

慢性気道感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)
と Amoxicillin の薬効比較試験成績

三木文雄*・高松健次**・河野雅和・別府敬三

大阪市立大学第一内科

(*: 現 多根病院内科, **: 現 和泉市立病院内科)

斎藤 玲・氏家 昭・矢島 戢・富沢磨須美・浅野彦彦

北海道大学第二内科および協力施設

長浜文雄・中林武仁・小六哲司・平賀洋明・菊地弘毅

荻 光春・今 寛・桐沢俊夫・渡辺信夫

国立札幌病院呼吸器科および協力施設

浅 川 三 男

札幌医科大学第三内科

武部 和夫・熊坂 義裕・中 畑 久・栗原愛一郎

遠藤 勝美・馬場 恒春・小森 哲夫・中 園 誠

貴田岡正史・藤 岡 譲・増田 光男・松橋 昭夫

成田 祥耕・今村 憲市・牧 野 勲・岡本 勝博

吉田秀一郎・川部 汎康・榎木 尚義・田村 豊一

弘前大学第三内科および協力施設

小西 一樹・佐藤 清紀・丹野 恭夫

坂本 正寛・樋渡奈々子・滝 島 任

東北大学第一内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

関 根 理・薄田 芳丸・青木 信樹

信楽園病院内科

金 沢 裕

豊栄病院内科

桑原 英真・稲沢 正士・笛木 隆三・小林 節雄

群馬大学第一内科および協力施設

勝 正 孝・中 野 昌 人

国立霞ヶ浦病院内科

島 田 馨・稲松 孝思・浦山 京子

都立養育院病院内科

可部順三郎・石橋 弘義・宮本 康文

国立病院医療センター呼吸器科

関田恒二郎・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

三 井 健 司

健康保険総合川崎中央病院内科

福島 孝吉・伊藤 章・小田切繁樹

栗原 牧夫・長谷川英之

横浜市立大学第一内科および協力施設

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森 雅久

柴 孝也・山路 武久・井原 祐宣

北條 敏夫・加地 正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

中 川 圭 一

東京共済病院内科

真下 啓明・山岡 澄夫

東京厚生年金病院内科

小林 宏行・高村 光子・川俣 倫子・河野 浩太

杏林大学第一内科

谷本 普一・中田紘一郎・立花 昭生

虎の門病院呼吸器科

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院感染科

下方 薫・森瀬 雅典・高納 修

吉井 才司・酒井 秀造・竹浦 茂樹

名古屋大学第一内科および協力施設

佐竹 辰夫・高木 健三・山川 育夫

名古屋大学第二内科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

前川 暢夫・中西 通泰・稲葉 宣雄

小田 芳郎・辻野 博之・池田 宣昭

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一および協力施設

大久保 滉・岡本 緩子・上田 良弘

前原 敬悟・間瀬 勘司・米津 精文

関西医科大学第一内科

三上 理一郎・澤 木 政 好

奈良県立医科大学第二内科

副島 林造・二木 芳人・川西 正泰

川崎医科大学呼吸器内科

西本 幸男・山木戸道郎・渡 辺 隆・築山 文昭

広島大学第二内科

栗 村 統・佐々木英夫・荒谷 義彦

国立呉病院内科

螺良 英郎・滝下 佳寛・後東 俊博・吉本さち子

徳島大学第三内科

沢 江 義 郎・岡 田 薫

九州大学第一内科

長 野 準・小 山 田 正 孝

国立療養所南福岡病院内科

原 耕 平・斎 藤 厚・中富 昌夫・堤 恒 雄

山口 恵三・重野 芳輝・藤田 紀代・田代 隆良

田 中 光・伊藤 直美・渡辺 講一

長崎大学第二内科

松本 慶蔵・宍戸 春美・高 橋 淳・篠 田 厚

石橋 凡雄・江頭 洋祐・志 摩 清・外村 洋一

弘 雍 正・直江 弘昭・安武 敏明・甲斐 隆義

緒 方 隆・永尾 玲子・望月 孝二

長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

荒木 淑郎・安藤 正幸・福田 安嗣・杉本 峯晴

熊本大学第一内科

BRL25000（以下 BRL と略す）の慢性気道感染症とその急性増悪に対する有効性と安全性を、Amoxicillin（以下 AMPC と略す）を対照薬剤とし、二重盲検法により比較検討した。

感染症状明確な 16 歳以上の患者を対象とし、BRL〔1 錠中 AMPC 250 mg＋クラブラン酸（以下 CVA と略す）125 mg〕または AMPC（1 錠中 250 mg）を 1 回 1 錠宛、1 日 4 回、原則として 14 日間経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、症状改善度、副作用・検査値異常出現の有無、有用性を判定し、以下の成績を得た。

1. 薬剤投与 333 例（BRL 171 例、AMPC 162 例）中、58 例を除外した 275 例（BRL 148 例、AMPC 127 例）について臨床効果の解析を行ない、副作用は 324 例（BRL 167 例、AMPC 157 例）について解析を実施した。

2. 小委員会判定による臨床効果は、全症例では BRL 群（148 例）83.1%、AMPC 群（127 例）71.7% の有効率を示し、プロトコールに忠実に該当した 255 例でも BRL 群（143 例）82.5%、AMPC 群（112 例）69.6% の有効率で、いずれも両薬剤群間に有意差（ $P < 0.05$ ）が認められた。重症度で層別すると、中等症において BRL の効果が有意に優れていた。

3. 細菌学的効果は BRL 群 86 例、AMPC 群 76 例について判定したが、除菌率は BRL 群 67.4%、AMPC 群 57.9% で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 症状改善度では、喀痰性状と呼吸困難の 7 日後の改善率が、BRL 群で有意に優れた成績が得られた（ $P < 0.05$ ）。

5. 副作用解析対象 324 例中、何らかの副作用、検査値異常の出現例は BRL 群 167 例中 37 例、AMPC 群 157 例中 38 例で、両薬剤群間に有意差はなく、副作用・検査値異常の程度はいずれも軽度であった。

6. 臨床効果と副作用を勘案して主治医の判定した有用性は、BRL 群 75.5%, AMPC 群 61.6% と BRL 群に有用性ありと判定された例が有意に多数を占めた ($P < 0.05$)。

以上の成績より、BRL は慢性気道感染症の治療において、AMPC より有意に優れた臨床的有用性をもつ薬剤と考えられ、AMPC に β -lactamase 阻害剤である CVA を併用する意義が臨床的に確認された。

BRL25000 (以下 BRL と略す) は、英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (以下 CVA と略す) と Amoxicillin trihydrate (以下 AMPC と略す) との 1:2 の配合剤である。CVA の抗菌力は非常に弱いが、細菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する。したがって、AMPC に CVA を併用することにより AMPC 耐性菌に対しても抗菌活性を示すのみならず、*K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムの拡大が認められるようになる。

BRL に関しては、既に基礎的ならびに臨床的に多くの検討が行なわれ、その成績は第 29 回日本化学療法学会総会¹⁾において検討評価が行なわれたが、その際、呼吸器感染症に対する有効率は 72.6% を示し、そのうち慢性気道感染症に対して 65.9% の比較的高い有効率を示すことが認められた。

今回、慢性気道感染症に対する BRL の治療効果を AMPC 単独の治療効果と比較するとともに両薬剤の副作用を比較することにより、AMPC と CVA の配合意義を臨床的に検討する目的で、Table 1 に示した 38 研究機関およびその協力施設において、昭和 56 年 8 月より昭和 57 年 4 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. 試験対象ならびに試験方法

1. 対象疾患

慢性気管支炎、感染を伴った気管支拡張症・肺気腫・肺線維症などの慢性呼吸器感染症ならびにそれらの急性増悪例で、膿性痰の咯出、発熱、白血球増多または明らかな核左方移動、胸部レ線所見などにより、明らかに呼吸器感染症が存在すると考えられる症例を対象とした。入院・外来の別、性別は問わなかったが、16 歳以上の成人患者に限定した。

また、明らかに緑膿菌感染症と考えられる症例、極めて重症の基礎疾患・合併症を有する患者、本治療開始前の薬剤投与により既に症状の改善しつつあるもの、現疾患に対して Ampicillin 類似薬剤 (BRL, AMPC, Ampicillin およびその誘導体など) が直前に投与されたもの、ならびに経過不明の患者は対象から除外した。また、ペニシリン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、特に重症の患者、妊娠および授

乳中の婦人、重篤な肝および腎障害を有する患者も対象より除外した。

2. 投与薬剤

投与薬剤ならびに投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤: BRL [1 錠中 AMPC 250 mg (力価) および CVA 125 mg (力価) 含有] 1 日 4 錠。

対照薬剤: AMPC [1 錠中 AMPC 250 mg (力価) 含有] 1 日 4 錠。

試験薬剤、対照薬剤とも外観上識別不能とし、投薬用 56 錠と保存用 4 錠を 1 箱に収め厳密に封し、500 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コード番号の記載を受け、患者の受診順に、薬剤収容箱に記載されたコード番号に従い投与することにした。

3. コントローラー

コントローラーは東京大学、田中恒男教授に依頼し、各薬剤の含有量の正確性、両薬剤の識別不能性、投薬順序の無作為割付け、key code の保管ならびに開封、薬剤番号と主治医による臨床効果と有用性の判定記載部分の調査表よりの切り取りとその保管、開封後のデータ不変更の保証とデータの解析を委嘱した。

4. 薬剤投与法、投与期間

1 回 1 錠宛、1 日 4 回、毎食後および就寝前に投与した。薬剤は、割らないで、噛まずに充分量 (100 ml 以上) の水で、速やかに服用するように指示した。

薬剤投与は原則として 14 日間とした。なお、症状軽快のために投薬不要と判断される場合は中止してもよいが、この場合も最短 7 日間は投薬を行なうこととした。なお、投与薬剤を無効と判定し他の薬剤に変更する場合、無効の判定は投与開始後最短 72 時間を経過した後に行なうこととした。また、重篤な副作用出現の場合は直ちに投薬を中止することとした。ただし、これら投薬中止の場合も、投薬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載することとした。

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

Table 1 Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Related Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College
Respiratory Division, Sapporo National Hospital and Related Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Related Hospital
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine
Respiratory Division, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Toyosaka Hospital
The First Department of Internal Medicine, Gunma University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Jikei University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Chest Clinic, Toranomon Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Chuo Hospital
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Related Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital
Department of Infectious Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Related Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Related Hospital
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College
Division of Respiratory Disease of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
Department of Chest Medicine, Minami Fukuoka National Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Related Hospital
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University and Related Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine

験の投薬開始 10 日以上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以下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、 γ -globulin 製剤も原則として併用を禁止した。

祛痰、鎮咳、気道拡張剤、消炎効果をも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。

吸入療法あるいは殺菌性薬剤による含嗽を併用した場

合も、その内容と併用理由を調査表に記載することとした。

6. 症状、所見の観察、臨床検査の実施

1) 症状、所見の観察

体温、咳嗽、喀痰（量、性状、色、悪臭）、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、特に投与前、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

Table 2 Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms and signs	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	—	+	+	+
Volume of sputum (ml)	—	<10ml/day(+)	10~<50ml/day(+)	≥50ml/day(+)
Appearance of sputum	—	M	PM	P
Dyspnea	—	—	+	+
Chest pain	—	+	+	+
Rales	—	+	+	+
Cyanosis	—	+	+	+
Dehydration	—	+	+	+
PaO ₂ (mmHg)	≥80	79.9~60	59.9~40	<40
PaCO ₂ (mmHg)	<49	≥49	+	+
WBC	≤7,900	8,000~11,900	12,000~19,900	≥20,000
ESR (mm/hr.)	≤19	20~39	40~59	≥60
CRP	—	±~3+	4+~5+	≥6+

Table 3 Criteria for judgement of usefulness

Clinical effectiveness		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
Side effect and laboratory abnormality	No	+	+	±	—	?
	Mild	+	+	±	—	?
Yes	Moderate	±	±	—	—	—
	Severe	—	—	—	—	—

+ : Useful, ± : Slightly useful, — : Useless, ? : Undecided

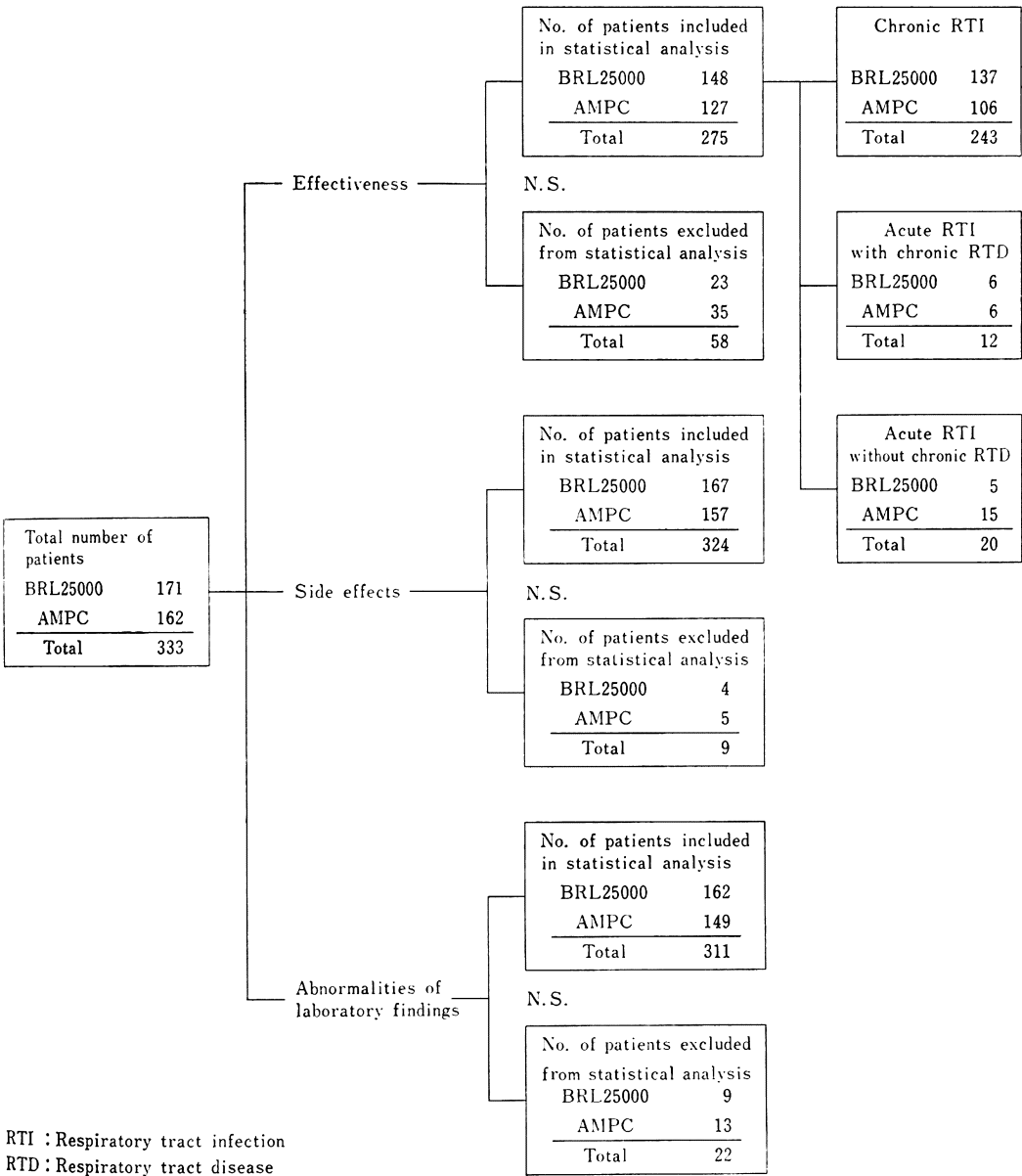
回測定し、解熱すれば1日2回でもさしつかえないものとした。咳嗽については夜間の睡眠を妨げる程度のものを(++)、それほどでもないものを(+)、咳嗽のないものを(—)とした。喀痰量は1日の喀出量をmlで記録し、少量になれば個数で表示し、喀痰性状は膿性(P)、粘膿性(PM)、粘液性(M)に区分し、喀痰の色は具体的に記録し、悪臭の有無も記録した。呼吸困難は起座呼吸の程度を(++), それより軽度のものを(+), まったく呼吸困難のないものを(—), また胸部ラ音についてもその程度により(++), (+), (—)の3段階に分け、胸痛、チアノーゼ、脱水症状は(+), (—)の2段階に分類した。また、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器障害については医師、看護婦がこれらの症状の有無について特に患者に対して質問せず、患者から訴えのあった場合だけ記録することとした。

2) 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(ALP)、血中クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)、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、白血球数、赤沈(1時間値)、CRPについては投与開始3日後にも検査を実施することとし、胸部レ線撮影は可能な限り3日後にも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、血清総ビリルビンは投与前、投与開始7日後、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。

Table 4 Case distribution



3) 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、その菌株を東京総合臨床検査センターに送付し、BRLとAMPCに対する感受性とβ-lactamase産生の有無を確認することとした。なお、感受性測定は日本化学療法学会標準法により、またβ-lactamase産生

はchromogenic cephalosporin disc法により測定した。

- 7. 重症度、効果、副作用と臨床検査値異常ならびに有用性の判定
 - 1) 重症度ならびに臨床効果判定
 - a) 主治医による判定
- 各症例を担当した主治医により、対象感染症の重症度（重症、中等症、軽症の3段階）ならびに基礎疾患・合併症の重症度（重症、中等症、軽症の3段階）と臨床効

Table 5 Reasons for exclusion from the study

Reason	Drug	BRL 25000	AMPC
Not visited after treatment		1	3
Treatment was discontinued due to side effects		1	2
History of penicillin allergy		1	0
Deviation from administration schedule		1	0
Disease other than RTI		1	1
Serious underlying disease		1	2
Symptoms of infection unclear		10	10
Pre-treatment with AMPC and ABPC analogues		0	6
Combination with other antibiotics		0	2
Infection by <i>Pseudomonas</i> sp.		6	4
Clinical course unclear		1	4
Infection already improved by antibiotics pretreated.		0	1
Total		23	35

Statistical analysis : N.S.

果(著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5段階)を, それぞれ各主治医の判定基準により判定した。

b) 小委員会による判定

コントローラーによって, 各研究機関の担当医が記載した調査表より主治医による効果判定, 有用性判定の記載部分を切り取られ, 無作為に新番号を付与された各症例の調査表と胸部レ線フィルムをもとにして, 12施設の医師からなる小委員会(構成委員: 真下啓明, 斎藤玲, 勝 正孝, 斎藤 篤, 可部順三郎, 小林宏行, 中川圭一, 深谷一太, 藤森一平, 松本慶蔵, 原 耕平, 三木文雄)にて, 各症例について解析の対象として採用し得るか否かの検討を行ない, 採用症例については, 初診時の症状, 所見, 検査成績をもとにして, 感染症の重症度を重症, 中等症, 軽症の3段階に判定した。臨床効果については, 各症状, 所見, 検査成績の改善の程度とその速さなどを指標として, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

2) 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長ならびに新たな起炎菌出現の有無により, 消失, 部分消失, 不変, 菌交代, 不明に分けて細菌学的効果を判定した。

3) 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, 検査成績を Table 2 に示す基準により段階分類し, 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。

4) 副作用, 臨床検査値異常出現有無の判定

副作用出現時には, その症状, 程度, 出現の時期, 投薬継続の可否, 処置, その後の経過を調査表に記載することとした。

小委員会において, 調査表記載事項をもとにして, 薬剤投与に伴う副作用・臨床検査値異常の有無を検討した。この際, 生死にかかわる重篤な場合, あるいは投薬中止後も長期間, 症状, 所見, 異常値の改善が認められないものを重度, 投薬中止あるいは何らかの処置を必要としても, 投薬中止後速やかに正常に復したものを中等度, 投薬継続可能であった場合を軽度として分類した。

5) 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有用性あり, やや有用性あり, 有用性なし, 判定不能の4段階に判定した。

また, 小委員会においても, 臨床効果と副作用・臨床検査値異常の程度により Table 3 の基準に従って, 有用性あり, やや有用性あり, 有用性なし, 判定不能の4段階に判定した。

8. Key code の開封

小委員会により上記の検討が行なわれた後, 各研究機関の代表者が参集し, コントローラー列席の下に小委員会判定内容について報告, 討議され, 了解を得た後, 症例毎のデータを固定し, 然る後, コントローラーにより key code の開封がなされた。

9. データの解析処理

上記のとおり固定された各症例毎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, BRL 投与群, AMPC 投与群の2群間における患者の背景因子, 重症度, 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 WILCOXON の順位検定, χ^2 検定, FISHER の直接確率計算法により検定した。検定は5%の有意水準で行なった。

II. 成 績

1. 薬剤投与症例と解析対象症例

本比較試験において BRL あるいは AMPC の投与された症例は 333 例 (BRL 171 例, AMPC 162 例) である (Table 4)。

小委員会において, これらのうち治療後来院しなかった4例, 副作用のため72時間未満で治療を中断した3例, ペニシリンアレルギーの既往を有する1例, 規定どおり投薬されなかった1例, 呼吸器感染症以外の疾患2例(肺結核1例, 肺癌1例), 極めて重症の基礎疾患を有する3例, 感染症状不明確の20例, ABPC 類似薬剤前投与の6例, 他の抗菌剤の併用された2例, *Pseudo-*

Table 6 Background patients
— Diagnosis —

Diagnosis		Drug	BRL25000	AMPC	Subtotal	
					BRL25000	AMPC
Chronic RTI	Chronic bronchitis		11	7	137	106
	Acute exacerbation of chronic bronchitis		67	45		
	Diffuse panbronchiolitis		3	2		
	Acute exacerbation of diffuse panbronchiolitis		5	5		
	Infected bronchiectasis		32	26		
	Infected pulmonary emphysema		6	10		
	Infected bronchial asthma		5	4		
	Infected pulmonary fibrosis		6	5		
	Infected pneumoconiosis		1	1		
	Infected pulmonary cyst		1	0		
	Infected chronic obstructive pulmonary disease		0	1		
Acute RTI with chronic RTD	Pneumonia with chronic bronchitis		3	1	6	6
	Pneumonia with bronchiectasis		0	1		
	Pneumonia with bronchial asthma		2	0		
	Pneumonia with pulmonary empysema		1	1		
	Pneumonia with pulmonary fibrosis		0	1		
	Infected middle lobe syndrome with chronic bronchitis		0	1		
	Infected lung cancer with pulmonary fibrosis		0	1		
Acute RTI without chronic RTD	Acute bronchitis		1	2	5	15
	Pneumonia		3	9		
	Pulmonary tuberculosis with mixed infection		1	2		
	Infected middle lobe syndrome		0	1		
	Infected lung cancer		0	1		
Total			148	127	148	127

RTI :Respiratory tract infection
RTD:Respiratory tract disease

monas 属感染の 10 例，臨床経過不明確の 5 例，本治療開始前に投与された抗菌薬により症状改善しつつあると判断された 1 例，計 58 例（BRL 23 例，AMPC 35 例）を効果判定より除外または脱落とした。

副作用の検討にあたっては，治療後来院しなかった 4 例，ペニシリンアレルギー既往の 1 例，投薬違反 1 例，他の抗菌剤との併用 2 例，極めて重症でステロイドが併用投与された 1 例，計 9 例（BRL 4 例，AMPC 5 例）を除外し，臨床検査値異常の検討では，副作用検討例より，さらに投薬中止後の検査が実施されなかった 13 例を追加除外した。

したがって，臨床効果の解析対象は 275 例（BRL 148

例，AMPC 127 例），副作用検討対象は 324 例（BRL 167 例，AMPC 157 例），臨床検査値異常出現の検討は 311 例（BRL 162 例，AMPC 149 例）である。

臨床効果判定よりの除外症例の両薬剤群の比較は Table 5 に示したとおりで，両群間に有意の偏りは認められなかった。

2. 対象患者の背景因子の検討

1) 診断名

本比較試験においては慢性呼吸器感染症ならびにその急性増悪を対象疾患としたが，小委員会にて診断した診断名は Table 6 に示すように慢性呼吸器感染症とその急性増悪が 243 例（BRL 137 例，AMPC 106 例），慢性呼

Table 7 Background of patients
— Age and Sex —

(Total cases)

Drug	Age		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	Total
	Sex										
BRL25000	Male		0	3	8	7	21	17	23	6	85
	Female		1	4	5	10	12	18	12	1	63
	Total		1	7	13	17	33	35	35	7	148
AMPC	Male		1	2	4	9	16	17	16	3	68
	Female		1	2	13	6	11	16	9	1	59
	Total		2	4	17	15	27	33	25	4	127
Statistical analysis			Age: N.S.					Sex: N.S.			275

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Drug	Age		~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	Total
	Sex										
BRL25000	Male		0	2	7	7	20	17	22	6	81
	Female		1	4	4	10	12	18	12	1	62
	Total		1	6	11	17	32	35	34	7	143
AMPC	Male		1	1	1	8	14	16	15	3	59
	Female		1	2	12	6	10	14	8	0	53
	Total		2	3	13	14	24	30	23	3	112
Statistical analysis			Age: N.S.					Sex: N.S.			255

Table 8 Background of patients
— Body weight (kg) —

(Total cases)

Drug	Body weight						Total
	~39	40~49	50~59	60~69	70~	Unknown	
BRL25000	7	42	58	21	5	15	148
AMPC	11	47	44	12	1	12	127
Total	18	89	102	33	6	27	275
Statistical analysis		N.S.					

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Drug	Body weight						Total
	~39	40~49	50~59	60~69	70~	Unknown	
BRL25000	7	40	58	19	4	15	143
AMPC	10	42	37	10	1	12	112
Total	17	82	95	29	5	27	255
Statistical analysis		N.S.					

Table 9 Background of patients
— Underlying disease —

(Total cases)

Drug	Number of patients	No	Yes		
			Group-A	Group-A+B	Group-B
BRL25000	148	83	2	2	61
AMPC	127	61	1	1	64
Statistical analysis		N.S.			

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Drug	Number of patients	No	Yes		
			Group-A	Group-A+B	Group-B
BRL25000	143	79	2	2	60
AMPC	112	52	1	1	58
Statistical analysis		N.S.			

Group A: Malignant tumor, Lung cancer, Myeloma, Congestive heart failure etc.

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

Table 10 Background of patients—Pretreatment with chemotherapeutic agents—

(Total cases)					(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)				
Pretreatment Drug	No	Yes	Unknown	Total	Pretreatment Drug	No	Yes	Unknown	Total
BRL25000	132	13	3	148	BRL25000	129	11	3	143
AMPC	117	9	1	127	AMPC	102	9	1	112
Statistical analysis	N.S.			275	Statistical analysis	N.S.			255

Table 11 Background of patients
—Initial symptoms and signs—

Parameter	Drug	Total cases			Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD		
		BRL 25000	AMPC	Statistical analysis	BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
		No. of patients	148		143	112	
Body temperature (°C)	<37	55	40	N.S.	54	37	N.S.
	37~	53	58		51	49	
	38~	27	20		27	18	
	≥39	12	6		11	5	
	Unknown	1	3		0	3	
Cough	+	3	2	N.S.	3	1	N.S.
	+	52	56		49	50	
	Unknown	92	68		90	60	
Volume of sputum (ml)	0	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	1~9	25	21		23	18	
	10~49	84	73		83	66	
	≥50	28	21		27	19	
	Unknown	11	12		10	9	
Appearance of sputum	—	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	M	4	4		4	4	
	PM	57	52		56	45	
	P	85	66		81	59	
Smell of sputum	—	128	99	N.S.	124	86	N.S.
	+	12	13		12	13	
	Unknown	8	15		7	13	
Dyspnea	—	72	67	N.S.	68	56	N.S.
	+	54	41		53	37	
	÷	20	13		20	13	
	÷	20	13		20	13	
	Unknown	2	6		2	6	
Chest pain	—	114	92	N.S.	111	82	N.S.
	+	31	27		29	22	
	Unknown	3	8		3	8	
Rales	—	35	26	N.S.	32	22	N.S.
	+	68	72		66	64	
	÷	40	25		40	22	
	÷	40	25		40	22	
	Unknown	5	4		5	4	
Cyanosis	—	134	112	N.S.	129	99	N.S.
	+	7	8		7	7	
	Unknown	7	7		7	6	
Dehydration	—	135	110	N.S.	130	97	N.S.
	+	6	10		6	8	
	Unknown	7	7		7	7	
PaO ₂ (mmHg)	≥80	5	4	N.S.	4	2	N.S.
	79.9~60	10	10		10	8	
	59.9~40	6	10		6	10	
	<40	0	1		0	1	
	Unknown	127	102		123	91	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	20	23	N.S.	19	19	N.S.
	≥49	1	2		1	2	
	Unknown	127	102		123	91	
WBC	<8,000	65	51	N.S.	63	42	N.S.
	8,000~	58	49		56	46	
	12,000~	15	17		14	15	
	≥20,000	1	1		1	1	
	Unknown	9	9		9	8	
ESR (mm/hr.)	≤19	35	21	P<0.05	34	16	P<0.01
	20~39	49	33		47	30	
	40~59	21	26		21	18	
	≥60	23	33		22	29	
	Unknown	20	20		19	19	
CRP	±~3+	5	7	N.S.	5	7	N.S.
	4+~5+	98	80		95	70	
	≥6+	21	17		20	13	
	≥6+	11	10		10	10	
	Unknown	13	13		13	12	

吸器疾患に合併した急性呼吸器感染症 12 例 (BRL 6 例, AMPC 6 例) のほか, 慢性気道疾患をもたない急性呼吸器感染症 20 例 (BRL 5 例, AMPC 15 例) が混入した。これらのうち, 慢性呼吸器疾患に合併した急性呼吸器感染症は慢性呼吸器感染症の急性増悪と本質的に大差が無いと考えられ, 実施要項に規定した対象疾患に含めて解析することと小委員会で決定した。また, 慢性呼吸器疾患をもたない急性呼吸器感染症は本来の対象疾患に合致しないが, これを完全に除外することは避け, 一応これらを含めた全症例について, 治療効果の解析を行なうとともに, これら単純な急性呼吸器感染症を除いた疾患 (慢性呼吸器感染症とその急性増悪ならびに

慢性呼吸器疾患に合併した急性呼吸器感染症) を層別して, プロトコールに忠実に適合した症例として別個に解析を行なうこととした。

2) 患者の性, 年齢, 体重

対象患者の性別, 年齢別構成は, Table 7 に示したように全症例についても, プロトコール適合症例についても, 両薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。体重分布についても Table 8 に示したように両群間に有意差は認められなかった。

3) 基礎疾患・合併症, 前投薬

基礎疾患・合併症については, 特に肺炎の予後, 経過に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍, 心不全な

Table 12 Background of patients
— Severity of illness —

Diagnosis	Drug	Severe	Moderate	Mild	Total	Statistical analysis
Total cases	BRL25000	4	63	81	148	N.S.
	AMPC	2	52	73	127	
Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD	BRL25000	4	61	78	143	N.S.
	AMPC	2	50	60	112	
Acute RTI without chronic RTD	BRL25000	0	2	3	5	N.S.
	AMPC	0	2	13	15	

Table 13 Background of patients
— Mycoplasmal antibody titer and cold haemagglutinin titer —

(Total cases)

Drug	Elevation of mycoplasmal antibody titer			Elevation of cold haemagglutinin titer			Total
	—	+	Unknown	—	+	Unknown	
BRL25000	99	4	45	95	12	41	148
AMPC	92	2	33	86	14	27	127
Statistical analysis	N.S.			N.S.			275

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Drug	Elevation of mycoplasmal antibody titer			Elevation of cold haemagglutinin titer			Total
	—	+	Unknown	—	+	Unknown	
BRL25000	96	4	43	93	11	39	143
AMPC	81	1	30	77	12	23	112
Statistical analysis	N.S.			N.S.			255

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 9 に示すようにこれら基礎疾患・合併症の分布については両薬剤群間に有意差は認められなかった。

今回の治療前における化学療法剤投与については Table 10 に示すように両薬剤群間に有意差が認められなかった。

4) 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、喀痰悪

臭、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、Table 2 に従ってその程度を分類しそれぞれの分布を両薬剤群間で比較検討したが、全症例についても、プロトコール適合症例についても、赤沈値の非促進例が BRL 群に、高度促進例が AMPC 群に多く、有意の偏りが認められた以外、他の項目については両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

薬剤投与前の症状を基として小委員会において判定し

Table 14 Background of patients
— Causative bacteria —

Causative bacteria	Total cases				Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD			
	BRL25000	AMPC	Total	Statistical analysis	BRL25000	AMPC	Total	Statistical analysis
Monomicrobial infection	77	68	145	N.S.	75	61	136	N.S.
Polymicrobial infection	9	9	18		9	7	16	
Unknown	62	50	112		59	44	103	
Monomicrobial infection:				N.S.				N.S.
<i>S. aureus</i>	3	7	10		3	4	7	
<i>S. pneumoniae</i>	6	4	10		6	4	10	
<i>S. pyogenes</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>B. catarrhalis</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>E. coli</i>	2	1	3	N.S.	2	0	2	N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	7	6	13		7	4	11	
<i>K. oxytoca</i>	0	3	3		0	3	3	
<i>K. ozaenae</i>	3	2	5		3	2	5	
<i>P. mirabilis</i>	0	1	1		0	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>E. cloacae</i>	1	3	4		1	3	4	
<i>E. aerogenes</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1	2		1	1	2	
<i>S. marcescens</i>	0	2	2		0	2	2	
<i>Serratia</i> sp.	0	1	1		0	1	1	
<i>P. fluorescens</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>H. influenzae</i>	48	37	85		46	36	82	
<i>Haemophilus</i> spp.	1	0	1		1	0	1	
Polymicrobial infection:				N.S.				N.S.
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1	3	4		1	1	2	
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	3	1	4		3	1	4	
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>K. ozaenae</i>	0	1	1		0	1	1	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1	2		1	1	2	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	0	1	1		0	1	1	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	0	1	1		0	1	1	
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	0	1		1	0	1	
<i>E. cloacae</i> + <i>P. inconstans</i>	0	1	1		0	1	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	0	1		1	0	1	

た重症度は Table 12 に示すとおり全症例についてみても、疾患により層別しても、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 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、ベア血清で 4 倍以上の抗体価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 275 例中 Table 13 に示すとおり、マイコプラズマ抗体価上昇例が 6 例、寒冷凝集反応陽性症例が 26 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、プロトコール適合症例についても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

6) 起炎菌と薬剤感受性

全症例 275 例のうち起炎菌を決定し得た症例は 163 例 (BRL 86 例, AMPC 77 例) であり、残る 112 例 (BRL 62 例, AMPC 50 例) は起炎菌不明であった。起炎菌判明例のうち BRL 群では単一菌感染 77 例、複数菌感染 9 例、AMPC 群では単一菌感染 68 例、複数菌感染 9 例であった。起炎菌の分布は Table 14 に示すように単一菌感染の中では、*H. influenzae* が 85 例と最も多かったが、起炎菌の分布について両薬剤群間に有意の偏

りは認められなかった。プロトコール適合 255 例についての起炎菌も両薬剤群間に有意差は認められなかった。

これらの起炎菌のうち薬剤感受性検査の実施されたのは全部で 87 症例であったが、その成績は Table 15 に示すように接種菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml のいずれにおいても、MIC 分布について両薬剤群間に有意差を認めなかった。なお、複数菌感染の場合には、いずれか MIC の大なる菌の MIC でもって表示することとした。

これらの MIC を AMPC 250 mg 経口投与時の血清中濃度に近い $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下と $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上とに二分して検討してみると、Table 16 に示すとおり、全症例についても、プロトコール適合症例についても、両薬剤群間で BRL の感受性分布の比較、あるいは AMPC の感受性分布の比較を行なった場合には有意差を認めないが、両薬剤群間で、投与した薬剤に対する感受性を比較した場合 [表中 (I):(IV)], 10^6 cells/ml の接種菌量において感受性分布に有意の偏りの存在することが認められた。

7) β -lactamase 産生菌

分離した起炎菌のうち、 β -lactamase 産生の有無が 86 株 (BRL 46 株, AMPC 40 株) について検討されたが、このうち β -lactamase 産生菌は 35 株 (BRL 20 株, AMPC 15 株) で、全症例についても、プロトコール

Table 15 Background of patients
— Sensitivity distribution of causative organism —

Total cases)															
Inoculum size	Treatment	Drug MIC	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
10^8 cells/ml	BRL25000	BRL25000	2	0	5	4	6	13	9	5	0	2	0	1	47
		AMPC	2	2	6	2	9	5	0	0	1	5	0	15	47
	AMPC	BRL25000	2	0	5	7	4	12	3	1	0	2	1	3	40
		AMPC	2	2	6	5	5	5	0	1	0	1	5	8	40
10^6 cells/ml	BRL25000	BRL25000	2	3	10	11	6	10	3	1	0	1	0	0	47
		AMPC	2	14	7	0	0	3	3	2	4	2	4	6	47
	AMPC	BRL25000	2	3	13	8	2	6	0	2	1	2	0	1	40
		AMPC	3	11	9	0	1	2	1	1	5	2	1	4	40

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)															
Inoculum size	Treatment	Drug MIC	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
10^8 cells/ml	BRL25000	BRL25000	2	0	5	4	6	13	9	5	0	2	0	1	47
		AMPC	2	2	6	2	9	5	0	0	1	5	0	15	47
	AMPC	BRL25000	2	0	5	7	4	11	3	0	0	2	1	3	38
		AMPC	2	2	6	5	5	4	0	1	0	1	5	7	38
10^6 cells/ml	BRL25000	BRL25000	2	3	10	11	6	10	3	1	0	1	0	0	47
		AMPC	2	14	7	0	0	3	3	2	4	2	4	6	47
	AMPC	BRL25000	2	3	13	8	2	4	0	2	1	2	0	1	38
		AMPC	3	11	9	0	0	2	1	1	4	2	1	4	38

Table 16 Background of patients
— Susceptibility of causative bacteria —

(Total cases)

Treatment	Drug	Inoculum size	10 ⁴ cells/ml		10 ⁴ cells/ml	
		MIC(μ g/ml)	≤ 3.13	≥ 6.25	≤ 3.13	≥ 6.25
BRL25000	BRL25000 (I)		30	17	42	5
	AMPC (II)		26	21	26	21
AMPC	BRL25000 (III)		30	10	34	6
	AMPC (IV)		25	15	26	14
WILCOXON test			(I) : (III) N.S. (II) : (IV) N.S. (I) : (IV) N.S.		(I) : (III) N.S. (II) : (IV) N.S. (I) : (IV) P<0.01	

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Treatment	Drug	Inoculum size	10 ⁴ cells/ml		10 ⁴ cells/ml	
		MIC(μ g/ml)	≤ 3.13	≥ 6.25	≤ 3.13	≥ 6.25
BRL25000	BRL25000 (I)		30	17	42	5
	AMPC (II)		26	21	26	21
AMPC	BRL25000 (III)		29	9	32	6
	AMPC (IV)		24	14	25	13
WILCOXON test			(I) : (III) N.S. (II) : (IV) N.S. (I) : (IV) N.S.		(I) : (III) N.S. (II) : (IV) N.S. (I) : (IV) P<0.01	

Table 17 Background of patients
— Cases infected by β -lactamase-producing organisms —
(Total cases)

β -lactamase Drug	Produced	Non- produced	Unknown	Total
BRL25000	20	26	102	148
AMPC	15	25	87	127
Statistical analysis	N.S.			275

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

β -lactamase Drug	Produced	Non- produced	Unknown	Total
BRL25000	20	26	97	143
AMPC	14	24	74	112
Statistical analysis	N.S.			255

Table 18 Duration of treatment

(Total cases)

Duration Drug	4 ~ 7 days	8 ~ 13days	14days	Total
BRL25000	20	21	107	148
AMPC	21	9	97	127
Statistical analysis	N.S.			

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Duration Drug	4 ~ 7 days	8 ~ 13days	14days	Total
BRL25000	19	20	104	143
AMPC	16	8	88	112
Statistical analysis	N.S.			

ル適合症例についても、有意の偏りは認められなかった (Table 17)。なお、複数菌感染でいずれか一方のみ β -lactamase 産生菌の場合には β -lactamase 産生菌感染として取扱うこととした。

3. 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 18 のとおり全症例 275 例中 204 例であり、7 日以内に投薬が中止された症例が 41 例、8~13 日で投

薬が中止された症例が 30 例存在したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

プロトコル適合 255 例についての投薬継続期間も、両薬剤群間に有意の偏り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 71 例の投薬中止理由を Table 19 に示したが、BRL 群に治療のための中断が、一方 AMPC 群に無効のための中断が多く、全症例についての解析で有意差 ($P<0.05$) が認められた (Table 19)。

4. 併用薬剤

プロトコルで併用を禁止し、あるいは併用に条件を付した薬剤の併用例は Table 20 に示したとおりであり、

Table 19 Reason for discontinuation of treatment (Total cases)

Reason Drug	Cured	Poor effect	Side effect	Other	Total
BRL25000	27	4	8	2	41
AMPC	11	10	8	1	30
Statistical analysis	P<0.05				71

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Reason Drug	Cured	Poor effect	Side effect	Other	Total
BRL25000	26	4	7	2	39
AMPC	10	7	6	1	24
Statistical analysis	N.S.				63

Fig. 1 Clinical effectiveness

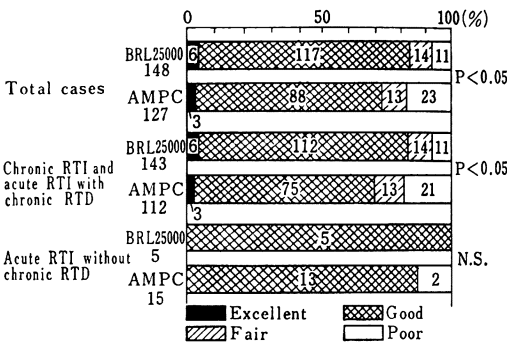


Table 20 Combination drugs

Combination Drugs	No	Yes					Total
		Corticosteroids	Anti-inflammatory drug	Anti-tuberculous drug	Anti-cancer drug	Others	
BRL25000	56	0	29	0	2	61	148
AMPC	40	2	34	3	0	48	127
Statistical analysis	N.S.						275

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Combination Drugs	No	Yes					Total
		Corticosteroids	Anti-inflammatory drug	Anti-tuberculous drug	Anti-cancer drug	Others	
BRL25000	51	0	29	0	2	61	143
AMPC	33	2	29	2	0	46	112
Statistical analysis	N.S.						255

Others : Antitussives, expectorants and bronchodilators

Table 21 Clinical effectiveness judged by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test
							Cumulative rate(%)	χ^2 -test ^{b)} or FISHER ^{c)}	Cumulative rate(%)	χ^2 -test ^{b)} or FISHER ^{c)}	
Total	BRL25000 AMPC	148	6	117	14	11	83.1	P<0.05 ^{b)}	92.6	P<0.05 ^{b)}	P<0.05
		127	3	88	13	23	71.7		81.9		
Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD	BRL25000 AMPC	143	6	112	14	11	82.5	P<0.05 ^{b)}	92.3	P<0.05 ^{b)}	P<0.05
		112	3	75	13	21	69.6		81.3		
Acute RTI without chronic RTD	BRL25000 AMPC	5	0	5	0	0	100.0	N.S. ^{c)}	100.0	N.S. ^{c)}	N.S.
		15	0	13	0	2	86.7		86.7		

a) E: Excellent, G: Good, F: Fair, T: Total

Table 22 Clinical effectiveness classified by severity

(Total cases)

Severity	Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test
							Cumulative rate(%)	χ^2 -test ^{b)} or FISHER ^{c)}	Cumulative rate(%)	FISHER	
Severe	BRL25000 AMPC	4	0	4	0	0	100.0	N.S. ^{c)}	100.0	N.S.	N.S.
		2	0	1	1	0	50.0		100.0		
Moderate	BRL25000 AMPC	63	6	49	5	3	87.3	N.S. ^{c)}	95.2	P<0.01	P<0.05
		52	3	35	3	11	73.1		78.8		
Mild	BRL25000 AMPC	81	0	64	9	8	79.0	N.S. ^{b)}	90.1	N.S.	N.S.
		73	0	52	9	12	71.2		83.6		

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Severity	Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test
							Cumulative rate(%)	χ^2 -test ^{b)} or FISHER ^{c)}	Cumulative rate(%)	FISHER	
Severe	BRL25000 AMPC	4	0	4	0	0	100.0	N.S. ^{c)}	100.0	—	N.S.
		2	0	1	1	0	50.0		100.0		
Moderate	BRL25000 AMPC	61	6	47	5	3	86.9	N.S. ^{c)}	95.1	P<0.01	P<0.05
		50	3	33	3	11	72.0		78.0		
Mild	BRL25000 AMPC	78	0	61	9	8	78.2	N.S. ^{b)}	89.7	N.S.	N.S.
		60	0	41	9	10	68.3		83.3		

a) E: Excellent, G: Good, F: Fair, T: Total

両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5. 小委員会判定臨床効果

小委員会により判定された臨床効果は Table 21, Fig. 1 に示すとおりである。すなわち、全症例 275 例についてみると、BRL 投与 148 例中著効 6 例、有効 117 例、やや有効 14 例、無効 11 例（著効と有効を併せた有効率 83.1%）、AMPC 投与 127 例中著効 3 例、有効 88 例、やや有効 13 例、無効 23 例（有効率 71.7%）の

成績であり、両薬剤群間に有意差 ($P<0.05$) が認められた。

プロトコール適合症例 255 例についてみると、BRL 投与 143 例中著効 6 例、有効 112 例、やや有効 14 例、無効 11 例（著効と有効を併せた有効率 82.5%）、AMPC 投与 112 例中著効 3 例、有効 75 例、やや有効 13 例、無効 21 例（有効率 69.6%）の成績で、両薬剤群間に有意差 ($P<0.05$) が認められた。

Table 23 Clinical effectiveness classified by degree of ESR

ESR (mm/hr.)	Drug	Total cases					Effective- ness rate (%)	Statistical analysis
		Excel- lent	Good	Fair	Poor	Total		
≤19	BRL	0	28	6	1	35	80.0	N.S.
	AMPC	1	14	0	6	21	71.4	
20 ∩ 39	BRL	3	40	1	5	49	87.8	N.S.
	AMPC	1	22	5	5	33	69.7	
40 ∩ 59	BRL	2	16	1	2	21	85.7	N.S.
	AMPC	0	16	1	3	20	80.0	
≥60	BRL	1	18	4	0	23	82.6	N.S.
	AMPC	1	22	3	7	33	69.7	
Un- known	BRL	0	15	2	3	20	75.0	N.S.
	AMPC	0	14	4	2	20	70.0	

ESR (mm/hr.)	Drug	Chronic RTI and actue RTI with chronic RTD					Effective- ness rate (%)	Statistical analysis
		Excel- lent	Good	Fair	Poor	Total		
≤19	BRL	0	27	6	1	34	79.4	N.S.
	AMPC	1	10	0	5	16	68.8	
20 ∩ 39	BRL	3	38	1	5	47	87.2	N.S.
	AMPC	1	19	5	5	30	66.7	
40 ∩ 59	BRL	2	16	1	2	21	85.7	N.S.
	AMPC	0	14	1	3	18	77.8	
≥60	BRL	1	17	4	0	22	81.8	N.S.
	AMPC	1	19	3	6	29	69.0	
Un- known	BRL	0	14	2	3	19	73.7	N.S.
	AMPC	0	13	4	2	19	68.4	

厳密にはプロトコールに適合しない急性呼吸器感染症 20 例の成績は、BRL 投与 5 例はすべて有効、AMPC 投与 15 例中有効 13 例、無効 2 例で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

全症例について、重症度により層別して臨床効果を比較した成績は Table 22 に示すとおり、重症および軽症の層においては、両薬剤群間の有意差は認められなかったが、中等症では、BRL 投与 63 例中著効 6 例、有効 49 例、やや有効 5 例、無効 3 例（著効と有効を併せた有効率 87.3%）、AMPC 投与 52 例中著効 3 例、有効 35 例、やや有効 3 例、無効 11 例（有効率 73.1%）と順位と検定で有意差（ $P<0.05$ ）が認められ、やや有効以上を加えた有効率は BRL 群 95.2%、AMPC 群 78.8 % と有意差（ $P<0.01$ ）が認められた。

プロトコール適合症例においても全症例の場合と同様に、中等症において BRL 投与 61 例中著効 6 例、有効 47 例、やや有効 5 例、無効 3 例（著効と有効を併わせた有効率 86.9%）、AMPC 投与 50 例中著効 3 例、有効 33 例、やや有効 3 例、無効 11 例、（有効率 72.0%）と、両薬剤群間に有意差が認められた。

患者の背景因子で有意の偏りの認められた赤沈値により層別して臨床効果を比較すると Table 23 に示すように、全症例についても、プロトコール適合症例についても、赤沈値が、 ≤ 19 mm、20~39 mm、40~59 mm、 ≥ 60 mm の各層において、BRL の有効性が AMPC の有効性を上回る成績が得られたが、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

起炎菌の投与薬剤に対する感受性が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下

Table24 Clinical effectiveness classified by susceptibility of causative organism
(Total cases)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test
									Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^{b)} or F _{ISHER} ^{c)}	Cumulative rate (%)	F _{ISHER}	
Inoculum size	10^4 cells/ml	≤ 3.13	BRL25000 AMPC	30 25	3 0	21 13	5 6	1 6	80.0 52.0	P<0.05 ^{c)}	96.7 76.0	P<0.05	P<0.01
		≥ 6.25	BRL25000 AMPC	17 15	0 0	10 9	3 2	4 4	58.8 60.0	N.S. ^{c)}	76.5 73.3	N.S.	N.S.
	10^5 cells/ml	≤ 3.13	BRL25000 AMPC	42 26	3 0	28 14	7 6	4 6	73.8 53.8	N.S. ^{b)}	90.5 76.9	N.S.	P<0.05
		≥ 6.25	BRL25000 AMPC	5 14	0 0	3 8	1 2	1 4	60.0 57.1	N.S. ^{c)}	80.0 71.4	N.S.	N.S.
Total			BRL25000 AMPC	47 40	3 0	31 22	8 8	5 10	72.3 55.0	N.S. ^{b)}	89.4 75.0	N.S.	P<0.05

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test	
								Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^{b)} or F _{FISHER} ^{c)}	Cumulative rate (%)	F _{FISHER}		
Inoculum size 10 ⁴ cells/ml 10 ⁵ cells/ml	≤ 3.13	BRL25000 AMPC	30 24	3 0	21 12	5 6	1 6	80.0 50.0	P<0.05 ^{c)}	96.7 75.0	P<0.05	P<0.01	
	≥ 6.25	BRL25000 AMPC	17 14	0 0	10 8	3 2	4 4	58.8 57.1	N.S. ^{c)}	76.5 71.4	N.S.	N.S.	
	≤ 3.13	BRL25000 AMPC	42 25	3 0	28 13	7 6	4 6	73.8 52.0	N.S. ^{b)}	90.5 76.0	N.S.	P<0.05	
	≥ 6.25	BRL25000 AMPC	5 13	0 0	3 7	1 2	1 4	60.0 53.8	N.S. ^{c)}	80.0 69.2	N.S.	N.S.	
	Total		BRL25000 AMPC	47 38	3 0	31 20	8 8	5 10	72.3 52.6	N.S. ^{b)}	89.4 73.7	N.S.	P<0.05

a) E: Excellent, G: Good, F: Fair, T: Total

と 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に層別して臨床効果を比較すると Table 24 に示したとおり、全症例についても、プロトコール適合症例についても、接種菌量 10^8 cells/ml で測定した MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の層において BRL の臨床効果が有意に $[P<0.01 \text{ (Wilcoxon)}, P<0.05 \text{ (Fisher)}]$ 優れる成績が認められた。

起炎菌の β -lactamase 産生の有無を検査し得た症例について、 β -lactamase を産生するか否かに層別して臨床効果を比較した成績は Table 25 に示したとおり、全症例についてみても、プロトコール適合症例についてみても、 β -lactamase 産生菌による感染例では両薬剤群間に有意差が認められないのに対して、 β -lactamase 非産生菌による感染例において、BRL の臨床効果が有意 ($P<0.05$) に優れる成績が認められた。

6. 臨床症状・所見および検査成績の改善度

プロトコール適合症例を対象として、体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰悪臭、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、治療前値の症状段階で層別し、それらの値が治療に伴い治療前値に比べてそれぞれ何段階の変動を示したかの改善度を、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 Fig. 2~16 に示した。

また、治療前値の如何にかかわらず、これらの症状、

所見、臨床検査値の治療開始 3 日後、7 日後、14 日後における改善率を、改善の程度を無視して一括表示したのが Fig. 17 である。なお、この場合、全評価時期を通じて無症状または正常値を示した症例は除外して比較検定を実施した。

治療前値で層別して改善度を比較した場合、呼吸困難について治療前 (+) の層において 7 日後および 14 日後に、BRL 投与群が有意に優れた改善を示した ($P<0.05$)、(Fig. 7)。また、治療前値の如何を問わず一括して症状改善率を比較した成績をみると、喀痰性状の 7 日後の改善率において、BRL 投与群が有意に優れた成績 ($P<0.05$) を示し、呼吸困難の 7 日後の改善率においても、BRL 投与群が AMPC 投与群より有意に優れた成績 ($P<0.01$) が認められた (Fig. 17)。

上記以外の症状、所見、検査成績の改善度においても、BRL 投与群の方が AMPC 投与群より高い値を示すものが多いが、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

胸部レ線写真について、疾患の性質上治療前後の比較を実施し得た症例は 77 例にとどまったが、治療により改善の認められた症例は BRL 投与群 37 例中 33 例、AMPC 投与群 40 例中 30 例で、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 26)。

7. 細菌学的効果

(Total cases) Table 25 Clinical effectiveness classified by β -lactamase producibility

Organism	Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T		E+G+F/T		Wilcoxon test
							Cumulative rate (%)	F _{ISHER}	Cumulative rate (%)	F _{ISHER}	
β -lactamase producing organism	BRL 25000	20	0	14	3	3	70.0	N.S.	85.0	N.S.	N.S.
	AMPC	15	0	9	2	4	60.0		73.3		
β -lactamase non-producing organism	BRL 25000	26	3	16	5	2	73.1	N.S.	92.3	N.S.	$P<0.05$
	AMPC	25	0	13	6	6	52.0		76.0		

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Organism	Drug	No. of patients	Excel- lent	Good	Fair	Poor	E+G/T		E+G+F/T		Wilcoxon test
							Cumulative rate (%)	F _{ISHER}	Cumulative rate (%)	F _{ISHER}	
β -lactamase producing organism	BRL 25000	20	0	14	3	3	70.0	N.S.	85.0	N.S.	N.S.
	AMPC	14	0	8	2	4	57.1		71.4		
β -lactamase non-producing organism	BRL 25000	26	3	16	5	2	73.1	N.S.	92.3	N.S.	$P<0.05$
	AMPC	24	0	12	6	6	50.0		75.0		

E: Excellent, G: Good, F: Fair, P: Poor, T: Total

Fig. 2 Degree of improvement—Body temperature—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

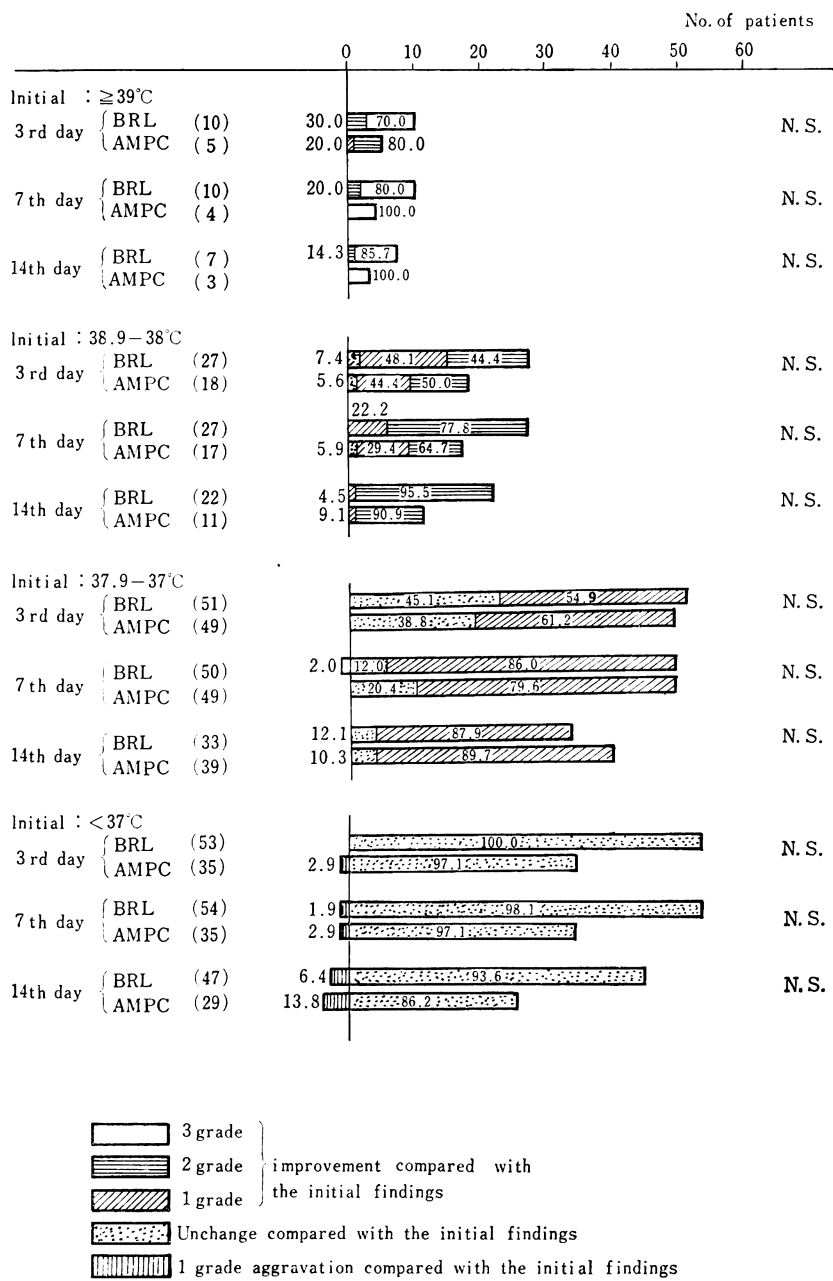
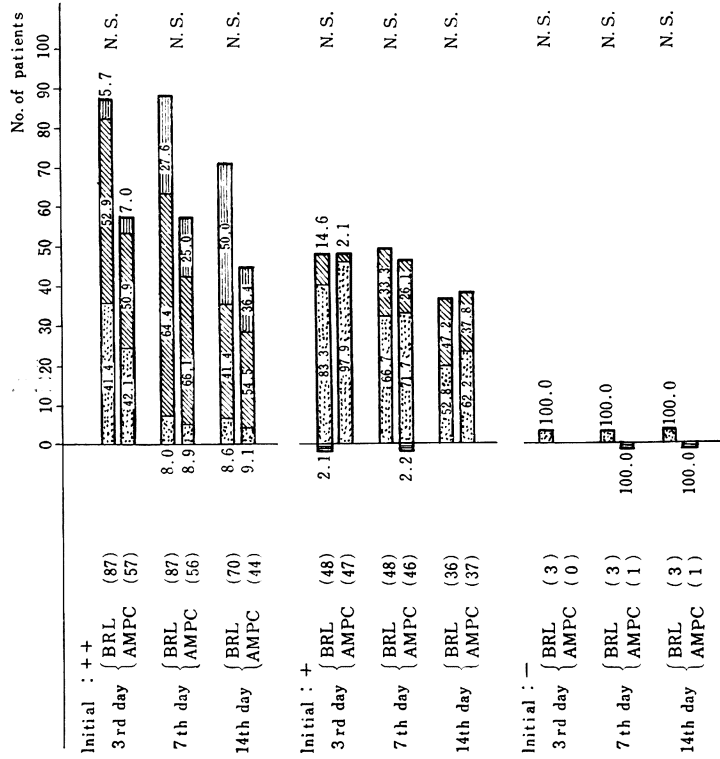
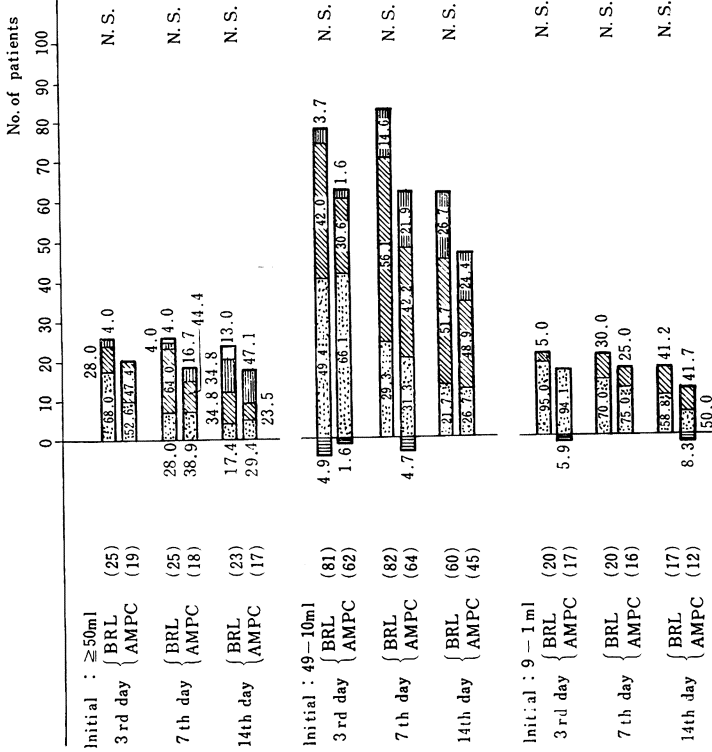


Fig. 3 Degree of improvement—Cough—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



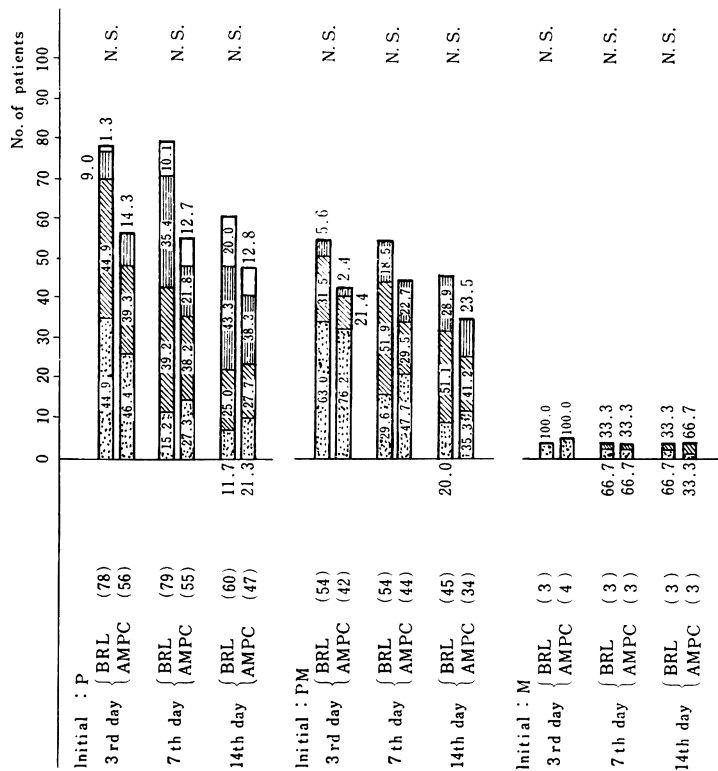
2 grade } improvement compared with the initial findings
1 grade }
Unchange compared with the initial findings
1 grade aggravation compared with the initial findings
(Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 4 Degree of improvement—Volume of sputum—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



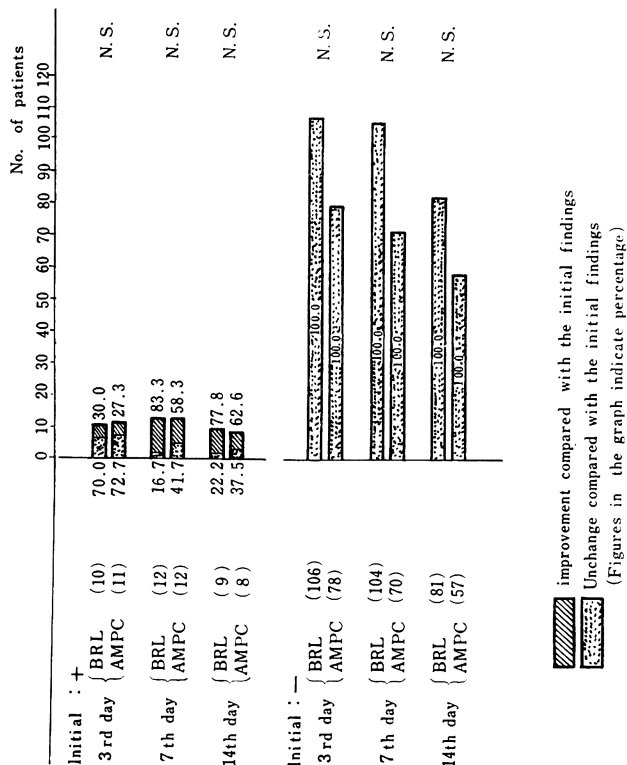
3 grade } improvement compared with the initial findings
2 grade }
1 grade }
Unchange compared with the initial findings
1 grade aggravation compared with the initial findings
(Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 5 Degree of improvement—Sputum appearance—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



3 grade
2 grade
1 grade
Improvement compared with the initial findings
Unchange compared with the initial findings
(Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 6 Degree of improvement—Smell of sputum—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



Improvement compared with the initial findings
Unchange compared with the initial findings
(Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 7 Degree of improvement—Dyspnea—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

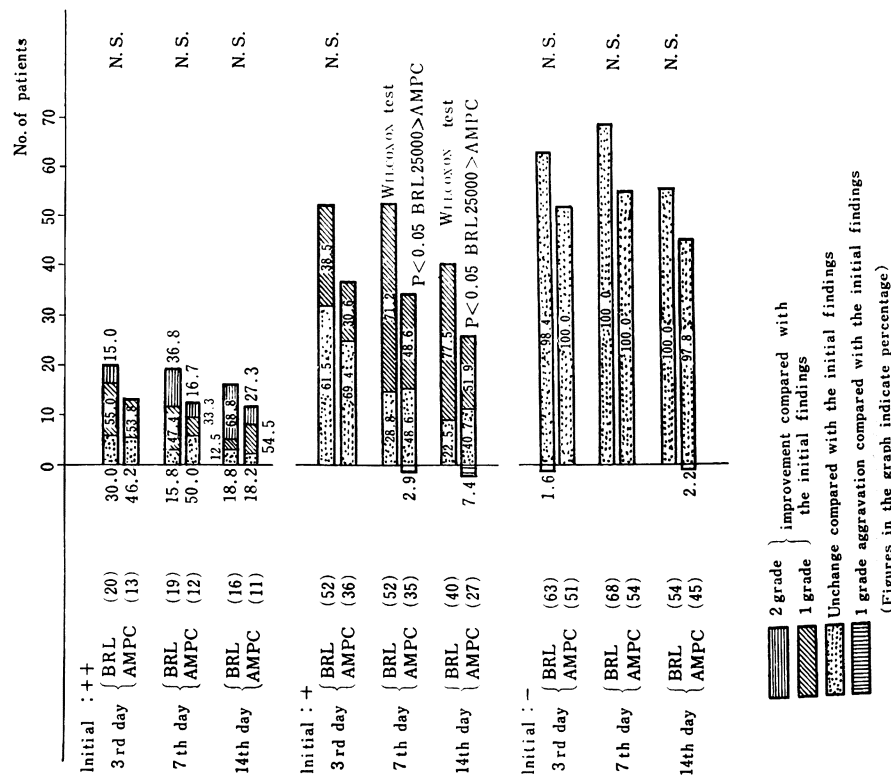


Fig. 8 Degree of improvement—Chest pain—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

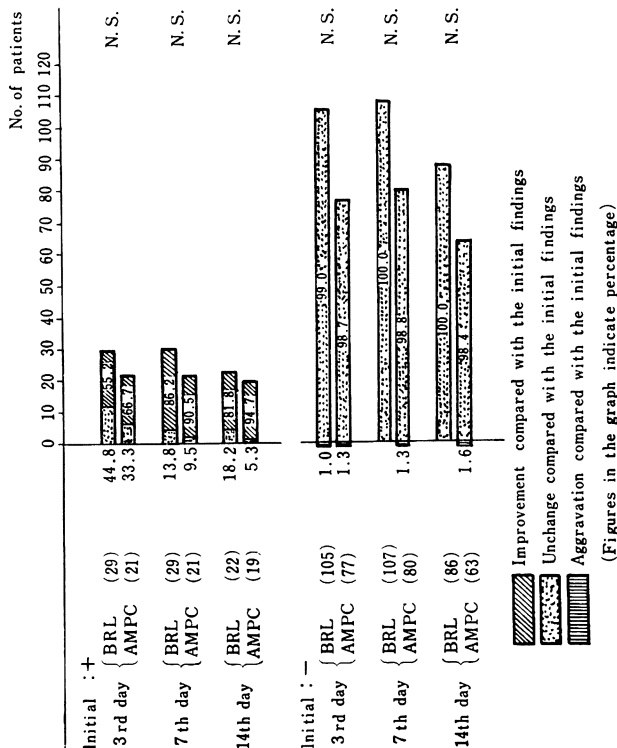
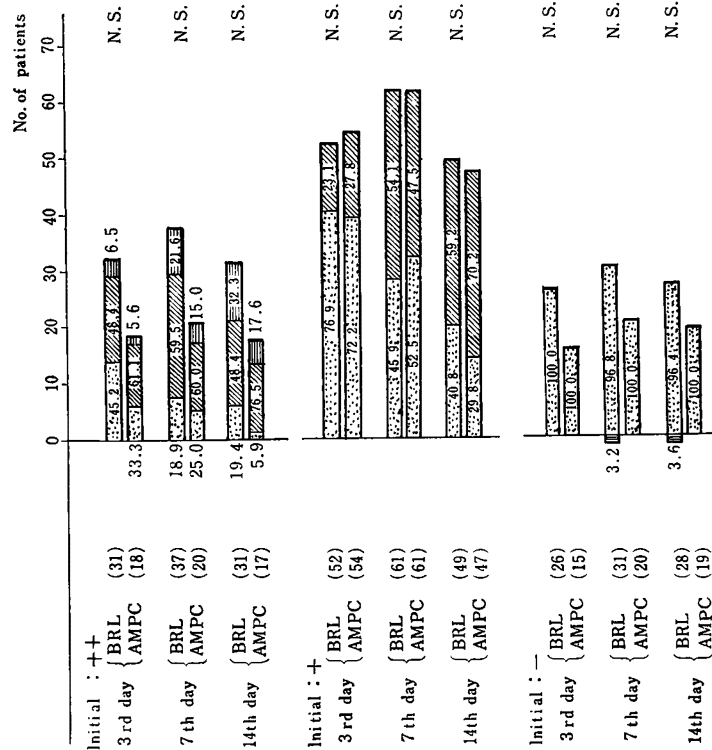
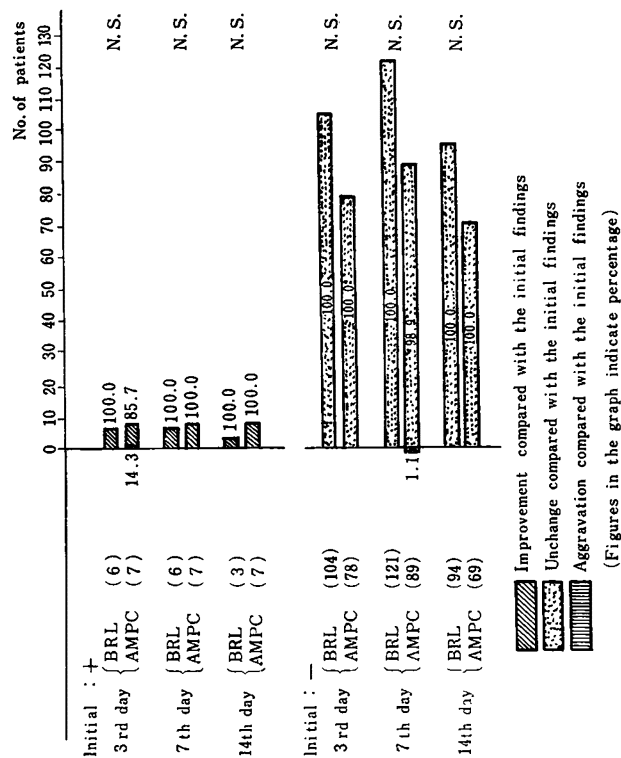


Fig. 9 Degree of improvement—Rales—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



2grade } improvement compared with the initial findings
 1grade }
 Unchange compared with the initial findings
 1 grade aggravation compared with the initial findings
 (Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 10 Degree of improvement—Dehydration—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



Improvement compared with the initial findings
 Unchange compared with the initial findings
 Aggravation compared with the initial findings
 (Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 11 Degree of improvement—Cyanosis—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

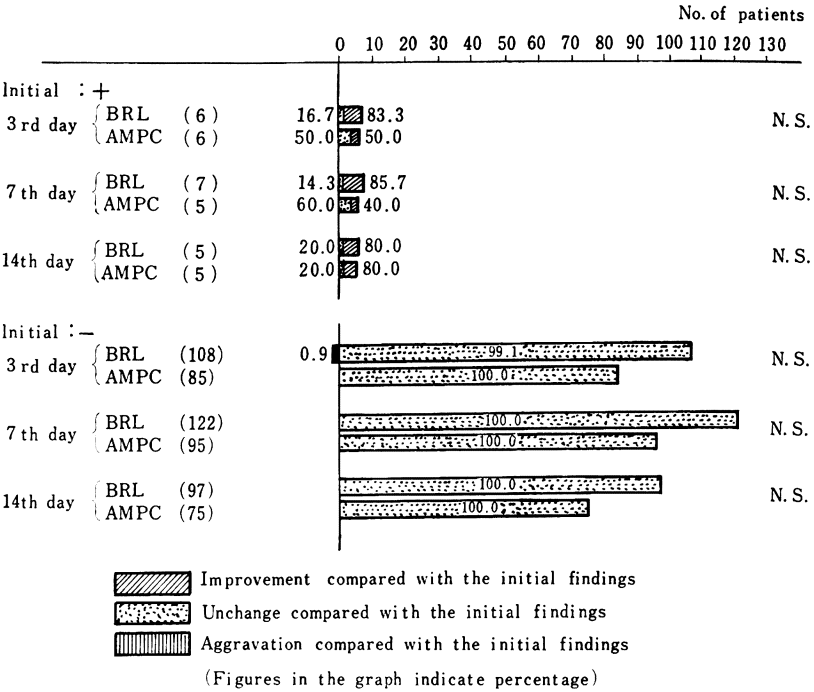


Fig. 13 Degree of improvement—PaCO₂—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

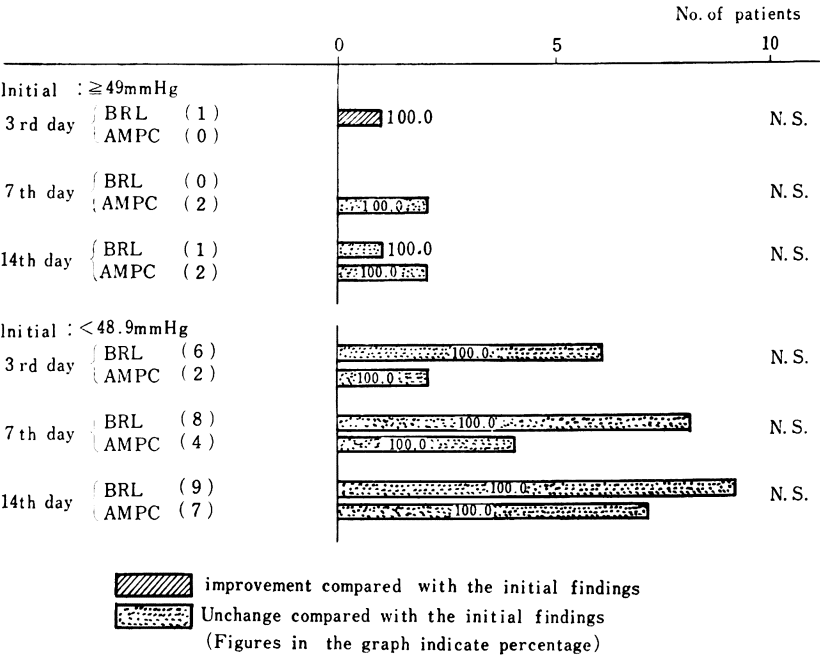
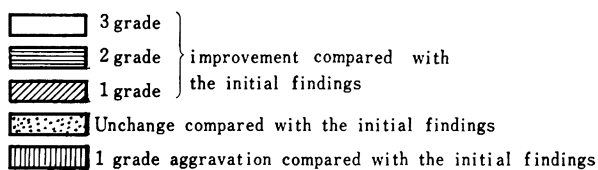
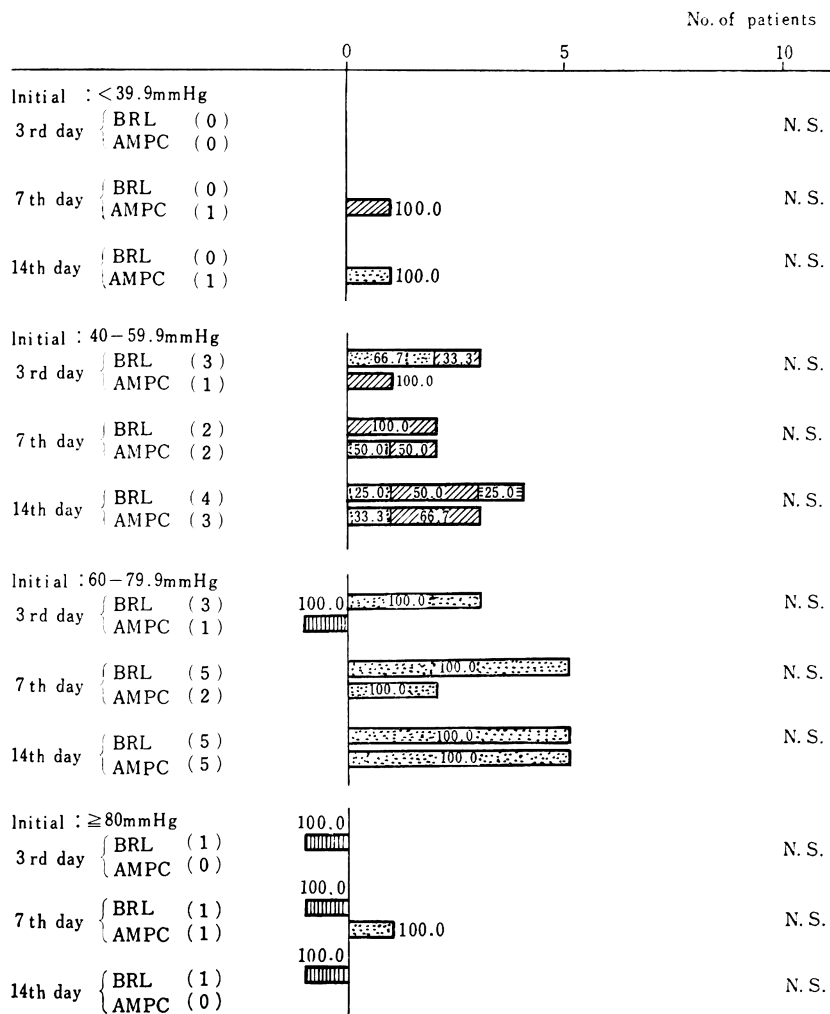
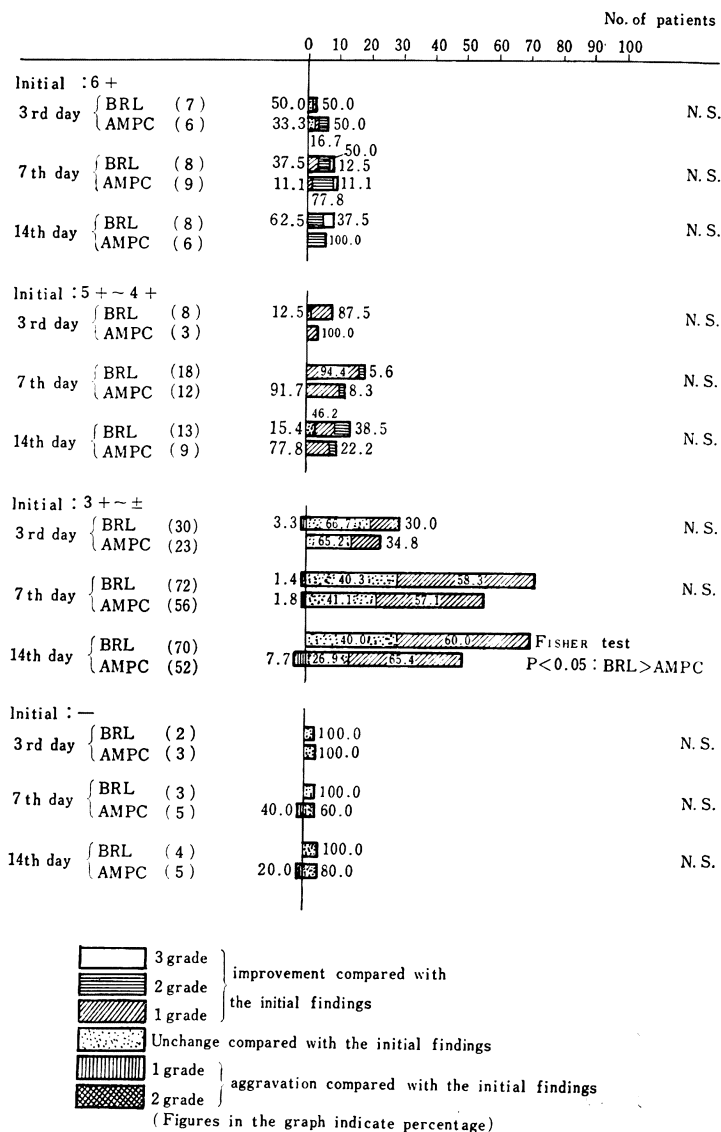


Fig. 12 Degree of improvement— PaO_2 —
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



(Figures in the graph indicate percentage)

Fig. 14 Degree of improvement—CRP—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



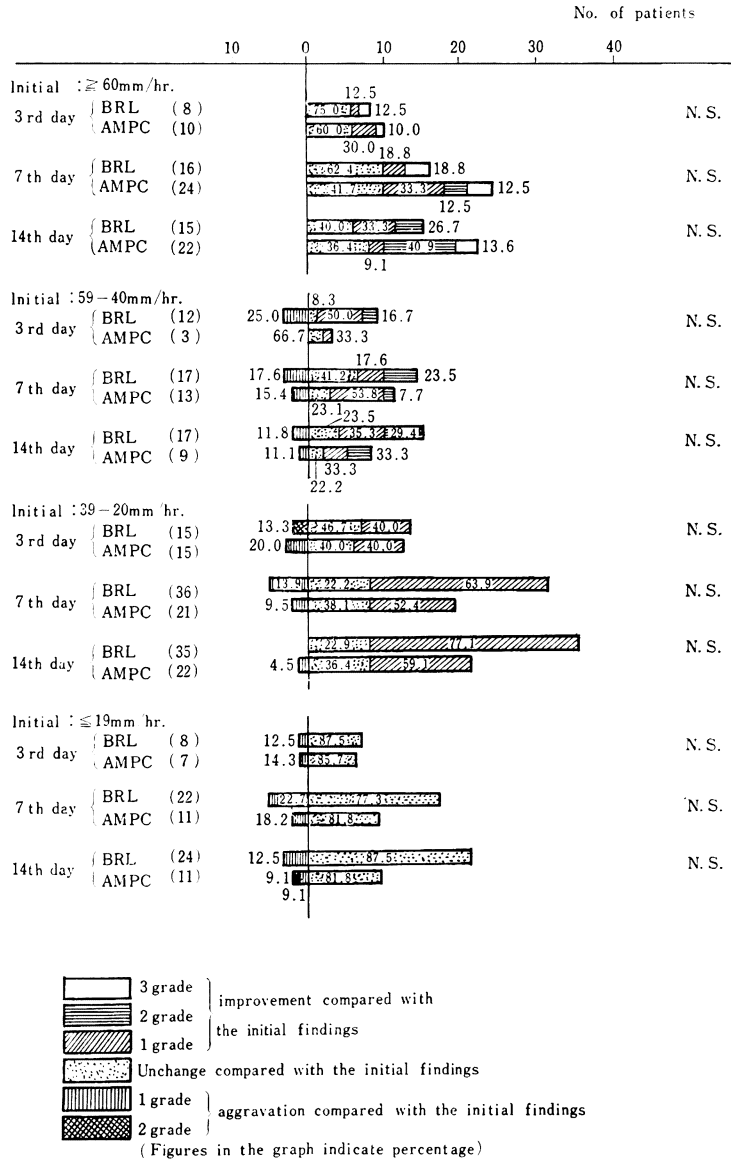
治療開始前、起炎菌を明らかにでき、かつ治療後も細菌学的検索が実施されて細菌学的効果を判定できた症例は、全症例についてみると、BRL 群 86 例、AMPC 群 76 例、計 162 例であった。この 162 例について菌種に関係なく一括して細菌学的効果を両薬剤群間で比較すると、BRL 群では消失 53 例 (67.4%)、部分的消失 (複数菌感染例において一方のみが消失したもの) 2 例 (2.3%)、残存 17 例 (19.8%)、菌交代あるいは当初の起炎菌は残存し、しかも治療後新たに菌が出現したもの 9 例 (10.5%) であり、一方、AMPC 群では消失 44 例

(57.9%)、部分的消失 3 例 (3.9%)、残存 23 例 (30.3%)、菌交代 6 例 (7.9%) であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。

プロトコールに適合した症例について細菌学的効果を検討し得たのは 151 例であり、全症例の場合と同様に、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 27)。

治療開始前起炎菌と決定された菌種により層別して細菌学的効果を検討した成績は Table 28 に示したとおり、全症例についても、プロトコール適合症例についても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Fig. 15 Degree of improvement—ESR—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



なお、新たに出現した起炎菌は Table 29 に示したとおりである。

次に、プロトコール適合症例のうち起炎菌について、β-lactamase 産生の有無が検討された 84 例を β-lactamase 産生の有無に層別して細菌学的効果を比較した成績は Table 30 に示したとおり、β-lactamase 非産生菌の層では両群の細菌学的効果に有意差を認めなかったが、β-lactamase 産生菌の層においては BRL 投与 20 例中消失 12 例、部分消失 2 例、菌交代 3 例、残存 3 例、

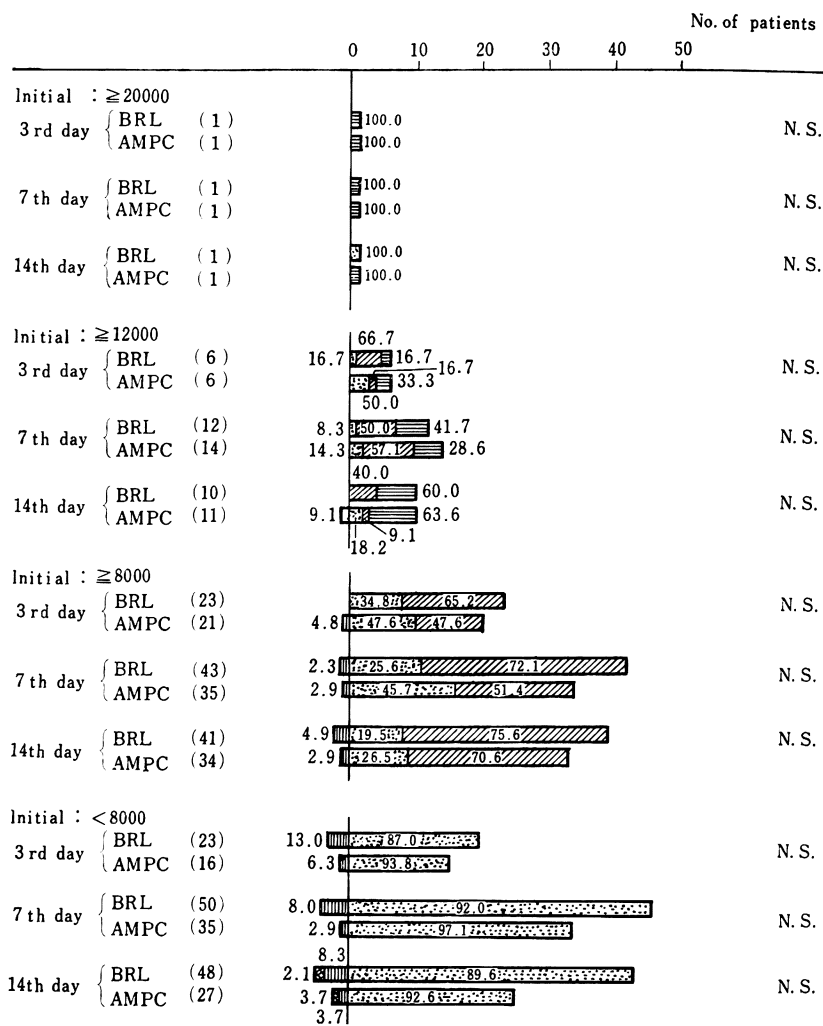
AMPC 投与 14 例中消失 4 例、部分消失 1 例、菌交代 2 例、残存 7 例と、AMPC 投与群に残存例が多く、有意差 (P<0.05) が認められた。

8. 主治医判定臨床効果

各症例を担当した主治医により判定された臨床効果は Table 31 に示したとおりである。

全症例についてみると、BRL 投与 148 例中著効 25 例、有効 96 例、やや有効 18 例、無効 8 例、判定不能 1 例 (著効と有効を併せた有効率 82.3%)、AMPC 投与

Fig. 16 Degree of improvement—WBC—
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

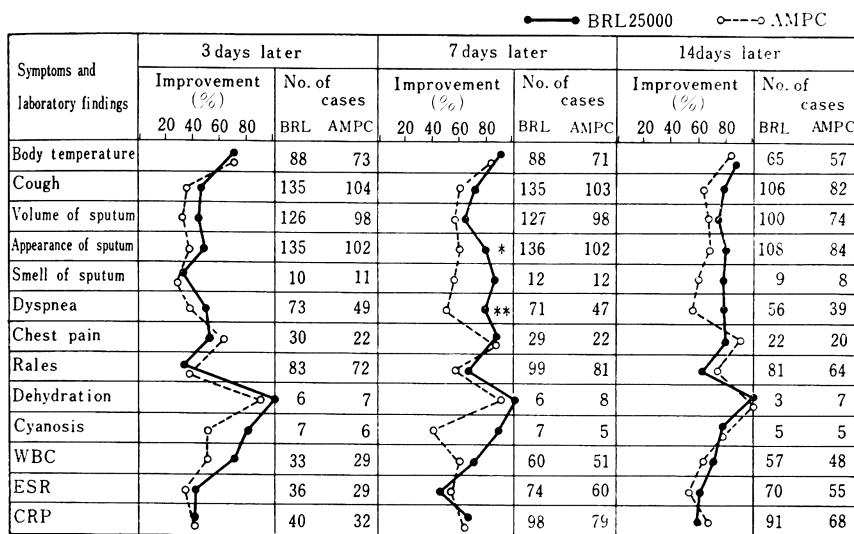


127 例中著効 21 例, 有効 60 例, やや有効 27 例, 無効 16 例, 判定不能 3 例 (有効率 65.3%) と, 有意差 [$P < 0.05$ (WILCOXON), $P < 0.01$ (χ^2)] が認められた。

プロトコール適合症例についてみても, BRL 投与 143

例中著効 23 例, 有効 93 例, やや有効 18 例, 無効 8 例, 判定不能 1 例 (著効と有効を併せた有効率 81.7%), AMPC 投与 112 例中著効 18 例, 有効 54 例, やや有効 24 例, 無効 14 例, 判定不能 2 例 (有効率 65.5%) と, 有意差 [$P < 0.05$ (WILCOXON), $P < 0.01$

Fig. 17 Improvement of symptoms and laboratory findings
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)



* : $P < 0.05$ (χ^2 -test) ** : $P < 0.01$ (χ^2 -test)

Table 26 Change of X-ray findings
(Total cases)

Drug	Improved	Unchanged	Aggravated	Unknown	Total
BRL25000	33	3	1	111	148
AMPC	30	5	5	87	127
Statistical analysis	N. S.				

(Total cases)

Table 27 Bacteriological effectiveness

Drug	No. of patients	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	E/T ^a	χ^2 -test	E+P+R/T ^a	χ^2 -test	Wilcoxon test
BRL25000	86	58	2	9	17	67.4	N. S.	80.2	N. S.	N. S.
AMPC	76	44	3	6	23	57.9		69.7		

(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Drug	No. of patients	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	E/T ^a	χ^2 -test	E+P+R/T ^a	χ^2 -test	Wilcoxon test
BRL25000	84	56	2	9	17	66.7	N. S.	79.8	N. S.	N. S.
AMPC	67	40	2	5	20	59.7		70.1		

a) E: Eradicated, P: Partially eradicated, R: Replaced, T: Total

Table 28-1 Bacteriological effectiveness classified by causative bacteria

Causative bacteria	Drug	Total cases						Statistical analysis
		Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total	
<i>S. aureus</i>	BRL AMPC	2 5			1	2	3 7	N.S.
<i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC	5 4			1		6 4	N.S.
<i>S. pyogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>B. cattarrhalis</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i>	BRL AMPC	33 23		2	3 1	12 10	48 36	N.S.
<i>Haemophilus</i> spp.	BRL AMPC	1					1	—
<i>E. coli</i>	BRL AMPC	1			1	1	2 1	N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC	4 2			2	1 4	7 6	N.S.
<i>K. oxytoca</i>	BRL AMPC	1			1	1	3	—
<i>K. ozaenae</i>	BRL AMPC	2 1				1 1	3 2	N.S.
<i>E. cloacae</i>	BRL AMPC	2			1	1	1 3	N.S.
<i>E. aerogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>Enterobacter</i> spp.	BRL AMPC	1				1	1 1	N.S.
<i>S. marcescens</i>	BRL AMPC	1			1		2	—
<i>Serratia</i> spp.	BRL AMPC	1					1	—
<i>P. mirabilis</i>	BRL AMPC				1		1	—
<i>P. vulgaris</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>P. fluorescens</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	BRL AMPC	1 1	1		1		1 3	N.S.
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC	3 1					3 1	N.S.
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>K. ozaenae</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1 1				1 1	N.S.
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1				1	—
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>E. cloacae</i> + <i>P. inconstans</i>	BRL AMPC				1		1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1				1	—
Total	BRL	58	2	0	9	17	86	N.S.
	AMPC	44	3	2	6	21	76	

Table 28-2 Bacteriological effectiveness classified by causative bacteria

Causative bacteria	Drug	Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD						Statistical analysis
		Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total	
<i>S. aureus</i>	BRL AMPC	2 3			1	1	3 4	N.S.
<i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC	5 4			1		6 4	—
<i>S. pyogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>B. catarrhalis</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i>	BRL AMPC	31 23		2	3	12 10	46 35	N.S.
<i>Haemophilus</i> spp.	BRL AMPC	1					1	—
<i>E. coli</i>	BRL AMPC				1	1	2	—
<i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC	4 2			2	1 2	7 4	N.S.
<i>K. oxytoca</i>	BRL AMPC	1			1	1	3	—
<i>K. ozaenae</i>	BRL AMPC	2 1				1 1	3 2	N.S.
<i>E. cloacae</i>	BRL AMPC	2			1	1	1 3	N.S.
<i>E. aerogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>Enterobacter</i> spp.	BRL AMPC	1				1	1 1	N.S.
<i>S. marcescens</i>	BRL AMPC	1			1		2	—
<i>Serratia</i> spp.	BRL AMPC	1					1	—
<i>P. mirabilis</i>	BRL AMPC				1		1	—
<i>P. vulgaris</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>P. fluorescens</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	BRL AMPC	1			1		1 1	N.S.
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC	3 1					3 1	N.S.
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>K. ozaenae</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1 1				1 1	N.S.
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1				1	—
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	BRL AMPC	1					1	—
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BRL AMPC					1	1	—
<i>E. cloacae</i> + <i>P. inconstans</i>	BRL AMPC				1		1	—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BRL AMPC		1				1	—
Total	BRL	56	2	0	9	17	84	N.S.
	AMPC	40	2	2	5	18	67	

Table 29 Appearing organisms after treatment
(Total cases)

BRL 25000		AMPC	
Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
<i>S. aureus</i>	(E)→ <i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	(P) → <i>K. pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i>	(E)→ <i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	(P) → <i>H. influenzae</i>
<i>H. influenzae</i>	(E)→ <i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	(E) → <i>H. influenzae</i>
<i>H. influenzae</i>	(E)→ <i>K. oxytoca</i>	<i>S. aureus</i>	(E) → <i>P. aeruginosa</i>
<i>H. influenzae</i>	(E)→ <i>E. cloacae</i>	<i>H. influenzae</i>	(E) → <i>H. influenzae</i>
<i>E. coli</i>	(E)→ <i>P. fluorescens</i>	<i>K. oxytoca</i>	(P) → <i>H. influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	(E)→ <i>P. aeruginosa</i>	<i>K. oxytoca</i>	(E) → <i>E. coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	(E)→ <i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	(E) → <i>E. coli</i>
<i>E. cloacae</i>	(E)→ <i>A. anitratus</i>	<i>P. inconstans</i>	(E) → <i>P. aeruginosa</i>
?	→ <i>K. oxytoca</i>	<i>S. marcescens</i>	(E) → <i>K. pneumoniae</i>
?	→ <i>E. aerogenes</i>	<i>P. mirabilis</i>	(E) → <i>M. morgani</i>
		<i>H. influenzae</i>	(E) → <i>K. pneumoniae</i>
		<i>Enterobacter</i> spp.	(P) → <i>Klebsiella</i> spp.
		?	→ <i>P. aeruginosa</i>

E : Eradicated, P : Persisted

Table 30 Bacteriological effect classified by β -lactamase producibility
(Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD)

Organism	Drug	No. of patients	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	E/T ^{a)}	χ^2 -test	E+P+R/T	χ^2 -test	WILCOXON test
β -lactamase producing organism	BRL 25000	20	12	2	3	3	60.0	N. S.	85.0	N. S.	P<0.05
	AMPC	14	4	1	2	7	28.6		50.0		
β -lactamase non-producing organism	BRL 25000	26	17	0	4	5	65.4	N. S.	80.8	N. S.	N. S.
	AMPC	24	16	0	1	7	66.7		70.8		

E : Eradicated, P : Partially eradicated, R : Replaced, T : Total

Table 31 Clinical effectiveness judged by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	E+G/T ^{a)}		E+G+F/T ^{a)}		WILCOXON test
								Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^{b)} or F _{FISHER} ^{c)}	Cumulative rate (%)	F _{FISHER}	
Total cases	BRL 25000	148	25	96	18	8	1	82.3	P<0.01 ^{b)}	94.6	P<0.05	P<0.05
	AMPC	127	21	60	27	16	3	65.3		87.1		
Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD	BRL 25000	143	23	93	18	8	1	81.7	P<0.01 ^{b)}	94.4	N. S.	P<0.05
	AMPC	112	18	54	24	14	2	65.5		87.3		
Acute RTI without chronic RTD	BRL 25000	5	2	3	0	0	0	100.0	N. S. ^{c)}	100.0	N. S.	N. S.
	AMPC	15	3	6	3	2	1	64.3		85.7		

a) E : Excellent, G : Good, F : Fair, T : Total less undecided

Table 32 Side effects

Drug			BRL 25000		AMPC		Statistical analysis
No. of patients			167		157		
No. of patients without side effect			152		134		
No. of patients with side effect			Treatment continued	Treatment discontinued	Treatment continued	Treatment discontinued	N. S.
			7 (4.2)	8 (4.8)	11 (7.0)	12 (7.6)	
Symptoms	Gastrointestinal disturbs	Diarrhea	3 ^a (1.8)	2 ^{c,e} (1.2)	3 ^{h,i} (1.9)	2 ^{n,q} (1.3)	N. S.
		Vomiting		3 ^{c,e,f} (1.8)		1 ^p (0.6)	N. S.
		Nausea		4 ^{c,d,f,k} (2.4)	2 ^{j,k} (1.3)	3 ^{p,r} (1.9)	N. S.
		Anorexia	1 (0.6)	3 ^{c,k} (1.8)	3 ^{h,j} (1.9)	2 ^o (1.3)	N. S.
		Abdominal pain	2 ^a (1.2)	3 ^{c,d,f} (1.8)	4 ^{i,l} (2.5)	3 ^{n,o,s} (1.9)	N. S.
		Flatulence	1 (0.6)		1 (0.6)	2 ^{q,r} (1.3)	N. S.
		Heartburn	1 (0.6)		1 ⁱ (0.6)	1 ^r (0.6)	N. S.
		Oral smell				1 ^r (0.6)	—
	Sub total		7 (4.2)	6 (3.6)	10 (6.4)	8 (5.1)	N. S.
	Others	Rush		2 ^b (1.2)		4 ^m (2.5)	N. S.
		Fever		1 ^b (0.6)	1 (0.6)		N. S.
		Back pain				1 ^s (0.6)	—
		Headache				2 ^{r,s} (1.3)	—
		Tongue paralysis			1 ^k (0.6)		—
		Tinnitus				2 ^{m,r} (1.3)	—
	Sub total			2 (1.2)	2 (1.3)	6 (3.8)	N. S.

(Superscripts ^{a-s} identify patients presenting with more than one side effect)

Table 33 Abnormal laboratory findings

Drug		BRL25000		AMPC			Statistical analysis
Item	No. of investigated cases	Treatment continued	Treatment dis-continued	No. of investigated cases	Treatment continued	Treatment dis-continued	
		23	0		17	2	
Elevation of GOT and/or GPT	159	10 ^a (6.3%)	0	144	8 ^c (5.6%)	1 (0.7%)	N. S.
Elevation of ALP	156	2 (1.3%)	0	142	1 (0.7%)	0	N. S.
Elevation of BUN	155	2 ^b (1.3%)	0	141	1 (0.7%)	0	N. S.
Elevation of Creatinine	153	1 ^b (0.7%)	0	140	1 ^d (0.7%)	0	N. S.
Decrease of WBC	161	2 (1.2%)	0	146	0	0	N. S.
Eosinophilia	150	8 ^a (5.3%)	0	138	8 ^{c,d} (5.8%)	1 (0.7%)	N. S.

(Superscripts ^{a-d} identify patients presenting with more than one abnormal laboratory finding)

Table 34 Clinical usefulness judged by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Useful	Slightly useful	Useless	Un-decided	U/T ^a		U+S/T ^a		Wilcoxon test
							Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^b or F _{FISHER} ^c	Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^b or F _{FISHER} ^c	
Total cases	BRL25000 AMPC	149	111	24	12	2	75.5	P<0.05 ^b	91.8	N.S. ^b	P<0.05
		129	77	31	17	4	61.6		86.4		
Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD	BRL25000	144	107	23	13	1	74.8	P<0.05 ^b	90.9	N.S. ^b	P<0.05
	AMPC	114	69	28	14	3	62.2		87.4		
Acute RTI without chronic RTD	BRL25000	5	4	1	0	0	80.0	N.S. ^c	100.0	N.S. ^c	N.S.
	AMPC	15	8	3	3	1	57.1		78.6		

a) U: Useful, S: Slightly useful, T: Total less undecided

Table 35 Clinical usefulness judged by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Useful	Slightly useful	Useless	U/T ^a		U+S/T ^a		Wilcoxon test
						Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^b or F _{FISHER} ^c	Cumulative rate (%)	χ^2 -test ^b or F _{FISHER} ^c	
Total cases	BRL25000 AMPC	149	116	21	12	77.9	P<0.05 ^b	91.9	P<0.01 ^b	P<0.01
		129	84	20	25	65.1		80.6		
Chronic RTI and acute RTI with chronic RTD	BRL25000	144	112	20	12	77.8	P<0.05 ^b	91.7	P<0.05 ^b	P<0.01
	AMPC	114	73	18	23	64.0		79.8		
Acute RTI without chronic RTD	BRL25000	5	4	1	0	80.0	N.S. ^c	100.0	N.S. ^c	N.S.
	AMPC	15	11	2	2	73.3		86.7		

a) U: Useful, S: Slightly useful, T: Total

(χ^2) が認められた。

急性呼吸器感染症では、BRL 投与 5 例中著効 2 例、有効 3 例、AMPC 投与 15 例中著効 3 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 1 例と、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

9. 副作用・臨床検査値異常

副作用検討対象症例 324 例中、何らかの自覚的副作用症状の認められた症例は、Table 32 に示したとおり BRL 投与 167 例中 15 例 (9.0%)、AMPC 投与 157 例中 23 例 (14.6%) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用のために投薬を中止された症例は BRL 群では 8 例 (4.8%)、AMPC 群では 12 例 (7.6%) で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用として出現した症状は Table 32 に示したとおり

大部分が消化器症状で、BRL 投与群では 13 例 (7.8%)、AMPC 投与群では 18 例 (11.5%) であり、その他発疹、発熱などのアレルギー反応は BRL 投与群 2 例 (1.2%)、AMPC 投与群 5 例 (3.2%) と、いずれも両薬剤群間に有意差は認められず、その他の症状の発現は少数例ではあったが、すべて AMPC 投与群に発生した。

臨床検査値異常の検討対象は各検査項目により若干異なるが、何らかの異常の認められた症例は BRL 投与 162 例中 23 例、AMPC 投与 149 例中 19 例である。このうち投薬中止例は BRL 投与群になく、AMPC 投与群に 2 例認められた。これらの臨床検査値異常の出現頻度については両薬剤群間に有意差を認めなかった。検査値異常として最も多数を占めたのは S-GOT、S-GPT

の上昇であり、BRL 群に 10 例 (6.3%)、AMPC 群に 9 例 (6.3%) に認められ、次いで好酸球増多が BRL 群に 8 例 (5.3%)、AMPC 群に 9 例 (6.5%) 認められた。その他の臨床検査値異常は Table 33 に示したとおりであるが、S-GOT、S-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。

なお、副作用と臨床検査値異常が同一症例に重複して認められたものが BRL 投与群に 1 例、AMPC 投与群に 4 例存在したので、副作用あるいは臨床検査値異常の出現した症例は BRL 投与群 37 例 (うち投薬中止 8 例)、AMPC 投与群 38 例 (うち投薬中止 13 例) であった。

なお、両薬剤投与群とも副作用・検査値異常は投与中止後速やかに回復し、重篤な副作用と判定されたものは存在しなかった。

10. 有用性

各主治医が個々の症例について、治療効果と副作用を勘案して判定した有用性は Table 34 に示したとおり、全症例 278 例についてみると、BRL 149 例中有用性あり 111 例、やや有用性あり 24 例、有用性なし 12 例、判定不能 2 例、AMPC 投与 129 例中有用性あり 77 例、やや有用性あり 31 例、有用性なし 17 例、判定不能 4 例、プロトコル適合症例 258 例では BRL 投与 144 例中有用性あり 107 例、やや有用性あり 23 例、有用性なし 13 例、判定不能 1 例、AMPC 投与 114 例中有用性あり 69 例、やや有用性あり 28 例、有用性なし 14 例、判定不能 3 例と全症例あるいはプロトコル適合症例いずれにおいても BRL の有用性が優れ、両薬剤群間に有意差が認められた。

小委員会判定臨床効果と副作用・検査値異常の有無より Table 3 に示した基準で判定した有用性についても Table 35 に示したとおり、全症例、プロトコル適合症例、いずれの層においても BRL の有用性が AMPC の有用性より優れ、両薬剤群間に有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

III. 総括ならびに考按

AMPC は *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対する優れた抗菌力、消化管よりの吸収性の良さ、低毒性などの諸要因により、気道感染症、とくに慢性気道感染症の治療に際して第一選択薬として広く用いられている。しかしながら、気道感染症の重要な起炎菌の一つである *K. pneumoniae* に対して抗菌力を発揮し得ないことが、気道感染症に対する AMPC の有効性を低下させているものと考えられ、さらに近年 AMPC 耐性 *H. influenzae* の出現が気道感染症の治療上問題視されている²⁾。また、

H. influenzae による慢性気管支炎に対する Ampicillin (ABPC) 治療に際して、気道内に生存する *H. influenzae* 以外の β -lactamase 産生菌により ABPC が不活化され、*H. influenzae* が ABPC に感受性を示しても ABPC が無効に終わることが MADDOCKS ら³⁾により指摘されている。

CVA は *Streptomyces clavuligerus* の産生する β -lactam 環を有する物質で、それ自体の抗菌力はかなり弱い、細菌の産生する β -lactamase のうち RICHMOND type の III, N, V 型の酵素に対する阻害作用が強く、 β -lactam 系抗生物質と併用することにより β -lactamase 産生菌に対して明らかな併用効果を示し、特に AMPC との併用効果が顕著であることが認められている^{4,5)}。

BRL は AMPC と CVA の 2:1 の配合剤であり、*S. aureus*、*E. coli*、*H. influenzae* などの AMPC 耐性株に対しても抗菌力を示し、*K. pneumoniae*、*B. fragilis* など AMPC 耐性菌種に対しても優れた抗菌活性が認められている^{1,6,7)}。第 29 回日本化学療法学会総会で報告された臨床成績の全国集計においても、AMPC 耐性菌症例計 390 例に対する臨床効果は著効 125 例、有効 171 例 (有効率 75.9%) と優れた成績が示された¹⁾。

今回、慢性気道感染症に対する BRL の有効性と安全性を AMPC と比較することにより、AMPC と CVA の配合意義を臨床的に評価する目的で、全国 38 研究機関とその協力施設において、二重盲検法により比較試験を実施した。

試験薬剤ならびに対照薬剤の投与量の設定にあたって、AMPC は慢性気道感染症に対する一般的な投与量 1 日 1g とし、BRL は 1 日 4 錠 (AMPC 1g + CVA 0.5g) として、同一量の AMPC に CVA を附加併用した効果を検討することとした。

また、本比較試験において、対象患者の条件、併用薬剤の規定、自覚症状の観察記録、臨床検査の実施などは、過去幾度が実施した呼吸器感染症を対象とした比較試験の場合とほぼ同一基準で行ない、分離菌の β -lactamase 産生の有無の測定など、本比較試験での薬剤の特徴を加味して実施した。

本比較試験に際して、BRL あるいは AMPC の投与された症例は合計 333 例であるが、小委員会において、実施要項の規定に合致せず、薬効評価の目的に適合しないと判定した 58 例を解析対象から除外し、275 例について両薬剤の有効性の比較を実施した。なお、この 275 例の中に、慢性的気道疾患をもたずに発症した急性呼吸器感染症が 20 例混入した。これらは、実施要項に規定した対象疾患から逸脱する症例であるが、明らかに呼吸

器感染症状が存在し、一般的に BRL あるいは AMPC の投与対象となり得る疾患であるので、これらを含めて解析を実施するとともに、これら 20 例を除外した 255 例を本来のプロトコール適合症例として、個別に解析を行なうこととした。また、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症などに合併した肺炎あるいは肺癌二次感染が 12 例存在したが、これらはプロトコールに規定した慢性呼吸器感染症の急性増悪と本質的に差異が無いものと判断して、解析対象に加えた。

副作用の検討にあたっては、投与後の経過不明、投薬違反、他の抗菌薬併用、極めて重症の基礎疾患保有、ペニシリンアレルギー患者など副作用の判定不可能と考えられた 9 例を除外した 324 例を解析対象とした。

有効性の解析対象全症例 275 例についても、プロトコール適合症例 255 例についても、患者の背景因子では、赤沈値が BRL 群に非促進例が、一方、AMPC 群に高度促進例が多く、両薬剤群間に有意差が認められた以外、他の項目ではすべてその分布に有意の偏りは認められなかった。

小委員会判定臨床効果をみると、全症例についての有効率が BRL 群 83.1%、AMPC 群 71.7%、プロトコール適合症例の有効率は BRL 群 82.5%、AMPC 群 69.6% と、いずれも BRL の有効性が AMPC より優れ、両薬剤群間に有意差が認められた。

患者を感染症の重症度で層別すると、重症および軽症では両薬剤の臨床効果に有意差は認められなかったが、中等症においては全症例、プロトコール適合症例のいずれにおいても BRL が AMPC より有意に優れた臨床効果を示すことが認められた。

起炎菌の投与薬剤に対する感受性が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下と $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 群に層別して臨床効果を検討した結果、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の症例においては BRL 投与群の有効率が全症例で 58.8%、プロトコール適合症例でも 58.8%、AMPC 投与群の有効率は全症例で 60.0%、プロトコール適合症例で 57.1% と、両薬剤群とも低値を示したが、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の症例における BRL 投与群の有効率は全症例で 80.0%、プロトコール適合症例でも 80.0% と高率を示すのに対して、AMPC 投与群の有効率は全症例で 52.0%、プロトコール適合症例で 50.0% と低値を示し、両薬剤群間に有意差が認められた。

このように BRL では感性菌感染症に対して優れた治療効果が認められたのに反して、AMPC では感性菌感染症であるにもかかわらず有効性の劣る成績が得られたが、これはおそらく起炎菌以外に気道内に β -lactamase 産生菌が存在し、それにより、AMPC が不活化された

ことに起因するのではないかと考えられる。これら個々の症例について、喀痰中 AMPC 濃度の測定を行っていないので確証はないが、AMPC 単独投与時の喀痰中 AMPC 濃度は極めて低値であるのに対して AMPC と CVA を同時に投与した場合、喀痰中 AMPC 濃度がかなり高値をとるとの山口ら⁹⁾の成績と、今回得られた臨床成績とはかなり関連があるものと考えられる。

起炎菌の β -lactamase 産生の有無を測定し得た症例は 86 例であり、そのうち β -lactamase 産生の認められたのは 35 例であった。 β -lactamase 産生菌による感染症例においても、非産生菌による感染症例においても、ともに BRL の有効性が AMPC より上廻る成績が得られたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

患者の背景因子で有意の偏りの認められた赤沈値で層別して臨床効果を比較した場合、赤沈値 $\leq 19 \text{ mm}$ 、 $20 \sim 39 \text{ mm}$ 、 $40 \sim 59 \text{ mm}$ 、 $\geq 60 \text{ mm}$ の各層とも BRL の有効性が上回ったが、各層の症例数が少なくなることも関連して、いずれの層においても有意差は認められなかった。

主治医判定臨床効果においても、全症例についての有効率は BRL 投与群 82.3%、AMPC 投与群 65.3%、プロトコール適合症例に対する有効率は BRL 投与群 81.7%、AMPC 投与群 65.5% と、いずれも BRL の有効性が AMPC の有効性より有意に優れた成績が得られた。

治療前後の起炎菌の消長を基にして細菌学的効果を検討し得たのは 163 例であったが、BRL 投与による除菌率は全症例で 67.4%、プロトコール適合症例で 66.7%、AMPC 投与による除菌率は全症例で 57.9%、プロトコール適合症例で 59.7% と BRL 群がやや高い値を示したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

プロトコール適合症例において、起炎菌の β -lactamase 産生の有無により層別して細菌学的効果をみると、 β -lactamase 非産生菌感染においては BRL と AMPC の除菌率に有意差が認められなかった。しかし、 β -lactamase 産生菌感染では AMPC 群の除菌率 28.6% に対して BRL 群の除菌率は 60.0% と高く、菌消失、部分消失、菌交代を加えると BRL 投与群では 20 例中 17 例(85.0%)、AMPC 投与群では 14 例中 7 例(50.0%)と、両薬剤群間に有意差が認められ、AMPC と β -lactamase 阻害剤併用の意義が細菌学的効果のうえからも認められた。

各症状、所見、臨床検査値の治療に伴う 3 日後、7 日後、14 日後の改善の程度を両薬剤群間で比較した結果、ほとんどすべての項目において BRL 投与群が AMPC 投与群より高い改善率を示したが、それらのうち喀痰性

状と呼吸困難の7日後の改善において両薬剤群間に有意差が認められた。

副作用についてみると、解析対象324例中、何らかの副作用あるいは臨床検査値異常の認められたのはBRL投与167例中37例(22.2%)、AMPC投与157例中38例(24.2%)であり、このうち投薬中止例はBRL投与群8例、AMPC投与群13例であった。副作用の中では消化器症状が最も多く、BRL投与群で13例(7.8%)、AMPC投与群では18例(11.5%)に認められ、発疹、発熱など薬物アレルギーと考えられる症状は、BRL投与群に2例、AMPC投与群に5例認められた。臨床検査値異常のうち多数を占めたものはS-GOT、S-GPTの上昇で、BRL群10例(6.3%)、AMPC群9例(6.3%)に認められ、次いで好酸球増多がBRL群8例(5.3%)、AMPC群9例(6.5%)に認められた。これら副作用、臨床検査値異常の出現率は両薬剤群間に有意差なく、また、両薬剤投与群とも重篤な副作用は1例も認められなかった。

治療効果と副作用の両面から各主治医が個々の症例について判定した有用性は、全症例ではBRL群75.5%、AMPC群61.6%、プロトコール適合症例でもBRL群74.8%、AMPC群62.2%と、BRLが有意に高い有用性を示し、小委員会で判定した臨床効果と副作用・臨床検査値異常を基に判定した有用性においても、BRLがAMPCより高い有用性を示し、両薬剤群間に有意差が認められた。

以上、慢性気道感染症とその急性増悪に対するBRL1日4錠(AMPC1g+CVA0.5g)とAMPC1日1gの治療成績を比較した結果、BRLの治療効果はAMPCの治療効果より有意に優れ、一方、副作用・臨床検査値異常の出現については両薬剤群間に有意差は認められなかった。したがって、BRLは慢性気道感染症の治療に

においてAMPCより有意に優れた臨床的有用性をもつ薬剤であると判断され、AMPCに β -lactamase阻害剤であるCVAを併用する意義が臨床的に確認された。

(本論文の要旨は第30回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した)。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムBRL25000。1981、長崎
- 2) 穴戸春美、高橋 淳、松本慶蔵、渡辺貴和雄： β -lactamase 産生 Ampicillin 耐性インフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症。臨床成人病 11:1791~1802, 1981
- 3) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. *Lancet* 1: 793~795, 1969
- 4) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977
- 5) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5): 650~655, 1978
- 6) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(3): 389~393, 1978
- 7) WÜST, J. & T. D. WILKINS: Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(11): 130~133, 1978
- 8) 山口恵三、重野芳輝、那須 勝、斎藤 厚、原耕平、中富昌夫、菅野和行、白井敏明：喀痰による β -lactam系抗生剤の不活化現象。感染症学雑誌 55: 902~909, 1981

COMPARISON OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)
AND AMOXICILLIN IN THE TREATMENT OF
CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

FUMIO MIKI, KENJI TAKAMATSU, MASAKAZU KOHNO and KEIZO BEPPU

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

AKIRA SAITO, AKIRA UJIE, OSAMU YAJIMA, MASUMI TOMIZAWA
and TAKEHIKO ASANO

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

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI, TETSUSHI KOROKU,
YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI, MITSU HARU HAGI,
HIROSHI KON, TOSHIO KIRISAWA and NOBUO WATANABE
Respiratory Division, Sapporo National Hospital and Related Hospital

MITSUO ASAKAWA

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

KAZUO TAKEBE, YOSHIHIRO KUMASAKA, HISASHI NAKAHATA,
AICHIRO KURIHARA, KATSUMI ENDO, TSUNEHARU BABA,
TETSUO KOMORI, MAKOTO NAKAZONO, MASAFUMI KITAOKA,
YUZURU FUJIOKA, MITSUO MASUDA, AKIO MATSUHASHI,
SYOKO NARITA, KENICHI IMAMURA, ISAO MAKINO,
KATSUHIRO OKAMOTO, SHUICHIRO YOSHIDA, HIROYASU KAWABE,
NAOYOSHI MASAKI and TOYOICHI TAMURA

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of
Medicine and Related Hospital

KAZUKI KONISHI, SEIKI SATO, YASUO TANNO, MASAHIRO SAKAMOTO,
NANAKO HIWATARI and TAMOTSU TAKISHIMA

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

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Toyosaka Hospital

HIDEMASA KUWAHARA, MASASHI INAZAWA, RYUZO FUEKI and SETSUO KOBAYASHI
The First Department of Internal Medicine, Gunma University, School of Medicine

MASATAKA KATSU and MASATO NAKANO

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO URAYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

JUNZABURO KABE, HIROYOSHI ISHIBASHI and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

TSUNEJIRO SEKITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

TAKESHI MITSUI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Chuo Hospital

KOKICHI FUKUSHIMA, AKIRA ITO, SHIGEKI ODAGIRI,

MAKIO KURIHARA and HIDEYUKI HASEGAWA

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University,
School of Medicine and Related Hospital

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,

TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO,

MASANOBU KAJI and TADASHI MIYAHARA

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

KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

KEIMEI MASHIMO and SUMIO YAMAOKA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI, MITSUOKO TAKAMURA, MAKIKO KAWAMATA and KOTA KONO

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

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA and AKIO TACHIBANA

Chest Clinic of Toranomon Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

FUMIO MATSUMOTO

Department of Infectious Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and
Hygienic School Hospital

KAORU SHIMOKATA, MASANORI MORISE, OSAMU KOHNO, SAIJI YOSHII,

SHUZO SAKAI and SHIGEKI TAKEURA

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

TATSUO SATAKE, KENZO TAKAGI and IKUO YAMAKAWA

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

KAORU OYAMA

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

NOBUO MAEKAWA, MICHYASU NAKANISHI, NOBUO INABA, YOSHIRO ODA,
HIROYUKI TSUJINO and NOBUAKI IKEDA

The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University and Related Hospital

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA,
KANSHI MASE and SEIBUN YONEZU

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

RIICHIRO MIKAMI and MASAYOSHI SAWAKI

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI and MASAYOSHI KAWANISHI

Division of Respiratory Disease of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO, TAKASHI WATANABE and FUMIAKI TSUKIYAMA
The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI and YOSHIHIKO ARATANI

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

EIRO TSUBURA, YOSHIHIRO TAKISHITA, TOSHIHIRO GOTO and SACHIKO YOSHIMOTO
The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine

YOSHIRO SAWAE and KAORU OKADA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

HITOSHI NAGANO and MASATAKA OYAMADA

Department of Chest Medicine, Minami Fukuoka National Hospital

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASAO NAKATOMI, TSUNEO TSUTSUMI,
KEIZO YAMAGUCHI, YOSHITERU SHIGENO, KIYO FUJITA, TAKAYOSHI TASHIRO,

HIKARU TANAKA, NAOMI ITO and KOICHI WATANABE

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

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, ATSUSHI TAKAHASHI,

ATSUSHI SHINODA, TSUNEO ISHIBASHI, YOSUKE EGASHIRA,

KIYOSHI SHIMA, YOICHI HOKAMURA, YASUMASA HIRO,

HIROAKI NAOE, TOSHIAKI YASUTAKE, TAKAYOSHI KAI,

TAKASHI OGATA, REIKO NAGAO and KOJI MOCHIZUKI

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki
University and Related Hospital

SHUKURO ARAKI, MASAYUKI ANDO, YASUTSUGU FUKUDA and MINEHARU SUGIMOTO

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

The clinical efficacy and safety of BRL25000 (BRL) was objectively compared with that of amoxicillin in patients with chronic respiratory tract infections and those with exacerbated acute infections in a double blind study. Patients over 16 years old with apparent clinical signs and symptoms were administered BRL or AMPC orally q.i.d. for 14 days at a daily dose of 4 tablets

(BRL: one tablet contains 250 mg of AMPC and 125 mg of clavulanic acid; AMPC: one tablet contains 250 mg of AMPC). The parameters assessed were clinical efficacy, bacteriological response, rate of improvement of clinical signs and symptoms, appearance of side effects, abnormal laboratory findings and clinical usefulness.

Clinical efficacy was analysed statistically in 275 patients (147 administered BRL, 127 administered AMPC) and 58 patients out of a total of 333 patients were excluded. Side effects were also analysed in 324 patients (BRL : 167, AMPC : 157) in whom judgement was possible.

The following results were obtained.

1. On the basis of committee judgement the overall clinical efficacy rate for the BRL and AMPC treated groups was 83.1% and 71.7% respectively.

2. Analysis of the 255 cases with chronic respiratory tract infections or acute exacerbations thereof, that is cases that corresponded faithfully to the protocol, showed that the clinical efficacy rate for the BRL and AMPC groups was 82.5% and 69.6% respectively.

Statistical analysis of both sets of these results revealed that BRL was significantly more effective than AMPC (BRL > AMPC, $P < 0.05$). Furthermore analysis based on severity of illness showed that the clinical response to BRL in moderate infections was significantly superior to that of AMPC.

3. The bacteriological elimination rate of causative organisms was 67.4% out of 86 patients treated with BRL and 57.9% out of 77 treated with AMPC. No significant difference was observed between the two drug groups.

4. With respect to the rate of improvement of clinical signs and symptoms the BRL group was superior to the AMPC group in the improvement for dyspnea and sputum appearance seven days after treatment ($P < 0.05$).

5. A number of subjective side effects and abnormal laboratory findings were observed in 37 patients out of 157 in the BRL group and 38 out of 157 in the AMPC group. In all instances these findings were mild and there was no significant inter group difference in incidence.

6. Regarding usefulness as judged by the doctor in charge the respective rates for the BRL group and AMPC group were 74.8% and 62.2% and these assessments were significantly different (BRL > AMPC, $P < 0.05$).

From the above results it was concluded that BRL is a more useful drug than AMPC for the treatment of chronic respiratory tract infections and the significance of the β -lactamase inhibitor clavulanic acid formulated with AMPC was demonstrated clinically.