

呼吸器感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone と Cefotaxime との
薬効比較試験成績

原 耕平・斎藤 厚・鈴山洋司・古賀宏延・重野芳輝
渡辺 尚・岡三喜男・福田義昭・小原 直・奥野一祐
森 賢治・山田耕三・森 正夫・今藤伸子・山下京子
長崎大学医学部第二内科および協力施設

斎藤 玲・富沢磨須美・中山 一朗
北海道大学医学部第二内科および協力施設

佐々木 彰・伊藤昌孝・入江 正
天使病院内科

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子
札幌鉄道病院呼吸器内科

長 浜 文 雄
岩見沢労災病院内科

安田 恵也・中林 武仁
国立札幌病院呼吸器科

武部和夫・広田則彦・八代 均・高橋修一・吉田修一郎
中村光男・入江達朗・榎木尚義・田村豊一・岡本 勝博
弘前大学医学部第三内科および協力施設

田村昌士・伊藤隆司・伊藤宏昭
岩手医科大学医学部第三内科

瀧 島 任・井田士朗・本田一陽
東北大学医学部第一内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼清一
東北大学抗酸菌病研究所附属病院内科

林 泉
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

伊 藤 亜 司
竹田総合病院呼吸器科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹・新田 功・渡辺京子
信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康 稔
水原郷病院内科

渡辺 定友・青柳 昭 雄
国立療養所晴嵐荘病院内科

勝 正孝・安達政則・滝塚久志
国立霞ヶ浦病院内科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

宮原 正・斎藤 篤・嶋田基五郎・柴 孝也

山路武久・北條敏夫・加地 正伸

東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行・高村 研二・河野 浩太

杏林大学医学部第一内科

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功

順天堂大学医学部呼吸器内科

真下啓明・山岡澄夫・嶋銅徹朗・花岡和明

東京厚生年金病院内科

渡辺健太郎・小山 優・飯島福生・福井 洗

東京共済病院内科

谷 本 普 一・中 森 祥 隆・蝶名林直彦

吉村 邦彦・中谷 龍王・中田 紘一郎

虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・石橋弘義・渡辺哲造・藤枝一雄・鈴木 勝

国立病院医療センター呼吸器科

米 田 良 蔵・倉 島 篤 行

国立療養所東京病院呼吸器内科

斎藤 誠・黒木達郎・山辺 昌・滝沢 潤・矢端幸夫

東京都立荏原病院内科

田 中 元 一・大 久 保 修 一

東京通信病院呼吸器科

藤 森 一 平・小 林 芳 夫・美 田 誠 二

川崎市立川崎病院内科

三 井 健 司

健保総合川崎中央病院内科

野 口 英 世・中 神 和 清

昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

滝 上 正

横浜船員保険病院内科

大 山 馨・鈴 木 国 功

富山県立中央病院内科

大 谷 信 夫・早 瀬 満

金沢医科大学内科

杉 岡 五 郎・木 部 佳 紀

国立金沢病院内科

山本俊幸・鈴木幹三・岸本明比古

名古屋市厚生院内科

梅田博道・末次勸

藤田学園保健衛生大学医学部第一内科

前川暢夫・中西通泰・桜井信男・小笹晃太郎・丸井康子
辻野博之・青木幸平・稲葉宣雄・鍵岡朗・柴田安宅
京都大学結核胸部疾患研究所附属病院第一内科および協力施設

三上理一郎・沢木政好

奈良県立医科大学第二内科

岡本緩子・前原敬吾・飯田夕・吉岡宗

関西医科大学第一内科

大久保滉・上田良弘

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院内科

三木文雄

多根病院内科

高松健次・宮本修

和泉市立病院内科

副島林造・二木芳人・岸本寿男

川崎医科大学呼吸器内科

西本幸男・山木戸道郎・高橋寛次

広島大学医学部第二内科

栗村統・荒谷義彦・佐々木英夫・福原弘文

国立呉病院内科

螺良英郎・田村正和

徳島大学医学部第三内科

沢江義郎・岡田薫

九州大学医学部第一内科

長野準・岸川禮子

国立療養所南福岡病院内科

篠田厚・石橋凡雄・高本正祇・北原義也・原田泰子

国立療養所大牟田病院内科

松本慶蔵・田口幹雄・隆杉正和・坂本 翊

長崎大学熱帯医学研究所内科

籠手田恒敏・河野茂・石崎 聡

佐世保市立総合病院内科

荒木淑郎・安藤正幸・杉本峯晴・菅守 隆

松浦達雄・徳田省吾・河野修・前田毅

熊本大学医学部第一内科

志摩 清・樋口定信・外村洋一・岳中耐夫

熊本市立熊本市民病院内科

糸賀 敬・那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良

大分医科大学第二内科

小張一峰・中富昌夫・伊良部勇栄・富里政秀

琉球大学医学部第一内科

黒坂公生・保科定頼

東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室

(昭和 59 年 8 月 27 日受付)

新しい β -lactamase 阻害剤 Sulbactam に、Cefoperazone を配合せしめた Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で、Cefotaxime (以下 CTX) を対照薬として、Well controlled study により比較検討した。

使用した薬剤は、1 vial 中に配合剤として SBT 0.5 g と CPZ 0.5 g を含有する製剤 (以下 S_2 群という) と、SBT 1 g と CPZ 1 g を含有する製剤 (以下 S_4 群という)、および CTX 1 g の製剤 (以下 C_2 群という) であり、1 回 1 vial を 1 日 2 回、14 日間点滴静注した。

成績は以下のとおりであった。

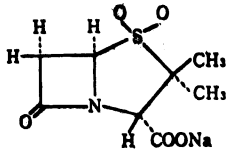
1. 小委員会による総合臨床効果は、 S_2 群 115 例で 86.1%、 S_4 群 110 例で 77.3%、 C_2 群 108 例で 78.7% の有効率で 3 薬剤群間に有意の差は認められなかった。
2. 主治医判定による総合臨床効果は、 S_2 群 117 例で 82.9%、 S_4 群 113 例で 79.6%、 C_2 群 111 例で 73.0% で、3 薬剤群間に有意の差は認められなかった。
3. 細菌学的効果を、小委員会判定による起炎菌消失率でみると S_2 群 84.2%、 S_4 群 81.4%、 C_2 群 85.3% で、3 薬剤群間に有意の差を認めなかった。 β -lactamase を測定し得た 71 菌株のうち、高産生菌は 21 株 (29.6%) であったが、MIC 分布をみると高度耐性菌はなく、むしろ高度感受性菌が多く認められた。
4. 副作用について、小委員会判定による発現率でみると、 S_2 群 125 例中 11 例で 8.8%、 S_4 群 125 例中 9 例で 7.2%、 C_2 群 118 例中 5 例で 4.2% であり、3 薬剤群間に有意の差は認められなかった。また主治医判定による副作用発現率は、 S_2 群 125 例中 10 例で 8.0%、 S_4 群 124 例中 8 例で 6.5%、 C_2 群では 118 例中 4 例で 3.4% で、これら 3 薬剤群間に統計学上有意差はみられなかった。
5. 臨床検査値の小委員会判定による 3 薬剤それぞれの異常値発現率を統計的に解析し比較した結果、 X^2 検定にて白血球減少の項で S_4 群は S_2 群、 C_2 群に比べ有意に ($P < 0.10$) 多くみられ、S-GOT 上昇では S_2 群の発現例が C_2 群に比べて有意に ($P < 0.10$) 多く認められた。その他の項目では 3 群間に有意差は認められなかった。また、主治医判定での検査値異常出現頻度では、いずれの項目においても 3 群間に有意の差を認めなかった。
6. 有用性は、小委員会判定では、 S_2 群 119 例で 78.2%、 S_4 群 112 例で 72.3%、 C_2 群 109 例で 77.1%、また主治医判定では、 S_2 群 116 例で 80.2%、 S_4 群 112 例で 76.8%、 C_2 群 108 例で 73.1% で、いずれも 3 薬剤群間に有意の差を認めなかった。

以上のように、呼吸器感染症に対する SBT/CPZ の有効性と安全性を総合的に評価すると、本剤は CTX と同等の成績を示し、有用性の高い薬剤と考えられた。

Sodium Sulbactam は 1977 年米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された β -lactamase 阻害剤で、Fig. 1 の化学構造ならびに性状を有する Penicillanic acid

1-1, dioxide である。Sodium Sulbactam (以下 SBT と略) そのものは極く小数の菌種を除いて抗菌力は弱い、各種の細菌が産生する β -lactamase の酵素活性を

Fig. 1 Chemical structure of sodium sulbactam



Generic name: Sodium sulbactam.
 Property: Odorless, slightly bitter, white or yellowish white crystalline powder.
 Solubility: Soluble in water, slightly soluble in methanol, and insoluble in acetone, ethylacetate and ether.
 pH: 5.0~6.5(2.0%).

不可逆的に不活化する特性を有している。この特性から、本剤を種々の β -lactam 剤と配合することにより、 β -lactamase による失活を防ぎ、配合された抗生剤の抗菌力を増強するとされている¹⁾。

一方、本剤の配合の対象として選択された Cefoperazone(以下 CPZ と略)は、いわゆる第3世代に属する Cephem 系の抗生剤で、緑膿菌を含む広域の菌に抗菌力を示し、良好な組織移行を示すことから、各種の感染症に広く使用されている^{2,3)}。

SBT/CPZ は SBT と CPZ を配合比率 1:1 とした配合剤で、CPZ の β -lactamase に対する安定性を増強し、併せてより広域の抗菌スペクトラムを保持させることを目的として開発された薬剤である^{4,5)}。本剤に関しては、本邦ですでに基礎および臨床の両面から多くの検討が行われ、その成績については第30回日本化学療法学会総会での新薬シンポジウムにおいて報告された⁶⁾。

われわれは今回 SBT/CPZ の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で、Cefotaxime(以下 CTX)を対照薬として、Well controlled study による比較試験を実施したので、その成績について報告する。

I. 試験方法

本試験は、全国 54 機関ならびにその関連協力 10 施設、計 64 機関において、昭和 58 年 1 月から昭和 58 年 12 月までの間に実施された。

1. 対象疾患

肺実質感染症(細菌性肺炎および肺化膿症—中等度以上、一次性および続発性—)と慢性気道感染症(慢性気管支炎、び慢性汎細気管支炎の急性増悪、感染をともなった気管支拡張症、および肺気腫・肺線維症・気管支喘息での感染併発など)で、膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レントゲン所見など明らかに感染症状が存在すると考えられる症例を対象とした。原則として入院患者とし、性別は不問としたが、年齢は 15 歳以上の成人に限った。

また、下記の各項に該当する症例は、あらかじめ対象より除外することとした。

- 1) 呼吸器における感染症状の不明確な症例、
- 2) 初診時重症で予後不良と思われる症例、
- 3) 本治療開始前に抗菌性薬剤が投与され、すでに症状が改善しつつあるものおよび経過不明の症例、
- 4) ペニシリンおよびセフェム系抗生剤に対するアレルギーおよびその既往歴を有する症例、
- 5) 妊娠中および授乳中の婦人、
- 6) 腎障害を有する症例ならびにフロセמידなどの利尿剤の併用を必要とする症例、
- 7) CPZ および CTX の皮内反応がいずれでも陽性となった症例、
- 8) その他、主治医が不適当と判断した症例。

2. 検討薬剤

検討薬剤ならびに 1 日投与量、投与回数により、下記のように 3 群とした。なお、SBT/CPZ と CTX は溶解時の色調に差がみられ、Vitamin B₂ の添加により色調は調整し得たが、製造方法の相違から非溶解時の結晶型にも差異があるため Vial 瓶を被包した。したがって外装、溶解後の識別不能性は確保されたが、万一、溶解前に被包が破れた場合を考慮して、本試験は二重盲検法に準じた Well controlled study とした。

試験薬剤: SBT/CPZ 1g/vial

(SBT 0.5g/CPZ 0.5g 含有), 1日2回

試験薬剤: SBT/CPZ 2g/vial

(SBT 1g/CPZ 1g 含有), 1日2回

対照薬剤: CTX 1g/vial, 1日2回

投薬用 28 vials, 保存用 1 vial 計 29 vials を「SB-X」と表示されたラベルを貼布した収容箱に入れ、1 症例分として厳封した。両薬剤は 6 症例分を 1 組とし、これらの検討薬剤はコントローラーにより無作為に割付けられ、コード番号が付された。各施設では薬剤番号順に患者に投与することとした。

CTX を対照薬として選んだ理由は、本試験の計画時には比較的新しく発売された第3世代の抗生剤で、呼吸器感染症に広く使用され、その有効性と安全性の両面よりすぐれた有用性のある薬剤との評価を得ているものと判断したためである。

3. コントローラー

コントローラーは東京女子医科大学内科 清水喜八郎教授および千葉大学医学部生化学 麻生芳郎助教授に依頼し、両薬剤の外観上の識別不能性の保証、薬剤の無作為割付け、キーコードの保管ならびに開封、調査表記載の薬剤番号と主治医の効果に関する記載部分の切り取りとその保管、切り取り後の調査表に対する新たな無作為番号

の付与、開封後のデータ不変性の保証およびデータの解析を行なった。

また、試験開始前と終了後にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤の力価試験は、国立予防衛生研究所で行なわれ、両薬剤群とも規格に合致したものであることが確認された。

4. 投与方法および投与期間

いずれも1回1vialを電解質液または糖液250~500mlに溶解し、1日2回、1~2時間で点滴静注することとした。投与期間は14日間としたが、最低7日間は投与することとした。

検討薬をS₂群とS₄群との2群とした理由は、呼吸器感染症に対するCPZの通常成人用量が2gで、これに対してSBT/CPZの配合剤は、その配合の1成分であるCPZの量が1/2の1gで、CPZ単独投与量2gと同程度の治療効果を期待できるかどうか問題があり、したがってそれと同量の2gをも加えて検討することを目的としたためである。一方、対照薬としたCTXの通常成人用量は2gであるため、今回の試験でも1日量を2gとした。

5. 併用薬剤

本治療期間中は、他の抗菌性薬剤(ただし、SM, KM, RFP, EVM, CPRMなどの一般細菌に抗菌力を有する以外の抗結核剤の併用は可)、副腎皮質ステロイド、フロセマイドなどの利尿剤の使用は禁止した。ただし、副腎皮質ステロイドについては本試験開始10日以上前から投与されていて、その投与による考えられる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで用量の増加なしに投与が続けられた場合には、その併用は差支えないものとした。

非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、γ-グロブリン製剤も原則として併用を禁止したが、止むを得ず併用した場合には調査表にその旨記入することとした。また去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎作用のない哮喘融解剤などの併用、および補液、強心剤の投与を行なった場合は、基礎疾患に対する治療を行なった場合と同様、必ず調査表に記入することとした。

6. 症状、所見の観察

観察項目は下記のとおりとし、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後には必ず記録

Table 1 Planning for laboratory examination

Items	Before administration	Days after start of administration		
		3 days	7 days	14 days
Chest X-ray	○	●	○	○
Arterial blood gas	●	●	●	●
RBC	○		○	○
Hb	○		○	○
Ht	○		○	○
Platelet	○		○	○
Prothrombine time	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Leukogram	○	○	○	○
ESR(1 hr)	○		○	○
CRP	○	○	○	○
Cold hemagglutination	○			○
Mycoplasmal antibody(CF or IHA)	○			○
Direct Coombs' test	●			●
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Al-P	○		○	○
Total bilirubin	●		●	●
BUN	○		○	○
S-Cr	○		○	○
Urinary protein	○		○	○
Urinary sediment	○		○	○
Isolation of pathogen	○		○	○
Blood culture	●			

○ : Indispensable, ● : To be examined as much as possible

Table 2 Criteria for judgement of β -lactamase production

Disk	Judgement	
	H	L
1) Acidometry	+ (yellow)	- (blue)
2) Chromogenic cephalosporin	+ (brick)	+ (brick)

H: High produce of β -lactamaseL: Low produce of β -lactamase

することとした。何らかの理由により 14 日未満で投薬を中止した場合には、中止時点で必ず観察し、調査表に記録することとした。

体温: 1日4回測定(実測値)、解熱すれば1日2~3回でも可

咳嗽: 卍(睡眠が障害される程度)・+・-の3段階
 喀痰量: 卍(50 ml/日以上)・卍(50~10 ml/日)・+(10 ml/日未満)・-の4段階。但し、ml あるいは個数で記載してよい

喀痰性状: 膿性(P), 粘膿性(PM), 粘性(M)の3段階

呼吸困難: 卍(起坐呼吸の程度)・+・-の3段階

胸痛: +・-の2段階

胸部ラ音: 卍・+・-の3段階(程度は主治医の判定による)

チアノーゼ: +・-の2段階

脱水症状: +・-の2段階

発疹その他のアレルギー症状: 具体的に記載する。

7. 臨床検査の実施

検査項目および検査日を Table 1 に示した。なお、臨床検査値に異常が認められた場合は、その結果について検討を加えるとともに、正常値に復するまで可能な限り経過を追跡することとした。

胸部レントゲン撮影は、投与前、3日後(可能な限り)、7日後、14日後に実施し、効果判定の資料とした。

8. 起因菌の検索

薬剤投与前、投与7日後と14日後(投与終了時)の3回、各施設の方法により可能な限り起因菌の把握にとめた。喀痰よりの分離菌はこれをすべて列記し、起因菌と推定されたものについては、SBT/CPZ, CPZ, CTX に対する感受性および β -lactamase 産生能を測定するため、東京慈恵医科大学臨床検査医学教室に送付し、感受性は日本化学療法学会標準法、 β -lactamase 産生能は acidometry ディスクと chromogenic cephalosporin ディスクを用い、Table 2 の判定基準に従って、一括して測定を行った。

9. 重症度、臨床効果、有用性および副作用の判定

A. 小委員会による判定

主治医によって臨床効果および有用性の判定が記載された部分はコントローラーによって切取られ、新しく無作為に番号を付した調査表と胸部レントゲンフィルムをもとに、小委員会(構成員: 斎藤 玲, 勝 正孝, 小林 宏行, 斎藤 篤, 藤森一平, 三木文雄, 副島林造, 松本慶蔵, 原 耕平, 斎藤 厚)において以下の判定を行なった。

1) 解析対象の採否および診断名

両薬剤の有効性と安全性を厳密に比較するため、実施要綱の規定に適合しない症例は解析の対象から除外した。診断名は、ほとんどは主治医の意見に従った。

2) 胸部レントゲン像の読影

各研究機関から集められた胸部レントゲンフィルムについて、その薬剤番号、患者氏名、研究機関名、撮影年月日などを伏せたりえ、判定を行なった。

肺炎や肺化膿症では、これらフィルムを順序不同とし、陰影の広がりと性状から、正常を0点、最も重い所見を10点として全症例を採点した後、これを各患者ごとにフィルム撮影日時別に整理し、これら点数を参考にし、改善の程度を評価した。

慢性気道感染症の症例では、症例ごとに陰影の性状が異なることや疾患により変化が一律でないことから、症例ごとにフィルムを並べて、判定の際の参考とした。

Table 3 Criteria for assessment of utility by committee

Side effect and/or abnormality in laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable
Absent	卍	+	±	-	/
Present	Mild	+	±	-	-
	Moderate	+	±	-	-
	Severe	±	-	-	-

卍: Very useful, +: Useful, ±: Relatively useful, -: Useless

3) 重症度

投与開始前の胸部レントゲン所見と調査表に記載された臨床症状や検査所見より、重症、中等症、軽症の3段階に区分して判定した。

4) 総合臨床効果

投与前後の胸部レントゲンの改善度や臨床症状、検査所見の推移を勘案して、委員の多数をもって、1例ごとに、著効、有効、やや有効、無効の4段階に区分して判定した。

5) 細菌学的効果

喀痰所見も参考にした上で、細菌学的効果を、消失、減少または部分消失、菌交代、不変、不明の5段階に区分して判定を行なった。

6) 副作用および臨床検査値の異常

主治医により記載された副作用の内容および臨床検査値から、投与薬剤と関連があったかどうかを検討し、併せてその程度も判定した。その程度は、致死のあるいは後遺症のあったものを重症、投与中止に至ったものを中等症、投与を継続できたものを軽症、と区分した。

7) 有用性

Table 4 Case distribution

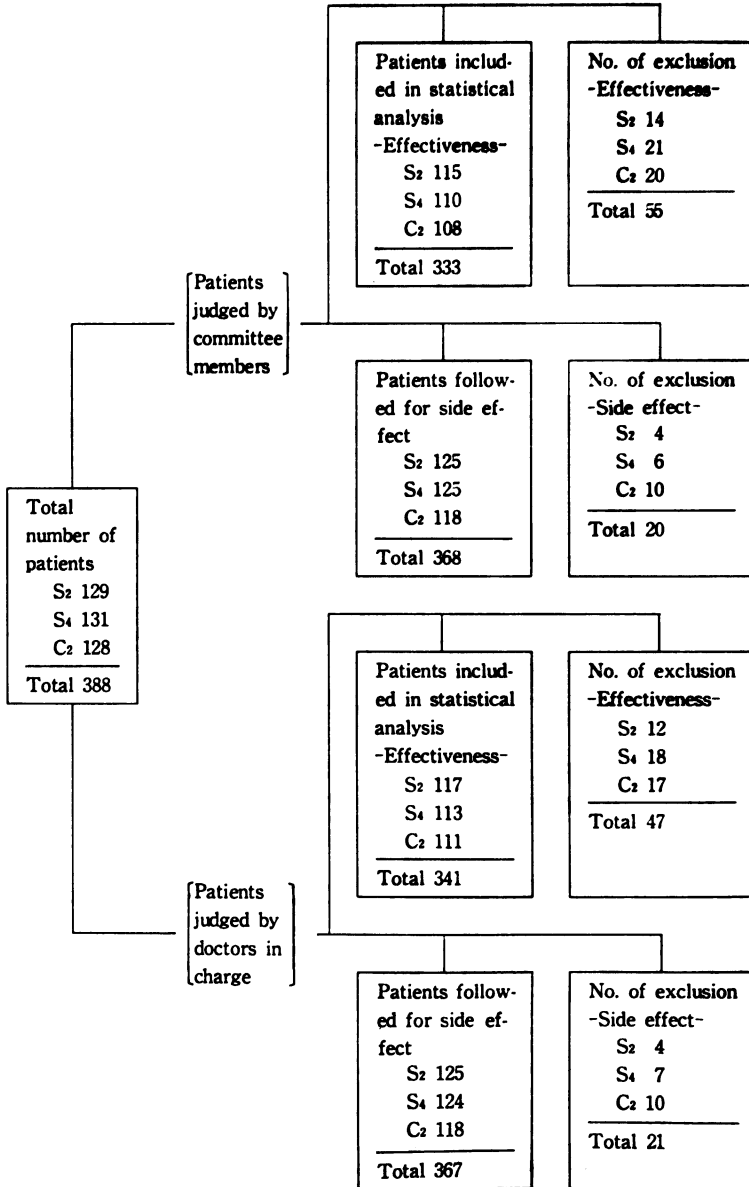


Table 5 Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy

Reasons	Committee				Doctors in charge			
	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test
Diagnosis not included in the protocol	6	7	4	N.S.	8	8	5	N.S.
Concurrent use of other antibiotics or corticosteroids	1	3	5		2	2	6	
Deviation from administration schedule	2	2	1		1	2	0	
No or insufficient signs of respiratory tract infection	3	7	4		1	6	3	
Severe complication	0	0	1		0	0	2	
Serious underlying disease	1	0	2		0	0	1	
Improvement in symptoms by pretreatment with other antibiotics	0	1	0		0	0	0	
Clinical course unknown	1	1	3		0	0	0	
Total	14	21	20		12	18	17	

Table 6 Patients not assessed on side effects

Reasons	Committee				Doctors in charge			
	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test
Deviation from administration schedule	2	3	1	N.S.	2	3	1	N.S.
Concurrent use of other antibiotics or corticosteroids	1	3	7		1	4	7	
Severe complication			1				1	
Serious underlying disease	1		1		1		1	
Total	4	6	10		4	7	10	

有用性の判定は Table 3 に示した基準に従った。

B. 主治医による判定

各主治医の判定基準により、重症度判定（極めて重症、重症、中等症、軽症の4段階）と臨床効果の判定（著効、有効、やや有効、無効の4段階）を行ない、併せて副作用を勘案して、投与薬剤の有用性（極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階）を判定した。

また主治医は、副作用発現時には、その症状の発現時期、投与継続の可否、処置、経過、投薬中止後の状態など、できる限り詳細に記載した。

10. キーコードの開封およびデータの解析

すべてのデータを固定した後、コントローラーによりキーコードが開封され、結果の解析が行なわれた。これらの解析は、まず χ^2 検定法または KRUSKAL-WALLIS のH検定法により3群間の比較を行ない、有意差の認められた場合には、さらに χ^2 検定法、FISHER の直接確

率計算法、または MANN-WHITNEY のU検定法により2群ごとの比較を行なった。

危険率 5% を有意水準としたが、安全性（副作用、臨床検査値）に関しては危険率 10% を有意水準として検定した。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

本試験における投与症例は Table 4 に示したとおり総計 388 例で、S₂ 群 129 例、S₄ 群 131 例、C₂ 群 128 例であった。

小委員会においては (Table 5)、対象外疾患 17 例（結核および非定型抗酸菌症 7 例、間質性肺炎 1 例、膿胸・胸膜炎 6 例、PIE 症候群 1 例、急性気管支炎 2 例）、併用薬違反 9 例、投薬規定違反 5 例、感染症状不明確 14 例、対象疾患の重症例 1 例、基礎疾患の重篤症例 3 例、前投薬の影響ありと思われた症例 1 例、経過不明 5 例の計 55 例が除外され、333 例（S₂ 群 115 例、S₄

Table 7 Background factors of patients

Items		by committee			by doctors in charge				
		S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test
No. of cases		115	110	108	—	117	113	111	—
Sex	Male	74	61	62	N.S.	75	63	63	N.S.
	Female	41	49	46		42	50	48	
Age	<20	0	0	1	N.S.	0	0	1	N.S.
	20~29	4	7	2		4	7	2	
	30~39	17	11	6		18	12	6	
	40~49	11	3	11		12	3	11	
	50~59	21	29	26		21	29	28	
	60~69	27	21	28		27	23	29	
	≥70	35	39	34		35	39	34	
Body weight (kg)	<40	14	19	20	N.S.	14	20	20	N.S.
	40~49	33	41	32		33	41	33	
	50~59	43	34	34		43	35	35	
	60~69	15	9	11		17	9	12	
	≥70	5	4	5		5	4	5	
	Unknown	5	3	6		5	4	6	
Underlying disease	No	61	47	49	N.S.	63	49	51	N.S.
	Yes	54	63	59		54	64	60	
Pretreatment with antibiotics	No	94	89	75	N.S.	95	89	77	N.S.
	Yes	21	19	29		22	22	29	
	Unknown		2	4			2	5	
Concomitant drugs	No	59	61	48	N.S.	60	63	50	N.S.
	Yes	56	49	60		57	50	61	

Table 8 Distribution of diseases in the cases

Diagnosis		Evaluation Drug	Committee			Statistical test	Doctors in charge			Statistical test		
			S ₂	S ₄	C ₂		S ₂	S ₄	C ₂			
Pulmonary parenchymal infection	Pneumonia	Bacterial pneumonia	49	44	44	N.S. (χ ² -test)	74	67	69	N.S. (χ ² -test)		
		Mycoplasma pneumoniae pneumonia	2	1	2		1	0	0			
		Primary atypical pneumonia	3	4	1		0	0	0			
	Pulmonary suppression		7	2	5		8	4	8			
	Sub total		61	51	52		83	71	77			
Respiratory tract infection	Chronic RTI	Chronic bronchitis	19	30	25		N.S. (χ ² -test)	11	22		20	N.S. (χ ² -test)
		Diffuse panbronchiolitis	9	6	4			3	1		2	
		Bronchiectasia with infection	11	13	13			6	9		6	
	Other RTI	Pulmonary emphysema with infection	7	3	7			4	0		1	
		Pulmonary fibrosis with infection	1	1	2			0	0		1	
		Bronchial asthma with infection	2	2	0			1	0		0	
		Respiratory tract infection	0	0	0	3		5	4			
		Pulmonary cancer with infection	0	3	2	0		0	0			
		Pulmonary tuberculosis with infection	2	0	1	3		4	0			
		Pneumoconiosis with infection	1	0	1	2		0	0			
		Pulmonary cyst with infection	2	1	1	1		1	0			
Sub total		54	59	56	34	42	34					
Total		115	110	108	117	113	111					

Table 9 Initial signs and symptoms(Judged dy committee)

Items		All cases			Statistical test
		S ₂	S ₄	C ₂	
Body temperature (°C)	<37	28	27	18	N.S.
	37~<38	43	38	51	
	38~<39	35	32	25	
	39~	9	11	14	
Cough	-	6	5	4	N.S.
	+ #	56 50	66 35	53 49	
Volume of sputum	-	10	2	6	N.S.
	+	38	40	37	
	#	36	32	39	
	##	20	19	14	
Property of sputum	-	10	2	6	N.S.
	M	8	6	9	
	PM	45	48	52	
	P	44	47	38	
Dyspnea	-	63	61	57	N.S.
	+	34	35	38	
	+	18	13	11	
Chest pain	-	80	86	73	N.S.
	+	34	22	31	
Rales	-	33	27	18	N.S.
	+	52	57	65	
	#	28	25	24	
Dehydration	-	99	101	92	N.S.
	+	15	7	13	
Cyanosis	-	99	90	95	N.S.
	+	15	18	11	
PaO ₂ (mmHg)	≥80	8	9	8	N.S.
	60~<80	28	20	20	
	40~<60	10	9	14	
	<40	4	4	1	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	41	35	39	N.S.
	≥49	9	8	3	
WBC(×10 ³)	<8	36	37	32	N.S.
	8~<12	41	42	47	
	12~<20	31	24	23	
	≥20	3	5	3	
ESR(mm/hr)	<20	10	10	7	N.S.
	20~<40	16	18	22	
	40~<60	25	20	15	
	≥60	54	50	56	
	-	3	4	4	
CRP	±~#	41	46	40	N.S.
	≥##	58	53	59	
X-ray	1	1	1	0	N.S.
	2	6	2	2	
	3	6	12	6	
	4	19	12	11	
	5	10	9	20	
	6	7	6	4	
	7	4	3	2	
	8	1	2	2	
	9	0	1	0	
	10	0	1	0	

群 110 例, C₂ 群 108 例) が臨床効果判定の解析対象となった。また, 副作用の検討にあたっては, 総症例 388 例より, 併用薬違反 11 例, 投薬規定違反 6 例などの計 20 例を除外し, 368 例 (S₂ 群 125 例, S₄ 群 125 例, C₂ 群 118 例) を対象とした。

主治医判定では (Table 5), コントローラーが解析対象の適否を検討し, 規約違反の 47 例を除いた 341 例について臨床効果判定の解析対象となった。副作用の解析対象となったのは, 併用薬違反など 21 例を除く 367 例であった。

除外, 脱落例の内訳を Table 5, および Table 6 に示したが, 各薬剤投与群間の除外理由の分布に有意の差は認められなかった。

2. 臨床効果の判定および副作用

A. 小委員会採用例における成績

1) 背景因子

(1) 性, 年齢, 体重, 基礎疾患, 試験薬剤投与前抗生剤投与の有無, 重症度, 投薬日数: 各因子ごとの症例分布を Table 7 に示したが, 3 群間に有意の差は認められなかった。

(2) 疾病の分布: 解析対象例 333 例中 (Table 8), 肺炎および肺化膿症が 164 例 (49.2%) と約半数を占め, 慢性の気道感染症は 169 例 (50.8%) であった。これら疾患の各群における分布に有意の差は認められなかった。

(3) 投与前の症状と所見: 投与前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, PaO₂, PaCO₂, および白血球数, 赤沈, CRP, 胸部 X 線像を各投与前群に分けて, その分布を検討した。Table 9 に示したように, これらはいずれの群にもほぼ均等に分布しており, 統計学上有意の偏りはみられなかった。

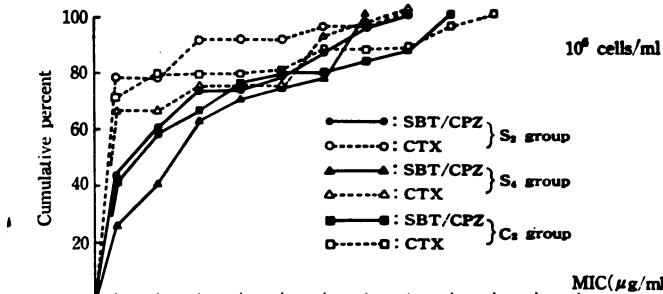
(4) 起因菌とその薬剤感受性: 解析対象例 333 例のうち, 起因菌を明らかにし得たのは 200 株で, Table 10 に示したように, 単独感染は 135 株, 混合感染は 65 株であった。これらのうち, グラム陽性菌は 49 株 (24.5%), グラム陰性菌 151 株 (75.5%) で, グラム陰性菌のうちでは *H. influenzae* が最も多く 73 株を占めた。これらの検出菌の 3 群間における分布には, 有意の差は認められなかった。これらの起炎菌のうち 75 株について, SBT/CPZ および CTX の MIC を測定することができた。Fig. 2 には SBT/CPZ および CTX のみの成績を示したが, CTX に 25 μg/ml を示した 1 株を除けば, すべてが 12.5 μg/ml 以下にあり高度耐性株は認められず, また各群間の分布にも有意の差は認められなかった。

Table 10 Distribution of causative organisms (Judged by committee)

	Causative organisms	Single infection			Mixed infection			Total			Statistical test
		S ₂	S ₄	C ₂	S ₂	S ₄	C ₂	S ₂	S ₄	C ₂	
Gram positive	<i>S. aureus</i>	2	4	4	2	3	2	4	7	6	N.S.
	<i>S. pneumoniae</i>	8	8	7	3	3	1	11	11	8	
	<i>Streptococcus</i>		1	1					1	1	
	Sub total	10	13	12	5	6	3	15	19	15	
Gram negative	<i>H. influenzae</i>	21	15	20	4	7	6	25	22	26	
	<i>Haemophilus</i> spp.		1	1	1			1	1	1	
	<i>E. coli</i>	1		2	1	1	1	2	1	3	
	<i>K. pneumoniae</i>	4	5	4		2	1	4	7	5	
	<i>Klebsiella</i> spp.	1	1	1	1	2	5	2	3	6	
	<i>Enterobacter</i>	1	1	1		3	2	1	4	3	
	<i>S. marcescens</i>						1	1		1	
	<i>Serratia</i>						1	1		1	
	<i>Proteus</i>		1						1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	7	5		2	4	3	9	9	
	<i>Pseudomonas</i>	1			1		2	2		2	
	<i>Acinetobacter</i>			1	1				1	1	
	<i>Branhamella</i>	1					1	1		1	
	GNB	1						1		1	
Sub total	34	31	35	11	17	23	45	48	58		
All total	44	44	47	16	23	26	60	67	73		

All total 200 strains

Fig. 2 MIC distribution of causative organisms



Drug	≤0.045	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200	Total
S ₂	SBT/CPZ	10 (41.7)	4 (58.3)	4 (75.0)		1 (79.2)	2 (87.5)	2 (95.8)	1					24
	CTX	19 (79.2)	3 (91.7)			1 (95.8)		1						24
S ₄	SBT/CPZ	7 (26.9)	3 (38.5)	6 (61.5)	2 (69.2)	1 (73.1)	1 (76.9)	6 (92.3)	1 (96.2)					26
	CTX	17 (65.4)	2 (73.1)				5 (92.3)	1 (96.2)						26
C ₂	SBT/CPZ	10 (40.0)	4 (56.0)	3 (68.0)	2 (76.0)	1 (80.0)		1 (84.0)	1 (88.0)	3				25
	CTX	17 (68.0)	2 (76.0)	1 (80.0)			2 (88.0)		2 (96.0)	1				25

MIC が ≤0.045 µg/ml の高度感受性菌は、S₂ 群 41.7%, S₄ 群 26.9%, C₂ 群 68.0% に認められ、S₄ 群の MIC 分布は他の 2 群に比べ高度感受性菌が少なかった。

2) 臨床効果

全症例および疾患群別の臨床効果を Table 11 に示した。全症例 333 例中、S₂ 群の有効率は 86.1% (99/115), S₄ 群の有効率は 77.3% (85/110), C₂ 群の有効率は 78.7% (85/108) であった。疾患別でみると、肺実質感染症に対する有効率は、S₂ 群で 90.2% (55/61),

Table 11 Clinical response (Judged by committee)

Disease	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
All cases	S ₂	115	6	93	8	8	86.1	N.S. (H-test)
	S ₄	110	5	80	16	9	77.3	
	C ₂	108	2	83	8	15	78.7	
Pulmonary parenchymal infection	S ₂	61	0	55	1	5	90.2	N.S.
	S ₄	51	2	41	3	5	84.3	
	C ₂	52	1	43	1	7	84.6	
Respiratory tract infection	S ₂	54	6	38	7	3	81.5	N.S.
	S ₄	59	3	39	13	4	71.2	
	C ₂	56	1	40	7	8	73.2	

Table 12 Clinical response (Judged by committee)

Item	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test	
No. of cases	S ₂	115	6	93	8	8	86.1	N.S. (H-test)	
	S ₄	110	5	80	16	9	77.3		
	C ₂	108	2	83	8	15	78.7		
Severity	Mild	S ₂	60	0	52	6	2	86.7	N.S.
		S ₄	58	0	46	8	4	79.3	
		C ₂	53	0	41	8	4	77.4	
	Moderate	S ₂	51	5	39	2	5	86.3	N.S.
		S ₄	45	5	31	6	3	80.0	
		C ₂	50	2	38	0	10	80.0	
	Severe	S ₂	4	1	2	0	1	75.0	N.S.
		S ₄	7	0	3	2	2	42.9	
		C ₂	5	0	4	0	1	80.0	
Underlying disease	Without	S ₂	61	3	51	4	3	88.5	N.S.
		S ₄	47	3	35	5	4	80.9	
		C ₂	49	1	38	4	6	79.6	
	With	S ₂	54	3	42	4	5	83.3	N.S.
		S ₄	63	2	45	11	5	74.6	
		C ₂	59	1	45	4	9	78.0	

S₄ 群で 84.3% (43/51), C₂ 群で 84.6% (44/52) であり, また慢性気道感染症では, S₂ 群 81.5% (44/54), S₄ 群 71.2% (42/59), C₂ 群 73.2% (41/56) であり, 3群間に有意の差は認められなかった。

(1) 重症度別および基礎疾患別による臨床効果: 全症例, および肺炎質感染症, 気道感染症における重症度別, および基礎疾患の有無別にその臨床効果を 3群間で比較した (Table 12)。いずれも重症例が少なく, その比較には問題があったが, S₂ 群では, 軽症, 中等症における有効率が重症群におけるそれより高く, この傾向は S₄ 群においてもみられたが, C₂ 群ではいずれの重

症度群でも差が認められなかった。また, 基礎疾患の有無別では, いずれの群でも基礎疾患を有するもので効果がやや劣るように思われたが, これら 3群の間に統計学的には有意の差は認められなかった。

(2) 症状および所見の改善: 対象とした 333 例の, 体温, 咳嗽, 喀痰の量および性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈および CRP の 12 項目について, 投与前と, 投与後 3日目, 7日目 および 14 日目の改善率を解析した (Fig. 3)。当然のことながら, 投与前に症状や所見がみられなかったものは検討より除外した。

Fig. 3(1~4) Improvement of signs and symptoms (Judged by committee)

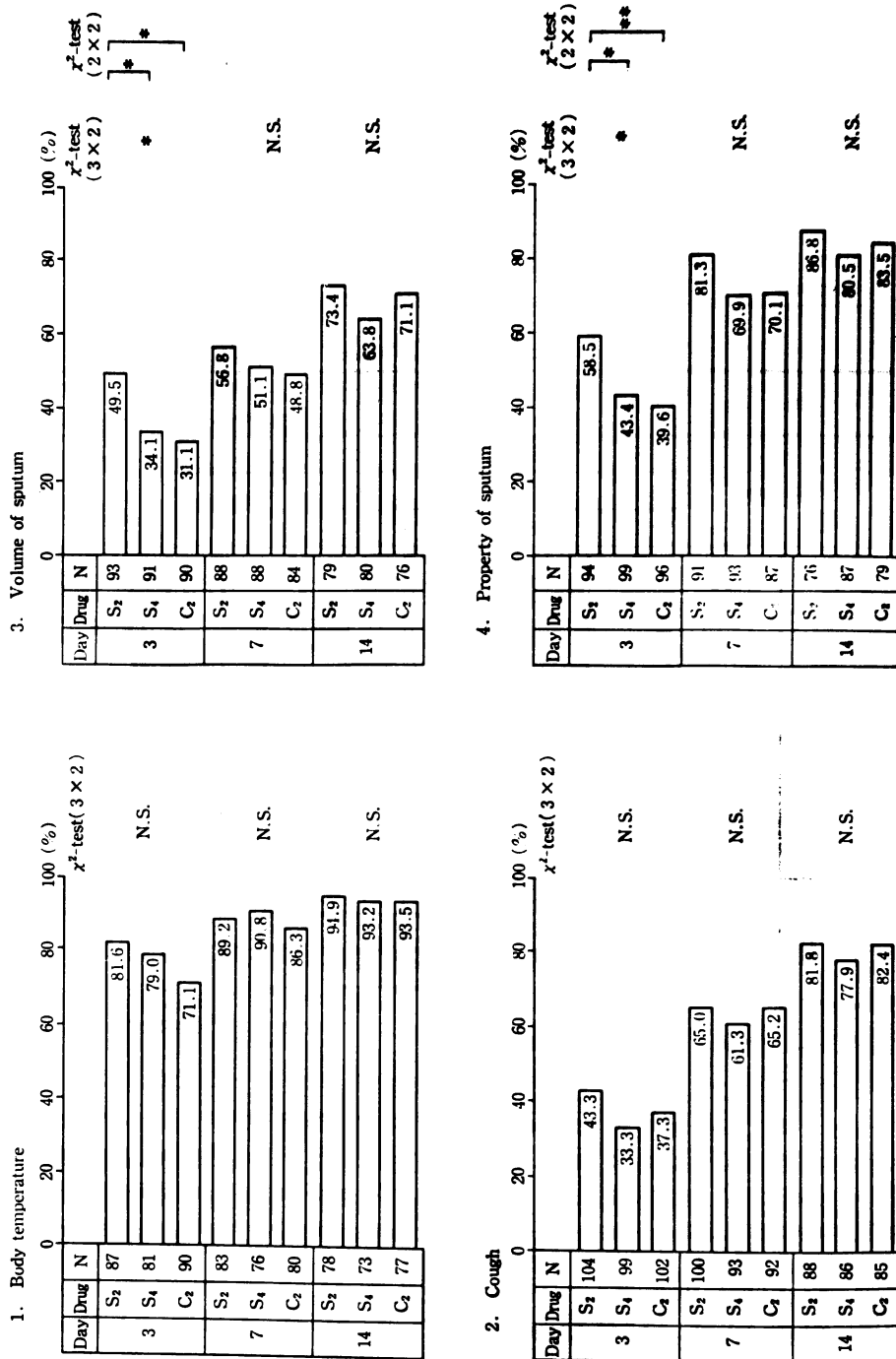


Fig. 3(5~8) Improvement of signs and symptoms (Judged by committee)

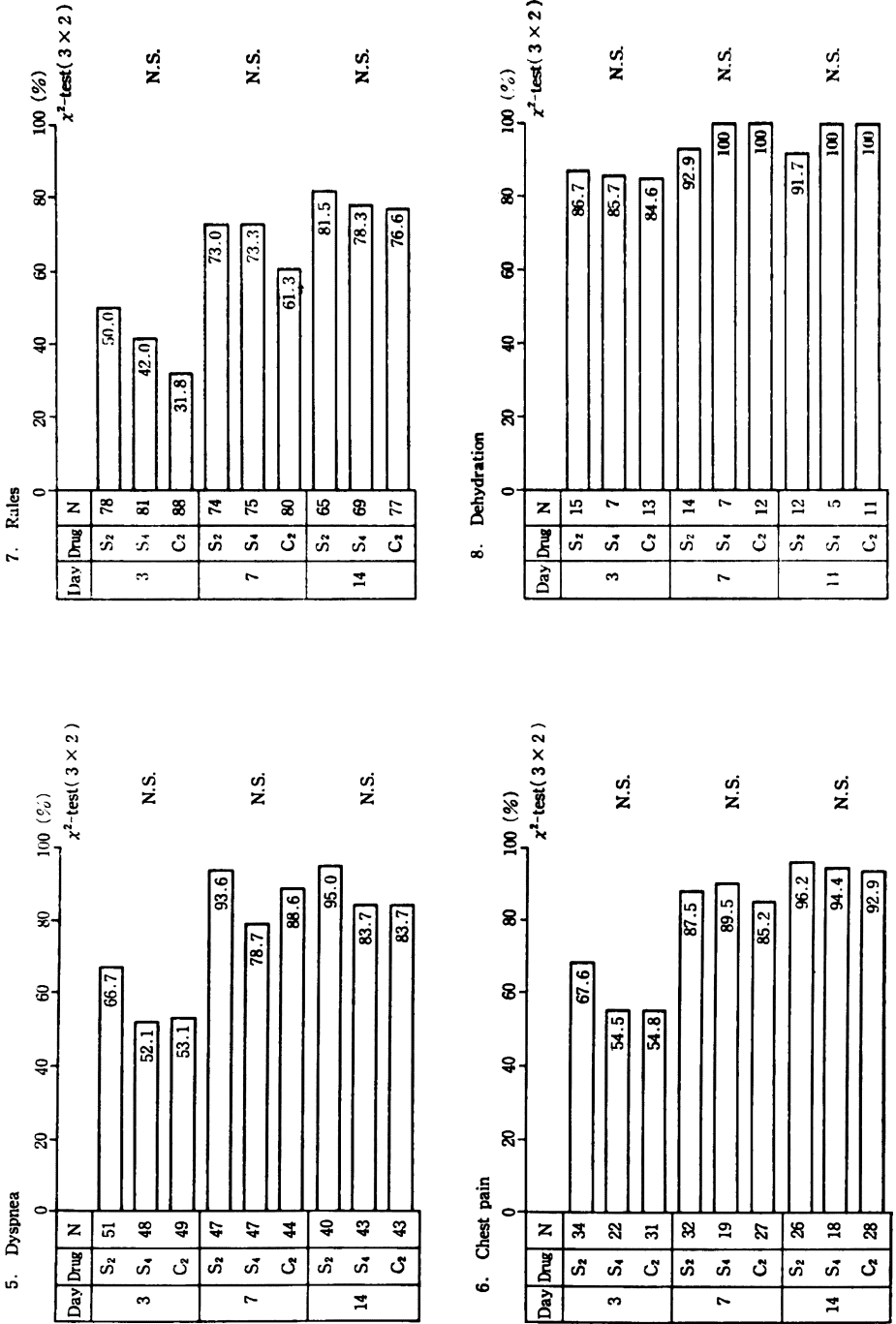


Fig. 3(9~12) Improvement of signs and symptoms (Judged by committee)

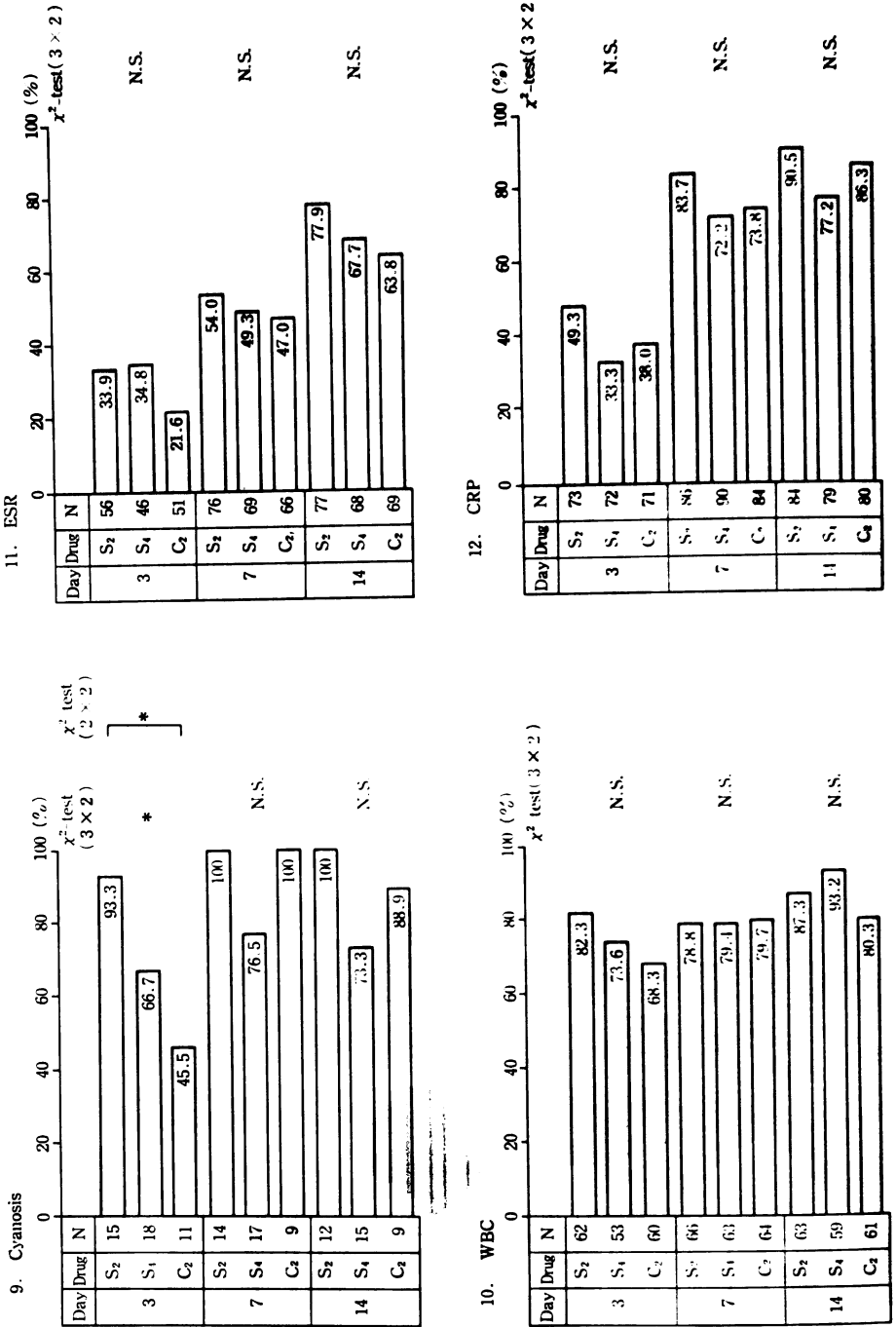


Table 13 Improvement of X-ray findings (Judged by committee)

Day	Drug	Improved										Unchanged						Total	Improvement rate (%)	Statistical test		
		+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	-5				-6	
3	S ₂								1	8	12	11	1	1				1		35	21/35(60.0)	N.S.
	S ₄								2	8	9	10	4				1		1	35	19/35(54.3)	
	C ₂							1	2	8	11	6	3	1			1			33	22/33(66.7)	
7	S ₂							1	8	4	17	4	2		1					37	30/37(81.1)	N.S.
	S ₄						1	1	6	9	6	6	2							31	23/31(74.2)	
	C ₂							1	5	11	2	4	1							24	19/24(79.2)	
14	S ₂						2	6	9	16	3	2		1	1	1				41	36/41(87.8)	N.S.
	S ₄						1	6	6	10	5	3	1							32	28/32(87.5)	
	C ₂							7	11	7	5	3								33	30/33(90.9)	

Table 14 Bacteriological response (classified by strain)

Causative organisms		S ₂			S ₄			C ₂			Total
		Eradicated	De-creased	Un- changed	Eradicated	De- creased	Un- changed	Eradicat	De- creased	Un- changed	
GPC	<i>S. aureus</i>	3	1		4			5		1	14
	<i>S. pneumoniae</i>	11			10			8			29
	<i>Streptococcus</i>				1			1			2
	Sub total	14	1		15			14		1	45
GNB	<i>H. influenzae</i>	23			21			25			69
	<i>Haemophilus</i>	1			1			1			3
	<i>E.coli</i>	1		1	1			3			6
	<i>K. pneumoniae</i>	2		2	2	1	2	3		2	14
	<i>Klebsiella</i>			2	2	1		6			11
	<i>Enterobacter</i>	1			1		2	2			6
	<i>S.marcescens</i>	1									1
	<i>Serratia</i>	1									1
	<i>Proteus</i>				1						1
	<i>P.aeruginosa</i>		2	1	4	1	4	3		5	20
	<i>Pseudomonas</i>	1								1	2
	<i>Acinetobacter</i>	1								1	2
	<i>Branhamella</i>	1						1			2
	Other GNB	1									1
Sub total	34	2	6	33	3	8	44		9	139	
Total		48	3	6	48	3	8	58	0	10	184
Eradicated rate(%)		48/57(84.2)			48/59(81.4)			58/68(85.3)			

Statistical test : N.S.

薬剤投与前と投与後3日目で比較した喀痰量の改善で、S₂群はS₄群(P<0.05)およびC₂群(P<0.05)に有意に優れ、また喀痰の性状の改善でもS₂群はS₄

群(P<0.05)およびC₂群(P<0.01)より有意に、チアノーゼ改善でも、S₂群はC₂群より有意(P<0.05)に優れていたが、7日目、14日目では有意の差は

Table 15 Bacteriological response (classified by β -lactamase)

	β -lactamase high producer												β -lactamase low producer											
	S ₂				S ₄				C ₂				S ₂				S ₄				C ₂			
	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed	Eradi- cated	De- creased	Un- changed
<i>S. aureus</i>	1			1			1				1				1									
<i>S. pneumoniae</i>												5										4		
<i>H. influenzae</i>	1			3			1					11							9			10		
<i>E. coli</i>			1																					
<i>K. pneumoniae</i>	1			1	2		2					1							1					
<i>Enterobacter</i>							1					1										1		
<i>S. marcescens</i>												1												
<i>P.aeruginosa</i>						2																2		1
<i>Acinetobacter</i>	1																							
Other G(-)							1					1							1					
Total(%)	4 (80.0)	0	1	5 (55.6)	2	2	6 (85.7)	0	1	19 (100)	0	11 (84.6)	0	2	17 (94.4)	0	0	2						1

Statistical test : N.S.

Table 16 Side effects (Judged by committee)

Drug	Symptom	No. of patients with S.E.	No. of discontinued	Statistical test
S ₂	Pruritus dermal	1		N.S. (χ^2 -test)
	Urticaria	1	1	
	Eruption	1	1	
	Fever	4	2	
	Nausea	1		
	Diarrhoea	2	1	
	Diarrhoea,Eruption	1		
Incidence		11/125(8.8%)		
S ₄	Eruption	2	1	
	Hyperhidrosis	1		
	Vascular pain, Injection site mass	1	1	
	Fever	1	1	
	Diarrhoea	3	1	
	Diarrhoea,Eruption	1	1	
	Incidence		9/125(7.2%)	
C ₂	Headache	1		
	Eruption	2		
	Fever	1	2	
	Diarrhoea,Eruption	1	1	
Incidence		5/118(4.2%)		

Table 17 Abnormal laboratory findings (Judged by committee)

Abnormal laboratory findings	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test χ^2 -test
	No. of cases with abnormal changed / No. of measured cases			
RBC	1/119	1/124	1/116	N.S.
Hb ↓	1/119	0/125	1/116	N.S.
Ht ↓	1/119	1/125	1/116	N.S.
WBC ↓	0/120	3/125	0/116	+
Eosinophilia	17/114	15/120	10/110	N.S.
S-GOT ↑	21/117	18/118	9/117	+
S-GPT ↑	17/117	18/118	11/116	N.S.
Al-P ↑	6/117	2/117	3/116	N.S.
BUN ↑	0/117	2/118	0/113	N.S.
Coombs	1/ 32	0/ 31	0/ 31	N.S.
Prolonged prothrombin time	1/ 34	0/ 38	0/ 34	N.S.

Table 18 Utility (Judged by committee)

Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility (%)	Statistical test
S ₂	119	3	90	14	12	78.2	N.S. (H-test)
S ₄	112	2	79	19	12	72.3	
C ₂	109	2	82	8	17	77.1	

Table 19 Initial signs and symptoms
(Judged by doctors in charge)

Item		All cases			Statistical test
		S ₂	S ₄	C ₂	
Body temperature (°C)	<37	28	28	19	N.S.
	37~<38	45	40	52	
	38~<39	35	32	26	
	39~	9	11	14	
Cough	-	6	6	4	N.S.
	+	57	66	55	
	#	51	37	50	
Volume of sputum	-	10	3	6	N.S.
	+	40	40	38	
	#	36	33	40	
	#	20	20	15	
Property of sputum	-	10	3	6	N.S.
	M	9	6	9	
	PM	45	48	53	
	P	45	49	40	
Dyspnea	-	65	63	59	N.S.
	+	34	36	39	
	#	18	13	11	
Chest pain	-	81	89	75	N.S.
	+	35	22	32	
Rales	-	33	29	18	N.S.
	+	54	58	67	
	#	28	25	25	
Dehydration	-	100	104	95	N.S.
	+	16	7	13	
Cyanosis	-	101	92	98	N.S.
	+	15	19	11	
PaO ₂ (mmHg)	≥80	8	9	8	N.S.
	60~<80	28	20	20	
	40~<60	10	9	14	
	<40	4	4	1	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	41	35	39	N.S.
	≥49	9	8	3	
WBC(×10 ³)	<8	36	40	33	N.S.
	8~<12	43	42	48	
	12~<20	31	24	24	
	≥20	3	5	3	
ESR(mm/hr)	<20	10	10	7	N.S.
	20~<40	16	18	22	
	40~<60	25	22	16	
	≥60	55	50	58	
CRP	-	3	4	4	N.S.
	±~#	41	49	40	
	≥##	60	53	62	

なかった。またその他の項目においては、薬剤投与後7日目、14日目の改善をも含めて、3群間に統計学的には有意の差は認められなかった。

(3) 胸部レ線像の改善：肺実質感染症での、S₂群 61例、S₄群 51例、C₂群 52例計 164例について、胸部レ線所見の改善度（改善点が1点以上改善したものを改善、それ以外を不変と判定）を検討し、その成績を Table 13 に示した。薬剤投与前と投与後3日目で比較した改善率は、S₂群 60.0%、S₄群 54.3%、C₂群 66.7%、投与後7日目のそれはS₂群 81.1%、S₄群 74.2%、C₂群 79.2%、投与後14日目の改善率はS₂群 87.8%、S₄群 87.5%、C₂群 90.9%であり、3群間に統計学上有意の差は認められなかった。

(4) 細菌学的効果：小委員会で細菌学的効果を判定した 184株の成績を Table 14 に示した。菌消失率は、S₂群で 84.2% (48/57)、S₄群で 81.4% (48/59)、C₂群では 85.3% (58/68) で、菌減少を含めるとそれぞれ 89.4%、86.4%、85.3% であり、いずれも3群間に有意の差は認められなかった。

MIC が測定された検出菌 75株のうち、β-lactamase 産生能が測定され、かつ菌の消長が判明したものは 71株あった (Table 15)。この 71株のうち、高産生菌は S₂群で 5株、S₄群で 9株、C₂群で 7株の計 21株 (29.6%) で少なく、検出菌の多くは β-lactamase を産生しない検討薬に対する高感受性菌であり、β-lactamase 阻害の意義を十分に検討するような菌の分布を示さなかった。β-lactamase 高産生菌の試験薬投与後の菌消失率は、S₂群で 80.0% (4/5)、S₄群で 55.6% (5/9) であったものの、C₂群でも 85.7% (6/7) であった。β-lactamase 低産生菌 50株の菌消失率は S₂群で 100% (19/19)、S₄群で 84.6% (11/13)、C₂群で 94.4% (17/18) であった。β-lactamase 高産生菌および低産生菌に対する菌消失率において、3群間に統計学的には有意の差は認められなかった。

3) 安全性

(1) 副作用：副作用調査の対象となった 368例のうち、自覚的な副作用は (Table 16)、S₂群 125例中、発熱 4例、下痢 2例、下痢・発疹 1例など 11例 (8.8%) に出現し、S₄群 125例では下痢 3例、発疹 2例、下痢・発疹 1例など 9例 (7.2%)、C₂群 118例では発疹の 2例、頭痛 1例、下痢・発疹 1例などの 5例 (4.2%) にみられたが、3群間に有意の差は認められなかった。また、発現した副作用はいずれも軽度で、投与中止あるいは継続投与（一部対症療法を行なったものもあるが）により消失し、重篤なものはみられなかった。

(2) 臨床検査値：臨床検査値の異常は Table 17 に

Table 20 Clinical response (Judged by doctors in charge)

Disease	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical test
All cases	S ₂	117	19	78	12	5	3	82.9	N.S. (χ^2 -test)
	S ₄	113	19	71	12	9	2	79.6	
	C ₂	111	16	65	13	13	4	73.0	
Pulmonary parenchymal infection	S ₂	83	12	58	7	4	2	84.3	N.S.
	S ₄	71	9	46	7	7	2	77.5	
	C ₂	77	12	46	8	7	4	75.3	
Respiratory tract infection	S ₂	34	7	20	5	1	1	79.4	N.S.
	S ₄	42	10	25	5	2		83.3	
	C ₂	34	4	19	5	6		67.6	

Table 21 Clinical response (Judged by doctors in charge)

Item	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical test	
No. of cases	S ₂	117	19	78	12	5	3	82.9	N.S. (χ^2 -test)	
	S ₄	113	19	71	12	9	2	79.6		
	C ₂	111	16	65	13	13	4	73.0		
Severity	Mild	S ₂	0	0	0	0	0	0		N.S.
		S ₄	1	1	0	0	0	0	100	
		C ₂	1	1	0	0	0	0	100	
	Moderate	S ₂	88	11	65	9	0	3	86.4	N.S.
		S ₄	81	11	53	10	5	2	79.0	
		C ₂	82	11	52	10	6	3	76.8	
	Severe	S ₂	27	8	13	3	3	0	77.8	N.S.
		S ₄	25	6	14	2	3	0	80.0	
		C ₂	27	4	13	3	6	1	63.0	
	Very Severe	S ₂	2	0	0	0	2	0	0	N.S.
		S ₄	6	1	4	0	1	0	83.3	
		C ₂	1	0	0	0	1	0	0	
Underlying disease	Without	S ₂	63	15	39	5	2	2	85.7	N.S.
		S ₄	48	8	34	1	3	2	87.5	
		C ₂	51	8	28	6	6	3	70.6	
	With	S ₂	54	4	39	7	3	1	79.6	N.S.
		S ₄	64	11	37	11	5	0	75.0	
		C ₂	60	8	37	7	7	1	75.0	

示した。それぞれの群の検査母数に対する異常値発現の率を統計的に処理 (χ^2 検定) して比較したところ、白血球減少において発現率が S₂ 群で 0%, S₄ 群で 2.4%, C₂ 群で 0% であり、3群間に有意の差が認められた ($P < 0.10$)。また S-GOT 上昇において、S₂ 群 17.9%, S₄ 群 15.3%, C₂ 群 7.7% であり、3群間に有意の差が認められた ($P < 0.10$)。その他の臨床検査

値の異常発現には有意の差は認められなかった。

4) 有用性

有効率と安全性を勘案して判定された各群の有用性の結果を Table 18 に示した。極めて有用、有用を合わせた有用率は、S₂ 群で 78.2% (93/119), S₄ 群で 72.3% (81/112), C₂ 群で 77.1% (84/109) で、各薬剤群間に有意の差は認められなかった。

Table 22 Side effects (Judged by doctors in charge)

Drug	Symptom	No. of patients with S.E.	No. of discontinued	Statistical test
S ₂	Pruritus dermal	1		N.S. (χ^2 -test)
	Urticaria	1	1	
	Eruption	1	1	
	Fever	2	2	
	Sputum bloody	1		
	Nausea	1		
	Diarrhoea	2	1	
	Diarrhoea, Eruption	1		
Incidence		10/125(8.0%)		
S ₄	Eruption	2	1	
	Hyperhidrosis	1		
	Vascular pain,	1	1	
	Injection site mass	1		
	Diarrhoea	3	1	
	Diarrhoea, Eruption	1	1	
Incidence		8/124(6.5%)		
C ₂	Headache	1		
	Eruption	2	2	
	Diarrhoea, Eruption	1	1	
Incidence		4/118(3.4%)		

B. 主治医採用例における成績

1) 背景因子

(1) 性, 年齢, 体重, 基礎疾患, 試験薬剤投与前抗生剤投与の有無, 重症度, 投薬日数: その症例分布を Table 7 に示したが, 3群間に有意の差は認められなかった。

(2) 疾病の分布: 解析対象症例 341 例のうち (Table 8), 肺炎および肺化膿症が 231 例 (67.7%), 慢性の気道感染症が 110 例 (32.5%) であった。

これら疾患の群別分布には有意の差は認められなかった。

(3) 投与前の症状および所見: 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, PaO₂, PaCO₂ および白血球数, 赤沈, CRP を小委員会におけると同様, 各種の症状や所見を層別して解析を行なったが (Table 19), 統計学的に有意の偏りは認められなかった。

2) 臨床効果

全症例および各疾患群別の主治医による臨床判定結果を Table 20 に示した。全症例 341 例のうち, S₂ 群では 82.9% (97/117), S₄ 群で 79.6% (90/113), C₂ 群で 73.0% (81/111) であり, 各薬剤間に有意の差は認められなかった。また疾患別での有効率をみると, 肺実質感染症に対する有効率は, S₂ 群で 84.3% (70/

83), S₄ 群で 77.5% (55/71), C₂ 群で 75.3% (58/77) であり, 慢性気道感染症では, S₂ 群で 79.4% (27/34), S₄ 群で 83.3% (35/42), C₂ 群で 67.6% (23/34) で, いずれも統計学的に有意の差は認められなかった。

重症度別および基礎疾患別による臨床効果: 全症例と, 肺実質感染症, 慢性気道感染症での重症度別 (軽症, 中等症, 重症, 極めて重症の 4 段階) および基礎疾患の有無によって臨床効果を比較した (Table 21)。重症度別でも (極めて重症が S₄ 群に多かったが), また基礎疾患の有無別にみても, その効果は小委員会でのそれとはほぼ同様で, 3群間に有意の差はみられなかった。

3) 副作用, 臨床検査値の異常

副作用の発現率は (Table 22), 対象となった 367 例中, S₂ 群では 125 例中 10 例 8.0%, S₄ 群では 124 例中 8 例 6.5%, C₂ 群では 118 例中 4 例 3.4% に出現した。S₂ 群や S₄ 群に比べ C₂ 群ではやや低率であったが, 3群間に有意の差はみられなかった。それらの副作用はいずれも軽度で, 投与中止あるいは継続投与前より消失し, 重篤なものはみられなかった。

臨床検査値の異常も (Table 23), 各臨床検査項目における出現頻度は 3群間に有意の差は認めなかった。

4) 有用性

各薬剤群での有用率は (Table 24), S₂ 群 80.2%,

Table 23 Abnormal laboratory findings (Judged by doctors in charge)

Abnormal laboratory findings	S ₂	S ₄	C ₂	Statistical test χ^2 -test
	No. of cases with abnormal changed / No. of measured cases			
Hb↓	0/118	0/121	1/113	N.S.
Ht↓	0/118	0/121	1/113	N.S.
WBC↓	0/119	1/121	0/113	N.S.
Eosinophilia	7/113	7/116	2/107	N.S.
Neutrophil↓↑	2/113	1/116	0/107	N.S.
Prolonged prothrombin time	2/34	1/37	1/32	N.S.
S-GOT↑	10/116	3/114	5/114	N.S.
S-GPT↑	11/116	6/114	5/113	N.S.
Al-P↑	2/116	1/113	1/113	N.S.
BUN↑	0/116	2/114	0/110	N.S.

Table 24 Utility (Judged by doctors in charge)

Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility (%)	Statistical test (H-test)
S ₂	116	17	76	15	8	80.2	
S ₄	112	15	71	15	11	76.8	
C ₂	108	13	66	15	14	73.1	

S₄ 群 76.8%, C₂ 群 73.1% で、統計学的には3群間で有意の差は認められなかった。

III. 考 案

全国64機関の協力を得て、呼吸器感染症におけるSBT/CPZの臨床効果、安全性ならびに有用性を検討する目的で、CTXを対照薬として、Well controlled studyにより比較検討を行なった。

本剤はすでに述べたように、各種の細菌が産生する β -lactamaseの酵素活性を不活性化する β -lactamase inhibitorのSulbactamを第3世代セフェム系抗生剤のCefoperazoneと1:1に配合させることにより、 β -lactamase高産生菌にも抗菌作用が及ぶことを目的として開発されたものである。したがって、呼吸器感染症といえども、これら β -lactamaseの産生菌が多い場合にその真価を発揮することが考えられたので、本治験の実施に先立って、分離菌すべてに、 β -lactamase産生の有無とその程度および使用抗生剤であるSBT/CPZとCTXのMICを測定するよう計画された。

なお本剤の基礎および臨床面における検討成績については、第30回日本化学療法学会総会のシンポジウムにおいて報告され、とくに呼吸器系における臨床効果は、対象患者がやや高齢層に偏っていたにも拘らず、212例中73.1%の有効率が得られている。この際、肺炎・

肺化膿症における臨床効果は81.4%であったのに対し、慢性気道感染症でのそれは67.9%と低かった。

本試験の対照薬の選定にあたっては、本剤の配合剤であるCPZが第3世代のセフェム系抗生物質であることから、当然第3世代のセフェム系抗生剤が選ばれることとなったが、その抗菌幅が比較的類似し、かつ、本試験計画時では比較的新しく発売されたもので、呼吸器疾患に広く用いられていたことから、CTXが選ばれた。CTXも新薬シンポジウムの時点では(第27回日本化学療法学会総会)、呼吸器感染症206例中75.4%の有効率が得られ、肺炎・肺化膿症における有効率が74.6%であったのに対し、慢性気道感染症のそれは78.4%の成績が得られていた。

本剤はCPZ1:SBT1の配合剤であり、その投与群を2g/日と4g/日の2群とし、対照薬CTX2g/日との比較を行なった。それはCPZ量としてはCTX2g/日の半量である1g/日と、等量である2g/日を比較することにより、等量または半量でも効果が認められるか否かを検討することを目的としたため、3群間での比較検討をコントローラーと合意の上で行なった。

本試験において、SBT/CPZおよびCTXが投与された症例は388例であった。このうち小委員会において解析対象とされたのは333例で、S₂群で115例、S₄

群で 110 例, C₂ 群で 108 例であった。これらの解析対象症例では、いずれの群でも、患者の背景因子や重症度などに偏りはみられず、また肺炎質感染症と慢性気道感染症との分布の割合にもとくに有意の差がみられなかった。投与前の症状や所見の分布においても大きな偏りはみられず、また検出菌の分布にも有意の差は認められなかった。ただ検出菌 75 株の SBT/CPZ および CTX の MIC 分布は、0.045 μg/ml 以下の高感受性菌の分布でみた場合、S₂ 群で 41.7%, S₄ 群で 26.9%, C₂ 群で 68.0% と、S₄ 群でやや高感受性菌が少ないとの印象をうけた。

小委員会判定による臨床効果をみると、3 群間に有意の差は認められなかった。有効率の数値をみると、S₂ 群で 86.1%, S₄ 群で 77.3%, C₂ 群で 78.7% で、疾患別に分けた場合の慢性気道感染症における有効率は、S₂ 群で 81.5%, S₄ 群で 71.2%, C₂ 群で 73.2% の成績であったが、有意の差はみられなかった。SBT/CPZ 投与群において、投与量が少なかったものが多かったものより却って数値においては勝る成績が得られた。この理由は不明であるが、あるいは Fig. 2 にみられたように、SBT/CPZ への高感受性菌が S₂ 群より S₄ 群において低率に (1.56 μg/ml 以下でみた場合にも、S₂ 群では 87.5% であるのに対し、S₄ 群では 76.9%) 存在していたことも、一つの要因であるかも知れない。しかし菌の消失率からみると (Table 14), S₂ 群の 84.2% に比べ S₄ 群では 81.4%—このときの C₂ 群の消失率は 85.3%—と、これを裏付ける成績は得られなかった。

主治医による臨床効果判定でも、対象とした 341 例のうち、S₂ 群では 82.9%, S₄ 群では 79.6%, C₂ 群では 73.0% と、小委員会の成績と大同小異で、しかもこれら 3 群の間に統計学的には差を認めなかった。

これら小委員会および主治医採用例における臨床効果を、重症度別や基礎疾患の有無別に検討してみた。小委員会判定でみた場合、全例では、軽症での有効率が 81.3%, 中等症で 82.2%, 重症で 62.5% と、確かに重症になるとその有効率は劣り、また基礎疾患のあるものでの有効率は 78.4%, ないものでのそれは 83.4% と、基礎疾患のないもので有効率がやや高かったが、3 群間の有効率に有意差は認められなかった。この傾向は主治医の判定による有効率でも裏付けられた。

すでに述べたように、MIC が測定された 75 株のうち β-lactamase 産生能が測定され、かつ菌の消長が判明したのは 71 株あったが (Table 15), このうちの高産生菌は、S₂ 群で 5 株, S₄ 群で 9 株, C₂ 群で 7 株と少なく、したがって本試験においては、いわば β-lactamase inhibitor を配合した抗生剤とそうでない抗生

剤—いずれも第 3 世代のセフェム系抗生剤ではあるが—との使用の意義を比較するだけの、呼吸器感染症例が、対象の中に揃っていないものと推測された。

小委員会採用例における副作用の発現率は、対象となった 368 例のうち、自覚的には、S₂ 群で 8.8%, S₄ 群で 7.2%, C₂ 群で 4.2% であり、SBT/CPZ と CTX との間には統計学的には有意の差はでなかった。この傾向は、主治医採用例においても同様であった (S₂ 群で 8.0%, S₄ 群で 6.5%, C₂ 群で 3.4%)。

SBT/CPZ の新薬シンポジウムにおける副作用の発現率は、910 例中 4.6% で、また本試験とほぼ同じ時期に行なわれた術後感染症に対する CZX との Well controlled study⁷⁾ では、SBT/CPZ の副作用は 80 例中 2 例 2.5%, また尿路感染症に対する CPZ との二重盲検試験⁸⁾ においては SBT/CPZ 2g 投与で 176 例中 4 例 2.3%, SBT/CPZ 4g 投与で 180 例中 3 例 1.7% であった。

また CTX の副作用発現は、新薬シンポジウムの成績では 1,216 例中 30 例 2.5% で、呼吸器感染症における CTX と CEZ との Well controlled study^{9,10)} では CTX 2g の投与で 170 例中 6 例 3.5% であった。尿路感染症における CTX と CEZ との二重盲検試験¹¹⁾ では 149 例中 0 例であった。

今までの成績からみると、SBT/CPZ の 2~4g 投与での副作用の発現率は 1.7%~4.6% の幅にあり、CTX 2g のそれは 0%~3.5% の幅にあると考えることができる。とすると今回の副作用の発現率 8.8% は、SBT/CPZ において高率に現われたと考えられた。

臨床検査値異常は、被験薬、対照薬—いずれも他の β-ラクタム剤と同様に、主として血清トランスアミナーゼの上昇および好酸球増多であった。

小委員会判定では、S-GOT 上昇と白血球減少において C₂ 群の発現頻度が有意に低かった。S-GOT 上昇の発現頻度が、S₂ 群 21/117 例 (17.9%), S₄ 群 18/118 例 (15.3%), C₂ 群 9/117 例 (7.7%) と S₂ 群と C₂ 群の間に有意差 (P<0.10) が認められたが、S-GPT 上昇ではそれぞれ 17/117 例 (14.5%), 18/118 例 (15.3%) および 11/116 例 (9.5%) の発現頻度であり有意差は認められなかった。白血球減少においては、S₂ 群が 0/120 例 (0%), S₄ 群で 3/125 例 (2.4%), C₂ 群で 0/116 例 (0%) の発現頻度であり、3 群間で有意の差が認められた (P<0.10)。好酸球増多では、S₂ 群 17/114 例 (14.9%), S₄ 群 15/120 例 (12.5%), C₂ 群 10/110 例 (9.1%) の発現頻度であり、3 群間に差はみられなかった。また主治医判定では、トランスアミナーゼの上昇および好酸球増多を含めいずれの検査項目にお

いても3薬剤群間に有意の差は認められなかった。

本剤の他の臨床試験における血清トランスアミナーゼ上昇および好酸球増多の発現頻度をみると、新薬シンポジウムにおいては、S-GOT、S-GPT 上昇はいずれも4.1%、好酸球増多は4.7%であり、術後感染症に対する比較試験⁹⁾では、S-GOT、S-GPT 上昇はいずれも3.8%、好酸球増多は3.4%であり、対照薬であるCZX 2g 投与群との間に有意差はなく、また尿路感染症に対する比較試験¹⁰⁾では、本剤 2g 投与群および4g 投与群において、それぞれS-GOT 上昇は2.4% および3.5%、S-GPT 上昇は2.4% および2.9%、好酸球増多は1.3% および4.2% であり、対照薬のCPZ 単独投与群と同程度の発現率であった。これらに比べると今回の試験におけるS-GOT 上昇および好酸球増多の発現率は高かった。

また、CTX の他の臨床試験における血清トランスアミナーゼ上昇および好酸球増多の発現頻度をみると、新薬シンポジウムにおいては、S-GOT 上昇例0.5%、S-GPT 上昇例0.2%、S-GOT・S-GPT 上昇例1.7% および好酸球増多1.0% であった。

呼吸器感染症に対する比較試験^{9,10)}では、CTX 2g 投与群および4g 投与群において、それぞれS-GOT 上昇例は19/169例(11.2%) および18/121例(14.9%)、S-GPT 上昇例20/169例(11.8%) および19/121例(15.7%)、好酸球増多は11/169例(6.5%) および2/121例(1.6%) の発現頻度であり、対照薬のCEZ 4g 投与群との間に差はなかった。尿路感染症に対する比較試験¹¹⁾では、CTX 2g 投与群のS-GOT 上昇例は3/144例(2.1%)、S-GPT 上昇例は2/145例(1.4%) の発現頻度であり、対照薬のCEZ 4g 投与群との間に差はなかった。今回の比較試験のCTX 2g 投与群では、既報の呼吸器感染症に対する比較試験に比べ、トランスアミナーゼ上昇はやや低く、好酸球増多は高かった。

本試験におけるSBT/CPZ のトランスアミナーゼ上昇と好酸球増多の発現頻度は、対照薬のCTX より、また本剤の他の比較試験の結果よりも多い成績であった。

有用性に関して、小委員会判定では、極めて有用および有用を合わせた有用率でみた場合、S₂ 群で78.2%、S₄ 群で72.3%、C₂ 群で77.1% で、3群間に差はなか

った。これは主治医採用例での判定でも同じ傾向がみられ、S₂ 群で80.2%、S₄ 群で76.8%、C₂ 群で73.1% で有意の差は認められなかった。

以上、呼吸器感染症に対するSBT/CPZ とCTX の薬効比較試験を行なった結果、 β -lactamase 阻害剤の意義を確認し得るだけの背景因子を有する対象患者が少なかったが、SBT/CPZ はCTX と同等の成績を得ることができた。

文 献

- 1) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 2) 上田 泰, 他: Cefoperazone(T-1551) に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 28(S-6): 369~384, 1980
- 3) 上田 泰, 松本文夫: 第三世代セフェム系抗生物質—Cefoperazone (CPZ)—. *診断と治療* 71: 1359~1363, 1983
- 4) 横田 健, 他: Sulbactam の各種 β -lactamase 不活化作用とペニシリン結合蛋白に対する親和性. *Chemotherapy* 32(S-4): 11~19, 1984
- 5) 横田 健, 他: Sulbactam と Cefoperazone 合剤の各種細菌臨床分離株に対する抗菌力. *Chemotherapy* 32(S-4): 1~10, 1984
- 6) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. Sulbactam/Cefoperazone 1982, 東京
- 7) 由良二郎, 他: 術後感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone と Ceftriaxone の薬効比較試験. *Chemotherapy* 投稿予定
- 8) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義. *Chemotherapy* 32(S-4): 606~626, 1984
- 9) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 54: 471~517, 1980
- 10) 三木文雄, 他: 呼吸器感染症に対する Cefotaxime 4g と Cefazolin 4g の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 54: 627~693, 1980
- 11) 大川光央, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の二重盲検法による臨床評価の比較. *Chemotherapy* 29: 9~29, 1981

WELL CONTROLLED COMPARATIVE CLINICAL TRIAL
OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE (SBT/CPZ) AND
CEFOTAXIME (CTX) IN THE TREATMENT
OF RESPIRATORY INFECTIONS

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, YOJI SUZUYAMA,
YOSHITERU SHIGENO, HIRONOBU KOGA, TAKASHI WATANABE,
MIKIO OKA, YOSHIAKI FUKUDA, TADASHI OHARA,
KAZUHIRO OKUNO, KENJI MORI, KOZO YAMADA,
MASAO SAI, NOBUKO IMAFUJI and KYOKO YAMASHITA
The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University, School of Medicine

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA and ICHIRO NAKAYAMA
The Second Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Hokkaido University and Related Hospital

AKIRA SASAKI, MASATAKA ITO and TADASHI IRIE
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

YOMEI HIRAGA, KŌKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO
Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

FUMIO NAGAHAMA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

SHINYA YASUDA and TAKEHITO NAKABAYASHI
Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital

KAZUO TAKEBE, NORIHIKO HIROTA, HITOSHI YASHIRO,
SHOICHI TAKAHASHI, SHOICHIRO YOSHIDA, TERUO NAKAMURA,
TATSURO IRIE, NAOYOSHI MASAKI,

TOYOICHI TAMURA and KATSUHIRO OKAMOTO
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University
School of Medicine and Related Hospital

MASAO TAMURA, RYOJI ITO and HIROAKI ITO
The Third Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iwate Medical University

TAMOTSU TAKISHIMA, SHIRŌ IDA and ICHIYO HONDA
The First Department of Internal Medicine,
Tōhoku University School of Medicine

KIYOSHI KONNO, KŌTARO ŌIZUMI, AKIRA WATANABE
and SEIICHI AONUMA
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest
Disease and Cancer, Tōhoku University

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TSUGUJI ITO

Department of Chest Medicine, Takeda Sōgō Hospital

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI,

ISAO NITTA and KYOKO WATANABE

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

SADATOMO WATANABE and AKIO AOYAGI

Department of Internal Medicine,

National Sanatorium Seiranso Hospital

MASATAKA KATSU, MASANORI ADACHI and HISASHI TAKIZUKA

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

TADASHI MIYAHARA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KŌYA SHIBA

TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HŌJŌ and MASANOBU KAJI

The Second Department of Internal Medicine,

The Jikei University School of Medicine

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA and KŌTA KONO

The First Department of Internal Medicine,

Kyorin University, School of Medicine

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine,

Juntendo University School of Medicine

KEIMEI MASHIMO, SUMIO YAMAOKA, TETSURO UKAI

and KAZUAKI HANAOKA

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA

and HIROSHI FUKUI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

HIROICHI TANIMOTO, HIROTAKA NAKAMORI, NAOHIKO CHŌNABAYASHI,

KUNIHICO YOSHIMURA, TATSUO NAKATANI and KOICHIRO NAKADA

Chest Clinic, Toranomon Hospital

JUNZABURŌ KABE, HIROYOSHI ISHIBASHI, TETSUZŌ WATANABE,

KAZUO FUZIEDA and MASARU SUZUKI

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

RYOZO YONEDA and TOKUYUKI KURASHIMA
 Department of Respiratory Internal Medicine,
 National Tokyo Hospital

MAKOTO SAITO, TATSURO KUROKI, AKIRA YAMABE,
 JUN TAKIZAWA and YUKIO YABATA
 Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

GENICHI TANAKA and SYOICHI ŌKUBO
 Division of Respiratory Disease, Tokyo Teishin Hospital

IPPEI FUJIMORI, YOSHIO KOBAYASHI and SEIJI MITA
 Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

TAKESHI MITSUI
 Department of Internal Medicine,
 Sōgō Kawasaki Chuo Hospital

HIDEYO NOGUCHI and KAZUKIYO NAKAGAMI
 Department of Internal Medicine, Showa University
 Fujigaoka Hospital, School of Medicine

TADASHI TAKIGAMI
 Department of Internal Medicine,
 Yokohama Seaman's Insurance Hospital

KAORU ŌYAMA and KUNINORI SUZUKI
 Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

NOBUO ŌYA and MITSURU HAYASE
 Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

GORŌ SUGIOKA and YOSHINORI KIBE
 Department of Internal Medicine, Kanazawa National Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZŌ SUZUKI and AKIHIKO KISHIMOTO
 Department of Internal Medicine,
 Nagoyashi Kōseiin Geriatric Hospital

HIROMICHI UMEDA and SUSUMU SUETSUGU
 First Department of Internal Medicine,
 Fujita-Gakuen University, School of Medicine

NOBUO MAEKAWA, MICHYASU NAKANISHI, NOBUO SAKURAI,
 KŌTARO KOZASA, YASUKO MARUI, HIROYUKI TSUJINO,
 KOUHEI AOKI, NOBUO INABA, AKIRA KAGIOKA
 and YASUTAKA SHIBATA
 First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,
 Kyoto University and Related Hospital

RICHIRŌ MIKAMI and MASAYOSHI SAWAKI
 The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUUBE IIDA
and MUNETO YOSHIOKA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

HIROSHI ŌKUBO and YOSHIHIRO UEDA

Department of Internal Medicine,

Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine,

Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU and OSAMU MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

RINZŌ SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI and TOSHIO KISHIMOTO

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine,

Kawasaki Medical School

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO and KANJI TAKAHASHI

The Second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Hiroshima University

OSAMU KURIMURA, YOSHIHIKO ARATANI, HIDEO SASAKI

and HIROFUMI FUKUHARA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

EIRO TSUBURA and MASAKAZU TAMURA

The Third Department of Internal Medicine,

Tokushima University, School of Medicine

YOSHIRO SAWAE and KAORU OKADA

First Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Kyushu University

HITOSHI NAGANO and REIKO KISHIKAWA

Department of Internal Medicine,

National Minami Fukuoka Chest Hospital

ATSUSHI SHINODA, TSUNEO ISHIBASHI, MASAHIRO TAKAMOTO,

YOSHIYA KITAHARA and YASUKO HARADA

Department of Internal Medicine,

National Omuta Chest Hospital

KEIZŌ MATSUMOTO, MIKIO TAGUCHI, MASAKAZU TAKASUGI

and TASUKU SAKAMOTO

Department of Internal Medicine,

Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

TSUNETOSHI KOTEDA, SHIGERU KŌNO and TAKESHI ISHISAKI

Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital

SHUKURO ARAKI, MASAYUKI ANDO, MINEHARU SUGIMOTO,
MORITAKA SUGA, TATSUO MATSUURA, SHOGO TOKUDA,
OSAMU KONO and TSUYOSHI MAEDA

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

KIYOSHI SHIMA, SADANOBU HIGUCHI, YOICHI HOKAMURA
and SINOBU TAKENAKA

Department of Internal Medicine, Kumamoto City Hospital

TAKASHI ITOGA, MASARU NASU, JUN GOTO,
YOICHIRO GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO

The Second Department of Internal Medicine,
Oita Medical University

KAZUMINE KOBARI, MASAO NAKATOMI, YUEI IRABU
and MASAHIDE TOMISATO

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

KOSEI KUKOSAKA and SADAYORI HOSHINA

Department of Laboratory Medicine,
The Jikei University School of Medicine

The clinical efficacy and safety of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), a combinations of cefoperazone and a new β -lactamase inhibitor sulbactam, were objectively compared with those of cefotaxime (CTX) in patients with respiratory tract infections in a well controlled study.

Drugs were administered by intravenous drip infusion twice a day for 14 days, at a daily dose of either 2.0 g of SBT/CPZ (S_2 : one vial containing 0.5 g of SBT and 0.5 g of CPZ), 4.0 g of SBT/CPZ (S_4 : one vial containing 1.0 g of SBT and 1.0 g of CPZ) or 2.0 g of CTX (C_2 : one vial containing 1.0 g of CTX).

The following results were obtained.

1. On the basis of committee judgement the overall clinical efficacy rates were 86.1% in 115 patients treated with S_2 , 77.3% in 110 treated with S_4 , and 78.7% in 108 treated with C_2 . No statistically significant differences were found among the three drug groups.

2. The overall clinical efficacy rates judged by the investigators were 82.9% in 117 patients treated with S_2 , 79.6% in 113 treated with S_4 and 73.0% in 111 treated with C_2 . Again, no significant differences were observed among the three groups.

3. The bacteriological elimination rates of causative organisms as judged by the committee were 84.2% for S_2 , 81.4% for S_4 and 85.3% for C_2 , respectively. There were no significant differences among these three drug groups. 29.6% of the strains whose β -lactamase productivity was measured were high producers of β -lactamase, however, there were few strains which showed high resistance to β -lactam antibiotics based upon MIC.

4. No significant differences were observed among the three drug groups in regard to the incidence of side effects or abnormal laboratory findings.

5. As judged by the committee, the respective usefulness rates for the S_2 , S_4 and C_2 groups were 78.2% (93 of 119 cases), 72.3% (81 of 112 cases) and 77.1% (84 of 109 cases). The rates of usefulness as judged by the investigators were 80.2% (93 of 116 cases) for S_2 , 76.8% (86 of 112 cases) for S_4 and 73.1% (79 of 108 cases) for C_2 . These rates were not significantly different among the three drug groups.

From the above results, we conclude the clinical safety and efficacy of SBT/CPZ are equal to those of CTX in the treatment of respiratory tract infections.