

急性扁桃炎，急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の薬効評価

—Cephalexin との二重盲検比較試験—

馬場駿吉・本堂 潤・和田健二・波多野努

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科教室

三辺武右衛門

関東通信病院耳鼻咽喉科

河村正三・杉田麟也

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科教室

三宅浩郷・新川 敦

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

小倉脩二・三辺武幸

日本赤十字社医療センター耳鼻咽喉科

南条昭一・安部治彦

関東中央病院耳鼻咽喉科

浜井弘一

あそか病院耳鼻咽喉科

松本和彦・末統義幸・春山喜一

江東病院耳鼻咽喉科

和田昌士

東京労災病院耳鼻咽喉科

関谷忠雄・大塚 基

国立名古屋病院耳鼻咽喉科

月山昌夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

内田敏夫

春日井市民病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

武藤順子・野田 勝

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

田中恒男

東京大学医学部保健管理学教室

急性扁桃炎, 急性化膿性中耳炎, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する Cefroxadine (CGP-9000, CXD) (1日 750 mg 分3) の有効性と安全性を客観的に評価するため, CEX (1日 1,000 mg 分4) を比較対照薬として二重盲検比較試験を実施し次の成績を得た。

1. 全般的改善度 (3日目, 6日目), 統一効果判定, 概括安全度, 有用性判定, 細菌学的効果のいずれにおいても両薬剤群間には有意差なく, 両者はほぼ同等であることを知った。
2. 層別解析では急性扁桃炎の混合感染のみに CEX の方が優れている傾向があるとの成績を得たが, その理由は明らかにし得なかった。
3. 副作用は両薬剤群とも投与継続可能な比較的軽度の胃腸障害が各数例みられたのみで, とくに問題となるようなものはみられず, この試験の範囲においては, 安全性の高い薬剤であると思われた。

以上のごとき成績から CXD は CEX の $\frac{3}{4}$ の投与量ではほぼ同等の効果を期待し得る安全かつ有用な薬剤であると考えられる。

I. はじめに

新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年, スイスの CIBA-GEIGY 社 R. SCARTAZZINI により合成された薬剤であり, Cephalexin (CEX) に比し抗菌力の面でやや優れた成績を示すことが知られている。耳鼻咽喉科各種感染症に対する国内の一般臨床試験においても, 80%以上の有効率が認められており, その成績は第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム (昭和54年6月9日, 福岡市) において発表されているとおりである。そこで今回われわれは, 本剤の急性扁桃炎, 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する効果をより一層客観的に評価する目的で, CEX を比較対照薬とする二重盲検比較試験を行ったので, その成績について報告したい。

II. 試験計画および方法

1. 参加機関およびコントローラー

本試験には標記14施設が参加協力した。なお, コントローラーは田中恒男 (東京大学医学部保健管理学教室) が担当した。

2. 対象症例

昭和54年1月より7月の間に標記機関を訪れた急性扁桃炎 (扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍を含む。), 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症 (ただし増悪開始後1週間以内のもの) と診断され, 抗生物質の投与が必要と判断された症例で, 15歳以上の成人を対象とした。なお, 下記に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

1) 試験薬剤投与直前に CXD または CEX を投与されていた患者

2) Cephalosporin, Penicillin 系薬剤にアレルギーの既往のある患者

3) 起炎菌が CXD あるいは CEX に明らかに耐性である患者およびそれと判明した患者 (たとえば, 緑膿菌, 真菌などが単独で検出された場合)

4) 重篤な基礎疾患, 合併症を有する患者, とくに重篤な肝・腎機能障害患者

5) 妊婦および授乳中の婦人

3. 試験薬剤

被験薬剤: CXD [1カプセル中250 mg (力価) 含有]

比較対照薬: CEX [1カプセル中 250 mg (力価) 含有]

両薬剤はカプセルの外観, 大きさ, 包装, 重量など識別できないように作製されたが, 後述するように今回の試験では CEX 1日量1,000 mg 4回分服と本剤1日量750 mg 3回分服との比較試験を計画したことから, CXD では4回内服中1回は inactive placebo を投与する必要が生じ, 従って CXD 群では橙色のカプセルに inactive placebo を含有したもの, CEX 群では実薬を含有したものを用意した。なお1日のうち3回は両薬剤群とも白色カプセルに実薬が含有されたものを使用した。

すなわち両薬剤群とも1箱に6日分 (白色カプセル18コ, 橙色カプセル6コ) が収められたものを1症例分とした。これらはコントローラーにより無作為に割り付けられたのち, その Key code の保管がなされ, 開鍵まで厳重に保管され機密保持がはかられた。なお, 割付けられた両薬剤群からコントローラーにより無作為に抽出された薬剤について, 京都薬科大学微生物学教室 (主任谷野輝雄教授) による製剤試験を受け, 力価について適正なものであることが証明された。

4. 投与量

投与量は下記のごとく設定した。

CXD : 1回250 mg を1日3回 (計750 mg/日)

CEX : 1回250 mg を1日4回 (計1,000 mg/日)

5. 投与方法

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 (Table 1)。なお夜間初診症例 (18時以降) には、就寝前分から服薬させた。また、使用に際しては、若い薬剤番号から順次投薬することとした。

Table 1 Method of administration

Drugs Time of administration	CXD	CEX
After breakfast	White capsule	White capsule
After lunch	White capsule	White capsule
After dinner	Orange capsule*	Orange capsule
Before bedtime	White capsule	White capsule

* Inactive placebo.

6. 投与期間

6日間連続投与した。

7. 投薬の中止

次の場合には、担当医の判断で投薬を中止してよいが中止時点における症状の評価をできる限り行い調査表に記入することとした。

1) 症状が改善、治癒し、投薬の必要がなくなった場合。ただし、この判断は最短3日目に行うものとした。

2) 試験薬の効果が期待出来ず、無効と判定された場合。なお無効の判定は投薬後最短72時間経過した時点で行うこととした。

8. 併用薬剤

治療効果および副作用に直接影響をおよぼす薬剤 (他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱剤など) の併用は患者の病態によりやむを得ず必要とされる場合以外避けるようにした。なお、やむを得ず、他の薬剤を併用した場合には、その理由、薬剤名、用量、期間などを詳細に記載し、症例としての採否は、小委員会が判断し、開鍵前症例固定時に決定した。

9. 局所処置

抗生物質、副腎皮質ステロイド剤などの局所使用は併用薬剤の場合と同様に扱い、原則として行わないこととした。局所の穿刺または切開は必要に応じて行い、その旨を調査表に記載した。

10. 症状・所見の観察

1) 観察項目

下記の症状、所見について観察し、その程度を記載した。なお、中耳炎症例で、両側罹患の場合は、重症度の高い側の所見を観察記録した。また両側同程度の場合には右側所見を採用した。

a. 自覚症状

扁桃炎：咽頭痛、嚥下痛

中耳炎：耳痛、耳閉塞感

b. 他覚所見

扁桃炎：発赤、腫脹、膿苔

中耳炎：分泌物 (量と性状)、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜腫脹

c. 症状・所見の程度

すべての項目について、次の4段階に分けて判定した。

++：極めて強い

+：明らかに病的

±：軽度

-：なし

なお、分泌物の性状は膿性 (P)、粘膿性 (PM)、粘性 (M)、漿液性 (S)、なし (-) に分けた。

d. 体温

1日の最高体温を記載した。

2) 観察時期

自覚症状と体温は原則として毎日記録し、他覚所見は投与開始日、投与3日目、投与6日目に必ず観察記録するようにした。

11. 細菌学的検査

投与開始前に扁桃炎では膿苔または陰窩内から、中耳炎では分泌物から材料を採取し、細菌の培養、同定を行った。なお投与スケジュール終了後になお検査材料の得られる場合には再度同様の検査を行った。起炎菌と考えられる分離菌については、菌株を郵送用培地 (チョコレート寒天培地) に接種したのち、東京総合臨床検査センターに送付し、CXD と CEX の MIC を測定した。

12. 一般臨床検査

下記の検査項目を投与開始前と投与スケジュール終了時、可及的に行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、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、

以上のうち、ことに白血球数の検査値は薬効判定の際に参考とした。

13. 副作用

自他覚的な副作用が認められた時には、その症状、程度、発現の時期、投薬中止の有無、処置、経過などを出

来る限り詳細に記載するようにした。

14. 効果判定

(1) 全般的改善度

3日目および6日目の症状、所見と投与開始前のそれとを比較総合して、担当医が3日目および6日目の各々の改善度を著明改善、改善、やや改善、不変、増悪の5段階に判定した。

2) 細菌学的効果

起炎菌の判明した症例については、起炎菌の消長により、陰性化、減少、不変、菌交代、不明の5段階に効果を判定した。なお、投与終了時症状が顕著に改善し、検査材料の採取が不可能となったものは、菌も消失したものと見なした。

3) 概括安全度

副作用を考慮して、次の5段階に担当医が判定した。

①副作用なし。

②副作用はあったが軽度で投薬を継続し、処置は不要であった。

③副作用はあったが軽度で投薬を継続し得たが、処置を施した。

④副作用があり、投薬を中止したが、処置は不要であった。

⑤副作用があり、投薬を中止し、処置が必要であった。

4) 有用性判定

効果と副作用を考慮し、また、従来の薬剤とも比較した上で次の4段階に判定した。

①極めて有用性あり、②有用性あり、

③やや有用性あり、④有用性なし

5) 統一効果判定

小委員会（関東通信病院・三辺武右衛門、順天堂大学・河村正三、東海大学・三宅浩郷、国立名古屋病院・関谷忠雄、名古屋市立大学・馬場駿吉、本堂 潤）で設定した基準により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。その判定基準は Table 2 のごとくである。

15. データの取扱い

試験終了後、コントローラーを加えた小委員会を開催し、全症例の調査記載内容を確認し、除外および脱落例の決定、解析法などについて協議決定した上で、症例を固定した後、開票された。

16. 解析

データの解析は Wilcoxon の順位和検定 (W), χ^2 検定 (χ^2) あるいは Fisher の直接確率計算法 (F) を用いてコントローラーが行った。危険率は両側危険率を採用し有意水準は10%, 5%, 1%を採用した。なお、解析結果表中の N.S. は有意差なしを示す。

Table 2 Criteria for overall efficacy rating by committee

1. Severity and scores of main symptoms

1) Acute tonsillitis (Peritonsillitis, Peritonsillar abscess)

Pharyngalgia ++ (3) + (2) ± (1) - (0)

Tonsillar redness ++ (3) + (2) ± (1) - (0)

Coating ++ (2) + (1) - (0)

2) Acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media

Otalgia ++ (2) + (1) - (0)

Redness of tympanic membrane and/or tympanic cavity membrane ++ (3) + (2) ± (1) - (0)

Volume of otorrhea ++ (3) + (2) ± (1) - (0)

Figures in parentheses denote the scores for evaluation

2. Global severity rating is determined by the total scores of main symptoms as follows:

: 6-8 1* : Only volume of otorrhea(1)

++ : 3-5 • Only pharyngalgia or coating (1)

+ : 2-1* ± : 1** 1** : Only redness of tympanic membrane and/or tympanic cavity membrane(1)

• Only tonsillar redness (1)

Severity of each symptom is evaluated before and after days 3 and 6, and improvement rating at each aforementioned date is determined according to the following table.

After treatment	##	++	+	±	-	
Before treatment						
##						Markedly improved
++						Improved
+						Slightly improved
±						Unchanged

3. Overall efficacy rating is made by the improvement rating at day 6 as follows:

Excellent : Where marked improvement was observed. However, cases without any change of improvement at day 3 should be excluded.

Good : Where improvement was observed. Cases who have shown marked improvement at day 6 while the symptoms were unchanged at day 3

Fair : Where the symptoms were slightly improved.

Poor : Where the symptoms were unchanged.

III. 試験解析結果

1. 検討症例

1) 集積全症例とその内訳

集積された全症例数とその内訳は Table 3 に示した。すなわち、全症例は344例 (CXD 群174例, CEX 群170例) であった。このうち除外症例は15例 (CXD 群5例, CEX 群10例), また脱落例は26例 (CXD 群15例, CEX 群11例) であった。従って全般的改善度有用性判定, 統一効果判定に用いた症例は303例 (CXD 群154例, CEX 群149例), 概括安全度(副作用)の検討に用いたもの333例 (CXD 群168例, CEX 群165例) であった。なおこれを疾患別にみると, 急性扁桃炎では全症例数153例 (CXD 群79例—うち急性扁桃周囲炎6例, 扁桃周囲膿瘍2例を含む。CEX 群74例—うち急性扁桃周囲炎5例, 扁桃周囲炎2例を含む。) 急性化膿性中耳炎114例 (CXD 群61例, CEX 群53例), 慢性化膿性中耳炎急性増悪症77例 (CXD 群34例, CEX 群43例) であり, それらの除外, 脱落例数は Table 4, 5 に示したとおりである。

2) 除外の理由

試験実施要領に合致しない除外例15例 (CXD 群5例, CEX 群10例) の理由とその疾患別, 両薬剤群別分布の内訳は Table 4 に示すごとくである。すなわち, 発症1週間以上の慢性化膿性中耳炎急性増悪症が2例 (CEX 群), 試験開始直前まで CEX が投与されていたもの2例 (CEX 群), 試験開始時より抗生物質の局所応用がな

されていたものが1例 (CXD 群の急性化膿性中耳炎); 緑膿菌単独検出が9例 (CXD 群4例, CEX 群5例), 真菌単独検出が1例 (CEX 群) であった。なお試験実施要領に違反したもののうち, 9歳のは体重40kgであったため採用し, また慢性中耳炎急性増悪症で発症後10日目のもの, 真菌や緑膿菌を含んだ混合感染のもの, また, 治療前後にわたりほぼ恒常的に, インダシン®, プルフェン® などが併用されていたものなどは, 薬効判定におよぼす影響は少ないと判断され, これらはいずれも評価の対象に加えた。

3) 脱落の理由

試験経過中脱落扱いとした症例とその理由は Table 5 に示した。すなわち, 投薬開始日以後来院しなかったもの11例 (CXD 群6例, CEX 群5例), 投薬経過途中で来院しなくなったもの11例 (CXD 群6例, CEX 群5例), 投薬経過途中より抗生物質の局所投与が併用されたもの3例 (CXD 群2例, CEX 群1例), 投薬経過中に患者が服用を拒否したもの1例 (CXD 投与例) であった。

4) 効果判定採用例の背景項目に関する検討

効果判定採用例の背景項目について疾患別に検討した。すなわち, 性別, 年齢, 外来・入院別, 重症度, 合併症, 発症から初診までの日数, 薬剤アレルギー既往の有無, 本試験前の治療, 検出菌, 各種臨床症状等につき解析を行った。

Table 3 Breakdown of cases

		Total			Acute tonsillitis		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
		Total	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX
All cases		344	174	170	79*	74**	61	53	34	43
Exclusion		15	5	10	0	2	3	3	2	5
Drop-out		26	15	11	8	6	4	2	3	3
Global improvement rating	Day 3	300	153	147	71	66	54	48	28	33
	Day 6	303	154	149	71	66	54	48	29	35
Overall efficacy rating		303	154	149	71	66	54	48	29	35
Global utility rating		303	154	149	71	66	54	48	29	35
Overall safety rating		333	168	165	76	72	59	51	33	42

* : Peritonsillitis 6 and peritonsillar abscess 2 included.

** : Peritonsillitis 5 and peritonsillar abscess 2 included.

A. 急性扁桃炎

急性扁桃炎症例の解析結果は Table 6, 7, Fig 1 に示すごとくで、性別 (χ^2 ; $P<0.01$), 年齢 (W ; $P<0.1$) の2項目は両群間に差がみられた。すなわち、性別において、男性の割合は CXD 群 59.2%, CEX 群

33.3%であり、年齢では30歳以下の割合が CXD 群59.2%, CEX 群 42.4%で、CXD 群の方に若年層がやや多い傾向を認めた (χ^2 ; $P<0.1$)。その他の背景項目および小委員会による重症度分類には両群間で有意の偏りはみられなかった。

Table 4 Reasons for exclusion

	Total			Acute tonsillitis		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
	Total	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX
Onset of disease before stipulated date on protocol	2	0	2					0	2
Administration of CEX immediately before treatment	2	0	2	0	1	0	1		
Local treatment with antibiotic from start of treatment	1	1	0	1	0				
Single infection with <i>Pseudomonas</i>	9	4	5	0	1	2	1	2	3
Single infection with fungi	1	0	1			0	1		
Total	15	5	10	1	2	2	3	2	5

Table 5 Reasons for drop-out

	Total			Acute tonsillitis		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
	Total	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX	CXD	CEX
No re-visiting after first diagnosis	11	6	5	3	2	2	2	1	1
No re-visiting in middle of treatment	11	6	5	4	4			2	1
Local treatment with antibiotic in middle of treatment	3	2	1			2	0	0	1
Patients' refusal	1	1	0	1	0				
Total	26	15	11	8	6	4	2	3	3

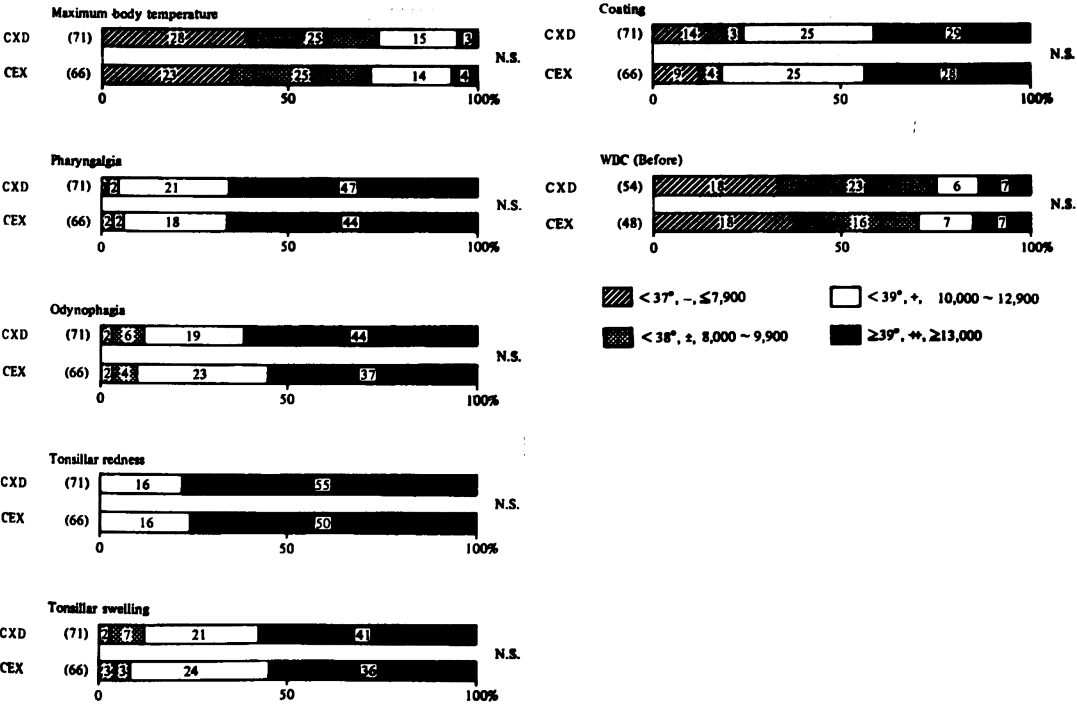
Table 6 Back-ground factors of acute tonsillitis

Item	Category	CXD(%)	CEX(%)	Total	Statistical test
Sex	male	42(59.2)	22(33.3)	64	χ^2 test; P<0.01
	female	29(40.8)	44(66.7)	73	
Age	~30	42(59.2)	28(42.4)	70	W; P<0.1 χ^2 ; ~30> P<0.1
	31~50	22(31.0)	31(47.0)	53	
	51~70	6(8.5)	7(10.6)	13	
	71~	1(1.4)	0	1	
In or outpatient	outpatient	69(97.2)	65(98.5)	134	N.S.
	inpatient	2(2.8)	1(1.5)	3	
Severity (Doctor)	mild	8(11.3)	10(15.2)	18	N.S.
	moderate	57(80.3)	51(77.3)	108	
	severe	6(8.5)	5(7.6)	11	
Severity (Committee)	+ (2)	0	0	0	N.S.
	+(3~5)	15(21.1)	15(22.7)	30	
	##(6~8)	56(78.9)	51(77.3)	107	
Underlying disease ; complication	no	67(94.4)	61(92.4)	128	N.S.
	yes	4(5.6)	5(7.6)	9	
No. of days from onset to initial administration	~3 days	56(78.9)	54(81.8)	110	N.S.
	4~6 days	7(9.9)	8(12.1)	15	
	7~9 days	5(7.0)	3(4.5)	8	
	10 days~	3(4.2)	1(1.5)	4	
Drug allergy	no	70(98.6)	65(98.5)	135	N.S.
	yes	1(1.4)	1(1.5)	2	
Combined drugs	no	68(95.8)	64(97.0)	132	N.S.
	yes	3(4.2)	2(3.0)	5	
Other drugs used before study	no	65(91.5)	60(90.9)	125	N.S.
	yes	6(8.5)	6(9.1)	12	
Surgical treatment	no	68(95.8)	64(97.0)	132	N.S.
	puncture	0	0	0	
	incision	3(4.2)	2(3.0)	5	
Type of infection	single	50(70.4)	35(53.0)	85	N.S.
	mixed	19(26.8)	26(39.4)	45	
	unknown	2(2.8)	5(7.6)	7	
Group of bacteria	G(+)	42(59.2)	32(48.5)	74	N.S.
	G(-)	7(9.9)	3(4.5)	10	
	anaerobic B.	1(1.4)	0	1	
	G(+)-mixed	5(7.0)	5(7.6)	10	
	G(-)-mixed	3(4.2)	2(3.0)	5	
	G(+), G(-) mixed	11(15.5)	19(28.8)	30	
	fungi+G(+)	0	0	0	
	unknown	2(2.8)	5(7.6)	7	

Table 7 Isolates from acute tonsillitis

Isolates	Single infection			Mixed infection		
	CXD	CEX	Total	CXD	CEX	Total
<i>S. aureus</i>	13	6	19	4	6	10
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	1	1	2
<i>S. pyogenes</i>	7	11	18	3	11	14
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	5	4	0	4
<i>S. faecalis</i>	1	0	1			
<i>Streptococcus</i>	16	13	29	13	14	27
<i>B. subtilis</i>	1	0	1			
<i>H. influenzae</i>	1	0	1	1	6	7
<i>Haemophilus</i>	2	2	4	7	6	13
<i>E. coli</i>	1	0	1			
<i>Klebsiella</i>				1	1	2
<i>Enterobacter</i>				1	1	2
<i>Citrobacter</i>	1	0	1	0	1	1
<i>Acinetobacter</i>				0	1	1
<i>Serratia</i>				1	1	2
<i>Neisseria</i>	2	1	3	6	12	18
<i>Pseudomonas</i>				1	0	1
Anarobe	1	0	1	0	1	1
Total	50	35	85	41	62	103
Statistical test	N.S.			N.S.		

Fig. 1 Symptoms of acute tonsillitis at initial day treatment



B. 急性化膿性中耳炎

急性化膿性中耳炎の解析結果の詳細は Table 8, 9, Fig. 2 に示した。小委員会判定による重症度分類において、重症(Ⅲ)例の割合で CXD 群51.9%, CEX 群33.3%となり、CXD 群に重症例が多かった (χ^2 ; $P <$

0.1)。また、初診時鼓膜発赤の程度で両群間に差がみられ (W ; $P < 0.1$)、 $\pm$ の発赤強度例は CXD 群53.7%, CEX 群33.3%で、CXD 群に強度のものが多傾向をみた (χ^2 ; $P < 0.1$)。なお、その他の背景項目においては両群間に有意差は認められなかった。

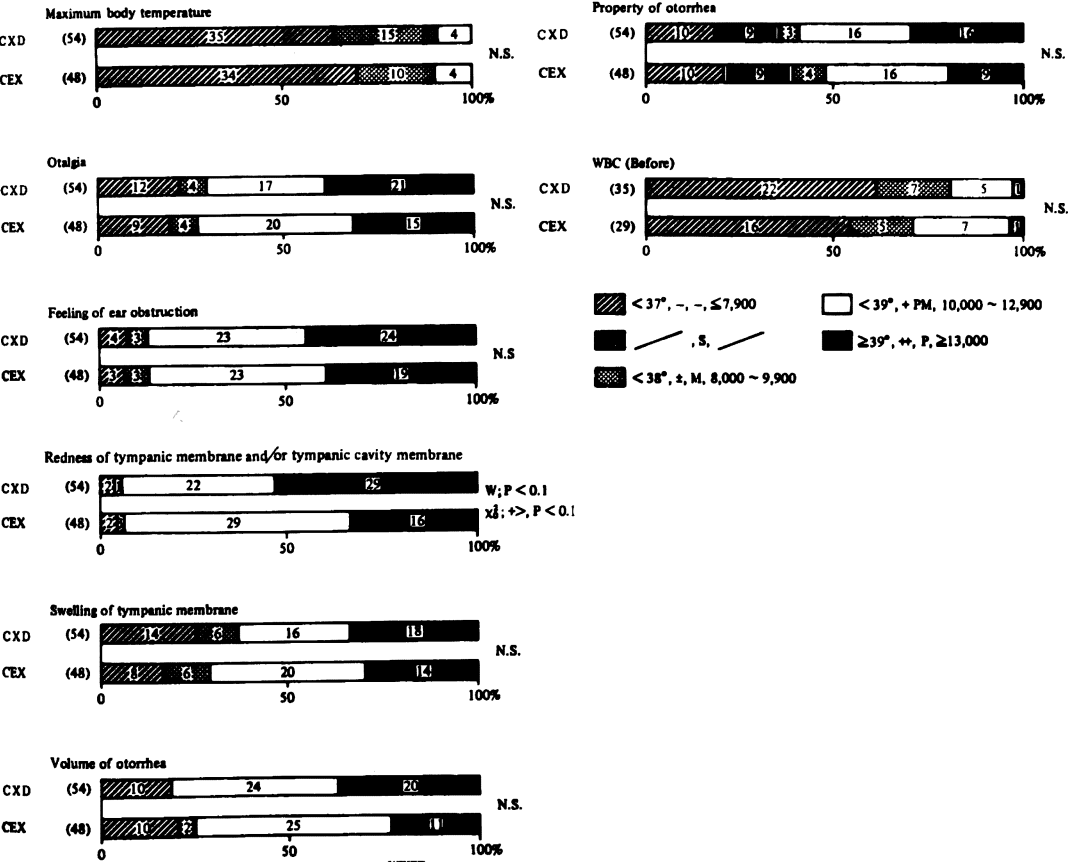
Table 8 Back-ground factors of acute suppurative otitis media

Item	Category	CXD(%)	CEX(%)	Total	Statistical test
Sex	male	31(57.4)	22(45.8)	53	N.S.
	female	23(42.6)	26(54.2)	49	
Age	~30	18(33.3)	21(43.8)	39	N.S.
	31~50	30(55.6)	19(39.6)	49	
	51~70	4(7.4)	6(12.5)	10	
	71~	2(3.7)	2(4.1)	4	
In or outpatient	outpatient	53(98.1)	48(100)	101	N.S.
	inpatient	1(1.9)	0	1	
Site of otitis media	right ear	30(55.6)	24(50.0)	54	N.S.
	left ear	21(38.9)	23(47.9)	44	
	bilateral	3(5.6)	1(2.1)	4	
Severity (Doctor)	mild	14(25.9)	11(22.9)	25	N.S.
	moderate	39(72.2)	35(72.9)	74	
	severe	1(1.9)	2(4.2)	3	
Severity (Committee)	+(2)	3(5.6)	1(2.1)	4	W; N.S. χ^2 ; $\pm >$ $P < 0.1$
	++(3~5)	23(42.6)	31(64.5)	54	
	++(6~8)	28(51.9)	16(33.3)	44	
Underlying disease; complication	no	41(75.9)	38(79.2)	79	N.S.
	yes	13(24.1)	10(20.9)	23	
No. of days from onset to initial administration	~3 days	41(75.9)	37(77.1)	78	N.S.
	4~6 days	7(13.0)	9(18.8)	16	
	7~9 days	5(9.3)	0	5	
	10 days~	1(1.9)	2(4.2)	3	
Drug allergy	no	53(98.1)	46(95.8)	99	N.S.
	yes	1(1.9)	2(4.2)	3	
Combined drugs	no	53(98.1)	46(95.8)	99	N.S.
	yes	1(1.9)	2(4.2)	3	
Other drugs used before study	no	51(94.4)	44(91.7)	95	N.S.
	yes	3(5.6)	4(8.3)	7	
Surgical treatment	no	34(63.0)	31(64.6)	65	N.S.
	puncture incision	3(5.6)	4(8.3)	7	
Type of infection		17(31.5)	13(27.1)	30	N.S.
	single	34(63.0)	26(54.2)	60	
	mixed	4(7.4)	4(8.3)	8	
Group of bacteria	unknown	16(29.6)	18(37.5)	34	N.S.
	G(+)	31(57.4)	24(50.0)	55	
	G(-)	2(3.7)	2(4.2)	4	
	anaerobic B.	1(1.9)	0	1	
	G(+)-mixed	2(3.7)	1(2.1)	3	
	G(-)-mixed	1(1.9)	1(2.1)	2	
	G(+), G(-)	1(1.9)	1(2.1)	2	
	mixed	0	1(2.1)	1	
	fungi+G(+)	0	1(2.1)	1	
Group of bacteria	unknown	16(29.6)	18(37.5)	34	N.S.

Table 9 Isolates from acute suppurative otitis media

Isolates	Single infection			Mixed infection		
	CXD	CEX	Total	CXD	CEX	Total
<i>S. aureus</i>	20	11	31	0	2	2
<i>S. epidermidis</i>	4	5	9	4	1	5
<i>S. pyogenes</i>	2	0	2			
<i>S. pneumoniae</i>	3	6	9			
<i>Streptococcus</i>	1	1	2	0	1	1
<i>Micrococcus</i>	0	1	1	2	0	2
<i>Corynebacterium</i>	1	0	1	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>				1	0	1
<i>P. inconstans</i>	1	0	1			
<i>H. influenzae</i>	0	1	1			
<i>Klebsiella</i>				1	1	2
<i>Enterobacter</i>				1	0	1
<i>Acinetobacter</i>	1	1	2	0	2	2
Anarobe	1	0	1			
Fungi				0	1	1
Total	34	26	60	10	8	18
Statistical test	N.S.			N.S.		

Fig. 2 Symptoms of acute suppurative otitis media at initial day of treatment



C. 慢性化膿性中耳炎急性増悪症

本疾患の背景項目に関する解析結果は Table 10, 11, Fig. 3 に示すごとくである。すなわち、小委員会判定による重症度分類において、CEX 群の方に重症例がやや多い傾向がみられた (W ; $P < 0.1$) が、 χ^2 検定では

有意差を認めなかった。また耳痛では、+~++の中等症以上のものが CXD 群10.3%, CEX 群37.1%で、CEX 群に耳痛の程度が高いものが多い傾向をみた (F ; $P < 0.05$)。なお、その他の背景項目について両群間に有意差をみなかった。

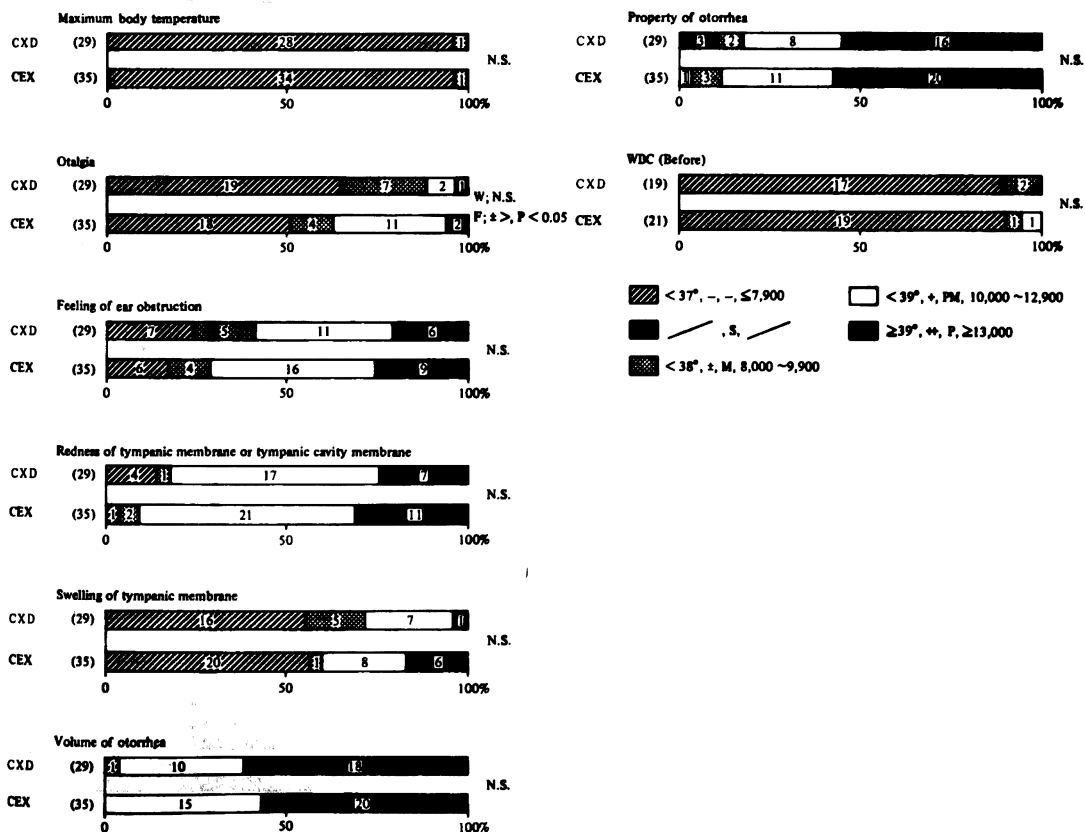
Table 10 Back-ground factors of acute exacerbation of chronic otitis media

Item	Category	CXD(%)	CEX(%)	Total	Statistical test
Sex	male	13(44.8)	11(31.4)	24	N.S.
	female	16(55.2)	24(68.6)	40	
Age	~30	9(31.0)	6(17.1)	15	N.S.
	31~50	14(48.3)	18(51.4)	32	
	51~70	5(17.2)	9(25.7)	14	
	71~	1(3.4)	2(5.7)	3	
In or outpatient	outpatient	28(96.6)	34(97.1)	62	N.S.
	inpatient	1(3.4)	1(2.9)	2	
Site of otitis media	right ear	11(37.9)	13(37.1)	24	N.S.
	left ear	18(62.1)	22(62.9)	40	
	bilateral	0	0	0	
Severity (Doctor)	mild	9(31.0)	11(31.4)	20	N.S.
	moderate	19(65.5)	24(68.6)	43	
	severe	1(3.4)	0	1	
Severity (Committee)	+(2)	2(6.9)	0	2	W ; $P < 0.1$ χ^2 ; N.S.
	++(3~5)	19(65.5)	19(54.2)	38	
	++(6~8)	8(27.6)	16(45.7)	24	
Underlying disease; complication	no	26(89.7)	28(80.0)	54	N.S.
	yes	3(10.3)	7(20.0)	10	
No. of days from onset to initial administration	~3 days	20(69.0)	23(65.7)	43	N.S.
	4~6 days	3(10.3)	9(25.7)	12	
	7~9 days	5(17.2)	3(8.6)	8	
	10 days~	1(3.4)	0	1	
Drug allergy	no	29(100)	34(97.1)	63	N.S.
	yes	0	1(2.9)	1	
Combined drugs	no	28(96.6)	34(97.1)	62	N.S.
	yes	1(3.4)	1(2.9)	2	
Other drugs used before study	no	28(96.6)	30(85.7)	58	N.S.
	yes	1(3.4)	5(14.3)	6	
Surgical treatment	no	28(96.6)	35(100)	63	N.S.
	puncture	1(3.4)	0	1	
	incision	0	0	0	
Type of infection	single	20(69.0)	27(77.1)	47	N.S.
	mixed	8(27.6)	6(17.1)	14	
	unknown	1(3.4)	2(5.7)	3	
Group of bacteria	G(+)	19(65.5)	26(74.3)	45	N.S.
	G(-)	1(3.4)	1(2.9)	2	
	anaerobic B.	0	0	0	
	G(+)-mixed	2(6.9)	2(5.7)	4	
	G(-)-mixed	1(3.4)	1(2.9)	2	
	G(+), G(-) mixed	5(17.2)	3(8.6)	8	
	fungi+G(+)	0	0	0	
	unknown	1(3.4)	2(5.7)	3	

Table 11 Isolates from acute exacerbation of chronic otitis media

Isolates	Single infection			Mixed infection		
	CXD	CEX	Total	CXD	CEX	Total
<i>S. aureus</i>	13	17	30	6	4	10
<i>S. epidermidis</i>	4	7	11	3	2	5
<i>S. pneumoniae</i>				0	1	1
<i>S. faecalis</i>				1	0	1
<i>Micrococcus</i>	1	0	1	0	1	1
<i>Corynebacterium</i>	1	2	3	2	1	3
<i>P. mirabilis</i>	0	1	1	3	1	4
<i>P. inconstans</i>				2	1	3
<i>E. coli</i>	1	0	1			
<i>Klebsiella</i>				1	0	1
<i>Serratia</i>				1	0	1
<i>Pseudomonas</i>				0	3	3
Total	20	27	47	19	14	33
Statistical test	N.S.			N.S.		

Fig. 3 Symptoms of acute exacerbation of chronic otitis media at initial day of treatment



2. 効果判定成績

1) 全般的改善度

担当医により判定された治療3日目および6日目の効果の結果は Fig. 4, 5, 6 に示すとおりである。すなわち治療3日目では急性扁桃炎および急性化膿性中耳炎で、それぞれ両群間に有意の差を認めなかった。ただ、慢性中耳炎急性増悪症において、著明改善例は CXD 群 7.1%, CEX 群 27.3% となり、CEX 群の方に著明改善率が高い傾向を示した (F; $P < 0.1$)。しかし Wilcoxon 順位検定法では両群間に有意の差を認めなかった。

治療6日目では各疾患とも両群間に有意の差は認めず、改善率 (著明改善と改善を併せた割合) は急性扁桃炎で CXD 群 93.0%, CEX 群 95.5%, 急性化膿性中耳炎で CXD 群 83.3%, CEX 群 85.5%, 慢性中耳炎急性増悪症で CXD 群 72.4%, CEX 群 68.6% であり、ともに極めてよい治療成績を示している。

2) 統一効果判定

小委員会できり決めた前述の判定基準により著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。その結果は Fig. 7 に示したごとくである。すなわち有効率は、急性扁桃炎で CXD 群 80.3%, CEX 群 84.8%, 急性化膿性中耳炎で CXD 群 76.0%, CEX 群 79.2%, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症では CXD 群 58.6%, CEX 群 54.2% であった。いずれも両群間に有意の差が認めず、ともに高い有効率を示している。

3) 概括安全度

副作用については後述するが、その発現の有無などから前述の5段階に従い担当医が判定した。概括安全度は Table 12 に示すとおりである。すなわち、各疾患別にみて、両群間に有意の差は認めず両薬剤とも高い安全度を示した。

4) 有用性判定

有用性の判定は4段階によって行ったが、その成績は Fig. 8 に示すとおりで、各疾患とも両群間に有意の差を認めず、有用率 (極めて有用と有用性ありを併せた割合) は急性扁桃炎で CXD 群 90.2%, CEX 群 92.5%, 急性化膿性中耳炎で CXD 群 83.3%, CEX 群 85.4%, 慢性中耳炎急性増悪症で CXD 群 72.4%, CEX 群 71.4% とともによい成績を示した。

5) 細菌学的効果

細菌学的効果を判定し得た症例について、各疾患別に両群間の成績を比較すると、Table 13のごとくで、いずれの疾患についても有意の差は認めなかった。ちなみに、陰性化率は急性扁桃炎で CXD 群 84.1%, CEX 群 86.9%, 急性中耳炎で CXD 群 71.1%, CEX 群 83.3%

Fig. 4 Global improvement rating (Day 3)



Fig. 5 Global improvement rating (Day 6)

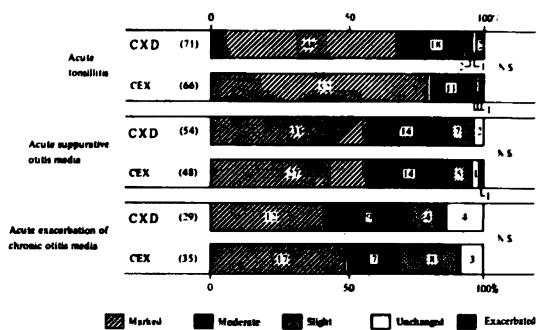


Fig. 6 Global improvement rating

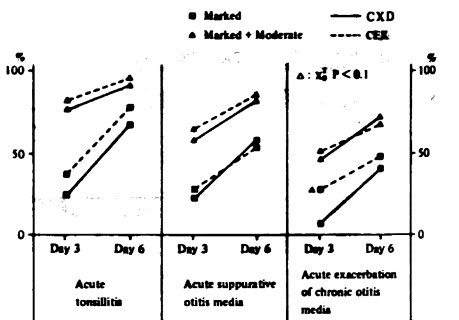
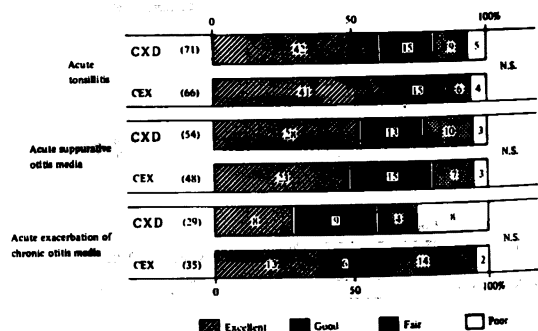


Fig. 7 Overall efficacy rating



%, 慢性中耳炎急性増悪症で CXD 群 57.1%, CEX 群 57.6%であった。なお, 小委員会の取り決めにより, 扁桃炎では膿苔が消失したもの, 中耳炎では分泌物が消失したものは菌陰性化, また最初から膿苔がなく, 小委員会判定で有効以上のものは菌陰性化として取扱った。膿苔, 分泌物が 6 日目に残存していた場合は, 菌検査が行われていなくても不変とした。

Fig. 8 Global utility rating

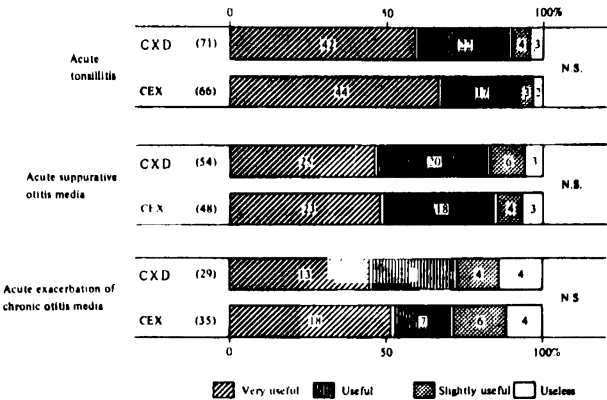


Table 12 Overall safety rating

Acute tonsillitis				
	CXD	CEX	Total	Statistical test
No. side effect	74	71	145	N.S.
1	1	0	1	
2	1	1	2	
3	0	0	0	
4	0	0	0	
Total	76	72	148	

Acute suppurative otitis media				
	CXD	CEX	Total	Statistical test
No. side effect	58	51	109	N.S.
1	1	0	1	
2	0	0	0	
3	0	0	0	
4	0	0	0	
Total	59	51	110	

Acute exacerbation of chronic otitis media

	CXD	CEX	Total	Statistical test
No. side effect	32	41	73	N.S.
1	1	1	2	
2	0	0	0	
3	0	0	0	
4	0	0	0	
Total	33	42	75	

- 1 : Mild side effects-continued without specific treatment.
- 2 : Mild side effects-continued with specific treatment.
- 3 : Side effects-discontinued without specific treatment.
- 4 : Side effects-discontinued with specific treatment.

Table 13 Bacteriological effect

Diagnosis	Drug	Eliminated(%)	Unchanged(%)	Statistical test	Unknown
Acute tonsillitis	CXD	58(84.1)	11(15.9)	N.S.	2
	CEX	53(86.9)	8(13.1)		5
Acute suppurative otitis media	CXD	27(71.1)	11(28.9)	N.S.	16
	CEX	25(83.3)	5(16.7)		18
Acute exacerbation of chronic otitis media	CXD	16(57.1)	12(42.9)	N.S.	1
	CEX	19(57.6)	14(42.4)		2

3. 3日目および6日目における症状程度の分布

各疾患の諸症状重症度をそれぞれ3日目、6日目について両群間で比較検討した成績は Fig. 9, 10, 11に示すごとくである。すなわち急性扁桃炎では3日目、6日目ともに両群間で有意差はなかった。急性中耳炎では鼓膜腫脹において、3日目、6日目とも CEX の方が重症度の高いものが多い傾向を認めたが ($W; P < 0.1$)、6日目の症状の消失率は CXD 群 88.9%, CEX 群 75.0%と、CXD 群の方が症状の消失例が多い傾向をみとめた ($F; P < 0.1$)。いっぽう、3日目の分泌物量 ($W; P < 0.1$) および性状 ($W; P < 0.05$) の分布はいずれも CEX 群の方に軽いものが多くなる傾向がみられた。しかし、6日目では両群間に差をみとめなかった。その他の症状にはその程度分布に関し両群間に差がなかった。慢性中耳炎急性増悪症では3日目で鼓膜鼓室粘膜発赤においても、++のもの CXD 群に多い傾向がみられた ($F; P < 0.1$)。その他の症状程度には3日目、6日目とも両群間に有意差を認めなかった。

4. 層別解析

担当医および小委員会判定による重症度、感染形態、菌群、菌種、発症から治療開始までの日数および外科的処置の有無を層別にし、両群間について、その統一効果判定の有効率を比較すると、Fig. 12に示すごとくである。これらのうち、急性扁桃炎の混合感染において CEX 群がやや優れている傾向がみられた ($W; P < 0.1$)。その他はいずれの層別においても有意差はみられなかった。

5. 副作用

今回の試験実施中に発現した副作用は、CXD 群で168例中4例 (2.4%), CEX 群で165例中2例 (1.2%) であった。いずれも胃腸障害 (胃痛、胃のもたれ、食欲不振、軟便、下痢) で、程度は軽く、試験薬の投与を中止することなく、治療を継続することが出来た (Table 14)。

6. 臨床検査値

臨床検査は投薬開始前と終了後に可及的に行うこととしたが、末梢血、一般生化学的検査値の概要は Fig. 13に示すごとくである。このうち S-GPT において、CXD 群で1例が39から67に上昇したが、投与前値においても高値であり、また一般状態には変化なく、本剤の投与との因果関係については明らかではなかった。

Fig. 9 Symptoms of acute tonsillitis on days 3 and 6

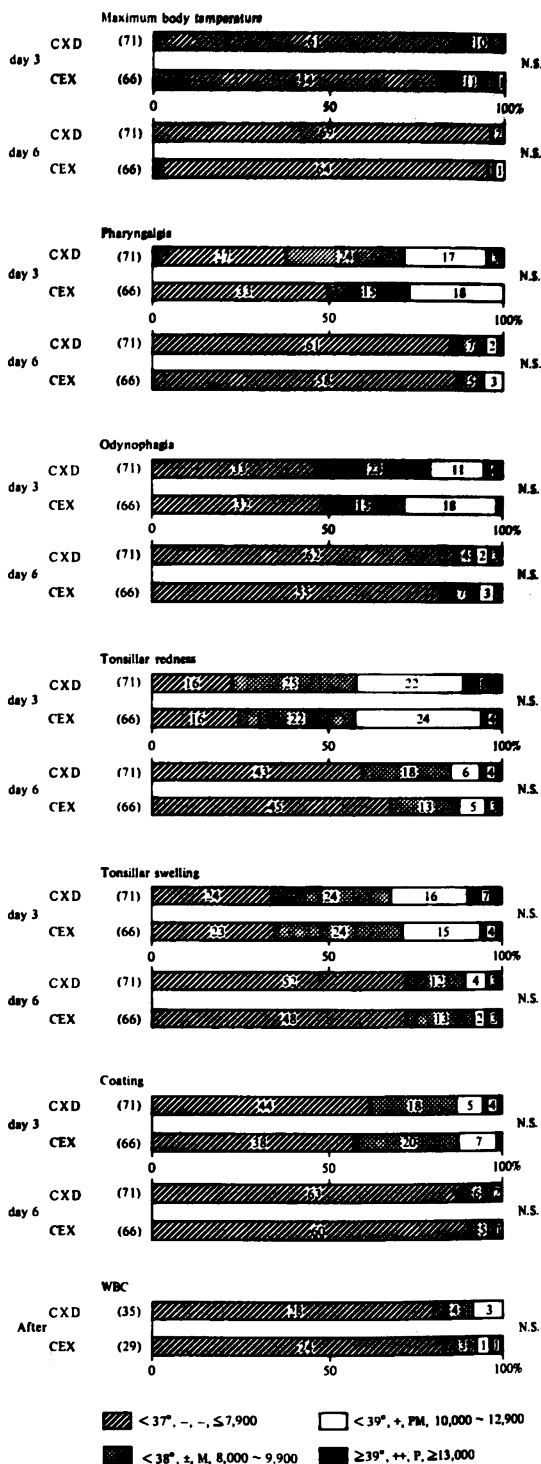


Fig. 10 Symptoms of acutesuppurative otitis media on days 3 and 6

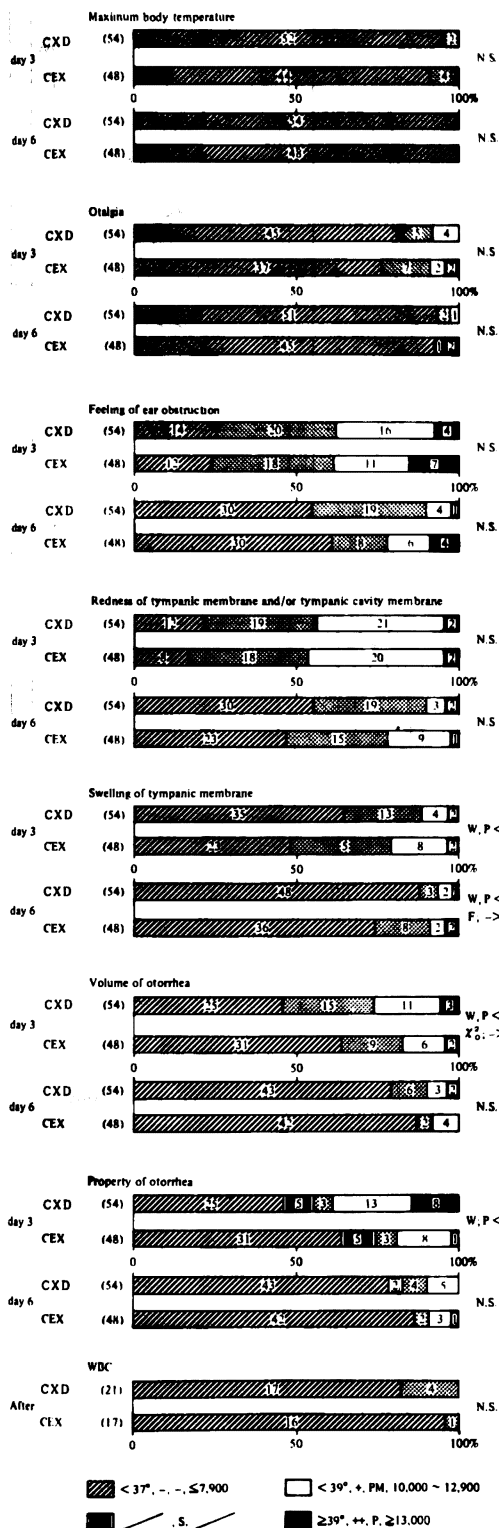


Fig. 11 Symptoms of acute exacerbation of chronic otitis media on days 3 and 6

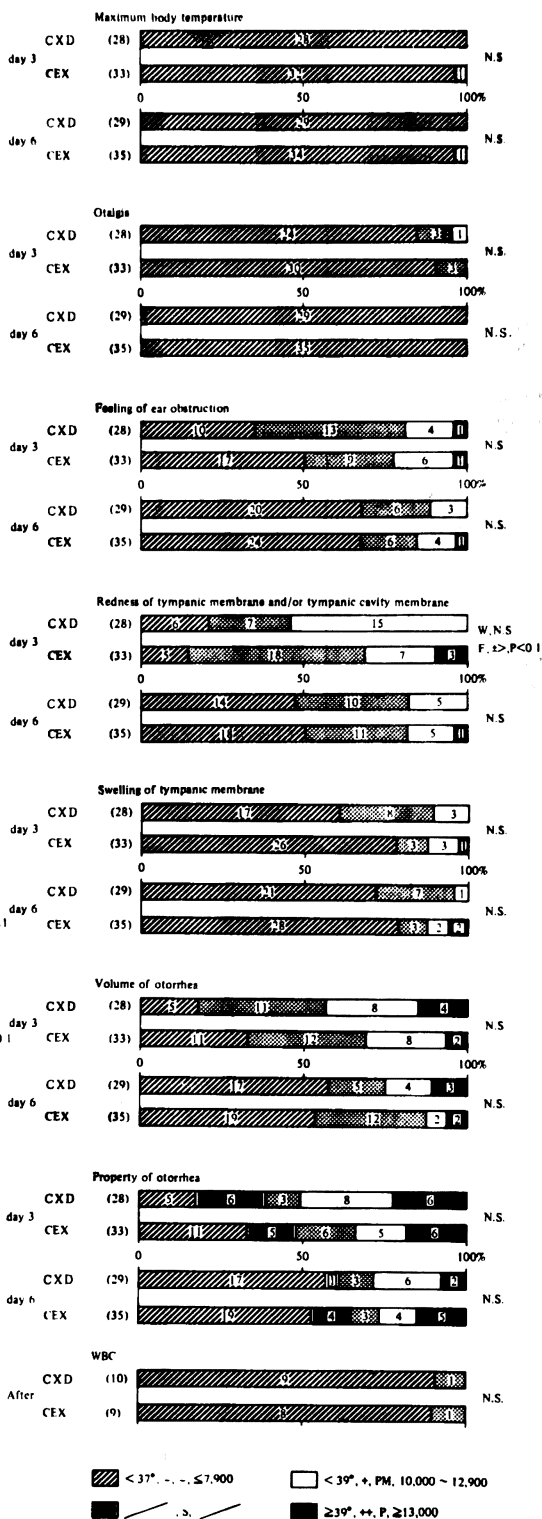


Fig. 12 Stratified analysis of overall efficacy rating

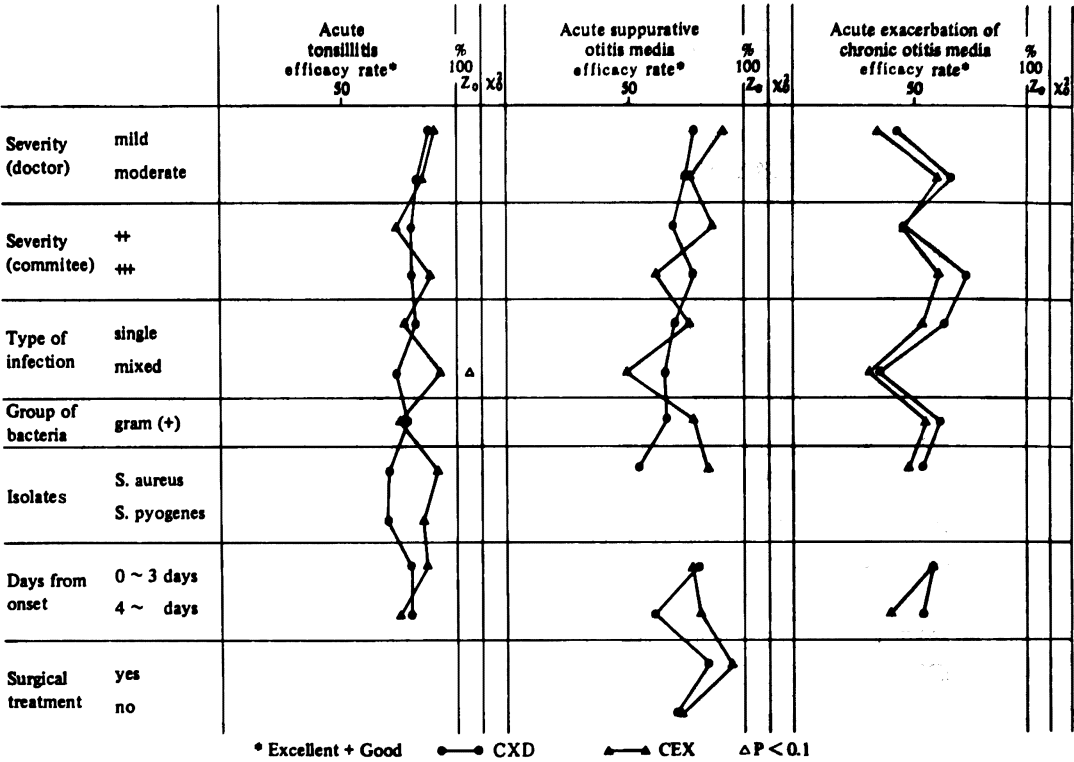


Table 14 Side effects

Group	Frequency	Symptoms	Age	Sex	Diagnosis	Date of onset	Date of disappearance (after onset)	Drug with-drawal	Procedure
CXD	2.4% (4/168)	Stomachache	69	f	Acute exacer-bation of chronic otitis media	day 2	day 4	con-tinued	None
		Anorexia	50	f	Acute tonsillitis	day 1	day 2	con-tinued	None
		Loose stool	44	m	Acute sup-purative otitis media	day 3	day 2	con-tinued	None
		Diarrhea	20	f	Acute tonsillitis	day 1	day 3	con-tinued	Biofermin® given 2 days after onset
CEX	1.2% (2/165)	Stomachache	49	f	Acute exacer-bation of chronic otitis media	day 1	day 0	con-tinued	None
		Heavy feel ing of stomach	60	f	Peritonsillitis	day 1	day 3	con-tinued	GI agent used

Fig. 13 Laboratory findings (1)

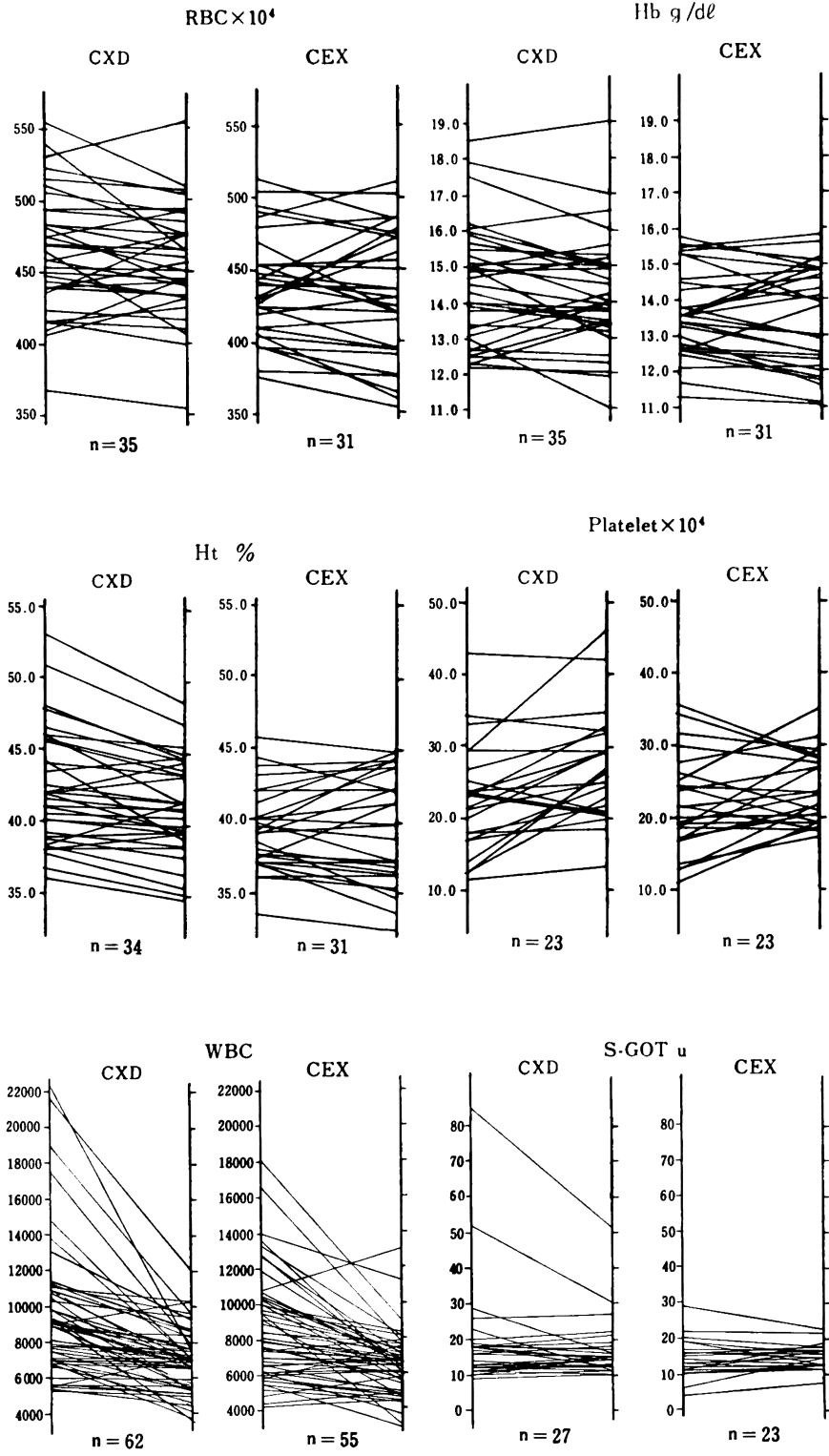
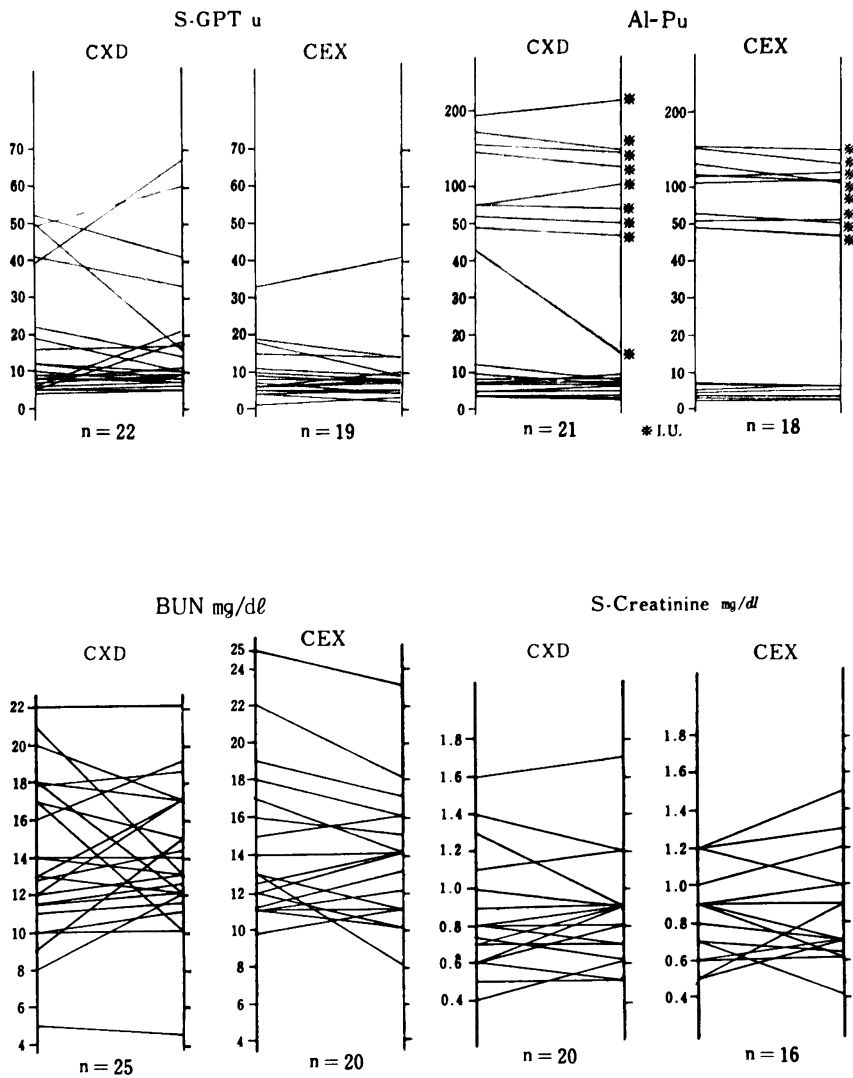


Fig. 13 Laboratory findings (2)



7. 検出菌の薬剤感受性試験成績

CXD 投与群および CEX 投与群から検出された全菌株およびそのうちの主要菌株における CXD と CEX の MIC を参考までに累積曲線で示すと Fig. 14, 15, 16 のごとくである。各疾患とも全株では両群間にとくに差

はみられず極めて類似した感受性分布を示している。ただ、急性扁桃炎において、*S. pyogenes* に対する感受性は CXD 群の方が有意に低かった ($P<0.05$)。しかし、これは感性内の分布差であり、臨床に影響するものではなかった。

Fig. 14 Susceptibility of isolates from acute tonsillitis (1)

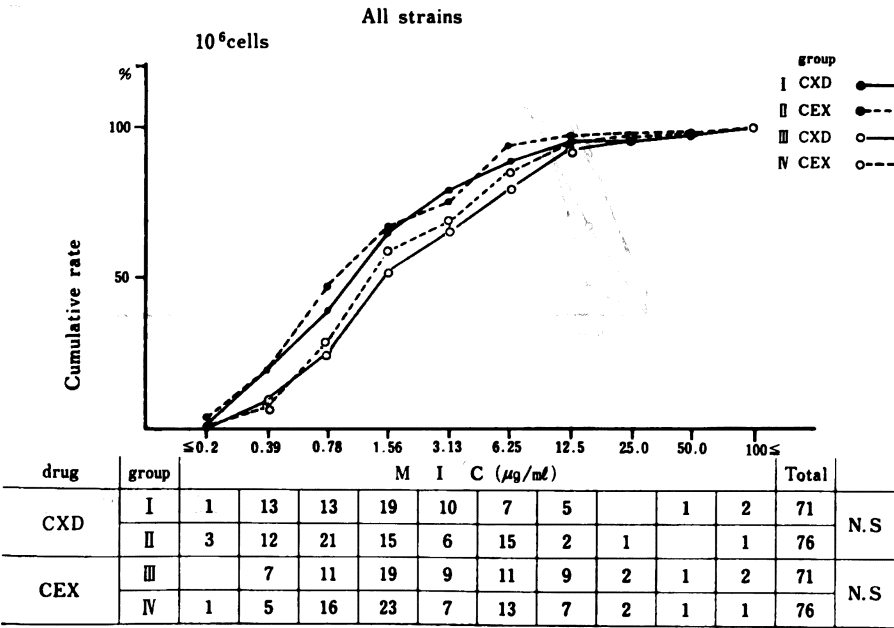
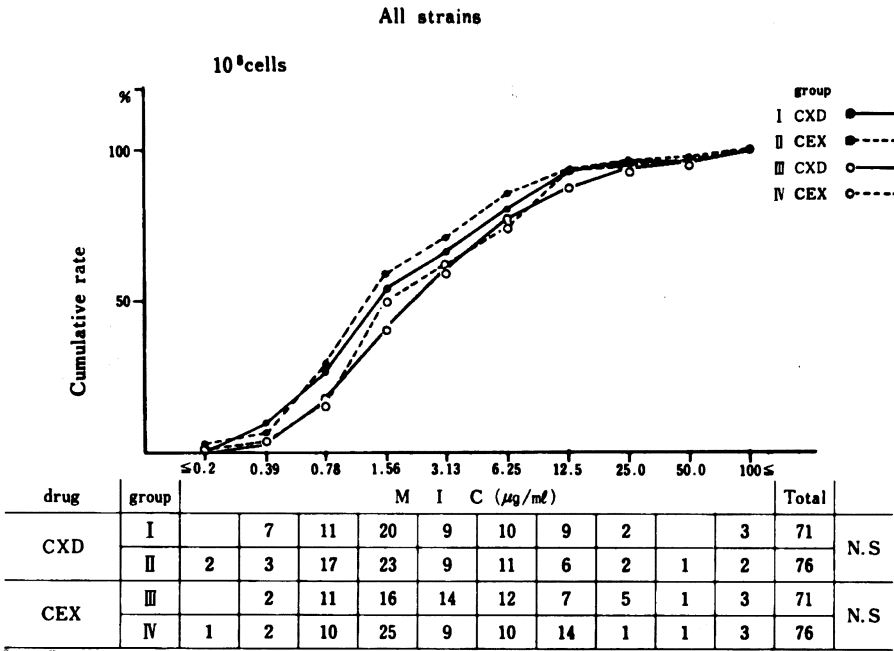


Fig. 14 Susceptibility of isolates from acute tonsillitis (2)

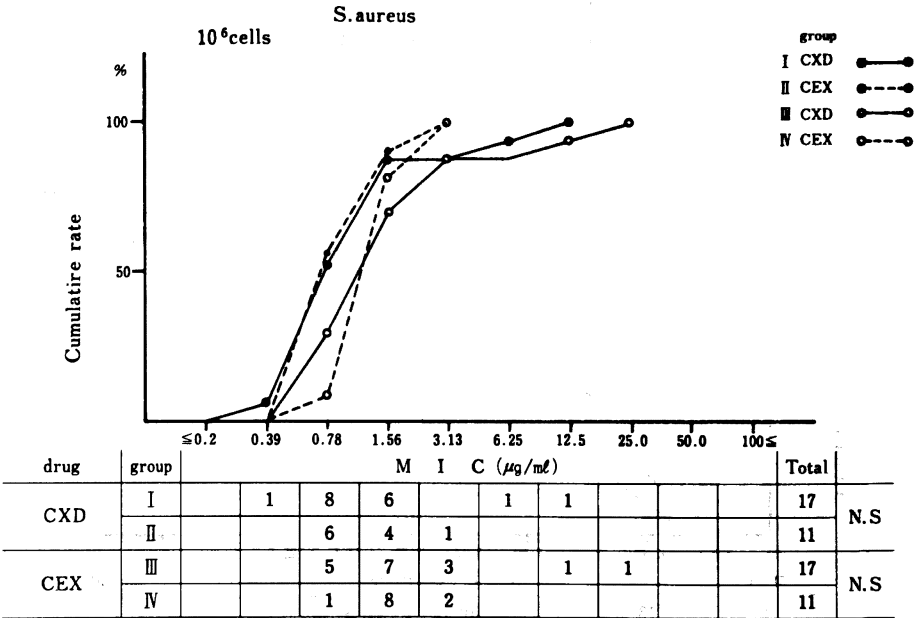
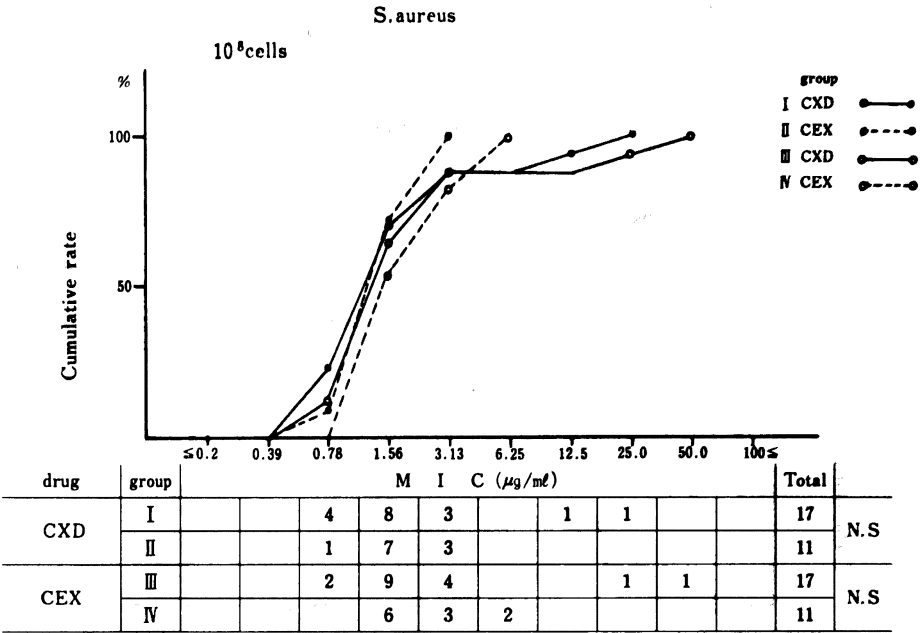


Fig. 14 Susceptibility of isolates from acute tonsillitis (3)

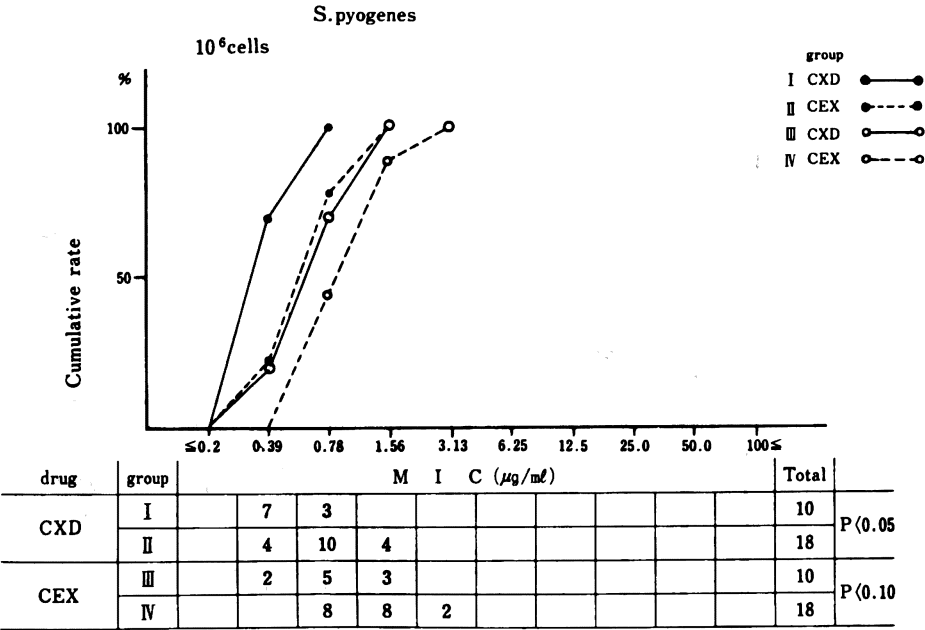
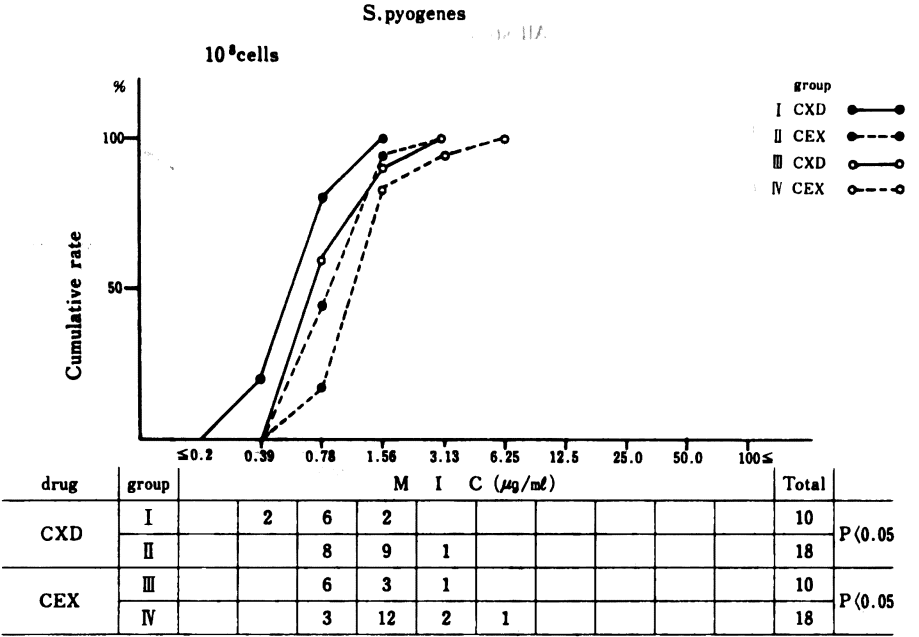


Fig. 15 Susceptibility of isolates from acute suppurative otitis media (1)

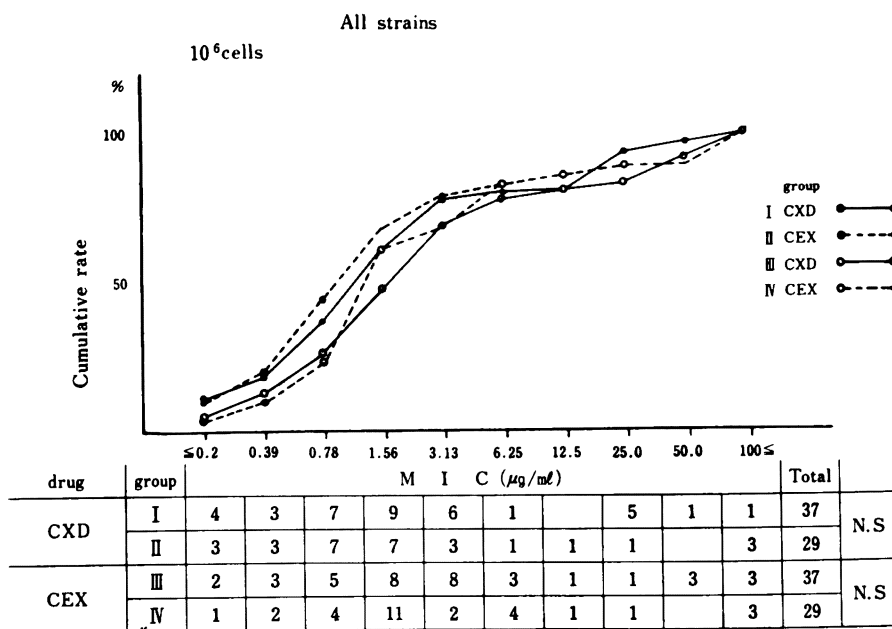
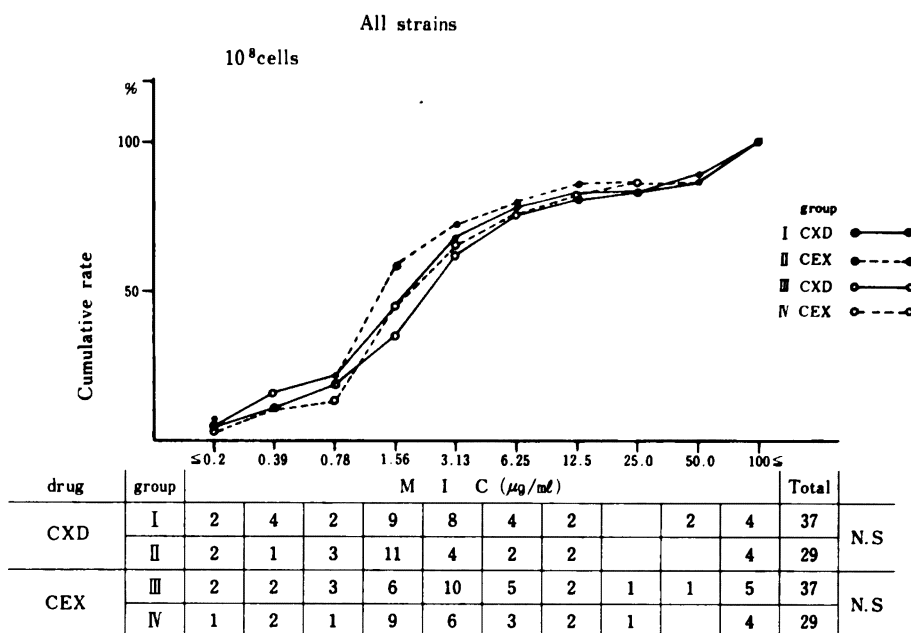


Fig. 15 Susceptibility of isolates from acute suppurative otitis media (2)

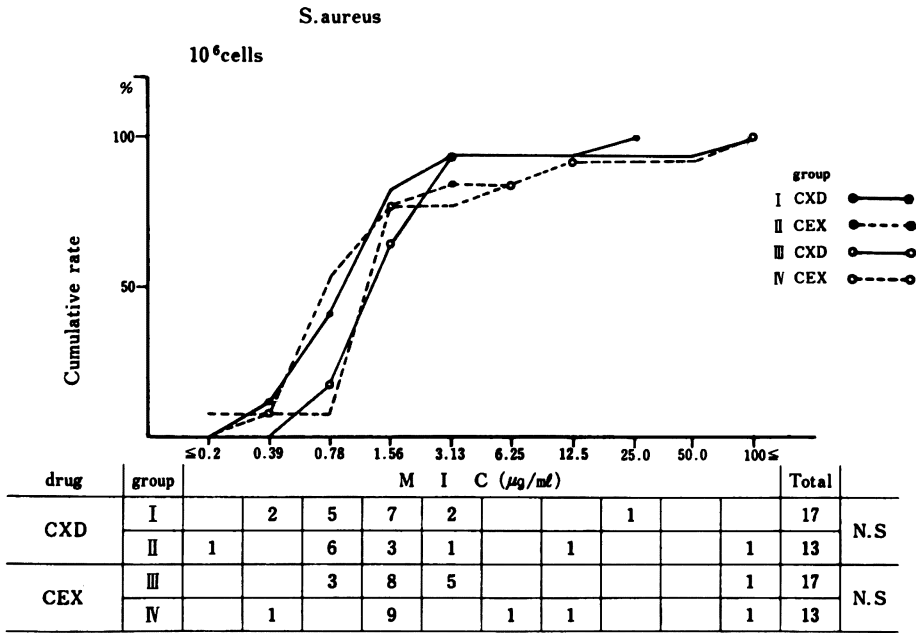
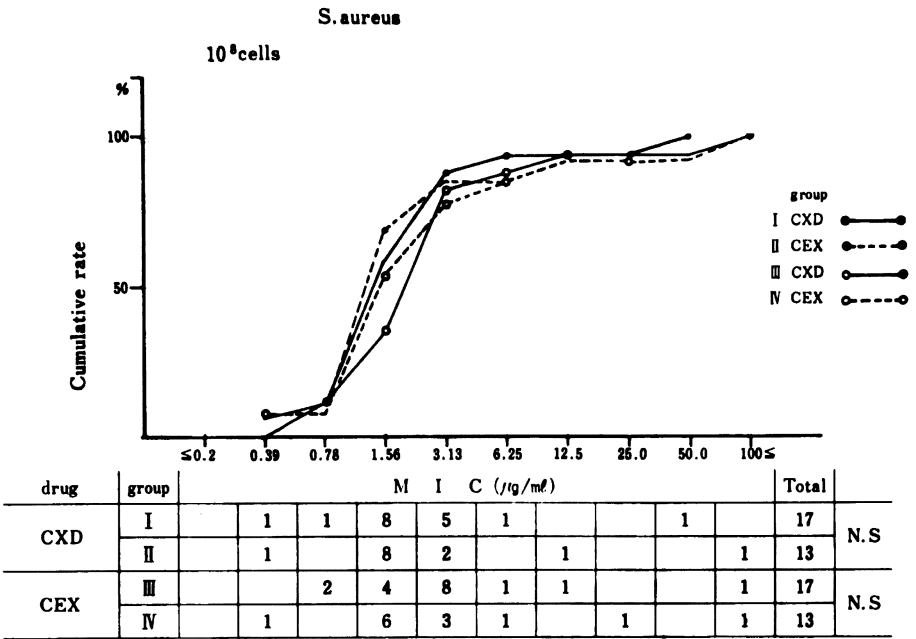


Fig. 16 Susceptibility of isolates from acute exacerbation of chronic otitis media (1)

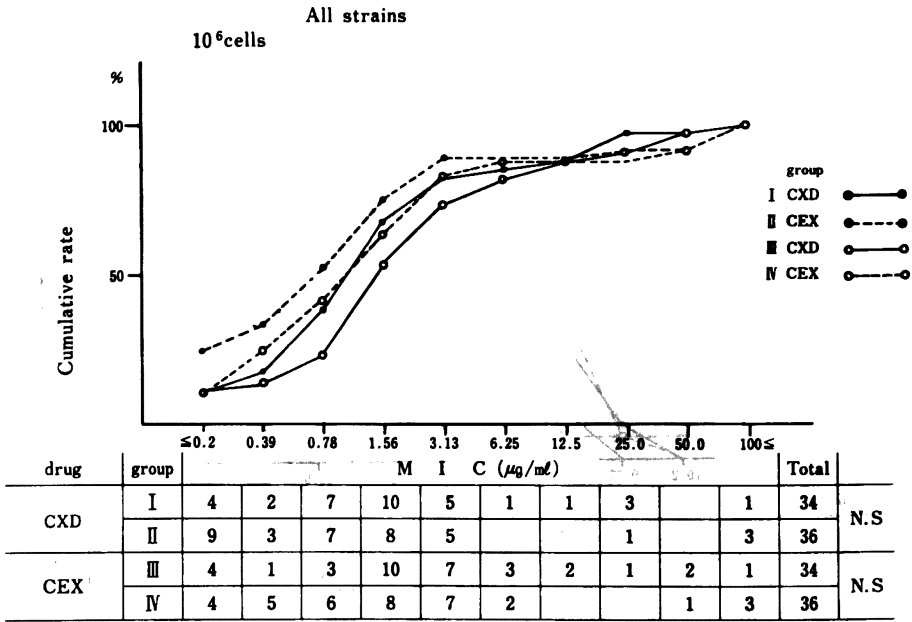
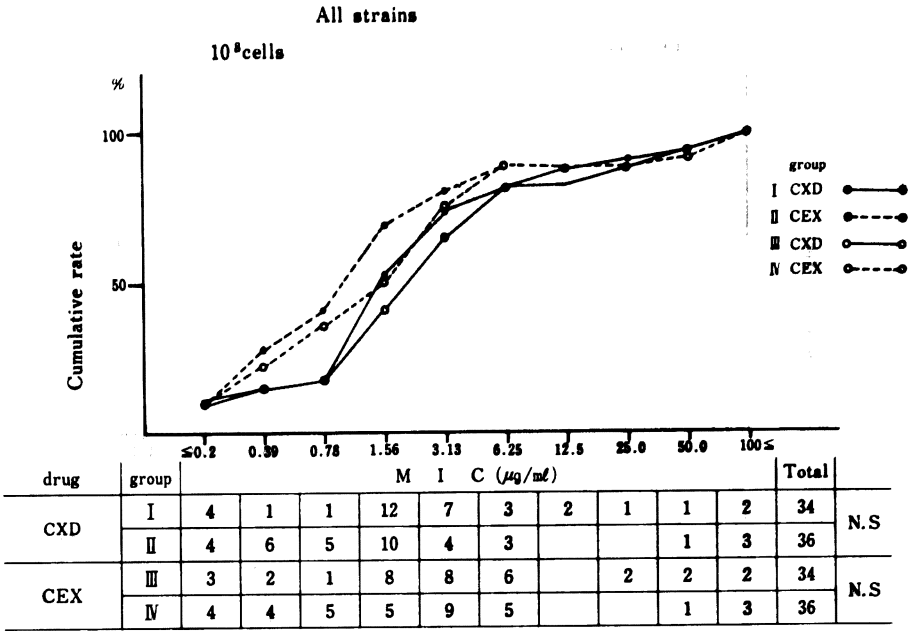
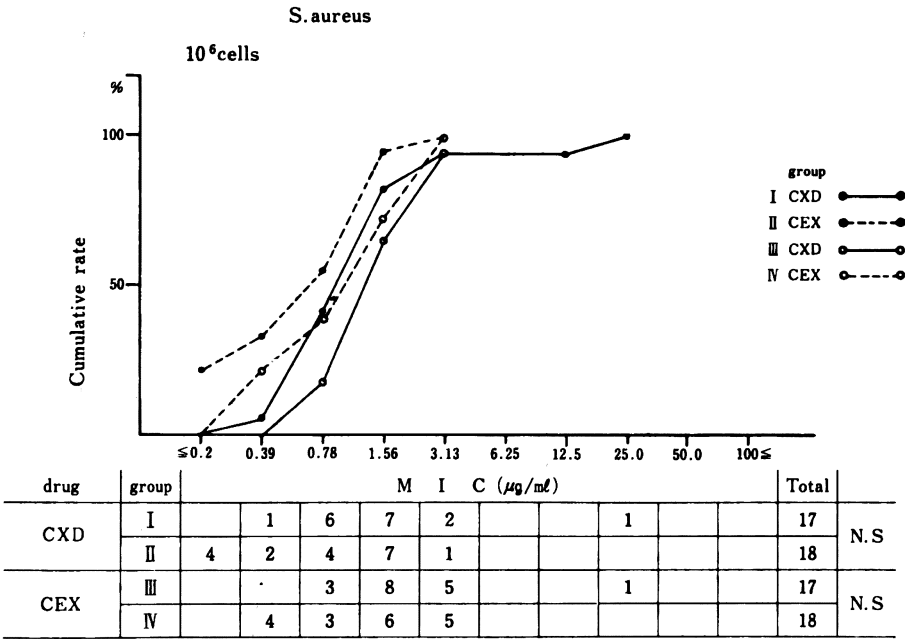
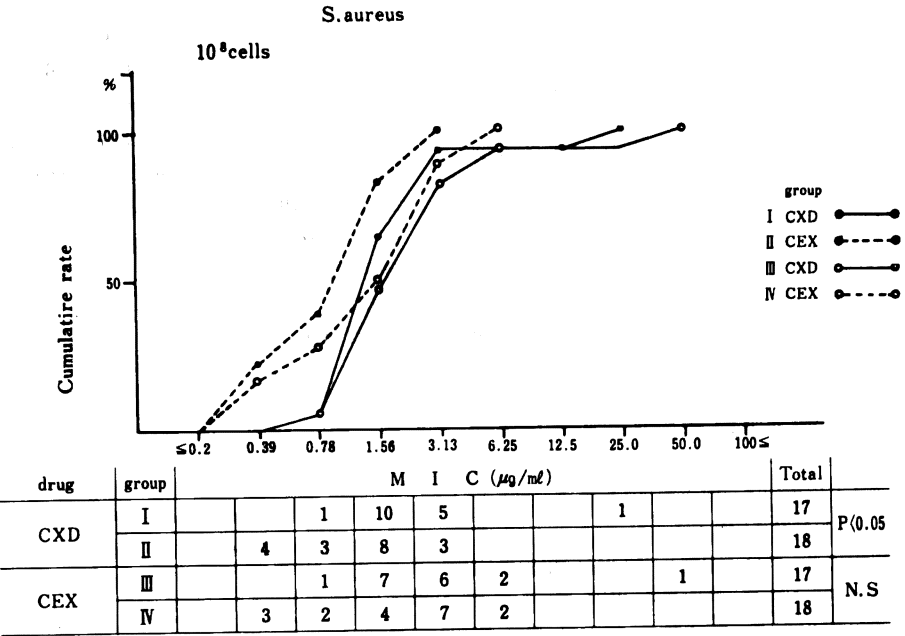


Fig. 16. Susceptibility of isolates from acute exacerbation of chronic otitis media (2)



考 案

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年、新しい経口用 Cephalosporin 系抗生物質として開発されてから、すでに多くの基礎、臨床データが集積され、わが国においては第27回日本化学療法学会総会(昭和54年6月9日、福岡市)の新薬シンポジウムにおいてその評価が行われた。その結果、CEX に類似した性質をもつが、その殺菌、溶菌作用および感染防禦効果は CEX に比し優れていることが明らかにされた。またその時点でまとめられた耳鼻咽喉科領域各種疾患 240 例についての臨床使用成績では著効と有効併せて 210 例、有効率 87.5% を示し、なかんずく、急性扁桃炎 88 例中著効 59 例、有効 24 例計 83 例、有効率 94.3%、急性化膿性中耳炎 51 例中著効 27 例、有効 17 例計 44 例、有効率 86.3% の成績は、本剤の高い有効性をうかがわせるものであった。

今回われわれは、さらにその臨床的効果すなわち有効性と有用性をより客観的に証明するために前述のごとき CEX との二重盲検試験を実施した。

本試験の計画に当っては、本剤の抗菌力が CEX にやや優れていることからみて、投与量を CEX の $\frac{3}{4}$ とし、これを 1 日 3 回内服投与しても満足すべき効果が得られるのではないかと考え、それに従ったプロトコルを立案した。

試験の解析結果は前述のとおりであるが、ここではその要点をふり返って若干の考察を加えてみたい。

まず、CXD の投与量を減ずる方法として、CEX に比し 1 回投与回数を少なくすることとし、CXD 群では夕食後服用分に inactive placebo を配したが、これは、ほとんどの患者が午前中に来院するため、最初の服用薬に inactive placebo が当らぬよう、また CXD に関して薬剤の投与間隔があき過ぎないように配慮した結果、夕食後に inactive placebo をおくのが最も適当と考えたためである。

対象症例の背景項目についてみると、いくつかの項目について、10% の危険率で偏りがみられた。たとえば急性中耳炎では、CXD 群にやや重症例が多く、慢性中耳炎急性増悪症では逆に CEX に若干重症度の高いものが多い傾向がみられたが、とくに今回の薬効評価に影響をおよぼすほどのものではなかった。

次に臨床効果と安全性についてみると、全般的改善度統一効果判定、有用性判定、細菌学的効果では、すべて両薬剤群間に有意の差はなく、CXD 1 日 750 mg の分 3 投与で CEX 1 日 1,000 mg 分 4 投与に匹敵する臨床効果をあげ得ることを証明した。また、今回とくに統一効果判定に使用した基準は、馬場が第 8 回耳鼻咽喉科

感染症研究会(昭和53年12月9日、名古屋市)において提案したもので、それによって判定すると有効率は、急性扁桃炎で CXD 群 80.3%、CEX 群 84.8%、急性化膿性中耳炎で CXD 群 76.0%、CEX 群 79.2%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症では CXD 群 58.6%、CEX 群 54.2%、であった。なお、今回の担当医による 6 日目全般的改善度は、両薬剤群とも、改善率は急性扁桃炎で 90% 以上、急性化膿性中耳炎で 80% 以上、慢性化膿性中耳炎急性増悪症で 70% 前後で、これらの成績は、前述のように日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで発表された一般臨床試験成績とほぼ等しく、本試験が妥当に行われたものであることを裏付けている。

臨床成績の層別解析では、急性扁桃炎の混合感染のもので若干 CEX 群が優れているという結果が出たが、CXD の一般臨床成績(有効率、混合感染 21/22, 95.5%、単独感染 58/61, 95.1%)および検出菌の MIC 成績からみてもその理由は判然としない。その他の項目については各疾患とも両薬剤群間には、とくに有意差をみず、層別解析においても両者はほぼ同等であるといえよう。

副作用は、両群ともに胃腸障害に属するものが少数例にみられたが、投与の継続可能な比較的軽度のもので、とくに安全性に問題となる点はみられず、その点でも CEX とほぼ同等と考えてよいと思われた。

以上のような成績からみて、前記疾患に対し、CXD は CEX の $\frac{3}{4}$ 量(分 3 投与)で、CEX (分 4 投与)とほぼ同量の臨床効果をあげ得る薬剤であると結論した次第である。

なお、本稿の要旨は、第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会(昭和 54 年 12 月 7 日大阪市)にて発表した。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム IV. CGP-9000, 1979
- 2) 三辺武右衛門、徐慶一郎、河村正三、三宅浩郎、小倉脩二、南条昭一、浜井弘一、松本和彦、和田昌士：耳鼻咽喉感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の基礎並びに臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3)：482~495, 1980
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28(S-3)：468~481, 1980
- 4) 本堂 潤、馬場駿吉、関谷忠雄、月山昌夫、内田敏夫、丸尾猛：耳鼻咽喉科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3)：496~507, 1980
- 5) 馬場駿吉：急性化膿性中耳炎化学療法薬の薬効判定基準に関する一試案。第 8 回耳鼻咽喉科感染症研究会記録(昭和 53 年、名古屋市)耳鼻 26(2)：465, 1980

EVALUATION OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN ACUTE
TONSILLITIS, ACUTE SUPPURATIVE OTITIS MEDIA AND
ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OTITIS MEDIA

—A Comparative double blind study with Cephalexin—

SHUNKICHI BABA, JUN HONDO, KENJI WADA and TSUTOMU HATANO

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, School of Medicine

BUEMON SAMBE

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

SHOZO KAWAMURA and RINYA SUGITA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

HIROSATO MIYAKE and ATSUSHI SHINKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University, School of Medicine

SHUJI OGURA and TAKEYUKI SANBE

Department of Otorhinolaryngology, Japan Red Cross Medical Center

SHOICHI NANJYO and HARUHIKO ABE

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Chuo Hospital

KOICHI SHIBUI

Department of Otorhinolaryngology, Asoka Hospital

KAZUHIKO MATSUMOTO, YOSHIYUKI SUETSUGU and KIICHI HARUYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

MASASHI WADA

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Rosai Hospital

TADAO SEKIYA and MOTOI OTSUKA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya National Hospital

MASAO TSUKIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Tokai Teishin Hospital

TOSHIO UCHIDA

Department of Otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

TAKESHI MRAUO

Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Showa Hospital

JUNKO MUTO and SUGURU NODA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya Second Red Cross Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

A double blind study was performed to evaluate the efficacy and safety of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) (750 mg/day, tid) as compared with cephalexin (1,000 mg/day, qid) in the 6-day treatment of acute tonsillitis (Trial A), acute suppurative otitis media (Trial B) and acute exacerbation of chronic otitis media (Trial C). The results obtained in 153 (Trial A), 114 (Trial B) and 77 cases (Trial C) were as follows:

- 1) The overall efficacy of CXD and cephalexin was 80.3 and 84.8% in Trial A, 76.0 and 79.2% in Trial B, 58.6 and 54.2% in Trial C, respectively. There were no statistically significant differences between both drugs.
- 2) Also, the global improvement ratings by doctors were not statistically different between CXD and cephalexin. The improvement rates on day 6 were 93.0% for CXD and 95.5% for cephalexin in Trial A, 83.3 and 85.5% in Trial B, 72.4 and 68.6% in Trial C, respectively.
- 3) In all these trials, side effects attributable to the treatment were noted in 4 cases in CXD group and 2 cases in cephalexin group. All were mild gastro-intestinal symptoms.
- 4) As for the global utility and the bacteriological effects, CXD was not statistically significantly different from cephalexin in the three trials.

The results indicate that CXD is as useful as cephalexin for the treatment of acute tonsillitis, acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media.