

二重盲検法による Cephadrine と Amoxicillin の
肺炎に対する薬効比較試験成績

塩田憲三・三木文雄・浅井俱和・川合植英・久保研二

大阪市立大学医学部第一内科

加藤康道・斎藤 玲・中山一朗・富沢磨須美

桜庭喬正・松井克彦・矢島 戔

北海道大学医学部第二内科および関係施設

長浜文雄・中林武仁・今 寛・南須原浩一・原田一紀・鈴木克男

国立札幌病院呼吸器科および協力施設

後藤由夫・豊田隆鎌・平井一郎・羅 吉釗・長橋悠次

弘前大学医学部第三内科

滝 島 仁・荒 井 澄 夫

東北大学医学部第一内科

今野 淳・井沢豊春・手島建夫・平野富男

東北大学抗酸菌病研究所内科

山作房之輔・武田 元・渡部 信・北原克之・有田忠司

新潟大学医学部第二内科およびその関係施設

関 根 理・薄 田 芳 丸・青 木 信 樹

信楽園病院内科

上田 泰・斎藤 篤・松本文夫・小林千鶴子

東京慈恵会医科大学第二内科

清 水 喜 八 郎

東京大学医学部第一内科

真下啓明・深谷一太・国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

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

島 田 馨

都立養育院付属病院内科

勝 正 孝

国立霞ヶ浦病院内科

藤 森 一 平・島 田 佐 伸

川崎市立川崎病院内科

山 本 俊 幸・北 浦 三 郎

名古屋市立大学医学部第一内科

後 藤 幸 夫・小 沼 賢

東海通信病院内科

大山 馨・金木美智子・松田正毅・清水竜作

富山県立中央病院内科

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修・右馬文彦・上田良弘

関西医科大学第一内科

河盛勇造・西沢夏生・河村正一

国立泉北病院内科およびその関連施設

辻本兵博・山口防人

星ヶ丘厚生年金病院内科

副島林造・田野吉彦

川崎医科大学内科

木村直躬

広島赤十字病院内科

栗村統・栗屋昌一

国立呉病院内科

沢江義郎

九州大学医学部第一内科

志摩清・徳永勝正・福田安嗣・浜田和裕・徳臣晴比古・大林武敬

賀来隆二・勝田和夫・金子定邦・下村建二・武内玄信・中原典彦

野津手晴男・弘 雍正

熊本大学医学部第一内科およびその関連施設

原耕平・那須勝・斎藤厚・中富昌夫・竹下潤一郎・岡 六四

与那城敏夫・池辺 璋・岩崎博円・野村邦雄

長崎大学医学部第二内科およびその関連病院

松本慶蔵・今岡 誠・宇塚良夫・野口行雄

長崎大学医学部熱帯医学研究所臨床部門

(昭和 51 年 6 月 18 日受付)

I. 緒 言

Cephadrine(以下 CED と略す)は Cephalexin(以下 CEX と略す)ときわめて類似したセファロスポリン系抗生物質であり、いっぽう Amoxicillin (以下 AMPC と略す)は Ampicillin(以下 ABPC と略す)とほぼ等しい抗菌力、抗菌スペクトラムを有するが、消化管からの吸収性ならびに殺菌作用が ABPC よりすぐれた半合成ペニシリンである。

われわれは、さきに肺炎を対象疾患として、CED は同一量の CEX と、AMPC はその倍量の ABPC と、それぞれ臨床効果の比較を行なった結果、両比較試験とも、それぞれ比較両薬剤間に臨床効果ならびに副作用の両面において、有意の差は認められないことを報告した^{1,2)}。

今回、再び肺炎を対象疾患として、これらさきに実施した比較試験と全く同一の基準による症状の把握ならびに効果判定により、CED と AMPC の治療効果および副作用の double blind 法による比較を、Table 1 に示した 28 施設において、昭和 50 年 9 月から昭和 51 年 1 月にわたって実施したので、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とした。

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 2 g

対照薬剤 AMPC 1 日 2 g

CED は 250 mg、AMPC は 125 mg をそれぞれ 1 カプセル中に含有させ、その各々の 14 日分 (112 カプセル) を 1 症例分として包装し、408 症例分について、あらかじめ下記コントローラーにより、両薬剤の無作為割付けと、それにもとづく薬剤への組番の記載を受け、与えられた薬剤番号順に患者に投与することとした。

なお、両薬剤の割付けは、4 症例分を 1 組として、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 清水直容教授にお願いし、CED と AMPC の識別不能性、無作為割付 Key code の保管ならびに開

Table 1 Collaborated Clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, Faculty of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital and Related Hospitals
The Third Department of Internal Medicine, Hiro-saki University, Faculty of Medicine
The First Department of Internal Medicine, To-hoku University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University
The Second Department of Internal Medicine, Nii-gata University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hos-pital
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Facu-ity of Medicine, University of Tokyo
Department of Internal Medicine, Instiute of Medi-cal Science University of Tokyo
Department of Internal Medicine, Kyorin Univer-sity, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropoli-tan Geriatric Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital
Department of Internal Medicine, Tokai Teishin Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Toyama Prefec-tural Central Hospital
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School
Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Wel-fare Pension Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical College
Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
The First Department of Internal Medicine, Kuma-moto University, School of Medicine and Related Hospitals
The Second Department of Internal Medicine, Naga-saki University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Institute for Trop-ical Medicine, Nagasaki University

封, 調査表からの主治医による効果・有用性判定記載部分の切り取りとその保管, 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依頼した。

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, 嚥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, もし投与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, これら投与中止の決定は, 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), 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, 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)の区分をした。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を(+), 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 AMPC と ABPC の比較試験¹⁾ならびに CED と CEX の比較試験²⁾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、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、血中クレアチニン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、同時に動脈血ガス(PaO_2 , PaCO_2 , pH)、血中尿素窒素の検査ならびに薬剤投与開始3日後の胸部レ線像、動脈血ガス、白血球数、赤沈の検査も、可能な限り実施することとした。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 AMPC (AMPC の感受性ディスクが市販されていなかったため、ABPC の感受性ディスクを使用した)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、7施設からなる小委員会(構成委員:斎藤玲, 真下啓明, 深谷一太, 斎藤 篤, 中川圭一, 渡辺健太郎, 勝正孝, 島田佐伸, 松本慶蔵, 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、AMPC と ABPC の比較試験¹⁾ならびに CED と CEX の比較試験²⁾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、そのまま集計して薬効比較の解析に用いた。

ii) 小委員会による判定

各症例の調査表を1カ所に集め、調査表から主治医による効果判定、有用性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、無効の4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 AMPC と ABPC の比較試験¹⁾ならびに CED と CEX の比較試験²⁾の際と同一基準で実施した。

iii) 点数による判定

上記主治医ならびに小委員会による判定と平行して、すでに報告した肺炎の点数による重症度判定ならびに治療効果判定法³⁾に基づいて、胸部レ線所見点数、体温、咳嗽、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈値、CRP の12項目を基として重症度を点数により判定し、いっぽう、胸部レ線所見点数、体温、CRP、白血球数、赤沈の5項目ならびにそれらに胸痛を加えた6項目の治療に伴う改善パターンを基として、点数による治療効果判定を行なった。

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、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、白血球数は20,000以上、19,900~12,000、11,900~8,000、8,000未満の4段階、赤沈値は60 mm以上、59~40 mm、39~20 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しえなかった。

9) 有用性判定

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用を勘案し、投与した薬剤の有用性を(1)有用性あり、(2)やや有用性あり、(3)有用性なし、の3段階に評価し

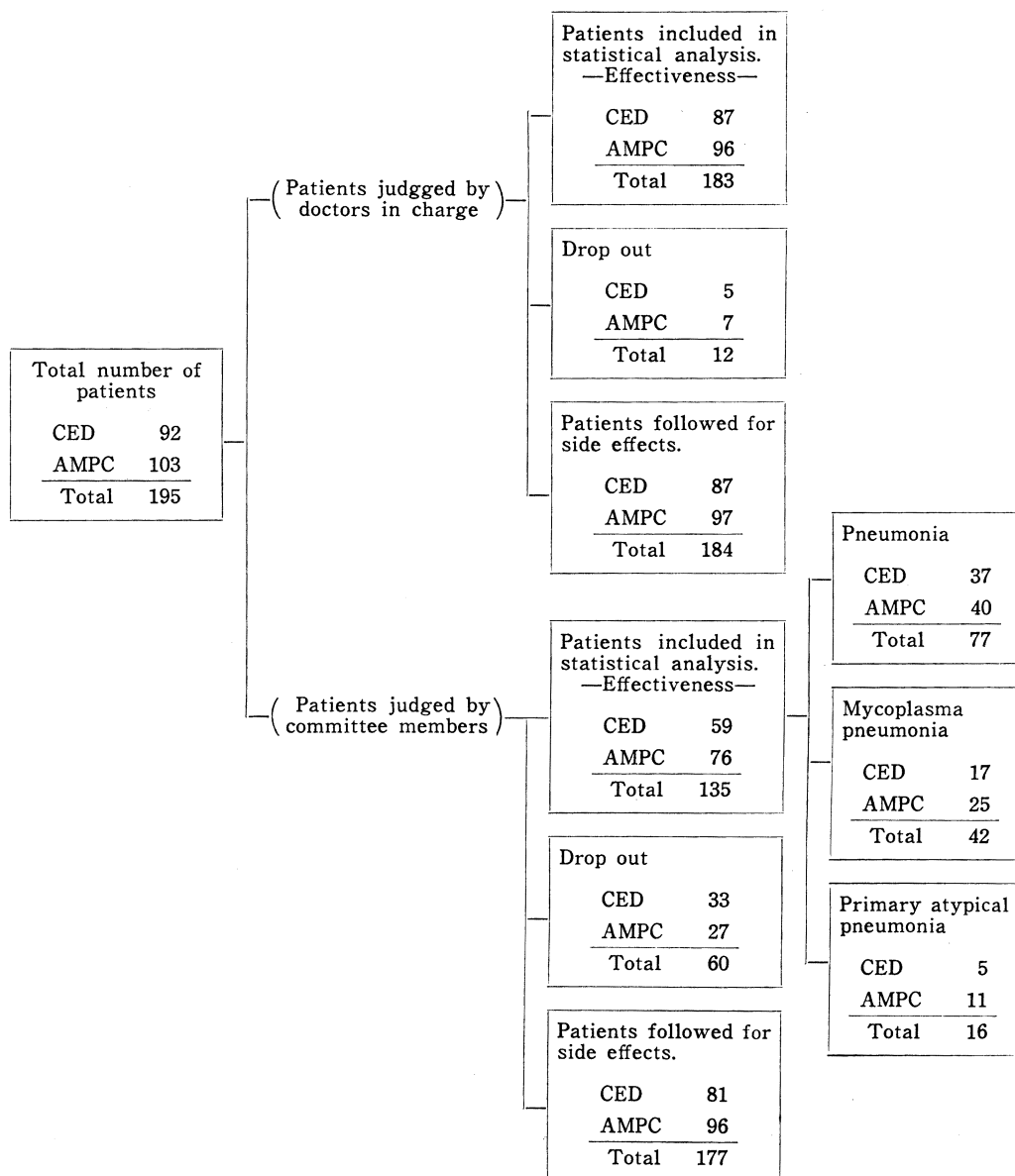
た。

10) Key code 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、およびコントローラーにより脱落とされた症例とその理由を了承した後に、コントローラーにより Key code が開封された。

11) データの解析処理

Table 2 Case distribution



Drug	Sex	Age	~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total
CED	Male		3	2	10	3	1	6	7	2	34
	Female		1	6	5	2	4	4	3	0	25
	Total		4	8	15	5	5	10	10	2	59
AMPC	Male		0	10	6	7	5	7	5	0	40
	Female		1	9	8	2	5	5	5	1	36
	Total		1	19	14	9	10	12	10	1	76
Statistical test			N. S. except age groups of male ($P < 0.05$)								

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もとづいて、CED 投与、AMPC 投与の2群間における患者の背景因子、重症度、改善度、臨床効果および副作用などの比較がコントローラーにより実施された。これらの比較は、MANN-WHITNEY のU検定⁴⁾、 χ^2 -検定⁵⁾、FISHER の直接確率計算法⁶⁾、あるいはt-検定により検定した。検定は5%の有意水準でおこなった。なお、患者の初診時の各症状、点数により判定した重症度ならびに点数による治療効果判定についての両薬剤投与2群間の比較は、コントローラーにより実施されなかったため、別個に解析を実施した。

III. 成 績

本比較試験に際して、CED あるいは AMPC の投与された全症例数は、Table 2 に示したとおり195例(CED 投与 92 例、AMPC 投与 103 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195例のうち、肺炎以外の疾患(気管支炎、気管支拡張症、肺癌、肺結核、肺膿瘍など)に投与された28例、本比較試験開始前すでに投与された他の抗菌性薬剤により、あるいは抗菌性薬剤の前投与は不明であるが、治療開始前すでに症状が軽快しつつあると判断された14例、他の抗菌性薬剤が併用された3例、規定された量の薬剤投与が行なわれなかった7例、胸部レ線撮影などの症状所見の観察、検査が十分に実施されず、効果判定が不能であった5例、副作用のためKey codeの開封された1例、本比較試験薬剤1回投与だけで、基礎疾患により死亡した1例、3日目以後受診せず、経過不明の1例計60例を除外した135例(CED 59 例、AMPC 76 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ならびに規定のスケジュールで薬剤投与が行なわれなかった症例、副作用以外の何らかの理由により薬剤投与を短時間で中止し、投与後の検査の実施されていない症例は脱落例としたが、副作用のため投与中止した症例は当然、副作用検討対象に加え、また肺炎以外の疾患に投与された症例も検討対象に含めた結果、177例(CED 81 例、AMPC 96 例)について副作用の検討を実施した。

主治医による効果判定ならびに有用性判定の解析に際しては、コントローラーの指示により、著明な投薬違反5例、結核菌検出または剖検により肺結核の存在が明白な5例、7日間で投与を中止した肺癌および気管支造影後の無気肺各1例を除いた183例(CED 87 例、AMPC 96 例)を対象とし、副作用の検討に際しては、上記脱落例中、副作用のために中止した1例を加えた184例(CED

87 例、AMPC 97 例)を対象とした。

以上の脱落症例の両薬剤間での比較はTable 3 に示したとおりである。

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 治療効果の比較検討

a 小委員会採用症例についての成績

1) 対象患者の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 4 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、年齢構成ではCED 投与群に70才以上の高齢者が、またAMPC には30才未満の若年者がやや多く、この傾向は男子においてより明かであり、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 5 に示したとおり、8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ある既往歴の有無もTable 6 およびTable 7 に示すとおりである。基礎疾患・合併症については、とくに肺炎の予後、経過に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、心不全、中枢神経障害、膠原病をgroup A とし、他の基礎疾患・合併症(group B)と区別して解析を行なったが、これらいずれについても両薬剤間に有意差は認められない。

iv) マイコプラズマCF抗体価上昇および寒冷凝集反応陽性症例

対象135例中Mycoplasma CF抗体価の上昇からマイコプラズマ肺炎(以下MP肺炎と略す)と診断された症例がTable 8 に示すとおり42例(31.1%)、またマイコプラズマCF抗体価の上昇は認められないが、寒冷凝集反応陽性を示し、非細菌性肺炎の疑われた症例が16例(11.9%)存在した。以下、本論文においては、寒冷凝集反応が陽性を示すが、マイコプラズマCF抗体価の上昇を示さない症例を、便宜上PAPと表現する。

これらMP肺炎およびPAPはAMPC投与群にとくに多数存在したが、有意差は認められなかった。

v) 初診時症状

薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、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 9 およびTable 10 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

Table 9 Backgrounds of patients (Total cases adopted by committee members)

Initial symptoms and signs

Drug	Number of cases	Body temperature				Cough			Volume of sputum (ml)				Property of sputum				
		39°~		38°~		37°~		37°~		37°~		37°~		P	M	O	Un-known
		39°~	38°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~	37°~				
CED	59	8	16	26	9	0	30	24	5	0	5	10	12	11	14	13	10
AMPC	76	14	21	24	17	0	43	29	2	2	0	14	32	9	33	19	10
Statistical test		N. S.				N. S.			N. S.				N. S.				

Drug	Number of cases	Dyspnoea				Chest pain		Râles				Cyanosis		Dehydration		
		+		-		+		+		+		+		+		
		+	-	Un-known	Un-known	+	-	Un-known	Un-known	+	-	Un-known	Un-known	+	-	Un-known
CED	59	4	13	40	2	22	35	2	18	23	17	1	5	2	56	1
AMPC	76	3	17	55	1	42	34	0	14	38	24	0	2	6	70	0
Statistical test		N. S.				N. S.		N. S.				N. S.		N. S.		

Drug	Number of cases	WBC				ESR (mm/hr)				CRP			
		20,000~		12,000~		60~		40~		±~		±~	
		20,000~	12,000~	8,000~	7,900~	60~	40~	39~	19~	Un-known	Un-known	Un-known	Un-known
CED	59	3	8	20	26	2	30	10	13	3	22	32	2
AMPC	76	1	18	25	32	0	39	12	11	11	3	32	8
Statistical test		N. S.				N. S.				N. S.			

られない。

投薬が14日間完了されなかったこれら22例についての投薬中止理由を Table 16 に示した。

Table 13 Backgrounds of patients (Pneumonia adopted by committee members)

Severity				
Drug	Severe	Moderate	Mild	Total
CED	3	14	20	37
AMPC	4	14	22	40
Statistical test	N. S.			

Table 14 Backgrounds of patients (Total cases adopted by committee members)

Causative bacteria			
Causative bacteria	Drug	CED	AMPC
<i>D. pneumoniae</i>		4	7
β - <i>Streptococcus</i>		1	2
<i>Staph. aureus</i>		1	1
<i>Staphylococcus</i>		1	2
<i>H. influenzae</i>		0	4
<i>Klebsiella</i>		1	3
<i>E. coli</i>		1	0
<i>D. pneumoniae</i> + <i>Staph. aureus</i>		0	1
Unknown		50	56
Total		59	76

Table 15 Backgrounds of patients (Total cases adopted by committee members)

Duration of treatment				
Duration Drug	~7 days	8~13 days	14 days	Total
CED	4	8	47	59
AMPC	7	3	66	76
Statistical test	N. S.			

Table 16 Cause of discontinuation (Total cases adopted by committee members)

Drug		CED	AMPC
Number of cases		59	76
Discontinued	Side effect	0	1
	No effect	5	4
	No visit to hospital	2	0
	Different diagnosis from scheduled	2	2
	Cured	3	3
	Total	12	10
Continued for 14 days		47	66

3) 臨床効果

i) 小委員会判定

小委員会での効果判定結果は Table 17, Fig. 2 に示したとおり、全症例 135 例については、CED 投与 59 例中著効 4 例 (6.8%), 有効 38 例 (64.4%), やや有効 4 例 (6.8%), 無効 13 例 (22.0%) であり、AMPC 投与 76 例中著効 5 例 (6.6%), 有効 50 例 (65.8%), やや有効 12 例 (15.8%), 無効 9 例 (11.8%) である。

MP 肺炎および PAP を除いた 77 例についての成績は CED 投与 37 例中著効 2 例 (5.4%), 有効 23 例 (62.2%), やや有効 3 例 (8.1%), 無効 9 例 (24.3%), AMPC 投与 40 例中著効 4 例 (10.0%), 有効 24 例 (60.0%), やや有効 6 例 (15.0%), 無効 6 例 (15.0%) である。

いっぽう、MP 肺炎 42 例についてみると、CED 投与 17 例中著効 2 例 (11.8%), 有効 13 例 (76.5%), やや有効 0, 無効 2 例 (11.8%), AMPC 投与 25 例中著効 0, 有効 18 例 (72.0%), やや有効 4 例 (16.0%), 無効 3 例 (12.0%) であり、また、PAP 16 例についてみると、CED 投与 5 例中著効 0, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 2 例, AMPC 投与 11 例中著効 1 例, 有効 8 例, やや

Table 17 Clinical effectiveness judged by committee members

All cases judged by committee members

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	4 (6.8)	38 (64.4)	4 (6.8)	13 (22.0)	59
AMPC	5 (6.6)	50 (65.8)	12 (15.8)	9 (11.8)	76

N. S.

Pneumonia (excluded mycoplasma pneumonia and PAP)

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	2 (5.4)	23 (62.2)	3 (8.1)	9 (24.3)	37
AMPC	4 (10.0)	24 (60.0)	6 (15.0)	6 (15.0)	40

N. S.

Mycoplasma pneumonia

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	2 (11.8)	13 (76.5)	0	2 (11.8)	17
AMPC	0	18 (72.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	25

PAP

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	5
AMPC	1 (9.1)	8 (72.7)	2 (18.2)	0	11

N. S.

Figures in parenthesis indicate percentage.

有効2例，無効0である。

以上のとおり，全症例を対象としても，MP 肺炎および PAP を除外した肺炎症例についてみても，また，MP 肺炎，PAP いずれについてみても，小委員会による効果判定結果は，両薬剤間に有意差が認められなかった。

つぎに，135 例の肺炎をその重症度別に両薬剤の効果を比較検討した結果，Table 18 のとおり重症例は CED

Fig. 2 Clinical effectiveness judged by committee members

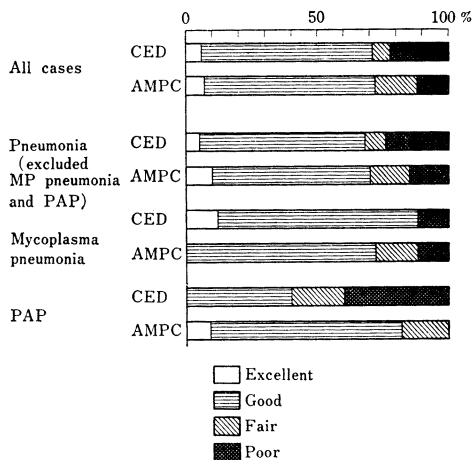


Table 18 Clinical effectiveness classified by severity (Total cases judged by committee members)

Severity : Severe

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	0	0	1	2	3
AMPC	2	2	1	0	5

N. S.

Severity : Moderate

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	2	20	0	3	25
AMPC	1	15	4	4	24

N. S.

Severity : Mild

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	2	18	8	3	31
AMPC	2	33	7	5	47

N. S.

投与3例，AMPC 投与5例と少数例ではあるが，CED 投与群に著効，有効を示した症例はなく，いっぽう，AMPC 投与5例中，著効，有効が各2例存在したが，有効率の上では両薬剤間に有意差が認められなかった。中等症および軽症例では，著効，有効，やや有効，無効を示した各症例数の分布ならびに有効率の両面で有意差は認められなかった。

また，基礎疾患，合併症の有無に分けて，臨床効果の比較を実施したが，Table 19 に示すとおり，各群とも両薬剤間に有意差は認められなかった。

ii) 点数判定

胸部レ線所見点数，体温，CRP，白血球数，赤沈の5項目およびそれらに胸痛を加えた6項目の薬剤投与後の改善パターンを基にして算出した治療効果点数の両薬剤

Table 19 Clinical effectiveness classified by underlying diseases (Total cases judged by committee members)

Underlying diseases : Group A+Group B

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	0	0	0	0	0
AMPC	0	3	0	0	3

N. S.

Underlying diseases : Group A

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	0	1	0	0	1
AMPC	0	1	0	0	1

N. S.

Underlying diseases : Group B

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	1	8	2	5	16
AMPC	1	7	4	1	13

N. S.

No underlying disease

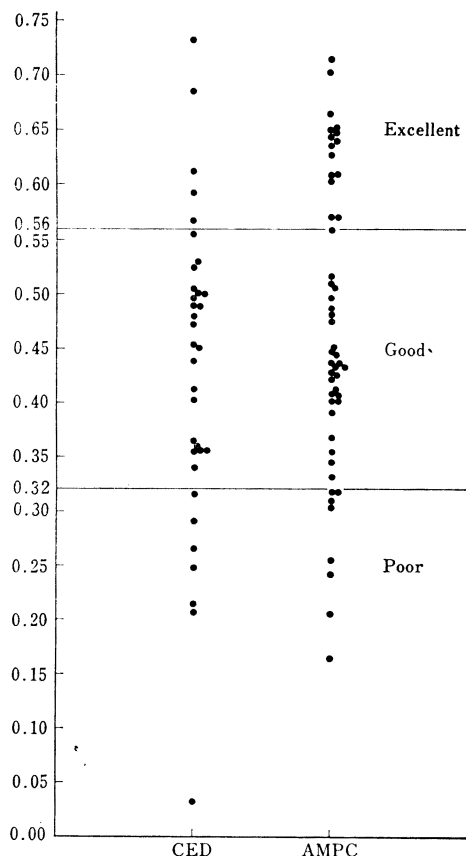
Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CED	3	29	2	8	42
AMPC	4	39	8	8	59

N. S.

Group A : Malignant tumor, Collagen disease, Congestive heart failure, Central nervous disturbance

Group B : Chronic airway disease, Diabetes mellitus, Cardiovascular disease, Renal disturbance, Hepatic disturbance, Hematological disturbance, Others

Fig. 3 Clinical effectiveness by numerical judgement (5 items)



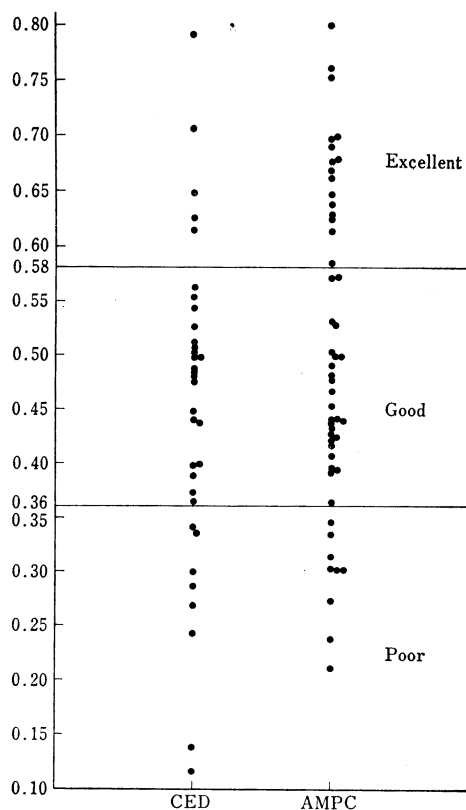
Drug	CED	AMPC
Number of cases	34	51
Mean	0.429	0.468
S. E.	0.025	0.019
Statistical test	N. S.	

間の比較は Fig. 3 および Fig. 4 に示したとおり、5 項目判定、6 項目判定のいずれにおいても、著効と判定される点数を示す症例が AMPC 投与群にやや多数認められたが、5% の有意水準で有意差は認められなかった。

4) 症状、所見、検査成績の改善度

治療前、治療開始 3 日後、7 日後および 14 日後における体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈値、CRP、胸部レ線所見(小委員会における採点)の各症状段階を示した症例数を Fig. 5~Fig. 16 および Table 20 の上部に示した。図表の下部には、これらの症状、所見、検査成績が、治療にともない治療前値に比してそれぞれ何段階の変動を示すかを図示した。なお、これらの

Fig. 4 Clinical effectiveness by numerical judgement (6 items)

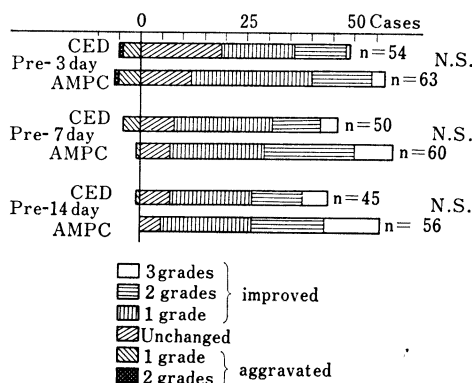


Drug	CED	AMPC
Number of cases	34	51
Mean	0.450	0.497
S. E.	0.025	0.021
Statistical test	N. S.	

成績は、すべて全経過を通じて異常値を示さなかった症例を除外して比較検討した成績であるが、症例のなかには、治療前正常値を示し、治療開始後異常値を示す症例も存在するので、治療前および治療後の各時期における症状を正しく両薬剤投与群間で比較する目的で、治療前、治療開始 3 日後、7 日後、14 日後に各症状の各段階を示した患者実数をカッコ内に記載し、これについても両群間の比較を実施した。

各時期の症状についてみると、喀痰量の治療前値で、CED 投与群に 50 ml 以上喀出例が 5 例存在し、また、14 日後の胸部ラ音陽性を示す症例が CED 投与群に多く、それぞれ有意差を認めた以外、他に有意差を認めたものはなく、いっぽう、治療前後の比較においては、喀痰量の治療前と 3 日後および 7 日後の比較では CED 投与群

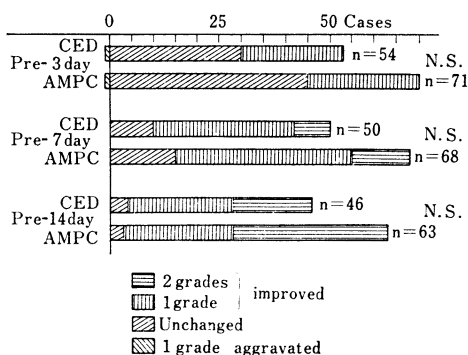
Fig. 5 Degree of improvement of body temperature (Total cases adopted by committee members)



Drug	CED						AMPC						Statistical test
	~37°	37°~	38°~	39°~	Un-known	Total	~37°	37°~	38°~	39°~	Un-known	Total	
Pre	4 (9)	26 (26)	16 (16)	8 (8)	0 (0)	54 (59)	4 (17)	24 (24)	21 (21)	14 (14)	0 (0)	63 (76)	N. S. (N. S.)
3 days later	21 (26)	25 (25)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	54 (59)	21 (34)	36 (36)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	63 (76)	
7 days later	32 (37)	17 (17)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	54 (59)	48 (61)	12 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	63 (76)	
14 days later	40 (45)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	54 (59)	52 (65)	3 (3)	1 (0)	0 (0)	7 (7)	63 (76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

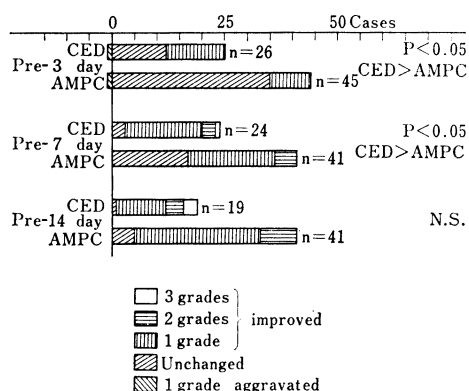
Fig. 6 Degree of improvement of cough (Total cases adopted by committee members)



Drug	CED					AMPC					Statistical test
	-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total	
Pre	1 (5)	24 (24)	30 (30)	0 (0)	55 (59)	0 (2)	29 (29)	43 (43)	2 (2)	74 (76)	N. S. (N. S.)
3 days later	4 (8)	39 (39)	11 (11)	1 (1)	55 (59)	4 (6)	45 (45)	22 (22)	3 (3)	74 (76)	
7 days later	22 (26)	26 (26)	2 (2)	5 (5)	55 (59)	31 (33)	36 (36)	1 (1)	6 (6)	74 (76)	
14 days later	37 (41)	9 (9)	0 (0)	9 (9)	55 (59)	57 (59)	6 (6)	6 (6)	11 (11)	74 (76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

Fig. 7 Degree of improvement of volume of sputum (Total cases adopted by committee members)

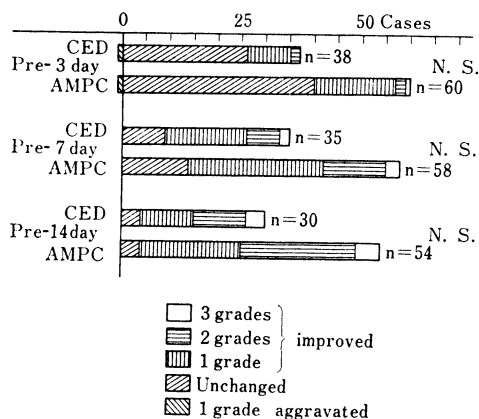


Drug Degree	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un- known	Total	0	1	2	3	Un- known	Total	
Pre	1(11)	12(12)	10(10)	5 (5)	21(21)	49(59)	0 (5)	32(32)	14(14)	0 (0)	25(25)	71(76)	P<0.05 N. S. (N. S.)
3 days later	2(12)	16(16)	9 (9)	2 (2)	20(20)	49(59)	6(11)	30(30)	11(11)	0 (0)	24(24)	71(76)	
7 days later	10(20)	11(11)	4 (4)	0 (0)	24(24)	49(59)	20(25)	21(21)	2 (2)	0 (0)	28(28)	71(76)	
14 days later	13(20)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	31(31)	52(59)	33(36)	10(10)	0 (0)	0 (0)	30(30)	73(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

0 : 0 ml, 1 : 0~9 ml, 2 : 10~49 ml, 3 : 50 ml~

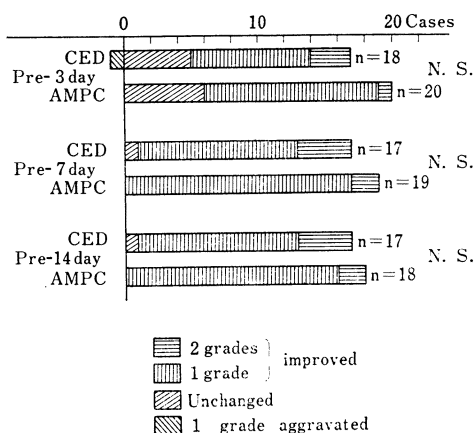
Fig. 8 Degree of improvement of property of sputum (Total cases adopted by committee members)



Drug Degree	CED						AMPC						Statistical test
	O	M	P M	P	Un- known	Total	O	M	P M	P	Un- known	Total	
Pre	1(11)	13(13)	14(14)	11(11)	10(10)	49(59)	0 (5)	19(19)	33(33)	9 (9)	10(10)	71(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	1(12)	18(10)	15(15)	4 (4)	10(10)	48(59)	5(11)	23(23)	28(28)	4 (4)	10(10)	70(76)	
7 days later	12(24)	17(17)	5 (5)	1 (1)	12(12)	47(59)	23(31)	28(28)	6 (6)	1 (1)	10(10)	68(76)	
14 days later	18(30)	10(10)	2 (2)	0 (0)	17(17)	47(59)	39(47)	14(14)	1 (1)	0 (0)	14(14)	68(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

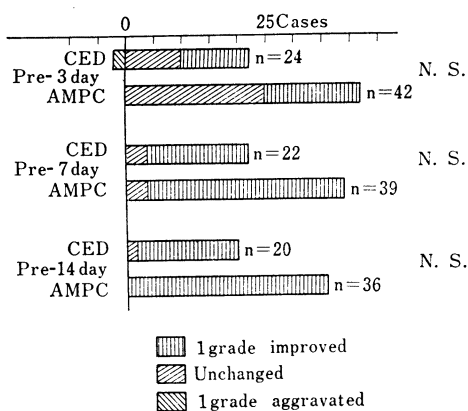
Fig. 9 Degree of improvement of dyspnoea (Total cases adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED					AMPC					Statistical test
	-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total	
Pre	1(40)	13(13)	4 (4)	2 (2)	20(59)	0(55)	17(17)	3 (3)	1 (1)	21(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	11(50)	7 (7)	0 (0)	2 (2)	20(59)	13(69)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	20(76)	
7 days later	17(56)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	20(59)	18(73)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	21(76)	
14 days later	17(56)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	20(20)	18(73)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	21(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

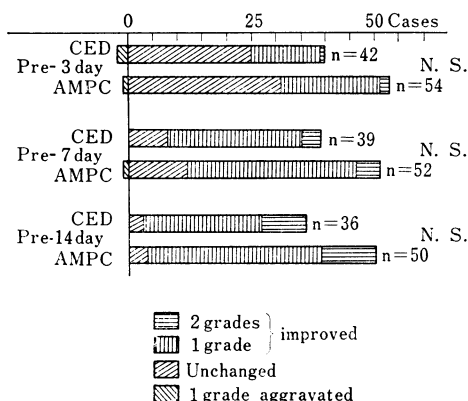
Fig. 10 Degree of improvement of chest pain (Total cases adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED				AMPC				Statistical test
	-	+	Unknown	Total	-	+	Unknown	Total	
Pre	2(35)	22(22)	2 (2)	26(59)	0(34)	42(42)	0 (0)	42(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	12(45)	12(12)	2 (2)	26(59)	17(51)	25(25)	0 (0)	42(76)	
7 days later	19(52)	3 (3)	4 (4)	26(59)	35(69)	4 (4)	3 (3)	42(76)	
14 days later	19(52)	1 (1)	6 (6)	26(59)	36(70)	0 (0)	6 (6)	42(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

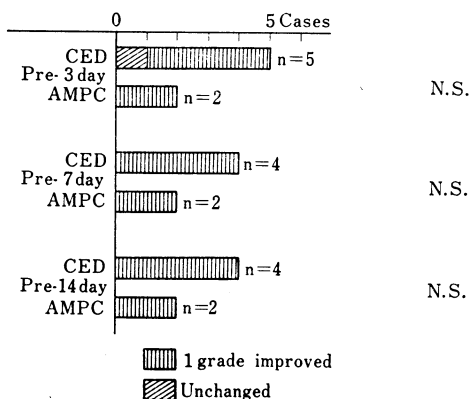
Fig. 11 Degree of improvement of râles (Total cases adopted by committee members)



Degree	Drug	CED					AMPC					Statistical test
		—	+	++	Un-known	Total	—	+	++	Un-known	Total	
Pre		2(17)	23(23)	18(10)	1 (1)	44(59)	2(24)	38(38)	14(14)	0 (0)	54(76)	N. S. (N. S.) P < 0.05 (P < 0.05)
3 days later		9(24)	21(21)	12(10)	2 (2)	44(59)	17(39)	31(31)	6 (6)	0 (0)	54(76)	
7 days later		23(38)	14(14)	2 (2)	5 (5)	44(59)	33(55)	18(18)	1 (1)	2 (2)	54(76)	
14 days later		28(43)	8 (8)	0 (0)	8 (8)	44(59)	47(69)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	54(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

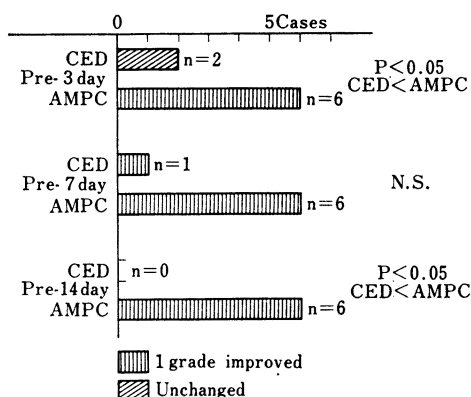
Fig. 12 Degree of improvement of cyanosis (Total cases adopted by committee members)



Degree	Drug	CED				AMPC				Statistical test
		—	+	Unknown	Total	—	+	Unknown	Total	
Pre		0(53)	5 (5)	1 (1)	6(59)	0(74)	2 (2)	0 (0)	2 (76)	N. S. (N. S.)
3 days later		4(57)	1 (1)	1 (1)	6(59)	2(76)	0 (0)	0 (0)	2 (76)	
7 days later		4(57)	0 (0)	2 (2)	6(59)	2(76)	0 (0)	0 (0)	2 (76)	
14 days later		4(57)	0 (0)	2 (2)	6(59)	2(76)	0 (0)	0 (0)	2 (76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

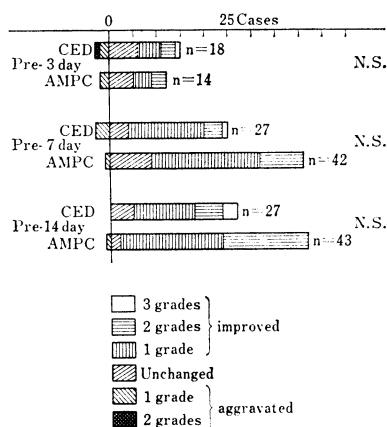
Fig. 13 Degree of improvement of dehydration (Total cases adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED				AMPC				Statistical test
	-	+	Unknown	Total	-	+	Unknown	Total	
Pre	0(56)	2 (2)	1 (1)	3(59)	0(70)	6 (6)	0 (0)	6(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	0(56)	2 (2)	1 (1)	3(59)	6(76)	0 (0)	0 (0)	6(76)	
7 days later	1(57)	0 (0)	2 (2)	3(59)	6(76)	0 (0)	0 (0)	6(76)	
14 days later	0(56)	0 (0)	3 (3)	3(59)	6(76)	0 (0)	0 (0)	6(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

Fig. 14 Degree of improvement of WBC counts (Total cases adopted by committee members)

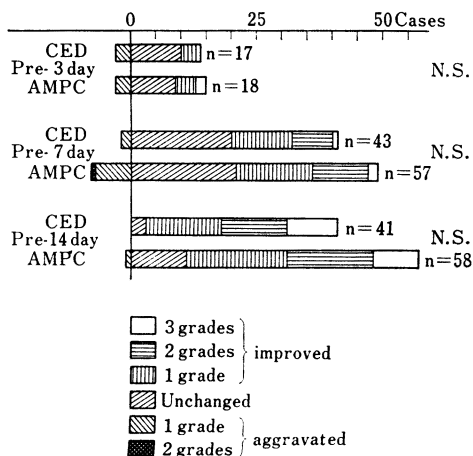


Drug \ Degree*	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un-known	Total	0	1	2	3	Un-known	Total	
Pre	4(26)	20(20)	8 (8)	3 (3)	2 (2)	37(59)	3(32)	25(25)	18(18)	1 (1)	0 (0)	47(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	8(13)	6 (6)	3 (3)	1 (1)	36(36)	54(59)	5(10)	6 (6)	3 (3)	0 (0)	57(57)	71(76)	
7 days later	17(32)	10(10)	1 (1)	0 (0)	16(16)	44(59)	26(50)	15(15)	1 (1)	0 (0)	10(10)	52(76)	
14 days later	24(42)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	14(14)	41(59)	40(62)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	11(11)	54(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : ~7,900, 1 : 8,000~11,900, 2 : 12,000~19,900, 3 : 20,000~

Fig. 15 Degree of improvement of ESR (Total cases adopted by committee members)

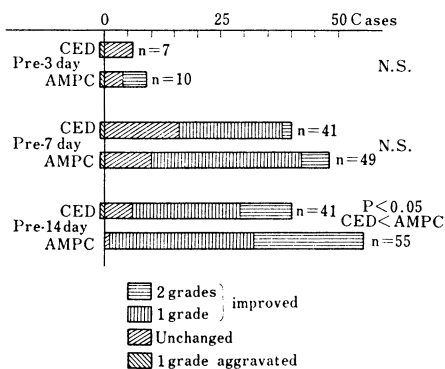


Drug	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un-known	Total	0	1	2	3	Un-known	Total	
Pre	0 (3)	13 (13)	10 (10)	30 (30)	3 (3)	56 (59)	6 (11)	11 (11)	12 (12)	39 (39)	3 (3)	71 (76)	N. S. (N. S.)
3 days later	2 (3)	1 (1)	3 (3)	11 (11)	41 (41)	58 (58)	2 (2)	2 (2)	4 (4)	10 (10)	58 (58)	76 (76)	
7 days later	8 (8)	15 (15)	5 (5)	16 (16)	15 (15)	59 (59)	8 (12)	22 (22)	10 (10)	18 (10)	14 (14)	72 (76)	
14 days later	21 (24)	17 (17)	3 (3)	1 (1)	14 (14)	56 (59)	29 (33)	16 (16)	15 (10)	4 (4)	13 (13)	72 (76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : ~19 mm/hr, 1 : 20~39 mm/hr, 2 : 40~59 mm/hr, 3 : 60 mm/hr~

Fig. 16 Degree of improvement of CRP (Total cases adopted by committee members)

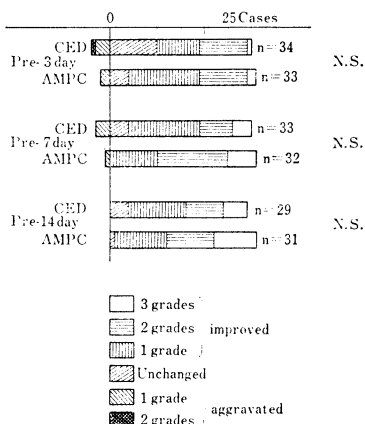


Drug	CED					AMPC					Statistical test
Degree*	0	1	2	Un-known	Total	0	1	2	Un-known	Total	
Pre	0 (2)	32(32)	22(22)	3 (3)	57(59)	0 (8)	32(32)	32(32)	4 (4)	68(76)	N. S. (N. S.)
3 days later	0 (2)	4 (4)	3 (3)	50(50)	57(59)	1 (9)	7 (7)	2 (2)	58(58)	68(76)	
7 days later	15(15)	21(21)	5 (5)	16(16)	57(59)	24(32)	24(24)	2 (2)	18(18)	68(76)	
14 days later	30(32)	10(10)	1 (1)	16(16)	57(59)	49(57)	7 (7)	0 (0)	12(12)	68(76)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : —, 1 : ± ~ ▨, 2 : ▨ ~

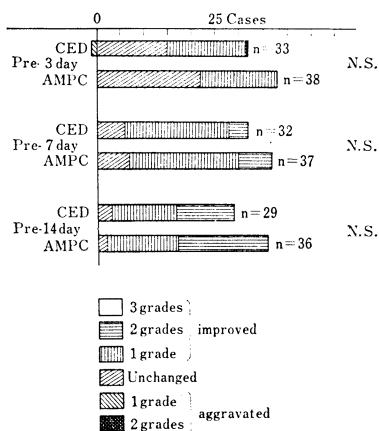
Fig. 17 Degree of improvement of body temperature (Pneumonia adopted by committee members)



Drug Degree	CED						AMPC						Statistical test
	~37°	37°~	38°~	39°~	Un-known	Total	~37°	37°~	38°~	39°~	Un-known	Total	
Pre	2 (5)	16 (10)	11 (11)	5 (5)	0 (0)	34 (37)	1 (8)	9 (9)	14 (14)	9 (9)	0 (0)	33 (40)	N. S. (N. S.)
3 days later	13 (16)	17 (17)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	34 (37)	11 (18)	19 (19)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	33 (40)	
7 days later	21 (24)	11 (11)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	34 (37)	27 (34)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	33 (40)	
14 days later	27 (30)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	34 (37)	28 (35)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	33 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

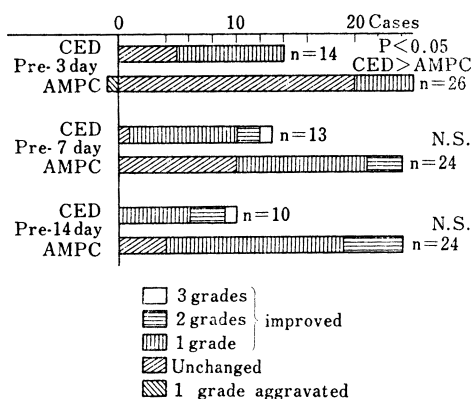
Fig. 18 Degree of improvement of cough (Pneumonia adopted by committee members)



Drug Degree	CED					AMPC					Statistical test
	-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total	
Pre	1 (4)	15 (15)	18 (18)	0 (0)	34 (37)	0 (1)	16 (16)	23 (23)	0 (0)	39 (40)	N. S. (N. S.)
3 days later	3 (6)	26 (26)	4 (4)	1 (1)	34 (37)	4 (5)	24 (24)	10 (10)	1 (1)	39 (40)	
7 days later	15 (18)	16 (16)	1 (1)	2 (2)	34 (37)	17 (18)	19 (19)	1 (1)	2 (2)	39 (40)	
14 days later	24 (27)	5 (5)	0 (0)	5 (5)	34 (37)	32 (33)	4 (4)	0 (0)	3 (3)	39 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

Fig. 19 Degree of improvement of volume of sputum (Pneumonia adopted by committee members)

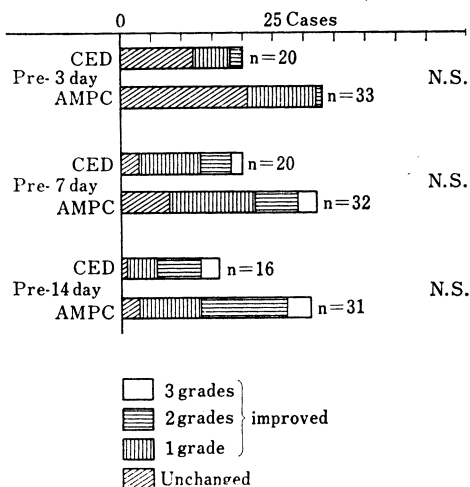


Drug	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un-known	Total	0	1	2	3	Un-known	Total	
Pre	0 (7)	7 (7)	6 (6)	2 (2)	15 (15)	30 (37)	0 (1)	18 (10)	8 (8)	0 (0)	13 (13)	39 (40)	N. S. (N. S.)
3 days later	2 (9)	9 (9)	4 (4)	1 (1)	14 (14)	30 (37)	3 (4)	17 (17)	7 (7)	0 (0)	12 (12)	39 (40)	
7 days later	6 (13)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	17 (17)	30 (37)	11 (12)	13 (13)	1 (1)	0 (0)	14 (14)	39 (40)	
14 days later	6 (10)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	22 (22)	33 (37)	18 (19)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	14 (14)	39 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

0 : 0 ml, 1 : 0~9 ml, 2 : 10~49 ml, 3 : 50 ml~

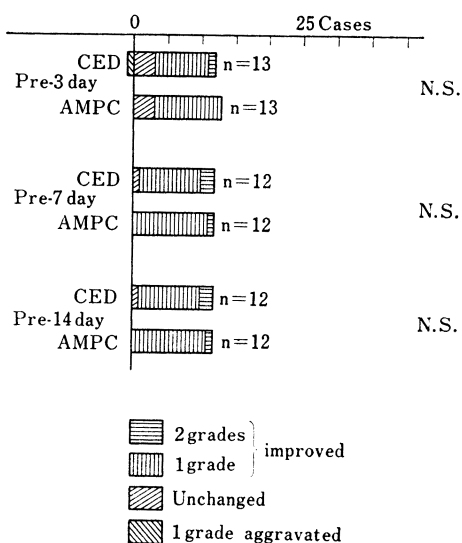
Fig. 20 Degree of improvement of property of sputum (Pneumonia adopted by committee members)



Drug	CED						AMPC						Statistical test
	O	M	P M	P	Un-known	Total	O	M	P M	P	Un-known	Total	
Pre	0 (7)	6 (6)	7 (7)	8 (8)	9 (9)	30 (37)	0 (1)	10 (10)	16 (10)	8 (8)	5 (5)	39 (40)	N. S. (N. S.)
3 days later	1 (9)	9 (9)	7 (7)	3 (3)	9 (9)	29 (37)	2 (4)	13 (13)	15 (15)	3 (3)	5 (5)	38 (40)	
7 days later	7 (15)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	9 (9)	29 (37)	12 (15)	16 (16)	3 (3)	1 (1)	5 (5)	37 (40)	
14 days later	9 (17)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	13 (13)	29 (37)	21 (24)	9 (9)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	37 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

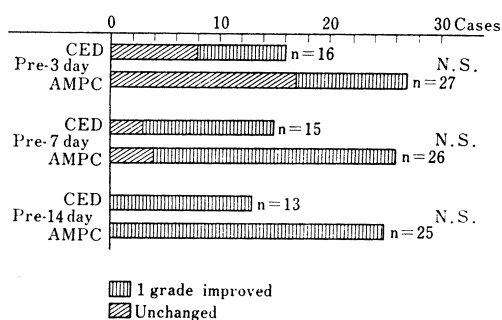
Fig. 21 Degree of improvement of dyspnoea (Pneumonia adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED					AMPC					Statistical test
	—	+	++	Un-known	Total	—	+	++	Un-known	Total	
Pre	1(23)	10(10)	2 (2)	2 (2)	15(37)	0(27)	12(12)	1 (1)	0 (0)	13(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	8(30)	5 (5)	0 (0)	2 (2)	15(37)	9(36)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	13(40)	
7 days later	12(34)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	15(37)	12(39)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	13(40)	
14 days later	12(34)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	15(37)	12(39)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	13(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

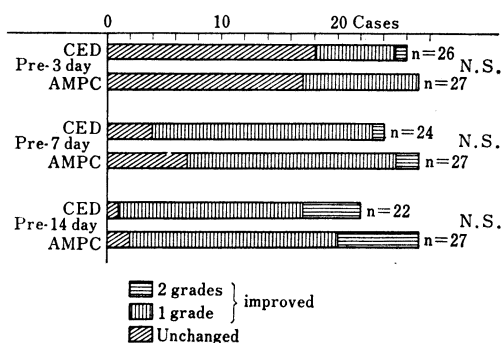
Fig. 22 Degree of improvement of chest pain (Pneumonia adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED				AMPC				Statistical test
	—	+	Unknown	Total	—	+	Unknown	Total	
Pre	0(19)	16(16)	2 (2)	18(37)	0(13)	27(27)	0 (0)	27(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	8(27)	8 (8)	2 (2)	18(37)	10(23)	17(17)	0 (0)	27(40)	
7 days later	12(31)	3 (3)	3 (3)	18(37)	22(35)	4 (4)	1 (1)	27(40)	
14 days late	13(32)	0 (0)	5 (5)	18(37)	25(38)	0 (0)	5 (5)	27(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

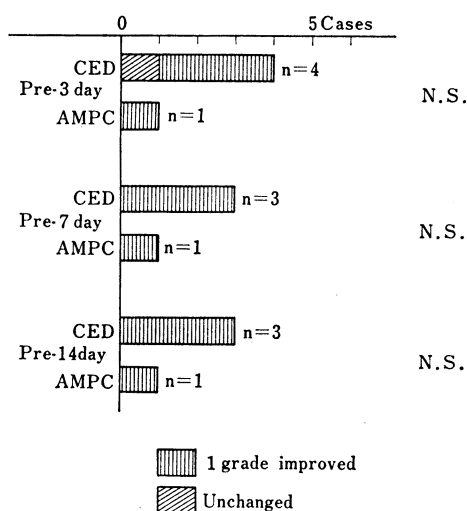
Fig. 23 Degree of improvement of râles (Pneumonia adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED					AMPC					Statistical test
	—	+	++	Un-known	Total	—	+	++	Un-known	Total	
Pre	0(10)	16(16)	10(10)	1 (1)	27(37)	0(13)	19(19)	8 (8)	0 (0)	27(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	6(16)	13(13)	7 (7)	1 (1)	27(37)	5(18)	19(19)	3 (3)	0 (0)	27(40)	
7 days later	14(24)	9 (9)	1 (1)	3 (3)	27(37)	15(28)	11(11)	1 (1)	0 (0)	27(40)	
14 days later	17(27)	5 (5)	0 (0)	5 (5)	27(37)	24(37)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	27(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

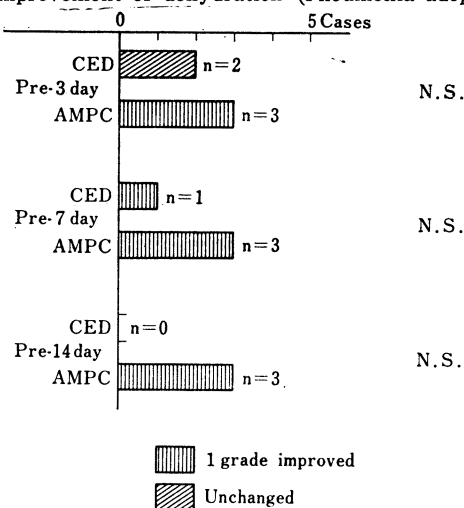
Fig. 24 Degree of improvement of cyanosis (Pneumonia adopted by committee members)



Drug \ Degree	CED				AMPC				Statistical test
	—	+	Unknown	Total	—	+	Unknown	Total	
Pre	0(32)	4 (4)	1 (1)	5(37)	0(39)	1 (1)	0 (0)	1(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	3(35)	1 (1)	1 (1)	5(37)	1(40)	0 (0)	0 (0)	1(40)	
7 days later	3(35)	0 (0)	2 (2)	5(37)	1(40)	0 (0)	0 (0)	1(40)	
14 days later	3(35)	0 (0)	2 (2)	5(37)	1(40)	0 (0)	0 (0)	1(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

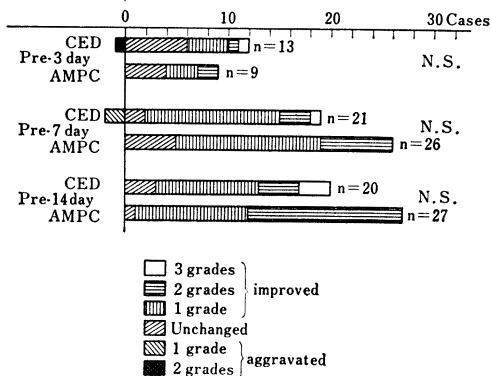
Fig. 25 Degree of improvement of dehydration (Pneumonia adopted by committee members)



Drug	CED				AMPC				Statistical test
	—	+	Unknown	Total	—	+	Unknown	Total	
Pre	0(34)	2 (2)	1 (1)	3(37)	0(37)	3 (3)	0 (0)	3(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	0(34)	2 (2)	1 (1)	3(37)	3(40)	0 (0)	0 (0)	3(40)	
7 days later	1(35)	0 (0)	2 (2)	3(37)	3(40)	0 (0)	0 (0)	3(40)	
14 days later	0(34)	0 (0)	3 (3)	3(37)	3(40)	0 (0)	0 (0)	3(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

Fig. 26 Degree of improvement of WBC counts (Pneumonia adopted by committee members)

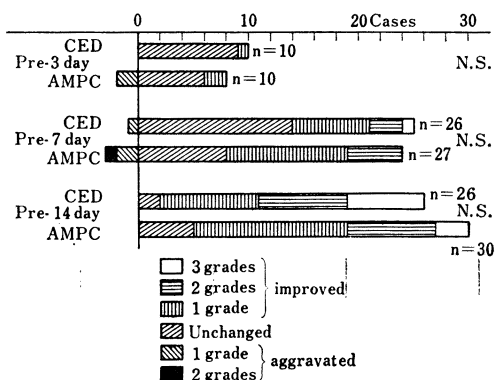


Drug	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un-known	Total	0	1	2	3	Un-known	Total	
Pre	2(12)	17(17)	5 (5)	0 (3)	0 (0)	27(37)	0(11)	13(13)	15(15)	1 (1)	0 (0)	29(40)	N. S. (N. S.)
3 days later	5 (6)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	23(23)	36(37)	3 (3)	4(11)	2 (2)	0 (0)	31(31)	40(40)	
7 days later	14(21)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	9 (9)	30(37)	14(22)	11(11)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	32(40)	
14 days later	18(27)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	28(37)	25(34)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	31(40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : ~7,900, 1 : 8,000~11,900, 2 : 12,000~19,900, 3 : 20,000

Fig. 27 Degree of improvement of ESR (Pneumonia adopted by committee members)

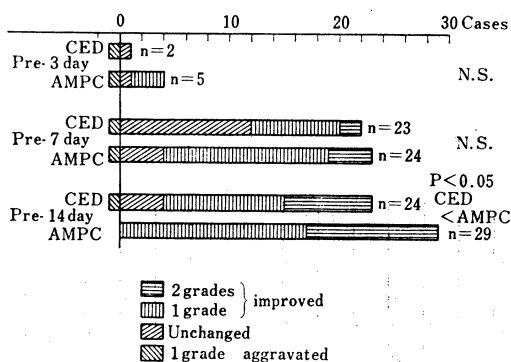


Drug Degree*	CED						AMPC						Statistical test
	0	1	2	3	Un-known	Total	0	1	2	3	Un-known	Total	
Pre	0 (2)	8 (8)	3 (3)	22 (22)	2 (2)	35 (37)	2 (5)	7 (7)	8 (8)	17 (17)	3 (3)	37 (40)	N. S. (N. S.)
3 days later	1 (2)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	26 (26)	36 (37)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	7 (7)	30 (30)	40 (40)	
7 days later	4 (4)	8 (8)	3 (3)	12 (12)	10 (10)	37 (37)	4 (7)	11 (11)	8 (8)	5 (5)	9 (9)	37 (40)	
14 days later	12 (14)	11 (11)	3 (3)	1 (1)	8 (8)	35 (37)	15 (18)	9 (9)	5 (5)	2 (2)	6 (6)	37 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : ~19 mm/hr, 1 : 20~39 mm/hr, 2 : 40~59 mm/hr, 3 : 50 mm/hr~

Fig. 28 Degree of improvement of CRP (Pneumonia adopted by committee members)

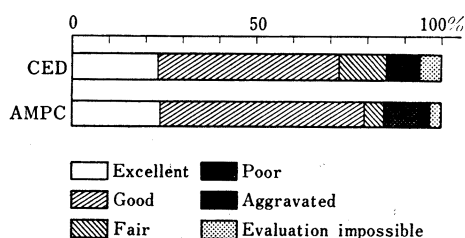


Drug Degree*	CED					AMPC					Statistical test
	0	1	2	Un-known	Total	0	1	2	Un-known	Total	
Pre	0 (2)	15 (15)	17 (17)	3 (3)	35 (37)	0 (5)	16 (16)	17 (17)	2 (2)	35 (40)	N. S. (N. S.) P < 0.05 (P < 0.01) P < 0.05 (P < 0.05)
3 days later	0 (2)	0 (0)	2 (2)	33 (33)	35 (37)	0 (5)	4 (4)	1 (1)	30 (30)	35 (40)	
7 days later	4 (6)	14 (14)	5 (5)	12 (12)	35 (37)	11 (16)	12 (12)	1 (1)	11 (11)	35 (40)	
14 days later	15 (17)	8 (8)	1 (1)	11 (11)	35 (37)	25 (30)	4 (4)	0 (0)	6 (6)	35 (40)	

Figures in the table indicate number of cases excluding no symptoms or signs pre and after. Figures in the parenthesis indicate number of total cases.

* 0 : -, 1 : ± ~ ▨, 2 : ▨ ~

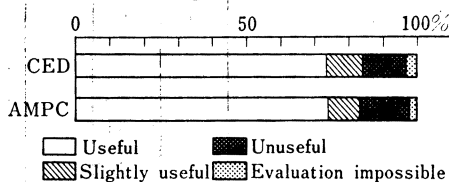
Fig. 29 Clinical effectiveness judged by doctors in charge



Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravated	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CED	20(23.0)	43(49.4)	11(12.6)	7(8.0)	1(1.1)	5(5.7)	87	} N. S.
AMPC	23(24.0)	53(55.2)	5(5.2)	9(9.4)	3(3.1)	3(3.1)	96	

Figures in the parenthesis indicate percentage.

Fig. 30 Utility



Drug	Useful	Slightly useful	Unuseful	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CED	64(73.6)	9(10.3)	11(12.6)	3(3.4)	87	} N. S.
AMPC	71(74.0)	9(9.4)	14(14.6)	2(2.1)	96	

Figures in the parenthesis indicate percentage.

Table 20 Degree of improvement of X-ray findings (Total cases adopted by committee members)

Degree	Drug	CED												AMPC												Statistical test
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	
Pre		0	4	8	10	15	9	8	3	0	1	0	58	0	4	14	19	20	6	6	4	1	0	1	75	} N. S.
3 days later		0	2	3	6	5	5	1	1	1	0	0	24	3	5	4	6	10	5	4	1	0	0	0	38	
7 days later		9	3	10	11	7	2	1	0	2	0	0	45	13	15	11	10	6	3	1	0	0	0	0	59	
14 days later		17	6	7	8	3	2	0	0	0	0	0	43	22	16	11	7	4	2	0	1	0	0	0	63	

	Drug	Improved										0	Aggravated					Statistical test
		+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2	-3	-4	-5	
Pre-3 day	CED	0	0	0	0	0	0	0	4	4	8	2	3	1	0	1	0	} N. S.
	AMPC	0	0	0	0	1	0	0	2	4	13	11	3	2	1	0	0	
Pre-7 day	CED	0	0	0	0	1	2	4	7	13	6	4	5	0	0	1	1	
	AMPC	1	0	0	0	0	0	4	6	21	18	8	1	0	0	0	0	
Pre-14 day	CED	0	0	0	0	3	1	8	8	11	5	6	0	1	0	0	0	
	AMPC	0	1	0	1	0	4	4	14	21	15	3	0	0	0	0	0	

Table 21 Degree of improvement of X-ray findings (Pneumonia adopted by committee members)

Degree	Drug	CED												AMPC												Statistical test
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	
Pre		0	2	6	6	8	6	5	3	0	1	0	37	0	2	7	9	10	3	4	3	0	0	1	39	N. S.
3 days later		0	1	2	4	4	3	0	0	1	0	0	15	2	3	3	3	4	1	2	1	0	0	0	19	
7 days later		6	1	5	9	5	1	1	0	1	0	0	29	7	8	5	4	2	2	1	0	0	0	0	29	
14 days later		8	4	4	8	3	1	0	0	0	0	0	28	12	9	4	3	3	2	0	1	0	0	0	34	

	Drug	Improved										0	Aggravated			Statistical test
		+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2	-3	
Pre-3 day	CED	0	0	0	0	0	0	0	2	3	8	1	1	0	0	N. S.
	AMPC	0	0	0	0	1	0	0	2	2	8	3	1	0	1	
Pre-7 day	CED	0	0	0	0	1	0	2	5	9	4	3	5	0	0	
	AMPC	1	0	0	0	0	0	0	4	12	10	2	0	0	0	
Pre-14 day	CED	0	0	0	0	1	0	3	6	8	5	5	0	0	0	
	AMPC	0	1	0	1	0	1	3	5	13	8	2	0	0	0	

Table 22 Backgrounds of patients (All cases)

Sex and age groups		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total
Drug	Sex									
	Age									
CED	Male	4	5	13	5	3	12	11	2	55
	Female	1	7	8	6	7	4	4	0	37
	Total	5	12	21	11	10	16	15	2	92
AMPC	Male	0	13	7	8	8	8	13	0	57
	Female	2	11	11	3	6	7	5	1	46
	Total	2	24	18	11	14	15	18	1	103
Statistical test		N. S. except age groups of male ($P < 0.05$)								

で改善例の比率が高く、有意差を認めたが、CRP では14日後の改善例が CED 投与群より AMPC 投与群に高率にみられ、有意差が認められ、脱水症状の変動にも有意差が認められた以外、両薬剤間に有意差は認められなかった。

MP 肺炎および PAP を除外した肺炎について、同様に治療前、治療開始 3, 7, 14 日後の各症状保有程度と、治療に伴う症状の変動を両薬剤間で比較した成績を Fig. 17~Fig. 28 および Table 21 に示した。この成績においても、喀痰量の治療前と3日後の比較で CED 投与群に改善例が多く有意差を認めた反面、CRP の7日後および14日後における陽性例が CED 群に多く、治療前と14日後の比較でも AMPC 投与群は全例 1~2 段階の改善を示すに反して CED 投与群では不変または悪化例が 24 例中 5 例存在し、有意差が認められた。

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

1) 背景因子に関する検討

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 22 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、AMPC 投与群に 30 才未満が多く、男子においては年齢構成に有意差が認められた。

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 23 に示したとおりである。

iii) 外来、入院の別

対象とした 195 例中 18 例 (CED 10 例, AMPC 8 例) が Table 24 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。

Table 27 Backgrounds of patients (All cases)

Parameter		Body temperature				Cough			Volume of sputum (ml)					Property of sputum								
Drug	Number of cases	Degree	39°~	38°~	37°~	37°>	Un-known	++	+	—	Un-known	50~	10~49	0~9	0	Un-known	P	P M	M	O	Un-known	
			11	22	39	15	0	42	38	7	0	7	14	21	14	31	15	24	21	14	13	
CED	87		15	23	36	22	0	52	39	3	2	0	18	41	6	31	14	40	25	6	11	
AMPC	96																					
Statistical test			N. S.					N. S.				N. S.						N. S.				

Parameter Degree Number of cases Drug		Dyspnoea			Chest pain		Râles			Cyanosis			Dehydration					
		++	+	Un- known	+	-	Un- known	++	+	-	Un- known	+	-	Un- known				
CED	87	5	24	56	2	30	55	2	22	35	29	1	7	79	1	3	83	1
AMPC	96	5	27	63	1	47	49	0	21	44	31	0	3	93	0	8	88	0
Statistical test		N. S.			N. S.		N. S.			N. S.			N. S.					

Parameter		WBC				ESR (mm/hr)				CRP						
Degree	Number of cases	12,000 ~ 20,000		8,000 ~ 19,900		40 ~ 59		20 ~ 39		Un-known ~ 19		Un-known ~ ± ~ #		Un-known		
		~ 19,900	~ 11,900	~ 7,900	> 7,900	60 ~	40 ~	20 ~	39 ~	Un-known	Un-known	Un-known				
Drug	CED	87	4	12	31	37	3	41	14	20	8	4	31	44	6	6
	AMPC	96	2	21	31	41	1	44	21	15	12	4	39	40	10	7
Statistical test		N. S.				N. S.				N. S.						

Table 28 Backgrounds of patients (All cases)

Initial X-ray findings														Total
Drug	Degree	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Unknown	
CED		1	1	1	3	10	12	18	15	12	6	4	4	87
AMPC		1	0	2	7	8	10	21	20	19	5	0	3	96
Statistical test		N. S.												

Table 29 Backgrounds of patients (All cases)
Causative bacteria

Causative bacteria	Drug	CED	AMPC
<i>D. pneumoniae</i>		7	8
β - <i>Streptococcus</i>		2	3
<i>Staph. aureus</i>		1	1
<i>Staph. epidermidis</i>		0	1
<i>Staphylococcus</i>		2	2
<i>H. influenzae</i>		3	4
<i>Klebsiella</i>		2	5
<i>E. coli</i>		1	1
<i>Pseudomonas</i>		0	1
<i>D. pneumoniae</i> + <i>Staph. aureus</i>		0	1
<i>D. pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>		0	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		2	2
Unknown		72	73
Total		92	103

B 副作用

小委員会での副作用検討対象症例 178 例中何らかの自覚的副作用および臨床検査成績の異常値の認められた症例は、Table 32 に示したとおり、CED 投与 81 例中 16 例(19.8%)、AMPC 投与 96 例中 20 例(20.8%)である。これら 36 例のうち CED 投与群では副作用のために投薬を中止された症例は 1 例もなく、AMPC 投与群では 20 例中 4 例(4.2%)が副作用により投薬が中止された。

副作用として出現した症例のうち大部分は消化器症状であるが、AMPC 投与群では、消化器症状以外に発疹が 3 例(3.1%)認められた。

検査異常値として最も多数を占めたのはトランスアミナーゼ値の上昇であり、CED 投与群では 8 例(9.9%)、AMPC 投与群では 10 例(10.4%)を示した。その他、CED 投与群では 2 例(2.2%)に赤血球の軽度減少を、AMPC 投与群では 1 例(1.0%)に顆粒球減少、2 例に好酸球増多が認められた。

主治医による効果判定を採用した 184 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 投与群で 18.4%、AMPC 投与群で 20.6% (うち

Table 30 Backgrounds of patients (All cases)
Duration of treatment

Drug	Duration	~7 days	8~13 days	14 days~	Total
CED		11	10	71	92
AMPC		16	5	82	103
Statistical test		N. S.			

Table 31 Cause of discontinuation (All cases)

Drug		CED	AMPC
Number of cases		92	103
Discontinued	Side effect	0	4
	No effect	8	5
	No visit to hospital	2	1
	Death	1	3
	Different diagnosis from scheduled	4	4
	Cure	6	4
	Total	21	21
Continued for 14 days		71	82

投薬中止例 4.1%)を示した。

これら小委員会検討対象例および全症例いずれについても、副作用出現率に両薬剤間で有意差を認めなかった。

なお、今回の比較試験において、治療経過中に GOT、GPT の上昇を認めた症例が、前述のようにかなり存在したので、果してこれが薬剤投与に直接関係があるか否か、肺炎自体との関連性が存在しないか否かを検討する目的で、トランスアミナーゼ上昇頻度を MP 肺炎および PAP を除外した肺炎症例、MP 肺炎症例、ならびに PAP に分け、さらにその各々を重症度別に分けて検討した結果、Table 33 に示したとおり、トランスアミナーゼ値が 40 単位以上に達した症例は、肺炎 82 例中 9 例(11.0%)に対して、MP 肺炎では 43 例中 8 例(18.6%)、PAP では 16 例中 2 例(12.5%)と MP 肺炎でとくに高率に認められたが、重症度とトランスアミナーゼの上昇との間には、とくに関連が認められなかった。

Table 32 Side effects

		Cases adopted by committee members				All cases			
Drug		CED		AMPC		CED		AMPC	
Number of cases		81		96		87		97	
Number of cases without side effect		65(80.2)		76(79.2)		71(81.6)		77(79.4)	
Number of cases with side effect		Continued	Discontinued	Continued	Discontinued	Continued	Discontinued	Continued	Discontinued
		16(19.8)	0	16(16.7)	4 (4.2)	16(18.4)	0	16(16.5)	4 (4.1)
Symptoms	Nausea	2 ¹⁾ (2.5)			1 (1.0)	2 ¹⁾ (2.3)			1 (1.0)
	Anorexia	1 (1.2)		1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.0)	
	Abdominal pain	2 (2.5)			1 (1.0)	2 (2.3)			1 (1.0)
	Diarrhoea	2 (2.5)		1 (1.0)	2 ³⁾ (2.1)	2 (2.3)		1 (1.0)	2 ³⁾ (2.1)
	Oral ulcer	1 ²⁾ (1.2)				1 ²⁾ (1.1)			
	Rash			1 (1.0)	2 (2.1)			1 (1.0)	2 (2.1)
Laboratory abnormality	Elevation of GOT and GPT	6 (7.4)		9 (9.4)		6 (6.9)		9 (9.3)	
	Elevation of GOT	2 ⁴⁾ (2.5)				2 ⁴⁾ (2.3)			
	Elevation of GPT	2 (2.5)		1 (1.0)		2 (2.3)		1 (1.0)	
	Elevation of AL-Pase			1 (1.0)				1 (1.0)	
	Anaemia	2 (2.5)				2 (2.3)			
	Granulocytopenia			1 (1.0)				1 (1.0)	
	Eosinophilia			2 ⁵⁾ (2.1)				2 ⁵⁾ (2.1)	

Case that had two side effects (Figures in the parenthesis indicate percentage.)

- 1) One had nausea and abdominal pain. Another had nausea and anorexia.
- 2) Oral ulcer and diarrhoea.
- 3) One had diarrhoea and abdominal pain. Another had diarrhoea and nausea.
- 4) One had elevation of GOT and diarrhoea.
- 5) One had Eosinophilia and elevation of GPT.

Table 33 Relation of severity and GOT, GPT classified by diagnosis

Severity		Elevation of GOT and GPT				
Severity	Drug	Pneumonia	Mycoplasma pneumonia	PAP	Others	Total
Severe	CED	1/2 (50.0)	0	0		1/2 (50.0)
	AMPC	0/4	0	0/1		0/5
Moderate	CED	1/12 (8.3)	2/7 (28.6)	0/1		3/20(15.0)
	AMPC	2/13(15.4)	0/7	0/2		2/22 (9.1)
Mild	CED	0/18	1/7 (14.3)	0/2		1/27 (3.7)
	AMPC	3/21(14.3)	2/15(13.3)	1/8 (12.5)		6/44(13.6)
Others	CED	1/11 (9.1)	2/5 (40.0)	1/1(100.0)	1/10(10.0)	5/27(18.5)
	AMPC	1/7 (14.3)	1/2 (50.0)	0/1	0/7	2/17(11.8)
Total	CED	3/43 (7.0)	5/19(26.3)	1/4 (25.0)	1/10(10.0)	10/76(13.2)
	AMPC	6/39(13.3)	3/24(12.5)	1/12 (8.3)	0/7	10/88(11.4)

Number of patients with elevation of GOT and GPT/Total number of patients

Figures in the parenthesis indicate percentage.

C 有用性

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用の両面から判定した有用性は、Fig. 30 に示したとおり、CED 投与 87 例中、有用性あり 64 例(73.6%)、やや有用性あり 9 例(10.3%)、有用性なし 11 例(12.6%)、判定不能 3 例(3.4%)、AMPC 投与 96 例中、有用性あり 71 例(74.0%)、やや有用性あり 9 例(9.4%)、有用性なし 14 例(14.6%)、判定不能 2 例(2.1%)で、両薬剤間に有意差は認められなかった。

IV 総括ならびに考按

全国 28 施設において、肺炎を対象疾患として、CED と AMPC の治療効果ならびに副作用を、double blind 法を用いて比較検討した。

緒言において述べたとおり、われわれは、さきに、今回実施した比較試験と全く同一の基準による症状、所見の観察ならびに効果判定法により、CED と CEX, AMPC と ABPC の肺炎に対する薬効比較試験^{1,2)}を実施した。これらの成績のうち、CED 2g 投与された症例と、AMPC 1g が投与された症例を抽出して比較を行なえば、いちおう CED 2g と AMPC 1g の肺炎に対する薬効ならびに副作用を比較することが可能ではあるが、あくまでも historical control であり、両比較試験における対象症例の背景因子の差による影響を否定することは不可能である。いっぽうにおいて、CED と AMPC は、前者はセファロsporin系の抗生剤であり、後者はペニシリン系の抗生剤であって、抗菌スペクトラムはともにかなり広域であるとはいえ、各菌種に対する抗菌力は、両薬剤間でかなり異なる場合も存在し、肺炎に対してこの両薬剤が投与された場合、その起炎菌が肺炎球菌やインフルエンザ菌であれば、CED より AMPC の効果がすぐれ、いっぽう肺炎桿菌が起炎菌であれば、AMPC より CED の効果がすぐれて現われるであろうことは、*in vitro* の抗菌力より容易に推測しうところであり、このような性質の異なった2種の抗菌性薬剤の薬効を、ある1つの疾患を対象として比較することには、かなりの問題点が存在すると考えられるが、前述の過去の成績を基にした historical control の成績と、同時比較の成績がどの程度合致するかの検討も兼ねて、本比較試験を実施した。

今回 CED あるいは AMPC の投与された症例は、合計 195 例であるが、本比較試験においても、CED と CEX の比較試験の場合^{1,2)}と同様に、肺炎に対する治療効果の比較をできるだけ厳密に行なうことを目的として、小委員会では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。したがって、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比較検討するために、副作用以外の理由で投薬を短時間で中断した症例は、副作用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。

これら、厳格な診断基準による肺炎に対する薬効比較、厳格な基準による副作用発生率の比較検討とともに、明らかな投薬違反などを除いた、ほとんど全ての症例について、主治医の効果判定、副作用出現頻度ならびに有用性の比較検討を併せて実施した。

小委員会では治療効果の検討に採用した 135 例中、マイコプラズマ CF 抗体価の上昇により MP 肺炎と考えられる症例が 42 例、また、マイコプラズマ CF 抗体価が正常でも、寒冷凝集反応陽性を示した症例が 16 例と、前2回の比較試験^{1,2)}に比較してかなり高率を示し、今回の比較試験実施期間中にマイコプラズマの流行が存在したものと推測される。これらの MP 肺炎および PAP の病原体は、CED, AMPC のいずれに対しても感受性を示さず、効果検討対象としては、これらを除外した細菌性肺炎だけとするべきではあるが、今回の検討においても、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効果を比較するとともに、MP 肺炎および PAP と、これらを除いた肺炎症例についても、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するとともに、MP 肺炎と PAP を除いた肺炎についても検討した。

臨床効果の判定に際しては、AMPC と ABPC, CED と CEX の比較試験^{1,2)}の場合と同様に、小委員会において効果判定を実施するとともに、過去のこれらの比較試験の成績を基にして作成した重症度得点、症状改善度得点から³⁾、重症度ならびに効果の判定を行なった。

小委員会では採用した 135 例(CED 59 例, AMPC 76 例)について、患者の背景因子を比較検討した結果、CED 投与群に高齢者が、AMPC 投与群に若年者が多く、男子でとくにこの傾向が強く、5% の有意水準で有意差が認められたが、初診時の症状、重症度には有意差は認められ

なかった。

効果判定の成績は、全症例 135 例, MP 肺炎と PAP を除外した肺炎 77 例, MP 肺炎 42 例, PAP 16 例のいずれにおいても両薬剤間に有意差は認められなかった。また、この 135 例についての治療成績 (CED 投与 59 例中著効 4 例, 有効 38 例, やや有効 4 例, 著効と有効を合わせた有効率 71.2%, AMPC 投与 96 例中著効 5 例, 有効 50 例, やや有効 12 例, 著効と有効を合わせた有効率 72.4%) を CED と CEX の比較試験⁹⁾の際の CED の成績 (投与 31 例中著効 4 例, 有効 21 例, やや有効 4 例, 著効と有効を合わせた有効率 80.6%) および AMPC と ABPC の比較試験¹⁾の際の AMPC 1g 投与の成績 (投与 24 例中著効 7 例, 有効 12 例, やや有効 2 例, 著効と有効を合わせた有効率 79.2%) と比較すると、いずれの薬剤についても、今回の有効率のほうが低い成績であるが、今回の比較試験の対象症例のなかに、非細菌性肺炎が多数を占めたことも 1 因と考えられる。

対象疾患の重症度別に CED と AMPC の治療効果を比較すると、重症例においては CED の治療効果が、AMPC にやや劣る成績をえたが、有効率の上では有意差は認められなかった。また、対象症例の大部分を占める中等症および軽症の症例に対する治療効果では、両薬剤間で著効, 有効, やや有効, 無効各症例の分布ならびに有効率の両面において、ともに有意差を認めなかった。本来、重症の肺炎に対しては、効果の確実性を期すためにも、抗生剤は非経口的に投与するべきであり、経口剤である CED の重症肺炎に対する治療成績が、やや劣ることに意義をもたせることは、重症で無効の 2 例がともに高令者であり、CED 投与群に高令者が多数を占めたことも併せ考えた場合、かなり疑問といえよう。

点数判定による効果の比較において、AMPC 投与群に著効例がやや多く認められたが、両薬剤間に有意差は認められなかった。

各症状、所見の治療に伴う改善度の程度を両薬剤間で比較したが、喀痰量の改善程度の大な症例が AMPC 投与群より CED 投与群で高率を占め、CRP の改善は CED 投与群より AMPC 投与群で明らかで、ともに有意差が認められた。なお、脱水症状の改善度で有意差が認められたが、CED 投与群で脱水症状を示した 2 例は、ともに前記重症で無効の 2 例である。

つぎに、主治医による臨床効果判定を 183 例 (CED 87 例, AMPC 96 例) について比較したが、患者の背景因子では、AMPC 投与群に 30 才未満の男子の占める比率が多く、有意差を認めた以外、両薬剤間に有意差を認めた項目はなく、臨床効果判定の成績にも両薬剤間に有意差は認められなかった。

副作用についてみると、AMPC 投与群に発疹、好酸球増多など、薬剤アレルギーと考えられる副作用症状の出現が 5 例 (5.2%) に認められたが、CED 投与群ではこのようなアレルギー反応の副作用は認められなかった。また、副作用のため投薬を中止した症例は AMPC 投与例中 4 例 (4.2%) 存在するが、CED 投与例では副作用により投薬を中止した症例は認められなかった。しかしこれらの副作用を含めて、副作用あるいは検査異常値の出現頻度には、両薬剤間で有意差を認めなかった。

なお、GOT, GPT の上昇を認めた症例が 184 例中 20 例 (10.9%) に認められたが、両薬剤間に有意差はなく、MP 肺炎にとくに高率 (18.6%) に認められたことは、薬剤投与の影響以外に、肺炎とくにマイコプラズマ感染との関係を示唆する成績であり、今後この点についてさらに検討を必要とすると考えられる。

以上、CED の肺炎に対する治療効果は AMPC と有意差は認められず、いっぽう、副作用の面で両薬剤間で出現率に有意差は認められないが、少数例ながら AMPC 投与例にアレルギー反応の出現例、あるいは副作用のために投薬中止を余儀なくされた症例も存在することから、中等症以下の肺炎に対しては、CED は臨床的に有効で、かつ投与しやすい抗生剤といえよう。因みに、主治医において判定された有用性においても、CED と AMPC 間で有意差は認められなかった。

V 結 論

肺炎に対する CED と AMPC の臨床効果と副作用を比較検討することを目的として、195 例の患者に CED 1 日 2g あるいは AMPC 1 日 1g の投与を行ない、治療成績、副作用についての両薬剤の比較を、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, AMPC 1 日 1g 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では、CRP および脱水症状が AMPC 群で改善傾向が明らかであり、いっぽう喀痰量の減少が CED 投与群で AMPC 投与群より明らかな他、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。

文 献

- 1) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 肺炎、肺化膿症を対象とした Amoxicillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績。Chemotherapy 21: 1535~1563, 1973
- 2) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 二重盲検法による Cephadrine と Cephalexin の肺炎に対する薬効比較試験成績。Chemotherapy 23: 2525~2545, 1975
- 3) 三木文雄, 他: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に

- に対する化学療法剤の治療効果判定の基準化の試み。第23回日本化学療法学会総会, 1975
- 4) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.119, Mc Graw-Hill, Kōgakusha
- 5) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.104, Mc Graw-Hill, Kōgakusha
- 6) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.96, Mc Graw-Hill, Kōgakusha
- 7) 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.82, 地人書院

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

KENZO SHIOTA, FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI,
MICHIIHIDE KAWAI, KENJI KUBO

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

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, ICHIRO NAKAYAMA, NASUMI TOMIZAWA,
TAKANORI SAKURABA, KATSUHIKO MATSUI, OSAMU YAJIMA
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University,
Faculty of Medicine, and Related Hospitals

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI, HIROSHI KON,
KOICHI NASUHARA, KAZUNORI HARADA, KATSUO SUZUKI
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital,
and Related Hospitals

YOSHIO GOTO, TAKANE TOYODA, ICHIRO HIRAI,
KISHO RA, YUJI NAGAHASHI
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki
University, Faculty of Medicine

HITOSHI TAKISHIMA, SUMIO ARAI
The First Department of Internal Medicine, Tohoku
University, School of Medicine

KIYOSHI KONNO, TOYOHARU ISAWA, TAKEO TESHIMA, TOMIO HIRANO
Department of Internal Medicine, Research Institute for Tuberculosis,
Leprosy and Cancer, Tohoku University

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAJIMU TAKEDA, MAKOTO WATANABE,
KATSUNARI KITAHARA, TADASHI ARITA
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University,
School of Medicine, and Related Hospitals

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
YASUSHI UEDA, ATSUSHI SAITO, FUMIO MATSUMOTO,
CHIZUKO KOBAYASHI

The Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University, School of Medicine
KIHACHIRO SHIMIZU

- The First Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, University of Tokyo
- KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII
Department of Internal Medicine, Institute of
Medical Science, University of Tokyo
- 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
- KAORU SHIMADA
Department of Internal Medicine, Tokyo
Metropolitan Geriatric Hospital
- MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura
National Hospital
- IPPEI FUJIMORI, SATYU SHIMADA
Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital
- TOSHIYUKI YAMAMOTO, SABURO KITaura
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City
University, School of Medicine
- YUKIO GOTO, MASARU ONUMA
Department of Internal Medicine,
Tokyo Teishin Hospital
- KAORU OHYAMA, MICHIKO KANEKI,
MASAKI MATSUDA, RYUSAKU SHIMIZU
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural
Central Hospital
- HIROSHI OHKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO,
FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA
The First Department of Internal Medicine,
Kansai Medical School
- YUZO KAWAMORI, NATSUO NISHIZAWA, SHOICHI KAWAMURA
Department of Internal Medicine, Senboku National
Hospital and Related Hospitals
- TAKAHIRO TSUJIMOTO, SAKIMORI YAMAGUCHI
Department of Internal Medicine,
Hoshigaoka Welfare Pension Hospital
- RINZO SOEJIMA, YOSHIHIKO TANO
Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical College
- NAOMI KIMURA
Department of Internal Medicine,
Hiroshima Red Cross Hospital
- OSAMU KURIMURA, SHOICHI AWAYA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

YOSHIRO SAWAE

The First Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Kyushu University

KIYOSHI SHIMA, KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,
KAZUHIRO HAMADA, HARUHIKO TOKUOMI, TAKETOSHI OHBAYASHI,
RYUJI KAKU, KAZUO KATSUTA, SADAKUNI KANEKO,
KENJI SHIMOMURA, GENSHIN TAKEUCHI, NORIHIKO NAKAHARA,
HARUO NOTSUTE, TAKAMASA HIROMU

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

KOHEI HARA, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO,
NASAO NAKATOMI, JUNICHIRO TAKESHITA, ROKUSHI OKA,
TOSHIO YONASHIRO, AKIRA IKEBE, HIROKUNI IWASAKI,
KUNIO NOMURA

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

KEIZO MATSUMOTO, MAKOTO IMAOKA,
YOSHIO UZUKA, YUKIO NOGUCHI

Department of Internal Medicine, Institute for
Tropical Medicine, Nagasaki University

In order to compare the curative effect and side effect of cephradine (CED) with those of amoxicillin (AMPC), comparative clinical experiments have been carried out by means of a double blind method upon 195 patients of pneumonia in 28 institutions throughout the country. CED was administered orally for 2 weeks at a daily dose of 2 g, and AMPC was administered similarly at a daily dose of 1 g. Both subjective and objective symptoms were observed in detail and various examinations were also performed. The clinical effectiveness was judged by a doctor in charge as well as by committee members composed of several doctors. This committee interpreted the chest X-ray films of all cases following a certain standard, and judgement of severity and effectiveness was made on every case individually before opening the key code. On the contrary, the numerical judgements of severity and clinical effectiveness were made on the base of individual symptoms and examination data. When the key code was opened, comparison was made on the homogeneity of background factors of the patients as well as severity in both groups of drug administration, and the clinical effectiveness and side effect were determined statistically.

Among 195 cases of drug administration (92 cases of CED and 103 cases of AMPC), 12 cases were excluded because of the following reasons—5 cases : different schedule of administration, 5 cases : pulmonary tuberculosis, one case : lung cancer and pleurisy, one case : atelectasis after bronchography. No significance was observed between the two treatment groups regarding the background except age groups of male. Clinical effectiveness judged by doctors in charge was excellent 20 : 23 (CED : AMPC, respectively), good 43 : 53, fair 11 : 5, poor 7 : 9, aggravated 1 : 3, evaluation impossible 5 : 3, thus showing no significance between the two groups. Side effects were seen in 16 cases of CED (5 cases : symptoms, 12 cases : laboratory abnormalities) and 20 cases of AMPC (7 cases : symptoms, 13 cases : laboratory abnormalities). Drug administration was discontinued in 4 cases of AMPC due to the side effect, but in none of CED. No significance was seen between the two groups either on the side effect or on the utility.

The committee members excluded 33 cases of CED and 27 cases of AMPC to strictly compare the drug effectiveness on pneumonia. In the adopted 59 cases of CED and 76 cases of AMPC, no significance was observed on the backgrounds except age groups of male. Clinical effectiveness judged by committee members was excellent 4 : 5, good 38 : 50, fair 4 : 12, poor 13 : 9, and showed no significance.

No significance was observed on the clinical effectiveness by numerical judgement either.

Regarding the degree of improvement in CRP, the group of AMPC was better than that of CED, and the latter was better than the former regarding the degree of improvement in volume of sputum. No significance was observed in the two groups as for improvement of symptoms.