

術後感染症に対する Cefotiam(SCE-963) と Cefazolin の比較試験

白羽 弥右衛門・川 畑 徳 幸

芦原病院

由 良 二 郎

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

佐 久 間 昭

東京医科歯科大学難治疾患研究所

赤 木 正 信・世 良 好 史

熊本大学医学部第二外科学教室

井 口 潔

九州大学医学部第二外科学教室

折 田 薫 三

岡山大学医学部第一外科学教室

酒 井 克 治

大阪市立大学医学部第二外科学教室

柴 田 清 人

多治見市民病院

志 村 秀 彦

福岡大学医学部第一外科学教室

石 井 哲 也・横 山 隆

広島大学医学部第一外科学教室

田 口 鉄 男

大阪大学微生物病研究所外科

田 中 早 苗

福山市立市民病院

辻 泰 邦

長崎大学医学部第一外科学教室

緒 言

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で創製された注射用セファロスポリン新合成剤であって、グラム陰性菌に対しては cefazolin (CEZ) の数倍ないし十数倍の抗菌力を示し、しかも従来のセファロスポリン剤では効果の期待できなかったインドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などに対しても抗菌力を示すという¹⁾。われわれはすでに術後感染症を含む外科領域における感染症例に CTM を試用し²⁾³⁾⁴⁾、本剤が、前述の基礎的特徴をよく反映することを確認している。

ところで、外科領域における術後感染症として頻度の高い手術創感染、腹腔内感染、腹膜炎などの起炎菌の多くは *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* などのグ

ラム陰性菌である⁵⁾。これらの術後感染症の治療にはすでに各種の化学療法剤がはやくから用いられてきたにもかかわらず、その薬効評価を厳密に行った研究は、これまでのところ白羽ら⁶⁾による fosfomycin と sulbenicillin との比較試験があるのみである。

今回われわれは、術後感染症の治療における CTM の有効性と安全性を評価するために、すでに広く評価を得ている対照として CEZ を選び、二重盲検法による比較試験を行ったので、ここにその結果を総括的に報告する。

試 験 方 法

1. 対象疾患と症例区分

術後感染症は幅広い多様性を示すものである。それゆ

Table 1 Definition of trials A and B

Trials Postoperative infections	A	B	Exception
Appendectomy	1. Contaminated laparotomy wound after primary closure 2. Contaminated laparotomy wound after drainage	Residual localized peritonitis (including localized peritonitis communicating with contaminated abdominal wall wound)	Continuing discharge from the laparotomy wound communicating with intestinal fistula
Cholecystectomy	1. Contaminated laparotomy wound after primary closure 2. Contaminated laparotomy wound after primary closure with drainage	Localized peritonitis after primary closure with drainage	Continuing discharge from the laparotomy wound communicating with biliary fistula after choledochotomy or biliary duct drainage
Anastomosis of digestive tract	Contaminated post-laparotomy wound	Localized peritonitis	Contaminated laparotomy wound and peritonitis due to documented ruptured anastomosis
Rectal amputation	Contaminated abdominal wound	Contaminated perineal wound or dead space	Contaminated colostomy wound
Lung resection and thoracic empyema operation	Contaminated chest wound after lung resection or non-tuberculous empyema	Contaminated dead space after lung resection or non-tuberculous empyema	1. Tuberculous empyema 2. Combined bronchial fistula

1. Purely sterile operations are to be excluded.
2. Localized peritonitis indicates a walled off intraperitoneal infection, irrespective of width of the involved area.
3. Anastomosis of digestive tract includes esophago-gastrostomy, esophago-enterostomy, gastro-enterostomy, entero-enterostomy and hepato-enterostomy including Longmire's method

え今回の試験においては注射用抗生剤の全身投与が必要な中等症以上の術後感染症のなかから、薬効評価の目的にそって対象ができるだけ均一になるよう、まず準無菌および汚染手術後の感染症 (Table 1) を選んだ。さらに、重症度、症状経過および評価項目や評価方法の相違から、これらを浅在性化膿性疾患群としての術後創感染 (試験A) と、術後限局性腹膜炎および死腔感染 (試験B) とに限定区分した。術後感染に対する予防効果を検討することもできるが、今回は試験薬投与前に他の抗菌剤が投与されていないか、あるいは投与されていてもなお術後に感染症を発症した症例を対象とした。

これらの対象症例には、昭和52年11月から昭和53年7月までの9ヵ月間に48共同研究施設 (Table 2) に入院し、手術を受けたもので、その性別を問わず、16歳以上の成人を原則的に選んだ。しかし安全性に問題があるとと思われる症例および評価に困難が予想される下記の症例を除外した。

- (1) 治験薬剤投与の直前まで CTM または CEZ を投与されていたもの
- (2) 治験薬剤投与の直前に *Pseudomonas*, *Serratia*, *Achromobacter*, *Bacteroides* 等の感染が明らかになったもの
- (3) セファロsporin, ペニシリン系薬剤に過敏反応を示すもの (既往に過敏病歴をもつ症例および直前に実施された CTM または CEZ の皮内反応陽性例)
- (4) 基礎疾患が甚しく重篤で、すでに末期にある症例
- (5) 重篤な肝・腎機能障害をもつもの
- (6) フロセミド, プメタニドを投与されているもの
- (7) 妊婦および授乳中の症例

なお、対象症例を選ぶ場合には、少なくとも口頭で薬剤についてよく説明し、了解を得ておくこととした。

Table 2 Institutes and participating surgeons

Institutes	Surgeons
First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University	HIDEHIKO SHIMURA, YASUHIRO YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA
First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine	TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA
Department of Surgery, Kakei-cho Health Insurance Hospital	AKIHIRO KISHI
Second Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine	MASANOBU AKAGI, YOSHIHISA SERA, KAZUO YAMASHIRO
Department of Surgery, Amakusa Central Hospital	TERUOMI SHIMAMURA, SHINJIRO KATAOKA
Department of Surgery, Arao City Hospital	SHIRO ZAITSU
Department of Surgery, Kumamoto National Hospital	AKIRA KIYOMOTO, TOSHIHIDE MITSUNO, KAZUO NAMIKAWA, HIROSHI NAKAMURA
Department of Surgery, Kumamoto City Hospital	KAZUHARU NAGAO, KENJI FUJIYOSHI
Department of Surgery, Kumamoto Central Hospital	RYOYA TOMOJIRI, TOKUHISA SEZAKI, YOSHIO OKAMOTO, TETSURO MISUMI
Department of Surgery, Minamata City Hospital	KUNITOSHI KITANO, JUNICHI NAKAYAMA
Department of Surgery, Yatsushiro General Hospital	TAKASHI TANIWAKI, KAZUYA SHIBATA, TOMOFUMI ICHIHARA, KUNIYOSHI KITANO
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University	KIYOSHI INOKUCHI, MOTONORI SAKU, MASAAKI MORIYAMA
Second Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University	SADAMITSU INUZUKA, YASURO SANNOHE, MASAYOSHI NISHIUCHI, TAKAPUMI SIRAKUSA
Department of Surgery, Fukuoka Central Hospital	YASUJI IKEJIRI, KENICHI USHIJIMA
Department of Surgery, Kyushu Cancer Center	MOTONOSUKE FURUSAWA
Department of Surgery, Sawara Hospital	YUKIAKI HARAGUCHI, NORIYUKI OKUDAIRA
First Department of Surgery, Nagasaki University, School of Medicine	YASUKUNI TSUJI, TOSHIO MIURA, HIROO MUTA, HIROSHI AYABE
Department of Surgery, Isahaya General Hospital	KOJI TOBINAGA
Department of Surgery, Nagasaki Genbaku Hospital	KYOICHI NOGUCHI
Department of Surgery, Nagasaki Saiseikai Hospital	HIDEKI OHTA
Department of Surgery, Ohmura City Hospital	RYUMA TSUCHIDA, KATSUTOSHI HASHIGUCHI
Department of Surgery, Sasebo General Hospital	MASUMI IFUKU
Department of Surgery, Sasebo Central Hospital	TOSHIAKI TORIGOE
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School	JIRO YURA, SYU ISHIKAWA
Department of Surgery, Bisai Hospital	SYOJI KIMURA, KAZUYA SUZUKI
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital	TAKASHI DOI
Department of Surgery, Kakegawa City Hospital	HIDEO MIYAIKE, MINORU EBINA
Department of Surgery, Kariyatoyota Hospital	SHIZUO USAMI
Department of Surgery, Hamamatsu National Hospital	SUSUMU WATANABE, YOSHITARO SUZUKI
Department of Surgery, Nagoya City Midori Hospital	SHIRO SATO
Department of Surgery, Tajimi City Hospital	KIYOHITO SHIBATA, TADA0 ITO
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital	JUNICHI HAYASHI
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital	OSAMU YOSHIMI, AKIO INUGAI
First Department of Surgery, Okayama University, Medical School	KUNZO ORITA, KATSUSUKE TABUCHI
Department of Surgery, Okayama Saiseikai Hospital	KIYOSHI KANNO, MOTOO KITAMURA
Department of Surgery, Research Institute for	TETSUO TAGUCHI, YOSUKE NAKANO

Table 2 continued

Institutes	Surgeons
Microbial Diseases, Osaka University Department of Surgery, Nagahori Hospital Department of Surgery, Osaka National Hospital Department of Surgery, New Senri Hospital Department of Surgery, Suita City Hospital Department of Surgery, Toyonaka City Hospital Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School Department of Surgery, Asakayama Hospital Department of Surgery, Ashihara Hospital Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital Department of Surgery, Joto Central Hospital Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital	HIROSHI FUKUDA AKIRA OKAZAKI, TERUKO INO KAZUYOSHI TOMITA KOSAKU FUKUDA, AIHIKO AKAGI MASAJI KIMURA KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA MASAYOSHI KAWASHIMA YAEMON SHIRAHA, NORIYUKI KAWABATA TAKEYA SASAKI AKINORI MASADA, FUKUO KITANO SUSUMU DOI AKIRA SAWADA

2. 試験薬剤とその投与量, 投与方法および投与期間

CTM の1日投与量は, 一般臨床試験の結果を勘案して, 術後感染症に十分効果を示す投与量として2gと決め, 対照薬剤 CEZ の1日投与量は国内各施設における標準用量として用いられている4gをとることとした。この両薬剤の決定投与量は, 両剤の臨床分離グラム陰性菌に対してそれぞれ示した MIC と, ヒトにおける血中濃度との関係⁷⁾からみても妥当と考えられるものである。

投与方法としては, あらかじめ1回1バイアルを溶媒15mlに溶解し, ついで液量を300mlとした上で, 約1時間かけて1日2回朝夕点滴静注することとした。なお投与期間は, 重症度と経過を考慮して, 試験Aでは7日, 試験Bでは14日間とした。

なおCTMとCEZの容量および重量差は, CTMにマニトールを添加して調整しておいた。マニトール添加と無添加の場合の等価性をもあらかじめ犬について確認しておいた。また両剤の外観は酷似していたが, 念のため各バイアルをそれぞれ黄色透明なフィルムで包つみ, 形状の確認ができるとともに, 外観からの識別性が困難になるようにも配慮した。1症例分の薬剤は, 試験Aでは14バイアル, 試験Bでは28バイアルとし, CTMもしくはCEZの皮内反応セットとともに1症例用ごとに1箱に収めておいた。さらに, 包装および両剤の皮内反応用セットについても, 外観上識別ができないように準備しておき, コントローラー(佐久間 昭)が主薬とともにその識別が不可能であることを保証した。

さいごに, 両薬剤の含量は, コントローラーが無作為にサンプリングを行ったものについて, 京都薬科大学微生物学教室に依頼して, それぞれ規格に合うことを確認してもらった。

3. 薬剤のわりつけと使用

薬剤の無作為わりつけは, 試験A, 試験Bのそれぞれについて別個にコントローラーが行った。わりつけ番号と薬剤との対応表(key table)は試験結果のデータが確定するまでは密封しておき, これをコントローラーが保管した。試験実施に際しては, 対象症例を試験Aまたは試験Bのいずれかに決定した上で, それぞれの試験の番号順に各薬剤を所定の投与期間使用した。

なお, 次のような場合には主治医の判断で投与を中止することとした。すなわち,

- (1) 症状が改善・治癒して, 投薬の必要がなくなったとき
- (2) 副作用のために継続投与ができないと思われたとき
- (3) 試験薬の効果が期待できないとき
- (4) その他主治医が必要と認めたとき

なお, 中止時点における症状・所見を観察して, これを記載することとした。

4. 併用薬剤および外科的処置

化学療法剤, 消炎剤などで, 治療効果に直接影響すると考えられる薬剤は併用しないこととし, また基礎疾患に対する治療剤を使用した場合には, その薬剤名を記録することとした。さらに, 排膿, 穿刺などの外科的処置

が必要な場合にはこれを行ってもよいが、その旨記録することとした。

5. 症状および所見の観察方法

1) 臨床症状および所見

局所所見としては発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、肺膿(漿液性分泌物は含めない)、また腹部所見としては膨満、圧痛、筋性防禦、さらに全身症状としては発熱と白血球数をとりあげたが、試験Aでは腹部所見を除いた。

観察日は、試験Aでは投薬開始日、3日後、5日後および7日後の4時点とし、試験Bではさらに14日後を加え5時点とした。ただし、経日的な吟味にあたっては、観察日のズレは±1日を許容し、試験Bにおける10日以後のデータは14日のデータとして取扱った。

局所所見と腹部所見については、-(なし)、+(あり)、++(強い、多い)の3段階に分けて記録することとした。

発熱および白血球数は、実数を記録したが、データの取扱い方としては、発熱の場合-(36°C台まで)、+(37°C台)、+(38°C台以上)とし、白血球数は、-(7,900以下)、+(8,000~11,900)、+(12,000以上)に区分した。

2) 臨床細菌学的検討

試験薬の投与開始前、投与中および投与後に採取した病巣検査材料を東京総合臨床検査センターに送付し、好気性菌、嫌気性菌の同定と、日本化学療法学会標準法⁹⁾によるCTM、CEZ両薬剤のMIC測定を行った。

3) 副作用(随伴症状)

自・他覚的副作用ないし随伴症状については、必要に応じて追求し、その種類、程度(軽、中、重)、発現日、処置の有無とその内容、その後の経過と消失日、試験薬剤との関連性(なし、弱い、強い)などを記録した。

中止例については、さらにその後の経過をも十分に観察、記録することとした。

赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン量、血小板数、A/G比、総蛋白量、GOT、GPT、ALP、血清クレアチニン、BUN、尿酸、直接クームズテストについて投与開始前および終了後に検索することとした。なお、検査値の異常化例については、さらに十分追跡調査を行うこととした。

6. 総合評価

1) 臨床効果

主治医による評価とは別個に、白羽、由良、川畑、コントローラーらによって構成された小委員会が試作した臨床効果判定基準(Table 3)によって、試験薬剤投与後の全経過の推移を通じて、総合的に効果を評価判定した。

2) 全般的改善度

主治医は各観察日の症状・所見を総合し、投与開始日のそれと対比して、全般的改善度を判断し、著明改善、改善、やや改善、不変、増悪の5段階に分けて記載することとした。

3) 概括安全度

副作用(随伴症状)の評価としては、概括安全度を次のごとく区分した。すなわち、①副作用なし、②副作用はあるが、軽度なので投薬を継続し、とくに処置をしない、③副作用があるので投薬を中止したが、とくに処置をしない、④副作用はあるが、処置によって投薬を継続、⑤副作用があるので投薬を中止し、その他の処置を行った。

4) 有用性判定

全般的改善度と概括安全度を考慮し、従来の薬剤の使用経験とも比較した上で、①非常に満足、②満足、③まずまず、④不満、⑤使用にたえないの5段階を判別した。

なお、除外例については、臨床効果、概括安全度、有用性判定別に採否を定め、中止例については、得られたデータを妥当な範囲内で利用することとした。

5) 細菌学的効果

細菌学的効果については、病巣検査材料中から検出された細菌が起炎菌であることの決定が、必ずしもすべての場合において容易でないので、臨床評価から切離し、検出菌の菌種別に「消失、存続」の判定を行うにとどめた。

7. 閉鎖および解析方法

小委員会は、検討された全症例のすべてのデータを詳細に検討、固定し、解析方法を決定した上で、コントローラー、各参加施設代表者立会いの下に再確認を行い、わりつけ表を開封した。

試験結果

1. 解析対象

解析対象となった症例は、Table 4に示すとおりであり、試験Aの総症例数は、CTM投与群51例、CEZ投与群57例、合計108例、試験BのそれはCTM群53例、CEZ群52例、合計105例であった。このうち除外例が、試験AのCTM群中に4例、CEZ群中に12例、試験BのCTM群中に10例、CEZ群中に9例あり、途中中止例は、試験AのCTM群中に2例、CEZ群中に6例、試験BのCTM群およびCEZ群中にいずれも15例ずつあった。これらの除外例および中止例については、その理由と有効性、安全性および有用性への採否をTable 4に示した。その結果、臨床効果判定には168例、背景の

Table 3 Standard criteria for assessment of clinical effect

Trials	A	B
Target findings	①redness・swelling, ②induration, ③pain, ④local heat, ⑤discharge, ⑥fever and ⑦WBC at the terminal dosage	①pain, ②discharge, ③extension, ④tenderness, ⑤muscle guard, ⑥fever and ⑦WBC at the terminal dosage
Criteria	<p style="text-align: center;">Categories of effectiveness are defined according to the number of subsided initial finding and the date of subsidence*</p> <p>Excellent: Two thirds or more findings subsided within 3 days and WBC normalized.</p> <p>Effective: Two thirds or more findings subsided within 7 days.</p> <p>Poor: One third or more findings remained or worsened 7 days later.</p>	<p>Excellent: Two thirds or more findings subsided within 5 days and WBC normalized.</p> <p>Effective: Two thirds or more findings subsided within 14 days.</p> <p>Poor: One third or more findings remained or worsened 14 days later.</p>

* Subsidence should be assured by no relapse.

** "Two thirds or more" indicate 4 out of 6 findings, 3 of 5, 3 of 4, 2 of 3, 2 of 2 and one of one.

均一性検討と、全般的改善度および各症状・所見には177例、安全性・副作用には203例、有用性判定には176例が解析対象となった。

2. 背景の薬剤群別等質性の検討

主要な背景因子について両薬剤投与症例群別の等質性を検討した結果をTable 5に示した。

試験Aでは、対象症例の年齢においてCTM群がいくつ若年層に偏る傾向を示し、検出菌において菌陰性がCEZ群に、また単独感染がCTM群に多かった。

一方、試験Bでは、病巣が腹膜におよぶか死腔かの症例構成比において、CTM群はCEZ群よりも多く死腔に偏る傾向を示し、試験薬剤使用までの化学療法剤使用については、「使用なし(初回投与)」の5例がすべてCEZ群に属し、多剤併用例がCTM群において多いという偏りがみられた。

なお性別については試験AのCTM群男が21例、女26例、CEZ群男21例、女が24例であり、試験BではCTM群男25例、女18例、CEZ群男22例、女20例であった。薬剤アレルギーについて「あり」は、試験Aの両薬剤群中にそれぞれ2例ずつ、試験Bの両薬剤群中に4例ずつ見出され、さらに合併症については「あり」が試験Aの両薬剤群中にそれぞれ10例および8例、試験Bではそれぞれ9例および8例みられた。

また、薬剤投与開始時検出菌のMICについては、混合感染菌のなかで最大値を示した菌株のMICをとって両薬剤群間の差異を検討したところ、接種菌量 10^8 cells/mlおよび 10^6 cells/mlのいずれにおいても両薬剤群間に大差が見出されなかった。さらに、両薬剤群における検出菌の菌種別分布については、試験A、Bとも*E. coli*、*Klebsiella*が多く、*S. faecalis*、*Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter*がこれにつき、試験Bではさらに*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*などの嫌気性菌の混在がより多く見出されたが、両薬剤群間に大差はみられなかった。

3. 試験開始時の重症度分布

試験開始時の各症状・所見の程度(-・+・++)を重症度とみなして、両薬剤投与群の症例構成をみたところFig. 1に示すごとくであった。すなわち試験Aでは、排膿、発赤、腫脹の有症率(+と++を合わせた率)が高く、排膿はほぼすべての症例において認められた。試験Bでも試験Aと同じように排膿の有症率が両薬剤群ともほぼ100%におよんだが、他の症状・所見の有症率は試験Aより低かった。-・+・++の分布については、試験A、Bとも両薬剤群間の差は認められないが、-の症例を除く+・++の区分で両薬剤群を比較すると、試験Bの発赤、腫脹、熱感において、++の症例がCEZ群に多

Table 4 Number of patients subjected to analysis

Trials Groups	A			B			Remarks
	CTM	CEZ	Total	CTM	CEZ	Total	
Total number of entered subjects	51	57	108 +1 ¹⁾	53	52	105 +1 ¹⁾	
Subjects for the analysis of							
① Assessment of clinical effect on standard criteria ²⁾	46	43	89	38	41	79	
② Overall assessment by surgeons ³⁾ , symptoms and signs and patient characteristics	47	45	92	43	42	85	Floating check-up time be permissible within one day Findings checked up on the 10th day or later be included in check-up on the 14th day
③ Side effects	50	51	101	51	51	102	
④ Judgement of clinical usefulness by surgeon's impression	46	45	91	40	45	85	
Types of exclusions							
① Complete exclusion	1	6	7	2	1	3	Scant dose in 1, simultaneously concomitant use of other antibiotics in 9
② Exclusion except for the analysis of side effects	3	6	9	8	6	14	CEZ used prior to the trial in 1, agents given immediately after surgeries in 5, ruptured anastomosis in 2, other antibiotics given during the trial in 3 and inadequate use in 12 cases of insensitive bacterial infections incompliant with the protocol
③ Exclusion except for the analysis of side effects and judgement of clinical usefulness					2	2	Other antibiotics given during the trial
Use of incomplete follow-ups (All were included in the analysis of side effects)							
① Only judgement of clinical usefulness					1	1	Withdrawn on the 3rd day due to side effect
② Cross-sectional data and patient characteristics	1		1	3		3	Insensitive isolates in 2 and shortage of the agent by misuse in 2
③ Other than assessment of clinical effect on standard criteria		2	2	2	1	3	Withdrawn due to side effects in 5
④ All the data up to withdrawal	(1)	(1)	(2)	(9)	(10)	(19)	Continued administration unnecessary because of early cure
		(2)	(2)	(1)	(2)	(3)	Because of poor effect or of worsening
		(1)	(1)		(1)	(1)	Bacterial substitution to <i>Pseudomonas</i> in 1 and side effect on the 5th day in 1

1) Each one case was given both of CTM and CEZ by mistake.

2) See Table 3 3) See Fig. 3 4) See Fig. 4

Table 5 Patient characteristics

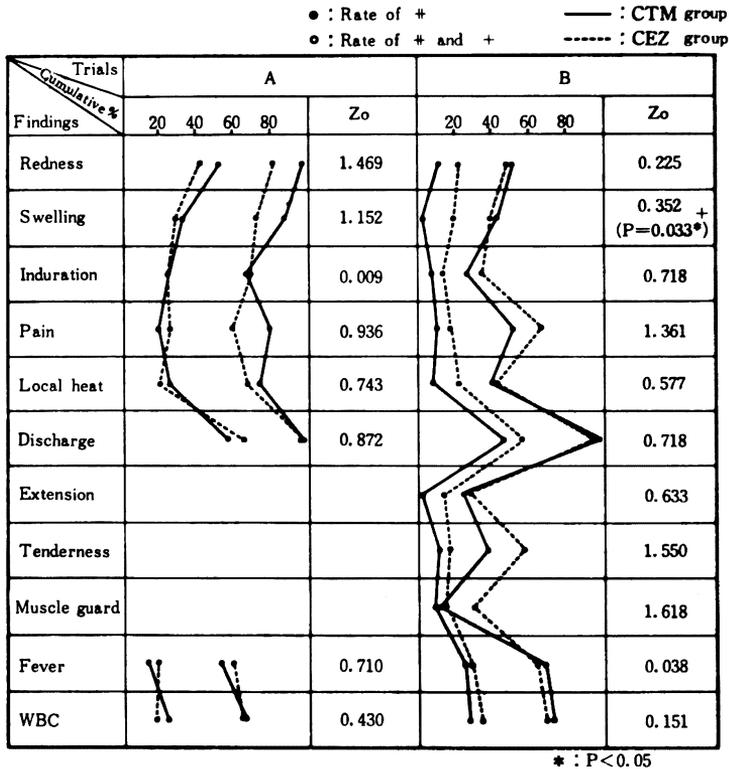
Characteristics		Trials		A			B		
		CTM	CEZ	Test statistics	CTM	CEZ	Test statistics		
Age (yr)		53.0 ±17.6	58.4 ±12.9	$t_0=1.673^A$	55.3 ±15.3	54.3 ±18.7	$t_0=0.200$		
Body weight (kg)		50.4 ±12.7	49.4 ±10.3	$t_0=0.377$	50.9 ±9.0	48.8 ±8.6	$t_0=1.083$		
Primary diseases	Intraperitoneal infections	10	11	$\chi^2(2 \times 5)$ =1.973	7	12	$\chi^2(2 \times 4)$ =4.188		
	Hepato-biliary diseases	10	10		3	6			
	Cancer	15	14	$\chi^2(2 \times 5)$ (Cancer and other than cancer)	26	7	$\chi^2(2 \times 4)$ (Cancer and other than cancer)		
	Other digestive diseases than cancers	5	7		7	7			
	Miscellaneous	7	3		7	7			
Surgeries	Appendectomy	6	6	$\chi^2(2 \times 4)$ =0.526	4	9	$\chi^2(2 \times 4)$ =2.880		
	Cholecystectomy and pancreatotomy	13	10		6	7			
	Operation on stomach and intestines	22	24		31	24			
	Miscellaneous	6	5		2	2			
Infected sites	Upper abdomen	21	21	$\chi^2(2 \times 4)$ =0.096	10	14	$\chi^2(2 \times 4)$ =3.725		
	Lower abdomen	18	17		11	15			
	Perineo-anal	3	3						
	Wound with drain. tube	5	4						
	Perineo-anal-pelvic space				21	12			
Miscellaneous				1	1				
Depth of infection	Superficial abdominal wall	20	16	$\chi^2(2 \times 4)$ =0.225			$\chi^2(2 \times 4)$ =2.953 ^A		
	Deep abdominal wall	27	29						
	Peritoneum				18	21			
	Dead space				25	21			
Onset day of infection (postoperative day)	0~7	28	23	$Z_0=0.903$	20	21	$Z_0=0.533$		
	8~14	10	12		15	11			
	15~	8	10		8	7			
	(Unknown)	(1)	(0)		(0)	(3)			
Start of the trial (postoperative day)	0~7	12	9	$Z_0=1.029$	7	12	$Z_0=0.417$		
	8~15	23	20		21	13			
	15~	12	16		15	16			
	(Unknown)				(0)	(1)			
Combined surgical procedures	Incision	Not performed	24	23		33	28		
		Performed	23	21		9	9		
		Unknown	0	1		1	5		
	Puncture	Not performed	44	43		42	37		
		Performed	3	1		0	0		
		Unknown	0	1		1	5		
	Miscellaneous	Not performed	37	38		33	32		
		Performed	10	7		9	5		
		Unknown				1	5		

Chemotherapeutics prior to the trial	None		4	3	$\chi^2_1(2 \times 3) = 1.089$	0	5	$\chi^2_1(2 \times 3) = 7.442^*$
	Simple drug		22	17		10	14	
	Multiple drugs		21	25		33	23	
Types of drugs	Penicillins	Not used	28	23		17	25	
		Used	19	22		26	17	
	Cephalosporins	Not used	23	23		22	23	
		Used	24	22		21	19	
	Aminoglycosides	Not used	29	29		17	20	
		Used	18	16		26	22	
Clinical isolates	None		2	9	$\chi^2_1 = 1.211$ (mono and mixed)	5	4	$\chi^2_1 = (2 \times 3) = 0.194$
	Mono infection		21	13		14	15	
	Mixed infections (Not checked)		19	22		21	19	
			(5)	(1)		(3)	(4)	

t_0 : Two sample t test
 χ^2_1 : $2 \times n$ table chi square test
 Z_0 : Two sample Wilcoxon test

Δ : $P < 0.10$
 $*$: $P < 0.05$

Fig. 1 Initial severity of clinical findings



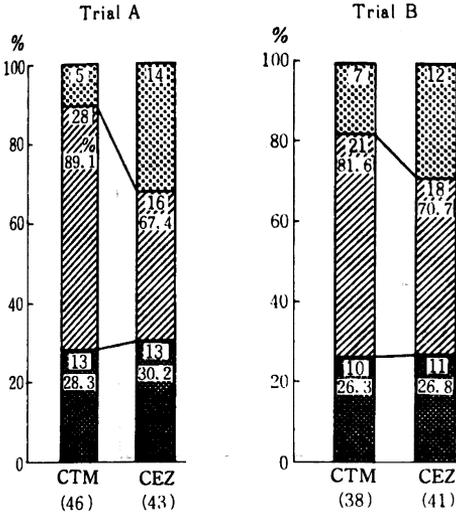
Z_0 : Two sample Wilcoxon test

+P : Fisher exact probability test of 2×2 table excluding those without swelling

More cases with ++ swelling involved in CEZ group (CTM : 1 case, CEZ : 6 cases).

The same tendency was observed in redness and fever

Fig. 2 Clinical responses on standard criteria (see Table 3)



Excellent
 Effective
 Poor

$Z_0 = 1.215$

$\chi^2_0 = 5.002^*$

$Z_0 = 0.624$

$\chi^2_0 = 0.746$

* : $P < 0.05$

Z_0 : Two sample Wilcoxon test

χ^2_0 : 2×2 table chi square test

(Excellent and effective vs. poor)

く、とくに腫膜における差が大きかった。

4. 総合評価

1) 臨床効果

臨床効果は Fig. 2 に示すごとくであった、試験Aでの有効率は CTM 群89.1%、CEZ 群67.4%となり、この差は有意(両側5%水準)であった。試験Bでの有効率は CTM 群81.6%、CEZ 群70.7%で、CTM 群において高かった。

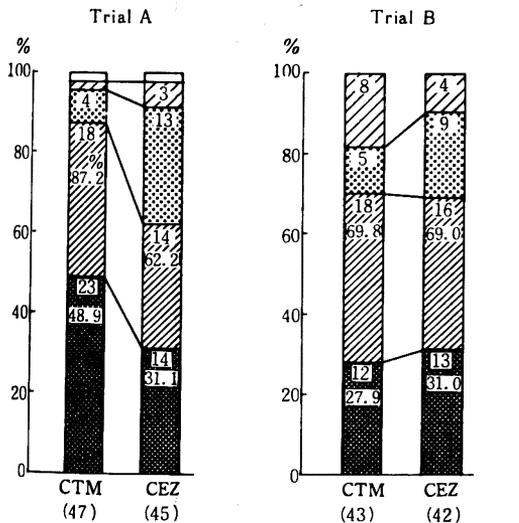
2) 最終全般的改善度

中止例をも含めて、各症例の最終評価データによって解析した全般的改善度は、Fig. 3 に示すごとくであった。試験Aでの「著明改善」、「改善」はともに CTM 群に多く、CEZ 群との差は有意であった。「著明改善と改善」を含めた改善率は CTM 群 87.2%、CEZ 群 62.2%となり、この差も有意であった。試験Bにおける改善率は、CTM 群69.8%、CEZ 群 69.0%で、両薬剤群は同じ程度の改善率を示した。

3) 有用性判定

有用性判定の結果は Fig. 4 に示すごとくであった。すなわち、試験Aのなかで「非常に満足」と「満足」を加えた有用率は、CTM 群 62.2%、CEZ 群 45.2%となっていて、CTM 群がすぐれており、この差は有意で

Fig. 3 Overall assessment by surgeons (Final assessment in each case including incomplete follow-up)



Markedly improved
 Improved
 Fairly improved
 No change
 Worsening

$Z_0 = 2.431^*$

$\chi^2_0 = 6.394^*$

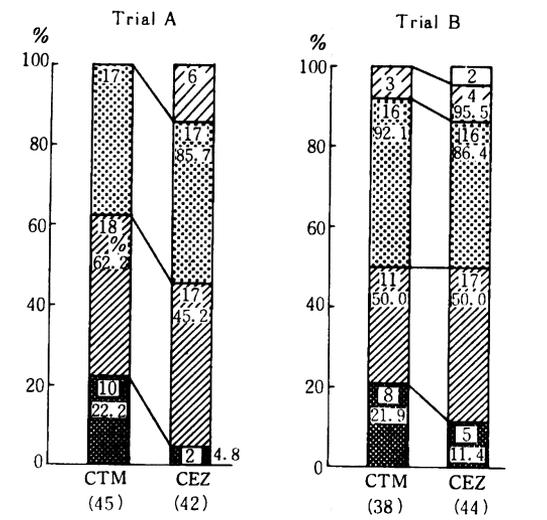
$Z_0 = 0.370$

$\chi^2_0 = 0.027$

(Markedly improved and improved vs. others)

* : $P < 0.05$

Fig. 4 Judgement of clinical usefulness (Sugeon's impression on the degree of satisfaction to the treatment)



Completely satisfied
 Satisfied
 Almost satisfied
 Not satisfied
 Intolerable

$Z_0 = 2.528^*$

$\chi^2_0 = 1.886$

$Z_0 = 0.658$

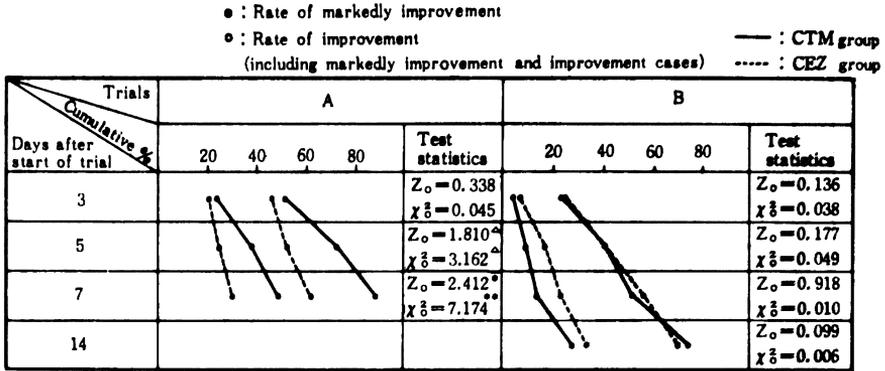
$\chi^2_0 = 0.049$

(Completely satisfied and satisfied vs. others)

* : $P < 0.05$

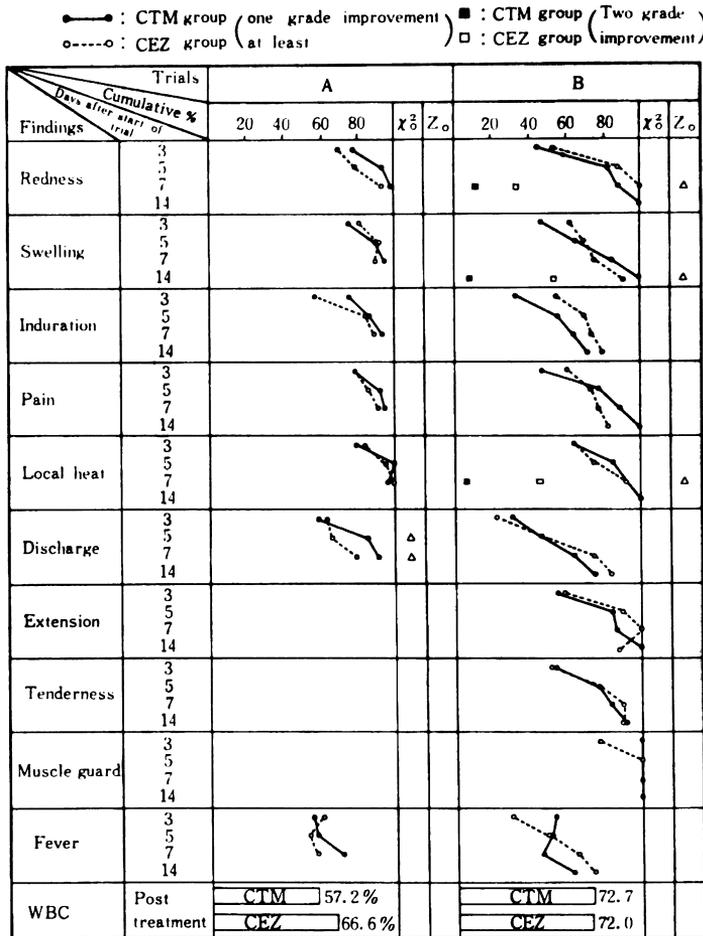
あった。試験Bのなかの「非常に満足」とされた症例は CTM 群に多く、逆に「使用にたえない」とされた2例は CEZ 群に属するものであったが、両薬剤群の有用率はいずれも50.0%であった。

Fig. 5 Overall assessment by surgeons
(Cross-section on days 3, 5, 7, 14)



△ : P < 0.10
* : P < 0.05
** : P < 0.01

Fig. 6 Improvement rates in various findings



△ : P < 0.10

CTM 57.2% CEZ 66.6% CTM 72.7% CEZ 72.0%

4) 全般的改善度の推移

著明改善率と改善率を経日的に図示すると、Fig. 5のごとくなり、試験Aでは5日目から7日目へ向うにつれてCTM群とCEZ群の差が広がり、改善率は5日後のCTM群がすぐれた傾向を示し、ついに7日後にはCTM群が有意にすぐれていた。一方、試験Bにおける両薬剤投与群の推移はほぼ平行していた。

5) 症状別改善率の推移

投与全期間をとおして症状なしと記載されたか、あるいはまったく記載のない症例を除外して解析した結果はFig. 6のごとくであった。すなわち、試験Aでの発熱、白血球数の改善は、両薬剤群ともに他の症状より遅れていた。しかし、その他の症状は両薬剤群ともほぼ平行して速かに改善された。そのなかでも排膿の改善率は5日目のCTM群が84.8%、CEZ群が66.7%、7日目では

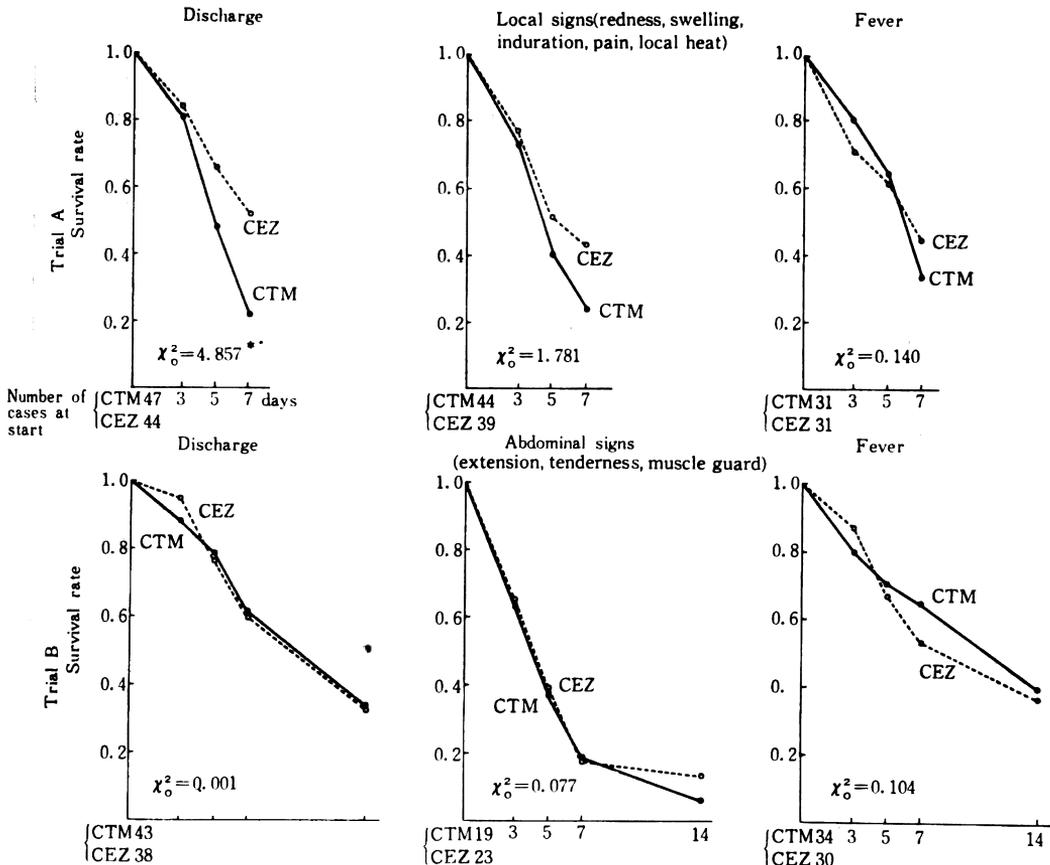
これがCTM群90.9%、CEZ群78.9%となり、CTM群の方がよい傾向を示した。一方、試験Bでの白血球数をはじめ各症状の改善は試験Aにくらべて一般に遅れていた。強いて両薬剤群を比較してみると7日目の発赤、熱感および14日目の腫脹の改善率において、CEZ群がCTM群に比しややすぐれている傾向がみられた。

6) 症状(群)消失率・残存率の推移

試験Aでは排膿とそれ以外の局所所見および発熱、試験Bでは排膿、腹部所見および発熱について、これらの症状・所見(群)のすべてが何日に消失したかをR. PETOら⁹⁾¹⁰⁾の方法によって検討し、その結果をFig. 7に示した。

試験Aの排膿の消失は明らかにCTM群において速く、7日目での残存率はCTM群21.9%、CEZ群51.8%となって、CTM群が有意にすぐれていた。他の

Fig. 7 Comparison of the "life table survival rates" with respect to target symptoms and signs

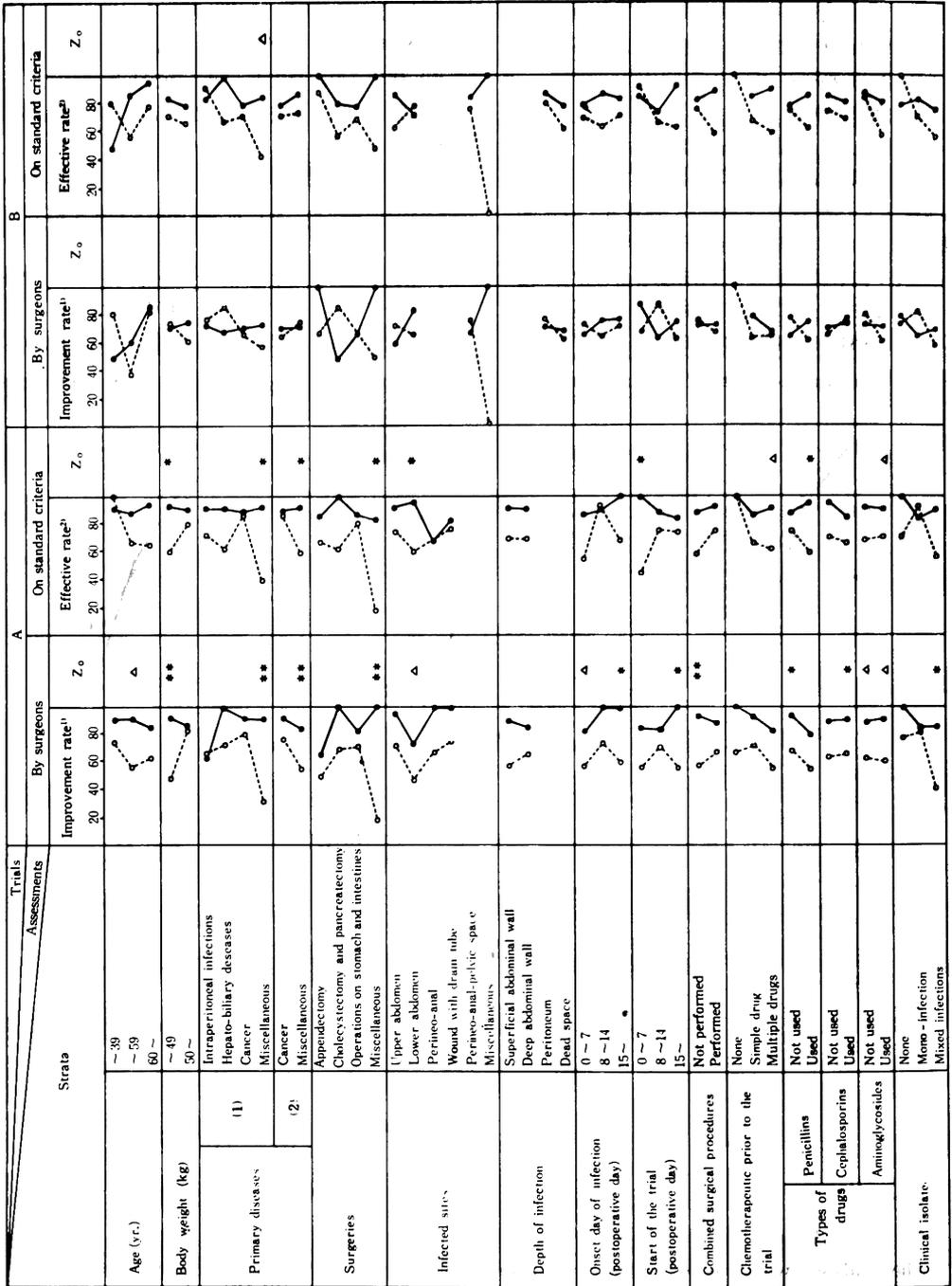


* : P < 0.05

The analyses were carried out according to the life table method and logrank test given by PETO, R. et al.

The patient lost to follow-up were excluded from the life table calculation at the relevant intervals. The adjustment for the incomplete follow-up produced negligible effect on the result of the statistical test.

Fig. 8 Stratified analysis



1) Markedly improved and improved 2) Excellent and effective

Table 6 Side effects

Groups	Incidence	Age Sex	Trials	Primary diseases	Side effects	Postulated safety	Severity	Causal relation- ship to the agents	Date of onset	Interruption of the trial	Remarks
CTM	3.0% (3/101)	65 m	A	Diffuse peritonitis due to perforated inguinal hernia	Heart burn Anorexia	I	Middle	Poor	1st day	No	Antiemetic
		57 f	B	Peritonitis due to ruptured intestine following postoperative radiation for uterine cancer	Eruption	I	Light	Poor	3 rd day	Yes (5 th day)	Subsided spontaneously on the following day
		49 m	B	Perforated stomach ulcer	Eruption Vesicle	IV	Middle	Intimate	2 nd day 7 th day	Yes (8 th day)	Antihistaminic Subsided one month later
CEZ	5.9% (6/102)	61 m	A	Cholelithiasis	Eruption	IV	Middle	Intimate	3 rd day	Yes (3 rd day)	Antihistaminic
		68 m	A	Cholecystitis with gallstone	Eruption	I	Middle	Intimate	3 rd day	Yes (4 th day)	Subsided spontaneously within one week
		68 f	A	Intracystic gallstone	Eruption	I	Light	Poor	2 nd day	Yes (4 th day)	Subsided within a few hours
		21 m	B	Crohn's disease of large intestine	Eruption	II	Light	Intimate	1st day	No	Antihistaminic
		78 f	B	Sigmoid colon cancer	Eruption (systemic)	IV	Middle	Intimate	3 rd day	Yes (3 rd day)	Antihistaminic Subsided spontaneously by 3 days
		27 m	B	Douglas pouch abscess due to perforated appendicitis	Eruption	IV	Light	Intimate	9 th day	Yes (9 th day)	Antihistaminic

Postulated safety : I Continue the trial without treatment
 II Discontinue the trial without treatment
 III Continue the trial with treatment
 IV Discontinue the trial with treatment

Table 7 Changes in laboratory findings exceeding normal limits

Groups	Age · Sex	Trials	Primary disease	Surgeries	Infection site	Changes in laboratory findings	Remarks on follow-up
CTM	61 m	B	Pancreas head cancer	Pancreatico- duodenectomy	Postoperative localized peritonitis	GOT 33→60 GPT 6→59	Transfusion hepatitis diag- nosed 2 months later
	55 f	B	Intestinal obstruction due to colon metasta- sis of gallblad- der malignancy	Anastomosis of colon	Contaminated postoperative dead space	ALP 8.5→40.4	8 days later ALP→25.2
	70 m	B	Cholecystitis with gallstone	Cholecystectomy	Postoperative peritonitis	RBC 335×10 ⁴ →290×10 ⁴ WBC6000→2000	Normalized 3 days later
	67 m	B	Peritonitis due to duodenal ulcer perforation	Gastrectomy	Postoperative localized peritonitis	GOT 20→850 GPT 19→960 ALP 4→30	22 days later GOT→70 GPT→97 ALP→16
CEZ	70 f	A	Postoperative intestinal fistula of uterine cancer	Removal of intestinal fistula, intestinal resection and anastomosis of ileum with ascending colon	Median abdominal wound	ALP 77→136	Normalized 7 days later
	24 m	B	Appendicitis	Appendectomy	Postoperative localized peritonitis	GOT 16→197 GPT 8→127	Normalized 14 days later

局所所見においても同様の傾向がみられ、7日目での残存率はCTM群23.5%、CEZ群43.2%であった。一方、試験Bでは両薬剤群が示した推移はほとんど同じであった。

5. 層別解析

最終全般的改善度および臨床効果について、主要な背景因子による層別解析を行ない、その結果をFig. 8に示した。

試験Aでは、各層ほとんどすべてにおけるCTM群の有効率、改善率がCEZ群よりも有意にすぐれているか、またはすぐれる傾向を示し、総合評価の結果とよく一致していた。一方、試験Bで、基礎疾患の「その他」でCTM群がCEZ群よりもすぐれる傾向を示したほかは、両薬剤群間の差が明らかでなかった。

6. 副作用および臨床検査値の異常化例

副作用がみられたかあるいは臨床検査値に異常のみられた症例についてまとめた結果をTable 6, 7に示した。

副作用の発現率は、CTM群3.0%、CEZ群5.9%で、CEZ群において高かったが、これは有意の差とはいえない。CEZ群でみられた副作用はすべてが発疹で、そのために投薬を中止した症例が6例中5例あり、概括安全度の低く評価された症例が多かった。一方、CTM群3例のうち2例が発疹、1例が胃腸障害をきたし、うち2例では投与が中止された。

臨床検査値の異常化について、試験薬剤との関連を否定できなかったものがCTM群のなかに4例、CEZ群に2例あり、これら6例中5例はいずれも肝機能検査値に異常をきたした症例であり、残りの1例はCTM群に属し、赤血球数、白血球数の減少したものである。CTM群の1例ではGOTが20から850単位、GPTが19から960単位、ALPが4から30単位に上昇したが、投与終了22日後にはほぼ正常値に復帰していた。

7. 臨床細菌学的検討

薬剤投与前後に検出された菌株のうち、両薬剤とも効

Table 8 Bacterial responses

Species	Agents Outcome	CTM		CEZ	
		Eradicated	Adherent	Eradicated	Adherent
<i>S. aureus</i>		1	1		
<i>S. faecalis</i>		11	1	9	5
<i>E. coli</i>		19	8	13	10
<i>Klebsiella</i>		12	3	10	3
<i>Proteus mirabilis</i>		3		1	1
Indole pos. <i>Proteus</i>		5	1	3	5
<i>Enterobacter</i>		3	1	5	3
<i>Citrobacter</i>		3		4	2
<i>Peptococcus</i>		14		5	0
<i>Peptostreptococcus</i>		5	1	6	1
Total		76 (82.6%)	16	56 (65.1%)	30

$$\chi^2 = 6.213^*$$

果の期待できないものおよび病原性の疑わしいものを除き、菌株単位の推移について試験Aおよび試験Bを合わせて集計し、Table 8 に示した。すなわち、CTM 群の菌消失率は 82.6%、CEZ 群のそれは 65.1% であり、この差は有意であった。CTM 群の検出菌中、*S. faecalis*、*E. coli*、*Klebsiella*、インドール陽性 *Proteus*、*Citrobacter*、*Enterobacter* の消失率が高かった。

つぎに検出菌の薬剤感受性相関を検討した。すなわち、薬剤投与開始時に検出された菌種のうち、菌株数が比較的多かった *E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter* の示した薬剤感受性相関は Fig. 9 のとおりである。いずれの菌種についても CTM は、CEZ と比較して 4 倍から 16 倍に当る抗菌力を示している。

考 察

われわれは、術後創感染および術後限局性腹膜炎・死腔感染を対象として CTM の臨床的有用性を客観的に評価するために、CEZ を対照薬とする二重盲検比較試験を行った。その結果は前述のごとく、術後創感染に対する CTM の治療効果が明らかにまさっていた。しかし、術後限局性腹膜炎・死腔感染に対しては総合臨床効果の上では CTM がまさっていたが、その他については CEZ と全く同等の成績であった。

まず両薬剤が投与された症例群における背景因子の等質性について検討すると、試験Aでは年齢および病巣から分離された検出菌（陰性・単独・混合）にやや偏りがみられたが、Table 5 にみられるように、年齢の偏りは大きなものではない。また、検出菌については、「単

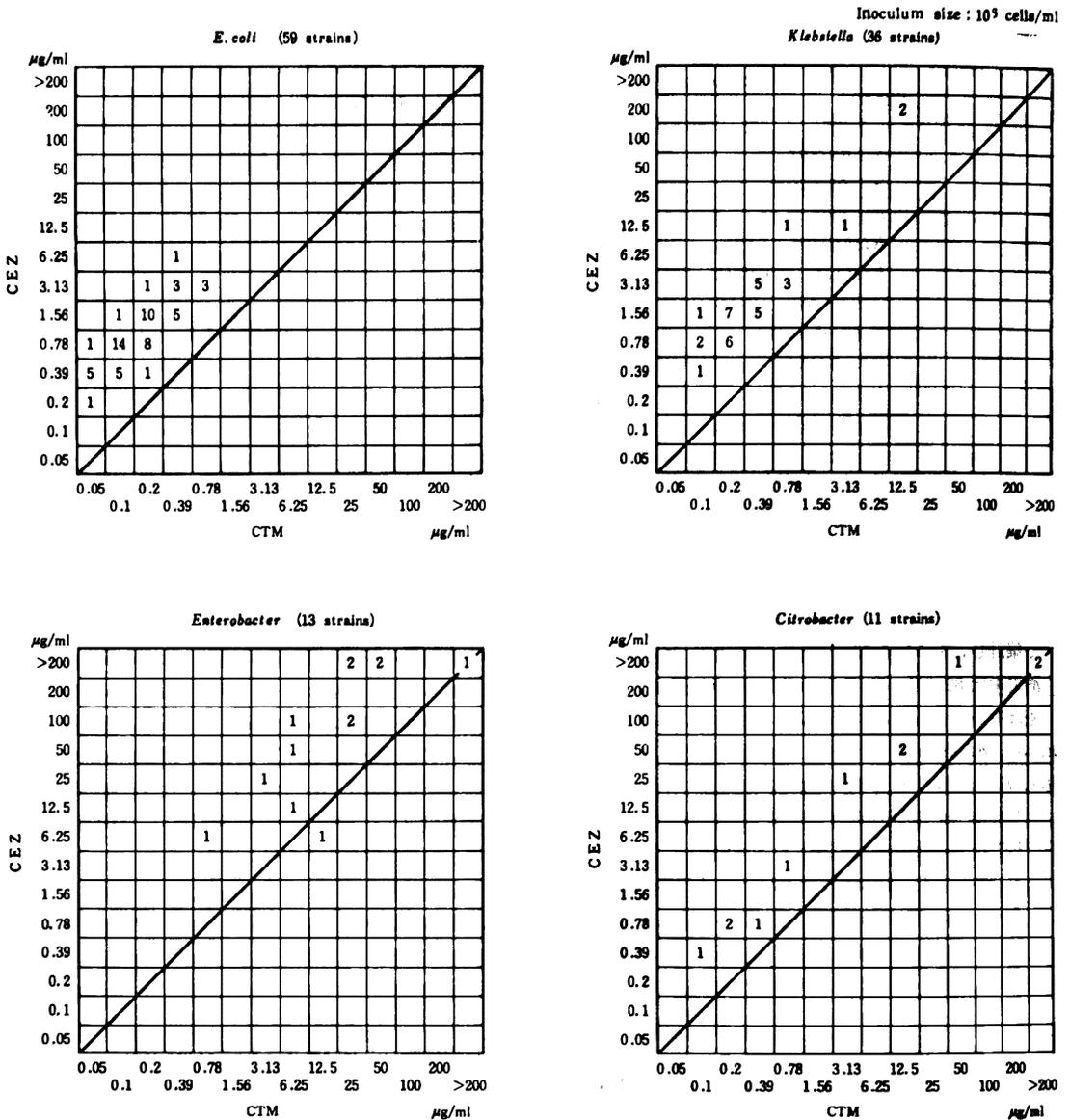
独」が CTM 群に多いが逆に「陰性」が CEZ 群に多く、「混合」は両群ほぼ同様であった。さらに層別解析の結果をみると、CEZ 群では 40 歳以上の症例および検出菌「混合」の症例で有効率、改善率が低下するのに対して、CTM 群はこれら因子の影響を受けずほぼ 80% 以上の有効率、改善率を示した。これらの事実を総合すれば、年齢および検出菌における偏りは、全般の研究結果に重大な影響を与えるものではなく、層別解析の結果は、CTM のすぐれた特性を示すものと考えられた。

つぎに試験Bについては、病巣（腹膜・死腔）および試験前の化学療法（なし・単剤・多剤併用）に偏りがみられた。このうち試験前に化学療法を行われなかった初回投与 5 例はいずれも CEZ 群に属し、有効例、改善例であったことは結果を評価する上で問題となる。しかし、何分少数例のことであり、また、病巣の偏りもわずかであることから、全体として試験Bの結果は、両剤の有効性に明らかな差がないことを示すものと考えられる。

次に試験Aにおいては、有効性、有用性の総合評価、層別解析結果、排膿の消失の速さなどいずれの点においても、CTM 群が CEZ 群に比し有意にすぐれており、しかもその 1 日投与量は CEZ の半量にすぎなかった。

もともと術後創感染における病態生理ならびに局所変化は比較的単純であり、そのため薬剤の効果が比較的明瞭に表現されたものと考えられる。一方、試験Bの総合有効率の点では CTM 群が CEZ 群よりもすぐれてきたが、その他の主要評価項目の解析結果では、両薬剤群間に有意差を見出すことができなかった。このことは、

Fig. 9 Susceptivity of clinical isolates to CTM and CEZ



面をとって、その改善度を比較するのが一般的な方法である。しかし、ここではむしろ症状消失の速さあるいは残存率を検討する方が臨床効果判定基準の考え方により近く、術後感染症の薬剤効果を検討する上で適切であることを示唆する結果が得られた。

試験Aの層別解析結果では、層ごとにおしなべてCTM群の方がCEZ群よりもすぐれていた。とくに高齢者、外科的処置が行われなかった症例、および混合感染例などのごとく、その経過が比較的悪いと考えられる層においても、CTM群がすぐれた効果を示した。このことは術後創感染の治療におけるCTMの有効性の一面を示唆するものと考えられる。

副作用については、その頻度においてCTM群の方がCEZ群よりも低いとの結果が得られ、また、その程度も軽度であった。すなわち、CEZ群6例でみられた副作用はすべてが発疹であったが、CTM群でみられた発疹は2例しかなく、今回の比較試験に限っていえば、安全性の点でもCTMがすぐれていた。しかし、他方臨床検査値に異常をきたした症例はCTM群4例、CEZ群2例とCTM群に多かった。ところが、このなかには悪性腫瘍症例が2例あり、またすべてが術後限局性腹膜炎・死腔感染例であったから、臨床検査値の異常化例については、基礎疾患、手術の影響なども否定できないものと考えられ、今後さらにデータを集積してこの点を解明する必要がある。

さいごに臨床細菌学的にみて、検出菌の消失率はCTM群において明らかに高く、これは主としてインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などに対するCTMのすぐれた効果に由来するものと考えられる。この事実はまた、CTMの抗菌スペクトラムがグラム陰性菌へ拡大された基礎的検討成績とよく合致するものであった。

結 論

術後創感染(試験A)および術後限局性腹膜炎・死腔感染(試験B)に対するcefotiam (SCE-963)の臨床的有用性を客観的に評価するために、CEZを対照薬とし、cefotiam 1日2g、CEZ 1日4gを投与する二重盲検比較試験を行い、次の結果を得た。

1. 臨床効果としてみられた有効率は試験Aのcefotiam群89.1%(41/46)、CEZ群67.4%(29/43)で、cefotiam群が有意にすぐれており、また試験Bのcefotiam群81.6%(31/38)、CEZ群70.7%(29/41)で、やはりcefotiam群の有効率が高かった。
2. 最終全般的改善度としてみられた改善率は、試験Aのcefotiam群87.2%(41/47)、CEZ群62.2%(28/45)

で、cefotiam群が有意にすぐれており、試験Bのそれはcefotiam群69.8%(30/43)、CEZ群69.0%(29/42)となって、ほぼ同じであった。

3. 有用性判定としてみられた有用率は試験Aのcefotiam群62.2%(28/45)、CEZ群45.2%(19/42)であり、cefotiam群が有意にすぐれていた。試験Bのそれはcefotiam群(19/38)、CEZ群(22/44)といずれも50.0%と同等であった。なお試験AとBを合わせてみた全体の有用率はcefotiam群がすぐれていた。

4. 全般的改善度の推移からみた改善率においては、試験Aの5日目でcefotiam群がすぐれている傾向を示し、7日目には有意にすぐれていた。試験Bにおける両群の推移はほぼ同じであった。

5. 症状別改善率推移を比較すると、試験Aの排膿におけるcefotiam群のすぐれている傾向が見出された。

6. 症状の残存率を追求したところ試験Aの7日目の排膿の残存率はcefotiam群21.9%、CEZ群51.8%と、cefotiam群が有意にすぐれており、他の局所所見においても同様な傾向が見出された。しかし、試験Bでは両群が示した推移の間に有意差がみられなかった。

7. 層別解析では試験Aに関してcefotiam群がおしなべてすぐれており、とくに高齢者、外科的処置の行われなかった症例および混合感染例などの比較的経過が悪いと考えられる層においても、cefotiam群がすぐれていた。しかし、試験Bではとくに両薬剤間に差が認められなかった。

8. 副作用発現率は、cefotiam群3.0%、CEZ群5.9%とcefotiam群において低く、またCEZ群でみられた副作用はすべてが発疹であったのに対して、cefotiam群の発疹発現率は低かった。

9. 臨床細菌学的検討結果では、cefotiam群の菌消失率82.6%、CEZ群のそれは65.1%と、cefotiam群が有意にすぐれており、とくにインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の消失率が高かった。

上述のごとき結果から術後感染症に対するcefotiamの有効性、安全性を総合的に評価すると、cefotiamはCEZの1/2の使用量においても明らかにCEZより有用性の高い薬剤であると結論することができる。

終りにあたり、病巣検査材料の検索とMIC測定を行っていただいた東京総合臨床検査センター出口浩一先生ならびに両薬剤の含量測定を行っていただいた京都薬科大学微生物学教室西野武志先生に深謝する。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 2) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫: 外科領域におけるCefot-

- iam (SCE-963) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27(S-3) : 427~433, 1979
- 3) 沢田 晃, 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾 満, 白羽弥右衛門, 川畑徳幸 : 外科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床試用成績。Chemotherapy 27 (S-3) : 459~466, 1979
- 4) 山本泰寛, 古原 清, 志村秀彦 : Cefotiam (SCE-963) の外科領域における基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3) : 467~471, 1979
- 5) 由良二郎, 品川長矢, 鈴木一也 : 外科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨牀 35 : 1476~1482, 1977
- 6) 白羽弥右衛門, 酒井克治, 藤本幹夫, 川畑徳幸 : 外科領域における fosfomycin Na と sulbenicillin Na の薬効比較試験。薬物療法 10 : 787~806, 1977
- 7) 清水嘉八郎, 熊田徹平, 奥住捷子 : Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3) : 255~262, 1979
- 8) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 9) PETO, R. ; M. C. PIKE, P. ARMITAGE & N. E. BRESLOW : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. Br. J. Cancer 34 : 585~612, 1976
- 10) PETO, R. ; M.C. PIKE, P. ARMITAGE & N.E. BRESLOW : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Analysis and examples. Br. J. Cancer 35 : 1~39, 1976

COMPARATIVE STUDY : CEFOTIAM (SCE-963) VS. CEFAZOLIN ON POST-OPERATIVE INFECTIONS

YAEMON SHIRAHA and NORIYUKI KAWABATA

Ashihara Hospital

JIRO YURA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

AKIRA SAKUMA

Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

MASANOBU AKAGI and YOSHIHISA SERA

Second Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine

KIYOSHI INOKUCHI

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

KUNZO ORITA

First Department of Surgery, Okayama University, Medical School

KATSUJI SAKAI

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

KIYOHITO SHIBATA

Tajimi City Hospital

HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

TETSUYA ISHII and TAKASHI YOKOYAMA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

TETSUO TAGUCHI

Department of Surgery, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

SANAE TANAKA

Fukuyama City Hospital

YASUKUNI TSUJI

First Department of Surgery, Nagasaki University, School of Medicine

A double blind group comparison study was performed to ascertain efficacy and safety of cefotiam (SCE-963) as compared with cefazolin in treatment of post-operative superficial purulent infections (Trial A) and post-operative localized peritonitis and/or dead space infections (Trial B). Patients received through i.v. drip infusion either 1-g unit of cefotiam or 2-g unit of cefazolin twice a day for 7 days and 14 days in Trial A and Trial B, respectively. The results obtained from 92 cases (Trial A) and 85 cases (Trial B) are as follows :

- 1) In Trial A, the results significantly favored cefotiam over cefazolin in the rate of excellent and effective clinical responses on standard criteria (89.1% vs. 67.4%) and the rate of improvement in overall assessment by surgeons (87.1% vs. 62.2%).
- 2) Further analyses in Trial A revealed a clear-cut effect of cefotiam exhibited on rapid disappearance of suppurative discharge and local changes such as redness, swelling and induration. The life table rates of those who still showed discharge after a 7-day treatment and other local signs were 21.9% and 23.5% for cefotiam and 51.8% and 43.2% for cefazolin respectively, although significant difference was noticed in discharge alone.
- 3) In Trial B, excellent and effective clinical responses were obtained in 81.6% by cefotiam treatment, while cefazolin treatment showed 70.7%. Almost all other assessments on various symptoms and signs did not confirm noticeable differences between two agents.
- 4) Throughout Trial A and B, untoward side effects and changes in laboratory findings exceeding normal limits, attributable to the medication, were noted in 7 cases of cefotiam group and in 8 of cefazolin group. No severe adverse reactions were observed.
- 5) The rates of eradicated clinical isolates were 82.6% for cefotiam and 65.1% for cefazolin respectively, resulting in significant difference.
- 6) The present trial has shown the comparative potency of cefotiam vs. cefazolin be approximately 2 : 1 in treatment of post-operative infections. Documented clinical efficacy and little risk of severe adverse reactions of cefotiam will promise its important role in treatment of postoperative infections.