

急性皮膚感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000)
vs Cephalexin の二重盲検比較臨床試験

荒田 次郎*・洲脇 正雄・野原 望
岡山大学皮膚科

藤田 慎一・益田 勲・松田 博子
岡山赤十字病院皮膚科

中 北 隆
高松赤十字病院皮膚科

徳 丸 伸 之
住友別子病院皮膚科

三 好 薫
川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

難 波 英 彦
岡山済生会病院皮膚科

益田 俊樹・植木 宏明
川崎医科大学皮膚科

萩山 正治*・西本 正賢
具共済病院皮膚科

武 誠
国立福山病院皮膚科

多田 広嗣**・山本 康生
国立岡山病院皮膚科

山田 真理子
岡山市立市民病院皮膚科

長 尾 洋
社保広島市民病院皮膚科

コントローラーおよび解析担当

仮 谷 太 一
川崎医科大学統計学

(臨床試験班班長：野原 望)

(昭和 55 年 2 月 18 日受付)

経口セファロsporin系抗生剤である Cefroxadine (CGP-9000, CXD) と CEX の二重盲検比較臨床試験を実施した。

現所属 * 高知医科大学皮膚科学教室
** 岡山大学医学部皮膚科学教室

投与量は CXD 1日 500 mg 分2, CEX 1,000 mg 分4とした。結果は上下にまとめた。

総症例数は CXD 投与群 77例, CEX 群 75例, 計 152例であり, そのうち効果判定例数は, CXD 群 62例, CEX 群 65例, 計 127例であった。

総合効果は CXD 群 56/62 (90.3%), CEX 群 57/65 (87.7%) となり, 有意差は認められなかった。副作用は CXD 群 2/69 (2.9%), CEX 群 8/74 (10.8%) であり, CXD 群に少ない傾向にあった。

以上の結果から, CXD は 1/2 の投与量で CEX とほぼ同等の有用性が期待できる薬剤と思われた。

結 言

Cefroxadine (CGP-9,000, CXD) は 7-[D-2-amino-2-(1, 4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylic acid の構造を持つ経口セファロsporin系薬剤で, 3位に methoxy 基を導入することにより従来の経口セファロsporin剤より有用な結果が得られたと報告されている¹⁾。

CXD の皮膚科領域における使用経験については既に 500 mg 2分服にて満足すべき効果が得られたことを報告した²⁾。今回, 構造および抗菌スペクトルの類似している Cephalexin (CEX) を対照薬として選び, CXD 500 mg 2分服と CEX 1,000 mg 4分服の皮膚感染症に対する効果および有用性を比較するため二重盲検臨床比較試験を 12 施設の参加により実施したので, 以下にその結果を報告する。

I. 方 法

1. 対象疾患

癬, 癬, 癬腫症, 毛包炎 (ニキビは除く), 蜂窩織炎,

1) リンパ管炎

2. 患者条件

① 13才以上または体重 25 kg 以上で性別は問わない。

② 次の項目に該当する症例は除く: 妊娠および授乳中の婦人; ペニシリン系, セファロsporin系抗生物質にアレルギーの既往のある症例; 重篤な合併症を有する症例; 高度な腎機能, 肝機能障害の症例; 前投与薬, 併用薬などのため本試験の対象として不適な症例。

3. 外科的処置および併用薬剤

原則として外科的処置および他の化学療法剤, 抗炎症剤を併用しないこととした。

4. 使用薬剤および投与方法

① 投与量

試験薬剤: CXD 250 mg (力価) × 2回, 計 1日 500 mg

対照薬剤: CEX 250 mg (力価) × 4回, 計 1日 1,000 mg

② 内服方法

Table 1 Schedule of administration

Administration \ Drugs	CXD	CEX
After breakfast	White capsule	White capsule
After lunch	Orange capsule*	Orange capsule
After dinner	White capsule	White capsule
At bedtime	Orange capsule*	Orange capsule

* Inactive placebo

朝・夕は白色カプセルとし, 昼・夜寝前は橙色カプセルを内服させ, CXD の場合は橙色カプセルに inactive placebo を入れ, CEX は白色, 橙色カプセルとも 250 mg 含有とし, 両群薬剤を識別不能とした。すなわち, Table 1 のように投与した。

ただし, 初日の第1回内服 (昼食時に相当) は白色, 橙色カプセルを各々1カプセル, 計2カプセルを1度に服用させた。

③ 内服期間

7日間服用とし, 1回処方方は2~3日分とした。

5. 観察項目と観察日

① 自覚症状: 疼痛

② 他覚所見: 発赤, 浮腫範囲, 膿瘍形成, 膿汁排泄, 膿汁性状

③ 観察日: 自・他覚所見は原則として, 内服開始後3日目, 5日目, 7日目に行なった。

④ 細菌検査: 原則として内服開始前の材料により検査することとし, 菌種同定, MICの測定は東京総合臨床検査センターにて測定した。

6. 薬剤の割り付けおよび含有量試験

1箱に7日分 (白色カプセル 14個, 橙色カプセル 14個) を収めコントローラーにより, 4症例分を1組とし, 各組とも CXD 群と CEX 群が各々2症例ずつになるように無作為に割り付けられ, Key code はコントローラーにより保管された。両群の白色および橙色カプセル中の薬剤含有量は, 京都薬科大学微生物学教室にて確認された。

7. 自・他覚所見評価基準

① 疼痛, 発赤, 浮腫範囲

初診日を3とし, 症状がないときは0とした。以後は初診時と比較して不変3, やや改善2, 改善1, 消失0と採点した。悪化した時には二重丸にて表示し, 集計した。

② 膿瘍形成

高度: 3, 中等度: 2, 軽度: 1, なし: 0とした。

③ 膿汁排泄

非常に多い: 3, 中等度: 2, 軽度: 1, なし: 0とした。

④ 膿汁性状

膿性: 3, 血性: 2, 漿液性: 1, なし: 0とした。

ただし, 膿瘍形成, 膿汁排泄, 膿汁性状は, 総合効果判定の参考資料として使用し, 点数による薬効評価基準にはしなかった。

8. 除外および脱落規定

① 除外規定

対象疾患および患者条件に違反して使用したものは除外例とした。

② 脱落規定

次の項目のいずれかに該当する症例は脱落例とし, 脱落の判定およびその取り扱いの決定については, 研究班においてキーコード開封前に行なった。

1) 所定の時期に所定の症状観察の行なわれていない症例,

2) 規定どおり投薬されなかった症例,

3) 副作用のため投薬が中止された症例,

4) 途中でキーコードを開封した症例,

5) 薬効判定に影響ありと思われる薬剤が併用された症例,

6) その他, 研究班の検討会で脱落と認めた症例。

ただし, 副作用の出現が確実に点検できたものは除外例, 脱落例であっても副作用の検討対象とすることとした。

9. 薬効評価および副作用

① 主治医総合効果

略治日などを考察し, 薬剤投与終了時に担当医が著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

② 点数化薬効評価基準による効果判定

Table 2に示す基準に従い, 内服開始3日目, 5日目, 7日目毎の判定を, 効果判定会議において行った。

--③ 有用性判定

担当医により使用薬剤の有効性・副作用などを勘案して, 非常に満足, 満足, まずまず, 不満, 非常に不満の5段階に判定された。

Table 2 Evaluation of efficacy by total score

Efficacy	No. of symptoms*		
	3	2	1
Excellent	9-8	6	3
Good	7-5	5-4	2
Fair	4-2	3-2	1
Poor	1-0	1-0	0

* redness, pain, edema

④ 主治医改善度判定

観察日毎に担当医による臨床効果を自・他覚所見の改善度から, 著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変および判定不能の5段階判定とした。

⑤ 副作用

自・他覚的副作用の他, 可能な場合には内服前後のRBC, Hb, Ht, WBC, GOT, GPT, Al-Pase, BUNの臨床検査を実施した。

10. 結果の解析

以下の解析をキーコード開封前にコントローラーに依頼した。危険率5%以下(*にて表示)を有意差ありとした。

① 両薬剤群間の背景因子の比較: 年齢分布 (≤ 15 , $15 < \sim \leq 25$, $25 < \sim \leq 35$, $35 < \sim \leq 45$, $45 < \sim \leq 55$, $55 < \sim \leq 65$, $65 <$); 性別: 体重 (≤ 30 kg, 70 kg間は 5 kg 毎); 入院, 外来: 発症日: 診断名: 未熟, 成熟: 補助処置 (なし, 切開, 穿刺, その他); 併用薬の有, 無: 投与中止の理由 (来院せず, 副作用, 合併症, 治癒, 改善, 悪化, その他); 分離菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, 混合感染, その他)

② 両薬剤群間における効果の比較

a) 主治医による総合効果判定 (著効, 有効, やや有効, 無効)

b) 点数化による効果判定 (3, 5, 7日目の各々について著効, 有効, やや有効, 無効)

c) 有用性 (非常に満足, 満足, まずまず, 不満, 非常に不満)

d) 主治医による改善度判定 (3, 5, 7日目の各々について著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変)

e) 症状別改善度 (疼痛, 発赤, 浮腫範囲について, 3, 5, 7日目の各々について比較)

③ 両薬剤間における副作用の比較

(なし, 有: 投与継続, 有: 投与中止)

④ 臨床効果の層別解析

層別項目：年齢，性別，診断（毛包炎：癬，癬腫症，癬，蜂窩織炎，リンパ管炎）補助処置，合併症，重症度，分離

被層別項目：主治医総合効果，点数化による効果判定（7日目），有用性

II. 結 果

1. 検討症例数

総症例数 152 症例 (CXD : 77 例, CEX : 75 例), 除外 16 例 (CXD : 7 例, CEX : 9 例), 脱落 9 例 (CXD : 8 例, CEX : 1 例) であり, 臨床効果判定症例 127 例 (CXD : 62 例, CEX : 65 例), 副作用検討対象症例 143 例 (CXD : 69 例, CEX : 74 例) となった (Table 3)。また, 除外および脱落例の内訳は Table 4 に示した。このうち投与後経過観察の行なわれなかった 9 例 (CXD : 8 例, CEX : 1 例) は副作用の検討例数から除いた。

2. 特性分布

Table 5 に示すように, 検討された各項目において, 男女の分布にかたよが見られた以外, CXD 群と CEX 群との間に有意の偏りがないことが確かめられたので, 以下の解析をすすめることとした。

3. 効果判定

① 主治医による総合判定

Table 6 に示すとおり両群間に有意の差なく, 著効

Table 4 Exclusion and drop-out

Reason for drop-out	CXD	CEX	Total
Used in disease not indicated	5	1	6
Combined use of other antibiotics (including topical application)	2	1	3
Administration of other antibiotics just prior to the present treatment	0	5	5
Other major protocol deviation	1	1	1
Total	8	8	16

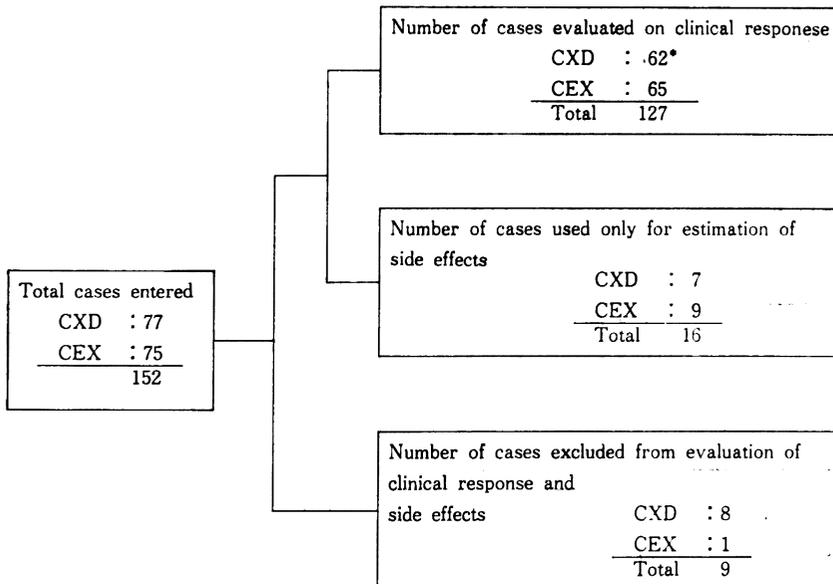
Reason for exclusion	CXD	CEX	Total
No follow up	8	1	9

CXD 28/62 (45.2%), CEX 28/65 (43.1%), 著効~有効で CXD 56/62 (90.3%), CEX 57/65 (87.7%) であった。

② 点数による薬効判定基準に準拠した効果判定結果は Table 7 に一括する。

3日目までの判定は, 著効 CXD 5/53 (9.4%), CEX 7/58 (12.1%), 有効 CXD 21/53 (3.96%), CEX 32/58 (55.2%), 著効~有効 CXD 26/53 (49.1%), CEX

Table 3 Number of subjects for the analysis



* Included one case without clinical evaluation by standardized criteria

Table 5 Patient characteristics in each treatment group

Characteristics		CXD	CEX	Statistical results
Sex	Male	30	46	$\chi^2 = 6.615^*$
	Female	32	19	
Age	- 15	3	3	$Z_0 = 0.104$
	16 - 25	13	11	
	26 - 35	19	24	
	36 - 45	10	13	N.S.
	46 - 55	11	4	
	56 - 65	3	4	
	65 -	3	6	
Body weight (kg)	- 30	1	1	$Z_0 = 1.646$
	31 - 40	5	5	
	41 - 50	14	6	N.S.
	51 - 60	16	31	
	61 - 70	12	15	
	71 -	2	4	
Diagnosis	Folliculitis	6	12	$Z_0 = 1.4397$
	Furuncle Furunculosis Carbuncle	44	44	
	Cellulitis Lymphangitis	12	9	N.S.
Maturity	Immature	22	25	$\chi^2 = 0.121$
	Mature	38	40	N.S.
	Mixed	2	0	
Severity	Severe	14	9	$Z_0 = 1.073$
	Moderate	35	40	N.S.
	Mild	13	16	
Complicated disease	Absent	41	45	$\chi^2 = 2.523$
	Skin disease	18	13	N.S.
	Others	3	7	
Period from the onset to start of medication	- 3	26	30	$Z_0 = 0.630$
	4 - 7	25	23	
	8 - 10	6	6	N.S.
	11 -	4	3	
Assisted treatment	None	52	62	$\chi^2 = 3.411^{\Delta}$
	Incision	6	3	N.S.
	Puncture	4	0	
Concomitant drug	Absent	57	62	$\chi^2 = 0.640$
	Present	5	3	N.S.
Causative organism	<i>S. aureus</i>	36	30	$\chi^2 = 1.410$
	<i>S. epidermidis</i>	5	6	
	Mixed infection	2	4	N.S.
	Others	2	3	

* : $P < 0.05$ Δ : $P < 0.1$

Table 6 Overall clinical efficacy

Efficacy Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CXD	28 (45.2%)	28 (90.3%)	6 (100.0%)	0	62	$\chi^2_0=0.224$ $Z_0=0.372$ N.S.
CEX	28 (43.1%)	29 (87.7%)	7 (98.5%)	1	65	

Table 7 Clinical efficacy by standardized criteria *

Efficacy Drugs		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
7th day	CXD	35 (57.4%)	24 (96.7%)	2 (100.0%)	0	61	$\chi^2_0=1.875$ $Z_0=0.335$ N.S.
	CEX	37 (56.9%)	22 (90.8%)	5 (98.5%)	1 (100.0%)	65	
5th day	CXD	16 (26.2%)	32 (78.7%)	11 (96.7%)	2 (100.0%)	61	$\chi^2_0=0.393$ $Z_0=0.621$ N.S.
	CEX	19 (29.2%)	35 (83.1%)	10 (98.5%)	1 (100.0%)	65	
3rd day	CXD	5 (9.4%)	21 (49.1%)	20 (86.8%)	7 (100.0%)	53	$\chi^2_0=3774^a$ $Z_0=1.820$ N.S.
	CEX	7 (12.1%)	32 (67.2%)	15 (93.1%)	4 (100.0%)	58	

* See Table 2.

39/58 (67.2%) である。CEX がやや優れている傾向が見られるが、推計学的には有意ではなかった。

5日目までの判定には、5日目の判定が抜けている時は、それ以前で5日に最も近い日の判定をスライドさせている。著効 CXD 16/61 (26.2%)、CEX 19/65 (29.2%)、有効 CXD 32/61 (52.5%)、CEX 35/65 (53.8%)、著効～有効 CXD 48/61 (78.7%)、CEX 54/65 (83.0%) であった。両薬剤には推計学的に有意差がない。

7日目までの判定には、それ以前に治療の終了している場合、その終了時の判定がスライドして入っている。著効 CXD 35/61 (57.4%)、CEX 37/65 (56.9%)、有効 CXD 24/61 (99.3%)、CEX 22/65 (99.8%)、著効～有効 CXD 59/61 (96.7%)、CEX 59/65 (90.8%) であり、両薬剤には推計学的に有意差はなかった。

③ 有用性結果は一括して、Table 8 に示す。

非常に満足と判断されたものは CXD 19/62 (30.6%)

CEX 20/65 (30.7%)、満足と判断されたものは CXD 35/62 (56.4%)、CEX 34/65 (52.3%) であった。両薬剤間にはすべての有用度段階で有意差はなかった。非常に満足と満足の合計 CXD 54/62 (87.1%)、CEX 54/65 (83.1%)、まずまず、不満、非常に不満の合計 CXD 8/62 (12.9%)、CEX 11/65 (16.9%) であり、いずれの場合も両薬剤群間に有意差はなかった。

④ 主治医改善度 Table 9 に示されるとおり、両薬剤間に有意の差はなかった。3日目の著明改善が、CXD 10/53 (18.9%)、CEX 22/58 (37.9%) で CEX による傾向が見られるが、著名改善、中等度改善を併せた改善度を見ると、CXD 39/54 (72.2%)、CEX 40/58 (68.9%) と差がなかった。

⑤ 症状別効果 (点数による判定)

前項の効果判定と同じように、3, 5, 7 各日の判定のないものは、それ以前で最も近いものをスライドさせた。

Table 8 Usefulness

Usefulness Drug	Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Common	Unsatisfactory	Total	Statistical test
CXD	19 (30.6%)	35 (87.1%)	6 (96.8%)	2 (100.0%)	62	$\chi^2_0=0.000$ $Z_0=0.316$ N.S.
CEX	20 (30.8%)	34 (83.1%)	7 (93.8%)	4 (100.0%)	65	

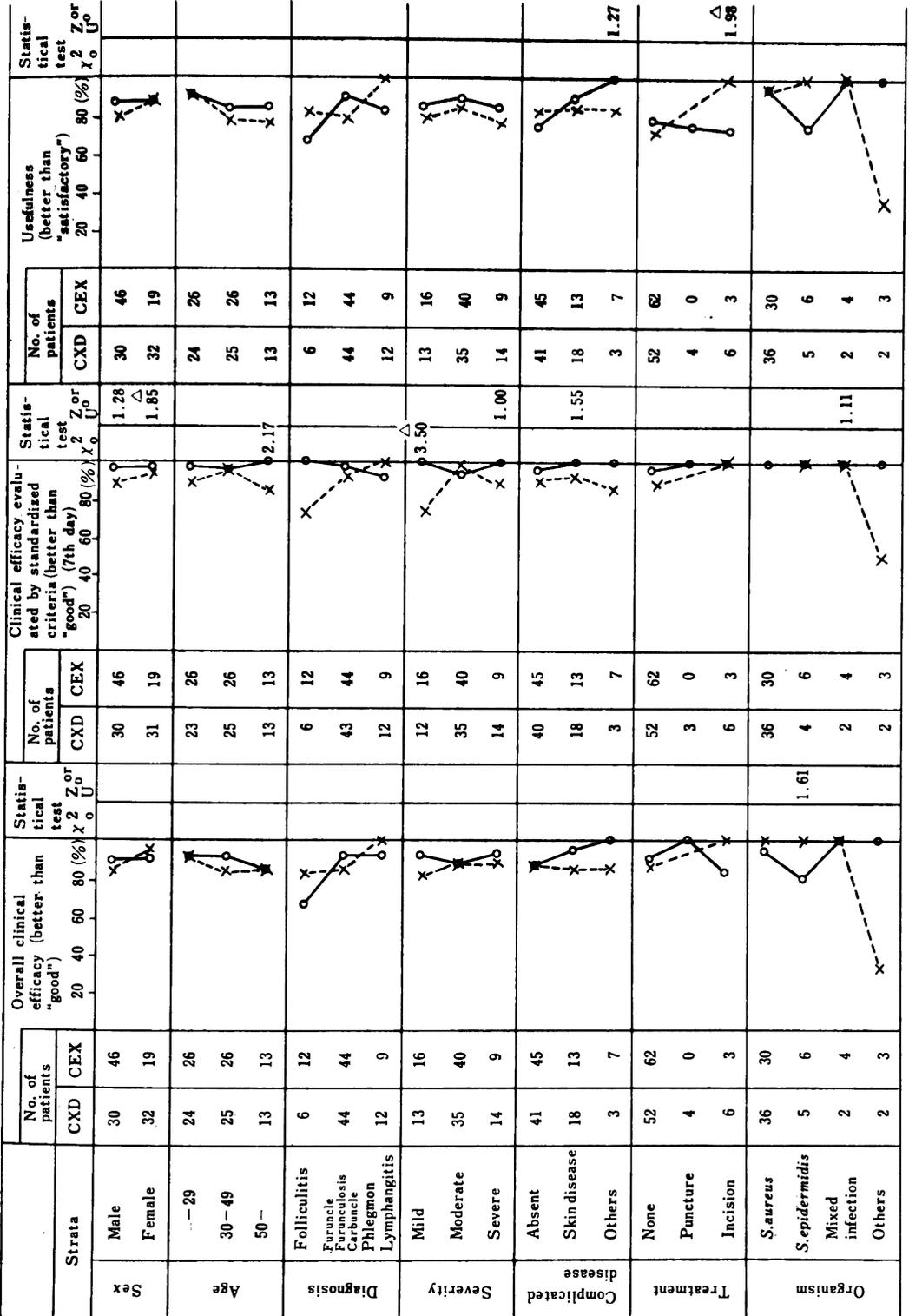
Table 9 Overall improvement evaluated by attending doctors

Degree of improvement Drugs		Marked	Moderate	Mild	Unchanged	Total	Statistical test
7th day	CXD	43 (69.4%)	16 (95.2%)	3 (100.0%)	0	62	$\chi^2_0=0.930$ $Z_0=0.185$ N.S.
	CEX	45 (69.2%)	14 (90.8%)	5 (98.5%)	1 (100.0%)	65	
5th day	CXD	29 (46.8%)	26 (88.7%)	6 (98.4%)	1 (100.0%)	62	$\chi^2_0=0.032$ $Z_0=0.406$ N.S.
	CEX	28 (43.1%)	29 (87.7%)	7 (98.5%)	1 (100.0%)	65	
3rd day	CXD	10 (18.9%)	29 (73.6%)	8 (88.7%)	6 (100.0%)	53	$\chi^2_0=0.143$ $Z_0=1.192$ N.S.
	CEX	22 (37.9%)	18 (69.0%)	15 (94.8%)	3 (100.0%)	58	

Table 10 Improvement of each symptom

Symptom	Day	Improve- ment Drug	+++	++	+	-	x	Total	Statistical test
Redness	7th day	CXD	24	30	7	0	0	61	$Z_0=1.347$ N.S.
		CEX	19	35	9	2	0	65	
	5th day	CXD	13	28	16	4	0	61	$Z_0=0.029$ N.S.
		CEX	10	36	17	2	0	65	
	3rd day	CXD	6	12	26	8	1	53	$Z_0=2.112^*$
		CEX	4	29	21	4	0	58	
Pain	7th day	CXD	48	11	1	0	0	60	$Z_0=0.963$ N.S.
		CEX	45	11	4	1	0	61	
	5th day	CXD	34	16	8	2	0	60	$Z_0=0.121$ N.S.
		CEX	32	22	6	1	0	61	
	3rd day	CXD	16	20	11	6	0	53	$Z_0=0.045$ N.S.
		CEX	15	24	11	5	0	55	
Edema	7th day	CXD	33	21	2	0	0	56	$Z_0=0.0305$ N.S.
		CEX	40	16	7	1	0	64	
	5th day	CXD	17	25	12	2	0	56	$Z_0=1.335$ N.S.
		CEX	24	31	8	1	0	64	
	3rd day	CXD	8	13	20	7	0	48	$Z_0=1.706^{\Delta}$ N.S.
		CEX	10	28	13	6	0	57	

Fig. 1 Results of stratified analysis



○—○ CXD X---X CEX

点数の変化で、3→0を(卅)、3→1を(卅)、3→2を(+), 3→3を(-)と表わし、U検定および1段階でも改善したものを改善とし χ^2 検定を行なった。Table 10に疼痛、発赤、浮腫範囲を一括表示する。

3日目判定の発赤において CEX 群が CXD 群より有意に優れていたがその他の疼痛、発赤、浮腫範囲のいずれの改善度も、各観察日において、両薬剤間に推計学的に有意差がなかった。

6. 層別解析 (Fig. 1)

① 診断別効果の比較

毛包炎；第1群 癰・癤腫症、癰；第2群 蜂窩織炎・リンパ管炎；第3群の3層に分けて比較した成績は以下のとおりであった。

a) 主治医総合効果の比較

結果は一括して表に掲げるがいずれの群でも、両薬剤間に有意差がない。第1群、第3群は症例数が少ないので第2群をとり上げると著効では CXD 21/44 (47.7%) CEX 21/44 (44.7%) 有効では CXD 20/44 (45.5%), CEX 17/44 (38.6%) である。

b) 有用性の比較

各群において両薬剤間に有意の差がない。第2群をとり上げると、非常に満足 CXD 15/44 (34.1%), CEX 17/44 (38.6%), 満足 CXD 25/44 (56.8%), CEX 18/44 (40.9%) である。

c) 点数に効果判定基準に準拠した判定の比較

これは7日目の判定で比較した。7日以前で治療の終了しているものではその症例の最終判定日の結果をスライドさせてある。

いずれの群においても推計学的に有意差がない。第2群を見ると、著効 CXD 25/43 (58.1%), CEX 26/44 (59.0%), 有効 CXD 17/43 (39.5%), CEX 15/44 (34.1%) である。

② 重症度別に見た効果の比較

重症、中等症、軽症に層別して、主治医による総合判定、有用性、7日目判定(7日以前に終了したものは終了時の結果をスライドさせる)の両薬剤間で比較にも推計学的に有意差はなかった。

③ 補助処置の有無により層別した効果の比較

補助処置なし、切開、穿刺の3層に分けて両薬剤の効果と比較した。全て両薬剤間に有意差がない。

補助処置なしの群を以下にとり上げる。

a) 総合効果：著効 CXD 25/52 (48.1%), CEX 25/62 (40.3%), 有効 CXD 22/52 (42.3%), CEX 29/62 (46.8%)

b) 有用性：非常に満足 CXD 17/52 (32.7%), CEX 17/62 (27.4%), 満足 CXD 29/52 (55.8%), CEX 34/

62 (54.8%)

c) 点数による判定(最終判定日)：著効 CXD 30/52 (57.7%), CEX 34/62 (54.8%), 有効 CXD 20/52 (38.5%), CEX 22/62 (35.5%) であった。

④ 合併症の有無により層別した効果の比較

合併症の無いもの、皮膚疾患を合併するもの、その他の疾患の合併の3層に分けて、主治医による総合判定、有用性、点数による判定(最終判定日)で、両薬剤間には推計学的に有意差がない。

⑤ 原因菌別に層別した効果の比較

Staphylococcus aureus 群, *Staphylococcus epidermidis* 群, その他の3層に分けた。両薬剤間に推計学的有意差はない。*Staphylococcus aureus* 群を以下にとり上げる。

a) 主治医による総合判定：著効 CXD 20/36 (55.6%), CEX 15/30 (50.0%), 有効 CXD 14/36 (38.9%) CEX 15/30 (50.0%)

b) 有用性：非常に満足 CXD 14/36 (38.9%), CEX 12/30 (40%), 満足 CXD 20/36 (55.6%), CEX 16/30 (53.5%)

c) 点数による判定(最終判定日)：著効 CXD 22/36 (61.1%), CEX 17/30 (56.7%), 有効 CXD 14/36 (38.9%), CEX 12/30 (40.0%)

⑥ 性別効果の比較

男、女の2層に分け、解析した。いずれの効果においても有意差はなかった。

a) 主治医総合効果の比較

男の群においては著効が CXD 12/30 (40.0%), CEX 22/46 (47.8%), 有効以上が CXD 27/30 (90.0%), CEX 39/46 (84.8%) であった。

女の群においては著効が CXD 16/32 (50.0%), CEX 6/19 (31.6%), 有効以上が CXD 29/32 (90.6%), CEX (94.7%) であった。

b) 有用性の比較

男の群においては著効が CXD 8/30 (26.7%), CEX 15/46 (32.6%), 有効以上が CXD 26/30 (86.7%), CEX 37/46 (80.4%) であった。

女の群においては著効が CXD 11/32 (34.4%), CEX 5/19 (26.3%), 有効以上が CXD 28/32 (87.5%), CEX 17/19 (89.5%) であった。

c) 点数による薬効判定

男の群においては著効 CXD 18/30 (60.0%), CEX 31/46 (67.4%), 有効以上が CXD 28/30 (93.3%), CEX 41/46 (89.1%) であった。

女の群においては著効 CXD 25/32 (78.1%), CEX 14/19 (73.7%), 有効以上 CXD 31/32 (96.9%), CEX

Table 11 Side effect. I

Drugs	Absent	Present		Ratio (%)	Statistical test
		Continued	Discontinued		
CXD	67	1	1	2/69 (2.9)	$Z_0 = 1.886^{\Delta}$
CEX	66	4	4	8/74 (10.8)	$\chi_0^2 = 2.328$

Table 12 Side effect. II

	Items	No. of cases
CXD	Diarrhea	1
	Urticaria	1
CEX	Lassitude, anorexia, and insomnia	1
	Regurgitation of gastric juice	1
	Urticaria	1
	Gastric discomfort with loose stool	1
	Strained feeling of lower abdomen	1
	Gastric discomfort	1
	Diarrhea	1
	Loose stool	1

18/19 (94.7%) であった。

7. 年齢別効果の比較

29才以下, 30才以上 40才以下, 50才以上の3群に層別解析したが, 全群において有意差は認められなかった。

8. 副作用

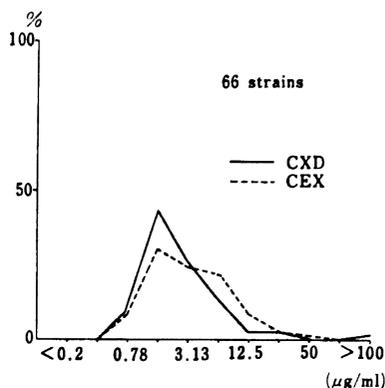
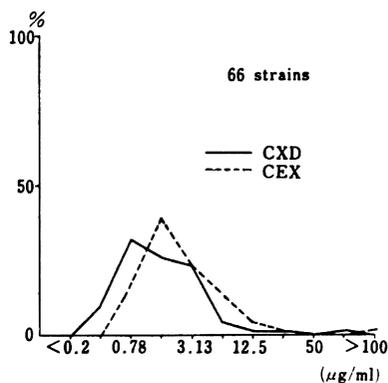
発現率は CXD 2/69 (2.9%), CEX 8/74 (10.8%) で, CEX 群に高い傾向があるが, これは推計学的には有意ではない (Table 11)。副作用の内訳は Table 12 に表示のとおりである。

9. 分離された *Staphylococcus aureus* の CXD, CEX に対する MIC の分布

S. aureus $10^8/ml$ では CXD, CEX による MIC の分布はほぼ同じであるが, $10^6/ml$ では CXD が1濃度段階すぐれているものが多い (Fig. 2, Fig. 3)。

III. 考 按

日常経験する1次性皮膚急性感染症の原因菌の主体は *Staphylococcus aureus* である³⁻⁵⁾。既存皮膚病変の2

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (inoculum size $10^6/ml$)Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* (inoculum size $10^6/ml$)

次感染では分離菌はやはり黄色ブドウ球菌が多いが多彩となり混合感染が増えてくる³⁻⁵⁾。今回の二重盲検臨床試験では, できるだけ原因菌のばらつきを少なくするため毛包炎・癩・癬腫症・癬の毛包中心性感染症, 蜂窩織炎, リンパ管炎を対象をしぼった。痤瘡, 感染粉瘤は真の感染症といたがたいので対象疾患から除いた。皮膚の中等症以下の急性感染症では, 血中濃度の推移に合わせて1日4回内服することは必ずしも必要でなく, より少

ない回数でも目的は達せられる可能性があること、CXDの殺菌作用が強いこと¹⁾などから、Open Studyで250 mg 1日2回内服を試みたところ、27例中24例に有効以上(88.9%)の成績が得られた²⁾。今回CXD 250 mg 1日2回とCEX 250 mg 1日4回と比較した試験を実施した。

症例の経過と臨床効果の判定は、われわれが過去に二重盲検試験を経験しつつ改訂した方法に準じ³⁻⁵⁾、医師の主観的判定と疼痛・発赤・浮腫範囲の3症状を点数化した改善度から判定する方法とを併用して行った。

全症例数152例(CXD 77例, CEX 75例)で臨床効果判定の対象となった症例は127例(CXD 62例, CEX 62例)、安全性評価の対象としたものは、143例(CXD 69例, CEX 74例)である。

症例の特性分布では男女の別に有意にかたよが見られ、CXD群男30例, 女32例, CEX群男46例, 女19例であった。しかし、臨床的に男女間に皮膚感染症の病像や抗生物質に対する反応に大きな差があるとは考えられず、その他の特性には有意のかたよりはなかったので両薬剤の臨床比較試験の解析を進めた。

臨床効果の比較では、主治医総合判定、各観察日における点数による判定、有用性、各観察日における主治医判定のいずれにおいてもCXDとCEXの間に推計学的有意差がなかった。これらの効果判定を、診断別、重症度別、補助処置の有無、合併症の有無、原因菌別に層別解析を行った結果においても、CXD, CEXの両薬剤間に有意の差がなかった。

主治医による総合効果は、CXD群著効28/62(45.2%)、有効28/62(45.2%)、著効~有効90.4%、CEX群、著効28/65(43.1%)、有効29/65(44.6%)、著効~有効87.7%であり、点数による評価における観察日5日目の評価がほぼこれに相当する率となっている。この有効率は急性皮膚感染症の治療効果として満足すべきものである。

層別解析のうち、とくに重要なのは分離菌別によるものである。とくに*Staphylococcus aureus*の分離された症例に対する効果を解析することは意味あることと思われる。総合効果では、CXD群、著効20/36(55.6%)、有効14/36(38.9%)、著効~有効34/36(94.4%)、CEX群、著効15/30(50.0%)、有効15/30(50.0%)、著効~有効30/30(100%)、最終判定日における点数による評価は、CXD群、著効22/36(61.1%)、有効14/36(38.9%)、著効~有効36/36(100%)、CEX群、著効17/30(56.7%)、有効12/30(40.0%)、著効~有効29/30(96.7%)、であり、有用性は、CXD群、極めて満足14/36(38.9%)、満足以上34/36(94.4%)、CEX群、

極めて満足12/30(40.0%)、満足以上28/30(93.3%)であった。すなわち*Staphylococcus aureus*の分離されたものに限っても充分満足すべき結果となっている。

以上、CXD, CEX両薬剤群とも、内服抗生物質の対象である急性皮膚感染症に対して充分満足すべき効果を示し、かつ両群間に有効率において有意差がなかった。すなわちCXD 1日500 mg分2内服とCEX 1日1,000 mg分4内服とが同等の効果を示した。MICの分布は結果に示したとおりで、 10^6 /mlでCXDが1濃度段階すぐれているにすぎなかった。MICが12.5 µg/ml以上の菌は、CXD 4.4%、CEX 7.3%であり、両薬剤はほぼ同等であった。このことは、皮膚は修復能力が強く、常に抗生物質の有効濃度がなくても、治癒が促進されることを反映していると考えられる。また、すでに報告したように動物実験でのわれわれの成績²⁾および徳田⁹⁾の家兎での成績で皮膚内濃度低下がCEXに比しやや遅延する傾向にあったことも関係あるかもしれない。

副作用はCEX群にやや多い傾向となっているが、これはCEXの内服回数が4回であることによるかと思われる。

文 献

- 1) 真下啓明, ら: 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅡ CGP-9000, 昭和54年
- 2) 山本康生, 他: 皮膚科領域におけるCefroxadine (CGP-9000). *Chemotherapy* 28 (S-3): 521~525, 1980
- 3) 荒田次郎: 皮膚感染症. *薬物療法* 7: 6~9, 1974
- 4) 洲脇正雄, 山本康生, 荒田次郎: 皮膚感染症に対する基礎的検討. *Chemotherapy* 26: 324~327, 1978
- 5) 荒田次郎: 細菌性皮膚感染症と化学療法. *感染症* 9: 104~108, 1979
- 6) 荒田次郎, 谷奥喜平, 三好 薫, 他: Triacetyl oleandomycin と Erythromycin の急性皮膚感染症に対する二重盲検試験. *Chemotherapy* 23: 3166~3178, 1975
- 7) 谷奥喜平, 荒田次郎, 野原 望, 他: 静注用 Doxycycline と内服用 Doxycycline の皮膚科領域における二重盲検試験. *西日皮膚* 38: 136~144, 1976
- 8) 荒田次郎, 洲脇正雄, 山本康生, 野原 望, 他: 急性皮膚感染症に対する Bacampicillin vs Ampicillin の臨床比較試験. *Chemotherapy* 27 (S-4): 416~423, 1979
- 9) 徳田安章, 他: 膿皮症に対するCefroxadine (CGP-9000)の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-3): 515~520, 1980

DOUBLE BLIND TEST OF CEFROXADINE (CGP-9000) VS. CEPHALEXIN IN ACUTE SKIN INFECTIONS

JIRŌ ARATA, MASAO SUWAKI, NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

SHINICHI FUJITA, TSUTOMU MASUDA, HIROKO MATSUDA

Department of Dermatology, Okayama Red-Cross Hospital

TAKASHI NAKAKITA

Department of Dermatology, Takamatsu Red-Cross Hospital

SHINJI TOKUMARU

Department of Dermatology, Sumitomobesshi Hospital

KAORU MIYOSHI

Department of Dermatology, Kawasaki Medical College Kawasaki Hospital

HIDEHIKO NAMBA

Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

TOSHIKI MASUDA, HIROAKI UEKI

Department of Dermatology, Kawasaki Medical College

MASAHIRO HAGIYAMA, MASAYOSHI NISHIMOTO

Department of Dermatology, Kure Kyosai Hospital

MAKOTO TAKE

Department of Dermatology, National Fukuyama Hospital

HIROSHI TADA, YASUO YAMAMOTO

Department of Dermatology, National Okayama Hospital

MARIKO YAMADA

Department of Dermatology, Okayama City Citizen Hospital

YŌ NAGAO

Department of Dermatology, Hiroshima Citizen Hospital

Controllor and Analyst

TAICHI KARIYA

Kawasaki Medical School (Director : Prof. NOZOMI NOHARA)

A double-blind controlled clinical study of Cefroxadine (CGP-9000, CXD), an oral cephalosporin antibiotic *versus* CEX was done in the treatment of acute bacterial skin infection. CXD was administered as dosage of 250 mg twice daily and CEX as dosage of 250 mg four times daily. The following results were obtained :

The number of cases studied was 77 in CXD group and 75 in CEX group. The number of cases clinically evaluated was 62 in CXD group and 65 in CEX group.

The clinical result was excellent or good in 56 of the 62 cases (90.3%) in CXD group while in 57 of the 65 cases (87.7%) in CEX group. There was no significant difference between both groups. The adverse reaction was observed in 2 of 69 cases (2.9%) in CXD group while in 8 of 74 cases (10.8%) in CEX group. The incidence was slightly lower in CXD group.

Five hundreds mg of CXD at two divided doses and 1,000 mg of CEX at four divided doses were equally effective.