

急性陰窩性扁桃炎に対するNorfloxacinと

Amoxicillinとの二重盲検比較試験

岩 沢 武 彦 (札幌通信病院)
 佐々木 享 (市立旭川病院)
 杉 森 久 一 (国立札幌病院)
 粟 田 二 郎 (天使病院)
 戸 村 卓 爾・谷 内 美栄子・山 田 彰
 (札幌鉄道病院)
 小 崎 秀 夫・山 崎 勤・林 奈美江
 井 本 龍 彦・吉 村 理 (市立札幌病院)
 坂 本 毅・新 穂 実
 (北海道健康保健北辰病院)
 佐々木 幸 弘 (札幌厚生病院)
 三ヶ日 昭 是・吉 田 真 子・和 田 繁
 (北海道社会保健中央病院)
 伊 藤 孜 (市立江別総合病院)
 柳 内 統 (旭川赤十字病院)

I. 緒 言

Norfloxacin(NFLX)は、1977年杏林製薬中央研究所でquinolonecarboxylic acidの誘導体として開発され、従来のnaldixic acidの類縁化合物よりグラム陰性菌およびグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を発揮しえる新規の合成抗菌性物質として化学療法上、脚光を浴びるに至った。

今回、著者らは、上気道の代表的な感染症である急性陰窩性扁桃炎に対する有効性、安全性ならびに有用性について客観的に評価する目的でampicillinの誘導体であるamoxicillin(AMPC)を比較対照薬とする二重盲検試験を実施し、有意の成績を取めたので報告する。

II. 試験計画および方法

昭和56年8月より57年2月までに表記11施設を訪れた急性陰窩性扁桃炎と診断された15才以上の患者を投与対象とした。除外症例は、

妊婦および授乳中、薬剤アレルギー、肝・腎障害を有する患者、試験薬剤投与直前までNFLX、またはAMPCが投与されていた患者、その他、主治医が不適当と認めた患者は除外した。

試験薬剤は、被検薬剤1錠中にNFLX 100mgを含有する(PTP包装)、対照薬剤は1カプセル中にAMPC250mg(力価)を含有する(PTP包装)。

本試験のコントローラーは、東京女子医科大学内科清水喜八郎教授と帝京大学医学部内科清水直容教授に委嘱し、細菌学的検査は、東京総合臨床検査センター出口浩一部長に依頼した。

薬剤投与量は、NFLXを1日量、600mg、AMPCを1日量750mg(3カプセル)とした。薬剤の投与期間は、原則として7日間連続投与を行った。

統一効果判定基準は、あらかじめ、判定委

員会（札幌通信病院・岩沢武彦，市立旭川病院・佐々木享，国立札幌病院・杉森久一）で，試験薬剤投与3日後に自・他覚的所見が著しく改善され治癒した症例を著効，投与5日後に自・他覚的所見が明らかに改善され治癒した症例を有効，投与7日後に自・他覚的所見が改善した症例をやや有効，投与終了後も自・他覚的所見が改善されなかったものか，もしくは増悪した症例を無効と取り決めた。

安全性の判定は，副作用なし，副作用はあったが投薬を継続した。副作用のため投薬を中止したの3段階で判定した。

有用性の判定は，各主治医が個々の症例について臨床治療効果，臨床検査値および副作用などを総合的に勘案して有用性を非常に満足，満足，どちらともいえない，不満および非常に不満の5段階で判定した。

データの取り扱い，判定委員会で臨床効果の判定および細菌学的効果の判定を行った後，コントローラーと判定委員会代表者（札幌通信病院・岩沢武彦）とで症例固定を行った。その後，コントローラーによりKey codが開封された。

検定方法は， X^2 検定，Fisherの直接確率計算法およびMann-Whitneyのu-検定を用い，分離菌のMIC分布の検定についてはwilcoxonの順位和検定を使用した。

III. 試験成績

本比較試験の総投与症例は，NFLX群が，115例およびAMPC群は118例，総計233症例であったが，判定委員会で除外されたものはNFLX群10例，AMPC群で8例，総計18例であった。細菌学的効果では，投与前に起炎菌を分離しえなかったものがNFLX群が4例，AMPC群で16例，総計20例が解析対象から除外された。すなわち，臨床治療効果の解析対象は，NFLX群で105例およびAMPC群は110例，総計215例が総解析対象として検討した。コントローラーは，判定委員会で除外された

18例のうち12例が加えられ，NFLX群が113例，AMPC群は114例，総計227例について主治医判定による臨床治療効果と有用性の解析は，NFLX群が113例，AMPC群は114例，総計227例を対象とした。

対象症例の背景因子に関しては，年齢分布でNFLX群が高年齢層に比較的多く分布した傾向が認められた($U:P<0.1$)。また，感染型別分類では，NFLX群が複数菌感染例が多い結果を示した($X:P<0.1$)。さらに，複数菌感染例を細分して検討した場合，NFLX群はグラム陽性菌とグラム陰性菌との複数菌感染例が多かった($X:P<0.05$)。しかし，その他の検討項目において両薬剤間に有意の差は認められず，また細菌学的にも投与前分離菌の分布にも著差はなく薬効評価に影響を及ぼす程でなかった。

分離菌種の分布は， β -Streptococcus89株(36%)が最も多く，ついでS.aureus62株(25%)，S.pneumoniae34株(14%)，H.influenzae34株(14%)およびK.pneumoniae13株(5%)の順で分離されていた。投与前の菌種別感染型分布は，両薬剤間について各菌種別の単独および複数菌感染には著差は認められなかった。なお，投与前の起炎菌の検出率は，対象症例215例のうち195例に分離されており，その検出率は91%であった。全投与症例233例についてみると，真菌も含めた菌検出率は211例で91%であった。

NFLX投与群に対するNFLXのMIC分布とAMPC投与群の各菌株に対するNFLXのMIC分布およびAMPC投与群の各菌株に対するAMPCのMIC分布とNFLX投与群に対するAMPCのMIC分布では，K.pneumoniaeの接種菌量 10^8 cells/mlで($W:P<0.05$)とNFLX群はMIC値の高い症例に投与されたが，他の菌種およびMIC分布の累積曲線で有意の差は認められなかった。

総合臨床成績

主治医により判定された臨床成績は、著効、有効例を合算すると有効率はNFLX群が105例のうち89例85%、AMPC群が110例のうち91例83%で両薬剤間に有意の差は認められなかった。委員会判定では、その有効率はNFLX群が105例のうち84例80%、AMPC群では110例のうち84例76%で両薬剤間に有意の差はみられなかった。

細菌学的効果の主治医判定では、NFLX群105例のうち88例で84%、AMPC群110例のうち88例80%で両薬剤間に有意の差はみられなかった。委員会判定では、菌陰性化率はNFLX群101例のうち85例84%、AMPC群94例のうち84例89%で両薬剤間に有意差は認められなかった。

安全性の評価はNFLX群113例のうち副作用の発生が7例で6.2%の発現率であり、またAMPC群は114例のうち5例で4.4%の発現率を示し、両薬剤間に有意の差は認められなかった。

有用性の判定は、非常に満足と満足とを併せた有用率はNFLX群105例のうち90例で86%、AMPC群110例のうち96例87%で両薬剤間に有意の差は認められなかった。

自覚症状、他覚的所見別の程度の分布と改善率は、患者の咽頭痛、嚥下痛、発赤、浮腫および扁桃膿栓子(膿苔)について各症状、所見の程度の分布および改善率を投与前、投与3日目、5日目および投与7日目で検討した結果、腫脹の程度の投与7日目でAMPC群が高度、中等度に分布が少なかった(U:P<0.05)以外に両薬剤間に有意の差はみられなかった。また、改善率において両薬剤間に有意の差はみられなかった。

起炎菌の消長は、グラム陰性菌に対する菌消失率がNFLX群94%、AMPC群は81%であった。全菌株に対する菌消失率は、NFLX群が87%、AMPC群は90%であり、両薬剤はほ

ぼ同様な消失率を示した。

副作用は、解析対象が227例であり、そのうち副作用の発生は12例(15件)で5.3%の発現率であった。副作用の発生で薬剤の投与を中止した4例は、その程度はほとんど軽症であり、薬剤の投与の中止により症状は消失し軽快した。

臨床検査成績は、血液一般、血液生化学、尿検査およびCRP、ASOの検査成績で、正常から異常と判定された症例は白血球数を除外すると、NFLX群2例およびAMPC群1例で、いずれの症例も主治医の判定で薬剤との因果関係はないと判定され、両薬剤の投与前後の臨床検査値の比較では著しい差異は認められなかった。

総括ならびに考案

通常、口腔咽頭部位は、いわゆる常在菌叢部位でもあり、上気道感染症の場合、諸種のウイルス感染が初発し、二次的に細菌感染が惹き起るとされており、生体宿主側の感染防禦能、アレルギー、物理化学的、寒冷などの刺激などが関与して複雑な様相を呈する。

今回、急性陰窩性扁桃炎に対して、新合成抗菌性物質NFLXの有効性、安全性および有用性についてampicillinの誘導体であるamoxicillin(AMPC)を比較対照薬として二重盲検試験を実施して、客観的に評価を行うことができた。

本二重盲検試験対象症例は、総計233例のうち臨床効果の解析対象はNFLXが105例、AMPCは110例、総計215例について検討され、安全性の問題はNFLXが113例、AMPCは114例、総計227例について解析され、薬剤分布の面で両薬剤間に推計学的な有意差はなかった。

投与対象例の背景項目では、NFLX群が高年齢層に比較的多く分布した傾向がみられ、多少の偏りがあった(U:P<0.1)。その他の不均等性については、感染型別分類で、NFLXが複数菌感染例に多い結果を示したに過ぎな

かった。

扁桃陰窩もしくは膿栓子からの分離菌は、 β -Streptococcus(36%)が最も多く、ついでS.aureus(25%)、S.pneumoniae(14%)、H.influenzae(14%)およびK.pneumoniae(5%)の順で分離され、既報告者の扁桃分離菌頻度の成績とおおむね合致していた。扁桃の細菌検査を実施した233例のうちnormal floraが22例(9%)であり、真菌のみは4例(2%)で、菌検出率は従来の報告を上廻る91%の高率さで検体の採取法が適切であったことを示唆する数値と考えられる。

NFLXおよびAMPC投与群の各菌種に対するMICの分布は、K.pneumoniaeの投与量 10^8 cells/mlで(W:P<0.05)とNFLX群はMIC値の高い症例に投与されたが、その他の菌種ではMICの分布の累積曲線で有意の差は認められていなかった。

NFLXとAMPC両薬剤間の臨床効果は、主治医判定でNFLX群が105例のうち89例85%、AMPC群は110例のうち91例83%を示し、また委員会判定でNFLX群は105例のうち84例80%、AMPC群は110例のうち84例76%でいずれも両薬剤間に有意差はないといってよい。

NFLXとAMPC両薬剤の細菌学的効果は、主治医判定がNFLX群84%、AMPC群は80%を示し、委員会判定ではNFLX群が84%、AMPC群は84%で両薬剤を比較した場合、ほとんど有意の差は認められず同等であった。

安全性の検討では、NFLX群は6.2%、AMPC群は4.4%の低い発現率であり、両薬剤間に有意の差は認められていない。

有用性の判定は、非常に満足と満足とを併せた有用率がNFLX群では86%、AMPC群は87%でほとんど有意差はないようであった。

以上、急性陰窩性扁桃炎に対して新合成抗菌性物質NFLXと対照薬AMPCとの二重盲検試験により、その有効性、安全性および有用性について検討を行ったが、前記の成績から

おおむね同等の有用性の高い抗菌性物質であると思われ。

参 考 文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムIII，AM-715
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるAM-715に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy, 28(S-4):715~729, 1981
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるAmoxycillinに関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy, 21:1830~1837, 1973
- 4) 杉田麟也，他：咽頭培養と扁桃内細菌比較。日耳鼻会報，78:406~411, 1974
- 5) 蔣中山：最近の220例扁桃陰窩細菌叢に関する研究，耳鼻臨床，69:19~33, 1976
- 6) 小西静雄：口蓋扁桃炎の細菌学的研究。耳鼻，25:1371~1378, 1979