

【原著・臨床】

扁桃炎および副鼻腔炎における azithromycin と cefcapene pivoxil の有効性

宮本 直哉¹⁾・村上 信五²⁾・渡邊 暢浩²⁾・小関 晶嗣²⁾¹⁾愛知県農業協同組合連合会加茂病院耳鼻咽喉科*²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科生体機能・構造医学専攻耳鼻神経感覚医学

(平成 17 年 2 月 23 日受付・平成 17 年 5 月 11 日受理)

15 員環マクロライド系抗菌薬 azithromycin (AZM; ジスロマック[®]) は、血中よりも扁桃や副鼻腔などの組織へ特異的に移行し、1 日 1 回 3 日間という短期間の服薬で約 7 日間臨床効果が持続する経口抗菌薬である。そこで、耳鼻咽喉科領域感染症として多くみられる通常 7 日間の服薬が必要な急性扁桃炎および急性副鼻腔炎において、AZM 500 mg, 1 日 1 回 3 日間投与と、汎用されている薬剤の一つである cefcapene pivoxil (CFPN-PI; フロモックス[®]) 100 mg, 1 日 3 回 7 日間投与の臨床効果を比較検討した。その結果、両疾患とも同等の高い臨床効果が得られたが、特に著効率に関しては AZM のほうが高かった。以上より、AZM は 3 日間という短期間の服薬により患者の服薬負担軽減による高いコンプライアンスと臨床効果のバランスのとれた抗菌薬であり、耳鼻咽喉科領域感染症の初期治療において第一選択薬の一つであると考えられた。

Key words: azithromycin, cefcapene pivoxil, tonsillitis, sinusitis, efficacy

azithromycin (AZM) は、14 員環マクロライド系抗菌薬である erythromycin (EM) の基本骨格に窒素原子を導入して 15 員環にすることにより、陽イオンに荷電しやすく細胞膜透過性が向上した抗菌薬である。その結果、食細胞に多く取り込まれ、食細胞の遊走により感染病巣部へ特異的に高い濃度で移行し、徐々に血中へ戻り排泄されるため長い組織半減期が得られる¹⁾。また、14 員環マクロライド系抗菌薬の欠点であり耳鼻咽喉科感染症の主要起炎菌であるインフルエンザ菌に対しても生体内で優れた抗菌力が得られることから²⁾、1 日 1 回 3 日間のみ服用で耳鼻咽喉科領域感染症に対し高い臨床効果が期待されている。

今回、耳鼻咽喉科領域感染症として多くみられる急性扁桃炎および急性副鼻腔炎において、AZM 500 mg, 1 日 1 回 3 日間投与と、汎用されている薬剤の一つである cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 100 mg, 1 日 3 回 7 日間投与の臨床効果を比較検討した。

I. 対象および検討方法

1. 対象

名古屋市立大学医学部付属病院およびその関連病院の耳鼻咽喉科の外来を 2001 年 11 月から 2002 年 10 月に受診した、16 歳以上の扁桃炎または副鼻腔炎(急性または慢性の急性増悪症例)患者のうち、担当医師が同意説明文書により GCP 第 7 章、第 18 条に定められた事項について十分説明したうえで、本人の同意が得られた症例を対象とし、また、次の基準に該当する患者は本試験より

除外した。

対象除外患者

- ①本薬剤に過敏症の既往のある患者
- ②高度な肝機能障害を有する患者
- ③妊婦、授乳中の患者ならびに妊娠している可能性のある患者
- ④その他主治医が本調査の対象として不適当と判断した患者

2. 試験薬剤および投与方法

上記対象患者 86 例を、封筒法により無作為に AZM 群と CFPN-PI 群に割り付けた。

AZM 群は、AZM 250 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 3 日間経口投与、CFPN-PI 群は、CFPN-PI 100 mg 錠を 1 日 3 回 7 日間経口投与した。また、両群とも L-カルボシステイン 500 mg 錠、1 日 3 回 7 日間併用投与した。

3. 観察項目および観察日

臨床所見、細菌学的検査について、投与開始日および投与 7 日後に実施した。

1) 臨床所見

扁桃炎：咽頭痛、嚥下時痛、扁桃発赤、膿苔・膿栓子、膿汁量

副鼻腔炎：鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛・頭重、鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量

Table 1. Clinical criterion for tonsillitis

1. Clinical sign and score

(a) Pain: 3 (Strong), 2 (Moderate), 1 (Mild), 0 (None)

(b) Reddish: 3 (Strong), 2 (Moderate), 1 (Mild), 0 (None)

(c) Swelling: 2 (Strong), 1 (Moderate · Mild), 0 (None)

(d) Pusy plug: 2 (Strong), 1 (Moderate · Mild), 0 (None)

(e) Amount of pussy secretion: 2 (Strong), 1 (Moderate · Mild), 0 (None)

Peritonsillitis: Total score of a, b, and c

Tonsil abscess: Total score of a, b, and e

2. Criterion:

Day 0	Day 7	6-8	3-5	1-2	1	0	Excellent
	6-8						Good
	3-5						Fair
							Poor

Table 2. Clinical criterion for sinusitis

1. Clinical signs

Symptom: Nasal discharge, Choanal drip, Nasal obstruction, Headache

Finding: Reddish of nasal mucosa, Edema of nasal mucosa, Amount of nasal discharge, Character of nasal discharge, Amount of choanal drip

Score of Symptom and finding: 3 (Strong), 2 (Moderate), 1 (Mild), 0 (None)

2. Evaluation of signs

Cure: 3 → 0, 2 → 0, 1 → 0

Improve: 3 → 1, 3 → 2, 2 → 1

Fair: 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1

Worse: 2 → 3, 1 → 2, 1 → 3, 0 → 1, 0 → 2, 0 → 3

3. Evaluation of symptom and finding

Excellent: More than 2/3 of signs cure and other signs improve

Good: More than 2/3 of signs cure or improve

Fair: Less than 2/3 of signs improved

Poor: All signs fair or worse

4. Final Clinical criterion

Finding	Symptom	Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent
	Excellent					Good
	Good					Fair
	Fair					Poor
	Poor					

2) 細菌学的検査

咽頭ぬぐい液または中鼻道分泌物を分離培養し起炎菌の同定および感受性を測定

4. 効果判定法

本試験の臨床効果を判定するには本来なら「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」³⁾を用いるべきであるが、今回検討された症例は体温上昇など全身症状が乏しいものが多く、2群間の比較が難しいと考えられた。したがって本試験では自覚所見を細かく検討できる「臨床薬物治療学大系—耳鼻咽喉科疾患」⁴⁾を用いて判定した。その中の扁桃炎および副鼻腔炎の判定基準をTables 1, 2に示す。

5. 登録症例数

登録された症例数はTable 3のとおりである。

II. 結果

1. 扁桃炎

1) 有効率

解析症例32例のうち、AZM群は15例中14例(93.3%)、CFPN-PI群は17例中15例(88.2%)で急性扁桃炎に対し同等の有効性が認められた(Table 4)。なお、著効率はAZM群73.3%(11/15例)、CFPN-PI群58.8%(10/17例)であり、AZM群のほうが高かった。

2) 起炎菌別有効率

起炎菌と判定した9例の内訳は、A群β溶血連鎖球菌3例、インフルエンザ菌(含、BLNAR)3例、黄色ブドウ

Table 3. The number of case entries and studied

		Entry	Study
Tonsillitis	AZM	21	15
	CFPN-PI	24	17
Sinusitis	AZM	30	25
	CFPN-PI	14	14
		89	71
Total	AZM	51	40
	CFPN-PI	38	31

Table 5. Clinical efficacy by causative organism

	Tonsillitis		Sinusitis	
	AZM	CFPN-PI	AZM	CFPN-PI
<i>S. aureus</i>	2/2		2/2	1/2
<i>S. pyogenes</i>	0/1	2/2		1/1
PSSP			3/3	1/1
PISP	1/1		1/1	1/1
<i>H. influenzae</i>	1/1	1/2 *1	5/5 *2	1/1
Total	4/5	3/4	11/11	5/6

*1: including one case of BLNAR fair

*2: including one case of BLNAR excellent

球菌 2 例, 肺炎球菌 (PISP) 1 例であった (Table 5)。AZM 群では 5 例中 1 例がやや有効であり, 本症例は, 初診時 A 群 β 溶血連鎖球菌 (+++) が検出され, AZM の感受性は $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが, 投与 7 日後に肺炎球菌 (+) が検出され, その感受性は $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CFPN-PI 群では 4 例中 1 例がやや有効であり, その症例からは BLNAR (+) が検出され, CFPN-PI の感受性は $4 \mu\text{g}/\text{mL}$, AZM は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2. 副鼻腔炎

1) 有効率

解析症例 39 症例中, AZM 群で 25 例中 22 例 (88.0%), CFPN-PI 群で 14 例中 12 例 (85.7%) で急性副鼻腔炎に対し同等の有効性が認められた (Table 4)。著効率は, AZM 群 76.0% (19/25 例), CFPN-PI 群 57.1% (8/14 例) であり, 扁桃炎同様, AZM 群のほうが高かった。

2) 起炎菌別有効率

起炎菌と判定した 17 例は, インフルエンザ菌 6 例, 肺炎球菌 6 例 (PSSP 4 例, PISP 2 例), 黄色ブドウ球菌 4 例, A 群 β 溶血連鎖球菌 1 例であった (Table 5)。AZM 群では 11 例全例で有効であり, その内訳は BLNAR を含むインフルエンザ菌 5 例, 肺炎球菌 4 例 (PSSP 3 例, PISP 1 例), 黄色ブドウ球菌 2 例であった。CFPN-PI 群 6 例中, 黄色ブドウ球菌 1 例でやや有効であった。

III. 考 察

マクロライド系抗菌薬は, β -ラクタム系薬, ニューキ

Table 4. Clinical efficacy

Tonsillitis					
	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
AZM	11	3	1	0	93.3
CFPN-PI	10	5	1	1	88.2
Sinusitis					
	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
AZM	19	3	3	0	88.0
CFPN-PI	8	4	2	0	85.7

ノロン系薬と並び, 現在汎用されている経口抗菌薬の一つであるが, 耳鼻咽喉科領域感染症においては, 抗炎症効果を期待した長期投与が主流である。その中で 2000 年に上市された AZM は, 抗サイトカイン作用を有していながら⁵⁾, 14 員環マクロライド系薬の欠点であったインフルエンザ菌に対して殺菌的な抗菌力を有し, 食細胞に多く取り込まれ, 食細胞の遊走により感染部位へ運ばれ感染病巣に集中的に長時間移行する (ファゴサイトデリバリー) ことにより, 急性感染症治療に必要な短期間治療を実現できる効果・安全性と服薬コンプライアンスを保持している唯一の経口抗菌薬として期待されている。その有用性は, 海外では O'Doherty⁶⁾, Hamill⁷⁾, Clement⁸⁾ によって経口ペニシリン系薬 10~14 日間投与と同等の臨床効果が報告されているが, 薬剤耐性率の高い国内での報告は未だ少ない。

耳鼻咽喉科領域感染症として多くみられ, 通常 7 日間の服薬が必要な急性扁桃炎および急性副鼻腔炎において, AZM 500 mg, 1 日 1 回 3 日間投与と, 代表的な抗菌薬の一つである CFPN-PI 300 mg, 1 日 3 回 7 日間投与の臨床効果を比較検討した結果, 両疾患において著効率では若干 AZM のほうが高く, 同等の高い臨床効果を有することが判明した。

また, 14 員環マクロライド系薬の欠点であるインフルエンザ菌に対して, 本試験においても, 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) を含むインフルエンザ菌の全例 (6 例) で優れた臨床効果が得られ, 従来のマクロライド系薬とは異なる抗菌作用を有していることが示された。さらに, 薬剤耐性が問題視されている肺炎球菌においても, AZM は PSSP, PISP が起炎菌とされた全症例 (5 例) に対し, 臨床効果が得られた。

AZM において臨床効果と MIC に乖離がみられることについては, これまでも報告されており^{9,10)}, MIC だけでは効果を推測できない可能性は大きい。これは AZM が起炎菌の MIC₅₀ 値を超える高い濃度で短時間に血中から組織へ移行し, 感染病巣に長くとどまり作用を発揮す

るためと考えられる。事実われわれの以前の試験では、AZM 500 mg を単回投与した際の口蓋扁桃および上顎洞粘膜への薬剤移行を Bioassay 法にて測定した結果、口蓋扁桃では、投与 6.0 時間後に最高組織中濃度 11.3 $\mu\text{g/g}$ (対血清比: 94.2) となり、投与 15 時間後は 4.55 $\mu\text{g/g}$ となった。上顎洞粘膜では、投与 3.3 時間後に最高組織中濃度 2.97 $\mu\text{g/g}$ (対血清比: 4.57) となり、投与 48 時間後でも 1.30 $\mu\text{g/g}$ と、ほとんど低下はみられなかった。つまり、AZM の効果は AUC/MIC に依存するが、このような他の抗菌薬にない AZM 特有の体内動態は、確実な服薬による治療に必要な AZM 量が生体内で確保されることによって、薬剤感受性で耐性であっても臨床的に効果が得られていると考えられる。

以上より、AZM は耳鼻咽喉科感染症に対し、優れた臨床効果と高い服薬コンプライアンスにより短期間治療が可能な経口抗菌薬であることが確認された。

IV. 結 論

本試験により、扁桃炎および副鼻腔炎の急性または慢性的の急性増悪症例に対して、AZM 1 日 1 回 3 日間投与は、経口セフェム系薬である CFPN-PI 1 日 3 回 7 日間投与と同等の臨床効果が得られることが証明された。以上のことより、AZM は患者の服薬負担軽減による高い服薬コンプライアンスと臨床効果のバランスのとれた経口抗菌薬であり、約 1 週間の服薬が必要な耳鼻咽喉科領域感染症の初期治療において、第一選択薬の一つであると考えられる。

謝 辞

本試験を行うに当たり、ご助言、ご協力をいただいた関連病院の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 横山修一, 三浦和美, 武藤秀弥, 他: Azithromycin

の感染組織への移行オートラジオグラフィによる検討。日化療会誌 43 (Suppl 6): 122~126, 1995

- 2) 宮崎修一, 藤川利彦, 山口恵三: *Haemophilus influenzae* による気管支肺炎モデルにおける経口抗菌薬の治療効果。日化療会誌 48: 763, 2000
- 3) 齊藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制度委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法—。急性上気道感染症群。日化療会誌 45: 766~771, 1997
- 4) 馬場駿吉: 臨床薬物治療学大系, 4 臨床薬効評価 (海老原昭夫, 小倉 力, 中野重行, 他 編), p. 320~332, 情報開発研究所 1987
- 5) 有川圭介, 本田順一, 杉原栄一郎, 他: マクロライド抗菌薬のヒト末梢血における炎症性サイトカイン mRNA 発現に対する影響。日本感染症学雑誌 70: 696, 1996
- 6) O' Doherty B: Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 718~24, 1996
- 7) Hamill J: Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. J Antimicrob Chemother 31: 89~94, 1993
- 8) Clement P, de Gandt J B: A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adult. J Int Med Res 26: 66~75, 1998
- 9) 市川洋一郎, 徳永尚登, 矢野敬文, 他: 九州地区における外来初診時点での肺炎及び気管支炎の起炎病原とアジスロマイシン (AZM) の有用性。感染症学雑誌 78 (Suppl): 182, 2004
- 10) 成相昭吉, 沖津尚弘, 井上松久: 耐性機構の多様性を示すマクロライド耐性肺炎球菌分離小児市中肺炎症例に対する azithromycin の臨床効果。感染症学雑誌 78: 490~495, 2004

Bacteriological and clinical evaluation of azithromycin and cefcapene-pivoxil in otorhinolaryngological infections

Naoya Miyamoto¹⁾, Shingo Murakami²⁾, Nobuhiro Watanabe²⁾ and Masashi Ozeki²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kamo Hospital,
3-17 Motoshiro-cho, Toyota, Aichi, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

Bacteriological and clinical comparative study were carried out on azithromycin (AZM) and cefcapene-pivoxil (CFPN-PI).

AMZ was administrated 500 mg once a day for three days, CFPN-PI was 100 mg three times a day for seven days to the patients of acute tonsillitis or acute sinusitis.

As a result, there was no significant difference of efficacy rate between AZM and CFPN.