

細菌性気管支炎に対する Cefaclor および Cephalexin の二重盲検薬効比較試験

松本 慶蔵¹⁾・斎藤 玲²⁾・長浜 文雄³⁾・木村 久男⁴⁾

1) 長崎大学熱帯医学研究所内科

2) 北海道大学第二内科

3) 国立札幌病院呼吸器科

4) 福島労災病院内科

野口 行雄・山本 真志

長崎大学熱帯医学研究所内科

今 岡 誠

長崎県立多良見療養所内科

岩 崎 栄

国立長崎中央病院内科

迎 英明・鹿谷 隆朗

日本赤十字社長崎原爆病院内科

松 尾 宗 祐

国立療養所川棚病院外科

立木 楷・佐藤 忍・高橋 敬治

山形大学第一内科

横 山 紘 一

山形県立中央病院内科

滝 島 任・荒井 澄夫

東北大学第一内科

工 藤 国 夫

国立仙台病院呼吸器科

亀井 文雄・伊藤 康喜

仙台鉄道病院内科

加 藤 守

古川市立病院内科

高杉 良吉・松本 登

岩手県立胆沢病院内科

阿 部 政 次

市立函館病院呼吸器科

大 西 慎 二

伊達赤十字病院内科

菊 入 剛・小林 祚彦

市立室蘭総合病院第二内科

牧 田 茂 雄・氏 家 昭

苫小牧市立総合病院内科

丹 呉 幹 彦

市立小樽病院内科

岡 本 正 敏・矢 嶋 戔

北海道大学第二内科関連施設

平賀 洋明・菊地 弘毅・中 橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院第一内科

富 沢 磨 須 美

北海道健康保険北辰病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

金 谷 康

金谷病院内科

南 須 原 浩 一

砂川市立病院内科

(昭和 55 年 9 月 16 日受付)

細菌性気管支炎に対する新経口用 cephalosporin 剤 cefaclor (以下, CCL と略記) と cephalixin (以下, CEX と略記) の治療効果と安全性を比較検討する目的で, 二重盲検法により CCL 1 日 750 mg (1 回 250 mg 1 日 3 回とプラセボ 1 回), CEX 1 日 1,000 mg (1 回 250 mg 1 日 4 回) を 3 ~ 10 日間経口投与した結果, 両剤の有効性, 安全性および有用性について下記の結論を得た。

1. 急性気管支炎に対する CCL 1 日 750 mg と CEX 1 日 1,000 mg の臨床効果とのあいだに有意差は認められなかった。いっぽう慢性気管支炎に対する臨床効果は CCL 1 日 750 mg の有効性が CEX 1 日 1,000 mg の有効性より優れる傾向を認めた ($p < 0.10$)。

2. 急性気管支炎では, 治療開始 7 日後の咳嗽の改善度で CEX が CCL より優れる傾向を認めた ($p < 0.10$) が, 胸部ラ音の改善度では 5 日後および投薬終了時の両時点で CCL が CEX より優れる傾向を認めた ($p < 0.10$)。

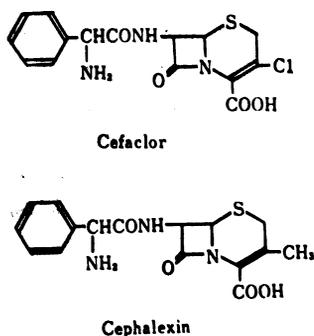
いっぽう慢性気管支炎では, 治療開始 7 日後の喀痰性状改善度と投薬終了時の咳嗽改善度で CCL が CEX よりそれぞれ優れる傾向を認めた ($p < 0.10$)。さらに, 治療開始 7 日後の CRP および赤沈 (1 時間値) の両改善度は CCL が CEX より明らかに優れ, それぞれ有意差が認められた ($p < 0.05$)。

3. 副作用および臨床検査値異常の出現頻度とその内容には, 両薬剤間の有意差は認められなかった。

4. 急性気管支炎に対する有用性は CCL 1 日 750 mg と CEX 1 日 1,000 mg とのあいだで有意差を認めなかった。

いっぽう慢性気管支炎に対する有用性は CCL 1 日 750 mg のほうが CEX 1 日 1,000 mg より明らかに優れ, 両薬剤間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

Fig.1 Chemical structure of cefaclor and cephalixin



I 緒 言

CCL は米國 Eli Lilly 社で開発された経口用 cephalosporin 剤で、Fig.1 に示すとおり化学構造上、3 位の炭素原子に直接クロール原子が結合しており、この点、既存の cephalosporin 剤ではすべて 3 位の側鎖には必ず炭素原子が結合していたのとは異なる。

CCL は既存の経口用 cephalosporin 剤に比し、*in vitro* で抗菌力の改善・拡大が認められ、短時間で強い殺菌作用を示すことが特長とされており¹⁻³⁾、とくに、呼吸器感染症の起炎菌として重要な *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, β -*Streptococcus* などに対して CEX に比し優れた抗菌力を示すことが注目される。

Table 1 Collaborated institutes

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Tarami Hospital
Department of Internal Medicine, National Nagasaki Central Hospital
Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital
Department of Surgery, National Hospital Kawatana, Nagasaki
Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital
The First Department of Internal Medicine, Yamagata University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Yamagata Prefecture Central Hospital
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine
Department of Respiratory Disease, Sendai National Hospital
Department of Cardiovascular Medicine, Sendai Hospital of Japanese National Railways
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Isawa Hospital
Department of Respiratory Disease, Hakodate Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Date Red Cross Hospital
The second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital
Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Respiratory Disease, National Sapporo Hospital
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japan National Railways
The First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of Japan National Railways
Department of Internal Medicine, Hokkaido Health Insurance Hokushin Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital
Department of Internal Medicine, Kanaya Hospital
Department of Internal Medicine, Sunagawa Municipal Hospital

本剤に関して既に多数の臨床的研究がなされており、第25回日本化学療法学会東日本支部総会では、2,022症例における有効性および安全性の検討評価が行なわれている。その際、松本¹⁾は、呼吸器感染症229症例の臨床データを解析し、細菌性気管支炎を主体とする軽症～中等症の成人の呼吸器感染症に対してCCL 1日750mgの内服で良好な臨床成果が得られることを報告している。

今回われわれは、細菌性気管支炎に対する本剤の治療効果および副作用を一層客観的に知ることを目的に、既存の同系統薬剤 CEX を比較対照剤とした二重盲検比較試験を行なったので、その成績を報告する。なお、本研究は Table 1 に示した26研究施設による共同研究であり、昭和53年9月から昭和54年4月にわたって実施されたものである。

II 研究対象および研究方法

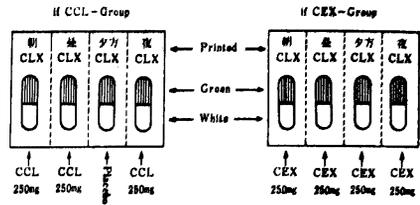
1. 対象疾患

対象疾患は軽症ないし中等症の細菌性気管支炎とし、慢性気管支炎で細菌感染が確定または推定されるもの(慢性肺気腫で細菌感染が確定または推定されるものを含む)、および急性気管支炎で膿性痰、発熱、白血球増多などから細菌感染が確定または推定されるものを対象とした。

性別、入院・外来別は不問としたが、15歳以上の成人患者であって、投薬に際しては各施設の実情に合わせて患者の了解を得ることを原則とした。また、penicillin系、cephalosporin系抗生剤にアレルギーの既往がある患者、注射剤の適応と考えられるような重症感染症患者あるいはきわめて重症の基礎疾患・合併症を有する患者、腎・肝に障害のある患者、妊娠中・授乳中の患者、CCL・CEX両剤に非感受性の原因菌による感染症患者であることがあらかじめ明らかかな場合には、いずれも対象外とした。

2. 検討薬剤

Fig. 2 Package of CLX (CCL or CEX) capsule



検討薬剤ならびに1日投与量は下記の2群である。
 試験薬剤：CCL 1日750mg(分3)
 対照薬剤：CEX 1日1,000mg(分4)
 検討薬剤は、1カプセル中、CCL または CEX (Keflex[®]), 250mg(力価)を含有し、プラセボカプセルとともに外観上識別不能としたカプセル剤で、Fig. 2に示すような表示を施した4カプセルシートに充填し、これを10シート(40カプセル)箱づめにして1症例分としたものである。ただし、CCL群の「夕方」の位置にプラセボカプセルを充填しており、シートの表示に従って朝・昼・夕方・夜の1日4回投薬するとCCL群では750mg/日の3分割投薬が容易になされるよう、包装上の工夫を施した。

6症例分をひと組とし各組ともCCL, CEXが3症例ずつになるよう、あらかじめコントローラーが無作為に割付けて組番を記載し、患者の受診順に若い薬剤番号から順次投薬することとした。

研究開始前にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について含有量の力価検定を行ない、研究終了後には回収した両薬剤について力価検定を行なった。その結果はTable 2に示すとおりであった。

3. コントローラー

コントローラーは、東京大学第一内科 内藤周幸博士(現・東京通信病院内科)と東京大学老年病教室 原沢

Table 2 Stability* of cefaclor and cephalixin

Drug	Initial		15 months later
	National Institute of Health	Shionogi & Co., Ltd.	Shionogi & Co., Ltd.
CEX 250 mg capsule	101.2 %	100.3 %	102.4 %
CCL 250 mg capsule	106.8 %	101.5 %	95.0 %
Placebo capsule	N.D.	0 %	0 %

* Percentage to the indicated potency of one capsule

道義教授に委嘱し、CCL の実薬とプラセボおよび CEX の実薬の識別不能性、検討薬剤の含有量の正確性、無作為割付け、key table の保管ならびに開封、開封後のデータ不変更の保証および統計処理の公平性の確認などを依頼した。

4. 投薬法および投薬期間

1回1カプセルを1日4回(朝・昼・夕方・夜)投薬した。毎食前と就寝前あるいは毎食後と就寝前のいずれかによる1日4回内服を患者に指示することとした。

投薬期間は、3日間以上10日間以内という制限にとどめ、主治医の判断で患者ごとに投薬日数を選定できるものとした。投薬中に治癒と認められた場合、万一重篤な副作用または著しい症状・所見の増悪をきたした場合、患者から投薬中止の要望があった場合、その他投薬中止が必要と考えられた場合には、いずれも主治医の判断で投薬を中止できるものとした。なお、投薬中止の時点で所定の検査を行ない、中止の理由を臨床調査表に記載することとした。

5. 併用薬剤

検討薬剤投薬中は他薬剤を併用しないことが望ましいが、気管支炎の日常診療では抗生物質単独処方に限定することも実際的ではないので、次のように他薬剤の使用範囲を申し合わせた。すなわち、初回投薬前24時間以内および投薬期間中は他の抗菌性薬剤は使用しないこととし、鎮咳剤、去痰剤、消炎酵素剤、非ステロイド性消炎剤などについては、検討薬剤投薬開始の10日以前から継続使用して投薬期間中も同一量の併用が必要と考えられる場合に限り、併用を継続できることとした。ただし、この場合は期間内に併用薬剤量の変更はさけることとした。また、長期継続中の他剤がない患者では、咳の強い時期あるいは高熱を伴う時期に鎮咳剤または解熱剤の頓用に限り併用できるものとした。この場合、できるだけ同一薬剤であることが望ましいので、とくに支障がないかぎり、鎮咳を目的とする時は臭化水素酸デキストロメトルファン錠 15mg 1回1錠1日4回まで、解熱の目的にはイブプロフェン錠 100mg 1回1錠1日4回までの併用とし、かつ、できるだけ短期間の併用にとどめることとした。

6. 症状、所見の観察および諸検査の実施

a. 症状、所見の観察

服薬状況を連日記録し、咳嗽、喀痰の性状および喀痰量は連日、体温は連日2回(朝、夜)測定することを原則としたが、外来患者の場合には、必要に応じて患者自身が記入するチェック表を用いて、これらの情報を補充できるようにした。とくに、投薬開始日(0日目)、開始3日目、投薬終了時の3時点は必ず来院・受診のう

え、観察および測定を行なうこととし、やむを得ず所定日に実施できない場合は所定日の前日または翌日に行なうこととした。観察所定日には、改めて体温、咳嗽、喀痰の性状および喀痰量を確認することとし、加えて胸部ラ音、胸痛、咽頭痛、咽頭発赤、扁桃肥大・発赤、嘔声、喘鳴を観察するほか、あわせて食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、発疹を観察・記録することとした。この際、咳嗽、胸部ラ音については $++$ ・ $+$ ・ $-$ の3段階記載、喀痰性状については膿性(P)・粘膿性(PM)・粘液性(M)の3区分、喀痰量は大量の場合 ml 記載、少量の場合は個数で記載した。その他の症状、所見については $++$ ・ $+$ ・ $-$ の2段階記載とした。ただし、副作用に関連する胃腸症状、発疹については $++$ ・ $+$ ・ $-$ の3段階とし、 $++$ は投薬継続不可能な状態を示すこととした。

b. 臨床検査の実施

細菌性気管支炎の病像に関連するものとして、白血球数とその分類、赤沈(1時間値)、CRP をとりあげ、これらは投薬開始前、開始3日目、投薬終了時の3時点で測定することとし、このほかの血液検査(赤血球数、ヘモグロビン)、肝機能検査(S-GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ)、腎機能検査(BUN, 血清クレアチニン)および尿検査(尿蛋白、尿中赤血球、尿中白血球、尿円柱)は投薬開始前と投薬終了時の2時点で測定することとしたが、やむを得ず所定日に測定できない場合はその前日または翌日に行なうこととした。また、前記投薬中止の項目に該当する場合は、その時点で投薬終了時と同様の検査を行なうこととした。いずれも各施設の方法で測定するが、個々の測定結果については主治医が逐一正常・異常を判定することとし、異常値が認められた場合には経過を追跡し、異常値発現の原因について主治医のコメントを併記することとした。

なお、投薬開始前の胸部レントゲン写真はその複写版を作成し、後日の診断名確認のために提供するものとした。

c. 起炎菌の検索

投薬開始前の喀痰および投薬終了時に喀痰が残存している場合には、細菌培養・同定検査を各施設の方法で実施し、できるだけ正しく起炎菌を把握するとともにその消長を検討することにした。

喀痰培養には原則としてチョコレート寒天平板、血液寒天平板、BTB 寒天平板など数種の分離用培地を併用し、すべての分離菌を列記したのち、起炎菌と考えられる菌種に○印を付記することとした。さらに起炎菌と考えられた菌種については、CCL および CEX に対する感受性試験(MIC 値)を実施するため、1菌種ごとに搬送用培地に移植し、1夜 37℃ で培養後菌の発育を確認し

てから、長崎大学熱帯医学研究所内科または北海道大学第二内科に速達郵送することとした。なお、搬送用培地は、起炎菌が肺炎球菌、溶連菌、ヘモフィルスの場合にはチョコレート寒天培地、その他の菌種の場合にはハートインフュージョン培地を選択使用することを原則とした。また、MIC値は日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じて測定した。

7. 判定基準および層別基準

以下の各種の判定はすべて主治医が判定にあたることとした。いっぽう、4名の医師(松本慶蔵、斎藤 玲、長浜文雄、木村久男)からなる判定小委員会(以下、小委員会)を逐次開催して個々の症例を吟味したうえ、主治医の判定に疑義が生じた場合には、その意見を付して主治医に問い合わせ、判定を再確認することにした。また、解析上の層別基準は、それぞれの解析目的に応じて、小委員会が key table 開封前に決定することとした。

a. 病期・病型の判定

主治医が投薬開始前に、急性気管支炎、慢性気管支炎、慢性肺気腫のいずれであるか診断(以下、主治医疾患区分)し、小委員会が投薬前の胸部レントゲン写真と臨床調査表記載事項からこの診断名を確認した。ただし、化学療法の対象となる慢性気管支炎および慢性肺気腫と診断された症例を別箇に層別する臨床的意義はないと考えられるので、解析上は両者をあわせて慢性気管支炎群とし、急性気管支炎群と区別して解析することとした。

なお、小委員会の吟味の結果、気管支炎の所見が認められはするものの基礎疾患または合併症に起因する所見が主体であり気管支炎が主体をなしていないと考えられた症例では、胸部レントゲン写真あるいは補足資料の追加提供を求めて、retrospective にみた主要疾患名を判断した。この結果、気管支炎よりはむしろ併発した肺炎のほうが主体と考えられたもの、投薬開始後にマイコプラズマ肺炎であることが確認されたもの、気管支炎の所見よりも肺癒術後の所見あるいは中葉症候群の所見が主体であるとされたものなど、合計 10 症例が認められた。これらの症例はあらかじめ申し合わせた症例選択の基準から逸脱しているわけではないが、他の気管支炎主体の症例とは病態を異にしているため、必要に応じてこれら症例を層別することとした。

b. 重症度および臨床効果の判定

投薬前の重症度を軽症、中等症の 2 段階で判定した。なお、重症例は今回の試験の対象とはしなかった。

臨床効果は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定することとした。

c. 個々の症状、所見、諸検査成績の判定および層別症状、所見、検査成績のうち、 ++ ・ + ・ — あるいは正常・異常のように判定されるものは、その判定区分に準じたが、解析の目的に応じ所見あり(+ 以上)・所見なし(—)の 2 区分に小委員会が総括するものとした。喀痰性状は必要に応じて、膿性痰(P痰、PM痰)、痰なし(M痰、痰なし)の 2 区分 4 段階に、CRP は陽性(+ 、 ++ 、 +++ ~ 6+)、陰性(— 、 ±)の 2 区分 5 段階に分けることとした。

また、連続的数量として得られる測定成績については、必要性に応じて小委員会で次のような層別基準をもうけることとした。すなわち、体温は平熱(37°C 未満)・発熱(37°C 台、 38°C 台、 39°C 台以上)の 2 区分 4 段階、赤沈 1 時間値は亢進なし(20 mm/h 未満)・亢進あり($20\sim 39\text{ mm/h}$ 、 40 mm/h 以上)の 2 区分 3 段階、白血球は増多なし($8,000/\text{mm}^3$ 未満)・増多あり($8,000\sim 12,000/\text{mm}^3$ 未満、 $12,000/\text{mm}^3$ 以上)の 2 区分 3 段階に層別することとした。好中球については 60% 未満・ 60% 以上の 2 段階とし、好中球左方核移動については、桿状核を 5% 未満・ $5\sim 8\%$ ・ 9% 以上の 3 段階、分葉核を 50% 未満・ $50\sim 59\%$ ・ 60% 以上の 3 段階に層別して検討するほか、桿状核/好中球 $\times 100$ により算出した左方核移動指数を併用し、左方核移動なし(同指数 10 以下)・左方核移動あり(同指数 10 より大)の 2 区分をもうけて検討することとした。

なお、大まかな区分と細分した分類のいずれを用いるかは、解析目的に応じて小委員会が key table 開封前に決定することとした。

d. 起炎菌の判定および細菌学的効果の判定

前述のとおり、投薬前の喀痰からの分離菌を列記したのち、起炎菌と考えられる菌種に主治医が○印を付記することとした。しかし、呼吸器感染症の起炎菌を判定することは一般的に難題であるため、起炎菌の判定を保留するものあるいは小委員会に判定を依頼するもの場合には、小委員会が分離菌種、分離状況、臨床経過を勘案して判定案を主治医に提示し、同意を得て判定することとした。また、*Neisseria*、 α -*Streptococcus*、*H. parainfluenzae*、*S. epidermidis* などいわゆる気道常在菌が起炎菌とされている場合には、小委員会で起炎菌としては採用しないことを原則とした。ただし、少数例で *H. parainfluenzae*、*S. epidermidis* が単独に分離され、かつ大量に($10^7/\text{ml}$ 以上または +++ 以上)検出されたものがあり、これら菌種と感染症との関連を無視しえないと考えられた場合に限り起炎菌として今回は取扱うこととした。また、*Neisseria* および α -*Streptococcus* については、どのような場合も常在菌として取扱うこととした。

細菌学的効果判定は、消失・減少・不変・増加の4段階で判定した。しかし、起炎菌の判定と同様に、呼吸器感染症での細菌学的効果判定は必ずしも容易ではないため、判定保留または判定依頼のあったもの場合には小委員会が判定案を提示し、主治医の同意を得て判定することとした。その際、たんに細菌学的検査成績だけではなく、投薬期間中の喀痰の消長を勘案し、喀痰消失例および喀痰量著明減少例では細菌学的効果はそれぞれ消失および減少と判定することとした。

e. 副作用の判定

副作用または臨床検査値の異常が認められた場合には、発現時期、その程度(または実測値)、処置を詳細に記録し、投薬継続の可否を判断するとともに、できるだけ経過を追跡してこのような所見と検討薬剤または併用薬剤との関連性について考察を加えることにした。

f. 有用性の判定

主治医が個々症例について投薬にともなう治療効果と副作用とを勘案し、非常に満足・満足・まずまず・不満・非常に不満の5段階で検討薬剤の有用性を判定した(以下、有用性クラス判定)。また、有用度をより定量的に解析するため、全長100mmの有用性スケールを用い、有用度をこのスケールの適切な位置に×印でプロットし、一端からの距離の大小をもって判定する方式(以下、有用性スケール判定)を併用した。

8. データの固定ならびに key table の開封

試験期間内に小委員会を数次開催して主治医から提出された臨床成績を逐次検討し、その疑問点または問題点を指摘しながらデータの充実につとめたことは前述のとおりであり、この応答の過程を経由して主治医のデータ固定がなされた。同時にこの過程で、小委員会が除外または脱落と判断した症例とその理由、あるいは必要に応じて別個に層別するべき症例とその根拠について主治医の同意が得られたので、以後データに変更を加えないこととして全ての臨床成績(写)をコントローラーに引き渡した。大部分の症例は試験実施要項に合致したが、少数例が当初の申し合せの範囲外であったので、コントローラーと協議してその取扱い方法を決定した。すなわち、15歳以下の1例(14歳4ヵ月、42.8kg、女性)は他の成人例と同等に扱おうと判断し、患者了解のない4例も薬効評価のうえでは他の症例と区別しないことにした。また、penicillin系抗生剤にアレルギーの既往がある2例が含まれていたが、投薬に耐えると予想されたもので副作用なく無事投薬終了できているので評価対象例として取扱うこととした。当初から肝機能障害の合併があり投薬後 transaminase の軽度一過性上昇をみた1例についても、投薬を事前にさしひかえるほどの障害で

はないと考えられたので評価対象例として取扱うこととした。しかし、10日間以内の投薬期間という制限に違反し、ふた組にわたって18日間継続使用した1例(資料上、のべ2例としてカウント)は、服薬規定違反として全ての解析から除外することとした。また、初診だけ来院したがその後再来のない外来症例9例および投薬開始翌日に発疹が出現したため投薬を中止した1例を脱落例とし、いずれも経過観察不能であったため、小委員会疾患区分による有効性評価から除いた。なお、安全性評価では当然、発疹例を評価に加えることとした。ただし、コントローラーの意見により、上述の服薬規定違反1例(のべ2例)だけを除外するにとどめ、これらの経過不明症例を含めた全症例につき、主治医疾患区分による解析を別箇に実施することとした。以上のように、コントローラーによるデータの確認と問題症例の取扱い基準が固定され、さらに解析要項に関する合意が得られたのち、key table が開封された。

9. データの解析

データの解析方法はコントローラー委員会の薬効評価システム⁹⁾に準拠し、CCL投薬群とCEX投薬群との患者背景因子、臨床効果、細菌学的効果、各種の症状・所見改善度、副作用および有用性に関する群間比較解析がコントローラーにより実施された。これらの比較検定にはMANN WHITNEYのU検定、 $\chi^2(2 \times n)$ 検定、FISHERの直接確率(両側)計算法、あるいはt検定を用いた(以下、図表中ではそれぞれU、 χ^2 、F、tを用いて検定法を略記した)。一部の患者背景因子(好中球および好中球左方核移動指数)とその層別臨床効果に関する群間比較は、コントローラーにより実施されなかったため、別個に同様の解析手法を用い塩野義製薬解析センターで補足解析を行なった。有意水準は $p < 0.05$ および $p < 0.10$ を用い、 $p < 0.05$ は有意差、 $p < 0.10$ は差のある傾向を認めると解釈し、 $p \geq 0.10$ の場合を有意差なし(NS: not significant)とした。

また、臨床効果におけるいわゆる有効率は著効例と有効例の合計から算出することとし、したがって χ^2 検定、FISHERの直接確率計算における 2×2 分割表も有効以上の症例数とやや有効以下の症例数とに区分した場合の検定結果で記載を統一することとした。有用性判定におけるいわゆる有用率は、非常に満足および満足と判定された合計から算出することとし、同様に記載を統一した。なお、各種層別の結果、層内がごく少数例になった場合には、少数例での百分率算出やその比較は臨床的解釈を施すうえで必ずしも適当でないと考え、今回、分母が10例以下の少数例の場合には、有効率、有用率、あるいは消失率、改善率などの百分率記載を避けることと

Table 3 Case distribution

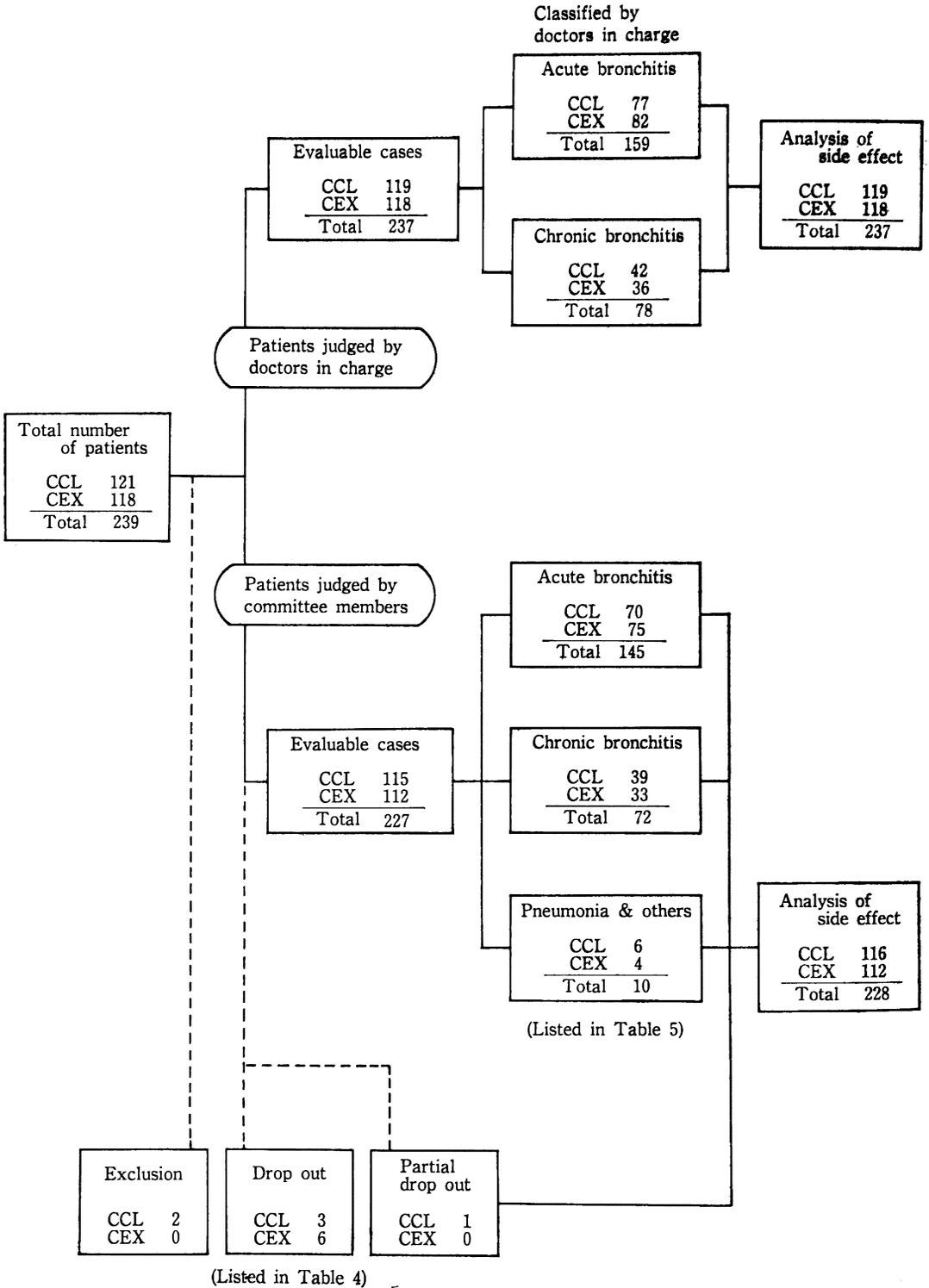


Table 4 Exclusion and drop out from the study

Case No.	Initial diagnosis	Comment	Classification for analysis		Drug
			Doctors in charge	Committee members	
19-1	Chronic bronchitis	Two packages of the drug were administered for 18 days, without observation during the treatment.	Exclusion (Excluded from all analysis)		CCL
19-2	Chronic bronchitis (same case)				CCL
6-1	Chronic emphysema	Out patient of obscure course	Analysed according to the initial diagnosis	Drop out (Excluded from all analysis)	CEX
19-4	Acute bronchitis				CEX
21-1	Acute bronchitis				CEX
21-4	Acute bronchitis				CEX
29-1	Acute bronchitis				CCL
29-2	Acute bronchitis				CEX
29-3	Acute bronchitis				CCL
29-4	Acute bronchitis				CCL
37-6	Acute bronchitis				CEX
39-2	Acute bronchitis	Eruption (Stopped the drug) (on 1st day)		Partial drop out*	CCL

* Partial drop out: Included in the analysis of side effect.

した。

III 成 績

本二重盲検比較試験で集積された総例数は Table 3 に示す 239 症例であり、薬剤別には CCL 投薬群 121 症例、CEX 投薬群 118 症例であった。このうち、服薬規定に違反しふた組にわたって 18 日間継続使用した 1 例(のべ 2 例)を全ての解析から除外した。残る 237 症例を評価対象とし、主治医の当初の診断名に準拠して薬効評価を行なったものが主治医疾患区分による解析である。この解析のほか、経過観察不能の脱落 10 症例 (Table 4) と上記除外例の合計 12 症例を解析から除くとともに、retrospective にみた主要疾患名に準拠して薬効評価を行なったものが小委員会疾患区分による解析である。両解析の主旨の相異を概括すれば、前者が集積全症例におけるデータの全体像を把握するのにむしろ適しており、後者は気管支炎が主体の症例を絞って、できるだけ層内を均一化して行なった評価といえることができる。主治医疾患区分による解析では、気管支炎が主体でなかったと判断された 10 症例 (Table 5) が含まれているけれども、当初主治医が気管支炎と認めて投薬開始した事実があり、この判断にもとづく投薬の帰結を解析することも治療学上重要であるので、この観点か

ら臨床効果、安全性、有用性などの総合的判定結果を把握する目的で解析されたものである。また、この解析には、経過観察不明の 10 例 (Table 4) が分母に含まれているため、有効率や有用率などは見かけ上実際より低めに算出されるという問題点はあるが、上述したデータの全体像を把握する目的にはさしたる支障にはならないと考えられる。これにたいして小委員会疾患区分による解析では、retrospective にみて気管支炎が主体をなす症例だけが抽出されており、さらに経過不明症例を除いているので、各種症状の経日的変遷を検討する場合や複数項目間の関連性を追求する場合など、いっそう詳細な解析を施す必要のある場合には、この解析のほうが適当であるといえることができる。

このような両解析の主旨から、本報では、総合的な判定結果を把握する目的には、主として主治医疾患区分による解析結果に基づいて報告することとし、小委員会疾患区分による解析は結果が相異しない限り原則として割愛した。いっぽう、症状・所見の経日的変化あるいは病型ごとに起炎菌の消長を検討する場合には、主として小委員会疾患区分による解析結果に基づき、主治医疾患区分の解析結果は原則として割愛した。さいわい両解析の評価対象例数は合計 10 例の少差にとどまり、さらに病

Table 5 Pneumonia or other respiratory tract infections classified by committee members

Case No.	Diagnosis			Drug	Effect (by doctors in charge)		
	Doctors in charge		Committee members		Clinical effect	Side effect	Utility
	Initial diagnosis	Comment					
4-3	Chronic bronchitis	Shadow on Br, X-P disappeared on 7th day	Pneumonia	CCL	Excellent	None	Very satisfied
5-1	Acute bronchitis	To be considered as pneumonia retrospectively	Pneumonia	CCL	Fair	None	Slightly satisfied
12-3	Acute bronchitis	Complication: Bronchopneumonia	Pneumonia	CCL	Good	None	Satisfied
50-1	Acute bronchitis	Complication: Bronchopneumonia	Pneumonia	CCL	Fair	None	Slightly satisfied
9-5	Acute bronchitis	To be considered as pneumonia retrospectively	Pneumonia	CEX	Poor	None	Very unsatisfied
12-1	Chronic bronchitis	Complication: Bronchopneumonia	Pneumonia	CEX	Poor	None	Unsatisfied
32-3	Acute bronchitis	Complication: Mild pneumonia	Pneumonia	CEX	Good	None	Satisfied
6-4	Chronic bronchitis	Post-operative lung cancer, Pulmonary tuberculosis	RTI with post-operative lung cancer	CCL	Poor	None	Unsatisfied
45-2	Chronic bronchitis	Complication: Middle lobe atelectasis	Middle lobe syndrome	CCL	Poor	None	Slightly satisfied
4-2	Chronic bronchitis	Diagnosed as micoplasmal pneumonia on 4th day	Micoplasmal pneumonia	CEX	Poor	None	Unsatisfied

型ごとにみても急性気管支炎は合計 14 例の差、慢性気管支炎は合計 6 例の差しかなく、かつ、これら例数差の原因となった経過不明例や診断名移動症例は両薬剤群にほぼ均等に分布していたため、両解析結果は著しく類似しており、結果に相異のみられることはほとんどなかった。

安全性および有用性の解析についても、2種類の解析を行っており、両解析には評価母数の相異が生ずるが、これらの評価は集積全症例における全体像を把握することに意義があると考え、主として主治医疾患区分による解析結果を報告することとした。ただし、臨床検査値に及ぼす影響を検討する場合には、少なくとも投薬前および投薬後の 2 時点で検査の行なわれた症例を評価対象としたので経過不明例はおのずから除かれ、両解析の

評価症例数は一致している。

A. 群間比較成績 (その 1): 細菌性気管支炎に対する治療効果

1. 患者背景因子に関する検討

1) 対象患者のバックグラウンド

対象患者のバックグラウンドを Table 6, 7 に示した。性別構成では全体として男が多く両薬剤群とも男女比はほぼ 2:1 であったが、急性気管支炎では男女の症例数が比較的接近するのに対し、慢性気管支炎では圧倒的に男が多い。ただし、いずれの病型でも薬剤群間の差は認められなかった。

全症例を年齢別にみると CCL 群は CEX 群に比し高齢者が多く、MANN WHITNEY の U 検定で両群間に有意差が認められたが、 $\chi^2(2 \times 8)$ 検定および FISHER の直接確

Table 6 Background of patients (1)

Number of cases		All cases n=237			Diagnosis (by doctors in charge)					
					Acute bronchitis n=159			Chronic bronchitis n=78		
		CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
119	118	77	82		42	36				
Sex	Male Female	78 41	79 39	NS	43 34	51 31	NS	35 7	28 8	NS
Age (yrs)	14~19	5	6	P<0.05* U CCL>CEX	5	6	NS	0	0	NS
	20~29	12	14		11	12		1	2	
	30~39	8	15		8	15		0	0	
	40~49	18	14		13	12		5	2	
	50~59	18	32		12	20		6	12	
	60~69	32	21		17	9		15	12	
	70~79	23	14		9	6		14	8	
80~	3	2	2	2	1	0				
Body weight	<50 kg ≥50 kg	31 88	32 86	NS	17 60	15 67	NS	14 28	17 19	NS
In/Out	Out-patient In-patient	80 39	83 35	NS	54 23	65 17	NS	26 16	18 18	NS
Severity	Mild Moderate	68 51	68 50	NS	50 27	58 24	NS	18 24	10 26	NS
Underlying disease	None Any	79 40	80 38	NS	60 17	67 15	NS	19 23	13 23	NS
	Cancer	3	0	P<0.10* U CCL>CEX	1	0	NS	2	0	NS
	Diabetes mellitus	11	7	NS	6	6	NS	5	1	NS
	Pulmonary tuberculosis	13	6	P<0.10* U CCL>CEX	6	1	P<0.05* U CCL>CEX	7	5	NS
	Bronchiectasis	1	3	NS	0	0	NS	1	3	NS
	Pulmonary emphysema	5	10	NS	0	1	NS	5	9	NS
	Bronchial asthma	3	6	NS	1	2	NS	2	4	NS
	Pneumoconiosis	2	3	NS	1	1	NS	1	2	NS
	Other respiratory tract disease	8	9	NS	3	5	NS	5	4	NS

率(両側)計算法では差が認められなかった。病型別の年齢構成をみると、急性気管支炎では若年者から高齢層にわたって各年齢層に症例が分布するのに対し、慢性気管支炎では60歳台をピークとする高年齢層が大多数を占めているのが特徴的である。ただし、病型別の年齢構成はいずれの検定法でも薬剤群間の差は認められなかった。全例でみられた群間の年齢の偏りは、薬効比較のうえでCCLを利する因子ではなく、かつ、いずれの病型でも両群間には差が認められないので、評価上の支障は少ないと考えられる。また、体重分布はいずれの層別でも薬剤群間に差は認められなかった。外来入院比は両群

ともほぼ2:1であったが、とくに急性気管支炎で外来例が多く、慢性気管支炎では入院例の占める割合が急性気管支炎にくらべて高い。また、重症度別に症例構成をみると、急性気管支炎では軽症例が多数を占めるのに対し、慢性気管支炎では中等症の症例が軽症の例数を上回っている。ただし、これらの背景因子には薬剤群間の差は認められなかった。

基礎疾患の有無で区分すると、急性気管支炎では有りの症例は少なく、これに対し慢性気管支炎では有りの症例が過半数を占めており、ここでも対象となった慢性気管支炎の病態が急性気管支炎に比し全般的に重症寄りに

Table 7 Background of the patients (2)

Background		All cases n=237			Diagnosis (by doctors in charge)					
					Acute bronchitis n=159			Chronic bronchitis n=78		
		CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
119	118	77	82		42	36				
Complications	None	82	83	NS	52	59	NS	30	24	NS
	Any	37	35		25	23		12	12	
	Hypertension	19	14		14	12		5	2	
	Heart disease	11	16		5	11		6	5	
	Other circulatory disease	2	1		2	0		0	1	
	Urinary tract disease	3	1		2	1		1	0	
	Digestive disease	5	2		4	1		1	1	
	Hypothyroidism	2	1		1	0		1	1	
Other complication	2	4	2	2	0	2				
Duration of bronchitis	1 day	21	21	NS	19	17	NS	2	4	NS
	2 days	17	12		15	10		2	2	
	3 days	7	9		7	8		0	1	
	4~7 days	25	29		19	27		6	2	
	8 days~2 months	28	29		16	20		12	9	
	2 months~2 years	6	7		1	0		5	7	
	2 years~	15	11		0	0		15	11	
Allergy	None	114	115	NS	73	81	NS	41	34	NS
	Penicillin	0	2		0	0		0	2	
	Sulfonamide	1	0		1	0		0	0	
	Pyrimidine	3	0		2	0		1	0	
	Other drugs	1	0		1	0		0	0	
	Miscellaneous	0	1		0	1		0	0	
Pre-treatment with antibiotics	None	107	99	NS	71	72	NS	36	27	NS
	Penicillin	4	4		3	3		1	1	
	Cephalosporin	1	4		1	1		1	3	
	Other antibacterial agents	2	7		0	3		2	4	
	Unknown	5	4		3	3		2	1	

あることが裏づけられている。基礎疾患を内容別に検討すると、呼吸器系基礎疾患および生体防御機構の低下が推測される全身性基礎疾患のうち、肺結核の既往を有するものが最も多く、次いで糖尿病、腫気腫、気管支喘息、塵肺などの順であった。これらの基礎疾患のうち薬剤群間で症例構成に差が認められたものは、癌・悪性腫瘍の3例がすべて CCL 投薬群であったため、U 検定の 10% 有意水準で差が検出されている。また、肺結核も CCL 群が CEX 群に比し多い傾向を示し、とくに急性気管支炎では U 検定の 5% 有意水準で有意差が認められ

た。また、気管支喘息や肺気腫は CEX 群のほうが CCL 群より例数は多かったが差を認めるには到らなかった。上記基礎疾患以外の合併症を有する患者も全体の約 4 割に及び (Table 7)、狭心症、冠硬化などの心疾患および高血圧症など循環器系疾患が大部分であった。しかし、これらの合併症ごとに両薬剤群を比較しても差は認められなかった。

つぎに現症の発病時期を集計すると、急性気管支炎では初診前 1 週間以内のいわゆる新鮮例が大部分を占めていた。これに対し、慢性気管支炎では年余にわたる長期

Table 8 Background of the patients (3)

Number of cases		All cases n=237			Diagnosis (by doctors in charge)							
					Acute bronchitis n=159			Chronic bronchitis n=78				
		Background (Administration)		CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
119	118	77	82	42	36							
CLX Administration	Initial capsule	Morning	49	45	NS	27	26	NS	22	19	NS	
		Afternoon	46	55		29	40		17	15		
		Evening (if CCL, Placebo)	21	17		18	15		3	2		
		Night	3	1		3	1		0	0		
	Before every meal & night	14	12	NS	5	8	NS	9	4	NS		
	After every meal & night	102	102		69	72		33	32			
Every 6 hours or unknown	3	2	3		2	0		0				
Regular administration	111	110	NS	73	76	NS	38	34	NS			
Irregular administration	8	8		4	6		4	2				
Combination	None		53	44	NS	35	31	NS	18	13	NS	
	Any		66	74		42	51		24	23		
	Breakdown	Antitussive	DMHB*	38	42	NS	31	34	NS	7	8	NS
			Others	3	3		2	2		1	1	
		Antipyretic	Ibuprofen	16	18	NS	14	15	NS	2	3	NS
			Others	2	1		0	0		2	1	
Antiphlogistics		7	11	NS P<0.10* U CCL>CEX NS	1	2	NS	6	9	NS		
Antituberculosics	3	0	1		0	2		0				
Stomachics or others	27	34	11		18	16		16				

* Dextromethorphan hydrobromide

罹患者が多数を占めていた。ただし、いずれの病型についても、発病時期に薬剤群間の差は認められなかった。なお、発病時期の問診方法は今回とくに規定したわけではなく、現病歴の記載から調査したものであって FLETCHER の診断基準⁹⁾の充足を意図したものではない点を補足しておくたい。

このほか、アレルギー既往歴、先行抗生剤などの背景因子についても検討したが、いずれも両薬剤群のあいだに差は認められなかった。

2) 投薬状況の検討

対象患者の投薬状況を Table 8 に示した。前述したとおり CCL 群の服用カプセルには「夕方」の位置にプラセボが充填されているので、どのカプセルから服用開始されているか調査した。朝または昼のカプセルから開始されたものが多く、夕方からの開始がこれにつづき、夜からの開始はごく少数であったが、これらの症例構成には薬剤群間の差はみられなかった。

また、主治医による服用時間の指示は食後服用の指示が多く、毎食後と就寝前の 1 日 4 回内服法が大多数で、食前の内服あるいは 6 時間ごとの服用指示は少数であった。これらの指示に対する患者の服用遵守状況を問診あるいは患者自身が記入したチェック表によって調査したところ、大多数は飲み忘れなく服用されていた。以上、両薬剤群の服用方法に差は認められず、両薬剤が見わけなく同程度に服用されたことを確認するには、この調査で充分目的を達していると考えられる。

併用薬剤の使用範囲を事前に充分申し合せたことを前述したが、併用薬剤の有無で区分すると、過半数の症例が何らかの薬剤を併用されており、急性気管支炎でも慢性気管支炎でも同様であった。併用薬剤の内訳は大部分が鎮咳剤、解熱剤であり、それぞれ臭化水素酸デキストロメトルファンおよびイブプロフェン使用例が多かったがこれは当初の申し合せによるものである。抗結核剤 (INH, EB) 併用の 3 例がすべて CCL 群であった。

Table 9 Initial symptoms and signs (1)
(Doctors in charge)

Initial symptoms and signs		Acute bronchitis n=155 (4)			Chronic bronchitis n=78		
		CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
		. 74 (3)*	81 (1)*		42	36	
Cough	-	1	0	NS	2	1	NS
	+	21	26		12	11	
	++	52	55		28	24	
Property of sputum	No sputum	0	1	NS	0	0	NS
	Mucous (M)	5	4		2	2	
	Mucopurulent (PM)	35	36		20	19	
	Purulent (P)	34	40		20	15	
Body temperature (°C)	≤ 36.9	13	17	NS	22	16	NS
	37.0~37.9	41	47		17	15	
	38.0~38.9	18	14		3	5	
	39.0~39.9	2	2		0	0	
	Not measured	0	1		0	0	
Rale	-	42	49	NS	9	10	NS
	+	28	25		20	13	
	++	4	7		13	13	
Chest pain	-	58	67	NS	35	27	NS
	+	16	14		7	9	
Pharyngalgia	-	38	39	NS	36	29	NS
	+	36	42		6	7	
Pharyngeal redness	-	42	44	NS	32	31	NS
	+	32	37		10	5	
Tonsillar hypertrophy or redness	-	68	71	NS	41	35	NS
	+	6	10		1	1	
Hoarseness	-	61	69	NS	35	33	NS
	+	13	12		7	3	
Wheeze	-	59	63	NS	26	21	NS
	+	15	18		16	15	

* Numbers in parentheses indicate the cases without records of initial symptoms and signs because of the obscure course.

めU検定の 10% 水準で両群間の差が認められているが他の検定法では差につながっていない。すでに肺結核既往症例が CCL 群に多い傾向が認められているが、現在加療中の肺結核も CCL 群に多かったと解釈できよう。これについても、とくに CCL を利する因子とは考えられない。また、病型ごとに区分すると両群間の差に到らなかった。抗結核剤のほかにはどの併用薬剤についても薬剤群間の差は認められなかった。

3) 投薬開始前の各所見の検討

投薬開始に先立ち初診時に観測した咳嗽、喀痰、体温、胸部ラ音、胸痛などの自覚所見は Table 9 に示

すとおりであり、同じく投薬前に測定した赤沈(1時間値)、CRP、白血球数、好中球などの臨床検査成績は Table 10 に示すとおりであった。これらの初発所見を全例での発生頻度が高い順序に並べかえて図示した成績が Fig. 3, 4 である。すなわち各所見につき、観測全例数中に占める有症例あるいは検査陽性例の割合を求め、いわゆる有症率の順序を示したものである。ただし、所見の記載がないものあるいは測定されなかったものが少数あり、有症率の算出にはこれら不明例を分母から除いて算出しているが、比較検定では不明例を含めた検定結果を示している。

Table 10 Initial symptoms and signs (2)
(Doctors in charge)

Initial symptoms and signs		Number of patients	Acute bronchitis n=159			Chronic bronchitis n=78		
			CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
			77	82		42	36	
ESR (mm/h)	<20		30	36	NS	12	14	NS
	20~39		29	30		17	14	
	≥40		14	15		12	8	
	Unknown		4	1		1	0	
CRP	-		11	15	P<0.05* χ^2 P<0.05* U CCL>CEX	3	6	NS
	±		2	7		5	1	
	+		12	25		17	13	
	++		26	16		8	3	
	+++ ~6+		22	17		9	12	
Unknown		4	2	0	1			
WBC	<8000		27	28	NS	22	17	NS
	8000~11900		36	38		16	16	
	≥12000		10	15		4	3	
	Unknown		4	1		0	0	
Neutrophil [N]	<60%		16	19	NS	12	10	NS
	≥60%		58	60		30	26	
	Unknown		3	3		0	0	
Shift to the left	Staff cell [St.]	<5%	31	31	NS	21	16	NS
		5~8%	25	20		15	14	
		≥9%	18	28		6	6	
		Unknown	3	3		0	0	
Segmentocyte [Seg.]	<50%	13	15	NS	8	7	NS	
	50~59%	18	17		10	9		
	≥60%	43	47		24	20		
	Unknown	3	3		0	0		
Index of shift to the left*	≤5		21	17	NS	17	15	NS
	5~10		29	28		12	9	
	10~20		17	27		10	9	
	>20		7	7		3	3	
Unknown		3	3	0	0			

* Index of shift to the left: [St.]/[N]×100

急性気管支炎では Fig. 3 に示すとおりで咳嗽および喀痰がほぼ全例に認められ最も高頻度である。咳嗽の程度は(++)例が約70%を占め、残りが(+)例であった。喀痰性状はP痰とPM痰がほぼ同数で両方で約94%を占めごく少数がM痰の症例であった。次いで発熱が多く約81%の症例が37℃以上を示し、38℃台までが大部分ではあるが39℃台も少数含まれている。以上の喀痰、発熱の各症例構成には薬剤群間の差は認められなかった。次いでCRP陽性例が全体の約77%に認められたが、薬剤群別の陽性率はCCL群が約82%とCEX群の約73%にくらべて高めであった。さらにCRPの陽性段階別に細別すると、CCL群では陽性段階の高い症例が多く、(++)あるいは(+++)以上の症例が主体をなすのに対し、CEX群では陽性段階の低い症例がむしろ

多かったため、 χ^2 検定およびU検定の5%有意水準で有意差が検出された。同様に行なった小委員会疾患区分による解析でも10%有意水準で同様の傾向が認められている。次いで白血球数増多、赤沈亢進、咽頭痛の順で有症率は漸減したが、以上の7種の所見までは今回対象とした急性気管支炎患者の50%以上に認められる所見であった。8番目の咽頭発赤以降の所見は有症率が50%に到らなかった。

いっぽう慢性気管支炎の有症率は Fig. 4 のとおりであり、急性気管支炎と同様に咳嗽、喀痰が有症率約95%と最も高頻度である。次いでCRP陽性が約81%、胸部ラ音が約76%と高頻度になっている。とくに胸部ラ音は、急性気管支炎での有症率に比し著しく高頻度であり、赤沈亢進も有症率が高い。次いで発熱、白血球増多

Fig.3 Initial symptoms and signs of acute bronchitis (Cases adopted by doctors in charge)

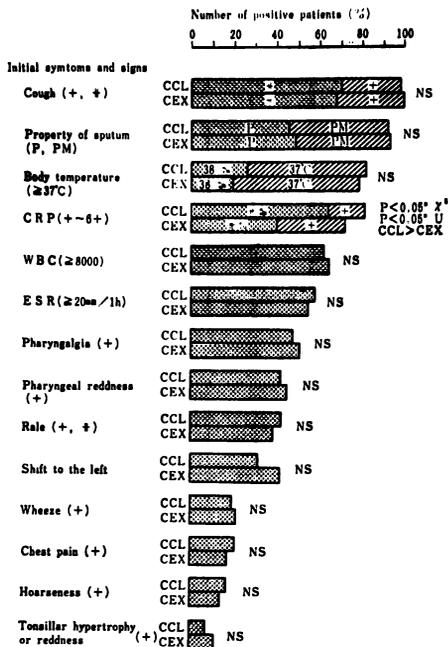
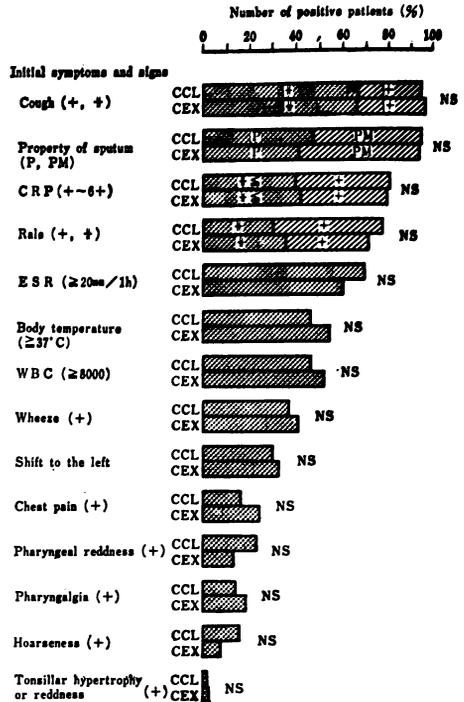


Fig.4 Initial symptoms and signs of chronic bronchitis (Cases adopted by doctors in charge)



の順で漸減し、以上の7種の所見までは今回対象とした慢性気管支炎患者の50%以上に認められた。8番目の喘鳴以降の所見は有症率が50%に到らなかった。慢性気管支炎では以上のすべての初発所見について薬剤群間の差は認められなかった。

以上、患者背景因子を解析した結果、いずれの病型でも咳嗽、膿性痰を主徴とし、各種炎症所見が高率に認められる点で共通していたが、両病型の症例構成には種々の相違点があることも明らかであった。すなわち、急性気管支炎では男女各年齢層にわたり、外来・軽症・新鮮な患者が主体をなすのに対し、慢性気管支炎では男性高齢者が圧倒的多数を占め、過半数が基礎疾患を有し、中等症・長期罹患例が主体の症例構成であった。

次にCCL群とCEX群とを比較し、全症例における薬剤群間の背景因子の相異点を概括すると次のようであった。すなわち、CCL群ではCEX群に比し高年齢者が多く、かつ、悪性腫瘍および肺結核を基礎にもつ症例数が多かった。また、現在加療中の肺結核もCCL群に多かった。しかし、病型ごとに層別すると層内症例数の減少のため以上の相異点は有意差に到らなくなり、急性気管支炎における肺結核合併例がCCL群に多いことを除

くと、いずれも統計学的な群間差は認められなかった。また、急性気管支炎ではCRP陽性例がCCL群に多く、とくに(++)ないし(+++)以上の陽性例がCCL群に有意に多かった。このほかの初発所見および背景因子には薬剤群間の差は認められず、慢性気管支炎ではいずれの背景因子についても薬剤群間の差は認められなかった。

両薬剤群間にみられた以上の差異は、薬剤評価上、いずれもCCLを利する因子とは考えにくい点で共通しており、当面の評価上の支障は少ないものと考えられる。

2. 総合臨床効果の比較

1) 全症例における総合臨床効果

主治医疾患区分による両薬剤群の総合臨床効果はTable 11のとおりであった。

急性気管支炎での総合臨床効果は、CCL投薬群では77例中、著効13例、有効44例で著効・有効をあわせたいわゆる有効率は74%であった。CEX投薬群では82例中、著効17例、有効47例で有効率は78%であった。急性気管支炎におけるこれらの臨床効果にはいずれの検定法によっても薬剤群間の差は認められなかった。

Table 11 Clinical effectiveness
(Cases adopted by doctors in charge)

Diagnosis	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Ratio* (%)	Statistical test
Acute bronchitis	CCL	77	13	44	15	1	4	74	NS
	CEX	82	17	47	12	1	5	78	
Chronic bronchitis	CCL	42	2	26	10	4		67	P < 0.10* χ^2 P < 0.10* U CCL > CEX
	CEX	36	1	16	13	5	1	47	

* (Excellent + Good) / Total number of cases

Table 12 Clinical effectiveness
(Cases adopted by committee members)

Diagnosis	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Ratio* (%)	Statistical test
Acute bronchitis	CCL	70	13	43	13	1	80	NS
	CEX	75	17	46	12		84	
Chronic bronchitis	CCL	39	1	26	10	2	69	NS
	CEX	33	1	16	13	3	52	

* (Excellent+Good) / Total number of cases

いっぽう慢性気管支炎での総合臨床効果は、CCL投薬群では42例中、著効2例、有効26例で有効率67%が得られたのに対し、CEX投薬群では36例中、著効1例、有効16例で有効率47%であり、U検定および χ^2 (2×2) 検定の10%有意水準でCCLの臨床効果が優れる傾向を認めた。

背景因子ごとの検討を開始する前に、ここで別の疾患区分、すなわち小委員会疾患区分による総合臨床効果 (Table 12) を検討しておきたい。Table 12は主治疾患区分による結果 (Table 11) と類似した成績内容であるが、次の点で若干の相違がある。すなわち、急性気管支炎では主治疾患区分にくらべて両薬剤群とも総例数が7例ずつ減少し、有効率がやや高めに得られたほかには、検定結果に変化は生じていない。これは減少例の内容が両群とも均質であり、有効例が各群1例ずつ (小委員会疾患区分ではともに肺炎：以下カッコ内に小委員会区分による診断名を示す) 減少しており、残りの6例ずつはやや有効 (CCL 2例：いずれも肺炎) または無効 (CEX 1例：肺炎) および判定不明 (CCL 4例、CEX 5例：いずれも経過不明例) であったからである (Table 5参照)。

いっぽう、慢性気管支炎では、両薬剤群ともに総例数が3例ずつ減少しているものの、その減少内容が若干異

なっているため、先の主治疾患区分でみられた効果の差がここではみられなくなっている。すなわち、CCL群では著効1例 (肺炎) を含む減少であるのに対し、CEX群では有効以上の症例を含まない減少であった (Table 5参照)。このように総例数自体のわずかな減少の影響とその減少内容の相違があったため、統計学的検定結果の相違が生じているが、慢性気管支炎では総じてCCL群の有効率がCEX群に比し高く得られている点では先の成績に類似している。

2) 患者背景因子と総合臨床効果

各種の患者背景因子を層別して総合臨床効果との関係を検討した成績を Table 13, 14, 15 に示した。

Table 13 にみるとおり、性別の臨床効果は急性気管支炎では男女とも同様の有効率を示し薬剤による差はみられなかった。いっぽう慢性気管支炎では、多数を占める男性例では各種検定法の10%有意水準でCCL群がCEX群に比し臨床効果の優れる傾向を認めた。また、慢性気管支炎の女性例は少数で、この層内における薬剤ごとの症例数が10例未満のため、あえて有効率の記載を省略したが、薬剤群間の差は認められていない。

次に年齢別に検討すると、各年代層内の症例数は著減し、いずれの年代層でも薬剤群間に臨床効果の差はみられなかった。慢性気管支炎では60歳台だけが各群10

Table 13 Clinical effectiveness classified by backgrounds (Doctors in charge)

Background		Drug	Acute bronchitis n=159 (CCL: 77, CEX: 82)							Chronic bronchitis n=78 (CCL: 42, CEX: 36)								
			Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test	Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test
				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Sex	Male	CCL	43	9	24	8	1	1	77	NS	35	2	22	8	3	1	69	P=0.073P P<0.10* ¹ P<0.10* ² CCL>CEX
	CEX	51	11	29	7		4	78		28	1	11	11	4	1	43		
	Female	CCL	34	4	20	7		3	71	NS	7		4	2	1	—	NS	
	CEX	31	6	18	5	1	1	77		8		5	2	1	—			
Age (yrs)	14~19	CCL	5		3			2	—	NS	0					—	NS	
		CEX	6	1	3	2			—		0					—		
	20~29	CCL	11	3	7	1			91	NS	1		1			—	NS	
		CEX	12	4	6		1	1	83		2		2			—		
	30~39	CCL	8		5	2			1	—	0					—	NS	
		CEX	15	2	8	3			2	67	0					—		
	40~49	CCL	13	5	6	2			85	NS	5		3	1	1	—	NS	
		CEX	12	2	9				1	92	2		2			—		
50~59	CCL	12	1	7	4			67	NS	6	1	1	2	2	—	NS		
	CEX	20	5	12	3			85		12		6	3	2	1		50	
60~69	CCL	17	2	10	4	1		71	NS	15	1	10	4		73	NS		
	CEX	9	2	4	2		1	—		12	1	4	5	2	42			
70~79	CCL	9	2	5	1			—	NS	14		10	3	1	71	NS		
	CEX	6		4	2			—		8		4	3	1	—			
80~	CCL	2		1	1			—	NS	1		1			—	NS		
	CEX	2	1	1				—		0					—			
Body weight	<50kg	CCL	17	2	11	4			76	NS	14	1	6	4	3	50	NS	
		CEX	15	5	6	3	1		73		17		6	6	5	35		
	≥50kg	CCL	60	11	33	11	1	4	73	NS	28	1	20	6	1	75	NS	
		CEX	67	12	41	9		5	79		19	1	10	7	1	58		

* (Excellent + Good) / Total

例を超え有効率の比較がなしうると考えられるが有意差に到っていない。体重別の検定結果も両剤間の差は認められなかった。

次に、Table 14 にみるとおり、入院・外来、重症度、基礎疾患・合併症の有無、および先行抗生剤の有無に層別し総合臨床効果との関係を検討すると、慢性気管支炎の合併症ありの症例でU検定の10%有意水準でCCL群がCEX群に比し臨床効果の優れる傾向を示したにとどまり、いずれの層別によっても薬剤間の有意差は認め

られなかった。しかし、統計学的検定結果とは別に、次のような点がデータから読みとれることを指摘しておきたい。すなわち、層内症例数が両群とも10例を超えていて、両薬剤の有効率の比較が臨床的にも意義をもつと考えられる層でデータをみていくと、急性気管支炎の場合には総じてCEX群の有効率がCCL群よりやや高めに得られている。ところが、重症度が中等症の場合には有効率の逆転がみられCCL群の有効率のほうがCEX群より高く得られている。合併症ありの層においても両

Table 14 Clinical effectiveness classified by backgrounds (Doctors in charge)

Background		Drug	Acute bronchitis n=159 (CCL: 77, CEX: 82)							Chronic bronchitis n=78 (CCL: 42, CEX: 36)								
			Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test	Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test
				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
In / Out	In-patient	CCL	23	3	16	2	1	1	83	NS	16	1	9	3	3		63	NS
	CEX	17	4	11	2				88		18	1	9	6	3		50	
Out-patient	CCL	54	10	28	13		3	70	NS	26	1	17	7	1		69	NS	
	CEX	65	13	36	10	1	5	75		18	1	7	7	2	1	44		
Severity	Mild	CCL	50	8	29	9		4	74	NS	18	1	14	2	2		78	NS
	CEX	58	12	36	4	1	5	83		10	1	5	3	1		60		
Moderate	CCL	27	5	15	6	1		74	NS	24	2	12	8	2		58	NS	
	CEX	24	5	11	8			67		26		11	10	4	1	42		
Underlying diseases	None	CCL	60	13	32	11		4	75	NS	19		13	5	1		68	NS
	CEX	67	14	39	11		3	79		13	1	5	6		1	46		
Any	CCL	17		12	4	1		71	NS	23	2	13	5	3		65	NS	
	CEX	15	3	8	1	1	2	73		23		11	7	5		48		
Complications	None	CCL	52	6	30	12		4	69	NS	30	2	16	8	4		60	NS
	CEX	59	8	37	8	1	5	76		24	1	10	9	3	1	46		
Any	CCL	25	7	14	3	1		84	NS	12		10	2			83	P<0.10*U	
	CEX	23	9	10	4			83		12		6	4	2		50	CCL>CEX	
Pre-treatment antibiotics	None	CCL	71	13	41	12	1	4	76	NS	36	2	22	9	3		67	NS
	CEX	72	16	42	9		5	81		27	1	14	8	3	1	56		
Any	CCL	3		1	2			—	NS	4		2	1	1		—	NS	
	CEX	7	1	3	3			—		8		2	4	2		—		

* (Excellent + Good) / Total

薬剤の有効率の接近ないし逆転がみうけられる。いっぽう慢性気管支炎について Table 14 のデータを同様に検討すると、CCL 群の有効率は CEX 群より常に高く得られており、有効率の逆転するような層はみうけられない。中等症あるいは合併症のある患者群で CCL が CEX の有効率を超えることは臨床的意義が大きく、さらに急性気管支炎にくらべて重症奇りの症例構成をもつ慢性気管支炎で CCL が CEX の有効率をおしなべて超えることも臨床的意義が大きい。このような臨床的内容を加味しながら Table 14 をみると、急性気管支炎では両薬剤がごく類似した成果をあげていると考えられ、また、慢性気管支炎では CCL が CEX に比し良好な成果をあげていることがデータから読みとれる。

次に、服薬状況および併用薬剤と総合臨床効果との関係を Table 15 に示した。統計学的検定の結果、両薬剤群で差のある傾向が認められたところは次のようであった。急性気管支炎で昼のカプセルから開始された CEX 群、慢性気管支炎で食後服用の CCL 群と朝のカプセルから開始された CCL 群で、それぞれ臨床効果の優れる傾向が認められた。投薬方法と臨床効果とのあいだに密接な関連があることは当然予測されるが、今回、上記のような層別で得られた差が、両薬剤の本質に起因するものであるかどうかは判断できなかった。上記の層に最も多数の症例が層別されている点が共通しており、全例での差が最多症例の層内にとどまる可能性が最も高いことに原因しているのかもしれない。あるいは急性気管支炎

Table 15 Clinical effectiveness classified by backgrounds (Doctors in charge)

Background (Administration)	Drug	Acute bronchitis n=159 (CCL : 77, CEX : 82)							Chronic bronchitis n=78 (CCL : 42, CEX : 36)									
		Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test	Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown			
CLX (5)**	Before every meal & night	CCL	5	1	4				—	NS	9		5	3	1		—	NS
		CEX	8	4	4				—		4	1	1		2		—	
CLX (5)**	After every meal & night	CCL	69	12	40	15	1	1	75	NS	33	2	21	7	3		70	P<0.10*U CCL>CEX
		CEX	72	13	43	11	1	4	78		32		15	13	3	1	47	
Initial capsule (4)**	Morning	CCL	27	4	18	5			81	NS	22	2	14	4	2		73	P<0.10*U CCL>CEX
		CEX	26	4	16	6			77		19		9	7	3		47	
	Afternoon	CCL	29	5	14	9	1		66	P=0.06*F P<0.10*U P<0.10*U CCL<CEX	17		9	6	2		53	NS
CEX		40	9	26	3	1	1	88	15		1	6	6	1	1	47		
Evening (if CCL, placebo)	CCL	18	4	12	1		1	89	NS	3		3				—	NS	
	CEX	15	4	5	3		3	60		2		1		1		—		
Combination Antitussive	None	CCL	44	10	26	5		3	82	NS	34	2	20	9	3		65	NS
		CEX	46	12	24	6		4	78		27	1	13	9	4		52	
Any	CCL	33	3	18	10	1	1	64	NS	8		6	1	1		—	NS	
	CEX	36	5	23	6	1	1	78		9		3	4	1	1	—		
Combination Antipyretic	None	CCL	63	11	35	13	1	3	73	NS	38	1	23	10	4		63	NS
		CEX	67	15	38	9	1	4	67		32	1	15	11	4	1	50	
Any	CCL	14	2	9	2		1	79	NS	4	1	3				—	NS	
	CEX	15	2	9	3		1	73		4		1	2	1		—		

* (Excellent + Good) / Total

** Numbers in parentheses indicate the omitted cases belonging to other classifications. (ex. Every 6 hours or unknown, Night)

でも慢性気管支炎でも、朝から投薬開始された症例では共通して CCL 群の有効率が高いが、このような共通性に意味があるのかもしれない。

併用薬剤による層別では、鎮咳剤あるいは解熱剤の併用がない症例、換言すれば抗生剤単剤処方群では、急性気管支炎でも慢性気管支炎でも CCL 群の有効率が高かったが、CEX 群とのあいだに有意差は認められなかった。

3) 投薬開始前の自他覚所見と総合臨床効果

初診時に観測した各種の自他覚所見から、有症例と無症例、あるいは検査陽性例と陰性例とに層別し、総合臨床効果との関係を検討した成績は Table 16 に示すとおりである。

急性気管支炎では、初診時白血球増多のなかった症例で CEX 群が CCL 群より臨床効果の優れる傾向が認められた。急性気管支炎で層内が各群 10 例以上の層をえらびその有効率を比較すると、総じて CCL 群より CEX 群の有効率がやや高めに得られており、前述した白血球増多なしの症例で U 検定の 10% 水準での差が検出されている。ただし、体温が平熱のもの、CRP 陰性のもので、および白血球増多ありのものでは CCL 群の有効率が CEX 群の有効率を超えている。

いっぽう、慢性気管支炎での有効率を同様に比較すると、CCL 群の有効率が CEX 群よりいずれも高めに得られており、有効率の高低が逆転する層は認められない。そして慢性気管支炎の白血球増多ありの症例では CCL

Table 16 Clinical effectiveness classified by backgrounds (Doctors in charge)

Backgrounds (Initial symptoms and signs)		Drug	Acute bronchitis n=159 (CCL:77, CEX:82)							Chronic bronchitis n=78 (CCL:42, CEX:36)								
			Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test	Total	Clinical effect					Effective ratio* (%)	Statistical test
				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown				Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Cough	-	CCL CEX	1 0		1				- -	NS	2 1		1		1 1		- -	NS
	+, ++	CCL CEX	73 81	13 17	43 47	15 12	1 1	1 4	77 79	NS	40 35	2 1	25 16	10 13	3 4	1 1	68 49	NS
Property of sputum	None, M	CCL CEX	5 5		4 2	1 2			- -	NS	2 2		2				- -	NS
	P, PM	CCL CEX	69 76	13 17	40 45	14 10	1 1	1 3	77 82	NS	40 34	2 1	24 16	10 13	4 3	1 1	65 50	NS
Body temperature	<37°C	CCL CEX	13 17	1 5	9 7	3 2			77 71	NS	22 16	2 1	13 7	4 7	3 2		68 44	NS
	≥37°C	CCL CEX	61 63	12 12	35 40	12 9	1 1	1 2	77 83	NS	20 20		13 9	6 6	1 3	1 1	65 50	NS
E S R	<20mm/h	CCL CEX	30 36	5 7	19 22	6 2			80 81	NS	12 14	1 1	7 6	3 7	1		67 50	NS
	≥20mm/h	CCL CEX	43 45	8 10	25 25	8 10	1 1	1	77 78	NS	29 22	1	18 10	7 6	3 5	1	66 45	NS
C R P	-, ±	CCL CEX	13 22	1 4	10 12	2 3			85 73	NS	8 7	1	5 2	1 4	1 1		- -	NS
	1+~6+	CCL CEX	60 58	12 13	34 34	12 9	1	1 2	77 81	NS	34 28	1 1	21 13	9 9	3 4	1	65 50	NS
W B C	<8000	CCL CEX	27 28	2 7	19 17	6 3			78 86	P<0.10*U CCL<CEX	22 17	2	13 11	5 4	2 1	1	68 65	NS
	≥8000	CCL CEX	46 53	11 10	25 30	9 9	1 1	3	78 75	NS	20 19		13 5	5 9	2 4		65 32	P=0.076*F P<0.10*x² P<0.10*U CCL>CEX
Index of shift to the left	≤10	CCL CEX	50 45	8 10	31 26	11 6			78 80	NS	29 24		17 7	8 11	4 5	1	59 29	P=0.052*F P<0.05*x² P<0.05*U CCL>CEX
	>10	CCL CEX	24 34	5 7	13 21	4 5	1	1 1	75 82	NS	13 12	2 1	9 9	2 2			85 83	NS

Unknown cases excluded.

* (Excellent + Good) / Total

Table 17 Outline of bacteriological examination
(Cases adopted by committee members)

Bacteriological examination		Number of cases or strains	All cases n=217 (10)			Acute bronchitis n=145			Chronic bronchitis n=72		
			Total	CCL	CEX	Total	CCL	CEX	Total	CCL	CEX
				109	108		70	75		39	33
Examination	Not examined	9	3	6	9	3	6	0	0	0	
	Normal flora	112 (5)	58	54	87	44	43	25	14	11	
	Causative organism	96 (5)	48	48	49	23	26	47	25	22	
Causative organisms	Single infection (Single organism)	85 (5)	43	42	44	20	24	41	23	18	
	Mixed infection (2 organisms)	11	5	6	5	3	2	6	2	4	
	Total number of strains	107 (5)	53	54	54	26	28	53	27	26	
MIC	Not examined	30 (2)	18	12	13	9	4	17	9	8	
	Examined	77 (3)	35	42	41	17	24	36	18	18	

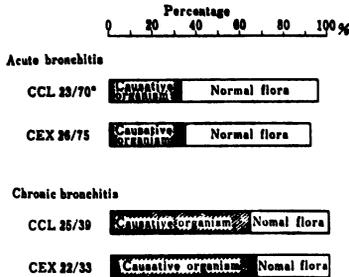
Numbers in parentheses indicate the omitted cases with pneumonia and other lower respiratory tract infections classified by committee members.

Table 18 Causative organisms isolated from bronchitis

Organisms	Acute bronchitis		Chronic bronchitis		Total	
	CCL	CEX	CCL	CEX	Acute	Chronic
No. of strains	26	28	27	26	54	53
<i>H. influenzae</i>	7	7	9	9	14	18
<i>K. pneumoniae</i>	5	4	6	5	9	11
<i>E. coli</i>	1	1	1	5	2	6
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1	1		2	1
<i>E. cloacae</i>	1			1	1	1
<i>Serratia</i>			2			2
<i>P. aeruginosa</i>			1	1		2
<i>P. morganii</i>		1			1	
<i>Acinetobacter</i>	1				1	
GNF-GNR*		1	1		1	1
Sub total	16	15	21	21	31	42
<i>S. aureus</i>	3	6	1	1	9	2
<i>S. pneumoniae</i>	4	3	3	3	7	6
<i>S. pyogenes</i>	2	2	2	1	4	3
<i>S. epidermidis</i>	1	2			3	
Sub total	10	13	6	5	23	11

* Glucose nonfermentative GNR

Fig.5 Ratio of causative organism and normal flora detected in sputum (Cases adopted by committee members)



* Causative organisms detected/Total number of cases

群が CEX 群より臨床効果の優れる傾向が認められており、好中球左方核移動指数が 10 以下の症例では CCL 群が CEX 群より明らかに優れ、両薬剤群の臨床効果に

有意差が検出されている。

以上、総合臨床効果について各種の角度から検討した成績を概括すると次のようであった。すなわち、急性気管支炎の場合には、両薬剤群の有効率は著しく類似しており、層別項目によってしばしば有効率の高低が逆転する層が認められた。初診時白血球増多のなかった症例で CEX 群が CCL 群より優れる傾向が認められたほかには、両薬剤群の臨床効果に差は認められない。初診時 CRP 陽性例は CCL 群が有意に多かったけれども、この群においても両薬剤群間の差は認められず、急性気管支炎に対する両薬剤の臨床効果は著しく類似したものであるといえる。

これに対して慢性気管支炎の場合には、いずれの層別項目についても CCL 群の有効率が CEX 群を越え、男性症例、合併症ありの症例、初診時白血球数の増多している症例では 10% の有意水準でそれぞれ CCL 群の優

Table 19 MICs of causative organisms

Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml	Drug	MIC (μg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Acute bronchitis 41 strains	CCL		1	1	8	20	3	1	3		1		3
	CEX			1		3	12	11	3	4	3	1	3
Chronic bronchitis 36 strains	CCL		1	2	6	11	9		2				5
	CEX					4	5	9	4	7	2		5
Total 77 strains	CCL		2	3	14	31	12	1	5		1		8
	CEX			1		7	17	20	7	11	5	1	8
<i>H. influenzae</i> 26 strains	CCL			1		16	4	1	4				
	CEX					1	2	9	4	6	4		
<i>K. pneumoniae</i> 16 strains	CCL				7	4	3		1		1		
	CEX						2	8	3	1	1	1	
<i>E. coli</i> 4 strains	CCL					1	3						
	CEX							1		3			
<i>S. pneumoniae</i> 6 strains	CCL		1	1	2	2							
	CEX					4	1	1					
<i>S. pyogenes</i> 3 strains	CCL		1			2							
	CEX			1		1	1						
<i>S. aureus</i> 8 strains	CCL				1	5	1						1
	CEX						6	1					1
<i>S. epidermidis</i> 3 strains	CCL				3								
	CEX						3						
Other GNR* 11 strains	CCL			G	H	H	A						7**
	CEX					H	H			A			7**

* H: *H. parainfluenzae* (2), A: *Acinetobacter* (1), G: GNF-GNR (1)

** *P. aeruginosa* (1), *P. morgani* (1), *Serratia* (2), *E. cloacae* (2), GNF-GNR (1)

れる傾向が認められており、さらに好中球左方核移動指数 10 以下の症例では有意差が検出された。以上の結果、慢性気管支炎に対する総合臨床効果は CCL 群が CEX 群より優れる傾向が明らかであった。

3. 細菌学的効果の比較

小委員会疾患区分に基づき、両薬剤の細菌学的効果を検討した。

1) 細菌学的検索実施状況

投薬前の細菌学的検索は、Table 17 に示したとおり、急性気管支炎のごく一部を除くほぼ全症例で実施され、細菌培養・同定検査の実施率は全体の 96% に達している。しかし、同定の結果、常在菌だけが分離された症例がかなりの割合を占め、起炎菌と考えられる菌が検出された症例は全体の半数に満たなかった。ただし、病型別に起炎菌検出率をみると Fig. 5 に示したとおり、急性気管支炎では約 1/3 の症例で起炎菌が検出されたにとどまるのに対し、慢性気管支炎では約 2/3 の症例で起炎菌が把握されている。

これらの起炎菌が把握された症例の内訳は急性気管支炎 49 症例 (のべ 54 株)、慢性気管支炎 47 症例 (のべ

53 株) であり、さらに両薬剤の MIC が測定されたものはそれぞれ 41 株、36 株であった。以上の細菌学的検査実施状況には、薬剤群間の差は全く認められなかった。

起炎菌を菌種別に集計した結果は Table 18 に示すとおりである。グラム陰性桿菌が過半数を占めており、急性気管支炎では 57%、慢性気管支炎では 79% がグラム陰性桿菌であった。病型別にみると、急性気管支炎では *Haemophilus influenzae* が 26% を占め最も多く、*Klebsiella pneumoniae* の 17% がこれにつき、以下グラム陽性菌が *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* の順でつづき、これらの 5 菌種で 54 株中 43 株 (80%) を占めている。いっぽう慢性気管支炎でも *Haemophilus influenzae* が 34% と最も多く、*Klebsiella pneumoniae* の 21% がこれにつづく点は急性気管支炎と同順であったが、以下は *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* がこれにつづき、これらの 5 菌種で 53 株中 44 株 (83%) を占めている。なお、菌種別の分布には薬剤群間の差は認められなかった。

MIC 値を測定しえた起炎菌につき、 10^6 cells/ml 1 白

Table 20 Bacteriological effect classified by backgrounds (Cases adopted by committee members)

Number of cases		Drug	Acute bronchitis n=145 (CCL: 70, CEX: 75)							Chronic bronchitis n=72 (CCL: 39, CEX: 33)							
			Bacteriological effect					Rate of elimination*	Statistical test	Bacteriological effect					Rate of elimination*	Statistical test	
			Total	Eliminated	Decreased	Unchanged	Increased			Unknown	Total	Eliminated	Decreased	Unchanged			Increased
All cases		CCL CEX	70 75	53 62	12 10	3 2	1 1	1 1	76 83	NS	39 33	18 16	12 8	9 9		46 48	NS
Bacteriological effect	Normal flora or not examined	CCL CEX	47 49	34 40	10 6	2 2		1 1	72 82	NS	14 11	5 3	7 5	2 3		36 27	NS
	Causative organisms	CCL CEX	23 26	19 22	2 4	1 1	1 1		83 88	NS	25 22	13 13	5 3	7 6		52 59	NS
Causative organisms	Single infection	CCL CEX	20 24	17 20	1 4	1 1	1 1		85 83	NS	23 18	12 11	5 2	6 5		52 61	NS
	Mixed infection	CCL CEX	3 2	2 2	1 1				— —	NS	2 4	1 2	1 1			— —	NS
MIC	Not examined	CCL CEX	8 3	7 2	1 1				— —	NS	9 6	6 4	1 1	2 2		— —	NS
	Examined	CCL CEX	15 23	12 20	1 3	1 1	1 1		80 87	NS	16 16	7 9	4 3	5 4		44 56	NS

* Eliminated / Total

金耳接種条件での測定結果を Table 19 に示した。病型別の MIC 分布をみると慢性気管支炎で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が急性気管支炎よりやや多いほかには、病型間の相違はみられない。そこで両病型を合計して分布を検討すると、CCL では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の 31 株をピークとし 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 63 株 (82%) が発育阻止されている。これに対して CEX ではピークが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、この濃度以下で 45 株 (58%) が発育阻止されるにとどまり、両剤のピークには 2 管の差が認められる。菌種別にみると *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* などグラム陽性球菌では 1 株を除きすべて両剤の 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されている。グラム陰性菌ではグラム陽性菌に比し両剤ともやや高濃度側にあったが、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で、CCL が *Haemophilus influenzae* の 85%, *Klebsiella pneumoniae* の 88% を発育阻止するのに対し、

CEX ではそれぞれ 46%, 63% を発育阻止するにとどまっている。ただし、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌合計 7 株と *Staphylococcus aureus* 1 株については両剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。なお、MIC 相関で CCL が CEX より 1 管高値を示す株が 1 株みられたが、11 株で両剤同値、残り 65 株ではすべて CCL のほうが 1~4 管低い MIC 値を示した。

2) 細菌学的効果の比較

以上の細菌学的検査実施状況をふまえ、CCL, CEX 両剤の細菌学的効果を比較検討した成績は Table 20 に示すとおりであった。

全症例における両薬剤群の細菌学的効果には有意差は認められなかった。また、起炎菌把握の有無別、単独感染・混合感染別、MIC 測定の有無別などバックグラウンド別に層別して検討したが、いずれの層別でも両薬剤

Table 21 Bacteriological effect classified by causative organisms (Cases adopted by committee members)

Causative organisms	Drug	Acute bronchitis n=54 (CCL: 26, CEX: 28)					Chronic bronchitis n=53 (CCL: 27, CEX: 26)				
		Total	Bacteriological effect			Statistical test	Total	Bacteriological effect			Statistical test
			Eliminated	Decreased	Unchanged			Eliminated	Decreased	Unchanged	
<i>H. influenzae</i>	CCL	7	6		1	NS	9	3	1	5	NS
	CEX	7	5	2			9	5	1	3	
<i>K. pneumoniae</i>	CCL	5	4	1		NS	6	4	2		NS
	CEX	4	4				5	4		1	
<i>E. coli</i>	CCL	1		1		NS	1			1	NS
	CEX	1	1				5	2	2	1	
<i>S. pneumoniae</i>	CCL	4	3		1	NS	3	2		1	NS
	CEX	3	3				3	2	1		
<i>S. pyogenes</i>	CCL	2	2			NS	2	2			NS
	CEX	2	2				1			1	
<i>S. aureus</i>	CCL	3	3			NS	1	1			NS
	CEX	6	5	1			1	1			
Other GPC	CCL	1		1		NS	0				—
	CEX	2	2				0				
Other GNR*	CCL	3	E,A,H			NS	5	G,H	S,Pa	S	NS
	CEX	3	G,H	Pm			2	E	Pa	Pa	

* H: *H. parainfluenzae*, E: *E. cloacae*, S: *Serratia*
Pa: *P. aeruginosa*, Pm: *P. morgani*
G: Glucose nonfermentative GNR

たものが多く、かつ、後述するように喀痰の消失したものが多かったため、臨床的にも細菌学的にも効果判定が類似し、高い相関に到っているものと考えられる。

以上、細菌学的検索の成績ならびに細菌学的効果を概括すると次のようであった。投薬前の細菌検査で起炎菌と考えられる菌が検出された症例は、急性気管支炎では全体の約 1/3 にとどまったが、慢性気管支炎では全体の約 2/3 の症例で細菌感染が実証された。起炎菌の種類は、いずれの病型でも *Haemophilus influenzae* が最も多く、*Klebsiella pneumoniae* がこれにつき、とくに慢性気管支炎ではグラム陰性菌の関与例が全体の約 8 割と高率であった。グラム陽性菌では *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* が多く、急性気管支炎ではこのほかに *Staphylococcus aureus* の関与例が多い。これらの起炎菌に対し CCL は CEX より *in vitro* で明らかに優れた抗菌力を示し、MIC (10^8 cells/ml) は CCL が $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布のピークを示すのに対し、CEX では $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、大部分の起炎菌に対して CCL は CEX より 1~4 管低い MIC 値を示した。

CCL, CEX 投薬後の全症例における細菌学的効果は、急性気管支炎では両薬剤群とも約 80% 程度の良好な起炎菌消失率を示したが、慢性気管支炎では両群とも 50% に満たない起炎菌消失率であり、薬剤群間の差は認められなかった。起炎菌の菌種別、MIC 値別など層別解析の結果からも薬剤群間の差は認められず、菌種あるいは MIC 値の影響よりも病型の違いのほうが起炎菌の消長に大きく影響している成績が得られた。また、総合臨床効果判定と細菌学的効果判定とのあいだには、急性気管支炎では比較的高い相関関係が認められたが、中等症の慢性気管支炎では相関関係が低く、細菌性気管支炎における臨床効果判定には細菌学的消長だけでは説明しえない他の要因の関与が大きいことが示唆された。

4. 各種自他覚所見の推移の比較

小委員会疾患区分に基づき、各種自他覚所見の経日的変遷を検討した。

ところで、今回の試験のように、投薬期間が 3~10 日間の範囲内で症例ごとに異なる試験方法では、所見推移の解析にあたって、期間途中で例えば治癒により服薬終了した症例が頻出し、これらの症例の取扱い方法が解析上の問題になる。今回の解析では、投薬終了日の所見をそれ以後の所定観察日の所見に代入し、各時点の評価母数が常に一定化されるようにしたうえで解析を行なった。実際の投薬日数は Table 22 に示したとおり、主として治癒により 1 週間以内に投薬終了した症例が急性気管支炎で約 45%、慢性気管支炎で約 39% とかなりの割合で含まれているけれども、これらの症例はすべて上述した代入によっている。この取扱いの結果、以下にいう 10 日目の所見は投薬終了日の所見と一致し、その症例数も同一になるが、5 日目・7 日目の途中時点では、症例数は実際の観察例数より多いことになる。なお、所定観察日にやむを得ず観察できなかった症例については、4 日目のものは 3 日目観察と同等に扱い、以下 6 日目のものは 5 日目に、8 日目のものは 7 日目に繰り入れ、9~11 日目のものは 10 日目観察として一括した。

1) 全症例における有症率の推移

急性気管支炎および慢性気管支炎の症状推移の概略を知る目的で、最初に全症例における有症率の推移を Fig. 9 に示した。薬剤群間の比較成績については次項以後で詳記する。初診時の有症率については既に Fig. 3, 4 で示したが、Fig. 9 により各観察時点における有症率のほか、症状ごとの改善スピードについて概略を知ることができる。

急性気管支炎では 3 日目までに喀痰、発熱、白血球増多、咽頭痛などの有症率が著減しており、このため初診時の有症率順序とくらべて 3 日目の順序はかなり入れか

Table 22 Duration of administration
(Cases adopted by committee members)

Number of cases		Acute bronchitis n=145			Chronic bronchitis n=72		
		CCL	CEX	Statistical test	CCL	CEX	Statistical test
		70	75		39	33	
Background							
Duration of administration (days)	≤ 4	4	5	NS	1	0	NS
	5~6	8	11		3	3	
	7~8	14	23		12	9	
	9~11	44	36		23	21	

Fig.9 Trend of symptoms and signs (Cases adopted by committee members)

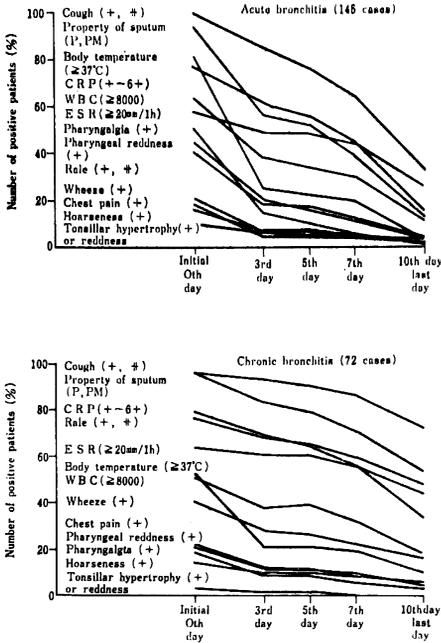
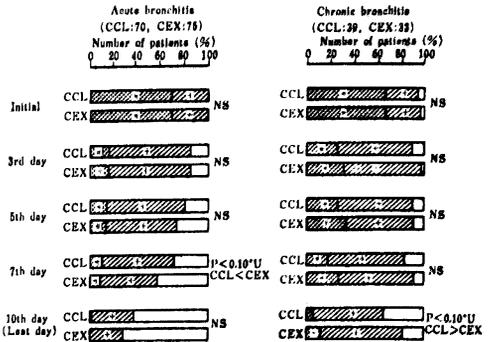


Fig.10 Improvement profile of cough : Trend of positive patients



わっている。咳嗽, CRP はそれより減少がややゆるやかであり, とくに赤沈亢進はゆるやかな減少である。初診時から投薬終了日までのあいだに咳嗽の有症率は100%から33%に減少し, 喀痰は93%→13%, 発熱は81%→4%, CRP陽性は77%→16%, 白血球増多は64%→12%, 赤沈亢進は58%→26%, 咽頭痛は50%→1%, 咽頭発赤は45%→3%, 胸部ラ音は41%→4%のように減少している。赤沈亢進を除きいずれの所見も著明な減少が得られており, 急性気管支炎の病像が経日的に速やかな好転を示す様子が見とれる。

これに対して慢性気管支炎では各種所見の有症率はおしなべてゆるやかな減少を示し, わずかに発熱だけが3日目までに著明な減少を示すものの, その他の所見はいずれも初診時にくらべて緩徐な減少を示すにとどまり, 有症率の順序もこの期間内ではほとんど変化していない。初診時から投薬終了日までのあいだに咳嗽の有症率は96%から72%に減少し, 喀痰は96%→53%, CRPは79%→33%, 胸部ラ音は76%→47%, 赤沈亢進は63%→44%, 発熱は53%→10%, 白血球増多は51%→18%, 喘鳴は40%→15%のように減少しており, 慢性気管支炎でも赤沈亢進の減少は最も緩徐である。

以上のように急性気管支炎と慢性気管支炎とを比較すると, 慢性気管支炎の治療の困難さが改めて認識され

る。ただし, これらの成績は両薬剤群を合計した全症例での成績であり, しかも単に有症率だけの推移を示したものである。次項以後各所見ごとに, 初診時から各観察日までの改善度を表示するとともに, 有症率および症状の内訳を図示しながら, CCL群とCEX群とのあいだの差異について比較解析した。

2) 咳嗽の推移 (Table 23, Fig. 10)

急性気管支炎では3日目ですでに2段階改善(→咳嗽消失)の症例がみられ, 日を迫るごとに改善率が増加した。この間, 7日目の時点でCEX群の改善率がCCL群より優れる傾向が認められた。投薬終了日の時点では両薬剤群ともに改善率90%以上を示し, 薬剤群間の差は認められなかった。

いっぽう慢性気管支炎では3日目, 5日目では1段階改善しか得られず, 7日目以後になって2段階改善の症例がCCL群に認められ, 投薬終了日の時点ではCCL群の改善率がCEX群より優れる傾向が認められた。CCL群の改善率は84%であり, 急性気管支炎での改善率にかなり近い成績を示した。

3) 喀痰性状の推移 (Table 24, Fig. 11)

急性気管支炎では3日目ですでに3段階改善(P痰→喀痰消失)の症例がみられ, 以後経日的に改善例が増加したが, 両薬剤群の改善率にはいずれの時点でも差は認められなかった。

いっぽう慢性気管支炎では3日目の時点でCCL群に3段階改善例が認められ, 1~2段階改善例もCCL群のほうが多かったが, 有意差に到らなかった。以後もこの傾向が継続し, 7日目の改善度は10%の有意水準でCCL群がCEX群より優れる傾向を示した。

4) 体温の推移 (Table 25, Fig. 12)

急性気管支炎では, 前述のとおり, 初診時に発熱をみる症例が全体の約80%を占めており, 3日目ですでに

Table 23 Degree of improvement of cough

Day	Drug	Acute bronchitis CCL: 70 cases CEX: 75 cases						Chronic bronchitis CCL: 37 (2) cases CEX: 32 (1) cases							
		Improved			Aggravated		Improved (%)	Statistical test	Improved			Aggravated		Improved (%)	Statistical test
		+2	+1	0	-1	-2			+2	+1	0	-1	-2		
3rd day	CCL CEX	3 4	41 43	26 28			63 63	NS		18 11	19 21			49 34	NS
5th day	CCL CEX	6 8	40 45	24 22			66 71	NS		18 13	19 19			49 41	NS
7th day	CCL CEX	9 16	41 45	20 14			71 81	P<0.10*U CCL<CEX	2	20 15	15 17			59 47	NS
10th day (Last day)	CCL CEX	29 34	34 37	7 4			90 95	NS	5 1	26 21	6 10			84 69	P<0.10* U CCL>CEX

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.

In the case of patients who received the drug for less than 10 days, whose symptom on the last day was substituted for those of following days.

Table 24 Degree of improvement of sputum

Day	Drug	Acute bronchitis CCL: 70 cases CEX: 74 (1) cases						Chronic bronchitis CCL: 39 cases CEX: 33 cases									
		Improved			Aggravated			Improved (%)	Statistical test	Improved			Aggravated			Improved (%)	Statistical test
		+3	+2	+1	0	-1	-2			-3	+3	+2	+1	0	-1		
3rd day	CCL CEX	5 3	9 14	24 31	32 26			54 65	NS	1	2	13 6	23 26			41 21	NS
5th day	CCL CEX	5 6	11 14	26 30	28 24			60 68	NS	1	3	12 7	23 24			41 27	NS
7th day	CCL CEX	7 10	14 23	27 25	22 16			69 78	NS	1	8 2	9 9	21 22			46 33	P<0.10* U CCL>CEX
10th day (Last day)	CCL CEX	11 14	31 38	19 16	8 6	1		87 92	NS	3 1	10 4	10 12	16 16			59 52	NS

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.

Fig. 11 Improvement profile of sputum : Trend of positive (P, PM) patients

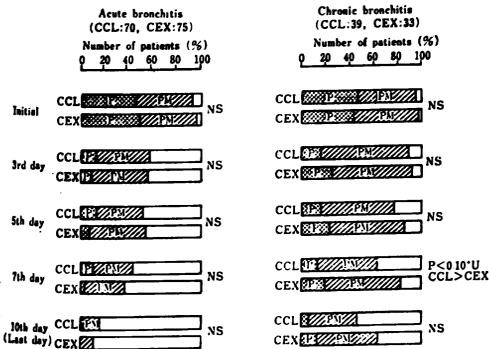


Fig. 12 Improvement profile of body temperature : Trend of positive ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) patients

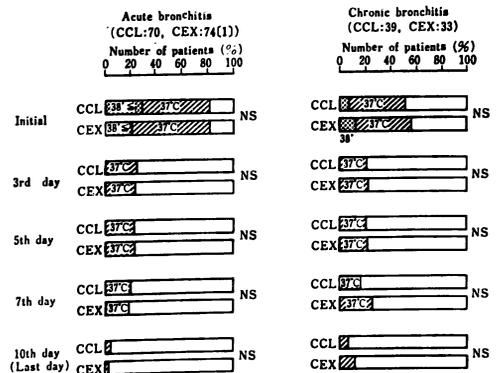


Table 25 Degree of improvement of body temperature

Day	Drug	Acute bronchitis								Chronic bronchitis									
		CCL : 58 (12) cases				CEX : 60 (14) [1] cases				CCL : 21 (18) cases				CEX : 19 (14) cases					
		Improved			0	Aggravated			Improved (%)	Statistical test	Improved			0	Aggravated			Improved (%)	Statistical test
+3	+2	+1	-1	-2		-3	+3	+2			+1	-1	-2		-3				
3rd day	CCL	2	8	39	9				84	NS		1	14	5	1			71	NS
	CEX	1	9	37	13				77			2	12	4	1				
5th day	CCL	2	9	39	8				86	NS		1	14	5	1			71	NS
	CEX	1	9	39	11				80			2	12	4	1				
7th day	CCL	2	9	41	6				90	NS		2	14	4	1			76	NS
	CEX	1	10	40	9				84			2	11	5	1				
10th day (Last day)	CCL	2	18	35	1	2			95	NS		3	14	4				81	NS
	CEX	2	12	45	1				97			3	13	2	1				

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.
 Numbers in square brackets indicate unknown cases.

Table 26 Degree of improvement of rale

Day	Drug	Acute bronchitis						Chronic bronchitis									
		CCL : 30 (40) cases			CEX : 30 (45) cases			CCL : 30 (9) cases			CEX : 25 (8) cases						
		Improved		0	Aggravated		Improved (%)	Statistical test	Improved		0	Aggravated		Improved (%)	Statistical test		
+2	+1	-1	-2		+2	+1			-1	-2							
3rd day	CCL	1	20	8	1			70	NS		1	9	21			30	NS
	CEX		20	10				67			7	17					
5th day	CCL	1	21	7	1			73	P<0.10* U CCL>CEX		1	8	21			30	NS
	CEX		20	10				67			1	8	16				
7th day	CCL	1	22	7				77	NS		2	12	16			47	NS
	CEX	3	21	6				80			1	10	14				
10th day (Last day)	CCL	3	25	2				93	P<0.10* U CCL>CEX		3	15	12			60	NS
	CEX	4	24	2				93			1	15	9				

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.

Fig.13 Improvement profile of rale : Trend of positive patients

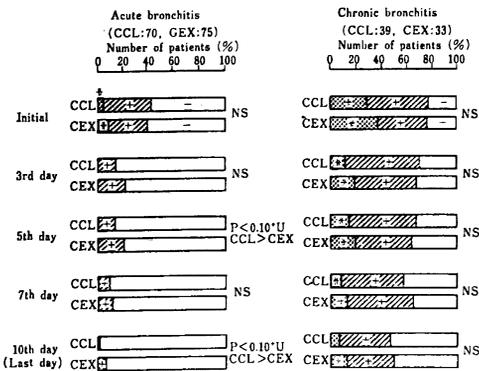


Fig.14 Improvement profile of CRP : Trend of positive patients

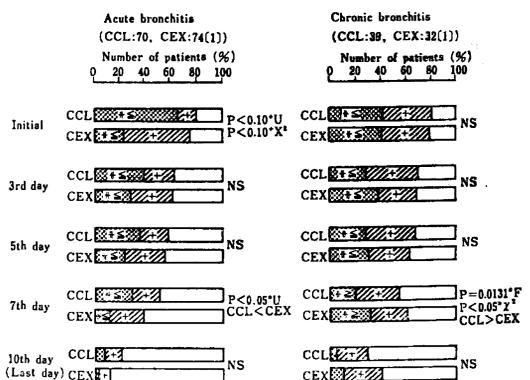


Table 27 Degree of improvement of CRP

Day	Drug	Acute bronchitis							Chronic bronchitis										
		CCL : 59 (11) cases				CEX : 62 (12) [1] cases			CCL : 36 (3) cases				CEX : 29 (3) [1] cases						
		Improved				Aggravated		Improved (%) :	Statistical test	Improved				Aggravated		Improved (%)	Statistical test		
+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	+4			+3	+2	+1	0	-1	-2				
3rd day	CCL	1	7	6	15	29	1	2	49	NS	1		3	13	19	1	1	44	NS
	CEX	2	3	8	11	34	2	2	38				3	5	16	3	1	30	
5th day	CCL	3	8	6	14	27	1		53	NS	2		3	14	18	1	1	47	NS
	CEX	4	3	9	13	30	2	1	46				5	3	14	4	1	33	
7th day	CCL	5	9	9	12	23	1		59	P<0.05* U CCL<CEX			11	11	14			61	P=0.0131* F P<0.05* χ^2 CCL>CEX
	CEX	6	5	15	19	16	1		73		2		6	4	11	4	2	40	
10th day (Last day)	CCL	10	21	15	7	6			90	NS	4	4	14	6	7	1		78	NS
	CEX	10	13	22	14	3			95		4		10	7	5	2	1	72	

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.
Numbers in square brackets indicate unknown cases.

Table 28 Degree of improvement of ESR (one hour value)

Day	Drug	Acute bronchitis						Chronic bronchitis							
		CCL : 43 (27) cases			CEX : 47 (28) cases			CCL : 26 (12) [1] cases			CEX : 23 (10) cases				
		Improved		0	Aggravated		Improved (%)	Statistical test	Improved		Aggravated		Improved (%)	Statistical test	
+2	+1	-1	-2		+2	+1			-1	-2					
3rd day	CCL		10	29	4		23	NS		5	20	1		19	NS
	CEX		15	27	5		32			2	18	3		9	
5th day	CCL		11	28	4		26	NS		5	20	1		19	NS
	CEX		17	25	5		36			5	13	5		22	
7th day	CCL		14	25	4		33	NS		9	17			33	P=0.0127* F P<0.05* χ^2 CCL>CEX
	CEX	1	22	21	3		49			7	10	6		30	
10th day (Last day)	CCL	5	25	11	2		70	NS	1	16	8	1		63	NS
	CEX	3	28	13	3		66			11	8	3	1	48	

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.
--Numbers in square brackets indicate unknown cases.

3段階改善 (39℃ 台→平熱化) するものがみられ、以後経時的に平熱症例が増加し、投薬終了日には両薬剤群とも95%以上の改善率が得られている。ただし、これらの推移に薬剤群間の差は認められなかった。

いわゆる慢性気管支炎では、前述のとおり、初診時の発熱は全体の約50%で認められるにすぎず、最高体温も38℃台であったため最良の改善は2段階改善 (38℃台→平熱化) である。3日目には両薬剤群とも約70%の改善率が得られ全例37℃台以下となった。投薬終了日には両薬剤群とも改善率は約80%であった。慢性気管支炎の場合にも、体温の推移にはいずれの時点でも薬

剤群間の差はみられなかった。

5) 胸部ラ音の推移 (Table 26, Fig. 13)

急性気管支炎では、初診時に胸部ラ音の聴診された症例は全体の約40%にすぎなかったことは前述したとおりである。ただし、これら胸部ラ音のある症例では、5日目の時点および投薬終了日の時点でCCL群の改善率がCEX群より10%有意水準で優れる傾向を認めた。

いわゆる慢性気管支炎では、初診時に胸部ラ音の聴診された症例は全体の約75%であり、急性気管支炎にくらべて著しく有症率が高かった。ただし、その推移には両薬剤群間に差はみられなかった。

Fig. 15 Improvement profile of ESR : Trend of positive (≥ 20 mm/h) patients

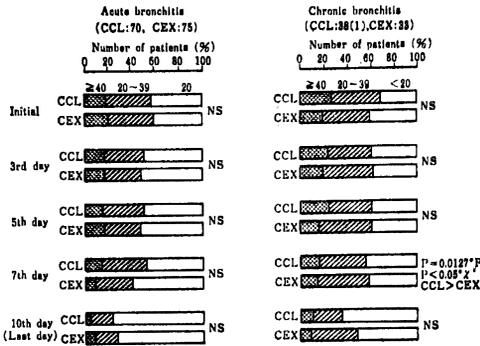
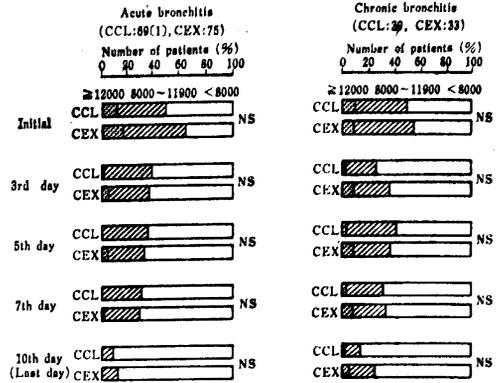


Fig. 16 Improvement profile of WBC : Trend positive ($\geq 8,000$ mm³) patients



6) CRP の推移 (Table 27, Fig. 14)

急性気管支炎では、既に述べたとおり、投薬前のCRP陽性例がCCL群に多く、その陽性度においてもCCL群では(++)以上の症例が主体をなすのに対しCEX群では陽性度の低い症例が主体をなし、投薬前の症例構成に偏りが認められている。7日目の時点でCEX群の改善率がCCL群に比し5%有意水準で優れる検定結果となった。しかし、前記の症例構成の偏りを考慮する必要があり、また、3日目と5日目の時点でCRP悪化症例がCEX群にやや多いことを考慮する必要がある。なお、投薬終了日の改善率は両薬剤群とも90%以上と高率であった。

これに対して慢性気管支炎では、初診時のCRP陽性率および陽性度には症例構成上両薬剤群間に差はなく、両薬剤ともほぼ同じ背景で投薬開始されたが、7日目の

CRP改善率はCCL群の61%に対しCEX群は40%であり、両薬剤群のあいだには5%有意水準で有意差が認められた。また、ここでもCRPの1~2段階悪化例はCEX群に多い成績が得られた。

7) 赤沈(1時間値)の推移 (Table 28, Fig. 15)

急性気管支炎ではいずれの時点においても薬剤群間の差は認められず、投薬終了日の改善率はCCL群が70%、CEX群が66%にとどまった。3日目以後両薬剤群に1段階悪化例がみられている。なお、前記CRPの推移と比較すると、いずれの時点においてもCRPの改善率のほうが赤沈(1時間値)の改善率より高かった。

いっぽう慢性気管支炎では、3~7日目にいたる赤沈改善率はたかだか30%台と低率であり、改善例とともに1段階悪化例がみられた。とくにCEX群での悪化例

Table 29 Degree of improvement of WBC

Day	Drug	Acute bronchitis CCL: 44 (25) [1] cases, CEX: 51 (24) cases						Chronic bronchitis CCL: 21 (18) cases CEX: 19 (14) cases						
		Improved		Aggravated		Improved (%)	Statistical test	Improved		Aggravated		Improved (%)	Statistical test	
		+2	+1	0	-1			-2	+2	+1	0			-1
3rd day	CCL	4	16	24		44	NS		8	12	1		38	NS
	CEX	3	24	24		53			7	11	1		37	
5th day	CCL	4	19	21		51	NS		8	11	2		38	NS
	CEX	5	23	23		55		1	6	10	2		37	
7th day	CCL	5	21	17	1	58	NS	1	10	8	2		52	NS
	CEX	8	24	18	1	63		1	7	9	2		42	
10th day (Last day)	CCL	8	31	4	1	87	NS	2	15	2	2		81	NS
	CEX	10	34	5	2	86		1	10	7	1		58	

Numbers in parentheses indicate the cases without symptom throughout the treatment.

Numbers in square brackets indicate unknown cases.

が多く、7日目の時点で CCL 群は悪化例がないのに対し CEX 群では6症例に悪化がみられ、両薬剤の悪化率のあいだに5%有意水準で有意差が検出された。投薬終了日の時点では、CCL 群の赤沈改善率は63%であったのに対し、CEX 群の改善率は48%にとどまった。なお、前記 CRP の推移と比較すると、慢性気管支炎においても、全時点とも CRP の改善率が赤沈の改善率より高かった。

8) 白血球数の推移 (Table 29, Fig. 16)

急性気管支炎では3日目ですでに2段階改善($12,000/\text{mm}^3$ 以上から $8,000/\text{mm}^3$ 未満(正常域)への改善)を示すものが両薬剤群にみられ、以後経日的に改善例が増加し、投薬終了日までに CCL 群では87%、CEX 群では86%の改善率が得られており、この間いづれの時点でも両薬剤群の改善率は認められなかった。

いっぽう慢性気管支炎では、3日目では2段階改善は得られず、5日目以後になって2段階改善例がみられている。しかし、同時に1段階悪化例も3日目以後両薬剤群にみられており、各時点の改善率は急性気管支炎の場合よりおしなべて低率であった。ただし、CCL 群の改善率はどの時点でも CEX 群より高めであり、とくに投薬終了日の改善率は81%とはぼ急性気管支炎での改善率に匹敵する成果をあげている。これに対して CEX 群では投薬終了日の改善率は58%にとどまり、急性気管支炎であげた成果と大きく異なっている。しかし、検定の結果、いづれの時点においても両薬剤群のあいだに差は認められなかった。

以上、初診時の有症率が高い主要所見についてその推移を示した。観察所見のすべてについて同様の解析を行なっているが、このほかの所見については初診時の有症率が低く、かつ、その推移に両薬剤群間の差はほとんど認められないので、成績を割愛した。ただし、喀痰1日量の推移を解析した結果、上述した成績を支持する成績が得られているにもかかわらず割愛したのでその理由を

ここに記しておきたい。すなわち、喀痰1日量の推移を解析したところ、急性気管支炎では両薬剤群間に差をみなかったが、慢性気管支炎では喀痰量を個数単位で記録した合計47例(CCL 群26例、CEX 群21例)において、7日目と投薬終了日の両時点で CCL 群が CEX 群より喀痰量減少効果が有意に優れる成績を得ている。ところが、これらの症例とは別個に喀痰量を ml 単位で記録した合計24例および同一症例中で ml 記載と個数記載が混在する1症例があり、これらの症例では両薬剤群の喀痰量改善について統計学的有意差はみられていない。喀痰量計測単位の異なる症例を合算する適当な換算基準は今回あえてもうけなかったため、喀痰量推移にかんして全症例での結論をだすに到らなかった。今後、喀痰量の推移を総括的に把握するために、換算基準またはそれにかわる工夫が必要であろう。

上述した主要所見の推移についてその結果を概括すると次のようであった。

急性気管支炎では3日目までに膿性痰、発熱、白血球数増多、咽頭痛の有症率がそれぞれ著減するため当初の有症率の順序に変化がみられ、3日目までに病態の好転する様子が明らかであった。両薬剤群の症状改善率を経日的に検討し、いわゆる臨床的「切れ味」を比較すると、3日目の時点ではいづれの所見についても差はみられていない。5日目になると、初診時胸部ラ音の聴診されるような症例では CCL 群の改善度が CEX 群より優れる傾向がみられた。7日目では咳嗽の改善度で CEX 群が CCL 群より優れる傾向を示した。また、投薬終了日には胸部ラ音の改善度で CCL 群が CEX 群より優れる傾向を示した。このほかの所見の推移には両薬剤群間の差は認められず、急性気管支炎の諸症状はいずれも投薬終了日までに著しく改善された。

いっぽう慢性気管支炎では、発熱だけが3日目までに著減したものの、各種症状の有症率はおしなべて緩徐な減少を示し、10日間の期間内では有症率の順序はほと

Table 30 Side effects

Drug	No. of cases	Side effects		Occurrence* (%)	Statistical test
		None	Any		
CCL	116 (3)	111	5	4.3	NS
CEX	112 (6)	108	4	3.6	

Numbers in parentheses indicate unknown cases.

* The rates of occurrence were calculated by excluding these unknown cases.

Table 31 Side effects

Drug	Patient Age & Sex Diagnosis	Side effect	Appeared (Day)	Disappeared (Day)	Duration of the drug (Day)	Comment by doctors in charge	Clinical effect	Usefulness
CCL	36, F Acute bronchitis	Bitterness	3	4	4	Disappeared after the administration The drug could be continued.	Good	Satisfied
	47, M Acute bronchitis	Abdominal pain Nausea Fatigue Headache Morbid appetite	4	10	10	Disappeared after the administration. The drug could be continued.	Good	Satisfied
	71, F Acute bronchitis	Eruption	1	4	1	Stopped the drug on 1st day. Disappeared on 4th day without any treatment.	Unknown	Very unsatisfied
	14, F Acute bronchitis	Gastric discomfort	1	2	1	Disappeared on the next day.	Good	Slightly satisfied
	34, M Acute bronchitis	Abdominal pain Diarrhea	4	7	5	The drug could be continued with anti-diarrheal agents and analgesics.	Fair	Slightly satisfied
CEX	25, M Acute bronchitis	Abdominal pain	4	Unknown	4	Used stomachics after the administration.	Good	Slightly satisfied
	17, M Acute bronchitis	Diarrhea	3	Unknown	9	The drug could be continued with anti-diarrheal agents and analgesics.	Fair	Slightly satisfied
	60, F Acute bronchitis	Gastric discomfort Anorexia	2	9	7	Disappeared after the administration. The drug could be continued.	Excellent	Very satisfied
	58, F Acute bronchitis	Soft stool	1	4	4	Soft stool continued during the administration.	Good	Satisfied

* Days are counted from 0th day.

んど変化せず、急性気管支炎にくらべて著しく異なる臨床経過を示した。

慢性気管支炎に対する CCL, CEX 投薬時の症状改善率を検討し、いわゆる臨床的「切れ味」を比較すると、ほとんどすべての所見について各時点の改善率は CCL 群のほうが CEX 群の改善率を上廻っていた。しかし、3日目および5日目という短期間では統計学的有意差には到らなかった。7日目になると膿性痰の改善度で CCL 群が CEX 群より優れる傾向が認められ、同時に CRP の改善度および赤沈（1時間値）の改善度において CCL 群が CEX 群より明らかに優れ、5% 有意水準で有意差が認められた。さらに、投薬終了日には咳嗽の改善度で CCL 群が CEX 群より優れる傾向が認められた。

B. 群間比較成績（その2）：安全性に関する検討

1. 副作用の比較

今回集積された 239 症例のうち、服薬規定違反の 2 例（ともに副作用なし）を検討対象から除外し、残りの 237 例を副作用の解析対象とした。ただし、このなかには初診時だけ来院したがその後再来のない外来症例 9 例

が含まれており、これらの症例は副作用の有無が不明なので、副作用発現率の算出には母数に含めないこととした。

両薬剤群の副作用を比較した成績は Table 30 に示すとおりであった。CCL 群に 5 例（4.3%）、CEX 群に 4 例（3.6%）の副作用が認められたが、副作用発現率に薬剤群間の差は認められなかった。副作用症例の概略は Table 31 に示すとおりであり、いずれも急性気管支炎症例であった。CCL 群の 1 例で発疹がみられたので投薬中止に到っているが、本症例はその後とくに加療することなく消失している。このほかの症例では、下痢、軟便、腹痛、食欲不振、嘔気など胃腸症状が訴えの大部分であり、副作用の種類別に検定したが、いずれも薬剤群間の差はみられなかった。副作用は投薬の翌日ないし 4 日目までの比較的早期に発現しているが、発疹例を除くとそのまま投薬継続可能であるか、あるいは対症療法剤を併用しつつ投薬継続可能であり、症状はその後消失に到っている。その結果、総合臨床効果で有効以上の判定を得るものが多く、有用性判定でも「まずまず」ないし「満足」以上の評価が得られている。

Table 32 Clinical laboratory tests

Clinical laboratory tests		Number of cases		All cases			Evaluable cases	Abnormal ratio* (%)		
		Before	3rd day	After	Before	3rd day		After		
Hematology	Differential counts	RBC	233	4	216	214	6.9	—	7.4	
		Hemoglobin	232	18	215	213	6.9	—	7.0	
		WBC	226	174	220	219	59.7	33.9	9.0	
	Differential counts	Basocyte	Eosinophile	226	170	216	215	0.4	0	0.9
				226	170	216	215	5.6	3.6	3.7
		Neutrophil	Staff cell	226	170	216	215	24.6	9.4	1.4
Segmentocyte	226		170	216	215	36.2	28.2	7.4		
Differential counts	Lymphocyte	226	170	216	215	19.8	9.4	3.4		
	Monocyte	226	170	216	215	4.3	1.8	4.2		
Hepatic	S-GOT	231	16	214	211	2.6	—	2.8		
	S-GPT	231	16	214	211	4.8	—	1.4		
	Alkaline phosphatase	231	15	214	211	3.4	—	2.8		
Renal	BUN	229	14	212	208	5.2	—	3.3		
	Serum creatinine	226	15	210	205	1.3	—	2.9		
Others	ESR (1 hour)	224	162	214	213	65.9	62.3	36.0		
	CRP	224	161	219	217	82.5	66.5	25.9		
Urinalysis	Sediment	Protein	230	14	209	206	13.0	—	6.7	
		RBC	228	14	207	204	9.2	—	6.8	
		WBC	228	14	207	204	8.7	—	4.3	
		Cylinder	227	14	206	203	0.9	—	0.5	

* Judged by doctors in charge

2. 臨床検査値に及ぼす影響

1) 臨床検査実施状況

実施要項で定めた各種臨床検査の実施状況は Table 32 に示すとおりであった。いずれの検査項目も申し合せに従ってほぼ全例で測定されている。以下の検討では、少なくとも投薬前後の2時点で検査された症例を評価対象としたので、検査項目によっては約20例程度の例数減少が起るが、いずれの検査項目でも合計200例以上の前後測定症例が確保されていた。また、これらの個々の測定値には主治医が正常・異常の判断を逐一記載し

ており、この判断にもとづく各測定時点の異常値出現率を算出し Table 32 にあわせて示した。白血球数、好中球、CRP および赤沈(1時間値)については、投薬前高率に異常値がみられ以後経日的に著減することが明らかであるが、これらの臨床検査は気管支炎の病像と直接関連する検査として、前項までにその詳細を述べた。以下ではそれらの検査項目を除いた残りの臨床検査成績を安全性の観点から検討した。

2) 臨床検査値に及ぼす影響の比較

臨床検査で異常値が出現した場合には、異常値と薬剤

Table 33 Variation of clinical laboratory findings

Laboratory tests	Number of cases	Drug	No. of evaluable cases	Normal ↓ Normal	Abnormal ↓ Normal	Variation without drug relation		Not negligible variation		Rate of abnormality		Statistical test	
						Abnormal ↓ Abnormal	Normal ↓ Abnormal	Abnormal ↓ Abnormal	Normal ↓ Abnormal	Total	(%)*		
Hematology	RBC	CCL	106	98	1	4	1	1	1	2	1.89	NS	
		CEX	108	96	3	6	3			0	0		
	Hemoglobin	CCL	106	100	2	5	2	1		1	0.94	NS	
		CEX	107	96		7				0	0		
	Differential counts	Bas.	CCL	107	106	1		1			0		NS
			CEX	108	106			1			0		
Eos.		CCL	107	102	3	1	1			0			
		CEX	108	97	5	2	4			0			
	Lyph.	CCL	107	86	16	4	1			0		NS	
	CEX	108	85	20	3				0				
	Mono.	CCL	107	98	1	3	5			0		NS	
	CEX	108	104	3	1				0				
Hepatic	S-GOT	CCL	105	95	5	1	2		2	2	1.90	NS	
		CEX	106	105					1	1	0.94		
	S-GPT	CCL	105	94	8		2	1		1	0.95		
	CEX	106	104	2					0	0			
Al-Pase	CCL	106	99	2	4	1			1	0	0.95	NS	
	CEX	105	103	1					1	0			
Renal	BUN	CCL	103	95	4	4			1	0	0	NS	
		CEX	105	100	2	2				1	0.95		
	Creatinine	CCL	103	102		1	1		1	0	0	NS	
	CEX	102	98		2				1	0.98			
Urinalysis	Protein	CCL	104	92	6	5	1			0		NS	
		CEX	102	86	9	7				0			
	Sediment	RBC	CCL	102	91	3	6	2			0		
			CEX	102	93	3	4	2			0		
		WBC	CCL	102	95	3	3	1			0		
	CEX	102	95	2	5				0				
	Cylin.	CCL	102	102			1			0		NS	
	CEX	101	100						0				

* Not negligible / Number of evaluable cases

Table 34 Abnormal findings in clinical laboratory tests

Drug	Age & Sex Infection Underlying disease	Duration of drug (days)	Clinical laboratory test		Comment by doctors in charge	Clinical effect	Usefulness	
CCL	73, M Chronic bronchitis Post-operative lung Cancer, Pulmonary tuberculosis.	9	Before (0)* After (9)	RBC 398 (Ab)** ↓ 341 (Ab)	Hemoglobin 9.6 (Ab) ↓ 8.8 (Ab)	RBC and hemoglobin slightly decreased. Influence of underlying disease may be considered.	Poor	Unsatisfied
	68, M Acute bronchitis	9	Before (0) After (9)	RBC 441 (N) ↓ 383 (Ab)		The cause of slight decreas- ing of RBC was unknown. Hemoglobin was in normal range.	Good	Satisfied
	20, M Acute bronchitis	9	Before (0) After (9)	SGOT 13 (N) ↓ 50 (Ab)		Unhealthy drinking and com- bined drugs(anti-inflamma- tory drug, antihistaminics) may concern.	Good	Satisfied
	43, M Acute bronchitis Hepatic insufficiency	4	Before (0) After (4) Follow (9)	SGOT 25 (N) ↓ 55 (Ab) ↓ 16 (N)	S-GPT 33 (Ab) ↓ 60 (Ab) ↓ 38 (Ab)	Slight elevation of S-GOT and S-GPT was transitory. Influence of hepatic compli- cation may be considered.	Excellent	Very satisfied
CEX	63, F Chronic bronchitis Rheumatoid arthritis	10	Before (0) After (10)	SGOT 33 (N) ↓ 57 (Ab)	Al-Pase 8.2 (N) ↓ 17.7 (Ab)	SGOT and Al-Pase increased at the end of treatment.	Fair	Slightly satisfied
	53, M Acute bronchitis	9	Before (0) After (9)	BUN 8.7 (N) ↓ 23.3 (Ab)	Creatinine 0.9 (N) ↓ 2.3 (Ab)	The cause of elevation of BUN and creatinine was unknown.	Excellent	Very satisfied

* Numbers in parentheses indicate the days after treatment. ** Ab: Abnormal, N: Normal

との関連性について主治医のコメントが得られており、そのコメントに基づいて問題となる症例を抽出した。投薬前後測定症例における臨床検査値の変動パターンならびに異常変動に対する主治医のコメントは Table 33 に示すとおりである。投薬前正常域のものが投薬後異常値となったもの、投薬前すでに異常域にあったものが投薬後さらに悪化をみたもののうち、薬剤との関係を否定しえないとされたものを異常化例として、両薬剤群の異常化発生程度を比較検討した。臨床検査値の異常化は6症例のべ10項目(CCL群のべ6項目、CEX群のべ4項目)であったが、いずれの臨床検査項目についても薬剤群間の異常発生率に差はみられなかった。

異常化症例の概略は Table 34 に示すとおりであり、血液検査異常2例(CCL群)、肝機能検査異常3例(CCL群2例、CEX群1例)、腎機能検査異常1例(CEX群)であったが、いずれの症例も異常化と投薬との因果関係は明らかではなく、基礎疾患あるいは併用薬剤など他の要因の関与も否定しえないという主治医見解

が追記されている。この結果、これらの異常化症例における主治医の有用性判定でも、肺病・肺結核合併の1例をのぞき、いずれも「まずまず」ないし「満足」以上の評価が得られている。

C. 群間比較成績(その3): 有用性の比較

主治医疾患区分に基づき CCL 群および CEX 群の有用性を比較検討した。

総合臨床効果、細菌学的効果、症状の推移、臨床検査値の変動、副作用など有効性と安全性に関するすべての成績を勘案したうえで、個々症例の有用性が主治医により判定された。有用性クラス判定の成績は Table 35 に示すとおりであり、「非常に満足」および「満足」と判定された症例の合計からいわゆる有用率を算出した。また、有用性スケール判定の成績は Table 36, Fig. 17 に示すとおりであった。なお、この解析には初診時以後再来のない外来症例9例が含まれており、当然ながら有用性判定は不明とされている。有用性クラス判定ではこれら不明例を評価母数に含めているが、有用性スケール判

Table 35 Clinical usefulness
(Cases adopted by doctors in charge)

Diagnosis	Drug	No. of cases	Very satisfied	Satisfied	Slightly satisfied	Unsatisfied	Very unsatisfied	Unknown	Ratio* (%)	Statistical test
Acute bronchitis	CCL	77	16	37	18	2	1	3	69	NS
	CEX	82	22	37	17		1	5	72	
Chronic bronchitis	CCL	42	2	27	9	4			69	P<0.05* U P<0.10* χ^2 P=0.066* F CCL>CEX
	CEX	36	1	16	12	6		1	47	

Table 36 Clinical usefulness judged by scale method
(Cases adopted by doctors in charge)

Usefulness (Scale method)	No. of cases	Acute bronchitis		Chronic bronchitis	
		CCL	CEX	CCL	CEX
		77	82	42	36
	0—9				
	10—19		1		
	20—29	3			1
	30—39			4	5
	40—49	2	1	3	1
	50—59	10	11	6	11
	60—69	17	19	11	8
	70—79	23	21	13	8
	80—89	11	13	4	
	90—100	8	11	1	1
	Unknown	3	5		1
	Mean* ±S.D.	69.9 ±15.5	72.9 ±14.6	64.1 ±15.2	57.9 ±15.6
	Statistical test	NS		P<0.10* t (t=1.749, df=75)	

* Unknown cases excluded

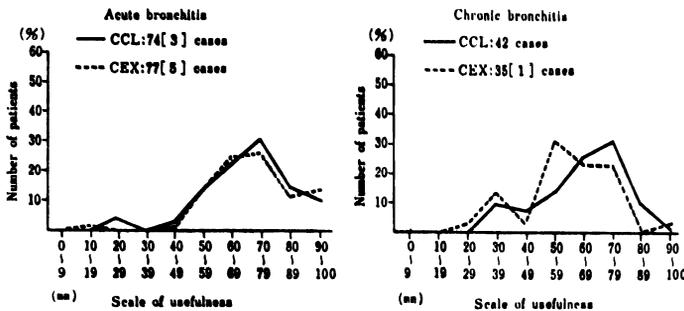
定では不明例を含める意義がないので評価母数から除いて解析した。

急性気管支炎では、CCL 群 77 例中「非常に満足」16 例、「満足」37 例、「まずまず」以下 21 例、「不明」3 例の成績が得られ、不明例を母数に含めた場合の有用率は 69% であった。また、CEX 群 82 例では「非常に満足」22 例、「満足」37 例、「まずまず」以下 18 例、「不明」5 例の成績が得られ、有用率は 72% であり、両薬剤群のあいだには有用性クラス判定による有用性の差は認められなかった。急性気管支炎での有用性スケール判定では Fig. 17 に示したとおり、両薬剤群の分布

曲線はきわめて接近し、平均値および標準偏差は CCL 群が 69.9±15.5、CEX 群が 72.9±14.6 のように得られ、有用性クラス判定の結論と同じく、両薬剤群の有用性に差は認められなかった。

いっぽう慢性気管支炎における有用性クラス判定では、CCL 群 42 例中、「非常に満足」2 例、「満足」27 例、「まずまず」以下 4 例の成績が得られ、有用率は 69% であり、急性気管支炎で得た有用率と同じ有用率が得られた。CEX 群 36 例では、「非常に満足」1 例、「満足」16 例、「まずまず」以下 6 例、「不明」1 例の成績が得られ、有用率は 47% にとどまった。このため χ^2

Fig. 17 Clinical usefulness judged by scale method (Cases adopted by doctors in charge)



Numbers in square brackets indicate the omitted cases because of obscure course.

(2×2) 検定および FISHER の直接確率計算法で 10% 有意水準での差と、U 検定の 5% 有意水準での有意差が検出され、CCL 群が CEX 群に比し有用性が明らかに優れることが認められた。慢性気管支炎での有用性スケール判定では Fig. 17 に示したとおり、両薬剤の分布曲線は CCL 群が高得点側に偏っており、分布のピークは CCL 群が 70 台にあるのに対し、CEX 群では 50 台にあった。両薬剤群の平均値と標準偏差は CCL 群が 64.1±15.2, CEX 群が 57.9±15.6 のように得られ、両者の平均値のあいだには 10% 有意水準で差が認められ、有用性クラス判定の結論を支持する成績が得られた。

IV 考 察

近年、cephalosporin 系抗生剤の開発がめざましく、優れた特質をもった注射用 cephalosporin 剤が次々と登場している。しかしながら経口用 cephalosporin 剤では、本研究開始時、cephalexin (CEX) と cephadrine が市場にあるにすぎず、注射用剤に比較すると新物質の登場は著しく少ない。その意味で今回の cefaclor (CCL) はひさびさに登場した経口用新 cephalosporin 剤であるといえよう。

経口用抗生剤の具備すべき好ましい条件に、内服で良く吸収されること、抗菌力の優れていることなどは当然としても、このほかに注射剤とは異なるいくつかの条件が付加される。すなわち、優れた注射用抗生剤が入手しやすくなり重症感染症の治療がこれら注射剤を適宜選択することで一応の成果が得られるようになってくると、経口用抗生剤の適応は主として中等症以下の外来感染症に位置づけられるので、外来感染症患者の治療にできるだけ適した特質を備えていることが望まれる。このような感染症患者で確実な薬効を期待するには、ある程度広い抗菌スペクトラムとともに、静菌的であるよりは殺菌作用の強いことが望ましい。また、服用の確実性を期するうえで、服み易く、服用回数も少ないにこしたことは

ない。もちろん副作用が少ないことは欠かせぬ条件であり、とりわけ重篤な副作用と胃腸障害の少ないことが望まれる。しかし、既存の経口用抗生剤全体をみても、これらの条件を満足するものは少なく、比較的良好なものひとつとして CEX が内科領域感染症に広く用いられている。

CCL は CEX と化学構造上の類似点が多いにもかかわらず、3 位にクロール原子が結合された結果、CEX に比し *in vitro* で抗菌力の改善・拡大が認められ、短時間で強い殺菌作用を示すことが特色とされており⁹⁾、とくに呼吸器感染症の起炎菌として重要な *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, β -*Streptococcus* などに対して CEX に比し優れた抗菌力を示す点が注目される。

著者らは本剤研究の過程で、CCL の抗菌作用、吸収・排泄動態および臨床的検討を行ない、上記の特色が *in vitro*, *in vivo* の両面で追認できることをそれぞれ報告した¹⁰⁻¹²⁾。さらに松本は、我国内科領域の一般臨床試験集積全症例を解析した結果、上記起炎菌による中等症以下の成人呼吸器感染症に対し CCL の 1 日 750 mg (分 3) 内服で良好な臨床効果が得られることを報告した⁹⁾。CCL のこのような特性が、もし CEX との対比において実証できたならば、先に述べた好ましい内服用抗生剤の像に一步近づくことであり、CCL の臨床上の意義は大きい。今回の二重盲検比較試験は、このような視点から計画され、CCL 1 日量 750 mg 分 3 投与と CEX 1 日通常量 1,000 mg 分 4 投与とを比較したものである。

対象疾患を選定するにあたって、広範にわたる呼吸器感染症のなかから、経口用抗生剤の薬効評価上どのような疾患が適切であるか判断するのは必ずしも容易なことではない。対象疾患が広範にすぎれば、薬効の大局は把握しえても薬剤固有の臨床的「切れ味」の解析が困難

になり、逆に特殊の病態に限定しすぎると他の呼吸器感染症に対する薬効を推測する場合の普遍性に問題を生ずる。開発途上の新薬であり、充分慎重に評価しなければならない試験であるから、いわゆる臨床の手ごたえが明確に把握できる範囲内で広めに対象疾患を設定することが適当であろうと考えた。先に述べた国内一般臨床試験では⁹⁾、咽頭炎・喉頭炎・扁桃炎など上気道感染症が合計 45 例、気管支炎が 120 例と最も多数を占め、以下、肺炎 27 例、気管支拡張症 20 例、その他の下部呼吸器感染症 17 例が CCL 投薬の対象とされている。これらの広範にわたる呼吸器感染症のなかから、かりに咽頭炎や喉頭炎などの上気道疾患を選定した場合には、細菌感染の実証を得るうえで著しい困難が予測され、抗生剤評価の対象とするには様々の問題がある。もちろん、注射剤の適応となるような重症例が頻繁に混入するおそれのある疾患を対象とすることも適当ではない。さらに、経口抗生剤の 1 日投薬量を固定するのであるから、その dosage で確実に効果をあげうる疾患でなければならない。このような条件を比較的満足し、かつ、CCL、CEX 両薬剤の特徴を考慮した結果、一般臨床試験で症例数の最も多い細菌性気管支炎を今回の対象疾患にとりあげた。細菌性気管支炎に最も多く使用された事実は、多くの内科領域化学療法専門家が、CCL の特質をこの疾患で見出そうと努力したことを示唆する。また、二重盲検比較試験は一般臨床試験成績の延長上で設定されることが望ましいから、この観点からも細菌性気管支炎が対象疾患として最も適切であると考えた。

しかし、細菌性気管支炎を対象疾患にとりあげた場合、抗生剤の薬効評価上あらかじめ明確にしておかなければならない問題点が新たに惹起される。最も大きな問題点は、抗生剤適応となる急性気管支炎および慢性気管支炎の疾患区分であり、もうひとつは呼吸器感染症では常に難題となる起炎菌把握の問題点である。ところで、経口用抗菌剤の前例で細菌性気管支炎を対象とした二重盲検比較試験は少ない。ST 合剤の前例¹⁰⁾では、各種上気道感染症の一部に急性気管支炎が含まれ、1 群 15~16 例の小規模な比較解析がなされているものの、上記の問題点に触れた資料は得られなかった。また、慢性気管支炎を対象のひとつに含めた比較試験はいくつかの前例があるが、すべて注射剤で入院例が前提のため、その実施要項すべてを外來症例に適用するわけにはいかなかった。今回の実施要項は外來症例でも適用しうることを前提としたので、ほとんど新たに設定することになった。

まず急性気管支炎と慢性気管支炎とを共に対象とすることに理由を述べておきたい。急性気管支炎と慢性気管支炎では疾患の成立に本質的な相違がある。急性気

管支炎の多くはウイルス感染が原発であり、2 次的に細菌感染があって、抗生剤はその治療または予防のために使用される。その経過の多くは、かぜ症候群が先行し、自然治癒傾向が強いことは周知の事実である。しかし、実施臨床では最も一般的な疾患であり、細菌感染を確信できる症例にも高頻度に遭遇し、経口用抗菌剤の使用頻度は高い。これらの理由から、薬効評価上の困難は予測されたけれども、上気道感染症の代表として急性気管支炎をとあげた。ただし、本疾患で起炎菌を把握することは困難が予測されるので、今回の試験では少なくとも膿性痰、発熱、白血球数増多または好中球左方核移動が認められる場合という制限をもうけ、できるだけ細菌感染が確信できる急性気管支炎症例を対象とすることに努力した。

これに対して慢性気管支炎では、喫煙、大気汚染などの外的要因と宿主のさまざまな内的要因が累積して気道に作用し、線毛上皮系の障害にいたる。その結果、気管支における過剰な分泌を特徴とし、慢性あるいは反復性の咳嗽・喀痰が認められ、ウイルス感染の助けをかりずとも容易に細菌感染を惹起する。また、ウイルス感染が先行した場合でも、急性気管支炎とは異なった経過をとり、細菌 2 次感染は持続し、自然治癒はまず期待できない。このような両疾患の本質的な相違を考慮すると、薬効評価上は慢性気管支炎のほうが抗生剤の特質をよく反映する素地がある。したがって慢性気管支炎を同時に対象疾患とすることにより、両薬剤の臨床的手ごたえの差が少なくともここで判断できると考えた。

慢性気管支炎の診断基準は、FLETCHER⁹⁾をはじめとする英国学派によって、要約すれば、「咳嗽・喀痰が 1 年のうち少なくとも 3 カ月間、ほとんど毎日続き、このような状態が 2 年以上連続していること」と定められている。しかし、問診主体の診断であるため、病像によっては研究者が異なると慢性肺気腫とも診断しうることになる。また、慢性肺気腫と慢性気管支炎の合併例も多数みられる。また、どちらも慢性閉塞性呼吸器疾患として同一疾患領域に扱われており、細菌感染時の経過にも類似点が多い。したがって今回の試験では、慢性肺気腫症例の混入を当初から容認することとし、細菌感染が確定または推定される慢性気管支炎および同様の慢性肺気腫を含めて対象とし、両者をあわせて解析することを当初から前提とした。ただし急性気管支炎は当然別個の疾患として解析することにした。

急性気管支炎と慢性気管支炎とをともに対象疾患とするために、投薬日数は 3 日間以上 10 日間以内という制限にとどめ、主治医の判断で患者ごとに変更できるよう配慮した。短期間で治癒しうる急性気管支炎症例に不必要

に長期間の投薬を強いいためである。検討薬剤の包装にも患者ができるだけ服用しやすい工夫を施した。強い咳嗽・高熱などにより、やむを得ず併用薬剤を使用する場合があるので、外来での実地臨床をそこなわない範囲でできるだけ統一した併用剤を頓用できることにした。いっぽう、記録を整備するため、観察項目や検査項目は外来で実施可能な範囲でやや多めの項目を採用した。今回のこのような試験の結果、急性気管支炎と慢性気管支炎の症例を、同一施設構成で同一時期に多数集積することができ、両疾患の共通点・相違点、あるいは経口用抗生剤投薬に伴う疾患像変化の相違点など、両疾患を対比しながら具体的に確認できることにも期待がもたれ、事実、薬効比較だけにとどまらない知見が得られたと考える。

今回の試験結果から、成書の記載にみるとおり、急性気管支炎と慢性気管支炎との相違点が随所で確認された。すなわち、急性気管支炎では男女各年齢層にわたる症例構成を有し、軽症の外来例で新鮮例が主体であった。これにたいし慢性気管支炎では圧倒的に男性の高齢者が多く、長期罹患例、入院例、基礎疾患を有するものが主体をなし、急性気管支炎に比し重症寄りにあることが明瞭であった。いずれの疾患でも、咳嗽、膿性痰を主体とし各種の炎症所見が高率に認められる点で共通していたけれども、その後の臨床経過には著しい相違のあることも明確であった。さらに、同一研究者が同じような注意を払いながら実施した起炎菌検索からも、起炎菌と考える菌の把握率には著明な相違がみられた。これらの疾患の差を述べることは本報告の目的ではない。前述のとおり、今回の試験実施要項設定時に想定したことがらが、そのまま上記のような事実として確認できたことに意義があると考えられる。

以上のような疾患像の相違点をふまえて、今回の CCL, CEX 両剤の薬効を比較すると次のように概括することができる。

まず、急性気管支炎に対して CCL 1 日 750 mg 分 3 と CEX 1 日 1,000 mg 分 4 の薬効はきわめて類似していると結論できる。急性気管支炎全例での総合臨床効果ひとつで上記の結論を得るのではなく、背景因子ごとの詳細な層別、細菌学的効果、臨床経過の解析など、すべての成績がこの結論を導く。急性気管支炎では、両薬剤群の有効率は各種層別によっても常にきわめて近似した有効率を示した。CEX 群の有効率がおしなべてやや高い値であり、白血球数増多なしの症例と昼から投薬開始された症例で CCL 群より優れる傾向 ($p < 0.10$) を認めただけでも、重症度が中等症の場合あるいは合併症のある症例などでは CCL 群の有効率がむしろ高かった。細

菌学的効果でも両薬剤群は類似した消失率を示した。また、7 日目の咳嗽の改善度で CEX 群が CCL 群に比し優れる傾向 ($p < 0.10$) を認めたが、胸部ラ音が聴診されるような急性気管支炎症例では、5 日目および投薬終了時の両時点で、CCL 群の改善度が優れる傾向を示した ($p < 0.10$)。急性気管支炎では、CCL 群は CEX 群に比し、高齢者が多く基礎に肺結核があるものが多く CRP 陽性度の高いものが有意に多かったことなど、CCL 群は薬効評価上のマイナス要因をかかえていたことも考慮する必要がある。臨床的意義を加味して以上の成績を判断すると、急性気管支炎に対する両薬剤の薬効は、きわめて類似したものと結論せざるを得ない。有用性クラス判定および有用性スケール判定の比較結果からも、この結論の妥当性が支持される。

いっぽう慢性気管支炎に対する両薬剤の薬効を比較すると、CCL 1 日 750 mg 分 3 の薬効は CEX 1 日 1,000 mg 分 4 の薬効より明らかに優れていると結論される。この結論は次の種々の成績から導かれる。まず、慢性気管支炎全症例における総合臨床効果では、CCL 群は CEX 群より優れる傾向 ($p < 0.10$) を示した。背景因子ごとに詳細な層別を施し、総合臨床効果を検討したところ、CCL 群の優れる傾向 ($p < 0.10$) が、男性症例、食後服用例、朝から投薬開始された症例、合併症ありの症例、初診時白血球数増多症例などで認められ、好中球左方核移動指数 10 以下の症例では有意差 ($p < 0.05$) が検出された。また、各群最低 10 例以上の層内症例数がある層を比較すると、あらゆる層別について CCL 群の有効率は CEX 群のそれを上廻っていた。さらに、各種臨床所見の推移を比較すると、投薬開始 7 日目の喀痰性状改善度で CCL 群が優れる傾向 ($p < 0.10$) を示し、同時にこの時点の CRP 改善度および赤沈改善度はともに CCL 群が CEX 群より有意に優れ ($p < 0.05$) ていた。投薬終了時にも咳嗽改善度で CCL 群の優れる傾向 ($p < 0.10$) が認められた。両薬剤群が投薬前ほぼ同質の症例構成であったことは確認されており、以上の成績を総合すると、慢性気管支炎に対する CCL の薬効は CEX より明らかに優れていると結論される。有用性クラス判定ならびにスケール判定の比較成績からも、この結論の妥当性が支持される。前述したように、慢性気管支炎には疾患の本質から導かれる易感染性があり、細菌感染時の感染持続傾向が強く、自然治癒傾向の強い急性気管支炎とは著明に異なる経過をとる。このような素地をもつ慢性気管支炎で CCL が CEX より優れることが立証されたことは、臨床上的意義が大きい。

以上のような薬効差が生みだされた主因は、CCL の抗菌作用が CEX より優れることでよく理解できる。今

回の試験で細菌性気管支炎の起炎菌と考えられた菌のうち、77株について両薬剤のMIC値が測定されたが、65株まではCCLのMIC値のほうがCEXより1~4管低値を示している。残りの株についても耐性株を含めて両剤同値であり、CCLがCEXより高値のものはわずかに1株であった。なお、吸収・排泄の面から今回の薬効差を理解することはできない。両薬剤1回投与後の体内移行はほぼ同様であることが知られている^{14,15)}ので、1日1回分少ないCCLのほうが優れることは理解できない。むしろ*in vitro*での抗菌力の差が体内動態における不利分を補う以上の差があり、それが今回の*in vivo*での薬効差に反映されていると理解できる。

ただし今回の試験では*in vitro*でみられた両剤の抗菌力の差を、細菌学的効果あるいは起炎菌の消長観察結果で確認するには到らなかった。起炎菌の決定および細菌学的効果判定の問題は、呼吸器感染症では常に困難な主題であり、この点今回の試験でも同様であった。今回、起炎菌の把握にできるだけ努力したもののその把握率は急性気管支炎では約1/3、慢性気管支炎では約2/3にとどまった。さらに、起炎菌の菌種別、MIC値別などさまざまな層別を行なうと層内症例数は著減し、細菌学的効果の比較はますます困難となり、これらの面から明確な差異を結論づけることは困難であった。また、細菌学的効果判定と臨床効果判定との関連が結果的に直結しなかったことも反省すべき点であった。両効果判定の相関は、喀痰が速やかに消失する急性気管支炎では比較的高いものの、慢性気管支炎では相関関係はむしろ希薄であった。喀痰採取法、採取時期、保存および輸送など起炎菌決定までに到る前段階に、今後改善すべき問題点が残されており、今後両効果判定の接近をはかるには、それら問題点を解決する努力がますます必要であると痛感された。

つぎに、CCLの安全性を検討すると、軽度の発疹、胃腸症状、transaminaseの上昇が主体であり、いずれも軽度一過性であること、その内容および発現頻度はCEXとのあいだに差異は認められず、CEXと同様の注意が必要であることが明らかにされた。

以上、経口用新cephalosporin系抗生剤CCLは、細菌性気管支炎の起炎菌として重要な*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*などに対してCEXに比し優れた殺菌作用を有し、今回の*in vitro*抗菌力試験においてもこれら菌種に対してCEXより低いMIC値を示すことが確認された。臨床的には、CCL1日750mg分3投与とCEX1日1,000mg分4投与とは、ほぼ同程度の安全性を示すことが確認された。ま

た、急性気管支炎に対して、CCLはCEXに類似する臨床効果を示し、CEXに匹敵する有用性のあることが明らかになった。さらに、慢性気管支炎に対して、CCL1日750mg分3投与は、CEX1日1,000mg分4投与より明らかに優れる臨床効果を示し、CEXより有用性の大きいことが確認された。CCLの投薬回数は1日3回でよいことから、1日4回投薬のCEXよりは服用回数軽減がはかれる利点のあることは明らかである。

翻えて、本考察冒頭にかかげた経口用抗生剤の具備すべき条件を今一度考慮すると、既存の経口用抗生剤にくらべてCCLは好ましい方向に少なくとも一歩前進した経口用抗生剤であると結論しうる。

拙筆にあたり、コントローラーの労をとっていただいた東京大学老年病教室、原沢道美教授ならびに東京通信病院内科、内藤周幸部長に深甚の謝意を表します。

(本論文の要旨は第27回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した)

文 献

- 1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison *in vitro* activity of cephalixin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11(3): 470~474, 1977
- 2) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(4): 490~497, 1977
- 3) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(5): 609~613, 1977
- 4) GILLET, A. P. & J. M. ANDREWS: Comparative *in vitro* microbiological activity and stability of cefaclor. *Postgrad. Med. J.* 55(Suppl. 4): 9~11, 1979
- 5) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司, 村上和久: Cefaclorの*in vitro*抗菌作用。Chemotherapy 27 (S-7): 71~97, 1979
- 6) 松本慶蔵: 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 II. C-1 内科領域。Chemotherapy 27(3): 423~424, 1979
- 7) 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
- 8) コントローラー委員会: 薬効評価システム解説書(第1部)。臨床評価 3(1), 99~115, 1975
- 9) FLETCHER, C. M.: Chronic bronchitis; Its prevalens, nature and pathogenesis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 80: 483~494, 1959
- 10) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男: Cefaclor: 体内動態および臨床効果。Chemotherapy 27 (S-7): 175~191, 1979
- 11) 長浜文雄, 安田真也, 中林武仁, 小六哲司, 斎藤

- 孝久：気管支・肺ならびに尿路の感染症に対する新しい経口用 cephalosporin 剤：Cefaclor の臨床効果の検討。Chemotherapy 27 (S-7)：192～199, 1979
- 12) 松本慶蔵, 井手政利, 吉本博易, 野口行雄, 渡辺貴和雄：Cefaclor に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7)：334～343, 1979
- 13) 藤井良知, 三木文雄, 大越正秋, 馬場駿吉, 上野正：二重盲検法による抗菌性物質の評価——S T 合剤と SMX の比較をもとにして——。第 20 回日本化学療法学会, ラウンドテーブルディスカッション。1982 年 (大阪)
- 14) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊陸嘉：Cefaclor の臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-7)：158～174, 1979
- 15) 清水喜八郎：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 II. B 吸収・排泄・分布・代謝。Chemotherapy 27(3)：422, 1979

A COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF CEFACLOR AND CEPHALEXIN IN BACTERIAL BRONCHITIS

KEIZO MATSUMOTO*¹, AKIRA SAITO*²

FUMIO NAGAHAMA*³ and HISAO KIMURA*⁴

*¹ Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

*² The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

*³ Department of Respiratory Disease, National Sapporo Hospital

*⁴ Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

YUKIO NOGUCHI and MASASHI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

MAKOTO IMAOKA

Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Tarami Hospital

SAKAI IWASAKI

Department of Internal Medicine, National Nagasaki Central Hospital

HIDEAKI MUKAE and TAKAO SHIKAYA

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital

SOHSUKE MATSUO

Department of Surgery, National Hospital Kawatana, Nagasaki

KAI TSUIKI, SHINOBU SATO and KEIJI TAKAHASHI

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

KOICHI YOKOYAMA

Department of Internal Medicine, Yamagata Prefecture Central Hospital

TAMOTSU TAKISHIMA and SUMIO ARAI

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

KUNIO KUDO

Department of Respiratory Disease, Sendai National Hospital

FUMIO KAMEI and KOKI ITO

Department of Cardiovascular Medicine, Sendai Hospital of Japanese National Railways

MAMORU KATO

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

RYOKICHI TAKASUGI and NOBORU MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Isawa Hospital

MASATSUGU ABE

Department of Respiratory Disease, Hakodate Municipal Hospital

SHINJI OHNISHI

Department of Internal Medicine, Date Red Cross Hospital

TSUYOSHI KIKUIRI and TOSHIHIKO KOBAYASHI

The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital

SHIGEO MAKITA and AKIRA UJIE

Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital

MIKIHICO TANGO

Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital

MASATOSHI OKAMOTO and OSAMU YAJIMA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University,
School of Medicine and Related Hospital

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japan National Railways

ICHIRO NAKAYAMA

The First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of Japan National Railways

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Hokkaido Health Insurance Hokushin Hospital

YOSHIO KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

YASUSHI KANAYA

Department of Internal Medicine, Kanaya Hospital

KOICHI NASUHARA

Department of Internal Medicine, Sunagawa Municipal Hospital

A comparative clinical study of cefaclor with cephalixin was carried out by randomized double blind techniques in order to compare the clinical efficacy, side effects and usefulness in treatment of 239 patients with acute and chronic bronchitis.

In the cephalixin group, cephalixin was orally administered four times a day at a daily dosage of 1,000 mg for 3 to 10 days. In the cefaclor group, cefaclor was orally administered three times a day at a daily dosage of 750 mg for 3 to 10 days and one capsule of placebo was also given every evening in order to keep the blindness of the administration.

Statistical comparisons between the two drugs were made in 159 patients with acute bronchitis and 78 patients with chronic bronchitis. Two patients were excluded from the statistical evaluation due to deviations from the protocol.

In the case of acute bronchitis, characteristics of the population, sex and age, severity of infection and causative organisms before treatment were similar in each treatment group and no significant

difference could be found between the two groups, except for a higher tendency of complications with pulmonary tuberculosis and higher positive CRP in the cefaclor group.

No significant difference was seen in the clinical effectiveness obtained in acute bronchitis between the two drugs. Excellent and good clinical responses were obtained in 57 (74%) of 77 patients of the cefaclor group and in 64 (78%) of 82 patients of the cephalexin group. Regarding the degree of improvement of cough on the 7th day, the cephalexin group showed a superior tendency ($p < 0.10$) to the cefaclor group. On the other hand, the cefaclor group showed a superior tendency ($p < 0.10$) to the cephalexin group in degrees of improvement of rales on the 5th day and final day of administration.

In contrast, backgrounds of the population of chronic bronchitis were quite similar in each group and all items compared showed no significant difference between the two groups.

The clinical effectiveness in chronic bronchitis obtained with cefaclor showed superior tendency ($p < 0.10$) to that with cephalexin. Excellent and good clinical responses were obtained in 28 (67%) of 42 patients of the cefaclor group and in 17 (47%) of 36 patients of the cephalexin group. Regarding the degree of improvement of sputum, treatment with cefaclor showed a superior tendency ($p < 0.10$) to that with cephalexin on the 7th day. At the same time, the degrees of improvement of CRP and ESR treated with cefaclor were significantly superior ($p < 0.05$) to those with cephalexin. In addition, on the final day of treatment, the degree of improvement of cough in the cefaclor group showed a superior tendency ($p < 0.10$) to that in the cephalexin group.

No statistically significant difference could be found in the occurrence of side effects or abnormal clinical laboratory findings between the two groups.

According to the judgement by investigators in charge, no significant difference was seen in clinical usefulness in acute bronchitis between the two drugs.

In the patients with chronic bronchitis, the judgements of clinical usefulness in the cefaclor group was significantly superior ($p < 0.05$) to that in the cephalexin group.