

細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam(SCE-963) の臨床評価

— Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験 —

松本慶蔵・宇塚良夫・宍戸春美

長崎大学熱帯医学研究所内科学教室

斎藤 玲・加藤康道

北海道大学医学部第二内科学教室

松 井 克 彦

滝川市立病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富 沢 磨 須 美

北海道健康保険北辰病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

小 坂 志 朗

青森県立中央病院内科

金子善郎・山崎紀一

八戸赤十字病院内科

金沢知博・高橋 寛

秋田大学医学部第二内科学教室

馬 場 英 行

秋田市立総合病院内科

林 雅 人

平鹿総合病院内科

伊 藤 政 志

由利組合総合病院内科

光井庄太郎・伊藤隆司

岩手医科大学第三内科学教室

吉 田 司

岩手県立中央病院呼吸器科

高 杉 良 吉

岩手県立胆沢病院内科

滝島 任・荒井澄夫

東北大学医学部第一内科学教室

工 藤 國 夫

国立仙台病院呼吸器科

鈴 木 隆 一 郎

宮城県立成人病センター内科

中村 隆・立木 権

山形大学医学部第一内科学教室

横 山 紘 一

山形県立中央病院内科

飯 野 正 典

長井市立総合病院内科

後 藤 興 治

鶴岡市立荘内病院内科

木 村 久 男

福島労災病院内科

滝沢敬夫・阿部澄子

東京女子医科大学内科

大谷信夫・早瀬 満

金沢医科大学呼吸器科

澤 江 義 郎

九州大学医学部第一内科学教室

嘉村末男・松山家久

大分県立病院内科

武内玄信・大場昭男

大分県立療養所三重病院内科

中原典彦・富田達夫

新別府病院内科

長沢健一・富永秀和

佐賀県立病院好生館内科

岩崎 栄・箆島正之

国立長崎中央病院内科

徳臣晴比古・志摩 清・徳永勝正・浜田和裕

熊本大学医学部第一内科学教室

下村建二・鬼塚 徹

熊本労災病院内科

三嶋 功・賀来隆二・岳中耐夫

水俣市立病院内科

勝田和夫・赤塚 護

山鹿市立病院内科

竹 迫 良 雄

荒尾市民病院内科

弘 雍正・立石徳隆

国立療養所豊福園内科

金 子 定 邦

出水市立病院内科

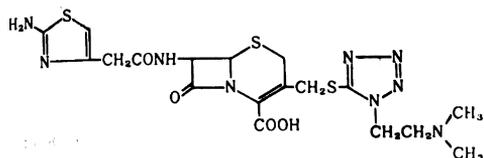
野津手 晴 男

県立延岡病院内科

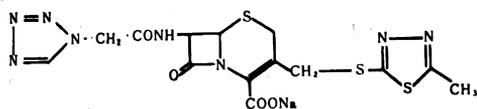
緒 言

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品で合成された新合成セファロsporinで Fig. 1 に示すごとく7位に新規の aminothiazole 環を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam (CTM) and cefazolin (CEZ)



Cefotiam (CTM)



Cefazolin sodium (CEZ)

著者らは CTM について検討し、本剤が呼吸器感染症の起炎菌として重要なブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌にすぐれた抗菌力を有し、特にグラム陰性桿菌に対しては、従来肺炎等に繁用されている Cefazolin (CEZ) の10倍以上の抗菌活性を示すこと及び呼吸器感染症に対して1日2g投与ですぐれた治療効果が得られることを明らかにしてすでに報告した¹⁾²⁾³⁾。

今回著者らは、本剤 CTM の細菌性肺炎及び肺化膿症に対する臨床上的有用性、すなわち臨床効果と安全性を呼吸器感染症に繁用されている CEZ と比較して評価するため、二重盲検法による比較試験を行ったので報告する。

なお、本試験の対象疾患としては、呼吸器感染症の中でその評価方式がある程度確立されており⁴⁾⁵⁾、注射用セファロsporin 剤が最適用として考えられる中等症以上の細菌性肺炎及び肺化膿症に定めた。また、投与量設定に際しては、標記著者らの対象疾患に関する臨床経験についてアンケートと討論により慎重に検討し、両剤の抗菌力・吸収・排泄に関する特性¹⁾²⁾³⁾⁶⁾をも考慮して、CEZ は1日4g、CTM はその1/2量である1日2gを投与することとした。

試験方法

1. 対象

昭和52年10月から昭和53年3月までの間に標記共同研究の39施設で受診した中等症以上の細菌性肺炎（膿胸合併例を含む）及び肺化膿症を対象とした。

入院患者を対象とし、性・合併症は不問としたが、15才以下の小児を除外すると共に有効性・安全性の評価が困難な下記の症例は除外した。

- ①肺結核が合併して、結核としての所見が著明な症例。
- ②肺癌などを合併し、発熱などの所見が上記対象疾患

と区別し難いもの。

- ③起炎菌が本剤に対し明らかに感受性がないか、又はその殆んどが耐性株である症例（緑膿菌、真菌、マイコプラズマ）。
- ④セファロsporin、ペニシリンにアレルギーの既往のある症例及び CTM 又は CEZ 皮内反応陽性例。
- ⑤妊婦及び授乳中の婦人。
- ⑥重篤な肝・腎機能障害患者。
- ⑦フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド等の利尿薬の併用を必要とする患者。

なお、予め各施設の説明様式に準じて、患者の了解を得ることとした。

2. 投与薬剤

投与薬剤は下記の2薬剤で、各 vial はそれぞれ黄色透明のビニールフィルムに包み、皮内反応セットと共に一箱に収め、外観上識別不能とした。

試験薬剤：CTM 1g(力価)/vial

対照薬剤：CEZ 2g(力価)/vial

CTM は CEZ の1/2量であるため、CTM バイアルには1gのマンニトールを添加して識別不能性を確実なものとした。

なお、CTM についてマンニトール添加と無添加の場合の bioequivalency は予め確認されている。

3. 薬剤の割り付け

CTM 及び CEZ をそれぞれ126症例分、計252症例分の薬剤を準備し、4症例ごとに両剤が2症例ずつになるようにコントローラーが無作為割り付けを行い、薬剤に一連番号を付した。使用に際しては番号順に患者に投与することとした。

コントローラーは、帝京大学清水直容博士及び結核予防会結核研究所高橋昭三博士に依託し、両薬剤の識別不能性、無作為割り付け、key code の保管、両薬剤の力価の公平性、key code の開封及び開封後のデータの不変更、統計解析などに対する保証を得た。

なお、試験開始前及び終了後に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤の1vial 中含量を、国立予防衛生研究所及び京都薬科大学微生物学教室で測定し、両薬剤の力価がそれぞれ規格に合うことを確認した。

4. 投与方法及び投与期間

両剤とも1回1vial を250~300mlの注射用生食液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し、朝夕の1日2回約1時間かけて点滴静注することとし、投与期間は14日間とした。

なお、下記のような場合は投与を中止するが、中止時点で所定の検査を可能な限り実施し、その結果を中止の理由とともに記録することとした。

- ①副作用のため投与継続が出来ない場合
 ②症状が悪化した場合
 ③上記対象から除外する患者の条件が投与開始後判明した場合
 ④その他、担当医が中止の必要を認めた場合（完全に治癒した場合を含む）

5. 併用薬

試験期間中は他の抗菌性物質、副腎ステロイド及び利尿薬は併用しないことを原則とし、解熱鎮痛剤や消炎酵素薬は出来るだけ併用を避け、やむを得ず使用した場合には case record に記載することとした。

6. 症状の観察及び検査項目

1) 症状・所見の観察及び記載方法

下記、12項目について使用前、投与開始日を第1日目として4日目、8日目及び15日目に観察し、下記の基準により記載することとした。

なお、体温については別途毎日の経過を観察記載し、効果判定のための資料とした。

- ①咳嗽：著明(++)、軽度(+)、なし(-)
 ②喀痰性状：膿性・血性(++)、
 粘性(軽度膿性)(+)、
 粘・漿液性(-)
 ③喀痰量：20ml以上(++)、5~20ml(+)
 5ml未満(-)
 ④発熱(最高)：39°C以上(++), 38.0~38.9°C(++)
 37.0~37.9°C(+), 37°C未満(-)
 ⑤呼吸困難：著明(++)、軽度(+), なし(-)
 ⑥胸痛：著明(++)、軽度(+), なし(-)
 ⑦ラ音：著明(++)、軽度(+), なし(-)
 ⑧心不全：著明(++)、軽度(+), なし(-)
 ⑨チアノーゼ：著明(++)、軽度(+), なし(-)
 ⑩白血球数：12,000/mm³以上(++)、8,000~
 12,000/mm³(+), 8,000/mm³未満(-)
 ⑪赤沈(1時間値)：50mm以上(++)、
 ♂ 10~50mm・♀ 15~50mm(+),
 ♂ 10mm以下・♀ 15mm以下(-)
 ⑫レ線所見(陰影の拡がり)
 : >1肺野(++), 1/2~1肺野(+),
 <1/2肺野(+), なし(-)

レ線所見については上記基準による主治医の記載とは別に委員3名(松本慶蔵, 斎藤玲, 志摩清)により、著者がすでに報告した基準⁴⁾に空洞の有無及び陰影の濃淡も加味して0(正常)~10点(最重症)の11段階の判定を行い、読影の客観性を期した。

2) 細菌学的検査

投薬前、投薬中及び投薬終了時の菌分離及び菌数測

定は可能な限り行うこととし、各施設で下表の通り接種培養後、長崎大学熱研内科へ送付し、細菌学的検査を一括して行った。

菌種名	培地名	接種培養法
<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> その他のGNB	Heart Infusion Agar	斜面培養 37°C18hr.
<i>H. influenzae</i>	Chocolate Agar	穿刺・斜面培養 37°C18hr.
<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> その他のGPC	Blood Agar	穿刺・斜面培養 37°C18hr.

①起炎菌の決定：各施設で分離菌を同定するとともに、明確に起炎性を有すると推定される分離菌を起炎菌とした。

②MIC測定：同一菌株に対してCTM, CEZ 両薬剤のMICを接種菌量10⁸/ml及び10⁶/mlの1白金耳を接種し、日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じて測定した。

3) 臨床検査及び副作用

赤血球数, Hb, 白血球数, 白血球分画, 赤沈, CRP, ASLO価, 血清溶蛋白, 血清蛋白分画, 肺機能, 肝機能, 腎機能, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ抗体価及び直接COOMBS' testについて、投薬前と投薬終了後の2回検査することとした。

副作用については、投与薬剤との関連性、程度、経過、処置等を詳細に記載することとした。

7. 重症度及び効果判定

1) 概括重症度

主治医による概括重症度の判定は行わず、細菌性肺炎及び肺化膿症にとって、基本的で判定も比較的安定している呼吸困難, ラ音, 心不全, チアノーゼ及び委員によるレ線フィルム判定の5項目の合計点によって下記の通り判定した。

なお、各症状の点数は(-)は0点, (+)は1点, (++)は2点, (+++)は3点とした。

比較的軽症	3点以下
中等症	4~6点
重症	7~9点
極めて重症	10点以上

2) 総合臨床効果

15日間の症状・所見の推移を主治医が総合的に評価し試験治療の臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。

3) 点数化による臨床効果

主治医による各時点での全般的改善度の判定は行わず、より客観的な薬効を評価する意味で、改善傾向が安定してくると考えられる8日目、15日目の各症状・所見の合計点を使用前の合計点で除した比率により判定した。各症状の配点は(一)は0点、(+)は1点、(++)は2点、(+++)3点とした。

著者らは、さきに細菌性肺炎について症状・所見の動きを検討しそれらが3つの群に大別できることを報告した⁶⁾。ここでは、全般的改善度をよく反映する第I及び第III群の症状・所見すなわち発熱、呼吸困難、胸痛、ラ音、心不全、チアノーゼ、白血球数、赤沈、委員によるレ線フィルム判定の9項目の合計点の比(後/前)を ≤ 0.2 (著効)、 ~ 0.4 (有効)、 ~ 0.7 (やや有効)、 > 0.7 (無効)の4段階に区分して点数化による臨床効果とした。

4) 細菌学的効果

起炎菌の判定は喀痰定量培養法をはじめとして出来るだけ行うことに努めたが、常在菌だけが検出された場合等で起炎菌が明らかでなく、喀痰性状が明確に膿性で喀痰量が5ml以上であれば、これを「混合感染」と定義し、喀痰所見の推移から細菌学的効果を判定した。

起炎菌が明らかな場合の細菌学的効果は下記の基準により判定した。

- 著効：喀痰中の起炎菌が消失したもの又は喀痰が消失したもの。
 有効：喀痰中の起炎菌が著明に減少したもの又は喀痰性状及び喀痰量が著明に改善したもの。
 やや有効：喀痰中の起炎菌が減少したもの又は喀痰が減少したもの。
 無効：上記所見に変化が見られなかったもの及び悪化したもの。
 菌交代：交代した菌が明確に起炎性を有していると推定された場合。

5) 概括安全度

副作用・臨床検査成績をもとに下記の基準で判定した。

- ① 副作用なし：全く副作用がなし。
 ② 継続投与可能(処置なし)：
 副作用が起きたが軽度で、特に処置をしないで規定投与量を継続投与できた。
 ③ 継続投与可能(処置あり)：
 副作用が起きたが、処置をして規定投与量を継続投与できた。

④ 副作用で投与中止(処置なし)：

副作用で投与中止したが、特に処置を必要としなかった。

⑤ 副作用で投与中止(処置あり)：

副作用で投与中止し、それに対して処置をした。

6) 有用性判定

総合臨床効果と副作用を考慮し、従来の薬剤とも比較した上で次の5段階で判定した。

- ① 非常に満足
 ② 満足
 ③ まずまず
 ④ 不満
 ⑤ 使用に耐えない

8. データの解析方法

すべてのデータをコントローラー委員会の計算機に入力し、固定した上で、key code が開封され、同委員会薬効評価システム⁸⁾に定められている解析を行った。

χ^2 検定、FISHERの直接確率計算法あるいはMANN-WHITNEYのU検定、WILCOXONの検定等の統計的手法により両薬剤の群間比較を行い、危険率5%以下を「有意差あり」とし、危険率10%以下を「傾向あり」として参考に供した。

試験成績

対象とした症例はTable 1に示すとおり、総症例123例であったが、うち1症例は皮内反応陽性のため薬剤投与が行われなかった症例で全ての解析対象から除外した。

すなわち、CTM投与59例、CEZ投与63例の計122例である。

なお、皮内反応陽性例は開票後CEZであることが判明した。

解析から除外すべきであると考えられた症例をTable 2に示す。これらの症例は有用性及び効果の解析から除外した。また3回投薬後に副作用のため投与中止した1例は脱落例として有用性判定のみの解析対象とした。すなわち、総合臨床効果判定101例、有用性判定102例をそれぞれの解析対象とした。肺炎、肺化膿症に対する両剤の薬効をプロトコールに則り評価するため上記のとおり除外例を決定した。

一方、日常診療に際し広くこの種薬剤が使用されるであろう機会を想定し、初診時に肺炎又は肺化膿症として治療された上記除外例中12例(肺結核3例、気管支炎又は気管支拡張症2例、肺癆又は癌性リンパ管炎2例、サルコイドーシス1例、重篤な基礎疾患のため有効性・安

Table 1 Number of subjects for the analysis

Total patients entered	CTM	59	Number of patients evaluated on clinical response	CTM	48 (52)
	CEZ	63+1*		CEZ	53 (59)
	Total 122**				
				101 (111)	
			Number of patients excluded from evaluation on clinical response	CTM	11 (7)
				CEZ	10 (4)
					21 (11)
			Number of patients evaluated on clinical usefulness	CTM	49 (52)
				CEZ	53 (59)
					102 (111)
			Number of patients excluded from evaluation on clinical usefulness	CTM	10 (7)
				CEZ	10 (4)
					20 (11)

* Positive skin test was observed in 1 case who did not enter the trial.

** The analysis of side effects was made on a total of 122 patients.

() Shows number of patients reclassified by moderating the exclusion criteria of the study protocol; exclusions who might be given a diagnostic impression of pneumonia or pulmonary suppuration in daily clinical practice, were adopted for the analysis of overall clinical assessment and clinical usefulness.

Table 2 Number of excluded patients and drop outs

Reasons	From the analysis of clinical efficacy		From the analysis of clinical usefulness	
	CTM	CEZ	CTM	CEZ
Exclusion				
Mycoplasma pneumonia	2 (2)	1 (1)	2 (2)	1* (1)
Influenza		1 (1)		1 (1)
Pulmonary tuberculosis	3 (1)	1	3 (1)	1
Bronchitis or Bronchiectasis	2 (2)	3 (1)	2 (2)	3 (1)
Lung cancer		2		2
Sarcoidosis		1		1
Impossible to assess the efficacy and safety due to serious underlying diseases	3 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
Drop out				
Discontinued due to side effect	1 *(1)			
Total	11 (7)	10 (4)	10 (7)	10 (4)

() : Refer to the footnote of Table 1.

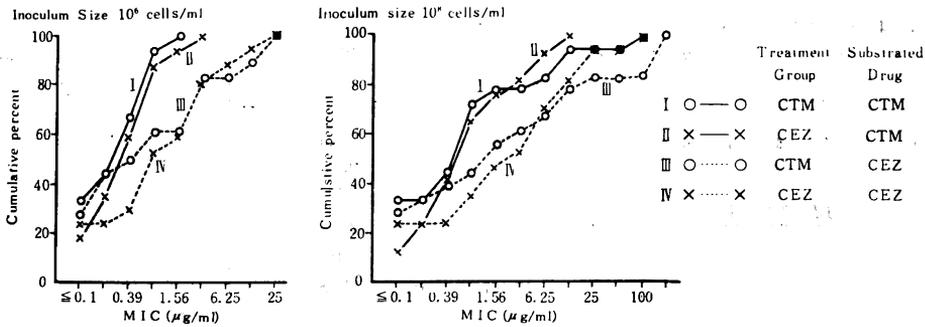
* Treatment was discontinued due to side effect in 2 cases.

Table 3 Patient characteristics in each treatment group

Characteristics		CTM	CEZ	Statistical results
Sex	Male	32	36	$\chi^2 = 0.005$ N.S.
	Female	17	17	
Age	~29	4	5	$Z_0 = -0.413$ N.S.
	30~39	7	5	
	40~49	6	5	
	50~59	3	12	
	60~69	18	16	
	70~	11	10	
Body weight (kg)	~39	7	3	$Z_0 = 1.182$ N.S.
	40~49	21	18	
	50~59	13	27	
	60~69	8	4	
	Unknown	0	1	
Diagnosis	Pneumonia	45	48	$\chi^2 = 0.015$ N.S.
	Pulmonary suppuration	4	5	
Global severity rating	Relatively slight	14	12	$Z_0 = 0.235$ N.S.
	Moderate	15	24	
	Severe	16	9	
	Markedly severe	3	8	
Underlying disease	Unknown	1	0	$\chi^2 = 0.096$ N.S.
	Absent	17	21	
Period from the onset of symptom to start of medication	Present	32	32	$Z_0 = -0.756$ N.S.
	~ 7 days	21	28	
	~14	20	16	
Chemotherapy before treatment	15~	8	9	$\chi^2 = 0.837$ N.S.
	Absent	29	37	
Concomitant drug	Present	20	16	$\chi^2 = 0.939$ N.S.
	Absent	26	22	
Causative organism	Present	23	31	$\chi^2 = 9.128$ N.S.
	<i>S. aureus</i>	4	5	
	<i>S. pneumoniae</i>	6	8	
	<i>S. pyogenes</i>	7	1	
	<i>E. coli</i>	1	0	
	<i>H. influenzae</i>	5	10	
	<i>K. pneumoniae</i>	5	3	
	<i>K. ozaenae</i>	0	1	
Mixed infection	7	6		
Unknown	14	19		

χ^2 : 2x2 table chi square test
 Z_0 : Two sample WILCOXON test

Fig. 2 Susceptibility to CTM and CEZ of the causative organisms



Statistical results ; I vs. II $Z_0 = 0.849$ (N.S.)
 III vs. IV $Z_0 = 0.538$ (N.S.)

I vs. II $Z_0 = 0.470$ (N.S.)
 III vs. IV $Z_0 = 0.167$ (N.S.)

全性の評価が困難な症例4例)を加えた解析も行った。この12例については、総合臨床効果及び有用性判定に限って解析対象とした。しかし、この12例中に総合臨床効果不明2例及び有用性判定不明3例が含まれていたため、このように対象を広くとった時には、総合臨床効果及び有用性判定とも CTM 群52例、CEZ 群59例の計111例が解析対象となった。

なお副作用及び概括安全度は全症例(122例)を解析

対象とした。

1. 症例の背景・期間の等質性

背景因子として性、年齢、体重、診断名、概括重症度、基礎疾患、発症から投薬までの期間、前投与抗生剤の有無、併用薬剤、起炎菌の種類及び起炎菌の MIC について検討した結果は Table 3 及び Fig.2 に示す通りで、いずれの背景因子についても両群間に偏りはなく、

Fig. 3 Distribution of pretreatment symptoms and clinical findings

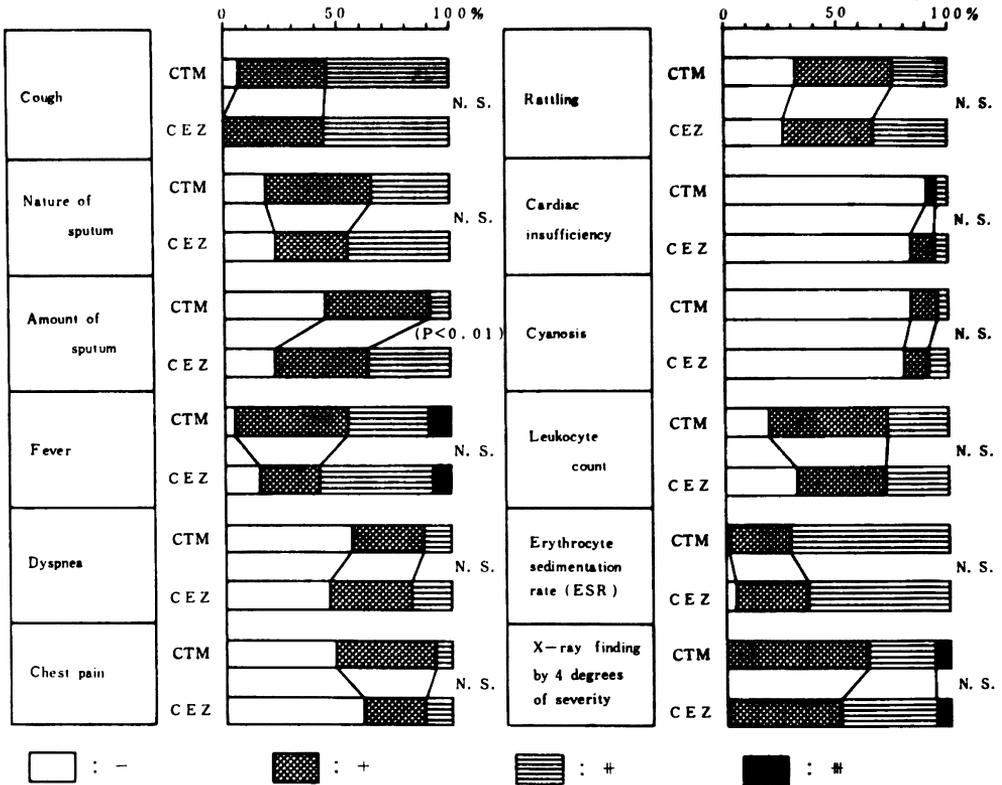
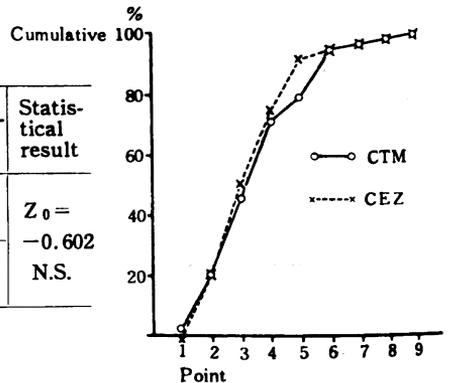


Fig. 4 Distribution of pretreatment severity on X-ray finding by 10 degrees

Group	Point									Total	Unkno-wn	Statistical result
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
CTM	1 (2)	9 (21)	12 (46)	12 (71)	4 (79)	7 (94)	1 (96)	1 (98)	1	48	1	Z ₀ = -0.602 N.S.
CEZ	0	11 (21)	16 (51)	13 (75)	9 (92)	1 (94)	1 (96)	1 (98)	1	53	0	

() cumulative %



ほぼ均等に分布していた。

投与開始日の各症状・所見の重症度分布は、Fig. 3 及び Fig. 4 に示すとおりで喀痰量において偏り ($P < 0.01$) がみられたがその他の項目ではほぼ均等に分布していた。

特に肺炎、肺化膿症で重要なレ線判定所見 (10点法) では、累積分布に示したように両群極めてよく類似していた。

2. 評価項目による両薬剤投与群の比較

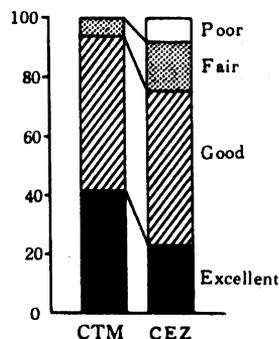
1) 総合臨床効果

主治医による総合臨床効果について両群を比較した結果は Fig. 5 に示すとおりで CTM 群に無効例が皆無でやや有効以上の有効率は CTM 群100%, CEZ群92%, 有効以上の有効率は CTM 群94%, CEZ 群75%, 著効率は CTM 群42%, CEZ 群23%であり、どの区切りにおいても CTM 群の方が高い。WILCOXON の検定では、有意 ($P < 0.01$) に CTM群がすぐれており、 2×2 分割表 χ^2 検定では著効率で CTM 群がすぐれた傾向 ($P < 0.10$) を示し、有効率で有意 ($P < 0.05$) にすぐれた結果であった。

細菌性肺炎及び肺化膿症に分けてみると、肺炎では上

Fig. 5 Overall assessment on clinical efficacy

Efficacy Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CTM	20 (42%)	25 (94%)	3 (100%)	0	48
CEZ	12 (23%)	28 (75%)	9 (92%)	4	53



Statistical results ; $Z_0 = 2.764^{**} (P < 0.01)$

Intergroup difference : (Excellent) $\chi^2_0 = 3.379^{\Delta} (P < 0.1)$

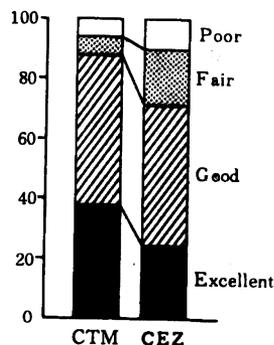
(Excellent+Good) $\chi^2_0 = 5.016^{*} (P < 0.05)$

Separate results classified by disease

Disease	Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical results
Pneumonia	CTM	19 (43%)	22 (93%)	3 (100%)	0	44	$Z_0 = 2.591^{**} (P < 0.01)$ $\chi^2_0 = 3.45^{\Delta} (P < 0.1)$
	CEZ	11 (23%)	26 (77%)	8 (93.8%)	3	48	
Pulmonary suppuration	CTM	1 (25%)	3 (100%)	0	0	4	$Z_0 = 0.944 (N.S.)$ $\chi^2_0 = 0.39 (N.S.)$
	CEZ	1 (20%)	2 (60%)	1 (80%)	1	5	

Overall clinical assessment made on patients adopted for analysis under the modified exclusion criteria (Refer to footnote of Table 1)

Efficacy Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CTM	20 (38%)	26 (88%)	3 (94%)	3	52
CEZ	14 (24%)	28 (71%)	11 (90%)	6	59



Statistical results ; $Z_0 = 2.274^{*} (P < 0.05)$

Intergroup difference : (Excellent) $\chi^2_0 = 2.173 (N.S.)$

(Excellent+Good) $\chi^2_0 = 4.025^{*} (P < 0.05)$

記と同様で CTM 群が有意にすぐれた結果であった。肺化膿症では症例数が少なく有意の差は得られなかったが、有効以上の有効率は CTM 群100%, CEZ 群60%で CTM 群の方が高い有効率を示した。

採用例を広くとった場合の CTM 群52例, CEZ群 59例に関する解析結果も上記とほぼ同様に CTM 群が有意 ($P < 0.05$) にすぐれた結果であった。

2) 点数化による臨床効果

先に述べた症状・所見の9項目を用い、その使用前の合計点に対する8日目又は15日目の合計点の比率から客観的な臨床効果を検討した結果は Fig. 6 に示すとおりで、8日目、15日目ともに CTM 群が、CEZ 群よりすぐれた効果が得られており、特に15日目では有意(WILCOXON の検定で $P < 0.05$, 有効率の χ^2 検定で $P < 0.01$) に CTM 群がすぐれていた。

次にこうした改善率の時間的推移をみるために4日目8日目、15日目の(後/前)比を各投与群別に平均し、t 検定を行った結果は Fig. 7 に示すとおりで、CTM 群の改善は速やかで CEZ 群との差は時間の経過とともに大

きくなっていく形が見られる。t 検定の結果は4日目ですでに CTM 群がすぐれた傾向 ($P < 0.1$) を示し、8日目 ($P < 0.05$), 15日目 ($P < 0.01$) と CTM 群の改善が有意にすぐれる結果であった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果を判定し得た CTM 群34例, CEZ 群33例の解析結果は Fig. 8 に示すとおりで、CTM 群は有効率100%とすぐれた効果を示し、WILCOXON 及び χ^2 のいずれの検定結果でも CTM 群が有意 ($P < 0.05$) にすぐれていた。

4) 概括安全性

副作用の有無及び副作用が惹起された時の投薬継続の可否と処置の有無により、先に述べた5段階で判定した結果は Fig. 9 に示すとおりで、副作用発現率は CTM 群10%, CEZ 群22%で CTM 群は CEZ 群より発現頻度が少なく、WILCOXON の検定で CTM 群の方が安全性が高い傾向 ($P < 0.1$) を認めた。

5) 有用性判定

薬剤の効果と安全性を総合した有用性判定について、

Fig. 6 Assessment on efficacy by standard criteria*

1) on day 8

Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Unknown
Criteria (Score ratio)	(≤ 0.2)	(~ 0.4)	(~ 0.7)	(> 0.7)		
CTM	11 (24%)	17 (62%)	16 (98%)	1	45	3
CEZ	7 (15%)	20 (56%)	14 (85%)	7	48	5

Statistical results

$Z_0 = 1.332$ (N.S.) (Excellent) $\chi^2_0 = 0.884$ (N.S.)
(Excellent+Good) $\chi^2_0 = 0.140$ (N.S.)

2) on day 15

Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Unknown
Criteria (Score ratio)	(≤ 0.2)	(~ 0.4)	(~ 0.7)	(> 0.7)		
CTM	29 (62%)	15 (94%)	3 (100%)	0	47	1
CEZ	22 (43%)	14 (71%)	9 (88%)	6	51	2

Statistical results

$Z_0 = 2.519^*$ ($P < 0.05$) (Excellent) $\chi^2_0 = 2.675$ (N.S.)
(Excellent+Good) $\chi^2_0 = 7.183^{**}$ ($P < 0.01$)

* Assessment was made by classifying the total score ratio of post-treatment divided by pre-treatment. The total score is the cumulative severity value of fever, dyspnea, chest pain, rattling, cardiac insufficiency, cyanosis, leukocyte count, ESR and X-ray finding employed 10 degree.

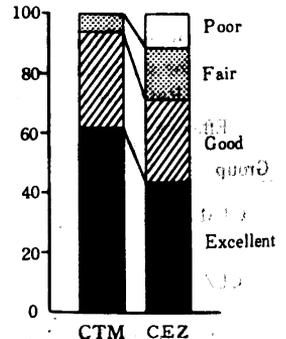
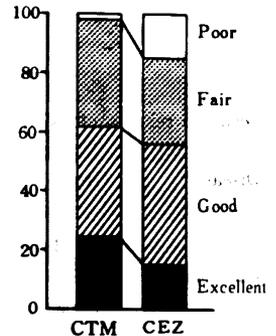
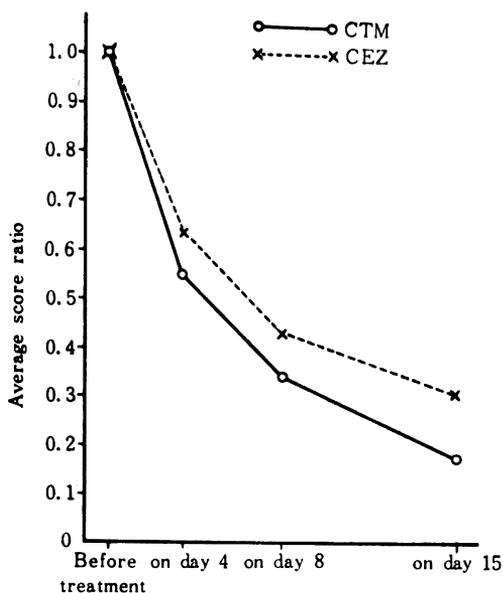


Fig. 7 Changes in the total score ratio



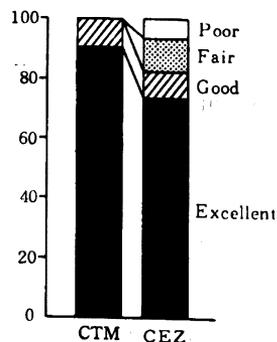
On day	Group	Number of patients	Average score ratio (\pm SE)	t-test	Number of unknowns
4	CTM	37	0.554 \pm 0.031	-1.793 [△]	11
	CEZ	41	0.634 \pm 0.032		12
8	CTM	45	0.342 \pm 0.028	-2.004*	3
	CEZ	48	0.427 \pm 0.032		5
15	CTM	47	0.175 \pm 0.021	-3.131**	1
	CEZ	51	0.308 \pm 0.036		2

両群を比較した結果を Fig. 10 に示す。CTM 群では 84% までが薬剤を使用した結果を「非常に満足」又は「満足」としているのに対して、CEZ 群では 64% となっている。一方 CTM 群には、「使用に耐えない」とされた

症例はないが CEZ 群 2 例では「使用に耐えない」とされている。WILCOXON 及び χ^2 検定のいずれによっても CTM 群の有用性が有意 ($P < 0.05$) に CEZ 群より高いという結果であった。

Fig. 8 Bacteriological effect

Effect \ Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
CTM	31 (91%)	3 (100%)	0	0	34
CEZ	24 (73%)	3 (82%)	4 (94%)	2	33



Statistical results ; $Z_0 = 2.113^*$ ($P < 0.05$) (Excellent) $\chi^2_0 = 2.724^a$ ($P < 0.1$)
 (Excellent+Good) $\chi^2_0 = 4.743^*$ ($P < 0.05$)

Fig. 9 Overall assessment on side effect

Side effect Group	Absent	Present			Total number of patients
		I	II	III	
CTM	53 (90%)	5 (98%)	1 (100%)	0	59
CEZ	49 (78%)	13 (98%)	0 (98%)	1	63

Statistical result ;

$Z_0 = 1.759^*$ ($P < 0.1$) $\chi^2 = 2.410$ (N.S.)

I : Drug administration was continued

II : Drug administration was discontinued although no treatment of the side effect was necessary

III : Drug administration was discontinued and treatment of the side effect was necessary

対象を広くした場合にもほぼ同様に CTM 群が有意 ($P < 0.05$) にすぐれた結果であった。

3. 各症状・所見の改善に於ける両薬剤投与群の比較

両群の各症状・所見別改善率を経時的に比較した結果を Fig. 11 に示す。ここでは投薬前から症状が認められない例 (−の場合) を除き、各症状・所見が少なくとも 1 段階改善すれば改善とし、両群の改善率の差の検定

(χ^2 検定) を行い、さらに何段階改善・悪化したかの改善度による WILCOXON の検定結果も付記した。殆んどどの症状・所見で CTM 群が CEZ 群より高い改善率を示し、咳嗽、ラ音及びレ線所見では特に両剤の差は明らか ($P < 0.05$ 又は $P < 0.1$) で CTM 群がすぐれていた。

肺炎、肺化膿症の薬効評価においては、客観的で最も

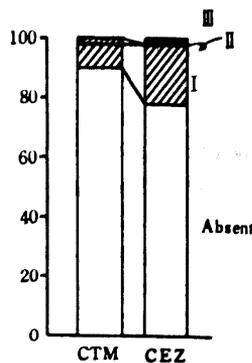


Fig. 10 Judgement of clinical usefulness

Usefulness Group	Markedly Satisfied	Satisfied	Moderately satisfied	Unsatisfied	Don't want to use	Total
CEZ	10 (19%)	24 (64%)	13 (89%)	4 (96%)	2	53

Statistical results ; $Z_0 = 2.357^*$ ($P < 0.05$)

Intergroup difference ; (Markedly satisfied) $\chi^2 = 1.873$ (N.S.)

(Markedly satisfied + Satisfied) $\chi^2 = 4.033^*$ ($P < 0.05$)

Usefulness made on patients adopted for analysis under the modified exclusion criteria (Refer to footnote of Table 1)

Usefulness Group	Markedly satisfied	Satisfied	Moderately satisfied	Unsatisfied	Don't want to use	Total
CEZ	12 (20%)	24 (61%)	16 (88%)	4 (95%)	3	59

Statistical results ; $Z_0 = 2.099^*$ ($P < 0.05$)

Intergroup difference ; (Markedly satisfied) $\chi^2 = 1.089$ (N.S.)

(Markedly satisfied + Satisfied) $\chi^2 = 4.260^*$ ($P < 0.05$)

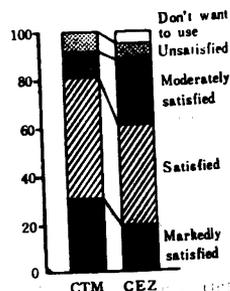
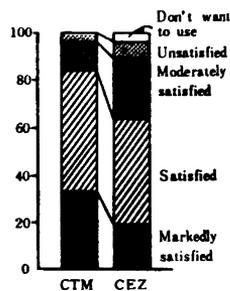


Fig. 11 Improvement profile of each symptom and clinical finding

○—○CTM x-----xCEZ

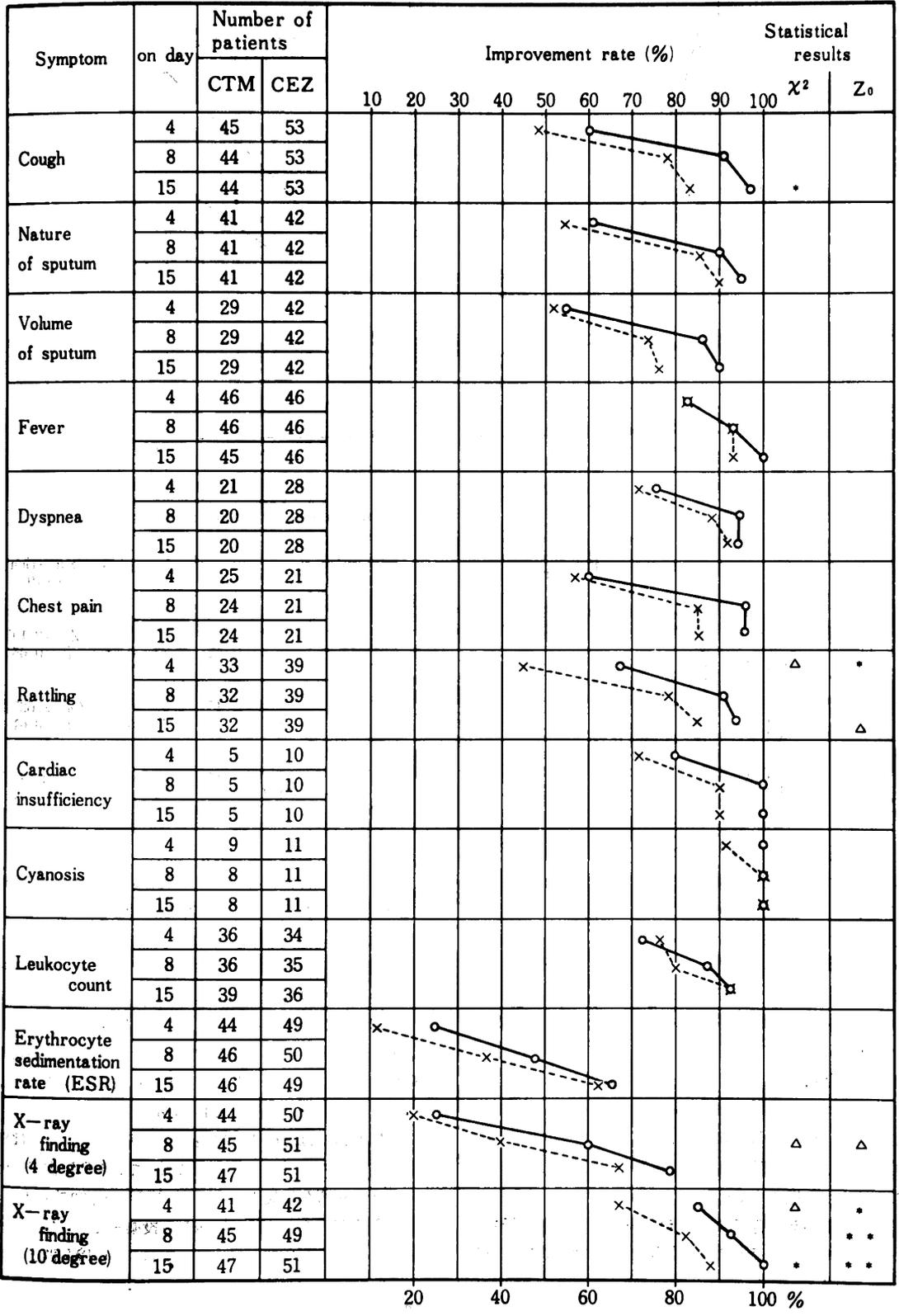
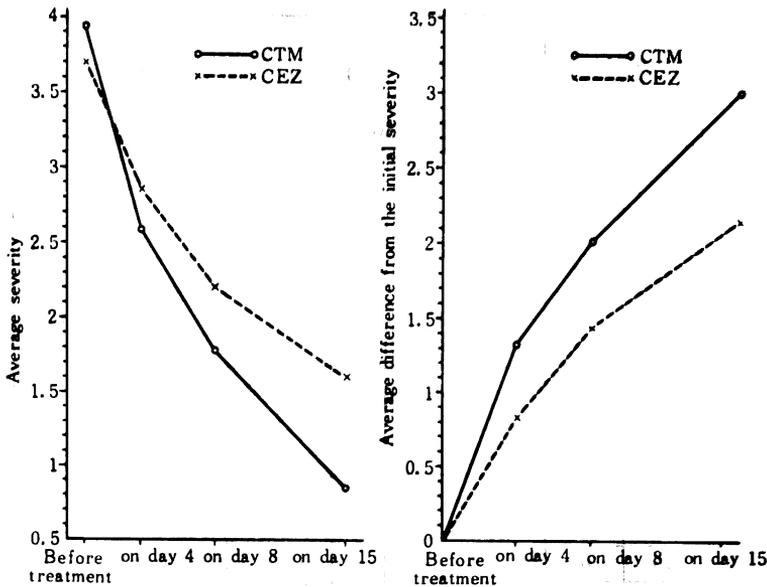


Fig. 12 Changes in the X-ray finding classified to 10 degrees



Severity

Detected on	Group	N	Mean ± S.E.	Statistical results
Before treatment	CTM	48	3.94 ± 0.25	Z ₀ = -0.602 (N.S.)
	CEZ	53	3.72 ± 0.21	
day 4	CTM	41	2.68 ± 0.22	Z ₀ = 0.311 (N.S.)
	CEZ	42	2.86 ± 0.24	
day 8	CTM	45	1.78 ± 0.19	Z ₀ = 1.067 (N.S.)
	CEZ	49	2.20 ± 0.23	
day 15	CTM	47	0.85 ± 0.15	Z ₀ = 2.811** (P < 0.01)
	CEZ	51	1.61 ± 0.22	

Improvement from the initial state

Detected on	Group	N	Mean ± S.E.	Statistical results
day 4	CTM	41	1.32 ± 0.14	Z ₀ = 2.192* (P < 0.05)
	CEZ	42	0.83 ± 0.16	
day 8	CTM	45	2.09 ± 0.17	Z ₀ = 2.687** (P < 0.01)
	CEZ	49	1.43 ± 0.23	
day 15	CTM	47	3.09 ± 0.18	Z ₀ = 3.082** (P < 0.01)
	CEZ	51	2.14 ± 0.24	

重要と考えられるレ線所見の委員による判定(10点法)結果について、重症度及び改善度(投与前の点数-各判定日の点数)を経時的に検討した結果を Fig. 12 に示す。

投与前の平均重症度(点数)はやや CTM 群が高い値を示しているが、CTM 群の改善は CEZ 群より速やかで、4日目(P < 0.05)、8日目(P < 0.01)、15日目(P < 0.01)と全時点で CTM 群の方が有意にすぐれた改善を示した。

4. 層別解析

プロトコルに則り総合臨床効果が判定された101例について、性、年齢(49才以下、50~69才、70才以上の3層)、診断名、概括重症度、基礎疾患の有無、発病から投薬までの期間(7日以内、8~14日、15日以上)の3層)及び併用薬の有無による層別解析を行った。効果の指標としては総合臨床効果と点数化による臨床効果(15

日目)を用いることとした。

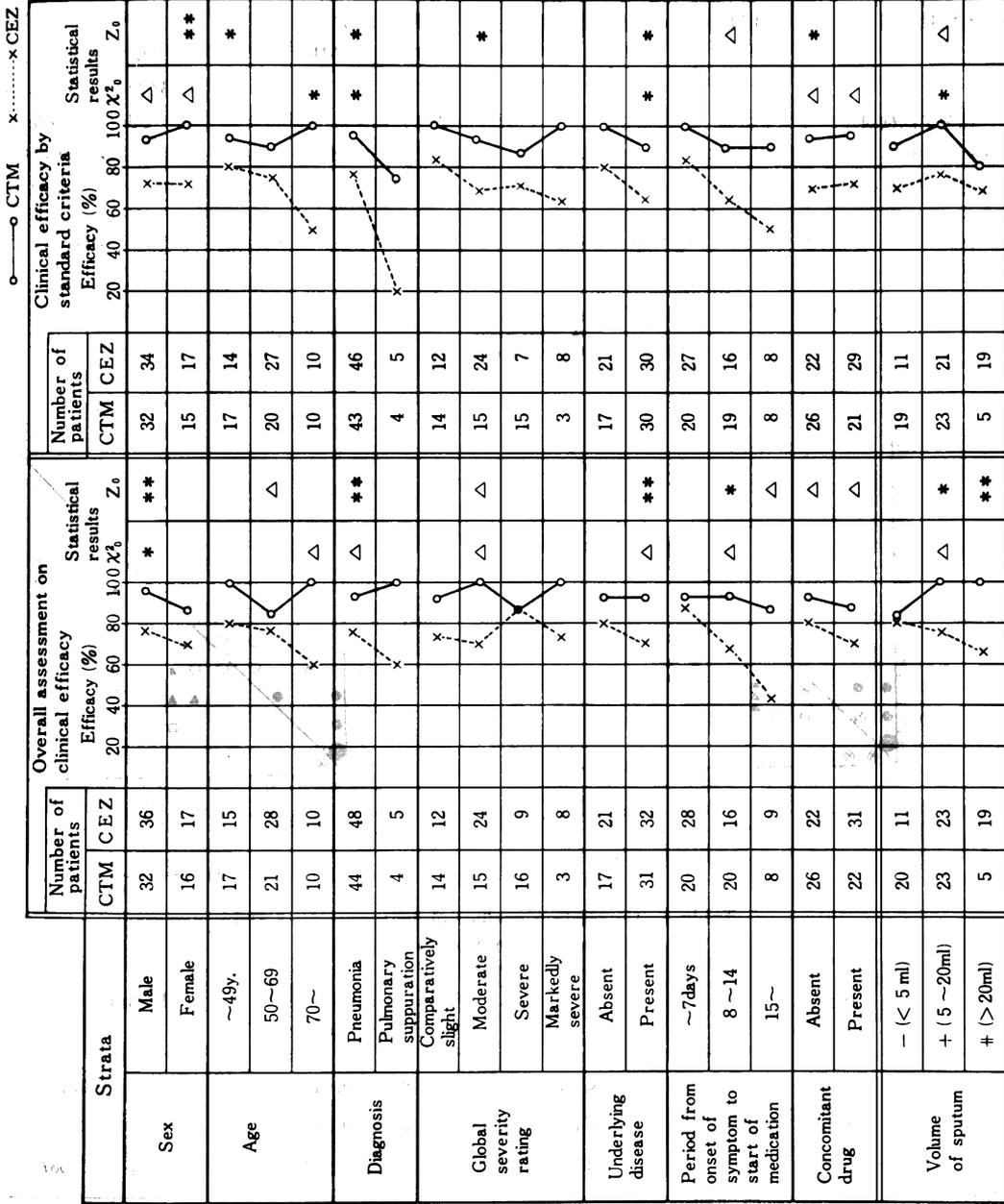
なお、前述した投薬前症状・所見のうち、両群に偏り(P < 0.01)が認められた喀痰量についても層別解析を行った。

背景因子又は効果の指標が不明の症例は省いて層別解析した結果を Fig. 13 に示す。

背景因子のいずれをとってみても CTM 群が CEZ 群よりもすぐれており、各因子内についてどれかの層で CTM 群が CEZ 群より有意(P < 0.05)にすぐれるか又はすぐれる傾向(P < 0.1)を示した。

CTM 群ではこのように各因子の各層にわたりほぼ均等にすぐれた有効率を示すのに対して、CEZ 群では背景因子の影響が散見される。特に年齢の「70才以上」、基礎疾患が「あり」及び発病から投薬までの日数が長い程 CEZ 群の有効率が低くなっており、CTM 群との間

Fig. 13 Results of stratified analysis



に差 ($P < 0.05$ 又は $P < 0.01$) が認められる。

また、投薬前重症度で偏りがみられた喀痰量については各層とも CTM 群が CEZ 群より高い有効率を示し、喀痰量 5~20ml (+) 及び 20ml 以上 (++) の層で CTM 群が有意 ($P < 0.05$) にすぐれた結果であった。すなわち、喀痰量の層によらず、CTM 群が CEZ 群にまさっていた。

5. 細菌学的検討

解析対象症例のうち明確に起炎菌とされた34株について CTM 及び CEZ の MIC を測定した感受性相関を

Fig. 14 に示す。

接種菌量 10^8 /ml について比較すると CTM は 3.13 μ g/ml で全菌株の生育を阻止するが、CEZ では 25 μ g/ml ではじめて全菌株の生育を阻止し、符号検定を行うと有意 ($P < 0.05$) に CTM の MIC の方が低いという結果であった。

起炎菌の MIC と総合臨床効果及び細菌学的効果の関連性についてそれぞれの相関係数 (SPEARMAN の r_s) を求めた結果は Table 4 のとおりであり、起炎菌の MIC との相関は細菌学的効果の方が臨床効果よりも大で接種菌量 10^8 /ml の MIC の方が 10^6 /ml よりも高い相関を

Fig. 14 Correlogram of MICs of CTM and CEZ against causative organisms

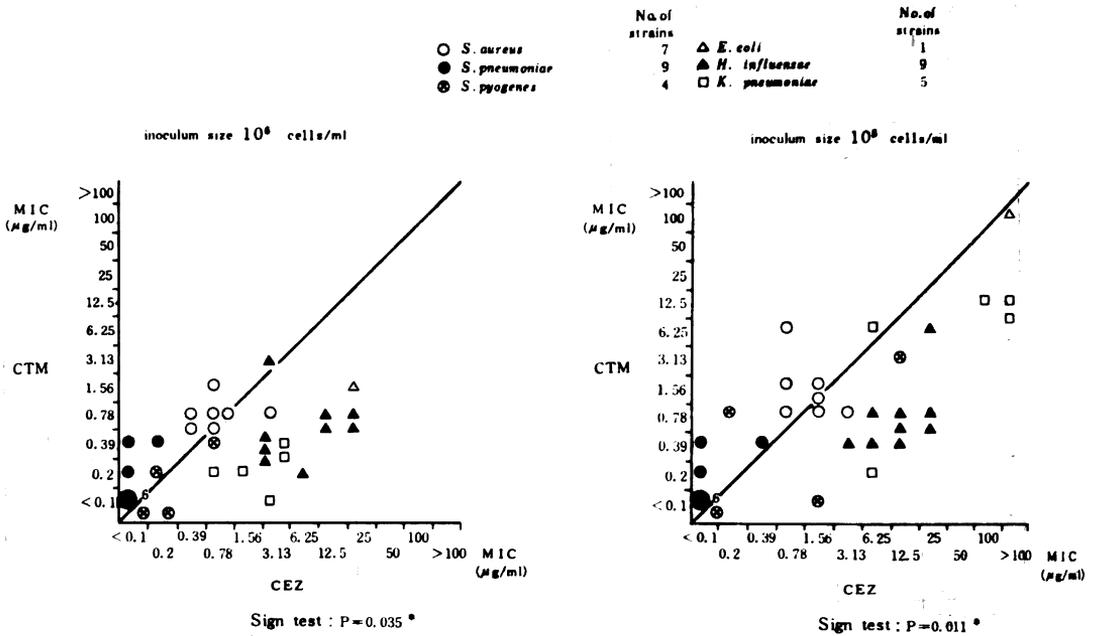


Table 4 Correlation coefficient between MICs and clinical or bacteriological effect

Inoculum size	Group	Overall assessment on clinical efficacy	Bacteriological effect
10^6 cells/ml	CTM	$r_s = 0.011$	$r_s = 0.541$
	CEZ	$r_s = 0.110$	$r_s = 0.532$
	Total	$r_s = 0.221$	$r_s = 0.587$
10^8 cells/ml	CTM	$r_s = 0.110$	$r_s = 0.463$
	CEZ	$r_s = 0.166$	$r_s = 0.477$
	Total	$r_s = 0.216$	$r_s = 0.501$

r_s ; SPEARMAN'S correlation coefficient

Table 5 Separate results classified by causative organisms

Organism	Group	Overall assessment on clinical efficacy					Bacteriological effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical results	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical results
<i>S. aureus</i>	CTM	2	2	0	0	U = 2.0* (P < 0.1) PF = 0.24	4	0	0	0	U = 6.0 PF = 0.56
	CEZ	0	2	2	1		3	0	1	1	
<i>S. pneumoniae</i>	CTM	4	2	0	0	U = 16.0 PF = 1.0	5	0	0	0	—
	CEZ	3	4	1	0		8	0	0	0	
<i>S. pyogenes</i>	CTM	2	4	1	0	U = 3.0 PF = 1.0	7	0	0	0	—
	CEZ	0	1	0	0		1	0	0	0	
Gram-positive organism	CTM	8	8	1	0	Z ₀ = 1.88* (P < 0.1) χ ₂ ² = 1.485	16	0	0	0	Z ₀ = 1.538 χ ₂ ² = 0.691
	CEZ	3	7	3	1		12	0	1	1	
<i>E. coli</i>	CTM	1	0	0	0	—	1	0	0	0	—
	CEZ	0	0	0	0		0	0	0	0	
<i>H. influenzae</i>	CTM	2	3	0	0	U = 13.0 PF = 0.53	4	1	0	0	U = 15.5 PF = 0.31
	CEZ	1	6	1	2		5	1	3	1	
<i>K. pneumoniae</i>	CTM	3	1	1	0	U = 6.5 PF = 1.0	5	0	0	0	—
	CEZ	1	2	0	0		3	0	0	0	
<i>K. ozaenae</i>	CTM	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
	CEZ	0	1	0	0		0	0	0	0	
Gram-negative organism	CTM	6	4	1	0	Z ₀ = 1.962* (P < 0.05) χ ₂ ² = 0.134	10	1	0	0	Z ₀ = 1.75* (P < 0.1) χ ₂ ² = 2.148
	CEZ	2	8	1	2		8	1	3	1	
Mixed infection	CTM	3	4	0	0	U = 22.5	5	2	0	0	U = 20.0
	CEZ	3	3	0	0		4	2	0	0	

U : MANN-WHITNEY U test PF : FISHER exact probability test

示した。

総合臨床効果及び細菌学的効果について起炎菌別に両群を比較した結果を Table 5 に示す。S. aureus 及び H. influenzae では CEZ 群の「やや有効」及び「無効」例がやや多く、グラム陰性桿菌にまとめて両群を比較すると総合臨床効果 ($P < 0.05$)、細菌学的効果 ($P < 0.1$) とともに CTM 群がすぐれていた。

6. 副作用及び臨床検査値の変動

概括安全度の比較はすでに述べた通りで、CTM が CEZ より安全性が高い傾向 ($P < 0.1$) を認めているが副作用及び臨床検査値の異常変動についてまとめた結果を Table 6 に示す。

発疹は両薬剤投与群に各1例ずつ認められ、いずれも投薬を中止している。CEZ 群の口内異味感及び腕のシビレ及び CTM 群の嘔気はいずれも点滴投与時に発現した一過性のものではあった。

肝機能検査値の異常変動は両群ほぼ同頻度で発現し、いずれも投薬終了後1ヵ月以内に投薬前値に復しており、その程度も両群に差は認められなかった。血清クレアチニンの一過性上昇及び白血球減少は CEZ 群にのみ認められ、白血球減少の2例は CEZ 投与後 2,400~3,400

mm³ まで減少した例である。

CTM 群で好酸球増多の認められた1例は1%→6%とその程度は軽度であったが、同時に GPT が36u.→79→61 と上昇していたため薬剤の影響を否定できなかったものである。CEZ 群で好酸球増多の認められた2例はいずれも3%以下から10%以上まで増多した症例である。

なお、いずれの副作用も投与終了後速やかに消失又は正常値に復していた。

考 察

今回被験薬として用いた CTM は対照薬 CEZ よりもすぐれた抗菌活性を有する。このような場合、対照薬と被験薬の投与量が問題となるが両薬剤の抗菌活性、体内動態及び臨床使用経験をもとに妥当と考えられる投与量を設定すべきである。今回は緒言の項ですでに述べたとおり、これまでの成績を慎重に勘案して、対象疾患に対して両剤がほぼ同等の治療効果を示すと判断された1日投与量すなわち CTM 2g, CEZ 4g を定め、それぞれの体内動態⁹⁾も考慮して点滴静注により比較試験を行った。

その結果は、試験成績の項に示したとおり、CTM の方が CEZ よりほとんどの評価項目で有意にすぐれてい

Table 6 Side effects

Side effect	Group	CTM	CEZ
Number of total cases			
Absent		53	49
Present		7* in 6 patients (10%)	14 (22%)
Eruption		1**	1**
Paresthesia in the mouth***		0	1
Numbness in the arm***		0	1
Nausea***		1	0
Elevation of GOT and/or GPT and/or Al-P		4	5
Elevation of creatinine		0	1
Leukopenia		0	3
Eosinophilia		1	2

* : More than one side effect reported in 1 case.
(Elevation of GPT and eosinophilia)

** : Treatment was discontinued due to the side effect.

*** : Occurred during the course of the drip infusion.

た。以下この点について若干の考察を加えたい。

まず背景因子については特に偏りはなく、著者らがこれまでに行ってきた比較試験⁹⁾と照らしてみても、今回の試験が両群とも極めて類似した集団であったと言える。ただ投与前症状・所見のうち喀痰量において CEZ 群に(+)の例が CTM 群に(-)の例が多かったが、層別解析の結果いずれの層でも CTM 群が CEZ 群よりすぐれた効果を示すことから、全体として CTM が CEZ よりすぐれた結果がこの偏りによるものとは考えられない。

次に治療効果についてであるが、大部分の点で CTM 群が有意にすぐれており、また層別解析の結果 CEZ 群では年令「70才以上」、基礎疾患「あり」で有効率が低く、発症から投薬までの日数が長い程有効率が低下するのに対して CTM 群ではほぼ一様な高い有効率を示す。また肺炎膿症においても CEZ 群の有効率が低いことを考え併せると肺病巣の炎症が固定化したものや、高齢あるいは基礎疾患等により難治性の傾向がある症例に於いて特に CTM の治療効果が CEZ に比べすぐれていることを示唆するものであろう。CTM がこれら難治性の傾向がある肺感染症に CEZ よりすぐれた臨床効果を示したのは、抗菌活性と血中濃度の他に病巣・喀痰移行性¹⁾、細菌の細胞壁に対する作用機作^{9) 10)}等 CTM の利点に関与しているものと推察される。

細菌学的検討の結果も慢性かつ難治性となった肺炎患の起炎菌として重要な *H. influenzae* による疾患に対する総合臨床効果で CTM 群が CEZ 群よりすぐれた効果が得られており、上記の推定を裏付ける成績であった。

著者らは、従来のセファロsporin 剤の弱点として *H. influenzae* に対する抗菌力の低さを指摘¹¹⁾して来たが、今回の試験で CTM が明らかに有効であることを客観的に証明し得たものと考えており、注目に値する。

MIC と臨床効果の関連性は重要な課題であるが、接種菌量 10^6 /ml と 10^8 /ml のどちらの MIC がより臨床効果に反映されるかについては未だ一定の見解が提出されていない。そこで今回両薬剤の MIC と効果の関係を検討した結果、総合臨床効果と MIC の関係はともかくとして、細菌学的効果では接種菌量 10^8 /ml の MIC の方が 10^6 /ml よりもよく相関することははなはだ興味深い。抗生物質の示す MIC と効果の関係は疾患、感染部位等によって異なるものとも考えられ、この結果についてはなお今後検討が必要であると考えている。

一方、安全性において CTM は CEZ よりすぐれた傾向 ($P < 0.1$) を示したが、これは CTM の投与量が CEZ の $\frac{1}{2}$ 量であったことも一つの要因であろう。

最後に点数化による肺炎・肺炎膿症の治療効果に関する

客観的評価方式については、すでに報告^{4) 5)}した成績と今回の各症状・所見の動きは極めてよく一致し、著者らが提唱した評価方式が応用できることを再確認した。ただ前回は委員によるレ線判定 (11段階) を 4 段階にまとめたが今回はそのままの点数 (10点法) を採用した。この場合点数化による臨床効果と総合臨床効果との相関は高く ($r_s = 0.763$) 日常診療に際し、レ線所見を重要視していることとよく一致する結果であった。なお本研究をふまえた評価方式の詳細については後日改めて報告する予定である。

結 論

Cefotiam (CTM, SCE-963) の細菌性肺炎及び肺化膿症に対する臨床的有用性を客観的に評価するため、Cefazolin (CEZ) を対照薬とし CTM は 1日 2g, CEZ は 1日 4g それぞれ14日間の点滴静脈内投与による二重盲検比較試験を行い下記の結論を得た。

- 1) 総合臨床効果の有効率は CTM 群94% (45/48), CEZ 群75% (40/53) で CTM 群が CEZ 群より有意にすぐれていた。
- 2) 点数化による客観的臨床効果の有効率は15日目判定で CTM 群94% (44/47), CEZ 群 71% (36/51) で CTM 群が有意にすぐれていた。
- 3) 細菌学的効果の有効率は CTM 群100% (34/34), CEZ 群82% (27/33) で CTM 群が CEZ 群より有意にすぐれていた。
- 4) 両群の概括安全度について検討した結果、副作用発現率は CTM 群10% (6/59), CEZ 群 22% (14/63) で CTM は CEZ より安全性が高い傾向 ($P < 0.1$) を示した。
- 5) 両薬剤の有用性について検討した結果、CTM 群では 84% (41/49) が安全性及び治療効果の総合について「非常に満足」又は「満足」としているが、CEZ 群では 64% (34/53) であった。すなわち CTM は CEZ より有用性が高いと結論された。
- 6) 11項目の背景因子について検討したが、両群間に偏りを認めなかった。
ただ、投薬前症状・所見のうち喀痰量について偏り ($P < 0.01$) がみられたが、層別解析の結果等からこのことが上記成績に影響を及ぼすとは考えられなかった。
- 7) 層別解析の結果、CEZ 群では年令「70才以上」、基礎疾患「あり」で有効率が低く、発症から投薬までの日数が長い程有効率が低下するのは対して、CTM 群ではほぼ一様な高い有効率を示した。
上記の成績に若干の考察を加え、CTM 群が CEZ 群

よりすぐれているのは、肺病巣が固定化したものや、高齢又は基礎疾患の影響により難治性傾向を示した疾患に対し、CTM が CEZ に比較して、すぐれた治療効果を得ることができるためと推察した。

- 8) 薬剤の示す MIC と効果の関係を検討した結果、接種菌量 10^6 /ml の時の MIC の方が、 10^8 /ml の時よりも細菌学的効果との相関が高かった。

以上、細菌性肺炎及び肺化膿症に対する CTM の臨床効果と副作用を総合的に評価すると、CTM は CEZ の $\frac{1}{2}$ 量で明らかに CEZ より有用性の高い薬剤であると結論される。

引用文献

- 1) 松本慶蔵, 他 (13施設): 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 373~392, 1979
- 2) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男, 松井克彦: Cefotiam (SCE-963) の体内動態及び臨床効果。Chemotherapy 27 (S-3): 192~201, 1979
- 3) 浜田和裕, 志摩 清, 徳永勝正, 福田安嗣, 徳臣晴比古: Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 393~398, 1979
- 4) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 横山敏一, 楠 正, 小里芳順: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究。臨床薬理 8: 155~168, 1977
- 5) 松本慶蔵, 他 (19施設): 細菌性肺炎を対象とする Cephacetrile の臨床評価— Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験。Jap. J. Ant. 29: 1070~1092, 1976
- 6) 清水喜八郎, 熊田敏平, 奥住権子: Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 255~262, 1979
- 7) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 8) コントローラー委員会: 薬効評価システム解説書 (第1報)。臨床評価 3 (1): 99~115, 1975
- 9) 杉中秀彦, 嶋谷雅博, 浜 正純, 小川道雄: Cefotiam (SCE-963) の大腸菌に対する感受性操作。Chemotherapy 27 (S-3): 67~72, 1979
- 10) 小比木研二, 木田 誠, 米田雅彦, 三橋 進: Cefotiam (SCE-963) の β -lactamase に対する態度及び細菌細胞外膜透過性。Chemotherapy 27 (S-3): 94~105, 1979
- 11) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別及び保存法と輸送法。Chemotherapy 26: 167~174, 1978

CLINICAL EVALUATION OF CEFOTIAM (SCE-963) IN PULMONARY INFECTIONS:
A COMPARATIVE STUDY WITH CEFAZOLIN
BY A RANDOMIZED DOUBLE BLIND TECHNIQUE

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA and HARUMI SHISHIDO

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

AKIRA SAITO and YASUMICHI KATO

Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

KATSUHIKO MATSUI

Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Railway Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Hokkaido Health Insurance Hokushin Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

SHIRO KOSAKA

Department of Internal Medicine, Aomori Prefectural Central Hospital

YOSHIRO KANEKO and KIICHI YAMAZAKI

Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

TOMOHIRO KANAZAWA and HIROSHI TAKAHASHI

Second Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine

HIDEYUKI BABA

Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital

MASATO HAYASHI

Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

MASASHI ITO

Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

SHOTARO MITSUI and TAKASHI ITO

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

TSUKASA YOSHIDA

Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

RYOKICHI TAKASUGI

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Isawa Hospital

TAMOTSU TAKISHIMA and SUMIO ARAI

First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

KUNIO KUDO

Department of Respiratory Diseases, Sendai National Hospital

RYUICHIRO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Miyagi Prefectural Adult Disease Center

TAKASHI NAKAMURA and KAI TSUIKI

First Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine

KOICHI YOKOYAMA

Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

MASANORI IINO

Department of Internal Medicine, Nagai Municipal General Hospital

KOJI GOTO

Department of Internal Medicine, Tsuruoka Municipal Shonai Hospital

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

TAKAO TAKIZAWA and SUMIKO ABE

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

NOBUO OHYA and MITSURU HAYASE

Department of Respiratory Diseases, Kanazawa Medical University

YOSHIRO SAWAE

First Department of Internal Medicine, Kyushu University School of Medicine

SUEO KAMURA and IEHISA MATSUYAMA

Department of Internal Medicine, Ohita Prefectural Hospital

GENSHIN TAKEUCHI and AKIO OHBA

Department of Internal Medicine, Ohita Prefectural Mie Hospital

NOBUHIKO NAKAHARA and TATUO TOMITA

Department of Internal Medicine, New Beppu Hospital

KENICHI NAGASAWA and HIDEKAZU TOMINAGA

Department of Internal Medicine, Saga Prefectural Koseikan Hospital

SAKAE IWASAKI and MASAYUKI OSAZIMA

Department of Internal Medicine, Nagasaki National Central Hospital

HARUHIKO TOKUOMI, KIYOSHI SHIMA, KATSUMASA TOKUNAGA and KAZUHIRO HAMADA

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

KENZI SHIMOMURA and TORU ONIZUKA

Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

ISAOSHI MISHIMA, RYUJI KAKU and SHINOBU TAKENAKA

Department of Internal Medicine, Minamata Municipal Hospital

KAZUO KATSUTA and MAMORU AKATSUKA

Department of Internal Medicine, Yamaga Municipal Hospital

YOSHIO TAKABA

Department of Internal Medicine, Arao Civil Hospital

YASUMASA HIRO and NORITAKA TATEISHI

Department of Internal Medicine, National Toyofukuen Hospital

SADAKUNI KANEKO

Department of Internal Medicine, Izumi Municipal Hospital

HARUO NOZUTE

Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

Efficacy and safety of cefotiam (SCE-963) 2g/day and cefazolin 4g/day in the 14-day treatment of bacterial pneumonia and pulmonary suppuration were compared by a randomized, double-blind method.

- 1) Treatment was done on 122 patients in total, 59 on cefotiam and 63 on cefazolin.
- 2) The overall therapeutic efficacy of cefotiam and cefazolin was 94% and 74%, respectively. Cefotiam was significantly superior to cefazolin ($p < 0.01$).
- 3) Cefotiam showed significantly better bacteriological effect than cefazolin ($p < 0.05$).
- 4) The judgement of clinical usefulness significantly favored cefotiam over cefazolin ($p < 0.05$).
- 5) The incidence of side effects was less by the cefotiam treatment (6 cases) than the cefazolin treatment (14 cases).

The results indicate that cefotiam is more useful for therapy of bacterial pneumonia and pulmonary suppuration than cefazolin.