

# Fosfomycin Na と Sulbenicillin Na の慢性気道感染症

## に対する薬効比較試験成績

三木文雄・川合 植 英・久保 研 二・塩田 憲 三

大阪市立大学医学部第一内科

加藤康道・富沢磨須美・中山 一 朗・斎藤 玲・石川清文

北海道大学医学部第二内科および関連病院

長浜文雄・中林武仁・安田 恵 也・小六 哲 司・山本 征 司

国立札幌病院呼吸器科

今 野 淳・林 泉

東北大学抗酸菌病研究所内科

清水 喜 八 郎

筑波大学内科

熊 田 徹 平

東京女子医科大学内科

真下啓明・国井乙彦・深谷一太

東京大学医科学研究所内科

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎

東京共済病院内科

谷 本 普 一・蒲 田 英 明

虎の門病院呼吸器科

池本秀雄・渡辺一功

順天堂大学医学部内科

福島孝吉・伊藤 章・山崎隆一郎

横浜市立大学医学部第一内科

藤森一平・島田佐伸・権田信之

川崎市立川崎病院内科

勝 正 孝・滝 塚 久 志

国立霞ヶ浦病院内科

蒲沢知子・川島士郎・鈴木康稔・岩永守登

庭山昌俊・武田 元・山作房之輔・木下康民

新潟大学医学部第二内科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹・若林伸人

信楽園病院内科

北原克之・高頭正長

長岡中央総合病院内科

大山馨・松田正毅・清水龍作

富山県立中央病院内科

山本俊幸・北浦三郎

名古屋市立大学医学部第一内科

大久保滉・岡本緩子

関西医科大学第一内科

西沢夏生・河盛勇造・河村正一・江藤浩

国立泉北病院内科および関連施設

辻本兵博・山口防人

星ヶ丘厚生年金病院内科

河野通昭・西山雅雄・香西勝人・螺良英郎

徳島大学医学部第三内科

副島林造・田野吉彦

川崎医科大学内科

品川晃二

中国中央病院内科

原耕平・那須勝・中富昌夫・斎藤厚・森信興

長崎大学医学部第二内科

松本慶蔵・宇塚良夫・野口行雄・今岡誠

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和52年3月29日受付)

## I. 緒言

Fosfomycin は、アメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された特異な化学構造をもった抗生物質であり、その抗菌スペクトラムはグラム陽性球菌だけでなく、*Klebsiella* 以外のグラム陰性桿菌まで広く、*Pseudomonas* や *Serratia* に対してもかなりすぐれた抗菌力を示す薬剤であり、Ca塩は経口投与により、また Na塩は注射剤としてもっぱら静脈内に投与される<sup>1-3)</sup>。

本邦においても、すでに多くの研究が行なわれ、Ca塩については第22回日本化学療法学会総会<sup>4)</sup>において、また Na塩については第22回日本化学療法学会西日本支部総会<sup>5)</sup>において、それぞれ新薬シンポジウムあるいはラウンドテーブルディスカッションとして検討が行なわれた。

今回、慢性気道感染症を対象疾患として、Fosfomycin Na (以下、FOM と略す) と Sulbenicillin Na (以下、

SBPC と略す) の治療効果と副作用の比較を、Table 1 に示した 25 施設において、昭和50年6月から昭和51年4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

感染を伴った気管支拡張症、慢性気管支炎、瀰漫性汎細気管支炎、感染を伴った肺気腫など慢性気道感染症で、膿性痰の喀出(原則として1日10 ml 以上)、発熱、白血球増多など感染症状の明らかな患者を対象とした。入院患者を原則とし、年齢・性別は不問としたが、本比較試験での治療開始前の薬剤投与によりすでに症状が改善しつつあるもの、とくに重症の基礎疾患・合併症を有するもの、ならびに Penicillin および FOM アレルギーの既往歴を有する患者は対象から除外した。

### (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。

Table 1 The list of collaborator clinics

---

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospitals  
 Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital  
 Division of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University  
 Department of Internal Medicine, University of Tsukuba and Related Hospital  
 Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo  
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital  
 Chest Clinic of Toranomom Hospital  
 Department of Internal Medicine, Juntendō University, School of Medicine  
 The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital  
 Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital  
 Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine  
 The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University  
 The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School  
 Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital and Related Hospital  
 Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital  
 The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine  
 Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School  
 Department of Internal Medicine, Chugoku Chuo Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

---

試験薬剤 FOM 1日4g

対照薬剤 SBPC 1日4g

FOMは蒸留水で溶解する際、溶解熱を発するため、FOMあるいはSBPCを充填したバイアルを外見上識別不能としても、患者への投与に先立って、蒸留水を添加、溶解した際、バイアルの温度がかなり相違し、明らかに内容がFOMであるかSBPCであるかを識別することが可能となる。したがって、本比較試験をdouble blind法により実施することは困難であるので、あらかじめ下記コントローラーにより、研究参加各施設での投薬順序の無作為割付けを受け、この割付け投薬順序に従って、各施設での患者の受診順にFOMまたはSBPCを投与することとした。

なお、両薬剤の割付けは、4症例ごとに、FOMおよびSBPCが各2症例ずつ割付けられるように配慮された。

### (3) コントローラー

第3者のコントローラーは、帝京大学 藤井良知教授と東邦大学 桑原章吾教授にお願いし、両薬剤の含有量の正確性、投薬順序の無作為割付け、調査表から投与薬剤および主治医による効果判定記載部分の切り取りとその保管、投与薬剤名と効果判定記載部分を切り取られた調査表への番号の無作為附与とそのkey code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依頼した。

### (4) 薬剤投与法

両薬剤ともそれぞれ2gを300mlの糖液または電解質液で溶解し、1日2回、12時間ごとに、ほぼ2時間で点滴静注した。

割付けられた薬剤の投与に先立ち、当該薬剤について0.03%の生理食塩液溶液0.02mlを、前腕皮内に注射し、15~30分後の発赤・膨疹の有無により過敏性の有無を判定し、陽性の場合脱落例として取扱うこととした。また、割付けられた薬剤と同一薬剤が本比較試験に先立って1カ月以内に、すでに投与されている場合も、再投与により効果の認められる可能性は少いのでその薬剤の投与を行わず、その患者は本比較試験においては脱落例として取扱うこととした。これら2つの理由により、その患者を脱落例とする場合には、次の受診患者には、薬剤投与順序に従って次の薬剤の投与を行なうこととした。

### (5) 薬剤投与期間

比較試験のための薬剤投与は14日間とし、最低7日間は投与を行なうこととした。14日間以後も治療継続の必要のある場合は、同一薬剤を引続き投与することとしたが、14日間以後の治療経過は、比較試験の治療成績に

は全く無関係に処理した。

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、無効の判定は当該薬剤投与開始後少なくとも72時間を経過した後に行なうこととした。また、重篤な副作用出現の場合は、直ちに投薬を中止することとした。ただし、これら投薬中止の場合も、投薬中止時に所定の検査を行ない、中止の理由および所見などを調査表に記載することとした。

#### (6) 併用薬剤

比較試験薬剤投与中は、他の抗菌性薬剤は併用しないこと、解熱剤、抗炎症剤（腎副皮質ステロイドも含む）も原則として投与しないことを申し合わせた。

#### (7) 症状、所見の観察、臨床検査の実施

##### (a) 症状所見の観察

体温、咳嗽、喀痰（量、性状）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、血圧、副作用については、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、5日後、7日後、14日後の観察・記録は必ず行なうことにした。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を(++)、それほどでないものを(+)、咳嗽のないものを(-)とした。喀痰は50ml/日以上、49~10ml/日、10ml/日未満および喀痰なしの4段階に分け、膿性(P)、膿粘性(PM)、粘性(M)の区分をした。呼吸困難は起座呼吸ををする程度のもを(++), それより軽度のもを(+), 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、胸痛、チアノーゼは(+), (-)の2段階に分けた。

副作用については、その種類、程度、発現日、処置、経過などを具体的に調査表に記載することとした。

##### (b) 臨床検査の実施

胸部レントゲン撮影、心電図記録、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、血小板数、赤沈(1時間値)、CRP、血清 GOT・GPT、アルカリ性フォスファターゼ(Alk. P-ase)、血中尿素窒素、血清電解質、尿蛋白、尿沈渣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<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH)、血中クレアチニン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、血清電解質の検査も、可能なかぎり実施することとした。

なお、これらの観察および検査が所定の日に実施不可能な場合は、その日にできるだけ近い前日または翌日に実施することとした。また、都合により投与8日以後、他の治療に変更した場合も、14日後の検査を必ず実施することとした。

#### (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調査表に記載するとともに、そのうち起炎菌と考えられるものについてFOM, SBPCに対する感受性試験を必ず実施した。なお、FOMに対する感受性は、FOM MIC測定小委員会法<sup>4)</sup>、SBPCに対する感受性は、日本化学療法学会標準法により測定した。また、MIC測定上の誤差を補正するために、各施設において感受性測定を実施すると同時に、同一菌株について明治製菓中央研究所においても感受性の測定を平行して実施した。

#### (8) 重症度ならびに効果判定

##### (a) 小委員会による判定

比較試験終了後、全症例の治療前、治療中、治療後のすべてのレ線フィルムを1カ所に集め、前述のようにコントローラーにより投与薬剤名と主治医による効果判定記載部分を切取られ、新たに無作為に番号を付された調査表とともに、小委員会（構成委員：加藤康道、真下啓明、深谷一太、中川圭一、可部順三郎、谷本普一、斎藤篤、藤森一平、松本慶蔵、塩田憲三、三木文雄）において、1症例毎に解析の対象として採用し得るか否かの検討を行ない、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、体温、白血球数、CRP、喀痰の量と性状、胸部レ線所見、呼吸困難などの改善の程度と改善の速さを主にし、その他の症状、検査所見の推移も考慮に入れて、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。なお、重症度判定は各小委員の意見の一致をもって決定し、臨床効果判定に際しては、前もって判定基準は設置せず、各小委員の経験を基にして、1症例毎に各自が判定を行ない、各小委員の判定成績を集め、最も多数を占めた判定をもって、その症例の臨床効果判定成績とすることとして、成績にできるだけ客観性をもたせた。また、各小委員は、自己の所属する施設の症例については、どちらの薬剤により治療したかを記憶している可能性があるため、各自の所属する施設での症例の判定に際しては小委員会を退席し、投与薬剤別の主観、先入観が判定に影響を与えることを防止し、成績の客観性の保持に務めた。

##### (b) 主治医による判定

各症例を担当した主治医によっても、いちおう重症度ならびに臨床効果の判定を、それぞれ各自の基準により実施したが、本比較試験は前述のとおり二重盲検法によらずに実施したため、主治医の判定に、主観、先入観の不介入の保証は得られないため、それらの成績は比較試験としての解析の対象から除外した。

##### (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、咳嗽は(++)、(+)、(-)の3段階、喀痰量は1日50ml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3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、PaO<sub>2</sub>は80 mmHg以上、79.9~60 mmHg、59.9~40 mmHg、40 mmHg未満の4段階、PaCO<sub>2</sub>は49 mmHg以上と49 mmHg未満の2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、20 mm未満の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7日後および14日後（体温だけは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) 細菌学的効果判定

治療前後の起炎菌を追跡し得た症例について、治療に伴う起炎菌の消失の有無により、細菌学的効果の判定を行なった。

(9) Key code の開封

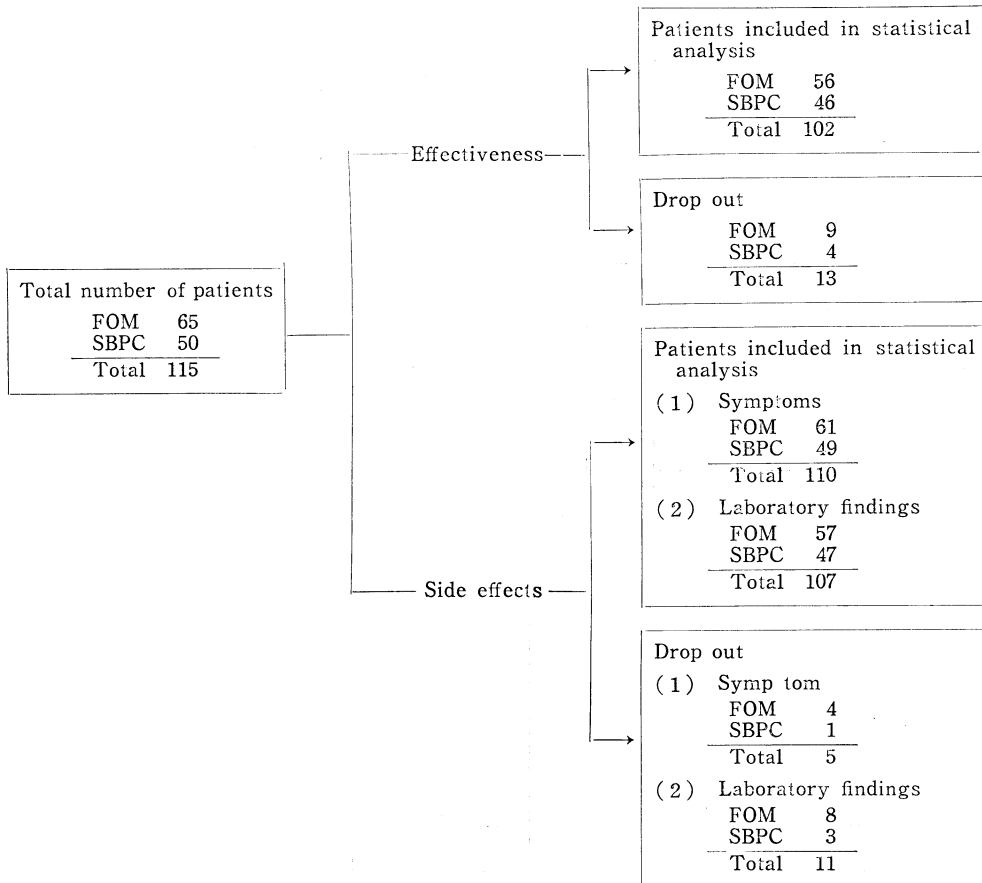
上記小委員会による重症度判定、効果判定を実施した後、各研究施設の代表者が集まり、コントローラーの列席のもとに、小委員会により脱落とされた症例とその理由、重症度判定ならびに効果判定を了承した後に、コントローラーにより Key code が開封された。

(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もとづいて、FOM 投与、SBPC 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、細菌学的効果および副作用などの比較を実施した。

なお、これらの比較は、MANN-WHITNEY の U-検定<sup>6)</sup>、 $\chi^2$ -検定(YATESの補正)<sup>7)</sup>、FISHERの直接確率計算法<sup>8)</sup>により検定した。検定は5%の有意水準でおこなった。

Table 2 Case distribution



## III. 成績

本比較試験において、FOM あるいは SBPC を投与された全症例数は、Table 2 に示したとおり 115 例 (FOM 投与 65 例, SBPC 投与 50 例) であり、全例入院患者である。

小委員会において、これら 115 例中気道における活動性の感染症状の存在の疑わしい 5 例、本比較試験前、他の抗生物質が投与され症状のすでに改善しつつあった 3 例、他の抗生物質の併用された 2 例、規定どおりの薬剤投与の行なわれなかった 3 例、計 13 例を除外した 102 例 (FOM 56 例, SBPC 46 例) について、臨床効果、改善度ならびに細菌学的効果の比較を行なった。一方、副作用の検討に当って、自覚的副作用症状の出現の有無は、他の抗生物質併用の 2 例、および規定のスケジュールで薬剤投与の行なわれなかった 3 例、計 5 例を除いた 110 例 (FOM 61 例, SBPC 49 例) について、また、臨床

検査値については、他の抗生物質併用の 2 例、規定どおり薬剤投与のされなかった 3 例、72 時間経過後に無効と判定し、投与量の増量あるいは他剤併用のされた 2 例、投与後検査の実施されなかった 4 例、計 11 例を除いた 104 例 (FOM 57 例, SBPC 47 例) について比較検討を実施した。

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、これら小委員会採用症例についての解析結果を記載する。

## A. 治療効果

## a. 対象患者の背景因子にかんする検討

## (1) 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、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

## (2) 体重

対象患者の体重の分布は Table 5 に示したとおりで、両薬剤間に有意差は認められなかった。

## (3) 診断名

研究対象の項に記載したとおり、本比較試験は、慢性気道感染症を対象疾患として実施することとしたが、実際に FOM あるいは SBPC の投与された疾患は Table 6 に示したとおり、慢性気道感染症以外に、慢性の気道疾患に急性感染症の合併した症例がかなり含まれる結果となった。しかし、これらの診断名についても両投与薬剤間に有意差は認められないので、以下の解析に際しては、とくに慢性感染症と急性感染症を分離せず、一括して処理することとした。

Table 3 Cause of dropout

Cause		Drug		
		FOM	SBPC	
Clinical effectiveness	Without respiratory tract infection	4	1	
	The symptoms already improved by pretreated antibiotic	1	2	
	Combined with other antibiotic	1	1	
	With lower daily dose	3	0	
	Total	9	4	
Side effect	Symptoms	Combined with other antibiotic	1	1
		With lower daily dose	3	0
		Total	4	1
	Laboratory findings	Combined with other antibiotic	1	1
		With lower daily dose	3	0
Against other rules		1	1	
Without findings after administration	3	1		
Total	8	3		

Table 5 Distribution by body weight

Drugs	Body weight (kg)						Total
	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Un-known	
FOM	9	20	19	4	1	3	56
SBPC	8	18	9	6	0	5	46
Statistical significance	N. S.						

Table 4 Distribution by age and sex groups

Drugs	Sex	Age								Total
		20~29	30~39	40~49	50~49	60~69	70~79	80~89	90~99	
FOM	M	4	3	2	6	12	7	2	0	36
	F	2	3	3	3	5	2	2	0	20
	Total	6	6	5	9	17	9	4	0	56
SBPC	M	1	2	3	3	4	8	1	0	22
	F	1	2	6	4	4	4	1	2	24
	Total	2	4	9	7	8	12	2	2	46

Sex : N. S. Age : N. S.

Table 6 Diagnosis classified by committee members

Diagnosis	Drug		Total
	FOM	SBPC	
Chronic bronchitis	21	19	40
Chronic bronchitis with bronchiectasis	3	4	7
Chronic bronchitis with pulmonary fibrosis	0	1	1
Chronic bronchitis with pulmonary emphysema	2	0	2
Chronic bronchitis with pneumonia	3	2	5
Chronic diffuse panbronchiolitis	8	6	14
Chronic diffuse panbronchiolitis with bronchopneumonia	1	0	1
Bronchiectasis with infection	12	8	20
Pulmonary emphysema with infection	4	4	8
Pulmonary fibrosis with infection	0	1	1
Lung abscess	1	1	2
Lung cancer with infection	1	0	1
Total	56	46	102

N. S.

## (4) 基礎疾患・合併症, 前投薬, 既往歴

基礎疾患・合併症, 今回の治療直前における抗菌性薬剤の投与, および関連ある既往歴の有無についても, 両薬剤間で比較を行なったが, Table 7 に示すとおり, いずれも有意差は認められなかった。

## (5) 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, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, 末梢白血球数, 赤沈値, CRP は Table 8 に示すとおりで, 赤沈値において, FOM 投与群に 39mm 以下の症例が多く, 一方 SBPC 投与群には 60mm 以上を示す症例が多く, 有意差が認められた以外, 他の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かった。

初診時症状を基として, 小委員会において判定した重症度は Table 9 に示したとおり, 両薬剤間に有意差は認められなかった。

## (6) 起炎菌と薬剤感受性

対象とした 102 例中, グラム陽性球菌単独感染 14 例, *Pseudomonas* 単独感染 15 例, *Hemophilus* 単独感染 8 例, その他のグラム陰性桿菌の単独感染 16 例, 2 種類以上の菌の混合感染 25 例, 起炎菌不明 24 例であり両薬剤群間での分布は Table 10 に示したとおり, 有意差は認められなかった。なお, 混合感染 25 例の中には, *Pseudomonas* と他の菌との混合感染が 17 例存在するので, これを *Pseudomonas* 単独感染に加え, *Pseudomonas* の感染が存在したか否かの 2 群に分類すると Table 11 のとおり SBPC 投与群に比して FOM 投与群に *Pseudomonas* 感染が多く有意差が認められた。また, 単一菌感染か混合感染かの 2 群に分けて, 両薬剤間での比較を実施したところ, SBPC 投与群に混合感染例が少なく, 有意差が認められた。

起炎菌について, すべて FOM および SBPC に対する感受性を測定することを予め申し合わせたにも拘わらず, 実際に起炎菌と決定された菌について感受性検査の実施された症例は 24 例にとどまった。これらの症例について, 投与の行なわれた薬剤に対する起炎菌の感受性を 50 $\mu$ g/ml 以上と 50 $\mu$ g/ml 未満の 2 群に分けた場合, Table 12 に示すとおり両薬剤間に有意差はなく, 100 $\mu$ g/ml 以上と 100 $\mu$ g/ml 未満の 2 群に分けた場合には, FOM 投与群には MIC 100 $\mu$ g/ml 以上を示す症例がなく, 有意差が認められた。

## b. 投薬継続期間

規定どおり, 14 日間以上の投薬が行なわれた症例は Table 13 のとおり, 102 例中 75 例であり, 7 日未満で投薬が中止された症例が 6 例, 投薬日数 7 日~13 日の症例が 21 例存在するが, これら投薬日数についても, 両薬剤間に有意差は認められなかった。

なお, 投薬が 14 日未満で中断された 27 例についての投薬中止理由を Table 14 に示した。

## c. 臨床効果

小委員会での効果判定結果は Fig. 1 に示したとおり, FOM 投与 56 例中著効 5 例 (8.9%), 有効 22 例 (39.3%), やや有効 8 例 (14.3%), 無効 21 例 (37.5%) であり, SBPC 投与 46 例中著効 7 例 (15.2%), 有効 17 例 (37%),

Table 7 Backgrounds of patients

Drugs	No. of cases	Underlying diseases and complications		Pretreatment with chemotherapeutic agents		Past history interfering with present illness	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
FOM	56	7	49	30	26	15	41
SBPC	46	8	38	19	27	17	29
Statistical significance		N. S.		N. S.		N. S.	

Table 8 Comparison of initial symptoms and signs among two groups

Drugs	No. of cases	Parameter Degree	Body temperature (°C)				Cough				Volume of sputum (ml)				
			≥39	38.9~38	37.9~37	37>	+	+	-	Un-known	≥50	49~109	~>0	0	Un-known
FOM	56		2	10	17	27	25	29	1	1	22	20	11	0	3
SBPC	46		1	9	22	14	21	22	3	0	13	18	11	2	2
Statistical significance			N. S.				N. S.				N. S.				

Drugs	No. of cases	Parameter Degree	Property of sputum				Dyspnea			Chest pain			Râles		
			P	PM	M	Un-known	+	+	-	+	-	Un-known	+	+	-
FOM	56		19	29	7	1	7	25	24	15	39	2	19	34	3
SBPC	46		13	27	3	3	9	19	18	10	35	1	17	28	1
Statistical significance			N. S.				N. S.			N. S.			N. S.		

Drugs	No. of cases	Parameter Degree	Cyanosis			PaO <sub>2</sub> (mmHg)					PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		
			+	-	Unknown	≥80	79.9~60	59.9~40	40>	Unknown	≥49	49>	Unknown
FOM	56		7	48	1	3	12	10	1	30	6	20	30
SBPC	46		8	38	0	4	10	1	1	30	1	15	30
Statistical significance			N. S.			N. S.					N. S.		

Drugs	No. of cases	Parameter Degree	WBC (×100)					ESR (mm/1 hr.)					CRP			
			≥200	199~120	119~80	80>	Un-known	≥60	59~40	39~20	20>	Un-known	≥4+	3+~±	-	Un-known
FOM	56		0	7	19	27	3	12	7	14	17	6	14	29	6	7
SBPC	46		1	5	18	19	3	20	8	5	8	5	9	24	6	7
Statistical significance			N. S.					P < 0.05					N. S.			

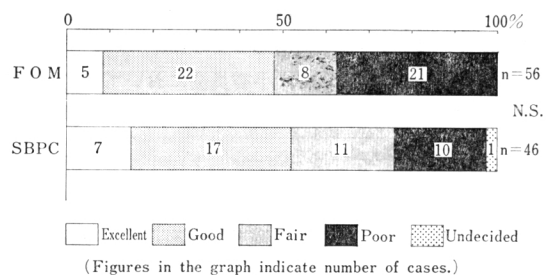
Table 9 Comparison of severity among two groups

Drugs	Degree	Severe	Moderate	Mild	Total
FOM		6	30	20	56
SBPC		4	24	18	46
Statistical significance					
N. S.					

やや有効 11 例 (23.9%), 無効 10 例 (21.7%), 判定不能 1 例 (2.2%) であり, SBPC 投与群に著効がやや多く, 無効がやや少い成績を得たが, 有意差は認められなかった。

患者を重症度別, 治療前の発熱の有無, 治療前の赤沈値, 起炎菌が *Pseudomonas* であるか否か, 単一菌感染か混合感染か, あるいはまた起炎菌の感受性で層別して, 両薬剤の効果の比較を実施したが, Table 15~22

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



を示すとおり, いずれの層においても両薬剤間に臨床効果の有意差は認められなかった。

d. 細菌学的効果

薬剤投与前の喀痰検査により起炎菌を決定し得た 78



Table 10 Comparison of causative bacteria among two groups (1)

Drugs	Causative bacteria No. of cases	Single infection				Mixed infection	Unknown
		Gram (+) cocci	<i>Pseudomonas</i>	<i>Hemophilus</i>	Other Gram(-) bacteria		
FOM	56	7	8	3	5	20	13
SBPC	46	7	7	5	11	5	11
Statistical significance		N. S.					

Table 11 Comparison of causative bacteria among two groups (2)

Drugs	No. of cases	<i>Pseudomonas</i> infection		Mixed infection	
		Yes	No	Yes	No (Single infection)
FOM	43	22	21	20	23
SBPC	35	10	25	5	30
Statistical significance		P<0.05		P<0.01	

Table 12 Comparison of MIC against causative bacteria

Drugs	No. of cases	MIC (µg/ml)			
		≥50	50>	≥100	100>
FOM	15	2	13	0	15
SBPC	9	5	4	4	5
Statistical significance		N. S.		P<0.05	

Table 13 Duration of treatment

Drugs	Duration (days)	>14	14	13~7	7>	Total
		FOM	11	28	15	
SBPC	13	23	6	4	46	
Statistical significance		N. S.				

Table 14 Cause of discontinuance of medication

Cause	Drugs	
	FOM	SBPC
Cured	8	4
Poor effect	5	5
Side effect	1	1
Good effect obtained, but other antibiotic used orally for maintenance	1	0
Discharged	1	0
Unknown	1	0
Total	17	10

例 (FOM 投与群 43 例, SBPC 投与群 35 例) 中, 薬剤投与 7 日後も起炎菌検索が行なわれた 56 例 (FOM 投与 33 例, SBPC 投与 23 例) ならびに 14 日後も起炎菌検索の

行なわれた 55 例 (FOM 投与 30 例, SBPC 投与 25 例) について, 治療前後の起炎菌の消長から, 細菌学的効果を観察し, その成績を両薬剤間で比較した。

まず, 起炎菌の種類に関係なく, 細菌学的効果をみると, Table 23 に示すとおり, 7 日後においても 14 日後においても, FOM 投与群に部分消失を示す例が多く, 両群間で有意差が認められた。この部分消失を示した 7 日後の 9 例および 14 日後の 8 例中それぞれ 5 例は同一症例であり, 結局 12 例が部分消失を示したことになるが, ここで残存した菌は *Pseudomonas* 6 例, *Hemophilus* 3 例, *Klebsiella* 2 例, *Serratia* 1 例である。

*Hemophilus* 感染例だけについてみると, Table 24 のとおり, 7 日後は両薬剤間で有意差がなく, 14 日後は SBPC 投与群に消失例が多く, 一方 FOM 投与 2 例はともに *Klebsiella* に菌交代を示しており, 有意差が認められた。

つぎに, *Pseudomonas* 感染例 (*Pseudomonas* 単独感染および *Pseudomonas* と他の菌の混合感染を含む) について, 薬剤投与 7 日および 14 日後の *Pseudomonas* の消長をみると, Table 25 のとおり, 菌交代を含めて *Pseudomonas* の消失した症例が, FOM 投与群では, 7 日後 47.1%, 14 日後 40% であり, SBPC 投与群での成績, 7 日後 28.6%, 14 日後 22.2% よりも高率を示したが, 有意差は認められなかった。なお, この場合, 菌交代を示した症例は, FOM 投与群も SBPC 投与群も, ともに *Klebsiella* に交代したことが注目される。*Pseudomonas* 以外の菌の感染例について 7 日後および 14 日後の細菌学的効果を比較したが, Table 26 のとおり菌消失例のうち SBPC 投与群ではすべて完全消失例であり, FOM 投与群では部分消失例が存在したが, 両群間に有

Table 15 Clinical effectiveness classified by initial severity

Severity : Severe									
Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		
							Excellent-Good	Excellent-Fair	
FOM	6	0	1	0	5	0	16.7	16.7	
SBPC	4	0	1	0	3	0	25.0	25.0	
Statistical significance		N. S.					N. S.		N. S.
Severity : Moderate									
Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		
							Excellent-Good	Excellent-Fair	
FOM	30	4	8	4	14	0	40.0	53.0	
SBPC	24	3	9	6	5	1	50.0	75.0	
Statistical significance		N. S.					N. S.		N. S.
Severity : Mild									
Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		
							Excellent-Good	Excellent-Fair	
FOM	20	1	13	4	2	0	70.0	90.0	
SBPC	18	4	7	5	2	0	61.1	88.9	
Statistical significance		N. S.					N. S.		N. S.

Table 16 Clinical effectiveness classified by initial body temperature

Body temperature :  $\geq 37^\circ$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	29	5	13	3	8	0
SBPC	32	7	14	6	4	1
Statistical significance		N. S.				

Body temperature :  $< 37^\circ$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	27	0	9	5	13	0
SBPC	14	0	3	5	6	0
Statistical significance		N. S.				

意差は認められなかった。

また、単一菌感染例について、7日後および14日後の細菌学的効果は、Table 27 のとおり両薬剤群間に有意差は認められず、一方混合感染例についてみると、Table 28 のとおり、SBPC 投与群では、7日後の判定を行ない得た2例とも、細菌学的に無効で、FOM 投与群との間に有意差が認められ、14日後の観察でも、両群間の有意差は認められないものの、SBPC 投与4例中2例が細菌学的無効の成績を示した。

つぎに、起炎菌の、投与した薬剤に対する感受性を100  $\mu\text{g/ml}$  以上と100  $\mu\text{g/ml}$  未満ならびに50  $\mu\text{g/ml}$  以上と50  $\mu\text{g/ml}$  未満の各層に分け、細菌学的効果を比較すると、Table 29, 30 のとおり、MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  未満の14日後の成績において、SBPC 投与群では4例中2例は完全消失、2例は菌交代を示したのに対して、FOM 投与10例中2例は完全消失を示したが、5例は部分消失、他の3例は菌残存を示し有意差が認められた以外、他の層別比較では有意差を認めなかった。

Table 17 Clinical effectiveness classified by initial ESR

ESR :  $\geq 60$  mm

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	12	1	5	4	2	0
SBPC	20	3	7	5	4	1
Statistical significance		N. S.				

ESR : 59~40 mm

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	7	1	3	1	2	0
SBPC	8	2	2	2	2	0
Statistical significance		N. S.				

ESR : 39~20 mm

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	14	2	6	1	5	0
SBPC	5	1	0	1	3	0
Statistical significance		N. S.				

ESR : &lt;20 mm

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	17	1	5	2	9	0
SBPC	8	1	4	2	1	0
Statistical significance		N. S.				

Table 18 Comparison of clinical effectiveness in the infections caused by *Pseudomonas*

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	22	1	5	4	12	0
SBPC	10	0	1	3	5	1
Statistical significance		N. S.				

Table 19 Comparison of clinical effectiveness in the infections caused by bacteria other than *Pseudomonas*

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
FOM	21	2	10	3	6
SBPC	25	6	10	5	4
Statistical significance		N. S.			

Table 20 Comparison of clinical effectiveness in the single infection

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	23	2	9	2	10	0
SBPC	30	6	10	6	7	1
Statistical significance		N. S.				

Table 21 Comparison of clinical effectiveness in the mixed infection

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
FOM	20	1	6	5	8
SBPC	5	0	1	2	2
Statistical significance		N. S.			

Table 22 Clinical effectiveness classified by initial MIC against causative organisms

MIC :  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	0	0	0	0	0	0
SBPC	4	1	1	1	1	0

MIC :  $< 100$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	15	1	5	1	8	0
SBPC	5	0	1	3	0	1
Statistical significance		N. S.				

MIC :  $\geq 50$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	2	0	1	0	1	0
SBPC	5	1	1	2	1	0
Statistical significance		N. S.				

MIC :  $< 50$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
FOM	13	1	4	1	7	0
SBPC	4	0	1	2	0	1
Statistical significance		N. S.				

Table 23 Comparison of bacteriological effectiveness

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	9 (27.3)	9 (27.3)	5 (15.2)	10 (30.3)	33	9 (30.0)	8 (26.7)	4 (13.3)	9 (30.0)	30
SBPC	10 (43.5)	0	2 (8.7)	11 (47.8)	23	10 (40.0)	0	2 (8.0)	13 (52.0)	25
Statistical significance	P < 0.05					P < 0.05				

(Figures in the parenthesis indicate percentage.)

Table 24 Comparison of bacteriological effectiveness against *Hemophilus*

Drugs	7 days later				14 days later			
	Eradicated	Changed	Persisted	Total	Eradicated	Changed	Persisted	Total
FOM	1	1	1	3	0	2	0	2
SBPC	1	1	1	3	4	0	1	5
Statistical significance	N. S.				P<0.05			

Table 25 Comparison of bacteriological effectiveness against *Pseudomonas*

Drugs	7 days later				14 days later			
	Eradicated	Changed	Persisted	Total	Eradicated	Changed	Persisted	Total
FOM	6 (35.3)	2 (11.8)	9 (52.9)	17	4 (26.7)	2 (13.3)	9 (60.0)	15
SBPC	2 (28.6)	0	5 (71.4)	7	0	2 (22.2)	7 (77.8)	9
Statistical significance	N. S.				N. S.			

(Figures in the parenthesis indicate percentage.)

Table 26 Comparison of bacteriological effectiveness against bacteria other than *Pseudomonas*

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	4 (25.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	6 (37.5)	16	6 (40.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	15
SBPC	8 (50.0)	0	2 (12.5)	6 (37.5)	16	10 (62.5)	0	0	6 (37.5)	16
Statistical significance	N. S.					N. S.				

(Figures in the parenthesis indicate percentage.)

Table 27 Comparison of bacteriological effectiveness in the single infection

Drugs	7 days later				14 days later			
	Eradicated	Changed	Persisted	Total	Eradicated	Changed	Persisted	Total
FOM	5 (27.8)	4 (22.2)	9 (50.0)	18	7 (41.2)	3 (17.6)	7 (41.2)	17
SBPC	10 (47.6)	2 (9.5)	9 (42.9)	21	9 (42.9)	1 (4.8)	11 (52.4)	21
Statistical significance	N. S.				N. S.			

(Figures in the parenthesis indicate percentage.)

Table 28 Comparison of bacteriological effectiveness in the mixed infection

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	4 (26.7)	9 (60.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	15	2 (15.4)	8 (61.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	13
SBPC	0	0	0	2 (100.0)	2	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	4
Statistical significance	P < 0.05					N. S.				

(Figures in the parenthesis indicate percentage.)

Table 29 Comparison of bacteriological effectiveness classified by initial MIC (1)  
MIC :  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SBPC	0	0	1	1	2	0	0	0	2	2

MIC : < 100  $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	2	7	1	4	14	2	5	0	3	10
SBPC	2	0	0	1	3	2	0	2	0	4
Statistical significance	N. S.					P < 0.05				

Table 30 Comparison of bacteriological effectiveness classified by initial MIC (2)  
MIC :  $\geq 50$   $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	0	1	0	1	2	0	0	0	1	1
SBPC	0	0	1	1	2	0	0	1	2	3
Statistical significance	N. S.					N. S.				

MIC : < 50  $\mu\text{g/ml}$ 

Drugs	7 days later					14 days later				
	Eradicated		Changed	Persisted	Total	Eradicated		Changed	Persisted	Total
	Com-pletely	Partially				Com-pletely	Partially			
FOM	2	6	1	3	12	2	5	0	2	9
SBPC	2	0	0	1	3	2	0	1	0	3
Statistical significance	N. S.					N. S.				

e. 症状, 所見, 検査成績の改善度

治療前, 治療開始7日後および14日後(体温だけは治療開始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, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, 白血球数, 赤沈値, CRPの各症状段階を示した症例数を Fig.2~14 に示した。

これらの各症状, 所見, 検査成績の治療前の症状の程度で群別して, 薬剤投与後の改善度を両薬剤間で比較したが, いずれの項目についても両薬剤間で有意差は認められなかった。

f. 主治医による臨床効果判定成績

参考までに, 主治医により判定された臨床効果を示すと, Fig.15 のとおりである。

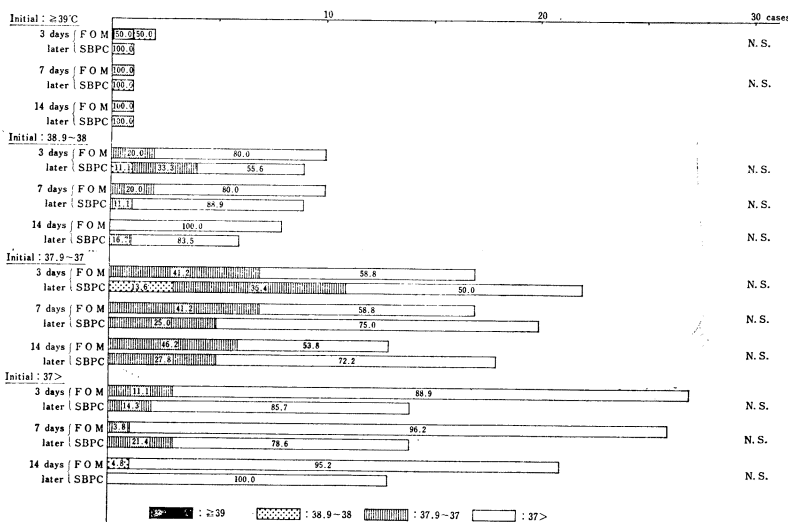
B. 副作用

小委員会での副作用検討対象例 110 例中何らかの自他

覚的副作用の認められた症例は, Table 31 上段に示したとおり, FOM 投与 61 例中 4 例 (6.6%), SBPC 投与 49 例中 3 例 (6.1%) で, このうち, 副作用のために投薬を中止したものは FOM, SBPC それぞれ 1 例ずつである。副作用症状のうち, 発疹, 発熱のように, 薬剤アレルギーと考えられるものは, FOM 投与群 1 例に対して, SBPC 投与群では 3 例に認められた。

薬剤投与に伴う検査値の異常を検討し得た 104 例中, 何らかの異常値の認められた症例は, Table 31 下段のとおり FOM 投与 57 例中 13 例 (22.8%), SBPC 47 例中 13 例 (27.7%) である。異常検査値の中で, 最も多数を占めたのはトランスアミナーゼの上昇であり, GOT, GPT のいずれか一方あるいは双方の上昇を示した症例は, FOM 投与群では 9 例 (15.8%) であるのに対して, SBPC 投与群では 11 例 (23.4%) とやや高率を示し, 貧

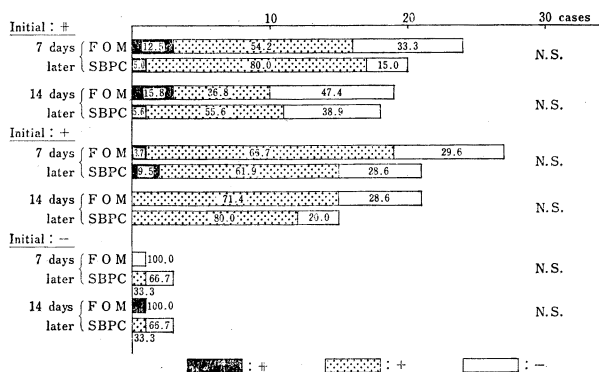
Fig.2 Degree of improvement of body temperature



(Figures in the graph indicate percentage.)

Drugs	Initial (°C)	3 days later					7 days later					14 days later				
		≥39	38.9~38	37.9~37	37>	Total	≥39	38.9~38	37.9~37	37>	Total	≥39	38.9~38	37.9~37	37>	Total
FOM	≥39	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
	38.9~38	0	0	2	8	10	0	0	2	8	10	0	0	0	8	8
	37.9~37	0	0	7	10	17	0	0	7	10	17	0	0	6	7	13
	37>	0	0	3	24	27	0	0	1	25	26	0	1	0	20	21
	Total	1	1	12	42	56	0	0	11	43	54	0	1	7	35	43
SBPC	≥39	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
	38.9~38	0	1	3	5	9	0	0	1	8	9	0	0	1	5	6
	37.9~37	0	3	8	11	22	0	0	5	15	20	0	0	5	13	18
	37>	0	0	2	12	14	0	0	3	11	14	0	0	0	13	13
	Total	0	5	13	28	46	0	1	9	34	44	0	0	7	31	38

Fig. 3 Degree of improvement of cough



(Figures in the graph indicate percentage.)

Drugs	Initial	7 days later				14 days later			
		++	+	-	Total	++	+	-	Total
FOM	++	3	13	8	24	3	7	9	19
	+	1	18	8	27	0	15	6	21
	-	0	0	1	1	1	0	0	1
	Total	4	31	17	52	4	22	15	41
SBPC	++	1	16	3	20	1	10	7	18
	+	2	13	6	21	0	12	3	15
	-	0	1	2	3	0	1	2	3
	Total	3	30	11	44	1	23	12	36

血を示した症例は、SBPC 投与群で 2 例 (4.3%) に対して FOM 投与群では 4 例 (7.0%) とやや高率を示した。

検査異常値を示した症例のうち 1 例は下痢を現した症例であるので、自覚症状の副作用と検査異常値を併せた副作用発症例数は、FOM 投与 61 例中 16 例 (26.2%)、SBPC 投与 49 例中 16 例 (32.7%) となる。

これら、副作用出現率には、両薬剤間で有意差を認めなかった。

#### IV. 総括ならびに考按

全国 25 施設において、慢性気道感染症を対象疾患として、FOM と SBPC の治療効果ならびに副作用を single blind 法により比較検討した。

FOM は静脈内に投与する薬剤であり、しかも急速に静脈内に注入した場合には、胸部違和感、悪寒戦慄、血圧の変化、血管痛などの副作用の発現が認められるとの報告<sup>5)</sup>があるので、このような副作用を避けるために、点滴静注により投与することを前提とした。

気道感染症に対して、点滴静注により抗菌性物質の投与を行なうのは、もっぱら重症あるいは難治の感染症が対象となり、比較的軽症の、あるいは、抗菌剤の経口投与、または筋注により治癒させ得るような感染症に対し

て、あえて、点滴静注によらなければ投与し得ない FOM でもって治療する必要性は考えられない。したがって、FOM の有効性を確認するための本比較試験においては、一般に難治例の多い慢性気道感染症を対象疾患に選択した。

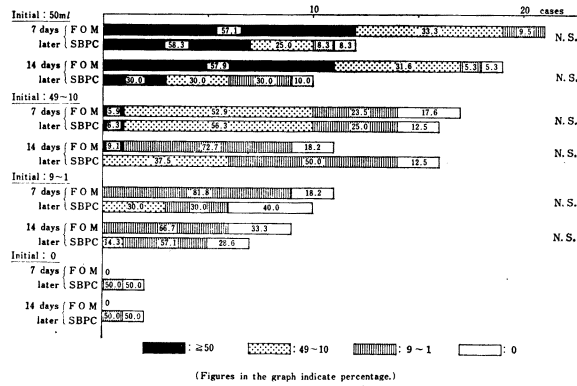
このような慢性気道感染症の起炎菌は、*Pseudomonas* を含めてのグラム陰性桿菌の頻度が高いが、FOM の抗菌スペクトラムの特徴として、グラム陽性球菌とともに、これらグラム陰性桿菌にまで抗菌力を示すことは、FOM の投与対象として、慢性気道感染症を選択することの妥当性を支持するものと考えた。

一方、比較試験における FOM の対照薬剤の選択にあたって、FOM と同様 *Pseudomonas* を含めてのグラム陰性桿菌ならびにグラム陽性球菌に抗菌力を示し、慢性気道感染症に点滴静注の形で一般的に投与されている薬剤ということで、SBPC を用いることとした。

対照薬剤の選択とともに、対照薬剤と試験薬剤を、それぞれ如何なる投与量で比較するかが問題になるが、今回の比較試験においては、SBPC は一般的な常用量として 1 日 4g とし、FOM は open trial の気道感染症に対する治療成績<sup>5)</sup>からみて、1 日 4g を常用量と考え、この

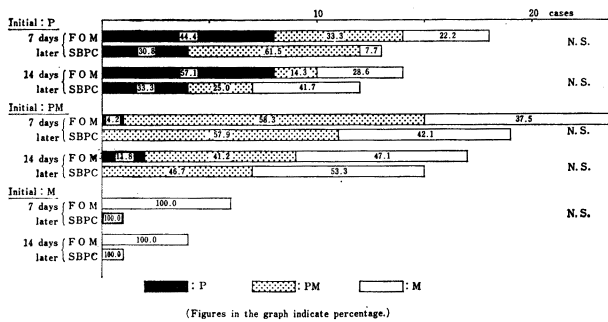


Fig. 4 Degree of improvement of volume of sputum



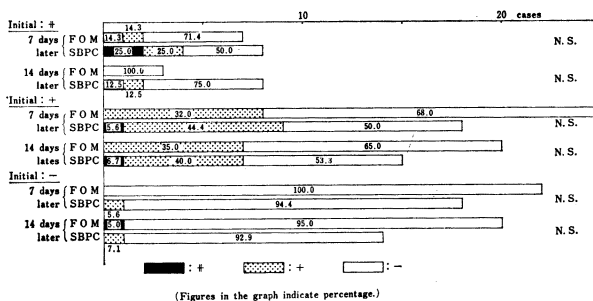
Drugs	Initial (ml)	7 days later					14 days later				
		≥50	49~10	9~1	0	Total	≥50	49~10	9~1	0	Total
FOM	≥50	12	7	2	0	21	11	6	1	1	19
	49~10	1	9	4	3	17	1	0	8	2	11
	9~1	0	0	9	2	11	0	0	6	3	9
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	13	16	15	5	49	12	6	15	6	39
SBPC	≥50	7	3	1	1	12	3	3	3	1	10
	49~10	1	9	4	2	16	0	6	8	2	16
	9~1	0	3	3	4	10	0	1	4	2	7
	0	0	0	1	1	2	0	0	1	1	2
	Total	8	15	9	8	40	3	10	16	6	35

Fig. 5 Degree of improvement of property of sputum



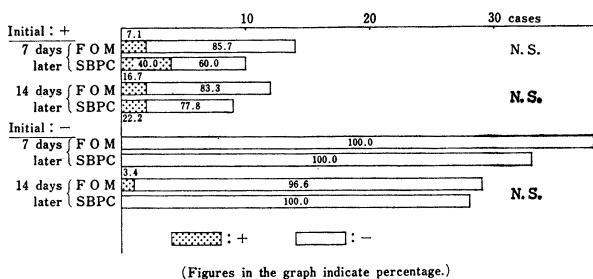
Drugs	Initial	7 days later				14 days later			
		P	PM	M	Total	P	PM	M	Total
FOM	P	8	6	4	18	8	2	4	14
	PM	1	14	9	24	2	7	8	17
	M	0	0	6	6	0	0	4	4
	Total	9	20	19	48	10	9	16	35
SBPC	P	4	8	1	13	4	3	5	12
	PM	0	11	8	19	0	7	8	15
	M	1	0	0	1	0	0	1	1
	Total	5	19	9	33	4	10	14	28

Fig. 6 Degree of improvement of dyspnea



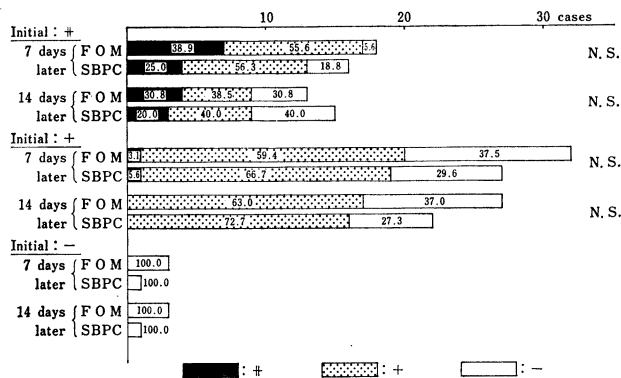
Drugs	Initial	7 days later				14 days later			
		++	+	-	Total	++	+	-	Total
FOM	++	1	1	5	7	0	0	3	3
	+	0	8	17	25	0	7	13	20
	-	0	0	22	22	1	0	19	20
	Total	1	9	44	54	1	7	35	43
SBPC	++	2	2	4	8	1	1	6	8
	+	1	8	9	18	1	6	8	15
	-	0	1	17	18	0	1	13	14
	Total	3	11	30	44	2	8	27	37

Fig. 7 Degree of improvement of chest pain



Drugs	Initial	7 days later			14 days later		
		+	-	Total	+	-	Total
FOM	+	2	12	14	2	10	12
	-	0	38	38	1	28	29
	Total	2	50	52	3	38	41
SBPC	+	4	6	10	2	7	9
	-	0	33	33	0	28	28
	Total	4	39	43	2	35	37

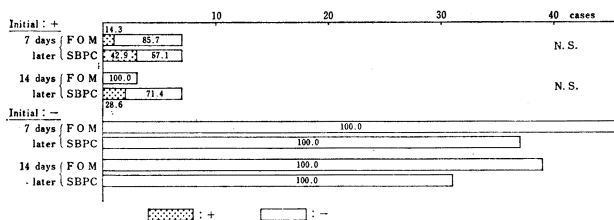
Fig.8 Degree of improvement of râles



(Figures in the graph indicate percentage.)

Drugs	Initial	7 days later				14 days later			
		++	+	-	Total	++	+	-	Total
FOM	++	7	10	1	18	4	5	4	13
	+	1	19	12	32	0	17	10	27
	-	0	0	3	3	0	0	3	3
	Total	8	29	16	53	4	22	17	43
SBPC	++	4	9	3	16	3	6	6	15
	+	1	18	8	27	0	16	6	22
	-	0	0	1	1	0	0	1	1
	Total	5	27	12	44	3	22	13	38

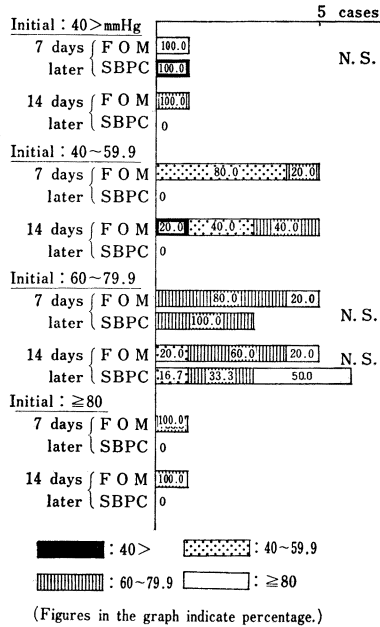
Fig.9 Degree of improvement of cyanosis



(Figures in the graph indicate percentage.)

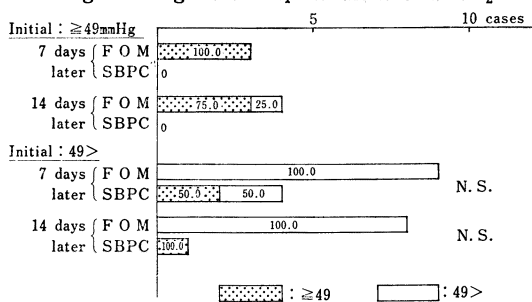
Drugs	Initial	7 days later			14 days later		
		+	-	Total	+	-	Total
FOM	+	1	6	7	0	3	3
	-	0	46	46	0	39	39
	Total	1	52	53	0	42	42
SBPC	+	3	4	7	2	5	7
	-	0	37	37	0	31	31
	Total	3	41	44	2	36	38

Fig. 10 Degree of improvement of PaO<sub>2</sub>



Drugs	Initial (mmHg)	7 days later					14 days later				
		40 >	40 ~ 59.9	60 ~ 79.9	≥ 80	Total	40 >	40 ~ 59.9	60 ~ 79.9	≥ 80	Total
FOM	40 >	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1
	40 ~ 59.9	0	4	1	0	5	1	2	2	0	5
	60 ~ 79.9	0	0	4	1	5	0	1	3	1	5
	≥ 80	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
	Total	0	4	6	2	12	1	3	7	1	12
SBPC	40 >	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	40 ~ 59.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 ~ 79.9	0	0	3	0	3	0	1	2	3	6
	≥ 80	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Total	1	0	3	0	4	0	0	2	3	6

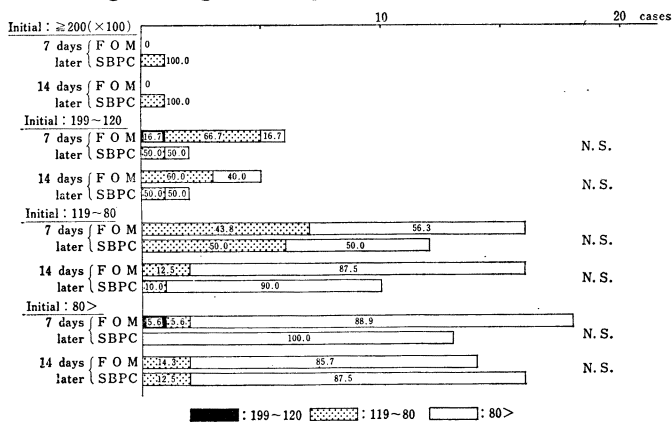
Fig. 11 Degree of improvement of PaCO<sub>2</sub>



(Figures in the graph indicate percentage.)

Drugs	Initial (mmHg)	7 days later			14 days later		
		≥49	49>	Total	≥49	49>	Total
FOM	≥49	3	0	3	3	1	4
	49>	0	9	9	0	8	8
	Total	3	9	12	3	9	12
SBPC	≥49	0	0	0	0	0	0
	49>	2	2	4	1	0	1
	Total	2	2	4	1	0	1

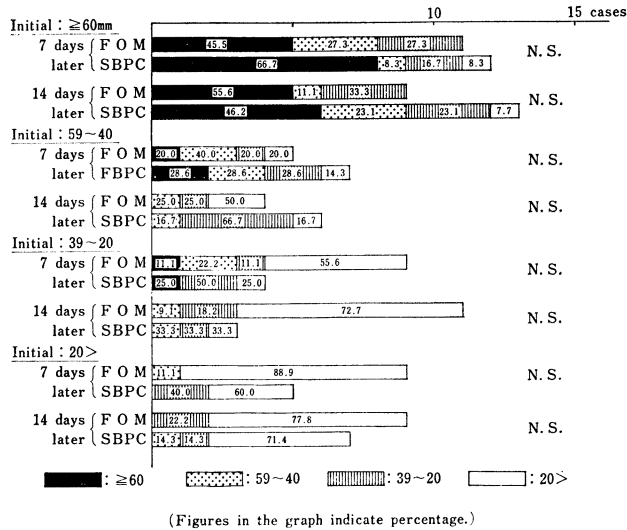
Fig. 12 Degree of improvement of WBC counts



(Figures in the graph indicate percentage.)

Drugs	Initial (×100)	7 days later					14 days later				
		≥200	199~120	119~80	80>	Total	≥200	199~120	119~80	80>	Total
FOM	≥200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	199~120	0	1	4	1	6	0	0	3	2	5
	119~80	0	0	7	9	16	0	0	2	14	16
	80>	0	1	1	16	18	0	0	2	12	14
	Total	0	2	12	26	40	0	0	7	28	35
SBPC	≥200	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
	199~120	0	0	1	1	2	0	0	1	1	2
	119~80	0	0	6	6	12	0	0	1	9	10
	80>	0	0	0	13	13	0	0	2	14	16
	Total	0	0	8	20	28	0	0	5	24	29

Fig. 13 Degree of improvement of ESR



Drugs	Initial (mm)	7 days later				Total	14 days later				Total
		$\geq 60$	59~40	39~20	20>		$\geq 60$	59~40	39~20	20>	
FOM	$\geq 60$	5	3	3	0	11	5	1	3	0	9
	59~40	1	2	1	1	5	0	1	1	2	4
	39~20	1	2	1	5	9	0	1	2	8	11
	20>	0	1	0	8	9	0	0	2	7	9
	Total	7	8	5	14	34	5	3	8	17	33
SBPC	$\geq 60$	8	1	2	1	12	6	3	3	1	13
	59~40	2	2	2	1	7	0	1	4	1	6
	39~20	1	0	2	1	4	0	1	1	1	3
	20>	0	0	2	3	5	0	1	1	5	7
	Total	11	3	8	6	28	6	6	9	8	29

両者でもって比較することとした。

比較試験においては、その効果判定、副作用判定あるいは有用性の判定において、薬剤を投与する医療従事者、薬剤を投与される患者双方の先入観念が介入することを防止し、得られた成績に客観性をもたせるため、二重盲検法により行なうことが理想的である。このためには、比較試験に用いる両薬剤を識別不可能とすることが必要となるが、FOMは溶解に際して、かなり溶解熱を発生し、たとえ薬剤を封入したバイアル瓶を被覆しても、溶解したFOMとSBPCを注射筒に吸引すれば、その温度差から、いずれの薬剤かを直ちに識別することが可能であり、比較両薬剤の識別不能性を保持することはきわめて困難であるとの結論に達した。

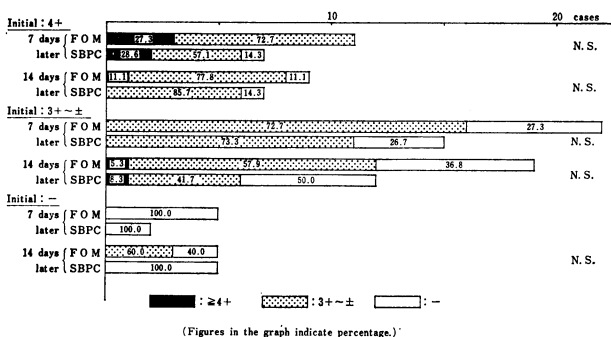
したがって、本比較試験は、二重盲検法によらずに、患者に対する投与薬剤の選択に際しての主治医の主観を除去するために、無作為に割付けられた投与順序に従っ

てFOM、SBPC何れかを投与することとし、症状観察、記録は、一定の基準を設けて行ない、効果判定および副作用判定は、コントローラーにより、各症例に投与された薬剤および主治医の効果判定記載部分を取り除かれ、いずれの薬剤が投与されたか判らない調査表とレ線フィルムを基にして、小委員会で行ない、比較試験成績に客観性をもたせ、偏りの生じないように配慮した。

なお、小委員会での効果判定に際して、各症例毎に構成各小委員の判定を集め、最も多い判定をもって、その症例の判定成績としたが、小委員による判定の差が2段階以上を示したのは、きわめて少数例であり、前もって一定の効果判定基準は設けなかったが、各委員独自の判定の基準に大差のないことが立証された。

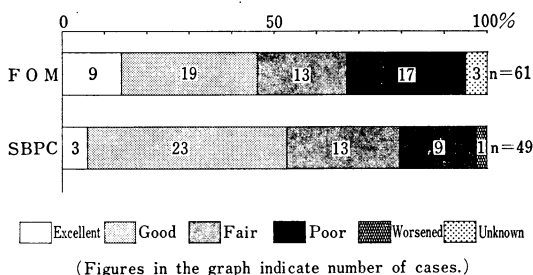
また、過去に数回実施した肺炎を対象疾患とした比較試験の小委員会<sup>9-11)</sup>においては、効果判定を実施するに先立って、全症例の薬剤投与前後の全ての胸部レ線フィ

Fig.14 Degree of improvement of CRP



Drugs	Initial	7 days later				14 days later			
		≥4+	3+~±	-	Total	≥4+	3+~±	-	Total
FOM	≥4+	3	8	0	11	1	7	1	9
	3+~±	0	16	6	22	1	11	7	19
	-	0	0	5	5	0	3	2	5
	Total	3	24	11	38	2	21	10	33
SBPC	≥4+	2	4	1	7	0	6	1	7
	3+~±	0	11	4	15	1	5	6	12
	-	0	0	2	2	0	0	5	5
	Total	2	15	7	24	1	11	12	24

Fig.15 Clinical effectiveness judged by doctors in charge among two groups



ルムについて、患者氏名、撮影年月日を伏せて、一定の標準となる陰影をもったレ線フィルムと比較しつつ、陰影の拡がりとその性質から、レ線所見に点数を与え、そのレ線所見点数と調査表記載事項によって、重症度と効果の判定を実施したが、今回の比較試験のように、いろいろな感染症を含む可能性のある慢性気道感染症を対象とした場合においては、症例ごとにレ線陰影の性質が大きく異なり、また、経過に伴うレ線像の変化の程度も、疾患の種類によって差異があるので、肺炎の場合のように、レ線フィルムを blind 化して、所見に応じた点数を

与えることは行なわず、各症例ごとに、経過に伴う全てのフィルムを並べ、その所見の変化と調査表記載事項を基にして効果判定を実施した。

本比較試験において、FOM または SBPC の投与された症例は 115 例であるが、あらかじめ定めた除外条件に該当した 13 例を除いた 102 例 (FOM 56 例, SBPC 46 例) について、両薬剤間で、患者の背景因子、重症度、臨床効果、細菌学的効果、諸症状・臨床検査値の改善度の比較を実施した。

あらかじめ、本比較試験の対象疾患として慢性気道感染症を選んだが、実際に投与された症例は、肺気腫、気管支喘息などの非感染性慢性気道疾患に、肺炎のような急性感染症の合併した症例がかなり多数混入する結果となったが、両薬剤間で疾患構成に有意差を認めぬため、一括して取扱うこととした。

小委員会が採用した 102 例について、患者の背景因子を比較検討した結果、年齢、性別、基礎疾患・合併症、前投薬、既往歴などでは、すべて、両薬剤間に有意差は認められなかった。初診時の症状についてみると、赤沈値で FOM 投与群に 39 mm 以下の例、SBPC 投与群に 60 mm 以上の例が多く、有意差が認められた以外、他の項目においては有意差はなく、小委員会が判定した重症

Table 31 Side effects (Cases adopted by committee members)

Drugs		FOM		SBPC	
Symptoms	No. of cases	61		49	
	No. of cases without side effect	57 (93.4)		46 (93.9)	
	No. of cases with side effect	Continued	Discontinued	Continued	Discontinued
		3 (4.9)	1 (1.6)	2 (4.1)	1 (2.0)
	Rash	1 (1.6)		2● (4.1)	
	Fever			1● (2.0)	1 (2.0)
	Head heaviness		1○ (1.6)		
Chest discomfort		1○ (1.6)			
Vomiting	1△ (1.6)				
Diarrhea	2△× (3.3)		1● (2.0)		
Laboratory findings	No. of cases	57		47	
	No. of cases with normal value	47 (77.2)		34 (72.3)	
	No. of cases with abnormal value	Continued	Discontinued	Continued	Discontinued
		13 (22.8)	0	13 (27.7)	0
	Elevation of GOT and GPT	6×▲□ (10.5)		4 (8.5)	
	Elevation of GOT	2 (3.5)		5■※ (10.6)	
	Elevation of GPT	1 (1.8)		2 (4.3)	
	Elevation of BUN	1 (1.8)		1■ (2.1)	
	Anemia	4▲□ (7.0)		2■ (4.3)	
	Eosinophilia	1 (1.8)		1※ (2.1)	
Thrombopenia			1■ (2.1)		
Albuminuria			1※ (2.1)		

(The same mark indicates the same case.  
Figures in the parenthesis indicate percentage.)

度も両薬剤間に有意差は認められなかった。

起炎菌についてみると、各種の菌の単独感染、2種類以上の菌の混合感染、および起炎菌不明に分けて両薬剤間で比較したが、起炎菌の構成に有意差は認められなかった。本比較試験の対象にした慢性気道感染症の場合には、*Pseudomonas* 感染あるいは混合感染がとくに問題になるので、*Pseudomonas* 単独および *Pseudomonas* と他の菌の混合感染を一括して、*Pseudomonas* 感染群とし、一方、*Pseudomonas* の関与していない感染を1群として、両薬剤投与群間の比較を行なってみると、FOM 投与群に *Pseudomonas* 感染が多く有意差が認められ、また単一菌感染と混合感染の2群に分けてみると、SBPC 投与群に混合感染が少なく、有意差が認められた。また、起炎菌の MIC では SBPC 投与群に MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の症例が多く、有意差が認められた。

臨床効果判定成績は、両薬剤投与各群での著効、有効、やや有効、無効、判定不能の各症例の構成を基とし

て比較したが、両薬剤間で有意差は認められず、また、著効、有効を一緒にした有効率 (FOM 48.2%, SBPC 52.2%) およびやや有効以上の成績を有効とした有効率 (FOM 62.5%, SBPC 76.1%) においても、ともに両薬剤群間で有意差は認められなかった。

この臨床効果を、患者の重症度で層別して比較した場合、感染症の程度を知る1つの指標として治療前の発熱の有無で層別して比較した場合、あるいは、患者の背景因子として一部有意差の認められた赤沈値、起炎菌とその感受性で、それぞれ層別を行なって比較した場合、いずれも、両薬剤間に有意差は認められなかった。

薬剤投与前の起炎菌をいちおう推定し得た78例中、薬剤投与後も喀痰の細菌学的検索が行なわれ、治療に伴う起炎菌の消長を追跡し得た症例は、7日後56例、14日後55例と対象のほぼ半数にとどまったが、これらの症例について、起炎菌の種類に関係なく両薬剤群間で細菌学的効果の比較を行なった結果、FOM 投与群に、



7日後、14日後ともに部分消失例が多く、 $\chi^2$ -検定で有意差が認められた。しかし、7日後の比較におけるSBPC投与群23例中混合感染例は2例だけであり、一方、FOM投与群には33例中15例が混合感染であり、また、14日後の比較ではSBPC投与群25例中混合感染は4例だけで、FOM投与群では30例中13例の混合感染が存在し、このようにFOM投与群に混合感染症例が多数を占めたことが、この有意差を示した1因と考えられる。因みに、混合感染例だけについてみると、SBPC投与群7日後の成績で、2例いずれも菌は残存し、FOM投与群との間に有意差が認められたが、この場合も、混合感染の症例数はFOM投与群15例、SBPC投与群2例と大差があった。これら起炎菌消長にかんしての両薬剤間での有意差の意味づけは困難である。

起炎菌が *Hemophilus* であった症例で、細菌学的効果を追跡し得たのは、7日後6例、14日後7例と少数例であったが、14日後の成績で、SBPC投与群では、5例中4例が菌消失を示したのに対して、FOM投与群では、2例とも *Klebsiella* に菌交代を示し、両群間に有意差が認められた。しかし、この2例も *Hemophilus* に対しては菌消失を示したわけであり、また、両群とも例数の少ないこともあって、この成績から両薬剤の効果の優劣を論ずることは不可能である。

前述のとおり *Pseudomonas* の分離例がSBPC投与群よりFOM投与群に多く、有意差が認められたので、この *Pseudomonas* 感染例について、FOMとSBPCの細菌学的効果を比較した結果、SBPC投与群よりFOM投与群に *Pseudomonas* の消失例が高率に認められたが、有意差は認められなかった。また、同時に行なった *Pseudomonas* 以外の菌に対する両薬剤の細菌学的効果にも有意差が認められなかった。

起炎菌の感受性測定の実施された症例は、前述のとおり、少数例にとどまったが、MICにより群別して、細菌学的効果の比較を行なった。この際、いくらのMICをもって層別するかがかなり問題になるが、いちおうMIC 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上と 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  未満、ならびに 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上と 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  未満のそれぞれ2群に分けて比較した結果、MIC 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  未満の患者層においてだけ両薬剤群間で  $\chi^2$ -検定により、細菌学的効果に有意差が認められたが、この場合もSBPC投与群の菌交代2例は、いちおう起炎菌は消失したものと考えると、両薬剤群間に有意差は認められなくなり、また、少数例での比較でもあるので、その意味づけは困難といえよう。

各症状、所見の治療に伴う7日後および14日後の改善度の程度を両薬剤間で比較したが、いずれの項目についても有意差は認められなかった。副作用についてみる

と、発疹、発熱のように、薬剤アレルギーと考えられる症例はSBPC投与群3例(6.1%)に対してFOM投与群では1例(1.6%)とやや低率を示した。なお、これらの症例以外に好酸球増多は両群各1例に認められた。また、投薬に伴うトランスアミナーゼの上昇もSBPC投与群11例(23.4%)に対して、FOM投与群では9例(15.8%)とやや低率を示した。しかし、一方において、赤血球数、血色素量の減少がSBPC投与群2例(4.3%)に対して、FOM投与群では4例(7.0%)とやや高率に認められた。なお、副作用のため投薬を中止した症例は両群各1例存在した。これらの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。

以上、今回実施したFOMとSBPCの比較試験において、治療効果の面で有意差は認められず、副作用の面でも、両薬剤間にとくに差は認められなかったので、慢性気道感染症に対して、FOMはSBPC同様、臨床的に用い得る薬剤であるといえよう。

## V. 結 論

慢性気道感染症に対するFOMとSBPCの治療効果と副作用を比較検討することを目的として115例の患者に、FOMあるいはSBPCそれぞれ1回2gずつ1日2回の点滴静注を行ない、臨床効果、細菌学的効果、症状・所見の改善度ならびに副作用についての両薬剤の比較をsingle blind法により実施した結果、以下の結論を得た。

1. 慢性気道感染症に対するFOMとSBPCの臨床効果には有意差が認められない。
2. 細菌学的効果ならびに症状、所見、臨床検査値の改善度において、両薬剤間に抗菌剤の効果と比較する上で問題とし得る有意差は認められない。
3. 副作用の出現頻度においても、両薬剤間に有意差は認められない。

(本論文の要旨は第24回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

## 文 献

- 1) STAPLEY, E. O. ; D. HENDLIN, J. M. MATA, M. JACKSON, H. WALLICK, S. HERNANDEZ, S. MOCHALES, S. A. CURRIE & R. M. MILLER : Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1968 : 284~290, 1969
- 2) HENDLIN, D. ; B. M. FROST, E. THIELE, H. KROPP, M. E. VALIANT, B. PELAK, B. WEISSBERGER, C. CORNIN & A. K. MILLER : Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1968 : 297~302, 1969
- 3) KESTLE, D. G. & WILLIAM, M. M. KIRBY : Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1968 : 332~337, 1969

- 4) 第 22 回日本化学療法学会総会, シンポジウム「Fosfomycin の評価」。Chemotherapy 22 : 1546~1554, 1974
- 6) 第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会, ラウンドテーブルディスカッション「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。Chemotherapy 23 : 3226~3231, 1975
- 6) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.116~127, McGraw-Hill, Kogakusha
- 7) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.104~111, McGraw-Hill, Kogakusha
- 8) SIEGEL, S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p.96~104, McGraw-Hill, Kogakusha
- 9) 塩田憲三, 三木文雄, ほか: 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
- 10) 塩田憲三, 三木文雄, ほか: 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
- 11) 塩田憲三, 三木文雄, ほか: 二重盲検法による Cephadrine と Amoxycillin の肺炎に対する薬効比較試験成績。Chemotherapy 24 : 1624~1659, 1976

COMPARATIVE TEST OF THE EFFECTIVENESS OF  
FOSFOMYCIN Na AND SULBENICILLIN Na ON  
CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION  
BY SINGLE BLIND METHOD

FUMIO MIKI, MICHIHIDE KAWAI, KENJI KUBO and KENZO SHIOTA

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

YASUMICHI KATO, MASUMI TOMIZAWA, ICHIRO NAKAYAMA,

AKIRA SAITO and KIYOBUMI ISHIKAWA

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

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI, SHINYA YASUDA,

TETSUSHI KOROKU and MASASHI YAMAMOTO

Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital

KIYOSHI KONNO and IZUMI HAYASHI

Division of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis  
and Cancer, Tohoku University

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, University of Tsukuba

TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA

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

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO and ATSUSHI SAITO

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

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE and KENTARO WATANABE

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

HIROICHI TANIMOTO and HIDEAKI KAMATA  
Chest Clinic of Toranomom Hospital

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE  
Department of Internal Medicine, Juntendō University, School of Medicine

KOKICHI FUKUSHIMA, AKIRA ITO and RYUICHIRO YAMAZAKI  
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

IPPEI FUJIMORI, SACHU SHIMADA and NOBUYUKI GONDA  
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

MASATAKA KATSU and HISASHI TAKIZUKA  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

TOMOKO KABASAWA, SHIRO KAWASHIMA, YASUTOSHI SUZUKI,  
MORITO IWANAGA, MASATOSHI NIWAYAMA, HAJIMU TAKEDA,  
FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTAMI KINOSHITA  
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI and NOBUHITO WAKABAYASHI  
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

KATSUYUKI KITAHARA and MASANAGA TAKATO  
Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital

KAORU OYAMA, MASAKI MATSUDA and RYUSAKU SHIMIZU  
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO and SABURO KITAURA  
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

HIROSHI ŌKUBO and YURUKO OKAMOTO  
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

NATSUO NISHIZAWA, YUZO KAWAMORI, SHOICHI KAWAMURA and HIROSHI ETO  
Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital and Related Hospital

TAKEHIRO TSUJIMOTO and SAKIMORI YAMAGUCHI  
Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

MICHIAKI KAWANO, MASAO NISHIYAMA, KATSUHITO KOHZAI and EIRO TSUBURA  
The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine

RINZO SOEJIMA and YOSHIHIKO TANO  
Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

KOJI SHINAGAWA  
Department of Internal Medicine, Chugoku Chuo Hospital

KOHEI HARA, MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, ATSUSHI SAITO and NOBUOKI MORI  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, YUKIO NOGUCHI and MAKOTO IMAOKA  
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

In order to compare the therapeutic effects and side effects of fosfomycin Na (FOM) with those of sulbenicillin Na (SBPC), a comparative clinical trial has been carried out in 115 patients with chronic respiratory tract infections at 25 institutions in Japan. Each of the patients was assigned to either of the drugs at random. Both drugs were administered as intravenous infusions at a dosage of 2g twice daily for 14 days.

In each patient, on the basis of detailedly recorded subjective and objective symptoms, laboratory test results and chest X-ray film findings, committee members consisting of several physicians who had not been informed of the drug actually given to each patient made an assessment on the severity, therapeutic results, and presence or absence of side effects. Subsequently, the key code for the drug administered to each patient was opened and statistical analysis was carried out by making a comparison between the two groups (one received FOM and the other SBPC) with respect to background factors, clinical effectiveness, bacteriological effectiveness, degree of improvement and observed side effects.

Out of the 115 cases originally admitted to the trial, 13 cases were excluded because of failure to observe the treating regimen initially established, leaving 102 cases (56 from FOM group and 46 from SBPC group) for analysis. It was indicated that regarding background factors there was no significance between the two groups except that more cases of SBPC group had highly accelerated ESR value and that there were more cases in FOM group which had infections due to *Pseudomonas* and mixed infections, both with significance.

The clinical effectiveness were classified as excellent in 5 and 7 cases in FOM and SBPC group, respectively, as good in 22 and 17 cases; as fair in 8 and 11 cases, as poor in 21 and 14 cases; and as undecided in 0 and 1 case, respectively, with no significance. In the bacteriological effectiveness and the degree of improvement, there was no significance which is of importance in a comparison of both drugs. In regard to the incidence of side effects no significance was observed.