

## 二重盲検法による Cephradine と Cephalexin の肺炎に対する 薬効比較試験成績

塩田 憲三・三木 文雄

大阪市立大学医学部第一内科

加藤 康道・斉藤 玲

北海道大学医学部第二内科，その関連施設

松本 慶蔵・木村 久男

東北大学医学部第一内科，その関連施設

真下 啓明・深谷 一太・国井 乙彦

東京大学医科学研究所内科

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤

東京慈恵会医科大学第三内科

北本 治・小林 宏行

杏林大学医学部内科

中川 圭一・可部順三郎・渡辺健太郎

東京共済病院内科

勝 正孝・島田 佐仲・五味 健一

川崎市立川崎病院内科

山作房之輔・関根 理・渡部 信

新潟大学医学部第二内科，その関連施設

山本 俊幸・春日 井将夫

名古屋市立大学医学部第一内科

岡本 緩子・右馬 文彦

関西医科大学第一内科

河盛 勇造・西沢 夏生

国立泉北病院内科

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚・堤 恒雄

長崎大学医学部第二内科

志摩 清・福田安嗣・徳永勝正・浜田和裕・今村重洋

熊本大学医学部第一内科

(昭和 50 年 1 月 23 日受付)

### I. 緒 言

Cephradine(以下 CED と略す)は Cephalexin(以下 CEX と略す)ときわめて類似の化学構造をもつ半合成セファロsporin であり，その試験管内抗菌力ならびに吸収，排泄，体内動態は，CEX とほとんど同一の成績であることが報告されている<sup>1,2)</sup>。この基礎的成績からみれば，臨床的にも CED は CEX とほぼ同様の治療効果を取めるべき薬剤と考えられるが，果して実際に感染症の治療に際して同等の治療効果を挙げ得るか否か，さらに副作用の面で，両薬剤間に差が認められないか否か

を検討する目的で，肺炎を対象疾患として，Table 1 に示した 14 施設において，昭和 48 年 10 月から昭和 49 年 6 月にわたって，両薬剤の薬効ならびに副作用の比較検討を，double blind 法により実施したので，その成績を報告する。

### II. 研究対象ならびに研究方法

#### 1) 研究対象疾患

重篤な基礎疾患ならびに合併症をもたない細菌性肺炎を対象とした。入院患者を原則とし，性別，年齢は不問としたが，入院までの経過不明の症例は除外した。

Table 1 Co-laboratory clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, Faculty of Medicine and Related Hospitals
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo
The Third Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Related Hospitals
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School
Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine

## 2) 投与薬剤

投与薬剤ならびに1日投与量は下記の2群である。

試験薬剤：CED 1日2g

対照薬剤：CEX 1日2g

CED, CEX いずれも250mg含有のカプセルとし、それぞれ14日分(112カプセル)を1症例分として包装し、240症例分についてあらかじめ下記第3者のコントローラーにより、無作為に両薬剤の割付と、それにもとづく薬剤への一連番号の記載を受け、番号順に患者に投与した。

なお、両薬剤の割付けは、6症例分を1単位として、2種の薬剤が同数になるように考慮された。

## 3) コントローラー

第3者のコントローラーは、東邦大学 桑原章吾教授と、帝京大学 清水直容助教授にお願いし、CEDとCEXの識別不能性、無作為割付、Key cordの保管ならびに開封、開封後のデータ不変更および統計処理の公平性などの保証をお願いした。

## 4) 薬剤投与方法

薬剤投与はすべて経口投与で、1回2カプセルずつ、原則として6時間毎に1日4回、嚙まずに水で服用させた。6時間毎の投与が不可能な場合には、毎食後および就寝前の4回投与をおこなった。

## 5) 薬剤投与期間

比較試験のための薬剤投与は2週間とした。臨床症状からみて、もし投薬継続の必要な場合は、薬剤を適宜選択し、引続き投薬することとした。なお、投与薬剤を無効と判定し、他の薬剤に変更する場合は、無効の判定を当該薬剤投与開始後少なくとも72時間を経過した後におこなうこととした。

アレルギー反応など重篤な副作用の出現時には直ちに投薬を中止し、胃腸障害などの副作用の場合には、投薬継続可能か否かを慎重に考慮することとしたが、これら投薬中止の決定は、いずれも主治医の判断にゆだねた。

## 6) 併用薬剤

比較試験薬剤投与中は、他の抗菌性物質、消炎剤(副腎皮質ステロイドおよび消炎酵素剤を含む)は併用しないこと、解熱鎮痛剤も原則として使用しないことを申し合わせた。

鎮咳剤、祛痰剤、消炎作用をもたない喀痰融解剤の併用は随意とし、また、補液、強心剤などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置を含めて、すべての治療内容は必ず記録することとした。

## 7) 症状、所見の観察、諸検査の実施

## a) 症状、所見の観察

体温、脈拍数、呼吸数、咳嗽、喀痰(量、性状、悪臭)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、血圧、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、発疹その他のアレルギー症状については、原則として毎日観察ないしは測定し、記録することとしたが、とくに、投与前、投与開始3日後、7日後、10日後および14日後の観察、記録は必ずおこなうことにした。この際、前記諸症状、所見のうち、咳嗽については、夜間の睡眠を妨げる程度のものを(++)、それほどでもないものを(+), 咳嗽のないものを(-)とした。喀痰は50ml/日以上、49~10ml/日、10ml/日未満および喀出なしの4段階に分け、粘液性(M)、粘膿性(MP)、膿性(P)の区別をした。呼吸困難は起座呼吸をする程度のものを(++), それより軽度のもの(+), まったく呼吸困難のないものを(-), また胸部ラ音についてもその程度により3段階に分けた。消化器系の副作用にかんしては、医師や看護婦がことさらにその有無を患者に尋ねることはせず、患者から訴えのあった場合だけ記載することとした。なおこれらの症状、所見の観察記録は、前回実施したAmoxycillinとAmpicillinの臨床効果比較試験<sup>9)</sup>の場合とまったく同

一の基準によりおこなった。

b) 臨床検査の実施

胸部レントゲン撮影, 動脈血ガス (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH), 白血球数とその分類, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 赤沈 (1 時間値), CRP, 心電図, 血清 GOT・GPT, アルカリ性フォスファターゼ (Alk. P-ase), 尿蛋白, 尿沈渣, 尿滲透圧, 尿比重, 血中クレアチニン, 血中尿素窒素は原則として薬剤投与前および投与開始 7 日後と 14 日後 (投与終了時) に検査することとした。なお, 胸部レ線像, 動脈血ガス, 白血球数, 赤沈については, なるべく薬剤投与開始 3 日後にも検査することとした。また, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ CF 抗体を治療前および治療開始 2 週間後の 2 回測定することとし, 治療前に血液培養も実施することを原則とした。

c) 起炎菌検索

各施設における慣れた方法で, できる限り正しく起炎菌を把握することに努力し, 喀痰からの分離菌をすべて記載するとともに, そのうちの起炎菌と考えられるものについては, CED および CEX に対する感受性試験を必ず実施した。マイコプラズマの検索も可能な限り実施することとした。

8) 重症度ならびに効果判定

a) 胸部レントゲン像の読影

比較試験終了後, 全症例の治療前, 治療中, 治療後のすべての胸部レ線フィルムを 1 カ所に集め, 患者氏名, 撮影日時を伏せ順序不同とし, 6 施設からなる小委員会 (構成委員: 松本慶蔵, 真下啓明, 深谷一太, 斉藤篤, 中川圭一, 渡辺健太郎, 勝正孝, 島田佐伸, 五味健一, 塩田憲三, 三木文雄) が同時に 1 枚 1 枚のフィルムを読影し, Amoxycillin と Ampicillin の比較試験<sup>9)</sup>の場合とまったく同一の基準により, 陰影の広がりや陰影の性状から, 正常を 0, 最も重い所見を 10 と採点し, 全フィルムの採点終了後, これを各患者個人ごとに撮影日時の順に整理し読影の客観性を期した。

b) 総合臨床効果判定

i) 主治医による判定

各症例を実際に担当した主治医により判定された効果判定を尊重し, そのまま集計し, 薬効比較の解析に用いた。

ii) 小委員会による判定

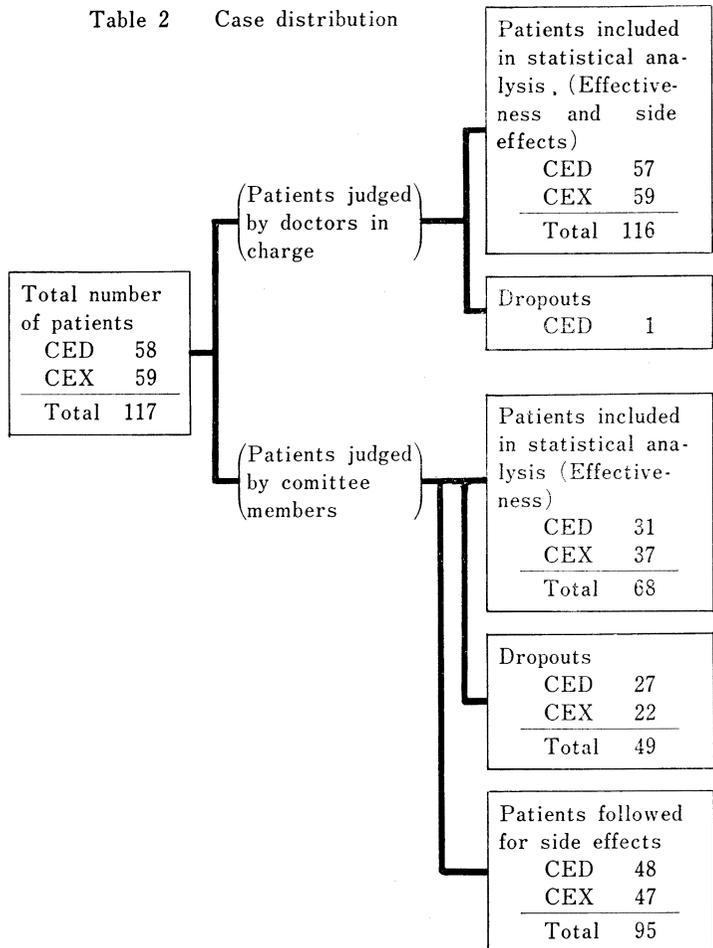
各個症例の調査表を 1 カ所に集め, 調査表から主治医による効果判定の記載部分を

第 3 者が切り取って別個に保管した後, 上記レントゲン読影委員会にて, 全症例について, 解析の対象として採用しうるか否かの検討をおこない, 採用症例について, 初診時症状を基として重症, 中等症, 軽症の 3 群に分け, 胸部レ線像の改善度, 体温, チアノーゼ, 呼吸困難, 白血球数などの改善の程度と改善の速さをおもにし, その他の症状, 検査所見の推移も考慮に入れ, さらに患者の年齢, 基礎疾患の有無などの宿主側要因も参考にして, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の 5 段階に判定した。またこの際, 成績にできるだけ客観性をもたせるため, 小委員会の意見の一致を条件として効果判定を実施した。なお, この重症度判定および効果判定においても, 前回の Amoxycillin と Ampicillin の薬効比較試験<sup>9)</sup>の際と同一基準で実施した。

c) 個々の症状, 所見, 検査成績の改善度の判定

各主治医が調査表に記載した個々の症例の各症状, 所

Table 2 Case distribution



Patients included in statistical analysis (Effectiveness and side effects)	
CED	57
CEX	59
Total 116	

Dropouts	
CED	1

Patients included in statistical analysis (Effectiveness)	
CED	31
CEX	37
Total 68	

Dropouts	
CED	27
CEX	22
Total 49	

Patients followed for side effects	
CED	48
CEX	47
Total 95	

見, 検査成績について, 体温 (1日中の最高体温, 以下同様) は 39°C 以上, 38°C 台, 37°C 台, 36°C 台以下の4段階, 喀痰量は1日 50 ml 以上, 49~10 ml, 10 ml 未満, 0 ml の4段階, 喀痰性状は P, PM, M の3段階, 喀痰悪臭は+, - の2段階, 呼吸困難は+, - の2段階, 胸痛は+, - の2段階, 胸部ラ音は++, +, - の3段階, チアノーゼは+, - の2段階, 脱水症状は+, - の2段階, 胸部レ線所見は小委員会採点の 0~10 の11段階, PaO<sub>2</sub> は 40 mmHg 未満, 40~60 mmHg 未満, 60~80 mmHg 未満, 80 mmHg 以上の4段階, 白血球数は 20,000 以上, 12,000~19,900, 8,000~11,900, 8,000 未満の4段階, 赤沈値は 60 mm 以上, 40~59 mm, 20~39 mm, 19 mm 以下の4段階, CRP は 4+ 以上, 3+~±, - の3段階にそれぞれ分けて, それらの治療前の値が治療開始3日後, 7日後および14日後にどのような変動を示すかを検討した。

d) 細菌学的効果その他

治療に伴う起炎菌の消失の有無により, 細菌学的効果

判定をおこなうことが, 抗菌性物質の効果判定の上において, きわめて重要な地位を占めることは当然であるが, 今回は対象疾患の性格上, 起炎菌を決定できた症例が少なく, かつ治療後の起炎菌の追跡が困難な点から, 細菌学的効果判定はおこないえなかった。

また, 動脈血ガス測定も実施困難な施設が多く, 重症度判定および改善度の判定の参考にはなしえなかった。

9) Key cord の開封

上記小委員会による胸部レ線像の読影, 重症度判定, 効果判定を実施した後, 各研究施設の代表者が集まり, コントローラーの列席のもとに, 小委員会により脱落とされた症例とその理由, 重症度判定ならびに効果判定を了承した後, コントローラーにより Key cord を開封していただいた。

10) データの解析処理

研究参加施設から集められた各患者の調査表記載事項および小委員会による判定成績について, CED 投与, CEX 投与の2群間における患者の背景因子, 重症度,

Table 3 Distribution by age and sex groups

(Cases adopted by committee members)

Drug	Sex	Age									Total
		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~	
CED	M	3	4	2	2	3	2	2	0	0	18
	F	0	2	2	1	2	4	1	1	0	13
	Total	3	6	4	3	5	6	3	1	0	31
CEX	M	0	0	2	4	4	6	3	0	0	19
	F	0	2	0	2	7	3	3	1	0	18
	Total	0	2	2	6	11	9	6	1	0	37

Table 4 Distribution by outpatients and inpatients

(Cases adopted by committee members)

Drug	Outpatients	Inpatients	Unknown	Total
CED	3	27	1	31
CEX	1	36	0	37
Statistical significance	N. S.			

Sex : N. S.

Age : P 0.05

Table 5 Backgrounds of patients (Cases adopted by committee members)

Drug	No. of cases	Underlying diseases and complications		Pretreatment with chemotherapeutic agents		Past history interfering with present	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
CED	31	10	21	8	23	3	28
CEX	37	16	21	12	25	9	28
Statistical significance	N. S.		N. S.		N. S.		

改善度、臨床効果および副作用の比較を $\chi^2$ -検定<sup>4)</sup>、FISHERの直接確率計算法<sup>5)</sup>、あるいはWILCOXONの2群順位検定<sup>6)</sup>により検定した。検定は5%の有意水準でおこなった。

### III 成績

本薬効比較試験のためにCEDあるいはCEXの投与された全症例数は、Table 2に示したとおり117例(CED投与58例、CEX投与59例)である。

小委員会においては、厳密に肺炎に対する両薬剤の治療効果の比較を実施する目的で、これら117例のうち、肺炎以外の疾患(肺化膿症、肺癌、気管支拡張症の感染、肺うっ血など)に投与された例、併用禁止薬剤の併用や記録不備のために効果判定が不能な例、その他規約違反例を除外した68例(CED31例、CEX37例)について、臨床効果ならびに改善度の比較をおこなった。副作用の検討に当っては他の抗生剤との併用例はもちろん脱落例としたが、肺炎以外の疾患に投与された症例も検討対象に含めるとともに、これらの薬剤を2週間投与した場合に、どのような副作用がどのような頻度で発生するかを確実に把握しようとの観点から、副作用のために投与中止を余儀なくされた症例は副作用検討症例に加えたが、無効などの理由により2週間未満で投与が中止された症例は除外し、結局95例(CED48例、CEX47例)について副作用の検討をおこなった。

主治医による効果判定の解析に際しては、他の抗生剤の同時併用が行なわれた1例を除いた116例(CED57例、CEX59例)を対象とした。これは、実際の臨床においては、肺炎と診断して薬剤が投与されてはいても、実際には細菌性肺炎ではなかった症例も含まれる可能性があるため、これらを含めての効果を検討しておく必要があるとのコントローラーの指示に従ったものである。また、副作用についても、実際に投与する場合には、諸種の理由により投与期間が短いこともあり、その場合も含めて副作用出現頻度を検討する必要もあるとの意見により、この116例について副作用の検討をおこなった。

以下、小委員会採用症例、主治医判定症例それぞれについての解析結果を記載する。

#### A 治療効果

##### a 小委員会採用症例についての成績

##### 1) 背景因子にかんする検討

##### i) 患者の性別、年齢別構成

対象患者の性別、年齢別構成はTable 3に示したとおりで、性別では両薬剤間に有意差は認められないが、年齢別構成では、CEX投与群に高齢者が多く、有意差が認められた。

##### ii) 外来、入院の別

入院患者を対象にすることを原則にしたが、Table 4に示したとおり、4例の外来患者が混入した。しかし両薬剤間に有意差は認められない。

##### iii) 基礎疾患・合併症、前投薬、既往歴

基礎疾患・合併症、今回の治療前における化学療法剤投与および関連する既往歴の有無もTable 5に示すとおり、両薬剤間に有意差は認められない。

##### iv) 初診時症状

薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰悪臭、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、PaO<sub>2</sub>、末梢白血球数、赤沈値、CRP、および胸部レ線所見(小委員会における採点)はTable 6およびTable 7に示すとおりで、いずれの項目においても、両薬剤間に有意差は認められない。

初診時症状を基にして、小委員会において判定した重症度はTable 8に示すとおりで、CEX群に軽症がやや多く、CED群に重症例がやや多く認められたが、5%の有意水準では有意差が認められなかった。

##### v) 起炎菌

対象患者から分離された起炎菌およびそのCEDおよびCEXに対する感受性はTable 9に示すとおりで、両薬剤間に有意差は認められない。また、このように半数以上の症例が起炎菌不明であるので、細菌学的効果の比較検討は実施しなかった。

#### 2) 臨床効果

全症例68例についての小委員会での効果判定結果はFig. 1上段に示すとおり、CED投与31例中著効4例(12.9%)、有効21例(67.7%)、やや有効4例(12.9%)、無効2例(6.5%)であり、CEX投与37例中著効2例(5.4%)、有効27例(73%)、やや有効0、無効7例(18.9%)、悪化1例(2.7%)である。

マイコプラズマCF抗体価の上昇例ならびにマイコプラズマCF抗体価の上昇はみられないが、寒冷凝集反応が高倍率陽性を示した症例を除いた63例についての効

Fig. 1 Comparison of clinical effectiveness judged by committee members among two treatment groups

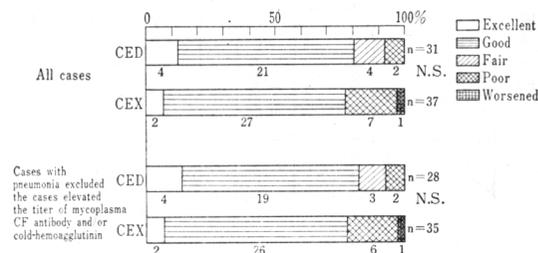


Table 6 Comparison of initial symptoms and signs among the two treatment groups (Cases adopted committee members)

Parameter Degree No. of cases	Body temperature			Cough			Volume of sputum (ml)				Property of sputum					
	39°~ 38°	37°~ 37°	Un- known	#	+	-	Un- known	50~ ~49	0~9	0	Un- known	P	PM	M	Un- known	
Drug																
CED	8	6	9	18	12	1	0	2	12	8	1	8	11	11	6	3
CEX	11	10	9	24	10	3	0	2	12	11	3	9	9	22	4	12
Statistical significance	N. S.			N. S.			N. S.				N. S.					

Parameter Degree No. of cases	Odour of sputum			Dyspnoea			Chest pain			Râles			Cyanosis				
	+	-	Un- known	#	+	-	Un- known	+	-	Un- known	#	+	-	Un- known	+	-	Un- known
Drug																	
CED	4	24	3	4	8	18	1	15	16	0	8	18	5	0	5	26	0
CEX	3	25	9	5	11	19	2	18	17	2	8	18	11	0	5	31	1
Statistical significance	N. S.			N. S.			N. S.			N. S.			N. S.				

Parameter Degree No. of cases	Dehydration			PaO <sub>2</sub> (mmHg)			WBC			ESR (mm/hr)							
	+	-	Un- known	40 ~39	60 ~59	80 ~79	Un- known	20,000 ~19,900	12,000 ~11,900	8,000 >	7,900 Un- known	40 ~39	20 ~19	Un- known			
Drug																	
CED	3	28	0	0	4	2	23	0	7	18	6	0	15	5	8	3	0
CEX	9	28	0	0	4	9	22	2	9	12	14	0	19	10	7	1	0
Statistical significance	N. S.			N. S.			N. S.			N. S.							

Parameter Degree No. of cases	CRP		
	##~ ±	#	Un- known
Drug			
CED	10	18	0
CEX	15	14	4
Statistical significance	N. S.		

Fig. 2 Degree of improvement of body temperature

CED					
3 days later	39°	38°	37°	37°	T
Initial	3	4	1	8	1
39°~	3	4	1	8	
38°~	2	5	1	8	
37°~	1	3	2	6	
37°>	3	6	9		
Total	0	6	15	10	31

CEX					
3 days later	39°	38°	37°	37°	T
Initial	3	5	3	11	1
39°~	3	5	3	11	
38°~	1	5	4	10	
37°~	5	4	9		
37°>	1	1	4	7	
Total	3	2	16	16	37

Table 7 Comparison of initial X-ray findings two treatment groups (Cases adopted by committee members)

Degree	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Total
CED	0	1	1	2	2	6	6	6	5	2	0	31
CEX	0	1	2	2	3	5	6	6	10	2	0	37

Statistical significance: N. S.

Table 8 Comparison of severity among the two treatment groups (Cases adopted by committee members)

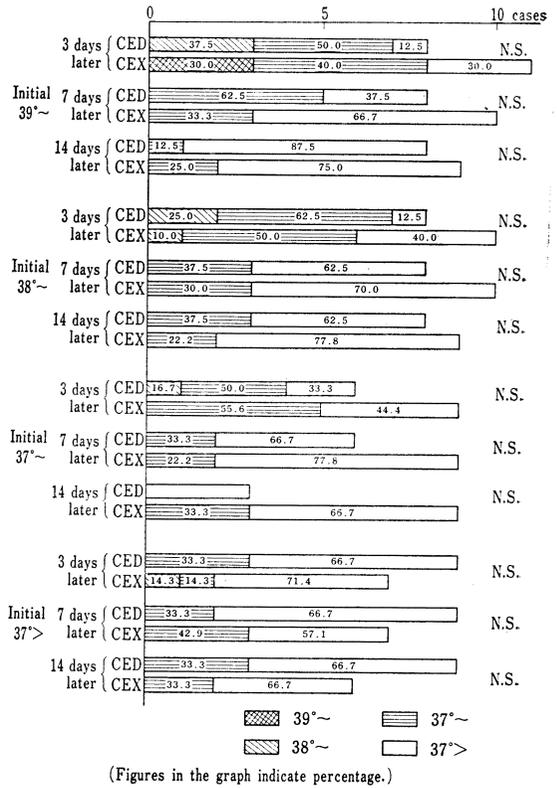
Degree	Mild	Moderate	Severe	Total
CED	10	17	4	31
CEX	16	20	1	37

Statistical significance: N. S.

Table 9 Comparison of causative bacteria and their sensitivity among two treatment groups (Cases adopted by committee members)

Causative bacteria	Drug	Sensitivity				Un-known	Total	Statistical significance
		-	+	≠	≡			
Staphylococcus	CED	0	0	1	2	2	5	N. S.
	CEX	0	0	0	2	1	3	
Streptococcus	CED	0	0	0	2	0	2	N. S.
	CEX	0	0	0	0	0	0	
Diplococcus	CED	0	0	1	2	1	4	N. S.
	CEX	0	0	2	2	3	7	
Klebsiella	CED	0	0	0	0	0	0	N. S.
	CEX	0	0	0	0	1	1	
H. influenzae	CED	0	0	0	0	2	2	N. S.
	CEX	0	0	0	1	1	2	
Total	CED	0	0	2	6	5	13	N. S.
	CEX	0	0	2	5	6	13	
Unknown	CED					18		
	CEX					24		

Fig. 2' (Continued)



果判定結果は、Fig. 1 下段のとおり、CED 投与 28 例中著効 4 例 (14.3%)、有効 19 例 (67.9%)、やや有効 3 例 (10.7%)、無効 2 例 (7.1%) であり、CEX 投与 35 例中著効 2 例 (5.7%)、有効 26 例 (74.3%)、やや有効 0、無効 6 例 (17.1%)、悪化 1 例 (2.9%) である。

以上のとおり、全症例においても、またマイコプラズマ CF 抗体価上昇あるいは寒冷凝集反応から異型肺炎と考えられる症例を除外した場合も、ともに CED 投与群

に著効例がやや多く、CEX 投与群に無効例がやや多い成績であるが、いずれも 5% の有意水準で有意差は認められなかった。

3) 症状, 所見, 検査成績の改善度

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 喀痰悪臭, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状, PaO<sub>2</sub>, 白血球数, 赤沈値, CRP, 胸部レ線所見が, 治療開始前の成績に比して, 治療開始 3 日後, 7 日後, 14 日後にそれぞれ

Fig. 3 Degree of improvement of cough

CED					7 days later					14 days later				
Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total
#	9	8		17	#	1	13	3	17	#	4	9	13	26
+	1	8	3	12	+		7	5	12	+		3	7	10
-			1	1	-			1	1	-			1	1
Total	10	16	4	30	Total	1	20	9	30	Total	0	7	17	24

CEX					7 days later					14 days later				
Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total
#	13	6	2	21	#	5	8	6	19	#	1	6	13	20
+		6	4	10	+		3	5	8	+		1	6	7
-		1	2	3	-		1	2	3	-		1	2	3
Total	13	13	8	34	Total	5	12	13	30	Total	1	8	21	30

Fig. 3' (Continued)

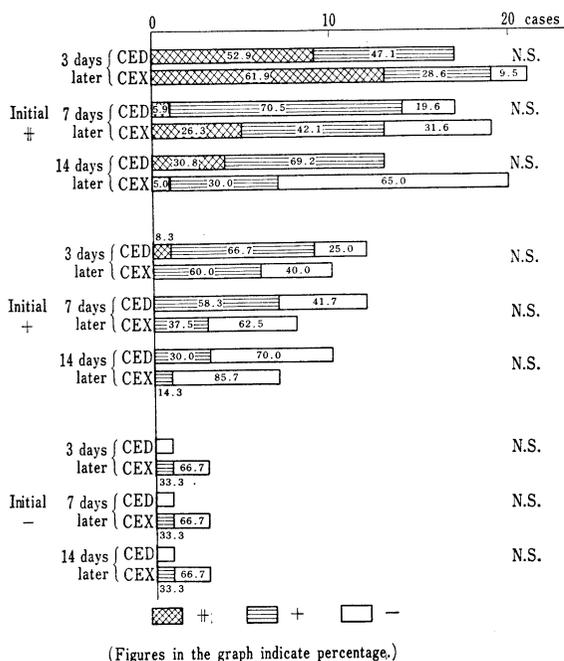


Fig. 4 Degree of improvement of volume of sputum

CED					7 days later					14 days later				
Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total
#	1	1		2	#	1	1		2	#	0	3	3	6
49~10	1	7	3	11	49~10	2	2	4	8	49~10	3	3	4	10
9~0					9~0					9~0				
0					0					0				
Total	1	8	3	12	Total	2	2	4	8	Total	0	3	5	12

CEX					7 days later					14 days later				
Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total	Initial	#	+	-	Total
#	1	1		2	#	1	1		2	#	1	1		2
49~10	8	3	1	12	49~10	2	5	4	11	49~10	1	3	6	10
9~0	1	7	2	10	9~0	1	4	6	11	9~0				
0					0					0				
Total	1	10	10	21	Total	1	4	9	13	Total	1	2	7	15

Fig. 4' (Continued)

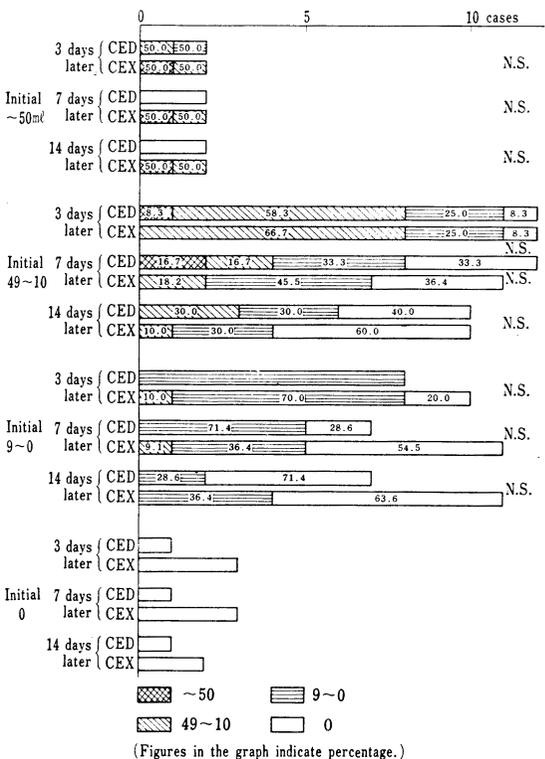


Fig. 5 Degree of improvement of property of sputum

CED				
3 days later	P	PM	M	Total
Initial				
P	6	4		10
PM		8	2	10
M			6	6
Total	6	12	8	26

7 days later				
Initial	P	PM	M	Total
P	3	2	4	9
PM	1	2	2	5
M			4	4
Total	4	4	10	18

14 days later				
Initial	P	PM	M	Total
P	1	2	3	6
PM		1	2	3
M			3	3
Total	1	3	8	12

CEX				
3 days later	P	PM	M	Total
Initial				
P	7	1	1	9
PM		6	2	8
M			3	3
Total	7	7	6	20

7 days later				
Initial	P	PM	M	Total
P	2	4	1	7
PM		1	4	5
M			1	1
Total	2	5	6	13

14 days later				
Initial	P	PM	M	Total
P	1	5	6	12
PM		1	3	4
M			1	1
Total	1	6	10	17

Fig. 5' (Continued)

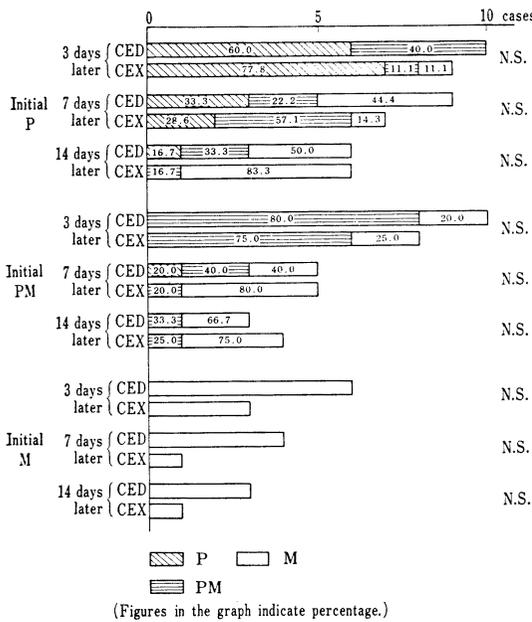


Fig. 6 Degree of improvement of odour of sputum

CED			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	1	3	4
-		22	22
Total	1	25	26

7 days later			
Initial	+	-	Total
+		4	4
-		19	19
Total	0	23	23

14 days later			
Initial	+	-	Total
+		2	2
-		15	15
Total	0	17	17

CEX			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	3	3	6
-		21	21
Total	3	24	27

7 days later			
Initial	+	-	Total
+		3	3
-		16	16
Total	0	19	19

14 days later			
Initial	+	-	Total
+		3	3
-		16	16
Total	0	19	19

Fig. 6' (Continued)

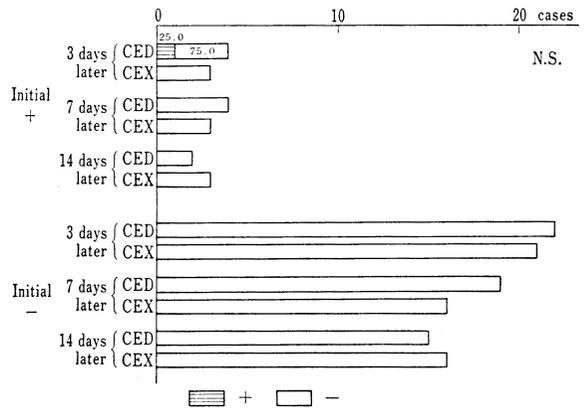


Fig. 7 Degree of improvement of dyspnoea

CED				
3 days later	+	-	Total	
Initial				
+	3	1	4	
-		15	15	
Total	3	16	19	

7 days later				
Initial	+	-	Total	
+	1	1	2	
-		8	8	
Total	1	9	10	

14 days later				
Initial	+	-	Total	
+		2	2	
-		15	15	
Total	0	17	17	

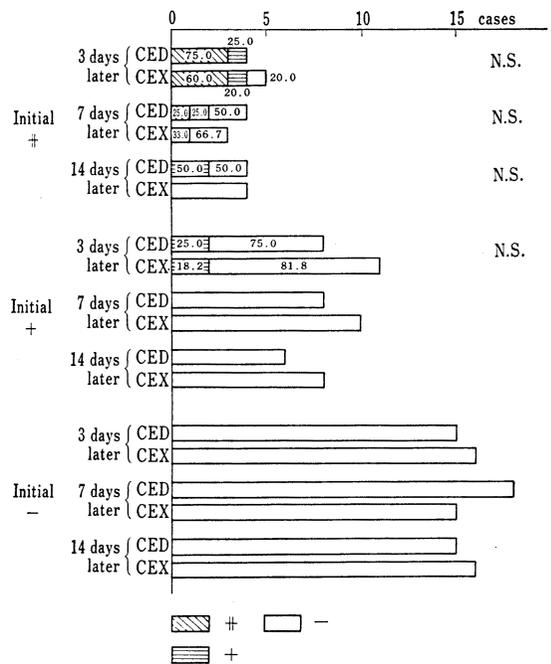
  

CEX				
3 days later	+	-	Total	
Initial				
+	3	1	4	
-		2	2	
Total	3	3	6	

7 days later				
Initial	+	-	Total	
+		1	1	
-		10	10	
Total	0	11	11	

14 days later				
Initial	+	-	Total	
+		4	4	
-		16	16	
Total	0	20	20	

Fig. 7' (Continued)



(Figures in the graph indicate percentage.)

Fig. 8 Degree of improvement of chest pain

CED			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	7	7	14
-	1	14	15
Total	8	21	29

7 days later			
Initial	+	-	Total
+	3	12	15
-		16	16
Total	3	28	31

14 days later			
Initial	+	-	Total
+		11	11
-		13	13
Total	0	24	24

CED			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	9	7	16
-		16	16
Total	9	23	32

7 days later			
Initial	+	-	Total
+	5	10	15
-		16	16
Total	5	26	31

14 days later			
Initial	+	-	Total
+		14	14
-		15	15
Total	0	29	29

Fig. 8' (Continued)

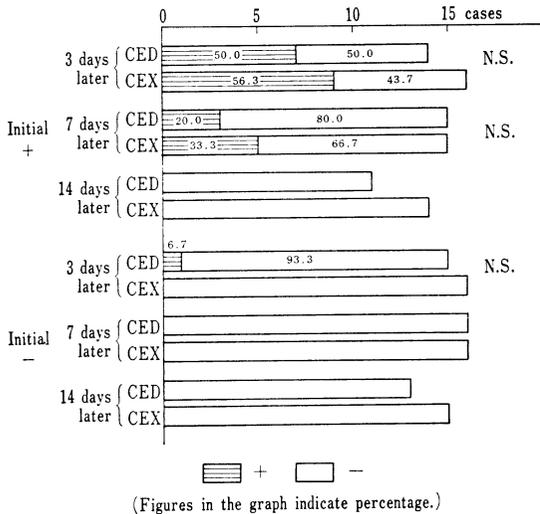


Fig. 9 Degree of improvement of râles

CED				
3 days later	#	+	-	Total
Initial				
#	5	1	1	7
+		14	3	17
-		1	4	5
Total	5	16	8	29

7 days later				
Initial	#	+	-	Total
#	2	3	3	8
+		2	13	15
-		1	4	5
Total	2	7	20	29

14 days later				
Initial	#	+	-	Total
#	1	2	5	8
+		4	8	12
-		1	4	5
Total	1	7	17	25

CED				
3 days later	#	+	-	Total
Initial				
#	5	2	1	8
+		1	10	11
-		9	9	18
Total	5	12	16	31

7 days later				
Initial	#	+	-	Total
#	2	4	2	8
+		4	12	16
-			7	7
Total	2	8	21	31

14 days later				
Initial	#	+	-	Total
#		2	5	7
+		3	10	13
-			9	9
Total	0	5	24	29

Fig. 9' (Continued)

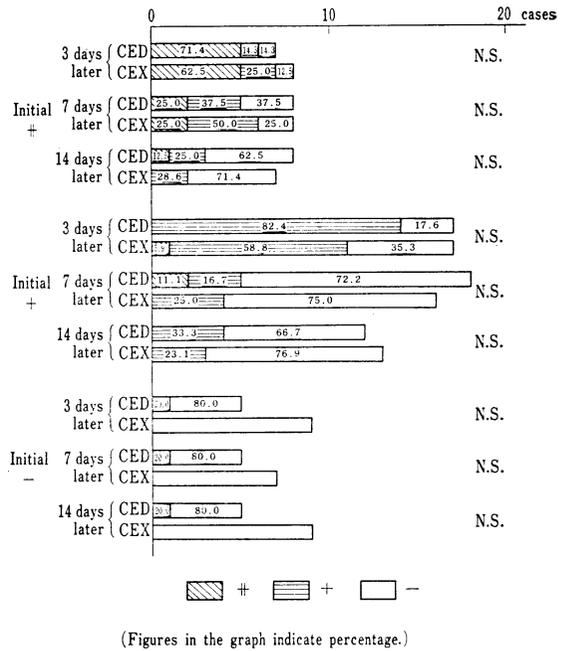


Fig. 10 Degree of improvement of cyanosis

CED			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	3	2	5
-		23	23
Total	3	25	28

7 days later			
Initial	+	-	Total
+	2	3	5
-		25	25
Total	2	28	30

14 days later			
Initial	+	-	Total
+	1	3	4
-		21	21
Total	1	24	25

CED			
3 days later	+	-	Total
Initial			
+	2	3	5
-		28	28
Total	2	31	33

7 days later			
Initial	+	-	Total
+		5	5
-		25	25
Total	0	30	30

14 days later			
Initial	+	-	Total
+		3	3
-		25	25
Total	0	28	28

Fig. 10' (Continued)

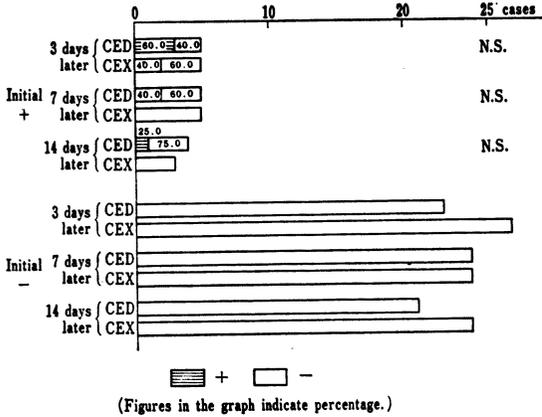


Fig. 11 Degree of improvement of dehydration

CED				7 days later				14 days later			
Initial	+	-	Total	Initial	+	-	Total	Initial	+	-	Total
+	2	2	4	+	3	3	6	+	3	3	6
-	26	26	52	-	1	26	27	-	21	21	42
Total	0	28	28	Total	1	29	30	Total	0	24	24

CEX				7 days later				14 days later			
Initial	+	-	Total	Initial	+	-	Total	Initial	+	-	Total
+	5	3	8	+	6	6	12	+	5	5	10
-	23	23	46	-	24	24	48	-	22	22	44
Total	5	26	31	Total	0	30	30	Total	0	27	27

Fig. 11' (Continued)

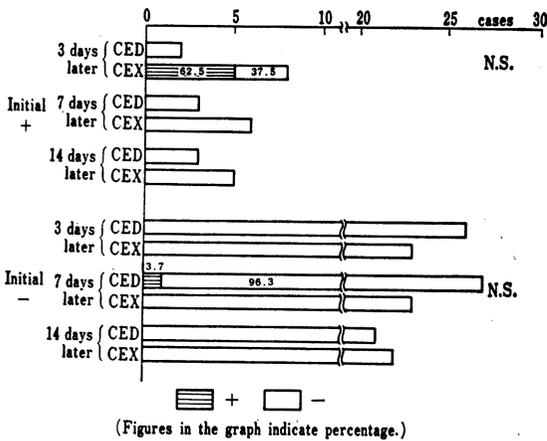


Fig. 12 Degree of improvement of PaO<sub>2</sub>

CED						7 days later						14 days later											
Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total
Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total
0	3	0	1	4	0	0	8	0	1	2	3	0	0	6	0	0	2	2	0	0	0	4	
Total	0	3	0	1	4	0	8	Total	0	1	3	2	6	0	6	Total	0	0	2	2	4	0	24

CEX						7 days later						14 days later											
Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total
Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total	Initial	40>mmHg	40≤, 60>	40≤, 60≤	60>, 80>	60≤, 80≤	80≤	Total
0	1	1	3	5	0	0	10	0	1	1	1	3	0	5	0	0	5	2	4	1	1	0	16
Total	0	1	1	3	5	0	10	Total	0	2	1	2	5	0	16	Total	0	0	5	2	7	0	16

Fig. 12' (Continued)

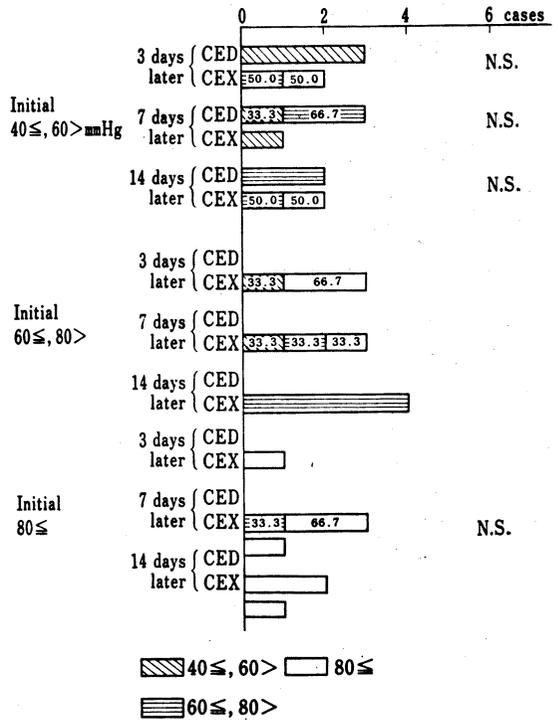


Fig. 13 Degree of improvement of WBC counts

CED						7 days later						14 days later								
Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total
Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total
0	2	1	4	7	0	14	0	4	3	7	0	14	0	1	6	7	0	0	17	
Total	15	0	4	11	30	60	Total	6	1	9	15	31	60	6	0	1	24	31	60	

CEX						7 days later						14 days later								
Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total
Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total	Initial	20,000~	12,000~19,900	8,000~11,900	~7,900	~7,900	Total
0	1	1	1	1	0	4	0	4	2	3	9	0	1	1	2	2	4	9	0	
Total	15	2	5	14	36	72	Total	13	0	4	20	37	72	Total	9	2	2	24	37	

どのような改善を示すかを、両薬剤間で比較した成績を Fig. 2~15 および Table 10 に示す。いずれの項目についてみても、治療前と3日後、7日後および14日後の各比較において、両薬剤間で改善度に有意差は認められなかった。

b) 主治医による効果判定の解析に採用した全症例についての成績

i) 背景因子に関する検討

患者の性別、年齢別構成

対象患者の性別、年齢別構成は Table 11 に示したとおりで、両薬剤間に有意差は認められない。

ii) 主治医による診断名

主治医により下された診断名の内訳は、Table 12 に示したとおりである。

iii) 外来、入院の別

対象とした115例中17例(CED 8例, CEX 9例)が、Table 13のとおり外来通院患者である。両薬剤間に有意差は認められない。

iv) 基礎疾患・合併症、前投薬、既往歴

基礎疾患・合併症、今回の治療前における化学療法剤投与ならびに関連する既往歴の有無も Table 14 のとお

り、両薬剤間に有意差は認められない。

v) 初診時症状

薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰悪臭、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、末梢白血球数、赤沈値、CRP および胸部レ線所見(小委員会における採点)は Table 15 および 16 に示すとおりで、いずれの項目においても、両薬剤間に有意差は認められない。

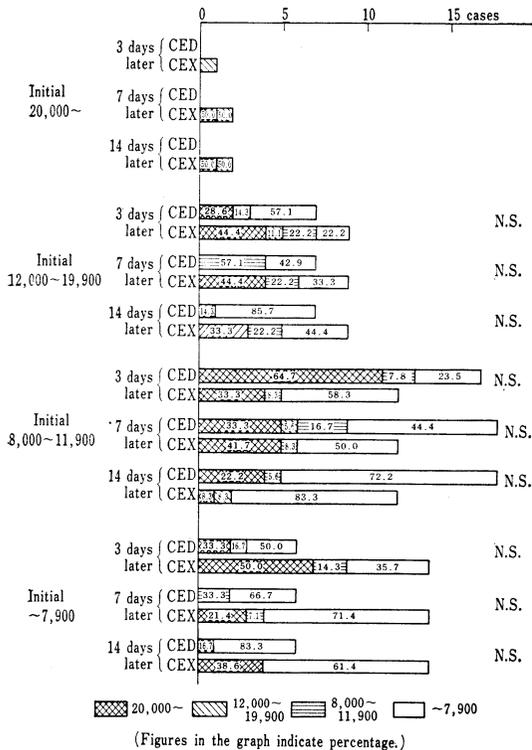
vi) 起炎菌

対象患者から分離された起炎菌とその CED および CEX に対する感受性は Table 17 に示すとおりで、両

Fig. 14 Degree of improvement of ESR

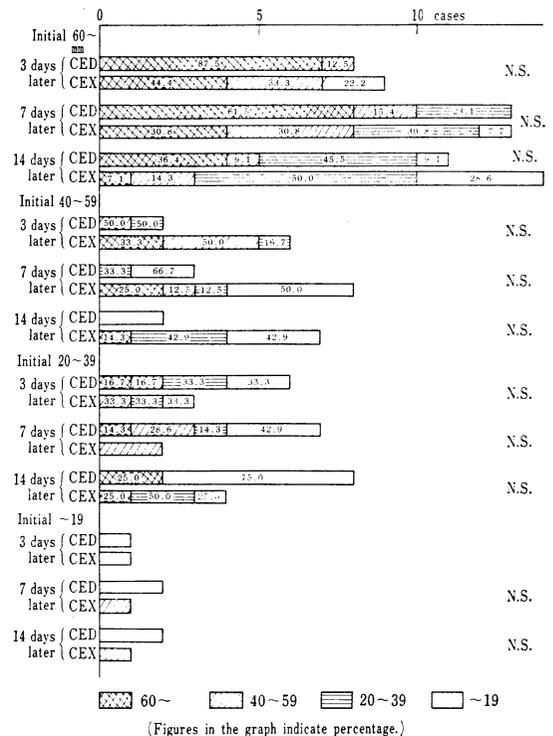
CED						CEX					
Initial	3 days later	7 days later	14 days later	Total	Initial	3 days later	7 days later	14 days later	Total		
60~mm	7	1	1	8	60~mm	8	2	3	13		
40~59	1	1	1	2	40~59	1	2	3	7		
20~39	1	1	2	6	20~39	1	2	2	7		
~19	1	1	1	4	~19	1	1	1	4		
Total	8	3	3	17	Total	9	4	5	24		

Fig. 13' (Continued)



(Figures in the graph indicate percentage.)

Fig. 14' (Continued)



(Figures in the graph indicate percentage.)

薬剤間に有意差は認められない。

2) 投薬期間

本比較試験に際して、当初の計画どおり 14 日間の投薬が実施された症例は、CED 投与 56 例中 45 例、CEX 投与 59 例中 46 例であり、投薬期間の短かかった症例が Table 18 のとおり、CED 投与群で 11 例、CEX 投与群で 13 例認められた。しかし、両薬剤間に有意差は認められない。

3) 効果判定

主治医によりおこなわれた効果判定結果は Fig. 16 に示すとおりで、全症例についてみると、CED 投与 57

例中効果判定不明の 5 例を除いた 52 例の成績は、著効 9 例 (17.3%)、有効 35 例 (67.3%)、やや有効 1 例 (1.9%)、無効 5 例 (9.6%)、悪化 2 例 (3.8%) であり、CEX 投与 59 例中効果判定不明の 4 例を除いた 55 例では、著効 11 例 (20%)、有効 35 例 (63.6%)、やや有効 3 例 (5.5%)、無効 5 例 (9.1%)、悪化 1 例 (1.8%) である。

主治医が肺炎と診断を下した 100 例についての効果判定成績は、CED 投与 48 例中効果判定不明の 4 例を除いた 44 例では、著効 9 例 (20.5%)、有効 28 例 (63.6%)、やや有効 1 例 (2.3%)、無効 4 例 (9.1%)、悪化

Fig. 15 Degree of improvement of CRP

CED					CED					CED				
3 days later					7 days later					14 days later				
Initial	##	±	-	Total	Initial	##	±	-	Total	Initial	##	±	-	Total
##	1			1	##	1	8		9	##	1	1	4	6
±		1		1	±		10	2	12	±		7	8	15
-					-					-				
Total	1	1		2	Total	1	18	2	21	Total	1	8	12	21

CEX					CEX					CEX				
3 days later					7 days later					14 days later				
Initial	##	±	-	Total	Initial	##	±	-	Total	Initial	##	±	-	Total
##		2		2	##	1	8	1	10	##		10	4	14
±		3		3	±		7	2	9	±		2	7	9
-			1	1	-		2	1	3	-			2	2
Total		5	1	6	Total	1	17	4	22	Total	0	12	13	25

Table 10 Degree of improvement of X-ray findings

CED												
3 days later												
Initial	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Total
10												
9												
8												
7					1							1
6						1						1
5				1	1	2					1	5
4							1	3				4
3							1	1	1			3
2								1	1	1		3
1										1		1
0												
Total				1	1	2	4	4	2	3	1	18

Fig. 15' (Continued)

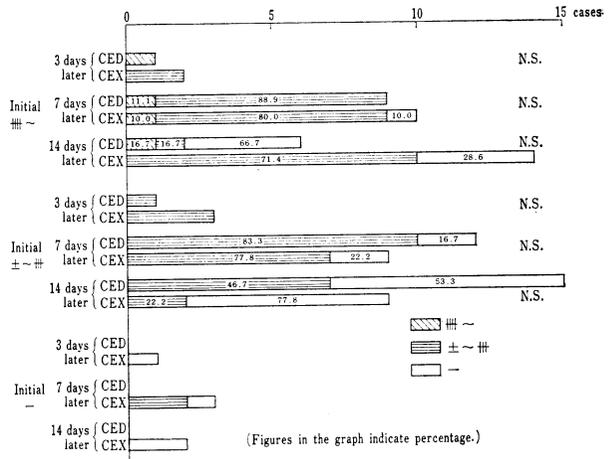


Table 10 (Continued 1)

CED												
7 days later												
Initial	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Total
10												
9												
8							1					1
7					1			1				2
6						1						1
5							1	1	1	1	1	5
4							1	3	1	1		6
3								1	1	2	2	6
2									1	1		2
1											1	1
0												
Total				1	2	2	1	6	4	5	3	24

Table 10 (Continued 2)

CED	14 days later										Total	
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
Initial												
10												
9			1									1
8								1				1
7							1			1		2
6							1					1
5							1		3		1	5
4						1		1	1	3		6
3										3	2	5
2									1	2	2	5
1										1	1	2
0												
Total			1			1	3	2	5	9	7	28

Table 10 (Continued 4)

CEX	7 days later										Total	
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
Initial												
10												
9									1			1
8				1	1							2
7					1		1					2
6							1	1	1			3
5								2	1	1		4
4								1		1	1	3
3									1		2	2
2									1	1	2	2
1											1	1
0												
Total				1	2		2	7	3	4	6	3

Table 10 (Continued 3)

CEX	3 days later										Total	
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
Initial												
10												
9					1							1
8	1		1									2
7				1								1
6						1	1					2
5						2		1				3
4			1						1	1		3
3										2		2
2									1	4		5
1										1		1
0												
Total	1		2	1	1	3	1	1	2	7	1	20

Table 10 (Continued 5)

CEX	14 days later										Total	
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
Initial												
10												
9									1			1
8					1							1
7							1					1
6							1					1
5								1	1	2		4
4											2	2
3										2	1	3
2										2	3	5
1										1	1	2
0												
Total					1		2	1	2	2	7	7

Table 11 Distribution by age groups and sex  
(Cases adopted by committee members)

Drug	Age		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~	Total
	Sex											
CED	M		3	5	3	4	6	4	3	0	0	28
	F		0	3	3	2	4	7	4	4	1	28
	Total		3	8	6	6	10	11	7	4	1	56
CEX	M		0	3	3	6	4	10	3	1	0	30
	F		0	2	0	3	9	8	3	1	2	28
	Total		0	5	3	9	13	18	6	2	2	58

Table 12 Diagnosis classified by doctors in charge

Diagnosis	Drug	CED	CEX
Pneumonia		49※	52
Mycoplasma pneumonia		3	2
Pneumonia (questionable)		0	1
Acute bronchiolitis		1	0
Bronchiectasis with infection		2	0
Lung abscess		2	3
Lung cancer with infection		1	0
Pulmonary tuberculosis		0	1
Total		58	59

※One case dropped out.

2例(4.5%)であり、CEX投与52例中効果判定不明の3例を除いた49例では、著効11例(22.4%)、有効31例(63.3%)、やや有効3例(6.1%)、無効3例(6.1%)、悪化1例(2%)である。

肺炎以外の診断を下された16例についての効果判定成績は、CED投与9例中効果判定不明の1例を除いた8例では、有効7例(87.5%)、無効1例(12.5%)、CEX投与7例中効果判定不明の1例を除いた6例では、有効4例(66.7%)、無効2例(33.3%)である。

以上の全症例、肺炎と診断された症例、肺炎以外の診断を下された症例、いずれの群においても、両薬剤間に効果判定成績の有意差は認められない。

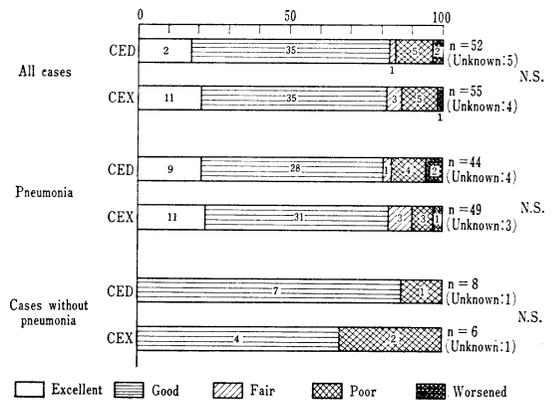
Table 13 Distribution of outpatients and inpatients (All cases)

Drug	Outpatients	Inpatients	Unknown	Total
CED	8	48	1	57
CEX	9	50	0	59
Statistical significance	N. S.			

Table 14 Backgrounds of patients (All cases)

Drug	No. of cases	Underlying disease and complications			Pretreatment with chemotherapeutic agents			Past history interfering with present		
		Yes	No	Unknown	Yes	No	Unknown	Yes	No	Unknown
CED	57	26	30	1	19	38	0	7	50	0
CEX	59	31	28	0	18	41	0	17	42	0
Statistical significance		N. S.			N. S.			N. S.		

Fig. 16 Comparison of clinical effectiveness judged by doctors in charge among two treatment groups (All cases)



B. 副作用

小委員会での副作用検討対象症例95例中、何らかの副作用の認められた症例は、CED投与48例中7例(14.6%)、うち投与中止例1例(2.1%)、CEX投与47例中5例(10.6%)、うち投与中止例2例(4.3%)であり、両薬剤間の副作用出現頻度に有意差は認められない。主治医による効果判定を採用した116例においても副作用発生数は同一であり、その結果、副作用出現率はCEDで12.3%(投与中止例は1.8%)、CEXで8.5%(投与中止例は3.4%)となり、これまた両薬剤間に有意差を認めない。

認められた副作用の内訳は、Table 19のとおりである。

IV 総括ならびに考按

抗菌力、吸収排泄の両面でCEXときわめて類似のCEDが、実際の臨床使用に際してCEXと同等の治療効果を挙げうるか、また副作用の面で、両薬剤間に差異が認められないか否かを検討する目的で、全国15施設において肺炎を対象疾患とし、double blind法により比較試験を実施した。

Table 15 Comparison of initial symptoms and signs among the two treatment groups (All cases)

Parameter Degree No. of cases	Body temperature			Cough			Volume of sputum (ml)				Property of sputum					
	39° ~ 38°	37° ~ 37°	> 37°	Un-known	+	-	Un-known	50 ~ 40	~49	0 ~ 9	0	Un-known	P	PM	M	Un-known
Drug	9	10	15	18	5	25	21	6	14	12	3	22	16	16	8	19
CEX	13	15	15	12	4	37	13	1	5	17	6	17	16	15	5	23
Statistical significance	N. S.															

Parameter Degree No. of cases	Odour of sputum			Dyspnoea			Chest pain			Râles			Cyanosis			
	+	-	Un-known	+	-	Un-known	+	-	Un-known	+	-	Un-known	+	-	Un-known	
Drug	6	34	17	5	10	36	6	19	33	5	12	27	13	5	6	46
CEX	4	36	19	6	16	34	3	23	31	5	9	27	21	2	5	51
Statistical significance	N. S.															

Parameter Degree No. of cases	Dehydration			PaO <sub>2</sub> (mmHg)			WBC			ESR (mm/hr)						
	+	-	Un-known	40 ~ 39	60 ~ 59	80 ~ 79	Un-known	20,000 ~ 19,900	12,000 ~ 11,900	8,000 ~ 7,900	Un-known	40 ~ 39	20 ~ 19	Un-known		
Drug	3	47	7	0	6	4	42	0	8	27	20	2	25	8	13	5
CEX	11	45	3	0	4	9	3	43	3	11	18	27	0	28	13	12
Statistical significance	N. S.															

Parameter Degree No. of cases	CRP		
	## ~	± ~ #	Un-known
Drug	15	29	4
CEX	16	28	4
Statistical significance	N. S.		

抗菌性薬剤の効果は、あくまで感染症に投与した場合に発揮しうるものであり、投与対象疾患が感染症以外の場合には無効に終ることは当然である。また、抗菌性薬剤の効果は、起炎菌の種類、宿主の条件によってももちろん左右されるが、感染症の種類によっても大きな差を

示すことも周知の事実である。従がって、本比較試験の小委員会においては、CED および CEX の肺炎に対する治療効果の比較をできるだけ厳密におこなうことを目的として、治療効果の解析の対象としては肺炎だけに限定することとした。すなわち、肺炎との診断の下に本比較試験による治療を実施した症例であっても、経過を追って観察した胸部レ線像やその他の症状、所見、あるいは抗生剤以外の薬剤投与による症状の変化などから、明らかに肺炎以外の疾患と考えられる症例は解析から除外することとした。また、副作用の検討に際しても、2週間の薬剤投与に伴う副作用の出現頻度をみようとすれば、副作用以外の理由で投薬を

Table 16 Comparison of initial X-ray findings among two treatment groups (All cases)

Drug	Degree											Un-known	Total
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0		
CED	2	1	1	5	2	6	8	10	8	5	2	7	57
CEX	1	1	3	2	5	5	10	11	12	3	0	6	59
Statistical significance	N. S.												

Table 17 Comparison of causative bacteria and their sensitivity among two treatment groups (All cases)

Causative bacteria	Sensitivity Drug	—	+	+	+	Un-known	Total	Statistical significance
		—	+	+	+			
<i>Staphylococcus</i>	CED	0	0	1	2	4	7	N. S.
	CEX	0	0	0	2	2	4	
<i>Streptococcus</i>	CED	0	0	0	0	0	0	
	CEX	0	0	0	0	0	0	
<i>Diplococcus</i>	CED	0	0	1	2	2	5	N. S.
	CEX	0	0	2	5	4	11	
<i>Klebsiella</i>	CED	0	0	0	0	0	0	
	CEX	0	1	1	0	1	3	
Gram negative	CED	1	0	0	0	0	1	
	CEX	0	0	1	0	0	1	
<i>H. influenzae</i>	CED	0	0	0	0	2	2	N. S.
	CEX	0	0	0	1	1	2	
Total	CED	1	0	2	4	8	15	N. S.
	CEX	0	1	4	6	8	19	
Unknown	CED	42						
	CEX	40						

Table 18 Duration of treatment (All cases)

Drug	Duration				Un-known	Total
	~ 7 days	8~13days	14days			
CED	6	5	45	1	57	
CEX	6	7	46	0	59	
Statistical significance	N. S.					

中断した症例において、もしもその症例に予定どおり2週間薬剤投与を続けた場合、副作用が出現する可能性を否定することは不可能であり、もしその症例を副作用なしとした場合、被検薬剤2週間投与時の副作用の出現率の検討に際して、事実を誤認する可能性があるため、被検薬剤にとっては過酷な処理になりかねない

Table 19 Side effects

Side effects		Cases adopted committee members			
		CEX		CEX	
No. of cases		48		47	
Cases without side effect		41	85.4%	42	89.4%
Cases with side effect		7	14.6	5	10.6
Side effects	Elevation of GOT·GPT	2	4.2	2	4.3
	Eruption	2 (Discontinued 1)	4.2	1 (Discontinued 1)	2.1
	Anorexia	0		2 (Discontinued 1)	4.3
	Diarrhoea · Vomiting	1	2.1	0	
	Nausea · Vomiting	1	2.1	0	
	Nausea · Precordial pain	1	2.1	0	

All cases			
CED		CEX	
57		59	
50	87.7%	54	91.5%
7	12.3	5	8.5
2	3.5	2	3.4
2 (Discontinued 1)	3.5	1 (Discontinued 1)	1.7
0		2 (Discontinued 1)	3.4
1	1.8	0	
1	1.8	0	
1	1.8	0	

いが、計画どおり2週間の投薬を副作用以外の理由で中断した症例は、副作用検討の対象から除外することとした。なお、副作用のために投薬を中断した症例は副作用出現症例に加えたことはいうまでもない。

いっぽう、実際の臨床例においては、厳密な鑑別診断をおこない、肺炎との確定診断を下してから化学療法を開始するだけの余裕がなく、肺炎の疑いがあれば、直ちに抗菌性薬剤を投与する必要がある場合も少なからず存在することも否定しえない事実である。このような場合、抗菌性薬剤の投与対象になりえない感染症以外の疾患であれば、投与した薬剤の効果は当然認められないことになるであろうし、逆に肺炎に比べて、より軽症な自然治癒の可能性の高い感染症であった場合は、投与した抗菌性薬剤は、きわめてすぐれた効果を収めたように誤認される可能性も存在することになる。したがって、抗菌性薬剤の薬効を検討する場合に、異質の疾患を包含した症例のすべてを対象にすることは、感染症に対する化学療法の原則からいって、かなり誤った対象の選択とい

わねばならない。しかし、実際に肺炎が疑われて本検討薬剤が投与された場合の治療効果をみておくことも、コントローラーの意見のとおり、いちおうの意義は認められるので、本比較試験においては、薬剤投与のおこなわれた、すべての症例についての解析も同時に実施した。また同様に、副作用についても、実際にいろいろな条件の下で使用される場合の副作用出現頻度をみよとの目的で、あえて対象に制限を加えず、全症例についての副作用の検討も実施した。

小委員会で治療効果の検討に採用した68例中、マイコプラズマCF抗体価の上昇によりマイコプラズマ肺炎と考えられる症例が3例(CED 2例, CEX 1例)存在した。このマイコプラズマ肺炎の全肺炎に対する割合は、本比較試験から、1年早く実施したAmoxycillinとAmpicillinの比較試験<sup>9)</sup>の対象症例に比較してかなり低率である。また、寒冷凝集反応の上昇から、果して細菌性肺炎か否かが疑われた症例が2例(CED, CEX それぞれ1例)存在した。CEDおよびCEXの抗菌スペクトラムからいえば、これらの非細菌性肺炎も検討対象から除外すべきであるとも考えられる。しかし、今回の検討において、マイコプラズマCF抗体価および寒冷凝集反応が、すべての症例について、経過を追って検査されていないために、非細菌性肺炎を完全に除外することが不可能であり、またいっぽう、マイコプラズマ肺炎あるいはウイルス肺炎においても、一般細菌の混合感染が存在し、それに対してCEDあるいはCEXが効果を発揮した可能性も否定しえないので、いちおうすべての肺炎についての効果を比較するとともに、異型肺炎と考えられる症例を除いたいわゆる細菌性肺炎についても別個に薬効の比較を実施し、各症状、所見の改善度については、対象全症例を一括して検討した。

臨床効果の判定に際して、一定の効果判定基準を設置

して、その基準に基づいて臨床効果の判定をすることが科学的な手段ではあるが、科学的な根拠により作成された理想的な効果判定基準の得られない現在、経験豊かな医師が、各種の症状、所見、検査成績の治療に伴う推移ならびに患者の背景因子を考慮に入れて効果判定をおこない、しかも複数の医師の意見が一致した場合には、その効果判定はいちおう客観性のあるものと仮定し、前回の肺炎を対象とした比較試験<sup>9)</sup>におけるほぼ同一のメンバーから成る小委員会を設置して効果判定を実施した。いっぽうにおいて、このように客観性があると考えられる臨床効果判定と、判定された各症例のもつ症状、所見の改善の程度を、できるだけ多数の症例について対比すれば、将来より正しい効果判定基準を作成しようものと考え、今回もあえて効果判定基準は設置しなかった。

また、症状、所見、検査成績の治療による改善の程度を検討する場合、治療開始前の成績に対して、治療開始後のどのような時期の成績を比較するべきであるかは、きわめて重要な問題であり、とうぜん個々の症状により、治療に伴う改善の速さは異なるものであるので、各項目ごとに比較の間隔を変えることが理想と考えられる。また、個々の症状の改善度も、どの程度の症状からどの程度の症状まで改善した場合に一定度の改善をしたとみるかは、治療開始前の症状の程度いかんにより、別個に考慮を払う必要のあることは当然である。したがって、今回は、いちおう各検討項目について、治療前の症状の程度により症例を分け、それらの症状が治療開始3日後、7日後および14日後にどのように改善するかについて、両薬剤間で比較検討した。

小委員会で治療効果の解析の対象とした肺炎68例(CED 31例, CEX 37例)について、患者の背景因子を比較検討した結果、CEX投与群に高令者が多く、5%の有意水準で有意差が認められた。また、初診時の症状は両薬剤間に有意差は認められず、初診時の症状を基にした重症度では、CEX群に軽症が、CED群に重症がそれぞれやや多数認められたが、有意差は認められなかった。

効果判定の成績では、68例全例においても、異型肺炎と考えられる症例を除外した63例においても、ともにCED投与群に著効例がやや多く、CEX投与群に無効ないし悪化例がやや多い成績であるが、いずれも有意差は認められなかった。

5%の有意水準において有意差は認められなかったにせよ、軽症例のやや多く認められたCEX投与群で無効ないし悪化がやや多く存在し、重症例のやや多く認められたCED投与群に著効がやや多く認められたが、これにはCED投与群に比して、CEX投与群に高年令者の多いこともその1因をなしているのではないかと考えら

れる。

各症状、所見の治療開始3日後、7日後および14日後の改善の程度を、初診時の症状の程度に分けて両薬剤間で比較したが、有意差は認められなかった。

次に、主治医による臨床効果判定の解析を、先にのべたようにコントローラーの意見に従がい、他の抗生剤の同時併用された1例を除いた116例(CED 57例, CEX 59例)について行なった結果、患者の背景因子の比較検討では、両薬剤間に有意差は認められなかった。また、この116例についての主治医による臨床効果判定の成績も両薬剤間に有意差が認められなかった。

最後に、副作用の発生頻度ならびにその内訳に関しても、両薬剤間に有意差は認められず、しかも両薬剤とも特に重篤な副作用は認められなかった。

以上、化学構造、抗菌力あるいは薬力学的性質のきわめて近似したCEDとCEXの2種の合成セファロsporin抗生剤についての肺炎を対象とした薬効比較試験において、化学療法の原理から当然のことながら、両薬剤間に臨床効果の有意差は認められなかった。

## V 結 論

肺炎117例に対して、CED 1日2gあるいはCEX 1日2gの投与をおこない、臨床効果、副作用について、両薬剤間の比較をdouble blind法により実施した結果、以下の結論をえた。

1. 肺炎に対するCED 1日2g, CEX 1日2gの臨床効果には有意差が認められない。
2. 肺炎の主要症状、主要検査成績の改善度においても、両薬剤間に有意差は認められない。
3. 副作用の出現頻度も両薬剤間に有意差が認められない。

(本論文の要旨は第21回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。)

## 文 献

- 1) 大槻雅子：セフラジンの抗菌力。第22回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1974
- 2) 松本文夫：セフラジンの吸収・排泄・代謝。第22回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1974
- 3) 塩田憲三, 三木文雄, 他：肺炎, 肺化膿症を対象としたAmoxycillinとAmpicillinの臨床効果比較試験成績。Chemotherapy 21: 1535~1563, 1973
- 4) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p. 104, Mc Graw-Hill, Kōgakusha
- 5) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p. 96, Mc Graw-Hill, Kōgakusha
- 6) 津田恭介, 野上寿編：医薬品開発基礎講座Ⅳ, 10薬効の判定と薬害, p. 83, 地人書館

COMPARATIVE TEST OF THE EFFECTIVENESS  
OF CEPHRADINE AND  
CEPHALEXIN ON PNEUMONIA BY DOUBLE BLIND METHOD

KENZO SHIOTA, FUMIO MIKI

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, Faculty of Medicine  
and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine  
and Related Hospitals

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO

The Third Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

OSAMU KITAMOTO, HIROYUKI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE, KENTARO WATANABE

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MASATAKA KATSU, SATYU SHIMADA, KENICHI GOMI

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU, OSAMU SEKINE, MAKOTO WATANABE

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine  
and Related Hospitals

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAO KASUGAI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School

YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

YUZO KAWAMORI, NATSUO NISHIZAWA

Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital

KOHEI HARA, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, TSUNEO TSUTSUMI

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA, KATSUMASA TOKUNAGA,

KAZUHIRO HAMADA and SHIGEHIRO IMAMURA

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine

For the purpose to compare the curative effect and side effect of cephradine (CED) with those of cephalixin (CEX), the comparative experiments have been carried out by means of a double blind method upon the patients of bacterial pneumonia in 14 institutions throughout the country. CED and CEX were administered orally for 2 weeks respectively at a daily dose of 2 g, and both subjective and objective symptoms were observed extremely in detail as well as various examinations were performed equally. The judgement of clinical effect was made by a physician in charge, and by a small committee composed of several physicians simultaneously. This committee read the chest X-ray films of all cases following a certain standard, and the judgement of severity and effect was

made on every case equally. Then the envelope of drug allotment table was opened, and the comparison was made on the homogeneity of back ground factors of patients as well as the severity for both groups of drug administration, and the curative effect and side effect were determined statistically.

Among 117 cases of drug administration (58 cases of CED and 59 cases of CEX), 1 case of CED-ABPC combination was excluded from the object. No significant difference was observed between two groups of drug administration on the composition of age and sex, no significant difference was noticed between two groups on each symptom before the treatment. The effect judged by physician in charge revealed : excellent 9 : 11 (CED : CEX applied to following), good 35 : 35, fair 1 : 3, poor 5 : 5, worsened 2 : 1 and undecided 5 : 4, showing thus no significant difference between two groups. Side effect demonstrated rise of GOT and GPT 2 : 2, eruption 2 : 1 and gastrointestinal disorders 3 : 2, recognizing thus no significant difference between two groups.

The small committee omitted 27 cases of CED and 22 cases of CEX to compare strictly the drug effect against pneumonia. As for the adopted 31 cases of CED and 37 cases of CEX, no significant difference was observed between two groups on a classification of sex, while on a composition of age, a significant difference was noticed as CEX group included more aged over 60 years. No significant difference was observed between two groups on each symptom before the treatment, and yet on the judgement of severity, severe cases were rather more in CED group while mild cases were rather more in CEX group, though this means no significant difference. The clinical effects obtained were excellent 4 : 2, good 21 : 27, fair 4 : 0, poor 2 : 7 and worsened 0 : 1. No significant difference was observed thus there, although rather many excellent cases were obtained in CED group while rather many poor cases in CEX group.

The degrees of improvement of each symptom and finding 3 days, 7 days and 14 days after the start of treatment, were compared between two drugs and no significant difference was observed there.