

二重盲検法による Cefroxadine (CGP-9000) と Cephalexin
の急性気道感染症に対する薬効比較試験

塩田 憲三・三木 文雄*・久保 研二

河野 雅和・高松 健次

大阪市立大学第一内科

加藤康道・斎藤 玲・富沢磨須美・中山一朗

佐藤幹弥・阿部守邦・徳中弘之・吉谷秀一

小島愛司・桜庭喬匠・木下与四男・石川清文

北海道大学第二内科およびその関連施設

長 浜 文 雄・斎 藤 孝 久

国立札幌病院呼吸器科

武部和夫・工藤幹彦・増田光男・平井一郎

斎藤広志・今村憲市・藤岡 譲・馬場恒春

熊坂 義裕・中 畑 久

弘前大学第三内科およびその協力施設

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・佐々木昌子

青沼清一・大沼菊夫・玉木 重・林 泉

東北大学抗酸菌病研究所内科およびその協力施設

関 根 理

信楽園病院内科

山 作 房 之 輔・鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

勝 正 孝・安達 正則・相 馬 隆

国立霧ヶ浦病院内科

真 下 啓 明・山 岡 澄 夫

東京厚生年金病院内科

上 田 泰・斎 藤 篤・嶋田甚五郎

東京慈恵会医科大学第二内科

中 川 圭 一・小 山 優

東京共済病院内科

池本 秀雄・渡辺 一功・森 健

泉 昭・日比野順子

順天堂大学内科

谷 本 普 一

虎の門病院呼吸器内科

小 林 宏 行

杏林大学第一内科

可部順三郎・末原 幹久・石橋 弘義

国立病院東京医療センター呼吸器科

国 井 乙 彦・深 谷 一 太

東京大学医科学研究所内科

藤森一平・関本敏雄・東 冬彦・河野通律

川崎市立川崎病院内科

福島 孝吉・伊 藤 章・進藤 邦彦

栗原 牧夫・山崎隆一郎

横浜市立大学第一内科およびその協力施設

山本俊幸・加藤政仁・永坂博彦・森 幸三

北浦三郎・南条邦夫・加藤鋭一

名古屋市立大学第一内科およびその協力施設

大 山 馨・鈴 木 国 功

富山県立中央病院内科

前川暢夫・中西通泰・松原恒雄・網谷良一

小田芳郎・内平文章・中井 準

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一およびその協力施設

辻 本 兵 博

星ヶ丘厚生年金病院内科

大久保 滉・岡本 綾子・上田 良弘

右馬 文彦・前原 敬吾

関西医科大学第一内科

栗村 統・佐々木英夫・玉木和江・森岡裕介

国立具病院内科

副島 林造・田野 吉彦・二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科

螺良 英郎・滝下 佳寛・香西 勝人

後東 俊博・仁井 昌彦・田村 正和

徳島大学第三内科

沢 江 義 郎

九州大学第一内科

原 耕平・斎藤 厚・邦須 勝・中富昌夫

泉川欣一・石川 壽・岩崎博圓・奥野一裕

中野正心・池部 璋・石崎 堯・堤 恒雄

木谷崇和・松本武典・明石光伸・石野 徹

岡 六四・朝長昭光・藤岡利生・今村由紀夫

長崎大学第二内科およびその協力施設

松本 慶蔵・玉置 公俊・山本 真志

長崎大学熱帯医学研究所内科

徳臣晴比古・志摩 情・福田安嗣・徳永勝正
 浜田和裕・石坂和夫・竹迫良雄・弘 雅正
 立石徳隆・賀来隆三・樋口定信・中原典彦
 富田達夫・野津手晴男

熊本大学第一内科およびその協力施設

* 執筆者

(昭和 55 年 2 月 7 日受付)

急性気道感染症に対する Cefroxadine と Cephalexin の治療効果と副作用を比較検討することを目的として、全国 30 施設において、急性咽喉炎、急性扁桃炎、急性気管支炎を対象として、Cefroxadine 1 日 750 mg (分 3) あるいは Cephalexin 1 日 1,000 mg (分 4) ずつ、7 日間経口投与し、治療効果、副作用、有用性についての両薬剤間での比較を二重盲検法により実施した結果、以下の結論を得た。

1. 急性気道感染症に対する Cefroxadine 1 日 750 mg と Cephalexin 1 日 1,000 mg の治療効果について両群間で有意差は認められなかった。
2. 副作用の出現頻度については、両薬剤間で有意差は認められなかった。
3. 有用性についても両薬剤間で有意差は認められなかった。

I. 緒 言

Cefroxadine (以下、CXD と略す), 7β -[D-2-Amino-2-(1,4-Cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxyceph-3-em-4-carboxylic acid はスイス Ciba-Geigy 社において開発された経口セファロスポリン剤であり、*in vitro* および *in vivo* における抗菌力は、Cephalexin (以下、CEX と略す), Cefradine よりも優れていると報告されている^{1,2,3)}。

本剤をヒトに経口投与した場合、速やかに高い血中濃度が得られ、そのピークは投与後 1~2 時間にあり、体内で分解されることなく尿中に排泄される⁴⁾。

本剤に関して、すでに多くの研究が行なわれ、第 27 回日本化学療法学会総会において検討評価が行われたが、そのさい咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎に対して 93.9% の高い有効率を示すことが確認された⁵⁾。

今回、急性気道感染症に対する本剤の治療効果を CEX と比較するとともに両薬剤の副作用を比較することを目的として Table 1 に示した 30 施設およびその関連施設において昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 5 月にわたって二重盲検法により比較試験を実施したので、その成績を報告する。

II. 研究対象ならびに研究方法

1) 研究対象疾患

急性咽喉炎 (以下、咽喉炎と略す)、急性扁桃炎 (以下、扁桃炎と略す)、急性気管支炎などの急性気道感染症で発熱、膿性痰、理学的所見、白血球増多、CRP 陽

性化等から抗生物質の投与が必要と認められる患者を対象とした。入院外来の別、性別は問わなかったが、16 歳以上の成人患者と限定した。また発病後の経過が不明な症例、本治療開始時にすでに症状が改善しつつある症例、本治療開始前に抗菌性薬剤が投与された症例、および重症の基礎疾患・合併症を有する症例、原因菌が CXD, CEX に明らかに耐性である症例は対象から除外した。また、セファロスポリン、ペニシリン系薬剤に対するアレルギーの既往のある患者、妊婦および授乳中の婦人、腎、肝機能障害患者、フロセミドなど利尿剤の投与されている患者は安全性を勘案し、対象から除外した。

2) 投与薬剤

投与薬剤ならびに投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤	CXD	1 日 750 mg
対照薬剤	CEX	1 日 1,000 mg

CXD 群では白色カプセル (CXD 250 mg 含有) 3 個と、橙色カプセル (inactive placebo) 1 個、CEX 群では白色カプセル (CEX 250 mg 含有) 3 個と、橙色カプセル (CEX 250 mg 含有) 1 個をそれぞれ 1 日分とし、7 日分、すなわち白色カプセル 21 個と橙色カプセル 7 個を 1 箱に入れることにより両薬剤間の識別不能性を確保した。

各々の箱を厳封し、560 症例分についてあらかじめ下記コントローラーにより、両薬剤の無作為割付けと、それにもとづく薬剤への組番の記載を受け、薬剤番号順に患者に投与することとした。

Table 1. Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospitals
 Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital
 The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Related Hospitals
 Department of Medicine, The Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer and Related Hospitals
 Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
 Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
 Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
 Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
 Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
 Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine
 Department of Chest Clinic, Toranomon Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
 Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo
 Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Related Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine and Related Hospital
 Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Related Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
 Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
 Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
 Department of Internal Medicine of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical College
 The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyushu University
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and Related Hospitals
 Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kumamoto University and Related Hospitals

Table 2 Acute pharyngitis

	Severity			Clinical effect	
	Severe	Moderate	Mild	Excellent	Good
Body temperature (°C)	38.5<	38.5~37.5	37.5>	Disappeared within 24 hours	Disappeared or markedly improved within 48 hours
Sore throat	++	++	+	Disappeared within 48 hours	Alleviated within 72 hours
Swallowing pain	++	++	+	Disappeared within 48 hours	Alleviated within 72 hours
Redness of pharynx	++	++	+	Disappeared within 72 hours	Alleviated within 72 hours and disappeared after 7 days

なお、薬剤の割付けは4症例分を1組として、両薬剤の使用例数が大きくかたよらないように配慮した。

3) コントローラー

第3者のコントローラーとして東京大学、原沢道美教授と虎の門病院、栗原雅直博士に、CXDとCEXの識別不能性、両薬剤の含有量の正確性、無作為割付け、Key codeの保管ならびに開封、主治医による効果と、有用性判定記載部分の調査表からの切り取りとその保管、開封後のデータ不変更および統計処理の公平性などの保証を依頼した。

4) 薬剤投与方法

両薬剤とも白色カプセルを朝食後、昼食後、就寝前の3回、橙色カプセルを夕食後にそれぞれ1カプセルずつ投与した。薬剤は、わからないで、かまわずに水で服用するように指示した。なお、CXD投与群では前述のとおり夕食後に投与するカプセルはinactive placeboであるので、服薬を夕食後から開始すれば、実際の治療は、就寝前から始まることとなり、今回対象疾患とした急性気道感染症のように経過の急な感染症においては、治療開始のわずかな遅れによっても治療効果に影響がみられる可能性もあるので、調査表には投薬開始時刻を記入することとした。

5) 薬剤投与期間

比較試験の薬剤投与は原則として7日間とし、担当医が治癒と判定し、投与継続不要と判断した場合も、最短4日間は投与を行うこととした。なお投与薬剤を無効と判定し他の薬剤に変更する場合、無効の判定は投与開始後最短72時間を経過した後に行うこととした。また重篤な副作用出現の場合は直ちに投薬を中止することとした。ただし、これら投薬中止の場合も、投薬中止時に所定の検査を行い、中止の理由および所見などを調査表に記載することとした。

6) 併用薬剤

比較試験薬剤投与中、他の抗菌性薬剤、解熱剤、消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド、トローチ、含嗽液、フロセマイドは併用を禁止した。また、鎮咳剤、抗ヒスタミン剤も原則として使用しないことを申しあわせた。ただし、祛痰剤、気道拡張剤、消炎効果をもたない喀痰融解剤の併用は随意としたが、一般的な処置ならびに基礎疾患に対する処置はともに必ず調査表に記載することとした。

7) 症状、所見の観察、諸検査の実施

a) 症状、所見の観察

体温、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、鼻汁、鼻閉塞感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、発疹、その他アレルギー症状については原則として

毎日観察あるいは測定し記録することとし、咽頭発赤、扁桃腫脹、扁桃発赤、白苔、膿栓、胸部X光については投与前、投与開始後、3日後、7日後必ず観察記録することとした。このさい前記症状、所見のうち、体温は1日4回(少なくとも午前、午後の2回)測定し、咳嗽については、夜間の睡眠を妨げる程度のを(++)、それほどでないものを(+), 咳嗽のないものを(-)とした。喀痰は1日の喀出量をmlで記録し、少量になれば個数で表示し、粘性性(M)、粘膿性(PM)、膿性(P)の区分をし、喀痰の色についても記載することとした。呼吸困難は起座呼吸の程度を(++), それより軽度のを(+), まったく呼吸困難のないものを(-), また胸痛についてはその有無により(+)または(-)とした。その他の症状、所見については、その程度により、(++), (+), (-), の3段階に分けたが、その判断は主治医に委ねた。また、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器障害については医師、看護婦がこれらの症状の有無についてとくに患者に対して質問せず、患者から訴えのあった場合だけ記録することとした。

b) 臨床検査の実施

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿沈渣、赤沈、CRPは薬剤投与前、7日後(投与終了時)に検査することとした。またウイルスあるいはマイコプラズマ感染の可能性が高いと考えられる場合には、治療前と回復期の血清について抗体価を測定することとした。

c) 起炎菌の検索

可能な限り投与前、投与終了時に咽頭粘液、咽頭白苔、膿栓、喀痰等について細菌学的検査(鏡検、培養)を行い起炎菌を正しく把握することに努力し、分離された菌をすべて調査表に記載するとともに、そのうちの起炎菌と考えられるものについてはCXDおよびCEXに感受性検査を実施することとした。なお、この菌菌株を東京総合臨床検査センターに送付し、感受性の測定を依頼した。

8) 重症度、効果、有用性ならびに副作用判定

a) 重症度ならびに総合臨床効果判定

i) 小委員会による判定

各症例の調査表を1カ所に集め、調査表から主治医による効果判定、有用性判定の記載部分をコントローラーが切り取って別個に保管した後、小委員会(構成委員: 真下啓明、深谷一太、斎藤一篤、中川圭二、勝正孝、藤森一平、原耕平、塩田憲三、三木文雄)にて、全症例について解析の対象として採用し得るか否かの検討をおこない、採用症例について、初診時症状を基として、

Table 3 Acute tonsillitis

	Severity			Clinical effect	
	Severe	Moderate	Mild	Excellent	Good
Body temperature (°C)	39 \leq	38 \leq	38 $>$	Disappeared within 24 hours	Disappeared or markedly improved within 48 hours
Sore throat	++	++	+	Disappeared within 48 hours	Alleviated within 72 hours
Swallowing pain	++	++	+	Disappeared within 48 hours	Alleviated within 72 hours
Redness of pharynx	++	++	+	Disappeared within 72 hours	Alleviated within 7 days
Tonsil swelling	++	++	+	Disappeared within 72 hours	Alleviated within 7 days
White coating of cole of boil	++	+	-	Disappeared within 72 hours	Alleviated within 72 hours and disappeared after 7 days

Table 4 Acute bronchitis

	Severity			Clinical effect	
	Severe	Moderate	Mild	Excellent	Good
Body temperature (°C)	38.5 $<$	38.5~37.5	37.5 $>$	Disappeared within 48 hours	Disappeared or markedly improved within 72 hours
Cough	++	++	+	Alleviated within 48 hours and disappeared within 96 hours	Alleviated within 120 hours (5 days)
Volume of sputum	+++	++	+	Alleviated within 48 hours and disappeared within 96 hours	Alleviated within 120 hours (5 days)
Appearance of sputum	/	/	/	Improved to non-purulent Appearance within 72 hours	Improved within 120 hours (5 days)
Dyspnea	+	-	-	/	/
Chest pain	+	+	-	Disappeared within 48 hours	Disappeared within 72 hours
Râles	++	++~+	+--	Alleviated within 72 hours and disappeared after 7 days	Alleviated within 7 days

咽喉炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎に分類した。この際もっとも明確な症状をもって診断を下したが、咽喉炎あるいは、扁桃炎などの上気道炎と気管支炎、肺炎などの症状が併存する場合は、下部気道感染症を重視し、気管支炎あるいは肺炎と診断した。

咽喉炎、扁桃炎ならびに急性気管支炎の重症度ならびに効果の判定は Table 2~4. の基準に則って実施したが、基礎疾患による症状が存在する場合、治療前後を通じて1, 2項目の症状が他の症状の動きと無関係に軽度持続する場合、欠測値がある場合ならびに個々の症状の動きに疑問もたれる場合は重症度判定、効果判定に際し別途考慮することとした。また、肺炎の重症度ならびに効果の判定は、過去数回実施した肺炎を対象疾患とした比較試験の場合と同様の基準により判定した^{1, 6, 7, 8)}。なお、判定結果にできるだけ客観性をもたせるため、小委員会の意見の一致を条件とし、重症度判定、効果判定を実施した。

ii) 主治医による判定

各症例を担当した主治医によって重症度ならびに臨床効果判定をそれぞれ各自の基準により実施した。

b) 個々の症状、所見、検査成績の改善度の判定

各主治医が、調査表に記載した個々の症例の各症状、所見、検査成績について、体温(1日中の最高体温、以下同様)は40°C以上、39°C台、38°C台、37°C台、37°C未満の5段階、喀痰量は1日50ml以上、49~10ml、10ml未満、喀出なしの4段階、喀痰性状は、P, P, M, M, の3段階、胸痛は(+), (-)の2段階、胸部ラ音は(++)、(+), (-)の3段階、白血球数は20,000以上、19,900~12,000、11,900~8,000、8,000mm³未満の4段階、赤沈値(1時間値)は60mm以上、59~40mm、39~20mm、19mm以下の4段階、CRPは(4+)以上、(3+)~(±)、(-)の3段階にそれぞれ分けて、それらの治療前の値が治療開始7日後にどのような変動を示すかを検討した。なお、鼻汁、鼻閉塞の程度については、初診時の鼻汁、鼻閉塞感がそれぞれ(++、++)、(++、+), (++、-), (+、++)、のものを重度、(+、+), (+、-), (-、++)、(-、+), (-、-)、のものを軽度とし、患者背景因子の一部とした。

c) 細菌学的効果判定

治療前後の起炎菌を追跡し得た症例について、治療に伴う起炎菌の消長により、1. 陰性化、2. 減少、3. 不変、4. 菌交代、5. 判定不能の5段階に判定した。

d) 有用性の判定

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用を勘案し、投与した薬剤の有用性を1. 有用性あり、2. やや有用性あり、3. 有用性なし、の3段階に評価した。

e) 副作用の有無の判定

上記小委員会において、重症度判定、臨床効果判定を行うと同時に、調査表記載事項を基にして、薬剤投与に伴う副作用、検査値異常出現の有無について検討した。

9) Key code の開封

上記小委員会による重症度判定、効果判定ならびに副作用判定を実施した後、コントローラーにより Key code が開封された。

10) データの解析処理

研究参加施設から集められた各患者の調査表記載事項および小委員会による判定成績にもとづいて、CXD投与、CEX投与の2群間における患者の背景因子、重症度、症状、所見、検査成績の改善度、臨床効果および副作用などの比較がコントローラーにより実施された。これらの比較は MANN-WHITNEY の U 検定、 χ^2 -検定および必要に応じて FISHER の直接確立計算法により検定した。検定は5%の有意水準で行った。なお、一部の背景因子と改善度の両薬剤投与2群間の比較はコントローラーにより実施されなかったので別個に解析を実施した。

III. 成 績

本比較試験において CXD あるいは CEX の投与された全症例は Table 5 に示したとおり 329 例 (CXD 投与 163 例、CEX 投与 166 例) である。

小委員会においては、これら 329 例のうち初診時が外来院し、以後来院しなかった 10 例、規定どおり投与されなかった 2 例 (橙色カプセルを服用しなかった 1 例と、本比較試験の他の組番の薬剤を直前に投与された 1 例)、投与日数不足の 3 例、抗菌作用を持つトローチを併用した 8 例、きわめて重症の基礎疾患 (慢性骨髄性白血病あるいは肺癌) をもった 2 例、尿路感染症であった 1 例、感染症状が認められず感染が存在しないと判断された 18 例、慢性気管支炎および肺結核との混合感染などの対象外慢性気道感染症の 8 例、ならびに不明熱の 1 例、感染が呼吸器以外 (部位不明) と考えられた 1 例の計 54 例を除外した 275 例 (CXD 134 例、CEX 141 例) について臨床効果ならびに改善度の比較を行った。副作用の検討にあたっては、初診時だけ来院し以後来院しなかった 10 例、規定どおり投与されなかった 2 例、投与日数不足の 3 例の計 15 例を除外した 314 例 (CXD 154 例、CEX 160 例) について検討を実施した。

主治医による効果判定ならびに有用性判定の解析に際しては、コントローラーの意見により、初診時だけ来院し以後来院しなかった 10 例、規定どおり投与されなかった 2 例、投与日数不足の 3 例、抗菌作用を持つトローチを併用した 8 例、きわめて重症の基礎疾患をもった 2

Table 5 Case distribution

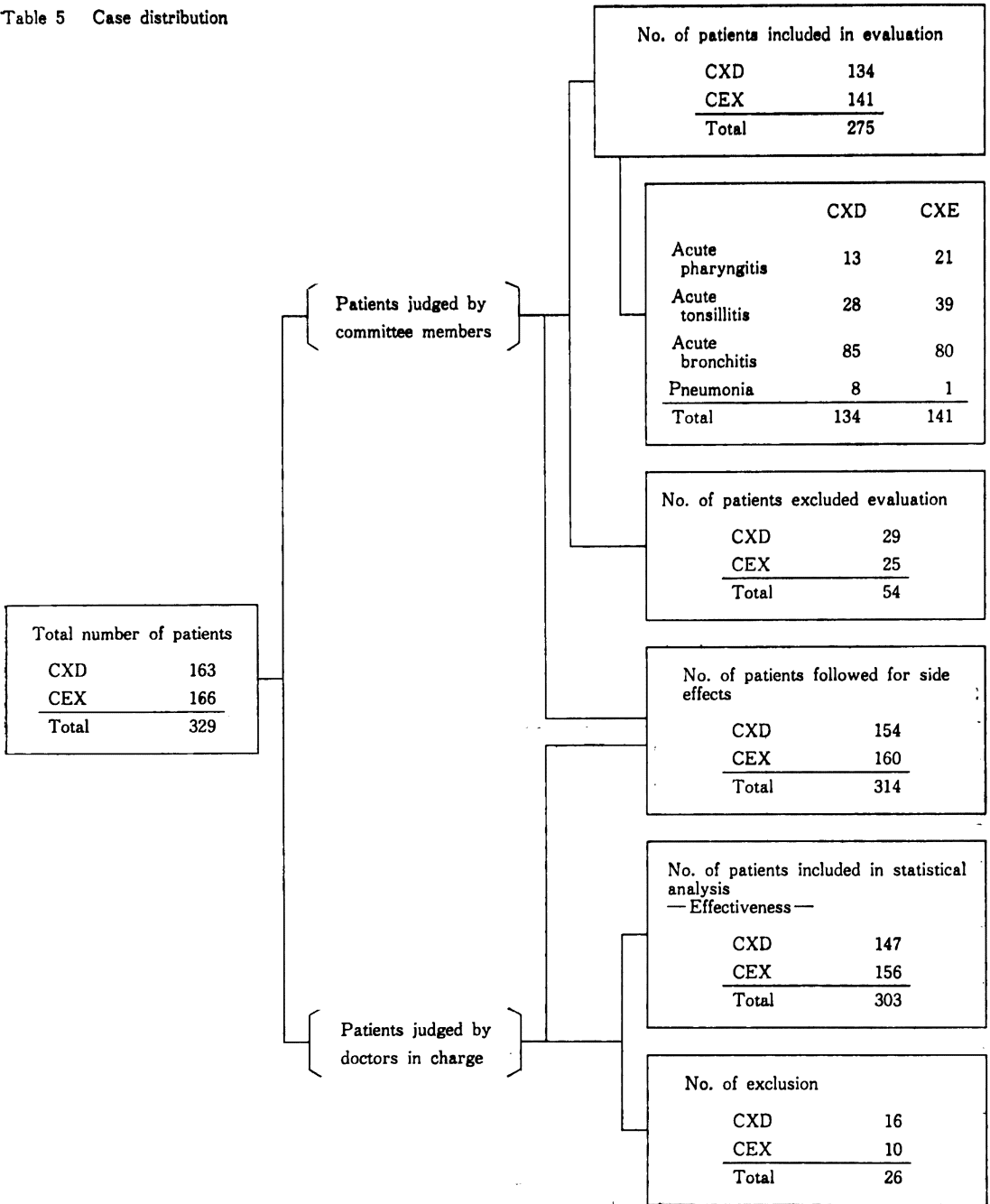


Table 6 Reasons for exclusion from the study evaluated by committee members

Reasons	CXD	CEX	Total
Not visited after treatment	6	4	10
Violation of protocol*	2	0	2
Shortage in duration of administration	1	2	3
Other antimicrobial drugs combined	5	3	8
Serious underlying disease	1	1	2
Urinary tract infection	1	0	1
Without infection §	10	8	18
Chronic-respiratory tract infection §	1	7	8
Fever unknown origin and infections other than respiratory tract infection §	2	0	2
Total	29	25	54

§ These cases were adopted by Controllers to be evaluated.

- (1) because of shortage in daily dose
- (2) because of continued intake of antibiotic until the preceding day

Table 7 Backgrounds of patients

Sex

Drugs	male	female
CXD	64	70
CEX	75	66
Statistical test	N.S.	

Age

Drug	Age								Total
	~ 19	~ 29	~ 39	~ 49	~ 59	~ 69	70 ≤		
CXD	9	30	25	14	22	20	14	134	
CEX	9	23	40	17	25	16	11	141	
Statistical test	N.S.								

In-patients/Out-patients

Drug	In-patients	Out-patients	Out-/Inpatients
CXD	18	115	1
CEX	21	119	1
Statistical test	N.S.		

Table 8 Backgrounds of patients (adopted by committee members)

Diagnosis	CXD	CEX	Total
Acute Pharyngitis	13	21	34
Acute Tonsillitis	28	39	67
Acute Bronchitis	85	80	165
Pneumonia	8	1	9
Statistical test	$\chi^2; P < 0.05$		

$\chi^2; \chi^2$ -test

Table 9 Backgrounds of patients (adopted by committee members)

Underlying diseases

Drug	Number of cases	None	Any	
			Group 1	Group 2
CXD	134	70	40	24
CEX	141	72	34	35
Statistical test	N.S.			

Group 1

- Pneumoconiosis
- Bronchial asthma
- Bronchiectasis
- Pulmonary emphysema
- Pulmonary fibrosis
- Spontaneous pneumothorax
- Tonsillar hypertrophy
- Reduced pulmonary function

- Lung abscess
- Sinusitis paranasalis
- Pulmonary silicosis
- R.A.
- Sjögren syndrome
- SLE
- Diabetes
- Nephrotic syndrome

Group 2

- Pulmonary tuberculosis
- Hypertension
- Coronary sclerosis
- Hypotension
- Angina pectoris
- Arterial sclerosis
- Hepatic dysfunction
- Chronic hepatitis
- Chronic pyelonephritis
- Cystitis
- Urinary tract infections

- Parkinsonian syndrome
- Duodenal ulcer
- Gastric ulcer
- Chronic gastritis
- Chronic pancreatitis
- Uterectomy for tumor
- Iron-deficiency anemia
- Hyperthyroidism
- Hypothyroidism
- Spinal caries
- Venous thrombosis

Table 10 Background of patients

Nasal secretion and obstruction			
Drug	Mild	Severe	Total
CXD	118	16	134
CEX	117	24	141
Statistical test	N.S.		

Table 11 Comparison of initial symptoms and signs among the two treatment groups (cases adopted by committee members)

Drugs	Total cases	Body temperature						Sore throat				Swallowing pain			
		40°~	39°~	38°~	37°~	<37°	Un-known	++	+	-	Un-known	++	+	-	Un-known
CXD	134	2	8	38	52	31	3	33	53	47	1	22	43	68	1
CEX	141	3	11	33	64	28	2	46	51	41	3	30	38	69	4
Statistical test		N.S.						N.S.				N.S.			
Drugs	Total cases	Cough				Volume of sputum					Appearance of sputum				
		++	+	-	Un-known	+++	++	+	=	Un-known	P	PM	M	Un-known	
CXD	134	70	50	13	1	3	53	38	16	24	24	52	19	39	
CEX	141	49	65	24	3	7	30	58	20	26	11	53	27	50	
Statistical test		U; P < 0.01				U; P < 0.05					U; P < 0.05				
Drugs	Total cases	Dyspnoea				Chest pain			Redness of pharynx						
		++	+	-	Un-known	+	-	Un-known	++	+	-	Un-known			
CXD	134	11	36	86	1	37	97	0	36	49	49	0			
CEX	141	9	26	101	5	33	104	4	46	58	36	1			
Statistical test		N.S.				N.S.			N.S.						
Drugs	Total cases	Tonsil swelling				Tonsil redness				White coating					
		++	+	-	Un-known	++	+	-	Un-known	++	+	-	Un-known		
CXD	134	18	17	99	0	20	33	81	0	4	9	118	3		
CEX	141	28	22	89	2	33	40	67	1	13	12	113	3		
Statistical test		N.S.				U; P < 0.05				U; P < 0.05					
Drugs	Total cases	Cole of boll				Râles				WBC					
		++	+	-	Un-known	++	+	-	Un-known	20,000 ~	12,000 ~	8,000 ~	7,900 >	Un-known	
CXD	134	8	5	118	3	17	31	86	0	2	22	64	44	2	
CEX	141	12	13	111	5	12	29	97	3	1	18	67	52	3	
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.					
Drugs	Total cases	ESR					CRP								
		60~	40~	20~	~19	Un-known	4+~	±~3+	-	Un-known					
CXD	134	10	13	37	59	15	23	79	21	11					
CEX	141	13	14	48	49	17	35	65	25	16					
Statistical test		N.S.					N.S.								

U; Mann-Whitney U-test

例, 尿路感染症の1例の計26例を除外した303例(CXD 147例, CEX 156例)を対象とした。

以上の脱落症例の両薬剤群間での比較は Table 6 に示したとおりである。

以下, 小委員会採用症例, 主治医判定症例それぞれについての解析結果を記載する。

A. 治療効果の比較検討

1) 小委員会採用症例についての成績

a) 対象患者の背景因子に関する検討

i) 患者の性別, 年齢別構成

対象患者の性別, 年齢別構成は Table 7 に示したとおりで, CXD 群では女子が多く, CEX 群では男子が多かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。年齢別構成では CXD 群に 60 歳以上の高齢者がやや多く存在したが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

ii) 入院, 外来の別

Table 7 に示したとおり両薬剤群とも外来が大部分を占めたが, これも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iii) 診断名

Table 8 に示したとおり全体として急性気管支炎が 165 例と最も多く, 次いで, 扁桃炎が 67 例, 咽喉炎が 34 例で, プロトコールに対象疾患として掲げなかった肺炎が 9 例混入したが, 両薬剤群間で比較すると咽喉炎, 扁桃炎は CEX 群に多く, 一方, 急性気管支炎は CXD 群に多く, 肺炎の 9 例中 8 例は CXD 群であり, 症例の分布に有意の偏りが認められた。

iv) 基礎疾患・合併症

基礎疾患・合併症については Table 9 に示したが, 急性上気道感染症の症状, 予後に影響を与えると考えられる気管支喘息, 気管支拡張症, 肺気腫, S. L. E., 糖尿病を Group 1 とし, その他の基礎疾患・合併症を Group 2 として区別して解析を行ったが, これらいずれについても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

v) 鼻汁・鼻閉塞の程度

対象疾患を急性気道感染症とした関係上, ウイルス感

染が混入する可能性が考えられたので, ウイルス感染の関与の有無を推察する1法として, 鼻汁・鼻閉塞の程度を観察した。その結果は Table 10 に示したとおりで, 両薬剤群間には有意差はなかった。

Table 13 Background of patients (adopted by committee members)

Causative bacteria			
Bacteria	CXD	CEX	Total
<i>S. aureus</i>	6	8	14
<i>S. pneumoniae</i>	8	4	12
<i>S. pyogenes</i>	7	7	14
<i>H. influenzae</i>	8	10	18
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	1
<i>K. aerogenes</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	1
Unknown	100	107	207
Statistical test		N.S.	

Table 14 Background of patients Other drugs combined

Drug	No drugs combined	Other drugs combined				Total
		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	
CXD	86	0	18	17	13	134
CEX	95	0	19	12	15	141
Statistical test		N.S.				

Table 12 Degree of severity

Degree	CXD	CEX	Total
Severe	13	10	23
Moderate	61	58	119
Mild	60	73	133
Statistical test		N.S.	

- Group 1 Antimicrobial agents
Antimicrobial troches
- Group 2 Antipyretics
Antiinflammatory analgesics
Corticosteroids
Antitussives
Common cold drugs
- Group 3 Antiinflammatory enzymes
Expectorantia
- Group 4 Gargles
Antihistamine agents
Antituberculosis agents
Bronchodilators agents

vi) 初診時症状・重症度

薬剤投与前の体温、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、咽頭発赤、扁桃腫張、扁桃発赤、白苔、膿栓、胸部ラ音、白血球数、赤沈値およびCRPはTable 11に示したとおりで、体温、白血球数、赤沈値、CRPについては両薬剤群間において症状の程度にほとんど差が認められなかったが、咽頭痛、嚥下痛、咽頭発赤、扁桃腫張、扁桃発赤、白苔、膿栓のように、咽頭炎あるいは扁桃炎に認められる症状、所見は、

CEX群にそれらの症状所見を示す症例が多数存在し、一方、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音など、深部気道感染症に伴う症状は、CXD群にその程度の強い症例が多数存在することが認められ、このうち咳嗽、喀痰量、喀痰性状、扁桃発赤、白苔については両薬剤群間で有意差が認められた。

初診時症状を基として、小委員会において判定した重症度はTable 12に示したとおりで両薬剤群間とも、重症例は少なく、中等症、軽症が多数を占めた。なお、重

Table 15 Clinical effectiveness judged by committee members

Total cases

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	19 (14.2)	66 (49.3)	25 (18.7)	21 (15.7)	3	134
CEX	14 (9.9)	83 (58.9)	23 (16.3)	16 (11.3)	5	141
Statistical test	N.S.					

Acute pharyngitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	1 (7.7)	8 (61.5)	4 (30.8)	0	0	13
CEX	3 (14.3)	13 (61.9)	4 (19.0)	0	1	21
Statistical test	N.S.					

Acute tonsillitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	2 (7.1)	17 (60.7)	4 (14.3)	5 (17.9)	0	28
CEX	5 (12.8)	25 (64.1)	6 (15.4)	2 (5.1)	1	39
Statistical test	N.S.					

Acute bronchitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	14 (16.5)	38 (44.7)	14 (16.5)	16 (18.8)	3	85
CEX	6 (7.5)	44 (55.0)	13 (16.3)	14 (17.5)	3	80
Statistical test	N.S.					

Pneumonia

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	2	3	3	0	0	8
CEX	0	1	0	0	0	1
Statistical test	—					

Fig. 1 Clinical effectiveness judged by committee members

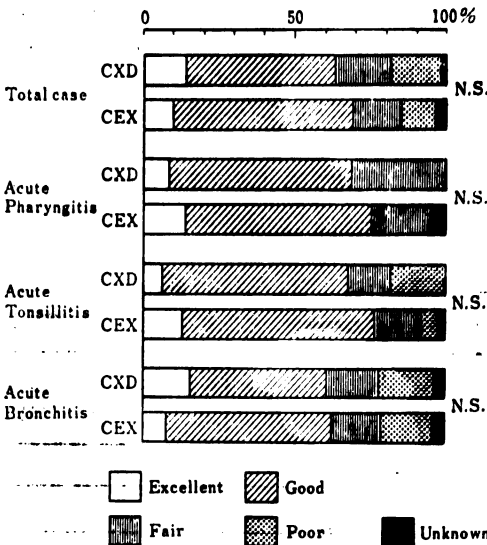
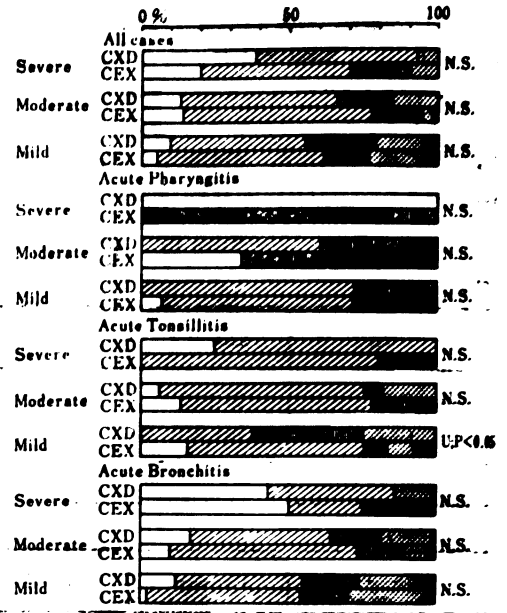


Fig. 2 Clinical effectiveness classified by severity (Judged by committee members)



症例はCXD群に、軽症例はCEX群にやや多く存在したが、重症度の分布には両薬剤群間で有意差を認めなかった。

vii) 起炎菌

対象患者から分離された起炎菌は Table 13 に示したとおりで、起炎菌の判明した症例はCXD投与群で34例、CEX投与群で34例であり、主な菌種は *S. aureus* 14例、*S. pneumoniae* 12例、*S. pyogenes* 14例、*H. influenzae* 18例であった。起炎菌の分布については両薬剤群間で有意差は認められなかった。

b) 併用薬剤

プロトコールにて他の抗菌性薬剤、解熱剤、消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド、トローチ、含嗽液、フロセマイド、鎮咳剤、抗ヒスタミン剤などは併用しないことを申し合わせた。実際にはCXD投与群で20例、CEX投与群で21例にプロトコールで併用禁止を申し合わせた薬剤が併用されていた。小委員会ではこれらの症例を除外せずに Group 1, 抗菌性薬剤、抗菌剤トローチ、Group 2, 解熱剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド、鎮咳剤、Group 3, 消炎酵素剤、喀痰融解祛痰剤、Group 4, 含嗽液、フロセマイド、抗ヒスタミン剤、気道拡張剤、抗結核剤、その他とに分類し層別して解析することとした。併用薬剤投与と症例の両薬剤投与群における分布は Table 14 に示したように、両群間

に有意差は認められなかった。

c) 臨床効果

小委員会での効果判定結果は Table 15, Fig 1 に示したとおり、肺炎を含めた全症例275例についてはCXD投与134例中著効19例(14.2%)、有効66例(49.3%)、やや有効25例(18.7%)、無効21例(15.7%)、不明3例であり、CEX投与141例中著効14例(9.9%)、有効83例(58.9%)、やや有効23例(16.3%)、無効16例(11.3%)、不明5例の成績で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

咽喉炎34例についてみると、CXD投与13例中著効1例(7.7%)、有効8例(61.5%)、やや有効4例(30.8%)、CEX投与21例中著効3例(14.3%)、有効13例(61.9%)、やや有効4例(19.0%)、不明1例の成績で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

扁桃炎67例についてみると、CXD投与28例中著効2例(7.1%)、有効17例(60.7%)、やや有効4例(14.3%)、無効5例(17.9%)、CEX投与39例中著効5例(12.8%)、有効25例(64.1%)、やや有効6例(15.4%)、無効2例(5.1%)、不明1例の成績で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

急性気管支炎165例については、CXD投与85例中著効14例(16.5%)、有効38例(44.7%)、やや有効14例

(16.5%), 無効16例(18.8%), 不明3例, CEX投与80例中著効6例(7.5%), 有効44例(50.0%), やや有効13例(16.3%), 無効14例(17.5%), 不明3例で, やはり両薬剤群間に有意差は認められなかった。

肺炎9例のうち, CXD投与8例では著効2例(25.0%), 有効3例(37.5%), やや有効3例(37.5%), CEX投与の1例は有効の成績であった。

つぎに, 対象患者を重症度により層別して両薬剤の効果を比較した結果は Table 16, Fig. 2 に示すとおりで,

肺炎を含めた全症例でみると, 重症, 中等症, 軽症のいずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。咽頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎の各疾患群についてみると, 扁桃炎の軽症例において, CXD投与8例中著効0, 有効3例(37.5%), やや有効3例(37.5%), 無効2例(25%), CEX投与12例中著効2例(16.7%), 有効7例(58.3%), やや有効1例(8.3%), 無効1例(8.3%), 不明1例で, CEX投与群に著効および有効例がやや多数存在し有意差が認められたが, 重症, 中等症

Table 16 Clinical effectiveness classified by severity (judged by committee members)

Total cases

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total	Statistical test
Severe	CXD	5(38.5)	7(53.8)	0	1(7.7)	0	13	N.S.
	CEX	2(20.0)	5(50.0)	2(20.0)	1(10.0)	0	10	
Moderate	CXD	8(13.1)	32(52.5)	11(18.0)	10(16.4)	0	61	N.S.
	CEX	8(13.8)	37(63.8)	10(17.2)	2(3.4)	1	58	
Mild	CXD	6(10.0)	27(45.0)	14(23.3)	10(16.7)	3	60	N.S.
	CEX	4(5.5)	41(56.2)	11(15.1)	13(17.8)	4	73	

Acute pharyngitis

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total	Statistical test
Severe	CXD	1(10.0)	0	0	0	0	1	N.S.
	CEX	0	0	1(10.0)	0	0	1	
Moderate	CXD	0	3(60.0)	2(40.0)	0	0	5	N.S.
	CEX	2(33.3)	4(66.6)	0	0	0	6	
Mild	CXD	0	5(71.4)	2(28.6)	0	0	7	N.S.
	CEX	1(7.1)	9(64.3)	3(21.4)	0	1	14	

Acute tonsillitis

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total	Statistical test
Severe	CXD	1(25.0)	3(75.0)	0	0	0	4	N.S.
	CEX	0	4(80.0)	0	1(20.0)	0	5	
Moderate	CXD	1(6.3)	11(68.8)	1(6.3)	3(18.8)	0	16	N.S.
	CEX	3(13.6)	14(63.6)	5(22.7)	0	0	22	
Mild	CXD	0	3(37.5)	3(37.5)	2(25.0)	0	8	U; P < 0.05 χ^2 ; N.S.
	CEX	2(16.7)	7(58.3)	1(8.3)	1(8.3)	1	12	

Acute bronchitis

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total	Statistical test
Severe	CXD	3(42.9)	3(42.9)	0	1(14.2)	0	7	N.S.
	CEX	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	4	
Moderate	CXD	6(16.7)	17(47.2)	6(16.7)	7(19.4)	0	36	N.S.
	CEX	3(10.0)	19(63.3)	5(16.6)	2(6.7)	1	30	
Mild	CXD	5(11.9)	18(42.9)	8(19.0)	8(19.0)	3	42	N.S.
	CEX	1(2.2)	24(52.2)	7(15.2)	12(26.1)	2	46	

Table 17 Clinical effectiveness classified by severity of nasal secretion and obstruction (adopted by committee members)

Total cases

Nasal secretion and obstruction: Severe

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
CXD	2 (12.5)	7 (43.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	0	16
CEX	2 (8.3)	16 (66.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	2	24
Statistical test	N.S.					

Nasal secretion and obstruction: Mild

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
CXD	17 (14.4)	59 (50.0)	22 (18.6)	17 (14.4)	3	118
CEX	12 (10.3)	67 (57.3)	20 (17.1)	15 (12.8)	3	117
Statistical test	N.S.					

Table 18 Clinical effectiveness classified by underlying diseases (total cases judged by committee members)

No underlying diseases

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
CXD	7 (10.0)	41 (58.6)	17 (24.3)	5 (7.1)	0	70
CEX	8 (11.1)	45 (62.5)	9 (12.5)	7 (9.7)	3	72
Statistical test	N.S.					

Underlying diseases; Group 1

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
CXD	8 (20.0)	15 (37.5)	5 (12.5)	10 (25.0)	2	40
CEX	3 (8.8)	14 (41.2)	11 (32.4)	5 (14.7)	1	34
Statistical test	N.S.					

Underlying diseases; Group 2

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
CXD	4 (16.7)	10 (41.7)	3 (12.5)	6 (25.0)	1	24
CEX	3 (8.6)	24 (68.6)	3 (8.6)	4 (11.4)	1	35
Statistical test	N.S.					

においては有意差はなく、その他の疾患群では、重症、中等症、軽症いずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

鼻汁・鼻閉塞の程度、基礎疾患の有無、併用薬の有無についても層別して解析を行ったが、Table 17~19 に示したとおり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

第1回目の服薬を朝食後、昼食後、夕食後あるいは就寝前のいずれから開始したかにより層別して、治療効果

を比較した成績は Table 20 に示したとおりである。両薬剤群とも昼食後から開始した症例が最も多く、就寝前から開始した症例は両群併せて3例だけであった。これらのうち CXD 投与群では昼食後あるいは朝食後投与開始例に比べて夕食後投与開始例で、やや無効の症例が多数を占める傾向がみられたが、同一薬剤群内の各開始時期の間、ならびに同一開始時期における両薬剤群間のいずれにおいても、効果判定成績に有意差は認められなかった。

Table 19 Clinical effectiveness classified by other drugs combined.
(total cases judged by committee members)

No drugs combined

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	16(18.6)	42(48.8)	16(18.6)	10(11.6)	2	86
CEX	14(14.7)	55(57.9)	12(12.6)	11(11.6)	3	95
Statistical test	N.S.					

Other drugs combined; Group 1

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	0	0	0	0	0	0
CEX	0	0	0	0	0	0
Statistical test	—					

Other drugs combined; Group 2

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	3(16.7)	9(50.0)	3(16.7)	3(16.7)	0	18
CEX	0	10(52.6)	6(31.6)	2(10.5)	1	19
Statistical test	N.S.					

Other drugs combined; Group 3

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	0	8(47.1)	2(11.8)	7(41.2)	0	17
CEX	0	5(41.7)	4(33.3)	2(16.7)	1	12
Statistical test	N.S.					

Other drugs combined; Group 4

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Un-known	Total
CXD	0	7(53.8)	4(30.8)	1(7.7)	1	13
CEX	0	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)	0	15
Statistical test	N.S.					

Table 20 Clinical effectiveness classified by initial intake time of medication

Drug	Initial intake time	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Statistical test with drug ^a
CXD	After breakfast	4(25.0)	8(50.0)	1(6.2)	3(18.8)	0	16	Kruskal-Wallis test
	After lunch	12(12.6)	46(48.4)	21(22.1)	13(13.7)	3	95	
	After supper	3(14.3)	10(47.6)	3(14.3)	5(23.8)	0	21	N.S.
	Before bedtime	0	2(100)	0	0	0	2	
CEX	After breakfast	2(13.3)	9(60.0)	1(6.7)	3(20.0)	0	15	Kruskal-Wallis test
	After lunch	12(12.1)	55(55.6)	17(17.2)	11(11.1)	4	99	
	After supper	0	19(73.1)	5(19.2)	1(3.8)	1	26	N.S.
	Before bedtime	0	0	0	1(100)	0	1	
Statistical test between drug at each intake time		Mann-Whitney U-test; N.S.						

note; Kruskal-Wallis test was performed without data at before-bedtime.

Table 21 Bacteriological effectiveness judged by committee members

Total cases

	Eradicated	Partially disappeared	Replaced	Unchanged	Other*	Total
CXD	21 (72.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	4 (13.8)	1 (3.4)	29
CEX	17 (65.4)	1 (3.8)	0	8 (30.8)	0	26
Statistical test	N.S.					

Acute pharyngitis

	Eradicated	Partially disappeared	Replaced	Unchanged	Other*	Total
CXD	1 (100)	0	0	0	0	1
CEX	0	0	0	0	0	0
Statistical test	N.S.					

Acute tonsillitis

	Eradicated	Partially disappeared	Replaced	Unchanged	Other*	Total
CXD	3 (75.0)	0	0	1 (25.0)	0	4
CEX	8 (88.9)	0	0	1 (11.1)	0	9
Statistical test	N.S.					

Acute bronchitis

	Eradicated	Partially disappeared	Replaced	Unchanged	Other*	Total
CXD	15 (71.4)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	1 (4.8)	21
CEX	9 (52.9)	1 (5.9)	0	7 (41.2)	0	17
Statistical test	N.S.					

* *H. influenzae* appeared in addition to *S. pneumoniae* persisted.

d) 細菌学的効果

治療開始前の起炎菌を明らかにし得た症例は前述のように比較的少数であったが、それらの症例について細菌学的効果を比較した成績は Table 21 に示したように CXD 投与群 29 例中菌陰性化 21 例 (72.4%)、部分消失 1 例 (3.4%)、菌交代 2 例 (6.9%)、不変 4 例 (13.8%)、当初の起炎菌残存のまま新たに他の菌の出現をみたもの 1 例 (3.4%)、CEX 投与群 26 例中菌陰性化 17 例 (65.4%)、部分消失 1 例 (3.8%)、不変 8 例 (30.8%)、で両薬剤群間に有意差は認められなかった。起炎菌別にみた細菌学的効果は Table 22 のとおりである。なお、CXD

投与群で治療後新たに出現した菌は、*P. aeruginosa* 1 例と *H. influenzae* 2 例である。

e) 症状、所見、検査成績の改善度

体温、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、咽頭発赤、扁桃腫脹、扁桃発赤、白苔、膿栓、胸部ラ音、白血球数、赤沈値および CRP について、それぞれ治療前値により層別し、そのうち何症例が治療開始 3 日後、7 日後 (白血球数、赤沈値、CRP については、7 日後だけ) にどのような症状段階を示したかを Table 23~37 上部に示した。これらの成績について、治療前値に関係なく、治療開始 3 日後、7 日後の各

Table 22. Bacteriological effectiveness classified by causative bacteria

Bacteria	Drug	Eradicated	Partially disappeared	Replaced	Unchanged	Unknown
<i>S. aureus</i>	CXD	6				3
	CEX	5				
<i>S. pneumoniae</i>	CXD	5		1	(1)*	1
	CEX	2			2	
<i>S. pyogenes</i>	CXD	2		1	1	3
	CEX	4				
<i>H. influenzae</i>	CXD	5			2	1
	CEX	4			4	
<i>K. pneumoniae</i>	CXD	1			1	
	CEX					
<i>Hafnia alvei</i>	CXD					
	CEX				1	
<i>K. aerogenes</i>	CXD					
	CEX				1	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	CXD					
	CEX	1				
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	CXD					
	CEX	2				
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	CXD					
	CEX	1				
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CXD		1			
	CEX					
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CXD					
	CEX		1			
Statistical test		N.S.				

* *H. influenzae* appeared in addition to *S. pneumoniae* persisted.

Table 23 Degree of improvement of body temperature (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial °C	3 days later						7 days later							
		< 37	37 ~	38 ~	39 ~	40 ~	Un-known	Total	< 37	37 ~	38 ~	39 ~	40 ~	Un-known	Total
CXD	<37	29	2	0	0	0	0	31	31	0	0	0	0	0	31
	37~	37	14	1	0	0	0	52	48	2	0	0	0	2	52
	38~	29	9	0	0	0	0	38	36	1	1	0	0	0	38
	39~	6	2	0	0	0	0	8	6	1	0	0	0	1	8
	40~	0	2	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	2
	Unknown Total	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	3	3
		101	29	1	0	0	3	134	122	4	1	1	0	6	134
CEX	<37	27	1	0	0	0	0	28	26	1	0	0	0	1	28
	37~	48	15	0	0	0	1	64	56	7	0	0	0	1	64
	38~	20	12	1	0	0	0	33	29	3	0	0	0	1	33
	39~	3	4	3	0	0	1	11	9	1	0	0	0	1	11
	40~	3	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	3
	Unknown Total	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2
		101	32	4	0	0	4	141	122	12	0	0	0	7	141
Statistical test		N.S.						N.S.							

Days	Drug	Degree of improvement						Total	Statistical test
		4 grades	3 grades	2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated		
3rd	CXD	0	8	31	46	43	3	131	N.S.
	CEX	3	3	24	63	43	1	137	
7th	CXD	1	6	37	50	34	0	128	N.S.
	CEX	2	9	30	59	33	1	134	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement						Total	Statistical test
			4 grades	3 grades	2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated		
<37°C	3rd	CXD	0	0	0	0	29	2	31	N.S.
		CEX	0	0	0	0	27	1	28	
7th	CXD	0	0	0	0	31	0	31	N.S.	
	CEX	0	0	0	0	26	1	27(1)		
37°C~	3rd	CXD	0	0	0	37	14	1	52	N.S.
		CEX	0	0	0	48	15	0	63(1)	
7th	CXD	0	0	0	48	2	0	50(2)	N.S.	
	CEX	0	0	0	56	7	0	63(1)		
38°C~	3rd	CXD	0	0	29	9	0	0	38	N.S.
		CEX	0	0	20	12	1	0	33	
7th	CXD	0	0	36	1	1	0	38	N.S.	
	CEX	0	0	29	3	0	0	32(1)		
39°C~	3rd	CXD	0	6	2	0	0	0	8	U; P<0.05 χ²; N.S.
		CEX	0	3	4	3	0	0	10(1)	
7th	CXD	0	6	1	0	0	0	7(1)	N.S.	
	CEX	0	9	1	0	0	0	10(1)		
40°C~	3rd	CXD	0	2	0	0	0	0	2	N.S.
		CEX	3	0	0	0	0	0	3	
7th	CXD	1	0	0	1	0	0	2	N.S.	
	CEX	2	0	0	0	0	0	2(1)		

() ; unknown

Table 24 Degree of improvement of sore throat (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total
CXD	-	42	1	0	4	47	44	0	0	3	47
	+	27	23	2	1	53	44	7	0	2	53
	++	17	14	2	0	33	26	5	0	2	33
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Total	86	38	4	6	134	114	12	0	8	134
CEX	-	37	1	0	3	41	40	0	0	1	41
	+	37	12	1	1	51	45	1	1	4	51
	++	17	25	3	1	46	37	5	1	3	46
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	91	38	4	8	141	122	6	2	11	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	Aggravated		
3rd	CXD	17	41	67	3	128	U; P < 0.1 χ^2_{1+} P < 0.05
	CEX	17	62	52	2	133	
7th	CXD	26	49	51	0	126	N.S.
	CEX	37	50	42	1	130	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	Aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	42	1	43(4)	N.S.
		CEX	0	0	37	1	38(3)	
	7th	CXD	0	0	44	0	44(3)	
+	3rd	CXD	0	27	23	2	52(1)	U; P < 0.05 χ^2_{1+} P < 0.05
		CEX	0	37	12	1	50(1)	
	7th	CXD	0	44	7	0	51(2)	N.S.
		CEX	0	45	1	1	47(4)	
++	3rd	CXD	17	14	2	0	33	N.S.
		CEX	17	25	3	0	45(1)	
	7th	CXD	26	5	0	0	31(2)	
		CEX	37	5	1	0	43(3)	N.S.

() ; unknown

Table 25 Degree of improvement of swallowing pain (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total
CXD	-	61	23	3	6	68	63	0	0	5	68
	+	28	14	1	0	43	36	5	0	2	43
	++	15	5	2	0	22	17	3	0	2	22
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Total	104	19	4	7	134	116	8	0	10	134
CEX	-	64	1	0	4	69	65	0	0	4	69
	+	31	7	0	0	38	36	0	0	2	38
	++	11	15	3	1	30	25	2	1	2	30
	Unknown	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4
	Total	106	23	3	9	141	126	2	1	12	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated 1 2		
3rd	CXD	15	33	77	1 1	127	N.S.
	CEX	11	46	74	1 0	132	
7th	CXD	17	39	68	0 0	137	N.S.
	CEX	25	38	66	0 0	129	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Un-changed	Aggra-vated		
-	3rd	CXD	0	0	61	0 1	62(6)	N.S.
		CEX	0	0	64	1 0	65(4)	
	7th	CXD	0	0	63	0 0	63(5)	
		CEX	0	0	65	0 0	65(4)	
+	3rd	CXD	0	28	14	1 0	43	U; P<0.1 x ² ; N.S.
		CEX	0	31	7	0 0	38	
	7th	CXD	0	36	5	0 0	41(2)	
		CEX	0	36	0	0 0	36(2)	
++	3rd	CXD	15	5	2	0 0	22	U; P<0.1 x ² ; N.S.
		CEX	11	15	3	0 0	29(1)	
	7th	CXD	17	3	0	0 0	20(2)	
		CEX	25	2	1	0 0	28(2)	

() ; unknown

Table 26 Degree of improvement of cough (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total
CXD	-	12	0	0	1	13	11	0	0	2	13
	+	19	26	4	1	50	32	16	0	2	50
	++	4	42	23	1	70	29	31	8	2	70
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Totat	35	68	27	4	134	72	47	8	7	134
CEX	-	24	0	0	0	24	22	1	0	1	24
	+	18	41	3	3	65	37	23	0	5	65
	++	3	32	12	2	49	26	17	4	2	49
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	45	73	15	8	141	85	41	4	11	141
Statistical test		U; P < 0.1					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	Aggravated		
3rd	CXD	4	61	61	4	130	U; N.S. $\chi^2; +1 >$ P < 0.1
	CEX	3	50	77	3	133	
7th	CXD	29	63	35	0	127	U; N.S. $\chi^2; +1 >$ P < 0.1
	CEX	26	54	49	1	130	

$\chi^2; \chi^2$ -test

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Un-changed	Aggra-vated		
-	3rd	CXD	0	0	12	0	12(1)	-
		CEX	0	0	24	0	24	
	7th	CXD	0	0	11	0	11(2)	
		CEX	0	0	22	1	23(1)	
+	3rd	CXD	0	19	26	4	49(1)	N.S.
		CEX	0	18	41	3	62(3)	
	7th	CXD	0	32	16	0	48(2)	
		CEX	0	37	23	0	60(5)	
++	3rd	CXD	4	42	23	0	69(1)	N.S.
		CEX	3	32	12	0	47(2)	
	7th	CXD	29	31	8	0	68(2)	
		CEX	26	17	4	0	47(2)	

() ; unknown

Table 27 Degree of improvement of volume of sputum (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial (ml)	3 days later						7 days later					
		0	1~9	10~49	50 ≤	Un-known	Total	0	1~9	10~49	50 ≤	Un-known	Total
CXD	0	16	0	0	0	0	16	14	0	0	0	2	16
	1~9	16	17	4	0	1	38	27	8	1	0	2	38
	10~49	1	26	26	0	0	53	16	26	10	0	1	53
	50 ≤	0	1	1	1	0	3	1	1	1	0	0	3
	Unknown	0	0	0	0	24	24	0	0	0	0	24	24
	Total	33	44	31	1	25	134	58	35	12	0	29	134
CEX	0	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	1~9	20	33	0	1	4	58	30	20	1	0	7	58
	10~49	1	16	12	0	1	30	12	12	3	0	3	30
	50 ≤	0	2	2	3	0	7	2	2	2	1	0	7
	Unknown	0	0	0	0	26	26	0	0	0	0	26	26
	Total	41	51	14	4	31	141	64	34	6	1	36	141
Statistical test		U; P < 0.1						N.S.					

Days	Drug	Degree of improvement					Total	Statistical test
		3 grades	2 grades	1 grade	Un-changed	Aggra-vated 1 2		
3rd	CXD	0	2	43	60	4 0	109	N.S.
	CEX	0	3	38	68	0 1	110	
7th	CXD	1	17	54	32	1 0	105	$\chi^2; +1 >$ $P < 0.1$
	CEX	2	14	44	44	1 0	105	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement					Total	Statistical test
			3 grades	2 grades	1 grade	Un-changed	Aggra-vated		
0	3rd	CXD	0	0	0	16	0 0	16	—
		CEX	0	0	0	20	0 0		
	7th	CXD	0	0	0	14	0 0	14(2)	—
		CEX	0	0	0	20	0 0		
1~9ml	3rd	CXD	0	0	16	17	4 0	37(1)	N.S.
		CEX	0	0	20	33	0 1		
	7th	CXD	0	0	27	8	1 0	36(2)	N.S.
		CEX	0	0	30	20	1 0		
10~49ml	3rd	CXD	0	1	26	26	0 0	53	N.S.
		CEX	0	1	16	12	0 0		
	7th	CXD	0	16	26	10	0 0	52(1)	N.S.
		CEX	0	12	12	3	0 0		
50ml ≤	3rd	CXD	0	1	1	1	0 0	3	N.S.
		CEX	0	2	2	3	0 0		
	7th	CXD	1	1	1	0	0 0	3	N.S.
		CEX	2	2	2	1	0 0		

() ; unknown

Table 28 Degree of improvement of appearance of sputum (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		M	PM	P	Un-known	Total	M	PM	P	Un-known	Total
CXD	M	14	0	0	5	19	8	0	0	11	19
	PM	13	23	0	16	52	19	11	0	22	52
	P	4	12	5	3	24	6	5	1	12	24
	Unknown	0	0	0	39	39	0	0	0	39	39
	Total	31	35	5	63	134	33	16	1	84	134
CEX	M	14	1	0	12	27	6	0	0	21	27
	PM	17	22	0	14	53	14	15	0	24	53
	P	2	5	1	3	11	6	0	0	5	11
	Unknown	0	0	0	50	50	0	0	0	50	50
	Total	33	28	1	79	141	26	15	0	100	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		1 grade.	2 grades	Unchanged	Aggravated		
3rd	CXD	4	25	42	0	71	N.S.
	CEX	2	22	37	1		
7th	CXD	6	24	20	0	50	N.S.
	CEX	6	14	21	0		

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	Aggravated		
M	3rd	CXD	0	0	14	0	14(5)	N.S.
		CEX	0	0	14	1		
M	7th	CXD	0	0	8	0	8(11)	—
		CEX	0	0	6	0		
PM	3rd	CXD	0	13	23	0	36(16)	N.S.
		CEX	0	17	22	0		
PM	7th	CXD	0	19	11	0	30(22)	N.S.
		CEX	0	14	15	0		
P	3rd	CXD	4	12	5	0	21(3)	N.S.
		CEX	2	5	1	0		
P	7th	CXD	6	5	1	0	12(12)	U; P < 0.05
		CEX	6	0	0	0		

() ; unknown

Table 29 Degree of improvement of dyspnea (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total
CXD	-	79	1	0	6	86	80	1	0	5	86
	+	18	18	0	0	36	28	6	0	2	36
	++	4	3	4	0	11	7	3	1	0	11
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Total	101	22	4	7	134	115	10	1	8	134
CEX	-	92	0	0	9	101	93	0	0	8	101
	+	15	8	1	2	26	18	8	0	0	26
	++	2	5	2	0	9	5	3	1	0	9
	Unknown	0	0	0	5	5	0	0	0	5	5
	Total	109	13	3	16	141	116	11	1	13	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated		
3rd	CXD	4	21	101	1	127	N.S.
	CEX	2	20	102	1	125	
7th	CXD	7	31	87	1	126	U; P < 0.1 x ² ; 1+ > P < 0.1
	CEX	5	21	102	0	128	

x²; x²-test

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Un-changed	Aggra-vated		
-	3rd	CXD	0	0	79	1	80(6)	N.S.
		CEX	0	0	92	0	92(9)	
	7th	CXD	0	0	80	1	81(5)	N.S.
CEX	0	0	93	0	93(8)			
+	3rd	CXD	0	18	18	0	36	N.S.
		CEX	0	15	8	1	24(2)	
	7th	CXD	0	28	6	0	34(2)	N.S.
		CEX	0	18	8	0	26	
++	3rd	CXD	4	3	4	0	11	N.S.
		CEX	2	5	2	0	9	
	7th	CXD	7	3	1	0	11	N.S.
		CEX	5	3	1	0	9	

() ; unknown

症状段階を示した患者数について両薬剤群間の比較を実施した。一方、Table 23~37 の下部にはこれらの症状、所見、検査成績が治療に伴い治療前値に比してそれぞれ何段階の変動を示したかの症状改善度を示した。この場合、前後とも症状が正常化しているものは不変と判定した。なお、前述のように、初診時症状が両薬剤群間でかなりの差を示し、一部有意差が認められたので症状改善度については、全症例を一括して解析すると同時に、初診時症状によって層別し、両薬剤群間の比較を実施した。

まず、治療開始3日後、7日後の各症状段階における症例数の両薬剤群間比較では、3日後の咳嗽、喀痰量についてCXD群に有症例が多数存在したが、5%の有意水準では有意差はなく、一方、7日後の胸痛、3日後の扁桃腫脹、扁桃発赤、3日後および7日後の白苔については、CEX群に有症例が多く、有意差が認められた。なお、これらの症状のうち、胸痛、扁桃腫脹以外は、いずれも初診時に有意差の認められた症状である。治療に伴う症状の変動についての両薬剤群間比較では、全症例についてみると、咽頭痛の3日後の改善度、

Table 30 Degree of improvement of chest pain
(total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later				7 days later			
		-	+	Un-known	Total	-	+	Un-known	Total
CXD	-	91	0	6	97	92	0	5	97
	+	30	7	0	37	35	0	2	37
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	121	7	6	134	127	0	7	134
CEX	-	92	1	11	104	95	1	8	104
	+	23	10	0	33	25	7	1	33
	Unknown	0	0	4	4	0	0	4	4
	Total	115	11	15	141	120	8	13	141
Statistical test		N.S.				U; P<-0.01			

Days	Drug	Degree of improvement			Total	Statistical test
		1 grade	Unchanged	Aggravated		
3rd	CXD	30	98	0	128	N.S.
	CEX	23	102	1	126	
7th	CXD	35	92	0	127	N.S.
	CEX	25	102	1	128	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement			Total	Statistical test
			1 grade	Un-changed	Aggra-vated		
-	3rd	CXD	0	91	0	91(6)	N.S.
		CEX	0	92	1	93(11)	
	7th	CXD	0	92	0	92(5)	N.S.
		CEX	0	95	1	96(8)	
+	3rd	CXD	30	7	0	37	N.S.
		CEX	23	10	0	33	
	7th	CXD	35	0	0	35(2)	χ^2 ; P<0.05
		CEX	25	7	0	32(1)	

() ; unknown

Table 31 Degree of improvement of redness of pharynx
(total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Un-known	Total	-	+	++	Un-known	Total
CXD	-	40	1	0	8	49	48	0	0	1	49
	+	19	18	0	12	49	41	6	0	2	49
	++	11	15	3	7	36	23	10	1	2	36
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	70	34	3	27	134	112	16	1	5	134
CEX	-	27	0	0	9	36	33	0	0	3	36
	+	27	16	0	15	58	48	6	0	4	58
	++	7	27	2	10	46	33	7	1	2	46
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Total	61	43	2	35	141	117	13	1	10	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated		
3rd	CXD	11	34	61	1	107	N.S.
	CEX	7	54	45	0	106	
7th	CXD	23	51	55	0	129	U;P<0.05 χ^2 :N.S.
	CEX	36	55	40	0	131	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Un-changed	Aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	40	1	41(8)	N.S.
		CEX	0	0	27	0	27(9)	
-	7th	CXD	0	0	48	0	48(1)	N.S.
		CEX	0	0	33	0	33(3)	
+	3rd	CXD	0	19	18	0	37(12)	N.S.
		CEX	0	27	16	0	43(15)	
+	7th	CXD	0	41	6	0	47(2)	N.S.
		CEX	0	48	6	0	54(4)	
++	3rd	CXD	11	15	3	0	29(7)	N.S.
		CEX	7	27	2	0	36(10)	
++	7th	CXD	23	10	1	0	34(2)	N.S.
		CEX	36	7	1	0	44(2)	

() ; unknown

Table 32 Degree of improvement of tonsil swelling
(total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Unknown	Total	-	+	++	Unknown	Total
CXD	-	82	1	0	16	99	96	0	0	3	99
	+	7	6	0	4	17	12	5	0	0	17
	++	4	6	1	7	18	10	4	2	2	18
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	93	13	1	27	134	118	9	2	5	134
CEX	-	65	0	0	24	89	82	0	0	7	89
	+	9	10	0	3	22	14	8	0	0	22
	++	6	13	3	6	28	23	3	1	1	28
	Unknown	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2
	Total	80	23	3	35	141	119	11	1	10	141
Statistical test		U; P<0.05					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
3rd	CXD	4	13	89	1	107	U; P<0.1 χ^2 ; N.S.
	CEX	6	22	78	0	106	
7th	CXD	10	16	103	0	129	U; P<0.05 χ^2 ; N.S.
	CEX	23	17	91	0	131	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	82	1	83(16)	N.S.
		CEX	0	0	65	0	65(24)	
	7th	CXD	0	0	96	0	96(3)	N.S.
		CEX	0	0	82	0	82(7)	
+	3rd	CXD	0	7	6	0	13(4)	N.S.
		CEX	0	9	10	0	19(3)	
	7th	CXD	0	12	5	0	17	N.S.
		CEX	0	14	8	0	22	
++	3rd	CXD	4	6	1	0	11(7)	N.S.
		CEX	6	13	3	0	22(6)	
	7th	CXD	10	4	2	0	16(2)	U; P<0.1 χ^2 ; N.S.
		CEX	23	3	1	0	27(1)	

(); Unknown

Table 33 Degree of improvement of tonsil redness (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Unknown	Total	-	+	++	Unknown	Total
CXD	-	67	0	0	14	81	78	0	0	3	81
	+	15	12	0	6	33	29	4	0	0	33
	++	4	8	1	7	20	13	4	1	2	20
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	86	20	1	27	134	120	8	1	5	134
CEX	-	45	0	0	22	67	61	0	0	6	67
	+	21	14	0	5	40	34	4	0	2	40
	++	6	18	3	6	33	26	5	1	1	33
	Unknown	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	Total	72	32	3	34	141	121	9	1	10	141
Statistical test		U; P<0.05					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
3rd	CXD	4	23	80	0	107	U; P<0.05 χ^2_{1+} P<0.05
	CEX	6	39	62	0	107	
7th	CXD	13	33	83	0	129	U; P<0.05 χ^2_{1+} P<0.1
	CEX	26	39	66	0	131	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	67	0	67(14)	-
		CEX	0	0	45	0	45(22)	
	7th	CXD	0	0	78	0	78(3)	
		CEX	0	0	61	0	61(6)	
+	3rd	CXD	0	15	12	0	27(6)	N.S.
		CEX	0	21	14	0	35(5)	
	7th	CXD	0	29	4	0	33	
		CEX	0	34	4	0	38(2)	
++	3rd	CXD	4	8	1	0	13(7)	N.S.
		CEX	6	18	3	0	27(6)	
	7th	CXD	13	4	1	0	18(2)	
		CEX	26	5	1	0	32(1)	

() ; unknown

Table 34 Degree of improvement of white coating (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Unknown	Total	-	+	++	Unknown	Total
CXD	-	98	0	0	20	118	115	0	0	3	118
	+	8	0	0	1	9	9	0	0	0	9
	++	1	1	0	2	4	3	0	0	1	4
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	107	1	0	26	134	127	0	0	7	134
CEX	-	82	3	0	28	113	105	1	0	7	113
	+	8	1	0	3	12	11	0	0	1	12
	++	4	7	1	1	13	10	2	1	0	13
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	94	11	1	35	141	126	3	1	11	141
Statistical test		U; P < 0.01					U; P < 0.05				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
3rd	CXD	1	9	98	0	108	N.S.
	CEX	4	15	84	3	106	
7th	CXD	3	9	115	0	127	U; P < 0.1 $\chi^2_{1+} >$ P < 0.1
	CEX	10	13	106	1	130	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	98	0	98(20)	N.S.
		CEX	0	0	82	3	85(28)	
	7th	CXD	0	0	115	0	115(3)	N.S.
		CEX	0	0	105	1	106(7)	
+	3rd	CXD	0	8	0	0	8(1)	N.S.
		CEX	0	8	1	0	9(3)	
	7th	CXD	0	9	0	0	9	-
		CEX	0	11	0	0	11(1)	
++	3rd	CXD	1	1	0	0	2(2)	N.S.
		CEX	4	7	1	0	12(1)	
	7th	CXD	3	0	0	0	3(1)	N.S.
		CEX	10	2	1	0	13	

Table 35 Degree of improvement of cole of boil (total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		-	+	++	Unknown	Total	-	+	++	Unknown	Total
CXD	-	97	0	0	21	118	115	1	0	2	118
	+	3	2	0	0	5	5	0	0	0	5
	++	2	1	1	4	8	5	1	0	2	8
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	102	3	1	28	134	125	2	0	7	134
CEX	-	83	0	0	28	111	106	0	0	5	111
	+	8	4	0	1	13	10	0	0	3	13
	++	5	5	0	2	12	11	1	0	0	12
	Unknown	0	0	0	5	5	0	0	0	5	5
	Total	96	9	0	36	141	127	1	0	13	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
3rd	CXD	2	4	100	0	106	U; P<0.01 $\chi^2: 1+>$ P<0.05
	CEX	5	13	87	0	105	
7th	CXD	5	6	115	1	127	U; P<0.05 $\chi^2: 1+>$ P<0.1
	CEX	11	11	106	0	128	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
-	3rd	CXD	0	0	97	0	97(21)	N.S.
		CEX	0	0	83	0	83(28)	
	7th	CXD	0	0	115	1	116(2)	N.S.
		CEX	0	0	106	0	106(5)	
+	3rd	CXD	0	3	2	0	5	N.S.
		CEX	0	8	4	0	12(1)	
	7th	CXD	0	5	0	0	5	N.S.
		CEX	0	10	0	0	10(3)	
++	3rd	CXD	2*	1	1	0	4(4)	N.S.
		CEX	5*	5	0	0	10(2)	
	7th	CXD	5	1	0	0	6(2)	N.S.
		CEX	11	1	0	0	12	

() ; unknown

Table 36 Degree of improvement of r les
(total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	3 days later					7 days later				
		—	+	++	Unknown	Total	—	+	++	Unknown	Total
CXD	—	66	1	0	19	86	81	0	0	5	86
	+	13	12	0	6	31	28	3	0	0	31
	++	4	8	4	1	17	12	2	3	0	17
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	83	21	4	26	134	121	5	3	5	134
CEX	—	73	1	0	23	97	89	2	0	6	97
	+	9	11	0	9	29	21	6	0	2	29
	++	2	5	4	1	12	7	3	2	0	12
	Unknown	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
	Total	84	17	4	36	141	117	11	2	11	141
Statistical test		N.S.					N.S.				

Days	Drug	Degree of improvement				Total	Statistical test
		2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
3rd	CXD	4	21	82	1	108	N.S.
	CEX	2	14	88	1	105	
7th	CXD	12	30	87	0	129	U; P < 0.1 χ^2 ; N.S.
	CEX	7	24	97	2	130	

Initial severity	Days	Drugs	Degree of improvement				Total	Statistical test
			2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
—	3rd	CXD	0	0	66	1	67(19)	N.S.
		CEX	0	0	73	1	74(23)	
	7th	CXD	0	0	81	0	81(5)	N.S.
		CEX	0	0	89	2	91(6)	
+	3rd	CXD	0	13	12	0	25(6)	N.S.
		CEX	0	9	11	0	20(9)	
	7th	CXD	0	28	3	0	31	N.S.
		CEX	0	21	6	0	27(2)	
++	3rd	CXD	4	8	4	0	16(1)	N.S.
		CEX	2	5	4	0	11(1)	
	7th	CXD	12	2	3	0	17	N.S.
		CEX	7	3	2	0	12	

(); unknown

Table 37 Degree of improvement of WBC
(total cases adopted by committee members)

Drug	Initial	7 days later					Total
		~8000	8000~11900	12000~19000	20000~	Unknown	
CXD	~8000	36	4	0	0	4	44
	8000~11900	46	12	2	0	4	64
	12000~19000	15	6	0	0	1	22
	20000~	0	1	1	0	0	2
	Unknown	1	0	0	0	1	2
	Total	98	23	3	0	10	134
CEX	~8000	41	5	0	0	6	52
	8000~11900	44	17	0	0	6	67
	12000~19000	8	8	1	0	1	18
	20000~	0	1	0	0	0	1
	Unknown	1	0	0	0	2	3
	Total	94	31	1	0	15	141
Statistical test		N.S.					

Days	Drug	Degree of improvement					Total	Statistical test
		3 grades	2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
7th	CXD	0	16	53	48	6	123	N.S.
	CEX	0	9	52	59	5	125	

Initial severity	Drugs	Degree of improvement					Total	Statistical test
		3 grades	2 grades	1 grade	Unchanged	aggravated		
~8000	CXD	0	0	0	36	4	40(4)	N.S.
	CEX	0	0	0	41	5	46(6)	
8000~11900	CXD	0	0	46	12	2	60(4)	N.S.
	CEX	0	0	44	17	0	61(6)	
12000~19000	CXD	0	15	6	0	0	21(1)	N.S.
	CEX	0	8	8	1	0	17(1)	
20000~	CXD	0	1	1	0	0	2	N.S.
	CEX	0	1	0	0	0	1	

(); unknown

咽頭発赤の7日後の改善度,扁桃腫張の7日後の改善度,扁桃発赤と膿栓の3日後および7日後の改善度,赤沈値の7日後の改善度はいずれもCXD群より,CEX群のほうがすぐれ,有意差が認められたが,初診時症状により層別すると,咽頭痛の初診時(+)の層における3日後の改善度,喀痰性状の初診時(P)の層における7日後の改善度,赤沈値の初診時20~39mmと60mm以上の層における7日後の改善度については,いずれもCXD

群よりCEX群がすぐれ,有意差が認められ,一方,体温の初診時39°C台の層における3日後の改善度,胸痛の初診時(+)の層における7日後の改善度については,CEX群より,CXD群がすぐれ有意差が認められた。これら以外の嚥下痛,咳嗽,喀痰量,呼吸困難,咽頭発赤,扁桃腫張,扁桃発赤,白苔,膿栓,胸部ラ音,WBC,CRPについては,初診時症状のいずれの層についても,またいずれの観察日についても,両薬剤群間に有意差は

Table 38 Backgrounds of patients
(All cases)

Sex		
Drugs	male	female
CXD	75	79
CEX	86	74
Statistical test	N.S.	

Age

Drug \ Age	~19	~29	~39	~49	~59	~69	70≤	Total
CXD	10	31	31	17	22	24	19	154
CEX	9	23	47	20	27	20	14	160
Statistical test	N.S.							

In-patients/Out-patients

Drug	In-patients	Out-patients	Out-/Inpatients
CXD	22	131	1
CEX	26	133	1
Statistical test	N.S.		

Table 39 Background of patients
(All cases)

Diagnosis

Diagnosis	CXD	CEX	Total
Acute pharyngitis	23	20	143
Acute tonsillitis	18	36	54
Acute bronchitis	101	96	197
Pneumonia	9	2	11
Others	3	6	9
Statistical test	χ^2 ; $P < 0.05$		

Table 40 Backgrounds of patients
(All cases)

Underlying diseases

Drug	Number of cases	None	Any	
			Group 1	Group 2
CXD	154	83	44	27
CEX	160	80	43	37
Statistical test	N.S.			

認められなかった。

2) 主治医による効果判定の解析に採用した全症例についての成績

a) 背景因子に関する検討

背景因子の両薬剤群での比較はコントローラーにより、副作用の検討から除外した15例を除いた314例を対象として実施された。

i) 患者の性別、年齢別構成

投薬のおこなわれた全症例の性別、年齢別構成は、Table 38 に示したとおりで、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

ii) 入院、外来の別

Table 38 に示したとおり、両薬剤群とも外来が大部分を占めたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 41 Comparison of initial symptoms and signs among the two treatment groups (all cases)

Drugs	Total cases	Body temperature						Sore throat				Swallowing pain			
		40° ~	39° ~	38° ~	37° ~	<37°	Unknown	++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown
CXD	154	2	10	40	59	40	3	35	59	58	2	23	46	82	3
CEX	160	3	13	37	66	37	4	47	56	53	4	31	42	82	5
Statistical test		N.S.						N.S.				N.S.			

Drugs	Total cases	Cough				Volume of sputum					Appearance of sputum			
		++	+	-	Unknown	+++	++	+	-	Unknown	P	PM	M	Unknown
CXD	154	75	62	16	1	4	56	46	18	30	24	56	25	49
CEX	160	60	72	25	3	22	63	35	9	31	13	56	34	57
Statistical test		U; P<0.05				N.S.					U; P<0.05			

Drugs	Total cases	Dyspnea				Chest pain			Rhinorrhea			
		++	+	-	Unknown	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown
CXD	154	12	45	96	1	44	110	0	17	48	89	0
CEX	160	11	32	112	5	36	120	4	22	36	98	4
Statistical test		N.S.				N.S.			N.S.			

Drugs	Total cases	Nasal obstruction				Redness of pharynx				Tonsil swelling			
		++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown
CXD	154	10	37	107	0	38	56	60	0	18	19	117	0
CEX	160	97	44	15	4	47	64	47	2	29	23	105	3
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.			

Drugs	Total cases	Tonsil redness				White coating				Cole of boil				Râles			
		++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown	++	+	-	Unknown
CXD	154	20	34	99	1	4	10	136	4	8	5	137	4	19	35	99	1
CEX	160	34	40	84	2	14	14	128	4	12	13	129	6	16	35	106	3
Statistical test		U; P<0.05				U; P<0.05				N.S.				N.S.			

Drugs	Total cases	WBC					ESR					CRP			
		20,000 ~	12,000 ~	8,000 ~	7,900 >	Un-known	60~	40~	20~	~19	Un-known	4+~	+~3+	-	Un-known
CXD	154	2	25	71	54	2	12	16	44	63	19	25	92	26	11
CEX	160	2	21	68	64	5	57	51	17	16	19	39	73	30	18
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.			

iii) 主治医による診断名

主治医による診断名の内訳は Table 39 に示したとおりで、急性気管支炎、肺炎が CGP-9C00 群に多く、扁桃炎は CEX 群に多く、両薬剤群間に有意差が認められた。

iv) 基礎疾患・合併症

小委員会採用例の場合と同様に、基礎疾患なし、基礎疾患有り（急性上気道感染症に対する影響大）、基礎疾患有り（急性上気道感染症に対する影響小）に分類したが、Table 40 に示したとおり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

v) 初診時症状・重症度

Table 41 に示すように、体温、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、胸痛、鼻汁、鼻閉塞、咽頭発赤、扁桃腫脹、膿栓、胸部ラ音、白血球数、赤沈値、CRP については両薬剤群間に有意差を認めなかったが、咳嗽、喀痰性状に関しては CXD 投与群に症状の重いものが多く、扁桃発赤、白苔については CEX 投与群に症状の重いものが多く、それぞれ有意差が認められた。

主治医による重症度判定は Table 42 に示すように両薬剤群間に有意差は認められなかった。

vi) 起炎菌

対象患者から分離された起炎菌は Table 43 に示すとおりで、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 42 Degree of severity (All cases)

Degree	CXD	CEX	Total
Severe	4	12	16
Moderate	93	95	188
Mild	57	53	110
Statistical test	N.S.		

b) 併用薬剤

小委員会採用例の場合と同様に併用薬剤を、Group 1 ~ Group 4 に分類し、併用薬剤の有無を両薬剤投与群と比較したが、Table 44 に示すように有意差は認められなかった。

c) 臨床効果

コントローラーにより採用された 303 例についての主治医による効果判定結果は Table 45, Fig. 3 に示すとおりで、CXD 投与 147 例中著効 23 例 (15.6%)、有効 77 例 (52.4%)、やや有効 34 例 (23.1%)、無効 9 例 (6.1%)、不明 4 例、CEX 投与 156 例中著効 30 例 (19.2%)、有効 82 例 (52.6%)、やや有効 23 例 (14.7%)、無効 19 例 (12.2%)、不明 2 例であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎およびその他に層別して臨床効果を比較した成績は、Table

Table 43 Background of patients (All cases)

Causative bacteria

Bacteria	CXD	CEX	Total
<i>S. aureus</i>	6	9	15
<i>S. pneumoniae</i>	9	4	13
<i>S. pyogenes</i>	7	7	14
<i>H. influenzae</i>	9	11	20
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	1
<i>K. aerogenes</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1	0	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	1
Unknown	118	124	242
Statistical test	N.S.		

Table 44 Background of patients
Other drugs combined (All cases)

Drug	No drugs combined	Other drugs combined				Total
		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	
CXD	98	5	19	17	15	154
CEX	105	3	20	16	16	160
Statistical test	N.S.					

Table 45 Clinical effectiveness classified by diagnosis
(judged by doctors in charge)

All cases

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	23(15.6)	77(52.4)	34(23.1)	9(6.1)	4	147
CEX	30(19.2)	82(52.6)	23(14.7)	19(12.8)	2	156
Statistical test	N.S.					

Acute pharyngitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	4(19.0)	8(38.1)	6(28.6)	1(4.8)	2	21
CEX	4(20.0)	12(60.0)	2(10.0)	1(5.0)	1	20
Statistical test	N.S.					

Acute tonsillitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	4(22.2)	11(61.1)	3(16.7)	0	0	18
CEX	12(35.3)	20(57.1)	2(5.7)	1(2.9)	0	35
Statistical test	N.S.					

Acute bronchitis

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	13(13.3)	52(53.1)	23(23.5)	8(8.2)	2	98
CEX	13(14.0)	48(51.6)	18(19.4)	14(15.1)	0	93
Statistical test	N.S.					

45 に示したとおりで、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。主治医判定重症度により層別して臨床効果を比較した成績は Table 46 に示すとおりで、軽症、中等症、重症のどの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

基礎疾患、併用薬剤の有無についても層別して解析をおこなったが Table 47, 48 に示したように、いずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

B. 副作用

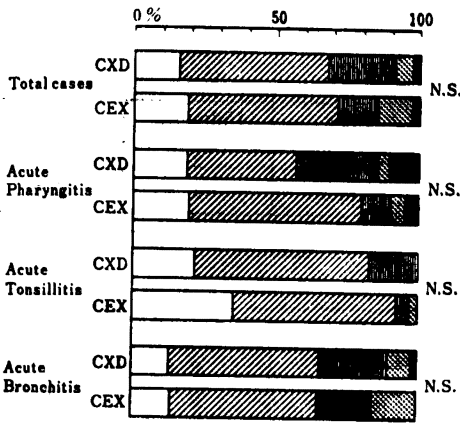
副作用検討対象症例 314 例中何らかの自覚的副作用

症状および臨床検査成績の異常値の認められた症例は、Table 49 に示したとおり、CXD 投与 154 例中 22 例 (14.3%)、CEX 投与 160 例中 27 例 (16.9%) である。

これら 50 例中副作用のために投薬を中止された症例は CXD 投与群で 6 例 (3.9%)、CEX 投与群で 3 例 (1.9%) であった。

副作用として出現した症状の内訳は、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感などの消化管症状が大半を占め、CXD 投与群に 12 例、CEX 投与群に 13 例認められた。発疹、発熱、痒感などのアレルギー症状が CXD 投与

Fig. 3 Clinical effectiveness classified by diagnosis (judged by doctors in charge)



群で2例, CEX 投与群で2例認められた。

検査値異常として最も多数を占めたのは、血清 GOT・GPT・アルカリフォスファターゼの上昇であり、CXD 投与群に3例, CEX 投与群に7例認められた。ついで多数を占めたのは好酸球増多であり両薬剤投与群にそれぞれ3例認められた。BUNの上昇は両薬剤群にそれぞれ1例、血清クレアチニンの上昇はCXD 投与群に1例、赤血球、ヘマトクリット値の減少した症例がCXD 投与群に、増加した症例がCEX 投与群にそれぞれ1例ずつ認められた。これらの副作用症状ならびに検査値異常の出現率には、両薬剤群間で有意差は認められなかった。

C. 有用性

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用の両面から判定した有用性は Table 50, Fig. 4 に示したと

Table 46 Clinical effectiveness classified by severity (All cases)

Total cases

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Statistical test
Severe	CXD	3(7.5)	1(2.5)	0	0	0	4	N.S.
	CEX	6(5.0)	4(33.3)	1(8.3)	1(8.3)	0	12	
Moderate	CXD	16(18.2)	48(54.5)	17(19.3)	5(5.7)	2	88	N.S.
	CEX	18(19.6)	47(51.1)	12(13.0)	15(16.3)	0	92	
Mild	CXD	4(7.3)	28(50.9)	17(30.9)	4(7.3)	2	55	N.S.
	CEX	6(11.5)	31(59.6)	10(19.2)	3(5.8)	2	52	

Table 47 Clinical effectiveness classified by underlying diseases (All cases)

No underlying diseases

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	12(15.0)	44(55.0)	18(22.5)	3(3.8)	3	80
CEX	19(24.1)	40(50.6)	11(13.9)	7(8.9)	2	79
Statistical test	N.S.					

Underlying diseases; Group 1

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	6(14.3)	22(52.4)	11(26.2)	2(4.8)	1	42
CEX	5(12.5)	18(45.0)	11(27.5)	6(15.0)	0	40
Statistical test	N.S.					

Underlying diseases; Group 2

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	5(20.0)	11(44.0)	5(20.0)	4(16.0)	0	25
CEX	6(16.2)	24(64.9)	1(2.7)	6(16.2)	0	37
Statistical test	N.S.					

Table 48 Clinical effectiveness classified by other drugs combined
(All cases)

No drugs combined

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	16(16.7)	49(51.0)	23(24.0)	6(6.3)	2	96
CEX	19(18.3)	55(52.9)	15(14.4)	13(12.5)	2	104
Statistical test	N.S.					

Other drugs combined; Group 1

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	0	0	0	0	0	0
CEX	0	0	0	0	0	0
Statistical test	—					

Other drugs combined; Group 2

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	5(26.3)	8(42.1)	5(26.3)	1(5.3)	0	19
CEX	3(15.0)	11(55.0)	3(15.0)	3(15.0)	0	20
Statistical test	N.S.					

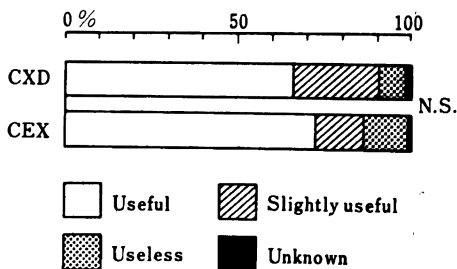
Other drugs combined; Group 3

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	1(5.9)	8(47.1)	4(23.5)	2(11.8)	2	17
CEX	3(18.8)	9(56.3)	2(12.5)	2(12.5)	0	16
Statistical test	N.S.					

Other drugs combined; Group 4

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
CXD	1(6.7)	12(80.0)	2(13.3)	0	0	15
CEX	5(31.3)	7(43.8)	3(18.8)	1(6.3)	0	16
Statistical test	N.S.					

Fig. 4 Clinical utility judged by doctors in charge



おり、CXD 投与 147 例中有用性あり 97 例 (66%)、やや有用性あり 36 例 (24.5%)、有用性なし 11 例 (7.5%)、不明 3 例、CEX 投与 156 例中有用性あり 113 例 (72.4%)、やや有用性あり 22 例 (14.1%)、有用性なし 20 例 (12.8%)、不明 1 例であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

IV. 総括ならびに考按

全国 30 施設とその関連施設において、急性気道感染症を対象疾患として、CXD と CEX の治療効果ならびに副作用を二重盲検法により比較検討した。

Table 49 Side effects and laboratory abnormalities

		CXD		CEX	
Number of cases		154		160	
Number of cases without side effect		132		133	
		22		27	
Number of cases with side effect		Continued	Discontinued	Continued	Discontinued
		16(10.4%)	6(3.9%)	24(15%)	3(1.9%)
Symptoms	Nausea	2 f.	4 a.b.k.	5 c.h.	2 e.g.
	Vomiting	0	1 b.	1 c.	1 e.
	Anorexia	1 l.	2 k.	3 j.	0
	Diarrhoea	1	0	0	0
	Constipation	1	0	0	0
	Stool black	0	0	0	1 e.
	Epigastric discomfort	2 f	0	4 d.j.	1 g.
	Epigastralgia	1	0	1 h.	0
	Abdominal pain	1 l.	0	0	0
	Stomatitis	0	1 a.	0	0
	Angular stomatitis	0	0	2 d.	1 g.
	Eruption	0	1 i.	0	0
	Erythema	0	0	0	1 m.
	Itching	1	1 i.	0	0
	Fever	0	0	0	1 e.
	Feeling of lips swelling	0	0	0	1 m.
	Feeling of air way obstruction	0	0	0	1 m.
	General fatigue	0	0	1	0
Anxiety of the chest	0	0	0	1 e.	
Laboratory abnormalities	Elevation of GPT	1	0	1	0
	Elevation of GOT, GPT	1	0	4 c.	0
	Elevation of Al-P	0	0	1	0
	Elevation of GPT, Al-P	1	0	0	0
	Elevation of GOT, GPT, Al-P	0	0	1	0
	Elevation of BUN	0	0	1	0
	Elevation of BUN, Creatinine	1	0	0	0
	Increasing of RBC, Ht	0	0	1	0
	Decreasing of RBC, Ht	1	0	0	0
	Eosinophilia	3	0	3	0

Alphabet of reference marks indicates same case.

CXD は CEX あるいは Cefradine と近似の化学構造をもつ経口セファロスポリン剤であるが、CEX に比し、殺菌力が強く、とくに *S. pneumoniae* ならびにグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれ、マウス感染治療実験においても、CEX に比して、かなり小さい ED₅₀ 値を示すことが認められている^{2,3)}。これらの基礎的検討成績

が、臨床治療成績にも反映されるか否かが興味のもたれるところであるので、CEX に比して CXD の投与量を 3/4 に減じ、両薬剤間で比較試験を実施した。

われわれは現在まで呼吸器感染症に対する薬効比較試験に際して、主として肺炎あるいは慢性気道感染症を対象疾患に選択して来た^{6,7,8)}。しかし、CXD あるいは CEX

Table 50 Clinical utility judged by doctors in charge

Drug	Useful	Slightly useful	Useless	Unknown	Total
CXD	97(66.0)	36(24.5)	11(7.5)	3	147
CEX	113(72.4)	22(14.1)	20(12.8)	1	156
Statistical test	N.S.				

の抗菌力ならびに、経口剤であることによる治療効果の限界も考慮に入れ、今回の比較試験ではこれらの薬剤の適応症と考えられる、咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎などの急性気道感染症を対象疾患に選択した。なお、このように急性気道感染症を対象とすれば、セファロスポリン剤の投与対象とはならないウイルス感染が混入する可能性が多くなることも考えられたので、鼻汁・鼻閉塞の有無により、ウイルス感染の関与を窺知しようと試みた。

薬剤投与量は、対照薬剤の CEX はこれら対象疾患に対する常用量の 1 日 1g とし、CXD は上述のように CEX の 3/4、すなわち 1 日 750 mg とした。

薬剤投与時刻は、実際の臨床使用に際して実施が容易な方法として、CEX については朝食後、昼食後、夕食後、就寝前の 1 日 4 回とし、CXD は朝食後、昼食後、就寝前の 1 日 3 回投与し、夕食後に inactive placebo を与えることにより両薬剤の識別不能性を確保した。

抗菌性薬剤の効果、副作用の検討に際して他の抗菌性薬剤を禁止するのはもちろんであるが、感染症症状に直接影響を及ぼす薬剤の併用を行えば、検討すべき薬剤の効果、副作用判定に多少とも影響を与えるおそれがあるので、解熱剤、消炎鎮痛剤などの併用は原則として禁止したが、実際にはかなりの症例においてそれらの薬剤の併用が行われたので、抗菌性薬剤が併用された症例は解析対象から除外したが、他の薬剤の併用例については、それらを層別して解析を行った。

本比較試験において CXD あるいは CEX の投与された症例は合計 329 例であるが、両薬剤による治療効果ができるだけ適正に比較するために、比較試験開始前にあらかじめ申し合わせた規定にはずれるような症例は小委員会において効果判定の対象から除外した。また、小委員会において、初診時症状を検討し、感染症症状なしと判断された症例や基礎疾患の症状がきわめて重く抗菌性薬剤の効果判定が困難と考えられる症例も解析対象から除外し、275 例について両薬剤の効果の比較を実施した。副作用の検討に際しては、初診時だけ来院し以後来院し

なかった症例、規定どおり投薬されなかった症例、投与日数不足の症例などいずれも副作用の解析対象から除外した。なお、副作用のため投薬を中止した症例は、副作用出現症例に加えて解析したことはない。

これらの厳密な基準による薬効比較、副作用の比較とともに、コントローラーが除外例と判定した 28 例を除外した 303 例について主治医による効果判定ならびに有用性判定についての両薬剤群間比較を併せて実施した。

小委員会では解析対象とした 275 例の中には咽頭炎 34 例、扁桃炎 67 例、急性気管支炎 165 例、肺炎 9 例が存在したが、臨床効果の解析に際しては、これらを一括した 275 例について実施するとともに、各診断名群に層別して解析を行った。

小委員会では採用した 275 例 (CXD 投与 134 例、CEX 投与 141 例) について、患者の背景因子を比較検討した結果、年齢、性別、入院・外来の別、基礎疾患・合併症、鼻汁・鼻閉塞の程度については、すべて両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名については、咽頭炎、扁桃炎では CEX 投与群が多く、気管支炎、肺炎では CXD 投与群が多く有意差が認められた。初診時症状についてみると、体温、白血球数、赤沈値、CRP では両薬剤群間で各症状程度の分布にはほとんど差がみられず有意差は認められなかったが、咳嗽、喀痰量、喀痰性状については CXD 投与群に重症なものが多く、扁桃発赤、白苔では CEX 投与群に重症なものが多く有意差が認められた。また、有意差は認められなかったが CXD 投与群ではこの他、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音など深部気道感染症に伴う症状の強い症例が多く、一方、CEX 投与群には咽頭痛、嚥下痛、咽頭発赤、扁桃発赤などの咽頭炎、扁桃炎に伴う症状の強い症例が多数存在した。

このように CXD 群に気管支炎、肺炎が多く、一方、CEX 群に咽頭炎、扁桃炎が多く、症例分布に有意の偏りが認められたことと関連して初診時症状にも両薬剤群間に偏りが認められたので、各症状の改善度については初診時症状のランクによって層別解析を行った。

今回の比較試験においても、起炎菌を確定し得た症例

が少なく、68例にとどまった。なお、本比較試験の対象疾患が急性気道感染症であったためグラム陽性球菌が比較的多く40例(58.8%)を占めた。

また、前述のように治療に際し種々の薬剤が併用されたが、併用薬剤について両薬剤群間で有意差は認められなかった。

臨床効果判定成績は、全症例275例についてみると、CXD投与134例中著効19例、有効66例、やや有効25例、無効21例、不明3例(著効、有効を併せた有効率63.4%)、CEX投与141例中著効14例、有効83例、やや有効23例、無効16例、不明5例(著効、有効を併せた有効率68.8%)であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。咽頭炎34例(CXD投与13例、CEX投与21例)、扁桃炎67例(CXD投与28例、CEX投与39例)、急性気管支炎165例(CXD投与85例、CEX投与80例)、肺炎9例(CXD投与8例、CEX投与1例)に層別し、それぞれの層についても臨床効果を比較したが、いずれの層においても有意差は認められなかった。

全症例275例および咽頭炎34例、扁桃炎67例、急性気管支炎165例を、それぞれ重症度により層別して両薬剤の臨床効果を比較すると、扁桃炎の軽症の層においてCEX群に著効、有効がやや多く有意差が認められたが、全症例のすべての層、咽頭炎のすべての層、扁桃炎の重症、中等症の層、急性気管支炎のすべての層では有意差は認められなかった。

鼻汁・鼻閉塞の程度、基礎疾患・合併症の有無とその種類、併用薬剤の有無とその種類によっても層別し、臨床効果を解析したがいずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

夕食後 inactive placebo を投じた CXD 投与群においては、投薬を夕食後から始めた症例では実際の治療は就寝前から開始したことになるので、治療開始の遅れが治療成績に影響を与えることも考えられたが、治療開始時刻が何時であるかによって治療効果に有意差は認められなかった。

起炎菌を明らかにし得た症例は前述のように少数例にとどまったが、細菌学的効果には両薬剤群間で有意差は認められなかった。

治療後各時期における症状所見の両薬剤群間の比較には、7日後の胸痛、3日後の扁桃腫張、扁桃発赤、3日後と7日後の白苔においては CEX 群に有症状例が多く、有意差が認められたが、このうち扁桃発赤、白苔は治療開始前においても CEX 群に有症状例が多く有意差が認められていた症状であった。

治療に伴う症状の変動では、咽頭痛、咽頭発赤、扁桃腫張、扁桃発赤、膿栓、赤沈値の改善度について、CXD

群より CEX 群のほうがすぐれている成績が得られたが、CEX 群に咽頭炎、扁桃炎症例が多く、それに伴ない治療開始前に咽頭痛、咽頭発赤、扁桃腫張、扁桃発赤、膿栓などの有症状例が多いため、治療に伴ない改善する症例も当然多数存在することとなり、この成績が得られたものと考えられた。また、CEX 群に、気管支炎や肺炎などに対して一般に治療経過の短い咽頭炎、扁桃炎が多数存在したことが、赤沈値の改善度においても有意差の認められた1因と考えられた。

前述のように、初診時症状について両群間で有意差が存在したので、初診時症状により層別して、各症状の改善度を両群間で比較した結果、咽頭痛については治療開始前(+)の層において治療後3日目に、喀痰性状については治療開始前(P)の層で治療後7日目に、赤沈値については治療開始前20~39mm、および60mm以上の層で治療後7日目に、それぞれ CEX 投与群に改善された症例が多く有意差が認められたが、一方、体温について治療開始前39°Cの層において治療後3日目に、また胸痛について治療開始前(+)の層において治療後7日目に CXD 投与群に改善された症例が多く、それぞれ有意差が認められた。

つぎに、主治医による臨床効果判定を303例(CXD投与147例、CEX投与156例)について比較した。これら303例についての患者の性別・年齢別構成、入院・外来の別、基礎疾患・合併症などの背景因子に関しては両薬剤群間で有意差がなかったが、診断名に関しては咽頭炎、扁桃炎では CEX 投与群が多く、急性気管支炎、肺炎では CXD 投与群が多く有意差が認められた。また、初診時症状のうち咳嗽、喀痰性状に関しては CXD 投与群に症状の重い症例が多く、扁桃発赤、白苔については CEX 投与群に症状の重い症例が多く有意差が認められた。起炎菌、併用薬剤については両薬剤群間で有意差は認められなかった。

主治医による臨床効果判定成績は、CXD投与147例中著効23例、有効77例、やや有効34例、無効9例、不明4例(著効、有効を併せた有効率68.0%)、CEX投与156例中著効30例、有効82例、やや有効23例、無効19例、不明2例(著効、有効を併せた有効率71.8%)で両薬剤群間に有意差は認められなかった。各疾患別重症度、基礎疾患・合併症、併用薬剤の有無などについて層別し、臨床効果を比較したが、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

副作用についてみると、対象とした314例中、何らかの副作用、検査値異常の認められたのは、CXD投与群154例中22例(14.3%)、CEX投与群160例中27例(16.9%)であり、このうち投薬中止例はCXD投与群

6例, CEX投与群3例であった。副作用の中では消化管症状が最も多く, CXD投与群で12例(7.8%), CEX投与群で13例(8.1%)に認められ, 一方, 発疹, 痒感, 発熱などアレルギーと考えられる症状はCXD投与群で2例, CEX群で2例認められた。検査値異常のうち, 最も多数を占めたのはGOT・GPT・アルカリフォスファターゼなどの上昇であり, CXD投与群で3例, CEX投与群で7例認められ, 好酸球増多は両群それぞれ3例認められた。投与薬剤は両薬剤ともセファロスポリン剤であるため腎障害にも注目したが, BUNの上昇が両群に1例ずつ, 血清クレアチニンの上昇がCXD群に1例認められたにすぎなかった。

治療効果と副作用の面から, 各主治医が個々の症例について判定した有用性は, CXD投与147例中有用性あり97例, やや有用性あり36例(両者併せて90.5%), 有用性なし11例, 不明3例, CEX投与156例中有用性あり113例, やや有用性あり22例(両者併せて86.5%), 有用性なし20例, 不明1例であり両薬剤群間で有意差は認められなかった。

以上の成績のように, 今回の急性気道感染症を対象疾患とした, CXD 1日750 mg投与とCEX 1日1 g投与の比較試験においては, 両薬剤の投与された対象疾患に偏りがみられ, それに伴って初診時症状の一部について両薬剤群間に有意差がみられたものの, 小委員会判定, 主治医判定のいずれにおいても有効性に関して両薬剤群間で有意差は認められず, 一方, 安全性, 有用性についても両薬剤群間に有意差はなく, 今回対象とした咽頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎に対するCXD 1日750 mgの治療効果はCEX 1日1 gの治療効果に匹敵し, 安全性, 有用性の面からもCXDは有用な薬剤と考えられた。

文 献

1) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER,

F. KRADOLFER & J. GELZER: CGP-9000: A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *J. Antibiotics* 29: 653~655, 1976

- 2) VISCHER, W. A.; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGOS & W. TOSCH: Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. SIEGENTHALER, R. LUETHY, Vol. II. Washington, D. C., Amer. Soc. f. Microbiol.: 825~827, 1978
- 3) ZAK, O.; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER: Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methylcephems. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3: 11~20, 1977
- 4) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムN, CGP-9000, 1979, 福岡
- 5) HOLT, H. A.; J. M. BROUGHALL, J. FULLHAAR, A. J. BINT & D. S. REEVES: Multidose human pharmacology of CGP-9000 in volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23, Sept. 1977.* Ed. W. SIEGENTHALER, R. LUETHY, Vol. II. Washington, D. C., Amer. Soc. f. Microbiol.: 829~830, 1978
- 6) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 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: 1535~1538, 1973
- 7) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 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
- 8) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 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: 1624~1630, 1976
- 9) 三木文雄, 他: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に対する化学療法剤の治療効果判定の標準化の試み。第23回日本化学療法学会総会, 1975

COMPARATIVE TEST OF THE EFFECTIVENESS OF
CEFROXADINE (CGP-9000) AND CEPHALEXIN
ON ACUTE RESPIRATORY TRACT INFECTION
BY DOUBLE BLIND METHOD

KENZO SHIOTA, FUMIO MIKI*, KENJI KUBO, MASAKAZU KOHNO and KENJI TAKAMATSU
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA, ICHIRO NAKAYAMA,
MIKIYA SATO, MORIKUNI ABE, HIROYUKI TOKUNAKA, SHUICHI YOSHITANI,
AIJI KOJIMA, TAKASHI SAKURABA, YOSHIO KINOSHITA and KIYOFUMI ISHIKAWA
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University
School of Medicine and Related Hospitals

FUMIO NAGAHAMA and TAKAHISA SAITO
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital

KAZUO TAKEBE, MIKIHICO KUDO, MITSUO MASUDA, ICHIRO HIRAI, HIROSHI SAITO,
KENICHI IMAMURA, YUZURU FUJIOKA, TSUNEHARU BABA, YOSHIHIRO KUMASAKA
and HISASHI NAKAHATA
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University
School of Medicine and Related Hospitals

KIYOSHI KONNO, KOHTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI,
SEIICHI AOMUMA, KIKUO OHNUMA, SHIGERU TAMAKI and IZUMI HAYASHI
Department of Medicine, The Research Institute for Tuberculosis
and Cancer and Related Hospitals

OSAMU SEKINE
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

MASATAKA KATSU, MASANORI ADACHI and TAKASHI SOHMA
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

KEIMEI MASHIMO and SUMIO YAMAOKA
Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

YASUSHI UEDA, ATSUSHI SAITO and JINGORO SHIMADA
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University
School of Medicine

KEIICHI NAKAGAWA and MASARU KOYAMA
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

HIDEO IKEMOTO, KAZUYOSHI WATANABE, TAKASHI MORI, AKIRA IZUMI and JUNKO HIBINO
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

HIROICHI TANIMOTO

Department of Chest Clinic, Toranomon Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI

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

JUNZABURO KABE, MIKIHISA SUEHARA and HIROYOSHI ISHIBASHI

Department of Chest Clinic, Tokyo Medical Center, National Hospital

OTSUHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA

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

IPPEI FUJIMORI, TOSHIO SEKIMOTO, FUYUHIKO AZUMA and MICHINORI KOHNO

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

KOHKICHI FUKUSHIMA, AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO, MAKIO KURIHARA
and RYUICHIRO YAMAZAKI

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

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAHITO KATO, HIROHIKO NAGASAKA, KOHZO MORI,

SABURO KITAURA, KUNIO NANJO and JOICHI KATO

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University
School of Medicine and Related Hospital

KAORU OHYAMA and KUNIYASU SUZUKI

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

NOBUO MAEKAWA, MICHIASU NAKANISHI, TSUNEO MATSUBARA, RYOICHI AMITANI,

YOSHIRO ODA, FUMIAKI UCHIHIRA and HITOSHI NAKAI

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

TAKEHIRO TSUJIMOTO

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, YOSHIHIRO UEDA, FUMIHIKO UBA and KEIGO MAEHARA

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

TOORU KURIMURA, HIDEO SASAKI, KAZUE TAMAKI and YUSUKE MORIOKA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

RINZO SOEJIMA, YOSHIHIKO TANO and YOSHITO NIKI

Department of Internal Medicine of Respiratory Disease,
Kawasaki Medical College

EJRO TSUBURA, YOSHIRO TAKISHITA, KATSUHITO KOZAI, TOSHIHIRO GOTO,

MASAHIKO NII and MASAKAZU TAMURA

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University,
School of Medicine

YOSHIRO SAWAE

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

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, KINICHI IZUMIKAWA,
HISASHI ISHIKAWA, HIROMARO IWASAKI, KAZUHIRO OKUNO, MASAMOTO NAKANO,
AKIRA IKEBE, TAKESHI ISHIZAKI, TSUNEO TSUTSUMI, MUNEKAZU KIYA,
TAKENORI MATSUMOTO, MITSUNOBU AKASHI, TOHRU ISHINO, ROKUSHI OKA,
AKIMITSU TOMONAGA, TOSHIO FUJIOKA and YUKIO IMAMURA
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,
School of Medicine and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO, KIMITOSHI TAMAKI and MASASHI YAMAMOTO
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

HARUHIKO TOKUOMI, KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA, KATSUMASA TOKUNAGA,
KAZUHIRO HAMADA, KAZUO ISHIZAKA, YOSHIO TAKABA, YASUMASA HIRO,
NORITAKA TATEISHI, RYUZO KAKU, SADANOBU HIGUCHI, NORIHIKO NAKAHARA,
TATSUO TOMITA and HARUO NOZUTE
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University
School of Medicine and Related Hospitals

*Writer

In order to compare the efficacy and side effect of cefroxadine with those of cephalixin on acute respiratory tract infection, cefroxadine at a daily dose of 750 mg (t. i. d.) and cephalixin at a daily dose of 1,000 mg (q. i. d.) were administered orally for 7 days in the treatment of acute pharyngitis, acute tonsillitis, and acute bronchitis, and a comparative double blind study on therapeutic effectiveness, side effect, and usefulness of both drugs was performed at 30 institutions.

Total administered cases were 329 (163 cases on cefroxadine, 166 cases on cephalixin). Out of 329 cases, cases adopted by the committee members for assessment of effectiveness were 275 (134 cases on cefroxadine, 141 cases on cephalixin), and cases for evaluation of side effects numbered to 314 (154 cases on cefroxadine, 160 cases on cephalixin), and cases for assessment of effectiveness as well as of usefulness by physicians in charge totalled to 303 (147 cases on cefroxadine, 156 cases on cephalixin). The results obtained were as follows:

1. As to the therapeutic effect of cefroxadine (750 mg daily) and cephalixin (1,000 mg daily) in the treatment of acute respiratory tract infection, 63.5% in the cefroxadine group and 68.8% in the cephalixin group were rated as effective according to the assessment by the committee members and 68.0% in the cefroxadine group and 71.8% in the cephalixin group were rated effective according to the assessment by physicians in charge. No significant difference in any of them was noted between both groups.

2. Regarding the incidence of side effects, the number of the cases including the ones in which laboratory tests showed abnormal values was 22 cases (14.3%) in the cefroxadine group and 27 cases (16.9%) in the cephalixin group.

There was no significant difference between both groups.

3. In respect to the usefulness of the drugs, in 90.5% of the cefroxadine group and 86.5% of the cephalixin group, each drug was regarded as "slightly useful" or more.

No significant difference was noted between both groups.