

呼吸器感染症に対する AC-1370 と Cefoperazone の
二重盲検法による薬効比較試験

副島 林造^{*1,*2}・松島 敏春・二木 芳人・川根 博司
川西 正泰 ・安達 倫文・渡辺 正俊・日野 二郎
川崎医科大学呼吸器内科

斎藤 玲^{*3}・中山 一朗・富沢磨須美
北海道大学第二内科および協力施設

長濱文雄^{*}・小六哲司・平賀洋明・中里 堯・渡辺信夫
斎藤俊平・鈴木克男・黒田練介・下村寿太郎・西原久司
国立札幌病院呼吸器科および協力施設
(*現 岩見沢労災病院)

武部 和夫^{*2}・遠藤 勝実・相楽 衛男・増田 光男
村上 誠一・佐々木和雄・貴田岡正史・渡部 肇
前田 俊一・山口 典男・奥島 敏美
弘前大学第三内科および協力施設

今野 淳・大泉耕太郎・佐々木昌子
渡辺 彰・青沼 清一・大沼 菊夫
東北大学抗酸菌病研究所内科

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

武 田 元
新潟大学第二内科

山作房之輔・鈴木 康 稔
水原郷病院内科

関根 理・薄田 芳丸・青木 信樹・湯浅 保子
信楽園病院内科

勝 正 孝^{*2}・河合美枝子・東 冬彦
国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

嶋田甚五郎^{*2}・斎藤 篤・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功
順天堂大学内科

小林 宏行**・河野 浩太・押谷 浩・武田 博明
杏林大学第一内科

故 中川圭一・渡辺健太郎・小山 優・飯島福生・伊藤勝仁
東京共済病院内科

真下 啓明**・山根 至二・鶴飼 徹朗
東京厚生年金病院内科

谷本 普一・中田紘一郎・中森 祥隆
蝶名林直彦・中谷 龍王・吉村 邦彦
虎の門病院呼吸器科

可部順三郎**・石橋 弘義・佐野 靖之
国立病院医療センター呼吸器科

藤森 一平**・小林 芳夫・美田 誠二
川崎市立川崎病院内科

深 谷 一 太**
横浜通信病院内科

大久保隆男・伊藤 章・栗原 牧夫・山部快太郎
横浜市立大学第一内科および協力施設

松 本 文 夫
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

滝 上 正
横浜船員保険病院内科

小田切繁樹・池田 大忠・鈴木 周雄
室橋 光宇・金子 保・能勢圭之助
神奈川県立長浜病院呼吸器科

佐竹 辰夫・高木 健三・山川 育夫・鈴木隆二郎
今井 昌利・井上 廣治・石川 裕・堀場 通明
松本 修一・田野 正夫・横山 繁樹・橋本 雅能
名古屋大学第二内科および協力施設

加藤政仁・武内俊彦・花木英和・南条邦夫・山本俊幸
名古屋市立大学第一内科および協力施設

澤 田 博 義・内 野 治 人
京都大学第一内科

中西通泰・倉沢卓也・白川太郎・稲葉宜雄・内平文章
鍵岡 朗・網谷良一・望月吉郎・柴田安宅
京都大学結核胸部疾患研究所第一内科および協力施設

岡本緩子・前原敬悟・飯田 夕・上田良弘*・大久保 混*
関西医科大学第一内科

(*現 関西医科大学付属洛西ニュータウン病院)

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

栗 村 統・増田 忠司・福原 弘文

国立呉病院内科

螺 良 英郎・田村 正和・中川 勝

徳島大学第三内科

澤 江 義郎・岡 田 薫・熊谷 幸雄

九州大学第一内科

原 耕平**・斎藤 厚・山口恵三・鈴山洋司・重野芳輝

池 辺 璋・小江俊行・堤 恒雄・岩崎博圓・渡辺謙一

籠手田恒敏・石崎 駿

長崎大学第二内科および協力施設

松本 慶蔵**・宇塚 良夫・力富 直人

原田 知行・宇都宮嘉明・小野 哲郎

長崎大学熱帯医学研究所内科

糸賀 敬・那須 勝・田代隆良・後藤 純・後藤陽一郎

大分医科大学第二内科

荒 木 淑郎・安藤 正幸・杉本 峯晴・菅 守隆

熊本大学第一内科

小張 一峰・中富 昌夫・金城 勇徳・大宜見辰雄

伊良部勇栄・大城 盛夫・仲宗根恵俊

琉球大学第一内科および協力施設

(*1執筆者, **小委員会委員)

(昭和 59 年 11 月 10 日受付)

AC-1370 の呼吸器感染症に対する臨床効果と安全性を客観的に評価する目的で, cefoperazone (CPZ) を対照薬とし, 両薬剤とも 1 日 2g, 原則として 14 日間点滴静注による二重盲検比較試験を行ない, 以下の結果を得た。

1. 全投与症例は 281 例 (AC-1370 群 142 例, CPZ 群 139 例) であるが, 小委員会による臨床効果判定対象例は 251 例 (AC-1370 群 123 例, CPZ 群 128 例) であり, 30 例 (AC-1370 群 19 例, CPZ 群 11 例) が臨床効果の判定より除外された。

2. 小委員会判定による臨床効果は, 全症例では AC-1370 群 69.9% (123 例中 86 例), CPZ 群 67.2% (128 例中 86 例) の有効率であり, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。一方, 主治医による効果判定では AC-1370 群 75.0% (120 例中 90 例), CPZ 群 66.7% (123 例中 82 例) の有効率を示し, AC-1370 群が優れる傾向を示した。

3. 小委員会判定による肺炎・肺化膿症に対する臨床効果では両薬剤群間に有意の差は認められなかったが, 中等症の肺炎・肺化膿症群の有効率においてのみ, AC-1370 群が CPZ 群より優れる傾向を示した。

4. 起炎菌別臨床効果は全体では両薬剤群間に有意の差は認められなかったが, グラム陰性菌単

独感染例では AC-1370 群 68.8%, CPZ 群 51.7%, *P. aeruginosa* 単独感染例ではそれぞれ 33.3% と 10.0% の有効率を示しており, AC-1370 群が優れる傾向を示した。しかし, 菌消失率では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

5. 副作用, 臨床検査値異常の発現率では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

6. 有用性は小委員会判定では AC-1370 群で 64.8% (125 例中 81 例), CPZ 群で 65.6% (128 例中 84 例), 主治医判定では AC-1370 群で 71.8% (117 例中 84 例), CPZ 群で 69.2% (117 例中 81 例) に認められており, いずれの判定においても両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

以上より, AC-1370 は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが示された。

AC-1370 は味の素(株)と持田製薬(株)の両社で開発された新しい注射用セファロスポリン剤であり, 構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤については, 既に多くの基礎的, 臨床的研究がなされ, その成績は第 31 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて報告されている。それによれば, AC-1370 はグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し, また β -lactamase に対しても安定である。それに加えて, 本剤の特徴として, *in vitro* における効果よりもむしろ *in vivo* における効果が優れ, 血清添加による殺菌能の増加, 食細胞の貪食能の増加など感染防御能を増強すると言われている^{1,2,3,4}。

本剤 1g をヒトに静注した時の血中濃度は 5 分後で 132.2 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高く, その血中半減期は約 1.7 時間である。

一般臨床試験における肺炎, 肺化膿症などの肺炎質感染に対する有効率は 79.4%, 慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症などの慢性気道感染症に対しては 70.8% を示している¹⁾。

以上の成績をもとに, 今回, 著者らは呼吸器感染症に対する AC-1370 の臨床効果と安全性について, より客観的に評価する目的で, cefoperazone (CPZ) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したので, その成績を報告する。

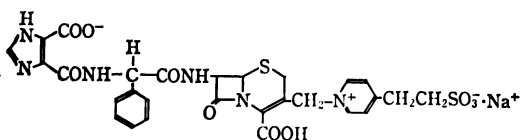
I. 試験方法

本臨床試験は Table 1 に示す全国 40 施設およびその協力施設の共同研究により昭和 58 年 8 月から昭和 59 年 4 月まで実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

慢性呼吸器感染症 (慢性気管支炎, びまん性汎細気管

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



支炎の急性増悪, 感染を伴った気管支拡張症, 肺炎腫および肺線維症など) ならびに, 細菌性肺炎および肺化膿症の患者で, 本試験への参加に同意したものを対象とした。性別は不問としたが, 年齢は 18 歳以上を原則とし, 下記のいずれかに該当する症例はあらかじめ対象から除外することとした。

- 1) 呼吸器感染症の不明確な症例。
- 2) 広範囲な肺病あるいは肺結核を基礎疾患として有する症例。
- 3) 重症で予後不良と思われる症例。
- 4) 本治療開始前に抗菌性薬剤が投与され, 既に症状が改善しつつある症例ならびに経過不明な症例。
- 5) 本治療開始直前に AC-1370 または CPZ が投与された症例。
- 6) ペニシリンおよびセフェム系抗生物質に対するアレルギーおよびその既往を有する症例。
- 7) 投与前に実施した皮内反応試験で陽性と判定された症例。
- 8) 妊娠および授乳中の症例。
- 9) 肝・腎機能に重篤な障害のある症例。
- 10) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする症例。
- 11) その他主治医が本試験対象として不適当と認めた症例。

2. 投与薬剤

投与薬剤ならびに 1 日投与量は次のとおりである。

被験薬剤 AC-1370 : 1g/vial \times 2 回/日

対照薬剤 CPZ : 1g/vial \times 2 回/日

識別不能性 : AC-1370 と CPZ は凍結乾燥状態での色調が異なるため, 両薬剤とも黄色不透明のビニールフィルムで被覆したバイアルに封入し, 外観上の識別を不能とした。さらに, 溶解後の溶液の識別不能性を確保するため, 溶解液としてビタミン B₂ 含有溶解液 (10ml 中ビタミン B₂ 5mg 含有, 持田製薬) を使用した。また, あらかじめ両薬剤について, 溶解液としてビタミン B₂ および生理食塩液を用いた場合の抗菌力, 血中濃度および尿中排泄について検討するとともに, 配合変化試験を

Table 1 Collaborating clinics

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine
Respiratory Division, Sapporo National Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Division of Pneumology, Takeda General Hospital
Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
Jikei University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine
First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital
Department of Chest Clinics, Toranomon Hospital
Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital
First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Seamen's Insurance Hospital
Department of Chest, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital
Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine
First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital
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, and School of Health Sciences, Kyushu University
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
Second Department of Medicine, Medical College of Oita
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine
First Department of Medicine, University of the Ryukyus School of Medicine

実施し、両薬剤とも溶解液間で差のないことを確認した。

両薬剤は、いずれも1症例分として投薬用28バイアル、保存用2バイアルの計30バイアルおよび皮内反応用1アンプルを白箱に収め、包装・外観上識別不能とした。また使用薬剤1症例分につきビタミンB₂含有溶解液30アンプルを添付した。

使用薬剤の含量試験：薬剤割付け時に、コントローラーにより無作為に抜き取られたサンプルにつき、国立予防衛生研究所で含量試験を行ない、両薬剤の力価がそれぞれ規格に合致することを確認するとともに、試験終了

後のサンプルについても、いずれの薬剤も規格に合致することを確認した。

薬剤の割付け：両薬剤はいずれも薬剤名を「AC-CPZ」と称し、コントローラーにより4症例分を1組として、両薬剤が同数ずつ含まれるよう無作為に割付けられ、それぞれ組番が付された。割付け後、key codeは敲封の上、コントローラーが保管した。

コントローラーは、東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門 佐久間 昭教授に依頼し、各薬剤の含有量の正確性、両薬剤の外観上の識別不能性、溶解時の識別不能性、両薬剤の無作為割付け、key codeの保管な

らびに開封、調査表切り取り部分(薬剤番号および主治医効果判定部分)の保管、開封後のデータの不変性の保証ならびにデータの解析がコントローラーにより行なわれた。

3. 投与方法および投薬期間

両薬剤とも、1回1バイアルを添付のビタミンB₆含有溶解液5~6mlに溶解後、250~300mlの糖液または電解質液に配合し、1日2回、計2バイアルを10~12時間ごと、約1時間で点滴静注することとした。投与期間は原則として14日間とした。

なお、投与薬剤を無効と判定して他剤に変更する場合は、少なくとも本治療開始後72時間(6バイアル投与)以降を原則とした。また、重篤な副作用の出現や症状の増悪がみられる場合、あるいは完全に治癒した場合や、前記対象疾患から除外すべき患者の条件が投薬開始後判明した場合など、主治医が中止の必要を認めた場合は、主治医の判断で投薬を中止することとした。これら投薬中止の場合も、中止時に所定の検査を可能な限り実施し、中止の理由、中止時の所見などを調査表に記入することとした。

4. 併用薬剤

1) 併用禁止薬剤

① 他の抗菌性薬剤

② 副腎皮質ステロイド(ただし、本治療開始10日以上前からステロイドが投与されていて、本治療開始前10日以上にわたってステロイド投与によると考えられる症状の変化が認められず、かつ本治療終了時まで同量あるいはそれ以下のステロイドが継続投与される場合は差し支えないものとした。)

③ フロセミドなどのループ利尿剤

④ グロブリン製剤

2) 併用を認める薬剤

祛痰剤、鎮咳剤、気道拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤ならびに基礎疾患に対する一般治療薬は併用を認め、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤は原則として併用を禁止するが、やむを得ざる場合の使用は認めることとした。

併用薬剤を使用した場合、補液、強心剤などの投与、ならびに基礎疾患に対する治療などを行なった場合には、必ず調査表に併用理由と合わせてその旨記載することとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 観察項目

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日記録することとし、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後は必ず記録することとした。

体温：1日4回測定(実測値)、解熱後は1日2~3回でもさしつかえないとした。

咳嗽：睡眠が障害される程度を(++)、特に障害のない程度を(+), 咳嗽なしを(-)とした。

喀痰量：50ml/日以上を(+++), 50~10ml/日を(++), 10ml/日未満を(+), 喀痰なしを(-)とした。

喀痰性状：膿性痰(P), 膿粘性痰(PM), 粘性痰(M)に分類した。

呼吸困難：起坐呼吸がある場合(++), 起坐呼吸のないもの(+), 呼吸困難なしを(-)とした。

胸部ラ音：主治医の判断により++, +, -の3段階とした。

胸痛・チアノーゼ・脱水症状は、それぞれあり(+), なし(-)の2段階とした。

副作用についてはその症状、重症度、発現日、処置経過および本治療との因果関係についてできるだけ具体的に記載することとした。

2) 臨床検査項目および実施時期

胸部レ線撮影、赤血球数、ヘモグロビン量、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、GOT、GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿沈渣は原則として薬剤投与前、投薬開始7日後、14日後に検査することとした。なお、白血球数は投薬開始3日後にも検査することとした。動脈血ガス(PaO₂, PaCO₂, pH)、プロトロンビン時間、クームス直接反応、総ビリルビンについては可能な限り実施することとし、また、投与前・後における寒戦寒熱反応、マイコプラズマ抗体(CF, IHA抗体)の測定も原則として実施することとした。さらに、投薬前の血液培養や前記項目以外にも、患者の症状把握に参考となる検査は実施することとした。

なお、臨床検査値に異常が認められた場合、その結果について検討を加えるとともに、可能な限り経過を追跡調査することとした。

3) 起炎菌検索

各研究機関において、できるだけ起炎菌を把握するよう努力し、喀痰については分離菌すべてを列記し、そのうち起炎菌と考えられるものについては、長崎大学医学部付属病院検査部細菌室に送付し、日本化学療法学会標準法に従って、AC-1370およびCPZに対する感受性の測定を行うこととした。

6. 重症度ならびに効果判定

1) 主治医判定

各主治医により症例毎に対象感染症ならびに合併症、基礎疾患の重症度を重症、中等症、軽症の3段階で、また、薬剤の臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段

Table 2 Standard criteria of scores for symptoms signs, and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37°	37~38°	38~39°	≥39°
Cough	-	+	++	+++
Volume of sputum (ml)	-	(<10ml/day)	(50~10ml/day)	(≥50ml/day)
Property 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	≥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	-	±~+	2+~3+	≥4+

階で判定することとした。

2) 小委員会判定

全例の調査表を回収後、薬剤組番と主治医判定の記載部分が切り取られた調査表により、肺炎群(細菌性肺炎、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎(MP肺炎)、原発性異型肺炎(PAP)、オウム病)と慢性呼吸器感染症群(慢性呼吸器疾患の急性増悪、肺気腫や肺線維症等の呼吸器疾患に併発した二次的呼吸器感染症)の2群に大別し、小委員会において解析対象例としての適否を検討するとともに胸部レ線像の読影、重症度および臨床効果の判定がなされた。

① 胸部レ線像の読影

肺炎例については、胸部レ線フィルムの番号、患者氏名、撮影年月日を伏せ、全フィルムを順序不同とした後、1枚ごとに病巣の拡がり、陰影の性状から最も重いものを10点、正常を0点とする11段階に分けて採点した。さらに、全フィルムの採点終了後、これを各症例ごとに撮影日時の順に整理し再度読影を行ない、読影の客観性を期した。

慢性呼吸器感染症群については胸部レ線像の採点は行なわず、各症例ごとにフィルムを並べ、調査表記載事項に基づいた重症度および臨床効果の判定の参考とした。

② 重症度および臨床効果

小委員会での胸部レ線像の読影と同時に初診時の症状、所見に基づいて、解析対象として採用し得るか否かについて検討し、採用症例については初診時の症状、所見をもとにして、対象感染症の重症度を重症、中等症、軽症の3段階で判定した。

臨床効果については、臨床症状、検査所見の改善程度および経過を指標として著効、有効、やや有効、無効の

4段階で判定した。

③ 細菌学的効果の判定

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および投与後出現菌の有無により、消失、減少または部分消失、不変、菌交代、不明の5段階で、細菌学的効果を判定した。

なお、寒冷凝集反応、マイコプラズマに対するCF抗体価およびIHA抗体価については、ともにベア血清で4倍以上の上昇を認めたもの、もしくは治療期間中に1回のみ検査している場合は寒冷凝集反応では512倍以上、CF抗体価では64倍以上、IHA抗体価では320倍以上を示したものを陽性とした。

④ 症状、所見、検査成績の改善度

各主治医が調査表に記載した個々の症状、所見、検査成績は、スコア化基準(Table 2)で分類し、それらの値が投薬開始日と比べて、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。

7. 副作用、臨床検査値異常

副作用出現時には、主治医が副作用の症状、程度、出現時期、投与継続の可否、処置、経過、投与薬剤との関連性、投与中止後の状態などをできる限り詳細に調査表に記載することとし、臨床検査値についても異常値出現の有無、投与薬剤との関係の有無などを記載することとした。また、これらを総合的に判断し、全く支障なし、ほとんど支障なし、支障あり(中止すべきだった)の3段階で安全性の判定を行なうこととした。

小委員会においても調査表記載事項より、薬剤投与に伴う副作用、臨床検査値異常の有無について検討し、あわせて重症度の判定を行なった。この場合の重症度は、生死にかかわる重篤なもの、あるいは投与中止後も判定

Table 3 Criteria of usefulness judged by committee members

Side effects and abnormal laboratory findings		Clinical efficacy				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
No		++	+	±	-	?
Yes	Mild	+	+	±	-	?
	Moderate	±	±	-	-	-
	Severe	-	-	-	-	-

++ : Very useful, + : Useful, ± : Slightly useful, - : Useless, ? : Unevaluable

Table 4 Case distribution according to the judgement of committee members

Drug	AC-1370	CPZ	Total
Total number of cases	142	139	281
Number of cases excluded from evaluation of efficacy	19	11	30
Number of cases accepted for evaluation of efficacy	123	128	251
Number of cases accepted for evaluation of side effect	134	132	266
Number of cases accepted for evaluation of abnormal laboratory findings	128	122	250
Number of cases accepted for evaluation of usefulness	125	128	253

時まで症状、所見の回復していないものを重度、投与中止された場合を中等度、投薬を継続できた場合を軽度とした。

8. 有用性判定

主治医が個々の症例について臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無を総合的に勘案し、投与した薬剤の有用性について、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階で判定した。

また、小委員会においても主治医の判定とは別に小委員会有用性判定基準 (Table 3) に従って、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階で判定した。

9. key code の開鍵、試験成績の解析

小委員会により上記の検討がなされた後、各研究施設の治験担当者が参集し、コントローラー立会いのもとに小委員会判定内容についての討議が行なわれ、症例固定の後、コントローラーにより key code が開封された。

解析には、それぞれの項目の性質に応じて分割表 χ^2 検定、MANN-WHITNEY の U 検定、FISHER の直接確率計算法の統計的手法を用い、両側危険率 5% ($P < 0.05$) を有意水準とし、危険率 10% ($P < 0.10$) での比較も参考とした。なお、層別解析、経日解析では、いずれも比較あたりの有意水準を用いた。

II. 試験成績

1. 解析対象および除外例

本試験で AC-1370 または CPZ が投与された症例は 281 例 (AC-1370 群 142 例, CPZ 群 139 例) であった (Table 4)。

このうち小委員会において解析対象の適否を検討し、本試験実施要綱の規定に合わない 30 例が臨床効果の判定より除外された。その内訳は、対象外疾患 8 例 (急性気管支炎 3 例, 肺結核 3 例, 慢性関節リュウマチによる肺病変 1 例, 陳旧性肺結核 + アスペルギルス症疑い 1 例), 感染症状が不明確で本試験の規定にふさわしくないもの 3 例, 前投与抗菌剤により症状、所見が改善していたもの 1 例, 極めて重篤な基礎疾患を有するもの 5 例, 他の抗菌性薬剤や副腎皮質ステロイド剤の併用薬違反 7 例, 途中より 1 回 2g 投与に変更した投薬不規則 1 例, 試験の途中心不全にて死亡したため効果の不明な 1 例, 基礎疾患が悪化したため主治医の判断で投薬を中止した 1 例, 原疾患重篤のため手術の施行された 1 例, 副作用が発現したため途中で投薬を中止したもの 2 例であった。しかしこれら除外例の内訳は Table 5 に示すように、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

副作用の検討にあたっては、全症例から他の抗菌剤

Table 5 Reasons for exclusion from evaluation of efficacy
(Judged by committee members)

Reasons	Drug		
	AC-1370	CPZ	Total
Diseases out of object	6	2	8
Unclear symptoms of respiratory infections	1	2	3
Improvement due to prior therapy	1	0	1
Impossible to evaluate the efficacy due to serious underlying diseases	3	2	5
Combined administration with other antimicrobial agents or steroids	3	4	7
Violation of dosage schedule	1	0	1
Death during the therapy due to other cause (cardic insufficiency)	1	0	1
Discontinued due to acceleration of underlying disease	1	0	1
Discontinued due to operation for underlying disease	0	1	1
Discontinued due to side effects	2	0	2
Total	19	11	30
Statistical test	N.S.		

Table 6 Classification of diagnosis
(Cases accepted by committee members)

Diagnosis	Drug			
	AC-1370	CPZ	Total	
Pneumonia and pulmonary suppuration	Bacterial pneumonia	72	51	123
	Pulmonary suppuration	6	8	14
	Mycoplasmal pneumonia (MP pneumonia)	5	12	17
	Primary atypical pneumonia (PAP)	3	5	8
	Psittacosis	1	0	1
	Sub total	87	76	163
Chronic RTI	Chronic bronchitis	12	22	34
	Bronchiectasis	12	13	25
	Diffuse panbronchiolitis	8	11	19
	Pulmonary emphysema with infection	2	1	3
	Pulmonary fibrosis with infection	1	2	3
	Old pulmonary tuberculosis with infection	1	1	2
	Lung cancer with infection	0	2	2
Sub total	36	52	88	
Total	123	128	251	
Statistical test	N.S.			

Table 7 Background factors of patients (Cases accepted by committee members)

Factors	Diagnosis Drug No. of cases	Total			Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration			MP pneumonia, PAP and psittacosis			Chronic RTI		
		AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test
		123	128		78	59		9	17		36	52	
Sex	Male	70	91	P < 0.05 (FISHER)	49	42	N.S.	7	10	N.S.	14	39	P < 0.01 (FISHER)
	Female	53	37		29	17		2	7		22	13	
Age (years)	~19	3	2	N.S.	1	2	N.S.	1	0	N.S.	1	0	N.S.
	20~29	6	9		6	5		0	4		0	0	
	30~39	16	17		11	8		3	6		2	3	
	40~49	14	16		10	9		1	2		3	5	
	50~59	22	20		14	7		0	2		8	11	
	60~69	23	27		13	10		1	1		9	16	
	70~79	30	29		17	11		2	2		11	16	
80~	9	8	6	7	1	0	2	1					
Body weight (kg)	~39	16	18	N.S.	6	8	N.S.	0	0	N.S.	10	10	N.S.
	40~49	42	32		26	10		3	3		13	19	
	50~59	39	38		27	21		4	7		8	10	
	60~69	14	28		12	14		1	5		1	9	
	70~	8	8		5	4		1	1		2	3	
Unknown	4	4	2	2	0	1	2	1					
Severity of infection	Severe	9	6	N.S.	6	5	N.S.	1	0	N.S.	2	1	N.S.
	Moderate	49	51		33	21		4	6		12	24	
	Mild	65	71		39	33		4	11		22	27	
Underlying diseases or complications	-	46	63	P < 0.01 (χ^2 test)	23	30	P < 0.01 (χ^2 test)	4	14	P < 0.10 (χ^2 test)	19	19	N.S.
	+ A group	32	14		25	6		1	0		6	8	
	+ B group	45	51		30	23		4	3		11	25	
Pre-treatment with anti-microbial agents	-	95	93	N.S.	57	46	N.S.	6	11	N.S.	32	36	P < 0.05 (FISHER)
	+	26	34		20	13		2	5		4	16	
	Unknown	2	1		1	0		1	1		0	0	

Table 8 Combined drugs, duration and total dose (Cases accepted by committee members)

Items		Total			Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration			MP pneumonia, PAP and psittacosis			Chronic RTI		
		AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test
Combined drugs	-	49	52	N.S.	40	28	N.S.	2	11	P < 0.10 (FISHER)	7	13	N.S.
	+	74	76		38	31		7	6		29	39	
	Unknown	0	0		0	0		0	0		0	0	
Duration of treatment (days)	< 3	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	3 ~ < 7	14	15		13	12		1	1		0	2	
	7 ~ < 14	36	35		21	17		3	9		12	9	
	≥ 14	73	78		44	30		5	7		24	41	
Total dose (Vials)	< 6	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	6 ~ < 14	14	15		13	12		1	1		0	2	
	14 ~ < 28	36	35		21	17		3	9		12	9	
	≥ 28	73	78		44	30		5	7		24	41	

には両薬剤群間に有意な偏りはなく、全症例および各群の重症度においても有意な偏りは認められなかった (Table 7)。次に以下の解析を行なうにあたっては、全症例を一括して行なうとともに、細菌性肺炎と肺化膿症群、MP 肺炎と PAP・オウム病群および慢性呼吸器感染症群とに層別して行なった。

2) 性、年齢、体重および前投与抗菌剤の有無

Table 7 に示すように性別では、全症例および慢性呼吸器感染症群において、有意な偏り (FISHER: $P < 0.05$) が認められ、AC-1370 群に女性の占める割合が多かった。また、投与前抗菌剤の有無では、慢性呼吸器感染症群の CPZ 群において抗菌剤の前投与とありが有意 (FISHER: $P < 0.05$) に多かった。

3) 基礎疾患、合併症

基礎疾患、合併症の有無およびその種類を A 群 (呼吸器感染症の経過・予後に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、膠原病、心不全、中枢神経障害、糖尿病など)、B 群 (その他の基礎疾患、合併症) に大別すると、全症例および細菌性肺炎・肺化膿症群で有意な偏り (χ^2 検定: $P < 0.01$) が認められ、AC-1370 群に A 群の占める割合が多く認められた (Table 7)。

なお、併用薬の有無、投与期間および総投与量では、有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

4) 初診時症状、所見

薬剤投与開始時の体温、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、白血球数、赤沈値 (1 時間値)、CRP、 PaO_2 および $PaCO_2$ を Table 2 のスコア化基準で分類し、それぞれの項目に

Table 9 2 (Continued)

Items		Total			Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration			MP pneumonia, PAP and psittacosis			Chronic RTI		
		AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test
Dehydration	-	105	113	N.S.	68	50	N.S.	6	16	N.S.	31	47	N.S.
	+	18	15		10	9		3	1		5	5	
	Unknown	0	0		0	0		0	0		0	0	
Cyanosis	-	105	113	N.S.	72	52	N.S.	8	17	N.S.	25	44	N.S.
	+	18	15		6	7		1	0		11	8	
	Unknown	0	0		0	0		0	0		0	0	
WBC ($\times 10^3$)	~ < 8	38	49	N.S.	20	16	N.S.	3	10	N.S.	15	23	N.S.
	8 ~ < 12	49	43		29	20		5	5		15	18	
	12 ~ < 20	33	30		26	19		1	1		6	10	
	20 ~	3	4		3	3		0	1		0	0	
	Unknown	0	2		0	1		0	0		0	1	
ESR	~ < 20	11	16	N.S.	6	7	N.S.	0	1	N.S.	5	8	N.S.
	20 ~ < 40	27	23		13	8		3	1		11	14	
	40 ~ < 60	20	22		11	12		0	3		9	7	
	60 ~	58	52		45	29		6	8		7	15	
	Unknown	7	15		3	3		0	4		4	8	
CRP	-	4	3	N.S.	2	2	N.S.	0	0	N.S.	2	1	N.S.
	± ~ +	15	16		6	3		1	1		8	12	
	2+ ~ 3+	31	37		15	16		1	5		15	16	
	4+ ~	69	70		52	37		7	11		10	22	
	Unknown	4	2		3	1		0	0		1	1	
PaO_2 (mmHg)	80 ~	6	7	N.S.	4	1	N.S.	0	1	N.S.	2	5	N.S.
	60 ~ < 80	23	20		12	7		2	4		9	9	
	40 ~ < 60	14	14		5	5		1	0		8	9	
	~ < 40	0	4		0	1		0	0		0	3	
	Unknown	80	83		57	45		6	12		17	26	
$PaCO_2$ (mmHg)	~ < 49	41	39	N.S.	20	14	N.S.	3	5	N.S.	18	20	N.S.
	49 ~	2	6		1	0		0	0		1	6	
	Unknown	80	83		57	45		6	12		17	26	

ついて検討すると、MP 肺炎・PAP・オウム病群の喀痰性状の分布にのみ、有意な偏り (U 検定: $P < 0.05$) が認められた (Table 9)。

また、小委員会にて採点された薬剤投与開始時の胸部レ

線像の点数の分布には、両薬剤群間で有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

5) 起炎菌

小委員会により起炎菌の判定された症例は、AC-1370

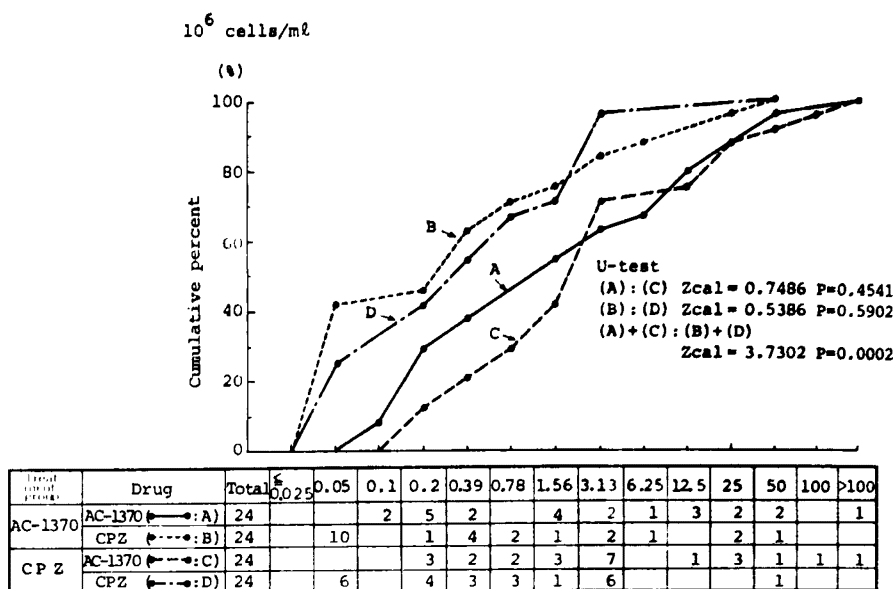
Table 10 Distribution of severity on chest X-ray findings prior to the treatment (Cases accepted by committee members)

Score	Total			Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration			MP pneumonia, PAP and psittacosis		
	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test
0	0	0		0	0		0	0	
1	1	1		1	1		0	0	
2	5	10		4	9		1	1	
3	22	16		22	12		0	4	
4	23	18		18	11		5	7	
5	17	17	N.S.	16	14	N.S.	1	3	N.S.
6	13	10		11	8		2	2	
7	5	3		5	3		0	0	
8	1	0		1	0		0	0	
9	0	1		0	1		0	0	
10	0	0		0	0		0	0	

Table 11 Frequency of causative pathogens and their β -lactamase production activity (Cases accepted by committee members)

Causative pathogens	Total			Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration			MP pneumonia, PAP and psittacosis			Chronic RTI					
	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test	AC-1370	CPZ	Statistical test			
Single infection	<i>S. aureus</i>	3	5	N.S.	3	2	N.S.	0	0	N.S.	0	3	N.S.		
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	0		1	0		0	0		0	0		0	0
	<i>S. pneumoniae</i>	4	10		4	8		0	2		0	0		0	0
	<i>S. pyogenes</i>	0	2		0	0		0	0		0	0		0	2
	<i>B. catarrhalis</i>	0	2		0	0		0	1		0	1		0	1
	<i>E. cloacae</i>	1	1		0	1		0	0		0	0		1	0
	<i>E. agglomerans</i>	1	0		1	0		0	0		0	0		0	0
	<i>Haemophilus</i> sp.	2	0		0	0		0	0		0	0		2	0
	<i>H. influenzae</i>	17	9		6	3		0	0		0	0		11	6
	<i>K. pneumoniae</i>	0	3		0	3		0	0		0	0		0	0
	<i>K. aerogenes</i>	1	0		1	0		0	0		0	0		0	0
	<i>K. ozaenae</i>	0	1		0	0		0	0		0	0		0	1
	<i>K. oxytoca</i>	1	0		1	0		0	0		0	0		0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	9	10		2	1		0	0		0	0		7	9
	GNF-GNR	0	1		0	0		0	0		0	0		0	1
	<i>Klebsiella</i> sp.	0	1		0	0		0	0		0	0		0	1
<i>Serratia</i> sp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1					
<i>Peptococcus</i>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0					
Polymicrobial infection	7	9		3	5		1	0		3	4				
β -lactamase production activity	+	7	8	3	5		1	0		3	3				
	-	14	14	5	7	N.S.	0	0		9	7	N.S.			
	Unknown	102	106	70	47		8	17		24	42				

Fig. 2 Susceptibility of the causative pathogens to AC-1370 and CPZ (Cases accepted by committee members)



群 47 例, CPZ 群 56 例であり, 起炎菌の種類について両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 11)。

これらの起炎菌分離例のうち, β -ラクタマーゼ産生の有無を検討し得た症例は 43 例 (AC-1370 群 21 例, CPZ 群 22 例) と少なく, また菌種も多岐にわたったため一括して検討したが, β -ラクタマーゼ産生の有無でも両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

起炎菌の判定された 103 例中, AC-1370 および CPZ に対する感受性の測定ができたものは 48 株 (AC-1370 群 24 株, CPZ 群 24 株) と少数であったが, CPZ 群に MIC 値の小さな菌が多く, 両薬剤の MIC 値の分布には有意な偏り (U検定: $P < 0.01$) が認められた (Fig 2)。

3. 臨床効果 (小委員会判定)

1) 全症例

Table 12 に示すように臨床効果解析対象症例数は, AC-1370 群 123 例, CPZ 群 128 例であった。臨床効果は AC-1370 群では著効 3 例 (2.4%), 有効 83 例 (67.5%), やや有効 15 例 (12.2%), 無効 22 例 (17.9%) であり, CPZ 群では, 著効 3 例 (2.3%), 有効 83 例 (64.8%), やや有効 19 例 (14.8%), 無効 23 例 (18.0%) で, 有効率は AC-1370 群 69.9%, CPZ 群 67.2% であり, 両薬剤群間に有意の差は見られなかった。

重症度別に層別してみると, 軽症群 136 例 (AC-1370

群 65 例, CPZ 群 71 例) では, AC-1370 群の有効率は 73.8%, CPZ 群では 76.1% であった。また中等症群 100 例 (AC-1370 群 49 例, CPZ 群 51 例) では AC-1370 群 75.5%, CPZ 群 60.8% の有効率であり, 重症群 15 例 (AC-1370 群 9 例, CPZ 群 6 例) においては, AC-1370 群 11.1%, CPZ 群 16.7% の有効率を示し, いずれの群においても両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

さらに基礎疾患・合併症無し, および有りの場合の A, B 群別, 前投与抗菌剤の有無, 併用薬の有無および投与期間で層別した結果, いずれも両薬剤群間に有意の差は認められなかった (Table 12)。

2) 細菌性肺炎・肺化膿症群

細菌性肺炎と肺化膿症を合わせた 137 例 (AC-1370 群 78 例, CPZ 群 59 例) についての臨床効果は, AC-1370 群では著効 1 例 (1.3%), 有効 57 例 (73.1%), やや有効 3 例 (3.8%), 無効 17 例 (21.8%) で有効率 74.4% であり, CPZ 群では著効 2 例 (3.4%), 有効 38 例 (64.4%), やや有効 5 例 (8.5%), 無効 14 例 (23.7%) で有効率 67.8% であり, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

これらを重症度で層別してみると, 軽症および重症群ではいずれも有意の差はみられなかったが, 中等症群 54 例 (AC-1370 群 33 例, CPZ 群 21 例) では AC-1370 群 81.8%, CPZ 群 57.1% の有効率であり, AC-

Table 12 Clinical efficacy (Cases accepted and evaluated by committee members)
— Total cases —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	+ Good			
Total cases	AC-1370	123	3	83	15	22	2.4	69.9	N.S.		
	CPZ	128	3	83	19	23	2.3	67.2			
Severity of infection	Severe	AC-1370	9	1	0	0	8	11.1	11.1	N.S.	
		CPZ	6	0	1	0	5	0	16.7		
	Moderate	AC-1370	49	1	36	5	7	2.0	75.5	N.S.	
		CPZ	51	2	29	6	14	3.9	60.8		
	Mild	AC-1370	65	1	47	10	7	1.5	73.8	N.S.	
		CPZ	71	1	53	13	4	1.4	76.1		
Underlying diseases or complications	—	AC-1370	46	2	34	8	2	4.3	78.3	N.S.	
		CPZ	63	1	45	9	8	1.6	73.0		
	+	A group	AC-1370	32	0	17	4	11	0	53.1	N.S.
			CPZ	14	1	6	4	3	7.1	50.0	
		B group	AC-1370	45	1	32	3	9	2.2	73.3	N.S.
			CPZ	51	1	32	6	12	2.0	64.7	
Pretreatment with anti-microbial agents	—	AC-1370	95	2	68	10	15	2.1	73.7	N.S.	
		CPZ	93	3	59	14	17	3.2	66.7		
	+	AC-1370	26	1	13	5	7	3.8	53.8	N.S.	
		CPZ	34	0	23	5	6	0	67.6		
	Unknown	AC-1370	2	0	2	0	0	0	100	—	
		CPZ	1	0	1	0	0	0	100		
Combined drugs	—	AC-1370	49	2	32	3	12	4.1	69.4	N.S.	
		CPZ	52	2	31	9	10	3.8	63.5		
	+	AC-1370	74	1	51	12	10	1.4	70.3	N.S.	
		CPZ	76	1	52	10	13	1.3	69.7		
	Unknown	AC-1370									
		CPZ									
Duration of treatment (days)	< 3	AC-1370									
		CPZ									
	3~<7	AC-1370	14	0	1	0	13	0	7.1	N.S.	
		CPZ	15	0	2	1	12	0	13.3		
	7~<14	AC-1370	36	2	24	5	5	5.6	72.2	N.S.	
		CPZ	35	2	25	5	3	5.7	77.1		
14~	AC-1370	73	1	58	10	4	1.4	80.8	N.S.		
	CPZ	78	1	56	13	8	1.3	73.1			

1370 群が優れる傾向 (U検定, FISHER: $P < 0.10$) を示した。

また、基礎疾患・合併症の有無別では基礎疾患・合併症無し群 53 例 (AC-1370 群 23 例, CPZ 群 30 例) で AC-1370 群 95.7%, CPZ 群 73.3% の有効率であり, AC-1370 群で優れる傾向 (U検定, FISHER: $P < 0.10$) を示した。その他の項目では、いずれも両薬剤群間に有意の差は認められなかった (Table 13)。

3) MP 肺炎・PAP・オウム病群

MP 肺炎 17 例, PAP 8 例, オウム病 1 例計 26 例 (AC-1370 群 9 例, CPZ 群 17 例) の有効率は, Table 14 に示すように AC-1370 群 66.7%, CPZ 群 82.4% で, CPZ 群の方が高い有効率を示したが、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

併用薬無し群 13 例 (AC-1370 群 2 例, CPZ 群 11 例) で, AC-1370 群 0%, CPZ 群 81.8% の有効率で

Table 13 Clinical efficacy (Cases accepted and evaluated by committee members)
— Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Excellent + Good			
Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration	AC-1370	78	1	57	3	17	1.3	74.4	N.S.		
	CPZ	59	2	38	5	14	3.4	67.8			
Severity of infection	Severe	AC-1370	6	0	0	0	6	0	0	AC>CPZ* (U test, FISHER: P<0.10)	
		CPZ	5	0	0	0	5	0	0		
	Moderate	AC-1370	33	0	27	2	4	0	81.8		
		CPZ	21	1	11	1	8	4.8	57.1		
Mild	AC-1370	39	1	30	1	7	2.6	79.5	N.S.		
	CPZ	33	1	27	4	1	3.0	84.8			
Underlying diseases or complications	-	AC-1370	23	1	21	0	1	4.3	95.7	AC>CPZ* (U test, FISHER: P<0.10)	
		CPZ	30	1	21	3	5	3.3	73.3		
	+	A group	AC-1370	25	0	13	2	10	0	52.0	N.S.
			CPZ	6	1	0	2	3	16.7	16.7	
		B group	AC-1370	30	0	23	1	6	0	76.7	
		CPZ	23	0	17	0	6	0	73.9		
Pretreatment with anti-microbial agents	-	AC-1370	57	0	46	0	11	0	80.7	N.S.	
		CPZ	46	2	28	4	12	4.3	65.2		
	+	AC-1370	20	1	10	3	6	5.0	55.0		
		CPZ	13	0	10	1	2	0	76.9		
Unknown	AC-1370	1	0	1	0	0	0	100	/		
	CPZ	0	0	0	0	0	-	-			
Combined drugs	-	AC-1370	40	1	28	1	10	2.5	72.5	N.S.	
		CPZ	28	2	13	4	9	7.1	53.6		
	+	AC-1370	38	0	29	2	7	0	76.3	N.S.	
		CPZ	31	0	25	1	5	0	80.6		
	Unknown	AC-1370								/	
	CPZ								/		
Duration of treatment (days)	< 3	AC-1370								/	
		CPZ									
	3 ~ < 7	AC-1370	13	0	1	0	12	0	7.7	N.S.	
		CPZ	12	0	2	0	10	0	16.7		
	7 ~ < 14	AC-1370	21	1	17	2	1	4.8	85.7	N.S.	
CPZ		17	1	11	2	3	5.9	70.6			
14 ~	AC-1370	44	0	39	1	4	0	88.6	N.S.		
	CPZ	30	1	25	3	1	3.3	86.7			

あり、CPZ 群が有意 (U検定: $P < 0.05$, FISHER: $P < 0.10$) に優れていたが、その他の項目では、いずれも両薬剤群間に有意の差は認められなかった (Table 14)。

4) 慢性呼吸器感染症群

慢性呼吸器感染症群 88 例 (AC-1370 群 36 例, CPZ 群 52 例) についてみると、Table 15 に示すように AC-1370 群では著効 2 例 (5.6%), 有効 20 例 (55.6%), やや有効 12 例 (33.3%), 無効 2 例 (5.6%) で有効率は

61.1% であり、CPZ 群では著効 1 例 (1.9%), 有効 31 例 (59.6%), やや有効 11 例 (21.2%), 無効 9 例 (17.3%) で有効率は 61.5% であった。両薬剤群間の有効率には有意の差は認められず、さらに層別を行なったいずれの項目についても両薬剤群間に有意の差は認められなかった (Table 15)。

4. 臨床効果 (主治医判定)

小委員会採用例 251 例のうち、主治医による効果判定

Table 14 Clinical efficacy (Cases accepted and evaluated by committee members)
— MP pneumonia, PAP and psittacosis —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test			
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Excellent + Good				
MP pneumonia, PAP and psittacosis	AC-1370	9	0	6	0	3	0	66.7	N.S.			
	CPZ	17	0	14	3	0	0	82.4				
Severity of infection	Severe	AC-1370	1	0	0	0	1	0	0	/		
		CPZ	0	0	0	0	—	—				
	Moderate	AC-1370	4	0	2	0	2	0	50.0		N.S.	
CPZ	6	0	4	2	0	0	66.7					
Mild	AC-1370	4	0	4	0	0	0	100	N.S.			
	CPZ	11	0	10	1	0	0	90.9				
Underlying diseases or complications	—	AC-1370	4	0	4	0	0	0	100	N.S.		
		CPZ	14	0	11	3	0	0	78.6			
	+	A group	AC-1370	1	0	0	0	1	0	0	/	
			CPZ	0	0	0	0	0	—	—		
B group	AC-1370	4	0	2	0	2	0	50.0	N.S.			
	CPZ	3	0	3	0	0	0	100				
Pretreatment with anti-microbial agents	—	AC-1370	6	0	4	0	2	0	66.7	N.S.		
		CPZ	11	0	9	2	0	0	81.8			
	+	Unknown	AC-1370	1	0	1	0	0	0	100	/	
			CPZ	1	0	1	0	0	0	100		
Combined drugs	—	AC-1370	2	0	0	0	2	0	0	CPZ>AC*(U test : P<0.05) CPZ>AC*(FISHER : P<0.10)		
		CPZ	11	0	9	2	0	0	81.8			
	+	Unknown	AC-1370	7	0	6	0	1	0		85.7	N.S.
			CPZ	6	0	5	1	0	0		83.3	
Duration of treatment (days)	< 3	AC-1370								/		
		CPZ										
	3~<7	AC-1370	1	0	0	0	1	0	0	N.S.		
		CPZ	1	0	0	1	0	0	0			
7~<14	AC-1370	3	0	1	0	2	0	33.3	N.S.			
	CPZ	9	0	8	1	0	0	88.9				
14~	AC-1370	5	0	5	0	0	0	100	N.S.			
	CPZ	7	0	6	1	0	0	85.7				

のなされた 243 例 (AC-1370 群 120 例, CPZ 群 123 例) についてみると, Table 16 に示すように, AC-1370 群では著効 27 例 (22.5%), 有効 63 例 (52.5%), やや有効 14 例 (11.7%), 無効 16 例 (13.3%) で, 有効率は 75.0%, CPZ 群では著効 17 例 (13.8%), 有効 65 例 (52.8%), やや有効 20 例 (16.3%), 無効 21 例 (17.1%) で, 有効率は 66.7% と AC-1370 群が優れる傾向 (U検定: $P<0.10$) を示した。

これを疾患群別に層別すると, 細菌性肺炎・肺化膿症群および MP 肺炎・PAP・オウム病群では, いずれも両薬剤群間に有意の差は認められなかったが, 慢性呼吸器感染症群 87 例 (AC-1370 群 36 例, CPZ 群 51 例) についての有効率は, AC-1370 群 83.3%, CPZ 群 60.8% であり, AC-1370 群が有意 (U検定: $P<0.10$, FISHER: $P<0.05$) に優れていた (Table 16)。

5. 症状, 所見, 検査成績の推移

Table 15 Clinical efficacy (Cases accepted and evaluated by committee members)
— Chronic RTI —

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Excellent + Good			
Chronic RTI	AC-1370	36	2	20	12	2	5.6	61.1	N.S.		
	CPZ	52	1	31	11	9	1.9	61.5			
Severity of infection	Severe	AC-1370	2	1	0	0	1	50.0	50.0	N.S.	
		CPZ	1	0	1	0	0	0	100		
	Moderate	AC-1370	12	1	7	3	1	8.3	66.7	N.S.	
		CPZ	24	1	14	3	6	4.2	62.5		
	Mild	AC-1370	22	0	13	9	0	0	59.1	N.S.	
		CPZ	27	0	16	8	3	0	59.3		
Underlying diseases or complications	-	AC-1370	19	1	9	8	1	5.3	52.6	N.S.	
		CPZ	19	0	13	3	3	0	68.4		
	+	A group	AC-1370	6	0	4	2	0	0	66.7	N.S.
			CPZ	8	0	6	2	0	0	75.0	
		B group	AC-1370	11	1	7	2	1	9.1	72.7	N.S.
			CPZ	25	1	12	6	6	4.0	52.0	
Pretreatment with anti-microbial agents	-	AC-1370	32	2	18	10	2	6.3	62.5	N.S.	
		CPZ	36	1	22	8	5	2.8	63.9		
	+	AC-1370	4	0	2	2	0	0	50.0	N.S.	
		CPZ	16	0	9	3	4	0	56.3		
	Unknown	AC-1370									
		CPZ									
Combined drugs	-	AC-1370	7	1	4	2	0	14.3	71.4	N.S.	
		CPZ	13	0	9	3	1	0	69.2		
	+	AC-1370	29	1	16	10	2	3.4	58.6	N.S.	
		CPZ	39	1	22	8	8	2.6	59.0		
	Unknown	AC-1370									
		CPZ									
Duration of treatment (days)	< 3	AC-1370									
		CPZ									
	3 ~ 7	AC-1370	0	0	0	0	0	—	—		
		CPZ	2	0	0	0	2	0	0		
	7 ~ 14	AC-1370	12	1	6	3	2	8.3	58.3	N.S.	
		CPZ	9	1	6	2	0	11.1	77.8		
14 ~	AC-1370	24	1	14	9	0	4.2	62.5	N.S.		
	CPZ	41	0	25	9	7	0	61.0			

各症状、所見、検査成績が試験開始時に比べ、3日後、7日後、14日後の各評価時期にどのように推移したかを検討した。なお、解析にあたり全評価時期を通して症状がないものまたは検査所見が正常値のものは除いて検討した。

以下、両薬剤群間に差の認められた項目について述べる。

1) 全症例

脱水症状についてのみ、3日後において CPZ 群の改善率が AC-1370 群に比べ優れる傾向 (FISHER: $P < 0.10$) を示した (Fig. 3)。

2) 細菌性肺炎・肺化膿症群

7日後の体温の改善率をみると、AC-1370 群は CPZ 群に比べ有意 (U検定: $P < 0.01$, FISHER: $P < 0.05$) に優れており、14日後においても AC-1370 群の改善率が有意 (U検定: $P < 0.05$, FISHER: $P < 0.10$) に優れてい

Table 16 Clinical efficacy evaluated by doctors in charge for cases accepted by committee members

Diagnosis	Drug	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate(%)		Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Excellent + Good	
Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration	AC-1370	77	20	36	10	11	26.0	72.7	N.S.
	CPZ	59	13	27	5	14	22.0	67.8	
MP pneumonia, PAP and psittacosis	AC-1370	7	2	2	2	1	28.6	57.1	N.S.
	CPZ	13	0	11	0	2	0	84.6	
Sub total	AC-1370	84	22	38	12	12	26.2	71.4	N.S.
	CPZ	72	13	38	5	16	18.1	70.8	
Chronic RTI	AC-1370	36	5	25	2	4	13.9	83.3	AC>CPZ*(U test : P<0.10)
	CPZ	51	4	27	15	5	7.8	60.8	AC>CPZ*(FISHER : P<0.05)
Total	AC-1370	120	27	63	14	16	22.5	75.0	AC>CPZ*(U test : P<0.10)
	CPZ	123	17	65	20	21	13.8	66.7	

た。また、3日後の喀痰性状の改善率は、AC-1370 群が CPZ 群より優れる傾向 (FISHER : $P < 0.10$) を示したが、脱水症状の改善率は、CPZ 群が優れる傾向 (FISHER : $P < 0.10$) を示した (Fig. 4)。

3) MP 肺炎・PAP・オウム病群

7日後の白血球数の改善率は、CPZ 群が AC-1370 群より有意 (U検定, FISHER : $P < 0.05$) に優れていた。また、14日後における咳嗽、喀痰量、喀痰性状、赤沈値の改善率でも、CPZ 群が AC-1370 群より優れる傾向 (FISHER または U検定 : $P < 0.10$) を示した (Fig. 5)。

4) 慢性呼吸器感染症群

3日後および7日後の体温の改善率は、CPZ 群が AC-1370 群に比べ優れる傾向 (FISHER または U検定 : $P < 0.10$) を示したが、3日後の胸部ラ音では、AC-1370 群の改善率が優れる傾向 (U検定, FISHER : $P < 0.10$) を示した (Fig. 6)。

5) 胸部レ線像の改善

小委員会において、胸部レ線像の採点がなされた細菌性肺炎・肺化膿症群および MP 肺炎・PAP・オウム病群について、胸部レ線像の改善の程度を両薬剤群間で比較検討した。

細菌性肺炎・肺化膿症群では7日後の胸部レ線像について、AC-1370 群の改善率が CPZ 群に比べ優れる傾向 (U検定, FISHER : $P < 0.10$) を示した。MP 肺炎・PAP・オウム病群の胸部レ線改善率は、3日後に CPZ 群が優れる傾向 (U検定 : $P < 0.10$) を示し、7日後では有意 (FISHER : $P < 0.05$) に優れていた (Fig. 7)。

6) 起炎菌別臨床効果と細菌学的効果

起炎菌別の臨床効果を Table 17 に示した。グラム陽性菌では *S. pneumoniae*, *S. aureus* が多く分離され、有意の差はないが、いずれも CPZ 群が高い有効率を示し

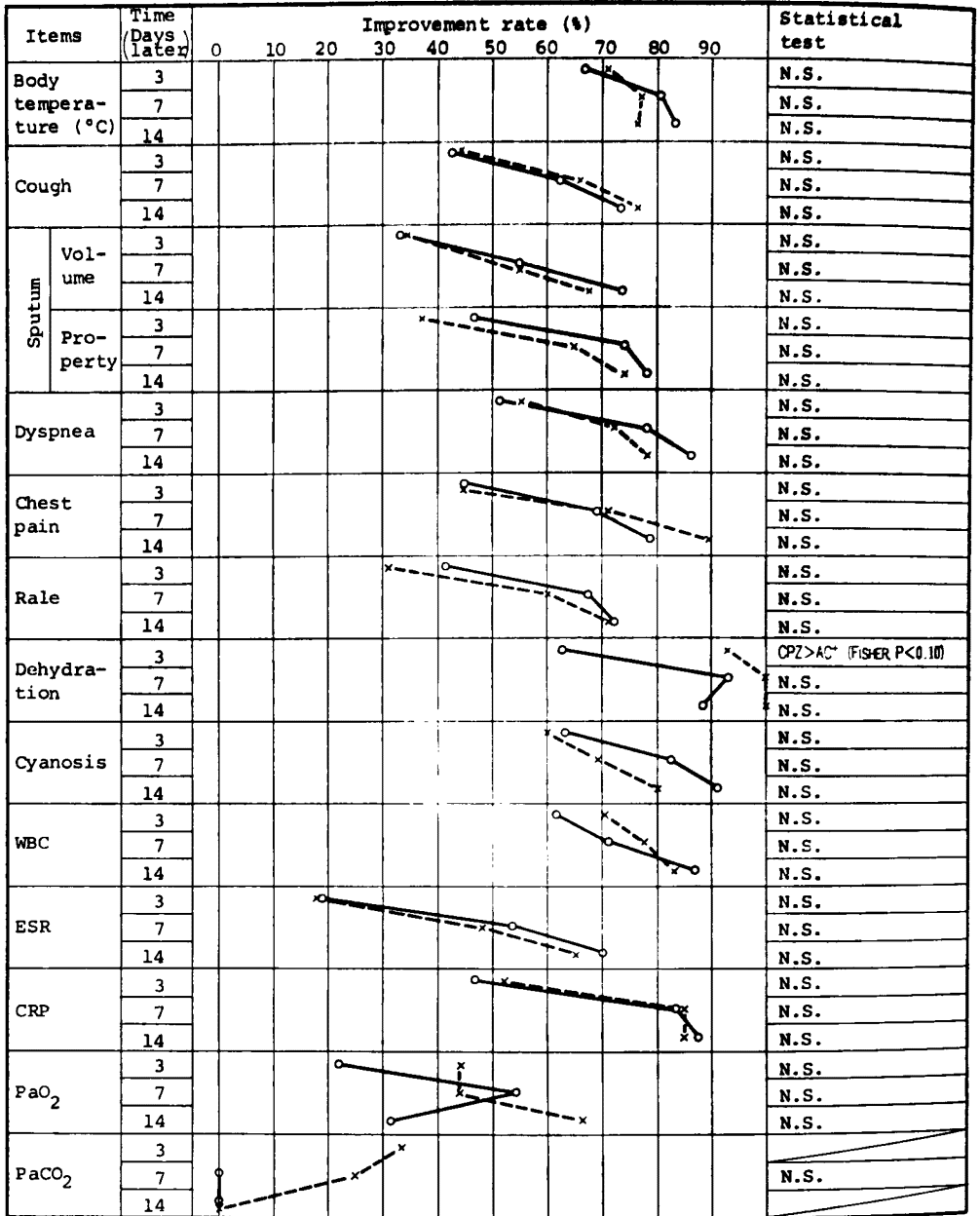
た。

グラム陰性菌では、*H. influenzae* と *P. aeruginosa* の分離頻度が高く、*H. influenzae* に対する有効率は、AC-1370 群 82.4%、CPZ 群 88.9% で、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。しかし、*P. aeruginosa* に対する有効率は AC-1370 群 33.3%、CPZ 群 10.0% で、AC-1370 群が CPZ 群に比べ優れる傾向 (U検定 : $P < 0.10$) を示した。さらに、グラム陰性菌全体でも AC-1370 群 68.8%、CPZ 群 51.7% と AC-1370 群が高い有効率を示し、AC-1370 群が CPZ 群に比べ優れる傾向 (U検定 : $P < 0.10$) が認められた。また、混合感染でも AC-1370 群は 57.1%、CPZ 群は 33.3% の有効率であったが、有意の差は認められなかった。以上、起炎菌の確定した AC-1370 群 47 例の有効率は 68.1%、CPZ 群 56 例では 57.1% であり、AC-1370 群の有効率が CPZ 群を上回ったが、有意の差には至らなかった (Table 17)。

起炎菌別の細菌学的効果についてみると、*S. pneumoniae* では AC-1370 群 75.0%、CPZ 群 90.0% と CPZ 群が高い消失率を示し、*S. aureus* では AC-1370 群 50.0%、CPZ 群 40.0% と AC-1370 群が高い消失率を示したが、いずれも有意の差は認められなかった。また、グラム陽性菌全体では CPZ 群が高い消失率を示したが、有意の差は認められなかった。

グラム陰性菌では、分離頻度の高かった *H. influenzae* で、両薬剤群とも 100% の消失率を示した。*P. aeruginosa* の分離された 18 例では、AC-1370 群 33.3%、CPZ 群 11.1% と AC-1370 群の消失率が CPZ 群を上回っており、また、グラム陰性菌全体でも AC-1370 群 74.2%、CPZ 群 57.1% と AC-1370 群が高い消失率を示したが、有意の差は認められなかった。

Fig. 3 Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings (Total cases accepted by committee members)



○—○ AC-1370
x---x CPZ

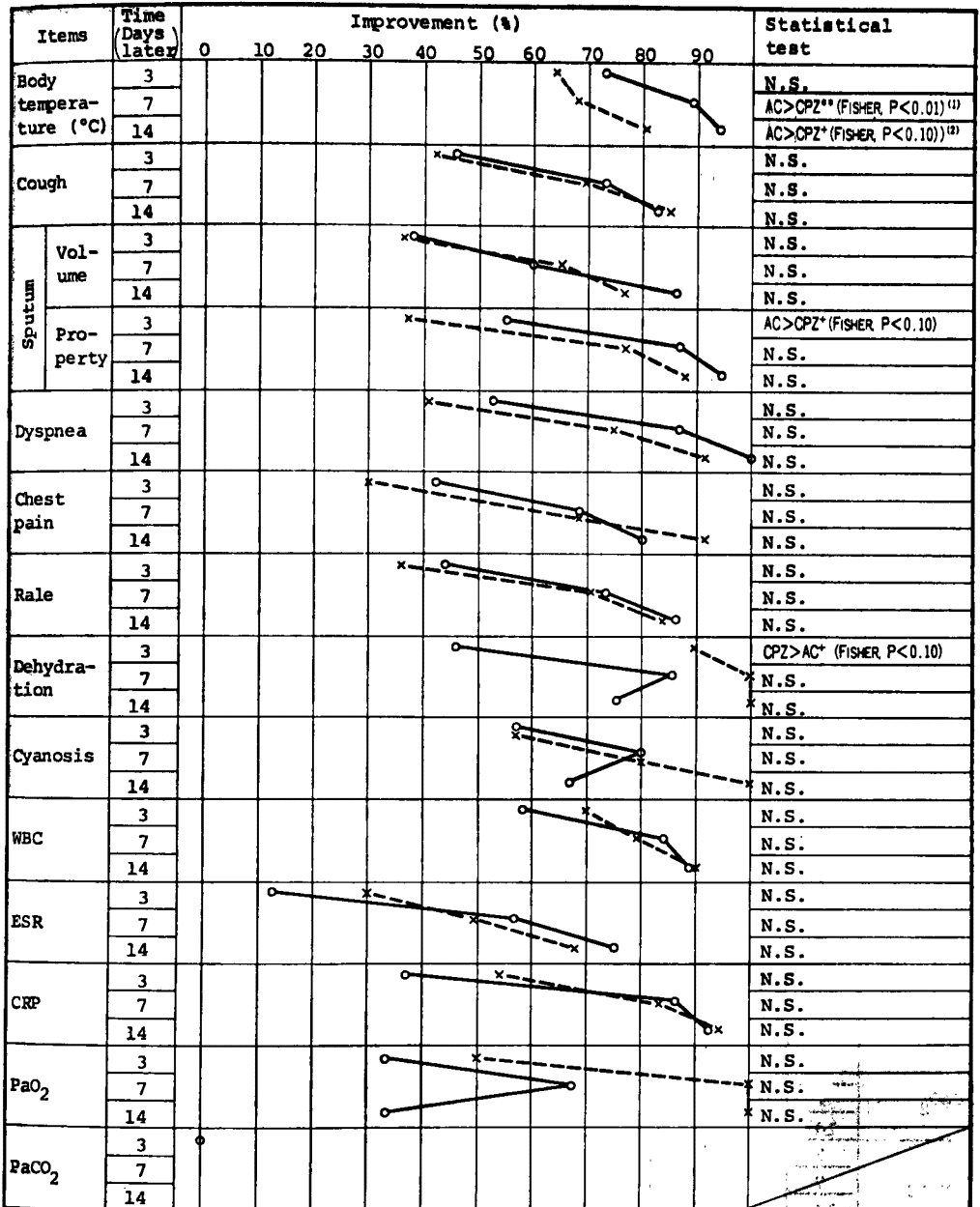
また、混合感染例でも AC-1370 群 57.1%，CPZ 群 33.3% と AC-1370 群が高い消失率を示したが、有意の差は認められなかった。

以上、細菌学的効果の判定された AC-1370 群 44 例

の菌消失率は 70.5%，CPZ 群 55 例では 60.0% であり、AC-1370 群の菌消失率が CPZ 群を上回ったが、有意の差には至らなかった (Table 18)。

7. 副作用、臨床検査値異常

Fig. 4 Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings (Bacterial pneumonia and pulmonary suppuration cases accepted by committee members)



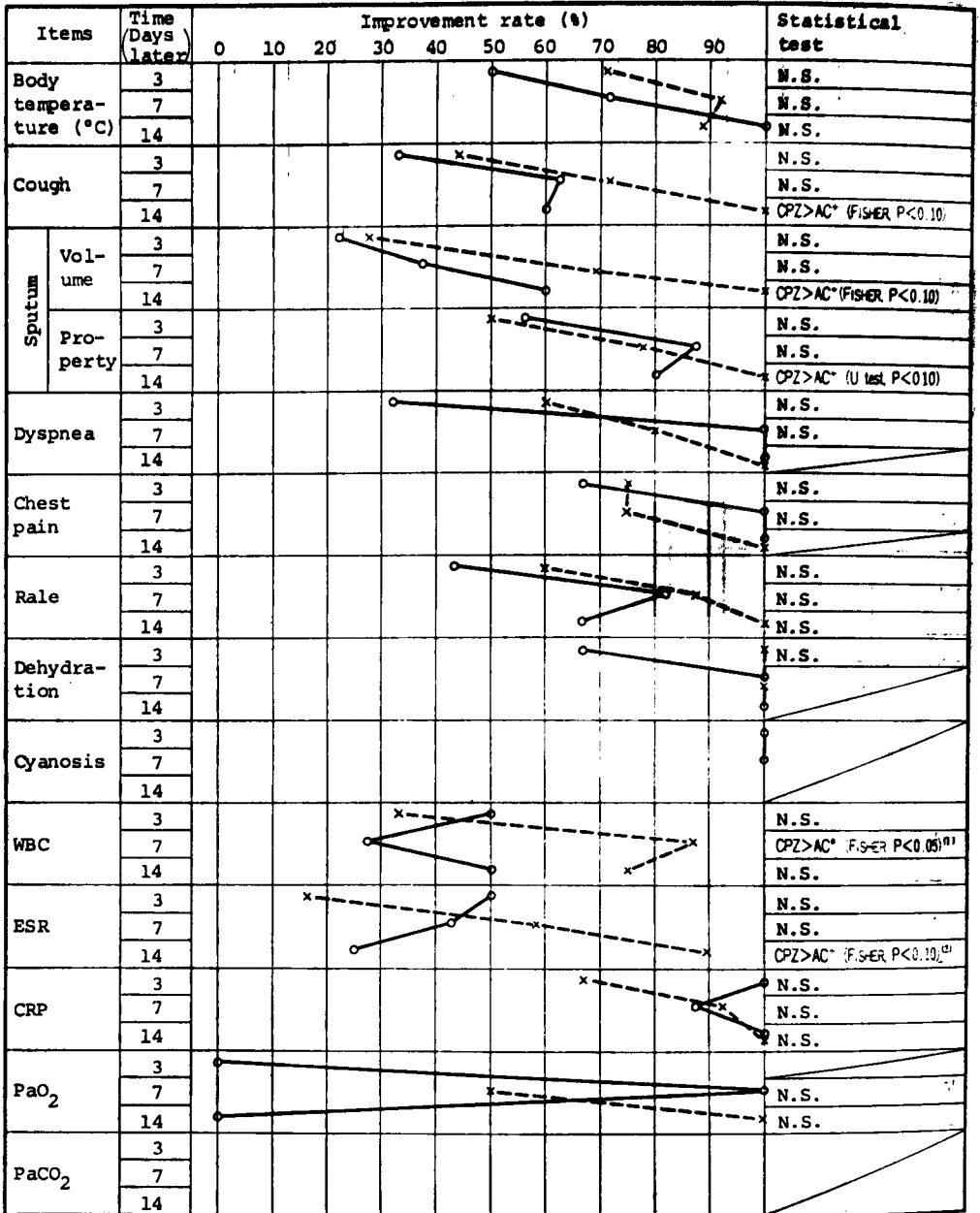
○—○ AC-1370 (1) AC>CPZ** (U test, P<0.01)
 x—x CPZ (2) AC>CPZ* (U test, P<0.05)

小委員会判定による自覚的な副作用は、Table 19に示すように AC-1370 群 13 例 (9.7%)、CPZ 群 6 例 (4.5%) に認められた。そのうち、投与が中止された症例は、AC-1370 群 9 例、CPZ 群 3 例であった (Table

20)。

副作用の内訳は、AC-1370 群では発疹 4 例、発疹・痒痒感 2 例、発疹・発熱 2 例、発疹・膨疹・水疱・かゆみ 1 例、顔面頭皮の皮膚落屑 1 例、発熱 1 例、下痢 2 例で

Fig. 5 Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings (MP pneumonia, PAP and paittacosis cases accepted by committee members)



○—○ AC-1370
x---x CPZ

(1) CPZ>AC* (U test, P<0.05)
(2) CPZ>AC⁺ (U test, P<0.10)

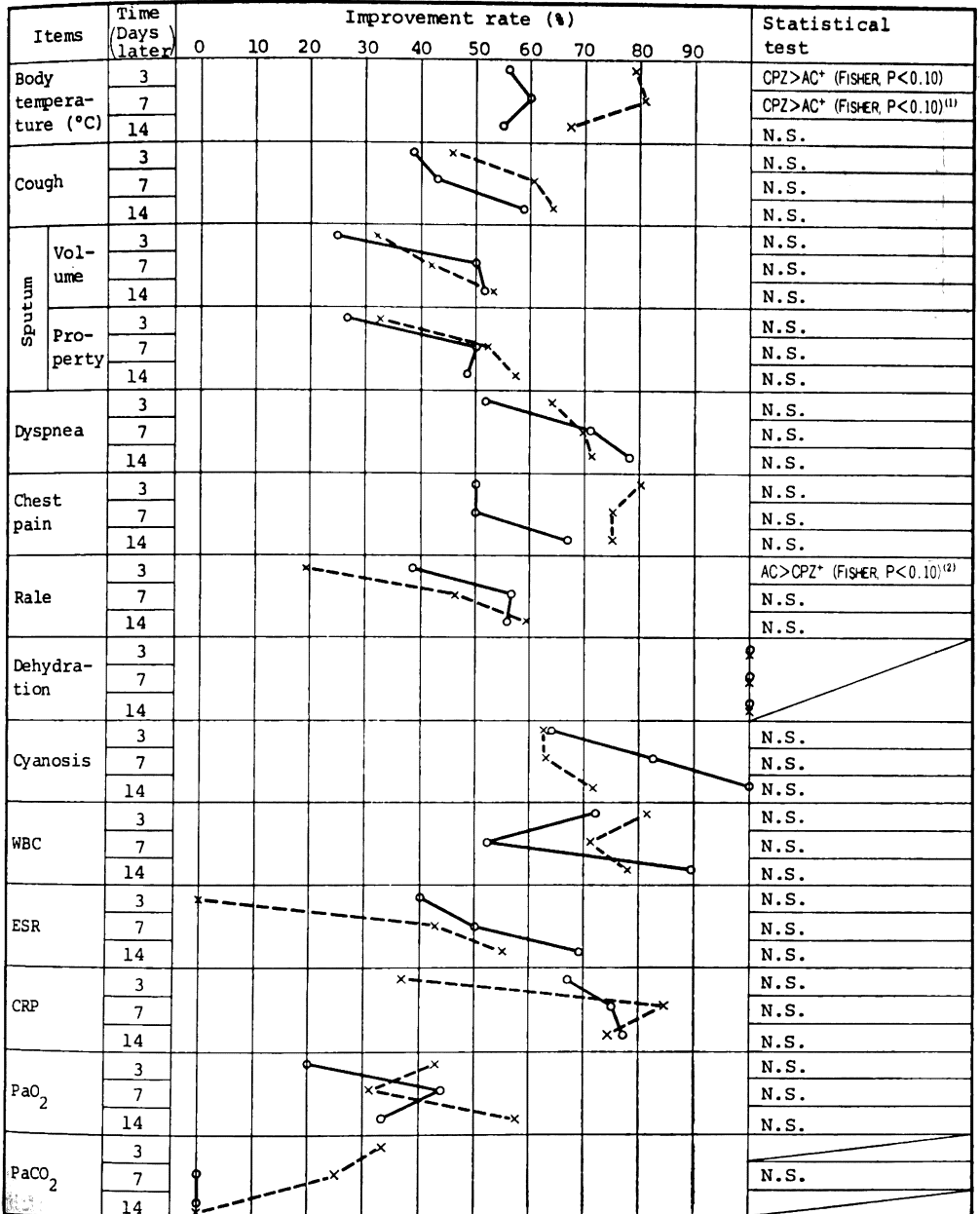
あり、CPZ 群では発疹・発熱1例、発熱1例、食欲低下・倦怠感1例、下痢1例、注射部位の腫脹・圧痛1例および注射部位の腫脹・発赤1例であった。

臨床検査値異常は AC-1370 群で 34 例 (26.6%)、

CPZ 群で 35 例 (28.7%) に発現したが、重症なものはなく、その主なものは両薬剤群とも血清トランスアミナーゼの上昇および好酸球の増多であった (Table 21)。

自他覚的な副作用、臨床検査値異常とも、その発現率

Fig. 6 Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings (Chronic RTI cases accepted by committee members)



○—○ AC-1370
 x---x CPZ

(1) CPZ>AC⁺ (U test, P<0.10)
 (2) AC>CPZ⁺ (U test, P<0.10)

には両薬剤群間で有意の差は認められなかった。

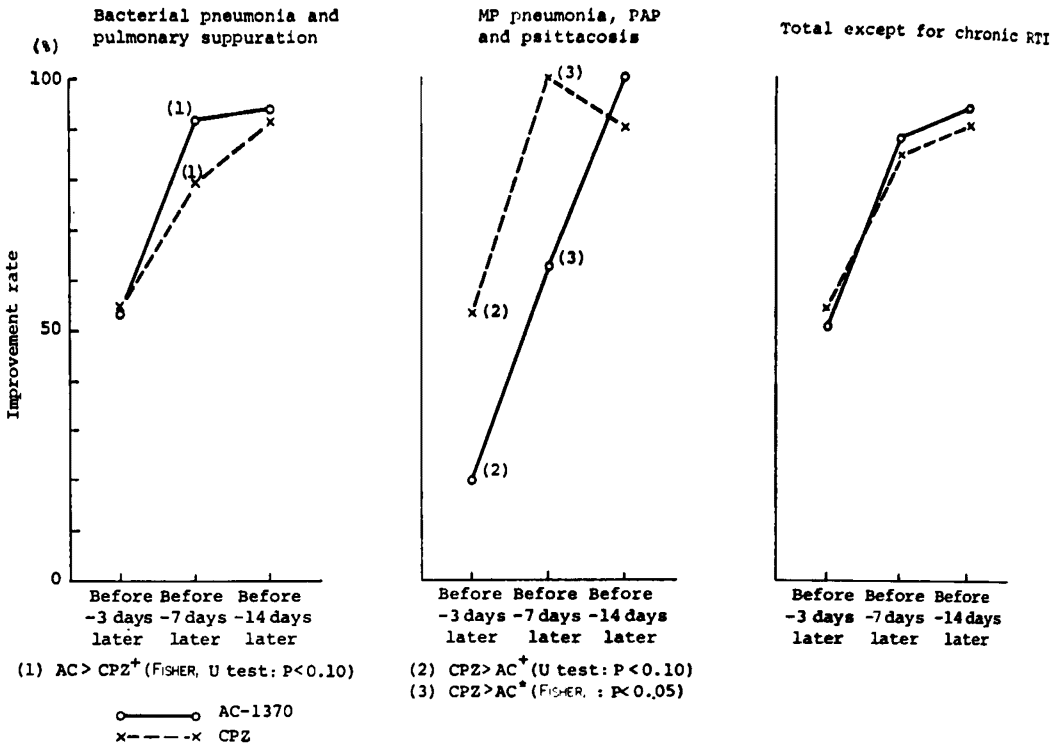
8. 有用性

有用性についての解析対象症例数は、臨床効果の解析対象症例 251 例に、副作用により 6 バイアル未満で投与

を中止して除外となった 2 例を加えた 253 例である。

小委員会において、小委員会有用性判定基準 (Table 3) に基づいて有用性ありと判定されたのは、AC-1370 群に 125 例中 81 例 64.8%, CPZ 群 128 例中 84 例

Fig.7 Improvement rate of chest X-ray findings (Total cases accepted by committee members except for chronic RTI cases)



65.6% で、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

また、主治医の判定でも極めて有用および有用と判定された症例は、AC-1370 群 117 例中 84 例 71.8%，CPZ 群 117 例中 81 例 69.2% で、両薬剤群間に有意の差は認められなかった (Table 22)。

III. 考 察

近年、immunocompromised host の増加に伴う感染症の変貌が著しく、細菌感染症の起炎菌もグラム陰性桿菌や耐性菌の増加が認められ、それに応じて抗菌スペクトルの拡大、ならびに β -lactamase により安定なセフェム剤が数多く開発されつつある。本剤もその一つであるが、*in vitro* における抗菌活性より *in vivo* における効果が優れ、血清添加による殺菌力の増強、マクロファージ、好中球の貪食能の増強など、生体の感染防御能を増強する作用があると考えられる点が他のセフェム剤と異なる大きな特徴である^{1,2,3,4)}。

今回、著者らは本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果と、安全性をより客観的に評価するために、CPZ を対照薬とする二重盲検法による比較試験を実施した。対照薬の選定は、現在呼吸器感染症に常用され、その評価も高く、また AC-1370 と同様にグラム陽性菌から *P. aeru-*

ginosa を含むグラム陰性菌に対しても幅広い抗菌力を有する CPZ が適当であると判断した。

用法用量の設定は、呼吸器感染症の起炎菌として分類頻度の高い *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対する AC-1370 の抗菌力は CPZ よりやや弱い^{1,5)}、マウス全身感染あるいは肺局所感染に対する治療実験では、AC-1370 は CPZ と同等ないし、むしろ優れた効果を示していること¹⁾、また両薬剤 1g 1時間点滴静注後の血中濃度推移は、AC-1370 の方が若干低値ではあるが^{1,6)}、1g one shot 静注時の両薬剤のクロスオーバー法による成績では差のない成績も示されていること¹⁾、一般臨床試験での呼吸器感染症に対する AC-1370 の 1日投与量は 2g が最も多く、さらに CPZ の有効性が確認された比較試験における CPZ の 1日投与量も 2g である⁷⁾ことなどより、本試験の 1日投与量は両薬剤とも 2g と設定した。また、投与方法は、いずれも点滴静注とした。

小委員会における臨床効果解析対象例の背景因子などには、全症例あるいは各疾患群において、性別、投与前抗菌剤の有無、基礎疾患・合併症の有無、喀痰性状の項目において有意の差が認められたものがあつた。しか

Table 17 Clinical efficacy classified by causative pathogens
(Cases accepted by committee members)

Causative pathogens	Drug	Total	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor		
<i>S. aureus</i>	AC-1370	3	0	2	0	1	66.7	N.S.
	CPZ	5	1	3	1	0	80.0	
<i>Streptococcus</i> sp.	AC-1370	1	0	1	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i>	AC-1370	4	0	3	0	1	75.0	N.S.
	CPZ	10	1	8	1	0	90.0	
<i>S. pyogenes</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	2	0	1	1	0	50.0	
<i>Peptococcus</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	0	0	1	100	
Sub total	AC-1370	8	0	6	0	2	75.0	N.S.
	CPZ	18	2	12	3	1	77.8	
<i>B. catarrhalis</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	2	0	2	0	0	100	
<i>E. cloacae</i>	AC-1370	1	0	1	0	0	100	
	CPZ	1	0	0	0	1	0	
<i>E. agglomerans</i>	AC-1370	1	0	1	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>Haemophilus</i> sp.	AC-1370	2	0	2	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>H. influenzae</i>	AC-1370	17	0	14	3	0	82.4	N.S.
	CPZ	9	0	8	1	0	88.9	
<i>K. pneumoniae</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	3	0	2	0	1	66.7	
<i>K. aerogenes</i>	AC-1370	1	0	0	0	1	0	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>K. ozaenae</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	1	0	0	0	
<i>K. oxytoca</i>	AC-1370	1	1	0	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>P. aeruginosa</i>	AC-1370	9	0	3	4	2	33.3	AC>CPZ ⁺ (U test : P<0.10)
	CPZ	10	0	1	2	7	10.0	
GNF-GNR	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	0	1	0	0	
<i>Klebsiella</i> sp.	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	0	1	0	0	
<i>Serratia</i> sp.	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	1	0	0	100	
Sub total	AC-1370	32	1	21	7	3	68.8	AC>CPZ ⁺ (U test : P<0.10)
	CPZ	29	0	15	5	9	51.7	
Total	AC-1370	40	1	27	7	5	70.0	N.S.
	CPZ	47	2	27	8	10	61.7	
Polymicrobial infection	AC-1370	7	0	4	2	1	57.1	N.S.
	CPZ	9	0	3	3	3	33.3	
All total	AC-1370	47	1	31	9	6	68.1	N.S.
	CPZ	56	2	30	11	13	57.1	

Table 18 Bacteriological effect classified by causative pathogens
(Cases accepted by committee members)

Causative pathogens	Drug	Total	Bacteriological effect				Eradication rate (%)	Statistical test
			Eradicated	Partial eradicated or decreased	Replaced	Unchanged		
<i>S. aureus</i>	AC-1370	2	1	0	0	1	50.0	N.S.
	CPZ	5	2	0	1	2	40.0	
<i>Streptococcus</i> sp.	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i>	AC-1370	4	3	0	0	1	75.0	N.S.
	CPZ	10	9	0	0	1	90.0	
<i>S. pyogenes</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	2	2	0	0	0	100	
<i>Peptococcus</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	1	0	0	0	100	
Sub total	AC-1370	6	4	0	0	2	66.7	N.S.
	CPZ	18	14	0	1	3	77.8	
<i>B. catarrhalis</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	2	1	0	1	0	50.0	
<i>E. cloacae</i>	AC-1370	1	0	1	0	0	0	
	CPZ	1	0	0	0	1	0	
<i>E. agglomerans</i>	AC-1370	1	1	0	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>Haemophilus</i> sp.	AC-1370	2	1	1	0	0	50.0	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>H. influenzae</i>	AC-1370	16	16	0	0	0	100	
	CPZ	9	9	0	0	0	100	
<i>K. pneumoniae</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	3	3	0	0	0	100	
<i>K. aerogenes</i>	AC-1370	1	1	0	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>K. ozaenae</i>	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	0	1	0	0	
<i>K. oxytoca</i>	AC-1370	1	1	0	0	0	100	
	CPZ	0	0	0	0	0	—	
<i>P. aeruginosa</i>	AC-1370	9	3	1	0	5	33.3	N.S.
	CPZ	9	1	0	0	8	11.1	
GNF-GNR	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	0	1	0	0	0	
<i>Klebsiella</i> sp.	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	1	0	0	0	100	
<i>Serratia</i> sp.	AC-1370	0	0	0	0	0	—	
	CPZ	1	1	0	0	0	100	
Sub total	AC-1370	31	23	3	0	5	74.2	N.S.
	CPZ	28	16	1	2	9	57.1	
Total	AC-1370	37	27	3	0	7	73.0	N.S.
	CPZ	46	30	1	3	12	65.2	
Polymicrobial infection	AC-1370	7	4	2	1	0	57.1	N.S.
	CPZ	9	3	3	1	2	33.3	
All total	AC-1370	44	31	5	1	7	70.5	N.S.
	CPZ	55	33	4	4	14	60.0	

Table 19 Side effects (Cases accepted by committee members)

Drug	AC-1370		CPZ	
No. of cases evaluated	134		132	
No. of cases with side effects	13 (9.7%)		6 (4.5%)	
Statistical test	N.S.			
Symptoms and signs	Continue	Discontinue	Continue	Discontinue
	4	9	3	3
Eruption	1	3		
Eruption.Pruritus	1	1		
Eruption.Fever		2		1
Eruption.Wheals. Itching.Blisters		1		
Desquamation of face and head skin		1		
Fever		1		1
Appetite decreased. Malaise				1
Diarrhoea	2		1	
Swelling.Tenderness at the injection site			1	
Swelling.Redness at the injection site			1	

Table 20 Incidence of cases discontinued due to side effects
(Cases accepted by committee members)

Drug	No. of cases evaluated	No. of cases discontinued	Rate of discontinuation	Statistical test
AC-1370	134	9	6.7 (%)	N.S.
CPZ	132	3	2.3 (%)	

し、ロジスティック回帰分析を行なった結果、効果判定には影響を及ぼさないものと判断された。

中等症の細菌性肺炎・肺化膿症群では AC-1370 群が優れる傾向を示し、臨床的な本剤の有効性が示唆された。この成績は、7日目の胸部レ線像の改善率が、AC-1370 群が CPZ 群より優れる傾向を示したためと考えられた。

慢性呼吸器感染症では、全体および各層別の有効率において両薬剤群間に有意の差はなく、また、症状・所見の改善率においてもほとんど差は認められず、両薬剤の成績はほぼ同等と判断された。

一方、セフェム系薬剤の適応疾患とは考え難い MP 肺炎・PAP・オウム病群の有効率は CPZ 群が AC-1370 群より高値を示したが、有意の差はみられなかった。症状・所見の改善率では若干の項目について CPZ 群が優

れる傾向または優れた成績を示した。

起炎菌別臨床効果では、全症例ならびに混合感染例において AC-1370 群が高い有効率を示し、特に *P. aeruginosa* およびグラム陰性菌単独感染例において AC-1370 群が優れる傾向を示した。

中等症の肺炎・肺化膿症における AC-1370 の優れた臨床効果、さらに *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌分離例に対して優れた臨床効果が得られたことは、本剤の *in vitro* 抗菌活性や体内動態の成績から説明することは困難であり、やはり本剤が有するといわれている感染防御能の増強効果が関与したものであろうと推察される。しかし、この原因究明には今後さらに詳細な免疫学的研究が必要である。

なお、主治医による臨床効果判定は、全症例および慢性呼吸器感染症群において AC-1370 群が優れる傾向を

Table 21 Abnormal laboratory findings
(Cases accepted by committee members)

Drug	AC-1370	CPZ	Statistical test
No. of cases evaluated	128	122	
No. of cases with abnormal findings	34 (26.6%)	35 (28.7%)	
Statistical test	N.S.		
RBC	2/126 (1.6%)	3/119 (2.5%)	N.S.
Hb	1/126 (0.8%)	3/119 (2.5%)	N.S.
Ht	1/126 (0.8%)	3/119 (2.5%)	N.S.
Platelet	1/123 (0.8%)	1/115 (0.9%)	N.S.
WBC	3/128 (2.3%)	3/120 (2.5%)	N.S.
Eosino.	7/117 (6.0%)	13/113 (11.5%)	N.S.
GOT	11/124 (8.9%)	10/117 (8.5%)	N.S.
GPT	15/124 (12.1%)	15/117 (12.8%)	N.S.
Al-P	10/120 (8.3%)	4/116 (3.4%)	N.S.
BUN	3/123 (2.4%)	1/115 (0.9%)	N.S.
S-Cr	1/120 (0.8%)	1/112 (0.9%)	N.S.
Urinary protein	1/109 (0.9%)	0/110 (0.0%)	
Urinary sediment (RBC)	1/105 (1.0%)	1/107 (0.9%)	N.S.
γ -GTP	1	0	
LAP	1	0	

Table 22 Usefulness (Cases accepted by committee members)

Judgement	Drug	No. of cases	Usefulness				Rate of usefulness (%)		Statistical test
			Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Very useful	Very useful + useful	
By committee members	AC-1370	125	2	79	20	24	1.6	64.8	N.S.
	CPZ	128	1	83	21	23	0.8	65.6	
By doctors in charge	AC-1370	117	29	55	18	15	24.8	71.8	N.S.
	CPZ	117	18	63	21	15	15.4	69.2	

示した。また全症例および各疾患群の有効率を小委員会判定による結果と比較すると、慢性呼吸器感染症において差異が認められた。その要因を知るためにロジスティック回帰分析にて両者の判定基準の相異を検討したところ、小委員会判定では喀痰量および CRP が重視され、主治医判定では白血球数、CRP を主体に判定しているとの結果が得られており、両者の判定には若干質的相異のあることが示された。

副作用、臨床検査値異常については、その発現率に両薬剤群間に差はなく、その内訳もセフェム系抗生剤一般にみられるものと同様であった。

また、有用性に関しては小委員会判定および主治医判定において両薬剤群間に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 AC-1370 と CPZ との薬効比較試験を二重盲検法により行なった結果、AC-1370 は臨床上有用な薬剤であることが示された。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムⅡ。AC-1370, 大阪, 1983
- 2) 前田真一, 小林克寿, 斎藤昭弘, 秋野裕信, 出口隆, 西浦常雄：白血球機能に及ぼす抗生剤の影響。感染症学雑誌 57 : 890~896, 1983
- 3) OHNISHI, H.; H. KOSUZUME, H. INABA, M. OKURA, H. MOCHIZUKI, Y. SUZUKI, R. FUJII : Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 874~880, 1983
- 4) OHNISHI, H.; H. INABA, H. MOCHIZUKI, H. KOSUZUME : Mechanism of action of AC-1370 on phagocyte functions. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 88~92, 1984
- 5) 第 27 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム。T-1551, 福岡, 1979
- 6) 中川圭一, 他：呼吸器感染症に対する Cefoperazone (T-1551) と Cefazolin (CEZ) の二重盲検法による薬効比較試験成績 (第 2 報)。感染症学雑誌 54 : 798~835, 1980

**COMPARATIVE STUDY OF AC-1370 WITH CEFOPERAZONE
IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS BY
DOUBLE BLIND METHOD**

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHITO NIKI, HIROSHI KAWANE,
MASAYASU KAWANISHI, MICHIFUMI ADACHI,
MASATOSHI WATANABE and JIRO HINO

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

AKIRA SAITO, ICHIRO NAKAYAMA and MASUMI TOMIZAWA

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

FUMIO NAGAHAMA*, TETSUJI KOROKU, YOMEI HIRAGA, TAKASHI NAKAZATO,
NOBUO WATANABE, SHUNPEI SAITO, KATSUO SUZUKI, RENSUKE KURODA,
JUTARO SHINOMURA and HISASHI NISHIHARA

Respiratory Division, Sapporo National Hospital

* Present address : Iwamizawa Rosai Hospital

KAZUO TAKEBE, KAZUMI ENDO, MORIO SAGARA, MITSUO MASUDA, SEIICHI MURAKAMI,
KAZUO SASAKI, MASASHI KITAOKA, HAJIME WATANABE, SHUNICHI MAEDA,
NORIO YAMAGUCHI and TOSHIMI OKUSHIMA

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

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI, AKIRA WATANABE,
SEIICHI AONUMA and KIKUO ONUMA

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and
Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TSUGUSHI ITOH

Division of Pneumology, Takeda General Hospital

HAJIMU TAKEDA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

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

MASATAKA KATSU, MIEKO KAWAI and FUYUHIKO HIGASHI
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

YASUSHI UEDA
Jikei University School of Medicine

JINGORO SHIMADA, ATSUSHI SAITO and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

HIROYUKI KOBAYASHI, KOTA KONO, HIROSHI OSHITANI and HIROAKI TAKEDA
First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA,
FUKUO IJIMA and KATSUHITO ITO
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

KEIMEI MASHIMO, MOTOJI YAMANE and TETSUO UKAI
Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI,
NAOHIKO CHONABAYASHI, TATSUO NAKATANI
and KUNIHICO YOSHIMURA
Department of Chest Clinics, Toranomon Hospital

JUNZABURO KABE, HIROYOSHI ISHIBASHI, TETSUZO WATANABE and YASUYUKI SANO
Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital

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

KAZUFUTO FUKAYA
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

TAKAO OKUBO, AKIRA ITO, MAKIO KURIHARA and KAITARO YAMABE
First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital

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

SHIGEKI ODAGIRI, HIROTADA IKEDA, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI,
TAMOTSU KANEKO and KEINOSUKE NOZE

Department of Chest, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

TATSUO SATAKE, KENZO TAKAGI, IKUO YAMAKAWA, RYUJIRO SUZUKI, MASATOSHI IMAI,
KOJI INOUE, HIROSHI ISHIKAWA, MICHIAKI HORIBA, SHUICHI MATSUMOTO,
MASAO TANO, SHIGEKI YOKOYAMA and MASAYOSHI HASHIMOTO

Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

MASAHITO KATO, TAKEHIKO TAKEUCHI, HIDEKAZU HANAKI,
KUNIO NANJO and TOSHIYUKI YAMAMOTO

The First Department of Internal Medicine, Nagoya
City University School of Medicine

HIROYOSHI SAWADA and HARUTO UCHINO

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

MICHIYASU NAKANISHI, TAKUYA KURASAWA, TARO SHIRAKAWA, NOBUO INABA,
FUMIAKI UCHIHIRA, AKIRA KAGIOKA, RYOICHI AMITANI,
YOSHIRO MOCHIZUKI and ATAKA SHIBATA

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

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUBE IIDA,
YOSHIHIRO UEDA* and HIROSHI OKUBO*

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

* Present address : Rakusei New Town Hospital

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU and OSAMU MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

OSAMU KURIMURA, TADASHI MASUDA and HIROFUMI FUKUHARA
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

EIRO TSUBURA, MASAKAZU TAMURA and MASARU NAKAGAWA
The Third Department of Internal Medicine, Tokushima
University School of Medicine

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAYA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine.
and School of Health Sciences, Kyushu University

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, KEIZO YAMAGUCHI, YOJI SUZUYAMA,
YOSHITERU SHIGENO, AKIRA IKEBE, YOSHIYUKI OYA,
TSUNEO TSUTSUMI, HIROMARU IWASAKI,
KOICHI WATANABE, TSUNETOSHI KOTEDA

and TAKASHI ISHIZAKI

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

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, NAOTO RIKITOMI, TOMOYUKI HARADA,
YOSHIAKI UTSUNOMIYA and TETSUO ONO

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

TAKASHI ITOGA, MASARU NASU, TAKAYOSHI TASHIRO, JUN GOTO and YOICHIRO GOTO
Second Department of Medicine, Medical College of Oita

SHUKURO ARAKI, MASAYUKI ANDO, MINEHARU SUGIMOTO and MORITAKA SUGA
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto
University School of Medicine

KAZUMINE KOBARI, MASAO NAKATOMI, YUTOKU KINJO, TATSUO OGIMI,
YUEI IRABU, MORIO OSHIRO and KEISHUN NAKASONE
First Department of Medicine, University of the Ryukyus School of Medicine

The clinical efficacy and safety of AC-1370 were compared with cefoperazone (CPZ) in respiratory tract infections by double blind method. Each drug was administered at a daily dose of 2 g intravenous drip infusion for 14 days.

The following results were obtained.

1. Treatment was done on 281 patients in total, 142 on AC-1370 and 139 on CPZ. Among these cases, were 251 cases evaluated for efficacy by the committee members (123 cases for AC-1370 and 128 cases for CPZ), and number of cases excluded was 30; 19 and 11 cases for AC-1370 and CPZ, respectively.

2. The efficacy of AC-1370 and CPZ evaluated by the committee members was 69.9% (86 cases of 123 cases) and 67.2% (86 cases of 128 cases), respectively, and no significant difference was observed between both drugs. While, by doctors in charge were 90 cases evaluated as effective in 120 cases for AC-1370 (75.0%) and 82 cases in 123 cases for CPZ (66.7%), and AC-1370 tended to be better than CPZ.

3. No significant difference was observed between efficacy of both drugs evaluated by the committee members in cases diagnosed as bacterial pneumonia or pulmonary suppuration, but AC-1370 tended to be superior to CPZ in cases of moderate severity in these infections.

4. As for the efficacy classified by causative pathogens, there was no significant difference between both drugs in total cases, but AC-1370 tended to show better efficacy than CPZ in cases of single infection caused by gram-negative bacteria (68.8% for AC-1370 and 51.7% for CPZ) or by *P. aeruginosa* (33.3% and 10.0%). However, no significant difference was noted as for bacteriological effect.

5. No significant difference was observed between both drugs in the incidence of side effects or abnormality in laboratory findings.

6. The usefulness of AC-1370 was judged as 64.8% (81 cases of 125 cases) by the committee members and was 65.6% (84 cases of 128 cases) for CPZ, and those of AC-1370 and CPZ were 71.8% (84 cases of 117 cases) and 69.2% (81 cases of 117 cases) in the judgement of doctors in charge, respectively. There was no significant difference in the usefulness by each judgement.

The results indicate that AC-1370 is useful for respiratory tract infections.