扁桃炎・咽喉頭炎に対する CTRX の 臨床効果について

米井 潔・木村 裕毅・太田 文彦*

Clinical Studies on Ceftriaxone in the Treatment of Acute Tonsillitis and Pharyngolaryngitis

Kiyoshi Yonei and Hiroki Kimura

(Public Ozaki Hospital)

Fumihiko Ohta

(Kinki University)

We performed clinical and bacteriological studies on Ceftriaxone, (Rocephin®) a broad spectrum antibacterial agent with a long half-life, in the treatment of adult infections of the upper respiratory tract (14 cases of tonsillitis and 20 cases of pharyngolaryngitis).

The rate of clinical improvement was 92.8% for tonsillitis and 85.9% for pharyngolaryngitis. In terms of its bacteriological effect, rate of improvement for *S. aureus* and *B. streptococcus* was 87.5% and 81.8%, and 100% and 100% for tonsillitis and pharyngolaryngitis, respectively. The blood concentration of Ceftriaxone after a single injection was 169.2, 81.0, 45.1 and 16.8 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 6, 12 and 24 hr, respectively.

These results suggest the effectiveness of Ceftriaxone in the treatment of infections of the upper respiratory tract.

Key words: tonsillitis, pharyngolaryngitis, Ceftriaxone

はじめに

耳鼻咽喉科領域において、成人の急性扁桃炎は増加傾向にあり、その臨床症状は小児と異なり、多種多様である¹⁾。治療面においても、従来の抗生剤には反応しにくい場合が、多く認められる²⁾。

今回、著者らは広い抗菌スペクトラム、長い半減期をもった Ceftriaxone (CTRX, ロセフィン®) を成人急性扁桃炎および急性咽喉頭炎

に使用し、臨床効果および細菌学的効果について検討を加えた。

また、成人上気道感染症例において、CTRX の血中濃度の経時的変化についても検討を加えた。

対 象

対象は昭和61年10月より同年12月までに公立尾崎病院耳鼻咽喉科外来を受診した34症例である。

対象とした疾患は、急性扁桃炎14例（表1）急性咽喉頭炎20例（表2）である。性別は男13例 女21例、年齢分布は10～85才で平均年齢は47.1才である。

また、同期間に CTRX の血中濃度を測定し得た症例は 5 例で、その内訳は急性扁桃炎 3 例（男 2 例、女 1 例）、急性咽喉頭炎 2 例（男 1 例、女 1 例）である。

方 法

1. Cefriaxone の投与方法

公立尾崎病院耳鼻咽喉科を受診した急性扁桃炎および急性咽喉頭炎患者に対して、CTRX 2 g を生理的食塩水20mlに溶解し左右いずれかの肘静脈より 3 ～ 5 分間かけて静注した。

静注前、全症例に対して皮内テストを行ない薬剤過敏のないことを確認した。

2. 臨床効果調査法

CTRX 静注後、3 日間および 7 日間後に来院させ自覚症状の改善について調査した。判定期間中の条件として、他の薬剤は一切使用しないこととした。しかし、CTRX 静注後 3 日間の判定にて、改善が認められない症例に対しては再度 CTRX 2g を静注した。

自覚症状の調査項目は、咽頭痛、異常感（のどつまり、のどのひっかかり感）、咳、痰である。他覚所見の調査項目は、口蓋弓発赤、咽頭後壁腫張、膿栓（偽膜、白苔）の有無である。

臨床効果判定は著効（静注後 3 日目の来院時

表 1 急性扁桃炎症例

症例 No.	性別	年齢	検出菌，分離同定	臨床効果	細菌学的効果	副作用
1	男	65	S. epidermidis (++)	著効	消失	なし
2	男	37	S. aureus (++)	有効	消失	なし
3	女	37	有意菌認めず	著効	不明	なし
4	女	37	Pseudomonas (++) β-Streptococcus (++)	有効	消失	なし
5	男	10	β-Streptococcus (++)	有効	減少	なし
6	女	28	S. aureus (++)	有効	消失	なし
7	男	33	S. aureus (++)	有効	消失	なし
8	女	23	S. aureus (++)	著効	消失	なし
9	女	46	S. aureus (++)	有効	消失	なし
10	男	44	S. aureus (++)	不変	不変	なし
11	男	32	S. aureus (++)	有効	減少	なし
12	女	28	有意菌認めず	有効	不明	なし
13	女	63	有意菌認めず	有効	不明	なし
14	女	50	有意菌認めず	有効	不明	なし

に主たる自覚症状，他覚所見に著しい改善を認めたもの），有効（静注後 3 日および 7 日目の来院時に主たる自覚症状，他覚所見に改善傾向を認めたもの），不変（静注後 7 日目の来院時に自覚症状，他覚所見に改善を認めないもの），

悪化（静注後 7 日目の来院時に自覚症状，他覚所見に増悪を認めたもの）に分類した。

3. 細菌学的検査

細菌学的検査は静注時，静注後 3 日および 7 日目に行なった。検査法は滅菌綿棒にて，急性

表 2 急性咽喉頭炎症例

症例 No	性別	年齢	検出菌，分離同定	臨床効果	細菌学的 効果	副 作 用
1	男	59	S. aureus (卅)	有 効	消 失	な し
2	男	34	E. coli (卅)	有 効	減 少	な し
3	女	84	有意菌認めず	有 効	不 明	な し
4	男	71	有意菌認めず	著 効	不 明	な し
5	女	21	β -Streptococcus (卅)	不 変	不 変	な し
6	女	38	有意菌認めず	不 変	不 明	な し
7	男	66	S. aureus (卅)	著 効	消 失	な し
8	女	38	S. aureus (卅)	不 変	消 失	な し
9	男	65	S. aureus (卅)	著 効	不 変	な し
10	女	33	S. aureus (卅)	有 効	消 失	な し
11	女	85	β -Streptococcus (卅)	有 効	減 少	な し
12	女	51	S. aureus (卅) β -Streptococcus (卅)	有 効	消 失 減 少	な し
13	女	50	β -Streptococcus (卅)	有 効	減 少	な し
14	女	64	S. aureus (卅) Klebsiella (卅)	有 効	消 失	な し
15	男	62	S. aureus (卅)	著 効	消 失	な し
16	女	43	S. aureus (卅)	有 効	消 失	な し
17	男	57	S. aureus (卅)	有 効	不 変	な し
18	女	65	有意菌認めず	有 効	不 明	な し
19	女	32	S. aureus (卅)	著 効	消 失	な し
20	女	51	有意菌認めず	有 効	不 明	な し

扁桃炎の場合、陰窩より膿栓（白苔）を採取し、急性咽喉頭炎の場合咽頭後壁の粘液を採取した。菌の同定と CTRX の感受性テストは公立尾崎病院臨床検査室に於て行なった。

細菌学的効果判定は静注時と静注後 3 日、7 日目の菌種、菌量を比較した。判定項目は、消失、減少、不変、菌交代である。

4. Ceftriaxone 血中濃度測定

CTRX 血中濃度測定は、患者の了解を得たうえで静注後 1 時間、6 時間、12 時間、24 時間に肘静脈より 5 ml ずつ採血を施行した。

CTRX 濃度測定は、スペシャルレファレンスラボラトリー研究所にて、高速液体クロマトグラフィー法によって行なった。

表 3 自覚症状・他覚所見の推移

	自覚症状 他覚所見	消 失 例数 (%)	軽 快 例数 (%)	不 変 例数 (%)	計
急性扁桃炎	咽 頭 痛	6 (42.9%)	7 (50.0%)	1 (7.1%)	14
	咳	3 (27.3%)	6 (54.5%)	2 (8.2%)	11
	痰	4 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	8
	口蓋弓発赤	2 (14.3%)	8 (57.1%)	4 (28.6%)	14
	膿 栓	1 (12.5%)	7 (87.5%)		8
	咽頭腫張	1 (7.1%)	12 (85.8%)	1 (7.1%)	14
急性咽喉頭炎	咽 頭 痛	8 (40.0%)	11 (55.0%)	1 (5.0%)	20
	異 常 感	1 (8.3%)	5 (41.7%)	6 (50.0%)	12
	咳	5 (41.7%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	12
	痰	2 (18.3%)	8 (72.7%)	1 (9.0%)	11
	口蓋弓発赤	1 (5.9%)	13 (76.5%)	3 (17.6%)	17
	咽頭腫張	4 (23.5%)	8 (47.0%)	5 (29.5%)	17

結 果

1. 自覚症状, 他覚所見の推移

急性扁桃炎と急性咽喉頭炎の自覚症状の改善を示した(表3)。消失と軽快を併せて改善とした。

急性扁桃炎の場合, 高い改善率を示した項目は膿栓(100%), 咽頭痛(92.9%), 咽頭後壁腫張(92.9%)である。改善率の低いのは口蓋弓発赤(71.4%)である。

急性咽喉頭炎の場合, 高い改善率を示した項目は咽頭痛(95.0%), 咳(91.7%)である。低い改善率を示した項目は異常感(50.0%), 咽頭腫張(70.5%)である。

2. 臨床効果

急性扁桃炎と急性咽喉頭炎との総合臨床効果

の改善度を, 著効と有効の合計で示した。

急性扁桃炎の改善率は92.8%, 急性咽喉頭炎は85.0%で, 両疾患群において, 高い改善傾向を示した(表4)。

3. 細菌学的効果

検出された病原菌種は急性扁桃炎(4種)と急性咽喉頭炎(4種)であった(表5)。両疾患において6症例以上検出された菌種は *S. aureus* (急性扁桃炎8例, 急性咽喉頭炎11例), β -*Streptococcus* (急性扁桃炎2例, 急性咽喉頭炎4例)である。

S. aureus に対する有効率は急性扁桃炎(87.5%), 急性咽喉頭炎(81.8%)であり, β -*Streptococcus* に対する有効率は急性扁桃炎(100%), 急性咽喉頭炎(100%)であって, 両菌種に

表4 臨床効果

疾 患	効果 例数	著 効	有 効	不 変	計
急 性 扁 桃 炎	例 数 (%)	3 (21.4%)	10 (71.4%)	1 (7.4%)	14
急性咽喉頭炎	例 数 (%)	5 (25.0%)	12 (60.0%)	3 (15.0%)	20

表5 細菌学的効果

疾患	菌 種	消 失 例数 (%)	減 少 例数 (%)	不 変 例数 (%)	計
急性扁桃炎	<i>S. epidermidis</i>	1 (100 %)			1
	<i>S. aureus</i>	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8
	<i>Pseudomonas</i>	1 (100 %)			1
	β - <i>Streptococcus</i>	1 (50.0%)	1 (50.0%)		2
急性咽喉頭炎	<i>S. aureus</i>	9 (81.8%)		2 (18.2%)	11
	<i>E. coli</i>		1 (100.0%)		1
	β - <i>Streptococcus</i>	1 (25.0%)	3 (75.0%)		4
	<i>Klebsiella</i>	1 (100 %)			1

ついて高い有効率を示した。

4. Ceftriaxone の血中濃度

CTRX の血中濃度の平均値と標準偏差は 1 時間値 ($169.2 \pm 25.4 \mu\text{g/ml}$), 6 時間値 ($81.0 \pm 17.4 \mu\text{g/ml}$), 12 時間値 ($45.1 \pm 10.4 \mu\text{g/ml}$), 24 時間値 ($16.8 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$) であった (表 6)。

5. 副作用

治験中において, 全症例に副作用は認めず, 期間中の臨床検査値に異常は認めなかった。

考 察

1. Ceftriaxone について

Ceftriaxone (CTRX, ロセフィン®) は, エフ・ホフマン・ラ・ロシェ社で開発されたセファロsporin系の抗生剤である。本剤の特長は広い抗菌スペクトラムを有し, 長い血中半減期 (7~8 時間) を持っていることである³⁾⁴⁾。

2. 臨床効果について

著者らの臨床効果判定では急性扁桃炎 (92.8%), 急性咽喉頭炎 (85.0%) と高い改善率を示した。栗山ら⁵⁾は疾患と投与法 (0.5~1.0 g one shot) の違いはあるが, 30 症例 (中耳炎, 副鼻腔炎, 咽頭炎) に対して 89.7% の有効率を報告している。木下ら⁶⁾は 32 症例 (扁桃炎, 中

耳炎) に対して 90.6% の有効率を報告し特に 19 例の扁桃炎に 100% の有効率を報告した。以上のように総合的臨床効果において, CTRX の高い有効性が認められる。

3. 細菌学的効果について

CTRX の菌種別抗菌力についての Wise³⁾や Reiner⁴⁾の報告ではグラム陰性菌, 特に腸内細菌のほか *S. marcescens* 等にもすぐれているとされている。グラム陽性菌については, Angehrn⁷⁾は, *S. aureus* に対する抗菌力の低さを報告している。

菌種別の MIC₈₀ の報告を見た場合¹⁵⁾, グラム陰性菌の *E. coli*, *P. vulgaris* で $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ であるのに対して, *S. aureus* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CTRX の *S. aureus* の MIC は高値を示している。

著者らの *S. aureus* に対する細菌学的効果は, 急性扁桃炎で 87.5%, 急性咽喉頭炎で 81.8% と高い有効率を示している。栗山ら⁵⁾の報告では, 扁桃炎で 70.0% であり, 著者らの結果より低値を示している。栗山ら⁵⁾は 0.5~1.0 g の投与であるのに反し, 著者らは 2 g 投与を行っている。それによる, 栗山ら⁵⁾の血中組織内

表 6 血中濃度測定症例

症例 No.	性別	年齢	疾患分類	血中濃度 1 hrs	血中濃度 6 hrs	血中濃度 12hrs	血中濃度 24hrs
1	女	30	急性扁桃炎	199.2	90.4	46.0	16.6
2	女	23	急性咽喉頭炎	184.5	80.8	59.9	26.1
3	男	31	急性扁桃炎	164.4	100.4	45.8	15.9
4	男	45	急性扁桃炎	166.2	78.4	41.3	15.5
5	男	48	急性咽喉頭炎	131.7	54.8	32.3	9.9
平均±標準偏差				169.2 ±25.4	81.0 ±17.4	45.1 ±10.4	16.8 ±5.8

単位 $\mu\text{g/ml}$

濃度の報告はないが、著者らの成績との血中、組織内濃度の差が有効率の差となったものと考ええる。

4. 血中組織内濃度について

経時的 CTRX の血中濃度の変化について、木下ら⁶⁾は3例の扁桃炎に対して、1 g の one shot で1時間値(63.9 μ g/ml)、2時間値(53.8 μ g/ml)、6時間値(33.7 μ g/ml)であり、他のセフェム系よりも高い値を示したと報告している。著者らの2 g の one shot では、1時間値(169.2 μ g/ml)、6時間値(81.0 μ g/ml)の結果を得、投与量を2倍にすると同時間の血中濃度は2倍以上となっている。

組織内濃度について、木下ら⁶⁾は1 g の CTRX の one shot で3例の扁桃炎について測定している。30分間値は13.3 μ g/ml、1時間値 11.4 μ g/ml で、他のセフェム系より高値であるとしている。この成績は in vitro では抗菌力が弱いとされている *S. aureus* に対しても、臨床効果を期待出来る組織内濃度である。

著者らの 2g one shot 法での組織内濃度のデータはないが、木下ら⁶⁾の2倍量を用いており、血中濃度からみて高い組織内濃度が得られるものと考えられる。また、CTR X の特長として蛋白結合性が高い³⁾⁴⁾ことが組織内貯留率を高くし、細菌との結合率を高め、臨床効果をあげていると判断した。

まとめ

1. CTRX を急性扁桃炎14例と急性咽喉頭炎20例に対して投与し、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

2. 臨床効果において、急性扁桃炎は92.8%，急性咽喉頭炎は85.0%と高い改善率を示した。

3. 細菌学的効果について、*S. aureus* の改善率は急性扁桃炎(87.5%)、急性咽喉頭炎(81.8%)、 β -*Streptococcus* の改善率は急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で100%であった。

4. CTRX の経時的血中濃度は、1時間値

(169.2 μ g/ml)、6時間値(81.0 μ g/ml)、12時間値(45.1 μ g/ml)、24時間値(16.8 μ g/ml)と高値であった。

5. 副作用、臨床検査値異常を認めた症例はなく、安全性については特に問題はない。

6. CTRX の 2g one shot は、上気道感染症例に対して、臨床効果、細菌学的効果に高い改善を示した。

文 献

- 1) 米井 潔, 太田文彦: 小児と成人の扁桃誘発試験成績の比較. 近代医誌 11: 285~292, 1986.
- 2) 米井 潔, 太田文彦, 他: 成人の扁桃炎, 咽喉頭炎に対するノルフロキサシンの臨床効果について. 耳鼻臨床 79: 1175~1181, 1986.
- 3) Wise R, Gillet AP, Audreus M, et al: Ro 13-9904: A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity: an in vitro comparative study. J Antimicrob Chemother 6: 595~600, 1980.
- 4) Reiner R, Weiss U, Brombacher P, et al: Ro 13-9904/001, A novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. J Antibiot 33: 783~786, 1980.
- 5) 栗山一夫, 馬場廣太郎, 他: 耳鼻咽喉科領域における Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床的検討ならびに宿主防御能に対する影響について. Chemotherapy 30: 715~721, 1984.
- 6) 木下治二, 馬場駿吉, 他: Ceftriaxone (Ro13-9904) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 32: 722~729, 1984.
- 7) Angehrn P, Probst PJ, Reiner R, et al: Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: In vitro and in vivo studies. Antimicrob Agents Chemother 18: 913~921, 1980.

（原稿採択：昭和62年2月6日 急載
別刷請求先：米井 潔
〒589 大阪府南河内郡狭山町西山380
近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室）