻閉，頭重・頭痛
他覚所見：鼻粘膜の発赤，鼻粘膜の浮腫・腫脹，鼻汁量
症状の程度：3，2，1，0，

2) 各症状の推移の判定区分

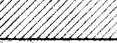
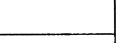
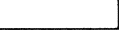
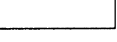
投与前と投与終了時のスコアをもとに，次のように判定する。
消失：3→0，2→0，1→0
改善：3→1，3→2，2→1
不変：3→3，2→2，1→1
悪化：2→3，1→2，1→3，0→1，0→2，0→3

3) 自覚症状および他覚所見の改善度

著明改善：有症状項目の2／3以上が消失し，他の項目がすべて改善を示したもの。
改 善：有症状項目の2／3以上が消失または改善し，かつ上記の“著明改善”の規定に合わないもの。
ただし，有症状項目が1項目の場合は，2段階以上改善したものとする。
軽度改善：有症状項目の2／3未満が消失または改善したもの。
不変すべての項目において消失，改善を認めなかったもの。
〈付則〉有症状項目のうち1項目でも悪化している場合は“不変”とする。

4) 臨床効果

臨床効果の判定は、自覚症状改善度および他覚所見改善度より下図のように判定する。

自覚 他覚	著明改善	改 善	軽度改善	不 変	
著明改善					著 効
改 善					有 効
軽度改善					やや有効
不 変					無 効

- 〈付則〉 (1) 鼻漏・後鼻漏（自覚症状）あるいは鼻汁量（他覚所見）が消失していない場合，“著効”と判定されても“有効”とする。
- (2) “やや有効”あるいはそれ以下と判定された症例において、投与終了時に鼻汁量、後鼻漏が消失していれば、他の評価項目が残っていても“有効”とする。
- (3) 上記判定基準で“著効”と判定された症例であっても投与期間が7日を超える場合は“有効”とする。

5) X線所見の推移の判定区分

投与前と投与終了時のスコアをもとに、次のように判定する。

- 明らかに改善：3→0，2→0，1→0
- 改 善：3→1，3→2，2→1
- 不 変：3→3，2→2，1→1
- 悪 化：2→3，1→2，1→3，0→1，0→2，0→3

6) X線所見の改善度

投与前と投与終了時のスコアをもとに、次のように判定する。

(1) 上顎洞あるいは篩骨洞の一方のみに有陰影洞がある場合

- 著明改善：有陰影洞が“明らかに改善”したもの。
- 改 善：有陰影洞が2段階“改善”したもの。
- 軽度改善：有陰影洞が1段階“改善”したもの。
- 不 変：有陰影洞の“改善”が認められないもの。

(2) 上顎洞、篩骨洞の両方に有陰影洞がある場合

- 著明改善：有陰影洞のいずれもが“明らかに改善”するかあるいは一方が“明らかに改善”し、かつ他の洞が“改善”したもの。
- 改 善：有陰影洞のいずれもが“改善”したもの。
- 軽度改善：有陰影洞の一方だけが“明らかに改善”又は“改善”し、他方は“不変”のもの。
- 不 変：有陰影洞のいずれにも“改善”が認められないか、あるいは有陰影洞のうち一つでも悪化しているもの。

2. 化膿性中耳炎

1) 評価観察日は、投与開始日、投与開始3日後および7日後（試験終了時）とする。

2) 評価項目として、急性化膿性中耳炎（急性）および慢性化膿性中耳炎急性増悪（慢性）について下記の観察項目を取り上げ、それぞれ次のような配点（カッコ内）を行う。

（急性）耳 痛：高度～中等度（2），軽度（1），無（0）
 耳 閉 塞 感：高度～中等度（2），軽度（1），無（0）
 鼓膜（鼓室粘膜）発赤：高度（3），中等度（2），軽度（1），無（0）
 中 耳 分 泌 物 量：多量（3），中等量（2），少量（1），無（0）

（慢性）耳 閉 塞 感：高度～中等度（2），軽度（1），無（0）
 鼓膜（鼓室粘膜）発赤：高度（3），中等度（2），軽度（1），無（0）
 中 耳 分 泌 物 量：多量（3），中等量（2），少量（1），無（0）
 中 耳 分 泌 物 性 状：膿性（3），粘膿性（2），粘・漿液性（1），無（0）

3) 投与開始日と投与開始3日後および投与開始日と7日後（終了時）との各評価項目の配点の差をとり、次式に従って計算し、投与開始3日後および7日後（終了時）における改善度を求める。

（急性） $\frac{\text{耳痛} + \text{耳閉塞感} + \text{鼓膜（鼓室粘膜）発赤}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$

（慢性） $\frac{\text{耳閉塞感} + \text{鼓膜（鼓室粘膜）発赤} + \text{中耳分泌物性状}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$

（改善度の判定）

実 数	改 善 度
4点以上	著 明 改 善
3点以上～4点未満	改 善
1点以上～3点未満	軽 度 改 善
1点未満	改 善 せ ず

4) 臨床効果は投与開始3日後の改善度と7日後（終了時）の改善度を組み合わせ、下記のように判定する。

		投与開始3日後改善度			
		著明改善	改 善	軽度改善	改善せず
投与開始7 日後改善度	著明改善	著 効			
	改 善	有 効			
	軽度改善	や や 有 効			
	改善せず	無 効			

＜付則＞（1）上記判定基準で“有効”あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与開始7日後（終了時）に評価項目のすべてが消失していれば“著効”とする。

（2）上記判定基準で“やや有効”あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与開始7日後（終了時）に中耳分泌物が消失していれば、他の評価項目が残っていても“有効”とする。

（3）上記判定基準で“著効”と判定された症例であっても、投与開始7日後（終了時）、あるいは投与終了時に中耳分泌物が残存していれば、“有効”とする。なお、中耳炎分泌物が消失しても、7日以上投与が必要であった症例は“有効”とする。

3. 扁桃炎

A 陰窩性扁桃炎

原則として、下記判定基準に従って判定する。

1) 評価項目

評価項目として、以下の観察項目を取り上げ、それぞれ次のような配点（カッコ内）を行う。

- ① 咽頭痛：高度（3）、中等度（2）、軽度（1）、無（0）
- ② 発赤：高度（3）、中等度（2）、軽度（1）、無（0）
- ③ 膿苔：高度（2）、中等度・軽度（1）、無（0）

2) 重症度

評価項目の各スコアを合計し、次のように重症度を定める。

+++：6～8

++：3～5

＋：1*～2 1*：膿苔のみ又は咽頭痛のみ（1）のもの。

±：1** 1**：発赤のみ（1）のもの。

－：0

3) 改善度

投与開始日、投与開始3日後および7日後（7日後以前に投与終了した場合は試験終了時）に重症度を求め下図に従ってそれぞれの時点での改善度を求める。また、7日間以上投与された症例でも投与開始7日後の所見を採用し、7日後改善度を求める。

3日後および 7日後 投与前	+++ (6～8)	++ (3～5)	＋ (1*～2)	± (1**)	－ (0)
+++ (6～8)					
++ (3～5)					
＋ (1*～2)					

	著効
	有効
	やや有効
	無効

1*：膿苔のみまたは咽頭痛のみ（1）のもの。

1**：発赤のみ（1）のもの。

4) 効果判定

投与開始3日後改善度および7日後改善度をもとに下図のように判定を行う。

7日後改善 3日後改善	著明改善	改善	軽度改善	不変
著明改善				
改善				
軽度改善				
不変				

	著効
	有効
	やや有効
	無効

＜付則＞上記判定基準で、“やや有効”あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与開始7日後（7日後以前に投与終了した場合は試験終了時）に膿苔が消失していれば、他の評価項目が残っていても有効とする。なお、膿苔が消失しても、7日以上投与が必要であった症例は“有効”とする。

B 扁桃周囲炎

- 1) 膿苔・膿栓を有する症例は陰窩性扁桃炎の判定基準に従って判定する。
- 2) 膿苔・膿栓を有さない症例は扁桃周囲炎に特徴的は所見である扁桃周囲の腫脹を代わりの評価項目として用いることにより、陰窩性扁桃炎の判定基準に従って判定する。

C 扁桃周囲膿瘍

- 1) 膿苔・膿栓の代わりの評価項目として膿汁量を用いることにより、陰窩性扁桃炎の判定基準に従って判定する。
- 2) 膿汁量は切開・穿刺時の膿汁量を投与開始日の膿汁量として用いる。

4. その他の疾患

その他の疾患については、主治医による独自の判定を行う。

Fundamental and clinical studies of grepafloxacin in the otorhinolaryngological field

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Hideaki Takahashi, Makoto Sakai and Hirosato Miyake

Department of Otorhinolaryngology Faculty of Medicine, Tokai University

Boseidai, Isehara 259-11, Japan

Grepafloxacin (GPFX), a newly developed oral antibacterial quinolone derivative, was used for the treatment of infections in the otorhinolaryngological field to examine its efficacy and safety. In addition, its tissue distribution was investigated fundamentally.

1. Materials and methods

In the fundamental study, GPFX, at a dose of 100 mg, was orally administered preoperatively to 42 patients with sinusitis, congenital auricular fistula and tonsillar hypertrophy, and tissue and blood samples were taken 2~6 hours later to determine plasma and tissue concentrations. In the clinical study, the drug was orally administered at a dose of 100~300 mg at time, 1~2 times a day (100~300 mg/day) for 4~14 days to 45 patients consisting of 25 cases of otitis media (8 acute, 2 chronic, 15 acute exacerbation of chronic), 6 cases of sinusitis (5 acute, 1 acute exacerbation of chronic), 3 cases of acute tonsillitis, 10 cases of acute external otitis and 1 case of acute submaxillitis.

2. Results

The mean serum concentration was $0.22\mu\text{g/ml}$ ($N=42$), while the mean tissue concentration ($\mu\text{g/g}$) was generally high: 1.92 ($N=17$) in tonsil, $ND\sim 1.55$ ($N=8$) in middle ear mucosa, $ND\sim 2.19$ ($N=8$) in maxillary sinus mucosa, $0.27\sim 0.88$ ($N=2$) in parotid gland and $2.24\sim 5.74$ ($N=2$) in submandibular gland.

The clinical results were then evaluated in 44 patients except for 1 patient with sinusitis who did not revisit the hospital after the first examination. An effective response was observed in 23 of 24 cases (95.8%) with otitis media, all 6 cases with sinusitis, 2 of 3 cases with tonsillitis, 8 of 10 cases with external otitis and in 1 case with submandibular sialoadenitis. The overall efficacy rate was thus 90.9%. Bacteriologically, 42 of 45 strains consisting of 33 gram-positive and 12 gram-negative bacteria were completely diminished, for an elimination rate of 93.3%. As for side effects, mild abdominal distention/stagger and stomachache were observed in 2 of 44 patients. As abnormal laboratory value, a slight elevation of s-GPT was observed in 1 case.

From the results mentioned above, GPFX was considered to be an excellent drug for treating infections in the otorhinolaryngological field.