扁桃摘出術後炎症・疼痛に対する ボルタレン坐剤の薬効検定

東 文生*・伊藤 寿一**・竹田 泰三***
松岡 出

A Double-Blind Clinical Trial of Diclofenac Sodium Suppositories for Pain and Inflammation after Tonsillectomy

Fumio Azuma

(Otsu Red Cross Hosp.)

Jyuichi Itoh

(Hyogo Pref. Amagasaki Hosp.)

Taizo Takeda, Izuru Matsuoka

(Kyoto Univ.)

A double blind trial for a new anti-inflammatory agent in suppository form, diclofenac sodium (Voltaren), was conducted together with indomethacin suppository administration regarding efficacy and tolerability for treatment of pain and inflammations after tonsillectomy. An equal number of patients in both groups (diclofenac sodium groups: 25 men and 33 women, indomethacin group: 34 men and 24 women) were administered a daily dose of 100 mg of each drug for six days. The results obtained from this trial did not reveal any statistical difference in overall efficacy and utility between both groups.

In the diclofenac sodium group, however, a significantly higher percentage of improvement in pain at the time of swallowing on the day of operation was observed ($P < 0.05$). Adverse reactions were observed with 8 cases (13.8%) of diclofenac sodium group and in 5 cases (8.6%) in the indomethacin group. There were no serious side effects in either group.

Laboratory tests were normal in patients on diclofenac sodium, but abnormalities such as decreased RBC, decreased Hgb and elevated GPT, were noted in two patients in the indomethacin group.

*大津赤十字病院耳鼻咽喉科・気管食道科

**県立尼崎病院耳鼻咽喉科

***京都大学医学部耳鼻咽喉科

緒 言

非ステロイド性抗炎症剤ジクロフェナクナトリウムを成分とするボルタレン錠は本邦では昭和 49 年に発売されて以来, 各科領域の消炎, 鎮痛の目的で広く使用され, その有効性・忍容性は確立された感がある. 耳鼻咽喉科における炎症性疾患や, 術後の炎症・疼痛に対する有用性も多々報告されている¹⁾²⁾.

今般ボルタレン錠の新剤型としてボルタレン坐剤がチバ・ガイギー社により開発された. ボルタレン坐剤は錠剤と比べて胃壁への直接作用がないので胃弱の患者にも使用でき, また薬剤の内服が困難な患者へ簡便に投与できるという利点がある.

ここでは扁桃摘出手術後の患者に, 消炎鎮痛の目的でボルタレン坐剤を投与し, その効果と忍容性を検討した.

初めに本坐剤の有効性および忍容性について確認する目的で予備的に open label による検討を行った. しかし術後の疼痛炎症は手術侵襲度を始め個体因子の差が大きく, また自然治癒傾向があるため薬剤の効果を客観的に評価するには open label による検討では不十分で, 二重盲検試験によって検討することが望ましいと考えられる. そこで次に本坐剤の有効性および忍容性を確立する目的で, 多数例について対照薬剤をおいた二重盲検試験に移行した. 以下各検討内容および成績について順を追って記す.

初期臨床試験

1. 試験薬剤

ボルタレン坐剤は 1 個中にジクロフェナクナトリウム (図 1) 50mg を含有し, 刺激性の少ないグリセリン脂肪酸エステルを基剤とする白色紡錘形の坐剤である.

図 1 Diclofenac Sodium

2. 対象

昭和50年12月から51年3月までに大津赤十字病院耳・気管食道科で扁桃摘出手術をうけた30名の患者を対象とした.

性別は男性17名, 女性13名で年齢は13才から33才にわたり, 平均は24.3才であった.

3. 投与方法

1日用量は錠剤の1日量 75~100mgを参考と

し, 1日2個の100mgとした.

投与期間は手術当日から6日間とし, 起床時と就寝前に1回1個, 1日2回使用した.

止血剤, 抗生剤は全例に併用したが他の抗炎症剤の使用は一切行わなかった.

4. 効果

投与期間中, 毎日の回診時に咽頭痛, 嚥下痛, 咽頭浮腫, 咽頭発赤の各症状について, 観察および問診を行い, 各日の症状程度を点数化し各日の点数の移行に基づいてそれぞれの症状に対する改善度を著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変または悪化の4段階で評価した.

さらにそれらの症状別改善度を総合的にながめて本坐剤の総合効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した.

結果は図2に示すとおりで, 総合効果では有効以上が66.7%, 症状別の改善度では中等度改善以上が咽頭痛63.3%, 嚥下痛60%, 咽頭浮腫63.3%, 咽頭発赤53.3%であり, 特に咽頭痛, 嚥下痛については20%以上の症例が著明改善を示し, 本坐剤の優れた鎮痛効果を伺い知ることができた.

図2 効果判定

5. 忍容性

副作用は30例中1例に軽度の悪心、1例に軽度の肛門部局所不快感を認めたが、いずれも重篤なものではなかった。

臨床検査は全例について、坐剤投与開始前、投与終了時に赤血球数、血小板数、色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、S-GOT、S-GPT、黄疸指数、尿素窒素、尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、沈渣、血圧を調べたが薬剤投与によると思われる異常値は認められなかった。

6. 小括

扁桃摘出手術を受けた患者30名に術後の消炎

と鎮痛の目的でボルタレン坐剤1回1個、1日2回6日間投与した。

嚥下痛、咽頭痛、咽頭浮腫、咽頭発赤すべてに満足できる効果を示した。

副作用は1例に軽度の悪心、1例に軽度の局所不快感が発現したが、いずれも重篤なものではなかった。

臨床検査値の異常もなく忍容性のよい薬剤と言える。

以上の結果よりボルタレン坐剤1日2個投与は優れた有効性および忍容性を示すことが認められたので、それらを客観的に評価するために二重盲検試験に移行した。

二重盲検試験

1. 対象

昭和52年2月から11月までの間に、大津赤十字病院耳・気管食道科、市立長浜病院耳鼻科、

県立尼崎病院耳鼻科で扁桃摘出手術を受けた患者を対象とした。ただし次の者は対象から除外した。

- (1)消化管潰瘍のあるものあるいはその既往歴のあるもの.
- (2)心臓, 肝臓, 腎臓, 血液あるいは造血臓器に重篤な障害を有するもの.
- (3)痔疾のあるもの.
- (4)妊婦または授乳中の婦人

2. 試験方法および試験薬剤

対照薬としては, 非ステロイド性抗炎症坐剤として広範に用いられているインドメタシン坐剤を選び二重盲検群間比較試験とした.

検討薬 (ボルタレン坐剤), 対照薬 (インドメタシン坐剤) とも, 1 個中に50mgの有効成分を含有し, グリセリン脂肪酸エステルを基剤とする白色紡錘形の坐剤で, 両薬剤が外観上識別できないことはコントローラーにより確認された.

また, このインドメタシン坐剤は市販品と Bioequivalent であることが証明されている³⁾.

さらにコントローラーによって抜き取られたサンプルについて, 大阪府立公衆衛生研究所で確認試験, 溶融試験, 定量試験を行いいずれもその規格に適することが保証された.

3. 投薬方法

コントローラーにより無作為に割りつけられた薬剤を手術終了順に code No. の小さなものから投与した.

投与期間は手術当日から手術後第 6 病日までの 6 日間継続投与とし, 術当日は手術終了後の疼痛発現時もしくは 3 時間後に 1 個を, 術後第 2 病日から第 5 病日までは 1 回 1 個を 1 日 2 回起床後および就寝前に, 第 6 病日は起床後のみ 1 個を肛門内に挿入した.

ただし何らかの原因により病状が著しく増悪した場合や, 重篤な副作用または異常所見が生じた場合は投与を中止した.

併用薬剤については抗生物質, 止血剤は同一患者には試験期間を通じて同一薬剤を与え, 解熱剤や他の消炎鎮痛剤は症状の悪化のためやむを得ない場合以外は併用しなかった.

4. 評価方法

鎮痛効果については術直後の, 手術侵襲が直接の原因となって生じた痛み (即時痛) と, 術後第 2 病日以降の, 手術侵襲によって生じた炎症に伴う痛み (持続痛) を区別して検討した.

手術当日は即時痛に対する効果をみるために投薬前と投薬後30分~1時間後に咽頭痛と嚥下

表1 自他覚症状の評価方法

	評価基準	評 価 時 期		
		手術当日	手術後第 2 病日	手術後第 3 ～第 6 病日
咽 頭 痛 嚥 下 痛	3：非常に強い 2：強 い 1：弱 い 0：無 痛	試験薬剤投与前， 投与後30分～1時間	試験薬剤投与前， 投与後 2 ～ 3 時間	通常回診時
咽頭浮腫 咽頭発赤	3：高 度 2：中 等 度 1：軽 度 0：症状を認めず			
食事摂取量	3：摂取不能 2：平常時の1/2以下 1：平常時の1/3以下 0：平常どおり			

表 2 自己覚症状改善度判定方法

	判 定 日	判定基準
咽 頭 痛	術当日 術後第 3 病日 術後第 6 病日	消 失
嚥 下 痛		著明改善
		改 善
咽頭浮腫	術後第 3 病日	不 変
咽頭発赤		悪 化
		不 明
	術後第 6 病日	症状発現せず
		著明改善
		改 善
食事摂取量	術後第 6 病日	不 変
		悪 化
		不 明
		障害なし

痛の程度を問診し、改善度の判定を行った。

術後第 2 病日（術翌日）は、咽頭痛、嚥下痛、咽頭浮腫、咽頭発赤、食事摂取量について投薬前および投薬後 2 ～ 3 時間にそれぞれの症状の程度を評価した。食事摂取量は初期臨床試験では捕えなかったが、咽頭の疼痛、炎症の改善の指標となるので評価項目に加えた。

術後第 3 病日から第 6 病日は上述 5 項目について通常回診時に評価した。

第 3 病日と第 6 病日には第 2 病日投薬前の症状の程度と比較して改善度を判定した。

評価基準、判定基準については表 1、表 2 にまとめる。

忍容性については投与開始前、投与終了時に一般臨床検査を行い、副作用は試験期間中厳重にチェックした。副作用の調査方法については後出、成績の項で述べる。

表 3 症 例 数

	VOL	IND	計
試験実施例数	60	61	121
除外・脱落例数	2	3	5
集計解析対象例数	58	58	116

5. 成績

1) 解析対象

試験実施例数は121例であったが、Key-code 開封前にコントローラーおよび各担当医が協議した結果、解析対象として 116例を採用することとした（表 3）。

すなわち非ステロイド性鎮痛消炎剤を併用した 2 例と痔疾を合併した 1 例は規定違反として除外し、術後後出血がひどく症状が悪化した一例と症状が改善し薬剤投与を必要としなくなったうえに、患者が肛門部不快感を訴えたために投与を中止した 1 例は脱落例とした（表 4）。

2) 解析方法

解析対象となったボルタレン坐剤投与群（以下 VOL 群）58例、インドメタシン坐剤投与群（以下 IND 群）58例について両薬剤群の背景因子の均質性の検討は 2 × m 分割表による検定（ χ^2 検定または Fisher の直接確率計算により行った。また手術当日における投与開始前の重症度および手術後第 2 病日における 2 個目挿入前の重症度については Mann-Whitney の U 検定により薬剤間の均質性の検討を行った。総合効果判定、有用性判定、症状別改善度判定については Mann-Whitney の U 検定により、また副作用発現率について χ^2 検定により薬剤間比較を行った。

なお、Mann-Whitney の U 検定においては 1 群の症例数が 5 例に満たない場合は検定を行なわなかった。

3) 患者背景

背景因子として性別、年齢、診断名、病状、合併症の有無、手術侵襲度（癒着程度、術中出血量）、併用薬剤の有無（抗生物質、止血剤、その他）について検討した（表 5）。

診断名については IND 群では慢性扁桃炎57例、扁桃周囲膿瘍を合併した慢性扁桃炎 1 例であったのに対して、VOL 群では慢性扁桃炎51例、扁桃周囲膿瘍を合併したもの 6 例、扁桃角化症 1 例で、2 群間に有意の差があった（ $P < 0.05$ ）が試験の公平性を犯すほどのものではな

表 4 除外・脱落の理由

	VOL		IND	
	Code No.	理 由	Code No.	理 由
除 外	302	非ステロイド性鎮痛抗炎症剤 (アルクロフェナク) を併用	301 303	非ステロイド性鎮痛抗炎症剤 (アルクロフェナク) を併用 痔疾を合併.
脱 落	143	術後後出血がひどく症状が悪化した.	312	症状が改善したためと、患者が肛門 部不快感を訴えたため中止した.

いと思われる．他の背景因子については有意の差は認められなかった．

さらに，試験薬剤投与前の各症状重症度について 2 群間の均質性を検討した結果，術後第 2 病日投与前の食事摂取量において VOL 群が IND 群より有意に摂取困難例が多く（ $P<0.05$ ），嚥下痛にも重症の例が多い傾向が伺われた（表 6）．

4）効果

i．症状別改善度

咽頭痛，嚥下痛の手術当日，術後第 3 病日，第 6 病日までの改善度，咽頭浮腫，咽頭発赤，食事摂取量の術後第 3 病日，第 6 病日までの改

善度は表 7 のとおりである．

図 3 は，各評価項目について，症状消失，著明改善，改善と評価された症例の合計数の全評価例数に対する割り合いを改善率としてグラフに表わしたものである．

これらのうち術当日の嚥下痛の改善度は VOL 群が IND 群より有意に優れていた（ $P<0.05$ ）．

また投与前重症度で 2 群間に有意差のみられた食事摂取量について第 2 病日投与前の重症度で層別して検討すると，軽症例，すなわち食事摂取量が平常時の $\frac{2}{3}$ 以下の例（VOL 群 17 例 IND 群 23 例）では術後第 3 病日までの改善度は IND 群の方が優れていた（ $P<0.05$ ）（表 8）．

ii．総合効果

投与終了時に，自他覚症状 5 項目の各症状の経過を総合的に評価し，著効，有効，やや有効無効，悪化の 5 段階で判定した結果，有効以上では VOL 群 69.0%，IND 群 65.5% という結果を得た．なお 2 群間に有意の差は認められなかった（表 9）．

5）副作用

副作用は患者からの訴えによるもののほか，肛門部痛，肛門部焼灼感，肛門部不快感，軟便，ふらつき，ぼんやりする，頭痛，胃痛，悪心，嘔吐，腹部膨満感，下痢，発疹，かゆみについては医師の方から患者に質問し，症状の有無，程度，発現日，持続日数，処置，経過，試験薬の影響を記録した．

VOL 群 58 例中 8 例（13.8%），IND 群 58 例中 5 例（8.6%）に副作用がみられた（表 10）．

図 3 症状別改善率

表5 患者背景

項		目	V O L	I N D	計	2 × m 分割表に よる検定
性 別	男		25	34	59	N . S .
	女		33	24	57	($\chi_0^2=2.21$)
年 令	10才 ～		18	14	32	N . S . ($\chi_0^2=3.68$)
	20才 ～		27	24	51	
	30才 ～		7	15	22	
	40才 ～		6	5	11	
	mean±S. D. min.～max.		24.9± 9.3 14～49	26.5± 9.0 13～50	25.7± 9.2 13～50	
診 断 名	慢性扁桃炎		51	57	108	P<0.05 (P ₀ =0.020)
	慢性扁桃炎+扁桃周囲膿瘍		6	0	6	
	慢性扁桃炎+扁桃周囲炎		0	1	1	
	扁桃角化症		1	0	1	
病 状	習慣性アンギーナ		47	48	95	N . S . (P ₀ =0.947)
	病巣感染		4	5	9	
	習性性アンギーナ+病巣感染		3	3	6	
	そ の 他		4	2	6	
合 併 症	な し		45	44	89	N . S .
	あ り		13	14	27	($\chi_0^2=0.00$)
手術侵襲度	癒着程度	強 度	17	11	28	N . S . ($\chi_0^2=3.37$)
		中 等 度	17	26	43	
		軽 等	24	21	45	
	術中出血量	多 量	3	4	7	N . S . (P ₀ =0.832)
		中 程 度	26	23	49	
		少 量	29	31	60	
併用薬剤	抗生物質	な し	0	0	0	N . S . (P ₀ =0.000)
		あ り	58	58	116	
	止 血 剤	な し	0	1	1	N . S . (P ₀ =1.000)
		あ り	58	57	115	
	そ の 他	な し	57	56	113	N . S . (P ₀ =1.000)
		あ り	1	2	3	
合 計			58	58	116	

{ 註: χ_0^2 : χ^2 検定
 P_0 : Fisher の直接確率計算 }

表 6 投薬前の症状別重症度分布
。手術当日における投薬前の重症度分布

		非常に強い	強 い	弱 い	無 痛	計	Mann-Whitney U 検定
咽 頭 痛	VOL	15	31	12	0	58	N. S. ($Z_0=0.151$)
	IND	13	34	11	0	58	
嚥 下 痛	VOL	23	30	5	0	58	N. S. ($Z_0=1.577$)
	IND	16	33	9	0	58	

。手術後第 2 病日における投薬前の重症度分布

		非常に強い	強 い	弱 い	無 痛	計	Mann-Whitney U 検定
咽 頭 痛	VOL	8	25	23	2	58	N. S. ($Z_0=1.224$)
	IND	3	26	25	4	58	
嚥 下 痛	VOL	14	30	14	0	58	VOL>IND (*) ($Z_0=1.653$)
	IND	4	38	16	0	58	
		高 度	中等度	軽 度	症状を認めず	計	Mann-Whitney U 検定
咽 頭 浮 腫	VOL	5	19	33	1	58	N. S. ($Z_0=0.031$)
	IND	6	18	32	2	58	
咽 頭 発 赤	VOL	4	23	28	3	58	N. S. ($Z_0=1.527$)
	IND	7	29	18	4	58	
		摂取不能	平常時1/3以下	平常時1/2以下	平常通り	計	Mann-Whitney U 検定
食 取 事 量 摂	VOL	9	25	17	7	58	VOL>IND* ($Z_0=2.001$)
	IND	4	20	23	11	58	

* : $P<0.05$
(*) : $P<0.10$

各症状の詳細については表11にまとめる。
副作用のために薬剤投与を中止した例はなかつた。
6) 一般臨床検査値
試験薬剤投与前, 終了時に血液検査 (赤血球数, 血小板数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p, 黄疸指数, LDH, ZTT, TTT), 腎機能検査 (BUN, クレアチニン), 尿検査 (蛋白, 糖ウロビリノーゲン, 沈渣) を行った。
臨床検査値が正常域から異常域に変動した例

は VOL 群 2 例, IND 群 6 例あった (表12)。
IND 群の 1 例に赤血球, 血色素の減少, GPT の上昇, 尿沈渣 (赤血球) の増加がみられた。
また別の 1 例に GPT, Al-p の上昇がみられた。この 2 例については薬剤の影響による変動と思われるが, 抗生剤・止血剤も併用しているのでインドメタシン坐剤によるものとは断定できない。
他の 6 例についてはいずれも 1 週間以内の再検で正常値に戻っていた。

表 7 症状別改善度

1) 咽頭痛

		消 失	著明改善	改 善	不 変	悪 化	計	改善率 (%)	症状発 現せず	Mann-Whitney U検定
手術当日	VOL	8	9	24	17	0	58	70.7	0	N. S.
	IND	10	7	27	14	0	58	75.9	0	($Z_0=0.460$)
術後 第3病日	VOL	6	4	21	24	1	56	55.4	2	N. S.
	IND	9	2	21	22	0	54	59.3	4	($Z_0=0.593$)
術後 第6病日	VOL	32	5	15	4	0	56	92.9	2	N. S.
	IND	34	0	13	7	0	54	87.0	4	($Z_0=0.079$)

2) 嚥下痛

		消 失	著明改善	改 善	不 変	悪 化	計	改善率 (%)	症状発 現せず	Mann-Whitney U検定
手術当日	VOL	3	10	28	17	0	58	70.7	0	VOL>IND*
	IND	1	5	26	26	0	58	55.2	0	($Z_0=2.092$)
術後 第3病日	VOL	1	2	26	29	0	58	50.0	0	N. S.
	IND	2	3	25	28	0	58	51.7	0	($Z_0=0.353$)
術後 第6病日	VOL	20	13	22	3	0	58	94.8	0	N. S.
	IND	28	3	21	6	0	58	89.7	0	($Z_0=0.351$)

*: $P<0.05$

3) 咽頭浮腫

		消 失	著明改善	改 善	不 変	悪 化	計	改善率 (%)	症状発 現せず	Mann-Whitney U検定
術後 第3病日	VOL	10	0	12	35	0	57	38.6	1	N. S.
	IND	10	1	16	29	0	56	48.2	2	($Z_0=0.865$)
術後 第6病日	VOL	41	3	10	3	0	57	94.7	1	N. S.
	IND	35	2	14	5	0	56	91.1	2	($Z_0=1.179$)

4) 咽頭発赤

		消 失	著明改善	改 善	不 変	悪 化	計	改善率 (%)	症状発 現せず	Mann-Whitney U検定
術後 第3病日	VOL	9	0	13	33	0	55	40.0	3	N. S.
	IND	4	2	15	33	0	54	38.9	4	($Z_0=0.376$)
術後 第6病日	VOL	32	3	13	7	0	55	87.3	3	N. S.
	IND	28	3	17	6	0	54	88.9	4	($Z_0=0.525$)

5) 食事摂取量

		著明改善	改 善	不 変	悪 化	計	改善率 (%)	障害なし	Mann-Whitney U検定
術後 第3病日	VOL	7	28	16	0	51	68.6	7	N. S.
	IND	11	24	12	0	47	74.5	11	($Z_0=1.099$)
術後 第6病日	VOL	28	21	2	0	51	96.1	7	N. S.
	IND	22	22	3	0	47	93.6	11	($Z_0=0.856$)

表 8 食事摂取量, 重症度別改善度

第 2 病日 投 薬 前			著明改善	改 善	不 変	計	改善率 (%)	Mann-Whitney U 検定
摂取不能	術後	VOL	0	9	0	9	—	—
	第 3 病日	IND	1	3	0	4	—	
	術後	VOL	4	5	0	9	—	
	第 6 病日	IND	3	1	0	4	—	
平常時の 1/2 以下	術後	VOL	5	14	6	25	76.0	N. S. ($Z_0=0.809$)
	第 3 病日	IND	1	14	5	20	75.0	
	術後	VOL	16	8	1	25	96.0	N. S. ($Z_0=1.215$)
	第 6 病日	IND	9	10	1	20	95.0	
平常時の 1/3 以下	術後	VOL	2	5	10	17	41.2	VOL < IND* ($Z_0=2.075$)
	第 3 病日	IND	9	7	7	23	69.6	
	術後	VOL	8	8	1	17	94.1	N. S. ($Z_0=0.290$)
	第 6 病日	IND	10	11	2	23	91.3	

* : $P<0.05$

表 9 総合効果判定

	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	計	有効以上の%	Mann-Whitney U 検定
VOL	11	29	11	7	0	58	69.0	N. S. ($Z_0=0.616$)
IND	16	22	18	2	0	58	65.5	

表10 副作用 (a)

症 状		VOL	IND	計
中枢神経 系症状	ふらつき	2	2	4
	ぼんやりする	1	1	2
	ねむけ	0	1	1
胃腸症状	悪 心	1	1	2
	腹部膨満感	1	0	1
	下 痢	1	0	1
全身症状	全身倦怠感	0	1	1
肛門部 局所症状	軟 便	3	0	3
	肛門部不快感	0	1	1
合 計		9 件	7 件	16 件
		8 例 / 58 例 13.8%	5 例 / 58 例 8.6%	N. S. ($\chi_0=0.347$)

表II 副作用（b）

薬 剤	Code No.	症 状	程 度	発現日	持続日数	処 置	経 過
VOL	137	ふらつき	中	1日目	3日間	無処置	軽 減
	138	ふらつき	中	1日目	5日間	無処置	軽 減
	139	腹部膨満感	軽	4日目	2日間	無処置	不変 ^{註1)}
	146	ぼんやりする	中	1日目	3日間	無処置	消 失
	203	軟 便	軽	2日目	5日間	無処置	不 変
		悪 心	軽	3日目	4日間	無処置	不 変
	205	軟 便	中	3日目	4日間	無処置	不変 ^{註2)}
	209	軟 便	中	2日目	5日間	無処置	不 変
	330	下 痢	中	2日目	3日間	薬剤治療	軽 減
IND	111	ねむけ	軽	1日目	2日間	無処置	消 失
	117	悪 心	軽	3日目	4日間	無処置	不 変
	128	ふらつき	中	2日目	5日間	無処置	不 変
		ぼんやりする	中	2日目	5日間	無処置	不 変
		全身倦怠感	中	2日目	5日間	無処置	不 変
	152	肛門部不快感	軽	2日目	5日間	無処置	不 変
	155	ふらつき	軽	2日目	2日間	無処置	消 失

註1) 坐剤との因果関係は不明

2) 生来、胃腸障害をきたしやすく、ケフレックスも併用しているので坐剤との関連性は不明

表12 臨床検査値の変動（正常域→異常域）

	Code No.	項 目	前 値	後 値	follow	併用薬剤	薬剤の影響についての担当医のコメント
VOL群	118	GPT	15	48	22	セファメジン、シンクル プレマリン、アドナ、オ フタルムK、レプチラー ゼS	薬剤による変動とは思えない
	126	GOT GPT	16 19	48 73	21 18	ケフロジン、シンクル、 プレマリン、アドナ、オ フタルムK、レプチラー ゼS	薬剤による変動とは思えない
IND群	104	赤血球 血色素 GPT 沈渣(赤)	366 12.5 6 8~10	287 9.7 60 多数		セファメジン シンクル プレマリン アドナ オフタルムK レプチラーゼS	患者が来院せず再検ができな かったが、臨床症状はなかつ た。薬剤による変動と思われ る
	111	ZTT TTT	3.5 1.9	23.7 19.2	6.1 4.3	ケフロジン、シンクル、 プレマリン、アドナ、 オフタルムK、 レプチラーゼS	薬剤による変動とは思えない
	140	GOT GPT	14 24	55 86	32 28	セファメジン、シンクル プレマリン、アドナ、 オフタルムK、 レプチラーゼS	薬剤による変動とは思えない
	212	GOT	33	51	45	ケフレックス、ケフリン アドナ、シナール	薬剤による変動とは思えない
	334	GPT	12	48	30	セファメジン、ケフレ ックス、トランサミン	薬剤による変動とは思えない
	335	GPT Al-P	33 8.8	61 15.9	52→45 11.5→ 8.8	セファメジン ケフレックス トランサミン	内科にて「No specific re- active hepatitis」と診断さ れた。 薬剤の影響と思われる

表13 有用性判定

	きわめて 有 用	かなり 有 用	や や 有 用	有用と思 われない	使用に たえない	計	かなり有用 以上の%	Mann-Whitney U 検定
V O L	9	28	13	8	0	58	63.8	N. S. ($Z_0=0.743$)
I N D	13	24	18	3	0	58	63.8	

7) 有用性

総合効果ならびに副作用の評価を参考にして、薬剤の有用性を5段階（きわめて有用，かなり有用，やや有用，有用と思われない．使用に耐えない）で判定したところ表13の結果を得た．

2群間に有意の差は認められず，「かなり有用」以上は両群とも63.8%であった．

6. 考察

扁桃摘出手術は耳鼻咽喉科において日常的に行われるもののひとつで，術後の症状としては疼痛，腫脹とそれらによって生じる嚥下障害が主なものである．術後の痛みは舌咽神経領域の痛みであり，嚥下運動をするたびに放散性の耳痛を訴え患者の苦痛は想像に余りある．腫脹は発赤を伴う浮腫状のもので術翌日が最も著明となり，これは手術によるというよりも手術によって生じた炎症によるもので，翌日以降の疼痛についても炎症による痛みが強くなる．この疼痛と腫脹により嚥下障害を生じ，食事の摂取に支障をきたす．

今回の二重盲検試験では術当日の咽頭痛，嚥下痛の改善度と，咽頭痛，嚥下痛，咽頭浮腫，咽頭発赤，食事摂取量の術翌日薬剤投与前の症状を対照とした術後第3病日および第6病日までの改善度を薬効の判定項目とした．

結果は図3にみるように，術当日の即時痛に対してはボルタレン群で咽頭痛，嚥下痛とも約7割，インドメタシン群では咽頭痛7割強，嚥下痛5割強の改善を示し，嚥下痛についてはボルタレン群の改善率の方が有意に優れていた．術直後の患者の大きな苦しみである嚥下痛に対

してよく奏効することは大きな利点である．また両群とも術後第3病日までに痛みについては過半数例で浮腫・発赤については4割前後の例で改善し，術後第6病日までにはすべての項目について9割前後の例で改善した．食事摂取量は術後第3病日までに約7割の例で改善し，他の評価項目より速い改善を示した．自然治癒を考慮に入れても両薬剤の有効性は優れたものと言えるであろう．

忍容性についてはボルタレン群で8例（13.8%）インドメタシン群で5例（8.6%）に副作用が発現したが重篤なものはなかった．坐剤特有の局所的副作用は116例中4例（3.4%）に発現したが，特に坐剤使用の妨げになるとは思えない．臨床検査値はボルタレン群では薬剤の影響によると思われる変動はなかったが，インドメタシン群では2例に薬剤の影響によると思われる異常値が認められた．しかし．抗生剤，止血剤を併用しているので，インドメタシン坐剤との因果関係は不明である．

以上の試験結果より，ボルタレン坐剤はインドメタシン坐剤に優るとも劣らない有効性と忍容性を備えた薬剤であると考えられる．

薬剤の直腸投与は本邦では比較的なじみが薄いですが，注射の頻回投与が問題視されている昨今，より安全にまた簡便に行える投与形態であり，さらに経口投与の際に起こりうる胃腸壁への直接作用による胃腸障害を避けることもできる．加えて扁桃摘出術後の嚥下痛の激しい折には，患者も内服薬より坐剤の方が使用しやすい場合もあり，その有用性が期待できよう．

7. 総 括

(1)ボルタレン坐剤の扁桃摘出術後の疼痛と炎症に対する効果と忍容性を、インドメタシン坐剤を対照として二重盲検試験で検討した。

(2)集計解析対象となった患者数はボルタレン群, 58例, インドメタシン群58例の計 116例であった。

(3)投与量はいずれの薬剤も 1 日用量 100mg で 6 日間連続投与した。

(4)咽頭痛, 嚥下痛, 咽頭浮腫, 咽頭発赤, 食事摂取量の改善度については, 嚥下痛の術当日改善度においてボルタレン群がインドメタシン群より有意に優れていた ($P < 0.05$) ことを除いては, 両薬剤で差は認められなかった。

(5)総合効果判定は, 有効以上でボルタレン群69.0%, インドメタシン群65.5%で, 2 薬剤群間で有意の差は認められなかった。

(6)副作用はボルタレン群で 8 例 (9 件), インドメタシン群で 5 例 (7 件) にみられたが, いずれも重篤なものではなかった。

(7)臨床検査値は, ボルタレン群では薬剤によると思われる変動はなかったが, インドメタシン群の 2 例に薬剤による変動と思われる異常値が認められた。

(8)有用性は 2 群間に有意な差は認められず, 「かなり有用」以上は両群とも 63.8%であった。

稿を終るにあたって, コントローラーの労をとられた大阪大学歯学部猪木令三教授に謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) 田村益巳, 他: 二重盲検法による非ステロイド性鎮痛消炎剤 G P 45840 の薬効検定 (特に扁桃摘出後の消炎鎮痛効果). 耳鼻臨床 65: 583~589, 1972.
- 2) 谷 一郎: 扁桃摘出術後疼痛に対する鎮痛消炎剤ボルタレン錠の使用経験. 診療と新薬 11: 274~

276, 1974.

- 3) 藤沢薬品工業㈱中央研究所資料

原稿到着: 昭和53年 9 月11日
別刷請求先: 東 文生
〒520 大津市長等 1 丁目
大津赤十字病院耳鼻咽喉科