

慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価
——Cefazolin を対照とする比較試験——

斎 藤 玲**

北海道大学医学部第二内科学教室

長浜 文雄**・安田 恵也・小六 哲司

国立札幌病院呼吸器科

浅川 三男**・山本 朝子・高橋 保博

札幌医科大学第三内科学教室

小野寺壮吉・坂井 英一**・佐々木信博・清水 哲雄

旭川医科大学第一内科学教室

平賀 洋明**・菊地 弘毅・中 橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

寺 井 継 男

北海道大学医学部第一内科学教室

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

吉 谷 俊 裕・横 田 康 正

北海道社会保険中央病院内科

富 沢 磨 須 美

北海道健康保険北辰病院内科

矢 口 慧・荻 光 春

国立療養所西札幌病院内科

久世 彰彦・樽松 三郎・佐藤 俊二

国立療養所札幌南病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院第二内科

金 谷 康

金谷病院内科

佐 藤 保 則・川 原 田 信

慈啓会病院内科

山 中 剛 之

南郷医院内科

星 川 弘 紀・羽 田 靖 子

札幌第一病院内科

今 川 俊 雄・山 田 純 一

札幌厚生病院内科

加 藤 浩・高 橋 成 嘉

北海道済生会小樽北生病院内科

尾崎 一郎・本 間 潤・砂 金 克

市立江別総合病院内科

安 井 冷

町立長沼病院内科

佐々木 雄一・伊 東 廉

岩見沢労災病院内科

森山 洋子・黒田 練介・渡辺 尚吉

竹 内 守・豊川 好男・板橋 孝一

岩見沢市立総合病院内科

小 島 愛 司

町立栗沢病院内科

斎 藤 久 雄

斎藤病院内科

近 藤 文 衛・矢 沢 信 明

市立三笠総合病院内科

上 田 直 紀^{††}・大 島 信 一[†]

国立療養所道北病院外科^{††}・内科[†]

原 田 一 紀

市立旭川病院内科

大 橋 亮 二・下 村 寿 太 郎

深川市立総合病院内科

南 須 原 浩 一

砂川市立病院内科

桜 庭 喬 匠・松 井 克 彦

滝川市立病院内科

氏 家 昭

苫小牧市立総合病院内科

有 田 隆 一^{***}

北海道大学医学部附属病院薬剤部

山 村 秀 夫^{***}

東京大学医学部麻酔学教室

(現 日本専売公社東京病院)

* 執筆者, ** 幹事会委員, *** コントローラー

(昭和 55 年 12 月 19 日受付)

慢性呼吸器感染症に対する cefoxitin の有効性、安全性などを評価検討する目的で、cefazolin を対照とした well controlled comparative study を実施した。薬剤投与量および投与法は、cefoxitin では1日 6g 3分割、cefazolin では1日 4g 2分割のいずれも one shot 静注または点滴静注とし、投与期間は14日間とした。

1. 検討症例：投与総症例は95例（cefoxitin 投与群47例、cefazolin 投与群48例）で、このうち幹事会における臨床効果、細菌学的効果および有用性判定には89例（cefoxitin 投与群44例、cefazolin 投与群45例）が採用された。また、副作用評価には投与総症例95例が採用された。なお、両薬剤投与群の症例背景については、ほぼ等質であることが確認された。

2. 臨床効果：cefoxitin 投与群では44例中著効16例、有効20例、やや有効7例、無効1例（有効率82%）、cefazolin 投与群では45例中著効9例、有効20例、やや有効11例、無効5例（有効率64%）で、cefoxitin 投与群が著効例が多く、有意に優れていた（ $P < 0.05$ ）。とくに、疾患が肺感染症である症例、2疾患以上の基礎疾患を有する症例、Gram 陰性桿菌単独感染の症例などにおいて cefoxitin の優位性が確認された。

3. 臨床症状改善度：cefoxitin 投与群は、喀痰の性状（投与7日目）、喀痰の色調（投与3日目）および胸痛（投与7日目）において、cefazolin 投与群に比べ有意に優れた改善度を示した（ $P < 0.05$ ）。

4. 細菌学的効果：cefoxitin 投与群では44例中菌消失24例、菌減少14例、菌不変5例、菌交代1例（抑制率86%）、cefazolin 投与群では45例中菌消失21例、菌減少11例、菌不変11例、菌交代2例（抑制率71%）で、cefoxitin 投与群が高い抑制率を示したが、有意の差は認められなかった。

5. 副作用：臨床検査値異常変動を含む副作用は、cefoxitin 投与群47例中9例（19%）、cefazolin 投与群48例中7例（15%）にみられたが、発現頻度に有意差は認められなかった。

6. 有用性：cefoxitin 投与群では44例中極めて有用15例、かなり有用18例、やや有用9例、有用と思われない2例（有用率75%）、cefazolin 投与群では45例中極めて有用10例、かなり有用19例、やや有用11例、有用と思われない3例、非常に好ましくない2例（有用率64%）で、cefoxitin 投与群が高い有用率を示したが、有意の差は認められなかった。

以上の成績から、cefoxitin は慢性呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが結論された。

Cefoxitin（以下 CFX）は、1972 年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories において開発された cephamycin 系の抗生物質である¹⁾。

本剤は、化学構造上 Fig. 1 に示すように、7 α 位に methoxy 基を有する点で従来の cephalosporin 系抗生物質と異なり、このため、 β -lactamase に対して強い抵

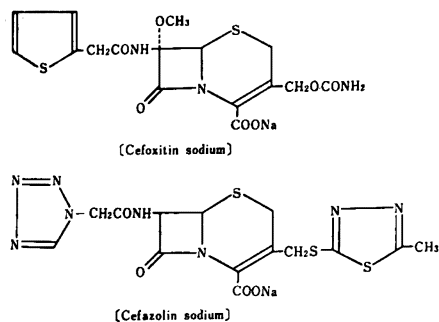
抗性を示す^{2,3)}。したがって、 β -lactamase を産生し、従来の cephalosporin 系抗生物質に耐性を示す *Escherichia coli*、*Klebsella*、indole 陽性 *Proteus* などの Gram 陰性桿菌や、嫌気性菌 *Bacteroides fragilis* などに対しても抗菌力を有することが本剤の特徴とされている^{2,4-7)}。

ヒトに静注した場合の血中半減期はおよそ30分と比較的短く、体内ではほとんど代謝されることなく尿中に高濃度に排泄される⁸⁾。

各領域における本剤の臨床試験に関してはすでに多くの研究機関で実施され、1977年に開催された第25回日本化学療法学会総会において検討評価が行われており、呼吸器感染症を含む多くの感染症に対して高い臨床効果が認められている。また、副作用についても、既存の β -lactam 系抗生物質と同様少ないことが明らかとなっている⁹⁾。

今回、筆者らは呼吸器感染症に対する本剤の有効性、安全性などについての評価検討を目的として、 β -lac-

Fig.1 Chemical structure of CFX and CEZ



tamase 産生 Gram 陰性桿菌の検出頻度が高く、難治症例が多いとされている慢性呼吸器感染症を対象疾患に選り、CFX と化学構造上近縁である cephalosporin 系抗生物質の中で、現在最も本症に採用されている注射剤 cefazolin (以下 CEZ) (Fig. 1) を対照薬剤とした比較試験を、北海道内 31 施設の共同研究で、昭和 54 年 2 月から昭和 55 年 5 月にわたって実施した。以下にその成績について報告する。

I. 試験方法

1. 対象症例

慢性呼吸器感染症（慢性気管支炎および肺炎腫、気管支拡張症、塵肺、肺癌、肺結核などの慢性呼吸器疾患の細菌感染増悪時）で、原則として中等症以上の症例を対象とした。入院患者を原則とし、性別は不問としたが、年齢は 16 歳以上に限定した。また、以下に示す症例は対象外とした。

- ① 極めて重症で、48 時間以内に死亡が予想される症例
- ② 重篤な心、肝および腎機能障害を有する症例
- ③ β -lactam 系抗生物質にアレルギーの既往のある症例、および CFX, CEZ いずれかに対し、皮内反応試験で陽性と判定された症例
- ④ すでに症状が改善しつつある症例
- ⑤ 妊娠および授乳中の症例
- ⑥ すでに、CFX または CEZ が投与されている症例

なお、あらかじめ各施設の説明様式に準じて、本試験実施に関し患者の了解を得ることとした。

2. 比較方法

CFX, CEZ 両薬剤の溶解後における溶液の色調にはかなりの差異が認められることから、臨床の場で両薬剤の厳密な識別不能性を維持することは實際上困難であり、また、両薬剤の 1 日投与回数異なる（「5. 薬剤投与量および投与方法」の項参照）ことも考え合わせ、double blind 法を採用することは不可能と判断された。そこで、石神ら¹⁰⁾および塩田ら¹¹⁾の方法に準じ single blind 法——いわゆる well controlled comparative study——を採用した。

すなわち、薬剤割付けの無作為性を確保するため、薬剤は包装箱記載の割付け番号（「4. コントローラー」の項参照）順に使用し、包装箱開封後の患者変更は行わないこととした。また、薬剤割付けから統計解析処理にいたる試験の全過程を、無作為かつ厳正に実施した。

3. 投与薬剤

投与薬剤は下記の 2 薬剤とした。

CFX (試験薬剤): 1 vial 中 CFX 2 g (力価) 含有 (製造番号 FCF 774)

CEZ (対照薬剤): 1 vial 中 CEZ 2 g (力価) 含有 (製造番号 ZK 4172; 藤沢薬品)

CFX は 42 vial, CEZ は 28 vial, いずれも 1 症例 14 日分（「5. 薬剤投与量および投与方法」の項参照）を同一形態の包装箱に納め、外観上識別不能にして厳封した。

4. コントローラー

有田隆一、山村秀夫 2 名のコントローラーにより、薬剤の含量適合性、薬剤の無作為割付けおよび割付け表の保管、割付け表の開封および開封後のデータの不変性、統計解析処理の公平性などに対する保証がなされた。

なお、試験開始前および終了後に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤の含量試験は、国立予防衛生研究所に依頼した。

5. 薬剤投与量および投与方法

CFX については、1 日 6 g を 2 g ずつ朝、昼、夜の 3 回（原則として 8 時間間隔）に、CEZ については、1 日 4 g を 2 g ずつ朝、夜の 2 回（原則として 12 時間間隔）に分割してそれぞれ投与した。

両薬剤とも、1 vial に注射用蒸留水 20 ml を加えて溶解後、約 5 分間かけて one shot 静注するか、もしくは、適当な輸液剤 250~500 ml に混じ、30~60 分間かけて点滴静注した。

CFX の投与量については、これまでに実施された一般臨床試験において、1 日 4 g までの投与量でかなりの有効性が証明されているが⁹⁾、本試験の対象疾患が原則として中等症以上で、基礎疾患を有する比較的難治性の慢性呼吸器感染症であること、および静注後の血中半減期が比較的短いことから⁹⁾、生体内における有効濃度持続時間を考慮して、1 日 6 g 3 回分割が適当であると判断した。

一方、CEZ の投与量については、同様に対象疾患が比較的難治性であることを考慮して、通常投与量より多い 1 日 4 g 2 回分割が適当であると判断した。

6. 薬剤投与期間

両薬剤とも投与期間は 14 日間とした。

なお、下記の項目に該当する場合は、投与期間が 14 日間未満であっても投与を中止してよいこととした。ただし、この場合中止時においては、所定の観察、検査を可能な限り実施することとした。

- ① 症状が悪化した場合
- ② 重篤な副作用のため、継続投与が不可能な場合
- ③ その他治療も含め、主治医が中止の必要を認めた場合

7. 併用薬剤

薬剤投与期間中、抗結核剤を除く他の抗菌剤は併用し

ないこととした。また、その他、本試験の薬効評価に影響を与える薬剤の併用は、やむを得ない場合を除き、極力避けることとした。

8. 臨床症状の観察

実施した臨床症状の観察(測定)項目、およびその記録基準は下記の通りである。これらの観察(測定)は、薬剤投与開始前から終了後まで、原則として毎日行うこととした。

① 体温

1日4回の実測値

② 咳嗽

++(睡眠が障害される程度), +, -の3段階

③ 喀痰

量: 1日総量実測値

性状: B(血性), P(膿性), PM(粘膿性), M(粘性)の4段階

喀出難易度: ++ (非常に困難), +, -の3段階

色調: Y(黄色), W(白色), T(透明)の3段階

④ 呼吸困難

++(起座呼吸をする程度), +, -の3段階

⑤ 胸痛

+(あり), -の2段階

⑥ 胸部ラ音

++, +, -の3段階

⑦ 脱水症状

+(あり), -の2段階

⑧ チアノーゼ

+(あり), -の2段階

また、副作用については厳重に注意を払い、薬剤投与に起因することが疑われる症状が発現した場合には、その経過について詳細に観察することとした。

9. 細菌学的検査

感染症に対する薬剤の効果を厳密に評価するためには、とくに起炎菌と推定される菌の把握が重要である。そこで、喀痰の細菌学的検査を可能な限り詳細に実施することにした。

すなわち、喀痰を薬剤投与開始前から終了後まで、できるだけ頻回(原則として1週間に3回以上)に採取し、その都度セオ臨床検査センターまたは旭川臨床検査センターに送付して、直接塗抹染色法(Gram染色)による顕微鏡観察の他、分離培養(BTB寒天培地, MAC CONKEY寒天培地, チョコレート寒天培地, 血液寒天培地)および分離菌株の同定を実施した。さらに分離菌株を日本メルク薬有・研究所に送付して、CFX, CEZに対するMICの測定と β -lactamase活性の測定を実施した。MICは日本化学療法学会標準法¹²⁾により、また、

β -lactamase活性はPERRET法¹³⁾により測定(蛋白量はLOWRY法¹⁴⁾により測定)した。

10. 臨床検査

胸部X線撮影, 血液検査(赤血球数, hemoglobin濃度, hematocrit値, 白血球数, 白血球像), 赤沈測定およびCRP試験などについては、原則として薬剤投与開始前, 投与7日目および14日目に、また、血液生化学的検査(GOT, GPT, alkaline phosphatase, creatinine, 尿素窒素), 尿検査(蛋白, 沈渣)および血清検査(寒冷凝集反応, Mycoplasma血球凝集反応, 直接COOMBS反応)などについては、原則として薬剤投与開始前と投与14日目に実施することとした。

11. 判定

(1) 主治医判定

1) 臨床効果

薬剤投与期間における臨床症状, 胸部X線像, 臨床検査値などの推移に基づき、著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階に区分して判定した。

2) 有用性

臨床効果と臨床検査値異常変動を含む副作用を総括し、極めて有用, かなり有用, やや有用, 有用と思われる, やや好ましくない, 非常に好ましくない, 不明の7段階に区分して判定した。

(2) 幹事会判定

長浜文雄, 斎藤 玲, 浅川三男, 坂井英一および平賀洋明の5名を委員とする幹事会において、主治医から提出された症例調査表と胸部X線フィルムを基に、薬剤名を判別不可能な状態にして、主治医判定とは独立に幹事会判定を実施した。

1) 脱落症例

対象疾患, 薬剤投与, 併用薬剤などに関する規定に適合していない症例, あるいは、所定の観察や検査が実施されていない症例を脱落と判定し、副作用以外の解析の対象から除外することとした。

2) 臨床効果

薬剤投与期間における臨床症状, 胸部X線像, 臨床検査値などの推移に基づき、著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に区分して判定した。

3) 細菌学的効果

薬剤投与開始前から終了後までの喀痰の細菌学的検査成績を精査検討し、疾患の原因として最も妥当と考えられる菌(以下分離菌)を決定したのち、分離菌の消長, および喀痰の量, 性状, 色調の推移に基づいて、菌消失, 菌減少, 菌不変, 菌交代の4段階に区分して判定した。

4) 有用性

臨床効果、細菌学的効果および臨床検査値異常変動を含む副作用を総括し、極めて有用、かなり有用、やや有用、有用と思われない、やや好ましくない、非常に好ましくないの6段階に区分して判定した。

12. 解析

幹事会判定完了後、各施設代表者およびコントローラー立会いのもとで、幹事会判定が確認、了承された後、薬剤割付け表が開封された。

薬剤割付け表に従い、症例調査表記載事項および幹事会判定結果に基づいて、両薬剤投与群間の患者背景、臨床効果、細菌学的効果、有用性、臨床症状改善度、副作用などにつき比較解析を実施した。解析は、 χ^2 検定(2×n分割表あるいは2×2分割表)もしくはFISHERの直接計算法、およびWILCOXONの2標本検定などの統計学的手法により行い、危険率5%以下を有意差ありとし、10%以下を有意の傾向ありとして参考に供した。

II. 試験成績

1. 薬剤含量

試験開始前および終了後に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤につき、国立予防衛生研究所に依頼して実施した含量試験の結果は、Table 1に示す通り、いずれも規格(1.8~2.5 g(力価)/vial)に適合していた。

2. 検討症例内訳

薬剤投与が行われた総症例は95例で、その内訳は

Table 1 Contents of drugs used for the study

Drugs	Contents* (g (potency)/ vial)	
	Before study	After study
CFX	2.28	2.19
CEZ	2.04	2.10

*Mean value (n=5)

Fig. 2に示す通りである。

すなわち、CFX投与群は47例、CEZ投与群は48例であった。このうち、幹事会においては、脱落と判定された症例がCFX投与群3例、CEZ投与群3例の計6例あり、この結果、効果、有用性評価の対象症例はCFX投与群44例、CEZ投与群45例の計89例となった。副作用評価の対象症例は投与総症例の95例であった。

なお、脱落症例6例の脱落理由はTable 2に示す通りで、いずれも細菌(結核菌を除く)による感染症状が不明確なため、対象外疾患と判定されたものであった。

3. 症例背景

性、年齢、体重、疾患、重症度、基礎疾患、合併症、前投与抗生物質、アレルギー既往および分離菌、ならびに薬剤投与期間、投与方法および併用薬剤の各症例背景因子に関し、両薬剤投与群間の等質性について解析検討した。ただし、疾患については、慢性呼吸器疾患の細菌感染による増悪が明らかなもののうち、胸部X線で肺炎像が認められるものを肺感染症とし、胸部X線像に特異的な陰影が認められないものを気管支感染症として大別した。その結果、Table 3に示す通り、いずれの因子においても群間に有意差は認められなかった。

2種以上の基礎疾患を有する症例の内訳は、慢性気管

Fig. 2 Number of patients evaluated

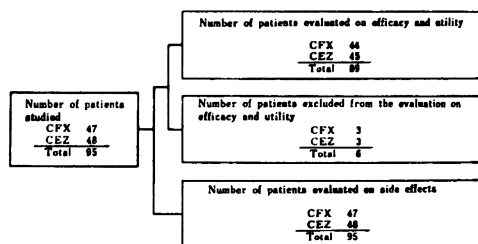


Table 2 Reasons for exclusion from the evaluation on efficacy and utility

Medication	Patients excluded		Reasons for exclusion	
	Sex	Age (years)		
CFX	Male	36	Diseases were out of the object of the study because of deficiency in clinical symptoms of bacterial infection except tuberculosis	Chronic bronchitis
	Male	58		Lung cancer
	Male	54		Pulmonary tuberculosis
CEZ	Male	78		Lung cancer
	Male	65		Chronic bronchitis
	Female	72		Lung cancer

Table 3 Background of patients (1)
—Characteristics of patients and medication—

Strata		Number of patients		Statistical analysis
		CFX treatment	CEZ treatment	
Sex	Male	32	26	$\chi^2_1 = 1.581$ (N.S.)
	Female	12	19	
Age (years)	30 ~ < 40	6	3	$Z_0 = 0.620$ (N.S.)
	40 ~ < 50	0	4	
	50 ~ < 60	11	6	
	60 ~ < 70	10	13	
	≥ 70	17	19	
Body weight (kg)	< 40	4	4	$Z_0 = 0.267$ (N.S.)
	40 ~ < 50	16	17	
	50 ~ < 60	13	15	
	60 ~ < 70	9	3	
	≥ 70	2	5	
	Unknown	0	1	
Diagnosis	Bronchial infection	23	26	$\chi^2_1 = 0.095$ (N.S.)
	Pulmonary infection	21	19	
Severity	Mild	6	3	$Z_0 = 0.908$ (N.S.)
	Moderate	28	39	
	Severe	10	3	
Underlying disease	Chronic bronchitis	15	14	$\chi^2_1 = 5.929$ (N.S.)
	Pulmonary emphysema	3	2	
	Bronchiectasis	6	6	
	Pneumoconiosis	3	1	
	Lung cancer	0	2	
	Pulmonary tuberculosis	2	4	
	Others	1	5	
	More than 2 diseases	14	11	
Complication	No	27	22	$\chi^2_1 = 0.388$ (N.S.)
	Yes	17	20	
	Unknown	0	3	
Pretreatment with antibiotics	No	32	38	$\chi^2_1 = 1.746$ (N.S.)
	Yes	12	6	
	Unknown	0	1	
Allergic anamnesis	No	42	44	$P_F = 0.983$ (N.S.)
	Yes	2	1	
Organisms isolated	<i>S. aureus</i>	2	2	$\chi^2_1 = 2.121$ (N.S.)
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2	
	Gram positive coccus	4	3	
	<i>K. pneumoniae</i>	6	8	
	<i>Proteus</i>	0	1	
	<i>Enterobacter</i>	6	4	
	<i>P. aeruginosa</i>	0	1	
	<i>Haemophilus</i>	2	2	
	Gram negative rod	4	3	
	More than 2 species	17	14	
	Unknown	1	5	
Duration of medication (days)	< 6	0	2	$Z_0 = 1.067$ (N.S.)
	6 ~ < 8	1	2	
	8 ~ < 14	2	2	
	14	41	39	
Method of injection	One shot	17	16	$\chi^2_1 = 1.551$ (N.S.)
	Drip infusion	21	26	
	One shot and drip infusion	6	3	
Concomitant drug	No	9	15	$\chi^2_1 = 1.602$ (N.S.)
	Yes	35	28	
	Unknown	0	2	

χ^2_1 : Chi-square test (2×n table or 2×2 table)
P_F : FISHER's exact method
Z₀ : WILCOXON's test (2 samples)

支炎を有する症例が最も多くて、CFX 投与群で 14 例中 11 例 (79%), CEZ 投与群で 11 例中 6 例 (55%) を占めており、これに続いては、気管支拡張症を有する症例が多く、CFX 投与群で 14 例中 7 例 (50%), CEZ 投与群で 11 例中 6 例 (55%) を占めていた。また、前投与抗生物質ありの症例のうち、その抗生物質が β -lactam 系抗生物質である症例は、CFX 投与群に 12 例中 10 例 (83%), CEZ 投与群に 6 例中 3 例 (50%) あった。なお、前投与を中止した理由のほとんどは、臨床無効であることによるものであった。分離菌として 2 種以上の菌が得られた症例、すなわち、混合感染症例のうち、Gram 陰性桿菌が分離された症例は、CFX 投与群で 17 例中 16 例 (94%), CEZ 投与群で 14 例中 14 例 (100%) とほとんど全例を占め、Gram 陽性球菌の分離された症例は、CFX 投与群で 17 例中 11 例 (65%), CEZ 投与群で 14 例中 8 例 (57%) であった。Gram 陽性球菌のみによる混合感染症例は、CFX 投与群に 1 例みられたにすぎなかった。混合感染症例の分離菌別内訳は、*Klebsiella pneumoniae* が分離された症例が最も多く、CFX 投与群で 17 例中 7 例 (41%), CEZ 投与群で 14 例中 7 例 (50%) を占めており、これに続いて *Enterobacter cloacae* が分離された症例が多く、CFX 投与群で 17 例中 5 例 (29%), CEZ 投与群で 14 例中 5 例 (36%) であった。

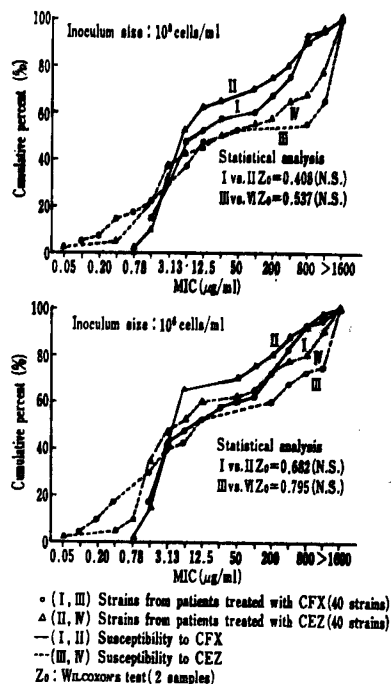
次に、薬剤投与開始前の分離菌のうち MIC を測定し得た CFX 投与群 40 株、CEZ 投与群 40 株に対する両薬剤の MIC 分布に関して、投与群間の等質性を解析検討した。結果は Fig. 3 に示す通りで、両薬剤いずれの MIC 分布にも、有意差は認められなかった。

さらに、薬剤投与開始前における症例の各種臨床症状 (「8. 臨床症状の観察」の項参照) と、白血球数、赤沈および CRP などの臨床検査値に関して解析検討した。結果は Table 4 に示す通り、喀痰量において、CFX 投与群に 20 ml 以上の多量喀出症例が偏って分布し、WILCOXON の 2 標本検定により有意差 ($P < 0.05$) が認められた以外、他の因子に関しては、いずれにおいても有意差は認められなかった。

4. 臨床効果

主治医判定による臨床効果について、両薬剤投与群間を比較解析した結果は Table 5 に示す通りである。CFX 投与群では、47 例中著効 14 例 (31%), 有効 24 例 (53%), やや有効 5 例 (11%), 無効 2 例 (4%), 不明 2 例で、有効以上の有効率は 84%, CEZ 投与群では、48 例中著効 9 例 (21%), 有効 20 例 (48%), やや有効 10 例 (24%), 無効 3 例 (7%), 不明 6 例で、有効率は 69% であった。CFX 投与群には著効例、有効例ともに

Fig. 3 Background of patients (2)—Susceptibility of organisms isolated—



多く、有効率においても、CEZ 投与群に比べて 15% 高率であったが、有意差は認められなかった。

一方、幹事会判定による臨床効果についての群間比較の結果は Table 6 に示す通りである。CFX 投与群では、44 例中著効 16 例 (36%), 有効 20 例 (45%), やや有効 7 例 (16%), 無効 1 例 (2%) で、有効率は 82%, CEZ 投与群では、45 例中著効 9 例 (20%), 有効 20 例 (44%), やや有効 11 例 (24%), 無効 5 例 (11%) で、有効率は 64% であった。CFX 投与群は、CEZ 投与群に比べてくに著効例が多く、有効率においても 18% の差がみられ、主治医判定の場合とはほぼ同様の結果であったが、WILCOXON の 2 標本検定により有意差 ($P < 0.05$) が認められ、主治医判定の場合以上に群間の差は明確であった。

5. 細菌学的効果

幹事会判定による細菌学的効果について、両薬剤投与群間を比較解析した結果は Table 7 に示す通りである。CFX 投与群では、44 例中菌消失 24 例 (55%), 菌減少 14 例 (32%), 菌不変 5 例 (11%), 菌交代 1 例 (2%) で、菌減少以上の抑制率は 86%, CEZ 投与群では、45 例中菌消失 21 例 (47%), 菌減少 11 例 (24%), 菌不変 11 例 (24%), 菌交代 2 例 (4%) で、抑制率は 71% であった。CEZ 投与群には菌不変例が多く、抑制率は、

Table 4 Background of patients (3)
—Initial symptoms—

Strata		Number of patients		Statistical analysis
		CFX treatment	CEZ treatment	
Body temperature (°C)	≥ 39	6	3	Z ₀ = 0.488 (N.S.)
	38 ~ < 39	8	9	
	37 ~ < 38	14	16	
	< 37	16	17	
Cough	++	26	25	Z ₀ = 0.330 (N.S.)
	+	18	20	
	—	0	0	
Volume of sputum (ml)	≥ 20	29	19	Z ₀ = 2.106 (P < 0.05)
	5 ~ < 20	10	19	
	< 5	4	6	
	Unknown	1	1	
Property of sputum	B	2	1	Z ₀ = 0.256 (N.S.)
	P	14	14	
	PM	19	21	
	M	8	8	
	Unknown	1	1	
Colour of sputum	Y	34	36	Z ₀ = 0.364 (N.S.)
	W	8	8	
	T	1	0	
	Unknown	1	1	
Difficulty of expectoration	++	12	13	Z ₀ = -0.005 (N.S.)
	+	25	24	
	—	6	7	
	Unknown	1	1	
Dyspnea	++	10	7	Z ₀ = 1.470 (N.S.)
	+	22	19	
	—	12	19	
Chest pain	+	11	11	χ ₀ ² = 0.034 (N.S.)
	—	33	34	
Rattling	++	17	15	Z ₀ = 0.252 (N.S.)
	+	20	24	
	—	7	6	
Dehydration	+	6	5	χ ₀ ² = 0.002 (N.S.)
	—	38	40	
Cyanosis	+	10	5	χ ₀ ² = 1.393 (N.S.)
	—	34	40	
Leukocyte count (/mm ³)	≥ 12,000	11	10	Z ₀ = 0.114 (N.S.)
	8,000 ~ < 12,000	18	20	
	< 8,000	14	14	
	Unknown	1	1	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	≥ 50	18	14	Z ₀ = 1.396 (N.S.)
	(Male) 10 ~ < 50 (Female) 15 ~ < 50	21	23	
	(Male) < 10 (Female) < 15	2	6	
	Unknown	3	2	
CRP	≥ 6+	9	7	Z ₀ = 0.427 (N.S.)
	2+ ~ < 6+	20	21	
	< 2+	14	15	
	Unknown	1	2	

χ^2_0 : Chi-square test (2×2 table)

Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

Table 5 Clinical efficacy (judgement by attending doctors)

Medication	Number of patients						Statistical analysis
	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Total	Unknown	
CFX	14 (31)	24 (53)	5 (11)	2 (4)	45	2	Excellent/ others $\chi^2_1 = 0.609(\text{N.S.})$ Excellent and good/ others $\chi^2_1 = 2.104(\text{N.S.})$ $Z_0 = 1.611(\text{N.S.})$
CEZ	9 (21)	20 (48)	10 (24)	3 (7)	42	6	

 χ^2_1 : Chi-square test (2×2 table) Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

Table 6 Clinical efficacy (judgement by committee members)

Medication	Number of patients					Statistical analysis
	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Total	
CFX	16 (36)	20 (45)	7 (16)	1 (2)	44	Excellent/ others $\chi^2_1 = 2.195(\text{N.S.})$ Excellent and good/ others $\chi^2_1 = 2.585(\text{N.S.})$ $Z_0 = 2.219(P < 0.05)$
CEZ	9 (20)	20 (44)	11 (24)	5 (11)	45	

 χ^2_1 : Chi-square test (2×2 table) Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

Table 7 Bacteriological efficacy (judgement by committee members)

Medication	Number of patients					Statistical analysis
	Eliminated (%)	Suppressed (%)	Unchanged (%)	Replaced (%)	Total	
CFX	24 (55)	14 (32)	5 (11)	1 (2)	44	Eliminated/ others $\chi^2_1 = 0.282(\text{N.S.})$ Eliminated and suppressed/ others $\chi^2_1 = 2.241(\text{N.S.})$
CEZ	21 (47)	11 (24)	11 (24)	2 (4)	45	

 χ^2_1 : Chi-square test (2×2 table)

Table 8 Utility (judgement by attending doctors)

Medication	Number of patients								Statistical analysis
	Markedly useful (%)	Moderately useful (%)	Slightly useful (%)	Useless (%)	Slightly harmful	Markedly harmful (%)	Total	Unknown	
CFX	18 (43)	15 (36)	8 (19)	0	0	1 (2)	42	5	Markedly useful/ others $\chi^2_1 = 2.165(\text{N.S.})$ Markedly and moderately useful/ others $\chi^2_1 = 1.258(\text{N.S.})$ $Z_0 = 1.803(P < 0.1)$
CEZ	10 (25)	16 (40)	12 (30)	2 (5)	0	0	40	8	

 χ^2_1 : Chi-square test (2×2 table) Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

CFX 投与群が CEZ 投与群より 15% も高率を示したが、有意差は認められなかった。

6. 有用性

主治医判定による有用性について、両薬剤投与群間を比較評価した結果は Table 8 に示す通りである。CFX 投与群では、47 例中極めて有用 18 例 (43%)、かな

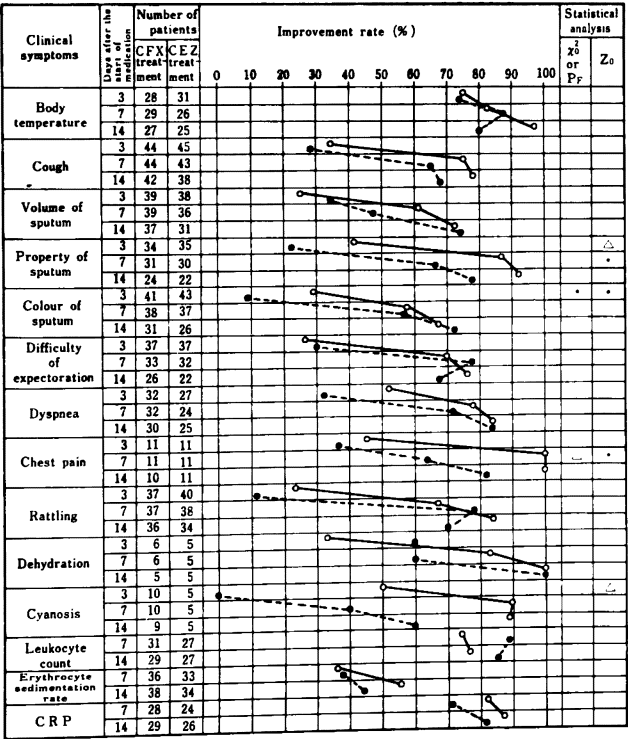
り有用 15 例 (36%)、やや有用 8 例 (19%)、非常に好ましくない 1 例 (2%)、不明 5 例で、かなり有用以上の有用率は 79%、CEZ 投与群では、48 例中極めて有用 10 例 (25%)、かなり有用 16 例 (40%)、やや有用 12 例 (30%)、有用と思われない 2 例 (5%)、不明 8 例で、有用率は 65% であった。CFX 投与群は、極めて

Table 9 Utility (judgement by committee members)

Medication	Number of patients							Statistical analysis
	Markedly useful (%)	Moderately useful (%)	Slightly useful (%)	Useless (%)	Slightly harmful	Markedly harmful (%)	Total	
CFX	15 (34)	18 (41)	9 (20)	2 (5)	0	0	44	Markedly useful/ others $\chi^2_0 = 1.020(N.S.)$ Markedly and moderately useful/ others $\chi^2_0 = 0.727(N.S.)$ $Z_0 = 1.475(N.S.)$
CEZ	10 (22)	19 (42)	11 (24)	3 (7)	0	2 (4)	45	

χ^2_0 : Chi-square test (2×2 table)
 Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

Fig. 4 Profile of symptomatic improvement



—○— CFX treatment, —●— CEZ treatment
* P<0.05, Δ P<0.1
 χ^2_0 : Chi-square test (2×2 table)
 P_F : Fisher's exact method
 Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

有用の例が多く、CEZ 投与群に比べ 14% 高い有用率を示し、WILCOXON の 2 標本検定により有意の傾向 ($P < 0.1$) が認められた。

一方、幹事会判定による有用性についての群間比較の結果は Table 9 に示す通りである。CFX 投与群では、44 例中極めて有用 15 例 (34%)、かなり有用 18 例 (41%)、やや有用 9 例 (20%)、有用とは思われない 2 例 (5%) で、有用率は 75%、CEZ 投与群では、45 例中極めて有用 10 例 (22%)、かなり有用 19 例 (42%)、やや有用 11 例 (24%)、有用とは思われない 3 例 (7%)、非常に好ましくない 2 例 (4%) で、有用率は 64% であった。CFX 投与群は、CEZ 投与群に比べ 11% 高い有用率を示し、主治医判定の場合とはほぼ同様の結果であったが、有意差は認められなかった。なお、非常に好ましくないと判定された CEZ 投与群の 2 例は、いずれも臨床効果が無効、細菌学的効果が菌不変と判定され、副作用として、それぞれ悪心、発疹が発現した症例であり、後者は薬剤投与を中止している。

7. 臨床症状改善度

両薬剤投与群の各種臨床症状 (「8. 臨床症状の観察」の項参照)、ならびに白血球数、赤沈および CRP の臨床

検査値個々に関する改善率を経時的 (臨床症状については薬剤投与 3 日目、7 日目および 14 日目、臨床検査値については 7 日目、14 日目) に比較した結果を Fig. 4 に示す。改善率は、Table 10 に示す基準に従い、薬剤投与開始前に比べて 1 段階以上改善した症例を改善例として算出した。また、何段階改善あるいは悪化したかの改善度に関する序列分布について、1 段階改善以上の区切りにおける χ^2 検定 (2×2 分割表) もしくは FISHER の直接計算法と、WILCOXON の 2 標本検定により群間比較した結果を Fig. 4 に付記した。なお、薬剤投与開始前から症状が認められない症例は、改善率算出および検定から除外した。この結果、とくに喀痰の性状 (7 日目)、色調 (3 日目) および胸痛 (7 日目) において、CFX 投与群が CEZ 投与群に比べ有意に優れた ($P < 0.05$) 改善度を示すことが、また喀痰の性状 (3 日目) およびチアノーゼ (3 日目) の改善度において、CFX 投与群は CEZ 投与群に比べ有意に優れた傾向 ($P < 0.1$) を示すことが確認された。その他の改善度には有意差は認められなかった。

8. 層別解析

性、年齢、疾患、重症度、基礎疾患および前投与抗生

Table 10 Criteria for evaluation of clinical symptoms

Symptoms	Criteria			
	+++	++	+	-
Body temperature	$\geq 39^{\circ}\text{C}$	$38 \sim < 39^{\circ}\text{C}$	$37 \sim < 38^{\circ}\text{C}$	$< 37^{\circ}\text{C}$
Cough		++	+	-
Volume of sputum		$\geq 20\text{ml}$	$5 \sim < 20\text{ml}$	$< 5\text{ml}$
Property of sputum	B	P	PM	M
Colour of sputum		Y	W	T
Difficulty of expectoration		++	+	-
Dyspnea		++	+	-
Chest pain			+	-
Rattling		++	+	-
Dehydration			+	-
Cyanosis			+	-
Leukocyte count		$\geq 12,000/\text{mm}^3$	$8,000 \sim < 12,000/\text{mm}^3$	$< 8,000/\text{mm}^3$
Erythrocyte sedimentation rate		$\geq 50\text{mm/hr}$	(Male) $10 \sim < 50\text{mm/hr}$ (Female) $15 \sim < 50\text{mm/hr}$	(Male) $< 10\text{mm/hr}$ (Female) $< 15\text{mm/hr}$
CRP		$\geq 6+$	$2+ \sim < 6+$	$< 2+$

Fig. 5 Stratified analysis (1)—Characteristics of patients, medication and initial symptoms—

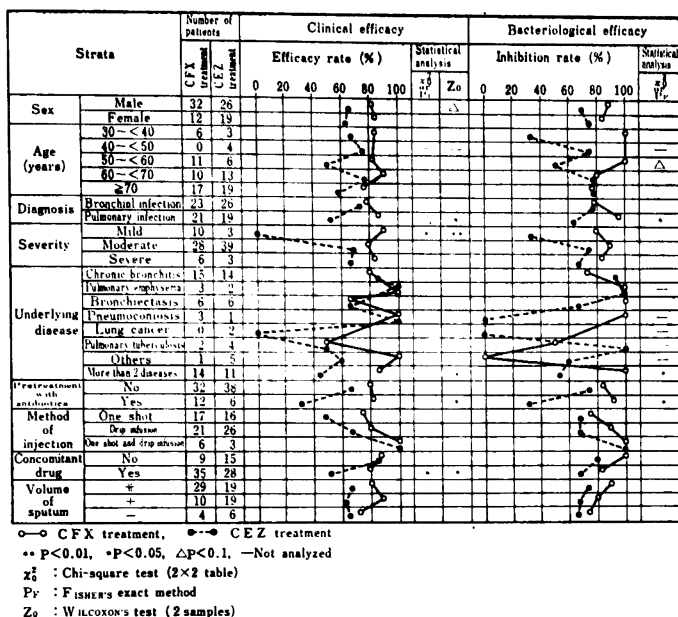
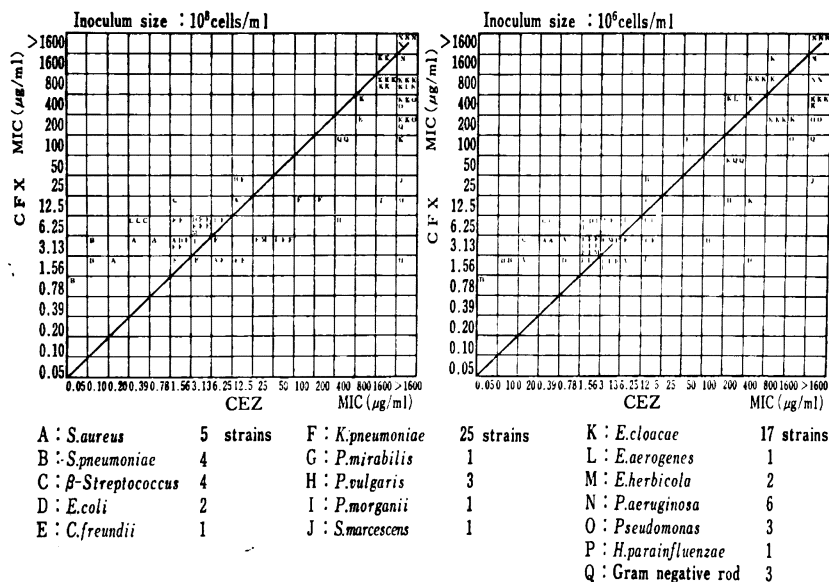


Fig. 6 Correlogram of MICs of CFX and CEZ against organisms isolated



物質、ならびに薬剤投与方法、併用薬剤、さらに薬剤投与開始前の臨床症状のうち両薬剤投与群間に偏りの認められた喀痰量(「3. 症例背景」の項参照)の各症例背景因子ごとに、幹事会判定による臨床効果と細菌学的効果を指標として層別解析を行った。両薬剤投与群の臨床効果有効以上の有効率と、細菌学的効果菌減少以上の抑制率

を、各因子各層別に比較した結果を Fig. 5 に示す。また、臨床効果および細菌学的効果の序列分布について、有効以上あるいは菌減少以上の区切りにおける χ^2 検定(2×2分割表)もしくは FISHER の直接計算法により群間比較した結果と、臨床効果の序列分布について、WILCOXON の 2 標本検定により群間比較した結果を Fig.

5に付記した。この結果、とくに疾患が肺感染症である場合、基礎疾患が2疾患以上である場合および前投与抗生物質ありの場合において、CFX投与群はCEZ投与群に比べ有意に優れた($P<0.05$)臨床効果、細菌学的効果をともに示すことが明らかとなった。なお、喀痰量に関しては、層に依りなく有意差は認められなかった。

分離菌に関する層別解析については、「9. 細菌学的検討」の項で述べる。

9. 細菌学的検討

薬剤投与開始前の分離菌のうち、MICを測定し得た80株に対するCFXとCEZのMIC相関をFig.6に示す。*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, β -*Streptococcus*などのGram陽性球菌に対するCFXの抗菌力はCEZより劣っているが、*K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia marcescens*などのGram陰性桿菌でCEZに耐性を示す株が、CFXに感受性を示すことが確認された。また、*Enterobacter*, *Pseudomonas*は両薬剤いずれにも高度の耐性を示していた。なお、CFX投与群にみられた菌交代1例は*Pseudomonas aeruginosa*によるもの、CEZ投与群にみられた菌交代2例はそれぞれ*E. cloacae*および*P. aeruginosa*によるものであった。

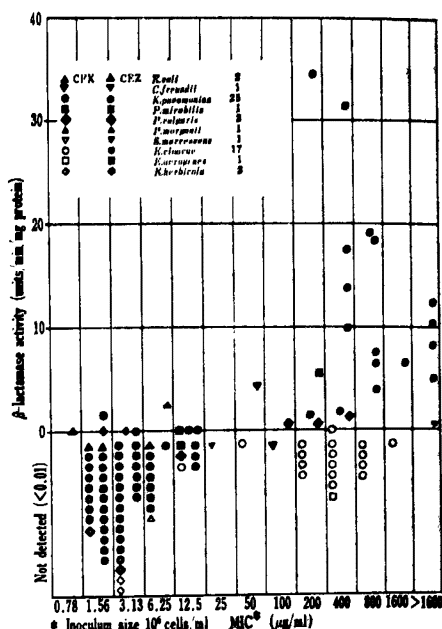
次に、上記分離菌中、Gram陰性桿菌で β -lactamase活性を測定し得た54株についての、CFX, CEZそれぞれに対する β -lactamase活性とMICとの相関をFig.7に示す。CEZに対しては、 β -lactamase活性とMICにある程度の相関性が認められたが、CFXに対しては、いずれの株も β -lactamase活性を示さず、 β -lactamaseとMICとの相関性は全く認められなかった。

幹事会判定による臨床効果および細菌学的効果について、分離菌別に両薬剤投与群間を比較解析した結果をTable 11に示す。臨床効果については、単独感染症例いずれの分離菌においても、CEZ投与群よりCFX投与群に著効例が多く、とくに*K. pneumoniae*においてはWILCOXONの2標本検定により有意差($P<0.05$)が、さらに、Gram陽性球菌およびGram陰性桿菌に大別した場合、いずれにおいてもWILCOXONの2標本検定により有意差(それぞれ $P<0.05$, $P<0.01$)が認められた。しかし、混合感染症例では有意差は認められなかった。一方、細菌学的効果については、単独感染症例いずれの分離菌においても、また、Gram陽性球菌、Gram陰性桿菌に大別しても、さらに混合感染症例においても、群間に有意差は認められなかった。

10. 副作用

投与薬剤との因果関係が疑われる、臨床検査値異常変動を含む副作用についてまとめた結果はTable 12に示

Fig.7 Correlation between MICs and β -lactamase activities of organisms isolated



す通りである。発現頻度は、CFX投与群で47例中9例(19%)、CEZ投与群で48例中7例(15%)とほぼ同程度であり、両薬剤投与群間に有意差は認められなかった。

発疹は両投与群に2例ずつみられており、CEZ投与群の1例を除いて、いずれの症例も薬剤投与を中止している。消化器障害はCFX投与群の悪心、嘔吐、食欲不振、CEZ投与群の悪心各1例ずつで、CFX投与群の症例は薬剤投与を中止している。

好酸球増多は、CFX投与群4例、CEZ投与群3例にみられたが、いずれも正常域から実数 $500/\text{mm}^3$ 以上の増加を示したものである。このうち、CFX投与群の2例は、薬剤投与期間中に一過性に増多した症例である。CEZ投与群の赤血球数、hemoglobin量、hematocrit値減少1例は、赤血球数が、薬剤投与開始前から $390 \times 10^4/\text{mm}^3$ とやや低値であったが、 $310 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少し、加えてhemoglobin量、hematocrit値もそれぞれ正常域から11 g/dl, 33%まで減少した症例である。GOT, GPT上昇はCFX投与群に2例みられたが、うち1例は、GOT, GPTがそれぞれ正常域から90 U, 110 Uまで上昇した症例であり、他の1例は、薬剤投与期間中に一過性にGOT, GPTがそれぞれ正常域から50 U, 60 Uと上昇した症例である。

以上の副作用はいずれも重篤なものではなく、薬剤投

Table 11 Stratified analysis (2)
—Organisms isolated—

Strata		Medi- cation	Clinical efficacy				Bacteriological efficacy						
			Excel- lent	Good	Fair	Poor	Statistical analysis	Elimi- nated	Suppres- sed	Un- changed	Replaced	Statistical analysis	
Single infection	Gram positive coccus	S. aureus	CFX	2	0	0	0	—	2	0	0	0	—
		CEZ	0	2	0	0		1	0	1	0		
	S. pneumoniae	CFX	1	1	0	0	—	1	1	0	0	—	
		CEZ	0	1	0	1		0	0	2	0		
	Others	CFX	2	2	0	0	P _F = 0.857(N.S.)	4	0	0	0	χ ² = 0.000(N.S.)	
		CEZ	0	2	1	0	Z ₀ = 1.380(N.S.)	2	1	0	0		
	Total	CFX	5	3	0	0	P _F = 0.400(N.S.)	7	1	0	0	P _F = 0.154(N.S.)	
		CEZ	0	5	1	1	Z ₀ = 2.565(P < 0.05)	3	1	3	0		
	K. pneumoniae	CFX	4	1	1	0	P _F = 0.242(N.S.)	5	1	0	0	P _F = 0.615(N.S.)	
		CEZ	0	3	3	2	Z ₀ = 2.340(P < 0.05)	3	3	2	0		
Gram negative rod	Proteus	CFX	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	
		CEZ	0	0	0	1		0	0	1	0		
	Enterobacter	CFX	2	3	0	1	P _F = 1.000(N.S.)	1	4	1	0	P _F = 1.000(N.S.)	
		CEZ	1	2	1	0	Z ₀ = 0.115(N.S.)	2	1	1	0		
	P. aeruginosa	CFX	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	
		CEZ	0	0	0	1		0	0	1	0		
	Haemophilus	CFX	1	1	0	0	—	1	0	1	0	—	
		CEZ	0	1	1	0		1	0	0	1		
	Others	CFX	1	2	1	0	P _F = 1.000(N.S.)	2	1	0	1	P _F = 1.000(N.S.)	
		CEZ	0	2	1	0	Z ₀ = 0.394(N.S.)	2	0	1	0		
Total	CFX	8	7	2	1	χ ² = 3.787(P < 0.1)	9	6	2	1	P _F = 0.313(N.S.)		
	CEZ	1	8	6	4	Z ₀ = 2.903(P < 0.01)	8	4	6	1			
Mixed infection		CFX	3	9	5	0	P _F = 0.932(N.S.)	7	7	3	0	P _F = 1.000(N.S.)	
		CEZ	5	6	3	0	Z ₀ = 0.967(N.S.)	7	5	1	1		

— Not analyzed
 χ^2 : Chi-square test (2x2 table; excellent and good/others or eliminated and suppressed/others)
 P_F : FISHER's exact method (excellent and good/others or eliminated and suppressed/others)
 Z_0 : WILCOXON's test (2 samples)

Table 12 Side effects

Side effects	Number of patients		Statistical analysis
	CFX treatment(%)	CEZ treatment(%)	
No	38	41	$\chi^2 = 0.103$ (N.S.)
Yes	9(19)	7(15)	
Eruption	2	2	
Gastrointestinal disturbance	1	1	
Eosinophilia	4	3	
Decrease of erythrocyte count, hemoglobin concentration and hematocrit value	0	1	
Elevation of GOT and GPT	2	0	

χ^2 : Chi-square test (2×2 table)

と終了後速やかに消失、あるいは正常域に復していた。

III. 考 察

今回、筆者らは、慢性呼吸器感染症に対する CFX の有効性と安全性などについて評価検討するため、現在本症に最も頻用されている CEZ を対照とした比較試験を実施した。その結果、「試験成績」の項で詳しく述べたように、臨床効果において、CFX 投与群が有意差をもって CEZ 投与群に勝っていることが確認された。また、副作用についても、とくに重篤なものは認められず、発現頻度も CEZ 投与群とほぼ同程度であることが明らかとなった。これにより、本症に対する CFX の高い有用性が証明された。以下、この結果について若干の考察を加えたい。

症例背景については、両薬剤投与群間にほとんど偏りがみられず、両群がほぼ等質の集団とみなし得ることから、本比較試験の妥当性が裏付けられた。ただ、背景因子のうち薬剤投与開始前の喀痰量において、両群間に有意差が認められたが、20 ml 以上の多量喀出症例はむしろ CFX 投与群に偏って分布し、しかも、喀痰量の多少にかかわらず、CFX 投与群が CEZ 投与群より臨床効果において高い有効率を示していることから、全体として、CFX 投与群が CEZ 投与群に比べ優れた臨床効果を示した今回の結果に、この偏りが関与しているとは考えられない。

これまでに CEZ を対照として行われた cephalosporin 系抗生物質注射剤の慢性呼吸器感染症に対する薬効比較試験の成績で、1日投与量 4g における CEZ 投与群の有効率が、今野ら¹³⁾は 48%、また、塩田ら¹⁴⁾は 63% であったことを報告している。評価基準など試験要綱が異なるため、単純に比較することはできないが、今回の試験で得られた CEZ 投与群の有効率が 64% であったこ

とから、今回の試験における対象症例と、これまでに行われた他剤の試験における対象症例との間には、背景的にさほど大きな差異はなかったものと考えられる。

投与量については、「試験方法」の項でも述べたように、これまでに得られている両薬剤の体内動態および臨床試験の成績を慎重に勘案し、対象疾患に対して十分な効果が期待できると判断された 1日投与量、1日投与回数を設定したわけであるが、とくに、静注後の血中半減期が比較的短い CFX の 1日投与回数を 3回としたことが、今回確認された CFX の優れた有効性に大きく影響しているものと推察され、上記の投与量設定が妥当なものであったことが裏付けられた。塩田ら¹⁴⁾も、中等症以上の肺炎を CFX により治療する場合、その体内における有効濃度持続性から考えて、1回 2g、1日 2回の投与では不十分であり、1日投与回数をさらに増す必要がありと述べている。また、山作ら¹⁷⁾も、CFX の静脈内持続注入時におけるヒト血中濃度推移の薬動学的検討から、血中濃度持続時間が短い CFX の場合、8時間間隔の 2g、2時間点滴静注を行うことにより、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ までの起炎菌に対する有効性が期待できることを報告している。

CFX 投与群は CEZ 投与群に比較して、とくに慢性気管支炎や気管支拡張症などで気管支肺炎を併発するような、いわゆる肺感染症において、有意に優れた臨床効果、細菌学的効果を示したが、喀痰の性状や喀痰の色調の改善度、およびこれらに伴うと考えられる胸痛の改善度においても、CFX 投与群が有意に優れている成績が得られたことを考え合わせると、抗菌活性だけでなく、病巣、喀痰への薬物移行性に関しても、CFX は優れた薬剤であることが推測される。

基礎疾患が 2 疾患以上からなる症例において、CFX

投与群はCEZ投与群に比較して有意に優れた臨床効果、細菌学的効果を示した。このことは、慢性呼吸器感染症の中でも、とくに複雑で難治性の疾患に対して、CFXが著明な効果を発揮することを意味するものと考えられ、注目される。

冒頭でも述べたように、今回の比較試験の対象疾患には、 β -lactamase産生 Gram 陰性桿菌による感染頻度が高いため、強い β -lactamase 抵抗性を有する CFX の特徴が有効性に反映されると期待される慢性呼吸器感染症を選んだ。結果は、予想した通り、高い頻度で Gram 陰性桿菌が分離され、しかも、その分離症例において、CFX 投与群は CEZ 投与群に比較して有意に優れた臨床効果を示した。なかでも、*K. pneumoniae* の分離症例が最も多く、それに対する CFX 投与群の臨床効果は、有意差をもって CEZ 投与群に勝っていた。しかしながら、今回分離された *K. pneumoniae* をはじめとする Gram 陰性桿菌のうち、治療対象になり得ると考えられる MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株については、CFX と CEZ の MIC 分布にさほどの差は認められず、CEZ に対して高い β -lactamase 活性を示す株もとくにみられなかった。また、明らかに CFX に感受性を示す CEZ 耐性の Gram 陰性桿菌もいくつかはみられたが、多いとはいえなかった。いずれにせよ、今回の試験成績からは、*in vitro* の抗菌活性が臨床効果に明確に反映している裏付けを得るには至らなかった。さらに、分離された Gram 陽性球菌の MIC 分布において、CFX が CEZ よりも高値に偏っているにもかかわらず、その分離症例の臨床効果は、CFX 投与群が CEZ 投与群に比べ有意に優れていたこと、また、分離菌別細菌学的効果における両薬剤投与群間の差が、臨床効果ほど明確でなかったことなどから考えると、慢性呼吸器感染症に対する薬剤の臨床効果には、抗菌活性以外の要因がかなり複雑に係わりあっていることが推察される。

今回分離された *E. cloacae* に対する CFX の MIC 分布は、CEZ に比べれば若干低値に偏ってはいたものの、大部分の株が 200 $\mu\text{g/ml}$ (接種菌液濃度 10⁸ cells/ml) 以上に分布しており、また、全ての株が CEZ に対して β -lactamase 活性を示したのに対し、CFX に対してはほとんどの株が活性を示さなかった。 β -lactam 系抗生物質耐性に関与する要因としては、 β -lactamase による薬剤の不活化以外に、薬剤の透過性障害、作用部位への薬剤親和性欠如などが考えられている¹⁸⁻²⁰⁾が、今回得られた上記の成績から、*E. cloacae* の CFX に対する耐性機作は、 β -lactamase による加水分解が主要因ではないことが示唆される。事実、UNE ら²¹⁾も、CFX 耐性菌の耐性機作には、透過性障害などの要因も関与している

ことが予想されることを報告している。

なお、CFX、CEZ 両薬剤にほとんど感受性を示さない *Enterobacter* の分離症例計 10 例のうち、8 例に有効以上の臨床効果が認められているが、細菌学的効果では菌消失例が 3 例のみであり、臨床効果との相関はみられていない。したがって、これら症例は、いずれも喀痰の細菌検索で *Enterobacter* が高頻度に分離されたものではあるものの、本菌が炎症部位に直接係わり合っていたかどうかは疑問である。

前投与抗生物質ありの症例において、CFX 投与群は、CEZ 投与群に比較して有意に優れた臨床効果、細菌学的効果を示した。このことは、前投与中止理由のほとんどが臨床無効であったことによるものであること、また、CFX 投与群に使用された前投与抗生物質の大半が β -lactam 系抗生物質であったことなどから考え、他剤、とくに従来の β -lactam 系抗生物質では治療し難い慢性呼吸器感染症に対する CFX の高い有効性を示唆するものとして、興味もたれる。

今回の試験においては、とくに喀痰の細菌学的検査をかなり厳密に実施したことにより、これまでの筆者らの経験では 60% 程度であった起炎菌の推定率を、90% 以上にまで高めることができた。具体的には、喀痰の菌検索を頻回に行ったこと、また、喀痰中の菌検索において、通常分離培養法に加え、直接塗抹染色法を重視したことによる成果と考えられる。事実、分離培養法では、薬剤投与初期の喀痰量の多い時期には、常在菌の存在比率が高く、起炎菌の推定が困難であり、むしろ、症状が改善して、喀痰量がある程度減少した時期の方が、常在菌の存在比率が低下し、起炎菌の推定が比較的容易となる傾向が認められた。松本ら²²⁾は、呼吸器感染症の起炎菌推定に、喀痰内細菌叢定量培養法の有用性を強調しているが、かなり煩雑な手技を必要とするため、これをルーチン検査に組み込むことは容易ではない。この意味で、今回の細菌学的検査結果は、喀痰の菌検索を頻回に行なうことの重要性を裏付けたものといえようし、また、喀痰直接塗抹染色法の意義を改めて認識させたものであるということができよう。

臨床検査値異常変動を含む副作用の発現頻度については、両薬剤投与群間に有意差は認められなかった。1日投与量が、CEZ 投与群の 4g に対して CFX 投与群が 6g と多いことを勘案すれば、CFX は CEZ をはじめとする従来の他の cephalosporin 系抗生物質注射剤^{15,23,24)}と同様、安全性の高い薬剤であるということがいえる。

(本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した)

文 献

- 1) KARADY, S.; S. H. PINES, L. M. WEINSTOCK, F. E. ROBERTS, G. S. BRENNER, A. M. HOINOWSKI, T. Y. CHENG & M. SLETZINGER: Semisynthetic cephalosporins via a novel acyl exchange reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 94: 1410~1411, 1972
- 2) (故) 中沢昭三, 戸辺建介, 平井芳美, 山岡 暢, 大崎節子, 高井かつみ, 西野武志: 新セファマイシン抗生物質 Cefoxitin に関する細菌学的研究。 *Chemotherapy* 26: S 41~S 63, 1978
- 3) 澤井哲夫, 高橋郁子, 山岸三郎: Cefoxitin の各種 β -ラクタマーゼに対する安定性と β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 26: S 83~S 87, 1978
- 4) 采 孟, 中條正行, 長田恭明, 小河秀正: 新セファマイシン系抗生物質 Cefoxitin の細菌学的評価。 *Chemotherapy* 26: S 12~S 25, 1978
- 5) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 桑原章吾: セファマイシン系広域抗菌薬 Cefoxitin とセファロsporin系抗菌薬の基礎的評価。 *Chemotherapy* 26: S 26~S 40, 1978
- 6) 佐藤謙一, 光岡知足: Cefoxitin の偏性嫌気性菌に対する試験管内抗菌活性について。 *Chemotherapy* 26: S 64~S 70, 1978
- 7) 三和敏夫, 望月 泉, 江崎孝行, 甲畑俊郎, 今村博務, 小林とよ子, 渡辺邦友, 二宮敏字, 上野一恵, 鈴木祥一郎: Cefoxitin の嫌気性菌に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 26: S 71~S 77, 1978
- 8) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 谷 莊吉, 原中勝征, 渡部勉男, 岩田湧一郎: Cefoxitin に関する研究。 *Chemotherapy* 26: S 287~S 300, 1978
- 9) 新薬シンポジウムⅣ「Cefoxitin」。第 25 回日本化学療法学会総会 (岐阜), 1977
- 10) 石神義次, 他 (24 施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験。 *西日泌尿* 40: 600~639, 1978
- 11) 塩田憲三, 他 (37 施設および関連施設): 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 27: 1~58, 1979
- 12) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 13) PERRET, C. J.: Iodometric assay of penicillinase. *Nature* 174: 1012~1013, 1954
- 14) LOWRY, O. H.; N. J. ROSENBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL: Protein measurement with the FOLIN phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265~275, 1951
- 15) 今野 淳, 他 (47 施設): 呼吸器感染症を対象とする Cefamandole の臨床効果 Cefazolin を対象とする二重盲検比較試験。 *Jap. J. Antibiotics* 33: 375~409, 1980
- 16) 塩田憲三, 他 (38 施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する Cefmetazole (CS-1170) と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 27: 581~651, 1979
- 17) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefazolin, Cefmetazole, Cefoxitin の静脈内持続注入時の薬動力学的研究。第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会 (盛岡), 1980
- 18) ONISHI, H. R.; D. R. DAOUST, S. B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: Resistance to beta-lactamase inactivation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 38~48, 1974
- 19) MEDEIROS, A. A.; R. L. KENT & T. F. O'BRIEN: Characterization and prevalence of the different mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 791~801, 1974
- 20) RODRIGUEZ, W. J. & A. K. SAZ: Differential binding of penicillin by membrane fractions from penicillin-susceptible and -resistant gonococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 589~597, 1978
- 21) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: A new semisynthetic cephamycin. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 27: 89~93, 1977
- 22) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌定量培養法— $\geq 10^1/\text{ml}$ の意義—。 *日胸疾会誌* 16: 77~89, 1978
- 23) 松本慶蔵, 他 (20 施設): 細菌性肺炎を対象とする Cephacetrile の臨床評価 Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験。 *Jap. J. Antibiotics* 29: 1070~1092, 1976
- 24) 松本慶蔵, 他 (39 施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価—Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験—。 *Chemotherapy* 27: S 399~S 421, 1979

CLINICAL EVALUATION OF CEFOXITIN IN CHRONIC
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS:
A COMPARATIVE STUDY WITH CEFAZOLIN

AKIRA SAITO*,**

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

FUMIO NAGAHAMA**, SHINYA YASUDA and TETSUSHI KOROKU
Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital

MITSUO ASAKAWA**, ASAKO YAMAMOTO and YASUHIRO TAKAHASHI
The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical
College

SOKICHI ONODERA, EIICHI SAKAI**, NOBUHIRO SASAKI
and TETSUO SHIMIZU

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa
Medical College

YOMEI HIRAGA**, KOKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of
Japanese National Railways

TSUGIO TERAJ

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

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of
Japanese National Railways

TOSHIHIRO YOSHITANI and YASUMASA YOKOTA

Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Health
Insurance Central Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Hokkaido Health Insurance
Hokushin Hospital

SATOSHI YAGUCHI and MITSU HARU OGI

Department of Internal Medicine, Nishi-Sapporo National Hospital

AKIHIKO KUZE, SABURO KUREMATSU and SHUNJI SATO

Department of Internal Medicine, Sapporo-Minami-Byoin
National Sanatorium

YOSHIO KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo
Teishin Hospital

YASUSHI KANAYA

Department of Internal Medicine, Kanaya Hospital

YASUNORI SATO and MAKOTO KAWAHARADA

Department of Internal Medicine, Jikeikai Hospital

KANEYUKI YAMANAKA

Department of Internal Medicine, Nango General Hospital

KOKI HOSHIKAWA and YASUKO HANEDA

Department of Internal Medicine, Sapporo Daiichi Hospital

TOSHIO IMAGAWA and JUNICHI YAMADA

Department of Internal Medicine, Sapporo Kosei Hospital

YUTAKA KATO and SHIGEYOSHI TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Hokkaido Saiseikai Otaru
Hokusei Hospital

ICHIRO OZAKI, HIROSHI HONMA and MASARU ISAGO

Department of Internal Medicine, Ebetsu Municipal
General Hospital

KO YASUI

Department of Internal Medicine, Naganuma Town Hospital

YUICHI SASAKI and REN ITO

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

YOKO MORIYAMA, RENSUKE KURODA, NAOKICHI WATANABE,
MAMORU TAKEUCHI, YOSHIO TOYOKAWA and KOICHI ITABASHI

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal
General Hospital

AIRI KOJIMA

Department of Internal Medicine, Kurisawa Town Hospital

HISAO SAITO

Department of Internal Medicine, Saito Hospital

FUMIE KONDO and NOBUAKI YAZAWA

Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal
General Hospital

NAOKI UEDA^{††} and SHINICHI OSHIMA[†]

Department of Surgery^{††} and Internal Medicine[†], Dohoku
National Hospital

KAZUTOSHI HARADA

Department of Internal Medicine, Municipal Asahikawa Hospital

RYOJI OHASHI and JUTARO SHIMOMURA

Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal
General Hospital

KOICHI NASUHARA

Department of Internal Medicine, Sunagawa City Hospital

TAKANORI SAKURABA and KATSUHIKO MATSUI

Department of Internal Medicine, Takikawa City Hospital

AKIRA UJIE

Department of Internal Medicine, Tomakomai City
General Hospital

TAKAICHI ARITA***

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital,
Hokkaido University, School of Medicine

HIDEO YAMAMURA***

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

Present Address: The Japan Tobacco & Salt Public
Corporation, Tokyo Hospital

* Writer, ** Committee member, *** Controller

Efficacy and safety of cefoxitin in the treatment of chronic respiratory tract infections were compared with the respective findings of cefazolin by a well controlled comparative study. Cefoxitin (t. i. d.) and cefazolin (b. i. d.) were given at a dose of 2 g intravenously (either by one shot or drip infusion) for 14 days.

1. Patients subject to analysis: Of the 95 patients (cefoxitin group 47, cefazolin group 48) recruited in this trial, 89 patients (cefoxitin group 44, cefazolin group 45) were adopted by the committee members as eligible for evaluation of clinical and bacteriological efficacy as well as utility. Side effects of these drugs were evaluated in all of the above 95 patients. It was ascertained statistically that the backgrounds of patients in the cefoxitin group and the cefazolin group were almost homogeneous.

2. Clinical efficacy: The number of patients observed with excellent efficacy in the cefoxitin group was larger than that in the cefazolin group, and the cefoxitin group was significantly superior to the cefazolin group in the overall efficacy ($P < 0.05$); of the 44 patients treated with cefoxitin, 'excellent' in 16, 'good' in 20, 'fair' in 7 and 'poor' in 1 (efficacy rate 82%), and of the 45 patients treated with cefazolin, 'excellent' in 9, 'good' in 20, 'fair' in 11 and 'poor' in 5 (efficacy rate 64%). Especially, the cefoxitin group was superior to the cefazolin group in the efficacy for the patients with pulmonary infections, those with more than 2 underlying diseases, those with infections due to Gram negative rods, and others.

3. Degree of symptomatic improvement: The cefoxitin group was significantly superior to the cefazolin group in the degree of improvement in the property of sputum (on the 7th day of the treatment), the colour of sputum (on the 3rd day of the treatment), and the chest pain (on the 7th day of the treatment) ($P < 0.05$).

4. Bacteriological efficacy: The inhibition rate in the cefoxitin group was higher than that in the cefazolin group, but no significant difference was found between the cefoxitin group and the cefazolin group in their efficacy; of the 44 patients treated with cefoxitin, 'eliminated' in 24, 'suppressed' in 14, 'unchanged' in 5 and 'replaced' in 1 (inhibition rate 86%), and of the 45 patients treated with cefazolin, 'eliminated' in 21, 'suppressed' in 11, 'unchanged' in 11 and 'replaced' in 2 (inhibition rate 71%).

5. Side effects: Side effects including abnormal laboratory findings due to the medication were observed in 9 patients (19%) of the 47 treated with cefoxitin and in 7 patients (15%) of the 48 treated with cefazolin, and there was no significant difference between the cefoxitin group and the cefazolin group in these incidences.

6. **Utility :** The utility rate in the cefoxitin group was higher than that in the cefazolin group, but no significant difference was found between the cefoxitin group and the cefazolin group in their utility ; of the 44 patients treated with cefoxitin, 'markedly useful' in 15, 'moderately useful' in 18, 'slightly useful' in 9 and 'useless' in 2 (utility rate 75%), and of the 45 patients treated with cefazolin, 'markedly useful' in 10, 'moderately useful' in 19, 'slightly useful' in 11, 'useless' in 3 and 'markedly harmful' in 2 (utility rate 64%).

The results stated in the above suggest that cefoxitin is a useful antibiotic for the treatment of chronic respiratory tract infections.