

呼吸器感染症に対する Ceftizoxime (CZX) と Cefazolin の薬効比較試験成績 (第1報)
——Ceftizoxime 4g と Cefazolin 4g の二重盲検法による比較——

塩田 憲三・三木 文雄*・浅井 俱知
久保 研二・高松 健次・河野 雅和
大阪市立大学第一内科

加藤 康道・斎藤 玲・中山 一朗・富沢磨須美・木下与四男
松井 克彦・高城 義信・三輪 映・細谷 英雄・阿部 守邦
熊野 博之・氏家 昭・佐川 昭・丹呉 幹彦
北海道大学第二内科および協力施設

長浜 文雄・中林 武仁・斎藤 孝久・藤本 俊
国立札幌病院呼吸器科

武部 和夫・熊坂 義裕・中畑 久・今村 憲市・馬場 恒春
村上 誠一・上原 修・吉田秀一郎・川部 汎康・猪岡 元
小林 正資・貴田岡正史・柏村 英明
弘前大学第三内科および協力施設

滝島 任・荒井 澄夫
東北大学第一内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼 清一
東北大学抗酸菌病研究所内科

今高 國夫・岡山 謙一・勝 正孝
国立霞ヶ浦病院内科

真下 啓明・山岡 澄夫
東京厚生年金病院内科

国井 乙彦・深谷 一太**
東京大学医科学研究所内科
** (現 東芝林間病院内科)

中川 圭一・川口 義明・中沢 浩亮・渡辺健太郎・小山 優
東京共済病院内科

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

松本文夫・斎藤 篤
東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行
杏林大学第一内科

池本 秀雄・渡辺 一功
順天堂大学内科

島 田 馨

都立養育院付属病院内科

可部順三郎・末原幹久・石橋弘義

国立病院医療センター呼吸器科

早川 裕・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

武 田 元

新潟大学第二内科

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

関根 理・薄田 芳丸・青木 信樹・湯浅 保子

信楽園病院内科

山本 俊幸・加藤 政仁・永坂 博彦・森 幸三

北浦 三郎・南条 邦夫・加藤 鋭一・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科および協力施設

片山 鏡男・小林 卓

名古屋第一赤十字病院内科

千田 嘉博・神谷けい子

名古屋第二赤十字病院呼吸器科

岩 倉 盈・水谷 宜美

中京病院呼吸器科

辻 本 兵博・清水 賢一

星ヶ丘厚生年金病院内科

副島 林造・松島 敏春・田野 吉彦・二木 芳人

川崎医科大学内科

竹 内 和 昭

広島赤十字病院内科

栗 村 統・定 本 和 江・佐々木 英夫

国立呉病院内科

石 橋 凡 雄・高 本 正 祇

九州大学呼吸器科

原 耕 平・斎 藤 厚・中富 昌夫・那 須 勝・泉川 欣一

重野 芳輝・岡 六 四・石 川 寿・岩崎 博圓・石 崎 曉

堤 恒 雄・中村 憲章・朝長 昭光

長崎大学第二内科

松 本 慶 蔵・宍 戸 春 美

長崎大学熱帯医学研究所内科

徳臣晴比古・安藤 正幸・徳永 勝正・福田 安嗣・竹迫 良雄
赤 塚 護・石坂 和夫・弘 雍 正・富田 達夫・野津手晴男
賀来 隆二・岳中 耐夫・下村 建二

熊本大学第一内科

(* 論文執筆者)

(昭和 55 年 12 月 22 日受付)

呼吸器感染症に対する Ceftizoxime (FK 749, 以下 CZX と略す) と Cefazolin (以下 CEZ と略す) の治療効果ならびに副作用の客観的な比較検討を目的として, 全国 31 施設において肺炎あるいは慢性呼吸器感染症患者 228 例に CZX あるいは CEZ をそれぞれ 1 日 4g (1 回 2g ずつ 1 日 2 回), 原則として 14 日間点滴静注を行ない, 治療効果, 副作用, 有用性の両薬剤群間での比較を二重盲検法により実施した結果, 以下の結論を得た。

1. 呼吸器感染症に対する CZX 1 日 4g の治療効果と CEZ 1 日 4g の治療効果の間には推計学的な有意差を認めない。

2. 肺炎・肺化膿症では治療開始 3 日後の胸部ラ音の改善度が CZX 投与群においてすぐれ, 治療開始 14 日後の CRP の改善度が CEZ 投与群においてすぐれ, また肺炎・肺化膿症以外の呼吸器感染症では治療開始 3 日後の赤沈値の改善度が CZX 投与群においてすぐれ, それぞれ有意差が認められる。

3. 起炎菌を確認し得た症例における細菌学的効果には両薬剤群間に有意差を認めない。

4. CZX 投与群に発熱症例が有意に多数認められた結果, 両薬剤群の副作用出現頻度に有意差が認められる (なお, CZX 投与群に多発した発熱の原因は, その後の検索により, 極く微量の不純物の混入によることが判明した)。

5. 有用性について, 両薬剤群間に有意差は認められない。

以上, CZX 1 日 4g は CEZ 1 日 4g にはほぼ匹敵する効果が得られたが, 試験薬剤固有の副作用ではない発熱が高頻度に発生したため両薬剤の有効性と安全性を適確に比較することは不可能と考えられた。

Ceftizoxime, Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylate は, 藤沢薬品中央研究所で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で, セファロスポリン骨格の 3 位に置換基を持たぬ点が化学構造的に他のセファロスポリン系抗生物質と異なり, 既存のセファロスポリン系抗生物質に比べて, グラム陰性桿菌に対する抗菌力が遙かに強く, 諸種の細菌の産生する β -lactamase に対してきわめて安定で, 既存のセファロスポリン剤が効果を発揮し得なかったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *H. influenzae*, 嫌気性グラム陰性桿菌あるいは多剤耐性菌に対してもすぐれた抗菌活性を示すことが特徴とされている¹⁻³⁾。

いっぽう, 本剤の血清中濃度は, 同一量の Cefazolin 投与時の約 2/3 で, 半減期は 1.3~1.5 時間と CEZ よりやや短いことが認められている⁴⁾。

本剤に関しては, すでに多くの基礎, 臨床両面の研究が実施され, 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会において検討評価が行なわれた。その際, 呼吸器感染症に対して 75.6% の有効率が認められ, そのうちグラム陽性球菌感染症に対しては 88.6%, *H. influenzae* 感染症に対しては 80.9% と, ともに高い有効率が認められた⁴⁾。

今回, 呼吸器感染症に対する本剤の治療効果を CEZ と比較するとともに, 両薬剤の副作用を比較することを目的として, Table 1 に示した 31 施設において, 昭和 53 年 12 月より昭和 54 年 6 月にわたって, 二重盲検法により比較試験を実施したので, その成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1) 対象疾患

細菌性肺炎 (とくに中等症以上, 肺癌などの基礎疾患に合併した肺炎を含む) と慢性呼吸器感染症 (慢性気管

Table 1 Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Related Hospitals
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Welfare Pension Hospital
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Nagoya First Red Cross Hospital
Department of Respiratory Organs, Nagoya Second Red Cross Hospital
Clinic of Respiratory Organs, Shakai-hoken Chukyo Hospital
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kumamoto University

支炎, 感染を伴った気管支拡張症・肺気腫・肺線維症・気管支喘息など) およびその急性増悪症例で, 膿性痰の咯出(原則として1日 10 ml 以上), 発熱, 胸部レ線像の変化, 白血球増多あるいは CRP 陽性などにより, 明らかに感染症状が存在すると考えられる症例を対象とした。原則として入院患者とし性別は不問としたが, 年齢は 15 歳以上に限定した。また, 感染症状不明確な症例, きわめて重症の基礎疾患・合併症を有するもの, 試験薬投与前の他薬剤投与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, および試験薬投与直前に CZX または CEZ が投与されたものは対象から除外した。さらにセファロsporin 系抗生物質に対するアレルギーおよびその既往歴を有する患者や CZX および CEZ の皮内反応がいずれか 1 つでも陽性に出た場合は対象から除

外することとした。また, 妊婦および授乳中の女子, 腎障害を有する症例ならびにフロセマイドなどの利尿剤の併用を必要とする症例は対象から除外した。

2) 投与薬剤

投与薬剤ならびに 1 日投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤: CZX 1 日 4g (1 日 2 回投与)

対照薬剤: CEZ 1 日 4g (1 日 2 回投与)

CZX と CEZ にビタミン B 群およびマンニトールを添加し, それぞれ褐色バイアルに封入することにより両薬剤の識別不能性を確保し, いずれも投薬用 28 バイアル, 保存用 2 バイアル, 計 30 バイアルを 1 症例分として 1 箱に収め厳封し, 300 症例分について, あらかじめ下記コントローラーにより, 両薬剤の無作為割付けと, それに基づく薬剤への組番の記載を受け, 薬剤番号順に患者

に投与することとした。

なお、両薬剤の割付けは4症例分を1組として、2種の薬剤の使用例数が大きく片寄らないように配慮した。

3) コントローラー

コントローラーは帝京大学 清水直容教授および東京警察病院 山本皓一博士に依頼し、CZX と CEZ の含有量の正確性、両薬剤の外観上の識別不能性、投薬順序の無作為割付け、key code の保管ならびに開封、調査表より薬剤番号および主治医による効果判定部分の切取りとその保管、切取りずみ調査表に対する新番号の付与、開封後のデータの不变性の保証ならびにデータの解析を委嘱した。

4) 薬剤投与法、投与期間

投与方法：1回1バイアル宛1日2回、原則として12時間ごとに投与した。この際1バイアル中の薬剤を250~300mlの糖液または電解質液で溶解し、ほぼ2時間で点滴静注した。

投与期間：原則として14日間とし、最低7日間は投与を行なうこととした。なお、投与薬剤を無効と判断して他の薬剤に変更する場合、無効の判定は投与開始後最低72時間を経過した後に行なうものとした。なお、投薬中に重篤な副作用出現の場合には主治医の判断により直ちに投薬を中止することとしたが、この場合も投与中止時に所定の検査を行ない、中止の理由および所見などを調査表に記入することとした。

5) 併用薬剤

他の抗菌性薬剤（ただし SM, KM, RFP, EVM, LVM, CPRM, VM など、一般細菌に対して抗菌活性を示す薬剤以外の抗結核剤はこの限りにあらず）、副腎皮質ステロイド、フロセマイドなどの利尿剤の併用は禁止した。なお、副腎皮質ステロイドについては本比較試験の投薬開始10日以前より投与されており、しかも投薬開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本比較試験の投薬終了時まで同量のステロイドが継続して投与されている場合はさしつかえないものとした。

非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤も原則として併用を禁止した。

祛痰、鎮咳、気道拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤の併用は随意とし、また、補液、強心剤投与などの一般的処置、ならびに基礎疾患に対する処置は必ず調査表に記録することとした。

6) 症状、所見の観察、臨床検査の実施

i) 症状、所見の観察

体温、咳嗽、喀痰（量、性状、色）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、副作用については、

原則として毎日観察あるいは測定し記録することとしたが、とくに投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後の観察、測定は必ず行ない記録することとした。なお、何らかの理由により14日未満で投与を中止した場合も可能な限り14日後も観察、記録することとした。この際、前記諸症状、所見のうち、体温は1日4回測定し、解熱すれば1日2回でもさしかえないものとした。咳嗽については夜間の睡眠を妨げる程度のもを(++)、それほどでもないものを(+)、咳嗽のないものを(-)とした。喀痰量は1日の喀出量をmlで記録し、少量になれば個数で表示し、喀痰性状は膿性(P)、粘膿性(PM)、粘液性(M)に区分し、喀痰の色は具体的に記録した。呼吸困難は起座呼吸の程度を(++)、それより軽度のものを(+)、まったく呼吸困難のないものを(-)、また胸部ラ音についてもその程度により(++), (+), (-)の3段階に分け、胸痛、チアノーゼ、脱水症状は(+), (-)の2段階に分類した。また、副作用については種類、発現時期、処置、投与継続の可否、薬剤との関係などを具体的に記載することとした。なお、これらの症状、所見の観察記録は過去数回実施した呼吸器感染症に対する薬効比較試験の場合⁵⁻⁸⁾とまったく同一の基準である。

ii) 臨床検査の実施

胸部レ線撮影、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数とその分類、赤沈（1時間値）、CRP、血清トランスアミナーゼ（S-GOT、S-GPT）、アルカリフォスファターゼ（Al-p）、血中クレアチニン、尿蛋白、尿沈渣は原則として薬剤投与前および投与開始7日後と14日後（投薬終了時）に検査することとした。なお、胸部レ線撮影、白血球数、赤沈（1時間値）については投与開始3日後にも可能な限り検査を実施することとした。また動脈血ガス（PaO₂、PaCO₂、pH）は投与前、投与開始3日後、7日後、14日後に、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン、血中尿素窒素(BUN)、PSP、クレアチニンクリアランス、クームス直接反応、血清電解質についてもそれぞれ投与前および投与開始7日後と14日後に可能な限り実施することとした。マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応については治療前および治療開始14日後の2回測定することとし、治療前の血液培養も可能な限り実施することとした。なお、薬剤投与後の臨床検査値に異常の認められた場合には可能な限り投薬中止後も経過を追って調査することとした。

iii) 起炎菌検索

薬剤投与前および投与開始7日後と14日後（投薬終了時）の3回、各施設での慣れた方法により、できる限り正しく起炎菌を把握するよう努力し、喀痰からの分離

菌をすべて列記し、そのうち起炎菌と考えられるものについては、その菌株を順天堂大学臨床病理学教室に送付し、日本化学療法学会標準法による CZX および CEZ に対する感受性の一括測定を依頼した。

7) 重症度, 効果, 有用性ならびに副作用判定

i) 胸部レ線像の読影

比較試験終了後、全症例の薬剤投与前、投与中、投与後のすべての胸部レ線フィルムを1箇所を集め、このうち肺炎症例のフィルムについて患者氏名、撮影日時を伏せ順序不同とし、10施設の医師からなる小委員会(構成委員: 斎藤 玲, 今野 淳, 斎藤 篤, 中川圭一, 真下啓明, 勝 正孝, 藤森一平, 関根 理, 原 耕平, 塩田憲三, 三木文雄)が同時に1枚1枚のフィルムを読影し、過去に実施した比較試験の場合^{5,6)}とまったく同一の基準により、陰影の広がりや陰影の性状から正常0, 最も重い所見を10と採点し、全フィルムの採点終了後これを各患者個人ごとに撮影日時の順に整理し、読影の客観性を期した。

ii) 重症度ならびに総合臨床効果判定

a) 小委員会による判定: 各症例の調査表を1箇所を集め、調査表から主治医による効果判定, 有用性判定の記載部分をコントローラーが切り取って別個に保管した後, 上記小委員会にて, 全症例について解析の対象として採用しうるか否かの検討を行ない, 採用症例について薬剤投与前の感染症状を基として重症, 中等症, 軽症の3群に分け, 胸部レ線像の改善度, 体温, チアノーゼ, 呼吸困難, 白血球数などの改善の程度と改善の速さを主にし, その他の症状, 検査所見の推移も考慮に入れ, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。またこの際成績にできるだけ客観性をもたせるため, 各小委員判定を集め, そのうち最も多数を占めた判定をもって小委員会の効果判定成績とした。なお, この小委員会の判定は過去数回の比較試験の際⁵⁻⁸⁾と同一基準で実施した。

b) 点数による判定: 上記小委員会による判定と平行して, 肺炎の症例についてはすでに報告した肺炎の点数による重症度判定ならびに治療効果判定法⁹⁾に基づいて, 胸部レ線所見点数, CRP, 体温, 胸部ラ音の4項目, ならびにチアノーゼを加えた5項目を基として重症度を点数により判定し, いっぽう胸部レ線所見点数, CRP, 体温の3項目, 胸部レ線所見点数, CRP, 体温, 白血球数, 赤沈, 胸痛の6項目, ならびにそれに呼吸困難を加えた7項目の治療に伴う改善パターンを基として, 点数による治療効果判定を行なった。

c) 主治医による判定: 各症例を担当した主治医によっても, 重症度ならびに臨床効果の判定を, それぞれ各

自の基準により実施した。

iii) 個々の症状, 所見, 検査成績の改善度の判定

各主治医が調査表に記載した個々の症例の各症状, 所見, 検査成績について, 体温(1日中の最高体温, 以下同様)は39°C以上, 38°C台, 37°C台, 36°C台以下の4段階, 咳嗽は(++) , (+) , (-)の3段階, 喀痰量は1日50 ml以上, 49~10 ml, 10 ml未満, 0 mlの4段階, 喀痰性状はP, PM, Mの3段階, 呼吸困難は(++), (+), (-)の3段階, 胸痛は(+), (-)の2段階, 胸部ラ音は(++), (+), (-)の3段階, チアノーゼは(+), (-)の2段階, 脱水症状は(+), (-)の2段階, PaO₂は40 mmHg未満, 40~59.9 mmHg, 60~79.9 mmHg, 80 mmHg以上の4段階, PaCO₂は49 mmHg以上と49 mmHg未満の2段階, 胸部レ線所見は小委員会採点の0~10の11段階, 白血球数は20,000以上, 19,900~12,000, 11,900~8,000, 8,000/mm³未満の4段階, 赤沈値は60 mm以上, 59~40 mm, 39~20 mm, 19 mm以下の4段階, CRPは(4+)以上, (3+)~(±), (-)の3段階にそれぞれ分けて, それらの治療前の値が, 治療開始3日後, 7日後および14日後にどのような変動を示すかを検討した。

iv) 細菌学的効果判定

治療前後の起炎菌を追跡し得た症例について, 治療に伴う起炎菌の消失の有無ならびに新たな起炎菌の出現の有無により細菌学的効果の判定を行なった。

v) 副作用の有無の判定

上記小委員会において重症度判定, 臨床効果判定を行なうと同時に, 調査表記載事項を基にして薬剤投与に伴う副作用ならびに臨床検査値異常出現の有無について検討した。

vi) 有用性の判定

各主治医が個々の症例について, 治療効果と副作用を勘案し, 投与した薬剤の有用性を(1)有用性あり, (2)やや有用性あり, (3)有用性なしの3段階に評価した。

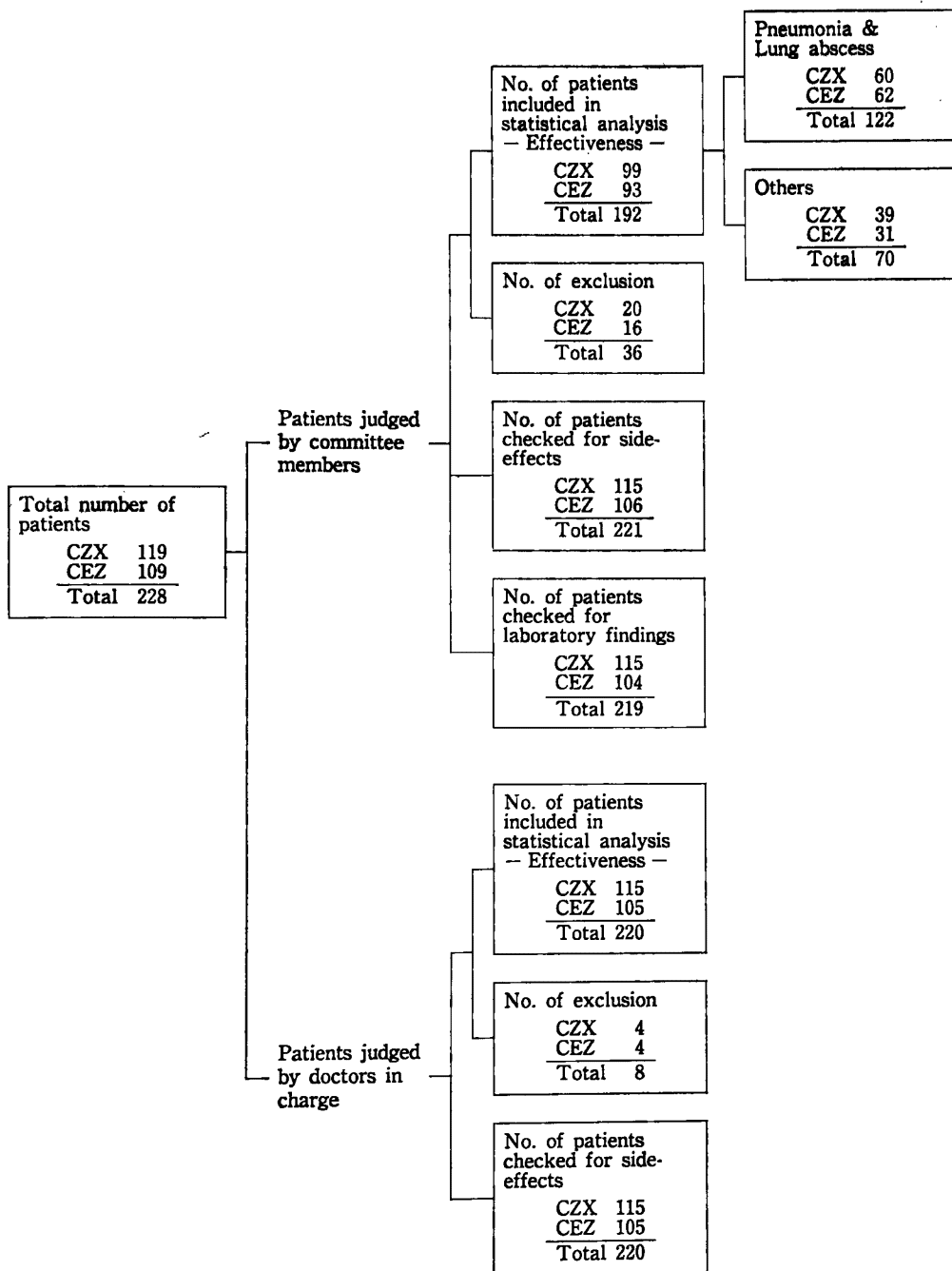
8) key code の開封

上記小委員会による胸部レ線像の読影, 重症度判定, 効果判定ならびに副作用判定が行なわれた後, 各研究施設の代表者が集まり, コントローラー列席のもとに小委員会により除外された症例とその理由, 重症度判定, 効果判定, 副作用判定, ならびにコントローラーにより除外された症例とその理由を了承した後に, コントローラーによりkey codeが開封された。

9) データの解析処理

研究参加施設から集められた各患者の調査表記載事項および小委員会による判定成績に基づいて, CZX 投与群, CEZ 投与群の2群間における患者の背景因子, 重

Table 2 Case distribution



症度、症状・所見・臨床検査値の改善度、臨床効果、細菌学的効果、副作用・臨床検査値異常、有用性などの比較がコントローラーにより実施された。これらの比較はMANN-WHITNEYのU検定、 χ^2 検定、FISHERの直接確率計算法あるいはt検定により検定した。検定は5%の有意水準で行なったが、10%の有意水準における検定結果も参考にした。なお、点数により判定した重症度および点数による治療効果判定についての両薬剤群間の比較はコントローラーにより実施されなかったため、別個に解析を実施した。

II. 成績

本比較試験においてCZXあるいはCEZの投与された全症例数はTable 2に示したとおり、228例（CZX 119例、CEZ 109例）である。

小委員会においては、これら228例のうち感染症状が認められず感染が存在しないと判断された23例、肺結核以外に感染の合併が存在しないと判断された6例、プロトコルに規定の倍量の薬剤投与、プロトコルで併用禁止を定めた他の抗菌性薬剤の併用、あるいはステロイドの同時併用および増量を行なった5例、きわめて重症でステロイドの増量を行なった1例、感染症状が認められず、ステロイドを途中併用した1例、計36例を除外した192例（CZX 99例、CEZ 93例）について臨床効果ならびに改善度の比較を行なった。副作用の検討にあたっては、きわめて重症の1例、他の抗菌剤併用3例、

副作用以外の理由により72時間未満で投与を中止した2例、経過不明の1例、計7例を除いた221例（CZX 115例、CEZ 106例）について検討を行ない、臨床検査値異常の検討は、きわめて重症の1例、他の抗菌剤併用3例、副作用以外の理由により72時間未満で投与を中止した2例、中止時臨床検査不施行の3例、計9例を除外した219例（CZX 115例、CEZ 104例）について実施した。

主治医による効果判定、副作用ならびに有用性判定の解析に際しては、コントローラーの意見により、肺癌の1例、主治医が肺結核だけと判断し、治療を中断した4例、類皮嚢胞または肺分画症と考えられる1例、本比較試験開始と同時にステロイドの併用された1例ならびにプロトコルの倍量の薬剤を投与された1例、計8例を除いた220例（CZX 115例、CEZ 105例）を対象とした。

以上の除外症例の両薬剤群間の比較はTable 3に示したとおりである。

以下、小委員会採用症例、コントローラー採用症例それぞれについて解析結果を記載する。

〔A. 治療効果の比較検討〕

1) 小委員会採用症例についての成績

i) 対象患者の背景因子に関する検討

a) 患者の性、年齢、体重：対象患者の性別、年齢別構成はTable 4に示したように両薬剤群間に有意差は認

Table 3 Reasons for exclusion from the study

Excluded by committee members			
Reason	Drug	CZX	CEZ
No infection		12	11
Pulmonary tuberculosis		3	3
Violation of protocol		3	2
Violation of protocol & serious condition		1	
Violation of protocol & no infection		1	
Total		20	16

Excluded by controller			
Reason	Drug	CZX	CEZ
Lung cancer			1
Pulmonary tuberculosis		1	3
Dermoid cyst or sequestration		1	
Violation of protocol		2	
Total		4	4

Table 4 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Sex and age groups		≤19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	≥80	Total
Drug	sex									
CZX	Male	1	3	5	11	9	15	13	5	62
	Female		4	5	6	6	11	5		37
	Total	1	7	10	17	15	26	18	5	99
CEZ	Male	2	5	5	8	3	19	9	1	52
	Female	1	5	9	3	6	6	9	2	41
	Total	3	10	14	11	9	25	18	3	93
Statistical test		N.S.								

Table 5 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Body weight (kg)		30~39	40~49	50~59	60~69	≥70	Unknown	Total
Drug	Body w.							
CZX		11	44	23	13	5	3	99
CEZ		11	39	34	3	3	3	93
Statistical test		P<0.05 ⁽¹⁾ (≤59 : ≥60)						

(1): χ^2 -test

Table 6 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Diagnosis		CZX	CEZ	Total
Diagnosis	Drug			
Pneumonia		55	58	113
Lung abscess		5	4	9
Subtotal		60	62	122
Chronic bronchitis		2	3	5
Acute exacerbation of chronic bronchitis		3	3	6
Diffuse panbronchiolitis		3	1	4
Infected bronchiectasis		21	15	36
Infected pulmonary cyst		1		1
Bronchial asthma with infection			1	1
Emphysema with infection		2	3	5
Lung fibrosis with infection		1		1
Pulmonary edema with infection		1	1	2
Pulmonary tuberculosis with secondary infection		1	2	3
Infected lung cancer		4	2	6
Subtotal		39	31	70
Total		99	93	192

Statistical test : N.S.

められなかった。体重分布は Table 5 に示したとおりで、分布としては両薬剤群間に有意差は認められなかったが、60 kg 未満と 60 kg 以上に区分すると CZX 群に 60 kg 以上の症例が有意に多数を占めた。

b) 診断名：診断名は Table 6 に示したとおり肺炎、肺化膿症が 192 例中 122 例と 63.5% を占めたが、疾患分布に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった。以下の解析に際しては、全症例を一括して行なうとともに、一部、肺炎と肺化膿症とその他の感染症とに層別して実施することとした。

c) 基礎疾患・合併症、前投薬、既往歴：基礎疾患・合併症については、とくに肺炎の予後、経過に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、心不全、血液疾患、中枢神経系障害、膠原病などを Group A とし、その他の基礎疾患・合併症は Group B として区別して解析を行なった。Table 7 に示すようにこれら基礎疾患・合併症の分布については差を認めなかったが、Group A および Group A+B を併せて Group A の基礎疾患・合併症をもつ症例が CZX 群は 18 例に対して CEZ 群は 7

例と CZX 群に有意に多数存在した。

今回の治療前における化学療法剤投与および現疾患に関連ある既往歴の有無については Table 8 に示すように両薬剤群間に有意差が認められなかった。

d) マイコプラズマ抗体価上昇および寒冷凝集反応陽性症例：マイコプラズマ抗体価は、補体結合反応では 64 倍以上、間接赤血球凝集反応では 320 倍以上の上昇例を陽性例とし、ペラ血清で 4 倍以上の上昇を認めた場合も陽性例とした。また寒冷凝集反応は、512 倍以上を陽性例とした。

解析対象 192 例中 Table 9 に示すとおり、マイコプラズマ抗体価上昇例が 8 例、寒冷凝集反応陽性症例が 17 例存在したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、肺炎 113 例についてマイコプラズマ抗体価の上昇から、小委員会ではマイコプラズマ肺炎（以下 MP 肺炎と略す）と診断された症例が 8 例存在した。また、マイコプラズマ抗体価の上昇は認められないが、寒冷凝集反応陽性を示した症例が 6 例存在した。以下このような症例を便宜上 PAP と表現する。これら MP 肺炎と PAP

Table 7 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Underlying diseases					
Drug	Number of patients	No	Yes		
			Group A	Group A+B	Group B
CZX	99	30	15	3	51
CEZ	93	31	5	2	55
Statistical test		P<0.05 ⁽¹⁾ (Group A : No Group A+B : Group B)			

Group A : Lung cancer, Malignant tumor, Collagen diseases, Congestive heart failure, Hematological disturbances, Central nervous disturbances, Nephrotic syndrome *etc.*

Group B : Chronic respiratory tract diseases, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, Renal disturbance, Hepatic disturbance, Bronchial asthma, Bronchiectasis, Pulmonary tuberculosis *etc.*

(1) : χ^2 -test

Table 8 Background of patients (Total patients adopted by committee members)

Pretreatment with antibiotics and past history interfering with present illness

Drug	Number of patients	Pretreatment with antibiotics			Past history interfering with present illness		
		No	Yes	Unknown	No	Yes	Unknown
CZX	99	72	26	1	76	21	2
CEZ	93	56	33	4	64	29	
Statistical test		N.S.			N.S.		

Table 9 Background of patients (Total patients adopted by committee members)

Mycoplasma antibody and cold hemagglutinin titer

Drug	Elevation of mycoplasma antibody titer			Elevation of cold hemagglutinin titer			Total
	-	+	Unknown	-	+	Unknown	
CZX	80	4	15	83	6	10	99
CEZ	70	4	19	71	11	11	93
Statistical test	N.S.			N.S.			

Table 10 Background of patients (Pneumonia adopted by committee members)

Classification of pneumonia

Drug	Classification			Total
	Bacterial pneumonia	Mycoplasma pneumonia	PAP	
CZX	49	4	2	55
CEZ	50	4	4	58
Statistical test	N.S.			

の両薬剤群間における分布に有意差は認められなかった (Table 10)。

e) 薬剤投与前の症状：薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、PaO₂、PaCO₂、白血球数、赤沈、CRP に関して、全症例、肺炎・肺化膿症、その他の感染症に層別してそれぞれ両薬剤群での比較を実施した。その結果は Table 11~13 に示すように、全症例 192 例ならびに肺炎・肺化膿症 122 例については CZX 群に胸部ラ音(+)~(++)の症例が CEZ 群より多数存在し、両群間に有意差が認められ、その他の感染症 70 例では CZX 群に白血球数の多い症例が CEZ 群より多数存在し、両群間に有意差が認められた。また、肺炎・肺化膿症以外の感染症 70 例では CZX 群に胸部ラ音(++)の症例が CEZ 群より多い傾向がみられた (P<0.10)。その他の薬剤投与前の症状ならびに肺炎 113 例における胸部レ線所見 (小委員会における採点) については両薬剤群間に有意差を認めなかった (Table 14)。

薬剤投与前の症状を基として小委員会において判定した重症度は Table 15 に示すとおり全症例についてても、疾患により層別してもいずれも両群間に有意差は認められなかった (Table 16)。

いっぽう肺炎症例について点数により判定した重症度は、Fig. 1, Fig. 2 に示すように、5 項目判定の 96 例 (CZX 50 例, CEZ 46 例)、4 項目判定の 96 例 (CZX 50

例, CEZ 46 例)、いずれについても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

f) 起炎菌と薬剤感受性：起炎菌を決定し得た症例は 72 例 (CZX 32 例, CEZ 40 例) であり、残る 120 例 (CZX 67 例, CEZ 53 例) は起炎菌不明であった。起炎菌判明例のうち CZX 群では単一菌感染 31 例、複数菌感染 1 例、CEZ 群では単一菌感染 31 例、複数菌感染 9 例であり、両薬剤群間に有意差が認められた。起炎菌の分布は Table 17 に示すように単一菌感染の中では *H. influenzae* が 25 例と最も多かったが、両薬剤群間に有意差は認めなかった。これら起炎菌のうち薬剤感受性検査の実施された菌は全部で 35 株であったが、その成績は Table 18 に示すように接種菌量 10⁸ cells/ml と 10⁶ cells/ml のいずれにおいても投与薬剤に対する MIC 分布について両薬剤群間に有意差を認めなかった。

ii) 投薬継続期間

プロトコルどおり 14 日間の投薬を完了した症例は Table 19 のとおり 192 例中 131 例であり、7 日以内に投薬が中止された症例が 12 例、8~13 日で投薬が中止された症例が 49 例存在したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

投薬が 14 日間完了されなかったこれら 61 例の投薬中止理由を Table 20 に示したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iii) 併用薬剤

Table 11 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Initial symptoms and signs

Parameter		Body temperature(℃)				Cough				Volume of sputum (ml)					Appearance of sputum					
Degree	No. of pts	<37	37~	38~	≥39	Unknown	-	+	++	Unknown	0	1~9	10~49	≥50	Unknown	-	M	PM	P	Unknown
Drug																				
CZX	99	26	27	25	21	0	3	42	52	2	8	35	31	15	10	7	13	33	39	7
CEZ	93	22	34	23	14	0	3	34	52	4	5	33	35	13	7	5	11	42	33	2
Statistical test		N. S.				N. S.				N. S.					N. S.					

Parameter		Dyspnea				Chest pain			R��le			Cyanosis			Dehydration			PaO ₂ (mmHg)				PaCO ₂ (mmHg)				
Drug	Degree	—	+	++	Unknown	—	+	Unknown	—	+	Unknown	—	+	Unknown	—	+	Unknown	≥80	79.9 ~ 60	59.9 ~ 40	<40	Unknown	<49	≥49	Unknown	
	No. of pts																									
CZX	99	43	40	14	2	58	39	2	19	37	42	1	87	12	0	85	13	1	8	19	9	2	61	36	2	61
CEZ	93	51	21	21	0	58	33	2	25	48	20	0	78	14	1	87	5	1	7	17	6	1	62	28	3	62
Statistical test		N. S.				N. S.			P<0.01 ⁽¹⁾			P<0.05 ⁽²⁾			N. S.			N. S.				N. S.				

Parameter		WBC				ESR(mm/hr)					CRP						
Degree	No. of pts	<8,000	8,000~	12,000~	≥20,000	Unknown	≤ 19	20~39	40~59	≥ 60	Unknown	-	±	++	+++	Unknown	
Drug																	
CZX	99	35	30	27	4	3	11	17	26	40	5	6	41	35	44	8	
CEZ	93	35	39	13	3	3	13	12	24	39	5	3	50	35	35	5	
Statistical test		N. S.				N. S.				N. S.				N. S.			

(1) : U-test (2) : χ^2 -test (2×4)

Table 12 Background of patients
(Pneumonia and lung abscess adopted by committee members)

Parameter		Body temperature(°C)					Cough			Volume of sputum(ml)				Appearance of sputum					
Drug	Degree	<37	37~	38~	≥39	Unknown	-	+	++	Unknown	0	1~9	10~49	≥50	Unknown	M	PM	P	Unknown
	No. of pts																		
CZX	60	11	15	16	18	0	2	25	31	2	8	25	15	5	7	8	21	17	7
CEZ	62	13	23	13	13	0	3	22	35	2	5	28	20	5	4	5	10	30	16
Statistical test		N. S.					N. S.			N. S.				N. S.					

Parameter		Dyspnea			Chest pain		Râles			Cyanosis		Dehydration			PaO ₂ (mmHg)			PaCO ₂ (mmHg)								
Drug	Degree	-	+	++	Unknown	-	+	++	Unknown	-	+	Unknown	+	Unknown	79.9~80	59.9~60	<40	Unknown	<49	≥49	Unknown					
	No. of pts																									
CZX	60	34	18	6	2	27	31	2	15	24	20	1	56	4	0	51	8	1	6	10	2	2	40	19	1	40
CEZ	62	40	12	10	0	38	23	1	22	30	10	0	55	6	1	58	4	0	4	9	2	1	46	14	2	46
Statistical test		N. S.			N. S.		P<0.05 ⁽¹⁾			N. S.		N. S.			N. S.			N. S.								

Parameter		WBC					ESR (mm/hr)					CRP				
Drug	Degree	<8,000	8,000~	12,000~	≥20,000	Unknown	≤19	20~39	40~59	≥60	Unknown	-	±	++	≥+++	Unknown
	No. of pts															
CZX	60	24	15	16	4	1	7	10	13	28	2	4	23	29	26	4
CEZ	62	23	22	11	3	3	8	9	15	25	5	2	29	26	5	5
Statistical test		N. S.					N. S.					N. S.				

(1) : U-test

(1) : U-test

Table 13 Background of patients
(Diseases other than pneumonia and lung abscess
adopted by committee members)

Initial symptoms and signs										adopted by committee members)											
Parameter			Body temperature(°C)				Cough				Volume of sputum(ml)				Appearance of sputum						
Drug	Degree	No. of pts	<37	37~	38~	≥39	Unknown	-	+	++	0	1~9	10~49	≥50	Unknown	-	M	PM	P	Unknown	
CZX	39	15	12	9	3	0	0	1	17	21	0	0	10	16	10	3	0	5	12	22	0
CEZ	31	9	11	10	1	0	0	0	12	17	2	0	5	15	8	3	0	1	12	17	1
Statistical test			N. S.				N. S.				N. S.				N. S.						

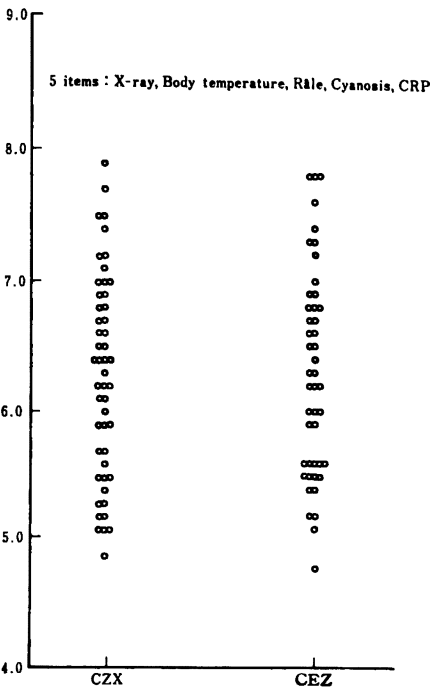
Parameter			Dyspnea		Chest pain		Râles		Cyanosis		Dehydration		PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)								
Drug	Degree	No. of pts	-	+	++	-	+	Unknown	-	+	Unknown	-	+	79.9~59.9	59.9~40	Unknown	<49	≥49	Unknown				
CZX	39	9	22	8	0	31	8	0	31	8	0	34	5	0	2	9	7	0	21	17	1	21	
CEZ	31	11	9	11	0	20	10	1	3	18	10	0	29	1	1	3	8	4	0	16	14	1	16
Statistical test			N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.						

† P<0.10(2) (2×3) † P<0.10(2) (-, + : +)

Parameter			WBC				ESR (mm/hr)				CRP						
Drug	Degree	No. of pts	<8,000	8,000~	12,000~	≥20,000	Unknown	≤19	20~39	40~59	≥60	Unknown	-	±	~	≥	Unknown
CZX	39	11	15	11	0	0	2	4	7	13	12	3	2	18	15	4	4
CEZ	31	12	17	2	0	0	0	5	3	9	14	0	1	21	9	0	0
Statistical test			P<0.05 ⁽¹⁾				N. S.				N. S.						

(1) : U-test (2) : x² test

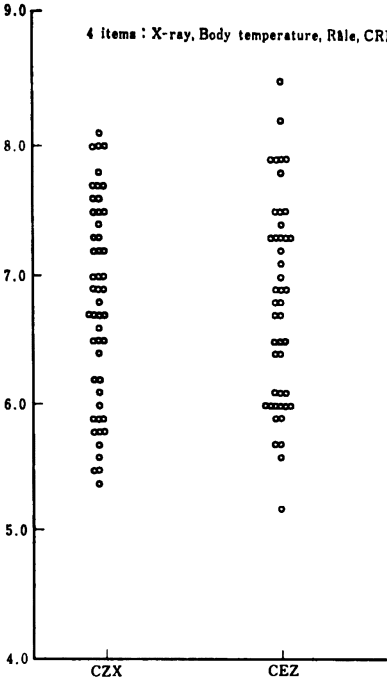
Fig.1 Numerical severity in patients with pneumonia



	CZX	CEZ
Number of pts	50	46
Means	6.28	6.29
S.D.	0.78	0.79
S.E.	0.11	0.12

Statistical test:N.S.

Fig.2 Numerical severity in patients with pneumonia



	CZX	CEZ
Number of pts	50	46
Means	6.79	6.79
S.D.	0.78	0.79
S.E.	0.11	0.12

Statistical test:N.S.

Table 14 Background of patients
(Pneumonia adopted by committee members)

Initial chest X-ray findings

Score Drug	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	Unknown	Total	Statistical test
CZX			1	5	9	10	7	11	10	2		55	N.S.
CEZ		1		3	6	9	15	14	7	1	2	58	

Table 15 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Severity of illness

Drug	Severe	Moderate	Mild	Total
CZX	12	51	36	99
CEZ	10	39	44	93
Statistical test	N.S.			

Table 16 Background of patients

(Total patients adopted by committee members)

Severity of illness classified by diagnosis

Diagnosis	Drug	Severe	Moderate	Mild	Total	Statistical test
Pneumonia	CZX	10	28	17	55	N.S.
	CEZ	7	25	26	58	
Pneumonia & lung abscess	CZX	11	32	17	60	N.S.
	CEZ	8	27	27	62	
Diseases other than pneumonia & lung abscess	CZX	1	19	19	39	N.S.
	CEZ	2	12	17	31	

Table 17 Background of patients

(Total patients adopted by committee members)

Causative bacteria

Bacteria	CZX	CEZ
<i>S.aureus</i>	2	5
<i>S.pneumoniae</i>	5	4
<i>Streptococcus</i>	1	1
<i>H.influenzae</i>	12	13
<i>E.coli</i>	2	1
<i>K.pneumoniae</i>	1	
<i>Klebsiella</i>	2	5
<i>E.cloacae</i>		2
<i>Enterobacter</i>	1	
<i>A.anitratus</i>	1	
<i>P.aeruginosa</i>	3	
<i>Pseudomonas</i>	1	
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>		1
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>		1
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>		2
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>		1
<i>H.influenzae</i> + <i>E.coli</i>		1
<i>H.influenzae</i> + <i>P.aeruginosa</i>		1
<i>E.cloacae</i> + <i>Klebsiella</i>		1
<i>E.aerogenes</i> + <i>A.calcoaceticus</i>	1	
<i>E.coli</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>Pseudomonas</i>		1
Unknown	67	53
Total	99	93

Statistical test : N.S.

	CZX	CEZ	Total
Single infection	31	31	62
Polymicrobial infection	1	9	10

Statistical test : $P < 0.05$

Table 18 Background of patients

(Total patients adopted by committee members)

Sensitivity distribution of causative bacteria

(10⁸cells/ml)

MIC (μg/ml) Drug	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
CZX	6	1	1	1			1		2	1	1	2	16
CEZ	5		1	1	2	4		3	1	1		1	19

Statistical test : N.S.

(10⁶cells/ml)

MIC (μg/ml) Drug	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
CZX	9			1		1	1	1	2			1	16
CEZ	5		2		5	2	2	1	1			1	19

Statistical test : N.S.

Table 19 Background of patients

(Total patients adopted by committee members)

Duration of treatment

Duration Drug	4~7 days	8~13 days	14 days	Total
CZX	8	28	63	93
CEZ	4	21	68	93

Statistical test : N.S.

Table 20 Background of patients

(Total patients adopted by committee members)

Reasons for discontinuation of treatment

Drug		C Z X	C E Z
Number of patients		99	93
Reason	Cured	13	15
	Ineffective	11	4
	Side effects	11	4
	Mycoplasmal infection		1
	Uncertain	1	1
	Total	36	25
Continued for 14 days		63	68

Statistical test : N.S.

Fig.3 Clinical effectiveness judged by committee members

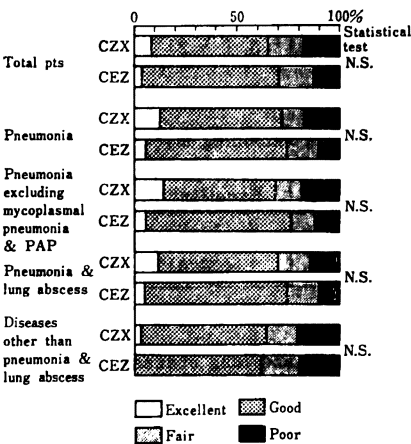


Table 21 Background of patients
(Total patients adopted by committee members)

Combined drugs

Drug	No. of patients	Other antibiotic		Antituberculous drug		Corticosteroid		Non-steroidal anti-inflammatory drug		Anti-inflammatory enzyme		Anti-pyretic		Others	
		No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
CZX	99	99	0	98	1	95	4	95	4	91	8	96	3	65	34
CEZ	93	93	0	93	0	90	3	92	1	84	9	89	4	62	31
Statistical test		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

Table 22 Clinical effectiveness judged by committee members

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	8 (8.1)	59 (59.6)	15 (15.2)	17 (17.2)	99	N.S.
CEZ	3 (3.2)	62 (66.7)	16 (17.2)	12 (12.9)	93	

Pneumonia

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	7 (12.7)	33 (60.0)	6 (10.9)	9 (16.4)	55	N.S.
CEZ	3 (5.2)	40 (69.0)	9 (15.5)	6 (10.3)	58	

Pneumonia excluding mycoplasmal pneumonia and PAP

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	7 (14.3)	27 (55.1)	6 (12.2)	9 (18.4)	49	N.S.
CEZ	3 (6.0)	35 (70.0)	6 (12.0)	6 (12.0)	50	

Pneumonia and lung abscess

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	7 (11.7)	35 (58.3)	9 (15.0)	9 (15.0)	60	N.S.
CEZ	3 (4.8)	43 (69.4)	10 (16.1)	6 (9.7)	62	

Diseases other than pneumonia and lung abscess

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	1 (2.6)	24 (61.5)	6 (15.4)	8 (20.5)	39	N.S.
CEZ		19 (61.3)	6 (19.4)	6 (19.4)	31	

プロトコールで併用を禁止し、あるいは併用に条件を付した薬剤の併用例は Table 21 に示したとおりであり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iv) 臨床効果

a) 小委員会判定：小委員会による効果判定結果は、Table 22, Fig. 3 に示すとおりである。すなわち、全症例 192 例については、CZX 投与 99 例中著効 8 例 (8.1%)、有効 59 例 (59.6%)、やや有効 15 例 (15.2%)、無効 17 例 (17.2%)、いっぽう CEZ 投与 93 例中著効 3 例 (3.2%)、有効 62 例 (66.7%)、やや有効 16 例 (17.2%)、無効 12 例 (12.9%) の成績であり、著効、有効、やや有効あるいは無効と判定された症例数の分布からみても、有効以上の有効率でみても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

肺炎 113 例については、CZX 投与 55 例中著効 7 例 (12.7%)、有効 33 例 (60.0%)、やや有効 6 例 (10.9%)、無効 9 例 (16.4%)、いっぽう CEZ 投与 58 例中著効 3 例 (5.2%)、有効 40 例 (69.0%)、やや有効 9 例 (15.5%)、無効 6 例 (10.3%) の成績で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 23 Clinical effectiveness classified by severity
(Judged by committee members)

(): %

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
Severe	CZX	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (41.7)	12	N.S.
	CEZ		6 (60.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	10	
Moderate	CZX	7 (13.7)	31 (60.8)	7 (13.7)	6 (11.8)	51	N.S.
	CEZ	3 (7.7)	24 (61.5)	6 (15.4)	6 (15.4)	39	
Mild	CZX		24 (66.7)	6 (16.7)	6 (16.7)	36	N.S.
	CEZ		32 (72.7)	8 (18.2)	4 (9.1)	44	

Pneumonia and lung abscess

(): %

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
Severe	CZX	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	4 (36.4)	11	N.S.
	CEZ		5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	8	
Moderate	CZX	6 (18.8)	19 (59.4)	4 (12.5)	3 (9.4)	32	N.S.
	CEZ	3 (11.1)	18 (66.7)	3 (11.1)	3 (11.1)	27	
Mild	CZX		12 (70.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	17	N.S.
	CEZ		20 (74.1)	6 (22.2)	1 (3.7)	27	

Diseases other than pneumonia and lung abscess

(): %

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
Severe	CZX				1	1	
	CEZ		1	1		2	
Moderate	CZX	1 (5.3)	12 (63.2)	3 (15.8)	3 (15.8)	19	N.S.
	CEZ		6 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	12	
Mild	CZX		12 (63.2)	3 (15.8)	4 (21.1)	19	N.S.
	CEZ		12 (70.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	17	

Table 24 Clinical effectiveness classified by underlying disease

(Total patients judged by committee members)

No underlying disease

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	5 (16.7)	20 (66.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	30	N.S.
CEZ	1 (3.2)	24 (77.4)	3 (9.7)	3 (9.7)	31	

Group A.

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX		8 (53.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	15	N.S.
CEZ		3 (60.0)		2 (40.0)	5	

Group B

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	3 (5.9)	29 (56.9)	9 (17.6)	10 (19.6)	51	N.S.
CEZ	1 (1.8)	34 (61.8)	13 (23.6)	7 (12.7)	55	

Group A+B

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX		2	1		3	
CEZ	1	1			2	

Group A, Groups A+B

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX		10 (55.6)	4 (22.2)	4 (22.2)	18	N.S.
CEZ	1 (14.3)	4 (57.1)		2 (28.6)	7	

No underlying disease, Group B

(): %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
CZX	8 (9.9)	49 (60.5)	11 (13.6)	13 (16.0)	81	N.S. †
CEZ	2 (2.3)	58 (67.4)	16 (18.6)	10 (11.6)	86	

† P=0.0517(Excellent : Good, Fair, Poor)

Table 25 Clinical effectiveness classified by causative bacteria
(Total patients judged by committee members)

Bacteria	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
<i>S.aureus</i>	CZX		2			2	
	CEZ		3	1	1	5	
<i>S.pneumoniae</i>	CZX	2	3			5	
	CEZ		2	2		4	
<i>Streptococcus</i>	CZX		1			1	
	CEZ		1			1	
<i>H.influenzae</i>	CZX	2	6	3	1	12	N.S.
	CEZ		10	1	2	13	
<i>E.coli</i>	CZX		2			2	
	CEZ		1			1	
<i>Klebsiella</i>	CZX		1		2	3	
	CEZ		3		2	5	
<i>Enterobacter</i>	CZX				1	1	
	CEZ		2			2	
<i>A.anitratus</i>	CZX		1			1	
	CEZ						
<i>Pseudomonas</i>	CZX		2		2	4	
	CEZ						
Subtotal	CZX	4	18	3	6	31	N.S.
	CEZ		22	4	5	31	
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>	CZX						
	CEZ				1	1	
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>	CZX						
	CEZ		1			1	
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	CZX						
	CEZ		1		1	2	
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>	CZX						
	CEZ		1			1	
<i>H.influenzae</i> + <i>E.coli</i>	CZX						
	CEZ				1	1	
<i>H.influenzae</i> + <i>Paeruginosa</i>	CZX						
	CEZ				1	1	
<i>Klebsiella</i> + <i>E.cloacae</i>	CZX						
	CEZ		1			1	
<i>E.aerogenes</i> + <i>A.calcoaceticus</i>	CZX		1			1	
	CEZ						
<i>H.influenzae</i> + <i>E.coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	CZX						
	CEZ		1			1	
Subtotal	CZX		1			1	
	CEZ		5		4	9	
Unknown	CZX	4	40	12	11	67	N.S.
	CEZ	3	35	12	3	53	

肺炎から MP 肺炎と PAP を除いた 99 例の細菌性肺炎についてみると、CZX 投与 49 例中著効 7 例 (14.3%)、有効 27 例 (55.1%)、やや有効 6 例 (12.2%)、無効 9 例 (18.4%)、いっぽう CEZ 投与 50 例中著効 3 例 (6.0%)、有効 35 例 (70.0%)、やや有効 6 例 (12.0%)、無効 6 例 (12.0%) の成績で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

肺炎と肺化膿症を併せた 122 例についてみると、CZX 投与 60 例中著効 7 例 (11.7%)、有効 35 例 (58.3%)、やや有効 9 例 (15.0%)、無効 9 例 (15.0%)、CEZ 投

与 62 例中著効 3 例 (4.8%)、有効 43 例 (69.4%)、やや有効 10 例 (16.1%)、無効 6 例 (9.7%) の成績で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

いっぽう肺炎と肺化膿症を除いた感染症 70 例についてみると、CZX 投与 39 例中著効 1 例 (2.6%)、有効 24 例 (61.5%)、やや有効 6 例 (15.4%)、無効 8 例 (20.5%)、CEZ 投与 31 例中著効なし、有効 19 例 (61.3%)、やや有効 6 例 (19.4%)、無効 6 例 (19.4%) の成績であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

対象患者を重症度により層別して両薬剤の効果と比較

Table 26 Clinical effectiveness classified by susceptibility of causative bacteria (Single infection)
(Total patients judged by committee members)

MIC * ($\mu\text{g/ml}$)	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
≤ 0.1	CZX	1	6	1	1	9
	CEZ		3	1		4
0.2	CZX					
	CEZ					
0.39	CZX					
	CEZ		1	1		2
0.78	CZX		1			1
	CEZ					
1.56	CZX					
	CEZ		1		1	2
3.13	CZX			1		1
	CEZ		2			2
6.25	CZX		1			1
	CEZ		1		1	2
12.5	CZX		1			1
	CEZ		1			1
25	CZX		1			1
	CEZ		1			1
50	CZX					
	CEZ					
100	CZX					
	CEZ					
>100	CZX				1	1
	CEZ		1			1

* 10^6 cells/ml

した結果は Table 23 に示すとおりで、全症例、肺炎＋肺化膿症、肺炎・肺化膿症以外の感染症についてそれぞれ重症、中等症、軽症と層別したが、いずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

また全症例について基礎疾患・合併症の有無で層別比較を実施したが、Table 24 に示すとおりいずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。さらに対象患者の背景因子のうち両薬剤群間で有意差の認められた Group A の基礎疾患・合併症をもつ症例とそれ以外の症例に層別して臨床効果を比較した結果、Group

A の基礎疾患・合併症をもつ症例では両薬剤群間に有意差がなかったが、それ以外の症例では CZX 群の著効率が CEZ 群のそれより高い傾向が認められた。

起炎菌を明らかにし得た 72 例について、起炎菌により層別して両薬剤の臨床効果を比較したが、Table 25 に示すように両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、背景因子で有意差の認められた単一菌感染と複数菌感染に層別した場合も両薬剤群間に有意差は認められなかった。

また起炎菌の感受性で層別した場合の両薬剤の効果の

Table 27 Clinical effectiveness classified by susceptibility of causative bacteria (Single infection)
(Total patients judged by committee members)

MIC * ($\mu\text{g/ml}$)	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
≤ 0.1	CZX	1	4		1	6
	CEZ		3	1		4
0.2	CZX		1			1
	CEZ					
0.39	CZX		1			1
	CEZ		1			1
0.78	CZX		1			1
	CEZ			1		1
1.56	CZX					
	CEZ		1			1
3.13	CZX					
	CEZ		2			2
6.25	CZX		1			1
	CEZ					
12.5	CZX					
	CEZ		2		1	3
25	CZX		1	1		2
	CEZ		1			1
50	CZX		1			1
	CEZ				1	1
100	CZX					
	CEZ					
>100	CZX			1	1	2
	CEZ		1			1

* 10^8 cells/ml

Table 28 Clinical effectiveness classified by degree of initial symptoms and signs

Rale (Total patients adopted by committee members)

() : %

Degree	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
—	CZX		10 (52.6)	5 (26.3)	4 (21.1)	19	N.S.
	CEZ		16 (64.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	25	
+	CZX	3 (8.1)	21 (56.8)	4 (10.8)	9 (24.3)	37	N.S.
	CEZ	1 (2.1)	34 (70.8)	9 (18.8)	4 (8.3)	48	
++	CZX	4 (9.5)	28 (66.7)	6 (14.3)	4 (9.5)	42	N.S.
	CEZ	2 (10.0)	12 (60.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	20	
Unknown	CZX	1				1	
	CEZ						

Rale (Pneumonia and lung abscess diagnosed by committee members)

() : %

Degree	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
—	CZX		7 (46.7)	5 (33.3)	3 (20.0)	15	N.S.
	CEZ		15 (68.2)	4 (18.2)	3 (13.6)	22	
+	CZX	2 (8.3)	15 (62.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	24	N.S.
	CEZ	1 (3.3)	22 (73.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	30	
++	CZX	4 (20.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	20	N.S.
	CEZ	2 (20.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	10	
Unknown	CZX	1				1	
	CEZ						

WBC (Diseases other than pneumonia and lung abscess diagnosed by committee members)

() : %

Degree	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
<8,000	CZX		6 (54.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	11	N.S.
	CEZ		7 (58.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	12	
8,000~	CZX		8 (53.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	15	N.S.
	CEZ		11 (64.7)	3 (17.6)	3 (17.6)	17	
12,000~	CZX		9 (81.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	11	
	CEZ		1		1	2	
≥20,000	CZX						
	CEZ						
Unknown	CZX	1	1			2	
	CEZ						

Fig. 4 Numerical effectiveness in patients with pneumonia

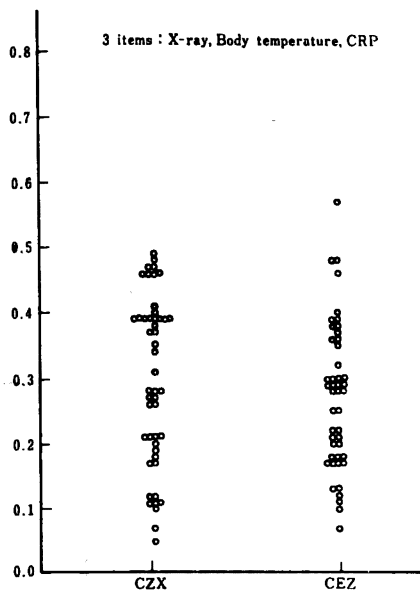
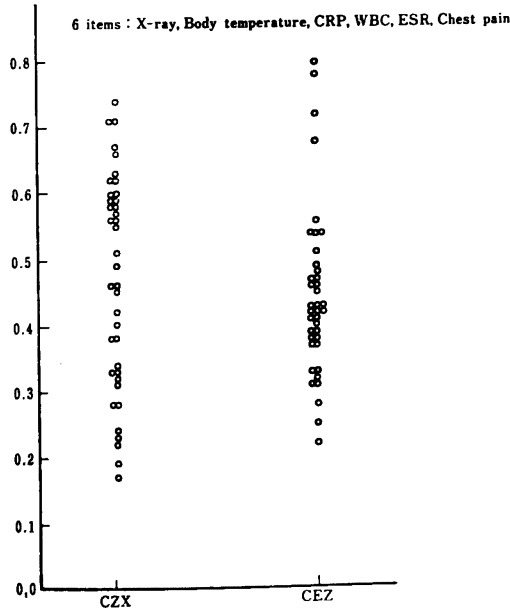


Fig. 5 Numerical effectiveness in patients with pneumonia



比較を 10^6 cells/ml または 10^6 cells/ml 接種時に分けて行なったが、Table 26, 27 に示すように、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

さらに対象患者の背景因子のうち、両薬剤群間で有意差の認められた全症例および肺炎・肺化膿症症例における胸部ラ音、ならびに肺炎・肺化膿症以外の感染症症例における白血球数について、それぞれその程度で層別して臨床効果を比較した結果は、Table 28 に示すとおり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

b) 点数判定：肺炎症例について、3項目、6項目あるいは7項目の薬剤投与後の改善パターンを基にして算出した治療効果点数の両薬剤群間の比較は Fig. 4~6 に示したとおりである。3項目判定および6項目判定において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

v) 臨床症状・所見および検査成績の改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、 PaO_2 、 PaCO_2 、白血球数、赤沈値、CRP について、治療に伴い治療前値に比

Fig. 6 Numerical effectiveness in patients with pneumonia

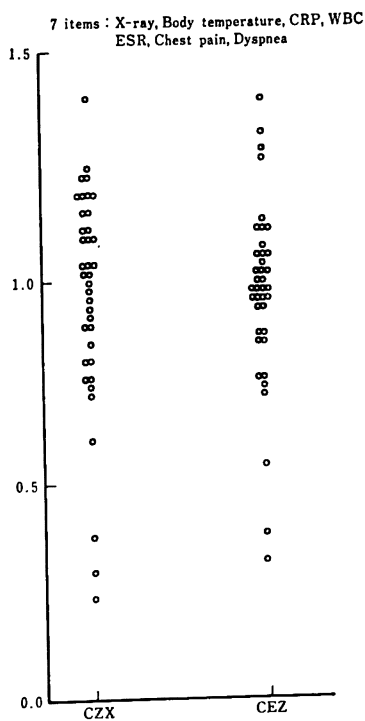
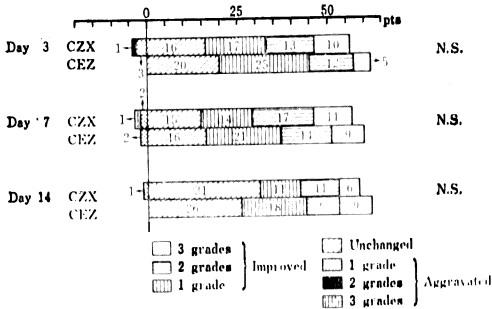


Fig.7 Degree of improvement of body temperature (Pneumonia+Lung abscess)

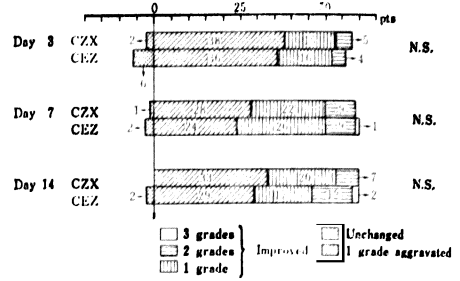


Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		<37	37~	≥39	Unknown	<37	37~	≥39	Unknown	<37	37~	≥39	Unknown	
CZX	<37	10	1	0	0	9	1	0	1	8	0	0	0	3
	37~	9	5	0	1	11	4	0	0	10	3	0	0	2
	38~	8	6	0	2	12	2	0	1	9	0	2	1	4
	≥39	10	5	2	1	11	5	1	0	6	2	1	0	9
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	37	17	2	4	43	12	1	2	33	5	3	1	18
CEZ	<37	13	0	0	0	12	1	0	0	10	0	0	0	3
	37~	19	4	0	0	20	3	0	0	18	1	0	0	4
	38~	6	5	2	0	12	0	0	1	8	0	0	0	5
	≥39	5	6	1	1	9	2	1	0	9	1	0	0	3
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	43	15	3	1	53	6	1	1	45	2	0	0	15

Statistical test: N.S. P<0.10¹ CZX>CEZ Others:N.S. P<0.05¹ CEZ>CZX Others:N.S.

(1): U-test

Fig.9 Degree of improvement of volume of sputum (Pneumonia+Lung abscess)

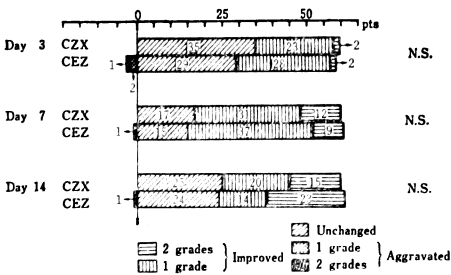


Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		0	1-9	10-49	≥50	0	1-9	10-49	≥50	0	1-9	10-49	≥50	
CZX	0	8	0	0	0	7	0	0	0	1	5	0	0	3
	1-9	6	18	1	0	12	11	1	0	14	4	0	0	7
	10-49	4	6	4	0	6	8	1	0	4	4	1	0	6
	≥50	1	3	1	0	0	3	2	0	0	3	2	0	5
	Unknown	0	1	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	7
	Total	18	28	8	2	26	22	4	0	8	23	11	3	60
CEZ	0	5	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	1
	1-9	4	18	5	0	16	9	1	0	2	12	5	2	9
	10-49	3	9	7	1	0	6	9	4	1	10	5	2	3
	≥50	1	3	1	0	1	3	1	0	2	2	0	0	1
	Unknown	0	1	0	3	0	0	1	0	3	0	0	0	4
	Total	12	28	16	2	28	21	7	1	5	28	12	4	62

Statistical test: P<0.10¹ CZX>CEZ Others:N.S. N.S. N.S.

(1): U-test

Fig.8 Degree of improvement of cough (Pneumonia+Lung abscess)

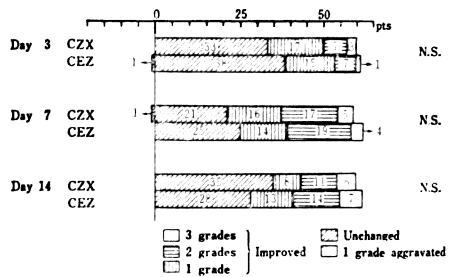


Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	2
	+	8	17	0	0	15	9	0	1	12	3	0	10	25
	+	2	15	13	1	12	16	1	2	15	8	0	8	31
	Unknown	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	2
	Total	12	32	13	3	29	25	1	5	28	11	0	21	60
	CEZ	-	1	1	1	0	0	0	1	2	0	1	0	3
CEZ	+	7	14	1	0	12	10	0	0	9	6	0	7	22
	+	2	21	12	0	9	25	1	0	23	5	0	7	35
	Unknown	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	2
	Total	10	36	14	2	21	35	2	4	32	12	0	18	62

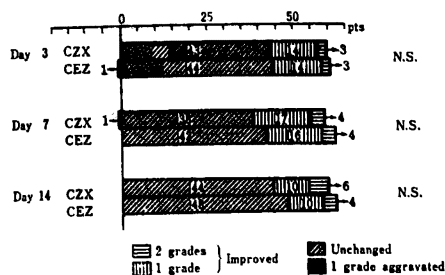
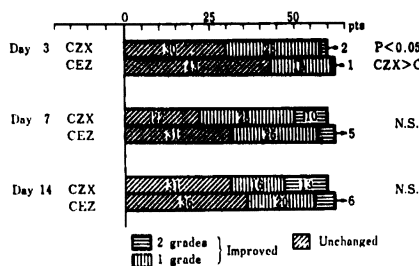
Statistical test: N.S. P<0.10¹ CZX>CEZ Others:N.S. N.S.

(1): U-test

Fig.10 Degree of improvement of appearance of sputum (Pneumonia+Lung abscess)

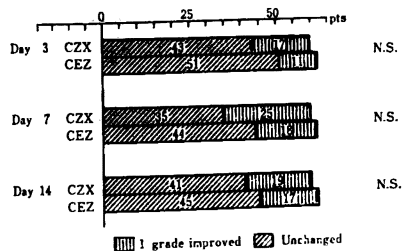
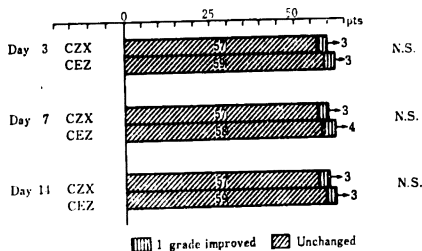


Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total		
		-	M	P	M	P	Unknown	-	M	P	M	P	Unknown	-	M	P		M	P
CZX	-	7	0	0	0	0	6	0	0	0	1	5	0	0	0	2	7		
	M	3	5	0	0	0	4	3	1	0	0	4	4	0	0	0	8		
	PM	4	7	10	0	0	9	8	4	0	0	6	2	4	0	9	21		
	P	3	3	7	4	0	5	8	4	0	0	6	5	2	4	0	17		
	Unknown	1	0	0	0	6	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	7		
	Total	18	15	17	4	6	24	19	9	0	8	21	11	6	0	22	60		
CEZ	-	5	0	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	0	1	5		
	M	0	9	0	0	1	6	3	0	0	1	5	0	0	0	5	10		
	PM	4	8	17	1	0	12	7	7	0	4	10	7	3	0	30	30		
	P	1	3	7	3	2	4	7	1	3	1	7	4	1	1	3	16		
	Unknown	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1		
	Total	10	20	24	4	4	27	17	8	3	7	26	11	4	1	20	82		
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.							

Fig. 11 Degree of improvement of dyspnea
(Pneumonia+Lung abscess)Fig. 13 Degree of improvement of r le
(Pneumonia+Lung abscess)

Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	34	0	0	0	33	0	0	1	24	0	0	10	34
	+	12	6	0	0	15	0	1	2	10	0	0	8	18
	+	3	2	1	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6
	Unknown	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	2
	Total	49	8	1	2	52	2	1	5	40	0	0	20	60
CEZ	-	39	1	0	0	40	0	0	0	33	0	0	7	40
	+	10	2	0	0	12	0	0	0	9	0	0	3	12
	+	3	4	3	0	4	4	1	1	4	1	0	5	10
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	52	7	3	0	56	4	1	1	46	1	0	15	62
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

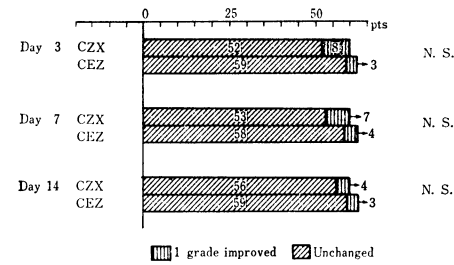
Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	15	0	0	0	15	0	0	0	10	0	0	5	15
	+	13	11	0	0	19	4	0	1	14	0	0	10	24
	+	2	15	3	0	10	9	0	1	13	2	0	5	20
	Unknown	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	Total	30	26	3	1	44	13	0	3	37	2	0	21	60
CEZ	-	21	0	0	1	20	0	0	2	17	0	0	5	22
	+	14	16	0	0	23	7	0	0	18	3	0	9	30
	+	1	4	5	0	5	3	2	0	6	2	0	2	10
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	36	20	5	1	48	10	2	2	41	5	0	16	62
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

(2) : χ^2 -testFig. 12 Degree of improvement of chest pain
(Pneumonia+Lung abscess)Fig. 14 Degree of improvement of cyanosis
(Pneumonia+Lung abscess)

Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	27	0	0	0	25	0	0	1	21	0	0	6	27
	+	17	14	0	0	25	4	0	2	19	0	0	12	31
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	2
	Total	45	14	0	1	52	4	0	4	41	0	0	19	60
CEZ	-	38	0	0	0	38	0	0	0	29	0	0	9	38
	+	11	12	0	0	18	4	0	1	17	0	0	6	23
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	Total	49	12	0	1	56	4	0	2	46	0	0	16	62
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

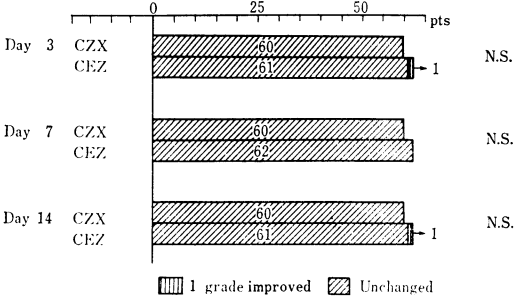
Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	56	0	0	0	53	0	0	3	37	0	0	19	56
	+	3	1	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	59	1	0	0	56	1	0	3	40	1	0	19	60
CEZ	-	55	0	0	0	54	0	0	1	43	0	0	12	55
	+	3	3	0	0	4	2	0	0	3	1	0	2	6
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	Total	59	3	0	0	59	2	0	1	46	1	0	15	62
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

Fig. 15 Degree of improvement of dehydration (Pneumonia+Lung abscess)



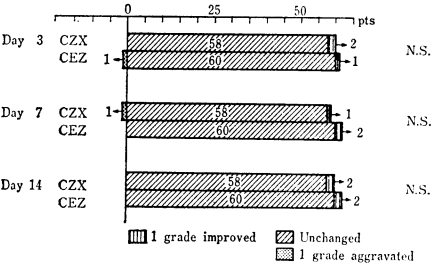
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	+	+	+	Unknown	-	+	+	+	Unknown	-	+	+	+	Unknown	
CZX	-	51	0	0	0	0	49	0	0	2	36	0	0	0	0	15	51
	+	8	0	0	0	0	7	0	0	1	4	0	0	0	4	8	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Unknown	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
	Total	59	0	0	1	56	0	0	4	40	0	0	0	20	60		
CEZ	-	58	0	0	0	0	57	0	0	1	44	0	0	0	14	58	
	+	3	1	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	0	1	4	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	61	1	0	0	61	0	0	1	47	0	0	0	15	62		
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig. 17 Degree of improvement of PaCO₂ (Pneumonia+Lung abscess)



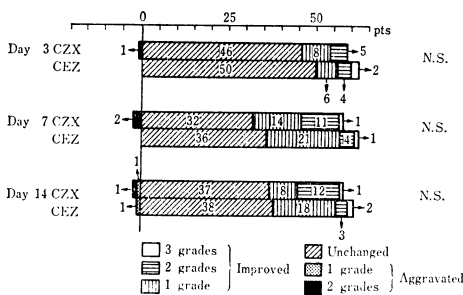
Drug	Initial	Day 3			Day 7			Day 14			Total
		<49	≥49	Unknown	<49	≥49	Unknown	<49	≥49	Unknown	
CZX	<49	3	0	16	5	0	14	4	0	15	19
	≥49	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
	Unknown	0	0	40	2	0	38	0	0	40	40
	Total	3	0	57	7	0	53	4	0	56	60
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CEZ	<49	3	0	11	5	0	9	4	0	10	14
	≥49	1	1	0	0	1	1	1	1	0	2
	Unknown	2	0	44	0	0	46	0	0	46	46
	Total	6	1	55	5	1	56	5	1	56	62
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Statistical test		N.S.			N.S.			N.S.			

Fig. 16 Degree of improvement of PaO₂ (Pneumonia+Lung abscess)



Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		≥80	≥60	≥40	<40	Unknown	≥80	≥60	≥40	<40	Unknown	≥80	≥60	≥40	<40	Unknown	
CZX	≥80	0	0	0	0	6	0	1	0	0	5	1	0	0	0	5	6
	≥60	1	1	0	0	8	0	2	0	0	8	1	1	0	0	8	10
	≥40	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	2
	<40	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2
	Unknown	0	0	0	0	40	0	2	0	0	38	0	0	0	0	40	40
	Total	1	1	1	0	57	0	6	1	0	53	2	2	0	0	56	60
CEZ	≥80	0	1	0	0	3	0	0	0	0	4	2	0	0	0	2	4
	≥60	0	2	0	0	7	0	4	0	0	5	1	1	0	0	7	9
	≥40	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2
	<40	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1
	Unknown	1	1	0	0	44	0	0	0	0	46	0	0	0	0	46	46
	Total	1	5	0	1	55	0	6	0	0	56	3	1	2	0	56	62
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig. 18 Degree of improvement of WBC (Pneumonia+Lung abscess)



Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		<8,000	8,000-12,000	12,000-15,000	15,000-20,000	>20,000	<8,000	8,000-12,000	12,000-15,000	15,000-20,000	>20,000	<8,000	8,000-12,000	12,000-15,000	15,000-20,000	>20,000	
CZX	<8,000	8	0	1	0	15	19	0	2	0	3	11	1	1	0	11	24
	8,000-12,000	5	3	0	0	7	10	4	0	0	1	7	1	0	0	7	15
	12,000-15,000	4	3	0	0	9	10	3	1	0	2	10	1	0	0	5	16
	15,000-20,000	0	1	0	0	3	1	1	1	1	0	1	2	0	0	1	4
	Unknown	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	Total	18	7	1	0	34	40	9	4	1	6	29	5	1	0	25	60
CEZ	<8,000	6	0	0	0	17	21	0	0	0	2	17	1	0	0	5	23
	8,000-12,000	5	2	0	0	15	15	4	0	0	3	12	3	0	0	7	22
	12,000-15,000	4	0	1	0	6	4	5	1	0	1	3	5	0	0	3	11
	15,000-20,000	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	2	0	0	0	3
	Unknown	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	3
	Total	18	2	2	0	40	42	9	2	0	9	35	9	1	0	17	62
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

(3) : FISHER-test

Fig. 19 Degree of improvement of ESR (Pneumonia+ Lung abscess)

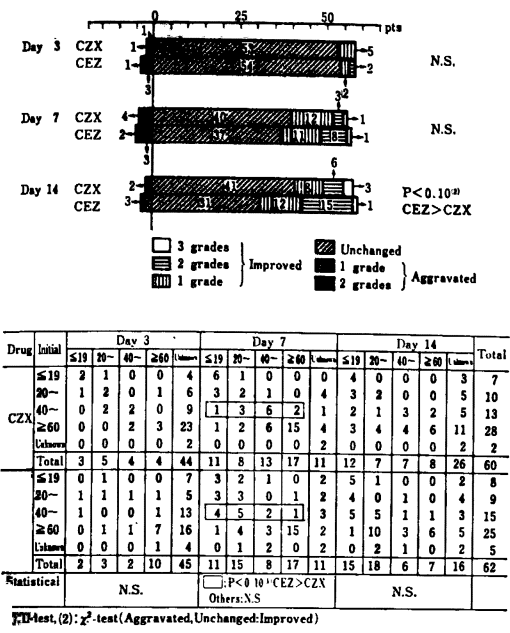


Fig. 21 Degree of improvement of body temperature (Diseases other than pneumonia and lung abscess)

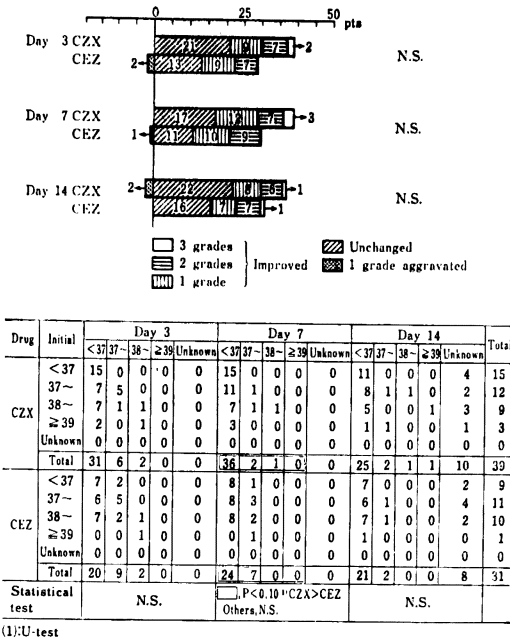


Fig. 20 Degree of improvement of CRP (Pneumonia+ Lung abscess)

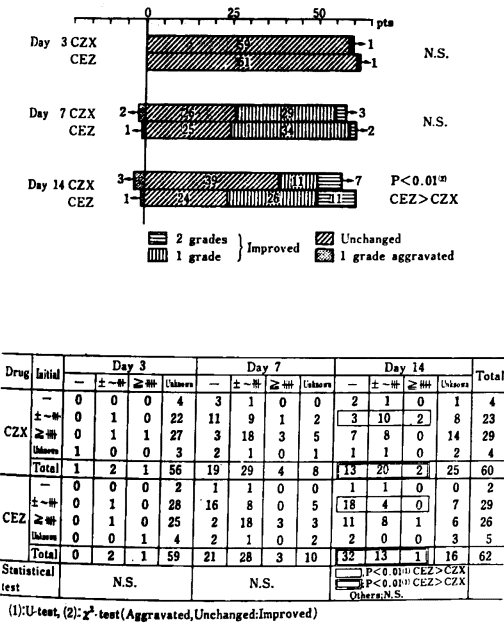


Fig. 22 Degree of improvement of cough (Diseases other than pneumonia and lung abscess)

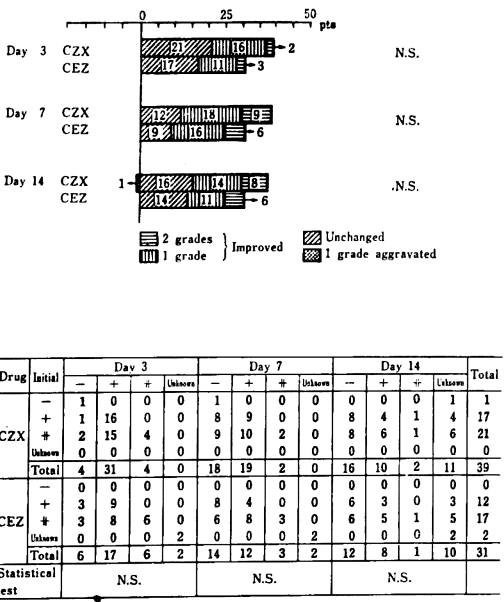
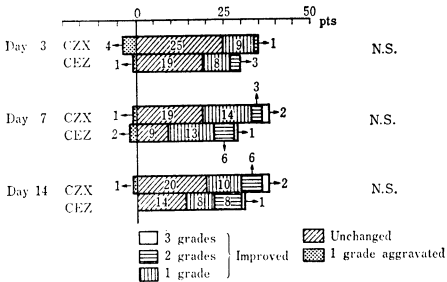
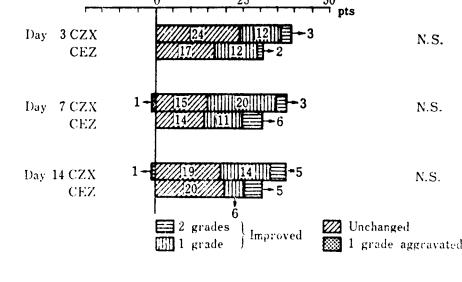


Fig.23 Degree of improvement of volume of sputum (Diseases other than pneumonia and lung abscess)



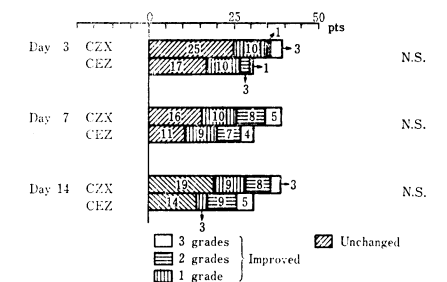
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	
CZX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1~9	3	6	1	0	0	4	6	0	0	0	3	4	0	0	3	10
	10~49	1	2	10	3	0	2	7	6	1	0	4	5	2	1	4	16
	≥50	0	0	4	6	0	2	1	3	4	0	2	2	2	2	2	10
	Unknown	0	1	0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3
Total		4	9	15	9	2	9	14	10	5	1	9	11	4	3	12	39
CEZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1~9	1	4	0	0	0	4	1	0	0	0	4	0	0	0	1	5
	10~49	2	4	8	1	0	5	4	3	2	1	7	1	1	0	6	15
	≥50	0	1	3	4	0	1	1	5	1	0	1	1	3	2	1	8
	Unknown	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2	3
Total		3	9	11	6	2	10	6	8	4	3	12	2	4	3	10	31
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig.25 Degree of improvement of dyspnea (Diseases other than pneumonia and lung abscess)



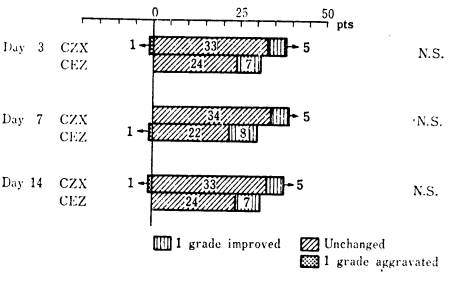
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	
CZX	-	9	0	0	0	0	3	1	0	0	0	5	1	0	0	3	9
	+	9	13	0	0	0	17	5	0	0	0	14	3	0	0	5	22
	+	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	5	0	1	2	8	
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21	16	2	0	0	28	9	2	0	0	24	4	1	10	39	
CEZ	-	11	0	0	0	0	11	0	0	0	0	9	0	0	0	2	11
	+	6	3	0	0	0	7	2	0	0	0	5	1	0	0	3	9
	+	2	6	3	0	0	6	4	1	0	0	5	1	1	4	11	
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	19	9	3	0	0	24	6	1	0	0	19	2	1	9	31	
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig.24 Degree of improvement of appearance of sputum (Diseases other than pneumonia and lung abscess)



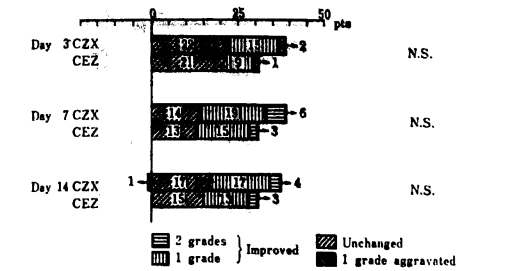
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	M	PM	P	Unknown	-	M	PM	P	Unknown	-	M	PM	P	Unknown	
CZX	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M	1	4	0	0	0	2	3	0	0	0	2	1	0	0	0	2
	PM	0	2	10	0	0	2	3	0	0	0	3	4	2	0	0	12
	P	3	1	7	11	0	5	6	5	5	1	3	5	3	4	7	22
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		4	7	17	11	0	9	12	12	5	1	8	10	5	4	12	39
CEZ	-	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	PM	1	2	9	0	0	4	2	5	0	1	5	2	3	0	2	12
	P	1	2	8	6	0	4	3	6	4	0	5	4	0	2	6	17
	Unknown	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total		2	5	17	6	1	10	5	11	4	1	11	6	3	2	9	31
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig.26 Degree of improvement of chest pain (Diseases other than pneumonia and lung abscess)



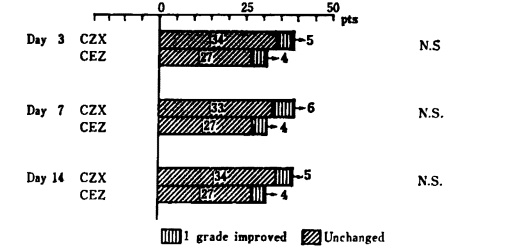
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	-	+	+	Unknown	0	
CZX	-	30	1	0	0	0	31	0	0	0	0	21	1	0	0	9	31
	+	5	3	0	0	0	5	3	0	0	0	5	2	0	0	1	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	35	4	0	0	0	36	3	0	0	0	26	3	0	10	39	
CEZ	-	20	0	0	0	0	19	1	0	0	0	13	0	0	0	7	20
	+	7	3	0	0	0	8	2	0	0	0	7	2	0	0	1	10
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	Total	27	3	0	1	0	27	3	0	1	0	20	2	0	9	31	
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Fig.27 Degree of improvement of râle
(Diseases other than pneumonia and lung abscess)



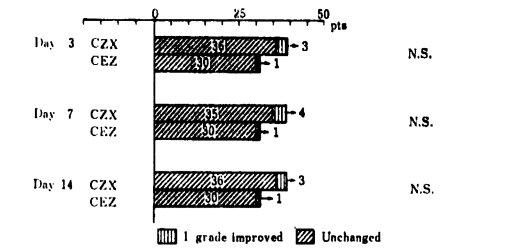
Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	4	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	1	4
	+	6	7	0	0	7	6	0	0	6	2	1	4	13
	+	2	9	11	0	6	12	4	0	4	11	2	5	22
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		12	16	11	0	17	18	4	0	13	13	3	10	39
CEZ	-	3	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	1	3
	+	8	10	0	0	11	7	0	0	9	3	0	6	18
	+	1	1	8	0	3	4	3	0	3	4	1	2	10
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		12	11	8	0	17	11	3	0	14	7	1	9	31
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

Fig.28 Degree of improvement of cyanosis
(Diseases other than pneumonia and lungabscess)



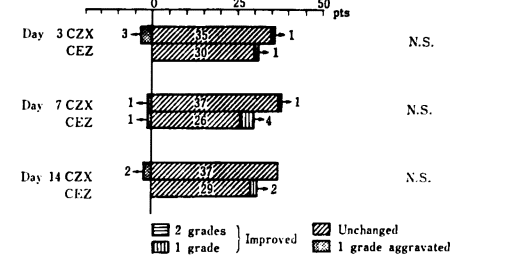
Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	31	0	0	0	31	0	0	0	23	0	0	8	31
	+	5	3	0	0	6	2	0	0	5	1	0	2	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		36	3	0	0	37	2	0	0	28	1	0	10	39
CEZ	-	23	0	0	0	23	0	0	0	17	0	0	6	23
	+	4	4	0	0	4	4	0	0	4	1	0	3	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		27	4	0	0	27	4	0	0	21	1	0	9	31
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

Fig.29 Degree of improvement of dehydration
(Diseases other than pneumonia and lung abscess)



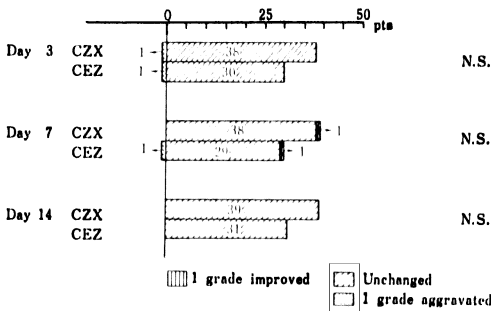
Drug	Initial	Day 3				Day 7				Day 14				Total
		-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	-	+	+	Unknown	
CZX	-	34	0	0	0	34	0	0	0	26	0	0	8	34
	+	3	1	0	1	4	0	0	1	3	0	0	2	5
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		37	1	0	1	38	0	0	1	29	0	0	10	39
CEZ	-	29	0	0	0	29	0	0	0	21	0	0	8	29
	+	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Total		30	0	0	1	30	0	0	1	22	0	0	9	31
Statistical test		N.S.				N.S.				N.S.				

Fig.30 Degree of improvement of PaO₂
(Diseases other than pneumonia and lung abscess)



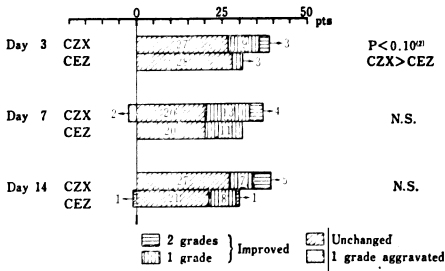
Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total	
		≥80	≥60	≥40	<40	Unknown	≥80	≥60	≥40	<40	Unknown	≥80	≥60	≥40	<40	Unknown		
CZX	≥80	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	
	≥60	0	0	1	0	8	0	2	1	0	6	0	0	2	0	7	9	
	≥40	1	0	1	1	4	1	0	2	0	4	0	0	0	0	7	7	
	<40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Unknown	0	0	0	2	0	19	0	1	0	0	20	1	1	0	0	19	21
	Total	1	1	4	1	32	2	3	3	0	31	1	1	2	0	35	39	39
CEZ	≥80	0	0	0	0	3	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	3	
	≥60	0	3	0	0	5	2	0	1	0	5	1	1	0	0	6	8	
	≥40	0	1	0	0	3	0	2	0	0	2	0	1	0	3	3	4	
	<40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	2	0	14	0	0	0	0	16	1	0	0	0	15	16
	Total	0	4	2	0	25	3	2	1	0	25	3	2	0	0	26	31	31
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.						

Fig. 31 Degree of improvement of PaCO₂
(Diseases other than pneumonia
and lung abscess)



Drug	Initial	Day 3			Day 7			Day 14			Total
		<49	≥49	Unknown	<49	≥49	Unknown	<49	≥49	Unknown	
CZX	<49	4	1	12	6	0	11	2	0	15	17
	≥49	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	Unknown	2	0	19	1	0	20	2	0	19	21
	Total	6	1	32	8	0	31	4	0	35	39
CEZ	<49	3	1	10	4	1	9	4	0	10	14
	≥49	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	Unknown	1	1	14	0	0	16	1	0	15	16
	Total	4	2	25	5	1	25	5	0	26	31
Statistical test		N.S.			N.S.			N.S.			

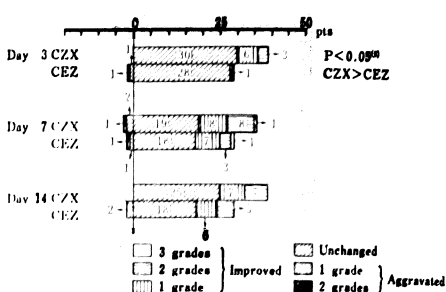
Fig. 32 Degree of improvement of WBC
(Diseases other than pneumonia
and lung abscess)



Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		<8,000	8,000-11,999	12,000-15,999	16,000-20,000	Unknown	<8,000	8,000-11,999	12,000-15,999	16,000-20,000	Unknown	<8,000	8,000-11,999	12,000-15,999	16,000-20,000	Unknown	
CZX	<8,000	4	0	0	0	7	9	1	0	0	1	8	0	0	0	3	11
	8,000-11,999	6	1	0	0	8	9	3	1	0	2	7	2	0	0	6	15
	12,000-15,999	3	3	0	0	5	4	4	0	0	3	5	0	0	0	6	11
	16,000-20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2
	Total	13	4	1	0	21	22	9	1	0	7	20	2	0	0	17	39
CEZ	<8,000	2	0	0	0	10	11	0	0	0	1	6	1	0	0	5	12
	8,000-11,999	3	5	0	0	9	10	6	0	0	1	8	5	0	0	4	17
	12,000-15,999	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	2
	16,000-20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5	5	0	0	21	21	7	0	0	3	15	6	0	0	10	31
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

(2): χ^2 test (Unchanged : Improved);

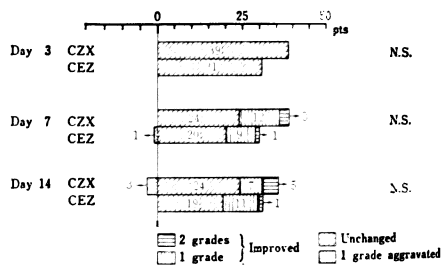
Fig. 33 Degree of improvement of ESR
(Diseases other than pneumonia
and lung abscess)



Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		≤19	20-39	40-59	≥60	Unknown	≤19	20-39	40-59	≥60	Unknown	≤19	20-39	40-59	≥60	Unknown	
CZX	≤19	1	0	0	0	3	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	4
	20-39	2	0	0	0	5	3	1	0	1	2	5	0	0	0	2	7
	40-59	2	3	1	0	7	4	3	2	1	3	5	0	2	0	6	13
	≥60	0	1	1	3	7	1	4	2	4	1	0	2	2	3	5	12
	Unknown	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	2	0	0	0	3	3
	Total	5	4	3	3	24	9	9	5	6	10	12	2	4	3	18	39
CEZ	≤19	1	0	0	0	4	3	0	0	0	2	3	1	0	0	1	5
	20-39	0	0	0	1	2	2	0	0	1	0	2	0	0	0	1	3
	40-59	0	0	1	1	7	0	5	1	1	2	4	1	0	1	3	9
	≥60	0	0	1	4	9	1	3	0	8	2	0	1	3	4	6	14
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1	0	2	6	22	6	8	1	10	6	9	3	3	5	11	31
Statistical test		P<0.05 ⁽²⁾ CZX>CEZ Others N.S.					N.S.					N.S.					

(1): U-test (2): FISHER (Aggravated, Unchanged : Improved)

Fig. 34 Degree of improvement of CRP
(Diseases other than pneumonia
and lung abscess)



Drug	Initial	Day 3					Day 7					Day 14					Total
		-	±-#	≥#	Unknown	-	±-#	≥#	Unknown	-	±-#	≥#	Unknown	-	±-#	≥#	
CZX	-	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	±-#	0	0	0	18	4	10	0	4	4	5	6	1	7	7	18	18
	≥#	0	0	0	15	3	8	1	3	5	3	0	7	15	4	4	15
	Unknown	0	0	1	3	0	1	0	3	0	0	0	0	4	4	4	4
	Total	0	0	1	38	9	19	1	10	9	11	1	18	39			39
CEZ	-	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	±-#	0	1	0	20	4	14	1	2	8	6	0	7	21	4	9	21
	≥#	0	0	1	8	1	5	0	3	1	3	1	4	9	4	9	9
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1	1	29	6	19	1	5	10	9	1	11	31			31
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.					

Table 29 Improvement of chest X-ray findings
(Pneumonia diagnosed by committee members)

Drug	Initial	Day 3										Day 7										Day 14										Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Unknown	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Unknown	0	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	Unknown																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
CZX	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

べてそれぞれ何段階の変動を示したかの改竄度を、治療開始3日後、7日後、14日後にそれぞれ観察した成績を肺炎・肺化膿症症例については Fig. 7~20 の上段に、肺炎・肺化膿症以外の症例については Fig. 21~34 の上段に示した。また上記症状、所見、検査値を治療前値の症状段階で層別して治療開始3日後、7日後、14日後の各観察日に、各症状段階を示す症例がそれぞれ何例存在するかを肺炎・肺化膿症症例については Fig. 7~20 の下段に、肺炎・肺化膿症以外の症例については Fig. 21~34 の下段に示した。

肺炎・肺化膿症症例についての改善度をみると、Fig. 13 の上段に示すように胸部ラ音の3日後の観察で CZX 群に1段階以上の改善を示した例が多く χ^2 検定で有意差が認められたが、CRP の14日後の観察では Fig. 20 の上段に示すように CEZ 群に1段階以上の改善を示した例が多く χ^2 検定で有意差が認められた。さらに、Fig. 19 の上段に示すように赤沈値の14日後の観察で1段階以上の改善を示した症例が CEZ 群に多く存在する傾向が認められたが、これら以外の症状の改善度については両薬剤群間に有意差または有意の傾向を認めなかった。治療後の各観察日における症例分布をみると、Fig. 7 の下段に示すように体温に関して全例の比較で14日後の CEZ 群に体温の低い症例が多く、また Fig. 20 の下段に示すように CRP に関して治療前(±)~(卅)を示した患者層および全例の比較で14日後の CEZ 群に(一)の症例が多く(卅)以上の症例が少なく、いっぽう Fig. 18 の下段に示すように白血球数に関しては治療前 19,900~12,000 を示した患者層の比較で14日後に 8,000 未満になった症例が CZX 群に多数存在し、いずれも両薬剤群間に有意差が認められた。なお、Fig. 8 に示すように咳嗽に関しては全例の比較で7日後の CZX 群に無症状ないし程度の軽い症例がやや多く、喀痰量に関しては全例の比較で3日後の CZX 群に喀痰量の少ない症例がや

や多く (Fig. 9)、いっぽう体温に関しての全例の比較で7日後の CEZ 群に体温の低い症例がやや多く、また赤沈値については治療前 59~40 mm であった患者層の比較で7日後の CEZ 群に赤沈値の低い症例がやや多数存在した (Fig. 7, 19)。しかしいずれも 5% の有意水準では両薬剤群間に有意差は認められず、その他の症状については 10% の有意水準でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

次に肺炎・肺化膿症以外の感染症症例についてみると Fig. 33 の上段に示すように、赤沈値の3日後の観察で CZX 群に1段階以上の改善例が多く、FISHER の直接確率計算法で両薬剤群間に有意差がみられた。なお、Fig. 32 の上段に示すように白血球数の3日後の観察で改善を示した症例が CZX 群にやや多く存在する傾向 ($P < 0.10$) が認められたが、これら以外には両薬剤群間に有意差または有意の傾向を認めなかった。治療後の各観察日における症例分布をみると Fig. 33 の下段に示すように、赤沈値に関しての全例の比較で3日後の CZX 群に赤沈値の低い症例が多く、両薬剤群間に有意差が認められた。なお体温に関しては Fig. 21 の下段に示すように、全例の比較で7日後の CZX 群に体温の低い症例が多い傾向が認められたが、これら以外の症状の改善度については両薬剤群間に有意差または有意の傾向を認めなかった。

肺炎症例の胸部レ線所見については、観察各時期での分布、改善度ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 29, 30)。

vi) 細菌学的効果

治療開始前、起炎菌を明らかにでき、かつ治療後も細菌学的検索が実施されて細菌学的効果を判定できた症例は、CZX 群 29 例、CEZ 群 32 例、計 61 例であった。この 61 例について菌種に関係なく一括して細菌学的効果を両薬剤群間で比較すると、CZX 群では消失 23 例 (79.3%)、部分的消失 (複数菌感染例においていっぽう

Table 30 Improvement of X-ray findings
(Pneumonia adopted by committee members)

	Drug	Improved										0	Aggravated				Un- known	Statistical test
		+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2	-3	-4		
Day 3	CZX	1 2 4 11										9	3	1	1		23	N.S.
	CEZ	3 5 7										6	3	1		31		
Day 7	CZX	2 2 11 11 14										5	1				9	N.S.
	CEZ	1 2 5 14 13										7	1 1				12	
Day 14	CZX	1 3 3 9 5 6										2	1				25	N.S.
	CEZ	2 6 5 10 8										4	1				20	

Table 31 Bacteriological effect classified by causative bacteria
(Total patients judged by committee members)

Causative organism	Drug	Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Unchanged	Unchanged & new bacteria appeared	Total	Statistical test
<i>S. aureus</i>	CZX	2					2	
	CEZ	1	2 ¹⁾²⁾				3	
<i>S. pneumoniae</i>	CZX	5					5	
	CEZ	3	1 ³⁾				4	
<i>Streptococcus</i>	CZX	1					1	
	CEZ							
<i>H. influenzae</i>	CZX	10	1 ⁴⁾			1 ⁷⁾	12	N.S.
	CEZ	8	1 ⁵⁾		2		11	
<i>E. coli</i>	CZX	2					2	
	CEZ							
<i>Klebsiella</i>	CZX	1	1 ⁶⁾				2	
	CEZ	3			1		4	
<i>Enterobacter</i>	CZX							
	CEZ	1			1		2	
<i>Pseudomonas</i>	CZX	2			2		4	
	CEZ							
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	CZX			1			1	
	CEZ							
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CZX							
	CEZ	1					1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CZX							
	CEZ	2					2	
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	CZX			1			1	
	CEZ							
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	CZX				1		1	
	CEZ							
<i>Klebsiella</i> + <i>E. cloacae</i>	CZX			1			1	
	CEZ							
<i>E. aerogenes</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	CZX			1			1	
	CEZ							
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	CZX			1			1	
	CEZ							
Total	CZX	23	2	1	2	1	29	N.S.
	CEZ	19	4	4	5		32	

CZX

4) *H. influenzae* → *P. aeruginosa*6) *Klebsiella* → *Pseudomonas*7) *H. influenzae* → *H. influenzae*
P. aeruginosa

CEZ

1) *S. aureus* → *E. cloacae**S. faecalis*2) *S. aureus* → *E. cloacae*3) *S. pneumoniae* → *E. coli*5) *H. influenzae* → *E. herbicola*

Table 32 Bacteriological response
(Total patients judged by committee members)

Causative organisms	Drug	Eradicated	Unchanged	Total
<i>S.aureus</i>	CZX	2		2
	CEZ	5		5
<i>S.pneumoniae</i>	CZX	5		5
	CEZ	6		6
<i>Streptococcus</i>	CZX	1		1
	CEZ			
<i>H.influenzae</i>	CZX	11	1	12
	CEZ	13	4	17
<i>E.coli</i>	CZX	2		2
	CEZ	1	1	2
<i>K.pneumoniae</i>	CZX			
	CEZ	1		1
<i>Klebsiella</i>	CZX	2		2
	CEZ	4	1	5
<i>E.cloacae</i>	CZX			
	CEZ		1	1
<i>E.aerogenes</i>	CZX		1	1
	CEZ			
<i>Enterobacter</i>	CZX			
	CEZ	1	1	2
<i>A.calcoaceticus</i>	CZX	1		1
	CEZ			
<i>P.aeruginosa</i>	CZX			
	CEZ		1	1
<i>Pseudomonas</i>	CZX	2	2	4
	CEZ		1	1
Total	CZX	25	4	29
	CEZ	31	10	41

Statistical test: N.S.

のみ消失したもの) 1例 (3.4%), 残存2例 (6.9%), 菌交代あるいは当初の起炎菌は残存し, しかも治療後新たに菌が出現したもの3例 (18.3%) であり, いっぽうCEZ群では消失19例 (59.4%), 部分的消失4例 (12.5%), 残存5例 (15.6%), 菌交代4例 (12.5%) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 31)。

さらに治療前の起炎菌が複数と判断された症例についても個々の起炎菌の治療に伴う推移をそれぞれ別個に検討した成績は Table 32 に示したとおりであり, 菌種に

関係なく一括して両薬剤群間で比較すると CZX 群消失26例 (86.7%), 存続4例 (13.3%) であり, CEZ 群消失31例 (75.6%), 存続10例 (24.4%) であり, CZX 群に消失例が多かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお, CZX あるいはCEZ投与後新たに出現した菌種は, Table 31 下部に示したとおりであり, CZX 群では *Pseudomonas* のみであった。

また菌種に関係なく起炎菌の投与薬剤に対する感受性で層別して細菌学的効果を比較した結果は Table 33, 34 のとおりであり, 10^8 cells/ml あるいは 10^6 cells/ml 接

Table 33 Bacteriological effect classified by susceptibility of causative bacteria (Single infection)
(Total patients judged by committee members)

MIC * (μ g/ml)	Drug	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total
≤ 0.1	CZX	5	1			6
	CEZ	2	1		1	4
0.2	CZX	1				1
	CEZ					
0.39	CZX	1				1
	CEZ	1				1
0.78	CZX	1				1
	CEZ		1			1
1.56	CZX					
	CEZ				1	1
3.13	CZX					
	CEZ	2				2
6.25	CZX				1	1
	CEZ					
12.5	CZX					
	CEZ	2			1	3
25	CZX	1		1		2
	CEZ				1	1
50	CZX	1				1
	CEZ	1				1
100	CZX					
	CEZ					
>100	CZX	1		1		2
	CEZ			1		1

* 10^8 cells/ml

種いずれの場合も両薬剤間に有意差は認められなかった。

2) コントローラー採用症例についての成績

i) 背景因子に関する検討

a) 患者の性、年齢、体重：対象患者の性別、年齢別構成は Table 35 に示したように両薬剤群間に有意差は認められなかった。体重分布は Table 36 に示したとおりで、CZX 群に体重の重い症例が多い傾向 ($P < 0.10$) を認め、60 kg 未満と 60 kg 以上に区分すると CZX 群に 60 kg 以上の症例が有意に多かった。

b) 主治医による診断名：主治医により下された診断名の内訳は、Table 37 に示したとおりである。

c) 主治医による感染症存在判定根拠：主治医により調査表に記載された各症例について、感染症が存在すると判断した診断根拠は Table 38 に示したとおりで、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

d) 基礎疾患・合併症、前投薬、既往歴：基礎疾患・合併症については、Table 39 に示したように基礎疾患・合併症の分布については差を認めなかったが、Group A および Group A+B を併せて Group A の基礎疾患・

Table 34 Bacteriological effect classified by susceptibility
of causative bacteria (Single infection)
(Total patients judged by committee members)

MIC * ($\mu\text{g/ml}$)	Drug	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total
≤ 0.1	CZX	8	1			9
	CEZ	2	1		1	4
0.2	CZX					
	CEZ					
0.39	CZX					
	CEZ	1	1			2
0.78	CZX	1				1
	CEZ					
1.56	CZX					
	CEZ	1			1	2
3.13	CZX	1				1
	CEZ	2				2
6.25	CZX				1	1
	CEZ	1			1	2
12.5	CZX			1		1
	CEZ	1				1
25	CZX	1				1
	CEZ				1	1
50	CZX					
	CEZ					
100	CZX					
	CEZ					
>100	CZX			1		1
	CEZ			1		1

* 10^6 cells/ml

Table 35 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Sex and age groups

Drug	Age Sex	≤ 19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	≥ 80	Total
CZX	Male	1	3	5	13	10	18	16	5	71
	Female		4	6	7	8	14	5		44
	Total	1	7	11	20	18	32	21	5	115
CEZ	Male	2	5	5	11	4	21	12	1	61
	Female	1	5	9	3	7	8	9	2	44
	Total	3	10	14	14	11	29	21	3	105
Statistical test		N. S.								

Table 36 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Body weight (kg)

Drug	Body w.	30~39	40~49	50~59	60~69	≥ 70	Unknown	Total
CZX		14	45	29	19	5	3	115
CEZ		12	44	38	5	3	3	105
Statistical test		P < 0.01 ⁽¹⁾ (≤ 59 : ≥ 60)						

(1): χ^2 -test

合併症をもつ症例が CZX 群は 24 例に対して CEZ 群は 10 例と、CZX 群に有意に多数存在した。

今回の治療前における化学療法剤投与の有無は両薬剤群間に有意差は認められなかったが、現疾患に関連する既往歴の有無については CEZ 群に既往歴のある症例が多い傾向を認めた (Table 40)。

e) 重症度: 主治医により判断された重症度は Table 41 に示したように、CEZ 群に軽症例が多い傾向を示した。

f) 薬剤投与前の症状: 薬剤投与前の症状の程度の比較を Table 42 に示したが、呼吸困難では CEZ 群に症状を示さない症例が多く、胸部ラ音では CZX 群に(+)の症例が多く、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。その他の症状では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

g) 起炎菌: 対象患者から分離された菌は Table 43 に示すとおりで、起炎菌の分布に関して両薬剤群間に有意差は認められなかったが、複数菌感染が CEZ 群に有意に多数存在した。

ii) 投薬継続期間

プロトコルどおり 14 日間の投薬を完了した症例は Table 44 のとおり、CZX 投与 115 例中 72 例、CEZ 投

与 105 例中 78 例であり、8~13 日で投薬が中止された症例は CZX 群 32 例 (27.8%)、CEZ 群 23 例 (21.9%)、7 日以内に投薬が中止された症例は CZX 群 11 例 (9.6%)、CEZ 群 4 例 (3.8%) であった。CZX 群の投薬期間が短く、両薬剤群間に有意差が認められた。

投薬が 14 日未満で中止されたこれら 70 例の投薬中止理由は Table 45 に示すとおりであり、CZX 群に副作用のため中止した症例が有意に多数存在し、無効のため中止した症例の頻度も多い傾向 (P < 0.10) が認められた。

iii) 併用薬剤

本比較試験実施期間中に他の抗菌剤、抗結核剤、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤など他の薬剤の併用が行なわれた症例は Table 46 に示したとおりであり、いずれの併用薬剤についても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iv) 臨床効果

コントローラーにより採用された 220 例についての主治医による効果判定結果は Table 47 に示すとおりで、CZX 投与 115 例中著効 27 例 (23.5%)、有効 55 例 (47.8%)、やや有効 21 例 (18.3%)、無効 10 例 (8.7%)、判定不能あるいは判定記載なし 2 例 (1.7%)、

Table 39 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Underlying disease

Drug	Number of patients	No	Yes		
			Group A	Group A+B	Group B
CZX	115	30	19	5	61
CEZ	105	34	8	2	61
Statistical test		P<0.05 ⁽¹⁾ (Group A : No Group A+B : Group B)			

Group A: Lung cancer, Malignant tumor, Collagen diseases, Congestive heart failure, Hematological disturbances, Central nervous disturbances, Nephrotic syndrome etc.

Group B: Chronic respiratory tract diseases, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, Renal disturbances, Hepatic disturbances, Bronchial asthma, Bronchitis, Pulmonary tuberculosis etc.

(1): χ^2 -test

CEZ 投与 105 例中著効 24 例 (22.9%), 有効 56 例 (53.3%), やや有効 17 例 (16.2%), 無効 5 例 (4.8%), 判定不能あるいは判定記載なし 3 例 (2.9%) で, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

主治医の判定した重症度により患者を層別して臨床効果を比較した成績は Table 48 に示すとおりで, いずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

基礎疾患・合併症の有無で層別して臨床効果を比較した成績は Table 49 に示すとおりで, いずれの層別比較でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。また対象患者の背景因子のうち両薬剤間で有意差の認められた Group A の基礎疾患・合併症をもつ症例とそれ以外の症例に層別して臨床効果を比較した成績は, いずれの層でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 41 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Severity of illness

Drug	Severe	Moderate	Mild	Total
CZX	22	83	10	115
CEZ	22	63	20	105
Statistical test		N.S.†		

(1): χ^2 -test

†P<0.10⁽¹⁾(2×3)

〔B. 副作用〕

小委員会での副作用検討対象症例 221 例中, 何らかの自覚的副作用症状の認められた症例は, Table 50 に示したとおり CZX 投与 115 例中 23 例 (20.0%), CEZ 投与 106 例中 2 例 (1.9%) であり, 両薬剤群間に有意差が認められた。これら副作用出現症例のうち, 副作用のため投薬を中止された症例は CZX 群では 19 例 (16.5%), CEZ 群では 2 例 (1.9%) であり, 両薬剤群間で有意差が認められた。副作用として出現した症状の内訳は発熱が CZX 群のみに 18 例 (15.7%) 認められ, 両薬剤群間に有意差が認められた。発疹・発赤・掻痒感などのアレルギー反応は CZX 群に 4 例 (3.5%), CEZ 群に 1 例 (1.7%) 認められた。また CZX 群の 2 例においてリンパ節腫大が発熱に伴って認められた。嘔気などの消化器症状は CZX 群に 2 例 (1.7%), CEZ 群に 1 例 (0.9%) 認められたが, CZX 群の嘔気 1 例は発熱を伴った症例であった。その他の症状としては CZX 群の 1 例に心悸亢進・全身倦怠感が, CEZ 群の 1 例に頭重感, 眩暈が認められたが, いずれも消化器症状を伴った症例であった。上記発熱以外の症状の発現頻度では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値異常の検討対象 219 例中何らかの異常の認められた症例は CZX 投与 115 例中 25 例 (21.7%), CEZ 投与 104 例中 21 例 (20.2%) である。このうち投

Table 40 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Pretreatment with antibiotics and past history interfering with present illness

Drug	Number of patients	Pretreatment with antibiotics			Past history interfering with present illness		
		No	Yes	Unknown	No	Yes	Unknown
CZX	115	82	32	1	90	23	2
CEZ	105	66	34	5	72	33	
Statistical test		N.S.			N.S.†		

†P<0.10⁽¹⁾ (2×3)

(1): χ^2 -test

Table 42 Background of patients

(All patients adopted by controller)

Initial symptoms and signs

Parameter		Body temperature(°C)					Cough				Volume of sputum(ml)					Appearance of sputum				
Drug	No. of pts	Degree					Degree				Degree					Degree				
		<37	37~	38~	≥39	Unknown	-	+	++	Unknown	0	1~9	10~49	≥50	Unknown	-	M	PM	P	Unknown
CZX	115	34	34	26	21	0	7	49	57	2	11	41	33	16	14	10	15	39	40	11
CEZ	105	28	37	26	14	0	6	39	55	5	10	36	39	13	7	9	14	44	34	4
Statistical test		N.S.					N.S.				N.S.					N.S.				

Parameter		Dyspnea				Chest pain			Râle				Cyanosis			Dehydration			PaO ₂ (mmHg)				PaCO ₂ (mmHg)			
		Degree																								
Drug	No. of pts	-	+	++	Unknown	-	+	Unknown	-	+	++	Unknown	-	+	Unknown	-	+	Unknown	≥80	79.9~60	59.9~40	<40	Unknown	<49	≥49	Unknown
CZX	115	50	47	16	2	65	47	3	26	43	45	1	100	15	0	100	14	1	9	22	11	2	71	42	2	71
CEZ	105	56	26	23	0	68	35	2	31	53	21	0	87	17	1	96	8	1	7	20	7	1	70	32	3	70
Statistical test		P<0.05 ¹⁾				N.S.			P<0.05 ¹⁾ P<0.01 ²⁾				N.S.			N.S.			N.S.				N.S.			

Parameter		WBC					ESR(mm/hr)					CRP			
Drug	No. of pts	Degree					Degree					Degree			
		<8,000	8,000~	12,000~	≥20,000	Unknown	≤19	20~39	40~59	≥60	Unknown	-	±	≥+++	Unknown
CZX	115	44	35	29	4	3	14	22	28	45	6	9	49	49	8
CEZ	105	41	43	15	3	3	16	15	26	43	5	6	54	37	8
Statistical test		N.S.					N.S.					N.S.			

(1): χ^2 -test(2×4)

(2): U test

薬中止例は CZX 群では 8 例 (7.0%), CEZ 群では 2 例 (1.9%) である。これら臨床検査値異常出現頻度および投与中止の頻度については両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお検査値異常のため投薬を中止した CZX 群 8 例中の 7 例および CEZ 群 2 例中の 1 例は副作用症状により投薬を中止された症例と重複するので、結局 CZX 投与 119 例中 20 例 (16.8%), CEZ 投与 109 例中 3 例 (2.8%) が副作用あるいは臨床検査値異常のため投薬が中止されたわけである。検査値異常として最も多数を占めたのは血清 GOT, GPT の上昇であり、CZX 群に 20 例 (17.4%), CEZ 群に 13 例 (12.5%) 認められ、次いで好酸球増多が CZX 群に 6 例 (5.2%), CEZ 群に 6 例 (5.8%) 認められた。その他の臨床検査値異常は Table 50 に示したとおりであるが、血清

GOT, GPT の上昇, 好酸球増多およびその他の項目別の出現率について両薬剤群間に有意差は認められなかった。

主治医により副作用あるいは検査値異常を指摘されたのは CZX 投与 115 例中 30 例 (26.1%), CEZ 投与 105 例中 10 例 (9.5%) で、両薬剤群間に有意差が認められた。これらのうち、副作用のため投薬を中止された症例は CZX 群では 19 例 (16.5%), CEZ 群では 4 例 (3.8%) であり、両薬剤群間に有意差が認められた。これら主治医により指摘された副作用、臨床検査値異常の内訳は Table 50 に記載したとおりであり、発熱の頻度が CZX 群で 14 例 (12.2%), CEZ 群 1 例 (1.0%) と有意差を認めた以外両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 43 Background of patients

(All patients adopted by controller)

Causative bacteria

Bacteria	CZX	CEZ
<i>S.aureus</i>	2	5
<i>S.pneumoniae</i>	5	5
<i>Streptococcus</i>	1	1
<i>H.influenzae</i>	13	14
<i>E.coli</i>	2	1
<i>K.pneumoniae</i>	1	
<i>Klebsiella</i>	3	5
<i>E.cloacae</i>	1	2
<i>Enterobacter</i>	1	
<i>A.anitratus</i>	1	
<i>P.aeruginosa</i>	3	
<i>Pseudomonas</i>	1	
<i>Fusobacterium</i>		1
<i>Candida</i>	1	
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>		1
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>		1
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>		2
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>		1
<i>H.influenzae</i> + <i>E.coli</i>		1
<i>H.influenzae</i> + <i>P.aeruginosa</i>		1
<i>Klebsiella</i> + <i>E.cloacae</i>		1
<i>E.aerogenes</i> + <i>A.calcoaceticus</i>	1	
<i>H.influenzae</i> + <i>E.coli</i> + <i>Pseudomonas</i>		1
Unknown	79	62
Total	115	105

Statistical test : N.S.

	CZX	CEZ	Total
Single infection	35	34	69
Polymicrobial infection	1	9	10

Statistical test : $P < 0.05$

Table 44 Background of patients

(All patients adopted by controller)

Duration of treatment

Drug \ Duration	≤3 days	4~7 days	8~13 days	14 days	Total
CZX	1	10	32	72	115
CEZ		4	23	78	105
Statistical test	$P < 0.05^{(1)}$				

(1) : U test

Table 45 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Reasons for discontinuation of treatment

Drug		CZX	CEZ	Statistical test
Number of patients		115	105	
Reason	Cured	16	16	N.S.
	Ineffective	12	4	N.S. ^{(1)†} (Ineffective: Others)
	Side effects	13	4	P < 0.05 ⁽¹⁾ (Side effects: Others)
	No infection	1	2	N.S.
	Uncertain	1	1	N.S.
	Sub total	43	27	N.S. ^{(2)†}
Continued for 14 days		72	78	

(1) FISHER-test (2) : χ^2 -test

† P < 0.10

Table 46 Background of patients
(All patients adopted by controller)

Combined drugs

Drug	No. of patients	Anti-bacterial drugs		Antituberculous drugs		Corticosteroids		Anti-inflammatory enzymes		Non-steroidal anti-inflammatory drugs		Antipyretics		Others	
		No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
CZX	115	113	2	114	1	109	6	106	9	111	4	111	4	73	42
CEZ	105	104	1	105	0	101	4	96	9	104	1	101	4	69	36
Statistical test		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

Table 47 Clinical effectiveness judged by doctors in charge
(All patients adopted by controller)

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	27 (23.5)	55 (47.8)	21 (18.3)	10 (8.7)	2 (1.7)	115	N.S.
CEZ	24 (22.9)	56 (53.3)	17 (16.2)	5 (4.8)	3 (2.9)	105	

Table 48 Clinical effectiveness classified by severity
(All patients adopted by controller)

Severity : Severe

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	5 (22.7)	11 (50.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.5)	22	N.S.
CEZ	4 (18.2)	12 (54.5)	2 (9.1)	3 (13.6)	1 (4.5)	22	

Severity : Moderate

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	19 (22.9)	41 (49.4)	15 (18.1)	7 (8.4)	1 (1.2)	83	N.S.
CEZ	16 (25.4)	34 (54.0)	11 (17.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	63	

Severity : Mild

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (10.0)		10	N.S.
CEZ	4 (20.0)	10 (50.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	20	

〔C. 有用性〕

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用の両面から判定した有用性は Table 51 に示したとおり、CZX 投与 115 例中有用性あり 79 例 (68.7%)、やや有用性あり 20 例 (17.4%)、有用性なし 14 例 (12.2%)、判定不能あるいは記載なし 2 例 (1.7%)、CEZ 投与 105 例中有用性あり 77 例 (73.3%)、やや有用性あり 19 例 (18.1%)、有用性なし 5 例 (4.8%)、判定不能あるいは記載なし 4 例 (3.8%) で、CZX 群に有用性なしの症例が多い傾向が認められた。

III. 総括ならびに考按

全国 31 施設において、呼吸器感染症を対象疾患として、CZX と CEZ の有効性ならびに安全性を二重盲検法により比較検討した。

CZX は β -lactamase に対して安定性を示すとともに、既存のセファロsporin に比較してグラム陰性桿菌群に対して幅広く、かつ、きわめて強い抗菌活性を示すことが特長である¹⁻³⁾。したがって、CEZ が効果を発揮し得ない *H. influenzae*, Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, さらに CEZ 耐性 *E. coli*,

Klebsiella に対してもすぐれた抗菌力を示すが、いっぽうにおいて、同一量投与時の血清中濃度、血中半減期など bioavailability の面では、CZX が CEZ よりやや劣る性質を保持している⁴⁾。このような CZX と CEZ の抗菌活性と薬動力学的それぞれの特徴が、呼吸器感染症の治療上、どのように反映されるかが興味のもたれるところである。

呼吸器感染症の治療上、CZX の抗菌活性の面での特長を発揮し得るのは、グラム陰性桿菌が起炎菌としての頻度の高い慢性気道感染症、また急性感染症でも、とくに難治要因をもった宿主に発症した感染症と考えられたため、本比較試験では、中等症以上で、肺癌などの基礎疾患に合併した症例を含む肺炎と、慢性呼吸器感染症ならびにその急性増悪を対象疾患に選択した。

CZX の対照薬剤としては、既存のセファロsporin 系抗生物質の中で、グラム陽性球菌だけでなくグラム陰性桿菌に対しても抗菌力が強く、標準的存在と考えられている CEZ を選び、その投与量も、対象疾患の性格上 1 日 4g と、常用量よりやや多い量を用い、CZX 1 日 4g の治療効果、副作用と比較することとした。なお、

Table 49 Clinical effectiveness classified by underlying disease
(All patients adopted by controller)

No underlying disease

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	10 (33.3)	16 (53.3)	3 (10.0)	1 (3.3)		30	N.S.
CEZ	9 (26.5)	18 (52.9)	3 (8.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	34	

Group A

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	1 (5.3)	11 (57.9)	2 (10.5)	4 (21.1)	1 (5.3)	19	N.S.
CEZ		3 (37.5)	4 (50.0)		1 (12.5)	8	

Group B

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	15 (24.6)	27 (44.3)	14 (23.0)	4 (6.6)	1 (1.6)	61	N.S.
CEZ	14 (23.0)	34 (55.7)	10 (16.4)	2 (3.3)	1 (1.6)	61	

Group A+B

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)			5	
CEZ	1 (50.0)	1 (50.0)				2	

Group A, Group A+B

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	2 (8.3)	12 (50.0)	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.2)	24	N.S.
CEZ	1 (10.0)	4 (40.0)	4 (40.0)		1 (10.0)	10	

No underlying disease, Group B

() : %

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	25 (27.5)	43 (47.3)	16 (17.6)	6 (6.6)	1 (1.1)	91	N.S.
CEZ	23 (24.2)	52 (54.7)	13 (13.7)	5 (5.3)	2 (2.1)	95	

Table 50 Side effects and abnormal laboratory findings

Drug	Patients adopted by committee members				Patients adopted by controller			
	CZX		CEZ		CZX		CEZ	
No. of pts checked for side effects	115		106		115		105	
No. of pts with side effects	23		2		30		10	
Treatment	Con.	Disc.	Con.	Disc.	Con.	Disc.	Con.	Disc.
	4	19		2	11	19	6	4
Fever	2 ^{ab}	16 ^{fghi}						
Eruption		2 ^{ijkl}		1 ^p	1	14 ^{rst} 3 ^{uwvx}		1 ^C
Itching	2	1 ^m		1 ^p	2	1 ^v		1 ^C
Lymphnode swelling		2 ^{fg}				1 ^x		
Headache				1 ^q				1 ^D
Vertigo				1 ^q				1 ^b
Palpitation		1 ⁿ				1 ^y		
General fatigue		1 ⁿ				1 ^y	1 ^A	
Nausea		2 ^{jn}		1 ^q		2 ^{uy}		1 ^D
Vomiting		1 ⁿ				1 ^y		
Epigastric discomfort		1 ⁿ				2 ^{uy}		
Anorexia							1 ^A	
No. of pts checked for laboratory findings	115		104					
No. of pts with abnormal laboratory findings	25		21					
Treatment	Con.	Disc.	Con.	Disc.				
	17	8	19	2				
Elevated GOT	2 ^c		4	1 ^q	1			
Elevated GPT	3		1		1		1 ^B	
Elevated GOT·GPT	8 ^{bde}	5 ^{gik} 1 ⁿ	5 ^o	1	5	4 ^{stux}	3	
Elevated Al-p	1		1		1			
Elevated GOT·Al-p	1 ^a		1				1	
Elevated GOT·GPT·Al-p	1							1
Decreased RBC·Hb·Ht	1 ^c							
Decreased WBC		1				1		
Neutropenia	1							
Eosinophilia	3 ^{cde}	3 ^{hik}	6 ^o			3 ^{rw}	1 ^B	
Elevated BUN			1					
Elevated BUN·S-Cr			1					
Change to positive in CRP		1 ^l				1 ^t		

The letters indicated the patients with more than one side effect and/or abnormal laboratory finding

Table 50 Side effects and abnormal laboratory findings (continued)

Statistical test (χ^2 -test)

	Patients adopted by committee members	Patients adopted by controller
No. of pts with side effects	P<0.01	P<0.01
No. with fever	P<0.01	P<0.01
No. of pts with abnormal laboratory findings	N.S.	
No. with GOT and/or GPT elevation	N.S. (CZX 20/115) CEZ 13/104)	N.S. (CZX 11/115) CEZ 6/105)

GOT: Glutamic oxaloacetic transaminase

GPT: Glutamic pyruvic transaminase

Al-p: Alkaline phosphatase

RBC: Red blood cell count

Hb: Hemoglobin

Ht: Hematocrit

WBC: White blood cellcount

BUN: Blood urea nitrogen

S-Cr: Serum creatinine

CRP: C-reactive protein

Table 51 Clinical usefulness by doctors in charge

(All patients adopted by controller)

(): %

Drug	Useful	Slightly useful	Useless	Evaluation impossible	Total	Statistical test
CZX	79 (68.7)	20 (17.4)	14 (12.2)	2 (1.7)	115	N.S. †
CEZ	77 (73.3)	19 (18.1)	5 (4.8)	4 (3.8)	105	

† P<0.10 (χ^2 test, Useful, Slightly useful : Useless)

両薬剤の投与は、実際の臨床使用に際して実施が容易な方法として、1日2回、点滴静注により行なうこととした。

抗菌性薬剤の効果、副作用の検討に際して、他の抗菌性薬剤や感染症症状に直接影響を及ぼす薬剤の併用を行なえば、検討すべき薬剤の効果、副作用判定に多大の影響を与えるおそれがあるので、それらの併用は原則として禁止した。しかし、上記のような対象疾患の性格上、長期にわたって副腎皮質ステロイドや抗結核剤の投与が行なわれている患者も当然含まれる可能性がある。したがって本比較試験に際しては副腎皮質ステロイドについては比較試験薬剤投与の10日以上前から投与されており、試験開始前10日以上にわたってステロイド投与によると考えられる症状の変動がなく、しかも治験終了まで同量のステロイドが継続投与されている場合は併用を認め、抗結核剤に関しても、一般細菌に対する抗菌力をほとんど持たない薬剤の併用は認めることとした。

CZXとCEZは、粉末の性状、色、溶解時の溶液の着色に差があり、識別が可能であるので、両薬剤にビタミンB₂、B₁₂およびマンニトールを添加し、凍結乾燥を行ない、得られた固形物を粉碎した後に篩過して一定の粒

状とし、それぞれ褐色バイアル封入することにより識別不能性を確保し、二重盲検法により比較試験を実施した。

本比較試験において、CZXあるいはCEZの投与された症例は合計228例であるが、両剤による治療効果をできるだけ適正に比較するために、比較試験開始前にあらかじめ申し合わせた規定にはずれるような症例は小委員会において効果判定の対象から除外した。なお、本比較試験の投与対象と主治医が判断し治療を実施した症例であっても、経過を追って観察した症状、所見あるいは抗菌性薬剤以外の薬剤投与による症状の変化などから感染なしと判断される症例、明らかに本比較試験の対象外と考えられる症例や、基礎疾患の症状がきわめて重く抗菌性薬剤の効果判定が困難と考えられる症例も解析対象から除外した結果192例について両薬剤の効果の比較を実施した。副作用の検討に際しても、副作用以外の理由で投薬を72時間未満で中止した症例、他の抗菌剤との併用例ならびにきわめて重篤な基礎疾患症状により副作用の有無の判定が困難と考えられた症例などはいずれも副作用の解析対象から除外した。なお、副作用のために投薬を中止した症例は、副作用出現症例に加えて解析したこ

ことはいうまでもない。

これらの厳密な基準による薬効比較、副作用の比較とともに、コントローラーが除外例と判定した8例を除いたほとんどすべての症例を対象として、主治医による効果、副作用ならびに有用性判定についての両薬剤群間での比較検討を併せて実施した。

小委員会が治療効果の解析対象として採用した192例の内訳は、肺炎113例、肺化膿症9例、肺炎・肺化膿症以外の慢性あるいは比較的複雑な気道・肺感染症が70例であったが、臨床効果および各症状の改善度の解析に際しては、これらを一括した192例について実施するとともに、比較的急性の経過をとり化学療法に対する反応も明確に出現しやすいと考えられる肺炎および肺化膿症と、その他の感染症に層別して解析を実施してみた。なお、肺炎症例については、重症度得点、症状改善度得点を算出し、得られた点数についても両薬剤群間の比較を実施した。

小委員会が採用した192例（CZX投与99例、CEZ投与93例）について患者の背景因子を比較した結果、診断名、年齢構成、性別、前投薬、既往症については、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかったが、体重が60 kg以上の症例がCZX群に多く、有意の偏りが認められ、また、悪性腫瘍、心不全、血液疾患、中枢神経系障害、膠原病など、呼吸器感染症の予後、経過に影響の大きいと考えられる基礎疾患・合併症をもつ患者がCZX群に有意に多数存在した。薬剤投与前の症状についてみると、全症例ならびに肺炎・肺化膿症の層において胸部ラ音の多い症例がCZX群に多数存在し、肺炎・肺化膿症以外の感染症の層ではCZX群に白血球数の多い症例が多数存在し、それぞれ有意差が認められた以外、他の項目については、両群間に有意差を認めなかった。肺炎症例における胸部レ線所見についても、両薬剤群間に有意差を認めなかった。小委員会が判定した重症度についてみると、全例192例についてみても、肺炎・肺化膿症とその他の感染症に層別した場合のいずれの層においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、肺炎の重症度得点についても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

起炎菌を確定し得た症例は72例にとどまったが、このうち54例（75%）はグラム陰性桿菌単独あるいはグラム陰性桿菌同土またはグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の複数菌感染であり、対象患者の中にグラム陰性桿菌感染症を多数含めようとした意図を満足し得たものと考えられた。なお、複数菌感染10例のうち9例はCEZ投与群に属し、両薬剤群間に有意の偏りが認められた。起炎菌の投与薬剤に対する感受性に関しては、両薬剤群

間に有意差は認められなかった。

臨床効果判定成績は、全症例192例についてみると、CZX投与99例中、著効8例、有効59例、やや有効15例、無効17例（著効、有効を併せた有効率67.7%）、CEZ投与93例中、著効3例、有効62例、やや有効16例、無効12例（著効、有効を併せた有効率69.9%）であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

肺炎113例（CZX投与55例、CEZ投与58例）、肺炎からMP肺炎とPAPを除いた99例（CZX投与49例、CEZ投与50例）、肺炎と肺化膿症を併せた122例（CZX投与60例、CEZ投与62例）、肺炎・肺化膿症以外の感染症70例（CZX投与39例、CEZ投与31例）に層別して、それぞれ、両薬剤の臨床効果を比較したが、いずれの層においても有意差は認められなかった。

対象患者を重症度により層別して両薬剤の臨床効果を比較した場合も、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

基礎疾患・合併症の有無で層別して、両薬剤の臨床効果を比較した場合も、有意差は認められなかったが、患者背景因子で有意差の認められた、呼吸器感染症の予後、経過に影響の大きい基礎疾患・合併症を有する症例を除いた層ではCZX投与81例中、著効8例（9.9%）、有効49例（60.5%）、やや有効11例（13.6%）、無効13例（16.0%）、CEZ投与86例中、著効2例（2.3%）、有効58例（67.4%）、やや有効16例（18.6%）、無効10例（11.6%）と、CZX群の著効率がCEZ群より高い傾向（ $P<0.10$ ）が認められた。

起炎菌により層別した場合、あるいは背景因子で有意の偏りのみられた単一菌感染と複数菌感染に層別した場合、いずれの層においても、両薬剤の臨床効果に有意差は認められなかった。

さらに、治療前症状のうち両薬剤群間に有意の偏りのみられた、胸部ラ音あるいは白血球数について、それぞれの程度で層別して臨床効果を両薬剤群間で比較したが、いずれも有意差を認めなかった。

肺炎症例についての点数判定による効果の比較でも、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

症状、所見、臨床検査値の治療に伴う改善度を、両薬剤群間で比較した結果、肺炎・肺化膿症症例については、胸部ラ音の治療前と3日後の比較ではCZX投与群の改善度がCEZ投与群よりすぐれ、CRPの治療前と14日後の比較ではCEZ投与群の改善度がCZX投与群よりすぐれ、それぞれ両薬剤群間に有意差が認められ、肺炎・肺化膿症以外の感染症症例については、赤沈値の治療前と3日後の比較でCZX投与群の改善度がCEZ投与群よりすぐれ、両薬剤群間に有意差が認められた。こ

れら以外の項目についての改善度に関しては両薬剤群間に有意差が認められなかった。

治療後各時期における症状、所見、臨床検査成績の両薬剤群間の比較をした場合、いくつかの項目について両群間に有意差が認められたが、治療前の各症状、所見、臨床検査成績が両薬剤投与群間で差異を示す場合には、治療後の各時期における症状、所見、臨床検査値の両薬剤群間の比較においても差異を示す可能性があるもので、治療前の各症状、所見、検査成績の程度により層別して治療後各時期における症状、所見、臨床検査値を両薬剤群間で比較すると、有意差の認められたのは、肺炎・肺化膿症症例において、白血球数が治療前 12,000 以上 20,000 未満の層の 14 日後の比較の場合(CZX>CEZ)と、CRP が治療前(±)~(卅)の層の 14 日後の比較の場合(CEZ>CZX)のみであった。

治療前後の起炎菌の消長から、細菌学的効果を検討し得た症例は 61 例にとどまったが、このうち CZX 投与群では 29 例中 23 例(79.3%)に起炎菌消失を認め、CEZ 投与群 32 例中 19 例(59.4%)より高い菌消失率が認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお、治療後新たに出現した菌は CEZ 投与群では *S. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. herbicola* などであるが、CZX 投与群では *Pseudomonas* のみであった。

次に、主治医による臨床効果判定を 220 例(CZX 投与 115 例, CEZ 投与 105 例)について比較した。患者の背景因子については、小委員会採用症例の場合と同様に、年齢構成、性別、前投薬、既往歴については、両薬剤群間に有意差はないが、体重 60 kg 以上の症例が CZX 群に有意に多数存在し、呼吸器感染症の予後、経過に影響の大きい基礎疾患・合併症をもつ患者が CZX 群に有意に多数存在した。薬剤投与前の症状では、呼吸困難のない症例が CEZ 群に多く、胸部ラ音(卅)の症例が CZX 群に多く、それぞれ有意差の認められた以外、他の症状については両薬剤群間に有意差は認められず、主治医の判定した重症度についても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、起炎菌については、CEZ 投与群に複数菌感染例が有意に多数存在した。なお、投薬継続期間の短い症例が CZX 群に多数存在し、投薬期間について両薬剤群間に有意差が認められた。

これらの症例についての主治医による効果判定結果は、CZX 投与 115 例中、著効 27 例、有効 55 例、やや有効 21 例、無効 10 例、判定不能 2 例(著効、有効を併せた有効率 71.3%)、CEZ 投与 105 例中、著効 24 例、有効 56 例、やや有効 17 例、無効 5 例、判定不能 3 例(著効、有効を併せた有効率 76.2%)であり、両薬剤群間

に有意差は認められなかった。重症度、基礎疾患などで層別した場合、いずれの層においても、両薬剤の臨床効果に有意差は認められなかった。

以上のように、今回実施した CZX と CEZ の呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、症状改善度の比較においては、ほとんどすべての解析項目において、両薬剤群間に有意差が認められず、CZX のすぐれた *in vitro* 抗菌力が治療効果の上に反映された成績を得ることができなかった。この原因の一部として、対象患者の背景因子として、一部の項目で有意差の認められたように治療前の諸症状の重い患者が CZX 投与群に多数存在したこと、体重の重い患者が CZX 投与群に多数存在したこと、呼吸器感染症の予後、経過に影響の大きい基礎疾患・合併症をもった患者が CEZ 投与群には有意に少なかったことなどが考えられ、そのため、CEZ 投与群に複数菌感染が CZX 投与群に比べて多数存在したにもかかわらず、かなり優れた治療効果が認められ、いっぽう、CZX 投与群では CZX のすぐれた抗菌力を反映して、79.3% の高い除菌率を示したにもかかわらず、臨床効果や症状改善度においては、とくにすぐれた有効性が発揮されず、その結果、両薬剤の有効性に有意差を認め得なかったものではないかと考えられる。ちなみに肺炎と慢性気道感染症を対象疾患として CEZ 1 日 4g 投与を対照標準薬として実施された過去数回の比較試験^{5,10-13)}における CEZ の有効率(著効+有効)は 56.1~65.1% を示し、それらの比較試験とはほぼ同一条件で対象患者を選択した今回の比較試験における CEZ の有効率が 69.9% とさらにすぐれていたことが注目される。

なお、患者背景因子において両薬剤投与群間に有意差の認められた項目について、層別して両薬剤の有効性を比較した場合、いずれも有意差は認められなかった。しかし、個々の患者背景因子項目についての両薬剤投与群間の比較においては有意差の認められない程度の差異であっても、いくつかの有利条件がいっぽうの薬剤投与群に偏って存在する場合には、結果として、その薬剤の効果の上はかなり有利に作用することは十分考えられることであり、今回の比較試験における CEZ 投与群のすぐれた治療効果と CZX 投与群の CEZ と大差のない治療効果については、このような問題がかなり関与したのではないかと考えられる。

さらにまた、今回の比較試験においては、CEZ に比べてかなり強い抗菌活性を示す CZX を CEZ と同一量投与したにもかかわらず、CEZ と同程度の治療効果しか得られなかったことに関連して、CZX 投与群に呼吸器感染症の経過、予後に影響の大きい基礎疾患・合併症

をもった患者が有意に多数存在し、このような宿主側要因によって化学療法の効果はかなり大きく修飾され、生体内での抗菌活性の強さが直接治療効果に影響しなかったことも考えられるので、CZX の投与量のある程度減じてその治療効果に大きな差異を示さなかったのではないかと考えられた。

副作用・臨床検査値異常について、最も注目されたのは、発熱が CZX 投与群のみに 18 例（副作用検討対象 CZX 投与症例 115 例の 15.7%）認められたことである。これらの発熱症例のうち 6 例はトランスアミナーゼの上昇を、3 例では好酸球増多を伴い、また 2 例ではリンパ節腫大を伴っており、6 日目および 8 日目に発熱した 2 例を除いて、他はすべて 10～14 日目に症状が発現し、投薬中止後解熱に 2～3 日を要した 2 例を除いて、他はすべて投薬中止翌日に解熱していることなどの諸点より、いわゆる“drug fever”と考えられた。このように発熱症例が CZX 投与群に多発したため、何らかの自他覚的副作用の出現した症例は CZX 投与 115 例中 23 例（20.0%）、CEZ 投与 106 例中 2 例（1.9%）と両薬剤群間に有意差が認められ、副作用のため投薬を中止された症例は CZX 投与群では 19 例（16.5%）、CEZ 投与群では 2 例（1.9%）と有意差が認められた。発熱、リンパ節腫大以外の副作用としては、発疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応（CZX 群 4 例、CEZ 群 1 例）、消化器症状（CZX 群 2 例、CEZ 群 1 例）、心悸亢進、全身倦怠感（CZX 群 1 例）、頭重感、眩暈（CEZ 群 1 例）が認められたが、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値異常として最も高率に認められたのは、GOT、GPT および Al-p の上昇であり、CZX 投与群に 21 例、CEZ 投与群に 14 例認められた。この CZX 投与群の 21 例中 6 例は前述の発熱に伴って認められたものである。また、好酸球増多が CZX 投与群、CEZ 投与群に各 6 例ずつ認められ、その他、CZX 投与群には、赤血球数・血色素量・ヘマトクリット値の低下、白血球減少、好中球減少、CRP 陽性化が各 1 例ずつ、CEZ 投与群には BUN 上昇、血中クレアチニン上昇が各 1 例認められ、併せて CZX 投与群では 115 例中 25 例、CEZ 投与群では 104 例中 21 例に何らかの臨床検査値異常が認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

本比較試験を実施するまでに行なわれた CZX の臨床検討成績における、発熱の副作用発生率は 1%内外と低率であることより、今回の比較試験で CZX 投与群に有意に高率に発生した発熱の原因として、本比較試験を二重盲検法として実施するために、両薬剤の識別不能のために講じた製剤処理過程で、何らか発熱の原因となる

物質が混入したのではないかと当初考えられた。

この発熱原因を究明するために、本比較試験終了後回収したサンプル（CZX、CEZ）、本比較試験に用いた製剤と同じ処方、工程で再製造した製剤および本比較試験に引続き well controlled study により実施した CZX 2g/日と CEZ 4g/日の比較試験用サンプルを用いての品質、安定性、免疫学的性質の比較検討の実施を藤沢薬品工業株式会社中央研究所に依頼した。検討された項目は HIAC 法、メンブランフィルター法による物理的異物の定量、液体クロマトグラフィーによるポリマーの定量、リムラス試験によるエンドトキシン様物質の検出、ウサギにおける発熱性物質試験、固体状態での安定性、溶液状態での安定性、ウサギにおける感作-皮膚反応試験およびモルモットにおける感作-皮膚反応試験である。その結果、発熱例の多発した本比較試験で用いた CZX の製剤は他の製剤に比べて、①ジクロロメタン可溶物質の混入が多い、②リムラス試験によるエンドトキシン様物質の混入がみられる、③ウサギで日抗基に定められた CEZ の量の 100 倍量を投与したとき体温上昇が認められる 3 点で明らかに異なり、またこのような反応を示す異物は本比較試験用製剤の製造に用いた CZX の原末にすでに混在していたことが判明したとの報告を受けた。

CZX 原末に混在していたこのような微量の不純物と本比較試験で多発した発熱との因果関係を直接的に証明することは不可能であるが、おそらくこの混在微量不純物が発熱の原因をなしたものと考えられた。なお、発熱に伴って認められた GOT・GPT の上昇も、1 例を除き 1 ヶ月以内にすべて正常化したことが確認された。また、前述のように CEZ に比較して、とくにすぐれた治療効果の得られなかった一因として、これらの副作用のために薬剤投与を中断せざるを得なかった症例が多数存在したこと、あるいは副作用症状のために、感染症の症状が修飾されて、著効あるいは有効と判定されなかった症例も存在した可能性のあることが考えられる。

主治医により判定された有用性についても発熱の副作用と関連して、有用性なしと判定された症例が CZX 群に多い傾向であった。

以上、呼吸器感染症を対象疾患として、CZX 1日 4g と CEZ 1日 4g の治療効果と両薬剤の副作用を比較せんとする意図の下に、二重盲検法により比較試験を実施したが、使用した CZX に前述の問題があったため、今回の成績をもって、両薬剤の有効性と安全性を適確に比較することは不可能に終った。

（本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した）

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime(FK 749), a new parenteral cephalosporin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 2) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime(FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979
- 3) GREENWOOD, D.; N. PEARSON, A. ELEY & F. O' GRADY: Comparative *in vitro* activities of cefotaxime and ceftizoxime (FK 749): New cephalosporins with exceptional potency. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 397~401, 1980
- 4) 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)
- 5) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 呼吸器感染症に対する Cefmetazole (CS-1170) と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 27: 581~651, 1979
- 6) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 27: 1~57, 1979
- 7) 塩田憲三, 三木文雄, 他: Apalcillin と Carbenicillin の慢性気道感染症に対する薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 26: 762~792, 1978
- 8) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 細菌性肺炎に対する Bacampicillin と Amoxycillin の薬効比較検討成績。 *Chemotherapy* 27: 725~759, 1979
- 9) 三木文雄, 他: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に対する化学療法剤の治療効果判定の基準化の試み。第 23 回日本化学療法学会総会, 1975
- 10) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 呼吸器感染症に対する Cefotaxime 4g と Cefazolin 4g の薬効比較試験成績。 *感染症学雑誌* 54: 627~693, 1980
- 11) 北本 治, 他: 呼吸器感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の薬効比較試験, *感染症学雑誌* 54: 471~517, 1980
- 12) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone(CPZ) と Cefazolin (CEZ) の二重盲検法による薬効比較試験。 *Chemotherapy* 29: 375~424, 1981
- 13) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone(CPZ) と Cefazolin (CEZ) の二重盲検法による薬効比較試験 (第 2 報)。 *感染症学雑誌* 54: 798~850, 1980

COMPARISON OF CEFTIZOXIME AND CEFAZOLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

—The first report : Ceftrizoxime 4g vs
cefazolin 4g (double blind study)—

KENZO SHIOTA, FUMIO MIKI*, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO,
KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, ICHIRO NAKAYAMA,
MASUMI TOMIZAWA, YOSHIO KINOSHITA, KATSUHIKO MATSUI,
YOSHINOBU TAKASHIRO, UTSURU MIWA, HIDEO HOSOYA,
MORIKUNI ABE, HIROYUKI KUMANO, AKIRA UJIE,
AKIRA SAGAWA and MIKIHICO TANGO

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

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI, TAKAHISA SAITO and SHUN FUJIMOTO
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital

KAZUO TAKEBE, YOSHIHIRO KUMASAKA, HISASHI NAKAHATA,
KENICHI IMAMURA, TSUNEHARU BABA, SEIICHI MURAKAMI,
OSAMU UEHARA, SHUICHIRO YOSHIDA, YASUHIRO KAWABE,
GEN INAOKA, MASASHIGE KOBAYASHI, MASAFUMI KITAOKA
and HIDEAKI KASHIWAMURA

The Third Department of Internal Medicine, Hirotsaki
University, School of Medicine and Related Hospitals

TAMOTSU TAKISHIMA and SUMIO ARAI

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

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE and SEIICHI AONUMA
Department of Internal Medicine, The Research Institute
for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

KUNIO IMATAKA, KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

KEIMEI MASHIMO and SUMIO YAMAOKA
Department of Internal Medicine, Tokyo Welfare Pension Hospital

OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA**
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

** (Now at Department of Internal Medicine, Toshiba Rinkan Hospital)

KEIICHI NAKAGAWA, YOSHIKI KAWAGUCHI, HIROAKI NAKAZAWA,
KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO and ATSUSHI SAITO

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

HIROYUKI KOBAYASHI

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

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

KAORU SHIMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

JUNZABURO KABE, MIKIHISA SUEHARA and HIROYOSHI ISHIBASHI

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

YUTAKA HAYAKAWA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

HAJIMU TAKEDA

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

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAHIRO KATO, HIROHIKO NAGASAKA,

KOZO MORI, SABURO KITaura, KUNIO NANO,

JOICHI KATO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City
University, School of Medicine and Related Hospitals

TERUO KATAYAMA and TAKASHI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Nagoya First Red Cross Hospital

YOSHIHIRO SENDA and KEIKO KAMIYA

Department of Respiratory Organs, Nagoya Second Red Cross Hospital

MITSURU IWAKURA and NOBUYOSHI MIZUTANI

Clinic of Respiratory Organs, Shakai-hoken Chukyo Hospital

TAKAHIRO TSUJIMOTO and KENICHI SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHIKO TANO and YOSHIHITO NIKI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

KAZUAKI TAKEUCHI

Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital

OSAMU KURIMURA, KAZUE SADAMOTO and HIDEO SASAKI
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TSUNEO ISHIBASHI and MASAHIRO TAKAMOTO
Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASAO NAKATOMI, MASARU NASU,
KINICHI IZUMIKAWA, YOSHITERU SHIGENO, ROKUSHI OKA,
HISASHI ISHIKAWA, HIROMARU IWASAKI, TAKESHI ISHIZAKI,
TSUNEO TSUTSUMI, NORIAKI NAKAMURA and AKIMITSU TOMONAGA
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

KEIZO MATSUMOTO and HARUMI SHISHIDO
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

HARUHIKO TOKUOMI, MASAYUKI ANDO, KATSUMASA TOKUNAGA,
YASUTSUGU FUKUDA, YOSHIO TAKABA, MAMORU AKATSUKA,
KAZUO ISHIZAKA, YASUMASA HIRO, TATSUO TOMITA,
HARUO NOZUTE, RYUJI KAKU, SHINOBU TAKENAKA and KENJI SHIMOMURA
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine Kumamoto University

*Writer

The therapeutic efficacy, adverse reactions and usefulness of ceftizoxime (FK 749, CZX) were objectively compared with those of cefazolin (CEZ) in 228 patients with pneumonia or chronic respiratory tract infection in a double-blind comparative study at 31 institutions in Japan. Patients were given daily 4 g of ceftizoxime or cefazolin in 2 divided doses by i. v. drip infusion for, in principle, 14 days. The results were as follows:

1) No significant difference was observed between the therapeutic efficacy of ceftizoxime 4 g/day and that of cefazolin 4 g/day.

2) The improvement in chest râle in patients with pneumonia or lung abscess was significantly better in the ceftizoxime group than in the cefazolin group on the 3rd day of dosing. The improvement in CRP was significantly better in the cefazolin group than in the ceftizoxime group on the 14th day of dosing. The improvement in erythrocyte sedimentation rate of patients with respiratory tract infection except pneumonia and lung abscess was significantly better in the ceftizoxime group than in the cefazolin group on the 3rd day.

3) No significant difference was observed between the two drug groups in bacteriological efficacy against causative organisms isolated from patients.

4) Significant differences were noted between the two drug groups in incidence of side effects; fever occurred in many patients of the ceftizoxime group (Fever was attributed to contamination by trace amounts of impurities).

5) No significant difference in usefulness was observed between the two drug groups.
These findings suggest that the therapeutic efficacy of ceftizoxime 4 g/day was almost the same as that of cefazolin 4 g/day, but it was impossible to compare accurately the efficacy and safety of ceftizoxime with those of cefazolin because fever not attributable to ceftizoxime occurred very frequently.