大手町病院耳鼻咽喉科診療における細菌感染症の傾向と TFLX の臨床効果

— 成人の軽症・中等症について —

藤 吉 達 也

Analysis of Otorhinolaryngological Bacterial Infections in Otemachi Hospital and Clinical Studies of Antibacterial Therapy with TFLX

Tatsuya Fujiyoshi

(Kenwakai Otemachi Hospital)

The clinical efficacy of treatment with tosylloxacin tosylate (TFLX) of 165 bacterial infections diagnosed in 130 adults over a fourteen-month period in the outpatient otolaryngology clinic was analyzed. Patients with severe manifestations of bacterial disease were not included in this study, since intravenous administration of antibiotics was indicated as initial therapy in the treatment of such patients. The infections comprised three groups : (1) Acute infections of the throat and the upper respiratory system, in 137 cases ; (2) Acute infections of the skin and the subcutaneous connective tissue, in 11 cases ; and (3) Chronic infections and their acute exacerbation, in 17 cases. The patients were administered oral TFLX (300~450 mg/day) for 5 to 14 days. The clinical efficacy rate for the three groups was 98.5%, 90.9%, and 70.6%, respectively. Skin eruption in 2 and pruritus in 1 of the 130 patients (2.3%) were observed as adverse drug reactions. No particular pattern was noted in the distribution of causative organisms isolated from patients in whom TFLX was ineffective. Some cases displaying marked efficacy with TFLX treatment and some without TFLX efficacy were presented in detail, and the usefulness of therapy was then discussed. In cases of chronic sinusitis and its exacerbation, which exhibited the lowest efficacy rate, TFLX was considered to play a role in the induction of long-term therapy with clarithromycin.

These findings indicate that TFLX is useful for the treatment of otolaryngological bacterial infections.

Key words : otorhinolaryngological bacterial infection, TFLX

はじめに

耳鼻咽喉科診療における抗生剤の果たす役割は大きい。近年、 β -ラクタム剤に加え、ニューキノロン剤の発展、さらにニューマクロライド剤の開発によって、急性および慢性化膿性疾患の治療体系が大きく変化しつつある。

今回、当院外来診療で見る、主に成人の耳鼻咽喉科感

染症の特徴を明らかにするとともに、ニューキノロン剤のひとつである TFLX (トシル酸トスフロキサシン) の臨床効果と安全性について検討した。

対 象

1993年7月から1994年8月までの間の検討可能な130

例を対象とした。女性73例，男性57例，年齢は12～81歳（平均38±17 SD）であった。

一般的耳鼻咽喉科診察によって，主病巣と合併病巣が診断された結果，合計165疾患が検討対象となった。その内訳は，(1)急性上気道感染症およびそれに関連する疾患として，急性鼻・副鼻腔炎36例，急性扁桃炎34例，急性咽頭炎11例，急性鼻咽腔炎23例，急性中耳炎19例，急性喉頭炎13例，(2)皮膚軟部組織急性感染症として，急性外耳道炎9例，鼻瘻2例，(3)慢性化膿性炎症として，慢性副鼻腔炎9例，慢性副鼻腔炎・急性増悪5例，慢性中耳炎・急性増悪3例，である。(1)群における主病巣と副病巣の内訳を表1に示す。また(2)群では，1例に急性外耳道炎と急性鼻炎の合併が見られたが，(3)群はすべて単独疾患であった。

対象となった疾患の重症度は，外来通院にてTFLX内服治療が可能と診断された例，すなわち軽症および中等症である。

急性鼻・副鼻腔炎の36例においては，必要に応じてX線検査を行ったが，その結果，副鼻腔のいずれかに陰影が認められた例が22例であった。慢性副鼻腔炎(急性増悪を含む)例では，全例に陰影が認められた。

治療方法および効果判定

TFLX (トスキサシン錠[®]，150 mg)を1日3回(高齢者には1日2回)，5～14日間投与し，著効，有効，無効を同一医師の経過観察によって判定した。なお，鎮痛解熱剤としてフェナム酸(ポンタール[®])を必要に応じて投与した。

細菌学的検査は，TFLX投与前に96例に行われ，当院細菌検査部にて分離同定された。

結 果

(1) 臨床効果および副作用

表2に臨床効果を疾患別に示す。全体として著効84.2%，有効10.9%，無効4.9%の有効率95.1%であった。疾患別に見ると，急性感染症においては(1)群，(2)群の有効率がそれぞれ98.5%，90.9%と良好だったのに比し，慢性疾患の(3)群においては有効率70.6%，とくに慢性副鼻腔炎(急性増悪を含む)は，14例中9例の有効率64.3%と低かった。

副作用として，発疹2例，軀幹や上肢の掻痒症1例の計3例(発生率2.3%)が見られたが，内服を中止することによって治癒した。

(2) 起炎菌

分離菌の内訳を疾患別に表3に示す。グラム陽性菌では，*β-streptococcus*，*Streptococcus pneumoniae*，*Staphylococcus aureus* (MRSAを含む)，*Staphylococcus epidermidis*が，またグラム陰性菌では，*Haemophilus influenzae*，*Moraxella catarrhalis*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*が主なものであった。このうち，臨床効果無効例からの検出菌を1分離菌毎に*印にて示したが，臨床効果との特別な関連性は見られなかった。

(3) 著効例

興味深かった1例について提示する。患者は34歳女性。当科初診の5日前より，鼻漏，咽頭痛が出現し，2日目に当院救急外来を受診している。その際，CVA/AMPC：オーグメンチン[®]3錠(分3)を処方され3日間内服したが，38℃を越える発熱が続き，症状も軽快せず，さらに当科初診日の早朝より左側の耳痛および耳閉感も出現してきたという。当科所見として，左側鼓膜の発赤，また両側鼻腔では鼻咽腔へ流れる粘膿性後鼻漏が認められ

表1 上気道感染症における主病巣，副病巣の内訳

主病巣 \ 副病主	急性咽頭・扁桃炎	急性鼻・副鼻腔炎	急性中耳炎	急性鼻咽腔炎	急性喉頭炎	計
急性咽頭・扁桃炎(44例)		4	1	8	6	19
急性鼻・副鼻腔炎(27例)	1		2*	—	1	4
急性中耳炎(16例)	—	3		4	—	7
急性鼻咽腔炎(11例)	—	—	—		1	1
急性喉頭炎(5例)	—	1	—	—		1
計	1	8	3	12	8	32

(*1例は滲出性中耳炎)

表2 疾患別臨床効果

群	疾 患	著 効	有 効	無 効	計
(1)	急性鼻・副鼻腔炎	28 (77.8%)	7(19.4%)	1(2.8%)	36
	急性扁桃炎	34 (97.1%)	—	1(2.9%)	35
	急性咽頭炎	11 (100%)	—	—	11
	急性鼻咽腔炎	22 (95.7%)	1(4.3%)	—	23
	急性中耳炎	16 (84.2%)	3(15.8%)	—	19
	急性喉頭炎	13 (100%)	—	—	13
	小 計	124 (90.5%)	11(8.0%)	2(1.5%)	137
(2)	急性外耳道炎	8 (88.9%)	—	1(11.1%)	9
	鼻瘻	2 (100%)	—	—	2
	小 計	10 (90.9%)	0	1(9.1%)	11
(3)	慢性副鼻腔炎	1 (11.1%)	5(55.6%)	3(33.3%)	9
	同・急性増悪	2 (40.0%)	1(20.0%)	2(20.0%)	5
	慢性中耳炎・急性増悪	2 (66.7%)	1(33.3%)	—	3
	小 計	5 (29.4%)	7(41.2%)	5(29.4%)	17
総 計		139 (84.2%)	18(10.9%)	8(4.9%)	165

群 (1)：急性上気道感染症およびその関連疾患
 (2)：皮膚軟部組織急性感染症
 (3)：慢性化膿性炎症

た。副鼻腔X線検査では、両側の上顎洞および篩骨洞にびまん性の陰影が確認できた。急性副鼻腔炎、急性中耳炎として、トスキサシン® 3錠(分3)、ムコダイン® 6錠(分3)、ポンタール® 2カプセル(屯用)を処方した。その結果、内服開始2日目から3日目にかけて、鼻漏は著明に軽減するとともに平熱に復し、耳痛、耳閉感も消失したという。投与開始5日目には、鼓膜は正常、また鼻漏も消失していた。トスキサシン®は5日間で終了とし、さらに17日目にX線所見を確認したところ、左側上顎洞に軽度の粘膜肥厚が残存する以外は正常像となっていた。なお当科初診時に鼻漏から行った細菌検査では、①*Streptococcus pneumoniae* (TFLXおよびCVA/AMPCいずれにも感受性あり)、②MRSA (TFLXに感受性あり、CVA/AMPCには感受性なし)が検出された。

(4) 急性副鼻腔炎、無効の1例

43歳、男性。3日前より増悪してきた鼻漏、咽頭痛、咳嗽および痰、左聴力低下、嗅覚脱失を訴えて来院した。診察では、a)左側鼓膜は混濁(発赤はなし)、ティンパノグラムはB型、聴力検査では10~20 dBの左側伝音難聴、b)ファイバースコープ下にて、両側中鼻道から鼻咽腔へ流れる膿性分泌液、c)喉頭蓋を中心とする喉頭粘膜の発赤、が認められた。急性副鼻腔炎、滲出性中

耳炎、急性喉頭炎と診断し、トスキサシン® 3錠(分3)、フスタギン末® 3g(分3)、イソジンガーグル®を処方した。5日目の診察では咽頭痛、咳嗽は消失し、左鼓膜所見も改善していたが、新たに右側の眉毛部から鼻根部にかけての痛みを訴えた。鼻腔所見では、右側中鼻道にポリープ状変化が出現しており、また後鼻漏の性状および量とも改善はみられなかった。副鼻腔X線検査では、右側篩骨洞に陰影が認められた。トスキサシン®をさらに2日継続した後、8日目からはCAM：クラリシッド®(200 mg) 2錠(分2)に変更した。13日目の診察では、鼻根部付近の疼痛は消失、鼻漏も軽減し、さらに左耳のティンパノグラムはC型と改善していた。クラリシッド®を継続し20日目の診察時には、左側鼓膜所見は正常となっていた。しかし、右側中鼻道ポリープには変化がなく、そこでそれを切除したところ、基部は中鼻道にあることが確認できた。さらに投薬を継続し、27日目の診察では鼻腔所見は正常、鼻漏も認めなかった。嗅覚も正常化したとのことであった。1カ月後にX線検査を行う予定としたが患者は来院せず、篩骨洞陰影の変化は確認できなかった。なお初診時における鼻漏の細菌検査では*Staphylococcus epidermidis* (TFLXに対する感受性テストは未施行)であった。

表 3 疾患別分離菌

疾 患 検出菌		急性咽頭・ 扁桃炎 25検体	急性鼻・ 副鼻腔炎 23検体	急性鼻咽喉炎 16検体	急性中耳炎 4 検体 (7 検体)	急性外耳道炎 3 検体	慢性副鼻腔炎 (急性増悪を 含む) 12検体	慢性中耳炎 急性増悪 3 検体	計
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	16*	4	— (3)	—	4*	1	25
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	9	5	2 (3)	—	2*	—	20
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	3	2	2	4*	1	18
	β -streptococcus (A 群)	4	1	1	— (1)	—	1*	—	7
	β -streptococcus (B 群)	1	—	—	—	—	—	—	1
	β -streptococcus (G 群)	2	—	1	—	—	—	1	4
	β -streptococcus (群別不能)	1	1	—	—	—	—	—	2
	MRSA	—	1	—	— (1)	1	—	—	2
	α -streptococcus	18	3	4	— (1)	—	1	—	26
	<i>Staphylococcus species</i>	—	1	1	— (1)	—	1*	—	3
	<i>Corynebacterium species</i>	—	1	—	—	—	2	—	3
	<i>Bacillus species</i>	—	—	1	—	—	1	—	2
	<i>Streptococcus species</i>	—	1	—	—	—	—	—	1
	<i>Micrococcus species</i>	1	—	—	—	—	—	—	1
小 計		31	38	20	4 (10)	3	16	3	115
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	5	2	—	—	2*	—	13
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	—	2	—	—	—	—	2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	—	— (1)	—	—	—	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	—	—	—	—	—	1	2
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	1	—	—	—	1*	—	2
	<i>Pseudomonas putida</i>	1	—	—	—	—	—	—	1
	<i>Serratia liquefaciens</i>	1	—	—	—	—	—	—	1
	<i>Serratia marcescens</i>	—	1	—	—	—	—	—	1
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	—	—	—	—	—	1*	—	1
	<i>Neisseria species</i>	10	1	1	1	—	—	—	13
	<i>Haemophilus species</i>	6	—	—	—	—	—	—	6
小 計		24	9	5	1 (1)	0	4	1	44
総 計		55	47	25	5 (11)	3	20	4	159

() は、鼻漏あるいは鼻咽腔液からの分離菌数を示す。

* は、臨床効果無効例のうち 6 例から分離された菌を示す。

(* 印 1 個が、1 分離菌を示す)

(5) 急性扁桃炎および急性外耳炎の無効例

41歳女性の急性扁桃炎, 37歳女性の急性外耳炎, それぞれ1例が無効と判定された。いずれの例でも, TFLX投与翌日には, それぞれ扁桃周囲炎および耳介周囲蜂窩織炎へと進展していた。そこでTFLXは中止し, PIPCの静注へと変更して4~5日で完治した。

(6) 慢性副鼻腔炎の無効例

慢性副鼻腔炎3例およびその急性増悪2例の計5例が無効と判定された。一方, 慢性副鼻腔炎における著効の1例は, 篩骨洞のみに軽い陰影がみられた軽症例であり, また有効5例のうち2例は, 急性副鼻腔炎が遷延化したと思われる発症からの経過が1カ月程度の例であった。したがって, 主に急性増悪や軽症例, また経過の短い例においてTFLXの効果が認められたことがうかがえる。無効例における細菌検査の結果は表3に示したが, 一定の傾向は認められなかった。

無効5例のうち1例は4日後に施行した上顎洞洗浄にて改善し, また他の4例にはクラリシッド®を1~8カ月間, 常用量またはその半量にて継続投与して改善または治癒した。手術療法を選択した例はなかった。

考 察

一般外来診療でみられる感染症を, (1)急性上気道感染症およびその関連疾患, (2)皮膚軟部組織急性感染症, (3)慢性化膿性疾患, (4)その他, に大別すると, 当院外来では(1)群が大半を占めていることが示された。また本疾患は一般外来のみならず, 当院の一次救急の場においても患者数の占める割合は大きい。重症例はまれではあるが, 炎症が複数部位におよぶ例も多く, 患者の苦痛や不快感は大きい。遷延化すると頑固な咳嗽に悩まされたり, また下気道への炎症の波及, 扁桃周囲膿瘍や喉頭蓋浮腫への進展, 慢性化膿性炎症への移行等, 初期における適切な抗生剤治療がその後の経過を左右するといえる。起炎菌として, 扁桃炎では連鎖球菌, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌が, 急性副鼻腔炎等の呼吸上皮部の感染症では肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラクセラ・カタラーリス, 黄色ブドウ球菌が, 慢性化膿性疾患では黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 緑膿菌が, 皮膚軟部組織感染症では黄色ブドウ球菌が, それぞれ主なものとされているが¹⁾, 今回の検討でも同様の傾向が観察された。

TFLXは, ダイナボット®および富山化学工業によって開発され, 1990年より臨床に供されている。元来,

キノロン系抗菌薬は, サルファ剤や抗生物質とは異なる化学構造として1962年に開発されたナリジク酸(NA: ウィントマイロン®)に始まる。しかし, その抗菌スペクトルが好気性グラム陰性桿菌のみであったため, 臨床応用も尿路, 腸管感染症に限られていた。その他PA: パナシッド®, PPA: ドルコール®, CIX: シノバクト®を含め, 現在ではオールドキノロン薬と呼ばれる。1980年に開発されたノルフロキサシン(NFLX: パクシダール®)では, 抗菌スペクトルがグラム陽性菌にまで拡大され, また生体での安定性も改善し, ニューキノロン剤と呼ばれるようになった。以後OFLX: タリビット®, ENX: フルマーク®, CFX: シプロキササン®, LFLX: バレオン®, ロメバクト®, TFLX: トスキサン®, オゼックス®, FLRX: メガロシン®, SPFX: スペラ®, LVFX: クラビット®が順次臨床に供されており, 呼吸器や耳鼻咽喉科感染症にも適用されている。一方, 本系薬剤には, いくつかの副作用や欠点も指摘されている。その主なものとして, (1)光線過敏症, 低血糖, 横紋筋融解症等の副作用, (2)非ステロイド性消炎薬の併用による発熱性, (3)テオフィリンの代謝抑制による, 同剤併用時のテオフィリン血中濃度上昇, (4)制酸剤, 鉄剤の併用による腸管吸収の低下, (5)小児に対する安全性の未確立, が挙げられる²³⁾。

耳鼻咽喉科感染症に対するTFLXの効果に関する過去の報告によると^{4)~10)}, 有効率が急性化膿性疾患で87.0~92.0%, 慢性化膿性疾患(急性増悪)で53.7~88.9%で, また副作用として皮疹および白血球減少が2.6~6.5%の頻度で認められている。今回の検討でも, 急性疾患に対しての効果は良好で, 慢性疾患にはやや劣るという同様の傾向がみられたものの, 有効率はそれぞれ98.0%, 70.6%と良好な結果であった。その理由として, 今回の対象群には, 先述したように重症例が含まれていないことが大きいと考えられる。しかしこのことは, 通常の臨床的判断で抗菌剤の内服療法を選択してTFLXを投与した場合, ほとんどの例にその有効性が期待できることを示す結果といえる。しかも有効例での効果発現は迅速で, 症例提示した著効例にみるように, 1~2日の内服で症状の改善を自覚できたという印象を受ける。副作用は, 過去の報告と同様の頻度であり, ボンタール®の併用においても痙攣等の重篤なものはみられなかった。

TFLXにおいては, 従来ニューキノロン剤の弱点と

されていた連鎖球菌や肺炎球菌に対する抗菌力が改善されているものの、80% MIC ($\mu\text{g/ml}$) が、それらの菌に対していずれも0.39であり、黄色ブドウ球菌の0.10やインフルエンザ菌の ≤ 0.025 に比べると高値である³⁾。しかし、臨床効果については、必ずしもこのMICに示される弱点が反映された結果ではなかった。それは、ニューキノロン剤一般にいわれている高い組織移行率、すなわち薬剤の組織/血中濃度比が、 β -ラクタム剤0.12~0.62に対してニューキノロン剤1.0以上という特徴によるものと推察される。また、TFLXは軽症のMRSAや緑膿菌感染症にも有効といわれているが¹¹⁾、自験例においても症例は少ないながらもその傾向がうかがえた。これらの点で、症例提示した著効例は興味深かった。本例で検出された2種の菌のうち、肺炎球菌では、3日前から投与されていたCVA/AMPCにもTFLXにも感受性が認められたが、一方MRSAでは、TFLXのみに感受性があった。CVA/AMPCからTFLXへ変更した後、すみやかに臨床症状が改善したのは、すなわち両薬剤の組織移行率の違いが肺炎球菌に対する効果の違いとして反映されたためか、またはMRSAに対する感受性の違いによるものかが考えられる。しかし今回は、TFLX投与後の菌消失については検討しなかった。したがって、MRSAが健常人の鼻前庭部からも検出される場合もあることを考慮すれば、本例におけるMRSAの疾患へのかかわりの状態については確定できず、有効性の根拠にも不明な点が残った。

慢性化膿性疾患に対するTFLXの効果が、急性化膿性疾患に対するそれよりも劣ることについては、慢性副鼻腔炎や慢性中耳炎の病態を考えると、当然の結果であろう。TFLXの1~2週間投与では、その効果は軽症例あるいは比較的新鮮例といえる例に限られた結果であった。最近では、とくに慢性副鼻腔炎においては、14員環系のニューマクロライド剤であるCAMやRXMの少量長期投与法の効果が認められており¹²⁾¹³⁾、自験例の無効例においても、CAMによる継続療法で良好な結果が得られた。症例提示した急性副鼻腔炎の無効例においては、治癒が遷延化または慢性化する可能性が考えられたためCAMを継続投与したが、その時点までには急性喉頭炎と滲出性中耳炎は改善していたことを考慮すれば、実際にはTFLXが無効だったというより、急性副鼻腔炎のみの病態が激しかったものと推察される。本例では、結果的にはTFLXおよびCAM継続による効果とさらに

中鼻道病変の外科的治療が統合されて奏効したものと考えられる。

以上より、TFLXが耳鼻咽喉科感染症に対し、第一選択剤として極めて有用であることが示された。 β -ラクタム剤やマクロライド剤とも使い分けることによって、幅広い外来診療が可能になるといえる。今回は、TFLXに限って検討したが、多種類にもおよぶニューキノロン剤それぞれに長所、短所があるはずであり、それらを充分把握したうえで選択していくのが大切であろう。不適切な抗菌剤の乱用は、耐性菌の蔓延化をきたす。TFLXに関しては発売後5年を経過した時点において、緑膿菌とMRSAでの耐性菌の増加は認められるものの、それ以外の起炎菌に対する抗菌力は維持されているという³⁾。今後も適切な抗菌剤の使用方法を心掛けて、治療に臨みたいと考えている。

参考文献

- 1) 馬場駿吉：耳鼻咽喉科感染症。キノロン系薬剤の使い方、改訂版(嶋田甚五郎編)。159~169頁、医薬ジャーナル社、東京、1993。
- 2) 堀 誠治、嶋田甚五郎：キノロン薬の安全性 ―その基礎と臨床―。キノロン系薬剤の使い方、改訂版(嶋田甚五郎編)。37~55頁、医薬ジャーナル社、東京、1993。
- 3) 小野寺昭一、渡辺 彰：トスフロキサシン。Japan J Antibiot **48** : 441~448, 1995。
- 4) 河村正三、藤巻 豊、板橋隆嗣、他：耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy **36** : 1341~1353, 1988。
- 5) 大西信治郎、上田良穂、小林恵子、他：耳鼻咽喉科感染症に対するT-3262の臨床的検討。Chemotherapy **36** : 1354~1359, 1988。
- 6) 荻野 仁、守田雅弘、松永 亨、他：耳鼻咽喉科感染症に対するT-3262の臨床的検討。Chemotherapy **36** : 1390~1397, 1988。
- 7) 原田康夫、夜陣紘治、田頭宣治、他：T-3262の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討。Chemotherapy **36** : 1398~1406, 1988。
- 8) 内菌明裕、大山 勝、花牟礼豊、他：耳鼻咽喉科領域感染症におけるT-3262の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy **36** : 1407~1417, 1988。
- 9) 馬場駿吉、島田純一郎、征矢野薫、他：化膿性中耳炎に対するT-3262 (Tosufloxacin tosilate) とOfloxacinの二重盲検比較試験成績。耳鼻 **35** : 540~562, 1989。
- 10) 金谷健史、海野徳二、吉田真子、他：耳鼻咽喉科感染症におけるTFLX使用経験。耳鼻臨床 **86** : 295~301, 1993。

- 11) 力富直人, 松本慶蔵: ニューキノロン薬の drug position.
キノロン系薬剤の使い方, 改訂版(嶋田甚五郎編). 287~
300頁, 医薬ジャーナル社, 東京, 1993.
- 12) 平賀 智: 慢性副鼻腔炎へのクラリスロマイシンの効果.
耳鼻臨床 **86**: 609~613, 1993.
- 13) 岡本美孝, 更級則夫, 松崎全成, 他: 慢性副鼻腔炎へのロ
キシスロマイシン療法. 耳鼻臨床 **87**: 997~1005, 1994.

(別刷請求先: 藤吉達也
〒803 北九州市小倉北区大手町15-1
健和会大手町病院耳鼻咽喉科)