

呼吸器感染症に対する Sisomicin 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

札幌第一病院内科

今寛・宮本頭二・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・古川順一

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  
稻城市立病院内科

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

呼吸器感染症に対する Sisomicin(以下 SISO と略す) と Dibekacin(以下 DKB と略す) の臨床効果、副作用および有用性について二重盲検法により比較検討し、以下の結果を得た。

1. 全症例 137 例のうち、小委員会において 35 例、コントローラーにより 18 例が臨床効果および有用性の解析から除外された。なお、副作用は著明な規約違反例 1 例を除く 136 例で検討した。

2. 小委員会採用例 102 例(SISO 群 53 例, DKB 群 49 例) の疾患別症例数は肺炎 67 例(SISO 群 34 例, DKB 群 33 例), 続発性呼吸器感染症 31 例(SISO 群 18 例, DKB 群 13 例), 肺化膿症 4 例(SISO 群 1 例, DKB 群 3 例) であった。これらの症例の背景因子を検討した結果、肺化膿症例における年齢分布および抗生剤による治療歴の有無で有意な偏りがみられたが、その他の背景因子については両群間に有意差を認めなかった。

コントローラー採用例 119 例(SISO 群 63 例, DKB 群 56 例) における両群の背景因子には有意差を認めなかった。

3. 小委員会採用例における臨床効果(小委員会判定)は、全例では SISO 群の有効率は 57%, DKB 群では 45% であり、両群間に有意差を認めなかった。疾患別に検討した結果、肺炎例における SISO 群の臨床効果が DKB 群に比べ有意に優れていた。続発性呼吸器感染症および肺化膿症における臨床効果については両群間に有意差を認めなかった。

コントローラー採用例では、全例および疾患別における両群の臨床効果(主治医判定)に有意差はなかった。

4. 副作用および臨床検査異常例の発現頻度は両群間に差がなかった。

5. コントローラ採用例において、SISO 群で 59%, DKB 群で 64% の症例が有用性ありと判定された。全例および疾患別の両群の有用度に有意差は認められなかった。

## I. 緒言

Sisomicin(以下 SISO と略す) は、*Micromonospora inyoensis* から産生される新しいアミノ糖系抗生剤である。本剤は単一成分から成り、その構造式は Fig. 1 に示すとおり、Gentamicin(以下 GM と略す) Cla に類似している<sup>4)</sup>。本剤は広範圃の抗菌スペクトルを有し、各種のグラム陰性桿菌および、*S. aureus* に対して殺菌的に作用する。また、既存のアミノ糖系抗生剤に比し、より短時間で最小殺菌濃度 (Minimal bactericidal concentrations) における殺菌効果を示すという<sup>2,3)</sup>。

今回、われわれは本剤の呼吸器感染症に対する有用性を検討する目的で、昭和 52 年 1 月から昭和 53 年 5 月までに Table 1 に示す全国 34 施設において、本剤と KW-1062 につき Dibekacin(以下 DKB と略す) を対照薬とする二重盲検法による 3 剤の比較臨床試験を実施した。本論文においては DKB と SISO の比較成績について報告する。なお、DKB と KW-1062 との比較成績については別に発表される予定である。

## II. 試験方法

本試験開始にあたり、各研究施設の代表者が対象、試験方法等について検討し、次のとおり申し合せた。

### 1. 対象疾患

対象疾患は、細菌性肺炎および気管支拡張症・慢性気管支炎・肺気腫・肺癌・びまん性汎細気管支炎・肺結核

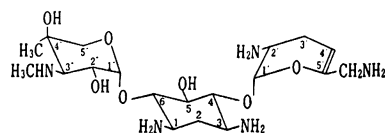
などに伴う続発性呼吸器感染症、および肺化膿症とするが、急性気管支炎および胸膜炎は除外することとした。また、マイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎の混入は止むを得ないこととした。

### 2. 対象患者

入院成人患者とし性別は問わないが、妊婦および授乳婦、本人またはその家族がストレプトマイシン難聴またはその他の難聴者、アミノ糖系抗生剤あるいはパントラニンに過敏症の既往を有する者、腎あるいは肝機能障害を有する者および重篤な基礎疾患あるいは合併症を有する者は投与対象から除外することとした。

さらに、試験薬による治療開始前の 3 日間に Kanamycin を除く抗緑膿菌性アミノ糖系抗生剤が投与された症例、および試験薬投与開始前の化学療法によりす

Fig. 1 Chemical structure of Sisomicin



0-2, 6-diamino-2, 3, 4, 6-tetradeoxy- $\alpha$ -D-glycerohex-4-enopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-0-[3--deoxy-4-c-methyl-3-(methylamino)- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxy-D-streptamine

Table 1 Collaborator clinics

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College  
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine  
 The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University  
 Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital  
 Department of Internal Medicine, Sapporo Daiichi Hospital  
 Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital  
 Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Insurance Central Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Sapporo Railway Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kesenuma 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 Disease, Fukui Red Cross Hospital  
 Department of Internal Medicine, Nagahama 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 Disease, Kyoto City Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Kyoto Katsura Hospital  
 Department of Respiratory Disease, 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 Municipal Central Hospital  
 Department of Internal Medicine, Himeji Red Cross Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

に症状が改善しつつある症例は除外することにした。

なお、対象患者にはできるだけ治験の目的を知らせ、同意を得ることとした。

### 3. 薬剤および投与方法

投与薬剤は下記の2群である。

試験薬 SISO 50 mg(力価)/アンプル(1 ml)

対照薬 DKB 50 mg(力価)/アンプル(1 ml)

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。

投与方法は、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

や重症例については1回1アンプル、1日3回筋注することとした。また、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。

投与期間は最低連続して7日間行ない、さらに投薬を継続する必要がある場合は14日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は原則として投与開始後72時間を経過した後に行なうこととした。

投与中に重篤な副作用が出現した場合は直ちに投薬を中止し、その発現時期、症状、程度、その後の経過を明

Table 2 Procedure of laboratory findings

Item	Pretreatment	After 3 days	After 7 days	After 14 days
Chest X-p	○	△	○	○
Hb, Ht, RBC	○		○	○
Platelet	○		○	○
WBC	○		○	○
ESR (1 hour)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
CF-antibody	○			○
S-GOT, S-GPT, A1-p	○		○	○
BUN, S-Cr.	○		○	○
Protein in urine	○		○	○
Urinary sediment	○		○	○
RBC				
WBC				
Casts				
Isolation of organism	○		○	○
Fractionation of WBC	△		△	△
Cold hemagglutination	△			△
Hemoculture	△			
Hearing test	○*		△*	△*

○ : Necessary

△ : If possible

○\* : Carry out the examination by audio-meter, if possible

△\* : When observed the abnormalities

記することとした。

#### 4. コントローラー

本臨床試験のコントローラーには帝京大学 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、薬剤識別の不能性、無作為割付け、Key-Code の保管、Key-Code 開封後のデータ不変更の保証を行なった。また、試験薬および対照薬の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で試験を行ない適正であることが確認された。

#### 5. 併用薬剤

比較試験薬投与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（ステロイド剤、消炎酵素剤など）は原則として併用しないが、止むを得ず使用した場合は薬剤名、1日投与量、投与期間および併用理由を記録することとした。鎮咳去痰剤、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、一般的処置および基礎疾患、合併症に対する処置を行なった場合は全て記録することとした。

#### 6. 症状・所見の観察、臨床検査の実施

##### 1) 症状・所見の観察

体温、脈拍数、呼吸数、咳嗽、喀痰（量、性状、悪臭の有無）、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、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後は必ず記録することにした。記録の際、咳嗽については睡眠が妨げられる程度のを（卍）とし、以下（+）および咳嗽の無いもの（-）の3段階に、喀痰量については1日 50 ml 以上を（卍）、49~10 ml を（卍）、10 ml 未満を（+）、喀出せずを（-）とした。喀痰の性状については膿性（P）、膿粘性（PM）、粘性（M）の3段階とし、悪臭については有（+）、無（-）とした。呼吸困難は起座呼吸を要する程度のを（卍）、以下（+）および呼吸困難のないもの（-）の3段階とした。チアノーゼ、胸痛については有（+）、無（-）の2段階とし、胸部ラ音は主治医の判断によりその程度を（卍）、（+）、（-）の3段階に判定することにした。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た。注射局所疼痛については、連日、その有無と程度を記録することにした。

##### 2) 臨床検査の実施

胸部レントゲン撮影および臨床検査については、原則として Table 2 のとおり実施することにした。

##### 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

法の場合は分離菌を全て記録することにした。また、各分離菌に対する SISO および DKB の MIC は阪大微生物病研究会にて測定された。

#### 7. 重症度および効果の判定

試験終了後に各症例について主治医により重症度が判定され、さらに症例の経過により総合的に臨床効果が判定された。重症度は「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階とし、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、主治医により細菌学的効果が判定された。判定区分は「消失」、「減少」、「不変」、「再発」および「菌交代」の5段階とした。

#### 9. 副作用、臨床検査値の異常変動および概括安全度の判定

副作用と考えられる症状が発現した場合は、その症状、程度、発現日および消褪日、処置および経過を詳細に記録した。

また、臨床検査値に異常変動がみられた場合は、その後の検査結果および推定原因についての主治医のコメントが付された。

さらに、主治医により投与薬剤の概括安全度について「副作用なし」、「副作用あるも継続」、「副作用のため中止」の3段階に評価された。

#### 10. 有用度の判定

主治医が個々の症例の全経過を検討の上、投与薬剤の有用度を「有用」、「やや有用」、「無用」、「好ましくない」の4段階に判定した。

#### 11. 小委員会による判定

本試験終了後に全症例の成績調査表および胸部レ線フィルムを1カ所に集め、研究施設の代表者から成る小委員会（構成委員：清水喜八郎、斎藤 篤、小林宏行、桜美武彦、島田 馨）が胸部レ線フィルムの読影を行ない、さらに読影結果と臨床症状、検査所見にもとづき、初診時重症度と臨床効果を判定した。

なお、小委員会による判定に先立ち、コントローラーが調査表の主治医による初診時重症度、臨床効果、有用性などの判定記載部分を切り取り、それを保管した。

##### 1) 胸部レ線フィルムの読影

フィルムの撮影日、患者名などを伏せた上で順序不同とし、小委員会の合議により評価の基準とするフィルムを選定した。評価は1枚毎にその陰影の拡がり性状から、最も重い所見を10、正常を0とする11段階に判定した。全フィルムの判定終了後に、症例毎に撮影日順に整理し、判定結果および主治医による診断名の確認を行なった。

##### 2) 重症度、臨床効果の判定

胸部レ線像の読影結果、臨床症状および検査成績にもとづいて初診時の重症度を「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階に判定した。臨床効果は胸部レ線所見、臨床症状および検査成績の推移により、投与7日後と14日後の全般改善度と投与終了時の総合臨床効果について「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「悪化」の5段階に判定した。

肺炎例における臨床効果の判定では胸部レ線像の推移を主たる指標としたが、続発性呼吸器感染症と肺化膿症例については個々の症例毎に陰影の性質が異なるため、胸部レ線像は参考にとどめた。

なお、判定に際しては、小委員全員の一致を条件として判定した。また、各委員は自己の所属する施設の症例の判定の際には小委員会を退席し、その判定に加わらず成績の客観性の保持に努めた。

#### 12. Key-Code の開封

前述の判定を行ない、次いで小委員会により、症例毎に解析対象としての適否が検討された。小委員会においては、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することを目的とし、それに適合しない症例は全て解析から除外した。

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が検討され、主治医の診断結果、コメントおよび治療経過から勘案し、今回の臨床試験の目的から著しく逸脱しないと判断された症例が新たに解析対象に加えられた。これらの症例については主治医による総合臨床効果と有用性について解析することにした。

全てのデータを電算機に入力し、エラーの無いことを確認した上で Key-Code を開封した。

#### 13. データの解析

成績の解析はコントローラー委員会の薬効評価システムに従い、試験薬投与群および対照薬投与群の患者の背景因子、総合臨床効果、評価時期毎の全般改善度、項目別改善度および副作用について統計的手法による比較が実施された。両群間の比較は $\chi^2$ 検定、MANN-WHITNEYのU検定、FISHERの直接確率計算法により行ない、検定は5%の有意水準で行なったが、10%の有意水準での結果も参考にした。なお、一部の項目（胸部レ線フィルム像の改善度）についてはエッセクス日本（株）が解析を行なった。

### III. 成績

試験薬または対照薬が投与された症例は総計137例（SISO群73例、DKB群64例）であった。そのうち、小委員会において35例（SISO群20例、DKB群15例）が臨床効果の解析から除外された。また、コン

フローラーにより、小委員会にて臨床効果の解析から除外された 35 例のうち 17 例が解析対象に加えられ、総計 119 例(SISO 群 63 例, DKB 群 56 例)について、主治医判定による臨床効果と有用性の解析を行なった。

副作用についてはこれらの除外例のうち、他の抗生剤に試験薬を間歇的に併用投与した症例 1 例を除く 136 例で検討した (Table 3)。

除外症例の内訳は Table 4 に示すとおり、小委員会においては、呼吸器感染症状の存在が疑わしい症例 7 例、効果判定の指標とする胸部レ線フィルムや諸検査が不十分なため経過を検討し得なかった症例 8 例、1 回投与例など投与方法違反例 4 例、対象外疾患 8 例 (肺結核 3 例、心不全 2 例、肝・胆道疾患 2 例、肺癌 1 例)、他の抗生剤を併用した症例 2 例、胸部レ線フィルムや症例の

Table 3 Case distribution

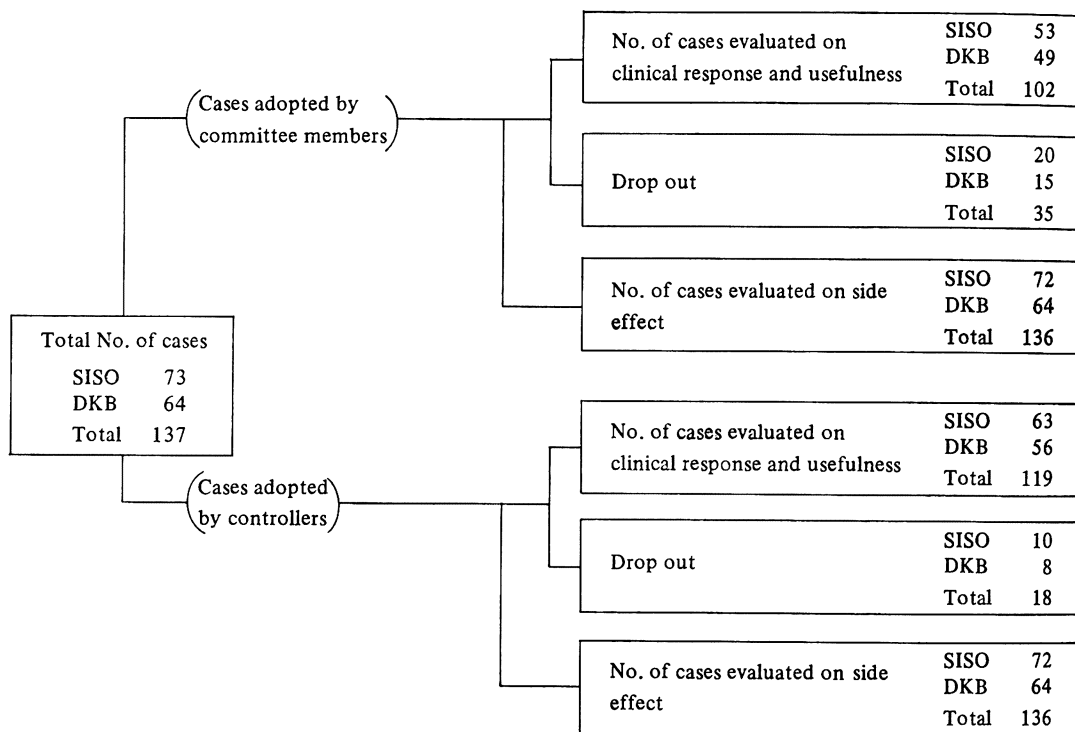


Table 4 Reason for drop out cases

Reason	Committee members		Controllers	
	SISO	DKB	SISO	DKB
1. Insufficient or no clinical sign of RTI	4	3	0	1
2. Evaluation impossible because of insufficient or no data	4	4	3	2
3. Deviation from administration schedule	3	1	2	0
4. Diseases out of the object	4	4	3	2
5. Concomitant therapy with other chemotherapeutic agents	1	1	1	1
6. Possible carry-over effect of chemotherapeutic agents in prior to the test drug administration	3	2	0	2
7. Use of other aminoglycosides in 3 days prior to the test drug administration (Except KM)	1	0	1	0
Total	20	15	10	8

Table 5 Background of patients (1) (Cases adopted by committee members)

Characteristic		All cases			Pneumonia			Secondary RTI			Lung abscess		
		SISO	DKB	Statistical analysis	SISO	DKB	Statistical analysis	SISO	DKB	Statistical analysis	SISO	DKB	Statistical analysis
No. of cases		53	49	—	34	33	—	18	13	—	1	3	—
Sex	Male	29	34	N.S.	19	24	N.S.	10	9	N.S.	0	1	N.S.
	Female	24	15		15	9		8	4		1	2	
Age	<60	27	27	N.S.	18	16	N.S.	9	8	N.S.	0	3	SISO<DKB*b)
	60≤	26	22		16	17		9	5		1	0	
Body weight (kg)	<40	6	4	N.S.	2	2	N.S.	4	2	N.S.	0	0	N.S.
	40≤, <60	36	33		23	20		12	10		1	3	
	60≤	9	12		8	11		1	1		0	0	
	?	2	0		1	0		1	0		0	0	
Severity	Mild	13	12	N.S.	7	9	N.S.	6	3	N.S.	0	0	N.S.
	Moderate	36	32		24	21		11	8		1	3	
	Severe	4	5		3	3		1	2		0	0	
Underlying diseases & complications	No	15	17	N.S.	15	16	N.S.	0	0	N.S.	0	1	N.S.
	Yes	38	32		19	17		18	13		1	2	
Condition of patients	Good	17	20	N.S.	15	18	N.S.	2	1	N.S.	0	1	N.S.
	Intermediate	26	22		12	9		13	11		1	2	
	Poor	10	7		7	6		3	1		0	0	
Duration of disease (days)	≤3	13	12	N.S.	10	5	N.S.	3	6	N.S.	0	1	N.S.
	4~7	21	14		13	12		7	1		1	1	
	8~14	8	13		7	11		1	2		0	0	
	≥15	11	10		4	5		7	4		0	1	
Daily dosis (mg/day)	100	25	22	N.S.	18	17	N.S.	7	4	N.S.	0	1	N.S.
	150	27	24		15	14		11	8		1	2	
	Others	1	3		1	2		0	1		0	0	
Duration of treatment (days)	≤3	1	1	N.S.	1	1	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	4~7	8	5		4	4		3	1		1	0	
	8~14	31	30		20	19		11	9		0	2	
	≥15	13	13		9	9		4	3		0	1	
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	34	37	N.S.	25	27	N.S.	9	7	N.S.	0	3	SISO<DKB*b)
	Yes	19	12		9	6		9	6		1	0	

b): X<sup>2</sup>-test

\*: P&lt;0.05

N.S.: Not significant

Table 6 Basal disease of secondary RTI

Drug	No. of cases	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	Lung cancer	Bronchial asthma	Pulmonary tuberculosis	Others	Statistical analysis
SISO	18	11	4	1	1	0	1	N.S.
DKB	13	5	4	0	1	2	1	

N.S.: Not significant



経過等から勘案し、本試験開始直前の抗生剤投与により有効または改善傾向が認められた症例5例、および本試験開始前3日間に他のアミノ糖系抗生剤を併用した症例1例の計35例である。

コントローラーは、他の抗生剤併用例および本試験開始前にアミノ糖系抗生剤が投与されている症例を小委員会と同様に除外し、その他の症例については主治医の診断を優先し、当初の規約に著るしく違反する症例以外は全て解析対象とした。

### 1. 臨床成績

#### 1) 小委員会採用例における成績

##### (1) 患者の背景因子

小委員会採用例102例の疾患別内訳は、肺炎67例(SISO群34例, DKB群33例), 続発性呼吸器感染症31例(SISO群18例, DKB群13例), 肺化膿症4例(SISO群1例, DKB群3例)であった。肺炎例には主治医によりマイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎と診断された症例が、各々3例と1例が含まれたが、細菌性肺炎を否定し得ないので今回はこれらの症例も含めて検討した。

これらの症例における全例および疾患群別の患者の背景因子を検討した。各背景因子を層別する際、年齢につ

いては60才以上とそれ未満に、体重は40kg未満, 40~60kg未満, 60kg以上の3群に、罹病期間と薬剤投与期間は3日以内, 4~7日, 8~14日, 15日以上に4群に層別した。また、基礎疾患あるいは合併症から判断し、宿主側因子を①悪性腫瘍, 膠原病, 心不全, 中枢神経障害など感染症の経過・予後に及ぼす影響が大きいと考えられる基礎疾患または合併症を有する症例群("Poor Group"), ②慢性気道疾患, 糖尿病, 心臓血管病, 肝・腎・血液疾患, 肺結核, 脳循環障害など感染症の経過・予後に影響を及ぼすと考えられる基礎疾患または合併症を有する症例群("Intermediate Group"), ③基礎疾患または合併症のないもの, または有っても感染症の経過・予後に殆んど影響を及ぼさないと考えられるもの("Good Group")の3群に層別して検討した。

その結果、Table 5に示すとおり、全例および疾患別の検討において、少数例であるが肺化膿症例で60才未満の症例および本試験開始前に化学療法を行なわなかった症例が、DKB群に有意に多かったが、性、年齢、体重、重症度(小委員会判定)、基礎疾患または合併症の有無、宿主側因子、罹病期間、1日投与量、投与期間、今回の治療前の化学療法の有無には両群間に有意差を認めなかった。また、続発性呼吸器感染症の診断名の内訳

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

#### All cases

Drug	No. of cases	Body temperature						Volume of sputum					Property of sputum				Odour of sputum		
		≤36°	37°	38°	39°	≥40°	Un-known	-	+	++	+++	Un-known	M	PM	P	Un-known	-	+	Un-known
SISO	53	14	17	16	5	1	0	2	19	19	13	0	16	22	15	0	47	6	0
DKB	49	9	23	13	4	0	0	2	18	18	11	0	20	19	10	0	44	5	0
Statistical test		N.S.						N.S.					N.S.				N.S.		

Drug	No. of cases	Cough				Dyspnoea				Chest pain			Râles				Cyanosis		
		-	+	++	Un-known	-	+	++	Un-known	-	+	Un-known	-	+	++	Un-known	-	+	Un-known
SISO	53	1	22	30	0	23	17	13	0	35	18	0	12	25	16	0	44	9	0
DKB	49	0	20	29	0	26	16	7	0	33	16	0	16	15	18	0	40	9	0
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.			N.S.				N.S.		

Drug	No. of cases	WBC					ERS					CRP				
		<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000	Un-known	<20	20~<40	40~<60	≥60	Un-known	-	±~3+	≥4+	Un-known	
SISO	53	23	19	10	1	0	3	10	11	27	2	4	19	26	4	
DKB	49	19	15	14	1	0	9	7	9	20	4	2	17	26	4	
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.				

N.S.: Not significant

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

## Pneumonia &amp; secondary RTI

Diagnosis	Drug	No. of cases	Body temperature							Volume of sputum						
			≤36°	37°	38°	39°	≥40°	Un-known	Test	-	+	++	+++	Un-known	Test	
Pneumonia	SISO	34	9	8	11	5	1	0	SISO< DKB+	2	15	12	5	0	N.S.	
	DKB	33	3	18	9	3	0	0		2	15	10	6	0		
Secondary RTI	SISO	18	5	9	4	0	0	0	N.S.	0	3	7	8	0	N.S.	
	DKB	13	5	4	3	1	0	0		0	3	7	3	0		

Diagnosis	Drug	No. of cases	Property of sputum					Odour of sputum				Cough				
			M	PM	P	Un-known	Test	-	+	Un-known	Test	-	+	++	Un-known	Test
Pneumonia	SISO	34	14	15	5	0	N.S.	32	2	0	N.S.	1	17	16	0	N.S.
	DKB	33	16	11	6	0		31	2	0		0	16	17	0	
Secondary RTI	SISO	18	2	6	10	0	N.S.	14	4	0	N.S.	0	4	14	0	N.S.
	DKB	13	4	7	2	0		12	1	0		0	4	9	0	

Diagnosis	Drug	No. of cases	Dyspnoea					Chest pain				Râles				
			-	+	++	Un-known	Test	-	+	Un-known	Test	-	+	++	Un-known	Test
Pneumonia	SISO	34	18	9	7	0	N.S.	21	13	0	N.S.	8	16	10	0	N.S.
	DKB	33	19	11	3	0		21	12	0		12	10	11	0	
Secondary RTI	SISO	18	4	8	6	0	N.S.	13	5	0	N.S.	3	9	6	0	N.S.
	DKB	13	5	5	3	0		11	2	0		3	4	6	0	

Diagnosis	Drug	No. of cases	Cyanosis				WBC					
			-	+	Un-known	Test	<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000	Un-known	Test
Pneumonia	SISO	34	28	6	0	N.S.	14	12	8	0	0	N.S.
	DKB	33	28	5	0		9	11	12	1	0	
Secondary RTI	SISO	18	15	3	0	N.S.	9	7	1	1	0	N.S.
	DKB	13	9	4	0		8	4	1	0	0	

Diagnosis	Drug	No. of cases	ESR						CRP				
			<20	20~<40	40~<60	≥60	Un-known	Test	-	±~3+	>4+	Un-known	Test
Pneumonia	SISO	34	0	6	8	19	1	N.S.	1	10	19	4	N.S.
	DKB	33	5	5	7	14	2		2	9	20	2	
Secondary RTI	SISO	18	3	4	3	7	1	N.S.	3	9	6	0	N.S.
	DKB	13	4	2	1	4	2		0	7	4	2	

Diagnosis	Drug	No. of cases	X-ray findings											
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Test
Pneumonia	SISO	34	0	0	7	10	7	5	2	3	0	0	0	N.S.
	DKB	33	0	5	7	7	4	3	4	2	1	0	0	

N.S.: Not significant



Table 10 Clinical effectiveness judged by committee members (All cases)

Item		Drug	No. of cases	Excel- lent (++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Agrava- ted (-, X)	Un- known	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
All cases		SISO DKB	53 49	6 1	24 21	8 15	14 12	1 0	57 45	N.S.
Diagnosis	Pneumonia	SISO DKB	34 33	6 1	17 13	4 10	6 9	1 0	68 42	SISO>DKB*a) SISO>DKB+b) (≥++)
		Secondary RTI	SISO DKB	18 13	0 0	7 5	4 5	7 3	0 0	39 38
	Lung abscess	SISO DKB	1 3	0 0	0 3	0 0	1 0	0 0	0 100	N.S.
Underlying diseases & complications	No	SISO DKB	15 17	1 1	9 8	3 4	2 4	0 0	67 53	N.S.
	Yes	SISO DKB	38 32	5 0	15 13	5 11	12 8	1 0	53 41	SISO>DKB+b) (++)
Condition of patients	Good	SISO DKB	17 20	1 1	10 10	3 4	3 5	0 0	65 55	N.S.
	Inter- mediate	SISO DKB	26 22	3 0	11 7	3 10	9 5	0 0	54 32	N.S.
	Poor	SISO DKB	10 7	2 0	3 4	2 1	2 2	1 0	50 57	N.S.
Severity	Mild	SISO DKB	13 12	0 0	9 2	2 5	2 5	0 0	69 17	SISO>DKB* (U, ≥++)
	Moderate	SISO DKB	36 32	4 1	15 16	6 9	10 6	1 0	53 53	N.S.
	Severe	SISO DKB	4 5	2 0	0 3	0 1	2 1	0 0	50 60	N.S.
Duration of disease (days)	≤3	SISO DKB	13 12	3 1	4 8	3 2	2 1	1 0	54 75	N.S.
	4~7	SISO DKB	21 14	1 0	10 6	2 5	8 3	0 0	52 43	N.S.
	8~14	SISO DKB	8 13	2 0	5 5	1 4	0 4	0 0	88 38	SISO>DKB*a) SISO>DKB+b) (≥++)
	≥15	SISO DKB	11 10	0 0	5 2	2 4	4 4	0 0	45 20	N.S.
Daily dosis (mg)	100	SISO DKB	25 22	4 0	12 10	4 7	5 5	0 0	64 45	N.S.
	150	SISO DKB	27 24	2 1	12 9	4 7	8 7	1 0	52 42	N.S.
	Others	SISO DKB	1 3	0 0	0 2	0 1	1 0	0 0	0 67	N.S.
Pre-treatment with chemo- therapeutic agents	No	SISO DKB	34 37	5 1	16 17	6 11	6 8	1 0	62 49	N.S.
	Yes	SISO DKB	19 12	1 0	8 4	2 4	8 4	0 0	47 33	N.S.

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test\* :  $P < 0.05$ + :  $P < 0.1$ 

N.S. : Not significant

吸器感染症では SISO 群の有効率は 39%, DKB 群では 38% で両群間に差はなかった。肺化膿症では SISO 群の 1 例は無効, DKB 群の 3 例は全例有効であったが両群間に有意差は認めなかった。

全例について、基礎疾患または合併症の有無、宿主側因子、重症度、罹病期間、1 日投与量、試験薬による治療前の化学療法の有無で層別して臨床効果を比較した結果、重症度が軽症の症例群、罹病期間が 8~14 日の症例群において SISO 群が DKB 群に比べ有意に優れていた。また、基礎疾患または合併症を有している症例群においては SISO 群の著効率が有意に高い傾向 ( $P < 0.1$ ) にあった。その他の層別項目では両群間に有意差は認められなかった。

肺炎をさらに層別して分析した結果を Table 11 に示

す。前述のとおり、肺炎例全例においては SISO 群が DKB 群に比し有意に優れている成績を得たが、各種の層別分析においても同様の結果であった。すなわち、基礎疾患または合併症を有する症例群・宿主側因子のうち“Intermediate Group”において SISO 群が DKB 群に比し有意に優れており、さらに 1 日量が 100 mg および 150 mg 投与群、本試験開始前に化学療法が行なわれなかった症例群においては、SISO 群が有意に優れる傾向 ( $P < 0.1$ ) を示した。

続発性呼吸器感染症について層別分析したが、全ての項目において有意差は認められなかった (Table 12)。

肺化膿症については少数例のため表示しなかったが、同様の分析を行なった結果、両群間に有意差は認められなかった。

Table 11 Clinical effectiveness judged by committee members (Pneumonia)

Item	Drug	No. of cases	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
Severity	Mild	SISO	7	0	5	1	1	0	71	N.S.
		DKB	9	0	2	2	5	0	22	
	Moderate	SISO	24	4	12	3	4	1	67	N.S.
		DKB	21	1	10	7	3	0	52	
	Severe	SISO	3	2	0	0	1	0	67	N.S.
		DKB	3	0	1	1	1	0	33	
Underlying disease & complications	No	SISO	15	1	9	3	2	0	67	N.S.
		DKB	16	1	7	4	4	0	50	
Yes	SISO	19	5	8	1	4	1	68	SISO>DKB*a) SISO>DKB+b) (+++ , ≥++)	
	DKB	17	0	6	6	5	0	35		
Conditions of patients	Good	SISO	15	1	9	3	2	0	67	N.S.
		DKB	18	1	8	4	5	0	50	
	Intermediate	SISO	12	3	5	1	3	0	67	SISO>DKB+b) (≥++) SISO>DKB+a)
		DKB	9	0	1	6	2	0	11	
	Poor	SISO	7	2	3	0	1	1	71	N.S.
		DKB	6	0	4	0	2	0	67	
Daily dosis (mg)	100	SISO	18	4	9	3	2	0	72	SISO>DKB+a)
		DKB	17	0	9	5	3	0	53	
150	SISO	15	2	8	1	3	1	67	SISO>DKB+a, b) (≥++)	
	DKB	14	1	3	4	6	0	29		
Pre-treatment with chemo therapeutic agents	No	SISO	25	5	12	3	4	1	68	SISO>DKB+a)
		DKB	27	1	12	8	6	0	48	
Yes	SISO	9	1	5	1	2	0	67	N.S.	
	DKB	6	0	1	2	3	0	17		

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test

\* :  $P < 0.05$

+ :  $P < 0.1$

N.S. : Not significant

Table 12 Clinical effectiveness judged by committee members (Secondary RTI)

Item	Drug	No. of cases	Excellent (++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
Severity	Mild	SISO	6	0	4	1	1	67	N.S.
		DKB	3	0	0	3	0	0	
	Moderate	SISO	11	0	3	3	5	27	N.S.
DKB	8	0	3	2	3	38			
Severe	SISO	1	0	0	0	1	0	N.S.	
	DKB	2	0	2	0	0	100		
Conditions of patients	Good	SISO	2	0	1	0	1	50	N.S.
		DKB	1	0	1	0	0	100	
	Intermediate	SISO	13	0	6	2	5	46	N.S.
DKB	11	0	4	4	3	36			
Poor	SISO	3	0	0	2	1	0	N.S.	
	DKB	1	0	0	1	0	0		
Daily dosis (mg)	100	SISO	7	0	3	1	3	43	N.S.
		DKB	4	0	0	2	2	0	
150	SISO	11	0	4	3	4	36	N.S.	
	DKB	8	0	4	3	1	50		
Pretreatment with chemotherapeutic agents	No	SISO	9	0	4	3	2	44	N.S.
		DKB	7	0	2	3	2	29	
Yes	SISO	9	0	3	1	5	33	N.S.	
	DKB	6	0	3	2	1	50		

N.S.: Not significant

## (3) 全般改善度

小委員会において投与開始7日後および14日後の全般改善度を判定したが、判定は原則として投与開始7±1日後および14±2日後のデータをもとに行ない、データが欠如している症例は判定不能とした。投与期間が3~5日間の症例については全例とも無効または悪化であるため、その結果を7日目判定として採用した。また、データ解析の際、14日目判定が無効または悪化の症例は7日目判定についても同様に扱った。

投与開始7日後における全般改善度はTable 13に示すとおりである。全例についてみると、SISO群53例における有効以上の有効率は34%、DKB群の有効率は29%であり、SISO群の有効率が高かったが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、肺炎例ではSISO群がDKB群に比し有意に優れていた。続発性呼吸器感染症では、全例に占める判定不能例の割合が、SISO群のほうが大きかった。効果判定例についてみると両群に著効例はなく、SISO群では12例中有効1例、DKB群では11例中有効4例であった。肺化膿症ではSISO群の1例は無効であり、DKB群では効果判定例2例中1例が有効であった。これらの疾患群ではいずれもDKB群に有効

例が多かったが両群間に有意差を認めていない。

全例について宿主側因子、重症度、1日投与量別に層別したが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。

投与開始後14日目の全般改善度は原則として8日以上投与を行なった症例だけを対象としたものであり、結果はTable 14に示したとおりである。全例についてみると、SISO、DKB群の有効率は各々、69%、50%であり両群間に有意差は認めなかった。疾患群別にみると、肺炎例では7日目の判定結果と同様にSISO群がDKB群に比し有意に優れていた。続発性呼吸器感染症および肺化膿症では有意差は認められなかった。7日目判定の場合と同様の層別分析を行なった結果、宿主側因子の“Intermediate Group”、重症度が軽症の症例群においてSISO群がDKB群に比し有意に優れていた。

## (4) 臨床症状および検査成績の改善度

投与開始3日後、5日後、7日後、14日後の臨床症状および検査成績について初診時の症状、検査成績が正常の症例を除き、改善率は重症度が1段階以上改善した場合を「改善」として算出した。なお、各項目の重症度段階は患者背景因子の解析に用いたものと同一にした。

全例についての臨床症状の改善率はTable 15に示す

Table 13 Global improvement judged by committee members (On the 7th day)

Item	Drug	No. of cases	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
All cases	SISO	53	6	12	9	14	12	34	N.S.	
	DKB	49	1	13	13	14	8	29		
Diagnosis	Pneumonia	SISO	34	6	11	5	6	6	50	SISO>DKB*a) SISO>DKB+b) (≥++)
		DKB	33	1	8	9	10	5	27	
	Secondary RTI	SISO	18	0	1	4	7	6	6	N.S.
		DKB	13	0	4	3	4	2	31	
	Lung abscess	SISO	1	0	0	0	1	0	0	N.S.
		DKB	3	0	1	1	0	1	33	
Conditions of patients	Good	SISO	17	1	6	4	3	3	41	N.S.
		DKB	20	1	4	5	6	4	25	
	Intermediate	SISO	26	3	4	3	9	7	27	N.S.
		DKB	22	0	6	7	6	3	27	
	Poor	SISO	10	2	2	2	2	2	40	N.S.
		DKB	7	0	3	1	2	1	43	
Severity	Mild	SISO	13	0	3	4	2	4	23	N.S.
		DKB	12	0	1	4	5	2	8	
	Moderate	SISO	36	4	9	5	10	8	36	N.S.
		DKB	32	1	10	9	8	4	34	
	Severe	SISO	4	2	0	0	2	0	50	N.S.
		DKB	5	0	2	0	1	2	40	
Daily dosis (mg)	100	SISO	25	4	6	4	5	6	40	N.S.
		DKB	22	0	4	5	6	7	18	
	150	SISO	27	2	6	5	8	6	30	N.S.
		DKB	24	1	7	7	8	1	33	
	Others	SISO	1	0	0	0	1	0	0	N.S.
		DIB	3	0	2	1	0	0	67	

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test\* :  $P < 0.05$ + :  $P < 0.1$ 

N.S. : Not significant

とおりである。発熱、呼吸困難については、他の症状に比し早期に改善がみられ、投与3日後においては両群ともに60%以上の改善率を示した。チアノーゼについても有訴症例は少ないが早期から改善がみられた。その他の臨床症状については、5~7日後に両群とも60%以上の症例に改善がみられた。各評価時期における両群の改善率には有意差はなかった。

疾患群別に層別した成績は Table 16 および 17 に示すとおりである。両群における臨床症状の改善率には一定の傾向は窺えず、有意差も認めなかった。

肺炎例について胸部レ線所見の各評価時期における重症度の分布および初診時と比較した改善度について検討した。その結果、Table 18 にみられるとおり、初診時

および各評価時期における重症度の分布には偏りは認められなかった。また初診時との比較による改善度および改善率をみると、投与開始7日後において、SISO群がDKB群に比べ有意に優れていた。投与開始3日後および14日後における改善率は、いずれもSISO群がDKB群に比し高かったが有意差は認められなかった。

白血球数、赤沈値、CRPについて投与開始3日後、7日後および14日後の改善率を検討した。その結果、Table 19 に示すとおり、全例の分析では有意差は認められなかったが、肺炎におけるCRPの改善度でSISO群が有意に優れていた。白血球数については全例および疾患群別にみた場合ともに、有意差は認められなかった。赤沈値については肺炎例におけるSISO群の改善

Table 14 Global improvement judged by committee members (On the 14th day)

Item		Drug	No. of cases	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
All cases		SISO	36	3	22	5	6	0	69	N.S.
		DKB	38	1	18	13	6	0	50	
Diagnosis	Pneumonia	SISO	22	3	15	2	2	0	82	SISO>DKB*a) SISO>DKB+b) (≥++)
		DKB	26	1	13	8	4	0	54	
	Secondary RTI	SISO	14	0	7	3	4	0	50	N.S.
DKB	9	0	2	5	2	0	22			
Lung abscess	SISO	0	0	0	0	0	0	—	N.S.	
	DKB	3	0	3	0	0	0	100		
Conditions of patients	Good	SISO	13	1	9	2	1	0	77	N.S.
		DKB	15	1	10	2	2	0	73	
	Intermediate	SISO	14	0	10	1	3	0	71	SISO>DKB*b) (≥++) SISO>DKB+a)
		DKB	16	0	4	10	2	0	25	
	Poor	SISO	9	2	3	2	2	0	56	N.S.
		DKB	7	0	4	1	2	0	57	
Severity	Mild	SISO	11	0	9	2	0	0	82	SISO>DKB**a) SISO>DKB*b) (≥++)
		DKB	10	0	2	4	4	0	20	
	Moderate	SISO	23	2	13	3	5	0	65	N.S.
DKB		25	1	14	8	2	0	60		
Severe	SISO	2	1	0	0	1	0	50	N.S.	
	DKB	3	0	2	1	0	0	67		
Daily dosis (mg)	100	SISO	17	1	11	1	4	0	71	N.S.
		DKB	19	0	10	6	3	0	53	
	150	SISO	19	2	11	4	2	0	68	N.S.
		DKB	17	1	7	6	3	0	47	
	Others	SISO	0	0	0	0	0	0	—	N.S.
		DKB	2	0	1	1	0	0	50	

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test\*\* :  $P<0.01$ \* :  $P<0.05$ + :  $P<0.1$ 

N.S. : Not significant

率が DKB 群に比し高かったが有意差は認めなかった。

#### (5) 主治医による判定成績

小委員会採用例における主治医による総合臨床効果判定成績は Table 20~22 に示すとおりである。

全例の成績は、SISO 群において著効 8 例、有効 23 例、やや有効 10 例、無効および悪化 12 例で有効以上の有効率は 58%、DKB 群では著効 6 例、有効 28 例、やや有効 9 例、無効および悪化 6 例で有効率は 69% であった。DKB 群の有効率が SISO 群に比し高かったが有意差はなかった。

疾患群別に層別した場合、肺炎例での有効率は SISO 群 71%、DKB 群 76% と両群間に差はなかった。同様に続発性呼吸器感染症では SISO 群、DKB 群の有効率は各々 39%、46% で両群間に有意差を認めなかった。肺化膿症では SISO 群の 1 例は無効で、DKB 群 3 例は全例有効であったが有意差は認めなかった。

全例および疾患群別に前述と同様の層別分析を行なったところ、1 日 150 mg 投与例全例の分析において、DKB 群のやや有効以上の症例が SISO 群に比べ有意に多かった。疾患別の分析では有意差を認めなかった。



Table 15 Improvement of symptoms (All cases)

Symptom	Drug	3 days later			5 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
Fever	SISO	43	60	N.S.	43	67	N.S.	43	65	N.S.	29	79	N.S.
	DKB	44	61		44	73		44	75		33	82	
Volume of sputum	SISO	52	42	N.S.	52	56	N.S.	52	62	N.S.	36	75	N.S.
	DKB	48	44		48	60		48	63		38	82	
Property of sputum	SISO	37	41	N.S.	37	62	N.S.	37	65	N.S.	27	78	N.S.
	DKB	29	41		29	55		29	66		25	64	
Odour of sputum	SISO	6	50	N.S.	6	50	N.S.	6	50	N.S.	4	75	N.S.
	DKB	5	0		5	20		5	60		5	80	
Cough	SISO	53	38	N.S.	53	51	N.S.	53	53	N.S.	36	78	N.S.
	DKB	49	47		49	59		49	65		38	82	
Dyspnoea	SISO	30	73	N.S.	30	80	N.S.	30	83	N.S.	21	76	N.S.
	DKB	23	61		23	78		23	78		17	88	
Chest pain	SISO	20	40	N.S.	20	60	N.S.	20	65	N.S.	11	73	N.S.
	DKB	17	41		17	21		17	71		14	93	
Râles	SISO	42	48	N.S.	42	62	N.S.	42	64	N.S.	28	75	N.S.
	DKB	34	59		34	74		34	79		26	92	
Cyanosis	SISO	10	70	N.S.	10	70	N.S.	10	80	N.S.	6	100	N.S.
	DKB	11	55		11	64		11	73		7	71	

N.S. : Not significant

Table 16 Improvement of symptoms (Pneumonia)

Symptom	Drug	3 days later			5 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
Fever	SISO	28	64	N.S.	28	71	N.S.	28	71	N.S.	18	89	N.S.
	DKB	31	61		31	77		31	81		24	88	
Volume of sputum	SISO	33	42	N.S.	33	58	N.S.	33	64	N.S.	22	77	N.S.
	DKB	32	47		32	56		32	56		26	81	
Property of sputum	SISO	20	45	N.S.	20	65	N.S.	20	70	N.S.	14	86	N.S.
	DKB	17	41		17	59		17	65		15	67	
Cough	SISO	34	41	N.S.	34	53	N.S.	34	53	N.S.	22	86	N.S.
	DKB	33	45		33	55		33	64		26	81	
Dyspnoea	SISO	16	81	N.S.	16	81	N.S.	16	88	N.S.	10	90	N.S.
	DKB	14	57		14	79		14	79		12	92	
Chest pain	SISO	14	43	N.S.	14	64	N.S.	14	64	N.S.	8	75	N.S.
	DKB	13	38		13	62		13	62		10	90	
Râles	SISO	26	65	N.S.	26	77	N.S.	26	77	N.S.	16	94	N.S.
	DKB	22	68		22	77		22	82		18	94	
Cyanosis	SISO	7	57	N.S.	7	57	N.S.	7	71	N.S.	4	100	N.S.
	DKB	6	50		6	67		6	83		5	80	

N.S. : Not significant

Table 17 Improvement of symptoms (Secondary RTI)

Symptom	Drug	3 days later			5 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
Fever	SISO	14	57	N.S.	14	64	N.S.	14	57	N.S.	11	64	N.S.
	DKB	10	60		10	60		10	60		6	67	
Volume of sputum	SISO	18	44	N.S.	18	56	N.S.	18	61	N.S.	14	71	N.S.
	DKB	13	38		13	62		13	69		9	78	
Property of sputum	SISO	16	38	N.S.	16	63	N.S.	16	63	N.S.	13	69	N.S.
	DKB	9	44		9	44		9	67		7	57	
Cough	SISO	18	33	N.S.	18	50	N.S.	18	56	N.S.	14	64	N.S.
	DKB	13	54		13	62		13	62		9	78	
Dyspnoea	SISO	14	64	N.S.	14	79	N.S.	14	79	N.S.	11	64	N.S.
	DKB	8	63		8	75		8	75		4	75	
Chest pain	SISO	5	40	N.S.	5	60	N.S.	5	80	N.S.	3	67	N.S.
	DKB	2	0		2	100		2	100		2	100	
Râles	SISO	16	19	N.S.	16	38	N.S.	16	44	N.S.	12	50	N.S.
	DKB	10	40		10	60		10	70		6	83	
Cyanosis	SISO	3	100	N.S.	3	100	N.S.	3	100	N.S.	2	100	N.S.
	DKB	5	60		5	60		5	60		2	50	

N.S. : Not significant

Table 18 Improvement of X-ray findings (Pneumonia)

## 1. Distribution of severity

	SISO												DKB												Test
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	
Pre	0	0	7	10	7	5	2	3	0	0	0	34	0	5	7	7	4	3	4	2	1	0	0	33	N.S.
3 days later	0	0	9	4	0	0	0	0	1	0	0	14	1	3	2	2	2	2	1	2	0	1	0	16	N.S.
7 days later	4	7	8	4	0	1	0	2	1	0	0	27	3	6	6	5	3	0	3	1	0	1	0	28	N.S.
14 days later	8	8	2	0	1	0	1	1	1	0	0	22	5	4	4	10	2	0	0	0	0	0	0	25	N.S.

N.S. : Not significant

## 2. Degree of improvement

	Drug	Improved										Un-changed	Aggravated					Test
		+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2	-3	-4	-5	
Pre-3 day	SISO	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	4	1	0	0	0	0	N.S.
	DKB	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	9	0	1	1	0	0	
Pre-7 day	SISO	0	0	0	0	0	1	4	2	4	11	2	1	0	1	1	0	SISO>DKB**b) (IMP %) SISO>DKB*a)
	DKB	0	0	0	0	0	1	1	3	3	4	10	2	1	3	0	0	
Pre-14 day	SISO	0	0	0	0	1	1	3	5	4	6	0	0	0	2	0	0	N.S.
	DKB	0	0	0	0	1	1	1	5	3	8	4	2	0	0	0	0	

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test

\*\* : P&lt;0.01

\* : P&lt;0.05

N.S. : Not significant

Table 19 Improvement of laboratory findings

## 1. All cases

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
WBC	SISO	36	25	N.S.	36	50	N.S.	25	64	N.S.
	DKB	34	38		34	56		25	76	
ESR	SISO	47	19	N.S.	47	30	N.S.	33	67	N.S.
	DKB	39	5		39	33		31	45	
CRP	SISO	44	27	N.S.	44	55	N.S.	31	77	N.S.
	DKB	42	19		42	45		32	66	

## 2. Pneumonia

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
WBC	SISO	23	26	N.S.	23	52	N.S.	14	79	N.S.
	DKB	26	38		26	54		20	80	
ESR	SISO	31	16	N.S.	31	32	N.S.	20	70	N.S.
	DKB	27	7		27	26		22	41	
CRP	SISO	27	33	N.S.	27	56	N.S.	18	94	SISO> DKB*a) SISO> DKB+b) (IMP %)
	DKB	28	14		28	39		22	68	

## 3. Secondary RTI

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test	No. of cases	IMP (%)	Test
WBC	SISO	12	17	N.S.	12	42	N.S.	11	45	N.S.
	DKB	7	29		7	57		4	50	
ESR	SISO	15	27	N.S.	15	27	N.S.	13	62	N.S.
	DKB	9	0		9	33		6	33	
CRP	SISO	16	19	N.S.	16	56	N.S.	13	54	N.S.
	DKB	11	27		11	55		7	43	

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test\* :  $P < 0.05$ + :  $P < 0.1$ 

N.S. : Not significant

## 2) コントローラー採用例における成績

## (1) 患者の背景因子

コントローラー採用例 119 例の背景因子について検討した結果、性別分布にやや偏りがみられた ( $P < 0.1$ ) 以外は、年齢、体重、診断名、基礎疾患または合併症の有無、宿主側因子、重症度(主治医判定)、罹病期間、1日投与量、前投薬抗生剤の有無のいずれの項目にも有意差を認めなかった (Table 23)。

## (2) 総合臨床効果

コントローラー採用例については主治医判定による総

合臨床効果を検討した。

判定結果は Table 24 に示すとおり、全例における成績は SISO 群 63 例中著効 9 例、有効 28 例、やや有効 12 例、無効および悪化 13 例、判定不能 1 例で、有効以上の有効率は 59% であった。一方、DKB 群 56 例では著効 6 例、有効 30 例、やや有効 11 例、無効および悪化 7 例、判定不能 2 例で、有効率は 64% であった。両群の臨床効果に有意差は認めなかった。

疾患群別にみると肺炎例では DKB 群の有効率が、続発性呼吸器感染症では SISO 群の有効率が高かったが、

Table 20 Clinical effectiveness judged by doctors in charge  
(All cases adopted by committee members)

Item	Drug	No. of cases	Excel- lent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
All cases	SISO	53	8	23	10	12	58	N.S.	
	DKB	49	6	28	9	6	69		
Diagnosis	Pneumonia	SISO	34	8	16	5	5	71	N.S.
		DKB	33	4	21	3	5	76	
	Secondary RTI	SISO	18	0	7	5	6	39	N.S.
DKB	13	1	5	6	1	46			
Lung abscess	SISO	1	0	0	0	1	0	N.S.	
	DKB	3	1	2	0	0	100		
Underlying diseases & complications	No	SISO	15	2	8	3	2	67	N.S.
	DKB	17	2	12	1	2	82		
Yes	SISO	38	6	15	7	10	55	N.S.	
	DKB	32	4	16	8	4	63		
Condition of patients	Good	SISO	17	2	9	3	3	65	N.S.
		DKB	20	2	14	2	2	80	
	Intermediate	SISO	26	4	9	6	7	50	N.S.
DKB	22	2	12	5	3	64			
Poor	SISO	10	2	5	1	2	70	N.S.	
	DKB	7	2	2	2	1	57		
Severity	Mild	SISO	13	2	6	3	2	62	N.S.
		DKB	12	2	4	4	2	50	
	Moderate	SISO	36	4	17	7	8	58	N.S.
DKB	32	4	21	3	4	78			
Severe	SISO	4	2	0	0	2	50	N.S.	
	DKB	5	0	3	2	0	60		
Duration of disease (days)	≤3	SISO	13	3	5	3	2	62	N.S.
		DKB	12	3	6	2	1	75	
	4~7	SISO	21	3	9	2	7	57	N.S.
		DKB	14	2	8	2	2	71	
8~14	SISO	8	2	4	2	0	75	N.S.	
	DKB	13	0	8	2	3	62		
≥15	SISO	11	0	5	3	3	45	N.S.	
	DKB	10	1	6	3	0	70		
Daily dosis (mg)	100	SISO	25	4	11	7	3	60	N.S.
		DKB	22	1	14	2	5	68	
	150	SISO	27	4	12	3	8	59	SISO<DKB*b) (≥ +)
DKB	24	4	12	7	1	67			
Others	SISO	1	0	0	0	1	0	N.S.	
DKB	3	1	2	0	0	100			
Pre-treatment with chemo-therapeutic agents	No	SISO	34	6	16	7	5	65	N.S.
	DKB	37	5	23	4	5	76		
Yes	SISO	19	2	7	3	7	47	N.S.	
	DKB	12	1	5	5	1	50		

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test

\* :  $P < 0.05$

N.S. : Not significant

Table 21 Clinical effectiveness judged by doctors in charge  
(Cases with pneumonia adopted by committee members)

Item	Drug	No. of cases	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severity	Mild	SISO	7	2	3	1	71	N.S.
		DKB	9	2	4	1	67	
	Moderate	SISO	24	4	13	4	71	N.S.
DKB	21	2	15	1	81			
Severe	SISO	3	2	0	0	67	N.S.	
	DKB	3	0	2	1	67		
Underlying disease & complications	No	SISO	15	2	8	3	67	N.S.
		DKB	16	2	11	1	81	
Yes	SISO	19	6	8	2	74	N.S.	
	DKB	17	2	10	2	71		
Conditions of patients	Good	SISO	15	2	8	3	67	N.S.
		DKB	18	2	12	2	78	
	Intermediate	SISO	12	4	5	1	75	N.S.
DKB	9	0	7	0	78			
Poor	SISO	7	2	3	1	71	N.S.	
	DKB	6	2	2	1	67		
Daily dosis (mg)	100	SISO	18	4	9	4	72	N.S.
		DKB	17	1	12	0	76	
150	SISO	15	4	7	1	73	N.S.	
	DKB	14	3	7	3	71		
Pre-treatment with chemotherapeutic agents	No	SISO	25	6	11	5	68	N.S.
		DKB	27	3	18	2	78	
Yes	SISO	9	2	5	0	78	N.S.	
	DKB	6	1	3	1	67		

N.S. : Not significant

いずれも有意差を認めなかった。肺化膿症では SISO 群に有効例は無く、DKB 群では 3 例全例が著効または有効であった。

また、1 日投与量別で検討した結果、1 日 150 mg 投与例において DKB 群のやや有効以上の症例が SISO 群に比し有意に多かった。その他の層別項目では両群間に有意差を認めなかった。

## 2. 副作用

小委員会およびコントローラーにより除外された 1 例を除く 136 例のうち、主治医により副作用として報告された症例は Table 25 に示すとおりである。症状の内訳は発疹、めまい、ふらつき、頭痛などアミノ糖系抗生剤に認められる症状であった。

なお、注射局所痛については主治医の報告とは別に一定の基準を設け、疼痛の有無とその程度を評価した。その結果、SISO 群では 7 例が、DKB 群では 9 例が疼痛

ありと評価された (Table 26)。

## 3. 臨床検査値の変動

主治医により臨床検査値の異常変動ありと報告された症例の発現頻度を Table 27 に示した。比較的頻度が高い項目はトランスアミナーゼ上昇例であった。各項目における異常変動例について両群の比較検定を行なった結果、その発現頻度に有意差を認めなかった。

検査値の異常がみられた症例数は SISO 群 10 例、DKB 群 11 例である。そのうち、好酸球増加例が SISO 群、DKB 群に各々 1 例報告されているが、DKB 群の 1 例については主治医により試験薬起因とされている。肝機能異常例は SISO 群で 5 例、DKB 群で 7 例が報告されている。そのうち SISO 群の 3 例については主治医により、「他剤の影響」、「ショック症状、溶血、血圧低下によるもの」、「日常、軽度の肝障害が存在していた」とのコメントが付され、試験薬起因と判断された

Table 22 Clinical effectiveness judged by doctors in charge  
(Cases with secondary RTI adopted by committee members)<sup>1</sup>

Item		Drug	No. of cases	Excel- lent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severity	Mild	SISO DKB	6 3	0 0	3 0	2 3	1 0	50 0	N.S.
	Moderate	SISO DKB	11 8	0 1	4 4	3 2	4 1	36 63	N.S.
	Severe	SISO DKB	1 2	0 0	0 1	0 1	1 0	0 50	N.S.
Conditions of patients	Good	SISO DKB	2 1	0 0	1 1	0 0	1 0	50 100	N.S.
	Inter- mediate	SISO DKB	13 11	0 1	4 4	5 5	4 1	31 45	N.S.
	Poor	SISO DKB	3 1	0 0	2 0	0 1	1 0	67 0	N.S.
Daily dosis (mg)	100	SISO DKB	7 4	0 0	2 1	3 2	2 1	29 25	N.S.
	150	SISO DKB	11 8	0 0	5 4	2 4	4 0	45 50	N.S.
Pre-treatment with chemo- therapeutic agents	No	SISO DKB	9 7	0 1	5 3	2 2	2 1	56 57	N.S.
	Yes	SISO DKB	9 6	0 0	2 2	3 4	4 0	22 33	N.S.

N.S.: Not significant

Table 23 Backgrounds of patients (Cases adopted by controllers)

Characteristic		SISO	DKB	Statistical analysis	Characteristic		SISO	DKB	Statistical analysis
All cases		63	56	—	Conditions of patients	Good	20	22	N.S.
Sex	Male	33	38	SISO > DKB <sup>a,b</sup>		Inter- mediate	31	25	
	Female	30	18			Poor	12	9	
Age	<60	30	30	N.S.	Severity	Mild	12	13	N.S.
	60 ≤	33	26			Moderate	43	37	
Body weight (kg)	<40	7	7	N.S.		Severe	8	6	
	40 ≤, <60	44	34		Duration of disease	≤3	16	17	N.S.
	60 ≤	10	13			4~7	22	14	
	?	2	2			8~14	10	13	
Diagnosis	Pneumonia	42	42	N.S.	≥15	15	12		
	Secondary RTI	19	11		Daily dosis (mg)	100	31	24	N.S.
	Lung abscess	2	3			150	30	29	
Underlying disease & complications	No	18	18	N.S.	Pre-treatment of chemotherapeutic agents	No	40	39	N.S.
	Yes	45	38			Yes	23	17	

a) : Mann-Whitney's U-test

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test

+ : P &lt; 0.1

N.S. : Not significant

Table 24 Clinical effectiveness judged by doctors in charge

Item	Drug	No. of cases	Excellent (++)	Good (++)	Fair (+)	Poor & Aggravated (-, X)	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
All cases	SISO	63	9	28	12	13	1	59	N.S.	
	DKB	56	6	30	11	7	2	64		
Diagnosis	Pneumonia	SISO	42	8	19	7	8	0	64	N.S.
		DKB	42	5	24	5	6	2	69	
	Secondary RTI	SISO	19	1	9	4	4	1	53	N.S.
		DKB	11	0	4	6	1	0	36	
	Lung abscess	SISO	2	0	0	1	1	0	0	N.S.
		DKB	3	1	2	0	0	0	100	
Underlying disease & complications	No	SISO	18	2	8	5	3	0	56	N.S.
		DKB	18	2	12	2	2	0	78	
	Yes	SISO	45	7	20	7	10	1	60	N.S.
		DKB	38	4	18	9	5	2	58	
Conditions of patients	Good	SISO	20	2	9	5	4	0	55	N.S.
		DKB	22	2	15	3	2	0	77	
	Intermediate	SISO	31	5	13	6	7	0	58	N.S.
		DKB	25	2	12	6	4	1	56	
	Poor	SISO	12	2	6	1	2	1	67	N.S.
		DKB	9	2	3	2	1	1	56	
Severity	Mild	SISO	12	2	5	4	0	1	58	N.S.
		DKB	13	0	11	2	0	0	85	
	Moderate	SISO	43	4	22	6	11	0	60	N.S.
		DKB	37	6	16	8	6	1	59	
	Severe	SISO	8	3	1	2	2	0	50	N.S.
		DKB	6	0	3	1	1	1	50	
Duration of disease (days)	≤ 3	SISO	16	4	6	3	2	1	63	N.S.
		DKB	17	3	8	4	1	1	65	
	4~7	SISO	22	3	9	3	7	0	55	N.S.
		DKB	14	2	8	2	2	0	71	
	8~14	SISO	10	2	6	2	0	0	80	N.S.
		DKB	13	0	8	2	3	0	62	
	≥ 15	SISO	15	0	7	4	4	0	47	N.S.
		DKB	12	1	6	3	1	1	58	
Daily dosis (mg)	100	SISO	31	5	15	7	3	1	65	N.S.
		DKB	24	1	14	2	6	1	63	
	150	SISO	30	4	12	5	9	0	53	SISO<DKB*b) (≥ +)
		DKB	29	4	14	9	1	1	62	
	Others	SISO	2	0	1	0	1	0	50	N.S.
		DKB	3	1	2	0	0	0	100	
Pre-treatment with chemotherapeutic agents	No	SISO	40	7	19	8	5	1	65	N.S.
		DKB	39	5	23	5	5	1	72	
	Yes	SISO	23	2	9	4	8	0	48	N.S.
		DKB	17	1	7	6	2	1	47	

b) :  $\chi^2$ -test and Fisher's exact probability test\* :  $P < 0.05$ 

N.S. : Not significant

Table 25 Concomitant symptoms observed during treatment with test drugs

Drug	Symptom	Degree	Treatment of test drug	Remarks
	Systemic eruption	Moderate	Discontinued	Disappeared spontaneously after discontinuation of drug. Probably due to concomitant drug, Cefapirin.
SISO	Head pressure (Headache) Hearing decreased Injection site pain	Severe Moderate Moderate	Discontinued	Disappeared following treatment with Vitamedin, ATP and Nicametate. Normalized after discontinuation of drug.
	Dizziness Dull headache Vomiting	Severe Moderate Moderate	Discontinued	Disappeared spontaneously after discontinuation of drug.
	Injection site pain and induration	Severe	Continued	Induration was still in existence after 3 months.
DKB	Local eruption	Moderate	Discontinued	Disappeared spontaneously after discontinuation of drug.
	Fever	Severe	Discontinued	Alleviated on the next day after discontinuation of drug.
	Dizziness and Light-headed feeling	Moderate	Discontinued	Disappeared spontaneously after discontinuation of drug.

Table 26 Cases with injection site pain judged by committee members

Drug	No. of cases with injection site pain	Degree		
		Slight	Moderate	Marked
SISO	7	5	2	0
DKB	9	9	0	0

## \*Criteria for evaluation

Slight: Slight pain (+) was observed during administration, or marked pain (++) was observed in less than a half of treatment period.

Moderate: Marked pain (++) was observed in more than a half of treatment period.

Marked: Administration was discontinued.

症例は2例であった。一方、DKB群については「アルコール常用の影響」、「肝炎の既往があった」などのコメントがあり、試験薬起因とされた症例は1例である。腎機能異常例については、SISO群で3例、DKB群で3例報告されており、そのうち試験薬起因とされた症例は各々、SISO群1例、DKB群2例である。その他、肝・腎機能ともに異常高値を示した症例がSISO群で1例報告されたが、この症例は試験薬投与終了後に原疾患の悪化により死亡した症例で検査成績は死亡当日のものであった。

## 4. 概括安全度および有用度

安全性検討症例136例における概括安全度の判定成績はTable 28に示すとおりである。「副作用なし」と判定された症例はSISO群では72例中68例(94%)、DKB群では64例中59例(92%)であり、両薬剤とも今回の試験対象例においては安全性が高いことが示唆された。

臨床効果の判定に採用した119例における有用度の判定成績はTable 29に示すとおり、全例においてSISO群では59%、DKB群では64%の症例が「有用」と判定された。これを疾患群別に層別したが有意差は認められなかった。

## IV. 考 按

化学療法剤の有効性および安全性を評価する方法として近年二重盲検法が多く用いられており、呼吸器感染症においても数多くの報告がある。これらの二重盲検法における被検薬は主としてβ-ラクタム系抗生剤であり、アミノ糖系抗生剤を用いた報告は現在のところ見あたらない<sup>4~13)</sup>。

今回、われわれは新しいアミノ糖系抗生剤 Sisomicin (SISO) の臨床効果、副作用および有用性を検討するために、全国34施設において Dibekacin (DKB) を対照薬とする二重盲検法による比較臨床試験を行なった。

対象疾患は細菌性肺炎とともに、一般に起炎菌としてグラム陰性桿菌の頻度が高く難治例の多い続発性呼吸器感染症、および肺化膿症とした。



Table 27 Abnormalities of laboratory findings

Abnormalities	Drug	No. of measured cases	No. of cases with abnormal change	Due to test drug	Not clear	Statistical analysis
Eosinophilia	SISO	61	1 ( 2%)	0	1	N.S.
	DKB	51	1 ( 2 )	1	0	
Elevation of GOT	SISO	66	4 ( 6 )	1	3	N.S.
	DKB	60	6 (10 )	1	5	
Elevation of GPT	SISO	66	5 ( 8 )	1	4	N.S.
	DKB	60	4 ( 7 )	1	3	
Elevation of ALP	SISO	60	2 ( 3 )	0	2	N.S.
	DKB	59	2 ( 3 )	0	2	
Abnormal change of s-Cr.	SISO	56	2 ( 4 )	1	1	N.S.
	DKB	55	0 ( 0 )	0	0	
Elevation of BUN	SISO	62	3 ( 5 )	1	2	N.S.
	DKB	57	2 ( 4 )	1	1	
Albuminuria	SISO	66	0 ( 0 )	0	0	N.S.
	DKB	59	1 ( 2 )	1	0	

N.S. : Not significant

Table 28 Overall safety

Drug	No. of cases	No side effect	Side effect case	Discontinuation of medication	Unknown	Statistical analysis
SISO	72	68	2	2	0	N.S.
DKB	64	59	1	3	1	

N.S. : Not significant

Table 29 Global utility

Item	Drug	No. of cases	Useful	Slightly useful	Useless	Un-desirable	Unknown	Utility (%)	Statistical analysis	
All cases	SISO	63	37	13	11	2	0	59	N.S.	
	DKB	56	36	9	10	0	1	64		
Diagnosis	Pneumonia	SISO	42	27	9	6	0	0	64	N.S.
		DKB	42	29	5	7	0	1	69	
	Secondary RTI	SISO	19	9	4	4	2	0	47	
		DKB	11	4	4	3	0	0	36	
	Lung abscess	SISO	2	1	0	1	0	0	50	
		DKB	3	3	0	0	0	0	100	

N.S. : Not significant

今回の比較試験の対照薬としては SISO と化学構造および薬理作用が類似しており、主として難治な呼吸器感染症に使用されている DKB を選択した。投与量は SISO については本試験開始時までの一般臨床試験成績、薬動力学および抗菌力などの基礎的実験成績から 1 日 100 mg を通常量とし、症例によっては 1 日 150 mg を投与することとした。一方、DKB については単純な急性感染症の場合は通常 1 日 100 mg が投与されており、かなり奏効するが、一般に重症例や難治例については 1 日 150 mg、ときにそれ以上の量が投与されている現状から、試験薬と同様に 1 日 100 mg を通常量とし、他剤無効例や難治例については 1 日 150 mg ずつ投与することにした。すなわち、今回の試験では試験薬と対照薬の投与量は同量において比較検討を行なった。

総合臨床効果については患者の治療経過をもとに主治医が主観的に判定したが、さらに客観的に判定を行なうために研究施設の代表から成る小委員会による判定を実施した。小委員会による判定に際しては、全症例の調査表と胸部レ線フィルムを 1 カ所に集め、主治医の判定結果を blind にした上で、小委員の合議により初診時の重症度の判定、胸部レ線フィルムの読影を行なった後に総合臨床効果を判定した。胸部レ線フィルムについては患者名、撮影日などの情報を伏せた上で順不同とし、その陰影の拡がりや性状から重症度を判定した。なお、続発性呼吸器感染症と肺化膿症については症例毎に胸部レ線上の陰影が性状を異にし、その経過も原疾患により差異があるため総合臨床効果判定の際には参考にとどめた。

全症例 137 例が集積された後、先に述べた効果判定を行ない、同時に解析対象例としての適否を判定した。小委員会においては、当初の規約違反例とともに胸部レ線所見、臨床所見などから感染症状の存在が疑わしい症例、効果判定のためのデータが欠如している症例（殆んどが肺炎例におけるレ線フィルムの欠如例である）、対象外疾患例など 35 例を臨床効果の解析から除外した。また、コントローラーにより小委員会除外例のうち、投与途中で診断が確定し対象外疾患として投与が中止された症例、他剤併用例および主治医により前治療抗生剤が有効と判断された症例など 18 例が除外され、残り 17 例は新たに解析対象に加えられた。コントローラー採用例については小委員会採用例とは別に解析を行なった。

小委員会で採用された解析対象例 102 例のうち SISO 投与例は 53 例、DKB 投与例は 49 例であった。両群の患者背景因子については、少数例であるが肺化膿症例 (SISO 群 1 例、DKB 群 3 例) における年齢分布と化学

療法剤による前治療の有無に有意な偏りがみられたが、その他の項目では有意差がなかった。

全例における小委員会判定による SISO 群の有効率は 57%、DKB 群は 45% で SISO 群の有効率が高かったが有意差はなかった。疾患別で検討すると、肺炎において SISO は DKB に比べ有意に優れた治療効果を示した。すなわち、肺炎に対する SISO 投与例 34 例での有効率は 68%、DKB 投与例 33 例での有効率は 42% で両群間に有意差が認められた。続発性呼吸器感染症における臨床効果はその難治性を反映し、両群とも有効率が低く SISO 群 39%、DKB 群 38% であった。肺化膿症は極めて少数例であるが、SISO 群 1 例は無効で DKB 群 3 例は全例有効であった。なお、SISO 投与例は他剤無効例であった。

一方、これらの症例における主治医判定成績をみると、全例での有効率は SISO 群 58%、DKB 群 69% で DKB 群の有効率が高かったが有意差はなかった。疾患別に層別した場合も両群間に有意差はみられなかった。

臨床症状、臨床所見、検査成績につき初診時と比較した各評価時期の改善率を調べたところ、SISO 群の各評価時期における胸部レ線フィルムの改善度および改善率が DKB 群より優れ、とくに投与 7 日後の改善率は SISO 群 81%、DKB 群 43% で両群間に有意差を認めた。

先に述べた小委員会および主治医による判定成績をみると、SISO 群においては両判定結果がほぼ一致していたが、DKB 群については主治医判定のほうが高い有効率を示し、とくに肺炎例については小委員会判定では有効率 42%、主治医判定では 76% とその差が著しかった。このことは小委員会における肺炎例の臨床効果判定の際には、胸部レ線上の改善度を重視したことが要因になっていると考えられる。もちろん、主治医が肺炎における薬剤の臨床効果を評価する際にも、レ線所見の推移が重要な要因になっていると思われるが、判定の際には対照とすべき基準が無いため 1 例毎の評価となり、さらに患者の経過が評価に強く反映していることが考えられる。一方、今回の小委員会判定では先に述べたように、全症例のレ線フィルムを集め評価基準を定めた上で客観的な評価が行なわれた。これらの評価方法の相違が、今回、小委員会判定と主治医判定が異なる結果を示した原因と推察された。

コントローラー採用例 119 例 (SISO 群 63 例、DKB 群 56 例) の背景因子を検討した結果、性別分布でやや偏りがみられたほかは有意差が認められなかった。

全例における有効率は SISO 群 59%、DKB 群 64% で両群間に有意差はなく、疾患群別の分析でも同様であった。

副作用については著明な規約違反例1例(他抗生剤併用と試験薬単独の間歇投与症例)を除く136例(SISO群72例,DKB群64例)について検討したが,副作用症状ありと報告された症例数はSISO群4例(5.6%),DKB群3例(4.7%)であった。発現症状はめまい,ふらつき,聴力低下などの第8脳神経障害,頭痛,頭重感および過敏症と思われる症状など,いずれもアミノ糖系抗生剤に認められている症状であった。発疹が両群に各1例報告されているが,SISO群の1例は投与途中からCefapirineを併用した症例で,併用3日後に薬疹様の全身発疹を来たした例である。

臨床検査値の異常変動例のうち比較的頻度が高いものはトランスアミナーゼの上昇であり,両群とも6~10%の症例に異常変動が認められている。次いでBUNの上昇で両群とも4~5%の発現率であった。これらの副作用症状および臨床検査値の成績からSISOについても従来のアミノ糖系抗生剤と同様に第8脳神経障害,肝・腎機能障害に充分配慮しながら治療を行なう必要があると考える。

有用度については各主治医が1例毎の治療経過をもとに判定したが,解析例119例のうち,SISO群では59%,DKB群では64%の症例が「有用」と判定された。疾患別にみると肺炎例では両群とも60%以上,続発性呼吸器感染症では35%以上の症例が「有用」と判定された。

#### 文 献

- 1) WEINSTEIN, M. J. ; J. A. MARQUEZ, R. TESTA, G. H. WAGMAN & J. A. WAITZ : Antibiotic 6610, a new micromonospora-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23 : 551~554, 1970
- 2) YOUNG, L. S. & W. L. HEWITT : Activity of five aminoglycoside antibiotics *in vitro* against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 4 : 617~625, 1973
- 3) 上田 泰 : アミノ配糖体系抗生剤 Sisomicin の基礎的・臨床的研究のまとめ. Chemotherapy 26 (S-3) : 1~17, 1968
- 4) 水谷 明, 高木健三, 岩倉 盈, 伊藤和彦 : 二重盲検法による化学療法剤の臨床評価——Doxycycline と Minocycline の呼吸器感染症に対する臨床効果の比較検討. Chemotherapy 21 : 1221~1234, 1973
- 5) 塩田憲三, 他 (16 施設) : 肺炎, 肺化膿症を対象とした Amoxycillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績. Chemotherapy 21 : 1535~1563, 1973
- 6) 北本 治, 他 (13 施設) : Pivampicillin の臨床効果に関する研究——二重盲検試験. Chemotherapy 22 : 482~490, 1974
- 7) 五味二郎, 他 (8 施設) : 呼吸器感染症に対する Ampicillin-Dicloxacillin 合剤(HI-56) と Ampicillin の治療効果比較成績. 臨床と研究 51 : 232~243, 1974
- 8) 塩田憲三, 他 (14 施設及び関連施設) : 二重盲検法による Cephadrine と Cephalexin の肺炎に対する薬効比較試験成績. Chemotherapy 23 : 2525~2545, 1975
- 9) 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
- 10) 塩田憲三, 他 (28 施設及び関連施設) : 二重盲検法による Cephadrine と Amoxicillin の肺炎に対する薬効比較試験成績. Chemotherapy 24 : 1624~1657, 1976
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 中川圭一, 他 (42 施設及び関連施設) : 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

A COMPARATIVE STUDY OF SISOMICIN AND DIBEKACIN  
IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS  
BY A DOUBLE-BLIND METHOD

KIHACHIRO 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, Faculty of Medicine,  
Kyoto University

KAORU SHIMADA

Department of Internal 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 Disease, Sapporo Railway Hospital

TSUKASA YOSHIDA

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

HITOSHI KIKUCHI, JUNICHI FURUKAWA

Department of Internal Medicine, Kesenuma General Hospital

MAMORU YUMIDA, SEIKI OKAMURA

Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital

TADASHI TOOMA, NOBUO SATO

Department of Internal Medicine, Tohoku Rosai Hospital

KAZUO HONMA, ZENZABURO TAKAGI

Department of Internal Medicine, Ohara General Hospital

KEN 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 Disease, Fukui Red Cross Hospital

KIKUO SUGIMOTO

Department of Internal Medicine, Nagahama 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 Disease, Kyoto City Hospital

SADAO IKEDA, YOSHITO MATSUBARA

Department of Respiratory Disease, Kyoto Katsura Hospital

HITOSHI MUROMOTO

Department of Respiratory Disease, 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 Municipal Central Hospital

SATOSHI YAMADA

Department of Internal Medicine, Himeji Red Cross Hospital

SHOHEI KUSAKA, YASUO MIYAKE

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

KENICHI KOTERA and MINORU HIGASHITSUTSUMI

Research Foundation for Microbial Disease of Osaka University

Sisomicin (SISO) and Dibekacin (DKB) were compared in a randomized, double-blind study of 137 patients with respiratory tract infection; and the results were as follows:

1. In a total of 137 patients, 35 patients were excluded from the evaluation of clinical efficacy and usefulness by the Committee members (who are representatives of the investigators of the study), and 18 patients were excluded by the controllers.

The safety of the drugs was evaluated in 136 patients, excepting 1 patient whose treatment was remarkably deviated from the protocol.

2. One hundred and two patients (53 SISO-treated patients and 49 DKB-treated patients) were evaluated for clinical efficacy by the Committee members consisted of 67 patients with pneumonia (34 SISO-treated patients and 33 DKB-treated patients), 31 patients, with secondary respiratory tract infections (18 SISO-treated patients and 13 DKB-treated patients) and 4 patients with lung abscess (1 SISO-treated patient and 3 DKB-treated patients).

As to the background characteristics of these patients, there were significant differences in age-distribution and in pre-treatment chemotherapy in the patients with lung abscess. In the patients with pneumonia of secondary respiratory tract infections, the two treatment groups were comparable as to the background characteristics.

One hundred and nineteen patients (63 SISO-treated patients and 56 DKB-treated patients) were evaluated for clinical efficacy and usefulness by the physicians in charge. There were no significant differences in the background characteristics between the both treatment groups.

3. The overall favorable response rate in all patients evaluated by the Committee members (102 patients) was 57% with SISO and 45% with DKB, without significant differences between the both treatment groups. SISO was significantly more effective than DKB in the patients with pneumonia and was as effective as DKB in the patients with secondary tract infections or lung abscess.

There were no significant differences in clinical efficacy evaluated by the physicians in charge (119 patients) between the both treatment groups.

4. No significant differences were observed in the frequency of side effects or abnormal laboratory findings between the both treatment groups.

5. The rate of usefulness in all cases evaluated by the physicians in charge (119 patients) was 59% with SISO and 64% with DKB, without significant differences between the both treatment groups.