

化膿性腹膜炎に対する Ceftizoxime と Cefazolin の二重盲検法薬効比較試験

谷 村 弘・向 原 純 雄・瀬 戸 山 元 一
佐 藤 友 信・里 村 紀 作・日 笠 頼 則

京都大学医学部第二外科

端 野 博 康

神鋼病院外科

小 川 暢 也

愛媛大学薬理学

大 山 昭 夫・伊 藤 富 由

関西医科大学微生物学

(昭和 55 年 9 月 25 日受付)

虫垂穿孔 55 例, 小腸・大腸穿孔 14 例, 胃・十二指腸穿孔 24 例, 胆道系や肺炎など 7 例, 計 100 例 (除外・脱落 15 例を除く) の急性化膿性腹膜炎を対象とし, Ceftizoxime 1 日 2 g と Cefazolin 1 日 4 g との二重盲検比較試験を施行し, 以下の成績を得た。

1) 対象患者の背景因子として, 性別, 年齢, 体重, 病型, 重症度, 薬剤投与前の症状には, CZX, CEZ 両薬剤群間に差を認めなかった。

原発巣切除術など外科的処置についても差を認めなかった。

2) 総合効果は, 主治医判定にて CZX 群の有効率 80.4%, CEZ 群 75.5%, 委員会判定にて CZX 群の有効率 80.9%, CEZ 群 77.4% といずれも有意の差を認めなかった。

3) 創感染合併例が CZX 群に 10.6%, CEZ 群に 17.0% あり, それが主治医の印象に加味されて, CZX 群の有用性は 76.6%, CEZ 群のそれは 60.4% と総合効果の有効率より低い値であった。

4) 原発巣別では, 胃・十二指腸穿孔例で CZX 群の有効率 80.0%, CEZ 群のそれは 64.3% であり, 腹膜炎の範囲では, CEZ 群は著効例が限局性 35.3% から汎発性では 19.4% と半減したのに対し, CZX 群の著効例は限局性と汎発性との間には 30.8%, 26.5% と差はなかった。

5) 重症度別総合効果にて, 重症の腹膜炎症例 55 例では, CZX 1 日 2 g の有効率 84.0% は CEZ 1 日 4 g のその 63.3% より優れた傾向がみられた。

6) 分離菌の消失率でみた細菌学的効果は, グラム陽性菌では CZX 群, CEZ 群それぞれ 89.5%, 92.3% と差がなく, グラム陰性菌では CZX 1 日 2 g で 92.3%, CEZ 1 日 4 g で 80.4% であった。

両薬剤とも投与後の出現菌としては *Pseudomonas* が多かった。

7) 副作用としては 113 例中, CZX 群に発疹 2 例 (3.6%), CEZ に血管痛と下痢各 1 例 (3.4%) と有意の差がなく, また 112 例における臨床検査値の異常値の出現頻度にも差がなかった。

腹膜炎の化学療法に際しては, 腹膜炎が重症であればあるほど腎障害を伴っていることが多いので, まず第一に毒性の低い合成ペニシリン剤やセファロスポリン剤が選ばれることになる^{1,2)}。とくに, 本邦において Cefazolin (CEZ, Cefamezin®) が開発されて 10 年を経過した今日, 一般の外科的感染症に対してはもちろん, 腹膜炎の化学療法においても, 本邦では圧倒的にセファロスポ

リン系抗生物質が第 1 選択として臨床使用されている現状である。しかしながら, 腹膜炎の起炎菌としては, 体外から侵入する *Salmonella* や *Shigella* は別として, はほとんど内因性の細菌, しかも 2~3 の菌種の混合感染であると考えてよく, それらに対処するためには, グラム陰性桿菌はもちろん, 嫌気性菌にまで抗菌力の及ぶ広範囲抗菌スペクトルを有する抗生物質が選択されねばな

らない。かかる意味で、最近、次々と開発されている第3世代とも呼ばれている新しい優れたセファロスポリン系抗生物質の出現は、久しく渴望されていたところであった。

しかし、そのような優れた抗生物質が次々と開発され、臨床に供されるようになると、それに伴ってその臨床評価が同系薬剤間での比較試験にて論じられることが多くなってきた。

その臨床評価法については、尿路感染症の領域では比較試験の対象、評価方式がかなり標準化され¹⁾、呼吸器感染症についても今まで行なわれた比較試験をもとに標準化がすすんできている⁴⁾。一方、外科領域での感染症については、疝・癰・蜂窩織炎を対象にしたものや^{1, 5)}、乳腺炎、リンパ節炎、術後創感染など表在性の肉眼で判定しやすいものを対象にしたものから⁷⁾、次第に術後感染および術後腹膜炎を対象にしたより複雑なもの⁸⁾へと努力が積み重ねられているが、それらには必ず外科的処置を伴うので、対象疾患の均一性を得ることがきわめて困難であり、いまだ明確に標準化されるまでには至っていない。

われわれは、1) 原因となる疾患が限定されているため比較的 back ground をそろえやすく、2) 抗生物質の薬効比較も腹腔ドレーンからの細菌学的検索により客観的に実施でき、3) かつ解析に耐えうる症例数もかなり確保できる主として消化管穿孔による急性化膿性腹膜炎を対象に、外科領域で抗生物質の比較試験を試みた。

被験薬には新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である Cefizoxime (CZX) を使用した。本剤は β -ラクタマーゼに対する抵抗性が強く、とくにグラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ抗菌力が非常に強く、また嫌気性菌にも抗菌力を有することから⁹⁾、腹膜炎の治療薬として大いに期待できると考えられ、すでに少数例ではあるが腹膜炎に対する臨床効果を確認しているものである²⁾。対照薬としては、現在市販のセファロスポリン系抗生物質の中でもっとも汎用されており、その評価が確立されている CEZ を選んだ (Fig. 1)。

I. 対象と方法

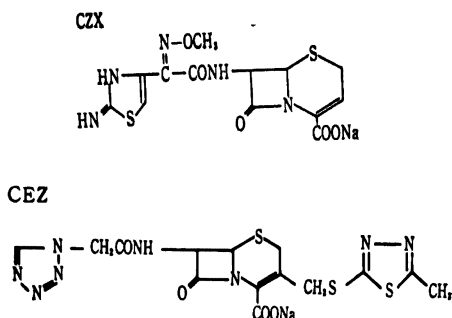
1. 対象疾患

対象は虫垂穿孔、小腸・大腸穿孔、胃・十二指腸穿孔など主として消化管穿孔による化膿性腹膜炎とし、術後腹膜炎など明らかな縫合不全のある症例は除外した。

2. 対象患者

昭和 54 年 6 月～55 年 3 月までに下記の京都大学第2外科およびその関連病院に入院した、原則として、15 歳以上の成人患者としたが、15 歳未満でも体重が 40 kg 以上の患者は対象に含めた。性別は不問とした。極めて

Fig. 1 Chemical structure of CZX and CEZ



重篤な基礎疾患や合併症を有するもの、既投与抗生物質によりすでに症状の改善しつつあるもの、経過不明のものおよび本治療開始前に CZX または CEZ がすでに投与されたものは対象から除外した。また、セファロスポリン系またはペニシリン系抗生物質にアレルギーおよびその既往歴を有する患者、CZX または CEZ による皮内反応試験がいずれか一つでも陽性に出た場合は対象から除外することとした。さらに、妊婦および授乳中の婦人と腎障害を有する症例ならびにフロセマイドなどの利尿薬剤の併用を必要とする症例も対象から除外した。

なお、対象患者にはできるだけ試験の目的を知らせ、同意を得ることとした。

共同研究者

京都大学	第二外科	日笠頼則, 里村紀作, 谷村 弘, 小林展章, 向原純雄, 加藤仁司, 三木毅一郎, 関谷司, 佐藤友信
新潟県立中央病院	外科	中村正則, 小山高宣, 峯松壮平, 森田清文, 伊藤 雅
静岡県立中央病院	外科	山口雅崇, 伊佐治悟, 安田和弘, 大歳雅洋, 本間春樹
静岡労災病院	外科	杉谷 章, 佐々木義行, 竹本 寛
静岡市立病院	外科	野木村昭平
島田市民病院	外科	羽白 洗, 竹中正文
高山赤十字病院	外科	金子 巖, 沖野 孝, 菊地俊二
高島病院	外科	伊豆蔵健, 宮浦靖郎, 藤井一寿, 安芸敏彦
豊郷病院	外科	安本 裕, 薄井裕治

舞鶴市民病院	外 科	瀬戸山元一, 本田和男, 中島久公
日本パプテスト病院	外 科	塩田隆三
武田病院	外 科	井上一正, 鎌田寿夫, 白数邦彦
シミズ病院	外 科	村山保雄
富田病院	外 科	高岡水東
彦根市立病院	外 科	河口浩通, 北川 晋
健保滋賀病院	外 科	中島芳郎, 山本俊二, 壺井和彦
第二大羽病院	外 科	三瀬真一, 吉崎慎介
都倉病院	外 科	都倉一郎
牧 病院	外 科	牧 安孝
済生会吹田病院	外 科	倉橋道男
関西電力病院	外 科	丸山 泉
大阪赤十字病院	外 科	松本浩生, 三宅廣隆, 大谷 博, 浅野 昇, 福井 泉, 高橋純一, 福地浩三, 猪股裕紀洋
大和高田市立病院	外 科	西嶋義信, 木戸 晋, 田中泰三
和歌山赤十字病院	外 科	上山康弘
神戸海星病院	外 科	片岡三朗, 福井 深
神鋼病院	外 科	端野博康, 頼 文夫
赤穂市民病院	外 科	辺見公雄, 田中 明, 仁尾義則
高根県立中央病院	外 科	小林真佐夫, 松川泰広, 倉科彰夫
高松赤十字病院	外 科	高槻春樹, 内山哲史
坂出回生病院	外 科	藤原憲和, 有岡功貴

3. 薬剤および投与方法

使用薬剤は下記の2薬剤である。

被験薬剤: CZX 1g (力価)/vial

対照薬剤: CEZ 2g (力価)/vial

CZX は粉末状態および溶液状態で微黄色を呈し, 粉末状態で白色, 溶液状態で無色の CEZ とは色調が異なり, さらに 1 vial 中の薬剤量が異なるため, 両薬剤にマンニトール, ビタミン B₆, B₁₂ を添加し, 溶解前後とも容量, 色調などの外観性状, 溶解状態が両薬剤間で識別不能であるように工夫した。

これら添加物が CZX, CEZ の体内動態に影響を及ぼすか否かを検討するため, CZX, CEZ のおのおのについて, イヌを用いて試験に使用した製剤と単味製剤の血清中濃度を crossover 法により比較したが, 両薬剤とも差は認められず, 添加物の影響はないものと考えられた (*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし, クエン酸ナトリウム培地を用いる薄層ディスク法で測定。Fig. 2, 3)。

薬剤は1症例分 14 vial, 保存用 1 vial, 計 15 vial を1セットとして白箱におさめ, 白色ラベルに「FKZ 注」の文字と薬剤番号を表示し, 同時に各 vial にもそれらを明示した。患者への投薬は受診順に薬剤番号に従って行なった。

投与量の決定は, CZX については, 本剤の抗菌力, 吸収排泄試験の成績⁹⁾および本試験に先だって行なった化膿性腹膜炎 12 例に対する本剤の臨床試験で, 1回 1g, 1日 2回投与により有効率 91.7% と優れた治療成績が得られたこと²⁾から, 1回 1g, 1日 2回点滴静脈内投与とした。CEZ については, 本試験に参加した各施設における標準使用量である 1回 2g, 1日 2回点滴静脈内投与とした。これらの投与量は, ヒトに投与したときの血清中濃度は CEZ がやや高いが⁹⁾, 腹膜炎の主な起炎菌に対する CZX の抗菌力が CEZ より極めて強いこと⁹⁾が

Fig. 2 Mean serum concentration of CZX after 20 mg/kg intravenous injection in dogs. Comparison between test preparation and ordinary preparation by crossover method

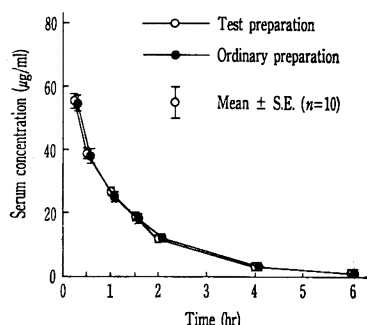
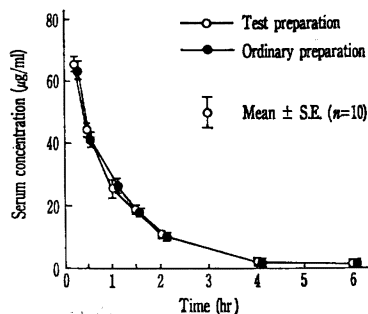


Fig. 3 Mean serum concentration of CEZ after 20 mg/kg intravenous injection in dogs. Comparison between test preparation and ordinary preparation by crossover method



ら、妥当な投与量と考えられる。

投与方法は、1回 1 vial を 100 ml の生理食塩液に溶解し、1日 2回、12時間ごとに約1時間で点滴静注することとした。

投与期間は連続7日間とした。なお、投与薬剤を無効と判定し、他剤に変更する場合は少なくとも72時間を経過した後に行なうこととした。また、投与中に重篤な副作用が出現した場合は直ちに投与を中止し、その発現時期、症状、程度、その後の経過、処置を明記することとした。

4. コントローラー

本臨床試験のコントローラーとして愛媛大学薬理学教室 小川暢也が薬剤識別の不能性、無作為割付け、key-code の保管、key-code 開封後のデータ不変更および解析の公平性の保証を行なった。また試験薬および対照薬の両方について試験開始前および終了後にコントローラーが任意に抜き取ったサンプルについて国立予防衛生研究所で含量試験を行ない、適正であることを確認した。

5. 併用薬剤および外科的処置

試験中は他の抗菌性薬剤、消炎剤など臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤は原則として併用しないが、止むを得ず使用した場合は薬剤名、投薬量および期間を記録することとした。さらに、比較試験薬投与中、外科的処置を行なった場合は、その内容を具体的に記録することとした。

6. 臨床症状・理学的所見の観察、臨床検査の実施

1) 臨床症状・理学的所見の観察

体温、排膿・腹水量、腹部自発痛、体動痛、圧痛、筋性防禦、悪心・嘔吐、下痢、腸雑音、排ガス、離床、食事摂取については原則として毎日観察ないし測定を行ない、記録することとした。

記録の際、体温については実測値を記録した。排膿については原則として実測値を記録することにしたが、1日 100 ml (g) 以上を (卅)、20~99 ml (g) を (卅)、1~19 ml (g) を (+)、全くなしを (-) の4段階表示でも可とした。腹部自発痛、体動痛については、がまんできなくて鎮痛剤を必要とする程のものを (卅)、何とかがまんできる程のものを (+)、なしを (-) とした。圧痛については、軽く押えるだけで痛いものを (卅)、強く押えると痛い程度を (+)、なしを (-) とした。筋性防禦については、強く認めるものを (卅)、中程度のものを (+)、全く認めないものを (-) とした。悪心・嘔吐については、嘔吐を (卅)、悪心を (+)、両者ともなしを (-) とした。下痢については、下痢ありを (+)、下痢なしを (-)、腸雑音については、異常あり (減弱または聴取可能) を (+)、正常を (-)、排ガスについては、

なし (-)、あり (+) のそれぞれ2段階とした。離床障害については、全く起きあがれないを (卅)、ベッド上に起座可能を (卅)、ベッドから降りられるを (+)、トイレに行けるを (土)、病院内の散歩が可能を (-) とした。食事摂取障害については、絶食を (卅)、流動食を (卅)、三分粥食を (卅)、五分粥食を (+)、全粥食を (土)、普通食摂取を (-) とした。

2) 臨床検査の実施

白血球数、CRP については原則として投与開始前、3日後、5日後、7日後 (終了時) の4回、検査することとした。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画像、A/G 比、総蛋白、GOT、GPT、アルカリ性フォスファターゼ、総ビリルビン、血清クレアチニン、BUN、尿所見 (蛋白、糖、ウロビリノーゲン) については投与前、投与終了後の2回検査することとした。

3) 起炎菌の検索

各施設において、その施設での方法により、投与開始前、3日後、5日後、7日後の4回、腹水中から起炎菌の分離同定を行なうとともに、腹水最低 1 ml をインジケータ付嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター (クリニカル・サブライ、岐阜) に採取し、関西医科大学微生物学教室 (大山昭夫、伊藤富由) において、菌の同定ならびに CZX、CEZ に対する感受性試験 (MIC 測定) を実施した。検体採取に際しては、無菌操作と嫌気度の維持に細心の注意を払い、無菌的にケンキポーターに注入した後、注射器内に残った検体をスライドグラス2枚に塗抹し、ヘアドライヤーで迅速に乾燥させ、検体採取後の菌の死滅、混入、増殖などの判定に利用した。

7. 重症度、総合効果、副作用ならびに有用性の判定

1) 主治医による判定

試験終了後に、各症例について、臨床症状、理学的所見の経過に基づいて、主治医の印象により、総合効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

また副作用と考えられる症状が発現した場合は、その症状、程度、発現日、薬剤との因果関係、処置および経過を詳細に記録した。また、臨床検査値に異常変動がみられた場合は、その後の検査結果および推定原因について主治医のコメントが付された。

さらに、主治医が個々の症例における全経過を検討のうえ、治療効果と副作用を勘案して、投与薬剤の有用性を従来の薬剤とも比較したうえで、「非常に満足」、「満足」、「まずまず」、「不満」、「非常に不満」の5段階に判定した。

2) 委員会による判定

本試験終了後 key-code 開封前に全症例の成績調査表を1カ所に集め、4名の委員 (構成委員: 日笠順則、里

村紀作, 谷村 弘, 端野博康) が, 症例ごとに解析対象としての適否を検討した後, 重症度, 総合効果, 細菌学的効果および副作用を判定した。総合効果は原則として下記の効果判定基準に基づいて, 意見の一致を条件として, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階に判定した。

効果判定基準は, 体温, 白血球数, 排膿・腹水量, 疼痛(自発痛, 体動痛, 圧痛, 筋性防禦)CRPの5項目を対象に, 分離菌の消長も勘案し, 原則としてすべての項目が7日目に消失したものを「著効」, 1項目が残存したものを「有効」, 2~3項目が残存したものを「やや有効」, 4~5項目が残存したものを「無効」とした。その際, 初診時の臨床症状および理学的所見を基に, 重症度についても, 「重症」, 「中等症」, 「軽症」の3段階に判定した。

細菌学的効果については, 各施設および関西医科大学微生物学教室にて実施された検査成績と臨床症状の推移を基に, 起炎菌を推定し, 個々の菌株について「消失」, 「存続」の判定を行ない, さらに「投与後出現菌」を判定した。ただし, *Candida* については本治験に使用した両薬剤とも抗菌力を示さないため, 消失した場合も「効果不明」とした。

8. Key-code の開封

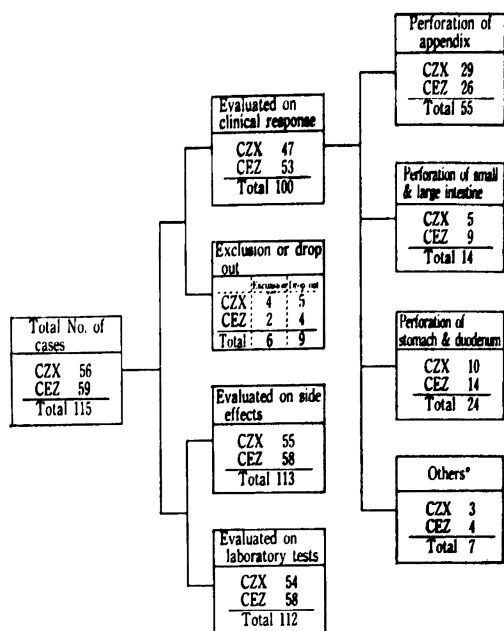
コントローラーが除外, 脱落症例の判定とその取り扱い, 主治医または委員会によるすべての判定について確認した後に, コントローラーにより key-code が開封された。

9. 検定

順序性のある分類値の分布の比較には MANN-WHITNEY U検定, 分類値の検定には分割表の検定(χ^2 検定, ただし5以下の期待値を含む場合は直接確率計算)を用いた。

検定の有意水準は両側5%以下とした。ただし10%

Table 1 Patient's distribution



*Distortion of gallbladder, Necrotic Cholecystitis, Postcholedocholithotomy, Acute pancreatitis (2), Rupture of urinary bladder, Multiple ovarian cysts

有意の場合は参考として記載した。

II. 成績

被験薬または対照薬が投与された症例は総計115例(CZX群56例, CEZ群59例)であった(Table 1)。このうち15例(CZX群9例, CEZ群6例)が有効性の解析から除外された。除外・脱落症例の内訳は, Table 2に示すとおりで, 対象外疾患2例(胆道感染のみ, 虫垂炎のみ), きわめて重篤な基礎疾患を有する症例1例(膀胱癌穿孔, 縫合せず3日後死亡), 本比較試験開

Table 2 Drop out or excluded cases

	Reason	Item	CZX	CEZ
Exclusion	No indication	Biliary tract infection alone Appendicitis alone	1	1
	Critical illness	Perforation of bladder tumor, sutured only	1	
	Pretreatment	CEZ given previously	2	1
Drop out	Combined therapy	Other antibiotics γ -glutulin	2 3	2 1
	Miss doses	t. i. d.		1
	Total		9	6

Table 3 Sex and age

		~19	20~	30~	40~	50~	60~	70~	Total	Mean (y.o.)	Statistical test
CZX	Male	5	5	8	5	4	5	2	34	40.4±18.7	N. S.
	Female	1	3	1	1	2	2	3	13	49.5±23.9	
	Total	6	8	9	6	6	7	5	47	42.9±20.4	
CEZ	Male	5	5	6	8	8	4	3	39	42.7±17.6	
	Female	1	3	2	1	2	2	3	14	47.9±21.4	
	Total	6	8	8	9	10	6	6	53	44.1±18.6	

Table 4 Body weight

	~39	40~	50~	60~	70~	Total	Mean(kg)	Statistical test
CZX	2	16	19	8	2	47	53.4± 8.7	N. S.
CEZ	2	17	19	9	6	53	53.8± 9.4	

Table 5 Extension of peritonitis

	Diffuse	Localized	Total	Statistical test
CZX	34	13	47	N.S.
CEZ	36	17	53	

Table 6 Severity

	Mild	Moderate	Severe	Total	Statistical test
CZX	1	21	25	47	N.S.
CEZ	0	23	30	53	

Table 7 Complication

	No	Yes*	Total	Statistical test
CZX	41	6	47	N.S.
CEZ	49	4	53	

Table 8 Prior antibiotics

	No	Yes*	Statistical test
CZX	47	0	P<0.05
CEZ	47	6	

*Coronary insufficiency, Cerebral thrombosis, Cerebral apoplexy, Hypertension, Arrhythmia, Bilateral renal stones, BPH, Acute renal failure, Fracture of lumbar vertebra, Diabetes mellitus.

*CEX: 2 cases, CET, SBPC, ABPC, TOB + Rolitetracycline (Hostacycline®): 1 case.

Table 9 Duration of treatment

	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days	Total	Statistical test
CZX		1	2	1	43	47	N.S.
CEZ	1	1			51	53	

Table 10 Reduction of treatment

Reason	CZX	CEZ
Cured	4	1
Ineffective		1

Table 11 Surgical treatment

	Resection	Closure	Drainage alone	Statistical test
CZX	45	1	1	N.S.
CEZ	44	5	4	

Table 12 Signs and symptoms before treatment

Drug	No. of cases	Maximum body temperature (°C)			WBC (/mm ³)				
		<37.5	≥37.5	≥38.5	<8,500	8,500~	12,000~	16,000~	20,000~
CZX	47	5	33	9	5	13	18	5	6
CEZ	53	4	33	16	3	19	14	14	3
Statistical test		N.S.			N.S.				

Drug	CRP				Volume of ascitic fluid			
	—	+~4	+~	Unknown	No drainage	+	+	+
CZX	1	28	15	3	5		22	20
CEZ	1	21	26	5	1	13	16	23
Statistical test		N.S.				P<0.01		

Drug	Abdominal pain			Pain on body movement			Tenderness			Muscle guarding		
	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
CZX		11	36		11	36	1	10	36	3	14	30
CEZ	1	14	38		15	38		9	44	2	12	39
Statistical test		N.S.			N.S.			N.S.			N.S.	

Drug	Nausea Vomitting			Diarrhea		Bowel sounds		Flatus	
	—	+	+	No.	Yes	Normal	Abnormal	Yes	No
CZX	16	15	16	42	5	2	45	3	44
CEZ	16	20	17	51	2	5	48	3	50
Statistical test		N.S.			N.S.		N.S.		N.S.

Drug	Bed-fast					Disturbance of oral intake					
	—	±	+	+	+	—	±	+	+	+	+
CZX		2	1	5	39						47
CEZ			1	6	46	1					52
Statistical test		N.S.					(—)				

始前に CEZ が投与されていた 3 例（症状が軽快しつつあると判断された例 1 例，無効 2 例），併用薬違反 8 例（他の抗生物質併用 4 例， γ -グロブリン製剤併用 4 例），投与方法違反 1 例（1 日 3 回投与）である。

副作用は，極めて重篤な基礎疾患を有するため，副作用の有無を判定し難いと判断された症例，投与方法違反の各 1 例を除外した 113 例（CZX 群 55 例，CEZ 群 58 例）について検討した。

1. 治療効果の比較検討

1) 対象患者の背景因子

有効性の解析例 100 例の穿孔部位別内訳は，虫垂穿孔 55 例（CZX 群 29 例，CEZ 群 26 例），小腸・大腸穿

孔 14 例（CZX 群 5 例，CEZ 群 9 例），胃・十二指腸穿孔 24 例（CZX 群 10 例，CEZ 群 14 例），その他，胆嚢軸捻転，壊死性胆嚢炎，総胆管結石症術後，急性肝炎，膀胱破裂，多発性卵巣嚢腫から腹膜炎に至った例 7 例（CZX 群 3 例，CEZ 群 4 例）であった（Table 1）。

対象患者の性別，年齢，体重分布には両薬剤群間に差は認められなかった（Table 3, 4）。

対象患者の病型，重症度は Table 5, 6 に示すとおりで，両薬剤群とも汎発性腹膜炎が約 7 割を占め，重症例が過半数を占めたが，病型，重症度とも両薬剤群間に差は認められなかった。

合併症としては，Table 7 に示すとおり循環器障害，

Table 13 Isolated organisms before treatment

Organisms	CZX	CEZ	Statistical test
<i>S. aureus</i>	1	4	N.S.
<i>S. epidermidis</i>	3		
<i>Staphylococcus</i>	1		
<i>α-hemolytic streptococcus</i>	4	5	
<i>β-hemolytic streptococcus</i>		1	
<i>S. avium</i>	1		
<i>S. faecalis</i>	9	3	
Subtotal	19	13	N.S.
<i>E. coli</i>	20	19	N.S.
<i>Klebsiella</i>	9	13	
<i>Proteus</i>		3	
<i>Enterobacter</i>	5	4	
<i>Citrobacter</i>	4	2	
<i>Serratia</i>		1	
<i>Pseudomonas</i>	2	3	
<i>Aeromonas</i>		2	
Subtotal	40	47	N.S.
<i>Bacteroides</i>	10	12	N.S.
<i>Clostridium</i>	3	1	
<i>Eubacterium</i>	2		
<i>Fusobacterium</i>		1	
<i>Peptostreptococcus</i>		2	
<i>Peptococcus</i>	1		
Anaerobic bacillus	1		
Subtotal	17	16	N.S.
<i>Candida</i>	3	3	N.S.
Total No. of isolated strains	79	79	
Cases of positive culture	34	39	
Cases of negative culture	12	12	
Not done	1	2	

尿路疾患、腰椎骨折、糖尿病などを有する患者が 10 例 (CZX 群 6 例, CEZ 群 4 例) みられたが、両薬剤群間に差は認められなかった。

本治験薬投与前すでに他の抗菌剤が投与された症例は CEZ 群にのみみられ、有意差 ($P < 0.05$) が認められた (Table 8)。

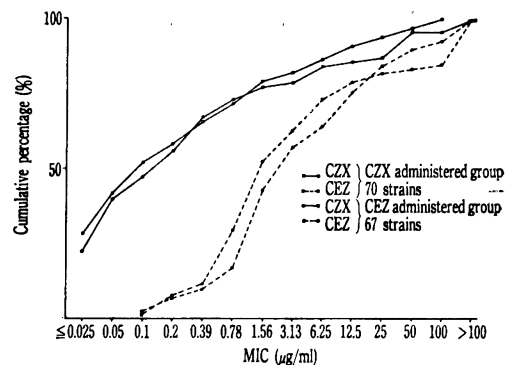
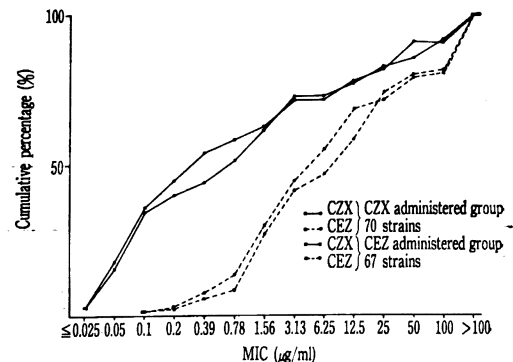
規定どおり 7 日間継続投与されなかった症例は CZX 群 4 例, CEZ 群 2 例で、投薬中止の理由は無効のため 1 例 (CEZ), 明らかな改善がみられたため 5 例 (CZX 4 例, CEZ 1 例) であった (Table 9, 10)。

本治験薬投与前に行なわれた外科的処置は、Table 11

に示すとおり、胃・腸・虫垂切除術がほとんどであり、少数例に穿孔部縫合のみ、またはドレーン留置のみが行なわれた。外科的処置の方法について両薬剤群に差は認められなかった。

投与前の症状については、Table 12 に示すとおり、最高体温、白血球数、CRP、腹水量、腹部自発痛、体動痛、圧痛、筋性防禦、悪心・嘔吐、下痢、腸雑音、排ガス、離床障害、食事摂取障害のいずれの項目においても両薬剤群間に有意差を認めなかった。

対象患者から投与前分離された菌は Table 13 に示すとおり、両薬剤群ともグラム陰性菌が最も多く、そのうち約半数は *E. coli* であった。次に *Klebsiella* および嫌気性菌の *Bacteroides* が多く分離された。分離菌の分布については両薬剤群間に有意差は認められなかった。両薬剤群とも 79 株ずつ分離されたが、このうち CZX 投与群では *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Peptococcus* 各 1 株および *Can-*

Fig. 4 Susceptibility of organisms isolated before treatment (Inoculum size: 10^6 cells/ml)Fig. 5 Susceptibility of organisms isolated before treatment (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

dida 3株を除く 70 株, CEZ 投与群では *E.coli*, *Candida* 各 3 株, *Klebsiella*, *Enterobacter* 各 2 株, *S. aureus*, *Pseudomonas* 各 1 株を除く 67 株について CZX および CEZ に対する感受性を測定した。その結果, Fig. 4, 5 に示すとおり, 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml 接種時とも CZX が優れ, 分布のピークは CZX が CEZ より 4~6 管低い MIC 値を示し, 有意差が認められたが ($P < 0.01$), CZX 群の分離菌に対する CZX の MIC と CEZ 群の分離菌に対する CZX の MIC, および CZX 群の分離菌に対する CEZ の MIC と CEZ 群の分離菌に対する CEZ の MIC との分布状況の比較では差は認められなかった。

以上のとおり, 対象患者の背景因子では, 他の抗菌剤前投与例が CEZ 群にのみみられ, 有意の差がみられたほかは, 両薬剤群間に有意な偏りを認めず, ほぼ均質な集団であり, 十分比較検討が可能であると考えられた。

2) 総合効果

1 委員会判定

委員会判定による総合効果は, Table 14 に示すとおり, CZX 投与 47 例では, 著効 13 例, 有効 25 例, やや有効 8 例, 無効 1 例で, 著効と有効を合せた有効率は 80.9% であった。一方, CEZ 投与 53 例では, 著効 13 例, 有効 28 例, やや有効 10 例, 無効 2 例で, 有効率 77.4% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 14 General effectiveness (Judged by the committee)

(): %

	Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate*	Statistical test
CZX	13 (27.6)	25 (53.1)	8 (17.0)	1 (2.1)	47	80.9%	N.S.
CEZ	13 (24.5)	28 (52.8)	10 (18.9)	2 (3.8)	53	77.4%	

*Marked + Moderate Judged cases

Table 15 General effectiveness classified by causal diseases (Judged by committee)

<Perforation of appendix>

(): %

	Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
CZX	9 (31.0)	16 (55.2)	4 (13.8)		29	86.2%	N.S.
CEZ	9 (34.6)	13 (50.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	26	84.6%	

<Perforation of small & large intestine>

	Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
CZX	1	3	1		5		N.S.
CEZ		7	2		9		

<Perforation of stomach & duodenum>

	Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
CZX	3 (30.0)	5 (50.0)	2 (20.0)		10	80.0%	N.S.
CEZ	3 (21.4)	6 (42.9)	5 (35.7)		14	64.3%	

<Others>

	Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
CZX		1	1	1	3		—
CEZ	1	2		1	4		

投与前の背景因子において抗菌剤投与例が CEZ 群にのみ6例みられたので、この6例を除いた場合の総合効果を比較したが、差は認められなかった。また腹水量の多い例(廿~卅)と少ない例(ドレーンなし~+)に層別して両薬剤群間の総合効果を比較したが、ともに差は認められなかった。

対象患者を穿孔部位別に層別して比較した結果は、Table 15 に示すとおりで、虫垂穿孔例、小腸・大腸穿孔例、胃・十二指腸穿孔例とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。その他の例は症例が少なく、比較はできなかった。

病型別には、Table 16 に示すとおり、「汎発性」の有

効率は、CEZ 群 36 例中 26 例、72.2% に対し、CZX 群は 34 例中 25 例、79.4% であった。「限局性」では、CEZ 群 17 例中 15 例、88.2% に対し、CZX 群 13 例中 11 例、84.6% であった。ともに両薬剤群間に差は認められなかった。

重症度別には、Table 17 に示すとおり、中等症例では両薬剤群間に有意差は認められなかったが、重症例の有効率は、CZX 群 25 例中 21 例、84.0%、CEZ 群 30 例中 19 例、63.3% で、CZX 群が優れた傾向を示した(P<0.10)。

II 主治医判定

主治医判定による総合効果は、Table 18 に示すとおり、

Table 16 General effectiveness classified by extension of peritonitis (Judged by the committee) (): %

		Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
Diffuse	CZX	9 (26.5)	18 (52.9)	6 (17.6)	1 (2.9)	34	79.4%	N.S.
	CEZ	7 (19.4)	19 (52.8)	8 (22.2)	2 (5.6)	36	72.2%	
Localized	CZX	4 (30.8)	7 (53.8)	2 (15.4)		13	84.6%	N.S.
	CEZ	6 (35.3)	9 (52.9)	2 (11.8)		17	88.2%	

Table 17 General effectiveness classified by severity (Judged by committee) (): %

		Marked	Moderate	Slight	None	Total	Effectiveness rate	Statistical test
Mild	CZX CEZ		1			1 0		—
Moderate	CZX	5 (23.8)	11 (52.4)	4 (19.0)	1 (4.8)	21	76.2%	N.S.
	CEZ	8 (34.8)	14 (60.9)	1 (4.3)		23	95.7%	
Severe	CZX	8 (32.0)	13 (52.0)	4 (16.0)		25	84.0%	P<0.10
	CEZ	5 (16.7)	14 (46.7)	9 (30.0)	2 (6.7)	30	63.3%	

Table 18 General effectiveness (Judged by each surgeon) (): %

	Marked	Moderate	Slight	None	Unknown	Total	Effectiveness rate	Statistical test
CZX	11 (23.9)	26 (56.5)	8 (17.4)	1 (2.2)	1	47	80.4%	N.S.
CEX	11 (20.8)	29 (54.7)	9 (17.0)	4 (7.5)		53	75.5%	

Table 19 Bacteriological effects

Organisms	C Z K					C E Z					Statistical test
	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)	
<i>S. aureus</i>	1	1				4	4				
<i>S. epidermidis</i>	3	3				0					
<i>Staphylococcus</i>	1	1				0					
<i>a-hem. streptococcus</i>	4	4				5	5				
<i>β-hem. streptococcus</i>	0					1	1				
<i>S. avium</i>	1	1				0					
<i>S. faecalis</i>	9	7	2			3	2	1			N.S.
Subtotal	19	17	2	0	89.5	13	12	1	0	92.3	N.S.
<i>E. coli</i>	20	17	2	1	89.5	19	14	4	1	77.8	N.S.
<i>Klebsiella</i>	9	9			100	13	12	1		92.3	N.S.
<i>Proteus</i>	0					3	3				
<i>Enterobacter</i>	5	5				4	2	2			
<i>Citrobacter</i>	4	4				2	2				
<i>Serratia</i>	0					1		1			
<i>Pseudomonas</i>	2	1	1			3	2	1			
<i>Aeromonas</i>	0					2	2				
Subtotal	40	36	3	1	92.3	47	37	9	1	80.4	N.S.
<i>Bacteroides</i>	10	8	2		80.0	12	12			100	N.S.
<i>Clostridium</i>	3	3				1	1				
<i>Eubacterium</i>	2	1		1		0					
<i>Fusobacterium</i>	0					1	1				
<i>Peptostreptococcus</i>	0					2	2				
<i>Peptococcus</i>	1	1				0					
<i>Anaerobic bacillus</i>	1	1				0					
Subtotal	17	14	2	1	87.5	16	16	0	0	100	N.S.
Total	76	67	7	2	90.5	76	65	10	1	86.7	N.S.
<i>Candida</i>	3		1	2		3		1	2		
Total	79	67	8	4	89.3	79	65	11	3	85.5	N.S.

Table 20 Organisms newly appeared after the treatment

Organisms	CZX	CEZ	Statistical test
<i>Pseudomonas</i>	4	3	N.S.
<i>Proteus</i>	2		
<i>Serratia</i>	2		
<i>S. epidermidis</i>	1		
<i>Klebsiella</i>		1	
<i>Enterobacter</i>		1	
<i>Citrobacter</i>		1	
<i>Yersinia</i>	1		
<i>Elavobacterium</i> II b	1		
Total	11	6	
<i>Candida</i>		1	
Total	11	7	

CZX 投与 47 例では、著効 11 例、有効 26 例、やや有効 8 例、無効 1 例、不明 1 例で有効率 80.4% であった。一方、CEZ 投与 53 例では、著効 11 例、有効 29 例、やや有効 9 例、無効 4 例で有効率 75.5% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

抗菌剤前投与例を除いた症例についても、両薬剤群間に差は認められなかった。また腹水量の多い例と少ない例に層別して両薬剤群間を比較したときにも差は認められなかった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果については、Table 19 に示すとおり、消失率は、グラム陽性菌では CZX 群 19 株中 17 株 89.5%、CEZ 群 13 株中 12 株 92.3%、グラム陰性菌では CZX 群 39 株中 36 株 92.3%、CEZ 群 46 株中 37 株 80.4%、嫌気性菌については CZX 群 16 株中 14 株 87.5%、CEZ 群 16 株中 16 株 100% であった。全菌種および個々の菌種における消失率について、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また MIC 別細菌学的効果も両薬剤群間に差は認められなかった。

投与後出現菌は、Table 20 に示すとおり、CZX 群 11 株、CEZ 群 7 株で、菌種別には両群とも *Pseudomonas* がもっとも多く出現した。

4) 創感染合併頻度

両薬剤により腹膜炎を治療中、手術創に感染を惹起した例が、Table 21 に示すように、CZX 群で 5 例 (10.6%)、CEZ 群で 9 例 (17.0%) みられた。創感染合併の頻度は両薬剤群間で有意差には至らなかった。

5) 臨床症状・理学的所見の推移

白血球数、CRP、最高体温、排膿・腹水量、腹部自発

Table 21 Wound infections

(): %

	No	Yes	Total	Statistical test
CZX	42 (89.4%)	5 (10.6%)	47	N.S.
CEZ	41 (83.0%)	9 (17.0%)	53	

痛、体動痛、圧痛、筋性防禦、悪心・嘔吐、下痢、腸雑音、排ガス、離床、食餌摂取の各項目について、投与 3 日、5 日、7 日後の投与前に対する改善度を検討した。

圧痛において 3 日および 7 日後の改善度で CEZ 群が優れ、3 日後に下痢がみられた例が CEZ 群に多かったこと以外は、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2. 副作用および臨床検査値の異常

検討された 113 例のうち、副作用が認められたのは、Table 22 に示すとおり、CZX 群では発疹、発疹・瘙痒・悪心・嘔吐の計 2 例、CEZ 群では血管痛、下痢の計 2 例であった。

発疹のみられた症例は、投与 5 日目に全身にみられたもので、投与中止により 5~6 日後自然消退した。発疹・瘙痒・悪心・嘔吐のみられた症例は、投与 4, 5 日目に悪心、嘔吐がみられたもので、そのまま薬剤投与を継続したところ、8 日目に発疹・瘙痒がみられた。悪心・嘔吐は 6 日目以降は出現せず、発疹・瘙痒は抗ヒスタミン剤の使用により 2 日で消失した。

血管痛の症例では、それを初回投与時のみに訴えたが、2 回目以降の投与に際してはみられなかった。下痢の症例では、投与 5~7 日目に 1 日 5~9 回の下痢がみられたが、ブスコパン®、ポリトーゼ® 投与により止瀉した。

臨床検査値異常例は、Table 23 に示すとおり、CZX 群では好酸球増多 (1%; 148/mm³→6%; 954/mm³)、GOT-GPT 上昇 (GOT 40→56 u, GPT 16→74 u) の計 2 例、CEZ 群では GPT 上昇 (14→10→8→47 u)、A1-p 上昇 (6.6→14.3 K.A.u.) の計 2 例であった。

好酸球は投与終了後 2 日目に 1% (140/mm³) に、GOT-GPT は投与終了後 5 日目に GOT 23 u, GPT 23 u に、A1-p は投与終了後 14 日目に 8.9 K.A.u. にそれぞれ正常化した。GPT 上昇例は早期退院のため再検できなかった。

副作用、臨床検査値異常の発現頻度には、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

3. 有用性

主治医が判定した個々の症例に対する両剤の有用性

Table 22 Side effects

	CZX	CEZ	Statistical test
No. of cases	55	58	N.S.
None	53	56	
Side effect	2 (3.6%)	2 (3.4%)	
Rash	1		
Rash, Itching, Nausea, Vomitting	1		
Phlebalgia		1	
Diarrhea		1	

Table 23 Abnormal data on laboratory tests

	CZX	CEZ	Statistical test
No. of cases	54	58	N.S.
Normal	52	56	
Abnormal	2	2	
Eosinophilia	1		
Elevation of GOT & GPT	1		
Elevation of GPT		1	
Elevation of AI-P		1	

Table 24 Clinical utility

(): %

	Very satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Very unsatisfactory	Total	Excellent+Good / Judged cases	Statistical test
CZX	8 (17.0)	28 (59.6)	10 (21.3)	1 (2.1)		47	76.6%	N.S.
CEZ	10 (18.9)	22 (41.5)	16 (30.2)	5 (9.4)		53	60.4%	

※Very satisfactory+satisfactory/judged cases

は、Table 24 に示すとおり、CZX 群では、非常に満足 8 例、満足 28 例、まずまず 10 例、不満 1 例、非常に不満 0 例で、非常に満足と満足合計すると 76.6% であった。一方、CEZ 群では、非常に満足 10 例、満足 22 例、まずまず 16 例、不満 5 例、非常に不満 0 例で非常に満足と満足合計すると 60.4% であった。

両薬剤群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

急性腹膜炎は、腹膜からのエンドトキシンの吸収、体液の大量移動、循環動態の変化、消化管の機能低下などが加わり、生命の危険度の極めて高い疾患である。腹膜炎の進行には、腹腔内の細菌の存在と、腹腔から細菌を除去する自然の防禦機構を阻害する adjuvant¹⁰⁾、例えば

体液（胃液、胆汁、脾液、糞便、尿、血液）、囊胞内容や異物などの存在とが問題である。したがって、その治療の原則は、適切な抗生物質の併用による完全な手術的腹腔内清掃 debridement であるといえる。すなわち、急性腹膜炎と診断されたならば、直ちに呼吸管理を含め全身の循環動態の改善に努め、とくに糞便性腹膜炎で極めて早期に併発してくる腸内細菌による敗血症、エンドトキシン・ショックに対する対策を行ない、中心静脈カテーテルの挿入、リムルステットの施行、動脈血培養を頻回に行なう。その次に感染巣がほぼ推定されたら、開腹手術により原発巣を切除し、腹腔のいわゆる“Peritoneal-toiletierung”を行なうのである。その際、抗生物質を含んだ生理食塩液で、徹底的に腹腔洗浄を行なうの

は当然であるが、その後、創を一次閉鎖してしまうか、あるいは腹腔ドレーンを挿入するか、さらに腹腔内投与用の細いチューブをも挿入して、いわゆる postoperative intraperitoneal lavage を行なうかを決定することになる。

最近では、とくに後者の各種抗生物質を含む灌流液で術後かなり長期間腹腔内洗浄を行なう方法が、救命率の向上に効果があるとして推奨され^{11,12)}、欧州、米国、ソ連で広く施行されている。しかし、腹膜炎の主たる致死因子は、敗血症とそれに由来する細菌性エンドトキシン・ショックであるから、腹腔灌流によるアルブミンの大量漏出は1日5% プラズマネート 500 ml にも相当するほどに及び、それを補給し難い本邦ではかえって低蛋白血症を招来するので、われわれは全身的抗生物質投与が最も適切な投与方法と考え、静脈内投与を薦めている¹³⁾。

腹膜炎の化学療法に関する controlled study は 1967 年の NOON らの報告が最初である¹⁴⁾。彼らは消化管穿孔による腹膜炎 404 症例に無作為に KM 1 g 群と生理食塩液群の 2 群に分け、術後腹膜灌流の効果を比較検討し、術後合併率に差を認めたと報告した。

セファロsporin 系薬剤を用いたものとして、McMULLAN ら¹⁵⁾や RAMBO ら¹⁶⁾が Cephalothin (CET) の無作為割付け比較試験を行なったが、救命率と創感染に差を認めていない。FOWLER¹⁶⁾は虫垂炎由来の腹膜炎 69 症例で、Cephaloridine (CER) 25 mg/kg の腹膜灌流効果を生理食塩液を対照として比較し、創感染に差を認めなかったが、腹腔内膿瘍発生率は低下したと報告した。しかし、彼の例では全身投与も併用されており問題が残る。BHUSHAN は KM と PC 併用にすれば差を認めるという¹⁷⁾。しかし、これらの試験はいずれも single-blind trial であった。

Double-blind trial を腹膜炎症例に行なったのは 1969 年の BROCKENBROUGH¹⁸⁾の腹膜灌流効果検討の 240 症例が最初であり、次いで SHERMAN¹⁹⁾も 79 症例の KM 投与で行ない、いずれの報告も腹膜灌流による抗生物質併用効果を疑問視している。

一方、腹膜炎に対する 2 剤以上の薬剤間の比較としては、STEWART²⁰⁾は、虫垂穿孔性腹膜炎 189 症例において Tetracycline > Noxythiolin > 生理食塩液の順に腹膜灌流効果があったと報告しているが、無作為割付けではなかった。Controlled study としては、1979 年デンマークの SCHULTZ²¹⁾が PC 200 万単位 4 回静注 + SM 1 g 2 回筋注群と、Minocycline 100 mg 2 回静注群 (各群 21 例ずつ) で比較試験を行ない、その術後膿瘍発生率は、それぞれ 33%, 29% と差がなかったと報告しているが、

double-blind trial ではない。

したがって、われわれのように、同系のセファロsporin 剤 2 剤間で double-blind trial を、しかも腹腔内投与ではなく、静脈内全身投与のみで比較試験を行なったものは寡聞にして他に知らない。

今回の対照薬としての CEZ は、本邦で開発された故、本邦では市販されてからすでに 10 年を経たが、欧米では 1977 年の文献にもなお新薬として紹介されており²²⁾、その腹膜炎に対する open study の臨床効果は、ほとんど本邦開発時のものしか入手できないが、50 例中 43 例 (86%) に有効であったとされている²³⁾。CEZ の本邦での通常使用量が 1 回 2 g、1 日 2 回点滴静注となっている現在、腹膜炎に対する効果はどうであろうか、その現状を知ること本試験の目的の 1 つである。

腹膜炎に対して、CEZ が現在市販中のセファロsporin 中でも最も汎用されている根拠として、腹水中移行の比較試験の成績がある。GERDING²⁴⁾は腹水犬を作製し、CMD, CET, CER, CEZ をそれぞれ 15 mg/kg、毎 4 時、8 回投与した際の腹水中濃度は、CEZ では 10.3 μ g/ml で、CMD の 3.3 μ g/ml よりも高値であり、その理由は血中濃度の持続性にあると強調し、さらに臨床的にも CEZ 1 g 静注後腹水中濃度 76 μ g/ml の症例を報告している²⁵⁾。そのほかにも臨床的に腹膜炎症例を含めて CEZ の腹腔内投与時の血中および腹水中濃度に関する報告は散見されるが²⁶⁻²⁸⁾、残念ながら controlled study ではない。

一方、CZX の open study での腹膜炎 35 症例では、主として 1 回 1 g、1 日 2 回、7 日間点滴静注にて著効 10 例、有効 21 例であり、その有効率は 88.6% ときわめて良好であった⁹⁾。われわれの自験例 12 例でも、有効率 91.6% と優れていることを確認している²⁾。

さて、この同系薬剤間の薬効の臨床的評価を比較検討する際に考慮すべき条件²⁹⁾としては、次の 3 つのものが考えられ、それぞれに対処、工夫を行なった。

その第 1 は、腹膜炎の起炎菌は殆んど腸管由来であり、混合感染であることが半数以上を占めていることから、被験者の保護とも関連して、単一薬剤で抗菌スペクトルをすべて cover できるかどうかが問題である。施行医師に併用剤を禁止することはかなり困難であったが、何度も説明を行ない、できるだけ drop-out を少なくした。

第 2 は、手術操作が必ず先行または同時施行されるため、その外科的処置の効果の方が、むしろ薬剤そのものの効果よりも大きいと考えられる場合もあることである。したがって、明らかな縫合不全などによる腹膜炎は対象から除外して、できるだけ単純な腹膜炎症例のみと

した。しかも、それらに対する外科的処置も適応決定基準、手術術式の統一性、手術操作法、腹腔ドレーンの挿入法などできるだけ均一性を得るため、京都大学第二外科で研鑽された医師を中心に活動している施設のみを協力施設とした。

第三は、従来の腹膜炎に関する評価特性として、用いられてきた死亡率、腹腔内遺残膿瘍、創感染、敗血症などの発生率では、優秀な薬剤間での差を見出し難いと考えられ、患者の自覚症状、医師の診察所見、臨床検査所見をとりあげ、客観性を高めるため相対的重みをつけて段階評価とした。

したがって、患者背景因子としての性別、年齢、体重、病型、重症度、薬剤投与前の症状に関しては、CEZとCZXの両薬剤群間に差を認めず、等質性のある対象を選ぶことができた (Table 3~6, 12)。最近の腹膜炎に関する研究は術後腹膜炎を対象としたものがほとんどであるが、第一線病院の“primary care”としては、現在でも穿孔性虫垂炎による腹膜炎が、腹膜炎の中で最も多くを占めているのも事実である。すなわち、今回の比較試験でも、腹膜炎100例中、虫垂穿孔が55例と半数を占め、胃・十二指腸穿孔は24例であり、腹部外傷や結腸癌による小腸・大腸穿孔は14例にすぎなかった (Table 1)。それ故、15歳以下が5例もあり、最年少者は9歳 (体重43kg) であった。70歳以上は9.6%にすぎず、最近各疾患で急増している高齢者が多いという傾向はなかった。

腹膜炎の治療には必ず外科的処置を必要とするが、止むなく穿孔部縫合のみやドレーン留置のみに返ったのは9.6%のみで根治的な原発巣切除が行なわれ、その意味でも均質性の高い対象群であったといえる (Table 11)。

総合効果は、主治医判定でも委員会判定でも、CZX群47例ではその有効率80.4~80.9%、CEZ群53例では75.5~77.4%であり、CZXはCEZの1/2の量で、CEZと同様の効果を収めることができることが判明した (Table 14, 18)。しかし、その有用性に関しては、有用性「まずまず」と「不満」のものにはおそらく術後創感染の印象が加味されているので、その%だけ有効率から差引いた割合、すなわち、CZX群では76.6%、CEZ群では60.4%と、より低下していた (Table 21, 24)。CEZ群の創感染が9例と、CZX群のその5例より多かった分だけCEZ群の有用性の%が低下している。

また、原発巣別に総合効果を検討してみると、穿孔性虫垂炎による腹膜炎など虫垂切除が治療の主体と考えてよい際には、その後の臨床経過が必ずしも抗生物質の効果とはいえないかもしれないので、CZX 1日2gとCEZ 1日4gも同じ86.2%、84.6%とほとんど同じ総

合効果と判定された。一方、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などが原発巣である場合、術後の絶食期間もかなり長く、しかも多少とも手術時出血を伴う胃切除術を行なうことは、その後の感染防禦力低下に影響を及ぼし、かかる胃・十二指腸穿孔による腹膜炎では、CZX 2g投与は有効率80%であるのに対し、CEZ 4g投与の有効率は64.3%にすぎなかった (Table 15, 有意差は認められなかった)。このことは、試験期間の7日以内に試験を中断した症例において、その理由として、CZX群は4例全例すべて効果がみられたので早々に中止したのに対し、CEZ群では効果が得られたのは1例で、他の1例は無効のため中断していることから示唆される (Table 9, 10)。さらに、腹膜炎の範囲で検討してみても、CEZ群では著効が限局性腹膜炎では35.3%もあったのに、汎発性腹膜炎では19.4%と著しく減少するのに対し、CZX群では30.8%から26.5%と殆んど差がないことから支持される (Table 16)。

結局、これらの結果を総合したような結果が、重症度別総合効果を比較した際に表わされている。すなわち、重症の腹膜炎55例では、CZX 1日2g点滴静注投与は、CEZ 1日4g点滴静注時に対して、著効例が2倍以上もあり、しかも全体の有効率は84%と、CEZ群の63.3%より10%の危険率で有意に優れた傾向がみられるという成績であったと包含されて示されているわけである (Table 17)。

さて、CZX、CEZ両薬剤間のMICの相異はかなり大きいことが再確認され (Fig. 4, 5)、その総合効果は2g:4g以上に大きいと期待された。しかし、グラム陽性菌に対する菌の消失率はCZX群の89.5%、CEZ群の92.3%と差がなく、グラム陰性菌では*E. coli*と*Klebsiella*の一部や*Enterobacter*の存続などがややCEZ群に多く、CZX群のグラム陰性菌全体に対する菌の消失率は92.3%とCEZ群の80.4%より10%程度良好であったにすぎない。しかも、*Bacteroides*では、術後に腹腔ドレーンからの排液が体外の空気と常に接触している状態で検体採取が施行されており、そのため本来抗菌力の極めて弱いCEZ群でも*Bacteroides*の消失をみている。ただし、ここでいう消失率とは薬剤投与期間終了直後 (7日後) の菌の有無で判定しているため、CEZ群では、3日後、5日後ではいまだ検出されている例も少なくなかった。また薬剤投与期間中または直後に新しく認めた菌では*Pseudomonas*が7割と多かったことから、いずれの薬剤も菌交代現象に十分注意すべきことを示唆している (Table 20, 21)。

副作用については、CZX 55例に発疹3.6%と一般セファロスポリン系薬剤と同程度であり、激しいアナフィ

ラキシ・ショックなど重篤な副作用は全く認めなかった (Table 22)。臨床検査値では好酸球増多症を白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上でかつ分画中の 9% 以上を占めるものと定義したところ、CZX 群に 1 例のみ正常範囲外になったのがみられた。また両剤合せて 3 例に肝機能異常値が認められたが、これも一般のセファロスポリン剤に比較して多い方ではなかった。

文 献

- 1) 谷村 弘, 他: 腹膜炎の化学療法—とくに Sulbenicillin の腹水移行について。Jap. J. Antibiotics 31: 133~144, 1978
- 2) 谷村 弘, 他: 腹膜炎の化学療法 (II)—とくに Cefprozime による臨床的效果について。Chemotherapy 28 (S-5): 533~542, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 4) 第 28 回日本化学療法学会総会シンポジウム II, 呼吸器感染症の効果判定基準, 1980 (東京)
- 5) 川畑徳幸, 他: 外科, 皮膚科領域における軟部組織の急性感染症に対する SF-837 の二重盲検試験。薬物療法 5: 221~238, 1972
- 6) 柴田清人, 他: 外科領域における軟部組織の急性化膿性感染症に対する Cephadrine の二重盲検試験。Chemotherapy 23: 317~327, 1975
- 7) 白羽弥右衛門, 他: 外科領域における Fosfomycin Na と Sulbenicillin Na の薬効比較試験。薬物療法 10: 139~158, 1977
- 8) 白羽弥右衛門, 他: 術後感染症に対する Cefotiam (SCE 963) と Cefazolin の比較試験。Chemotherapy 27 (S-3): 472~491, 1979
- 9) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 10) HAU, T., D. H. AHRENHOLZ & R. L. SIMMONS: Secondary bacterial peritonitis; the biologic basis of treatment. Current problems in Surgery 16: 1~65, 1979
- 11) STEPHEN, M. & J. LOEWENTHAL: Continuing peritoneal lavage in high-risk peritonitis. Surgery 85: 603~606, 1979
- 12) MOUKHTAR, M. et al.: Continuous intraperitoneal antibiotic lavage in the management of purulent peritonitis of the pelvis. Surg. Gynecol. Obstet. 150 (4): 548~550, 1980
- 13) NOON, G. P. et al.: Clinical evaluation of peritoneal irrigation with antibiotic solution. Surgery 62: 73, 1967
- 14) McMULLAN, M. N. & W. O. BARNETT: The clinical use of intraperitoneal cephalothin. Surgery 67: 432, 1970
- 15) RAMBO, W. M.: Irrigation of the peritoneal cavity with cephalothin. Am. J. Surg. 123: 192, 1972
- 16) FOWLER, R.: A controlled trial of intraperitoneal cephaloridine administration in peritonitis. J. Pediatric Surg. 10: 43~50, 1975
- 17) BHUSHAN, C. et al.: Continuous postoperative peritoneal lavage in diffuse peritonitis using balanced saline solution. Int. Surg. 60: 256, 1975
- 18) BROCKENBROUGH, E. & MOYLAN A.: Treatment of contaminated surgical wounds with a topical antibiotic; a double blind study of 240 patients. Am. Surgeon 35: 789~792, 1969
- 19) SHERMAN, J. O., LUCK S. R. & BORGER J. A.: Irrigation of the peritoneal cavity for appendicitis in children; a double blind study. J. Pediatric Surgery 11: 371~374, 1976
- 20) STEWART, D. J. & MATHESON N. A.: Peritoneal lavage in appendicular peritonitis. Br. J. Surg. 65: 54~56, 1978
- 21) SCHULTZ, A. & FREDERIKSEN W.: Antibiotic treatment in perforated appendicitis. Report of a controlled prospective comparison of penicillin and streptomycin with minocycline. Ugeskr. Laeg. 141: 363~365, 1979 (Dam) (Eng. Abst.)
- 22) BRUMFITT, A. et al.: Antimicrobial chemotherapy. In recent advances in medicine by Baron, D. N. ed.: p. 183, Churchill Livingstone, London, 1977
- 23) UEDA, Y.: Cefazolin. p. 60 Shinryo Shinsha, Osaka, 1977
- 24) GERDING, D. N. et al.: Ascitic fluid cephalosporin concentrations; Influence of protein binding and serum pharmacokinetics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 234~239, 1978
- 25) GERDING, D. N. et al.: Antibiotic concentrations in ascitic fluid of patients with ascites and bacterial peritonitis. Ann. Intern. Med. 86: 708~713, 1977
- 26) KAYE, D., WENGER N. & AGARWAL B.: Pharmacology of intraperitoneal cefazolin in patients undergoing peritoneal dialysis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 318~321, 1978
- 27) RAINE, P. A. M. et al.: The intraperitoneal use of cefazolin. J. Surg. Research 25: 232~235, 1978
- 28) 佐竹克介, 他: Cefazolin の腹腔内移行。外科診療 18: 973~976, 1976
- 29) 小川暢也, 中野重行: 薬物評価のデザイン (2), Extensive controlled study について。総合臨床 20: 272~276, 1971

COMPARISON OF CLINICAL EFFECTS OF CEFTIZOXIME AND CEFAZOLIN IN PATIENTS WITH PURULENT PERITONITIS IN DOUBLE-BLIND STUDY

HIROSHI TANIMURA, SUMIO MUKAIHARA, MOTOICHI SETOYAMA

TOMONOBU SATO, KISAKU SATOMURA and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery
Kyoto University School of Medicine

HIROYASU HASHINO

Department of Surgery, Shinko Hospital

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

AKIO OYAMA and TOMIYOSHI ITO

Department of Microbiology, Kansai Medical University

In our double-blind study, the clinical utility of ceftizoxime was compared with that of cefazolin in 100 randomly selected patients with acute purulent peritonitis (47 patients in the ceftizoxime groups and 53 in the cefazolin group): 55 patients with perforated appendix, 14 with perforated small or large intestine, 24 with perforated stomach or duodenum, and 7 with other perforated organs. Patients were given by iv drip infusion 1 g of ceftizoxime or 2 g of cefazolin twice a day for 7 days. The results were as follows:

1. There were no significant differences between the two groups in age, sex, body weight, type and severity of diseases, symptoms before treatment and surgical managements.

2. The effectiveness rate evaluated by each surgeon was 80.4% in the ceftizoxime group and 75.5% in the cefazolin group. The effectiveness rate evaluated by the committee was 80.9% in the ceftizoxime group and 77.4% in the cefazolin group. There was no significant difference between the two groups.

3. Complication of wound infection was observed in 10.6% of the ceftizoxime group and in 17.0% of the cefazolin group. The usefulness rate was 76.6% in the ceftizoxime group and 60.4% in the cefazolin group. The usefulness rate was lower than the general effectiveness rate because of the complication of wound infections.

4. The effectiveness rate was 80.0% in patients with perforated stomach or duodenum of the ceftizoxime group and 64.3% of the cefazolin group. The marked effectiveness rate in patients with diffuse peritonitis (19.4%) was lower than that in patients with localized peritonitis (35.5%) of the cefazolin group. However, the marked effectiveness rate in diffuse peritonitis (26.5%) was almost the same as that in localised peritonitis (30.8%) of the ceftizoxime group.

5. The effectiveness rate in severe cases was 84.0% in the ceftizoxime group and 63.3% in the cefazolin group ($P < 0.1$).

6. In the bacteriological effect, gram-positive cocci were eradicated in 89.5% of the ceftizoxime group and in 92.3% of the cefazolin group. Gram-negative bacilli were eradicated in 92.3% of the ceftizoxime group and in 80.4% of the cefazolin group. There were no statistically significant differences between the two groups. Of the organisms isolated after the treatment, *P. aeruginosa* appeared most frequently.

7. Rash was noted in 2 patients of the ceftizoxime group; and phlebalgia in 1 and diarrhea in 1 of the cefazolin group. Eosinophilia, and increased GOT and GPT were observed in each 1 patient of the ceftizoxime group; and increased GPT in 1 and Al-p in 1 of the cefazolin group.