

慢性呼吸器感染症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価

—Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験—

松本 慶蔵¹⁾・前川 暢夫²⁾・長浜 文雄³⁾・今野 淳⁴⁾滝沢 敬夫⁵⁾・西本 幸男⁶⁾・長野 準⁷⁾

1) 長崎大学熱帯医学研究所内科

2) 京都大学結核胸部疾患研究所内科第一

3) 国立札幌病院呼吸器科

4) 東北大学抗酸菌病研究所内科

5) 東京女子医科大学内科1

6) 広島大学第二内科

7) 国府南福岡病院内科

小野 寺 壮 吉・坂 井 英 一・佐々木 信 博

旭川医科大学第一内科

村 尾 誠・大 崎 饒・寺 井 継 男

北海道大学第一内科

清 水 辰 典

札幌医科大学第三内科

平 賀 洋 明・菊 地 弘 毅・中 橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

安 田 憲 也

国立札幌病院呼吸器科

田 村 昌 士・伊 藤 隆 司・小 室 淳

岩手医科大学第三内科

林 雅 人・沢 口 常 康

平鹿総合病院第二内科

滝 島 任・小 西 一 樹・西 岡 き よ

東北大学第一内科

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

林 泉

市立総合磐城共立病院呼吸器科

永 井 厚 志

東京女子医科大学内科1

小林 宏行・河野 浩太・高村 研二・高村 光子

杏林大学第一内科

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功・日 比 野 順 子

順天堂大学内科

谷本 普一・中田紘一郎・立花 昭生・蝶名林直彦・中森 祥隆

虎の門病院呼吸器科

中川圭一・伊藤勝仁・小山 優・中沢浩亮・上田雅己

東京共済病院内科

田 中 元 一・吉 沢 靖 之・中 川 高 志

東京通信病院呼吸器科

長 岡 滋・木 原 令 夫・中 村 清 一

東京都立広尾病院呼吸器科

岡 安 大 仁

日本大学第一内科

原 澤 道 美・福 地 義 之 助・矢 野 清 隆

東京大学老年科

芳 賀 敏 彦・長 山 直 弘・町 田 和 子

国療東京病院呼吸器科

関 根 理・薄 田 芳 丸・青 木 信 樹

信楽園病院内科

大 山 馨・鈴 木 国 功

富山県立中央病院内科

佐 竹 辰 夫・山 川 育 夫

名古屋大学第二内科

梅 田 博 道・末 次 勸・鳥 飼 勝 隆

名古屋保健衛生大学内科

中西 通泰・倉澤 卓也・武藤 真・櫻井 信男

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一

塩 田 憲 三・三 木 文 雄・高 松 健 次

大阪市立大学第一内科

中 島 重 徳・高 木 洋

近畿大学第四内科

高 橋 久 雄・越 智 規 夫・一 之 澤 昭 夫

府立羽曳野病院内科

辻 本 兵 博・清 水 賢 一

星ヶ丘厚生年金病院内科

副 島 林 造・二 木 芳 人・川 西 正 泰

川崎医科大学呼吸器内科

山 木 戸 道 郎

広島大学第二内科

栗 村 統

国立呉病院第二内科

螺 良 英 郎・滝 下 佳 寛・後 東 俊 博

徳島大学第三内科

石橋 凡雄・高本 正 祇

九州大学付属胸部疾患研究施設呼吸器科

吉 田 稔・前田 文彦・沓 掛 洋

福岡大学第二内科

小山田 正 幸

国療南福岡病院内科

徳臣晴比古・安藤 正幸・福田 安嗣・徳永 勝正

熊本大学第一内科

弘 雍 正・直江 弘昭・平岡 武典

国療熊本南病院内科

原 耕平・中富 昌夫・山口 恵三・重野 芳輝

長崎大学第二内科

堤 恒雄・石崎 暎

佐世保市立総合病院内科

永 武 毅・原田 知行

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 56 年 9 月 25 日受付)

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の慢性呼吸器感染症に対する臨床的有用性を客観的に評価するため、Cefotiam (CTM) を対照薬とし両薬剤とも 1 日 2g, 7~14 日間の点滴静脈内投与にて二重盲検比較試験を行ない下記の結論を得た。

1) 11 項目の背景因子ならびに投与開始時の各症状所見の重症度分布について両群間の等質性を検討した結果、両群間に偏りを認めなかった。ただ投与開始時の PaO₂ 値で CMX 群に重症例が有意に多かったが層別解析の結果などからこのことが下記成績に影響を及ぼすとは考えられなかった。

2) 総合臨床効果の有効率は、CMX 群 77.0% (57/74), CTM 群 60.3% (41/68) で CMX 群が CTM 群より有意に優れていた (P<0.05)。

3) 評価基準による臨床効果の有効率は、CMX 群 71.6% (53/74), CTM 群 58.8% (40/68) と CMX 群の方が高い有効率を示したが両群間に有意差はみられなかった。

4) 細菌学的効果は、CMX 群で 79.2% (42/53), CTM 群で 72.9% (35/48) の菌消失率であり最も多く検出された *H. influenzae* に関しては、CMX 群 96.4% (27/28), CTM 群 81.5% (22/27) と CMX 群の菌消失率が高い傾向を示した (P<0.1)。

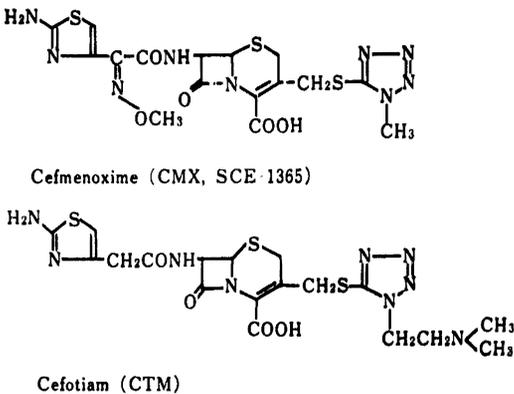
5) 両群の概括安全度について検討した結果、副作用ならびに臨床検査値異常変動例の発現率は CMX 群 12.8% (10/78), CTM 群 27.5% (21/80) で CMX 群が有意に低かった (P<0.05)。

6) 両薬剤の有用性について検討した結果、有効性および安全性の総合評価について「非常に満足」または「満足」とした有用率は CMX 群で 71.6% (53/74), CTM 群では 58.8% (40/68) であり、CMX 群の方が有用性が高率であったが両群間に有意の差はみられなかった。

7) 症状所見の改善の速さの比較、ならびに層別解析の結果 CMX 群は CTM 群に比べて、ほぼ一様に優れた効果を示したが、特に層別解析で発症時の重症度が重症の層で CMX 群が有意に (P<0.05) 高い有効率 (やや有効以上: 85.7%) を示し、また CMX または CTM 投与直前の化学療法無効の層で CMX 群が有意に (P<0.01) 高い有効率を示した。

以上慢性呼吸器感染症に対する CMX の有効性と安全性を総合的に評価すると、CMX は CTM より明らかに有用性の高い薬剤であると結論される。

Fig. 1 Chemical structure of cefmenoxime and cefotiam



Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は、Cefotiam (CTM) に引き続き武田薬品工業(株)で合成された注射用新合成広域セファロスポリンで、Fig. 1に示すように7位側鎖にCTMと類似のaminothiazolyl-methoxyiminoacetyl基を有する。

本剤は、呼吸器感染症の起炎菌として特に重要な、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* に対し、既存のセファロスポリン系薬剤に比べ、強い抗菌力を有し、また慢性呼吸器疾患の起炎菌として、比較的分離頻度の高いその他のグラム陰性桿菌に対しても、強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムを有しており、臨床的にもこのような基礎的成績をよく反映した結果が得られている¹⁻³⁾。

今回、著者らは慢性呼吸器感染症に対する本剤CMXの臨床上的有用性、すなわち有効性と安全性をCTMを対照にして評価するため、二重盲検法による比較試験を行なったので報告する。

なお、新しい注射用セファロスポリン剤の慢性呼吸器感染症に対する比較試験では、従来 Cefazolin (CEZ) がしばしば対照薬として用いられているが⁴⁻⁶⁾、CEZは、*H. influenzae*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などに無効であり、これらの菌に対しても抗菌スペクトラムが拡大し、他のグラム陰性桿菌にもより強い抗菌力をもつCTM^{7,8)}を対照薬とした。

また投与量設定に際しては、両剤の抗菌力、吸収、排泄に関する特性⁹⁾、ならびにこれまでの一般臨床成績^{8,10)}比較試験成績¹¹⁾をも考慮して、CMX, CTMともに、CEZ 1日4g投与と同等ないしそれ以上の効果を期待しうる1日2g点滴静注投与とした。

I. 試験方法

1. 対象

昭和55年11月から昭和56年3月までの間に、標記共同研究の41施設で受診したCEZ 1日4g投与が必要と考えられる中等症以上の慢性呼吸器感染症すなわち慢性気管支炎、慢性細気管支炎、気管支拡張症などで、感染症状があきらかで薬効評価可能な症例を対象とした。入院患者を対象とし、性・合併症は不問としたが、15歳以下の小児ならびに有効性・安全性の評価が困難な下記の症例は除外した。

- ① 初診時重症で予後不良と思われる症例
- ② 本治療開始前に抗菌性薬剤が投与され、既に症状の改善しつつあるもの、ならびに現疾患にCMXまたはCTMが投与された症例
- ③ 試験薬剤がその原因菌に明らかに無効な症例(ウイルス、マイコプラズマ、真菌)
- ④ セファロスポリン、ペニシリンにアレルギーの既往のある症例およびCMX, CTM皮内反応陽性例
- ⑤ 妊婦および授乳中の婦人
- ⑥ 重篤な肝・腎機能障害患者
- ⑦ フロセミド、エタクリン酸、ブメタニドなどの利尿剤の併用を必要とする患者

なお、予め各施設の説明様式に準じて患者の了解をうることにした。

2. 投与薬剤

投与薬剤は、下記の2薬剤で各Vialは、それぞれ黄色透明のビニールフィルムに包み皮内反応セットとともに一箱に収め、外観上識別不能とした。

試験薬剤：CMX 1g (力価)/Vial

対照薬剤：CTM 1g (力価)/Vial

3. 薬剤の割付け

CMXおよびCTMそれぞれ160症例分、計320症例分の薬剤を準備し、4症例ごとに両剤が2症例ずつになるように、コントローラーが無作為割付けを行ない、薬剤に一連番号を付した。使用に際しては、番号順に患者に投与することにした。

コントローラーは、帝京大学清水直容教授および東京女子医科大学清水喜八郎教授に依託し、両薬剤の識別不能性、無作為割付け、Key codeの保管、両薬剤の力価の公平性、Key codeの開封および開封後のデータの不変更、統計解析などに対する保証を得た。

なお、試験開始前および終了後に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤の1Vial中含量を、国立予防衛生研究所(開始前だけ測定)および京都薬科大学微生物学教室で測定し、両薬剤の力価がそれぞれ規格に合うことを確認した。

4. 投与方法および投与期間

両薬剤とも1回1Vialを250~300mlの注射用生食

液, または5%ブドウ糖液に溶解し, 朝夕1日2回約1時間かけて点滴静注することとし, 投与期間は7~14日間とした。

なお, 下記のような場合は, 投与を中止するが, 中止時点で所定の検査を可能な限り実施し, その結果を中止の理由とともに記録することとした。

- ① 副作用のため投与継続が出来ない場合
- ② 症状が悪化した場合
- ③ 上記対象から除外する患者の条件が投与開始後判明した場合

④ その他, 担当医が中止の必要を認めた場合(完全に治癒した場合を含む)。

5. 併用薬剤

試験期間中は, 他の抗菌性物質は併用しない。また副腎皮質ステロイド, 非ステロイド性消炎剤, 消炎酵素剤, 解熱鎮痛剤の新たな併用はできるだけさけることとした。

鎮咳・祛痰・気道拡張剤, 消炎効果をもたない喀痰融解剤などの併用は随意とし, 使用した場合には調査表に記載することとした。また, 補液, 強心剤などの投与ならびに基礎疾患に対する治療を行なった場合にも, 調査表に記載することとした。

6. 症状の観察および検査項目

1) 症状所見の観察および記載方法

下記9項目については, 可能なかぎり毎日観察を行ない下記の基準により記載することとした。

- ① 体温: 39°C(卍), 38.0°C~38.9°C(卅), 37.0°C~37.9°C(+), ~36.9°C(-)
- ② 咳嗽: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)
- ③ 喀痰量: 51 ml 以上(卍), 21~50 ml(卅), 5~20 ml(+), 5 ml 未満(-)

④ 喀痰性状: 膿性・膿血性・血性(卅), 粘液性(膿性軽度)(+), 粘・漿液性(-)

⑤ 呼吸困難: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)

⑥ 胸痛: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)

⑦ ラ音: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)

⑧ 心不全: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)

⑨ チアノーゼ: 著明(卅), 軽度(+), なし(-)

また下記の4項目については, 投与開始日を第1日目として, 4日目, 8日目および15日目に観察し, 下記の基準により記載することとした。

① 白血球数: 12,000/mm³ 以上(卅), 12,000/mm³ 未満~症例の通常値より多数(+), 症例の通常値以下(-)

② 好中球数: 60% 以上(卅), 60% 未満~症例の通常値より高率(+), 症例の通常値以下(-)

③ 血沈(1時間値): 50 mm 以上(卅), 49 mm~症例の通常値より高値(+), 症例の通常値以下(-)

④ CRP: 5+以上(卍), 3+または4+(卅), 2+(卅), 1+(+), -または±(-)

なお全観察項目について, 最少限, 投与開始日(投与前), 投与開始後4, 8, 15日目または翌日に観察を行なうこととし, 14日目以前に投薬を終了または中止した場合は, 投薬終了(中止)時点またはその翌日に必ず実施することとした。

さらに, 投与前および投与終了後の PaO₂ 値も, 下記の基準で分類し症例の背景・群間の等質性ならびに効果判定のための資料とした。

PaO₂: 39.9 Torr 以下(卍), 40~49.9 Torr(卅), 50~59.9 Torr(+), 60~79.9 Torr(+), 80 Torr 以上(-)

また, 投与前および終了後の胸部レ線フィルムも診断名の確認ならびに効果判定のための資料とした。

Table 1 Medium for bacteria transportation and way of inoculation

Bacteria	Medium	Way of inoculation
<i>S.aureus</i> <i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i> Other GNB	Heart Infusion Agar	Slant culture 37°C 18hr.
<i>H.influenzae</i>	Chocolate Agar	Thrust and slant culture 37°C 18hr.
<i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i> Other GPC	Blood Agar	Thrust and slant culture 37°C 18hr.

2) 細菌学的検査

投与前、投与中および投与終了時の菌分類および菌数測定は可能な限り行なうこととし、各施設で Table 1 のとおり接種培養後、長崎大学熱研内科へ送付し細菌学的検査を一括して行なった。

3) 臨床検査および副作用

赤血球数, Hb, 白血球数, 白血球分画, ASLO 価, 血清総蛋白, 血清蛋白分画, 肺機能, インフルエンザウイルス抗体価, 寒冷凝集素価, マイコプラズマ血清抗体価, 直接 Coombs 試験について、投与前と投与終了後の 2 回検査することとした。

副作用については、投与薬剤との関連性、程度、経過、処置などを詳細に記載することとした。

7. 重症度および効果

1) 重症度

主治医による発症時ならびに通常状態での重症度判定を次の 4 段階で行なった(軽症は、通常状態についてだけの判定項目)。

軽症・中等症・重症・極めて重症

2) 総合臨床効果

投与終了時の症状・所見の推移を主治医が総合的に評価し試験治療の有効性を、著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。

3) 評価基準による臨床効果

全症例の調査表と胸部レ線フィルムを基にして判定委員会(長浜文雄, 今野淳, 滝沢敬夫, 前川暢夫, 西本幸男, 長野準, 松本慶蔵)で Table 2 に示す一定の評価基

準により有効性の判定を行なった。

4) 細菌学的効果

各施設で投与前後の起炎菌を追跡しえた症例について喀痰所見の推移も考慮し起炎菌別菌の消長を下記の基準により判定した。

消失: 喀痰中の起炎菌が消失したもの

減少: 喀痰中の起炎菌が明確に減少したもの

不変: 喀痰中の起炎菌の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの

菌交代症: 交代した菌が明確に起炎性を有している場合

5) 概括安全度

副作用・臨床検査成績をもとに下記の基準で主治医が判定した。

① 副作用なし: 全く副作用がなし。

② 継続投与可能(処置なし): 副作用が起きたが軽度で、特に処置をしないで規定投与量を継続投与できた。

③ 継続投与可能(処置あり): 副作用が起きたが、処置をして規定投与量を継続投与できた。

④ 副作用で投与中止(処置なし): 副作用で投与中止したが特に処置を必要としなかった。

⑤ 副作用で投与中止(処置あり): 副作用で投与中止し、それに対して処置をした。

6) 有用性

総合臨床効果と副作用を考慮し、従来の薬剤とも比較したうえで主治医が次の 5 段階で判定した。

Table 2 Standard criteria for assessment of clinical effect

Target item	Normalization	Improvement
Causative organisms	Disappearance of causative organisms Absence of organisms other than the above	---
Body temperature	Down to <37.0°C	---
Sputum	1. Quantity of sputum down >5 ml/day 2. Marked decrease in quantity from +++ to + and in association with the absence of "purulent" or "mucous" sputum	1. Change in quality of sputum from "purulent" or "mucous" to "serous" 2. Decrease in quantity by at least one class(+) in association with absence of purulent and/or bloody sputum
CRP	1. Marked reduction down to the titer of ± or - 2. Marked reduction of 4 grades and more	1. Reduction down to one plus (+) 2. Reduction of 2 or 3 plus down to the titer of (++)

Excellent: Normalized in all of the 3 or 4 target items

Good : Normalization or improvement in 3 or 4 of 4, 2 or 3 of 4, or in 2 of 2 target items

Fair : Normalization or improvement in 1 or 2 of 4, 1 of 2 or 3 target items or in 1 of 1 target item

Poor : Other than "excellent", "good" and "fair"

- ① 非常に満足
- ② 満足
- ③ まずまず
- ④ 不満足
- ⑤ 使用に耐えない

8. データの解析方法

すべてのデータをコントローラー委員会の計算機に入力し、固定したうえで、Key code が開封され、同委員会薬効評価システム¹³⁾に定められている解析を行なった。更に、背景の分布と群間の等質性のうち起炎菌、概括安全度、PaO₂改善度、層別解析のうち直前の化学療法中止理由、細菌学的効果、PaO₂および重症度別総合臨床効果については、著者らによる解析を行なった。

χ^2 検定, FISHER の直接確率計算法あるいは MANN-WHITNEY のU検定, WILCOXON の検定, logrank test (生命表分析) などの統計的手法により両薬剤の群間比

較を行ない、危険率5%以下を「有意差あり」とし、危険率10%以下を「傾向あり」として参考に供した。

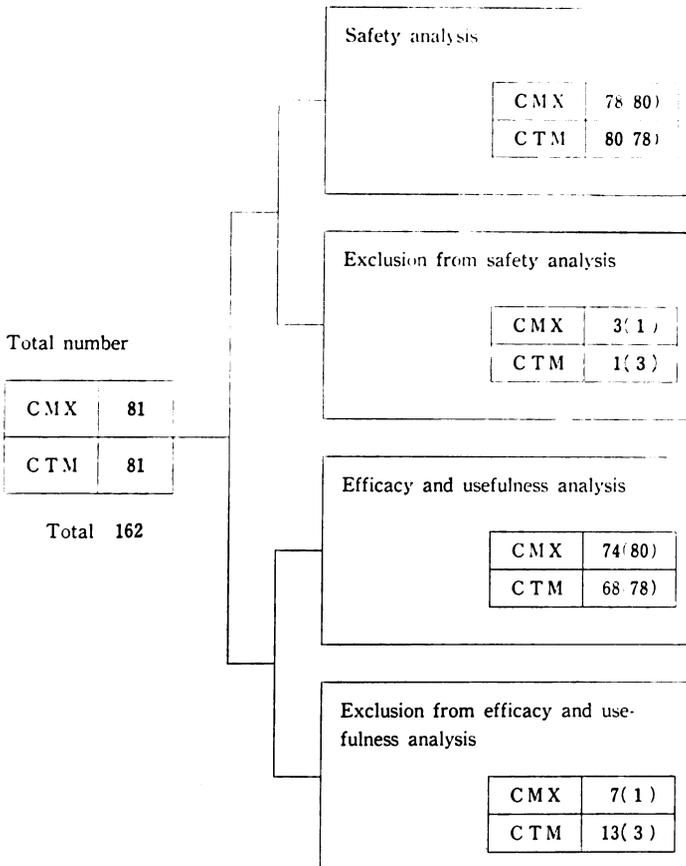
II. 試験成績

対象とした症例は、Table 3 に示すとおり、総症例162例であったが、皮内反応陽性例1例および投薬直前原疾患のため死亡した1例、利尿剤併用のため主治医が1日で投与中止した1例、原疾患悪化のため投与2日目に緊急手術した1例の計4例はすべての解析対象から除外した。

すなわち CMX 投与78例、CTM 投与80例の計158例が解析対象である。なお、皮内反応陽性例は閉薬後 CMX であることが判明した。

両薬剤の薬効を実施要項に則り評価するため解析から除外すべきであると考えられた症例を Table 4 に示す。これらの症例は、有効性および有用性の解析から除外した。また3日以上投与例については、有効性および有用

Table 3 Number of subjects analyzed



In parenthesis, number of patients revalued by moderating the exclusion criteria of efficacy and usefulness in the protocol is shown.

Table 4 Number of patients excluded or drop out from analysis

	Reason	Efficacy and usefulness analysis		Safety analysis	
		CMX	CTM	CMX	CTM
Exclusion	Acute pneumonia	1	5*		
	Acute bronchitis	1			
	Mycoplasma pneumonia	1	1		
	Lung cancer	1	5*		
	Urinary tract infection		1 (1)		(1)
	Diuretics concomitantly used and administration discontinued in one day	1 (1)		1 (1)	
	Antibiotic concomitantly used		1 (1)		(1)
	Infectious symptom not observed		1		
Drop out	Primary disease aggravated and administration discontinued in 2 days	1		1	
	Died due to primary disease just before administration		1 (1)		1 (1)
	Skin test positive	1		1	
Total		7 (1)	13 (3)	3 (1)	0 (3)

* Identical 2 cases calculated.

In parenthesis, number of patients revalued by moderating the exclusion criteria of efficacy and usefulness in the protocol is shown.

性の解析対象とした。

すなわち総合臨床効果、評価基準による臨床効果および有用性については、142例を解析対象とした。また概括安全度は、上記の158例を対象とした。

なお、日常診療に際し広くこの種薬剤が使用されるであろう機会を想定し、実施要項では除外とされている症例中16例（急性肺炎、急性気管支炎、マイコプラズマ肺炎、肺癌の対象外疾患13例、明らかな感染症状が認められない1例、原疾患悪化のため投与2日目に緊急手術を施した1例ならびに皮内反応陽性例1例）を加えた158例を対象とした解析も、総合臨床効果、有用性、概括安全度について行なった。原疾患悪化のため投与2日目に緊急手術を施した1例は、すべての判定を不明とし、皮内反応陽性例1例は、有用性を「使用に耐えない」とし、他の判定は不明とした。

1. 症例の背景

背景因子として性、年齢、診断名、発症時の重症度、体重、通常状態の重症度、基礎疾患、発症から投薬までの期間、前投与と抗生剤の有無ならびに中止理由、併用薬剤、起炎菌の種類およびMIC分布について検討した結果は、Table 5およびFig. 2に示すとおりで、いずれの背景因子についても両群間に偏りはなく、ほぼ均等に分布していた。

投与開始時の各症状・所見の重症度分布は、Fig. 3に示すとおりでPaO₂でCMX群に重症例が多かったが(P<0.05)その他の項目ではほぼ均等に分布していた。

2. 評価項目による両薬剤投与群の比較

1) 総合臨床効果

総合臨床効果について両群を比較した結果は、Fig. 4に示すとおりでCMX群は74例中著効9例(12.2%)、有効48例(64.9%)、やや有効13例(17.6%)、無効4例(5.4%)、CTM群は68例中著効12例(17.5%)、有効29例(42.6%)、やや有効17例(25.0%)、無効10例(14.7%)であった。有効以上の有効率ではCMX群77.0%、CTM群では60.3%であり、 χ^2 検定によりCMX群が有意に(P<0.05)優れた結果であった。

採用例を広くとった場合のCMX群78例、CTM群77例に関する解析結果でも上記とはほぼ同様で、CMX群の有効率が高い傾向(P<0.1)を認めた。

全症例を下記の5つの診断名に層別して総合臨床効果の結果を調べたのがFig. 5である。

- A: 慢性気管支炎および肺気腫
- B: 慢性細菌性気管支炎(び慢性汎細菌性気管支炎)
- C: 気管支拡張症
- D: 陳旧性肺結核に伴う気道感染
- E: その他(塵肺、黒鉛肺など)

Table 5-1 Patients characteristics

Item		CMX	CTM	Total	Test statistics
Sex	Male	54	40	94	$\chi^2 = 2.570$ N.S.
	Female	20	28	48	
Age (y.o.)	20-29	5	0	5	Z 0.1072 N.S.
	30-39	1	1	2	
	40-49	7	9	16	
	50-59	14	17	31	
	60-69	21	18	39	
	70-79	21	20	41	
	80~	5	3	8	
Body weight (kg)	30-39	9	12	21	Z -0.0387 N.S.
	40-49	33	25	58	
	50-59	21	20	41	
	60-69	9	7	16	
	70-79	2	3	5	
	80~	0	1	1	
Severity at onset	Moderate	55	51	106	Z = -0.2296 N.S.
	Severe	16	17	33	
	Markedly severe	3	0	3	

Item		CMX	CTM	Total	Test statistics
Diagnosis	Chronic bronchitis · Pulmonary emphysema	33	31	64	$\chi^2 = 1.470$ N.S.
	Chronic bronchiolitis	7	6	13	
	Bronchiectasis	17	19	36	
	R.T.I. following old pulmonary tuberculosis	11	6	17	
	Other (Pneumoconiosis and etc.)	6	6	12	
Severity at general condition	Relatively slight	24	25	49	Z = -0.2326 N.S.
	Moderate	41	31	72	
	Severe	6	9	15	
	Markedly severe	1	0	1	
	Unknown	2	3	5	

Item		CMX	CTM	Total	Test statistics	
Underlying disease	Total	Absent	54	49	103	$\chi^2 = 0.015$ N.S.
		Present	20	19	39	
	Sinusitis	Absent	67	63	130	
		Present	7	5	12	
	Bronchial asthma	Absent	70	64	134	
		Present	4	4	8	
	Other respiratory disease	Absent	71	63	134	
		Present	3	5	8	
	Nephritis	Absent	72	68	140	
		Present	2	0	2	
	Hepatic disorder	Absent	71	66	137	
		Present	3	3	6	
	D.M.	Absent	72	64	136	
		Present	2	4	6	
	Behçet syndrome	Absent	74	67	141	
		Present	0	1	1	

Table 5-2

Item		CMX	CTM	Total	Test statistics	
Chemotherapeutics prior to the trial	Chemotherapy	Absent	55	47	102	$\chi^2_0 = 0.4062$ N.S.
		Present	18	21	39	
		Unknown	1	0	1	
	Reason for discontinuation	Ineffective	14	13	27	
		Side effect and other	4	6	10	
		Unknown	0	2	2	
Interval from onset to medication	~ 3 days	15	9	24	Z = 1.3276 N.S.	
	4 ~ 7 days	19	16	35		
	8 days ~	28	32	60		
	Unknown	12	11	23		
Concomitant drug therapy	Absent	68	63	131	$\chi^2_1 = 0.028$ N.S.	
	Present	6	5	11		

Causative organisms		CMX	CTM	Total
G P B		5	5	10
GNB	<i>Escherichia coli</i>	3	2	5
	<i>Klebsiella</i>	6	5	11
	<i>Haemophilus influenzae</i>	28	27	55
	<i>Pseudomonas</i>	7	7	14
	Other GNB	5	2	7
Total		54 strains	48 strains	102 strains
$\chi^2_0 = 1.246$ N.S.				

Fig. 2 Sensitivity distribution of causative organisms to CMX and CTM*

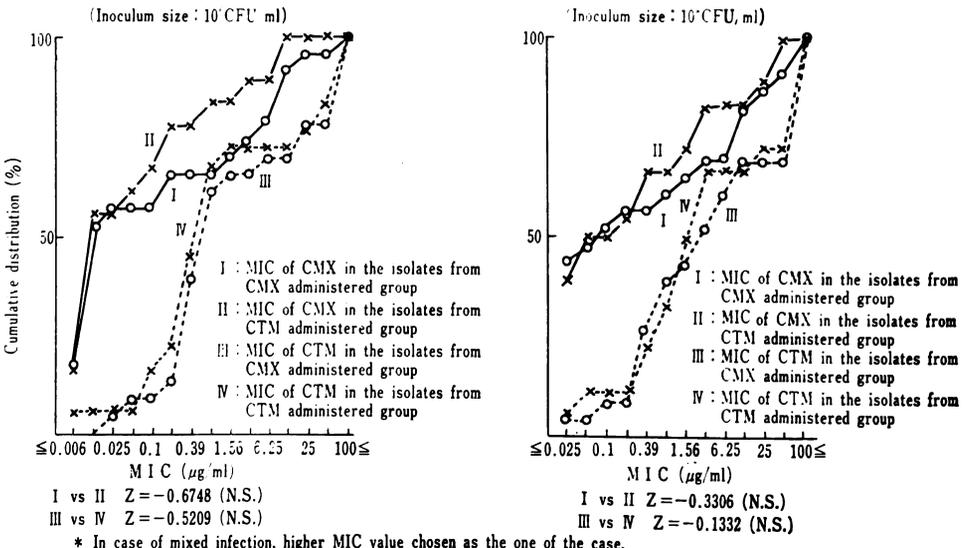


Fig. 3 Distribution of pretreatment symptoms and clinical finding

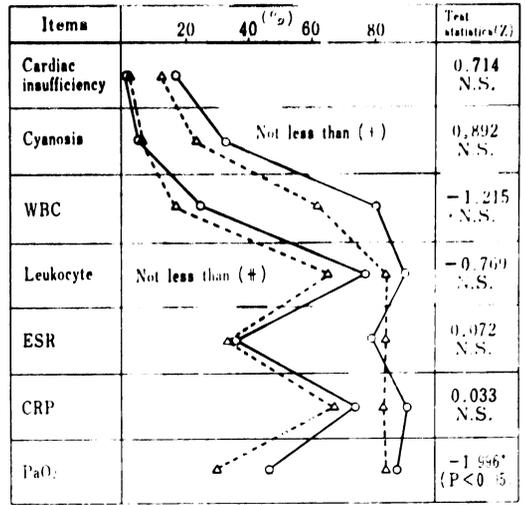
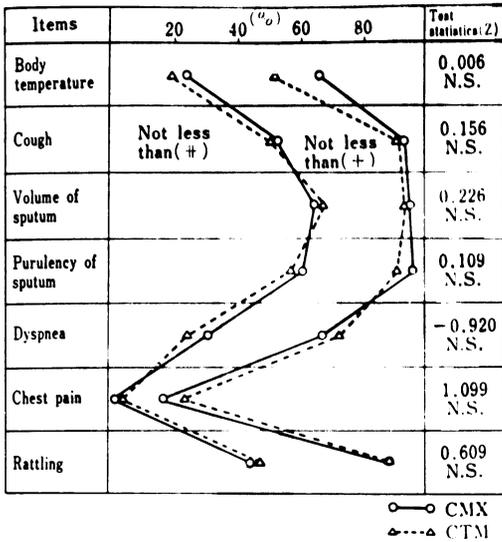
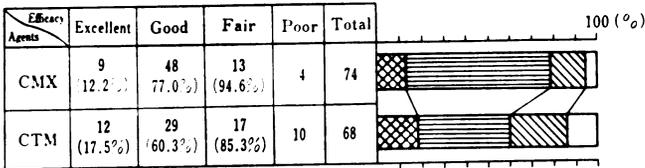


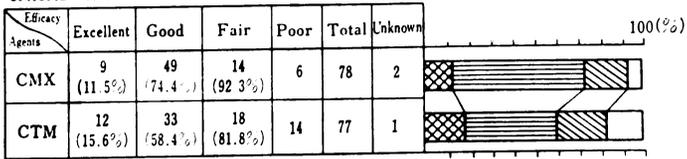
Fig. 4 Overall clinical efficacy

Overall clinical efficacy



$\chi^2=0.47$ (N.S.), 3.89 (P < 0.05); 2.48 (N.S.)
Z = 1.322 (N.S.)

Overall clinical efficacy with cases under modified criteria (Refer to footnote Table 4)



$\chi^2=0.28$ (N.S.), 3.19 (P < 0.1), 2.01 (N.S.)
Z = 1.471 (N.S.)

■ Excellent
▨ Good
▤ Fair
□ Poor

Eを除いていずれも有効以上の有効率ではCMX群の方が優れた結果を示したが、有意の差は認められなかった。

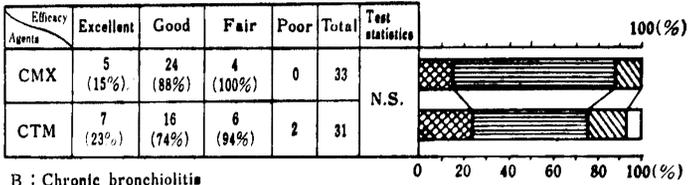
2) 評価基準による臨床効果

先に述べた症状所見の4項目を用いた評価基準によ

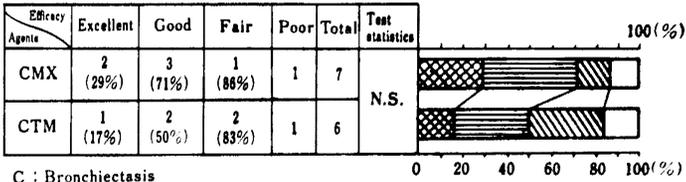
り、両群を比較した結果ではFig. 6に示すとおりで、CMX群74例中著効22例(29.7%)、有効31例(41.9%)、やや有効13例(17.6%)、無効8例(10.8%)であり、CTM群は68例中著効16例(23.5%)、有効24例(35.3%)、やや有効15例(22.1%)、無効13例(19.1

Fig. 5 Overall clinical efficacy classified by diagnosis

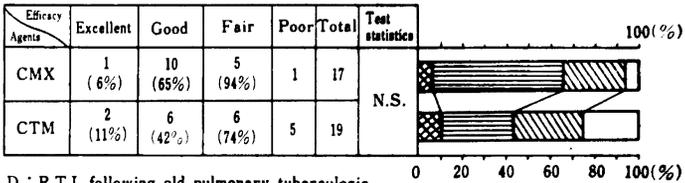
A : Chronic bronchitis - Pulmonary emphysema



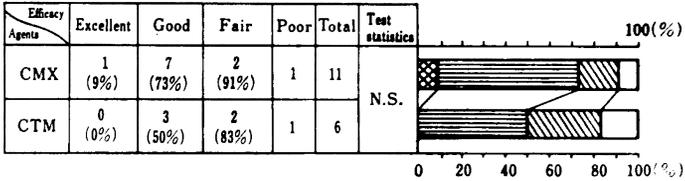
B : Chronic bronchiolitis



C : Bronchiectasis



D : R.T.I. following old pulmonary tuberculosis



E : Others

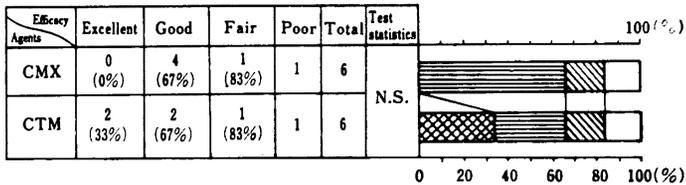
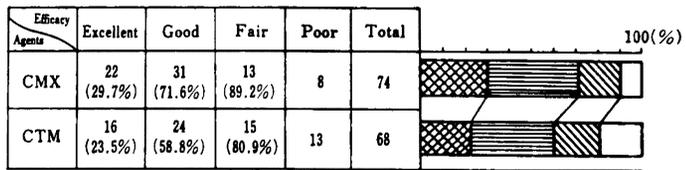


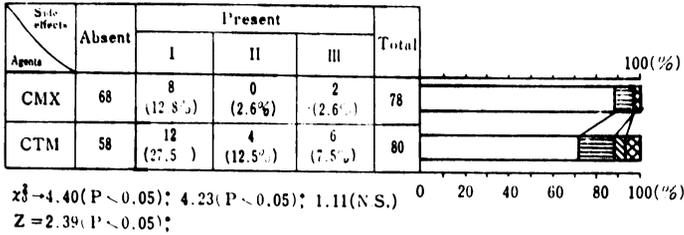
Fig. 6 Clinical efficacy by standard criteria



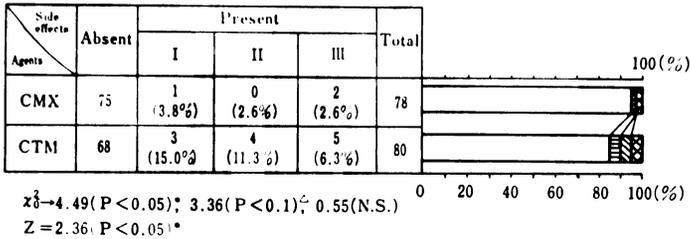
$\chi^2 \rightarrow 0.41(N.S.), 2.03(N.S.), 1.34(N.S.)$
 $Z = 1.550(N.S.)$

Fig. 7

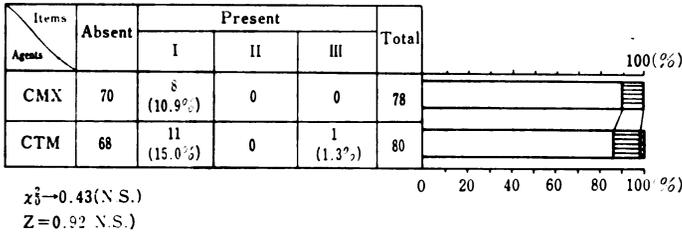
Overall assessment on side effect



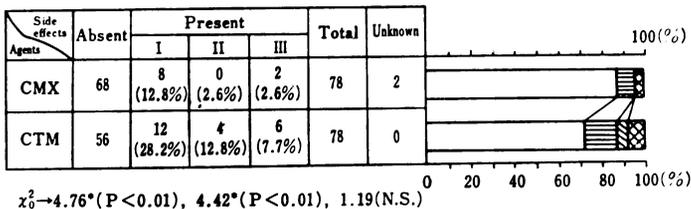
Side effects



Abnormal changes of laboratory findings



Overall assessment on side effect with cases under modified criteria (Refer to footnote Table 4)



- I : Administration continued and no treatment necessitated for the side effect.
- II : Administration continued and treatment necessitated for the side effect.
- III : Administration discontinued.

- Absent
- ▨ Present I
- ▩ Present II
- Present III

%)となり、どの区切りにおいてもCMX群が高い臨床効果を示したが、両群間に有意差は認められなかった。

3) 概括安全度

副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無およびこ

れらが惹起された時の投薬継続の可否と処置の有無により、先に述べた5段階で判定した結果は、Fig. 7に示すとおりで、発現率はCMX群78例中10例(12.8%)、CTM群80例中22例(27.5%)で、 χ^2 検定でCMX

群の方が有意に (P<0.05) 発現頻度が少なかった。

これを自他覚的副作用例と臨床検査値異常変動例に分けて解析した結果は、同じ Fig. 7 に示すとおりであり、臨床検査値の異常変動例では CMX 群 10 例 (10.9%)、CTM 群 12 例 (15.0%) と CMX 群の方が発現頻度は低かったが、両群間に有意差はなかった。一方、自他覚的副作用例では、CMX 群 3 例 (3.8%)、CTM 群 12 例 (15.0%) で CMX 群の方が有意に (P<0.05) 発現頻度が低かった。

一方、有効性・有用性の解析対象を広くとった場合の採用例に関する解析結果も上記と同様に、CMX 群の発現頻度が有意に (P<0.05) 低かった。

4) 有用性

有効性と安全性を総合した有用性について、両群を比較した結果を Fig. 8 に示す。CMX 群では 74 例中 53 例 (71.6%) が薬剤を使用した結果を「非常に満足」、または「満足」としているのに対して、CTM 群では 68 例中 40 例 (58.8%) となっており、CMX 群が高い有用性を示したが両群間に有意差はなかった。

また対象を広くした場合にもほぼ同様に CMX 群が高い有用性を示したが両群間に有意差はなかった。

3. 各症状・所見の改善における両薬剤投与群の比較
両群の各症状・所見につき、重症度に少なくとも 1 段階の改善をみた時点をとって生命表分析の手法により解析した。そこから得られるものは、時点を追っての累積的改善率すなわち改善の速さであり、結果を Fig. 9

に示す。ここでは投与前から症状が認められない症例を除き、累積改善率曲線の差異を logrank test によって比較した。

CMX 群は、ほとんどの症状所見で CTM 群より優れた改善率を示し、喀痰性状、並びにラ音において P<0.05 の危険率をもって有意に CTM より速い改善率を示した。

なお、PaO₂ に関しては、主治医による投与前後の判定ができた症例について、CMX 群、CTM 群の改善度を比較 (WILCOXON の検定) した結果は Fig. 10 のとおりであり、CMX 群の方が改善率が高い傾向がみられた (P<0.1)。

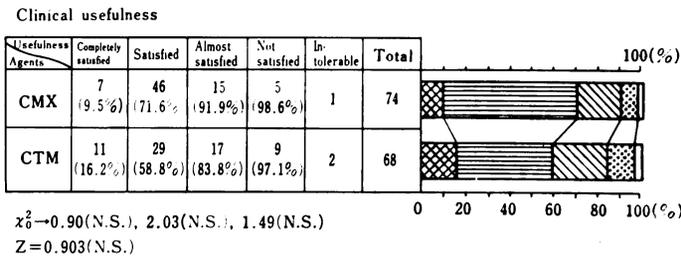
4. 層別解析

総合臨床効果が判定された 142 例について、年齢 (60 以上, 59 以下)、性、発症時の重症度 (中等症, 重症以上)、治験直前の化学療法の中止理由 (無効, その他)、診断名 (前述の 5 グループ)、基礎疾患としての副鼻腔炎の有無、喀痰量ならびに性状 (量が卅かつ性状が卅, それ以外)、CRP (5 以上, 4 以下)、WBC (1 万以上, 1 万未満) による層別解析を行なった。効果の指標としては総合臨床効果および評価基準による臨床効果を用い、得られた結果を Fig. 11 に示す。

いずれの指標においても、背景因子のほとんどの層にわたって CMX 群の方が優れた有効率を示している。

特に総合臨床効果についてみると、直前の化学療法無効例での有効率、基礎疾患として副鼻腔炎なしの症例で

Fig. 8



Clinical usefulness with cases under modified criteria
(Refer to footnote Table 4)

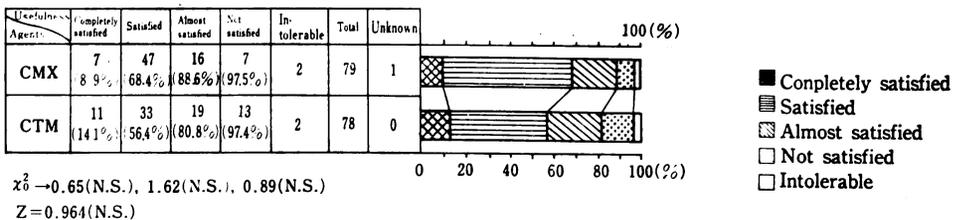


Fig.9 Improvement rates of symptoms (analysis by life table method and logrank test)

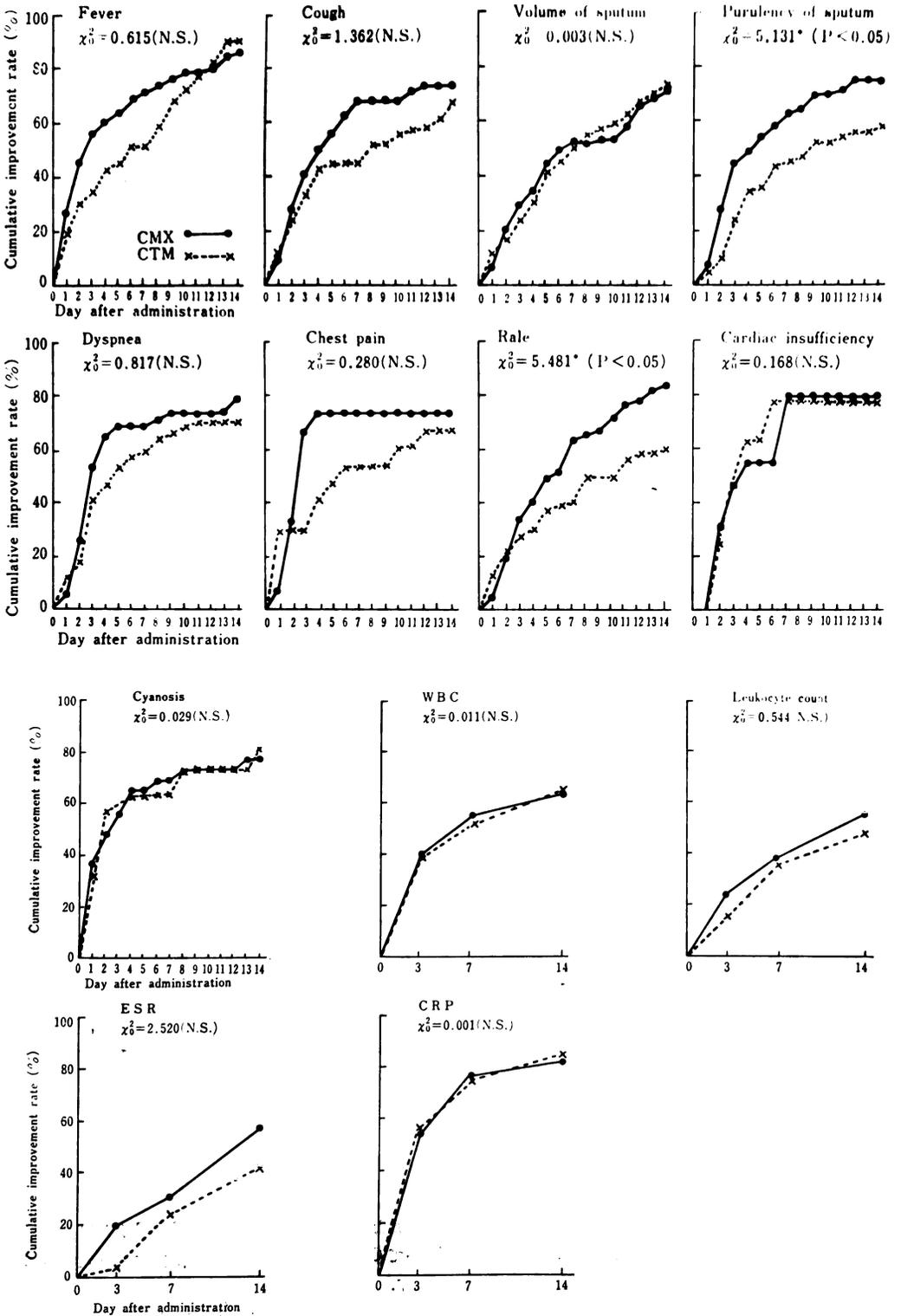


Fig. 10 Improvement of PaO₂

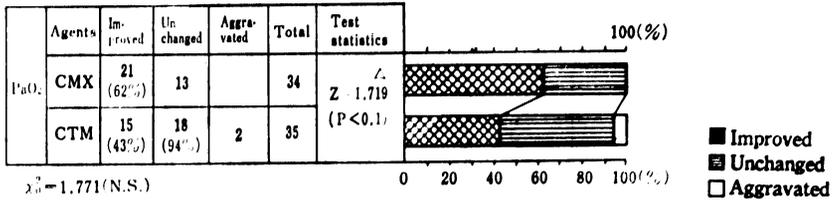
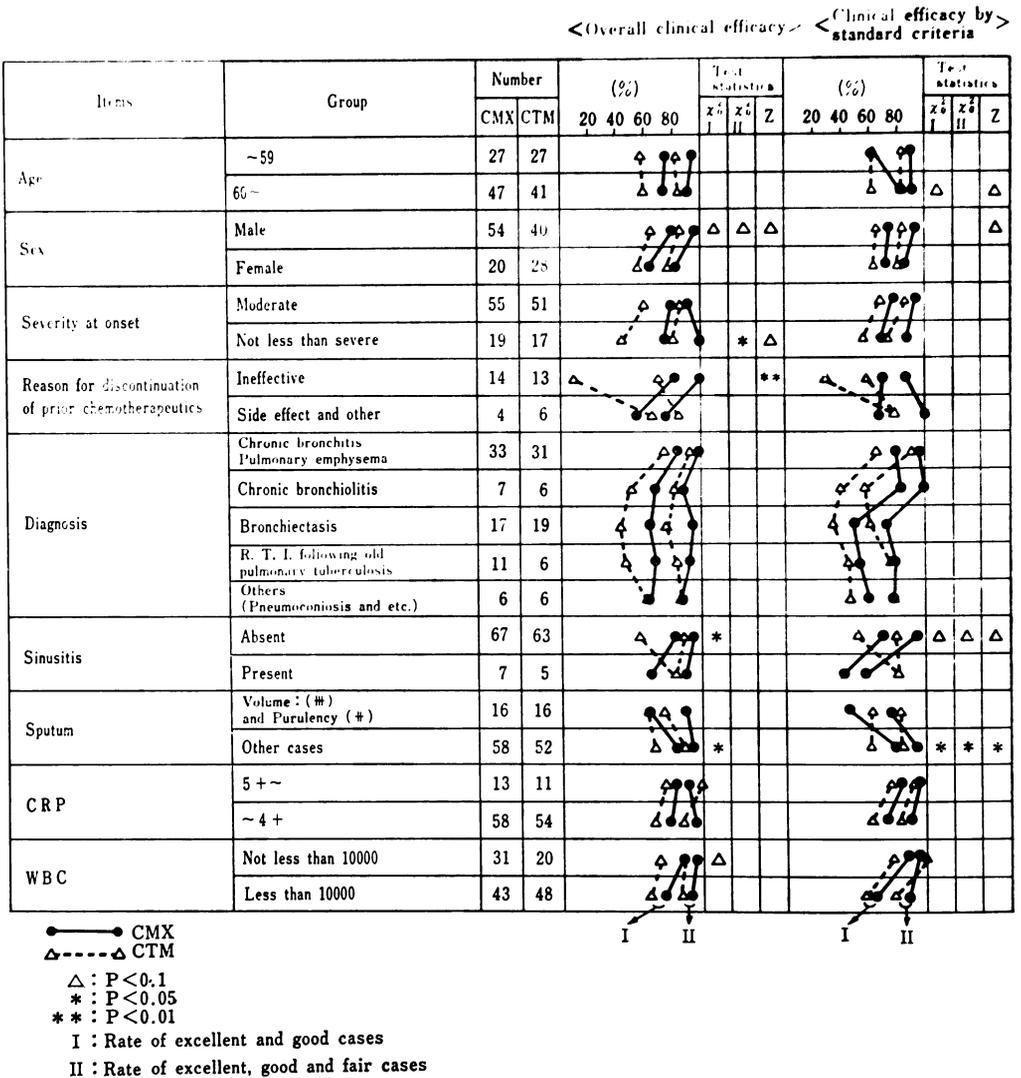


Fig. 11 Stratified analysis



の有効率，喀痰の量が(卅)かつ性状が(卅)以外の症例での有効率，さらに発症時重症度の重症群でのやや有効以上の比率においてCMX群が有意に(P<0.01または0.05)高い値を示した。

また，性別の男性例およびWBC 1万以上の症例においてCMX群の有効率が高い傾向にあった(P<0.1)。

5. 細菌学的効果

投与前の起炎菌として同定された101株について菌種

Table 6 Bacteriological effect

Organisms	Agents	Eliminated	Decreased	Unchanged	Total	Test statistics (Z)	Replaced
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMX CTM			2	2		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CMX CTM	3 4		1	3 5	N.S.	
<i>Streptococcus faecalis</i>	CMX CTM						1
<i>Escherichia coli</i>	CMX CTM	3 2			3 2		
<i>Klebsiella</i> sp.	CMX CTM	5 5	1		6 5	N.S.	
<i>Enterobacter</i> sp.	CMX CTM	2			2		
<i>Proteus mirabilis</i>	CMX CTM	1			1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	CMX CTM	27 22	2	1 3	28 27	1.728 Δ ($P < 0.1$)	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	CMX CTM	1			1		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	CMX CTM			1	1		
<i>Serratia marcescens</i>	CMX CTM	1			1		
<i>Pseudomonas</i> sp.	CMX CTM	1	1 1	5 6	7 7	N.S.	3 8
Total	CMX	42 (79.2%)	2 (3.8%)	9 (17.0%)	53	N.S.	4
	CTM	35 (72.9%)	3 (6.3%)	10 (20.8%)	48		8

別、薬剤別細菌学的効果を Table 6 に示す。

菌の消失率は、CMX 群 53 株中 42 株消失 (79.2%)、CTM 群 48 株中 35 株 (72.9%) と CMX 群が高い消失率を示したが両群間に有意差はみられなかった。起炎菌の中で最も多く分離された *H. influenzae* の消失率は、CMX 群 96.4% (27/28)、CTM 群 81.5% (22/27) であり、CMX 群の方が消失率が高い傾向 ($P < 0.1$) にあった。起炎菌の不変例は、両群とも *Pseudomonas* 属に多く、これを解析対象から除いた場合 CMX 群、CTM 群それぞれ消失率は 47 株中 41 株 (87.2%)、41 株中 35 株 (85.4%) となった。

また菌交代は CMX 群で *S. faecalis* 1 株および *P. aeruginosa* 3 株、CTM 群では *P. aeruginosa* 8 株であり、CTM 群に多くみられた。

6. 副作用および臨床検査値の変動

概括安全度の比較は、すでに述べたとおりであり、こ

れらをまとめた結果を Table 7 に示す。

副作用は、CTM 群に有意に ($P < 0.05$) 高頻度で発現しているが、いずれも胃腸症状、アレルギー様反応が主体であり特に重篤な例はなくまた一過性のものであった。

CMX 群での紫斑は皮内反応試験陰性であったが、投与 4 日目に発現し、投与中止後 12 日目に消失したもので投与前後とも血小板数、出血時間、PT、PTT 値に異常は認められなかった。

臨床検査値の異常変動発現頻度は、CMX 群の方が、CTM 群よりやや低い両群ともに、GOT、GPT、Al-P 上昇などの肝機能異常例、好酸球増多例がほとんどで特に重篤なものはみられなかった。また投与終了後はいずれも正常値に復していた。

CTM 群にクームス試験陽性例が 1 例報告されているが、これは直接間接試験ともに投与 1 日目(-)、7 日目

Table 7 Side effect

Items	Agents	CMX	CTM
Number of total cases analyzed		78	80
Number of patients with side effects		10 ^{*1)} (12.8%)	22 ^{*2)} (27.5%)
Eruption			3 ^{*3)}
Redness of injection site	1		
Purpura	1 ^{*3)}		
Heavy feeling in the head · Nausea			1 ^{*3)}
Dizziness			1
Headache			1 ^{*3)}
Fever	1 ^{*3)}		
Tachycardia			1 ^{*3)}
Malaise of precordial region			1
Nausea · Vomiting			2 ^{*3)}
Loss of appetite			1
Gastric discomfort			1
Abdominal inflation			1
Elevation of GOT, GPT and/or Al-P	5	8	
Eosinophilia	3	5	
Increase of WBC		1	
Positive Coombs' test		1	

*1) Number of side effects: 11

Fever and eosinophilia observed in identical case.

*2) Number of side effects: 28

Increase of WBC and eosinophilia observed in an identical case.

Elevation of GOT and eosinophilia observed in an identical case.

Eruption, elevation of GOT · GPT · Al-P and eosinophilia observed in an identical case.

Nausea · Vomiting and eosinophilia observed in an identical case.

Nausea · Vomiting and headache observed in an identical case.

*3) Administration discontinued (In eruption cases, one in 3 cases discontinued)

(-), 14日目(+), 投与終了2か月後(-)の経過をとったもので、陽性化直後の再検は行っていない。本例は、各検査日共血液像には何ら異常を認めておらず、また貧血などの自覚症状もみられなかった。

III. 考 察

著者は、CMX はこれまでの基礎試験ならびに一般臨床試験の成績より特に慢性呼吸器感染症の治療に対して、臨床的有用性が充分発揮されるものと期待し、その客観的な評価を目的として比較試験を行なった。

対照薬としては、これまでの慢性呼吸器感染症に対する研究ではいわゆる第一世代の標準薬とされる CEZ が用いられている⁴⁻⁶⁾が、緒言でも述べたように CEZ は、慢性呼吸器感染症から起炎菌として分離される *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などに抗菌力は

極めて弱く、その他のグラム陰性桿菌に対しても比較的抗菌力が弱い。一方、今回の対照薬である CTM は、いわゆる第二世代群のセファロsporinで上記の菌にも有効であり、さらに肺炎・肺化膿症を対象とした比較試験では、CEZ の半量で有意に高い臨床効果が得られているので¹⁾、今回の対象疾患に対する対照薬としては CEZ より適切な薬剤であると判断した。

投与量設定に関しては、CMX が慢性呼吸器感染症に対して、一般臨床試験で1日2g投与にて優れた臨床効果を示していること^{2,3)}、またCTMが1日2g投与により、前述の肺炎、肺化膿症を対象とした比較試験において、CEZ 1日4g投与より優れた臨床効果を示していること¹⁾、さらに両薬剤の血中濃度推移⁹⁾と種々の臨床分離菌のMIC値^{1,2,7,8)}との関連なども考慮した場合、今

Table 8 Overall clinical efficacy classified by severity of PaO₂

Severity of PaO ₂	Agents	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Test statistics (Z)
- (>80TOOR)	CMX	1 (16.7%)	3 (66.7%)	1 (83.3%)	1	6	- 0.288 N.S.
	CTM	1 (12.5%)	5 (75.0%)	2	0	8	
+ (60~79.9TOOR)	CMX	2 (10.5%)	14 (84.2%)	2 (94.7%)	1	19	0.980 N.S.
	CTM	4 (14.8%)	13 (63.0%)	7 (88.9%)	3	27	
" (50~59.9TOOR)	CMX	1 (8.3%)	9 (83.3%)	1 (91.7%)	1	12	0.102 N.S.
	CTM	3 (27.3%)	4 (63.6%)	2 (81.9%)	2	11	
Not less than ++ (<50TOOR)	CMX	0	8 (80.0%)	2	0	10	2.008* (P<0.05)
	CTM	0	1 (25.0%)	2 (75.0%)	1	4	

回研究の対象とした CEZ 1日 4g 投与が必要と考えられる中等症以上の症例に対する CMX, CTM の投与量は両剤ともに1日 2g 投与が妥当であろうと判断した。

まず比較試験成績の解析に採用された症例の試験開始時の背景因子を両薬剤間で比較すると、両薬剤間にはほとんど偏りがみられず、両群は良く類似した等質の集団といえる。これらの背景因子のうち PaO₂ 値において重症例が CMX 群に多かった (P<0.05) が、これを重症度別に層別した総合臨床効果の比較において、Table 8 に示すように例数の少ない正常 (PaO₂: 80 Torr 以上) の層で僅かに CTM が高い有効率であったが、その他はいずれの層においても CMX 群の有効率が高く、全例での比較に大きな影響を及ぼすとは考えられなかった。

結果は、総合臨床効果において CMX 群が有意に (P<0.05) 優れており、また、生命表の手法を利用して諸症候の改善の速さを比較した結果では喀痰性状、ラ音など慢性呼吸器感染症の主要な症状において有意に (P<0.001) CMX 群が優れていた。さらに層別解析の結果においても、ほとんどの層において CMX 群が高い有効率であったが、特に発症時の重症度が重症であった層において、CMX 群のやや有効以上の有効率が有意に高く (P<0.05)、また本試験開始直前まで投与していた化学療法剤が無効であった層においても CMX 群の有効率が有意に高く (P<0.01) 優れていた。これらの結果は、CMX が、従来の化学療法に強く抵抗する他剤無効例に対しても有効な薬剤であることを示唆しており、本剤の

特徴の一つといえよう。

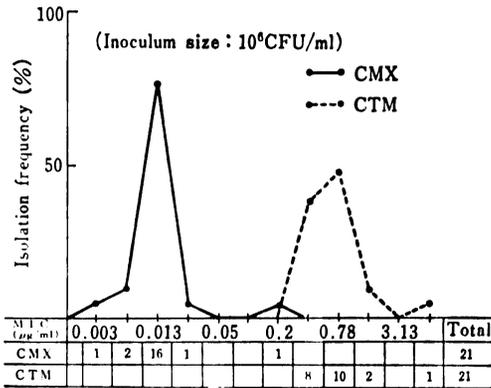
次に細菌学的効果に関しては、CMX 群、CTM 群ともに高い消失率を示しており、これまでの成績とよく合致している結果である^{2,8)}。特に慢性呼吸器感染症の急性増悪期の起炎菌として重要な *S. pneumoniae*、*K. pneumoniae* に対しては、菌の減少まで含めると両剤とも100%の細菌学的効果を示した。また最も分離頻度の高かった *H. influenzae* に対しては、CMX 96.4%、CTM 88.9% の効果で、これは CMX の効果が優れる傾向にあることを示した (P<0.1)。

慢性呼吸器感染症においては、薬剤の病巣組織部への移行は急性感染症に比較して低率であることが知られており¹³⁾。したがってこれら感染症の治療には広い抗菌スペクトラムにあわせて、より強い抗菌活性をもつ化学療法剤が有利と考えられる。今回分離された *H. influenzae* に対する CMX ならびに CTM の 10⁶CFU/ml 接種での MIC 分布は、Fig. 12 に示したとおりであり、peak 値において CMX が CTM の 60 倍程強い MIC 値を示している。したがって慢性呼吸器感染症の治療効果において、CMX と CTM の間に明確な差が出たのは、このような両薬剤の MIC の差が慢性呼吸器感染症を場としてそのまま臨床面に反映されたものと考えられる。

一方、菌交代症としての交代菌で12株中11株は *P. aeruginosa* であり、CMX で3株、CTM が8株であった。

今回、分離された *P. aeruginosa* に対する CMX の

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinically isolated *H. influenzae*



MIC は、 10^6 CFU/ml 接種で 0.2~100 μ g/ml 以上と広く分布しており（最も多いのは 12.5 μ g/ml）、血中濃度から勘案しても、1回 1g では十分な病巣中濃度（喀痰中濃度）が期待できないのではないかと考えられる。しかし常在細菌に対する影響や安全性なども配慮すれば、対応策としての安易な投与量の増量は好ましくなく *P. aeruginosa* 感染症に対してはより強い抗菌活性をもつ他剤との併用を含め種々の方面からの検討がむしろ必要であろう。

副作用については、CMX は自覚症状で発現率 3.8%と、一般臨床試験の集計結果 2.3%²⁾ とほぼ同等の結果を示した。

一方、CTM の自覚的副作用の発現率は 15.0%と、これは一般臨床試験の時の 2.1%⁹⁾、肺炎・肺化膿症比較試験での 3.4%¹¹⁾ と比べてやや高率であった。今回は、対象を慢性呼吸器感染症にしぼり 60 歳以上が 62.0%、70 歳以上でも 34.5% と高齢者が多く含まれていたため、胃腸症状など自覚症状の訴えが多かったものと考えられるが、これらの副作用 12 例中 7 例は継続投与可能な軽症例であった。また、背景因子の相違もあり一概には比較できないが他薬剤の呼吸器感染症比較試験での発現率はそれぞれ Cefoxitin (CFX) の 3.9%¹⁴⁾、Cefmetazol (CMZ) の 4.2%⁴⁾、Cefamandole (CMD) の 5.0%⁹⁾、Cefotaxime (CTX) の 7.3%¹³⁾、Cefoperazone (CPZ) の 9.8%⁹⁾、および Ceftizoxime (CZX) の 20.0%¹⁶⁾ であり、必ずしも高率とはいえない。

臨床検査値異常変動例発現率は CMX 10.9%、CTM 15.0% で、これもそれぞれ前述の比較試験の成績 CFX 22.4%、CMZ 21.7%、CMD 13.3%、CTX 26.4%、CPZ 14.3% および CZX 21.7% と比較して大差ないものと思われる。

以上の結果を総合すると、CMX は慢性呼吸器感染症の治療に対して有効性、安全性の両面から極めて有用な薬剤であると判断される。

さらに、今回の対象薬の選択、ならびに投与量の設定についても上記の結果から適切なものであったと判断される。

最後に慢性呼吸器感染症に対する臨床効果の評価基準については、最近、化学療法学会総会などにおいても基準の提案がなされている¹⁷⁾が、今回の研究の効果判定に際しても諸症状の推移、ならびに総合臨床効果判定の間の相関関係を分析し、臨床経験からの解釈と合わせて、一つの基準を試みに設定した。この基準を用いた分析結果で、両群の間に有意差を認めなかったものの、著効率、有効率、やや有効率ともに CMX 群が CTM 群にまさり、各症状の改善の速さにおける両群の差に対応した結果と考えられる。

本基準の評価は、今後重ねていくつかの比較試験に繰返し応用した後に与えられるべきではあるが、今回の結果はそのいとぐちとなろう。

文 献

- Goro, S. et al.: SCE-1365, a new cephalosporin, *in vitro* antibacterial activities. Current Chemotherapy and Infections Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICA-AC) 1, 264~266, 1980
- 新薬シンポジウム II (SCE-1365). Chemotherapy 29: 88~95, 1981
- 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究. Chemotherapy 29 (S-1): 565~585, 1981
- 塩田憲三, 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
- 今野 淳, 他: 呼吸器感染症を対象とする Cefamandole の臨床効果—Cefazolin を対象とする二重盲検比較試験—. The Japanese Journal of Antibiotics 33(3): 375~409, 1980
- 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績. Chemotherapy 29: 375~424, 1981
- Tsuchiya, K. et al.: SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin, *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 557~568, 1978
- 新薬シンポジウム I (SCE-963). Chemotherapy 26 (6): 878~889, 1978
- 斎藤 玲, 他: Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究. Chemotherapy 29 (S-1): 269~284, 1981
- 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症を対象とした Cefo-

- tiam (SCE-963) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3) : 373~392, 1979
- 11) 松本慶蔵, 他: 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価。Chemotherapy 27 (S-3) : 399~421, 1979
- 12) コントローラー委員会: 薬効評価システム解説書(第1報)。臨床評価 3 (1) : 99~115, 1975
- 13) 宇塚良夫: シンポジウム—呼吸器感染症(緑膿菌感染症とその化学療法), 第24回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 25 : 1746~1747, 1977
- 14) 塩田憲三, 他: 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績。Chemotherapy 27 : 1~58, 1979
- 15) 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, 第27回日本化学療法学会東日本支部総会(1980)
- 16) 三木文雄, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftizoxime と Cefazolin の薬効比較試験成績, 第27回日本化学療法学会東日本支部総会(1980)
- 17) 原 耕平: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判定基準。Chemotherapy 28 : 1420~1423, 1980

CLINICAL EVALUATION OF CEFMENOXIME(SCE-1365) IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

A COMPARATIVE STUDY WITH CEFOTIAM BY
A RANDOMIZED DOUBLE BLIND TECHNIQUE

KEIZO MATSUMOTO¹⁾, NOBUO MAEKAWA²⁾, FUMIO NAGAHAMA³⁾, KIYOSHI KONNO⁴⁾,
TAKAO TAKIZAWA⁵⁾, YUKIO NISHIMOTO⁶⁾ and HITOSHI NAGANO⁷⁾

- 1) Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
2) Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
3) Department of Internal Medicine, National Sapporo Hospital
4) Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University
5) Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
6) The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University
7) Department of Internal Medicine, National Minami Fukuoka Hospital

SOKICHI ONODERA, EIICHI SAKAI and NOBUHIRO SASAKI
The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

MAKOTO MURAO, YUTAKA OHSAKI and TSUGUO TERAJ
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

TATSUNORI SHIMIZU
The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI
Department of Internal Medicine, Sapporo Railway Hospital

SHINYA YASUDA
Department of Internal Medicine, National Sapporo Hospital

MASASHI TAMURA, TAKASHI ITOH and JUN KOMURO
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

MASATO HAYASHI and TUNEYASU SAWAGUCHI
The Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

TAMOTSU TAKISHIMA, KAZUKI KONISHI and KIYO NISHIOKA

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

KOHTAROH OIZUMI, AKIRA WATANABE and SEIICHI AONUMA

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI

Department of Internal Medicine, Iwaki Kyoritsu Hospital

ATSUSHI NAGAI

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

HIROYUKI KOBAYASHI, KOHTA KOHNO, KENZI TAKAMURA and MITSUKO TAKAMURA

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

HIDEO IKEMOTO, KAZUYOSHI WATANABE and JUNKO HIBINO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, AKIO TACHIBANA,

NAOHIKO CHONABAYASHI and YOSHITAKA NAKAMORI

Chest Clinic, Toranomon Hospital

KEIICHI NAKAGAWA, KATSUHITO ITOH, MASARU KOYAMA, HIROSUKE NAKAZAWA and

MASAMI UEDA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

GENICHI TANAKA, YASUYUKI YOSHIKAWA and TAKASHI NAKAZAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Teishin Hospital

SHIGERU NAGAOKA, NORIO KIHARA and SEIICHI NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Hiroo Hospital

MASAHITO OKAYASU

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

MICHIYOSHI HARASAWA, YOSHINOSUKE FUKUCHI and KIYOTAKA YANO

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOSHIHIKO HAGA, NAOHIRO NAGAYAMA and KAZUKO MACHIDA

Department of Internal Medicine, National Tokyo Hospital

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

KAORU OHYAMA and KUNIYOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

TATSUO SATAKE and IKUO YAMAKAWA

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

HIROMICHI UMEDA, SUSUMU SUETSUGU and KATSUTAKA TORIGAI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita Gakuen University

MICHIYASU NAKANISHI, TAKUYA KURASAWA, MAKOTO MUTO and NOBUO SAKURAI

Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

KENZO SHIODA, FUMIO MIKI and KENZI TAKAMATSU

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

SHIGENORI NAKAZIMA and HIROSHI TAKAGI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kinki University

HISAO TAKAHASHI, NORIO OCHI and AKIO ICHINOSAWA

Department of Internal Medicine, Habikino Hospital

TAKEHIRO TSUZIMOTO and KENICHI SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Kohseinenkin Hospital

RINZO SOEJIMA, YOSHIHIRO FUTAGI and MASAYASU KAWANISHI

Department of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

MICHIO YAMAKIDO

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

OSAMU KURIMURA

The Second Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

EIRO TSUBURA, YOSHIHIRO TAKISHITA and TOSHIHIRO GOTO

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University School of Medicine

TSUNEO ISHIBASHI and MASAHIRO TAKAMOTO

Department of Internal Medicine, Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University

MINORU YOSHIDA, FUMIHIKO MAEDA and HIROSHI KUTSUKAKE

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

MASATAKA OYAMADA

Department of Internal Medicine, National Minami Fukuoka Hospital

HARUHIKO TOKUOMI, MASAYUKI ANDOU, YASUTSUGU FUKUDA and KATSUMASA TOKUNAGA

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

YASUMASA HIRO, HIROAKI NAOE and TAKENORI HIRAOKA

Department of Internal Medicine, National Kumamoto Minami Hospital

KOUHEI HARA, MASAO NAKATOMI, KEIZOU YAMAGUCHI and YOSHITERU SHIGENO

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

TSUNEO TSUTSUMI and TAKESHI ISHIZAKI

Department of Internal Medicine, Sasebo City Hospital

TSUYOSHI NAGATAKE and TOMOYUKI HARADA

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

Efficacy and safety of cefmenoxime(CMX, SCE-1365) and cefotiam(CTM) were compared by a randomized, double blind method. CMX as well as CTM were administered daily 2 gms, i. e. 2 times of 1 gm intravenous drip infusion, for consecutive 7 to 14 days. In total 162 cases, which consist of each 81 CMX and CTM allocated cases, were subjected to the analysis, and the following results were obtained.

1) In the distribution of patient-characteristics(background factor)between CMX and CTM allocated group,the statistical analysis showed there was no bias, which will virtually influence on the results.

2) Overall clinical efficacy rates of CMX and CTM were 77.0% and 60.3% respectively. CMX showed significantly higher clinical efficacy rate than CMX. ($P<0.05$).

3) As for the clinical efficacy rate by standard criteria, proposed by the representative investigators committee of this study, clinical efficacy rate of CMX and CTM were 71.6% and 58.8% respectively, and the higher clinical efficacy rate of CMX than CTM was shown.

4) Assessment of clinical usefulness judged by the physicians in charge revealed the higher clinical usefulness of CMX than CTM.

5) Regarding the bacteriological effect, CMX showed the higher elimination rate of *H. influenzae* than CTM. ($P<0.1$).

6) Improvement of the purulency of sputum and rale were significantly faster in CMX than CTM. ($P<0.05$).

In the stratified group, consisting of the cases whose prior chemotherapies were ineffective, CMX showed significantly higher clinical efficacy rate than CTM.

7) The incidence of side effects and the abnormal change of laboratory findings were significantly less in CMX than CTM, and there was no severe adverse reaction in either medication.

From the results of clinical response and side effects, it is considered that CMX clearly has a greater clinical usefulness than CTM in the treatment of chronic respiratory tract infections.