

呼吸器感染症に対する KW-1062 と Dibekacin の
二重盲検法による薬効比較試験成績

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

上田 泰・斎藤 篤・松本文夫

東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行

杏林大学第一内科

桜 美 武 彦

京都大学第二内科

島 田 馨

東京都養育院附属病院内科

横山 稔・星川弘紀・羽田靖子

札幌第一病院内科

木下 与四男

札幌通信病院内科

今 寛・宮本顕二・見上 隆・渡辺信夫

北海道社会保険中央病院内科

平 賀 洋 明

札幌鉄道病院呼吸器内科

吉 田 司

岩手県立中央病院呼吸器内科

菊 池 仁・吉川 順一

気仙沼総合病院内科

弓 田 守・岡村 星喜

仙台通信病院内科

当 麻 忠・佐藤 信男

東北労災病院内科

本 間 一 男・高木 善三郎

大原総合病院内科

宇 野 顕

いわき市立総合磐城共立病院胸部外科

前 田 謙 次

国家公務員共済組合連合会立川病院内科

清 水 衛・中村 伸蔵

東京都立府中病院内科

鈴木 博・小泉 和正

稲城市立病院内科

浜野 健二

三鷹病院内科

山田 栄一・賀戸 重允

福井赤十字病院呼吸器科

杉本 幾久雄

長浜赤十字病院内科

小菅 一彦

彦根市立病院内科

佐竹 喜三雄

守山病院内科

川上 一郎

国立京都病院内科

中島 道郎

京都市立病院呼吸器科

池田 貞雄・松原 義人

京都桂病院呼吸器センター

室本 仁

北野病院呼吸器科

永田 格・根住 直史

関西電力病院内科

島 章

済生会野江病院内科

川口 義夫

大阪通信病院内科

星崎 東明

大阪赤十字病院内科

角田 沖介・中井 準

神戸中央市民病院内科

山田 秩

姫路赤十字病院内科

日下 昌平・三宅 康夫

倉敷中央病院内科

小寺 健一・東堤 稔

阪大微生物病研究会

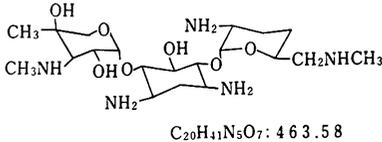
(昭和 54 年 12 月 3 日受付)

I. 緒 言

KW-1062 は, *Micromonospora sagamiensis* が産生する新規アミノ配糖体系抗生物質である^{1,2)}。

その構造式は Fig. 1 に示すとおり, Gentamicin(以下 GM と略す) C 1 a に類似しており, 6'-N-methylgentamicin C 1 a ともいうべきもので, 単一成分として分離されている³⁾。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1062



o-2-amino-6-(methylamino)-2, 3, 4, 6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*o*-[3-deoxy-4- α -methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy-D-streptamine

本剤は, GM, Dibekacin(以下 DKB と略す) などと同じく広域の抗菌スペクトルを有し, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens* などの各種グラム陰性桿菌および *Staph. aureus* に対してすぐれた抗菌力を有する⁴⁾。また本剤による第 8 脳神経障害, 腎障害の程度は, 動物実験レベルで GM, DKB に比して弱いことが報告されている^{5,6)}。

今回, われわれは本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果と安全性を検討する目的で, 肺炎, 気管支炎の適応をもつ DKB を対照薬として, 二重盲検法による比較試験を実施したので, その成績を報告する。

なお本臨床試験は, Table 1 に示す全国 34 施設において, 1977 年 1 月から 1978 年 5 月まで, 本薬, Sisomicin および DKB の 3 薬の二重盲検法による比較試験として実施された。

DKB と Sisomicin の比較成績については別途発表予定である。

Table 1 Collaborated Clinics

- Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
- The Second Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
- Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
- The Second Department of Medicine, Kyoto University School of Medicine
- Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- Department of Internal Medicine, Sapporo Daichi Hospital
- Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital
- Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Insurance Central Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Sapporo Railway Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital
- Department of Internal Medicine, Kesen-numa General Hospital
- Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital
- Department of Internal Medicine, Tohoku Rosai Hospital
- Department of Internal Medicine, Ohara General Hospital
- Department of Thoracic Surgery, General Iwaki Kyoritsu Hospital
- Department of Internal Medicine, Tachikawa Kyosai Hospital
- Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital
- Department of Internal Medicine, Inagi City Hospital
- Department of Internal Medicine, Mitaka Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Fukui Red Cross Hospital
- Department of Internal Medicine, Hikone City Hospital
- Department of Internal Medicine, Moriyama Hospital
- Department of Internal Medicine, Kyoto National Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Kyoto City Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Kyoto Katsura Hospital
- Department of Respiratory Diseases, Kitano Hospital
- Department of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital
- Department of Internal Medicine, Saiseikai Noe Hospital
- Department of Internal Medicine, Osaka Teishin Hospital
- Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital
- Department of Internal Medicine, Kobe Central Citizens' Hospital
- Department of Internal Medicine, Himeji Red Cross Hospital
- Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

II. 研究対象および研究方法

本試験開始前に各施設の代表者が、試験実施計画につき検討を加え、全施設共通のプロトコールによって次のとおり実施することを申し合せた。

1. 対象疾患

対象疾患は、(1)細菌性肺炎、(2)気管支拡張症・慢性気管支炎・肺気腫・肺がん・びまん性汎細気管支炎・肺結核などに伴う続発性呼吸器感染症、および肺化膿症とするが、急性気管支炎および胸膜炎は対象外とした。

また、マイコプラズマ肺炎(以下 MP 肺炎と略す)および原発性非定型肺炎(以下 PAP と略す)の混入は止むを得ないこととした。

2. 対象患者

入院成人患者とし、性別は問わないこととした。ただし次のいずれかの項目に該当する患者は、研究対象から除外することとした。

(1)妊婦および授乳婦、(2)本人またはその血族がストレプトマイシン難聴またはその他の難聴者、(3)アミノ配糖体系抗生剤あるいはパントラミンに過敏症の既往を有する患者、(4)腎あるいは肝機能障害を有する患者および重篤な基礎疾患あるいは合併症を有する患者、(5)試験薬による治療開始直前の3日間に抗緑膿菌性アミノ配糖体系抗生物質が投与された症例、(6)試験薬投与開始前の化学療法によりすでに症状が改善しつつある症例およびその経過の不明な症例。

なお、対象患者には可能なかぎり治験の目的を知らせ同意を得ることとした。

3. 投与薬剤および投薬方法

投与薬剤は次の2群である。

試験薬剤 KW-1062 60 mg(力価)/アンプル

対照薬剤 DKB 50 mg(力価)/アンプル

上記薬剤は外観上識別不能とし、1症例分 45 アンプルを1セットとした。

投薬方法は、細菌性肺炎については上記薬剤を1回1アンプル、1日2回筋注することとしたが、他剤無効例および重症例には1回1アンプル1日3回筋注することとした。続発性呼吸器感染症および肺化膿症については1回1アンプル1日3回筋注することとした。

投薬期間は原則として最低連続して7日間とし、さらに投薬を継続する必要がある場合には14日間を限度として同一薬剤を投与することとした。

また投与薬剤を無効と判定し、他剤に変更する場合、無効の判定は薬剤投与開始後72時間を経過した後にちなうこととし、重篤な副作用出現の際は直ちに投薬を中止することとした。ただし、これらの投薬中止の場合

も、投薬中止時に所定の検査を行ない、その後の経過を調査表に記載することとした。

4. コントローラー

コントローラーには、帝京大学医学部 清水直容教授と結核予防会結核研究所 高橋昭三博士があたり、再薬剤の識別不能性、無作為割付、Key code の保管、Key code 開封後のデータ不変更の保証、両薬剤含量の正確性の確認ならびに試験成績の解析を行なった。

なお、薬剤の割付は6症例分を1組とし、各薬剤が2症例分含まれるようにし、他の2症例分は Sisomicin に割付られた。薬剤含量は、試験開始前にコントローラーが任意に抜き取ったサンプルについて、国立予防衛生研究所に測定を依頼した。

5. 併用薬剤

試験薬剤投与期間中は、他の抗菌性薬剤は併用しないこととした。解熱鎮痛剤、抗炎症剤(ステロイド、消炎酵素剤など)は原則として併用しないが、やむを得ず使用した場合は、1日投薬量、投薬期間、併用理由を調査表に記載することとした。

鎮咳・祛痰剤、喀痰融解剤の併用は随意とし、さらに補液、強心剤の投与など一般的な処置および基礎疾患、合併症に対する処置を含めて、治療内容は全て記録することとした。

6. 症状・所見の観察、諸検査の実施

(1) 症状・所見の観察

体温、脈拍数、呼吸数、喀痰(量、性状、悪臭の有無)、咳嗽、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、血圧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、少なくとも投薬前、投薬開始3日後、5日後、7日後、14日後は必ず記録することとした。

記録に際して、喀痰量については1日50 ml 以上を(卍)、49~10 ml を(卅)、10 ml 未満を(+)、喀出なしを(-)とした。喀痰の性状については、膿性(P)、膿粘性(MP)、粘性(M)の3段階とし、悪臭については、有(+)、無(-)の2段階とした。咳嗽については、夜間の睡眠が妨げられる程度のものを(卅)、それほどでもないものを(+)、咳嗽のないものを(-)とした。呼吸困難は、起座呼吸を要する程度のものを(卅)、それほどでもないものを(+)、呼吸困難のないものを(-)とした。胸痛およびチアノーゼは、その有無により(+)、(-)の2段階とし、胸部ラ音については、その程度により(卅)、(+), (-)の3段階とした。また体温、脈拍数、呼吸数、血圧については、各々実測値を記録することとし、注射局所痛については連日その有無と程度を、(卅)、(+), (-)の3段階に記録した。

(2) 諸検査の実施

胸部レ線撮影は、投薬前、投薬開始7日後と14日後に実施することとし、投薬開始3日後についても可能な限り実施することとした。白血球数、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. Pase)、血清クレアチニン、BUN、尿蛋白、尿沈渣は、投薬前、投薬開始7日後と14日後に検査することとし、白血球分類も可能な限り実施することとした。白血球数、赤沈、CRPについては、投薬開始3日後にも検査することとした。またマイコプラズマ抗体、寒冷凝集反応を投薬前、投薬開始14日後の2回測定することとした。投薬前の血液培養、聴力検査も原則として実施することとした。

(3) 起炎菌の検索

各施設の方法により起炎菌の検索を行ない、喀痰培養法による場合は分離菌すべてを記録することとした。各分離菌に対する KW-1062, DKB の MIC を阪大微生物病研究会にて測定した。

7. 重症度および効果判定

試験終了後、主治医により各症例について胸部レ線所見、臨床症状および検査所見を総合して重症度が判定され、さらに治療経過から総合臨床効果が判定された。重症度は、「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階に、臨床効果は「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「悪化」の5段階に分けて判定された。

8. 細菌学的効果

起炎菌が確定した場合、主治医により「消失」、「減少」、「不変」、「再発」および「菌交代」の5段階に分けて判定された。

9. 副作用

(1) 症状 副作用と考えられる症状が発現した際には、その症状と程度、発現時期、投薬継続の可否、処置および経過を詳細に記録した。

(2) 臨床検査値 臨床検査値の異常変動が認められた際には、その後の経過および異常変動の推定原因について主治医のコメントが調査表に記載された。

(3) 概括安全度 主治医により試験薬の概括安全度につき「副作用の為中止」、「副作用あるも継続」および「副作用なし」に区分して評価された。

10. 有用性

主治医が個々の症例につき効果と副作用を勘案し、投与薬剤の有用度を「有用」、「やや有用」、「無用」および「好ましくない」に区分して判定した。

11. 小委員会による判定

本試験終了後、全症例の胸部レ線フィルムおよび成績調査表を1カ所に集め、成績調査表から主治医による重

症度、総合臨床効果、有用性などの判定記載箇所をコントローラーが切り取って保管した後、小委員会(構成委員:清水喜八郎, 斎藤 篤, 小林宏行, 桜美武彦, 島田馨)にて胸部レ線フィルムの読影、重症度および臨床効果の判定を行なった。

(1) 胸部レ線フィルムの読影

患者氏名、フィルムの撮影年月日などを伏せた上、全フィルムを順序不同とし、1枚ごとに病巣の広がりや陰影の性状から、最も重い所見を「10」、正常を「0」とする11段階に分けて採点した。

全フィルムの採点終了後、各症例ごとに撮影日時の順に整理して再度読影し、読影の客観性を期した。

続発性呼吸器感染症および肺化膿症の症例では、合併症・基礎疾患により症例ごとの陰影の性質が異なること、疾患により変化が一律でないことから点数による判定は行なわず、症例ごとにフィルムを並べ、調査表記載の症状、所見の推移から効果判定を行なう際の参考とした。

(2) 重症度および臨床効果の判定

小委員会にて胸部レ線フィルムの読影後試験薬剤投与前の症状・所見から、解析対象として適当か否かの検討を行なった。

解析対象として採用した症例につき、投薬前の胸部レ線所見(点数)、臨床症状および検査所見にもとづき、重症度を「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階に分けて判定した。

臨床効果は、胸部レ線所見の改善度、体温、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、白血球数、赤沈および CRP などの改善度を主たる指標として、投薬開始7日後および14日後の全般改善度と、投薬終了時の総合臨床効果を判定した。判定区分は、主治医のそれと同じく、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「悪化」とした。

(3) 臨床症状および検査所見の改善度判定

胸部レ線所見は、上述のとおり、10~0点の11段階、体温は、40°C以上、39°C台、38°C台、37°C台、37°C未満の5段階、白血球数は、20,000以上、20,000未満~12,000、12,000未満~8,000、8,000未満の4段階、赤沈(1時間値)は、60mm以上、60mm未満~40mm、40mm未満~20mm、20mm未満の4段階、CRPは4(+)以上、3(+)-(±)、(-)の3段階、また喀痰、咳嗽、呼吸困難、胸部ラ音、チアノーゼについては、「6. 症状・所見の観察、諸検査の実施」の項に記載した区分に判定し、投薬開始3日後、5日後(胸部レ線所見、白血球数、赤沈、CRPは除く)、7日後および14日後に、投薬前の判定に比し、何段階変動したかを検討し

た。

12. Key Code の開封

全ての判定がなされ、同時に小委員会にて当初定められた対象疾患に対する両薬剤の治療効果を厳密に比較しうる解析対象の適否の検討がなされ、適合しない症例は解析から除外することとした。

さらにコントローラーにより、小委員会にて除外された症例のうち、主治医による診断結果、治療の経過からみて、本臨床試験の目的から著しく逸脱してはいないと判断される症例を解析対象として採用した。これらの症例については、主治医による総合臨床効果および有用性につき解析することとした。

全てのデータを電算機に入力し、インプット・エラーの無いことを確認の上、Key Code を開封した。

13. 試験成績の解析

背景因子ならびに各成績につき、コントローラー委員会の薬効評価システム⁷⁾に従がい、両群間の比較が、 χ^2 検定、MANN-WHITNEY のU検定、FISHER の直接確率計算法の統計的手法により行なわれた。検定は、危険率 5% をもって有意水準とし、危険率 10% での有意水準での結果も参考とした。

III. 成 績

1. 総症例および解析対象症例

本試験に際して、KW-1062 あるいは DKB が投与された症例は 136例 (KW-1062 72 例, DKB 64 例) 例であった。このうち、小委員会、コントローラーにより解析対象から除外または脱落と判定された症例は、Table 2 に示すとおり、小委員にて 31 例 (KW-1062 16 例, DKB 15 例)、コントローラーにより 15 例 (KW-1062 7 例, DKB 8 例) であった。従って、解析対象例は、小委員会判定で 105 例 (KW-1062 56 例, DKB 49 例)、コントローラー判定にて 121 例 (KW-1062 65 例, DKB 56 例) である。

皮内テストの目的で 1 アンブルだけ使用して、治療のためには投薬されなかった KW-1062 群の 1 症例を脱落とし、それ以外の除外例の内訳は、Table 3 に示したとおりである。すなわち小委員においては、対象外疾患 (急性気管支炎、肺結核、肺癌、心不全など) の 9 例、感染症状の乏しい症例が 4 例、他の抗菌性薬剤の併用例が 1 例、比較薬剤投与直前に投薬されていた抗生物質の効果によりすでに症状の改善傾向にあると判断されるか、あるいはその影響を否定しえなかった 8 例、胸部レ線所見など効果判定の指標とする検査が規定どおり行なわれず、効果判定をなし得なかった 6 例および規定どおり投薬されていない投与方法違反例 2 例の計 30 例である。

コントローラーは、他の抗菌剤の併用例、投与方法違反、対象外疾患など、著しく当初のプロトコールに違反する症例を小委員会と同様に除外し、それ以外のは解析対象に加えた。

副作用を検討しえた症例は、上記の皮内反応のためにだけ薬剤が使用された 1 例を除く 135 例 (KW-1062 71 例, DKB 64 例) であった。

2. 小委員会採用例における成績

(1) 解析対象症例の背景因子の検討

小委員会採用例 105 例の疾患別内訳は、肺炎 62 例 (KW-1062 群 29 例, DKB 群 33 例)、続発性呼吸器感染症 36 例 (KW-1062 群 23 例, DKB 群 13 例)、肺化膿症 7 例 (KW-1062 群 4 例, DKB 群 3 例) であった。

これらの症例における全症例、疾患別、1 日投薬回数別の患者の背景因子につき検討を行なった。その際各背景因子の層別は下記のようにした。

年齢については、60 才未満と 60 才以上、体重は、40 kg 未満、40~60 kg 未満、60 kg 以上に、罹病期間と投薬期間については、3 日以内、4~7 日、8~14 日、15 日以上に層別した。また基礎疾患・合併症から判断して宿主側因子を、とくに肺炎の予後、経過に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍・心不全・中枢神経障害・膠原病を有する群 (Group III) とその他の慢性気道疾患・糖尿病・肺結核・脈管系疾患などを有する群 (Group II) およびこれらの基礎疾患・合併症を持たない群 (Group I) の 3 群に分けた。

これら背景因子の検討結果は、Table 4, 5 に一括して示した。全症例でみると、重症度の項目で、DKB 群だけに重症例が 5 例存在し、両群間に有意差 ($P < 0.05$) を認めしたが、性、年齢、体重、罹病期間、合併症の有無、宿主側因子、試験薬投与前の化学療法の有無、1 日投薬回数、投薬期間、疾患群の分布には、両群間に有意差を認めなかった。さらにこれらを疾患群別でみると、肺炎群で罹病期間のやや長い患者が DKB 群に多い ($P < 0.05$) 以外、両群間に有意差を認めなかった。また 1 日投薬回数で層別した場合、試験薬投与前の化学療法無しの症例が 1 日 3 回投薬群で KW-1062 群にやや多い傾向 ($P < 0.1$) を認めた以外、両剤間に分布の偏りを認めなかった。

肺炎群の内訳については、Table 6 に示したように、両薬剤群とも細菌性肺炎が大多数を占め、MP 肺炎、PAP はごく少数例で、その分布に有意差を認めなかった。

初診時の症状について、両群間の比較を全症例および疾患群別につき検討した。その結果は Table 7, 8 にそ

Table 2 Cases distribution

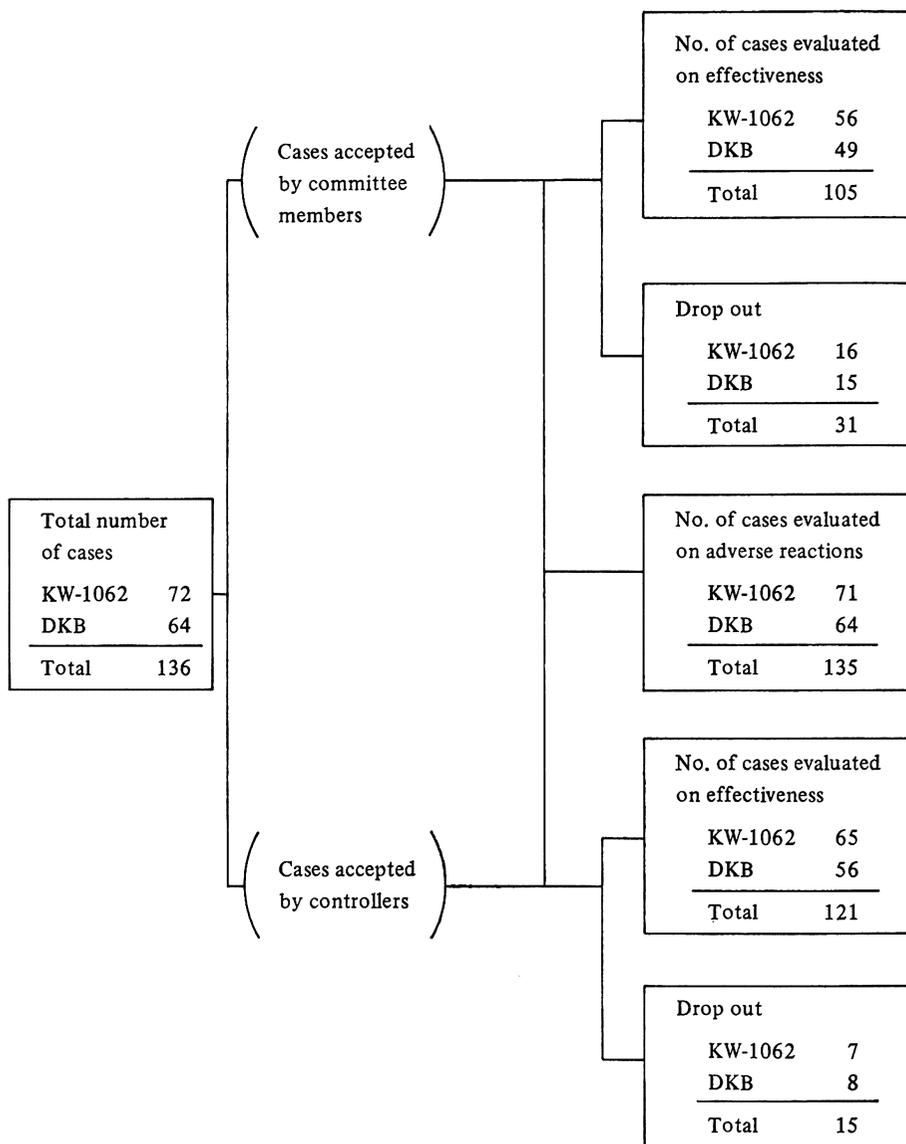


Table 3 Reasons for drop out cases

Reasons	Cases		Controllers		
	Drug	Committee members	KW-1062	DKB	
Diseases out of the object of study		5	4	3	2
Diseases deficient in clinical symptoms of RTI		1	3	0	1
Concurrent therapy with other antibiotics		0	1	0	1
Violation of dosage schedule		1	1	1	0
Cases lacking in indispensable data for evaluation		2	4	1	2
Possible carry-over effect of antibiotics administered prior to the test drug		6	2	1	2
Total		15	15	6	8
		N.S.		N.S.	

Table 4 Backgrounds of patients (1) (Cases accepted by committee members)

Characteristics		All cases			Diagnosis								
					Pneumonia			Secondary RTI			Lung abscess		
		KW-1062	DKB	Statistical test	KW-1062	DKB	Statistical test	KW-1062	DKB	Statistical test	KW-1062	DKB	Statistical test
No. of cases		56	49	—	29	33	—	23	13	—	4	3	—
Sex	Male	34	34	N.S.	18	24	N.S.	13	9	N.S.	3	1	N.S.
	Female	22	15		11	9		10	4		1	2	
Age	< 60	36	27	N.S.	21	16	+	12	8	N.S.	3	3	N.S.
	≥ 60	20	22		8	17		11	5		1	0	
Body weight (kg)	< 40	9	4	N.S.	2	2	N.S.	7	2	N.S.	0	0	*
	40 ~ < 60	31	33		19	20		11	10		1	3	
	≥ 60	13	12		6	11		4	1		3	0	
	Unknown	3	0		2	0		1	0		0	0	
Severity	Mild	20	12	*	11	9	N.S.	9	3	N.S.	0	0	N.S.
	Moderate	36	32		18	21		14	8		4	3	
	Severe	0	5		0	3		0	2		0	0	
Duration of disease (day)	< 4	19	12	N.S.	11	5	*	7	6	N.S.	1	1	N.S.
	4 ~ < 8	18	14		13	12		4	1		1	1	
	8 ~ < 15	8	13		2	11		5	2		1	0	
	≥ 15	11	10		3	5		7	4		1	1	
Complications	No	17	17	N.S.	15	16	N.S.	0	0	N.S.	2	1	N.S.
	Yes	39	32		14	17		23	13		2	2	
Host factors	Group I	23	20	N.S.	17	18	N.S.	4	1	N.S.	2	1	N.S.
	II	21	22		6	9		14	11		1	2	
	III	12	7		6	6		5	1		1	0	
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	44	37	N.S.	26	27	N.S.	15	7	N.S.	3	3	N.S.
	Yes	12	12		3	6		8	6		1	0	
Dosage schedule	b.i.d.	23	22	N.S.	12	17	N.S.	10	4	N.S.	1	1	N.S.
	t.i.d.	33	24		17	14		13	8		3	2	
	Others	0	3		0	2		0	1		0	0	
Duration of treatment (day)	< 4	0	1	N.S.	0	1	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	4 ~ < 8	7	5		4	4		3	1		0	0	
	8 ~ < 15	33	30		17	19		14	9		2	2	
	≥ 15	16	13		8	9		6	3		2	1	
Diagnosis	Pneumonia	29	33	N.S.									
	Secondary RTI	23	13										
	Lung abscess	4	3										

*: $p < 0.05$
 +: $p < 0.1$

それぞれ示したとおり、薬剤投与前の体温、喀痰、咳嗽、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRPのうち、肺化膿症群で咳嗽(+)の症例がDKB群に多い($P < 0.05$)以外、両群間に有意差を認めなかった。また肺炎群の胸部レ線所見もTable 9に示したとおり、両群間に有意差を認めなかった。

起炎菌については、調査表に記載された分離菌につき小委員会で検討の上、起炎菌を確定した。その菌種分布はTable 10に示したとおり、緑膿菌(KW-1062群5

例、DKB群2例)を含む各種細菌が分離されているが、両群間に有意差を認めなかった。これらの菌の両薬剤に対する感受性を測定し得たものは、少数例にとどまったが、その感受性分布は、両群間に偏りを認めなかった(Table 11)。

(3) 総合臨床効果

小委員会採用の105例における効果判定結果は、Table 12, Fig. 2に示したとおり、全症例については、KW-1062投与56例中著効1例、有効26例、やや有

Table 5 Backgrounds of patients (2) (Cases accepted by committee members)

Characteristics		Dosage schedule								
		b.i.d.			t.i.d.			Others		
		KW-1062	DKB	Statistical test	KW-1062	DKB	Statistical test	KW-1062	DKB	Statistical test
No. of cases		23	22	—	33	24	—	0	3	—
Sex	Male	11	14	N.S.	23	18	N.S.	0	2	—
	Female	12	8		10	6		0	1	
Age	< 60	15	10	N.S.	21	15	N.S.	0	2	—
	≥ 60	8	12		12	9		0	1	
Body weight (kg)	< 40	7	4	N.S.	2	0	N.S.	0	0	—
	40 ~ < 60	14	13		17	17		0	3	
	≥ 60	2	5		11	7		0	0	
	Unknown	0	0		3	0		0	0	
Diagnosis	Pneumonia	12	17	N.S.	17	14	N.S.	0	2	—
	Secondary RTI	10	4		13	8		0	1	
	Lung abscess	1	1		3	2		0	0	
Severity	Mild	9	6	N.S.	11	6	N.S.	0	0	—
	Moderate	14	14		22	15		0	3	
	Severe	0	2		0	3		0	0	
Duration of disease	< 4	10	7	N.S.	9	4	N.S.	0	1	—
	4 ~ < 8	8	8		10	5		0	1	
	8 ~ < 15	3	5		5	8		0	0	
	≥ 15	2	2		9	7		0	1	
Complications	No	9	8	N.S.	8	8	N.S.	0	1	—
	Yes	14	14		25	16		0	2	
Host factors	Group I	10	9	N.S.	13	10	N.S.	0	1	—
	II	9	9		12	11		0	2	
	III	4	4		8	3		0	0	
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	17	20	N.S.	27	14	+	0	3	—
	Yes	6	2		6	10		0	0	
Duration of treatment	< 4	0	1	N.S.	0	0	N.S.	0	0	—
	4 ~ < 8	3	1		4	4		0	0	
	8 ~ < 15	10	13		23	14		0	3	
	≥ 15	10	7		6	6		0	0	

+: p < 0.1

Table 6 Pneumonia

Diagnosis \ Drug	KW-1062	DKB	Statistical test
Bacterial pneumonia	27	30	N.S.
Mycoplasmal pneumonia	1	2	
PAP	1	1	
Total	29	33	

Table 7 Initial symptoms and signs (Cases accepted by committee members)

Drug	No. of cases	Body temperature				Volume of sputum				Property of sputum				Cough		Dyspnea		Rales									
		37°C				39°C				≥40°C				+ #		+ #		+ #									
		<37°C	37°C	38°C	39°C	<20	20~40	40~60	≥60	M	PM	F	+	#	+	#	+	#	+	#							
KW-1062	56	13	20	17	4	2	4	24	21	7	19	26	11	50	6	1	24	31	32	14	10	38	18	16	24	16	
DKB	49	9	23	13	4	0	2	18	18	11	20	19	10	44	5	0	20	29	26	16	7	33	16	16	15	18	
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				N.S.		N.S.		N.S.									

Drug	No. of cases	Cyanosis				WBC				ESR				CRP							
		8000~<12000				12000~<20000				≥20000				±~3+				≥4+			
		<37°C	37°C	38°C	39°C	<8000	8000~<12000	12000~<20000	≥20000	<20	20~40	40~60	≥60	Unknown	Unknown	±~3+	≥4+	Unknown	Unknown	±~3+	≥4+
KW-1062	56	49	7	21	11	1	2	9	11	4	30	2	3	22	27	4					
DKB	49	40	9	19	15	14	1	0	9	7	9	20	4	2	17	26	4				
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				N.S.							

Table 8 Initial symptoms and signs (Cases accepted by committee members)

Diagnosis	Drug	No. of cases	Body temperature						Volume of sputum				Property of sputum				Bad smell of sputum				Cough				Dyspnea				Rales							
			37°C						≥40°C				Test				M				P				Test				+				+			
			<37°C	37°C	38°C	39°C	38°C	39°C	37°C	38°C	39°C	Test	-	+	#	Test	M	PM	F	Test	-	+	#	Test	-	+	#	Test	-	+	#	Test	-	+	#	
Pneumonia	KW-1062	29	5	9	11	3	1	4	12	9	4	12	9	4	11	11	7	7	36	3	3	0	12	17	19	6	4	13	11	14	4					
	DKB	33	3	18	9	3	0	2	15	10	6	16	11	6	16	11	6	2	31	2	2	0	16	17	19	11	3	21	12	10	11					
Secondary RTI	KW-1062	23	7	9	5	1	1	0	11	9	3	7	12	4	7	2	2	21	2	2	1	9	13	9	8	6	18	5	3	8	12					
	DKB	13	5	4	3	1	0	0	3	7	3	0	4	7	2	2	12	1	1	0	4	9	5	3	5	3	11	2	3	4	9					
Lung abscess	KW-1062	4	1	2	1	0	0	0	1	3	0	1	3	0	1	3	0	3	1	3	1	0	3	1	4	0	0	2	2	2	2	2	2	2		
	DKB	3	1	1	1	0	0	0	0	1	2	0	1	2	0	1	2	2	1	2	0	3	0	3	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1		

Diagnosis	Drug	No. of cases	Cyanosis						WBC				ESR				CRP																		
			Test						8000~<12000				12000~<20000				≥20000				Test				±~3+				≥4+						
			-	+	Test	<8000	8000~<12000	12000~<20000	>20000	Un-known	Test	<20	20~40	40~60	≥60	Un-known	Test	-	±~3+	≥4+	Un-known	Test	-	±~3+	≥4+	Un-known	Test								
Pneumonia	KW-1062	29	27	2	N.S.	9	12	6	1	1	4	6	1	17	1	17	1	1	17	1	1	10	17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	DKB	33	28	5	N.S.	9	11	12	1	0	5	5	7	14	2	2	2	2	9	20	2	2	9	20	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Secondary RTI	KW-1062	23	18	5	N.S.	12	8	2	0	1	5	5	2	10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	DKB	13	9	4	N.S.	8	4	1	0	0	4	2	1	4	2	2	2	2	0	7	4	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lung abscess	KW-1062	4	4	0	N.S.	0	1	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DKB	3	3	0	N.S.	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*: p < 0.05

Table 9

Drug	No. of cases	X-ray findings (pneumonia)											Unknown
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
KW-1062	29	0	2	8	7	4	4	3	0	0	0	0	1
DKB	33	0	5	7	7	4	3	4	2	1	0	0	0
Statistical test		N.S.											

Table 10 Distribution of causative bacteria

Bacteria	Drug		Statistical test
	KW-1062	DKB	
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	2	N.S.
<i>Kl. aerogenes</i>	0	1	
<i>Kl. pneumoniae</i>	1	1	
<i>H. influenzae</i>	0	2	
<i>E. coli</i>	0	1	
<i>Staph. aureus</i>	2	2	
<i>β-streptococcus</i>	1	1	
<i>Str. pneumoniae</i>	1	0	
Mixed	1	3	
Total	11	13	

Table 11 Distribution of MIC values against causative bacteria
(Cases accepted by committee members)

Drug	Drug administered	MIC (μg/ml)									Statistical test
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	
KW-1062	KW-1062			1	1	0	4	0	0	0	N.S.
	DKB				2	0	2	1	0	1	
DKB	KW-1062	1	0	1	0	3	1	0	0	0	N.S.
	DKB	0	2	0	1	2	0	0	1	0	

(Inoculum size: 10⁶/ml)

効 11 例, 無効 18 例であり, 有効率 48.2%, DKB 投与 49 例中著効 1 例, 有効 21 例, やや有効 15 例, 無効 12 例であり, 有効率 44.9% であった。両群間に有意差は認められなかった。

疾患別に分析すると, 肺炎群においては, KW-1062 投与 29 例中著効 1 例, 有効 19 例, やや有効 2 例, 無効 7 例であり, 有効率 69.0%, DKB 投与 33 例中著効 1 例, 有効 13 例, やや有効 10 例, 無効 9 例であり, 有効率 42.4% と, KW-1062 群の有効率が有意に高い傾向 (P<0.1) が認められた。続発性呼吸器感染症例では KW-1062 群の有効率が 26.1%, DKB 群の有効率

が 38.5% と肺炎例に比し有効率が低い有意差は認められなかった。肺化膿症例は, KW-1062 群で有効 1 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であり, DKB 群では 3 例全例有効であったが, 両群間に有意差は認めなかった。

全症例につき, 重症度, 合併症の有無, 宿主側因子, 試験薬投与前の化学療法の有無, 1 日投薬回数で層別して両薬剤間の効果を比較した結果は, 全項目とも有意差を認めなかった (Table 12)。各薬剤の 1 日投薬回数別, 即ち, 投薬量別の効果を Fig. 3 に示したが, KW-1062 群の 1 日 2 回投薬群 (120 mg/日) と 1 日 3 回投薬群 (180 mg/日) の有効率は, 43.5% と 41.5% であり, やや

Table 12 Clinical effectiveness judged by committee members (1) (All cases)

Items	Drug	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)		Statistical analysis		
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent Good	Excellent Fair	U-test	χ^2 -test	
All cases	KW-1062	56	1	26	11	18	48.2	67.9	N.S.	N.S.	
	DKB	49	1	21	15	12	44.9	75.5			
Diagnosis	Pneumonia	KW-1062	29	1	19	2	7	69.0	75.9	N.S.	+ (good>) KW-1062>DKB
		DKB	33	1	13	10	9	42.4	72.7		
	Secondary RTI	KW-1062	23	0	6	7	10	26.1	56.5	N.S.	N.S.
		DKB	13	0	5	5	3	38.5	76.9		
Lung abscess	KW-1062	4	0	1	2	1	25.0	75.0	N.S.	N.S.	
	DKB	3	0	3	0	0	100.0	100.0			
Severity	Mild	KW-1062	20	0	9	4	7	45.0	65.0	N.S.	N.S.
		DKB	12	0	2	5	5	16.7	58.3		
	Moderate	KW-1062	36	1	17	7	11	50.0	69.4	N.S.	N.S.
DKB		32	1	16	9	6	53.1	81.3			
Severe	KW-1062	0	0	0	0	0	—	—	—	—	
DKB	DKB	5	0	3	1	1	60.0	80.0	—	—	
	DKB	5	0	3	1	1	60.0	80.0	—	—	
Complications	No	KW-1062	17	1	12	3	1	76.4	94.1	N.S.	N.S.
		DKB	17	1	8	4	4	52.9	76.5		
Yes	KW-1062	39	0	14	8	17	35.9	56.4	N.S.	N.S.	
	DKB	32	0	13	11	8	40.6	75.0			
Host factors	Group I	KW-1062	23	1	16	4	2	73.9	91.3	N.S.	N.S.
		DKB	20	1	10	4	5	55.0	75.0		
	II	KW-1062	21	0	8	4	9	38.1	57.1	N.S.	N.S.
DKB		22	0	7	10	5	31.8	77.3			
III	KW-1062	12	0	2	3	7	16.7	41.7	N.S.	N.S.	
DKB	7	0	4	1	2	57.1	71.4				
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	KW-1062	44	1	24	8	11	56.8	75.0	N.S.	N.S.
		DKB	37	1	17	11	8	48.6	78.4		
Yes	KW-1062	12	0	2	3	7	16.7	41.7	N.S.	N.S.	
	DKB	12	0	4	4	4	33.3	66.7			
Dosage schedule	b.i.d.	KW-1062	23	1	9	4	9	43.5	60.9	N.S.	N.S.
		DKB	22	0	10	7	5	45.5	77.3		
	t.i.d.	KW-1062	33	0	17	7	9	51.5	72.7	N.S.	N.S.
DKB		24	1	9	7	7	41.7	70.8			
Others	KW-1062	0	0	0	0	0	—	—	—	—	
DKB	DKB	3	0	2	1	0	66.7	100.0	—	—	

+: p<0.1

3回投薬群の有効率が高いが、DKB群ではむしろ1日2回投薬群(100 mg/日)の有効率が1日3回投薬群(150 mg/日)の有効率を上回り、Dose responseは認めなかった。これを肺炎例でみても同様であり、1日3回投薬例では、KW-1062群の有効率がDKB群のそれに比し有意に高く、KW-1062の効果が有意にまさっていた(Fig. 3)。

肺炎例全例については、前述のとおりKW-1062群の治療効果がまさる傾向にあったが、層別してみると、重症度別では軽症例で、宿主側因子ではGroup I、すなわち比較的患者の状態が良いと考えられる群で、KW-

1062の治療効果がDKBのそれに有意にまさる結果であった(Fig. 4)。

続発性呼吸器感染症例においては全ての項目で有意差を認めず(Table 13)、また少数例のため表示しなかったが、肺化膿症例においても、両群間に有意差は認められなかった。

(3) 全般改善度

総合臨床効果とは別に、各症例につき試験薬投与開始7日後および14日後の全般改善度を小委員会にて判定した。判定は原則として投与開始 \pm 1日後、および \pm 14 \pm 2日後のデータにもとづいて行ない、データの欠損

Fig. 2 Clinical effectiveness judged by committee members

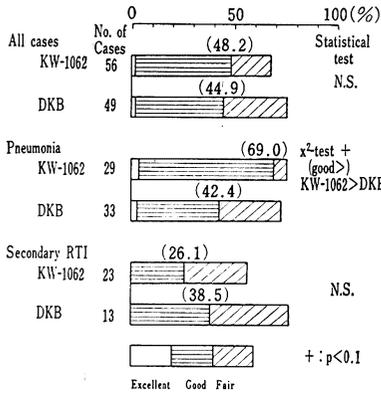
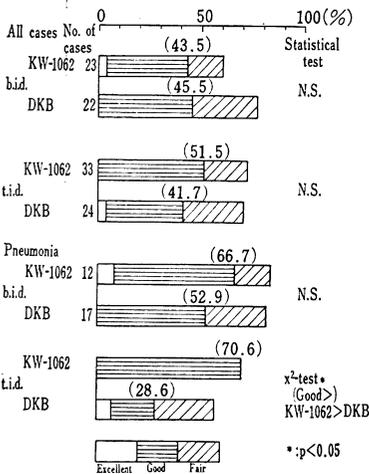


Fig. 3 Clinical effectiveness classified by dosage schedule



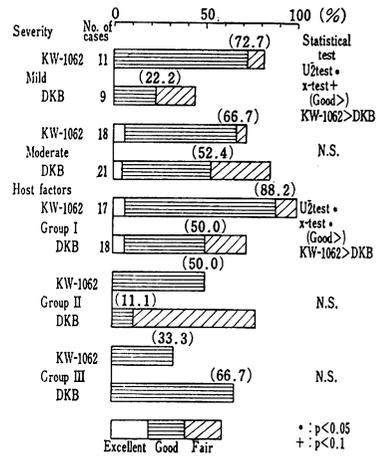
している症例は判定不能とした。ただし投薬期間が5日間までの症例でも無効または悪化のため投薬中止の症例はその結果を7日目判定として採用した。

その結果は Table 14 に示すとおりである。

7日目判定における全症例の比較では、判定しえた症例の KW-1062 群の有効率 42.3% と DKB 群の有効率 34.1% の間に有意差は認められなかった。

層別項目別にみると、肺炎例で KW-1062 群の臨床効果が DKB 群に有意にすぐれおり、宿主側因子の良好な症例 (Group I) においても同様 KW-1062 群が DKB 群に有意にすぐれていた。重症度、1日投薬回数別では両群間に有意差は認められなかった。

Fig. 4 Clinical effectiveness classified by severity and host factors in pneumonia cases



14日目判定においては、全例についてみると、KW-1062群、DKB群の有効率は各々51.4%、50.0%であり両群間に有意差を認めず、他の層別項目においても、有意差を認めなかった。

(4) 臨床症状・所見、諸検査成績の改善度

試験薬剤による治療開始3日後、5日後、7日後および14日後の臨床症状および諸検査成績について、初診時のそれと比較し検討した。改善度は重症度が1段階以上改善したものを「改善」として表示した。なお各項目の重症度判定は、11.(3)臨床症状および改善度判定の項に記載したとおりである。

全例についての改善度を Table 15 に、白血球数、赤沈値およびCRPの改善度を疾患別、宿主側因子および1日投薬回数別に層別して検討した結果を Table 16~18 に、胸部レ線所見における改善度(点数分布)を Table 19 および Fig. 6 に示した。

全例についてみると、発熱、呼吸困難の症状は両群ともに早期に改善が認められ有意差がなく、その他の症状においては、胸痛の14日後改善度でKW-1062群54.5%に比しDKB群92.6%とDKB群が優る傾向($p < 0.1$)を示した以外は、各評価時期にわたり両群間に有意差を認めなかった。赤沈値の3日後改善度においては、KW-1062群の改善率は、DKB群に比してやや優る傾向($P < 0.1$)が認められたが、白血球数、CRPの改善度には有意差を認めなかった (Table 15)。

層別して検討すると、白血球数の改善度においては、肺炎例の7日後判定では、KW-1062群の改善率73.7%

Table 13 Clinical effectiveness judged by committee members (2)

Items	Drug	Pneumonia					Statistical test		Secondary RTI					Statistical test				
		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	U	χ^2	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	U	χ^2	
Severity	Mild	KW-1062	11	0	8	1	2	72.7	*	(Good >) KW-1062 > DKB	9	0	1	3	5	11.1	N.S.	N.S.
		DKB	9	0	2	2	5	22.2			3	0	0	3	0	0.0		
	Moderate	KW-1062	18	1	11	1	5	66.7	N.S.		14	0	5	4	5	35.7	N.S.	N.S.
		DKB	21	1	10	7	3	52.4			8	0	3	2	3	37.5		
Host factors	Severe	KW-1062	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0	—	—	—
		DKB	3	0	1	1	1	33.3			2	0	2	0	0	100.0		
	Group I	KW-1062	17	1	14	2	0	88.2	*	(Good >) KW-1062 > DKB	4	0	2	1	1	50.0	N.S.	N.S.
		DKB	18	1	8	4	5	50.0			1	0	1	0	0	100.0		
Dosage schedule	II	KW-1062	6	0	3	0	3	50.0	N.S.		14	0	4	4	6	28.6	N.S.	N.S.
		DKB	9	0	1	6	2	11.1			11	0	4	4	3	36.4		
	III	KW-1062	6	0	2	0	4	33.3	N.S.		5	0	0	2	3	0.0	N.S.	N.S.
		DKB	6	0	4	0	2	66.7			1	0	0	1	0	0.0		
Others	b.i.d.	KW-1062	12	1	7	2	2	66.7	N.S.		10	0	2	2	6	20.0	N.S.	N.S.
		DKB	17	0	9	5	3	52.9			4	0	0	2	2	0.0		
	t.i.d.	KW-1062	17	0	12	0	5	70.6	*	(Good >) KW-1062 > DKB	13	0	4	5	4	30.8	N.S.	N.S.
		DKB	14	1	3	4	6	28.6			8	0	4	3	1	50.0		
	KW-1062	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0	—	—	—	
	DKB	2	0	1	1	0	50.0			1	0	1	0	0	100.0			

*: p < 0.05
+: p < 0.1

Table 14 Global improvement judged by committee members

Items	Drug	On the 7th day						Statistical test			On the 14th day						Statistical test		
		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	U-test	X ² -test	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	U-test	X ² -test
All cases	KW-1062	56	1	21	12	18	4	39.3	N.S.	N.S.	35	1	17	7	10	0	51.4	N.S.	N.S.
	DKB	49	1	13	13	14	8	28.6	N.S.	N.S.	38	1	18	13	6	0	50.0	N.S.	N.S.
Diagnosis	Pneumonia	29	1	18	2	7	1	65.5	*	**	19	1	13	2	3	0	73.7	N.S.	N.S.
	DKB	33	1	8	9	10	5	27.3	KW-1062>DKB	(Good>KW-1062>DKB)	26	1	13	8	4	0	53.8	N.S.	N.S.
Secondary RTI	KW-1062	23	0	3	8	10	2	13.0	N.S.	N.S.	12	0	3	3	6	0	25.0	N.S.	N.S.
	DKB	13	0	4	3	4	2	30.8	N.S.	N.S.	9	0	2	5	2	0	22.2	N.S.	N.S.
Lung abscess	KW-1062	4	0	0	2	1	1	0.0	N.S.	N.S.	4	0	1	2	1	0	25.0	N.S.	N.S.
	DKB	3	0	1	1	0	1	33.3	N.S.	N.S.	3	0	3	0	0	0	100.0	N.S.	N.S.
Mild	KW-1062	20	0	8	4	7	1	40.0	N.S.	N.S.	14	0	7	2	5	0	50.0	N.S.	N.S.
	DKB	12	0	1	4	5	2	8.3	N.S.	N.S.	10	0	2	4	4	0	20.0	N.S.	N.S.
Moderate	KW-1062	36	1	13	8	11	3	38.9	N.S.	N.S.	21	1	10	5	5	0	52.4	N.S.	N.S.
	DKB	32	1	10	9	8	4	34.4	N.S.	N.S.	25	1	14	8	2	0	60.0	N.S.	N.S.
Severe	KW-1062	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
	DKB	5	0	2	0	1	2	40.0	—	—	3	0	2	1	0	0	66.7	—	—
Group I	KW-1062	23	1	15	5	2	0	69.6	*	**	17	1	10	4	2	0	64.7	N.S.	N.S.
	DKB	20	1	4	5	6	4	25.0	KW-1062>DKB	(Fair>KW-1062>DKB)	15	1	10	2	2	0	73.3	N.S.	N.S.
Host factors	KW-1062	21	0	4	4	9	4	19.0	N.S.	N.S.	10	0	6	1	3	0	60.0	N.S.	N.S.
	DKB	22	0	6	7	6	3	27.3	N.S.	N.S.	16	0	4	10	2	0	25.0	N.S.	N.S.
III	KW-1062	12	0	2	3	7	0	16.7	N.S.	N.S.	8	0	1	2	5	0	12.5	N.S.	N.S.
	DKB	7	0	3	1	2	1	42.9	N.S.	N.S.	7	0	4	1	2	0	57.1	N.S.	N.S.
b.i.d.	KW-1062	23	1	9	4	9	0	43.5	N.S.	N.S.	15	1	5	2	7	0	40.0	N.S.	N.S.
	DKB	22	0	4	5	6	7	18.2	N.S.	N.S.	19	0	10	6	3	0	52.6	N.S.	N.S.
t.i.d.	KW-1062	33	0	12	8	9	4	36.4	N.S.	N.S.	20	0	12	5	3	0	60.0	N.S.	N.S.
	DKB	24	1	7	7	8	1	33.3	N.S.	N.S.	17	1	7	6	3	0	47.1	N.S.	N.S.
Others	KW-1062	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
	DKB	3	0	2	1	0	0	66.7	—	—	2	0	1	1	0	0	50.0	—	—

**: p<0.01

*: p<0.05

Fig. 5 Global improvement-on the 7 th day

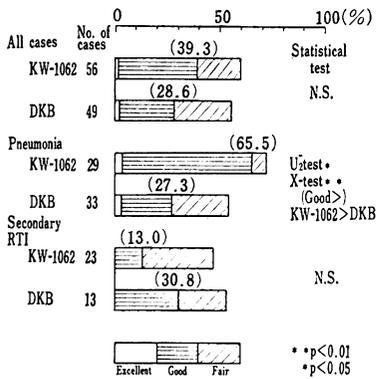


Fig. 6 X-ray findings

Drug	Initial score	7 days later										Total	14 days later										Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
KW-1062	0																						2
	1	1										1											1
	2	2	5	1								4	1	1									6
	3	3	3	3					1			7	3	1									3
	4				2	1						4											2
	5	1	1	1	1							4	1	1									3
	6											3											2
	7						1					2		2									2
	8											2											2
	9											1											1
	10											2											2
Total		4	10	6	3	1	2				26	6	2	4	4					1			17
DKB	0																					3	
	1	1	4	1							5	2	1	1	2							5	
	2	2	1	1	1						6	2	1	2	2							6	
	3	2	1	1	1	2	1				7	2	2	2	2							3	
	4				1	1					3											3	
	5										2			1	1							2	
	6										2											2	
	7					1	1				2			1	2	1						4	
	8						1				2		1									1	
	9										1											1	
	10										2											2	
Total		3	6	6	5	3	1	1			28	5	4	4	10	2							25
Statistical test		U-test • KW-1062 > DKB											N.S.										
		Improved cases (%)											x ² -test • •										
		* p < 0.05											• • p < 0.01										

は、DKB 群の 53.8% に比し有意に優る ($P < 0.05$) 結果であった。宿主条件別にみると、宿主側因子の良い例 (Group I) で KW-1062 群の改善率は DKB 群に有意に優り、逆に宿主側因子の悪い例 (Group III) では、DKB 群の改善率が優る傾向 ($P < 0.1$) にあたった (Table 16)。赤沈値の改善度では、上述のとおり全例で検討した場合 3 日後の改善率が KW-1062 群で優る傾向にあったが、3 日後判定で宿主側因子の良い例 (Group I) で KW-1062 群の改善度が優る傾向 ($P < 0.1$) が認められ、1 日投薬回数 2 回例で 3 日後、14 日後判定で、同様に KW-1062 群の改善度がやや優る傾向 ($P < 0.1$) が認められた。逆に宿主側因子の Group II の例では、DKB 群の改善度がやや優る傾向 ($P < 0.1$) が認められた (Table 17)。次に CRP の改善度では、全例では有意差を認めないが、肺炎例および宿主側因子 Group I の 7 日後判定で KW-1062 群が DKB 群にまさり ($P < 0.05$)、逆に宿主側因子 Group III で DKB 群が 7 日後および 14 日後判定でまさっている ($P < 0.05 \sim P < 0.1$) 結果であった (Table 18)。

肺炎例について、胸部 X 線所見の各評価時期における重症度の分布には偏りを認めなかった (Table 19)。初診時との比較による改善度および改善率をみると、投薬開始 7 日後において KW-1062 群が DKB 群に比し、有意に優れていたが、他の評価時期では差を認めなかった (Table 19, Fig. 6)。

(5) 起炎菌の消失度

起炎菌が確定され、その消長を追跡しえた症例での細菌学的効果は、Table 20 に示したとおり、少数例にとどまったが、両群間に有意差を認めなかった。緑膿菌が検出された症例では、14 日後判定で KW-1062 群 4 例中 3 例の消失を認め、DKB 群 2 例では消失を認めな

ったが、有意差は認めなかった。

(6) 主治医判定

小委員会採用例での主治医判定による総合臨床効果の成績を Table 21 に示した。

全例の成績では、KW-1062 投与 56 例中著効 14 例、有効 22 例、やや有効 8 例、無効・悪化 11 例、判定不能 1 例で、有効率 64.3%、DKB 投与 49 例中著効 6 例、有効 28 例、やや有効 9 例、無効・悪化 6 例で、有効率 69.4% であり、両群間に有意差を認めなかった。

疾患、重症度、宿主側条件、1 日投薬回数で層別して検討した成績についても、いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

3. コントローラー採用例における成績

(1) 解析対象症例の背景因子の検討

コントロール採用の 121 例 (KW-1062 群 65 例、DKB 群 56 例) について、性、年齢、疾患、重症度、罹病期間、合併症の有無、宿主側因子、前投薬抗生物質の有無、1 日投薬回数および投薬期間を検討したが、Table 22 に示したとおり、いずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。

肺炎例の内訳については、Table 23 に示したように、MP 肺炎、PAP とも両群に各々 1 例だけであり、細菌性肺炎が大多数を占め、両群間に有意差を認めなかった。

初診時の症状・所見については、Table 24 に示したとおり、全項目について両群間に偏りを認めなかった。

(2) 総合臨床効果

コントロール採用症例の主治医判定による総合臨床効果の検討成績を Table 25 に示した。

全例における成績は、KW-1062 投与 65 例中著効 14 例、有効 30 例、やや有効 9 例、無効・悪化 13 例、判

Table 15 Improvement in symptoms and laboratory findings (All cases)

Items	Drug	3 days later					5 days later					7 days later					14 days later				
		No. of cases	Improvement	Aggravation	Improvement %	Statistical test	No. of cases	Improvement	Aggravation	Improvement %	Statistical test	No. of cases	Improvement	Aggravation	Improvement %	Statistical test	No. of cases	Improvement	Aggravation	Improvement %	Statistical test
Body temperature	KW-1062 DKB	48	30	4	62.5	N.S.	48	36	4	75.0	N.S.	48	35	5	72.9	N.S.	29	22	4	75.9	N.S.
		44	27	2	61.4		44	32	5	72.7		44	33	2	75.0		33	27	0	81.0	
Volume of sputum	KW-1062 DKB	54	24	5	44.4	N.S.	54	32	4	59.3	N.S.	54	36	4	66.7	N.S.	35	23	2	65.7	N.S.
		48	21	0	43.8		48	29	0	60.4		48	30	3	62.5		38	31	0	81.6	
Property of sputum	KW-1062 DKB	37	16	1	43.2	N.S.	37	19	1	51.4	N.S.	37	25	1	67.6	N.S.	27	22	0	81.5	N.S.
		29	12	0	41.4		29	16	0	55.2		29	19	0	65.5		25	16	0	64.0	
Odour of sputum	KW-1062 DKB	6	2	0	33.3	N.S.	6	2	0	16.7	N.S.	6	3	0	50.0	N.S.	3	2	0	66.7	N.S.
		5	0	0	0		5	1	0	20.0		5	3	0	60.0		5	4	0	80.0	
Cough	KW-1062 DKB	55	26	2	47.3	N.S.	55	33	3	60.0	N.S.	55	33	3	60.0	N.S.	36	27	0	75.0	N.S.
		49	23	1	46.9		49	29	1	59.2		49	32	3	65.3		38	31	0	81.6	
Dyspnea	KW-1062 DKB	24	14	0	58.3	N.S.	24	17	1	70.8	N.S.	24	18	1	75.0	N.S.	13	12	0	92.3	N.S.
		23	14	0	60.9		23	18	0	78.3		23	18	0	78.3		17	15	0	88.2	
Chest pain	KW-1062 DKB	20	9	0	45.0	N.S.	20	10	1	50.0	N.S.	20	12	0	60.0	N.S.	11	6	1	54.5	N.S.
		17	7	0	41.2		17	12	0	70.6		17	12	1	70.6		14	13	0	92.6	KW-1062 < DKB
Râles	KW-1062 DKB	40	17	2	42.5	N.S.	40	23	1	57.5	N.S.	40	25	0	62.5	N.S.	25	18	0	72.0	N.S.
		34	20	2	58.8		34	25	2	73.5		34	27	1	79.4		26	24	1	92.3	
Cyanosis	KW-1062 DKB	9	3	2	33.3	N.S.	9	4	2	44.4	N.S.	9	4	2	44.4	N.S.	5	3	0	60.0	N.S.
		11	6	0	54.5		11	7	0	63.6		11	8	0	72.7		7	5	1	71.4	
WBC	KW-1062 DKB	34	13	2	38.2	N.S.	34	19	3	55.9	N.S.	34	19	3	55.9	N.S.	25	14	2	56.0	N.S.
		34	13	4	38.2		34	19	6	55.9		34	19	6	55.9		25	19	2	76.0	
ESR	KW-1062 DKB	45	9	6	20.0	KW-1062 > DKB	45	17	5	37.8	N.S.	45	17	5	37.8	N.S.	31	19	2	61.3	N.S.
		39	2	7	5.1		39	13	5	33.3		39	13	5	33.3		31	14	5	45.2	
CRP	KW-1062 DKB	49	8	2	16.3	N.S.	49	25	2	51.0	N.S.	49	25	2	51.0	N.S.	32	20	0	62.5	N.S.
		42	8	0	19.0		42	19	0	45.2		42	19	0	45.2		32	21	0	65.6	

+: p < 0.1

Table 16 Degree of improvement in WBC (All cases)

Items	Drug	3 days later			7 days later			14 days later											
		No. of cases	Degree of improvement			Statistical test	No. of cases	Degree of improvement			Statistical test	No. of cases	Degree of improvement			Statistical test			
			-4	-3	-2			-1	0	+1			+2	+3	+4		-4	-3	-2
Diagnosis	Pneumonia	19	1	9	8	1	N.S.	19	2	12	3	2	U-test KW-1062> DKB	13	3	7	2	1	N.S.
	DKB	26	1	9	13	3	N.S.	26	3	11	6	5	1	20	4	12	4		N.S.
Host factors	Secondary RTI	11	2	8	1		N.S.	11	5	5	1		N.S.	8	1	3	3	1	N.S.
	DKB	7	2	4	1		N.S.	7	4	1	3	1		4	2	1	1		N.S.
Host factors	Group I	17	1	10	6		U-test KW-1062> DKB	17	2	11	4		N.S.	12	3	6	3		N.S.
	DKB	14	1	4	8	1	N.S.	14	3	6	4	1	N.S.	10	4	4	2		N.S.
Host factors	II	13	2	9	2		N.S.	13	4	7	2		N.S.	9	1	2	4	2	N.S.
	DKB	16	6	7	3		N.S.	16	1	8	4	3		11	1	7	1	1	N.S.
Host factors	III	4	4				U-test KW-1062< DKB	4	2	1	1		N.S.	4	2	2			N.S.
	DKB	4	2	2			N.S.	4	1	1	2		N.S.	4	3	1			N.S.
Dosage schedule	b.i.d.	13	7	6			N.S.	13	8	4	1		N.S.	10	2	3	5		N.S.
	DKB	15	4	8	3		N.S.	15	1	4	6	3	1	13	1	8	3	1	N.S.
Dosage schedule	t.i.d.	21	1	5	13	2	N.S.	21	2	9	8	2	N.S.	15	2	7	4	2	N.S.
	DKB	16	1	7	7	1	N.S.	16	3	9	3	1	N.S.	10	3	6	1		N.S.

*: p < 0.05
+: p < 0.1

Table 17 Degree of improvement in ESR (All cases)

Items	Drug	3 days later			7 days later			14 days later												
		No. of cases	Degree of improvement			Statistical test	No. of cases	Degree of improvement			Statistical test	No. of cases	Degree of improvement			Statistical test				
			-4	-3	-2			-1	0	+1			+2	+3	+4		-4	-3	-2	-1
Diagnosis	Pneumonia	24	1	3	16	4	N.S.	24	2	3	6	11	2	N.S.	16	1	2	8	5	N.S.
	DKB	27	2	21	1	1	2	N.S.	27	1	6	16	2	2	N.S.	22	5	4	9	3
Host factors	Secondary RTI	17	4	11	1	1		17	5	9	1	2		N.S.	11	1	5	3	1	N.S.
	DKB	9	6	3				9	3	5	1			N.S.	6	2	2	3	1	N.S.
Host factors	Group I	21	1	6	13	1	X ² -test KW-1062> DKB	21	2	1	10	8		N.S.	16	1	3	7	5	N.S.
	DKB	17	1	15	1		N.S.	17	1	5	9	1	1	N.S.	13	4	4	4	1	N.S.
Host factors	II	15	1	10	3	1	N.S.	15	2	8	3	2		N.S.	8	5	2	1		N.S.
	DKB	16	12	3	1		N.S.	16	5	10	1			N.S.	12	2	1	6	2	1
Host factors	III	9	1	7	1		N.S.	9	2	7				N.S.	7	3	3	1		N.S.
	DKB	6	1	3	1	1	N.S.	6	2	2	1	1		N.S.	6	2	1	2	1	N.S.
Dosage schedule	b.i.d.	19	1	4	12	1	X ² -test KW-1062> DKB	19	2	2	5	8	2	N.S.	14	1	2	7	3	1
	DKB	17	15	1	1		N.S.	17	1	4	10	2		N.S.	15	3	2	9	1	X ² -test KW-1062> DKB
Dosage schedule	t.i.d.	26	4	18	4		N.S.	26	1	7	15	3		N.S.	17	1	8	7	1	N.S.
	DKB	19	2	13	2	1	N.S.	19	8	8	1	2		N.S.	14	5	3	2	3	1

*: p < 0.05
+: p < 0.1

Table 18 Degree of improvement in GRP (All cases)

Items	Drug	3 days later			7 days later			14 days later			Statistical test						
		No. of cases	Degree of improvement			No. of cases	Degree of improvement			No. of cases		Degree of improvement					
			-3	-2	-1		0	+1	+2			+3	-3	-2	-1	0	+1
Diagnosis	Pneumonia	26	4	2	1	1	26	4	11	10	1	U-test*	17	6	7	4	N.S.
	DKB	28	4	4	24		28	11	17			KW-1062 > DKB	22	5	10	7	N.S.
Group I	KW-1062	20	3	16	1		20	2	7	10	1	U-test	12	1	5	6	N.S.
	DKB	11	3	8			11	6	5			N.S.	7	3	4		N.S.
Group II	KW-1062	22	6	15	1		22	4	12	5	1	U-test	16	7	7	2	N.S.
	DKB	17	1	4	12		17	1	6	10		U-test + X ² -test + KW-1062 > DKB	12	5	5	2	N.S.
Host factors	KW-1062	19	2	16	1		19	2	6	10	1	N.S.	10	5	5		N.S.
	DKB	19	3	16			19	1	6	12		N.S.	14	1	5	8	N.S.
Group III	KW-1062	8		8			8	1	7			U-test	6	1	5		U-test + X ² -test + KW-1062 < DKB
	DKB	6		6			6	5	1			U-test + X ² -test + KW-1062 < DKB	6	1	4	1	N.S.
b.i.d.	KW-1062	21	4	17			21	3	12	6		N.S.	15	5	5	5	N.S.
	DKB	18	3	15			18	1	7	10		N.S.	16	4	7	5	N.S.
t.i.d.	KW-1062	28	4	22	2		28	3	7	16	2	N.S.	17	2	8	7	N.S.
	DKB	21	1	4	16		21	1	7	13		N.S.	14	2	6	6	N.S.

*: p < 0.05

+: p < 0.1

Table 19 Improvement in X-ray findings (Pneumonia)

Drug Degree	KW-1062										Total	DKB										Statistical test			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	0	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	Total
Pre	0	2	8	7	4	4	3	0	0	0	0	28	0	5	7	7	4	3	4	2	1	0	0	33	N.S.
3 days later	0	4	4	2	1	1	1	0	0	0	0	13	1	3	2	2	2	2	1	2	0	1	0	16	N.S.
7 days later	4	10	6	3	1	0	2	0	0	0	0	26	3	6	6	5	3	0	3	1	0	1	0	28	N.S.
14 days later	6	2	4	4	0	0	0	1	0	0	0	17	5	4	4	10	2	0	0	0	0	0	0	25	N.S.

Table 20 Bacteriological response (Only the cases in which causative bacteria were isolated and followed up)

		7th day									
		KW-1062					DKB				
		No. of cases	Eradicated	De-creased	Un-changed	Un-known	No. of cases	Eradicated	De-creased	Un-changed	Un-known
Effect		12	6	0	2	4	14	4	1	3	6
Effect (%)	Eradicated	50					28.6				
	Eradicated & Decreased	50					35.7				
Statistical test		N.S.									
		14th day									
		KW-1062					DKB				
		No. of cases	Eradicated	De-creased	Un-changed	Un-known	No. of cases	Eradicated	De-creased	Un-changed	Un-known
Effect		11	7	0	2	2	14	8	0	5	1
Effect (%)	Eradicated	63.6					57.1				
	Eradicated & Decreased	63.6					57.1				
Statistical test		N.S.									

定不能1例であり、有効率 64.5%、DKB 投与 56 例中著効 6 例、有効 30 例、やや有効 11 例、無効・悪化 7 例、判定不能 2 例であり、有効率 64.3% と、両群ほぼ等しい有効率であった。著効率は KW-1062 群 25.0%、DKB 群 10.7% と KW-1062 群でやや高いが、有意差は認められなかった。

疾患別に分析すると、肺炎および肺化膿症例では両群間に有意差はなく、続発性呼吸器感染症例で KW-1062 群の有効率が 72.2% と、DKB 群の 36.4% に比し有意に高い傾向 ($P < 0.1$) を認めた。

重症度、宿主側因子、1 日投薬回数で層別した両群の効果には、有意差は認められなかった。

4. 副作用

小委員会、コントローラーにより脱落と判定された 1

例を除く 135 例 (KW-1062 群 71 例、DKB 群 64 例) について副作用出現の有無を検討した。

何らかの自・他覚的症候を呈した症例は、Table 26 に示したとおり KW-1062 群 4 例、DKB 群 3 例であった。このうち KW-1062 群の軽度のめまい 1 例を除き、全例が副作用のために投薬が中止された。なお KW-1062 群の発熱のうち 1 例は、既往にアミノ配糖体系抗生物質にアレルギーがあり、他剤投与によっても発熱のエピソードを持つ症例であった。

注射局所痛については、投薬期間中 (+) であったもの、あるいは投薬期間の 1/2 を (++) がこえないものを「軽度」、投薬期間の 1/2 以上 (++) が認められたものを「中等度」、注射局所痛のため投薬が中止されたものを「高度」とする判定基準を設定して判定した。その

Table 21 Clinical effectiveness judged by doctors in charge
(All cases accepted by committee members)

Items	Drug	No. of cases	Evaluation						Efficacy rate (%)		Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Unknown	Excellent/Good	Fair	U-test	χ^2 -test
All cases	KW-1062 DKB	56	14	22	8	9	2	1	64.3	78.6	N.S.	N.S.
		49	6	28	9	4	2	0	69.4	87.8		
Diagnosis	Pneumonia	29	9	11	4	3	1	1	69.0	82.8	N.S.	N.S.
		33	4	21	3	2	0	0	75.8	84.8		
Diagnosis	Secondary RTI	23	5	9	4	4	1	0	60.9	78.3	N.S.	N.S.
		13	1	5	6	1	0	0	46.2	92.3		
Diagnosis	Lung abscess	4	0	2	0	2	0	0	50.0	50.0	N.S.	N.S.
		3	1	2	0	0	0	0	100.0	100.0		
Severity	KW-1062 DKB	20	3	11	5	1	0	0	70.0	90.0	N.S.	N.S.
		12	2	4	4	1	1	0	50.0	83.3		
Severity	KW-1062 DKB	36	11	11	3	8	2	1	61.1	69.4	N.S.	N.S.
		32	4	21	3	3	1	0	78.1	87.5		
Severity	KW-1062 DKB	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
		5	0	3	2	0	0	0	60.0	100.0		
Group I	KW-1062 DKB	23	8	11	2	1	1	0	82.6	91.3	N.S.	N.S.
		20	2	14	2	1	1	0	80.0	90.0		
Host factors	KW-1062 DKB	21	4	8	4	5	0	0	57.1	76.2	N.S.	N.S.
		22	2	12	5	2	1	0	63.6	86.4		
Host factors	KW-1062 DKB	12	2	3	2	3	1	1	41.7	58.3	N.S.	N.S.
		7	2	2	2	1	0	0	57.1	85.7		
b.i.d.	KW-1062 DKB	23	5	7	5	6	0	0	52.2	73.9	N.S.	N.S.
		22	1	14	2	4	1	0	68.2	77.3		
Dosage schedule	KW-1062 DKB	33	9	15	3	3	2	1	72.7	81.8	N.S.	N.S.
		24	4	12	7	0	1	0	66.7	95.8		
Others	KW-1062 DKB	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
		3	1	2	0	0	0	0	100.0	100.0		

結果は Table 27 に示した。KW-1062 群で 12 例、DKB 群で 9 例が注射部位の疼痛ありと判定されたが、投薬中止に至った例は認められなかった。

臨床検査値の異常変動については、個々の症例につき検討し、基礎疾患・合併症などによる異常変動と強く推定されるものを除外した委員会採用例と、主治医により異常値の原因が試験薬あるいは不明として指摘された主

治医採用例とに分けて検討した。その結果は Table 28 に示したとおり、肝機能検査値の異常例が最も多く、次いで腎機能検査値の異常が多く認められた。委員会採用例では、KW-1062 群 5 例のうち 4 例がトランスアミナーゼ上昇例であり、DKB 群 11 例のうち 7 例がトランスアミナーゼ上昇例であった。DKB 群に 1 例認められた好酸球増多は、発疹をみた症例であった。各検査値別

Table 22 Backgrounds of patients (All cases accepted by controllers)

Characteristics		KW-1062	DKB	Statistical test
All cases		65	56	—
Sex	Male	37	38	N.S.
	Female	28	18	
Age	< 60	40	30	N.S.
	≥ 60	25	26	
Body weight (kg)	< 40	11	7	N.S.
	40 ~ < 60	37	34	
	≥ 60	14	13	
	Unknown	3	2	
Diagnosis	Pneumonia	43	42	N.S.
	Secondary RTI	18	11	
	Lung abscess	4	3	
Severity	Mild	16	13	N.S.
	Moderate	40	37	
	Severe	9	6	
Duration of disease (day)	< 4	21	17	N.S.
	4 ~ < 8	20	14	
	8 ~ < 15	12	13	
	≥ 15	12	12	
Complications	No	21	18	N.S.
	Yes	43	38	
	Unknown	1	0	
Host factors	Group I	28	22	N.S.
	II	24	25	
	III	12	9	
	Unknown	1	0	
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	47	39	N.S.
	Yes	18	17	
Dosage schedule	b.i.d.	28	24	N.S.
	t.i.d.	36	29	
	Others	1	3	
Duration of treatment (day)	< 4	0	2	N.S.
	4 ~ < 8	8	6	
	8 ~ < 15	39	33	
	≥ 15	18	15	

Table 23 Pneumonia

Drug	KW-1062	DKB	Statistical test
	Bacterial pneumonia	41	
Mycoplasmal pneumonia	1	1	N.S.
PAP	1	1	

Table 24 Initial symptoms and signs

Drug	No. of cases	Body temperature				Volume of sputum			Property of sputum		Odour of sputum		Cough		Dyspnea		Chest pain		Râles							
		≤36°C	37°C	38°C	39°C	≥40°C	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+						
KW-1062	71	19	24	18	8	2	5	34	24	8	29	31	11	65	6	3	32	36	42	19	10	51	20	22	31	18
DKB	64	12	28	17	6	1	6	23	22	13	27	26	11	58	6	1	27	36	33	8	44	20	23	19	22	
Statistical test		N.S.																								
Drug	No. of cases	Cyanosis		WBC			ESR			CRP																
		-	+	<8000	8000~<12000	12000~<20000	≥20000	Unknown	<20	20~<40	40~<60	≥60	Unknown	-	±~3+	≥4+										
KW-1062	71	63	8	29	24	15	1	2	10	14	8	37	2	4	30	31	6									
DKB	64	53	11	23	21	17	1	2	12	10	11	26	5	2	22	34	6									
Statistical test		N.S.																								

にみると、主治医採用例で GOT の上昇例が DKB 群に有意に多い結果であったが、トランスアミナーゼ・アルカリフォスファターゼ上昇例は、KW-1062 群 3 例、DKB 群 7 例で、DKB 群に多いが有意の差は認めなかった。その他の検査値では両群間に有意差を認めなかった。

5. 概括安全度および有用度

副作用検討症例 135 例における概括安全度の判定結果を Table 29 に示した。「副作用の為投薬中止」と判定された症例は、KW-1062 群で 4 例、DKB 群で 3 例、「副作用あるも投薬継続」と判定された症例は、KW-1062 群で 2 例、DKB 群で 1 例であり、両群間に有意差を認めていない。「副作用なし」の症例は、KW-1062 群 71 例中 65 例 (91.5%)、DKB 群 64 例中 59 例 (92.2%) であり、両薬剤とも比較的安全性が高いと考えられた。

主治医による効果判定に採用した 121 例につき、各主治医が治療効果と安全性の両面から判定した有用度は、Table 30 に示したとおりである。KW-1062 投与 65 例中「有用」と判定された症例が 33 例 50.8%、「やや有用」まで含めると 53 例、81.5%、DKB 投与 56 例中「有用」と判定された症例が 36 例 64.3%、「やや有用」まで含めると 80.4% であり、両群間に有意差を認めなかった。

IV. 総括および考按

全国施設において、呼吸器感染症を対象疾患として二重盲検法の手法を用い KW-1062 と DKB の治療効果ならびに安全性の比較検討を行なった。

近年、二重盲検法あるいは well controlled study による抗生物質の薬効比較試験成績が数多く報告されているが、その多くは β-ラクタム系抗生物質に関する成績である。最近もグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを持つ β-ラクタム抗生物質の成績がいくつか報告されているが⁹⁻¹³⁾、広域抗菌スペクトルを有するアミノ配糖体系抗生物質の報告は見当たらない。

今回、われわれは GM, DKB などと同じく緑膿菌を含めて広い抗菌スペクトルを持つ KW-1062 の評価に当り、対象疾患としては細菌性肺炎とともに、一般にグラム陰性桿菌が起炎菌として関与する頻度が高く、難治例が多いと考えられる続発性呼吸器感染症、肺化膿症を設定した。比較試験の対照薬としては、化学構造・薬理作用が類似し、呼吸器感染症に適応を有する DKB を選択した。投与量については、1 日用量として KW-1062 は 120 mg (分 2) あるいは 180 mg (分 3)、DKB は 100 mg (分 2) あるいは 150 mg (分 3) と各々 2 用量設定し、重症例・難治例には高用量を筋注することとした。

本試験の実施に当っては、客観的評価を期すために、

Table 25 Clinical effectiveness judged by doctors in charge

Items	Drug	No. of cases	Evaluation						Efficacy rate (%)		Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravation	Unknown	Excellent Good	Fair	U-test	χ^2 -test
All cases	KW-1062 DKB	65	14	28	9	11	2	1	64.5	78.5	N.S.	N.S.
		56	6	30	11	5	2	2	64.3	83.9	N.S.	N.S.
Diagnosis	KW-1062 DKB	43	11	16	5	8	2	1	62.8	74.4	N.S.	N.S.
		42	5	24	5	4	2	2	69.0	81.0	N.S.	N.S.
		18	3	10	3	2	0	0	72.2	88.9	+	N.S.
Severity	KW-1062 DKB	11	0	4	6	1	0	0	36.4	90.9	+	N.S.
		4	0	2	1	1	0	0	50.0	75.0	N.S.	N.S.
		3	1	2	0	0	0	0	100.0	100.0	N.S.	N.S.
Host factors	KW-1062 DKB	16	3	6	4	1	2	0	56.3	81.3	N.S.	N.S.
		13	0	11	2	0	0	0	84.6	100.0	N.S.	N.S.
		40	8	20	4	8	0	0	70.0	80.0	N.S.	N.S.
Dosage schedule	KW-1062 DKB	37	6	16	8	4	2	1	59.5	81.1	N.S.	N.S.
		9	3	2	1	2	0	1	55.6	66.7	N.S.	N.S.
		6	0	3	1	1	0	1	50.0	66.7	N.S.	N.S.
Others	KW-1062 DKB	28	8	15	2	2	1	0	82.1	89.3	N.S.	N.S.
		22	2	15	3	1	1	0	77.3	90.9	N.S.	N.S.
		24	4	10	5	5	0	0	58.3	79.2	N.S.	N.S.
b.i.d.	KW-1062 DKB	25	2	12	6	3	1	1	56.0	80.0	N.S.	N.S.
		12	2	3	2	3	1	1	41.7	58.3	N.S.	N.S.
		9	2	3	2	1	0	1	55.6	77.8	N.S.	N.S.
t.i.d.	KW-1062 DKB	28	5	9	6	8	0	0	50.0	71.4	N.S.	N.S.
		24	1	14	2	5	1	1	62.5	70.8	N.S.	N.S.
		36	9	18	3	3	2	1	75.0	83.3	N.S.	N.S.
Others	KW-1062 DKB	29	4	14	9	0	1	1	62.1	93.1	N.S.	N.S.
		1	0	1	0	0	0	0	100.0	100.0	N.S.	N.S.
		3	1	2	0	0	0	0	100.0	100.0	N.S.	N.S.

+: p < 0.1

対象は入院患者だけとし、試験薬の効果あるいは感染症状に影響を及ぼすと考えられる薬剤は原則として併用しないこととし、効果判定は、主治医判定の他に、多施設の症例について効果判定を同一基準で行なう目的から小委員会を設定し、主治医判定結果をblindにした上で小委員会の合議により行なった。

本比較試験で KW-1062 あるいは DKB が投薬された症例は 136 例であるが、皮内テストにだけ使用された 1 例、およびあらかじめ設定した除外条件に該当する 30 例、計 31 例が小委員会にて効果解析対象例から除外された。またコントローラーによる検討では、上記の皮内テストにだけ使用された 1 例のほか、他の抗生物質併

Table 26 Adverse reactions

Drug	Symptoms	Degree of symptoms	Therapy with test drug	Frequency of cases with adverse reactions
KW-1062	Fever	Severe	Discontinued	4/71 (5.6%)
	Fever Dizziness	Moderate Moderate	Discontinued	
	Dizziness	Mild	Continued	
	Headache	Moderate	Discontinued	
DKB	Rash	Moderate	Discontinued	3/64 (4.7%)
	Fever	Severe	Discontinued	
	Dizziness and Wooziness	Moderate	Discontinued	

Table 27 Pain on injection site

Drug	No. of cases	No. of cases with pain	Degree of pain			Statistical test
			Mild	Moderate	Severe	
KW-1062	71	12 (16.9%)	11	1	0	N.S.
DKB	64	9 (14.1%)	9	0	0	

Table 28 Abnormal laboratory findings

Abnormalities		Cases accepted by committee members					Cases accepted by doctors in charge				
		KW-1062		DKB		Statistical test	KW-1062		DKB		Statistical test
		No. of measured cases	Cases with abnormal findings	No. of measured cases	Cases with abnormal findings		No. of measured cases	Cases with abnormal findings	No. of measured cases	Cases with abnormal findings	
Blood	Elevation of eosinophil	58	0	51	1 (2.0)	N.S.	58	0	51	1 (2.0)	N.S.
Liver function	Elevation of GPT	66	3 (4.5)	60	7 (11.7)	N.S.	66	1 (1.5)	60	6 (10.0)	χ^2 * -test
	Elevation of GPT	66	4 (6.1)	60	4 (6.7)	N.S.	66	3 (4.5)	60	4 (6.7)	N.S.
	Elevation of Alk. P-ase	60	1 (1.7)	59	1 (1.7)	N.S.	60	1 (1.7)	59	2 (3.4)	N.S.
Renal function	Elevation of BUN	64	1 (1.6)	57	2 (3.5)	N.S.	64	2 (3.1)	57	2 (3.5)	N.S.
	Elevation of serum creatinine	60	1 (1.7)	55	0	N.S.	60	2 (3.3)	55	0	N.S.
	Proteinuria	63	0	59	1 (1.7)	N.S.	63	0	59	1 (2.0)	N.S.

()%
*: p < 0.05

Table 29 Overall safety

Drug	No. of cases	Overall safety rating*				Statistical test
		I	II	III	Unknown	
KW-1062	71	65 (91.5%)	2 (2.8%)	4 (5.6%)		N.S.
DKB	64	59 (92.2%)	1 (1.6%)	3 (4.7%)	1 (1.6%)	

* Overall safety rating

I: cases with no adverse reactions

II: cases with adverse reactions-therapy with test drug continued

III: cases with adverse reactions-therapy with test drug discontinued

Table 30 Utility

	Number of cases	Degree of utility					Utility (%)		Statistical test
		Useful	Slightly useful	Useless	Unnecessary	Unknown	Useful	Useful~Slightly useful	
KW-1062	65	33	20	11	1	0	50.8	81.5	N.S.
DKB	56	36	9	10	0	1	64.3	80.4	

用例, 前投薬の抗生物質有効例, 投薬違反例など 14 例, 計 15 例が効果解析対象例から除外された。副作用の検討に当っては, 皮内テストにだけ使用された 1 例を除外し, 135 例を対象とした。

小委員会採用の 105 例(KW-1062 投与 56 例, DKB 投与 49 例)の患者背景因子の検討では, 少数例ではあるが重症例が DKB 群にだけ存在し, 重症度分布で両薬剤群間に有意な偏りがみられた。また層別して検討した場合の肺炎例で, 罹病期間のやや長い症例が DKB 群に多く, 罹病期間の分布に有意の偏りがみられた。その他の項目では両群間に有意の差を認めず, 両群は比較可能と考えられた。

次に全例についての治療効果をみると, KW-1062 群の有効率(著効+有効, 以下同じ)は 48.2%, DKB 群は 44.9% とほぼ同等であった。重症度別にみた場合, DKB 群にだけ 5 例存在した重症例で DKB 群の有効率は 60.0%, 中等症例では KW-1062 群 50.0%, DKB 群 53.1% とほぼ等しい有効率で, 軽症例では KW-1062 群 45.0%, DKB 群 16.7% と有意ではないが KW-1062 群の有効率が高かった。疾患別にみた有効率は, 肺炎例で KW-1062 群 69.0%, DKB 群は 42.4% と KW-1062 群の治療効果が有意に高い傾向を示した。肺炎例では罹病期間のやや長い例が DKB 群に多く, DKB 群の有効率が低かった 1 因とも考えられる。続発性呼吸器感染症例においては, KW-1062 群の有効率 26.1%,

DKB 群は 38.5% と肺炎例に比し, 有効率が低く, 肺化膿症例では, KW-1062 群 4 例中 1 例有効に対し, DKB 群は 3 例全例有効であり, DKB 群の有効率が高かったが, 両群間に有意差を認めなかった。

治療効果をさらに層別してみると, 肺炎例においては, 軽症例, 宿主側因子 Group I(とくに基礎疾患を持たない症例), 1 日 3 回投薬群で, KW-1062 の治療効果が DKB よりも有意にまさる ($P < 0.05 \sim P < 0.1$) 結果であった。

各時期の症状・所見の改善度を比較すると, 肺炎例では投薬 7 日後の胸部レ線所見の改善度, 白血球数改善度, CRP 改善度において, KW-1062 群が DKB 群に有意にまさっており, とくに胸部レ線所見の改善率では KW-1062 群 80.8% に対し DKB 群は 42.9% であり, これらが肺炎例における両薬剤の総合臨床効果に反映したと考えられる。

治療前後の起炎菌の消長を追跡しえた症例は少数例にとどまったが, KW-1062 群では 11 例中 7 例が消失し, DKB 群では 14 例中 8 例が消失しており, 起炎菌の消失率については両群間に有意差を認めなかった。

次にコントローラー採用の 121 例(KW-1062 群 65 例, DKB 群 56 例)での主治医による効果判定の比較を行なった。対象患者の背景因子については検討したいずれの項目でも両群間に有意差を認めなかった。

全例についての有効率は, KW-1062 群 64.5%, DKB

群 64.3% と両群間に差はなかった。疾患別にみると、肺炎例では KW-1062 群の有効率が 62.8% で、DKB 群の 69.0% と差を認めなかったが、続発性呼吸器感染症例では KW-1062 群の有効率 72.2% に比し、DKB 群では 36.4% であり、KW-1062 群の治療効果が有意にまさる傾向にあった ($P < 0.1$)。

副作用については、実際には投薬されなかった 1 例を除く 135 例 (KW-1062 71 例, DKB 64 例) について検討したが、副作用 (症状) 発現例数は KW-1062 群 4 例 (5.6%), DKB 群 3 例 (4.7%) で両群間に有意差は認めなかった。症状としては、KW-1062 群で発熱 2 件、めまい 2 件および頭痛 1 件、DKB 群で発疹、発熱およびめまい・ふらつき各 1 件であり、いずれもアミノ配糖体系抗生物質にみられる副作用の範疇に入るものであった。KW-1062 群の発熱のうち 1 例は、他のアミノ配糖体系抗生物質にアレルギーを示し、発熱する既往があり、めまいの 1 例は軽度で、投薬が継続され投薬終了後には症状も消失していたものである。聴力障害など重篤な副作用は認めなかった。

臨床検査値の異常値の出現をみると、両剤とも肝機能検査値 (sGOT, sGPT, Al-p) の上昇例が多く、次いで腎機能検査値 (BUN, creatinine) の上昇例が多いが、投薬終了あるいは中止後ほぼ正常値に復帰しており、一過性のものと考えられた。その他 DKB 群に好酸球増多 (発疹例) および蛋白尿が各 1 件認められた。臨床検査異常値の出現例数は、小委員会判定で KW-1062 群 5 例 (7.0%), DKB 群 11 例 (17.2%) と DKB 群に多い傾向であったが、有意の差はなかった。個々の検査値の異常値出現件数をみると、主治医によって異常変動と判定された sGOT の上昇件数が DKB 群に有意に多かったが、sGOT, sGPT の上昇件数の合計では両群間に有意差を認めなかった。アミノ配糖体系抗生物質とトランスアミナーゼの上昇機作の関係については今後検討されるべき問題であろう。

有用度は、主治医判定例 121 例 (KW-1062 群 65 例, DKB 群 56 例) で検討がなされ、「有用」と判定された症例は KW-1062 群で 50.8%, DKB 群で 64.3%, 「有用」と「やや有用」を合わせると、各々 81.5%, 80.4% であり、両群間に有意差を認めなかった。

以上、呼吸器感染症に対する KW-1062 1 回 60 mg, 1 日 2~3 回投薬群と DKB 1 回 50 mg, 1 日 2~3 回投薬群の治療成績を比較すると、全症例では両剤の治療効果はほぼ同等であり、臨床検査値の異常値出現例は DKB 群に多いという結果であった。症例数の多かった肺炎例についてみると、同一基準で判定した小委員会採用例で KW-1062 の治療効果が DKB にまさる傾向で

あった。

今回得られた成績については、対照とすべきアミノ配糖体系抗生物質間の比較試験成績がなく、本試験成績の厳密な評価は今後の研究にまつ点が多いと考えられる。呼吸器感染症に対する薬剤の選択は、 β -ラクタム系抗生物質を First choice とすることは論をまたないが、 β -ラクタム系抗生物質使用不能または β -ラクタム系抗生物質耐性菌あるいは各種グラム陰性桿菌による重症の呼吸器感染症に対して、アミノ配糖体系抗生物質の使用を行なう場合も少なくない。ときには β -ラクタム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用を試みることも多いものであり、呼吸器感染症におけるアミノ配糖体系抗生物質の役目を正しく把握することが必要であると考えられる。

V. 結 語

二重盲検法により KW-1062 と DKB の呼吸器感染症に対する治療効果および安全性を比較検討し、次の結果を得た。

1. 全症例 136 例のうち、小委員会採用例は 105 例であり、KW-1062 群 56 例, DKB 49 例であった。
2. 著明な規定違反を除き、コントローラーにより可能な限り採用された主治医判定症例は 121 例であり、KW-1062 群 65 例, DKB 群 56 例であった。
3. 小委員会採用症例の臨床効果を検討した。有効率は KW-1062 群 48.2%, DKB 群 44.9% であった。そのうち肺炎例は、KW-1062 群 29 例, DKB 群 33 例であり、有効率はそれぞれ 69.0%, 42.4% と、KW-1062 群がまさる傾向であった。
4. 主治医判定の臨床効果では、KW-1062 群の有効率 64.5%, DKB 群の有効率 64.3% とほぼ等しい効果であった。肺炎例では KW-1062 群 62.8%, DKB 群 69.0% で、両群の効果に差はなく、続発性呼吸器感染症例 (KW-1062 群 18 例, DKB 群 11 例) では、KW-1062 群の有効率 72.2% に対し、DKB 群は 36.4% と、KW-1062 の効果がまさる傾向が認められた。
5. 副作用 (症状) の発現頻度には両群間に差はなく、主治医によって指摘された血清 GOT の上昇件数が DKB 群に多かった以外、臨床検査値異常変動件数にも差がなかった。
6. 有用度判定では、「有用」以上の判定が KW-1062 群 50.8%, DKB 群 64.3% であったが両群間に差を認めず、「やや有用」以上に判定された症例数は両群とも 80% 以上であった。

文 献

- 1) OKACHI, R.; I. KAWAMOTO, [S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA :

- A new antibiotic XK 62-2(Sagamycin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. *J. Antibiotics* 27 : 793~800, 1974
- 2) NARA, T. ; I. KAWAMOTO, R. OKACHI, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & A. MORIKAWA : New antibiotic XK 62-2(Sagamycin). II. Taxonomy of the producing organism, fermentative production and characterization of sagamicin. *ibid.* 28 : 21~28, 1975
 - 3) EGAN, R. S. ; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK : A new antibiotic XK 62-2. III. The structure of XK 62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. *ibid.* 28 : 29~34, 1975
 - 4) 大越正秋 : わが国における KW-1062 の基礎的, 臨床的研究のまとめ. *Chemotherapy* 25 : 1781~1799, 1977
 - 5) 秋吉正豊, 矢野三郎, 庄司 侃, 田島たま子, 今沢孝喜, 原 卓司, 清水源昭 : KW-1062 の聴器毒性および安全性の評価に関する動物試験. *Chemotherapy* 25 : 1892~1914, 1977
 - 6) 武田 元, 川島士郎, 和田十次, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 木下康民, 山作房之輔, 鈴木康稔 : KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 25 : 1943~1951, 1977
 - 7) コントローラー委員会 : 薬効評価システム解説書(第1部)。臨床評価 3 : 99~115, 1975
 - 8) 中川圭一, 他(23 施設) : Ceftezole と Cefazolin の肺炎に対する薬効比較に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 24 : 926~943, 1976
 - 9) 松本慶蔵, 他(20 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. Antibiotics* 29 : 1070~1092, 1976
 - 10) 三木文雄, 他(25 施設) : 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
 - 11) 中川圭一, 他(42 施設) : 呼吸器感染症に対する T-1220(Piperacillin) と Ampicillin の二重盲検法による薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 26 : 123~166, 1978
 - 12) 塩田憲三, 他(37 施設) : 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 27 : 1~58, 1979
 - 13) 塩田憲三, 他(38 施設) : 呼吸器感染症に対する Cefmetazole(CS-1170) と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 27 : 581~651, 1979

MULTI-CLINICAL DOUBLE BLIND TRIAL TO COMPARE KW-1062 AND DIBEKACIN IN TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION

KIYACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

YASUSHI UEDA, ATSUSHI SAITO, FUMIO MATSUMOTO

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

HIROYUKI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

TAKEHIKO SAKURAMI

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

KAORU SHIMADA

Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

MINORU YOKOYAMA, HIROKI HOSHIKAWA, YASUKO HANEDA

Department of Internal Medicine, Sapporo Daiichi Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

HIROSHI KON, KENJI MIYAMOTO, TAKASHI MIKAMI, NOBUO WATANABE
Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Insurance Central Hospital

YOMEI HIRAGA

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Railway Hospital

TSUKASA YOSHIDA

Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

HITOSHI KIKUCHI, JUNICHI KIKKAWA

Department of Internal Medicine, Kesen-numa General Hospital

MAMORU YUMITA, SEIKI OKAMURA

Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital

TADASHI TAIMA, NOBUO SATO

Department of Internal Medicine, Tohoku Rosai Hospital

KAZUO HONMA, ZENZABURO TAKAGI

Department of Internal Medicine, Ohara General Hospital

AKIRA UNO

Department of Thoracic Surgery, General Iwaki Kyoritsu Hospital

KENJI MAEDA

Department of Internal Medicine, Tachikawa Kyosai Hospital

MAMORU SHIMIZU, SHINZO NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

HIROSHI SUZUKI, KAZUMASA KOIZUMI

Department of Internal Medicine, Inagi City Hospital

KENJI HAMANO

Department of Internal Medicine, Mitaka Hospital

EIICHI YAMADA, SHIGEMITSU KADO

Department of Respiratory Diseases, Fukui Red Cross Hospital

KAZUHIKO KOSUGE

Department of Internal Medicine, Hikone City Hospital

KIMIO SATAKE

Department of Internal Medicine, Moriyama Hospital

ICHIRO KAWAKAMI

Department of Internal Medicine, Kyoto National Hospital

MICHIRO NAKASHIMA

Department of Respiratory Diseases, Kyoto City Hospital

SADAO IKEDA, YOSHITO MATSUBARA

Department of Respiratory Diseases, Kyoto Katsura Hospital

HITOSHI MUROMOTO

Department of Respiratory Diseases, Kitano Hospital

ITARU NAGATA, NAOFUMI NEZUMI

Department of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital

AKIRA SHIMA

Department of Internal Medicine, Saiseikai Noe Hospital

YOSHIO KAWAGUCHI

Department of Internal Medicine, Osaka Teishin Hospital

HARUAKI HOSHIZAKI

Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital

OKISUKE KAKUTA, JUN NAKAI

Department of Internal Medicine, Kobe Central Citizens' Hospital

SATOSHI YAMADA

Department of Internal Medicine, Himeji Red Cross Hospital

SHOHEI KUSAKA, YASUO MIYAKE

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

KEN-ICHI KOTERA and MINORU HIGASHITSUTSUMI

Research Foundation for Microbial Disease of Osaka University

In a double blind study the clinical efficacy and safety of KW-1062 60 mg b.i.d. or t.i.d. was compared with that of DKB 50 mg b.i.d. or t.i.d. in 136 hospitalized patients, suffering from respiratory infection.

1. One hundred and five patients (56 in KW-1062 group and 49 in DKB group) comprising 62 patients with pneumonia (29 in KW-1062 group and 33 in DKB group), 36 patients with secondary RTI (23 in KW-1062 group and 13 in DKB group) and 7 patients with lung abscess (4 in KW-1062 and 3 in DKB group) were evaluated on clinical efficacy by the Committee members, separately from physicians in charge.

Overall clinical success was obtained in 27 patients (48.2%) treated with KW-1062 and in 22 patients (44.9%) treated with DKB. There was no significant difference between the 2 treatment groups.

In treatment of pneumonia, KW-1062 with the clinical success rate of 69%, tended to be significantly more effective than DKB with that of 42.4%.

2. Out of 136 patients, 121 patients (65 in KW-1062 group and 56 in DKB group) comprising 85 patients with pneumonia (43 in KW-1062 group and 42 in DKB), 29 patients with secondary RTI (18 in KW-1062 and 11 in DKB group) and 7 patients (4 in KW-1062 and 3 in DKB) were evaluated on the clinical efficacy by physicians in charge.

Overall clinical success rate was 64.5% in KW-1062 group and 64.3% in DKB group, not being significantly different between the 2 treatment groups. In treatment of secondary RTI, KW-1062 was significantly more effective than DKB.

There was no significant differences between the 2 treatment groups with regard to the rate of usefulness judged by physicians in charge.

3. The adverse reactions of KW-1062 and DKB were similar in type and frequency, except that the elevation of s-GOT was observed significantly more frequently in patients treated with DKB than in those with KW-1062.