

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (2008.11) 57巻11号:1838~1844.

モキシフロキサシン塩酸塩錠(アベロックス400mg錠)の各種感染性皮膚疾患に対する有効性の検討

本間 大、飯塚 一

モキシフロキサシン塩酸塩錠(アベロックス[®]400mg錠)の 各種感染性皮膚疾患に対する有効性の検討

旭川医科大学* 皮膚科学講座

本 間 大
飯 塚 一

Efficacy of Oral Moxifloxacin Hydrochloride (Avelox[®]400mg Tablet) in Cutaneous Bacterial Infection

Masaru HONMA and Hajime IIZUKA

Department of Dermatology, Asahikawa Medical College
2-jo 1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, JAPAN

はじめに

モキシフロキサシン塩酸塩 (MFLX) はニューキノロン系の経口抗生剤で、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)などに広く有効性を示す^{1)~6)}。また本剤は咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の2次感染、副鼻腔炎などの呼吸器感染症に加え、表在性皮膚感染症、深在性皮

膚感染症、外傷・熱傷および手術創等の2次感染等の皮膚表在感染症も適応症として挙げられているが、耐性菌出現を予防するため皮膚科領域感染症に対しては、第1選択薬としての使用を避けるよう明記されている¹⁾²⁾。

今回、われわれは各種感染性皮膚疾患に対する第2選択薬としてMFLXを投与し、実際の有効性について検討した。

I 対象および方法

1. 対象

各種感染性皮膚疾患と診断され、第1選択薬として他剤が経口もしくは経静脈投与されており、治療の効果が不十分であることから他剤への変更を必要とした患者20例、もしくは

は経静脈剤から経口剤への切り替えが必要であると考えられた患者4例, 計24例(男性11例女性13例, 28~85歳, 平均58.4歳)を対象とした。

2. 投与方法

モキシフロキサシン塩酸塩(アベロックス[®]) 400mg錠を1日1回7日間連続で経口投与した。副作用が生じた場合は, その時点で投与を中止し, 他剤へ変更するなど適切な対応を行った。

3. 評価方法

自覚症状, 他覚症状を投与前後に評価し, 改善度を発赤, 腫脹, 自発痛の3項目について判定した。発赤についてはさらに範囲, 局所熱感, 色調の細項目に分けて評価を行った。各項目において, なし(0点), 軽度(1点), 中等度(2点), 高度(3点)の4段階で評価した。また, 全般改善度については投与前後の点数の比較を行い, 悪化もしくは改善のない場合を「不変・悪化」(U), 1点の改善にとどまるものを「やや改善」(S), 2点以上の改善が見られるものを「改善」(I), 「治癒」(C)の4段階で評価判定を行った。また, 適宜, 血液検査・細菌学的検査を施行した。各項目における投与前後の得点はStudent-t検定を行い有意差について検討した。

II 結 果

1. 対象疾患

感染性粉瘤5例, 蜂窩織炎4例, 丹毒4例, 縫合創2次感染3例, 癰腫症, 表在性毛囊炎, 慢性臀部膿皮症, 肛門周囲膿瘍, 化膿性汗腺炎, 癩疽, 猫咬症, 糖尿病性壊疽各1例, 合計24例であった(表1)。

2. 創部培養

24例中6例で創部ぬぐい培養を施行し, 4例で起炎菌を同定し得た。*Corynebacterium striatum*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSAがそれぞれ1例ずつ検出された。前者2例では前投与薬およびニューキノロン系抗生剤であるレボフロキサシン

(LVFX) に対しともに感受性を示したが, 後者2例においてはそれぞれ前投与薬に感受性を示さず, LVFXに感受性を示すか, あるいはともに感受性が低かった(表1)。

3. 併用療法

5例(感染性粉瘤3例, 臀部慢性膿皮症1例, 肛門周囲膿瘍1例)においてMFLX投与時に切開・排膿を施行した(表1)。

4. 前投与薬剤

前投与薬剤の変更理由としては, 無効と判断されたものが20例, 有効ではあったが経静脈投与から経口剤への切り替えが必要となったものが4例であった。このうち, 19例でセフェム系抗生剤が第1選択薬として用いられていた。そのほかの5例は皮膚科領域で瘡瘍, 癰腫症などに対して使用頻度の高いテトラサイクリン系抗生剤4例, マクロライド系抗生剤1例であった(表2)。

5. 症状改善度

全般改善度については鬱滞性脂肪織炎のちに診断された1例, 静脈鬱滞に伴う下腿浮腫を基盤に生じた蜂窩織炎1例の計2例で「不変」であったものの, 「やや改善」以上が90%, 「改善」以上でも85%と非常に高い有効率を得た。炎症の3徴候とされる発赤, 腫脹, 自発痛の3項目すべてにおいて投与後, 有意差をもって改善が見られた。血液検査では白血球数に有意差は見られなかったが, CRPについては有意差をもって改善を示した(図1~3)。

6. 副作用

投与開始後, めまい1例, 嘔気1例, 痒痒1例の計3例(12.5%)が見られたが, 投与中止により速やかに消失し, 特に治療を必要としなかった。全例女性であったが基礎疾患や併用薬剤に特に共通するものはなかった。

III 考 案

多田⁷⁾⁸⁾によると皮膚細菌感染症の起炎菌は, *Staphylococcus aureus*, *coagulase-*

表1 対象患者の特徴および創部培養結果

症例	年齢 (歳)	性別	対象疾患	部位	創部培養	併用療法
1	44	男	感染性粉瘤	耳後部	N/A	切開・排膿
2	78	男		頸部	N/A	切開・排膿
3	72	女		頸部	N/A	なし
4	67	男		上背部	N/A	切開・排膿
5	28	女		鼠径部	N/A	なし
6	49	男	蜂窩織炎	下肢	N/A	なし
7	75	女			N/A (のちに鬱滞性脂肪織炎と診断)	なし
8	68	女		下肢	N/D	なし
9	37	女		肘	N/A	なし
10	77	女	丹毒	頬部	N/A	なし
11	85	女			N/A	なし
12	69	女			N/A	なし
13	79	男		鼻	N/A	なし
14	52	女	縫合創2次感染	腹部	N/D	なし
15	44	女			<i>Enterococcus fecalis</i>	なし
16	35	女			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	なし
17	75	男	癰腫症	後頭部	MRSA	なし
18	73	男	表在性毛嚢炎	頭部	N/A	なし
19	41	男	慢性臀部膿皮症	臀部	N/A	切開・排膿
20	40	男	肛門周囲膿瘍	肛門	N/A	切開・排膿
21	31	女	化膿性汗腺炎	鼠径部	N/A	なし
22	83	女	癩疽	手指	N/A	なし
23	48	女	猫咬症	足背	N/A	なし
24	52	男	糖尿病性壊疽	母趾	<i>Corynebacterium striatum</i>	なし

N/A: 培養せず N/D: 培養したが検出せず

表2 前投与薬剤および変更理由

変更理由	前投与薬			症例数	小計	
	投与方法	系統	薬剤名			
無効のため (20例)	経口	セフェム系	バナン [®]	1	13	
			セフゾン [®]	2		
			フロモックス [®]	8		
			フロモックス, セフゾン	1		
			セフェム系 (詳細不明)	1		
		テトラサイクリン系	ミノマイシン [®]	1	4	
			アクロマイシン [®] V	3		
			マクロライド系	ジスロマック [®]	1	1
		経静脈	セフェム系	セファメジン [®] α	1	2
				セフメタゾン [®]	1	
内服薬へ切り替え (4例)	経静脈	セフェム系	セファメジンα	2	4	
			ペントシリン [®]	1		
			ファーストシン [®]	1		

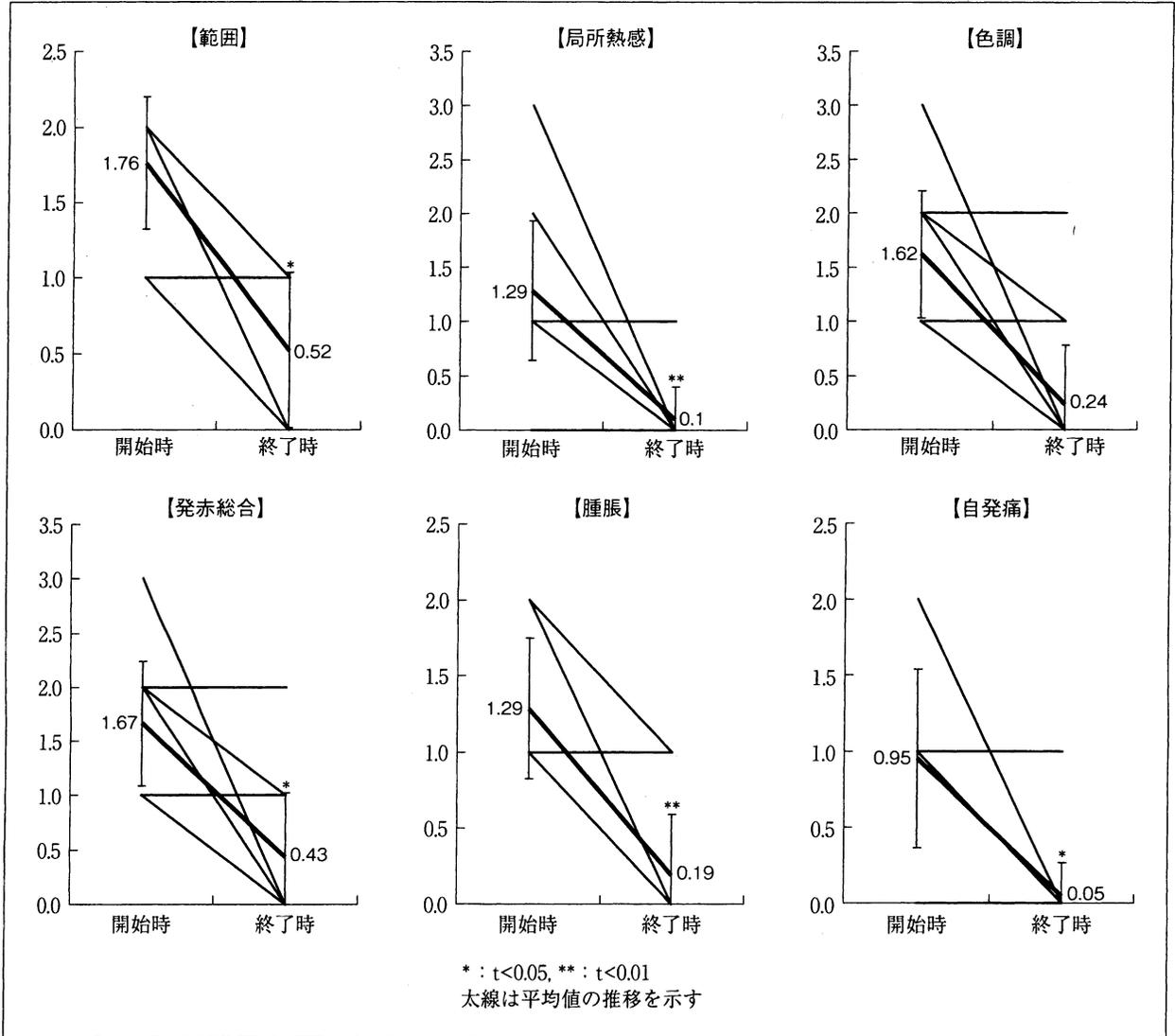


図1 評価項目別得点推移

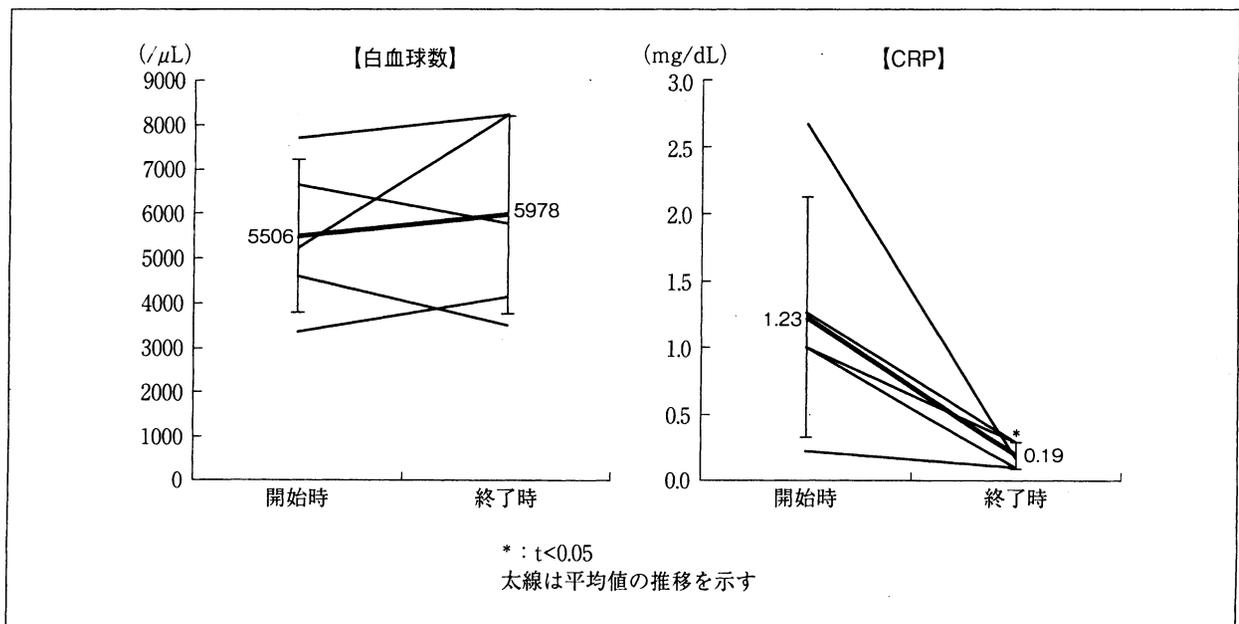


図2 血液検査における改善度

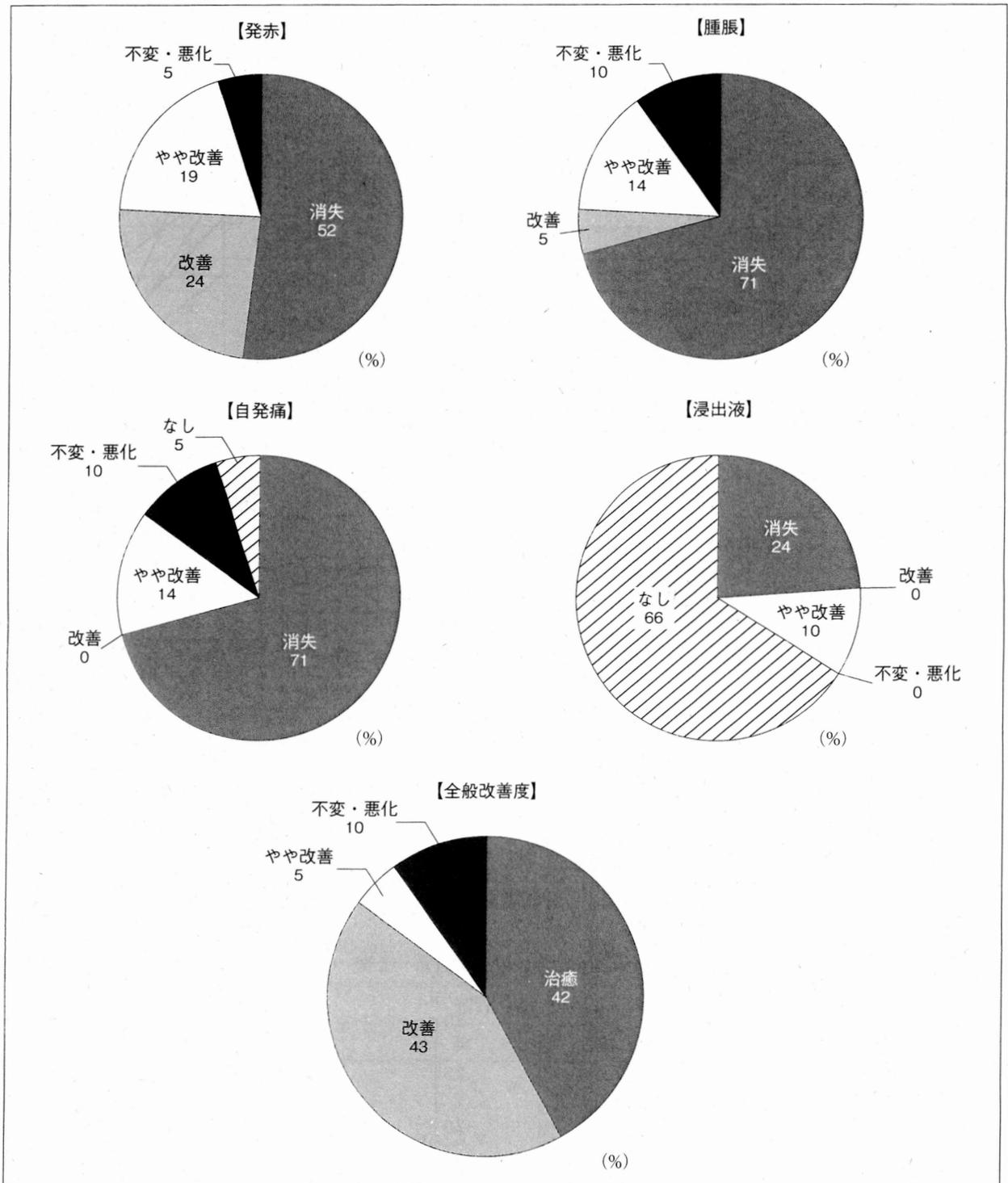


図3 総合改善度

negative staphylococci (CNS), *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*の順に多く, これらの菌種が全体の75~80%前後を占め, その検出頻度は施設, 患者の年齢などで大きく変化しないとされる⁹⁾。また, 感染性皮膚疾

患のうち, 頻度の高いものとして, 感染性粉瘤, 癬などが挙げられるが, 特に感染性粉瘤では細菌学的検討が行われており¹⁰⁾¹¹⁾, 好気性菌としてはCNS, *Corynebacterium* spp.が, 嫌気性菌としては*Peptostreptococcus* spp.,

Propionibacterium spp.が主に検出されている。*Corynebacterium* spp.を除くこれらの菌種に対してMFLXは非常に高い感受性を有することが知られており^{1)~6)}、われわれが行った*Corynebacterium* spp.に対する感受性試験の結果も併せて考えると、本剤は主要な皮膚感染性疾患をカバーし得る薬剤であることが示唆される。また、今回の検討では後頭部癰腫症の1例に同系統のLVFX低感受性のMRSAが検出されたが、この症例においてもMFLXの投与が有効であった。

近年、皮膚科領域の細菌感染症においては市中感染型MRSA (community-acquired MRSA: CA-MRSA) が注目されている¹²⁾。これは多剤耐性の院内感染型MRSA (hospital-acquired MRSA: HA-MRSA) とは異なり、βラクタム系抗生剤に対しては耐性を示すがニューキノロン系抗生剤が有効である場合が多い。さらに、こうしたCA-MRSAに対してMFLXは同系統のLVFXよりも高い感受性を示し¹³⁾、βラクタム系抗生剤に耐性の場合や他のニューキノロン系抗生剤に耐性を示す場合にも自験例のように有効な場合があると思われる。このほか、皮膚科領域においては伝染性膿痂疹の起炎菌としてのMRSAが重要視されており、実際の日常診療においても、抗生剤投与に抵抗性の伝染性膿痂疹を少なからず経験する。田村ら¹⁴⁾の報告によれば、起炎菌を同定し得た伝染性膿痂疹患者の23%からMRSAが検出されており、全例でLVFX感受性を示したことからこれらはCA-MRSAと考えられる。伝染性膿痂疹は小児に多い疾患であるが、現時点で小児に適応のあるニューキノロン系抗生剤は限られており、CA-MRSAの現状も踏まえ、MFLXをはじめとしたニューキノロン系抗生剤の小児への適応拡大が期待される。

今回、われわれが行ったMFLXの有効性の検討において全般改善度は「やや改善」以上が90%、「改善」以上でも85%と非常に高い有効

率が見られたが、この結果は国内臨床試験で得られた成績 (表在性皮膚感染症: 81.3%, 深在性皮膚感染症: 76.9%, 外傷・熱傷および手術創等の2次感染: 93.3%)¹⁵⁾とほぼ同等となっている。一方、添付文書¹⁾²⁾によると国内臨床試験において臨床検査値の異常を含む副作用が25.7%に見られており、特に今回の検討で出現した嘔気を含む消化器症状の頻度が高い。また、めまいについても2.5%で出現しており、今回の頻度 (4.2%) とほぼ一致する。しかしながら、今回の検討で見られた副作用は薬剤の中止により全例で速やかに消失し、追加治療を要するような重篤なものではなかった。光線過敏はニューキノロン系抗生物質に特徴的な皮膚における副作用の1つであるが、MFLXにおいては最小紅斑量 (MED) を低下させないことが確認されており、興味深い²⁾。

MFLXは良好な組織移行性を特徴とする薬剤であり、血中濃度は投与後24時間でピーク時の約15%にまで低下するが、肺胞マクロファージ内ではその約70倍の濃度が保持される²⁾¹⁶⁾。これに対し、一般的に皮膚科領域の細菌感染症に対して頻用されるセフェム系抗生剤は血中濃度に比例して組織中濃度が変動することが知られている。これまでにMFLXの皮膚病変組織への移行に関する検討はなされていないが、皮膚感染症においても炎症性病変に浸潤する組織球において、同様の作用機序が期待され、セフェム系抗生物質が無効な症例においても高い有効性を示す一因と考えられる。さらに組織中で薬剤濃度が保持されるという特徴から、1日1回のみの投与で十分な有効性が得られ、服薬コンプライアンスについても他剤に比し優れると思われる。実際に今回の検討においても副作用が見られた3例を除き、ほぼ全員で本剤を投与終了まで継続し得た。

以上のように、われわれの検討においても、MFLXが皮膚細菌感染症に高い有効性を示すことが確認されるとともに、他剤に不応性の

病変に対しても、安全でかつ高い有効性が期待できる薬剤と考えられた。今後、皮膚科領域感染症におけるCA-MRSA感染の拡大が懸念され、MFLXを含むニューキノロン系抗生剤への期待が一段と高まるものと考えられる。

文 献

- 1) シオノギ製薬：アベロックス[®]錠添付文書，2008年2月改訂
- 2) シオノギ製薬：アベロックス[®]錠400mg医薬品インタビューフォーム，2008年3月（改訂第6版）
- 3) 西野武志，大槻雅子：Moxifloxacinの*in vitro*および*in vivo*抗菌力，日化療会誌 53 (S3) 1～15, 2005.
- 4) 田中香お里，渡邊邦友：嫌気性菌および通性嫌気性菌に対するmoxifloxacinの*in vitro*抗菌力，日化療会誌 53 (S3) 21～26, 2005.
- 5) 藤村享滋，吉田 勇，地主 豊，東山伊佐夫，杉森義一，山野佳則：各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス，日化療会誌 54 (4) 330～354, 2006.
- 6) 吉田 勇，藤村享滋，地主 豊，東山伊佐夫，杉森義一，山野佳則：各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス，日化療会誌 54 (4) 355～377, 2006.
- 7) 多田譲治：皮膚細菌学と感染病理，日皮会誌 115 (7) 977～984, 2005.
- 8) 多田譲治：抗生物質，皮膚臨床 49 (10) 1155～1164, 2007.
- 9) 多田譲治：皮膚細菌感染症の治療，最新皮膚科学大系14 細菌・真菌性疾患，p.33～52, 玉置邦彦ほか編，中山書店，東京，2003.
- 10) 國行秀一，吉田有紀，前川直輝，鈴木伸典：表皮囊腫の細菌学的検討，臨皮 60 (11) 1063～1066, 2006.
- 11) 西嶋攝子，東田敏明，大島 茂，中矢秀雄：類表皮囊腫の細菌学的検討，日皮会誌 113 (2) 165～168, 2003.
- 12) 飯沼由嗣：皮膚科医のための臨床トピックス 院内感染 市中感染型MRSAの出現と今後の感染対策，臨皮 62 (5) 146～148, 2008.
- 13) Lee, S.Y. et al. : Antibacterial effects of moxifloxacin and levofloxacin simulating epithelial lining fluid concentrations against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Drugs R D 8 (2) 69～77, 2007.
- 14) 田村政昭，山田和哉，新見佳保里，田中摂子：伝染性膿痂疹の臨床的および細菌学的検討，皮膚臨床 49 (5) 587～591, 2007.
- 15) 荒田次郎，渡辺晋一，宮地良樹，古江増隆：BAY 12-8039 (moxifloxacin) の皮膚科領域感染症に対する第Ⅲ相臨床試験，日化療会誌 53 (S3) 60～73, 2005.
- 16) Soman, A. et al. : Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy, J. Antimicrob. Chemother. 44 (6) 835～838, 1999.