

急性皮膚感染症における Cefaclor vs Cephalixin の臨床比較検討

荒田 次郎*・山本 康生**・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任：野原 望教授)

藤田 慎一・益田 勤・平松 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

浅 越 博 雅

岡山市民病院皮膚科

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・中川昌次郎・植木 宏明

川崎医科大学皮膚科学教室

(主任：植木宏明教授)

萩 山 正 治*・西 本 正 賢

呉共済病院皮膚科

武 誠

国立福山病院皮膚科

多 田 広 嗣**

国立岡山病院皮膚科

洲 脇 正 雄***

広島市民病院皮膚科

コントローラー

仮 谷 太 一

川崎医科大学統計学教室

(主任：仮谷太一教授)

* 現 高知医科大学皮膚科学教室 (主任：荒田次郎教授)

** 現 国立岡山病院皮膚科

*** 現 岡山大学医学部皮膚科学教室

1) Cefaclor (以下, CCL) 1日 750 mg 3分服と Cephalexin (以下, CEX) 1日 1 g 4分服の臨床効果を二重盲検試験により比較検討した。対象疾患は、癰、癰、癰腫症、毛包炎(ニキビを除く)、蜂窩織炎、リンパ管炎に限った。

2) 経過観察は、原則として3日、5日、7日に行ない、主治医による効果判定、有用性判定と疼痛、発赤、浮腫範囲を点数化し、その推移による薬効評価判定基準判定とを行なった。

3) 臨床的検討の対象となった症例は 148 例 (CCL 75 例, CEX 73 例), 除外例は CCL 4 例, CEX 5 例, 脱落例 CCL 6 例, CEX 5 例であった。臨床効果判定対象となったものは CCL 65 例, CEX 63 例, 副作用検討の対象となったもの CCL 70 例, CEX 69 例であった。

4) 主治医による総合判定: CCL 著明改善 35/65 (53.8%), 著明改善〜改善 54/65 (83.1%), CEX 著明改善 31/63 (49.2%), 著明改善〜改善 52/63 (82.5%) で両薬剤間に有意差がなかった。

5) 有用性の比較も有意差がなかった。

6) 薬効評価判定基準による総合判定: CCL 著効 38/65 (58.5%), 著効〜有効 55/65 (84.6%), CEX 著効 34/63 (54.0%), 著効〜有効 54/63 (85.7%) で、両薬剤間に有意差がなかった。

7) 自覚的副作用の比較: CCL 8/70 (11.4%), CEX 3/69 (4.3%) の出現率で、その内容はほとんど消化器症状であった。

8) 全体として、CCL 250 mg 1日 3回内服と CEX 250 mg 1日 4回内服は、急性皮膚感染症に対し、同等の効果、有用性をもつと判定された。

Cefaclor (以下 CCL) は、Cephalexin (以下 CEX) と極めて類似した構造を有するが、化学構造上の3位のメチル基に代って直接クロール原子が結合している点が異なっている。抗菌力の改善や殺菌作用の増大などが認められている¹⁾。

今回、CCL 1日 750 mg 3分服と CEX 1日 1,000 mg 4分服とを二重盲検法により臨床比較試験を行なったので、その結果を以下に報告する。

方 法

試験期間: 昭和 53 年 7 月 24 日〜昭和 54 年 3 月 6 日。

使用薬剤および投与方法: CCL, CEX とともに外観上識別不能のカプセルで、1カプセル中に 250 mg (力価) 含有とした。CCL は 250 mg 含有カプセルと placebo カプセルを組み合わせて、朝食後 250 mg, 昼食後 250 mg, 夕食後 placebo, 就寝時 250 mg 内服とし、実薬としては1日 750 mg を3分服とした。CEX は、朝食後、昼食後、夕食後、就寝時に各 250 mg カプセルを1コずつ内服とし、1日 1 g を4分服とした。両薬剤とも、朝、昼、夕、夜と直接印刷したプレートの、各々相当する場所に上記スケジュールどおりのカプセルをはめこみ1日分のセットをつくり、そのプレート 10 枚、すなわち 40 カプセルを1症例分として1箱におさめ厳封した。

薬剤の割付けは、6症例分を1組とし、各組とも CCL 群と CEX 群が各々3症例ずつになるようにコントローラーにより無作為に行なわれた。投薬はコード番号順に行なった。

最初の薬剤内服は初診日の昼食後とした。内服期間は

原則として最高7日間とし、1回処方では2〜3日分とした。

なお、割付け時にコントローラーが無作為に抜きとった両薬剤について、試験開始前ならびに終了後に力価検定、製剤試験をそれぞれ国立衛生研究所、星薬科大学薬剤学教室において実施し、どちらも基準に合致していることが確認された。

対象疾患: 癰、癰、癰腫症、毛包炎(ニキビを除く)、蜂窩織炎、リンパ管炎に限った。

対象症例: 年令 13 才以上または体重 25 kg 以上の患者を対象とし、妊婦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患者、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、前投薬などのため本試験の対象として不適な症例は対象から除外した。

他の化学療法剤、抗炎症剤は併用しないこととし、また外科的処理は行なわないことを原則とした。

重症度の判定: 重症度は、重症、中等症、軽症の3段階評価とし、主治医の主観により初診時に判定した。

症状観察および検査:

自覚症状として、疼痛を、他覚症状としては、発赤、浮腫範囲、膿瘍形成、膿汁排泄、膿汁性状を観察することとした。原則として、投与開始後 3, 5, 7 日目を経過観察日とした。

評価基準は、疼痛、発赤、浮腫範囲について、その症状のある時は初診日を(3)とし、以後は初診日と比較して不変(3)、やや改善(2)、改善(1)、消失(0)として経過を記録した。症状がないときは初診日も

(0)とした。初診に症状があり(3)で、その後さらに悪化した場合は(3)に二重丸をつけることとした。

膿瘍形成、膿汁排泄、膿汁性状は後述の薬効評価判定基準による判定評価の点数には入れず、参考症状として以下のように記録した。膿瘍形成：高度(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)。膿汁排泄：非常に多い(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)。膿汁性状：膿性(3)、血性(2)、漿液性(1)、なし(0)。初診が(3)でさらに悪化したら(3)に二重丸をつけることとした。

細菌検査は可能なかぎり投薬開始前に行なうこととした。

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脱落例であっても副作用の検討対象とした。

判定：

1) 主治医判定

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、主観的に著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪の5段階で判定した。

2) 主治医による総合判定

略治日などを考慮に入れ、薬剤投与終了時に、主治医が主観的に総合判定した。

3) 有用性の判定

薬剤投与終了時、主治医の主観的判断で、有効性、副作用などを考慮に入れて、この薬剤の有用性を0から100のスケール上にスポット(0-20 非常に不満、20-40 不満、40-60 まずまず、60-80 満足、80-100 非常に満足)した。

4) 薬効評価判定基準による判定

観察日、すなわち投与開始後3日目、5日目、7日目毎に下記の薬効評価基準に準拠して、班員全員からなる検討会でキーコード開封前に行なった。

薬効評価判定基準は、疼痛、発赤、浮腫範囲について、各々の初診の点数3からの推移(点数の差)の合計により表のように判定した。評価は3, 5, 7の各判定日

毎に行なった。増悪の場合は-1を加えた。

判 定	初 診 日 3 症状の時	初 診 日 2 症状の時	初 診 日 1 症状の時
著 効	9~8	6	3
有 効	7~5	5~4	2
やや有効	4~2	3~2	1
無 効	1~0	1~0	0

5) 薬効評価判定基準による総合判定

各症例の最終判定日の成績をもってこれにあてた。

6) 判定日がずれている場合

上記いずれの場合も判定日がずれている時は、3日から前は3日に、4日は5日に、6日は7日目の判定として組入れた。

副作用：自覚的副作用をチェックした。

可能な症例においては、薬剤投与前、後に RBC, Hb, Ht, WBC, GOT, GPT, Al-pase, BUN をチェックした。

解析方法：(解析担当：川崎医大 飯谷太一教授)

解析方法としては WILCOXON の順位和検定法(Z)、 χ^2 検定法(χ^2)および FISHER の直接確率計算法(P)をもちい、有意水準は両側 5% とした。

1) 特性分布

症例数(効果判定数、脱落数、除外数)、副作用分析の対象となる症例数、また、効果判定対象となった症例につき、性別、年齢、体重、入院、外来別、発病時期、疾患、重症度、疾患の成熟度、合併症、切開・穿刺の有無、併用薬剤の有無、投与日数、症状、分離菌について、CCL, CEX 両群間の偏りを検討した。

2) 有効性の比較

a) 主治医判定による評価(判定日別)、総合評価の比較

b) 薬効評価判定基準による評価(判定日別)、総合評価の比較

c) 重症度別にみた有効性(総合評価)の比較

d) 男女別にみた有効性(総合評価)の比較

e) 黄色ブドウ菌が分離・同定された症例の有効性(総合評価)の比較

f) 癰、癰腫症、癰症例の有効性(総合評価)の比較

3) 有用性の分布の比較

4) 副作用の頻度の比較

MIC の測定：本臨床研究の対象となった症例から分離された黄色ブドウ菌、表皮ブドウ菌に対する CCL および CEX の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾により測定した。

結 果

1. 特性分布の均一性の確認

Table 1 Distribution of characteristics (1)

Characteristics		C C L	C E X	Statistical test
Total number of evaluable cases		65	63	$\chi^2=0.206$ df=2 (p=0.902)
Number of excluded cases		4	5	
Number of drop out cases		6	5	
Sex	M	37	25	$\chi^2=0.3807$ df=1 (p=0.051)
	F	28	38	
Age		14~75 36.7±17.0	13~71 38.4±16.7	
Diagnosis	1. Furuncle	38	39	$\chi^2=7.069$ df=4 (p=0.132)
	2. Furunculosis	7	13	
	3. Carbuncle	0	1	
	4. Folliculitis	18	10	
	5. Cellulitis	2	0	
Total		65	63	

 $\chi^2: \chi^2$ test

Table 2 Distribution of characteristics (2)

Characteristics		C C L	C E X	Statistical test
Associated diseases	Absent	50	39	$\chi^2=3.406$ df=1 (p=0.065)
	Present	15	24	
	Associated skin diseases	12	19	$\chi^2=0.004$ df=1 (p=0.950)
	Others	3	5	
Incision	Done	7	8	$\chi^2=0.115$ df=1 (p=0.734)
	Not done	58	55	
Severity	Severe	13	13	$\chi^2=0.019$ df=2 (p=0.991)
	Moderate	41	39	
	Mild	11	11	
Day after onset	≤ 2 days	9	9	$\chi^2=1.278$ df=2 (p=0.528)
	3 ~ 5 days	36	29	
	≥ 6 days	20	25	
Inpatient		4	0	$\chi^2=4.002$ df=1 (p=0.046)
Outpatient		61	63	

 $\chi^2: \chi^2$ test

Table 3 Excluded and drop out cases

Criteria	C C L	C E X
Used in disease not indicated	4	5
No follow up	4	4
Combined use of analgesic	0	1
Discontinuation due to side effects	1	0
Major protocol deviation in taking drug	1	0

臨床的検討の対象となった症例は148例であった。患者特性については、その項目別に頻度分布およびその均一性の検定結果を一括して Table 1~5 に掲げた。

両群間で、男女の割合 ($\chi^2=3.807$, $P=0.051$), および合併症の有無 ($\chi^2=3.406$, $P=0.065$) に若干の差が認められたほかには、特性分布に大きな偏りはなかった。

Table 4 Duration of administration

Days	≤3	4	5	6	7	Total
CCL	7	3	16	7	32	65
CEX	9	8	9	4	33	63

$$\chi^2 \text{ test : df}=4 \quad \chi^2=5.286 \quad p=0.259$$

た。男女差は結果として、とくに重要な影響をおよぼさないと考え、また、合併症の両薬剤群間の偏りは軽度であり、Table 2 に掲げたように合併症として記録されたものの多くは感染病巣より他の部位に併存する皮膚疾患であり、皮膚以外の合併症は CCL 群 3/65, CEX 群 5/63 であって有意差でなく、また合併症の内容に重大なものがなく、全体としての合併症の軽度の偏りは、両薬剤群の効果判定に影響をおよぼさないと考えられて、以下の検定を進めた。

2. 主治医判定

a) 判定日 (3, 5, 7 日) 別効果 (Table 6)

Table に掲げるように、各判定日において、著明改

Table 5 Age distribution

Years	~ 19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Total
CCL	8	21	13	8	4	6	5	65
CEX	5	19	16	5	8	9	1	63

$$\chi^2 \text{ test : df}=6 \quad \chi^2=6.365 \quad p=0.384$$

Table 6 Evaluation by attending doctors

(classified by evaluation days)								
Evaluation days		No. of patients	Marked improv.	Moderate improv.	Slight improv.	No. improv.	Marked improv.	Marked ~ Moderate improv.
3 days	CCL	52	13	28	7	4	13/52 25.0%	41/52 78.8%
	CEX	56	19	19	12	6	19/56 33.9%	38/56 67.9%
5 days	CCL	53	27	18	8	0	27/53 50.9%	45/53 84.9%
	CEX	55	29	18	3	5	29/55 52.7%	47/55 85.5%
7 days	CCL	65	42	14	8	1	42/65 64.6%	56/65 86.2%
	CEX	63	40	16	2	5	40/63 63.5%	56/63 88.9%
			3 days $z=-0.095$ ($p=0.462$) 5 days $z=0.041$ ($p=0.484$) 7 days $z=-0.106$ ($p=0.458$)				Marked improv. : Others $p=0.211$ $p=0.503$ $p=0.521$	Marked ~ Moderate improv. : Others $p=0.142$ $p=0.575$ $p=0.421$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 7 Evaluation by attending doctors

Drug	No. of patients	Marked improv.	Moderate improv.	Slight improv.	No. improv.	Marked improv.	Marked ~ Moderate improv.
CCL	65	35	19	8	3	35/65 53.8%	54/65 83.1%
CEX	63	31	21	6	5	31/63 49.2%	52/63 82.5%
$z = -0.497$ $(p = 0.310)$						Marked improv. : Others $p = 0.364$ Marked ~ Moderate improv. : Others $p = 0.561$	

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 8 Standardized evaluation

(classified by evaluation days)

Evaluation days		No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent ~ Good
3 days	CCL	52	7	26	13	6	7/52 13.5%	33/52 63.5%
	CEX	56	6	24	18	8	6/56 10.7%	30/56 53.6%
5 days	CCL	53	23	18	9	3	23/53 43.4%	41/53 77.4%
	CEX	55	18	25	7	5	18/55 32.7%	43/55 78.2%
7 days	CCL	65	38	17	6	4	38/65 58.5%	55/65 84.6%
	CEX	63	34	20	4	5	34/63 54.0%	54/63 85.7%
3 days $z = -0.974$ ($p = 0.165$) 5 days $z = -0.823$ ($p = 0.205$) 7 days $z = -0.403$ ($p = 0.343$)							Excellent : Others $p = 0.443$ $p = 0.173$ $p = 0.369$	Excellent ~ Good : Others $p = 0.199$ $p = 0.551$ $p = 0.530$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 9 Standardized evaluation

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent ~ Good
CCL	65	38	17	6	4	38/65 58.5%	55/65 84.6%
CEX	63	34	20	4	5	34/63 54.0%	54/63 85.7%
$z = -0.403$ ($p = 0.343$)						Excellent : Others $p = 0.369$ Excellent ~ Good : Others $p = 0.530$	

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 10 Evaluation by attending doctors

(classified by severity)								
Severity		No. of patients	Marked improv.	Moderate improv.	Slight improv.	No. improv.	Marked improv.	Marked~Moderate improv.
Severe	CCL	13	6	5	1	1	6/13 46.2%	11/13 84.6%
	CEX	13	6	6	0	1	6/13 46.2%	12/13 92.3%
Moderate	CCL	41	25	10	4	2	25/41 61.0%	35/41 85.4%
	CEX	39	21	10	6	2	21/39 53.8%	31/39 79.5%
Mild	CCL	11	4	4	3	0	4/11 36.4%	8/11 72.9%
	CEX	11	4	5	0	2	4/11 36.4%	9/11 81.8%
Severe $z = 0.169$ ($p=0.433$) Moderate $z = -0.703$ ($p=0.241$) Mild $z = 0.035$ ($p=0.486$)							Marked improv. : Others $p=0.652$ $p=0.338$ $p=0.670$	Marked~Moderate improv. : Others $p=0.500$ $p=0.346$ $p=0.500$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 11 Standardized evaluation (classified by severity)

Severity		No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent~Good
Moderate	CCL	13	7	4	2	0	7/13 53.8%	11/13 84.6%
	CEX	13	7	5	0	1	7/13 53.8%	12/13 92.3%
Moderate	CCL	41	26	9	3	3	26/41 63.4%	35/41 85.4%
	CEX	39	21	12	4	2	21/39 53.8%	33/39 84.6%
Mild	CCL	11	5	4	1	1	5/11 45.5%	9/11 81.8%
	CEX	11	6	3	0	2	6/11 54.5%	9/11 81.8%
Severe $z = 0.114$ ($p=0.454$) Moderate $z = -0.704$ ($p=0.241$) Mild $z = 0.250$ ($p=0.401$)							Excellent : Others $p=0.652$ $p=0.261$ $p=0.500$	Excellent~Good : Others $p=0.500$ $p=0.586$ $p=0.707$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

善率，著明改善～中等度改善率ともに，CCL 投与群と CEX 投与群に有意差は認められなかった。

b) 総合効果判定 (Table 7)

CCL 投与群で著明改善 35/65 (53.8%)，著明改善～

中等度改善 54/65 (83.1%) であり，CEX 投与群で著明改善 31/63 (49.2%)，著明改善～中等度改善 52/63 (82.5%) で，両薬剤間に有意差は認められなかった。

3. 薬効評価判定基準による評価

Table 12 Standardized evaluation for moderate cases (classified by evaluation days)

Evaluation days		No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent~Good
3 days	CCL	32	5	18	4	5	5/32 15.6%	23/32 71.9%
	CEX	37	2	15	13	7	2/37 5.4%	17/37 45.9%
5 days	CCL	33	18	8	5	2	18/33 54.5%	26/33 78.8%
	CEX	32	10	13	7	2	10/32 31.3%	23/32 71.9%
7 days	CCL	41	26	9	3	3	26/41 63.4%	35/41 85.4%
	CEX	39	21	12	4	2	21/39 53.8%	33/39 84.6%
			3 days $z=-1.994$ ($p=0.023$) 5 days $z=-1.560$ ($p=0.059$) 7 days $z=-0.704$ ($p=0.241$)				Excellent : Others $p=0.159$ $p=0.050$ $p=0.261$	Excellent~Good : Others $p=0.026$ $p=0.360$ $p=0.586$

z : WILCOXON test
(one sided probability) (1)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 13 Evaluation by attending doctors (classified by sex)

Sex	Drug	No. of patients	Marked improv.	Moderate improv.	Slight improv.	No. improv.	Marked improv.	Marked~Moderate improv.
Male	CCL	37	20	9	6	2	20/37 54.1%	29/37 78.4%
	CEX	25	15	5	4	1	15/25 60.0%	20/25 80.0%
	Statistical test		$z = 0.416$ ($p = 0.339$)		Marked improv. : Others $p = 0.421$ Marked~Moderate improv. : Others $p = 0.570$			
Female	CCL	28	15	10	2	1	15/28 53.6%	25/28 89.3%
	CEX	38	16	16	2	4	16/38 42.1%	32/38 84.2%
	Statistical test		$z = -0.912$ ($p = 0.181$)		Marked improv. : Others $p = 0.251$ Marked~Moderate improv. : Others $p = 0.415$			

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 14 Standardized evaluation (classified by sex)

Sex	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent~Good
Male	CCL	37	20	10	5	2	20/37 54.1%	30/37 81.1%
	CEX	25	13	7	4	1	13/25 52.0%	20/25 80.0%
	Statistical test $z = -0.134$ ($p = 0.447$)						Excellent : Others Excellent~Good : Others	$p = 0.539$ $p = 0.582$
Female	CCL	28	18	7	1	2	18/28 64.3%	25/28 89.3%
	CEX	38	21	13	0	4	21/38 55.3%	34/38 89.5%
	Statistical test $z = -0.660$ ($p = 0.255$)						Excellent : Others Excellent~Good : Others	$p = 0.315$ $p = 0.641$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 15 Standardized evaluation on cases in which *S. aureus* was isolated

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent ~ Good
CCL	34	20	6	5	3	20/34 58.9%	26/34 76.5%
CEX	39	23	9	2	5	23/39 60.0%	32/39 82.1%
$z = 0.081$ ($p = 0.935$)						Excellent : Others Excellent~Good : Others	$p = 0.589$ $p = 0.382$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 16 Standardized evaluation on cases of furuncle, furunculosis and carbuncle

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Failure	Excellent	Excellent~Good
CCL	45	25	13	4	3	25/45 55.6%	38/45 84.4%
CEX	53	30	15	4	4	30/53 56.6%	45/53 84.9%
$z = 0.088$ ($p = 0.465$)						Excellent : Others Excellent~Good : Others	$p = 0.540$ $p = 0.584$

z : WILCOXON test
(one sided probability)

p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 17 Usefulness

Drug	No. of patients	~ 9	~19	~29	~39	~49	~59	~69	~79	~89	~100 (mm)
CCL	68	0	1	3	6	3	10	6	20	7	12
CEX	67	0	1	0	4	2	8	10	24	7	11

$z = -0.803$ ($p = 0.211$)
 z : WILCOXON test (one sided probability)

Table 18 Side effects

Side effects	CCL	CEX
Heart burn		1
Heart burn and stomach trouble	1	
Meteorism	1	
Abdominal pain	1	
Stomach trouble and nausea	1	
Diarrhea	1	
Stomach discomfort	1	1
Stomach trouble and stomach pain	1	
Paraesthesia	1	
Nausea		1
No. of cases	70	69
No. of cases of side effects	8	3
Rates	11.4%	4.3%

$p = 0.108$ p : FISHER exact probability test
(one sided probability)

Table 19 MICs of CCL and CEX against *S. aureus* and *S. epidermidis*

MIC	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$100 < \mu\text{g/ml}$
CCL	10^{**}			2	11	24	10	12	5	3	4	2
			(2)	(9)	(6)	(4)	(4)					(1)
CCL	10^6		4	23	25	12	1	3	0	3	1	1
		(1)	(9)	(10)	(2)	(3)					(1)	
CEX	10^5				8	19	24	10	6	1	2	3
				(2)	(4)	(11)	(6)	(2)				(1)
CEX	10^4		1	6	23	28	8	1	1	1	1	3
		(1)	(1)	(6)	(10)	(7)					(1)	

(1979)

(): *S. epidermidis*
• : Inoculum size

a) 判定日 (3, 5, 7 日) 別効果 (Table 8)

Table に示すとおり、著効率、著効～有効率ともに、各判定で両薬剤群間に有意差が認められなかった。

b) 総合効果判定 (Table 9)

CCL 投与群では著効 38/65 (58.5%), 著効～有効 55/65 (84.6%) で、CEX 投与群では著効 34/63 (54.0%), 著効～有効 54/63 (85.7%) であり、両薬剤群間に有意差が認められなかった。

4. 重症度別効果の比較

a) 主治医による総合評価 (Table 10)

Table 10 に示すとおり、重症、中等症、軽症のいずれにおいても、CCL, CEX 投与群間の、著明改善率、著明改善～中等度改善率ともに有意差が認められなかった。

b) 薬効評価判定基準 (Table 11)

a) と同様 CCL, CEX 投与群間に有意差が認められなかった。ただ、中等症 3 日目判定で CCL が有意 ($Z = -1.994$, $P = 0.023$) に CEX に優れた効果を示した (Table 12)。

5. 男女別にみた有効性 (総合評価) の比較

a) 主治医による総合判定 (Table 13)

男性症例では、著明改善 CCL 20/37 (54.1%), CEX 15/25 (60.0%), 著明改善～中等度改善 CCL 29/37 (78.4%), CEX 20/25 (80.0%) でいずれも両薬剤間に有意差は認められなかった。女性症例では、著明改善 CCL 15/28 (53.6%), CEX 16/28 (42.1%), 著明改善～中等度改善 CCL 25/28 (89.3%), CEX 32/38 (84.2%) で、やはり両薬剤間に有意差が認められなかった。

b) 薬効評価判定基準による評価 (Table 14)

男性症例では、著効 CCL 20/37 (54.1%), CEX 13/25 (52.0%), 著効～有効 CCL 30/37 (81.1%), CEX 20/25 (80.0%) で両薬剤間に有意差が認められなかった。女性症例では、著効 CCL 18/28 (64.3%), CEX 21/38 (55.3%), 著効～有効 CCL 25/28 (89.3%), CEX 34/38 (89.5%) で、やはり両薬剤間に有意差が認められなかった。

6. 黄色ブドウ菌が分離同定された症例の有効性の比較 (薬効評価判定基準による総合効果) (Table 15)

著効 CCL 投与群 20/34 (58.8%), CEX 投与群 23/39 (59.0%), 著効～有効 CCL 投与群 26/34 (76.5%), CEX 投与群 32/39 (82.1%) で、両薬剤群間に推計学的に有意差が認められなかった。

7. 癌、癌腫症、癰症例の有効性 (薬効評価判定基準) の比較 (Table 16)

著効 CCL 群 25/45 (55.6%), CEX 30/53 (56.6%), 著効～有効 CCL 群 38/45 (84.4%), CEX 45/53 (84.9%) であり両薬剤間に有意の差が認められなかった。

8. 有用性の比較 (Table 17)

両薬剤における有用性の分布は Table 17 のとおりで、両群間に有意差が認められなかった。

9. 副作用の比較 (Table 18)

CCL 投与群で副作用検討の対象となったのは 70 例で、そのうち 8 例 (11.4%) に消化器症状が認められた。CEX 投与群では 69 例中 3 例 (4.8%) に消化器症状が認められた。CCL 群にやや発現率が高かった ($P = 0.108$ p : FISHER exact probability test, one sided probability)。

薬剤投与前後に、血液像、GOT, GPT, BUN, ALPase のチェックされた症例は CCL 投与群 26 例、CEX 投与群 22 例であったが、いずれも投与後異常値を示したものはなかった。

10. CCL および CEX の黄色ブドウ菌および表皮ブドウ菌に対する MIC (Table 19)

Table 19 に結果を示すとおり、 10^8 , 10^6 ともに CCL が CEX より 1 希釈段階 MIC が小さいものが多く、ピークの山がずれている。MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌は黄色ブドウ菌 10^8 で CCL 14/73 (19.1%), CEX 12/73 (16.4%), 10^6 で CCL 5/73 (6.8%), CEX 6/73 (8.2%), 表皮ブドウ菌では 10^8 , 10^6 とも、CCL, CEX いずれも 1/25 (4%) である。 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上でみると、黄色ブドウ菌 10^8 で CCL 26/73 (35.6%), CEX 22/73 (30.1%), 10^6 で CCL 8/73 (11.0%), CEX 7/73 (9.6%) となる。

考 按

二重盲検試験の対象として選んだのは、癌、癌腫症、癰、毛包炎、蜂窩織炎、リンパ管炎であるが、これらの原因菌は主として黄色ブドウ菌である³⁾。毛包炎の小型のものは表皮ブドウ菌が分離される³⁾。蜂窩織炎、リンパ管炎では β -溶レン菌が分離されることがある。これらの疾患の治療には現在日常 CEX が使われている。CCL は CEX に極めて類似した構造を持つが、ブドウ菌に対する抗菌力も CEX より少し優れていて、またラットにおける皮膚内移行も CEX よりやや優れ、持続時間が長い⁴⁾。そこで、CCL 250 mg 1 日 3 回と CEX 1 日 4 回とを二重盲検試験で比較することも意味があると思われる。

主治医効果でみても、薬効評価判定基準でみても、判定日別効果、総合評価ともに CCL 投与群と CEX 投与群で推計学的に有意差がみられない。主治医判定の総合判定では著明改善～中等度改善 CCL 54/65 (83.1%), CEX 52/63 (82.5%), 薬効評価判定基準による判定では著効～有効 CCL 55/65 (84.6%), CEX 54/63 (85.7%) であり、主治医の主観的判定と薬効評価判定の間にほとんど差がなかった。この治療効果は急性皮膚感染症に対する効果としてはほぼ満足すべきものである。

特性分布で男女の割合で両薬剤間に若干の差がみられたので、男女別の薬効を両薬剤間で比較したが、男女とも著効率、著効～有効率に有意差がみられないことがわかった。

対象疾患をしぼってもなお疾患としてバラツキが入ることは不可避なので黄色ブドウ菌の検出された症例に限って両薬剤の薬効評価判定基準による総合効果の著効率、著効～有効率を比較した。CCL 著効 20/34 (58.8%), 著効～有効 26/34 (76.5%), CEX 著効 23/39 (59.0%), 著効～有効 32/39 (82.1%) で有意差がなかった。また、癰、癰腫症、癰の症例で総合効果をみると CCL 著効 25/45 (55.6%), 著効～有効 38/45 (84.4%), CEX 著効 30/53 (56.6%), 著効～有効 45/53 (84.9%) でやはり両薬剤間に有意差がなかった。ただ、重症度別に層別検討をした成績で、中等症症例の3日目判定だけ CCL が有意に優れている成績となった。急性皮膚一般細菌感染症では自然治癒の傾向が多少ともあって、早期に効果の明らかなことはそれだけその治療に使われた抗生物質の切れあじのよさを示していて、中等症症例の3日目薬効評価判定基準による判定で、CCL が有意にすぐれていることは多少意味があるかと思われる。しかし、その他では有意差が認められないので、全体にみると、急性皮膚一般細菌感染症に対する両薬剤の効果に有意差が認められないことが判った。

副作用の発現頻度は CCL 8/70 (11.4%), CEX 3/69 (4.3%) で CCL にやや高いが、その内容はすべて消化器症状で重篤なものではなかった。

全体的にみた主治医による有用性の判定も両薬剤間に有意差がなかった。

黄色ブドウ菌に対する MIC は 10^6 でみると 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上は CCL 8/73 (11.0%), CEX 7/73 (9.6%) である。感受性群の山は CCL で 0.8～1.56 $\mu\text{g/ml}$, CEX で 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ にある。すなわち、CCL と CEX の黄色ブドウ菌に対する抗菌力は CCL がやや優れていて、耐性率は両薬剤ほぼ同じということになる。

CCL 250 mg 1日3回と CEX 1日4回の臨床効果に有意差が認められなかった理由としては、1) CCL の上記のように *in vitro* 抗菌力がややよくて、また殺菌力もやや強いと報告されていること、2) 皮膚内移行がやや優れ、かつ持続時間が少し長いこと、3) 皮膚修復能力はよくて、必ずしも持続性に抗生物質の濃度が MIC 以上に保たなくてもよいことなどの関与が与えられると思われる。

皮膚科領域における二重盲検試験の問題点については、すでに指摘³⁾したとおりである。

文 献

- 1) 藤井良知：第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム Cefaclor：1978 (東京)
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定，1974 年改訂)。Chemotherapy 23 (8)：1～2, 1975
- 3) 荒田次郎：細菌性皮膚感染症と化学療法。感染症 9(3)：104～108, 1979
- 4) 山本康生，秋山尚範，柏 尚裕，洲脇正雄，荒田次郎，野原 望：皮膚科領域における Cefaclor。Chemotherapy 27 (suppl. 7)：727～731, 1979
- 5) 荒田次郎，洲脇正雄，山本康生，野原 望ほか：皮膚急性感染症における Bacampicillin vs Ampicillin の臨床比較検討。Chemotherapy 27 (suppl. 4)：416～423, 1979

A DOUBLE-BLIND COMPARISON BETWEEN CEFACLOX AND CEPHALEXIN IN THE TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL SKIN INFECTIONS

A Collaborative Study

JIRO ARATA, YASUO YAMAMOTO, NOZOMI NOHARA,
SHINICHI FUJITA, TSUTOMU MASUDA, HIROKO HIRAMATSU,
TAKASHI NAKAKITA, HIROMASA ASAGOSHI, SHINJI TOKUMARU,
KAORU MIYOSHI, HIDEHIKO NAMBA, TOSHIKI MASUDA,
MASAJIRO NAKAGAWA, HIROAKI UEKI, MASAHIRO HAGIYAMA,
MASAYOSHI NISHIMOTO, MAKOTO TAKE, HIROSHI TADA,
MASAO SUWAKI and TAICHI KARIYA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. NOZOMI NOHARA)

A double-blind controlled study was done to compare clinically cefaclor (CCL) at the dosage of 250 mg t.i.d. and cephalixin (CEX) at the dosage of 250 mg q.i.d. in the treatment of acute bacterial skin infections.

An excellent or good result was obtained in 55 of 65 cases (84.6%) of CCL group and 54 of 63 cases (85.7%) of CEX group. The difference was not significant statistically. Usefulness was found not to be significantly different between the two groups.

Subjective side effects were seen in 8 of 70 cases (11.4%) of CCL group and in 3 of 69 cases (4.8%) of CEX group. This difference was not significant statistically. The side effects were mostly gastro-intestinal origin.