

慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究

松 本 慶 蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所第一内科

長 浜 文 雄

国立札幌病院内科

今 野 淳・本 宮 雅 吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

滝 沢 敬 夫

東京女子医科大学第一内科

西 本 幸 男・山 木 戸 道 郎

広島大学医学部第二内科

長 野 準

国立療養所南福岡病院内科

楠 正・木 船 義 久

武田薬品工業株式会社開発部試験解析室

(昭和 57 年 7 月 15 日受付)

慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のプロトコールにおける 2 つの主要な問題：(1) 対象の選択と疾患分類，(2) 化学療法効果の評価基準，について述べる。本研究はすでに報告した Cefmenoxime と Cefotiam の比較試験データを用いて行なった。

まず集積した 162 例のうち，胸部 X 線所見の検討と内外諸家の診断基準を参照して慢性気管支炎，肺気腫，びまん性汎細気管支炎，気管支拡張症，陳旧性肺結核に合併した慢性呼吸器感染症などの 142 症例を分析対象として選んだ。

これら疾患分類について，化学療法開始時の諸症候，14 日間の化学療法の間にもみられた改善率と消失率とを比較したが，明確な差は認められなかった。142 例で諸症候間の相関係数を算出してみると，症候相互間に相関がみられた。主因子分析とバリマックス回転を行なうと，諸症候は第 I 群 (全身の炎症反応)，第 II 群 (気道炎症症候)，および第 III 群 (心肺機能の異常) の 3 群に分類可能であった。

以上のような諸症候の分析結果，主治医が判定した総合臨床効果と諸症候推移との相関などを参考にして，化学療法評価基準の試案の検討を行なった。発熱，喀痰 (量と性状)，CRP 高値，起炎菌を標的症候とする基準を仮に設定すると，主治医が判定した総合臨床効果とのスピアマンの順位相関係数は 0.713，一致率は 55% であった。

化学療法剤の薬効評価は，各領域で二重盲検比較試験によって広く行なわれている。内科領域では細菌性肺炎を主とする呼吸器感染症においてかなりの経験が蓄積され，治療効果の評価基準を中心に試験計画，プロトコールが標準的なものとして確立されつつある。慢性呼吸器

感染症については，CMZ と CEZ との比較¹⁾，CMD と CEZ との比較²⁾，CPZ と CEZ との比較³⁾などの例をあげることができる。しかしその対象とする感染症の診断基準やその疾患分類は一定でなく，標準的な治療効果評価基準については，慢性気管支炎および気管支拡張症で

Table 1 Diagnostic criteria of chronic respiratory tract infections by other investigators

Criteria	Author
Chronic bronchitis	ACCP-ATS ^{a)} , Fujita ^{b)} , Crofton and Douglas ^{f)} , Hodgkin ^{g)}
Pulmonary emphysema	Nakamura ^{c)} , Crofton and Douglas ^{f)} , Hodgkin ^{g)}
Diffuse panbronchiolitis	Homma ^{d)} , Hodgkin ^{g)}
Bronchiectasis	Hinshaw and Murray ^{e)} , Crofton and Douglas ^{f)} , Hodgkin ^{g)}

a) ACCP-ATS: Chest, 67: 583~593, 1975

b) Fujita, S.: Kokyu to Junkan, 13: 434~435, 1965

c) Nakamura, T.: Kokyu to Junkan, 18: 562~565, 1970

d) Homma, H.: J. Jap. Soc. Intern. Med., 65: 645~659, 1976

e) Hinshaw, H. C. and J. F. Murray: Diseases of the Chest, 4th Ed., W.B. Saunders, 1980

f) Crofton, J. and A. Douglas: Respiratory Diseases, 3rd Ed., Blackwell Scientific, 1981

g) Hodgkin, J.E. (Ed.): Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

American College of Chest Physicians, 1979

原^{a)}が初めて検討したにとどまっている。

主治医判定が薬効評価に重要なことは多言を要しない。しかし一定の基準に則って判定することは、再現性を高め、研究に客観性をもたせるという点で意義があり、また同じ領域での多くの研究成績を相互に比較する上にも有用と考えられる。同様の意味で対象疾患の診断基準を標準化することも重要であろう。

最近、われわれは慢性呼吸器感染症を対象として、Cefmenoxime (CMX) と Cefotiam (CTM) の二重盲検比較試験⁵⁾を実施する機会があり、上記の問題について検討したので報告する。

I. 診断・分類基準について

試験計画では、慢性呼吸器感染症のうち、“慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症などで感染症状の明らかなもの”を対象にすることにし、昭和55年11月から56年3月の間に先報⁵⁾記載の41施設で合計162例を集積した。著者らを委員とする小委員会において、胸部X線所見を参照しつつ症例検討を重ね、Table 1の疾患分類と診断基準を参考にして142例を今回の分析対象として選択した。

症例検討中に、Table 1の基準に含まれないものとして、広範な陳旧性肺結核に合併した慢性感染が17例にみられた。これを独立した分類として扱うことにし、全体142例を次の5分類に区分した。

CB: 慢性気管支炎・肺気腫

chronic bronchitis, pulmonary emphysema

DPB: びまん性汎細気管支炎

diffuse panbronchiolitis (chronic bronchiolitis)

BE: 気管支拡張症

bronchiectasis

TB: 陳旧性肺結核に合併した慢性感染症

cRTI in old pulmonary tuberculosis

MS: その他(間質性肺炎、塵肺など)

miscellaneous

これら症例の胸部X線所見のうち、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、陳旧性肺結核に合併した慢性感染症の代表例を1枚ずつ選び、Fig. 1に示した。

なお、急性肺炎(4例)、急性気管支炎(1例)、マイコプラズマ肺炎(2例)など急性疾患は当然除外したが、肺癌に2次感染をみた症例(6例)では、上記疾患と感染の病態が著しく異なること、および薬効評価が困難であることから、これも除外することとした。また併用薬使用など比較試験実施の問題で、これら以外にも7例を除外した。

II. 評価項目

用いた13症候の記載方法は下記のとおりで、観察時期は治療試験開始時(以下開始時と略、0日後)、3, 7, 14日後である。

発熱: 39°C以上(卅), 38°C台(卅), 37°C台(+), 37°C未満(-)

喀痰量: 51 ml/日以上(卅), 21~50 ml/日(卅), 5~20 ml/日(+), 5 ml/日未満(-)

喀痰性状: 膿性・膿血性・血性(卅), 粘膿性(+), 粘・漿液性(-)

白血球増多: 12,000/mm³以上(卅), 8,500/mm³を超

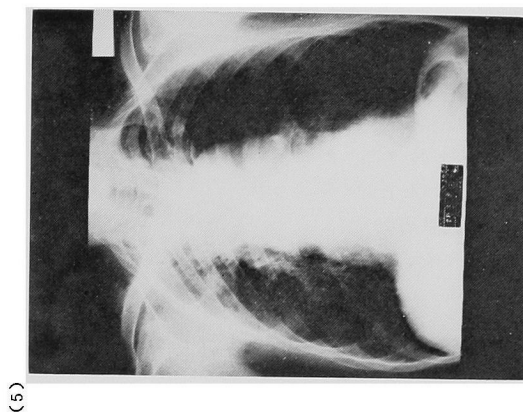
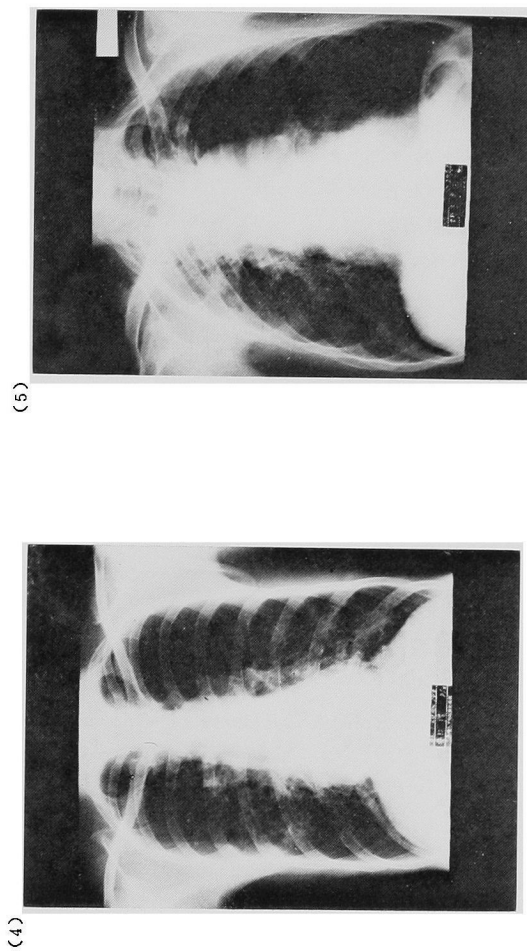
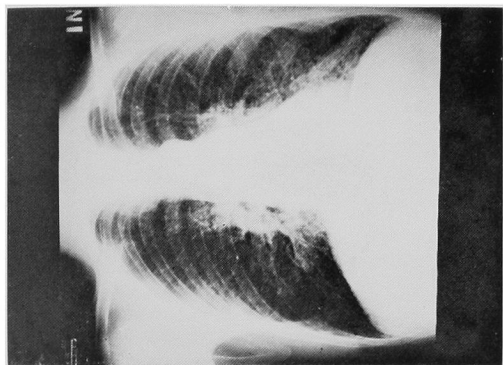


Fig. 1 Chest X-ray films of chronic respiratory tract infections (cRTI)

- (1) Chronic bronchitis, H. O. female 64 y. o.
- (2) Chronic pulmonary, T. S. female 73 y. o.
- (3) Diffuse panbronchiolitis, Y. K. male 33 y. o.
- (4) Bronchiectasis, T. I. male 31 y. o.
- (5) RTI in old pulmonary tuberculosis, C. N. male 65 y. o.

える(+), 正常値(-)

好中球増多: 80% 以上(+), 60% 以上(+), 正常値(-)

赤沈亢進(1時間値): 50 mm 以上(+), 50 mm 未満で正常値を超える(+), 正常値(-)

CRP 高値: 7+, 6+, ..., 1+, ±, -

咳嗽, 呼吸困難, 胸痛, ラ音, 心不全, チアノーゼ: 著明(+), 軽度(+), なし(-)

これらの14日間の推移と試験前後の胸部X線所見および起炎菌の消失・存続を主治医が総合評価し, 「総合臨床効果」を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。

III. 対象の背景・開始時の症候

検討対象142例の背景をTable 2に示す。男が女の約2倍, 年齢は50歳以上が84%, 起炎菌は *H. influenzae*, *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp. の順で3菌の分離頻度は検出菌の80%に達する。

諸症候の開始時発症率はTable 3のとおりである。全例でみると咳嗽, 喀痰が90%以上で最も高く, ラ音が88%でこれに次ぎ, 呼吸困難は70%である。検査所見であるCRP高値, 赤沈亢進, 好中球増多, 白血球増多も70%以上にみられるが, 発熱は59%でやや低く, 慢性感染症としての特徴が認められる。胸痛, 心不全,

Table 2 Classification of patients

Sex	Male	94cases 48
	Female	
Age	20-29	5
	30-39	2
	40-49	16
	50-59	31
	60-69	39
	70-79	41
	80-89	8
Severity before treatment	Moderate	106
	Severe	33
	Very severe	3
Diagnosis	Chronic bronchitis and pulmonary emphysema	64
	Diffuse panbronchiolitis	13
	Bronchiectasis	36
	RTI in pulmonary tuberculosis	17
	Miscellaneous	12
Causative organisms	<i>H. influenzae</i>	55strains
	<i>Klebsiella</i> sp.	11
	<i>Pseudomonas</i> sp.	14
	Others	16
	Unidentified	46cases

Table 3 Incidence of abnormal signs and symptoms, and laboratory findings

CB: chronic bronchitis and chronic pulmonary emphysema
 DPB: diffuse panbronchiolitis
 BE: bronchiectasis
 TB: respiratory tract infection in old pulmonary tuberculosis
 MS: miscellaneous old pulmonary tuberculosis

	CB (64) ^a	DPB (13) ^a	BE (36) ^a	TB (17) ^a	MS (12) ^a	Total (142) ^a
Fever $\geq 37^{\circ}\text{C}$	59%	46%	58%	65%	67%	59%
Cough	89	100	92	94	100	92
Quantity of sputum $\geq 5\text{ml}$	97	100	92	88	92	94
Quality of sputum (a) mucopurulent, (b) purulent (c) bloody, and (d): (b)+(c)	95	100	97	82	83	94
Dyspnea	66	92	61	82	75	70
Chest pain	21	0	28	18	25	21
Rale	83	100	100	88	67	88
Cardiomegaly	13	0	19	18	17	14
Cyanosis	25	31	31	29	33	28
WBC $\geq 8500/\text{mm}^3$	76	62	67	76	58	71
Percent of neutrophile $\geq 60\%$	89	100	78	94	75	86
ESR (male: $>10\text{mm/hr}$) (female: $>15\text{mm/hr}$)	87	92	71	65	100	82
CRP \geq one plus (+)	87	85	94	65	100	87
Causative organisms found	67	69	78	53	58	68

a) Figures in parentheses: number of cases

Table 4 Correlation coefficients among 13 items of signs and symptoms plus laboratory findings and overall assessments

- ① Body temperature ② Cough ③ Chest pain ④ Quantity of sputum
- ⑤ Quality of sputum ⑥ Rale ⑦ Dyspnea ⑧ Cardiomegaly ⑨ Cyanosis
- ⑩ WBC ⑪ Neutrophile count ⑫ ESR ⑬ CRP
- ⑭-⑰ Overall assessments; ⑭ by a physician in charge, ⑮ by criterion A^a, ⑯ by criterion B^b, ⑰ by criterion C^c

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬
①		.273	.256	-.048	.114	.101	.191	-.030	.035	.356	.238	.177	.411
②	.480		.130	.328	.193	.316	.305	-.035	.175	.030	.001	-.017	.015
③	.287	.336		.088	.183	.173	.216	-.025	.153	.217	.025	.041	.145
④	.269	.512	.276		.376	.380	.293	-.002	.008	-.050	-.027	-.011	-.172
⑤	.404	.506	.300	.467		.377	.041	.004	-.019	-.013	.169	.036	.089
⑥	.318	.472	.294	.326	.383		.346	.138	.100	.009	.111	-.074	-.049
⑦	.339	.349	.173	.242	.173	.398		.290	.449	.170	.188	-.106	.191
⑧	.013	-.109	.001	-.004	.025	.164	.230		.380	.073	.075	-.166	.033
⑨	.091	.142	.187	.107	.001	.019	.426	.444		.112	.126	-.063	.242
⑩	.361	.277	.270	.201	.293	.217	.263	.075	.175		.402	.231	.575
⑪	.251	.249	.089	.269	.327	.086	.075	-.014	-.019	.358		.231	.399
⑫	.271	.224	.195	.184	.215	.146	.030	-.078	.043	.194	.408		.335
⑬	.490	.399	.298	.415	.503	.305	.342	.069	.165	.504	.454	.393	
⑭	.471	.432	.402	.455	.554	.323	.385	.444	.206	.184	.308	.258	.381
⑮	.633	.659	.568	.715	.584	.690	.611	.444	.276	.456	.518	.433	.596
⑯	.655	.691	.598	.709	.641	.718	.569	.494	.326	.312	.329	.281	.542
⑰	.623	.631	.722	.682	.696	.700	.495	.321	.138	.330	.355	.343	.595
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬

Above diagonal: Correlation coefficients among items of ①-⑬ based on the data before treatment.

Severity grade-is represented by 0, + by 1 and + by 2 etc.

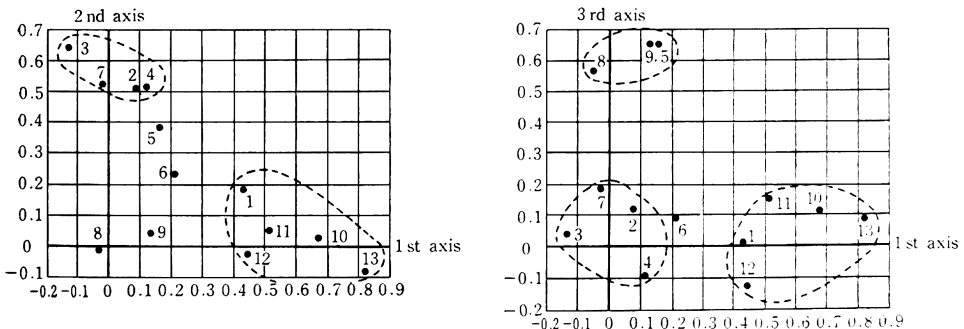
Below diagonal: Correlation coefficients among items of ①-⑰, and those between ①-⑬ and ⑭-⑰.

For the evaluation of the grade of improvement in items ①-⑰, a difference between data before and those after treatment was used.

- a) composed of all of the 13 items and causative organisms, see text.
- b) composed of items ①, ②, ③, ④, ⑤, ⑦, ⑧, ⑩ and causative organisms, see text.
- c) see Table 5.

Fig. 2 Result of factor analysis. Plot for 13 items on three varimaxrotated factor axes

- 1. Body temperature 2. Cough 3. Quantity of sputum 4. Quality of sputum
- 5. Dyspnea 6. Chest pain 7. Rale 8. Cardiomegaly 9. Cyanosis 10. WBC
- 11. Neutrophile count 12. ESR 13. CRP



Principal factor analysis was performed on correlation coefficients above the diagonal of Table 4. Three orthogonal axes are taken to represent three factors obtained. One point represents one item. Coordinates of each point are factor loadings after varimax rotation. The results can be interpreted in terms of three orthogonal factors: the first factor is "systemic inflammatory reactions", the second is "signs and symptoms of respiratory tract infection" and the third is "impaired cardiopulmonary function".

チアノーゼは 15~30% であった。また起炎菌の検出率は 68% (142 例中 96 例) の高値を示している。

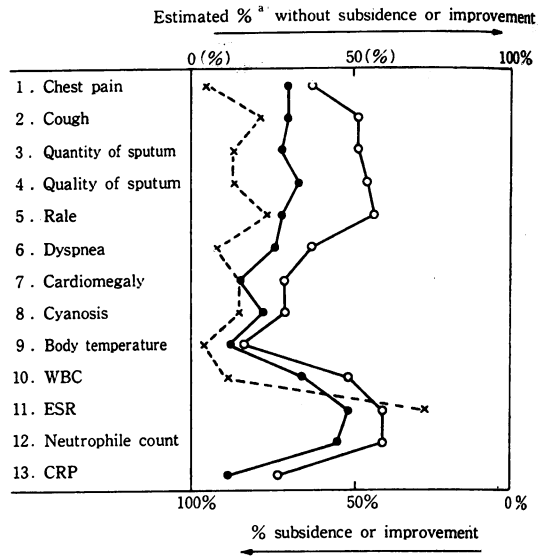
次に、対象を疾患分類に分けてみたが、分類間に明らかな差を検出できなかった。しかし細かい点について差異をあげれば、DPB では発熱が低率であるが、呼吸困難、ラ音、好中球増多、赤沈亢進が高率にみられた。また BE では呼吸困難、赤沈亢進が低率、ラ音が高率、TB では喀痰、赤沈亢進、CRP 高値が低率、などの傾向を示していた。

IV. 症候間の相関・主治医判定との相関

相関係数を求めるにあたってのデータの取り扱いとしては、各症候の重症度卅、廿、十、-を 3, 2, 1, 0 におきかえ、CRP 高値については 7+ を 7, ... 1+ を 1, ± と - を 0 におきかえた。Table 4 の右上部に各症候の開始時重症度の相関係数を、左下部には改善度すなわち開始時と試験終了時 (以下終了時と略) の重症度落差の相関係数を示した。これら相関係数に 0.6 以上の高い値はみられないが、白血球増多、好中球増多、赤沈亢進、CRP 高値の相互間、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、ラ音の相互間では 0.3~0.5 程度の値を示している。この結果から 13 症候は 3~4 群にまとめうると考えられた。

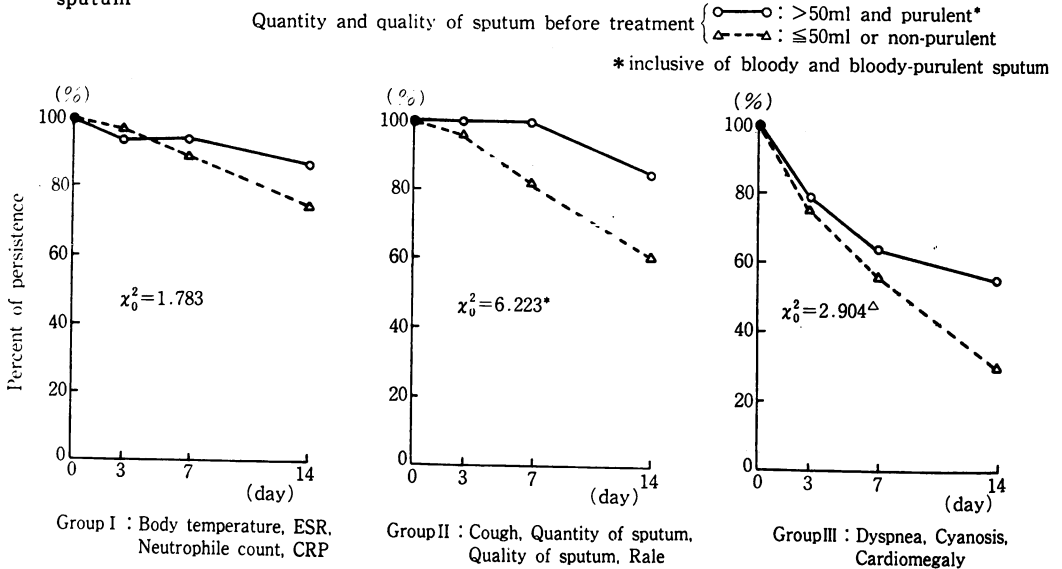
そこで開始時の相関行列を用いて主因子分析を行なった。3 因子モデルによる結果についてパリアックス回転を行ない、第 1, 第 2, 第 3 因子に対する各症候の因子負荷量を図示すると Fig. 2 となる。図から 13 症候を 3 群に分類すると第 I 群 (発熱, 白血球増多, 好中球増

Fig. 3 Results of evaluation of 13 items at 14 days of treatment



○ (cRTI, and x---x (pneumonia^b) show the percentage of cases in which SSL* persisted (cases in which SSL* have remained unchanged are also included).
 ● (cRTI) shows the percentage of cases in which SSL* have remained unchanged.
 * signs and symptoms, and positive laboratory findings.
 a) Kaplan-Meier estimates; Kaplan, E. L. and Meier, P. : J. Amer. Statist. Assoc., 53: 457~481, 1958
 b) Matsumoto, K. et al: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 11: 37~47, 1980

Fig. 4 Change in items of three group (I, II and III) with reference to the quantity and quality of sputum



Ordinate: estimated rate(%) of persistence (according to Kaplan-Meier method)
 Abscissa: days of treatment

χ_0^2 : test statistics of logrank test; Peto, R. and Pike, M. C. : Biometrics, 29: 579~583, 1973

多, 赤沈亢進, CRP 高値), 第Ⅱ群(咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, ラ音), 第Ⅲ群(呼吸困難, 心不全, チアノーゼ)となる。すなわち第Ⅰ群は細菌感染に伴う全身的炎症反応, 第Ⅱ群は気道炎症症候, 第Ⅲ群は心肺機能の異常と考えられ, 臨床上の事実ともよく一致している。

同様の解析を改善度についても行なったが, 開始時の結果とほぼ同じであった。また主治医判定と各症候の改善度との相関係数は, Table 4 下段④に示すとおりで, 特に高い相関はみられないが, 0.184~0.554 の範囲ですべて正の相関であった。

上記症候群別にみると, 主治医判定と 0.4 程度以上の相関を示す症候は, 第Ⅰ群では発熱, CRP 高値, 第Ⅱ群では咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 第Ⅲ群では呼吸困難, 心不全である。ラ音, チアノーゼ, 白血球増多, 好中球増多, 赤沈亢進と主治医判定との相関係数は, ほぼ 0.3 以下の低値を示している。

V. 症候群消失率・改善率の推移

14 日後の各症候の残存率を算出し, 著者ら⁶⁾がすでに報告した細菌性肺炎における結果と対比して Fig. 3 に示した。赤沈亢進を除くすべての症候で, 慢性呼吸器感染症は肺炎に比べて残存率が高く消失の遅れることがわかる。これを見方をかえて, 症候の非改善すなわち開始時から全く改善がみられない症例の割合を求めて, Fig. 3

の中段に。——。で示した。このようにしても, なお肺炎の残存率よりはやや高い値を各症候とも示す。また残存率と非改善率との差が最も開くのは, 第Ⅱ群に属する症候である。慢性呼吸器感染症の場合には, 改善をみても消失が遅れる症候は喀痰などの気道炎症症候であり, CRP 高値などの検査値異常にも若干同様の傾向がみられた。さらに喀痰の多少別に 3 症候群の残存率推移を調べると, Fig. 4 のとおりである。図にみられるとおり, 気道炎症症候(第Ⅱ群)では, 喀痰量の少ない症例は多い症例に比べて消失が有意に速かった。しかし他の症候群では, その差は明確でなかった。

同様の検討を 5 つの対象疾患についても行なったが, 症例数の少ない分類もありそれぞれの差を検出できなかった。

VI. 臨床効果判定基準

5 つの対象疾患について, 開始時の症候の様相および諸症候の消失ないし改善の推移について検討したが, 前述のようにそれぞれの間に大きな差異がなかったことがわかった。よってこれら分類に共通の効果判定基準をあてはめて検討する。すなわち諸症候に関する解析結果を考慮して判定基準の試案を作り, それによる判定結果を主治医判定と対比して検討した。それらのうち代表的なものを以下に示す。今回のデータでは起炎菌の検出率が

Table 5 Evaluation of the efficacy of chemotherapy by criterion "C" based on four target items (Causative organisms, fever, sputum and CRP)

(1)Definition of "excellent", "good", "fair" and "poor". Evaluation depends on the number of target items observed, and on the number of target items normalized or improved after treatment.	
Excellent	Normalization in all of the 3 or 4 target items.
Good	Normalization or improvement in 3 or 4 of 4, 2 or 3 of 3, 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"

(2)Definition of "normalization" and "improvement"		
Target items	"Normalization"	"Improvement"
Causative organisms	Disappearance of causative organisms. Absence of organisms other than the above.	
Body temperature	Down to < 37.0°C	
Sputum largest quantity is represented as ## : > 50ml/day	1)Quantity down to < 5ml/day 2)Marked decrease in quantity from ## to + and in association with the absence of "purulent" or "mucous" sputum	(1)Change in quality from "purulent" or "mucous" to "serous" (2)Decrease in quantity by at least one plus (+) in association with the absence of "purulent" and/or "bloody" sputum
CRP (highest titer is defined as 7 +)	1)Marked reduction down to the titer of ± or - 2)Marked reduction of ## and more	(1)Reduction down to one plus (+) (2)Reduction of + or ## plus down to the titer of #

68% であり、いずれの基準においても起炎菌の消長を判定の指標に含めている。

基準 A : 全 14 項目 (Table 3 の 13 症候と起炎菌) を指標とし、開始時に認めた症候のうち 9/10 以上の改善を著効、2/3 以上の改善を有効、1/3 以上の改善をやや有効、それ以外を無効とする。

基準 B : 主治医判定との相関が低いラ音、チアノーゼ、白血球増多、好中球増多、赤沈亢進を除いた 9 項目を指標とし、開始時に認めた症候のうち 5/6 以上の消失を著効、2/3 以上の改善を有効、1/3 以上の改善をやや有効、それ以外を無効とする。

基準 C : 3 症候群のうち有症者率の高い第 I 群と第 II 群から喀痰 (量および性状)、CRP 高値、発熱をとりこれに起炎菌を加えて 4 指標とし、慢性呼吸器感染症の特性を考慮した下記の基準または Table 5 の基準で著効、有効、やや有効、無効を判定する。

[判定基準 C]

著効 : 開始時に上記 4 指標のうち 3 ~ 4 項目に異常を認め、そのすべてが正常化 (消失) したものと

有効 : 開始時異常所見 4 項目中の 3 ~ 4 項目、3 項目中の 2 項目、または 2 項目中の 2 項目が正常化 (消失) または改善したものと

やや有効 : 開始時異常所見 4 項目中の 1 ~ 2 項目、3 項目中の 1 項目、2 項目中の 1 項目、または 1 項目中の 1 項目が正常化 (消失) または改善したものと

無効 : 上記にあてはまらないもの

なお、正常化 (消失) と改善との定義は次のとおりである。

起炎菌の消失 : すべての起炎菌が消失し、菌交代がみられない

発熱の平熱化 (正常化) : 36.9°C 以下となる

喀痰の正常化 : ①量が - (5 ml/日未満) になるか、

②量が 卍 (51 ml/日以上) から + (5 ~ 20 ml/日)

に減少し、かつ性状が - (粘・漿液性)

喀痰の改善 : ①性状が - になるか、②量が少なくとも 1 段階改善し、かつ膿性、血性の所見なし。

CRP 高値の正常化 : ① - あるいは ± になるか、② 4 段階以上の改善を示す。

CRP 高値の改善 : ① 1+ となるか、② 2 ~ 3 段階改善して 2+ となる。

以上の基準による判定と主治医判定とのクロス集計を行ない、両判定の一致率および順位相関係数 (r_s) を算出したものが Table 6 である。基準 C の場合は、順位相関係数 0.713、一致率 0.549 で基準 A、B に比べて最も高く、2 段階の判定のずれはわずか 1 例であった。またこれら基準による判定と諸症候の改善度との相関は、

Table 6 Relationship between overall judgement and assessment by criteria A, B and C

		Overall judgement by a physician in charge					Total	Rate of agreement=0.437 Rs=0.524
		#	+	±	-			
Assessment by criterion A	#	9	26	4		39		
	+	10	32	6	1	49		
	±	2	15	11	3	31		
	-		4	9	10	23		
	Total	21	77	30	14	142		

: Excellent
+ : Good
± : Fair
- : Poor

		Overall judgement by a physician in charge					Total	Rate of agreement=0.472 Rs=0.617
		#	+	±	-			
Assessment by criterion B	#	15	28	1		44		
	+	4	35	10	2	51		
	±	2	11	8	3	24		
	-		3	11	9	23		
	Total	21	77	30	14	142		

		Overall judgement by a physician in charge					Total	Rate of agreement=0.549 Rs=0.713
		#	+	±	-			
Assessment by criterion C	#	14	23	1		38		
	+	7	40	8		55		
	±		14	10	4	28		
	-			11	10	21		
	Total	21	77	30	14	142		

Table 4 にみるように、いずれの症候でも主治医判定との相関より高くなっている。これらの相関を A、B、C で比較するとやや C が低く A および B が高くなっている。

基準 C の判定指標は、4 項目に絞られているが、開始時異常を認めた項目数の分布は、4 項目 53 例、3 項目 54 例、2 項目 28 例、1 項目 7 例となっている。この 7 例は基準をあてはめにくい症例であるが、そのうち 6 例は喀痰のみ、1 例は CRP 高値のみで、発熱のみ、起炎菌のみという症例はなかった。基準 A、B ではこの問題は少ない。基準 B で開始時 2 項目のみに異常を認めた症例が 3 例あったが、このうち 2 例は基準 C で判定指標が 1 項目のみの 7 例に含まれていた。なお、喀痰の量および性状のいずれにも異常を認めなかった症例は全体で 3 例であった。

VII. 考 察

慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎は、感染を離れて、肺の呼吸生理学の進歩によって COPD (慢性閉塞性肺疾患) として包括される⁷⁾ 傾向がある。しかし呼吸器感染症の立場からみた場合には、overlap する面はあっても上記の疾患分類には、起炎菌の種類⁹⁾、炎症細胞診特性⁹⁾、SigA、lysozyme 分泌¹⁰⁾ など生物学的側面からも充分その各々の特異性を知ることができる。また従来慢性気管支炎や肺気腫では、特に感染の存在を必須要件とはしていないが、化学療法の対象となる以上

細菌感染が推定されるものに限られることは当然である。さらに、CMX と CTM の二重盲検比較試験⁵⁾の委員会における胸部X線所見討議中に、数多く広汎な陳旧性肺結核に合併した慢性感染症の特異性が指摘され、上記疾患とは別に独立して扱うこととした。また肺癌に合併した慢性経過をとる感染症については、上記疾患と疾患背景が著しく異なることからこれを除外することにした。

また慢性呼吸器感染症¹¹⁾には、感染症学的に二面性がある。すなわち感染が気道に比較的に限局しながら気道症状を中心に経過する慢性持続感染期と、これに加うるにウイルス感染などの要因によって発熱など全身炎症反応を伴ってくるいわゆる急性増悪期とがある。これらが混在して繰り返す、疾患の病態が次第に悪化する。このうち急性増悪期では、慢性炎症部位を基盤に軽度の肺炎像を呈したものが少数例認められた。他の肺炎を伴わない急性増悪例と本質的に異ならないとの立場から、今回の検索ではこれらを既存疾患に包含して検討に含めた。

また慢性呼吸器感染症¹²⁾を病理学的観点からみると、すでに気管支あるいは細気管支領域に器質的な病理学的変化がある。気管支分泌腺の増生、それに伴う過分泌、気道の狭窄や拡張などがあり、分泌物や異物の ciliary-escalation の障害の認められることが少なくない。DPB では、喀痰細胞診学的にマクロファージの著明な減少がみられる⁹⁾ほか、気管支拡張症とともに慢性副鼻腔炎の共存例も多い。

一方細菌性肺炎にあっては、今日の老人性肺炎の増加からみて、断言しえないが、その病像は急性で肺胞中心の急性炎症巣が中心であり、上記の慢性呼吸器感染症とは本質的な差異がある。化学療法のうえから両者の差異をみると、 β -lactam 剤の血中よりの病巣移行率は肺炎にて高率であるのに比べて慢性呼吸器感染症において低率¹³⁾であり、そのゆえに肺炎における CMX と CTM にて臨床効果に有意差なく¹⁴⁾、慢性呼吸器感染症にて有意差が得られた⁵⁾ものと解されることはすでに報告した。

以上の背景を十分に踏まえたうえで慢性呼吸器感染症の薬効評価を行なう場合には、その普遍性を求めるうえから、多少混乱しがちな各疾患についてその診断基準を明示し、かつ対象疾患を感染症学的および病態生理学的に等質と思われる疾患 (CB, DPB, BE, TB, MS) に限定して検討した点に本論文の特色があるといえよう。

以上のようなことから、著者の一人松本ら^{6,15,16)}は、肺炎における薬効評価法について検討し、幾度か報告してきたが、慢性呼吸器感染症においてはそれらと異なる薬効評価法を設定する必要性が痛感される。

かかる立場から今回の成績を吟味し、主治医の評価を

尊重することを基本方針として、薬効評価法の標準化を試みることにした。化学療法の最大の眼目は起炎菌の eradication にあるが、慢性呼吸器感染症においては喀痰の採取が容易なため、肺炎に比べて起炎菌を決定しやすい利点がある (今回 68%)。そこで、細菌学的効果と症候の推移とを総合した評価法とすることを第2の基本方針とした。

検討した慢性呼吸器感染症の主要 13 症候は、解析により全身的炎症反応 (第 I 群)、気道炎症症候 (第 II 群)、心肺機能の異常 (第 III 群) に大別されており、また症候残存が肺炎と異なり高率であることなど、慢性呼吸器感染症の特徴として臨床上当然予想される結果が得られている。評価法としてどの症候に着目すべきかについて最も重要なことは、諸症候推移と主治医が判定した総合臨床効果との相関である。また開始時有害症者率も大切である。

5 疾患群は、開始時有害症者率および症候推移において群間に顕著な差を認めなかったことから一括して扱い、全対象に共通の基準をあてはめることとした。

これら事項を考慮しつつ、いくつかの評価基準案を作って検討した結果は、すでに述べたとおりである。

基準 A は、諸症候について得られた情報をすべて利用しようという考えから、全症候の動きを指標として使うものである。これに対して Table 5 に示した基準 C は、解析結果にみられた慢性呼吸器感染症の特性を積極的に指標にとり入れようとした基準である。すなわち起炎菌、発熱、喀痰、CRP 高値の 4 項目に着目して判定する。喀痰は量と性状の両方を考慮するので、5 項目といってもよい。いずれも主治医判定との相関、有害症者率が高く、慢性呼吸器感染症をよく代表する項目であると同時に判定は容易、かつ客観的であるといえよう。基準 B は A, C の中間であり、主治医判定との相関が低い 5 症候を省いた 9 項目からなる。

三者を比較すると、主治医判定との一致性は C, B, A の順に高い。基準による判定と諸症候推移との相関は三者とも主治医判定より高く、三者間に大きい差はないが、A と B が C よりやや高い。C の場合、判定指標が 4 項目に絞られているが、判定指標以外の項目との相関においても主治医判定より高く、判定指標以外の項目を無視した形にはなっていない点が注目される。

基準 C の項目は原⁹⁾の試案の主要指標とも大部分一致し、主治医判定との一致性に重点をおく基本方針に立てばこの基準を三者の中で最も妥当なものとする事ができる。

基準 C がこのような性質をもつこと理由は、Table 5 に示したように、喀痰と CRP 高値について消失ない

し正常化と改善を区別した判定法をとったことにあり、これが慢性呼吸器感染症の特性によく合っている故と考えられる。このことは Fig. 3 で喀痰と CRP 高値について消失率と改善率の間に開きがみられ、改善はみられても消失が遅れ、症候が残りがちであった事実に対応する。

しかし基準 C では指標が 4 項目であるため、開始時にその 1 項目にしか異常を認めないような症例では判定が困難となる問題がある。この点今回の分析対象が CTM, CMX といった第 2, 第 3 世代セフェム系注射剤の比較試験のため中等症以上の症例が多かったことを考慮する必要がある。軽症例が加わる経口剤の場合にはこの点がより一層問題となろう。今回のような中等症以上を多く含む試験では、感染炎症が明確な対象を規定して基準 C を使うのがよいと思われるが、軽症例に標的をおいた計画では基準 A, B のような評価法を検討することも必要となろう。いずれの場合でも起炎菌の検出率を高める努力が望まれる。また、今回充分な検討に至らなかったが、宿主側の因子についての配慮も大切かと思われる。

今後ともこのような諸問題に留意しながら経験を積み重ね、それぞれの場面でより妥当な薬効評価の標準化をすすめたいと考えている。

文 献

- 1) 塩田憲三, 他 (38 施設及び関連施設): 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
- 2) 今野 淳, 他 (47 施設及び関連施設): 呼吸器感染症を対象とする Cefamandole の臨床効果——Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験——。Jap. J. Antibiotics 33: 375~409, 1980
- 3) 中川圭一, 他 (36 施設及び関連施設): 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
- 4) 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
- 5) 松本慶蔵, 他 (41 施設及び関連施設): 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——。Chemotherapy 30: 613~636, 1982

- 6) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 志摩 清, 楠 正, 小里芳顕: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究, 第 II 報。臨床薬理 11: 37~47, 1980
- 7) HODGKIN, J. E. (Ed.): Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American College of Chest Physicians, 1979
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法—— $\geq 10^7$ /ml の意義——。日本胸部疾患学会雑誌 16: 77~89, 1978
- 9) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的知見及び喀痰中抗生物質の動態新知見 (付気道感染図)。日本胸部臨床 30: 17~25, 1971
- 10) 鈴木 寛, 松本慶蔵, 土橋賢治, 宮崎昭行, 山本真志, 吉田俊昭: 気道感染防禦機構——喀痰からの情報——。日本胸部疾患学会雑誌 19: 951~955, 1981
- 11) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日本内科学会雑誌 70: 534~545, 1981
- 12) 村尾 誠編: 慢性閉塞性肺疾患のすべて, 構造と機能との相関 (滝沢敬夫, 金野公郎), 58 頁, 南江堂, 1980
- 13) 松本慶蔵: 臨床呼吸器病講座, 第 2 巻, 各論 I, 248 頁, 金原出版, 1978
- 14) 松本慶蔵, 他 (48 施設及び関連施設): 細菌性肺炎および肺化膿症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価——Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験——。Chemotherapy 30: 668~692, 1982
- 15) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 横山紘一, 楠 正, 小里芳顕: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究。臨床薬理 8: 155~168, 1977
- 16) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 武部和夫, 安藤正幸, 楠正, 木船義久, 森川敏彦: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究, 第 III 報。臨床薬理, 投稿中

A STUDY ON PROTOCOL FOR CONTROLLED CLINICAL TRIAL IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

KEIZO MATSUMOTO

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

NOBUO MAEKAWA

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

FUMIO NAGAHAMA

Department of Internal Medicine, National Sapporo Hospital

KIYOSHI KONNO and MASAKICHI MOTOMIYA

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

TAKAO TAKIZAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

YUKIO NISHIMOTO and MICHIO YAMAKIDO

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

HITOSHI NAGANO

Department of Internal Medicine, National Minami Fukuoka Hospital

TADASHI KUSUNOKI and YOSHIHISA KIFUNE

Statistical Research Section, Development Department, Takeda Chemical Industries Ltd.

This report deals with two important factors for the evaluation of the efficacy of chemotherapy in patients with chronic respiratory tract infection (cRTI), i. e. (1) selection and classification by diseases of the patients for evaluation and (2) the criteria with which the efficacy of the test drugs was determined. The methods of evaluation presented here are based on the results of a comparative study of cefmenoxime (CMX) and cefotiam (CTM), which has already been reported.

First, criteria for the diagnosis of chronic bronchitis, pulmonary emphysema, diffuse panbronchiolitis, bronchiectasis, RTI in old pulmonary tuberculosis and other diseases were set up with reference to chest X-ray findings and criteria used by other investigators. In the above comparative study, a total of 142 patients who were diagnosed as having one of the above diseases were selected, and 13 items of signs and symptoms and laboratory findings before, during and two weeks after chemotherapy were subjected to statistical evaluation.

There was no significant disease-to-disease difference either in the incidence of abnormal findings before treatment or in the rate of improvement and in that of disappearance of items after treatment.

Correlation coefficients among individual items were calculated in all patients and analysed by the method of factor analytical approach. As a result, correlation was found among 13 items which could be classified into three groups. Group I consisted of systemic inflammatory reactions such as fever, leucocytosis, neutrophilia, accelerated ESR and highly elevated titer of CRP. Group II consisted of the signs and symptoms of respiratory tract infection such as cough, sputum (quantity and quality of which were recorded) and rales, and group III impaired cardiopulmonary function such as dyspnea, cyanosis and cardiomegaly.

It was noted among three groups that the rate of *normalization of group II was much lower than that of *improvement. It is evident that, in case of cRTI, abnormal signs and symptoms and laboratory findings tended to remain as compared with those of pneumonia.

A criterion based on quantity and quality of sputum, fever, CRP, and causative organisms identified was set up for the evaluation of efficacy of chemotherapy with reference to the results of statistical analysis. The Spearman's rank correlation coefficient was 0.713 and the rate of agreement was 55% between the evaluation of physicians in charge and that based on the above criterion.

* cf. definition in text