

## Apalcillin と Carbenicillin の慢性気道感染症に対する薬効比較試験成績

塩田 憲三・三木文雄\*・川合 暲英  
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  
北海道大学医学部第二内科および協力施設

長浜 文雄・中林 武仁・鏡 雄一  
国立札幌病院呼吸器科

渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

武田 元・川島 士郎  
新潟大学医学部第二内科および協力施設

関根 理・青木 信樹  
信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康稔  
水原郷病院内科

清水喜八郎  
東京女子医科大学内科

藤井俊宥・村木良一・今高国夫・滝塚久志・中野昌人  
岡山謙一・金井豊親・奥井津二・勝 正孝  
国立霞ヶ浦病院内科

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・斎藤 篤  
東京慈恵会医科大学第二内科

中川圭一・小山 優・渡辺健太郎・鈴木達夫・本島新治  
東京共済病院内科

可部順三郎  
国立病院医療センター呼吸器科

島田 馨・稻松孝思  
東京都立養育院付属病院内科

谷本 普一・荒井信吾  
虎の門病院呼吸器科

北本 治・小林宏行  
杏林大学医学部第一内科

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・栗原牧夫・長谷川英之  
横浜市立大学医学部第一内科および協力施設

河野通律・東冬彦・入交昭一郎・藤森一平  
川崎市立川崎病院内科

大山馨・清水隆作  
富山県立中央病院内科

後藤幸夫・小沼賢  
東海通信病院内科

山本俊幸・北浦三郎・菅栄  
名古屋市立大学医学部第一内科

前川暢夫・中西通泰・山田栄一  
京都大学結核胸部疾患研究所内科学第一および協力施設

大久保滉・岡本緩子・呉京修・右馬文彦  
上田良弘・前原敬吾・牧野純子  
関西医科大学第一内科

西沢夏生・河村正一  
国立泉北病院および協力施設

辻本兵博・山口防人  
星ヶ丘厚生年金病院内科

螺良英郎・河野通昭・河野知弘  
徳島大学医学部第三内科および協力施設

副島林造・田野吉彦・溝口大輔  
川崎医科大学内科

藤井千秋・菊地武志  
中国中央病院内科

沢江義郎  
九州大学医学部第一内科

原耕平・斎藤厚・中富昌夫・那須勝  
森信興・堀内信宏・泉川欣一・堤恒雄  
竹下潤一郎・岡六四・吉雄幸治・中野正心  
池辺璋・林田正文・石川寿・岩崎博円  
長崎大学医学部第二内科および協力施設

松本慶蔵・鈴木寛・宇塚良夫・岩崎温子  
長崎大学熱帯医学研究所内科

(\*:原稿執筆責任者)

(昭和53年6月28日受付)

Apalacillin, Sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate (以下 APPC と略す) は、住友化学研究所において新しく開発された広域抗菌スペクトラムを示す半合成ペニシリンで、とくに *Pseudomonas aeruginosa* を初めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれている<sup>1,2,3)</sup>。

本物質については、すでに多くの研究が行われ、第25回日本化学療法学会総会<sup>4)</sup>において、新薬シンポジウムとして検討、評価が行われた。

今回、慢性気道感染症を対象疾患として、APPC と Carbenicillin (以下 CBPC と略す) の治療効果と副作用を比較検討することを目的として、Table 1 に示した全国 31 施設において、昭和 51 年 12 月から昭和 52 年 6 月にわたって比較試験を実施したので、その成績を報告する。

## I. 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、びまん性汎細気管支炎、感染を伴った肺気腫などの慢性気道感染症で、膿性痰の咯出 (原則として 1日 10 ml 以上)、発熱、

Table 1 The list of collaborator clinics

---

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospital
Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital
Division of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Related Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National 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
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Chest Clinic of Toranomon Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
Department of Internal Medicine, Tokaiteishin Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Related Hospital
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 and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Chugoku Chuo Hospital
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

---

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、本治療開始前、抗菌性薬剤投与により既に感染症状が改善しつつあるもの、あるいは CBPC または APPC が投与され無効と判定されたもの、ならびに経過不明のものは対象から除外した。また、ペニシリンアレルギーおよびその既往歴を有するもの、APPC、CBPC 両薬剤による皮内反応を実施し、いずれか 1 つでも陽性に出たものは対象患者から除外した。

## 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。

試験薬剤	APPC	1 日 2g
対照薬剤	CBPC	1 日 4g

試験薬剤と対照薬剤は、1 vial 中の薬剤重量の差 (APPC は 1g, CBPC は 2g), vial 振盪時の感触、発声音の差 (vial 中での固形状態の差による)、溶液の着色の差などにより、厳密に両薬剤の識別不能性を確保することが不可能である。また APPC は CBPC に比べて溶解にかなり時間を要し、vial を被覆して内容を透見不能にすれば、完全に溶解し得たか否かの判定が困難となる。したがって、本比較試験を二重盲検法により実施することは困難であるので、試験薬剤、対照薬剤のいずれかをそれぞれ投薬用 28 vial、保存用 2 vial、計 30 vial として 1 箱に収め、双方の重量および振盪時の発声音を同一にするための補填物を同封の上、厳封し、開箱するまでいずれの薬剤かを識別することは全く不可能な状態とし、あらかじめ下記コントローラーにより無作為に割付けられた順序に従って、患者の受診順に投薬することとした。したがって、いったん開箱するといずれの薬剤であるかの判別が可能となるので開箱後の投薬中止を禁止した。

## 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・桑原章吾教授に委嘱し、両薬剤の含有量の正確性、包装薬剤の識別不能性、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取りとその保管、投与薬剤名と効果判定記載部分を切取られた調査表への新番号の無作為付与とその 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) 薬剤投与方法

両薬剤とも、それぞれ 1 vial を 300 ml 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。

## 5) 薬剤投与期間

比較試験のための薬剤投与は、原則として 14 日間と

し、最低 7 日間は投与を行うこととした。

なお、投与薬剤を無効と判断し、他の薬剤に変更する場合に、無効の判定は当該薬剤の投与開始後、少なくとも 72 時間を経過した後に行うこととした。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、投与中止時に所定の検査を行い、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、副腎皮質ステロイドは併用しないこと、また非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤も原則として投与しないこととした。なお、祛痰、鎮咳、気道拡張剤、消炎効果を持たない喀痰溶解剤は併用を認め、補液、強心剤投与などの一般的な処置、ならびに基礎疾患に対する処置などと共に調査表に必ず記載することとした。

## 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、色)、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、少なくとも投与前、投与開始 3 日後、5 日後、7 日後および 14 日後の観察、記録は必ず行うこととした。なお、何らかの理由により、14 日未滿で投薬を中止、または他剤に変更した場合も、可能な限り 14 日後まで観察を行うこととした。

この際、前記諸症状、所見のうち、体温は原則として 1 日 4 回計測し、咳嗽については、夜間の睡眠が障害される程度のを (++)、それほどでないものを (+)、咳嗽のないものを (-) とした。喀痰は 24 時間の喀出量を ml で記載するか、あるいは、50 ml/日以上を (++), 49 ~10 ml/日を (++)、10 ml/日未滿を (+)、喀痰なしを (-) の 4 段階に分け、膿性 (P)、膿粘性 (PM)、粘性 (M) の 3 段階に区分し、さらに色調を具体的に記載することとした。呼吸困難は起座呼吸をする程度のを (+)、それより軽度のを (+)、まったく呼吸困難のないものを (-) とした。また胸部ラ音についてもその程度により (++)、(+), (-) の 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、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、同時に薬剤投与前、投与開始3日後、7日後、14日後の動脈血ガス(PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH)、投与前と14日後の血中クレアチニン、マイコプラズマ抗体、寒冷凝集反応、薬剤投与前3日後の胸部レントゲン撮影、白血球数、赤沈、血清電解質の検査、ならびに薬剤投与前の気管支造影も、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日後以後、他の治療に変更した場合も、14日後の検査を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、できるかぎり正しく起炎菌を把握することに努力し、喀痰からの分離菌はすべてを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、APPC, CBPC に対する感受性を日本化学療法学会標準法<sup>5,6)</sup>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、同一菌株について大阪市立大学第一内科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、新たに無作為に新番号を付された調査表とともに、小委員会(構成委員:真下啓明、深谷一太、斎藤篤、可部順三郎、藤森一平、勝正孝、藤井俊彦、谷本普一、中川圭一、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い、採用症例について、初診時の症状、所見、検査成績を基として、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とし、その他の症状、所見、検査成績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、前もって判定基準を設置せず、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にして、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、どちらの薬剤を投与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、先入観念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、先入観念の不介入の保証が得られないため、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った。

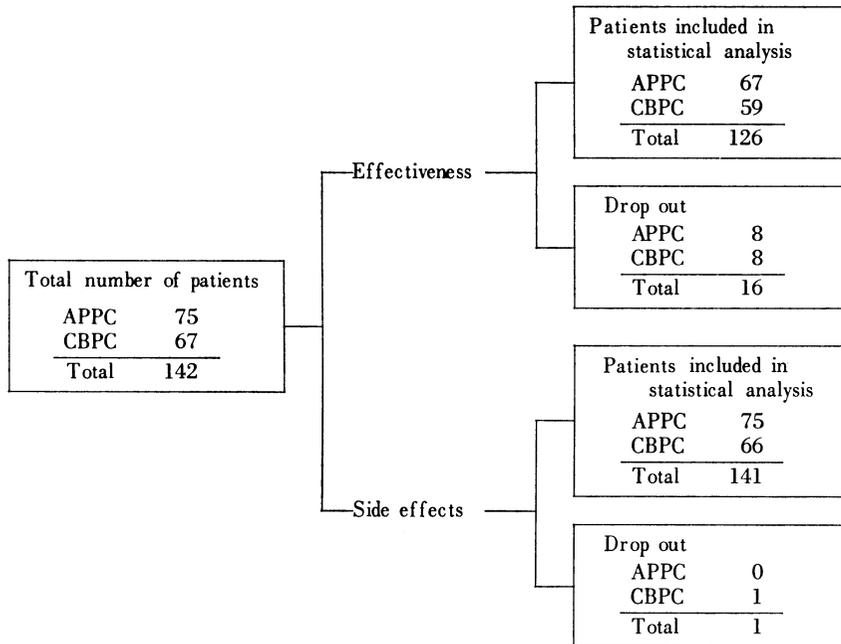
## 9) 副作用有無の判定

上記の小委員会において、重症度判定、臨床効果判定の実施と平行して、各調査表記載事項を基として、薬剤投与に伴う副作用ならびに異常検査値発現の有無を判定した。

## 10) Key code の開封

上記小委員会による重症度判定、効果判定ならびに副作用有無の判定を実施した後、各研究施設の代表者が集まり、コントローラー立会いのもとに、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、副作用判定が了承された後に、コントローラーによりKey codeが開封された。

Table 2 Case distribution



## 11) データの解析処理

研究参加施設から集められた各症例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、APPC 投与群と CBPC 投与群の 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行った。

なお、これらの比較は、MANN-WHITNEY の U-検定<sup>7)</sup>  $\chi^2$ -検定(YATES の補正)<sup>8)</sup>、FISHER の直接確率計算法<sup>9)</sup>により検定した。検定は 5% の有意水準で行った。

## II. 成績

本比較試験において、APPC あるいは CBPC の投与が行われた全症例数は、Table 2 に示したとおり 142 例 (APPC 投与 75 例, CBPC 投与 67 例) であり、全例入院患者であった。

小委員会において、これら 142 例中、開箱後に皮内反応を行い、陽性の成績を得たため薬剤投与を行わなかった 1 例、対象外疾患 (肺アスペルギルス症、肺結核) の 2 例、気道における活動性の感染症状存在の疑わしい 9 例、本比較試験前、他の抗生物質が投与され症状がすでに改善しつつあった 2 例、副腎皮質ステロイド剤が併用された 2 例、計 16 例を除外した 126 例 (APPC 投与 67 例, CBPC 投与 59 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った。一方、副作用の検討にあたっては、開箱後、皮内反応陽性のために薬剤投与を行わなかった 1 例を除く 141 例 (APPC 投与 75 例,

Table 3 Cause of drop out

Cause	Drugs	APPC	CBPC	Total
Key open before administration		0	1	1
Without objective disease		2	0	2
Without respiratory tract infection		4	5	9
Combined with steroid		1	1	2
Symptoms already improved by pretreated antibiotics		1	1	2
Total		8	8	16

CBPC 投与 66 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、CBPC 投与群の体重分布は 30 kg 台から 60 kg 台まで、

Table 4 Distribution by age and sex

Drugs	Age		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Total
	Sex										
APPC	M				2	3	2	15	13		35
	F			3	2	4	6	7	9	1	32
	Total		0	3	4	7	8	22	22	1	67
CBPC	M				4	4	5	10	13		36
	F		1			3	5	8	4	2	23
	Total		1	0	4	7	10	18	17	2	59

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

Table 5 Distribution by body weight

Drugs	Body weight (kg)							Total
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Unknown		
APPC	14	38	7	6	1	1	67	
CBPC	11	14	20	12		2	59	
Statistical significance	P<0.01							

ほぼ平均に分布しているのに対して APPC 投与群には 40~49 kg の症例が多数を占め 50 kg 以上の症例が比較的少く、両群間に有意差が認められた。

## (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 APPC あるいは CBPC 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、両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

Table 6 Diagnosis classified by committee members

Diagnosis	Drugs		
	APPC	CBPC	Total
Acute bronchitis	2	0	2
Chronic bronchitis	16	15	31
Panbronchiolitis	8	8	16
Infected bronchiectasis	18	13	31
Infected honeycomb lung	2	0	2
Infected chronic obstructive pulmonary disease	5	8	13
Pneumonia	13	13	26
Pulmonary tuberculosis with infection	3	2	5
Total	67	59	126
Statistical significance	N.S.		

することとした。

## (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、ならびに関連ある既往歴の有無についても、両薬剤間で比較を行ったが、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

Table 7 Backgrounds of patients

Drugs	No. of case	Underlying diseases and complications		Pretreatment with chemotherapeutic agents			Past history interfering with present illness		
		Yes	No	Yes	No	Unknown	Yes	No	Unknown
APPC	67	45	22	17	46	4	19	7	41
CBPC	59	37	22	10	49	0	22	7	30
Statistical significance		N.S.		N.S.			N.S.		

Table 8 Comparison of initial symptoms and signs among two groups

Parameter No. of Degree Drugs cases	Body temperature (°C)				Cough				Volume of sputum (ml)				
	≥39	38.9 -38	37.9 -37	37>	++	+	-	Un- known	≥50	49-10	9->0	0	Un- known
APPC 67	7	10	31	19	33	29	2	3	22	32	10	0	3
CBPC 59	4	10	26	19	30	22	4	3	21	24	8	3	3
Statistical significance	N.S.				N.S.				N.S.				

Parameter No. of Degree Drugs cases	Property of sputum				Colour of sputum				Dyspnea			
	P	PM	M	Un- Known	Yellow- Yellow green	White yellow	White	Un- known	++	+	-	Un- known
APPC 67	27	32	7	1	31	10	5	21	16	28	23	0
CBPC 59	19	32	4	4	26	7	0	26	6	25	27	1
Statistical significance	N.S.				N.S.				N.S.			

Parameter No. of Degree Drugs cases	Chest pain			Rales				Cyanosis			PaO <sub>2</sub> (mmHg)				
	+	-	Un- known	++	+	-	Un- known	+	-	Un- known	≥80	79.9 -60	59.9 -40	40>	Un- known
APPC 67	18	44	5	30	32	2	3	13	52	2	6	13	13	0	35
CBPC 59	10	47	2	21	29	6	3	6	52	1	3	13	6	0	37
Statistical significance	N.S.			N.S.				N.S.			N.S.				

Parameter No. of Degree Drugs cases	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)			WBC (×100)						ESR (mm / hr)				
	≥49	49>	Un- known	≥200	199 -120	119 -80	80>	Un- known	≥60	59 -40	39 -20	20>	Un- known	
APPC 67	5	27	35	0	15	22	30	0	23	6	18	11	9	
CBPC 59	0	23	36	2	12	21	23	1	17	21	9	5	7	
Statistical significance	P<0.05			N.S.						P<0.01				

Parameter No. of Degree Drugs cases	CRP			
	≥4+	3+ -±	--	Un- known
APPC 67	20	37	4	6
CBPC 59	17	33	7	2
Statistical significance	N.S.			

薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰の色調、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、APPC投与群に呼吸困難、チアノーゼを示す例が多く、血液ガスにおいてもPaO<sub>2</sub>が60 mmHg未満、PaCO<sub>2</sub> 49 mmHg以上の症例が多く、このうちPaCO<sub>2</sub>では有意差が認められた。また、赤沈値においては、39 mm以下の症例がAPPC投与群に多く、CBPC投与群に少く、有意差が認められた。これら以外の項目においては両薬剤間に有意差は認められなかった。

#### (6) 重症度

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。

#### (7) 起炎菌と薬剤感受性

対象とした126例中、グラム陽性球菌単独感染14例、*Haemophilus*単独感染23例、*Klebsiella*単独感染13例、*Pseudomonas*単独感染12例、その他のグラム陰性桿菌の単独感染7例、2種類の菌の混合感染15例、3種類の菌の混合感染2例、起炎菌不明40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。起炎菌不明の40例を除いた86

Table 9 Comparison of severity among two groups

Degree Drugs	Severe	Moderate	Mild	Total
APPC	5	38	24	67
CBPC	4	31	24	59
Statistical significance	N.S.			

例について、単一菌感染と混合感染に分けて、両薬剤群間の比較をすると、Table 11に示したとおり、APPC投与群に混合感染例が多く、有意差が認められた。

起炎菌について、すべてAPPCおよびCBPC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、 $10^8$ /ml接種で測定されたもの33例、 $10^9$ /ml接種で測定されたもの34例にとどまった。これらの症例について、両薬剤に対する起炎菌の感受性を

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

Causative bacteria		Drugs	APPC	CBPC	Total
Single infection	<i>Staphylococcus aureus</i>		0	2	2
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		4	6	10
	$\beta$ - <i>Streptococcus</i>		1	1	2
	<i>Haemophilus</i>		14	9	23
	<i>E. coli</i>		0	2	2
	<i>Klebsiella</i>		6	7	13
	<i>Enterobacter</i>		2	1	3
	<i>Proteus</i>		1	1	2
	<i>Pseudomonas</i>		4	8	12
Mixed infection			14	3	17
Unknown			21	19	40
Statistical significance			N.S.		

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

Drugs	Type of infection No. of cases	Single infection	Mixed infection	Unknown
APPC	67	32	14	21
CBPC	59	37	3	19
Statistical significance		P < 0.05		

Table 12 Comparison of MIC against causative bacteria

Drugs	Inoculum size Item MIC( $\mu$ g/ml)	$10^8$ cells/ml		$10^9$ cells/ml			
		No. of cases	$\geq 25$	$25 >$	No. of cases	$\geq 25$	$25 >$
APPC		10	1	9	16	0	16
CBPC		23	8	15	18	9	9
Statistical significance		N.S.			P < 0.001		

Table 13 Duration of treatment

Duration Drugs (days)	15	14	13-7	7>	Total
APPC	7	37	18	5	67
CBPC	9	39	7	4	59
Statistical significance	N.S.				

25 µg/ml 以上と 25 µg/ml 未満に分けた場合、Table 12 に示すとおり、接種菌量の如何に拘わらず APPC 投与群で MIC 25 µg/ml 以上を示した症例が少なく、とくに接種菌量の少ない場合には、APPC 投与群に MIC 25 µg/ml 以上の症例がなく、有意差が認められた。

b. 投薬継続期間

投薬継続期間は Table 13 に示したとおり、規定どおり 14 日間以上の投薬が行われた症例は、126 例中 92 例であり、7 日未満で投薬が中止された症例が 9 例、投薬日数が 7 日から 13 日の症例が 25 例存在するが、これら投薬日数についても、両薬剤群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 34 例についての投薬中止理由を Table 14 に示した。

c. 臨床効果

小委員会での臨床効果判定結果は Table 15, Fig. 1 に示したとおり、APPC 投与 67 例中、著効 0、有効 40 例 (59.7%)、やや有効 7 例 (10.4%)、無効 19 例 (28.4%)、判定不能 1 例 (1.5%) であり、CBPC 投与 59 例中、著効 3 例 (5.1%)、有効 32 例 (54.2%)、やや有効 15 例 (25.4%)、無効 7 例 (11.9%)、判定不能 2 例 (3.4%) であり、APPC 投与群に無効例が多く、CBPC 投与群にやや有効例が多く、著効の 3 例はすべて CBPC

Table 14 Cause of discontinuance of medication

Cause	Drugs	APPC	CBPC
Cured		6	3
Poor effect		9	2
Side effect		8	5
Dead for underlying diseases		0	1
Total		23	11

投与群であったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

患者を重症度別に層別して、両薬剤の効果の比較を実施した結果は Table 16 に示したとおりである。中等症では APPC 群に無効例が多く、著効と有効を合わせた有効率は APPC 群 50.0%、CBPC 群 67.7% で有意差は認められなかったが、著効、有効、やや有効、無効の各症例の分布を基にしてみると両群間に有意差が認められた。軽症では CBPC 群にやや有効例が多く、有効率は APPC

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

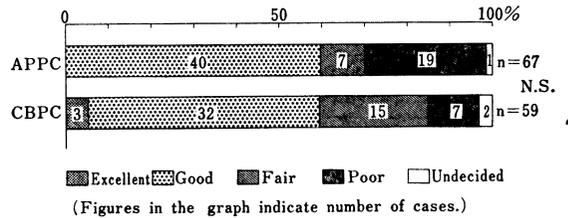


Table 15 Comparison of clinical effectiveness judged by committee members among two groups

Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
APPC	67	0	40 (59.7)	7 (10.4)	19 (28.4)	1 (1.5)
CBPC	59	3 (5.1)	32 (54.2)	15 (25.4)	7 (11.9)	2 (3.4)
Statistical significance	N.S.					

( ) : %

Table 16 Clinical effectiveness classified by initial severity

Severity	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical significance
Severe	APPC	5	0	2 (40.0)	0	3 (60.0)	0	N.S.
	CBPC	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0	0	0	
Moderate	APPC	38	0	19 (50.0)	6 (15.8)	12 (31.6)	1 (2.6)	U-test CBPC > APPC *
	CBPC	31	2 (6.5)	19 (61.3)	5 (16.1)	3 (9.7)	2 (6.5)	
Mild	APPC	24	0	19 (79.2)	1 (4.2)	4 (16.7)	0	U-test, X <sup>2</sup> -test APPC > CBPC *
	CBPC	24	0	10 (41.7)	10 (41.7)	4 (16.7)	0	

( ) : %

\*P &lt; 0.05

Table 17 Clinical effectiveness classified by body weight

Body weight (kg)	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical Significance
—39	APPC	14		5 (35.7)	2 (14.3)	7 (50.0)		N.S.
	CBPC	11		7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)		
40—49	APPC	38		23 (60.5)	4 (10.5)	10 (26.3)	1 (2.6)	N.S.
	CBPC	14	1 (7.1)	8 (57.1)	3 (21.4)	2 (14.3)		
50—59	APPC	7		4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)		N.S.
	CBPC	20	2 (10.0)	8 (40.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	
60—69	APPC	6		6 (100)				N.S.
	CBPC	12		9 (75.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	
70—	APPC	1		1 (100)				—
	CBPC	0						
Unknown	APPC	1		1 (100)				—
	CBPC	2			1 (50.0)	1 (50.0)		

( ) : %

Table 18 Clinical effectiveness classified by initial ESR

ESR (mm/h)	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical significance
≥60	APPC	23	0	14 (60.9)	4 (17.4)	5 (21.7)	0	N.S.
	CBPC	17	2 (11.8)	10 (58.8)	5 (29.4)	0	0	
50—40	APPC	6	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	N.S.
	CBPC	21	1 (4.8)	11 (52.4)	5 (23.8)	3 (14.3)	1 (4.8)	
39—20	APPC	18	0	12 (66.7)	2 (11.1)	4 (22.2)	0	N.S.
	CBPC	9	0	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	
20 >	APPC	11	0	7 (63.6)	0	4 (36.4)	0	N.S.
	CBPC	5	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	

( ) : %

Table 19 Clinical effectiveness classified by PaCO<sub>2</sub>

PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical significance
≥ 49	APPC CBPC	5 0	0	3 (60.0)	0	2 (40.0)	0	—
< 49	APPC CBPC	27 23	0 1 (4.3)	14 (51.9) 12 (52.2)	3 (11.1) 9 (39.1)	10 (37.0) 1 ( 4.3)	0	N.S.

( ) : %

Table 20 Clinical effectiveness classified by causative bacteria

Type of infection	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical significance
Single infection	APPC	32	0	16 (50.0)	5 (15.6)	10 (31.3)	1 ( 3.1)	N.S.
	CBPC	37	1 ( 2.7)	20 (54.1)	10 (27.0)	5 (13.5)	1 ( 2.7)	
Mixed infection	APPC	14	0	10 (71.4)	0	4 (28.6)	0	N.S.
	CBPC	3	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	
Unknown	APPC	21	0	14 (66.7)	2 ( 9.5)	5 (23.8)	0	N.S.
	CBPC	19	2 (10.5)	11 (57.9)	4 (21.1)	1 ( 5.3)	1 ( 5.3)	

( ) : %

Table 21 Clinical effectiveness classified against MIC of causative bacteria

Inoculum size	M I C (μg/ml)	Drugs	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical significance
10 <sup>8</sup>	≥ 25	APPC CBPC	1 8	0 1 (12.5)	0 4 (50.0)	0 2 (25.0)	1 (100) 0	0 1 (12.5)	—
	< 25	APPC CBPC	9 15	0 0	5 (55.6) 8 (53.3)	3 (33.3) 6 (40.0)	1 (11.1) 1 ( 6.7)	0 0	N.S.
10 <sup>6</sup>	≥ 25	APPC CBPC	0 9	0 1 (11.1)	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	—
	< 25	APPC CBPC	16 9	0 0	9 (56.3) 4 (44.4)	4 (25.0) 4 (44.4)	3 (18.8) 1 (11.1)	0 0	N.S.

( ) : %

投与群 79.2%, CBPC 投与群 41.7% で効果判定症例の分布, 有効率ともに両群間に有意差が認められた。一方, 9例の重症例についてみると, CBPC 群ではすべて著効または有効であり, APPC 群では5例中3例が無効を示したが, 両群間に有意差は認められなかった。背景因子に差の認められた体重, 治療前の赤沈値, 治療前の PaCO<sub>2</sub> 値, 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, 臨床効果の比較を実施したが, Table 17~21 に示したとおり, いずれの層においても両薬剤群間に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 86 例 (APPC 投与群 46 例, CBPC 投与群 40 例) 中, 薬剤投与 7 日後の起炎菌検索の行われた 74 例 (APPC 投与群 37 例, CBPC 投与群 37 例), ならびに 14 日後の起炎菌検索の行われた 59 例 (APPC 投与群 29 例, CBPC 投与群 30 例) について, 治療前後の起炎菌の消長を基にして, 細菌学的効果を観察し, その成績を両薬剤群間で比較した。

まず, 起炎菌の種類に関係なく, 細菌学的効果をみると, Table 22 に示すとおり, 7 日後において, CBPC 投与群に菌残存例がやや多く, 一方, 14 日後において,

Table 22 Comparison of bacteriological effectiveness

Drugs	7 days later						14 days later					
	No. of cases	Eradicated		Suppressed	Replaced	Persisted	No. of cases	Eradicated		Suppressed	Replaced	Persisted
		Completely	Partially					Completely	Partially			
APPC	37	14 (37.8)	6 (16.2)	1 (2.7)	7 (18.9)	9 (24.3)	29	6 (20.7)	2 (6.9)	3 (10.7)	11 (37.9)	7 (24.1)
CBPC	37	14 (37.8)	0	0	6 (16.2)	17 (45.9)	30	11 (36.7)	0	1 (3.3)	9 (30.0)	9 (30.0)
Statistical significance	N.S.						N.S.					

( ) : %

CBPC 投与群に完全消失例がやや高率に認められたが、ともに有意差は認められなかった。なお、7日後においては、APPC 投与 39 例中 7 例 (17.9%)、CBPC 投与 36 例中 5 例 (13.9%)、14 日後においては、APPC 投与 32 例中 10 例 (31.3%)、CBPC 投与 32 例中 8 例 (25.0%) と、とくに 14 日後において菌交代を示した症例が多数認められた。この 14 日後の喀痰検査により新たに検出された菌は、APPC 投与群では *Enterococcus* 1 例、*E. coli* 1 例、*Klebsiella* 1 例、*Enterobacter* 3 例、*Pseudomonas* 2 例、*Klebsiella+Proteus inconstans* 1 例、*Enterobacter+Serratia* 1 例であり、CBPC 投与群では  $\beta$ -*Streptococcus* 1 例、*Klebsiella* 6 例、*Proteus mirabilis* 1 例であった。

各菌種別に細菌学的効果を両薬剤群間で比較した成績は Table 23 に示したとおり、*Haemophilus* では消失例が多く、*Klebsiella* および *Pseudomonas* では残存例が比較的多数認められたが、これらの菌種を含めて各菌種とも、7日後、14日後の細菌学的効果について、両薬剤群間で有意差は認められなかった。

つぎに、起炎菌の投与した薬剤に対する 10<sup>6</sup>/ml 接種による MIC において、両群間で有意差が認められたので、起炎菌の MIC が測定され、しかも治療後の菌の推移を追跡し得た症例、7日後 36 例、14日後 27 例について起炎菌の MIC が 25  $\mu$ g/ml 以上のものと 25  $\mu$ g/ml 未満のものに層別して、細菌学的効果の比較を行った。なお、混合感染症例にあっては、個々の菌の MIC が測定されているので、それぞれの菌について治療に伴う推移を観察し、集計比較した。結果は Table 24 に示したとおり、治療前後の喀痰分離菌の比較が行われた症例のうち、治療前の起炎菌について感受性測定が行われた例が少く、しかも APPC においてはすべての菌が MIC 25  $\mu$ g/ml 未満を示したために、MIC 25  $\mu$ g/ml 以上の

層では両薬剤群間の比較を行うことが不可能であり、MIC 25  $\mu$ g/ml 未満の層では細菌学的効果について、両薬剤群間で有意差は認められなかった。

#### e. 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、喀痰色調、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 Table 25~38 に示すとともに、これらの症状、所見、検査成績が、治療に伴い治療前値に比して、それぞれ何段階の変動を示すかの改善度を Fig. 2~15 に図示した。

まず 3 日後、7 日後、14 日後の改善度についてみると、各症状、所見、検査成績とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

つぎに、これらの各症状、所見、検査成績について、治療前の症状段階で層別して、薬剤投与後の各時期における値を両薬剤群間で比較したが、体温が投与前 37°C 未満の層において、投与開始 14 日後、APPC 投与群に 37°C 以上を示した例が多く有意差が認められ、CRP が投与前 (3+)~(±) の層において、投与開始 7 日後、APPC 投与群に (-) を示した例が多く、有意差が認められた以外、いずれの項目についても両薬剤群間で有意差は認められなかった。

#### 5. 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. 16 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 141 例中、何らかの自覚的副作用の認められた症例は、Table 39 上段に示したとおり、APPC 投与 75 例中 15 例 (20.0%)、CBPC 投与 66 例中 8 例 (12.1%) で、このうち、副作用のために投与を中止したものは APPC 投与群 7 例、CBPC

Table 23 Comparison of bacteriological effectiveness classified by causative bacteria

Effectiveness Causative bacteria / Drugs		7 days later					14 days later					Statistical significance		
		No. of cases	Eradicated		Suppressed	Replaced	Persisted	No. of cases	Eradicated		Suppressed		Replaced	Persisted
			Completely	Partially					Completely	Partially				
<i>Staphylococcus aureus</i>	APPC	0					0						-	
	CBPC	2	1				2	2						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	APPC	4	1			2	1	4	1		2	1	N.S.	
	CBPC	6	2			2	2	6	3		2	1		
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	APPC	1	1					1			1		-	
	CBPC	1	1					1	1					
<i>Haemophilus</i>	APPC	10	8			2		12	5		1	5	N.S.	
	CBPC	7	7					5	2		3	1		
<i>E. coli</i>	APPC	0					0						-	
	CBPC	2				1	1	2			2			
<i>Klebsiella</i>	APPC	6	1			2	3	3			1	2	N.S.	
	CBPC	7	2				5	4	1			3		
<i>Enterobacter</i>	APPC	1				1		0					-	
	CBPC	1					1	1	1					
<i>Proteus</i>	APPC	0						1		1			-	
	CBPC	1					1	1				1		
<i>Pseudomonas</i>	APPC	3			1	2	2	2		1	2	1	N.S.	
	CBPC	7				2	5	6		1	2	3		
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>E. coli</i>	APPC	1					1				1		-	
	CBPC	1				1	0							
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	APPC	2	1				1	1				1	-	
	CBPC	0					0	0						
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus</i>	APPC	0					0						-	
	CBPC	1	1				1	1	1					
$\beta$ - <i>Streptococcus</i> + <i>Haemophilus</i>	APPC	3	1		2			1				1	-	
	CBPC	0					0							
<i>Haemophilus</i> + <i>Klebsiella</i>	APPC	1		1				1		1			-	
	CBPC	0					0							
<i>Haemophilus</i> + <i>Proteus</i>	APPC	1	1					0					-	
	CBPC	0					0	0						
<i>Klebsiella</i> + <i>Enterobacter</i>	APPC	1		1				0					-	
	CBPC	1					1	1				1		
<i>Klebsiella</i> + <i>Pseudomonas</i>	APPC	1		1				0					-	
	CBPC	0					0	0						
<i>S. aureus</i> + <i>Haemophilus</i> + <i>Enterobacter</i>	APPC	1		1				1		1			-	
	CBPC	0					0	0						
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>Pseudomonas</i>	APPC	1					1	1			1		-	
	CBPC	0					0	0						

Table 24 Comparison of bacteriological effectiveness classified by initial MIC  
MIC  $\geq 25 \mu\text{g} / \text{ml}$

Drugs	7 days later					14 days later				
	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Replaced	Persisted	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Replaced	Persisted
APPC	0					0				
CBPC	8	1	1	1	5	3			2	1
Statistical significance	-					-				

MIC  $< 25 \mu\text{g} / \text{ml}$

Drugs	7 days later					14 days later				
	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Replaced	Persisted	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Replaced	Persisted
APPC	12	6	1	3	2	14	4	2	5	3
CBPC	9	4		2	3	9	3		3	3
Statistical significance	N.S.					N.S.				

Table 25 Distribution of body temperatures during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial (°C)	3 days later					7 days later					14 days later				
		$\geq 39$	38.9-38	37.9-37	37>	Total	$\geq 39$	38.9-38	37.9-37	37>	Total	$\geq 39$	38.9-38	37.9-37	37>	Total
APPC	$\geq 39$	0	0	3	3	6	0	0	2	4	6	0	0	0	4	4
	38.9-38	0	2	5	3	10	1	0	2	4	7	0	0	0	4	4
	37.9-37	0	1	10	20	31	0	0	11	20	31	0	2	6	16	24
	37>	0	1	4	14	19	0	0	2	17	19	0	1	4	7	12
	Total	0	4	22	40	66	1	0	17	45	63	0	3	10	31	44
CBPC	$\geq 39$	0	1	0	3	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4
	38.9-38	0	1	5	3	9	0	0	3	5	8	0	0	3	5	8
	37.9-37	1	0	13	12	26	1	0	7	18	26	0	1	7	14	22
	37>	0	0	2	17	19	0	0	1	15	16	0	0	0	14	14
	Total	1	2	20	35	58	1	0	11	42	54	0	1	10	37	48

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 26 Distribution of cough during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later				7 days later				14 days later			
		++	+	-	Total	++	+	-	Total	++	+	-	Total
APPC	++	19	12	0	31	6	16	7	29	2	11	10	23
	+	1	24	3	28	0	16	11	27	0	8	9	17
	-	0	2	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0
	Total	20	38	3	61	6	34	18	58	2	19	19	40
CBPC	++	15	15	0	30	5	15	7	27	1	13	8	22
	+	0	20	2	22	0	11	10	21	0	6	14	20
	-	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	3	3
	Total	15	35	6	56	5	26	21	52	1	19	25	45

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 27 Distribution of sputum volumes during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial (ml)	3 days later					7 days later					14 days later				
		≥ 50	49-10	9-1	0	Total	≥ 50	49-10	9-1	0	Total	≥ 50	49-10	9-1	0	Total
APPC	≥ 50	18	4	0	0	22	12	7	2	0	21	5	4	5	1	15
	49-10	3	20	6	2	31	4	10	12	4	30	1	4	9	7	21
	9-1	0	3	5	1	9	0	1	6	3	10	0	0	4	1	5
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21	27	11	3	62	16	18	20	7	61	6	8	18	9	41
CBPC	≥ 50	12	6	2	1	21	5	13	3	0	21	3	9	4	2	18
	49-10	1	17	6	0	24	0	10	9	3	22	0	3	11	6	20
	9-1	0	0	7	1	8	0	1	5	1	7	0	0	6	1	7
	0	0	0	1	2	3	0	0	1	2	3	0	0	1	1	2
	Total	13	23	16	4	56	5	24	18	6	53	3	12	22	10	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 28 Distribution of sputum properties during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later					7 days later					14 days later				
		P	PM	M	No sputum	Total	P	PM	M	No sputum	Total	P	PM	M	No sputum	Total
APPC	P	17	8	2	0	27	10	12	5	0	27	6	5	8	3	22
	PM	2	20	6	2	30	0	17	7	5	29	0	3	8	4	15
	M	0	3	3	1	7	0	2	2	2	6	0	1	1	1	3
	No sputum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	19	31	11	3	64	10	31	14	7	62	6	9	17	8	40
CBPC	P	10	8	1	0	19	4	8	5	0	17	4	2	6	0	12
	PM	0	23	8	1	32	0	13	13	5	31	0	9	10	10	29
	M	0	0	4	0	4	0	0	3	0	3	0	0	3	0	3
	No sputum	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
	Total	10	32	13	1	56	4	22	21	5	52	4	12	19	10	45

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 29 Distribution of sputum colors during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later					7 days later					14 days later				
		Yellow— Yellow green	Yellow white	White	No sputum	Total	Yellow— Yellow green	Yellow white	White	No sputum	Total	Yellow— Yellow green	Yellow white	White	No sputum	Total
APPC	Yellow— Yellow green	22	7	1	1	31	11	9	7	2	29	4	2	9	4	19
	Yellow white	0	5	4	0	9	0	4	3	3	10	0	2	2	2	6
	White	2	1	1	1	5	1	2	1	1	5	1	0	1	0	2
	No sputum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	24	13	6	2	45	12	15	11	6	44	5	4	12	6	27
CBPC	Yellow— Yellow green	21	3	2	0	26	9	6	8	0	23	7	4	7	1	19
	Yellow white	0	4	1	1	6	1	2	2	1	6	2	0	3	1	6
	White	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No sputum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21	7	3	1	32	10	8	10	1	29	9	4	10	2	25

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 30 Distribution of dyspnea during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later				7 days later				14 days later			
		++	+	—	Total	++	+	—	Total	++	+	—	Total
APPC	++	7	8	1	16	4	7	5	16	2	5	6	13
	+	1	12	15	28	0	4	21	25	0	3	18	21
	—	0	1	21	22	0	2	20	22	0	0	10	10
	Total	8	21	37	66	4	13	46	63	2	8	34	44
CBPC	++	5	1	0	6	2	3	0	5	0	1	3	4
	+	0	12	13	25	1	5	18	24	0	4	17	21
	—	0	2	24	26	0	0	25	25	0	1	21	22
	Total	5	15	37	57	3	8	43	54	0	6	41	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 31 Distribution of chest pains during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later			7 days later			14 days later		
		+	—	Total	+	—	Total	+	—	Total
APPC	+	6	12	18	3	14	17	1	10	11
	—	1	42	43	1	42	43	0	31	31
	Total	7	54	61	4	56	60	1	41	42
CBPC	+	5	5	10	1	9	10	0	9	9
	—	0	46	46	0	43	43	0	38	38
	Total	5	51	56	1	52	53	0	47	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 32 Distribution of rales during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later				7 days later				14 days later			
		++	+	-	Total	++	+	-	Total	++	+	-	Total
APPC	++	18	11	1	30	7	17	5	29	3	11	7	21
	+	2	26	3	31	1	19	9	29	1	9	9	19
	-	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2
	Total	20	37	6	63	8	36	16	60	4	20	18	42
CBPC	++	14	6	1	21	7	9	5	21	2	11	5	18
	+	0	24	5	29	0	15	13	28	0	10	15	25
	-	0	0	6	6	0	0	5	5	0	0	4	4
	Total	14	30	12	56	7	24	23	54	2	21	24	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 33 Distribution of cyanosis during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later			7 days later			14 days later		
		+	-	Total	+	-	Total	+	-	Total
APPC	+	6	7	13	3	9	12	2	10	12
	-	0	50	50	0	48	48	0	31	31
	Total	6	57	63	3	57	60	2	41	43
CBPC	+	2	4	6	1	5	6	0	5	5
	-	0	51	51	0	48	48	0	42	42
	Total	2	55	57	1	53	54	0	47	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 34 Distribution of PaO<sub>2</sub> during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial (mmHg)	3 days later				7 days later				14 days later			
		≥80	79.9-60	59.9-40	Total	≥80	79.9-60	59.9-40	Total	≥80	79.9-60	59.9-40	Total
APPC	≥80	1	0	0	1	1	0	0	1	1	2	0	3
	79.9-60	2	2	0	4	0	4	1	5	1	7	0	8
	59.9-40	1	1	5	7	0	5	3	8	0	7	0	7
	Total	4	3	5	12	1	9	4	14	2	16	0	18
CBPC	≥80	1	1	0	2	1	1	0	2	1	1	0	2
	79.9-60	0	4	1	5	0	7	0	7	0	8	0	8
	59.9-40	0	2	2	4	0	3	2	5	0	2	2	4
	Total	1	7	3	11	1	11	2	14	1	11	2	14

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 35 Distribution of PaCO<sub>2</sub> during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial (mmHg)	3 days later			7 days later			14 days later		
		≥49	49 >	Total	≥49	49 >	Total	≥49	49 >	Total
APPC	≥49	4	0	4	3	1	4	3	1	44
	<49	0	8	8	0	10	10	0	14	14
	Total	4	8	12	3	11	14	3	15	18
CBPC	≥49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<49	0	11	11	2	13	15	3	12	15
	Total	0	11	11	2	13	15	3	12	15

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 36 Distribution of WBC counts during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial ( $\times 10^3$ )	3 days later					7 days later					14 days later				
		$\geq 200$	199-120	199-80	80>	Total	$\geq 200$	199-120	119-80	80>	Total	$\geq 200$	199-120	119-80	80>	Total
APPC	$\geq 200$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	199-120	0	2	6	3	11	0	3	4	6	13	0	2	5	4	11
	119-80	0	3	2	6	11	0	2	6	11	19	0	0	4	12	16
	80>	0	0	1	14	15	0	1	3	23	27	0	0	1	22	23
	Total	0	5	9	23	37	0	6	13	40	59	0	2	10	38	50
CBPC	$\geq 200$	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2
	199-120	0	3	1	2	6	0	0	7	4	11	0	1	3	4	8
	119-80	0	0	4	7	11	0	0	6	14	20	0	0	5	14	19
	80>	0	0	0	10	10	0	0	1	19	20	0	0	2	16	18
	Total	0	3	5	19	27	0	0	14	39	53	0	1	10	36	47

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 37 Distribution of ESR during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial (mm/h)	3 days later					7 days later					14 days later				
		$\geq 60$	59-40	39-20	20>	Total	$\geq 60$	59-40	39-20	20>	Total	$\geq 60$	59-40	39-20	20>	Total
APPC	$\geq 60$	5	2	2	1	10	10	4	4	4	22	3	4	4	5	16
	59-40	0	2	1	0	3	0	1	3	1	5	0	0	0	3	3
	39-20	2	1	5	4	12	2	1	6	9	18	0	0	2	11	13
	20>	0	1	0	3	4	0	0	1	6	7	0	0	1	8	9
	Total	7	6	8	8	29	12	6	14	20	52	3	4	7	27	41
CBPC	$\geq 60$	2	2	0	0	4	9	6	2	0	17	4	8	4	1	17
	59-40	2	6	1	0	9	3	7	8	3	21	2	4	5	5	16
	39-20	0	1	2	1	4	0	3	3	2	8	0	1	3	3	7
	20>	0	0	0	3	3	0	0	0	5	5	0	0	0	3	3
	Total	4	9	3	4	20	12	16	13	10	51	6	13	12	12	53

(Figures in the table indicate number of cases.)

Table 38 Distribution of CRP during the treatment with APPC or CBPC

Drugs	Initial	3 days later				7 days later				14 days later			
		$\geq 4+$	3+~±	-	Total	$\geq 4+$	3+~±	-	Total	$\geq 4+$	3+~±	-	Total
APPC	$\geq 4+$	4	3	0	7	5	11	3	19	1	6	7	14
	3+~±	0	4	1	5	0	11	22	33	0	8	21	29
	-	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	2	3
	Total	4	7	1	12	5	22	27	54	1	15	30	46
CBPC	$\geq 4+$	1	3	1	5	2	11	3	16	1	6	6	13
	3+~±	1	2	1	4	0	19	12	31	0	9	14	23
	-	0	0	2	2	0	0	5	5	0	0	6	6
	Total	2	5	4	11	2	30	20	52	1	15	26	42

(Figures in the table indicate number of cases.)

Fig. 2 Degree of improvement -Body temperature-

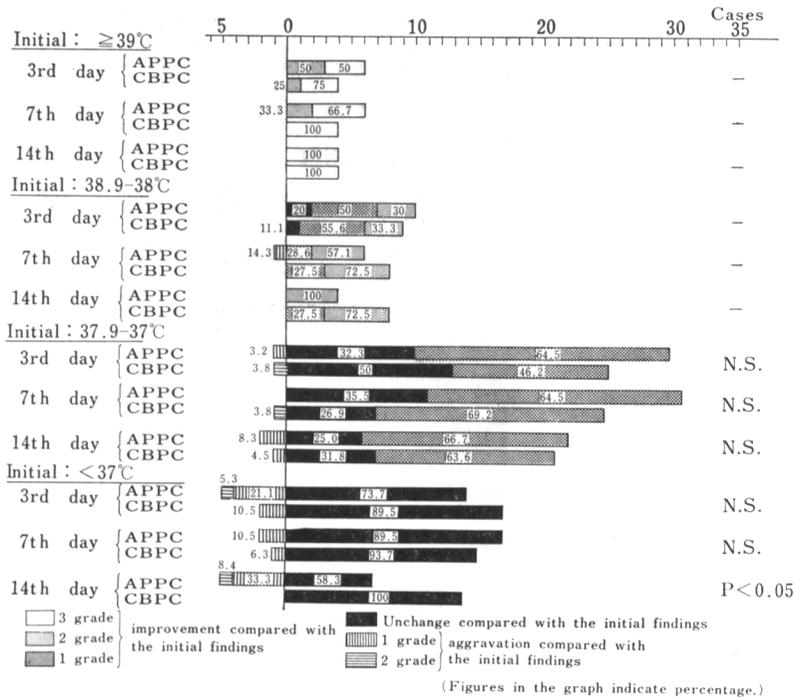


Fig. 3 Degree of improvement -Cough-

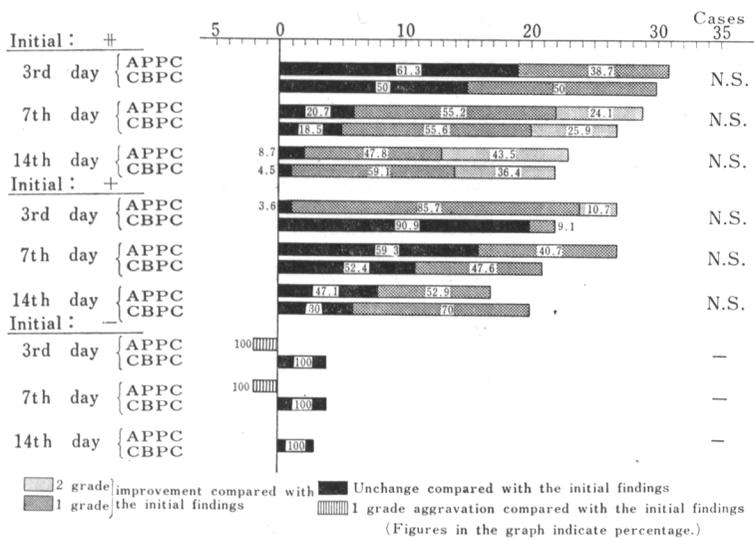


Fig. 4 Degree of improvement -Sputum volume-

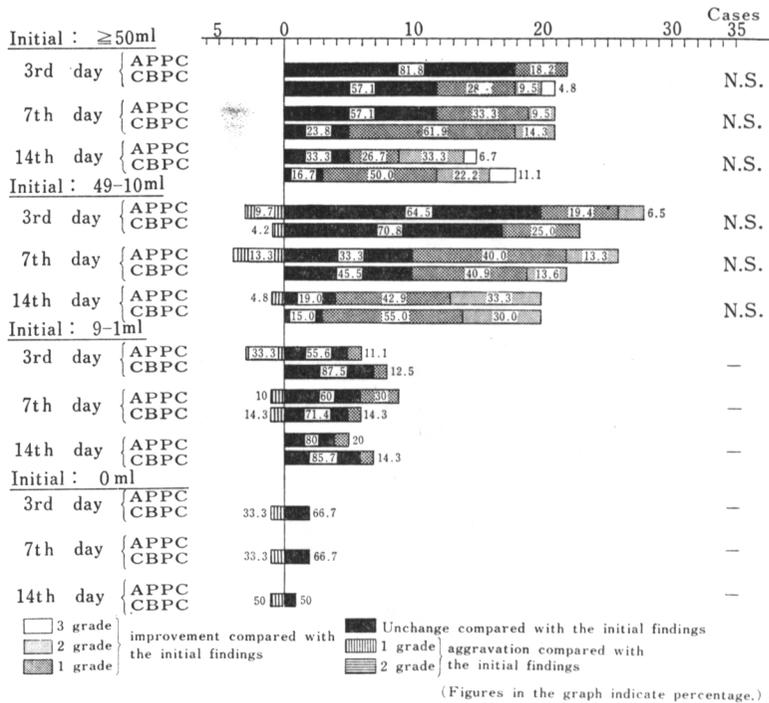


Fig. 5 Degree of improvement -Sputum property-

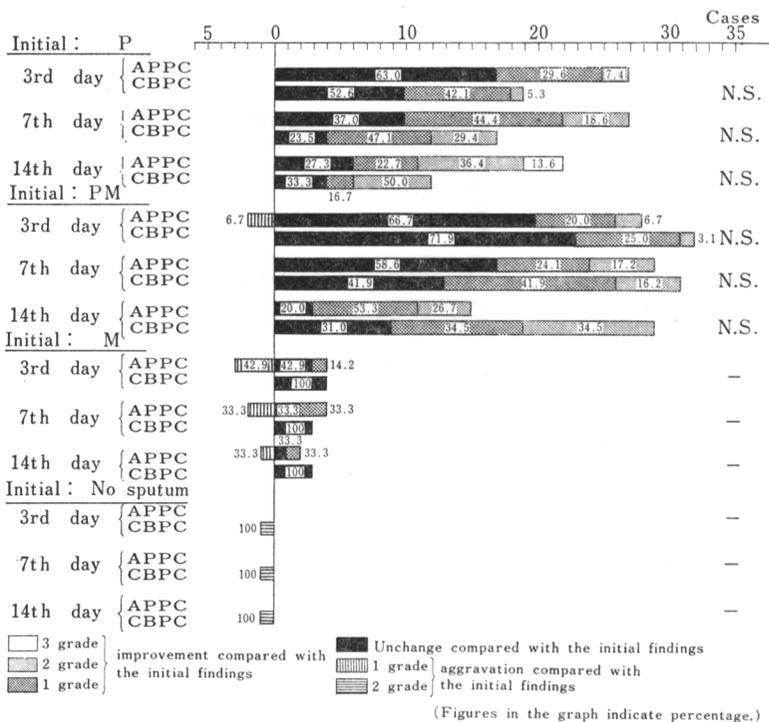


Fig. 6 Degree of improvement -Sputum color-

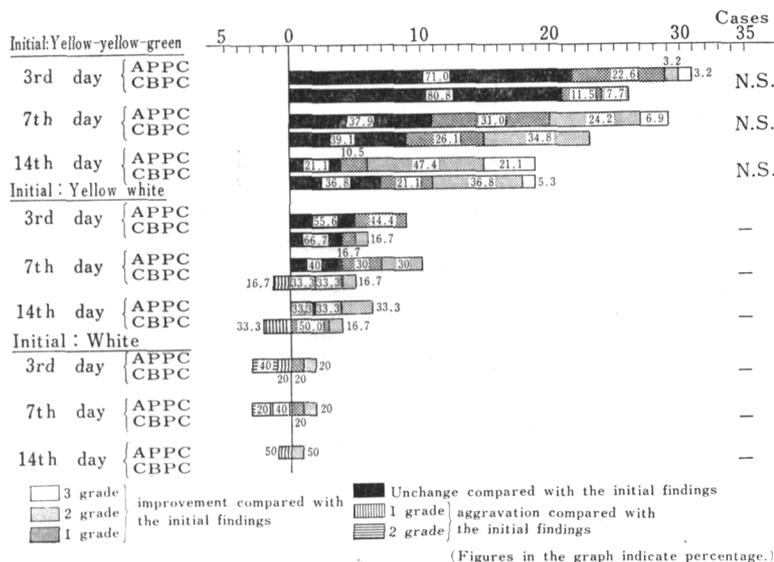
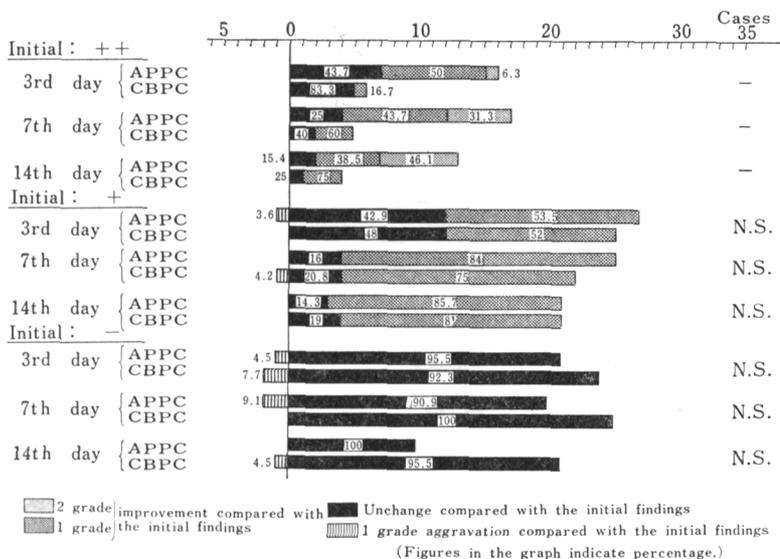


Fig. 7 Degree of improvement -Dyspnea-



投与群7例である。同一症例で2種以上の副作用症状を現した例があるので、副作用出現件数で示すと APPC 投与群では 20 件 (26.7%), CBPC 投与群では 14 件 (21.2%) となる。副作用症状のうち、薬剤アレルギーと考えられる発疹、発熱は、CBPC 投与群 4 例 (6.1%) に対して APPC 投与群では 14 例 (18.7%) に認められた。これら副作用出現率は、総数についてみても、各症

状別にみても両薬剤間で有意差は認められなかった。薬剤投与に伴う何らかの検査値異常の認められた症例は Table 39 下段に示したとおり、APPC 投与 75 例中 18 例 (24.0%), CBPC 投与 66 例中 15 例 (22.7%) であり、同一症例で2種以上の検査値異常を示した例があるので、出現件数で示すと APPC 投与群では 26 件 (34.7%), CBPC 投与群では 21 件 (31.8%) である。異常検

Fig. 8 Degree of improvement -Chest pain-

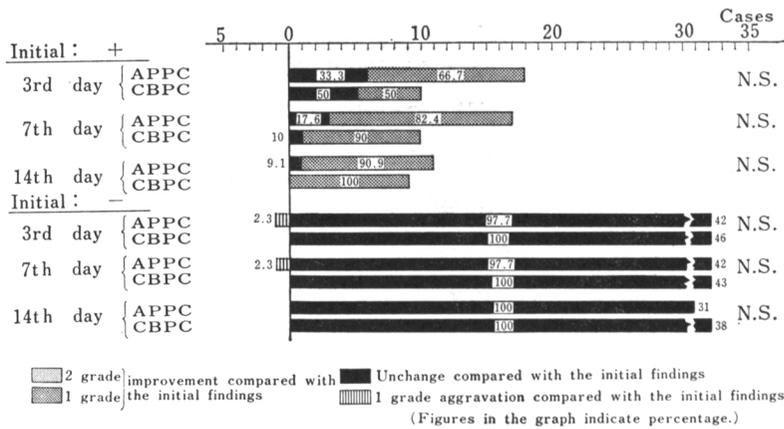
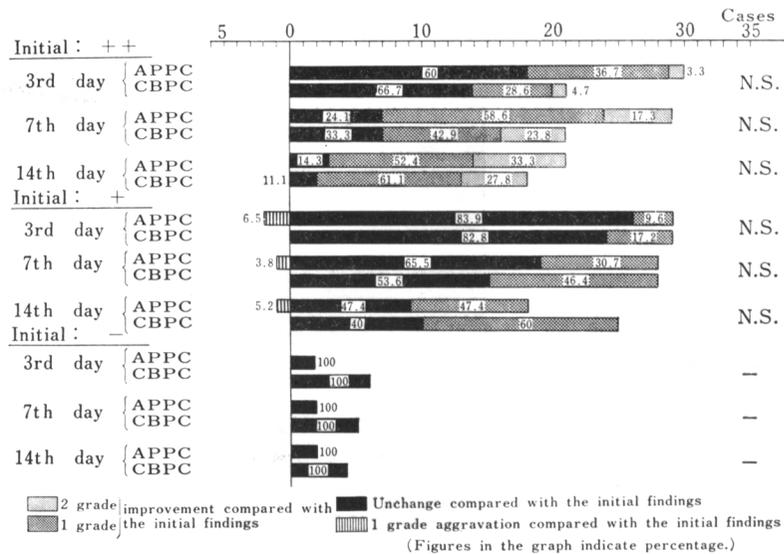


Fig. 9 Degree of improvement -Rales-



査値の中で、最も多数を占めたのは、好酸球増多とトランスアミナーゼの上昇であり、好酸球増多は、APPC 投与群で 10 例 (13.3%)、CBPC 投与群で 8 例 (12.1%) に認められ、一方、GOT、GPT いずれか一方あるいは双方の上昇を認めた症例は APPC 投与群 10 例 (13.3%)、CBPC 投与群 8 例 (12.1%) である。これらの検査異常値の出現率にも、両薬剤間で有意差は認められなかった。

同一症例で自覚症状の副作用と検査異常値の双方を示した例が存在するので、以上の自覚症状の副作用と検査異常値を併せた副作用発生症例数は、APPC 投与 75

例中 29 例 (38.7%)、CBPC 投与 66 例中 23 例 (34.8%) となる。この成績についても両薬剤間で有意差は認められなかった。

III. 総括ならびに考按

全国 31 施設において、慢性気道感染症を対象疾患として、APPC と CBPC の治療効果ならびに副作用を well controlled study により比較検討した。

APPC は *Pseudomonas* を初めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力のとくにすぐれた合成ペニシリンであり、消化管からの吸収不良のため注射用製剤として検討されてきたが、筋注の場合には、局所痛が強く現われる

Fig.10 Degree of improvement -Cyanosis-

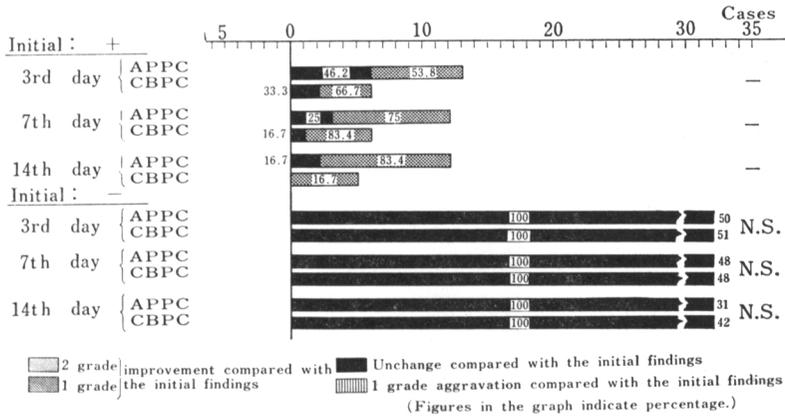


Fig.11 Degree of improvement -PaO<sub>2</sub>-

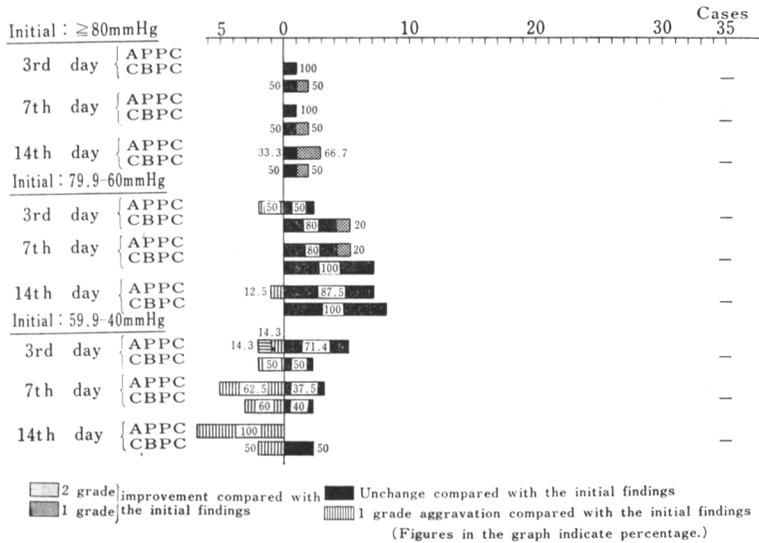


Fig.12 Degree of improvement -PaCO<sub>2</sub>-

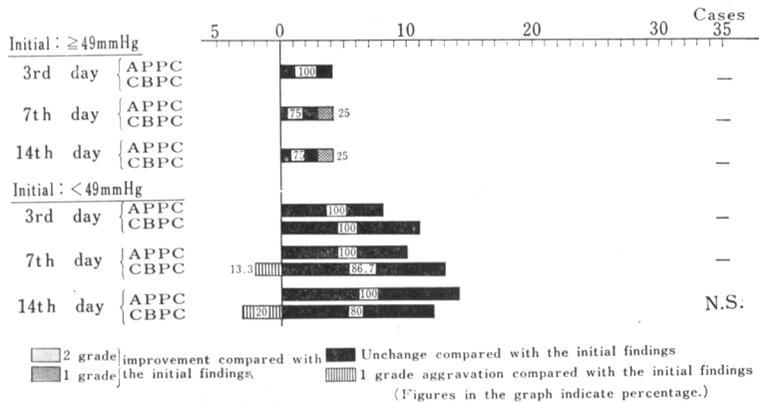
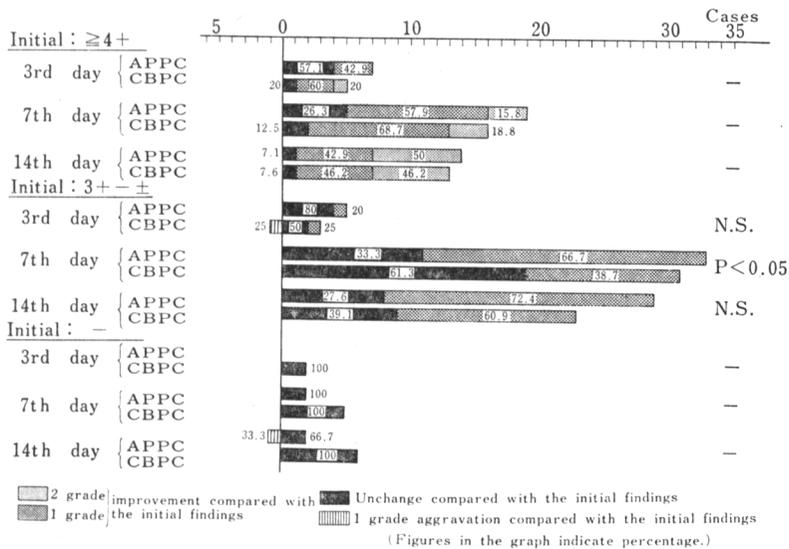




Fig. 15 Degree of improvement -CRP-



こと、また one shot 静注は可能であるが、これまでの臨床試験の大半が点滴静注によるものであることなどから、今回の比較試験においても点滴静注で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、抗菌剤の経口投与により治癒させ得るような感染症に対して、あえて、もっぱら点滴静注の形で投与される APPC を用いて治療する必要性は考えられない。したがって、APPC 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*, *Klebsiella* を含めてのグラム陰性桿菌の頻度が高いが、APPC の特徴として、グラム陽性球菌に抗菌力を示すとともに、これらグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し、この点からも APPC の投与対象として、慢性気道感染症を選択することが妥当と考えられた。

一方、比較試験における APPC の対照薬剤の選択にあたって、APPC 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、CBPC 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となるが、今回の比較試験においては、CBPC は一般的な常用量として 1日 4g とし、APPC は CBPC に比して、グラム陰性

桿菌に対する *in vitro* の抗菌力がすぐれていること、Open trial の気道感染症に対する治療成績からみて、1日 2g を常用量と考え、この両者でもって比較することとした。

比較試験においては、患者に対する投与薬剤の選択、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、薬剤重量の差、薬剤を封入した vial を振盪した際の感触と発生音の差、溶液の着色の差などにより、たとえ vial を被覆し、内部を透視不可能な状態にしても、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。

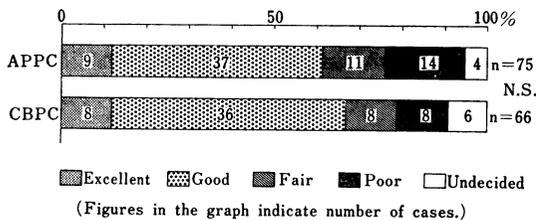
したがって、本比較試験は、二重盲検法によらずに、患者に対する投与薬剤の選択に際しての主治医の主観を除去するために、無作為に割付けられた投与順序に従って APPC, CBPC 何れかを投与することとし、症状観察、記録は、過去に実施した Fosfomycin Na (以下 FOM と略す) と Sulbenicillin Na (以下 SBPC と略す) の比較試験<sup>10)</sup>の場合と同様、一定の基準を設けて行い、重症度判定、効果判定および副作用判定は、コントローラーにより、各症例に投与された薬剤および主治医の効果判定記載部分を取り除かれ、いずれの薬剤が投与されたか

Table 39 Side effects. (Cases adopted by committee members)

Drugs		APPC		CBPC		Statistical significance
No. of cases		75		66		
No. of cases without side effect		60 (80.0%)		58 (87.9%)		
No. of cases with side effect		Continued	Discontinued	Continued	Discontinued	N. S.
		8 (10.7%)	7 (9.6%)	1 (1.5%)	7 (10.6%)	
Clinical symptoms	Fever	<i>ab</i> 4 (5.3%)	<i>ghi</i> 4 (5.3%)	1 (1.5%)	0	N. S.
	Eruption	2 (2.7%)	<i>ghi</i> 7 (9.6%)	0	<i>q</i> 3 (4.5%)	N. S.
	Itching	0	<i>k</i> 0	0	<i>rs</i> 2 (3.0%)	—
	Vesicle	0	0	0	<i>r</i> 1 (1.5%)	—
	Glossitis	1 (1.3%)	0	0	0	—
	Vasalgia	0	0	0	1 (1.5%)	—
	Bleeding at injection region	1 (1.3%)	0	0	0	—
	Nausea	0	0	0	<i>st</i> 2 (3.0%)	—
	Vomiting	0	0	0	<i>gst</i> 3 (4.5%)	—
	Soft stool	<i>a</i> 1 (1.3%)	0	0	0	—
	Diarrhea	0	0	0	<i>q</i> 1 (1.5%)	—
No. of cases with normal value		57 (76.0%)		51 (77.8%)		
No. of cases with abnormal value		Continued	Discontinued	Continued	Discontinued	N. S.
		15 (20.0%)	3 (4.0%)	14 (21.2%)	1 (1.5%)	
Laboratory findings	Eosinophilia	<i>bcd</i> 9 (12.0%) <i>e</i>	<i>j</i> 1 (1.3%)	<i>l</i> 8 (12.1%)	0	N. S.
	Decrease of WBC	0	<i>k</i> 1 (1.3%)	0	0	—
	Decrease of No. of blood platelet	0	<i>k</i> 1 (1.3%)	0	0	—
	Elevation of GOT	<i>cde</i> 8 (10.7%) <i>f</i>	<i>ik</i> 2 (2.7%)	<i>lmn</i> 7 (10.6%) <i>op</i>	1 (1.5%)	N. S.
	Elevation of GPT	<i>cde</i> 4 (5.3%) <i>f</i>	0	<i>lmn</i> 5 (7.6%) <i>op</i>	0	N. S.

(The same italic mark in the column indicates the same case.)

Fig. 16 Comparison of clinical effectiveness judged by doctors in charge among two groups



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、FOMとSBPCの比較試験<sup>10)</sup>の場合と同様、今回も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、今回の比較試験においても、投与対象となった患者はいろいろな気道・肺感染症患者から構成され、そのため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があるので、前回のFOMとSBPCの比較試験<sup>10)</sup>の場合と同様に、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重症度と効果の判定を実施した。

本比較試験において、APPCまたはCBPCの投与された症例は142例であるが、あらかじめ定めた除外条件に該当した16例を除いた126例 (APPC投与67例, CBPC投与59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行った。

本比較試験の計画に際し、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、慢性呼吸器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。

小委員会で採用した126例について、患者の背景因子を比較検討した結果、体重の分布において、APPC投与群に50 kg未満の症例が多く有意差が認められた以外、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群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、APPC投与群に呼吸困難、チアノーゼ、血液ガスなどからみて、呼吸不全を示す症例が多く、PaCO<sub>2</sub>の値について両薬剤群間に有意差が認められ、一方、赤沈値は40 mm以上の促進例がAPPC群に比較的少なく、両薬剤群間で有意差が認められた以外、他の項目においては有意差は認められなかった。また小委員会で判定した重症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。一方、これらを単一菌感染と混合感染の2群に分けて両薬剤間の比較をすると、有意の差で、APPC投与群に混合感染例が多く認められた。

臨床効果判定成績を、両薬剤投与群での著効、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結果、APPC群に著効例がなく無効例がやや多数存在し、CBPC投与群にやや有効例が比較的多数を占めたが両薬剤間で有意差は認められなかった。また、著効、有効を一緒にした有効率（APPC投与群59.7%、CBPC投与群59.3%）およびやや有効以上の成績を有効とした有効率（APPC投与群70.1%、CBPC投与群84.7%）においても、ともに両薬剤間で有意差は認められなかった。

患者の重症度で層別して、臨床効果を比較した場合、中等症ではCBPCが、軽症ではAPPCが有意の差で有効性が高く、一方、重症例では、5%の有意水準においては有意差を認めなかったものの、APPC群では5例中3例が無効であるのに対してCBPC群は4例すべてに著効または有効の成績が得られた。

以上の中等症および重症におけるAPPCの臨床効果がCBPCよりやや劣る結果が得られた点について、前述のとおり、APPC投与群に呼吸不全を示す症例、2種以上の菌の混合感染症例が有意に多数存在し、それらが難治

要因となったこともその一因ではないかと考えられる。

因みに、治療前の患者の背景因子として一部有意差の認められた体重、赤沈値、PaCO<sub>2</sub>値、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、臨床効果の比較を行ったが、いずれも、両薬剤間に有意差は認められなかった。

薬剤投与前の喀痰細菌検査により起炎菌を推定し得た86例中、薬剤投与後も喀痰の細菌学的検索が行われ、治療に伴う起炎菌の消長を追跡し得た症例は、7日後77例、14日後64例にとどまったが、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った結果、7日後、14日後ともに有意差は認められなかった。なお、個々の菌種別に細菌学的効果を両薬剤群間で比較したが、いずれの薬剤投与群においても、*Haemophilus*では消失例が多く、*Klebsiella*および*Pseudomonas*では残存例が比較的多数存在することが注目されたが、これらの細菌学的効果には両薬剤群間で有意差は認められなかった。なお、菌交代を示した症例について14日後如何なる菌が新たに出現したかをみると、CBPC投与群では8例中6例が*Klebsiella*であるのに反して、APPC投与群で新たに*Klebsiella*が出現したのは菌交代10例中2例だけであり、両薬剤の*Klebsiella*に対する抗菌力の差を示した興味ある成績と考えられた。

起炎菌の感受性測定の実施された症例が少数例にとどまり、しかも、そのうち治療後の起炎菌の消長を追跡し得た症例が、7日後36例、14日後27例ときわめて少数例となったが、これらの症例について、MICを25 μg/ml以上と25 μg/ml未満に層別して細菌学的効果を両薬剤群間で比較したが、有意差は認められなかった。

各症状、所見、検査成績の治療に伴う3日後、7日後および14日後の改善度の程度を両薬剤群間で比較したが、いずれの項目の改善度についても有意差は認められなかった。一方、これら各症状、所見、検査成績について、治療前の値で層別して、治療開始後各時期の値を比較した結果、体温が治療前37°C未満の症例のうち、APPC投与群では14日後37°C以上を示した例が多く、CBPC群との間に有意差が認められた。これは感染症の症状推移による体温の変動を表しているのではなく、むしろ、副作用の項に記載したとおり、APPC投与に伴う発熱に起因しているものが多いためと考えられる。またCRPにおいて、投与前(3+)～(±)を示した症例で、治療開始7日後の値が(－)の症例がAPPC投与群でやや多数を占め、CBPC群との間に有意差が認められたが14日後の成績では有意差は認められなかった。この両者以外いずれの項目についても、投与開始後各時期の値につい

て両薬剤間で有意差は認められなかった。

副作用についてみると、自覚的副作用の認められた症例は、APPC 投与 75 例中 15 例 (20.0%)、CBPC 投与 66 例中 8 例 (12.1%) で、このうち、発熱、発疹のように、薬剤アレルギーと考えられる副作用発現症例は、CBPC 投与群 4 例 (6.1%) に対して、APPC 投与群では 14 例 (18.7%) と高率に出現した。なお、この CBPC 投与群のアレルギー性副作用発現率は、以前実施した FOM と SBPC の比較試験<sup>10)</sup>の際の SBPC の成績 6.1% と同程度である。また、これらの症例も含めて好酸球増多を示した症例が APPC 投与群に 10 例、CBPC 投与群に 8 例認められた。

以上の薬剤アレルギーに関連した副作用、異常検査値について、トランスアミナーゼの上昇が APPC 投与群に 10 例 (13.3%)、CBPC 投与群に 8 例 (12.1%) とやや多数認められた。

副作用、異常検査値出現のために投薬を中止した症例は、APPC 投与群、CBPC 投与群にそれぞれ 8 例存在した。

これらの副作用あるいは異常検査値の出現頻度には、両薬剤間に有意差を認めなかった。

ペニシリン系薬剤では、アレルギー反応が多少とも認められることが通例であるが、今回得られた APPC 投与群におけるアレルギー反応出現率は、CBPC 投与群との間に有意差は認められないものの、やや高率であり、今後とも APPC の投与に際して注意を払う必要があるとともに、本剤の抗原性について、さらに十分な検討を要するものと考えられる。

一方、治療成績についてみると軽症例では APPC の効果が CBPC の効果よりすぐれてはいるものの、中等症、重症では APPC の効果は CBPC の効果よりやや劣る成績を得た。これには APPC 投与群に混合感染、呼吸不全など、化学療法の効果の現れ難いことが予測される要因をもった症例が有意に多数存在したことも関与していると考えられ、慢性気道感染症に対して、APPC 2g は CBPC 4g にほぼ匹敵する治療効果を収め得るものと考えられる。

#### IV. 結 論

慢性気道感染症に対する APPC と CBPC の治療効果と副作用を比較検討することを目的として 142 例の患者に、APPC は 1 回 1g ずつ、CBPC は 1 回 2g ずつ、それぞれ 1 日 2 回の点滴静注を行い、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 well controlled study 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 APPC 1 日 2g と CBPC

1 日 4g 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も、両薬剤間に有意差は認められない。

3. 副作用の出現頻度において、薬剤アレルギー性と考えられる発熱、発疹の出現が APPC にやや高頻度に認められたが、その他の副作用を含めて両薬剤間に有意差は認められない。

(本論文の要旨は第 25 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) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked anti-pseudomonal activity: microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 262~273, 1976
- 2) KOMATSU, T.: PC-904, a new semisynthetic penicillin—*In vitro* and *in vivo* activities. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A. Sept. 1975
- 3) NOGUCHI, H.: PC-904, a new semisynthetic penicillin—Absorption, tissue distribution and excretion. 15th Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A., Sept. 1975
- 4) 塩田憲三: 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, PC-904, 1977
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 6) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 7) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p. 116~127, McGraw-Hill, Kogakusha
- 8) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p. 104~111, McGraw-Hill, Kogakusha
- 9) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. p. 96~104, McGraw-Hill, Kogakusha
- 10) 三木文雄, 他: 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. *Chemotherapy* 25: 2933~2960, 1977

COMPARATIVE CLINICAL STUDY BETWEEN APALCILLIN AND  
CARBENICILLIN AGAINST CHRONIC RESPIRATORY TRACT  
INFECTIONS BY WELL-CONTROLLED STUDY

KENZO SHIOTA, FUMIO MIKI and MICHIHIDE KAWAI

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

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, ICHIRO NAKAYAMA and MASUMI TOMIZAWA

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

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI and YUICHI KAGAMI

Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

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

HAJIMU TAKEDA and SHIRO KAWASHIMA

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

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

TOSHIHIRO FUJII, RYOICHI MURAKI, KUNIO IMADAKA, HISASHI TAKIZUKA, MASATO NAKANO, KENICHI OKAYAMA, YOSHICHIKA KANAI, SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA

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

YASUSHI UEDA and ATUSHI SAITO

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

KEIICHI NAKAGAWA, MASARU KOYAMA, KENTARO WATANABE, TATSUO SUZUKI and SHINJI MOTOJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

JUNZABURO KABE

Department of Respiratory Disease, Tokyo National Medical Center

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

HIROICHI TANIMOTO and SHINGO ARAI

Chest Clinic of Toranomon Hospital

OSAMU KITAMOTO and HIROYUKI KOBAYASHI

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

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

KOHKICHI FUKUSHIMA, AKIRA ITO, RYUICHIRO YAMAZAKI, MAKIO KURIHARA and HIDEYUKI HASEGAWA

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

MICHINORI KOHNO, FUYUHIKO HIGASHI, SHOICHIRO IRIMAJIRI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

KAORU OYAMA and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

YUKIO GOTO and MASARU ONUMA

Department of Internal Medicine, Tokaiteishin Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, SABURO KITaura and SAKAE KAN

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

NOBUO MAEKAWA, MICHYASU NAKANISHI and EIICHI YAMADA

The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Related Hospital

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

NATSUO NISHIZAWA and SHOICHI KAWAMURA

Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital and Related Hospital

TAKEHIRO TSUJIMOTO and SAKIMORI YAMAGUCHI

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

EIRO TSUBURA, MICHIAKI KAWANO and TOMOHIRO KAWANO

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine and Related Hospitals

RINZO SOEJIMA, YOSHIHIKO TANO and DAISUKE MIZOGUCHI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

CHIAKI FUJII and TAKESHI KIKUCHI

Department of Internal Medicine, Chugoku Chuo Hospital

YOSHIRO SAWAE

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, NOBUOKI MORI, NOBUHIRO HORIUCHI, KINICHI IZUMIKAWA, TSUNEG TSUTSUMI, JUNICHIRO TAKESHITA, ROKUSHI OKA, KOJI YOSHIO, MASAMOTO NAKANO, AKIRA IKEBE, MASAFUMI HAYASHIDA, HISASHI ISHIKAWA and HIROMARO IWASAKI

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

KEIZO MATSUMOTO, HIROSHI SUZUKI, YOSHIO UZUKA and HARUKO IWASAKI  
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

For the purpose of comparison of the therapeutic effects and side effects between Apalcillin (APPC) and Carbenicillin (CBPC), a comparative clinical study was carried out in 142 patients with chronic respiratory tract infections at 31 institutions in Japan.

Either of APPC or CBPC was assigned to each patient at random. Administration was performed by intravenous drip infusions for a fixed period of 14 days and the daily dosage was fixed at 2g (APPC) or 4g (CBPC).

A committee consisting of several physicians who had not been informed of the name of actually given drug, made a judgement on the severity, therapeutic results and presence or absence of side effects in each patient based on the detailed subjective and objective symptoms, laboratory findings and chest X-ray films. Subsequently, the key code for the drug administered to each patient was opened and a statistical analysis was carried out by a comparison between two groups (APPC group and CBPC group) with respect to background factors, clinical effectiveness, bacteriological effectiveness, degree of improvement and side effects.

Out of 142 cases originally admitted to the trial, 16 cases were excluded because of failure to meet the initially established protocol and 126 cases (67 from APPC group and 59 from CBPC group) were used for the analysis of effectiveness while the analysis of side effects was done in 141 cases (75 from APPC group and 66 from CBPC group).

It was indicated that there was no significant difference between the two groups regarding background factors except body weight, PaCO<sub>2</sub> and ESR. Clinical effects of APPC were good in 40 cases, fair in 7 cases, poor in 19 cases and unknown in 1 case and those of CBPC were excellent in 3 cases, good in 32 cases, fair in 15 cases, poor in 7 cases and unknown in 2 cases. There was no statistically significant difference between the both groups concerning clinical effectiveness, bacteriological effectiveness and the degree of improvement. As to the incidence of side effects, no statistically significant difference was observed between the both groups.