



成人急性鼻副鼻腔炎の薬物療法における ガレノキサシン（ジェニナック®）の有用性

国家公務員共済組合連合会 横浜南共済病院 耳鼻咽喉科 部長

生駒 亮

● 要旨

「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版」では、臨床症状および鼻腔所見からのスコアリングシステムを用いて重症度判定を行い、重症度に応じた治療アルゴリズムに沿って治療することを推奨している。成人の急性鼻副鼻腔炎の治療アルゴリズムにおいて、レスピラトリーキノロン系薬は、主に軽・中等症の第二選択または重症例の第一選択として推奨されるが、そのうちのガレノキサシン（ジェニナック®, GRNX）は急性鼻副鼻腔炎の主な起炎菌に対する強い抗菌活性と、副鼻腔粘膜への良好な組織移行性に加え、PK/PD 理論から耐性菌を生みにくいことが示されている。本稿では GRNX の成人の重症の急性鼻副鼻腔炎に対する臨床的有用性を、自験例を提示しつつ解説した。

Key word : ガレノキサシン (GRNX), 成人急性鼻副鼻腔炎, レスピラトリーキノロン系薬, 抗菌活性, 組織移行性, MPC (Mutant Prevention Concentration)

はじめに

急性鼻副鼻腔炎は、かぜ症候群を含む上気道感染症の経過中に生じる炎症性疾患であり、日常診療で高頻度に遭遇する疾患の一つであるが、近年、その起炎菌の抗菌薬耐性の増加により難治化、遷延化する症例が増加している。

本稿では、成人の急性鼻副鼻腔炎の病態と診断、薬物治療について「急性鼻副鼻腔炎ガイドライン 2010 年版」をもとに解説し、その中でもキノロン系抗菌薬としてガレノキサシン（GRNX, ジェニナック®）を取り上げ、その薬物治療における位置づけについて自験例もまじえて解説する。

1. 成人急性鼻副鼻腔炎の病態, 診断 および治療

1. 急性鼻副鼻腔炎の病態

急性鼻副鼻腔炎とは、「急性に発症し、発症から 4 週間以内の鼻副鼻腔の感染症で、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状を呈し、頭痛、頬部

痛、顔面圧迫感などを伴う疾患」と定義されている¹⁾。副鼻腔は、左右顔面と頭部に上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞が対になっており、鼻腔に侵入した病原体が副鼻腔自然口を通じて、各副鼻腔に侵入し急性感染症を起こし、急性副鼻腔炎となる。感染初期は上顎洞に局限した感染の場合が多いが、感染は急速に篩骨洞、前頭洞などに波及する例がよくみられる。以前は、急性副鼻腔炎と呼ばれていたが、副鼻腔における急性炎症の多くは急性鼻炎に引き続き生じ、そのほとんどが急性鼻炎を伴っているので、急性副鼻腔炎よりも急性鼻副鼻腔炎の用語が適切であるとの考えが世界的に主流となっている。

急性鼻副鼻腔炎は、ウイルス感染症が発端となり発症することが多いが、数日後には細菌感染症に移行することが多いため、抗菌薬治療を必要とする頻度が高い上気道感染症の一つである。その主要起炎菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌の 2 種類であり、モラクセラ・カタラーリスが次いで検出される¹⁾。

近年、これらの起炎菌のうち肺炎球菌の耐性化（ペニシリン耐性肺炎球菌：PRSP）やインフルエ

ガイドラインスコアリングシステム			
臨床症状	鼻漏	なし 軽度/少量 中等以上	0 1(時々鼻をかむ) 2(頻りに鼻をかむ)
	顔面痛・前頭部痛	なし 軽度/少量 中等以上	0 1(がまんできる) 2(鎮痛剤が必要)
鼻腔所見	鼻汁・後鼻漏	なし or 漿液性 粘膿性少量 中等量以上	0 2 4
合計スコア	重症度		
1～3点	軽症		
4～6点	中等症		
7～8点	重症		
臨床効果の判定基準(投与開始時との比較)			
著効	治療終了時の合計スコアが0, 1に減少(但し1の場合は条件あり*) ※臨床症状(鼻漏1, 顔面痛・前頭部痛0), 鼻腔所見(鼻汁・後鼻漏0)		
有効	治療終了時の合計スコアが減少		
不変	合計スコアの変化がない		
悪化	合計スコアが増加している		

臨床症状と鼻腔所見の3項目について、3段階でスコアをつけ、これらの合計点が1～3点を軽症、4～6点を中等症、7～8点を重症とする。(文献1, 2より作成)

図1 「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版(追補版)」のスコアリングシステムと臨床効果の判定基準(成人)

ンザ菌の耐性化(β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌: BLNAR)の増加がみられており、経口抗菌薬の投与によっても症状が改善せず遷延化したり、いったん治癒しても再発を繰り返したりする難治症例が増加している。そこで、このような状況に対応し抗菌薬を適切に使用するために、日本鼻科学会は「急性鼻副鼻腔炎ガイドライン2010年版」を作成し、2014年にその「追補版」¹⁾が刊行された(以下、ガイドライン)。

2. 成人急性鼻副鼻腔炎の診断と治療

他の疾患と同様に、成人急性鼻副鼻腔炎の診療においては、正確な診断と治療が必要である。正確な診断には量的診断と質的診断を行うことが重要である。急性鼻副鼻腔炎のような感染症診療において、「量的診断」とは重症度スコアによる重症度分類、「質的診断」とは感染している病原微生物とその薬剤感受性である。

正確な診断のうち、量的診断である重症度分類に

ついて、ガイドラインでは、重症度と治療経過を客観的に評価できるツールとしてスコアリングシステムを使用している(図1)¹⁾²⁾。このスコアリングシステムでは、臨床症状2項目(鼻漏, 顔面痛・前頭部痛), 鼻腔所見1項目(鼻汁・後鼻漏)の合計3項目を指標にすることで、重症度分類の判定精度が確保できることが統計学的に明らかとなっている。

ガイドラインでは、この重症度をもとに治療アルゴリズムを作成し、それに従い治療することを推奨している。成人の軽症例の治療アルゴリズムを図2-Aに示す。成人の軽症の場合には、抗菌薬非投与で5日間の経過観察を行う。これは、上気道感染症が主としてウイルス感染によって生じ、急性鼻副鼻腔炎も当初はウイルスの関与が大きいと考えられているからである。5日間の経過観察後に改善がない場合には、細菌感染と考え、抗菌薬治療を開始する。成人では、アモキシシリン(AMPC)などのペニシリン系またはセフェム系薬〔セフトレン

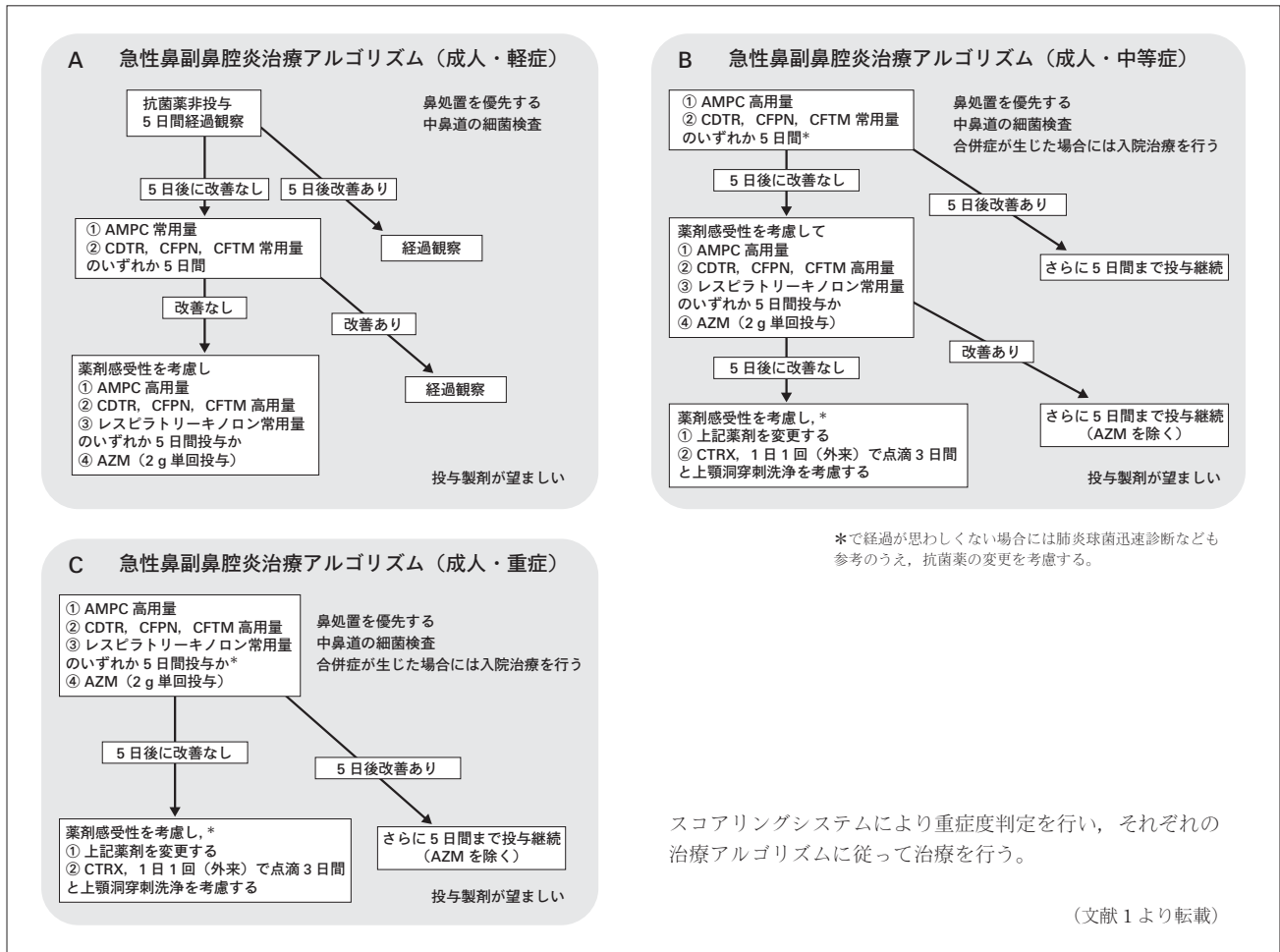


図2 「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版 (追補版)」の治療アルゴリズム (成人)

(CDTR), セフカペン (CFPN), セフテラム (CFTM) の常用量5日間投与を第一選択とする。さらに、5日後に改善がみられない場合には、ペニシリン系やセフェム系の高用量またはレスピラトリーキノロン系薬 [ガレノキサシン (GRNX), レボフロキサシン (LVFX), モキシフロキサシン (MFLX)] の常用量5日間投与、またはアジスロマイシン (AZM) の2g単回投与が推奨されている。

中等症、重症の治療アルゴリズムを、図2-B, Cに示した。

II. 急性鼻副鼻腔炎の薬物療法におけるガレノキサシン (GRNX) の有用性

ガイドラインでは、成人の急性鼻副鼻腔炎に対してレスピラトリーキノロン系薬は、主に軽・中等症例の第二選択または重症例の第一選択として推奨されている。そこでレスピラトリーキノロン系薬の急性鼻副鼻腔炎の薬物療法における位置づけとして、

ガレノキサシン (ジェニナック®, 以下GRNX) を取り上げて、その有用性について解説する。

GRNXは、急性鼻副鼻腔炎などの耳鼻咽喉科感染症領域および呼吸器感染症領域の主要起炎菌に適した抗菌スペクトルと、優れた抗菌活性を有するキノロン系抗菌薬である。前述のように、急性鼻副鼻腔炎の三大起炎菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスであるが、これらの起炎菌に対しGRNXは強い抗菌活性を有する (図3)³⁾。また、GRNXは、1日1回投与により大きなAUCが得られ、良好な組織移行性を示す。GRNXは急性鼻副鼻腔炎患者の感染部位である副鼻腔粘膜に対しても良好な組織移行性を示し、副鼻腔炎手術患者における上顎洞粘膜組織で4.04~11.85 μg/mL、中鼻道ポリープで4.13~5.87 μg/mLの組織内濃度を示した。この組織濃度を主要起炎菌のMICと比較すると、肺炎球菌のMICの40倍以上、インフルエンザ菌のMICの80倍以上、モラクセ

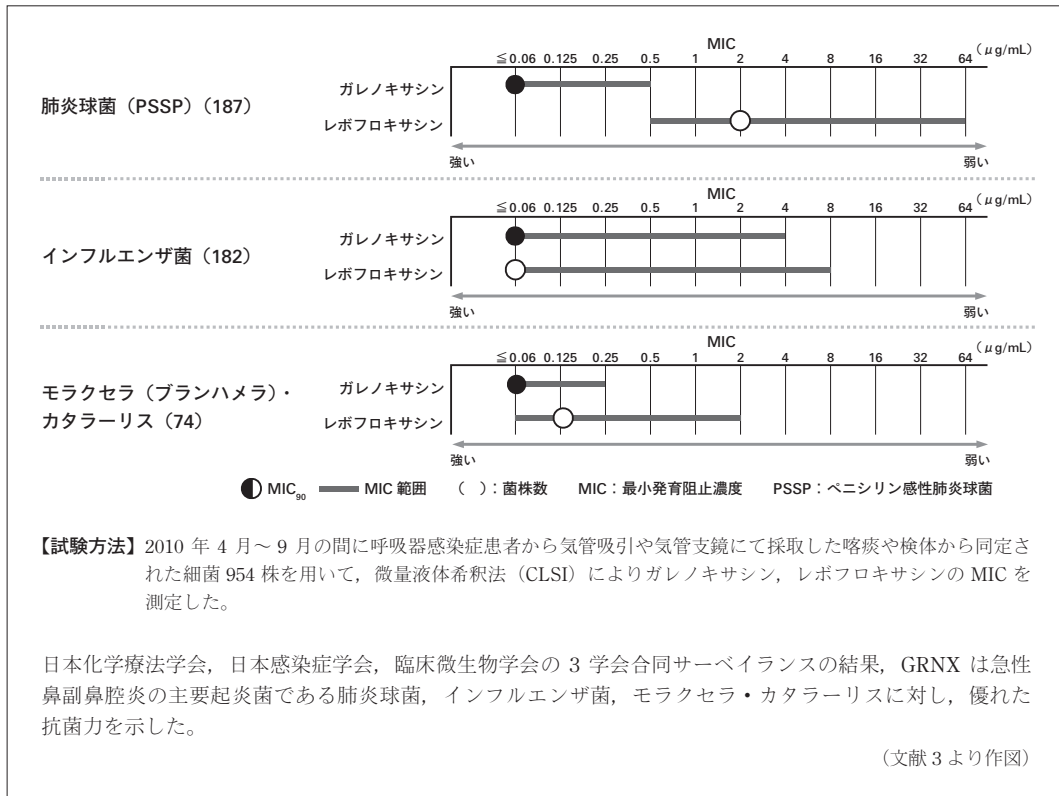


図3 急性鼻副鼻腔炎の主要起炎菌に対するMIC₉₀ (in vitro) (臨床分離株)

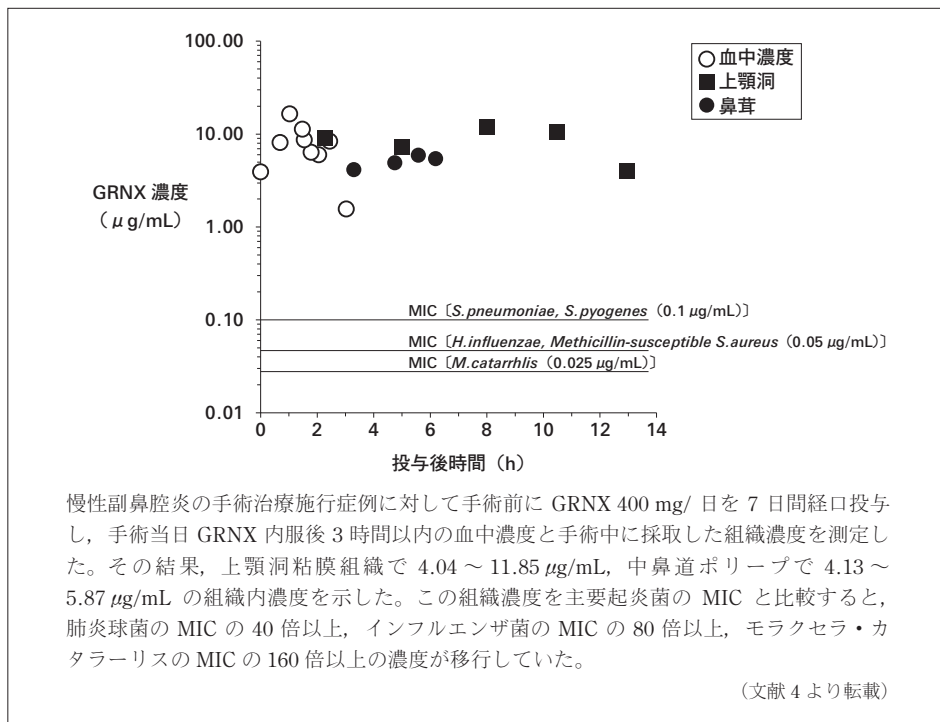


図4 ガレノキサシンの血中・副鼻腔粘膜内濃度

ラ・カタラーリスのMICの160倍以上の濃度が移行していた (図4)⁴⁾。

さらに、実際の臨床において、症状が強く、重症

と判定された成人急性鼻副鼻腔炎症例35例に対しGRNX (400 mg/日)を投与したところ、全例有効であり、著効率は71.4% (スコアリングシステム

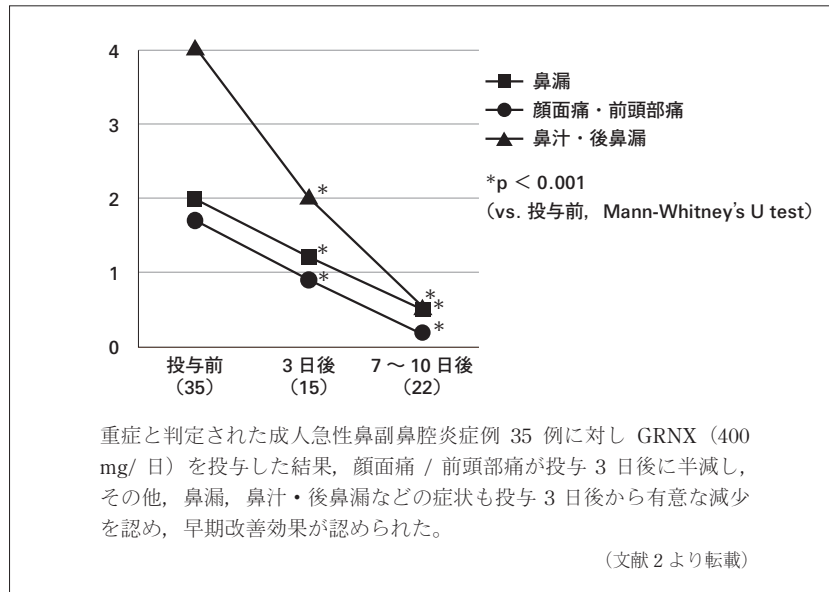


図5 成人急性鼻副鼻腔炎重症例におけるガレノキサシン投与後の症状・所見スコア推移

判定)であった。また、急性鼻副鼻腔炎患者にとって最もつらい疼痛(顔面痛/前頭部痛)が、投与3日後に半減し、その他のすべての症状(鼻漏、鼻汁・後鼻漏)においても投与3日後から有意な減少を認め、早期改善効果が認められた(図5)²⁾。

このように GRNX は、強い抗菌活性と良好な組織移行性により優れた臨床効果を示し、患者の症状の早期改善が得られるが、さらに PK/PD 理論から耐性菌を生みにくいことが知られている。抗菌活性の指標である MIC は、感受性菌の発育は阻止される濃度ではあるが、耐性変異した菌は生き残り増加する可能性がある。このような耐性変異した菌の増殖も阻止する濃度を MPC (Mutant Prevention Concentration) といい、MIC と MPC の間の濃度域を MSW (Mutant Selection Window) という。すなわち、MSW は耐性変異した菌だけが生き残って増える濃度範囲であり、耐性菌の出現を防ぐためには血中濃度が MPC を超えるような十分量を投与することが必要である。ここで、GRNX の血中濃度と肺炎球菌に対する MIC、MPC を比較してみると、GRNX 投与 24 時間後の血漿中濃度は、1 μg/mL を超えているのに対して、肺炎球菌の MIC = 0.06 μg/mL、MPC = 0.25 μg/mL であり、GRNX 投与の場合、24 時間後でも MPC を超えた血中濃度が得られている。すなわち、GRNX 投与により体内で耐性変異株は出現しにくいものと考えられ⁵⁾、

その観点からも使いやすいレスピラトリーキノロン系薬であると考えられる。

III. 症例提示と解説

以下に、成人急性鼻副鼻腔炎に対して GRNX を使用した自験例を紹介する。

【症例 1】39 歳、女性

主訴：後鼻漏

現病歴：当科初診の 4 日前から咽頭痛と咳嗽が出現、その翌日から後鼻漏が出現したため近医耳鼻咽喉科を受診。急性鼻副鼻腔炎の診断で、CDTR、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、去痰剤が処方されたが改善がなく、当科を受診した。

既往歴：副鼻腔炎に対し、内視鏡下鼻副鼻腔手術(1 年前)

家族歴：特記すべきことなし

現症：鼻内所見では、左中鼻道から咽頭にたれこむ膿性鼻漏を認めた(図 6a)。スコアリングシステムによる評価は 7 点(重症；鼻漏 2 点、顔面痛・前頭部痛 1 点、鼻汁・後鼻漏 4 点)であった。

経過：局所所見および臨床経過より、急性鼻副鼻腔炎の診断で GRNX 400 mg/日を 7 日間処方した。内服 3 日後には後鼻漏は消失した。7 日後の再診日には、膿性鼻漏、後鼻漏は消失し、スコアは 0 点と著明に改善した。同日撮影した副鼻腔 CT では正常所見であった(図 6b)。初診日の培養結果はモラク

表1 【症例1】から分離されたモラクセラ・カタラーリス [β -ラクタマーゼ (+)] の薬剤感受性

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	感受性*
セフォチアム (CTM)	1	S
セフォタキシム (CTX)	0.5	S
セフェピム (CFPM)	2	S
アンピシリン (ABPC)	>4	R
セフォゾプラン (CZOP)	2	S
セフトリアキソン (CTRX)	0.5	S
セファクロル (CCL)	4	
セフィキシム (CFIX)	0.5	S
セフジトレン (CDTR)	1	S
イミペネム (IPM)		
メロペネム (MEPM)	<0.12	S
クララン酸/アモキシシリン (CVA/AMPC)	<1	S
スルパクタム/アンピシリン (SBT/ABPC)	<0.5	S
クラリスロマイシン (CAM)	<2	S
アジスロマイシン (AZM)		
クリンダマイシン (CLDM)		
テトラサイクリン (TC)	<0.5	S
レボフロキサシン (LVFX)	<0.12	S
シプロフロキサシン (CPFX)	<0.12	S
スルファメトキサゾール-トリメトプリム (ST)	0.5	S
バンコマイシン (VCM)		
リファンピシン (RFP)	<0.5	S
クロラムフェニコール (CP)	<0.5	S

*感受性：S；感受性，R；耐性

セラ・カタラーリス [β -ラクタマーゼ (+)] であった。薬剤感受性結果を表1に示す。

抗菌薬選択の考え方：前医にて処方されたCDTRは無効であり、当院受診時の重症度スコアは7点と重症であったため、副鼻腔組織への移行性が良好で⁴⁾、急性鼻副鼻腔炎の3大原因菌に対して良好な感受性を有するGRNX (図3)³⁾にて治療を開始し、著明な改善が認められた。

当院受診時に検出されたモラクセラ・カタラーリスのCDTRに対する感受性判定はSであったが、MICは1 $\mu\text{g/mL}$ であり、副鼻腔組織への移行性が不十分であった可能性が考えられた。

【症例2】71歳，女性

主訴：頭痛，後鼻漏，鼻がにおう

現病歴：6カ月ほど前から後鼻漏が出現。3カ月前からは自分の鼻のにおいが臭く感じるようになり、近医耳鼻咽喉科を受診。急性鼻副鼻腔炎の診断でCDTRを7日間、その後抗ヒスタミン薬を3カ月間内服したが改善がなく、当科紹介となった。

既往歴・家族歴：脂質代謝異常症で内服加療中

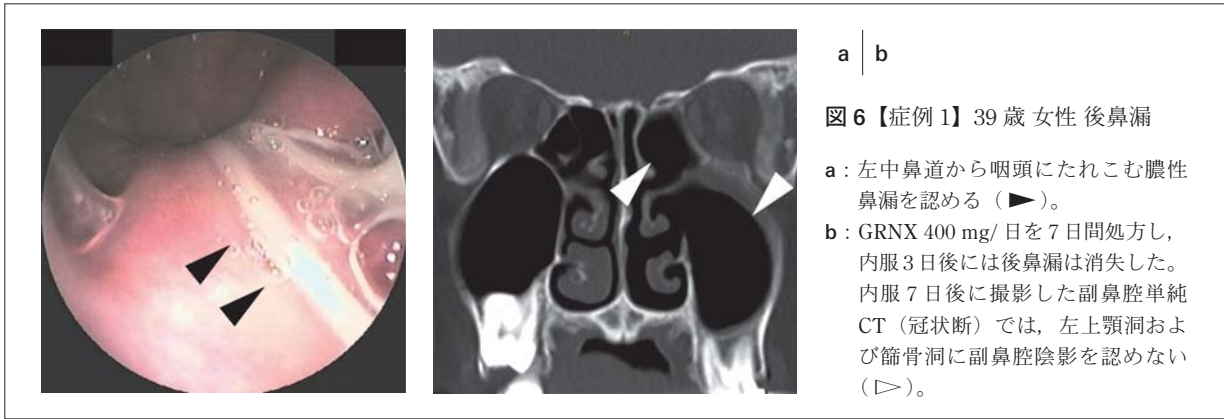
現症：鼻内所見では、右中鼻道から咽頭にたれこ

む膿性鼻漏を認めた (図7a)。副鼻腔CTでは右上顎洞陰影を認めた (図7b)。スコアリングシステムによる評価は7点 (重症；鼻漏1点，顔面痛・前頭部痛2点，鼻汁・後鼻漏4点) であった。

経過：局所所見ならびに画像所見より，慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪の診断でGRNX 400 mg/日を7日間処方した。内服4日後には頭痛および後鼻漏は消失した。14日後の再診日には，膿性鼻漏は消失した (図7c)。スコアは1点 (鼻漏1点) と，著明に改善した。初診日の培養の結果，表皮ブドウ球菌が検出された。

抗菌薬選択の考え方：当院受診時のスコアは7点と重症であり，慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪の原因菌としては，急性期と同様に肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリスの可能性が高いためにGRNXを選択し，著明な症状改善が得られた。

検出された表皮ブドウ球菌は常在菌であり，原因菌が培養されなかった可能性がある。前医にて処方されたCDTRが無効であった理由としては，症例1同様，組織移行性が不十分なためと考えられる。



a | b

図6【症例1】39歳女性 後鼻漏

- a : 左中鼻道から咽頭にたれこむ膿性鼻漏を認める (▶)。
- b : GRNX 400 mg/日を7日間処方し、内服3日後には後鼻漏は消失した。内服7日後に撮影した副鼻腔単純CT (冠状断) では、左上顎洞および篩骨洞に副鼻腔陰影を認めない (▷)。

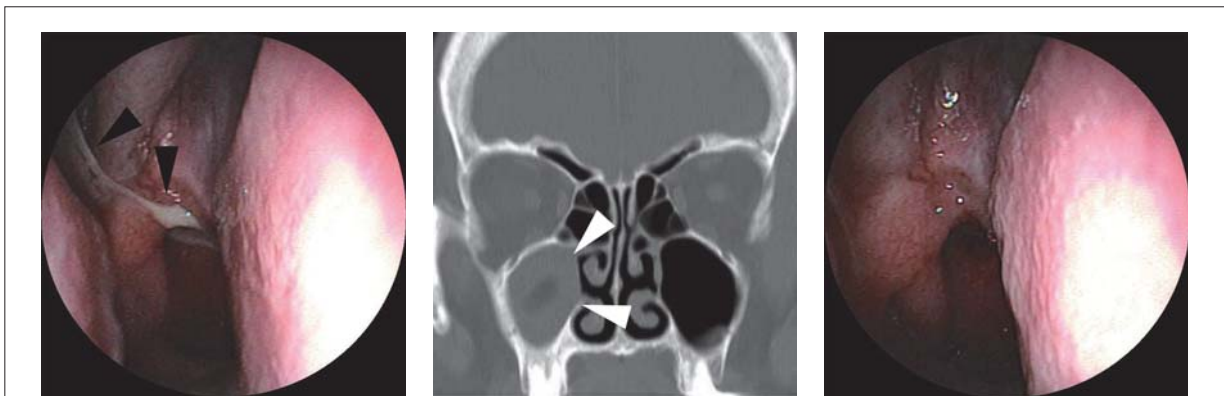
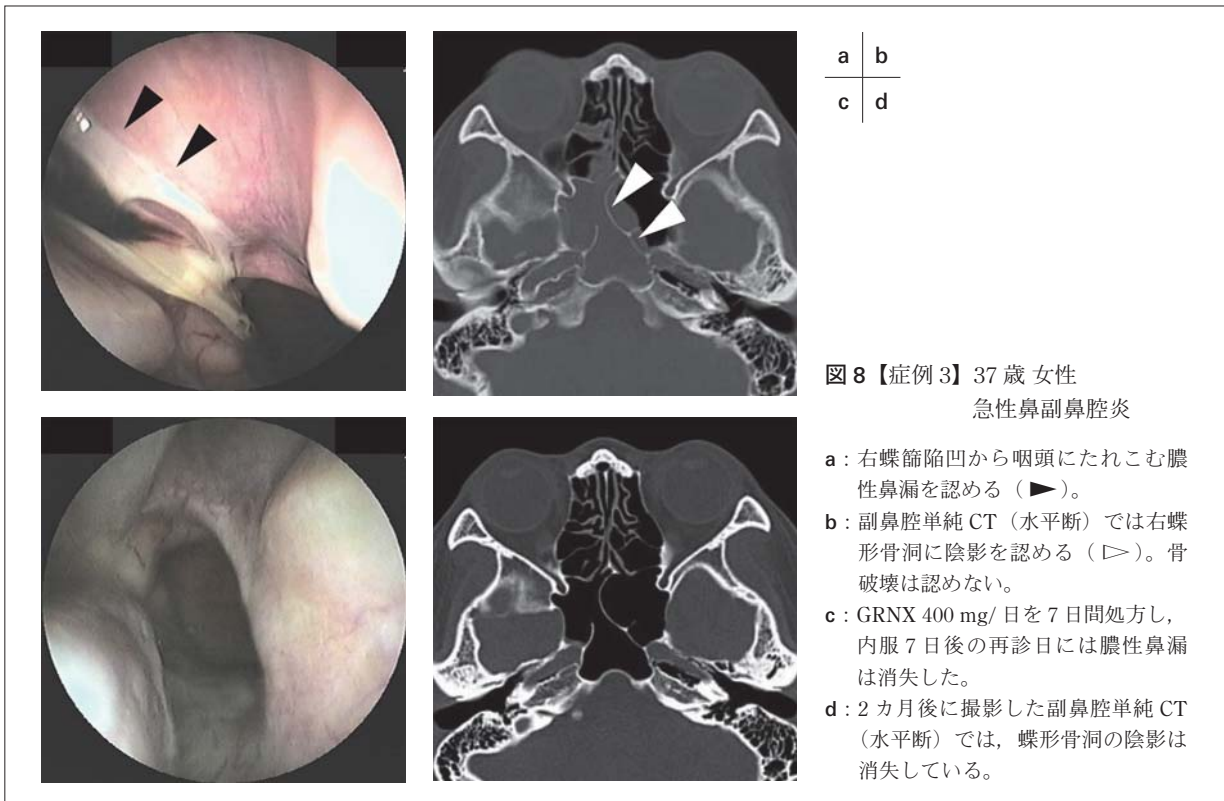


図7【症例2】71歳女性 慢性副鼻腔炎の急性増悪

a | b | c

- a : 右中鼻道から咽頭にたれこむ膿性鼻漏を認める (▶)。
- b : 副鼻腔単純CT (水平断) にて右上顎洞陰影を認める (▷)。骨破壊は認めない。
- c : GRNX 400 mg/日を7日間処方し、内服14日後の再診日には膿性鼻漏は消失した。



a | b
c | d

図8【症例3】37歳女性
急性鼻副鼻腔炎

- a : 右蝶形窩から咽頭にたれこむ膿性鼻漏を認める (▶)。
- b : 副鼻腔単純CT (水平断) では右蝶形骨窩に陰影を認める (▷)。骨破壊は認めない。
- c : GRNX 400 mg/日を7日間処方し、内服7日後の再診日には膿性鼻漏は消失した。
- d : 2ヵ月後に撮影した副鼻腔単純CT (水平断) では、蝶形骨窩の陰影は消失している。

【症例3】37歳，女性

主 訴：頭痛

現病歴：当科初診の10日ほど前から頭痛があり，近医耳鼻咽喉科を受診。急性鼻副鼻腔炎の診断でLVFX 500 mg/日を投与されたが改善を認めなかった。同医で撮影した副鼻腔CTで右蝶形骨洞に陰影を認め，当科紹介となった。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現 症：鼻内所見では，右蝶形骨洞から咽頭にたれこむ膿性鼻漏を認めた（図8a）。CTでは右蝶形骨洞に陰影を認めた（図8b）。スコアリングシステムによる評価は8点（重症；鼻漏2点，顔面痛・前頭部痛2点，鼻汁・後鼻漏4点）であった。

経 過：局所所見ならびに画像所見より，急性鼻副鼻腔炎の診断でGRNX 400 mg/日を7日間処方した。内服4日後には頭痛は軽減した。7日後の再診日には，膿性鼻漏は消失した（図8c）。スコアは1点（鼻漏1点）と，著明に改善した。初診日の培養結果はnormal floraであった。2カ月後に撮影したCTでは，蝶形骨洞の陰影は消失していた（図8d）。

抗菌薬選択の考え方：前医でレスピラトリーキノロン系薬であるLVFX 500 mgが処方されたが改善を認めず，当院受診時にスコア8点と重症であったため，LVFXよりも副鼻腔組織への移行性が良好⁶⁾で，肺炎球菌に対する抗菌力の優れたレスピラトリーキノロン系薬であるGRNX（図3）³⁾を選択し著明な改善を認めた。

検出菌は，常在菌（normal flora）であり，原因菌が培養により検出されなかったと考えられる。その場合，3大原因菌のうち，LVFXよりもGRNXに感受性の高い肺炎球菌が原因菌であった可能性が示唆される。

IV. ま と め

1) 「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版」では，臨床症状および鼻腔所見からのスコアリングシステムを用いて重症度判定を行い，軽症，中等症，重症の治療アルゴリズムを作成し，それに従い治療することを推奨している。

2) 成人の急性鼻副鼻腔炎の治療アルゴリズムにおいて，レスピラトリーキノロン系薬は，主に軽・中等症例の第二選択または重症例の第一選択として推奨されている。

3) GRNXは，主な急性鼻副鼻腔炎の起炎菌に対する強い抗菌活性と，副鼻腔粘膜への良好な組織移行性を示す。

4) GRNXは，成人の重症の急性鼻副鼻腔炎に対して，顔面痛/前頭部痛などの疼痛や鼻漏，鼻汁・後鼻漏などに早期の改善効果を示す。

5) GRNXは，PK/PD理論から耐性菌を生みにくいことが示されており，その観点からも使いやすいレスピラトリーキノロン系薬である。

利益相反：本論文投稿に際し大正富山医薬品株式会社から支援を得た。

引 用 文 献

- 1) 日本鼻科学会 編：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版（追補版）。日鼻誌 **53**: 103-160, 2014.
- 2) 山中 昇，保富宗城，戸川彰久，他：成人急性鼻副鼻腔炎のスコアリングシステムによる抗菌薬の有効性評価に関する検討—急性鼻副鼻腔炎に対するガレノキサシン（GRNX）の有効性評価—。耳鼻臨床 **104**: 741-754, 2011.
- 3) Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother **21**: 410-420, 2015.
- 4) 厚見 拓，齋藤弘亮，関根基樹，他：副鼻腔炎手術患者におけるガレノキサシンの組織移行に関する検討。耳展 **59**: 31-35, 2016.
- 5) Kohno S, Niki Y, Kadota J, et al: Clinical dose findings of sitafloxacin treatment: pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections. J Infect Chemother **19**: 486-494, 2013.
- 6) 黒野祐一，宮下圭一，馬越瑞夫，他：扁桃周囲膿瘍におけるガレノキサシンの組織移行性に関する検討。耳鼻感染症・エアロゾル **4**: 102-106, 2016.