

慢性気道感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) と  
Cefaclor の薬効比較試験

小林 宏行\*\*、\*\*\*・高村 研二・武田 博明・河野 浩太

杏林大学医学部第一内科

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

平賀 洋明・菊地 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

武部 和夫\*\*・熊坂 義裕・青柳 和美・田村 豊一・関野 圭一

遠藤 勝美・入江 達朗・相楽 衛男・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・小西 一樹・大坊 中・倉光 宏

五味 和俊・板倉康太郎・佐藤 信久・谷藤 一生

岩手医科大学第三内科および協力施設

滝島 任・井田 士朗・大野 勲

東北大学医学部第一内科

今野 淳・大泉耕太郎・青沼 清一

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

勝 正孝\*\*・奥井 津二・福井 俊夫・佐藤 実\*・横瀬 節

豊田 丈夫・河合美枝子・山縣 元・吉澤 繁男・片山 哲二

青柳 昭雄・東 冬彦・増田 剛太・根岸 昌功・楊 振典

国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

(\*現, 慶応義塾大学医学部内科)

関根 理・薄田 芳丸・青木 信樹

信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

斎藤 篤\*\*・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

小山 優・渡辺健太郎・飯島 福生

東京共済病院内科

真下 啓明\*\*・山根 至二・加藤 正一

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

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功  
 順天堂大学医学部内科

可部順三郎・石橋 弘義・佐野 靖之・工藤宏一郎・宇野 裕子  
 国立病院医療センター呼吸器科

藤森 一平\*\*・小林 芳夫・小花 光夫・富永 毅彦\*  
 川崎市立川崎病院内科  
 (\*現, 慶応義塾大学医学部内科)

大久保隆男・伊 藤 章・栗原 牧夫・山部快太郎  
 横浜市立大学医学部第一内科および協力施設

深 谷 一 太  
 横浜通信病院内科

松 本 文 夫  
 神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・松村 正典・鈴木 周雄・室橋 光宇  
 鈴木 尚子・吉池 保博・木内 充世・福田 勉  
 神奈川県立長浜病院内科

草 間 昌 三・松 沢 幸 範  
 信州大学医学部第一内科

大 山 馨  
 富山県立中央病院内科

武内 俊彦・加藤 政仁・花木 英和・山本 俊幸  
 名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

西山 秀樹・岩田 猛邦・種田 和清・望月 吉郎・長谷 光雄  
 鈴木雄二郎・池田 宣昭・藤野 昇三・松本 鉄也  
 辻野 博之・坂東 憲司・黒田 直明・久世 文幸  
 京都大学結核胸部疾患研究所内科学第一および協力施設

岡本 緩子・米津 精文・飯 田 夕・榊原 嘉彦  
 安永幸二郎・上田 良弘・大久保 滉  
 関西医科大学第一内科および協力施設

三木 文雄\*\*・生野 善康・井上 英二・村田 哲人  
 谷澤 伸一・坂元 一夫・酒井 宏純  
 多根病院内科

副島 林造\*\*・川根 博司・二木 芳人・中川 義久・守屋 修  
 川崎医科大学呼吸器内科

栗村 統・佐々木英夫・福原 弘文・森本 忠雄  
国立呉病院

螺良 英郎・田村 正和・後東 俊博・中川 勝・福山 興一  
森本 忠昭・李 泰浩・伊藤 正己・神代 尚芳  
徳島大学医学部第三内科および協力施設

澤江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄  
九州大学医学部第一内科・医療技術短期大学部

長野 準・井上 魁夫・久保 千春  
国立療養所南福岡病院臨床研究部

原 耕平\*\*・斉藤 厚・山口 恵三・鈴山 洋司  
重野 芳輝・河野 茂・渡辺 講一・泉川 欣一  
籠手田恒敏・奥野 一裕・宮崎 幸重・堤 恒雄  
長崎大学医学部第二内科および協力施設

松本 慶蔵・穴戸 春美・原田 知行  
長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代 隆良・糸賀 敬  
大分医科大学第二内科

荒木 淑郎・安藤 正幸・菅 守隆  
熊本大学医学部第一内科

小張 一峰・中富 昌夫・金城 勇徳  
大宜見辰雄・下地 克佳・伊良部勇栄  
琉球大学医学部第一内科

\*\*\* 執筆者, \*\* 小委員会委員

(昭和 61 年 5 月 24 日受付)

ピリドンカルボン酸系の新しい経口合成抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPFX) の慢性気道感染症に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に検討する目的で, Cefaclor (CCL) を対照薬剤とし, 全国 38 研究機関ならびにその協力施設の共同研究による二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は慢性気管支炎, び慢性汎細気管支炎の感染性増悪および気道感染を伴った気管支拡張症, 肺気腫, 気管支喘息, 肺線維症とした。感染症状の明確な 18 歳以上の患者を対象とし, CPFX 1 日 600 mg 分 3, または CCL 1 日 750 mg 分 3 を原則として 14 日間投与し, 以下の成績を得た。

集積された症例は 230 例, うち臨床効果判定症例には 205 例 (CPFX 投与群 103 例, CCL 投与群 102 例), 副作用解析対象症例は 221 例 (CPFX 投与群 107 例, CCL 投与群 114 例) であった。

1) 小委員会判定による臨床効果について; 全症例では CPFX 投与群 84.5% (87/103), CCL 投与群 61.9% (60/97) の有効率が示され, CPFX 投与群で有意に優れた成績が得られた ( $P < 0.001$ )。

2) 細菌学的効果について; 検出された全株では, CPFX 投与群 75.0% (45/60), CCL 投与群 52.6% (30/57) の菌消失率が示され, CPFX 投与群で有意に高率であった ( $P < 0.05$ )。また, 菌種別にみた場合, *H. influenzae* で, CPFX 投与群 90.0% (18/20) と有意に高い菌消失率が得られた ( $P < 0.05$ )。

3) 副作用について; CPFX 投与群に 5.6% (6/107), CCL 投与群に 6.1% (7/114) みられ,

また、臨床検査値異常変動は、CPFX 投与群に 11.5% (12/104)、CCL 投与群に 11.4% (12/105) みられ、両群を通じて重篤な例はなく、また、その発現率に有意差は示されなかった。

4) 小委員会判定による有用性について；CPFX 投与群 83.5% (86/103)、CCL 投与群 57.6% (57/99) の満足率が得られ、CPFX 投与群で優れた成績が得られた ( $P < 0.001$ )。

5) 以上の成績より、慢性気管支炎、び慢性汎細気管支炎の感染性増悪、気道感染を伴った慢性呼吸器疾患などのいわゆる複雑性あるいは難治性が推測される慢性気道感染症に対して、CPFX は CCL に比べ臨床的に高い有用性が期待される薬剤と考えられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPFX) は、西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤である<sup>1)</sup>。化学構造的には、Norfloxacin に類似しているが、その化学構造上の特徴はキノロン骨格の 1 位に cyclopropyl 基、6 位にフッ素、7 位に piperazinyl 基が置換していることにある (Fig.1)。

本剤に関しては、本邦においてすでに多くの基礎的・臨床的研究が行なわれており、それらの成績は、第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1984 年、岡山) 新薬シンポジウム<sup>2)</sup>において詳細が発表されている。

それによると、本剤の抗菌作用は殺菌的であり、呼吸器感染症の主要な起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対して幅広い優れた抗菌力を有している<sup>2)</sup>。とくに、近年開発された新世代のピリドンカルボン酸系の Norfloxacin<sup>3)</sup> (NFLX)、Ofloxacin<sup>4)</sup> (OFLX)、Enoxacin<sup>5)</sup> (ENX) に比べほとんどの菌種で 2~4 倍強い抗菌力が示されている。

本剤をヒトに投与した場合の血中濃度は用量依存的に推移し、200 mg 投与時のピーク値は約  $1 \mu\text{g/ml}$  で、半減期は 3~5 時間である。また、食事による影響は比較的受けることなく、各組織への移行も良好である。とくにモルモットでは血中濃度より高い肺への移行、ウサギでは血中濃度とほぼ同程度のリンパ液中への移行がみられ、またヒトでも血中濃度の約  $1/3 \sim 2/3$  の喀痰中への移行がみられている<sup>2)</sup>。本剤は生体内ではほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体として尿中に排泄され、連続投与においても蓄積性は認められていない<sup>2)</sup>。

内科領域における臨床的検討においては、呼吸器感染

症 717 例に対し、73.8% の有効率が示され、このうち慢性気道感染症 432 例に対しても有効率 71.3% と優れた成績が得られている。また、呼吸器感染症での細菌学的効果に関しても、グラム陽性菌、グラム陰性菌ともに約 70% の菌消失率を示し、とくに呼吸器感染症の主要な起炎菌である *H. influenzae* については 90.7% (98/108) と非常に高い菌消失率が示され、本剤の呼吸器感染症に対する有効性が示唆されている<sup>2)</sup>。

副作用については、2,575 例について検討され、全体で 3.0% の発現率であり、その内容は食欲不振などの消化器症状が主であり、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動についても、好酸球増多、血清トランスアミナーゼの上昇が主なもので、全体で 3.7% の発現率であり、同系薬剤と大差のない頻度であり、本剤の安全性が確認されている<sup>2)</sup>。

以上の成績を背景に、今回我々は、呼吸器感染症のうち慢性気道感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、CCL を対照薬剤とした二重盲検比較試験を実施したので、その成績について報告する。なお、本研究は Table 1 に示した全国 38 の研究機関ならびにその協力施設において、昭和 59 年 10 月から昭和 60 年 5 月にわたって共同研究として実施されたものである。

## I. 試験方法

### 1. 対象疾患ならびに対象患者の選択条件

対象疾患は、慢性気管支炎、び慢性汎細気管支炎の感染性増悪および気道感染を伴った慢性呼吸器疾患 (気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺線維症) とした。

対象患者は、18 歳以上の成人で性別は不問とし、入院患者を原則としたが、確実な経過観察が可能な場合には外来患者でもよいこととした。また、緑膿菌感染が疑われた場合、これを対象とするか否かは主治医の判断に任せた。ただし、①感染症状が不明確な症例、②原疾患あるいは基礎疾患、合併症が極めて重篤な症例、③重篤な心、肝、腎機能障害を有する症例、④ピリドンカルボン酸系もしくはセフェム系薬剤にアレルギー既往のある症例、⑤本治療開始前の薬剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例、現疾患に対して CPFX もしくは

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

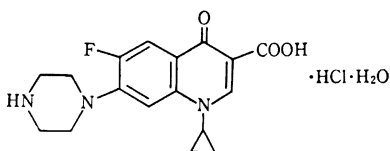


Table 1 Collaborating clinics

---

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine  
 Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railway  
 The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine  
 The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University  
 The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Disease and Cancer, Tohoku University  
 Respiratory Division, Iwaki Kyoritsu General Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
 Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital  
 Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital  
 Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Toranomom Hospital  
 Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine  
 Pulmonary Division, National Medical Center Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine  
 Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital  
 Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Nursing Hygienic School Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Shinshu University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University School of Medicine  
 The First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute Kyoto University  
 Department of Internal Medicine, Tane General Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University  
 Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School  
 Department of Internal Medicine, Kure National Hospital  
 The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine  
 The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University  
 Department of Internal Medicine, The National Minami Fukuoka Chest Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita  
 The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University  
 The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine  
 The First Department of Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine

---

CCL が本治療開始直前に投与された症例ならびに本治療開始前の治療経過が不明確な症例、㊟妊婦および授乳婦、は対象症例から除外した。

なお、患者にはあらかじめ同意を得ることとした。

## 2. 検討薬剤および投与方法

検討薬剤および1日投与量は次のとおりである。

試験薬剤：CPF<sub>X</sub> 1回 200 mg, 1日3回

対照薬剤：CCL 1回 250 mg, 1日3回

試験薬剤には CPF<sub>X</sub> 200 mg 含有錠剤を、対照薬剤には CCL 250 mg 含有カプセル剤を使用した。両薬剤は形状が異なることから、それぞれ実薬と外見上識別不能な偽薬を作製し、CPF<sub>X</sub> 実薬と CCL 偽薬、CCL 実薬

と CPF<sub>X</sub> 偽薬の組合せにより、両薬剤の識別を不能とするダブルダミー方式を採用し、二重盲検の適格性を期した。すなわち、試験薬剤投与群には CPF<sub>X</sub> 実薬1錠と CCL 偽薬1カプセルを1包（ヒートシール包装）としたもの、また対照薬剤投与群には CCL 実薬1カプセルと CPF<sub>X</sub> 偽薬1錠を1包としたものをそれぞれ1回量として、毎食後3回経口投与することとした。

ヒートシール包装には朝食後、昼食後、夕食後とそれぞれを印刷し、その3包を1日分とし、投与用14日分および保存用1日分を1箱に厳封したものを1症例分とした。

本剤は4症例分を1組としてコントローラーが無作為

に割付けを行ない、薬剤番号を付し、参加各施設へ配布した。各施設では患者の受付順に薬剤番号の若い順に従って投与することとした。

なお、割付け後にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、含量、崩壊試験等の製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室、永井恒司教授に依頼し、いずれも規格に適合していることが確認された。

### 3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。ただし、治療のため投与不要と判断される場合は中止してもよいこととした。

検討薬剤の臨床効果を無効と判断し、投与を中止し他の抗菌剤に変更する場合、無効の判定は本治療開始後最短72時間経過した後に行なうものとした。また、重篤な副作用発現の場合は直ちに投与を中止することとした。ただし、これらの場合も、投与中止時に所定の検査や観察を行ない、中止理由および所見を調査表に記録することとした。

### 4. 併用薬剤

本治療期間中は他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。ただし、Streptomycin, Kanamycin, Rifampicin, Enviomycin, Lividomycin, Capreomycin, Viomycin 以外の抗結核剤の併用は認めることとした。なお、副腎皮質ステロイド剤については、本治療開始7日以上前より投与されており、治療開始7日以上にわたってその投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ治療終了時まで同量あるいはその以下の量が継続して投与されている場合は差支えないこととした。

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤の併用は原則として禁止することとしたが、やむを得ず使用した場合には、内容と併用理由および併用期間を調査表に記録することとした。去痰剤、鎮咳剤、気道拡張剤、消炎効果をもたない喀痰融解剤の併用は認めることとしたが、吸入療法あるいは殺菌性含嗽剤およびトローチ剤の併用、補液、強心剤投与などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する治療を行なった場合と同様、必ず調査表に記録することとした。

### 5. 臨床症状の観察および臨床検査

#### 1) 臨床症状の観察

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、チアノーゼについては、原則として毎日観察あるいは測定することとしたが、少なくとも投与開始前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後は必須とした。なお、これら所定の日に実施不可能な場合は、前日または翌日に実施することとし、投与を14

日未満で中止した場合にも、中止時点で必ず観察や測定を実施することとした。

これらの臨床症状の程度は以下の基準に従って調査表に記録した。

体温：実測値（1日4回測定）、解熱後は1日2～3回でも可

咳嗽：睡眠が障害される程度（++）、障害されない程度（+）、咳嗽なし（-）の3段階

喀痰量：50 ml/日以上（+++）、50～10 ml/日（++）、10 ml未満（+）、喀痰なし（-）の4段階

喀痰性状：膿性（P）、粘膿性（PM）、粘性（M）の3段階

呼吸困難：起坐呼吸のある場合（++）、起坐呼吸がない場合（+）、呼吸困難なし（-）の3段階

胸部ラ音：主治医の判断に従い（++）、（+）、（-）の3段階

胸痛、脱水症状、チアノーゼ：あり（+）、なし（-）の2段階

#### 2) 副作用の観察

副作用については、異常反応が出現した場合、その症状、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置、検討薬剤との関係およびその判断根拠などについて可能な限り詳細に調査表に記録することとした。

#### 3) 臨床検査

胸部レ線、白血球数、赤沈値（1時間）、CRPについては、原則として投与開始前、投与開始3日後、7日後、14日後に実施することとした。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分類、GOT、GPT、Al-P、血清クレアチニン、BUN、尿蛋白、尿沈渣については、原則として投与開始前、投与開始7日後、14日後に、また、マイコプラズマ抗体価および寒冷凝集反応については原則として投与開始前と投与開始14日後に実施することとした。その他、動脈血ガス（ $PaO_2$ 、 $PaCO_2$ 、pH）、総ビリルビンなどについても可能な限り実施することとした。

投与開始以降の検査値が、投与前と比較して悪化した場合は、検討薬剤との関係について調査表に記録することとした。

#### 4) 細菌学的検査

(1) 起炎菌、交代菌の検索：投与開始前、投与開始7日後、14日後に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索し、できる限り正しく起炎菌、交代菌を把握するように努めた。また、投与前には可能な限り血液培養を実施することとした。調査表には分離菌をすべて列記し、そのうち、主治医が起炎菌と推定したものに◎印、交代菌と推定したものに○印を付し、その推定根拠も記

載することとした。

小委員会においては、これらの菌の分離状況に基づき起炎菌、交代菌を確定した。

(2) 再同定および感受性の測定：推定起炎菌および推定交代菌について、再同定と CPMX および CCL に対する感受性 (MIC) 測定を長崎大学医学部附属病院細菌検査室 (山口恵三講師) に依頼した。なお、MIC は日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>に従って測定した。

## 6. 判定

### 1) 主治医判定

主治医が病歴、臨床症状などを勘案し各自の基準に従って、感染症重症度を重症、中等症、軽症の3段階に、また、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能に、細菌学的効果を消失、減少、不変、交代の4段階および判定不能に、さらに、有用性を非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の5段階に判定した。

### 2) 小委員会判定

試験終了後、主治医が記載した調査表から薬剤番号、施設名、主治医名および主治医による臨床効果および有用性判定の記載部分をコントローラーが切り取り、新たにランダム化した調査表と、患者名、撮影年月日、施設名をブラインド化した胸部レ線フィルムをもとにして、小委員会で各症例ごとに診断名の確定、解析対象としての適否、感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常ならびに有用性の判定を行なった。

まず、本治療開始前の臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値から診断名を確定した。次に、試験実施要綱に照らしながら各評価項目ごとに解析対象としての適否を検討し、決定した。

感染症重症度は、病歴、投与開始前の臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値から重症、中等症、軽症の3段階に判定した。

臨床効果は、臨床症状および臨床検査値の推移から、

Table 2 Criteria for judgement of usefulness by committee members

Clinical effectiveness		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
None		#	+	±	×	?
Yes	Mild	+	+	±	×	×
	Moderate	±	±	×	×	×
	Severe	×	×	×	×	×

# : Markedly useful, + : Useful, ± : Slightly useful, × : Useless,  
 ×× : Definitely useless, ? : Undecided.

Table 3 Criteria for evaluation of clinical symptoms and laboratory findings

Symptoms	Grade			
	-	+	#	##
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	-	+	#	
Volume of sputum	-	+	#	##
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Rale	-	+	#	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	<40	40~<60	60~<80	≥80
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	≤49	>49		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/hr)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP	-	+~3+	4+~5+	≥6+

著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能に判定した。

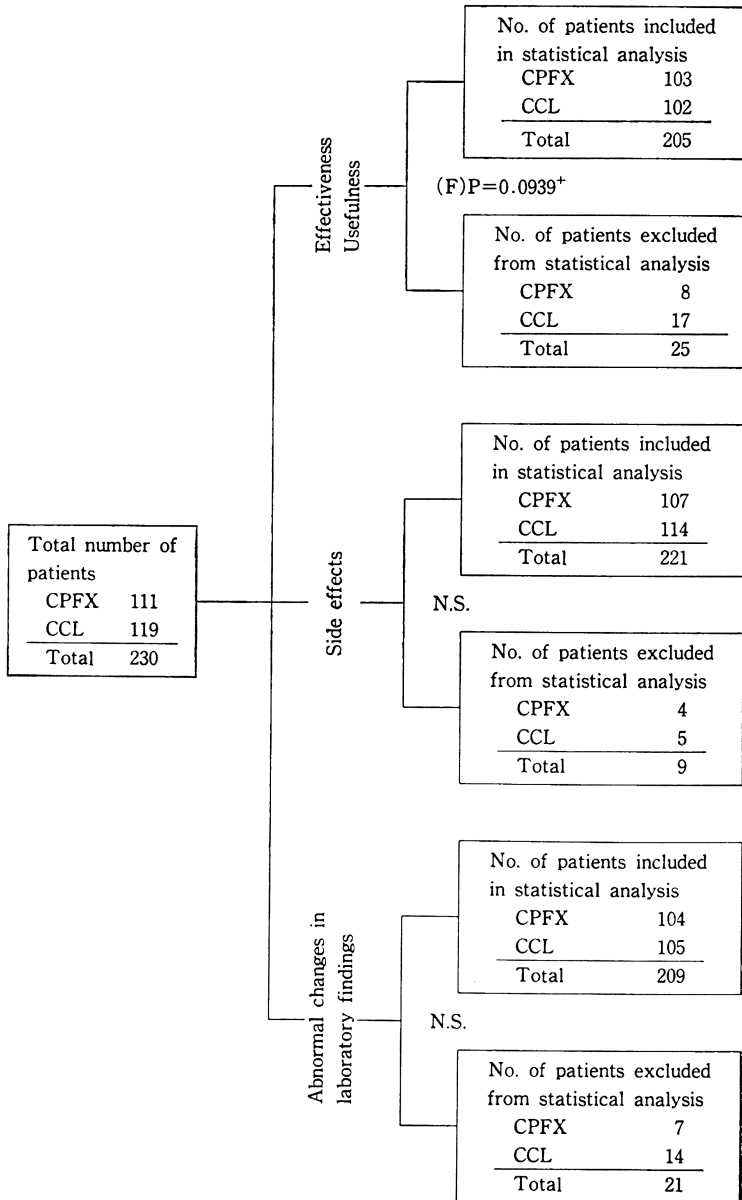
細菌学的効果は, 投与前後の起炎菌の消長を追跡し得た症例について, 起炎菌の消長ならびに交代菌の出現の有無に基づき, 喀痰の量・性状の推移を参考にして症例ごとに消失, 部分消失, 減少, 不変, 交代と判定し, 各菌株ごとにも消失, 減少, 不変と判定した。

副作用および臨床検査値異常については, 調査表にお

ける記載事項をもとに, 採否を決定した後, その程度を判定した。この場合, 生死にかかわる重篤な場合あるいは投与中止後も長期間, 症状, 所見, 異常値の改善が認められないものを高度, 投与中止あるいは何らかの処置を必要としても投与中止後速やかに正常に復したものを中等度, 投与継続可能であったものを軽度とした。

有用性は, 臨床効果と副作用, 臨床検査値異常の程度との組合せにより Table 2 に示す基準に従って, 非常に

Table 4 Number of patients evaluated





満足, 満足, まずまず, 不満, 非常に不満の5段階で判定した。

### 3) 臨床症状および臨床検査値の改善度

臨床症状および臨床検査値についてその程度を Table 3 に示す基準に従って分類し, 投与開始前の状態と比較して投与開始3日後, 7日後および14日後の改善度を検討した。

### 7. キー・コードの開封

小委員会による判定が行なわれた後, 各参加施設の代表者およびコントローラーの立会いのもとで小委員会判定が確認了承された後, 症例を固定し, コントローラーによりキー・コードが開封された。

### 8. データの解析処理

解析方法はノンパラメトリック手法を用い背景因子, 臨床効果, 細菌学的効果, 臨床症状・所見の改善度, 副

作用, 有用性などについて両薬剤投与群間の比較を行なった。

統計手法は順序尺度データには WILCOXON の順位和検定 (W), 名義尺度データには YATES の補正  $2 \times 2$  分割表による  $\chi^2$  検定 ( $\chi^2$ ), また FISHER の直接確率計算法 (F) および  $m \times n$  分割表について  $\chi^2$  検定により行なった。両側危険率 5% 以下を有意差ありとし, 10% 以下を傾向差ありとして参考に供した。解析についてはコントローラーが責任をもって行なった。

## II. 試験成績

### 1. 集積症例

検討薬剤の投与が行なわれた症例は 230 例 (CPFX 投与群 111 例, CCL 投与群 119 例) であった。これら 230 例について, 小委員会において解析対象としての適否が検討され, 9 例 (CPFX 投与群 4 例, CCL 投与群

Table 5 Reasons of exclusion for the clinical effectiveness and utility

Reasons		CPFX	CCL	Statistical analysis
Excluded from all evaluations	Severe underlying disease	1		
	Clinical symptoms ruled by lung cancer	1		
	Pretreatment with CCL	1	1	
	History of CEPs allergy		1	
	Not visited after initial treatment		1	
	Clinical course unclear	1	1	
	Second treatment with the test drug (the patient treated twice)		1	
Excluded from clinical effectiveness and utility	Disease not included in protocol	2	4	
	Complicated with pneumothorax	1		
	Clinical symptoms of infection unclear	1	6	
	Concomitant medication with the prohibited drugs		2	
Total		8	17	(F)P=0.0939*

Table 6 Background of patients: Classified by diagnosis

(Cases accepted by committee)

Diagnosis	CPFX	CCL	Statistical analysis
Chronic bronchitis	55	53	N.S.
Diffuse panbronchiolitis	9	10	
Respiratory tract infections with bronchiectasis	26	27	
pulmonary emphysema	7	8	
bronchial asthma	5	4	
pulmonary fibrosis	1		
Total	103	102	

5例)は臨床効果,安全性,有用性のすべての解析対象から除外された。それらの内訳は重篤な基礎疾患を有するもの1例,臨床症状が肺癌に基づくもの1例,前治療薬としてCCLが投薬されていたもの2例,セフェム系薬剤にアレルギー既往の認められたもの1例,初診以後来院せず1例,臨床経過が不明なもの2例,直前まで別の組番の試験薬が使用されていたもの1例であった。残りの221例については,すべて副作用の解析対象として採用した。このうち臨床効果と有用性の解析対象から除外されたものは16例(CPFX投与群4例,CCL投与群12例)で,その内容は対象外疾患6例,気胸併発例で臨床効果判定が困難であったもの1例,感染症状が不明確なもの7例,他の抗菌剤あるいは副腎皮質ステロイドが併用されたもの各1例であった。なお,臨床検査値異常の検討では,投与後の臨床検査が実施されなかった12例を副作用検討例221例より除外した。

以上を解析対象の項目別にみると,臨床効果および有用性解析対象症例205例(CPFX投与群103例,CCL投与群102例),副作用解析対象症例221例(CPFX投与群107例,CCL投与群114例),臨床検査値異常解析症例209例(CPFX投与群104例,CCL投与群105例)であった(Table 4, 5)。

2. 症例背景因子

臨床効果解析対象症例205例(CPFX投与群103例,CCL投与群102例)の各背景因子について,両薬剤投与群間の比較を行なった。

1) 疾患

小委員会と主治医の合議により決定された診断に基づき,解析対象疾患が慢性気管支炎,び慢性汎細気管支炎の感染性増悪および気道感染を伴った気管支拡張症,肺

Table 7 Background of patients : Sex, Age and Body weight (Cases accepted by committee)

Characteristics		CPFX	CCL	Statistical analysis
Number of cases		103	102	-
Sex	Male	57	55	N.S.
	Female	46	47	
Age	~19	1	1	N.S.
	20~29	3	2	
	30~39	8	5	
	40~49	6	11	
	50~59	21	21	
	60~69	31	27	
	70~79	25	28	
80~89	8	7		
Body weight (kg)	<40	8	12	N.S.
	40~49	33	35	
	50~59	34	36	
	≥60	17	12	
	Unknown	11	7	

気腫,気管支喘息,肺線維症に層別された。いずれの疾患においても両薬剤投与群間に有意の偏りは認められなかった(Table 6)。

2) 性,年齢,体重

患者の性,年齢,体重の分布には,両薬剤投与群間に偏りはみられなかった(Table 7)。

3) 感染症重症度,基礎疾患・合併症,前治療・併用薬

小委員会において判定された感染症重症度については,両薬剤投与群間に有意差はみられなかった。基礎疾患・合併症については,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

Table 8 Background of patients : Severity, Underlying disease, Complication, Pretreatment and Concomitant drugs (Cases accepted by committee)

Characteristics		CPFX	CCL	Statistical analysis
Number of cases		103	102	-
Severity	Mild	59	63	N.S.
	Moderate	44	39	
Underlying disease & complication	None	29	20	N.S.
	B	66	71	
	A	8	11	
Pretreatment with chemotherapeutic drugs	No	95	93	N.S.
	Yes	8	9	
Concomitant drugs	No	31	27	N.S.
	Yes	72	75	

中枢神経障害、糖尿病をA群、それ以外の基礎疾患・合併症をB群として、「両群ともなし」、「A群」、「B群」の3群に層別して解析した結果、両薬剤投与群間に有意差はみられなかった。また、前治療・併用薬についても両投与群間に有意の偏りはみられなかった (Table 8)。

#### 4) 臨床症状および臨床検査値

投与開始前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈値、CRP、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>について、両薬剤投与群間に有意の偏りは認められなかった (Table 9)。

#### 5) 起炎菌および薬剤感受性

小委員会において確定された起炎菌についてみると、対象とした205例中起炎菌が確定された症例は106例 (CPFV 投与群 54例, CCL 投与群 52例) であり、単独感染93例 (CPFV 投与群 47例, CCL 投与群 46例)、混合感染13例 (CPFV 投与群 7例, CCL 投与群 6例) であった。単独感染の内容は *S. aureus* 4例, *S. pneumoniae* 13例, *Streptococcus* sp. 3例, *B. catarrhalis* 2例, *E. coli* 2例, *Klebsiella* sp. 7例, *P. aeruginosa* 18例, その他の *Pseudomonas* sp. 2例, *H. influenzae* 41例, *A. faecalis* 1例であった。起炎菌の分布には両薬剤投与群間に有意差は認められなかった (Table 10)。

これらの株のうち感受性 (MIC) 測定が行なわれた起炎菌は54株であった。両薬剤投与群間で CPFV および CCL の MIC 分布をみたところ、有意差はみられなかった。また、CPFV 投与群での26株および CCL 投与群での28株とも、CPFV に対しては、それぞれ大部分が 3.13 μg/ml 以下、1.56 μg/ml 以下の良好な感受性を示した。一方、CCL に対しては、耐性と考えられる100 μg/ml 以上を示す株がそれぞれ7株と6株存在した (Table 11)。

#### 3. 投与期間

規定通り14日間の投与が行なわれた症例は159例であり、7日以内で投与が中止された症例が35例、8~13日間投与された症例が11例であった (Table 12)。また14日未満で投与を中止したものの理由は、Table 13 に示したが、CCL 投与群において臨床効果不十分のため投与が中止された例が多かった。

#### 4. 小委員会判定による臨床効果

##### 1) 全例および疾患別臨床効果

小委員会により判定された両薬剤投与群の臨床効果を比較検討した。

全例を対象とした場合、CPFV 投与群103例中、著効3例 (2.9%)、有効84例 (81.6%)、やや有効12例 (11.7%)、無効4例 (3.9%) であり、CCL 投与群102

Table 9 Background of patients :  
—Initial symptoms and signs—

Characteristics		CPFV	CCL	Statistical analysis
Number of cases		103	102	—
Body temperature (°C)	<37	36	40	N.S.
	37~	43	49	
	38~	17	8	
	39~	2	1	
	Unknown	5	4	
Cough	—	3	3	N.S.
	+	52	49	
	≠	48	50	
Volume of sputum	+	25	29	N.S.
	≠	54	60	
	≡	22	11	
	Unknown	2	2	
Property of sputum	M	6	6	N.S.
	PM	50	51	
	P	47	44	
	Unknown		1	
Dyspnea	—	46	45	N.S.
	+	52	45	
	≠	5	12	
Chest pain	—	92	91	N.S.
	+	11	11	
Rales	—	17	18	N.S.
	+	61	55	
	≠	24	29	
	Unknown	1		
Cyanosis	—	92	93	N.S.
	+	11	9	
Dehydration	—	98	100	N.S.
	+	4	2	
	Unknown	1		
WBC (×10 <sup>3</sup> )	< 8	45	46	N.S.
	8~11.9	40	40	
	12~19.9	17	15	
	≥20		1	
	Unknown	1		
ESR (mm/hr)	≤19	23	21	N.S.
	20~39	29	29	
	40~59	24	13	
	≥60	18	28	
	Unknown	9	11	
CRP	—	6	7	N.S.
	±~3+	59	63	
	4+~5+	24	17	
	≥6+	10	11	
	Unknown	4	4	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥80	3	1	N.S.
	60~79	9	13	
	40~59	8	5	
	<40		1	
	Unknown	83	82	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	≤49	2	3	N.S.
	>49	18	17	
	Unknown	83	82	

Table 10 Distribution of causative bacteria

Characteristics	CPFX	CCL	Statistical analysis
Monomicrobial infection	47	46	N.S.
Polymicrobial infection	7	6	
Unknown	49	50	
<i>S. aureus</i>	3	1	N.S.
<i>S. pyogenes</i>		1	
<i>S. pneumoniae</i>	7	6	
<i>Streptococcus</i> Group A	2		
<i>B. catarrhalis</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	4	2	
<i>K. ozaenae</i>	1		
<i>P. aeruginosa</i>	9	9	
<i>P. maltophilia</i>	1		
<i>P. putida</i>		1	
<i>H. influenzae</i>	17	24	
<i>A. faecalis</i>	1		
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. ozaenae</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
<i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>		1	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	1	2	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	

例中、有効 60 例 (61.9%)、やや有効 16 例 (16.5%)、無効 21 例 (21.6%)、判定不能 5 例であった。著効と有効と合わせた有効率は、CPFX 投与群 84.5%、CCL 投与群 61.9% であり、CPFX 投与群で有意に高い有効率が得られた ( $P < 0.001$ ) (Table 14)。

疾患別にみると、気管支拡張症の感染性増悪では CPFX 投与群 26 例中、著効 1 例、有効 21 例、やや有効 4 例で有効率 84.6%、CCL 投与群 27 例中、有効 12 例、やや有効 6 例、無効 9 例で有効率 44.4% となり、CPFX 投与群で CCL 投与群に比べ有意に高い有効率が得られた ( $P < 0.01$ )。また、肺気腫の感染性増悪では CPFX 投与群 7 例中全例有効で有効率 100% であり、一方、CCL 投与群 8 例中、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率 50.0% で、CPFX 投与群で CCL 投与群に比べ有効率の上で傾向差が認められたが ( $P < 0.10$ )、明確な有意差はみられなかった。慢性気管支炎では CPFX 投与群 55 例中、著効 1 例、有効 45 例、やや有効 6 例、無効 3 例で有効率 83.6%、CCL 投与群 53 例中、有効 35 例、やや有効 7 例、無効 6 例、判

定不能 5 例で有効率 72.9% と CPFX 投与群の方が高い有効率を示したが、両薬剤投与群間に有意差はみられなかった。び慢性汎細気管支炎の急性増悪では、有効率 CPFX 投与群 9 例中 77.8%、CCL 投与群 10 例 50.0% の有効率が示されたが、両薬剤投与群間に有意な差はみられなかった (Table 15)。

### 2) 重症度別臨床効果

小委員会において判定された重症度別に臨床効果を討した。

軽症、中等症のいずれでも、Table 16 に示すように CPFX 投与群に有意に高い有効率が示された ( $P < 0.01$ )。

### 3) 起炎菌別臨床効果

小委員会において起炎菌が確定された 106 例について臨床効果を検討した。

単独感染では、CPFX 投与群 47 例中、著効 3 例、効 32 例、やや有効 9 例、無効 3 例、有効率 74.5%、CCL 投与群 46 例中、有効 19 例、やや有効 11 例、無効 15 例、判定不能 1 例、有効率 42.2% であり

Table 11 Background of patients—Susceptibility of causative bacteria—

Inoculation size	MIC of	Treatment group	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	Statistical analysis
10 <sup>8</sup> cells/ml	CPF CCL	CPF	1	5	4	4	3	1	4	4	3						1	26	N.S.
		CCL	5	7	3	3	4	2	2	2	2	2						28	
10 <sup>6</sup> cells/ml	CPF CCL	CPF	2	8	5	2	2		4	1	2						1	26	N.S.
		CCL	7	6	5	4	2	1	2	1	2							28	
10 <sup>6</sup> cells/ml	CPF CCL	CPF					1	1	5	6	2	3	2				6	26	N.S.
		CCL					1	1	2	6	5	2	4	2			6	28	
10 <sup>6</sup> cells/ml	CPF CCL	CPF						4	7	3	2	3					5	26	N.S.
		CCL					1	1	4	5	5	4	2				5	28	

Table 12 Duration of treatment

Duration	CPF	CCL	Statistical analysis
~ 7 days	13	22	(F)P=0.0978 <sup>+</sup> (Z)
8~13days	6	5	
14 days	84	75	

CPF 投与群は CCL 投与群に比べ有意に高い臨床効果が示された。これらを起炎菌別に層別すると、*S. pneumoniae* 感染において、CPF 投与群 7 例中有効率 85.7%，CCL 投与群 6 例中有効率 50.0% と CPF 投与群の方が高い有効率を示した。*H. influenzae* 感染においては、CPF 投与群 17 例中有効率 82.4%，CCL 投与群 24 例中有効率 54.2% と CPF 投与群で有意に優れた成績が得られた。

また、*B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *A. faecalis* など、すなわち CCL に対し感受性が示されない菌種を除外した場合の臨床効果は、CPF 投与群 35 例中、著効 3 例、有効 23 例、やや有効 8 例、無効 1 例で、有効率 74.3%，CCL 投与群 35 例中、有効 18 例、やや有効 7 例、無効 9 例、判定不能 1 例で、有効率 52.9% であった。すなわち、CCL に感受性を示さない菌種を除いても、CPF 投与群が CCL 投与群に比べ優れた臨床効果を示したものと見える。

混合感染は、両群合わせて 13 例と少なかったが、両薬剤投与群の臨床効果に有意差はみられなかった (Table 17, 18)。

#### 5. 小委員会判定による細菌学的効果

起炎菌が確定された 106 例、120 株について、小委員会により判定された両薬剤投与群の細菌学的効果を比較検討した。

CPF 投与群 54 例中、消失 35 例、菌交代 3 例、部分消失 4 例、減少 2 例、不変 10 例で、消失率 64.8%，CCL 投与群 52 例中、消失 22 例、菌交代 3 例、部分消失 1 例、不変 24 例、判定不能 2 例で、消失率 44.0% であり、CPF 投与群に有意に高い消失率がみられた ( $P < 0.05$ ) (Table 19)。

菌種別に層別すると、Table 20 に示すごとく CPF 投与群から分離された 61 株中、消失 45 株、減少 3 株、不変 12 株、判定不能 1 株で、消失率 75.0% であった。一方、CCL 投与群から分離された 59 株中、消失 30 株、減少 1 株、不変 26 株、判定不能 2 株で、消失率 52.6% であった。すなわち CPF 投与群での消失率は CCL 投与群のそれに比べ有意に高率であった。このうち *H. influenzae* での消失率は、CPF 投与群 20 株中 90.0%，CCL 投与群 27 株中 55.6% と前者において

Table 13 Reasons for discontinuation of treatment

Drug	No. of cases	Cured	Poor effect	Side effect	Others	Statistical analysis
CPFV	19	12		2	5	$\chi^2=9.8412^*$
CCL	27	7	8	5	7	P=0.0200

Table 14 Overall effectiveness judged by committee

Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
							Excellent-Good	Excellent-Fair	
CPFV	103	3	84	12	4		84.5	96.1	Z=4.0694*** P=0.0000 ( $\chi^2$ )P=0.0903*(E)
CCL	102		60	16	21	5	61.9	78.4	(F)P=0.0004****(G) (F)P=0.0002****(F)

Table 15 Clinical effectiveness classified by diagnosis

Diagnosis	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
								Excellent-Good	Excellent-Fair	
Chronic bronchitis	CPFV	55	1	45	6	3		83.6	94.5	N.S.
	CCL	53		35	7	6	5	72.9	87.5	
Respiratory tract infection with bronchiectasis	CPFV	26	1	21	4			84.6	100	Z=3.3858*** P=0.0007 (F)P=0.0038***(G) (F)P=0.0018***(F)
	CCL	27		12	6	9		44.4	66.7	
Diffuse panbronchiolitis	CPFV	9	1	6	1	1		77.8	88.9	N.S.
	CCL	10		5	1	4		50.0	60.0	
Respiratory tract infection with pulmonary emphysema	CPFV	7		7				100	100	Z=2.0110* P=0.0443 (F)P=0.0769*(G)
	CCL	8		4	2	2		50.0	75.0	
Respiratory tract infection with bronchial asthma	CPFV	5		5				100	100	—
	CCL	4		4				100	100	
Respiratory tract infection with pulmonary fibrosis	CPFV	1			1			0.0	100	—

有意に高い消失率が得られた。菌交代がみられた症例は、CPFV 投与群、CCL 投与群ともに3例であった。交代菌として前者では *Flavobacterium* 1株、*S. pneumoniae* 2株、後者では *P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*、*E. coli* の各々1株が検出された (Table 21)。

#### 6. 臨床症状および臨床検査値の改善度

両薬剤投与群の臨床症状、所見および臨床検査値に関

して、投与開始3日後、7日後、14日後の各評価時期における推移を投与前後と比較検討した。また、臨床症状については投与5日後も評価時期に加えた。なお、改善度は投与前に比べ1段階以上改善した症例を改善例として算出した。

体温の各評価時期、咳嗽の7日後、14日後、喀痰量の5日後、7日後、14日後、呼吸困難の3日後、5日後、

Table 16 Clinical effectiveness judged by committee classified by initial severity

Severity	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Statistical analysis
Mild	CPFX	59	0	46 (78.0)	10 (16.9)	3 ( 5.1)	0	Z=2.7269 P=0.0064** (F)P=0.0183*(G) (F)P=0.0038**(F)
	CCL	63	0	33 (59.6)	11 (19.0)	14 (24.1)	5	
Moderate	CPFX	44	3 (6.8)	38 (86.4)	2 ( 4.5)	1 ( 2.3)	0	Z=3.1686 P=0.0015** ( $\chi^2$ )P=0.0967+(E) (F)P=0.0085**(G) (F)P=0.0232*(F)
	CCL	39	0	27 (69.2)	5 (12.5)	7 (17.9)	0	

Fig. 2 Improvement of symptoms and laboratory findings

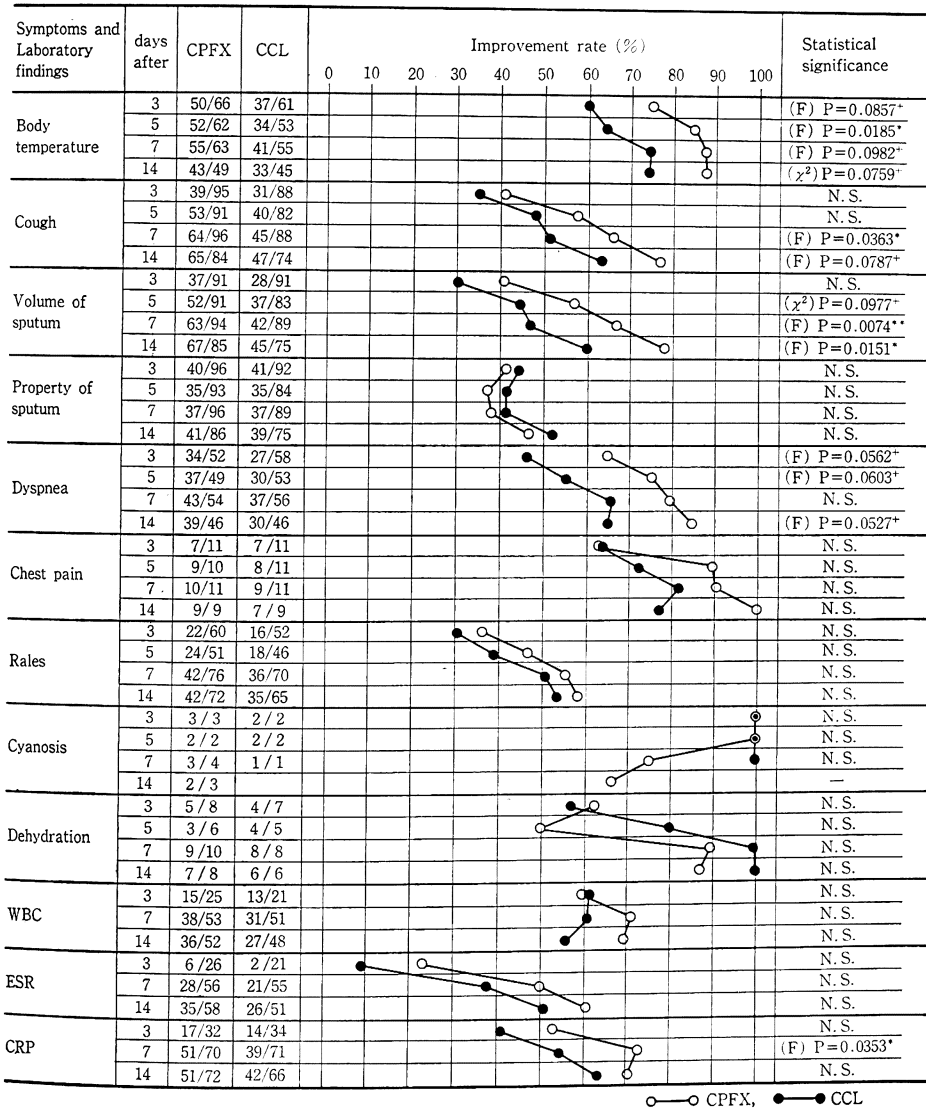


Table 17-1 Clinical effectiveness judged by committee classified by causative bacteria

Causative bacteria	Drug	Excellent (E)	Good (G)	Fair	Poor	Undecided	Total	Effectiveness rate (%) (E)+(G)	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	CPFX	0	2	1	0	0	3	66.7%	N.S.
	CCL	0	0	1	0	0	1	0.0%	
<i>S. pyogenes</i>	CPFX	0	0	0	0	0	0	—	—
	CCL	0	1	0	0	0	1	100.0%	
<i>S. pneumoniae</i>	CPFX	2	4	1	0	0	7	85.7%	Z=1.7962* P=0.0725
	CCL	0	3	1	2	0	6	50.0%	
<i>Streptococcus</i> sp.	CPFX	0	2	0	0	0	2	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>B. catarrhalis</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	N.S.
	CCL	0	0	0	1	0	1	0.0%	
<i>E. coli</i>	CPFX	0	0	1	0	0	1	0.0%	N.S.
	CCL	0	1	0	0	0	1	100.0%	
<i>K. pneumoniae</i>	CPFX	0	1	3	0	0	4	25.0%	N.S.
	CCL	0	0	1	0	1	2	0.0%	
<i>K. ozaenae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	0	7	1	1	0	9	77.8%	Z=2.5531* P=0.0107 (F)P=0.0152*(G)
	CCL	0	1	4	4	0	9	11.1%	
<i>P. maltophilia</i>	CPFX	0	0	0	1	0	1	0.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>P. putida</i>	CPFX	0	0	0	0	0	0	—	—
	CCL	0	0	0	1	0	1	0.0%	
<i>H. influenzae</i>	CPFX	1	13	2	1	0	17	82.4%	Z=2.1301* P=0.0332 (F)P=0.0958*(G)
	CCL	0	13	4	7	0	24	54.2%	
<i>A. faecalis</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
Monomicrobial	CPFX	3	32	9	3	0	47	74.5%	Z=3.6450** P=0.0003 (F)P=0.0028**(G) (F)P=0.0014**(F)
	CCL	0	19	11	15	1	46	42.2%	
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	N.S.
	CCL	0	1	0	0	0	1	100.0%	
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. ozaenae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	—
	CCL	0	0	0	0	0	0	—	



Table 17-2 Clinical effectiveness judged by committee classified by causative bacteria

Causative bacteria	Drug	Excellent (E)	Good (G)	Fair	Poor	Undecided	Total	Effectiveness rate (%) (E)+(G)	Statistical analysis
<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	0	0	0	0	0	0	—	—
	CCL	0	0	1	0	0	1	0.0%	
<i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	CPFX	0	0	0	0	0	0	—	—
	CCL	0	1	0	0	0	1	100.0%	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	0	1	0	0	0	1	100.0%	N.S.
	CCL	0	1	1	0	0	2	50.0%	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	0	0	0	0	0	0	—	N.S.
	CCL	0	1	0	0	0	1	100.0%	
Polymicrobial	CPFX	0	7	0	0	0	7	100.0%	N.S.
	CCL	0	4	2	0	0	6	66.7%	
Unknown	CPFX	0	45	3	1	0	49	91.8%	N.S.
	CCL	0	37	3	6	4	50	80.4%	
All total	CPFX	3	84	12	4	0	103	84.5%	Z=4.0694*** P=0.0000 ( $\chi^2$ )P=0.0903*(E) (F)P=0.0004****(G) (F)P=0.0002****(F)
	CCL	0	60	16	21	5	102	61.9%	

Table 18 Overall effectiveness classified by type of infection (excluding unsusceptible bacteria to CCL)

Type of infection	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate(%)		Statistical analysis
								E-G	E-F	
Monomicrobial	G(+)	CPFX	12	2	8	2		83.3	100	Z=1.9273 <sup>+</sup> P=0.0539
		CCL	8		4	2	2	50.0	75.0	
	G(-)	CPFX	23	1	15	6	1	69.6	95.7	Z=1.6474 <sup>+</sup> P=0.0995 (F)P=0.0522 <sup>+</sup>
		CCL	27		14	5	7	53.8	73.1	
	Sub total	CPFX	35	3	23	8	1	74.3	97.1	Z=2.5395* P=0.0111 (F)P=0.0824*(G) (F)P=0.0063*(F)
		CCL	35		18	7	9	52.9	73.5	
Polymicrobial	G(+ )G(-)	CPFX	4		4			100	100	—
		CCL	1		1			100	100	
	G(- )G(-)	CPFX								—
		CCL	1		1			100	100	
	Sub total	CPFX	4		4			100	100	—
		CCL	2		2			100	100	
Unknown	CPFX	49		45	3	1	91.8	98.0	Z=1.6967 <sup>+</sup> P=0.0897 (F)P=0.0542*(F)	
	CCL	50		37	3	6	80.4	87.0		
Total	CPFX	88	3	72	11	2	85.2	97.7	Z=3.1087** P=0.0013 (F)P=0.0168*(G) (F)P=0.0005****(F)	
	CCL	87		57	10	15	69.7	81.7		

Table 19 Bacteriological response

Drug	No. of cases	Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Decreased	Persisted	Undecided	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
CPFX	54	35	3	4	2	10	0	64.8	(F)P=0.0483*(E)
CCL	52	22	3	1		24	2	44.0	

Table 20 Bacteriological response classified by causative organisms

Organisms	Drug	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Undecided	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	CPFX	5	4			1	100	N.S.
	CCL	3	2			1	100	
<i>S. pyogenes</i>	CPFX							—
	CCL	1	1				100	
<i>S. pneumoniae</i>	CPFX	11	8		3		72.7	N.S.
	CCL	7	3		4		42.9	
<i>Streptococcus</i> Group A	CPFX	2	2				100	—
	CCL							
<i>B. catarrhalis</i>	CPFX	2	2				100	N.S.
	CCL	2	1		1		50.0	
<i>E. coli</i>	CPFX	1	1				100	—
	CCL	2	2				100	
<i>K. pneumoniae</i>	CPFX	5	4		1		80.0	N.S.
	CCL	2	1		1		50.0	
<i>K. oxytoca</i>	CPFX							—
	CCL	1	1				100	
<i>K. ozaenae</i>	CPFX	2	2				100	—
	CCL							
<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	11	2	3	6		18.2	N.S.
	CCL	12	3	1	8		25.0	
<i>P. maltophilia</i>	CPFX	1	1				100	—
	CCL							
<i>P. putida</i>	CPFX							—
	CCL	1	1				100	
<i>H. influenzae</i>	CPFX	20	18		2		90.0	(F)P=0.0220*(E)
	CCL	28	15		12	1	55.6	
<i>A. faecalis</i>	CPFX	1	1				100	—
	CCL							
All total	CPFX	61	45	3	12	1	75.0	(F)P=0.0132*(E)
	CCL	59	30	1	26	2	52.6	

14日後およびCRPの7日後については、CPFX投与群がCCL投与群に比べて有意に優れるか、あるいはその傾向がみられた。このほかの評価時期および項目では両薬剤投与群間に有意な差はみられず、CPFX投与群、CCL投与群とも優れた改善率が得られた (Fig. 2)。

#### 7. 主治医判定による臨床効果

主治医により判定された両薬剤投与群の臨床効果を比較検討した。

CPFX投与群103例中、著効17例、有効68例、やや有効13例、無効5例で、有効率82.5%、CCL投与群102例中、著効6例、有効52例、やや有効17例、無効22例、判定不能5例で、有効率59.8%であ

Table 21 Causative bacteria and isolated bacteria after treatment

Drug	Causative bacteria	Isolated bacteria after treatment
CPFX	<i>P. maltophilia</i> <i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>Flavobacterium</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>
CCL	<i>B. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>

り、小委員会判定と同様 CPFX 投与群では CCL 投与群に比べ優れた臨床効果が示された ( $P < 0.01$ ) (Table 22)。

8. 副作用および臨床検査値異常

副作用の発現した症例は CPFX 投与群 107 例中 6 例 (5.6%), CCL 投与群 114 例中 7 例 (6.1%) であり、その発現率において両薬剤投与群間に有意差はみられなかった。副作用の症状、程度の内容は、CPFX 投与群で

は、軽度 4 例、中等度 2 例であり、軽度の 4 例は食欲不振 1 例、嘔気 1 例、嘔気・嘔吐・食欲不振 1 例、発熱 1 例であり、中等度の 2 例は口内苦味・胃部不快感 1 例、発熱 1 例であった。CCL 投与群では、軽度 2 例、中等度 5 例で、軽度の 2 例は食欲不振 1 例、軟便 1 例であり、中等度の 5 例は嘔気 1 例、嘔気・食欲不振 2 例、嘔気・嘔吐 1 例、発疹 1 例であった。両群とも重篤な副作用はみられなかった (Table 23)。

臨床検査値異常を呈した症例は CPFX 投与群 104 例中 12 例 (11.5%), CCL 投与群 105 例中 12 例 (11.4%) であり、両薬剤投与群の発現率に有意差はみられなかった。その内容は、CPFX 投与群では血清トランスアミナーゼ上昇 5 例、好酸球増多 5 例、BUN 上昇 1 例、BUN・血清クレアチニン上昇・尿蛋白・尿沈渣中赤血球検出 1 例であり、血清クレアチニンの上昇を除き大半が軽度であった。CCL 投与群では、血清トランスアミナーゼ上昇 4 例、好酸球増多 4 例、好中球減少 1 例、BUN 上昇 1 例、血清トランスアミナーゼ・BUN の上昇 1 例、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値

Table 22 Overall effectiveness judged by doctor in charge

Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
							Excellent-Good	Excellent-Fair	
CPFX	103	17	68	13	5		82.5	95.1	Z=4.0872*** P=0.0000 (F)P=0.0266*(E) (F)P=0.0005****(G) (F)P=0.0003****(F)
CCL	102	6	52	17	22	5	59.8	77.3	

Table 23 Side effects judged by committee

Side effect	CPFX		CCL		Statistical analysis
	Mild	Moderate	Mild	Moderate	
Anorexia	1		1		N.S.
Bitter taste and stomach discomfort		1			
Nausea	1			1	
Nausea and anorexia				2	
Nausea and vomiting				1	
Nausea, vomiting and anorexia	1				
Soft stool			1		
Eruption				1	
Fever	1	1			
Total	4 (3.7%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)	5 (4.4%)	
No. of patients	107		114		

Table 24 Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

Drug	No. of cases	Abnormal changes in laboratory findings			Statistical analysis
		No	Yes (Mild)	Yes (Moderate)	
CPFX	104	92	11 (10.6%)	1 (1.0%)	N.S.
CCL	105	93	12 (11.4%)		

Abnormal changes in laboratory findings	CPFX			CCL		
	Mild	Moderate	Undecided	Mild	Moderate	Undecided
GOT ↑	5 <sup>abcd</sup>			4 <sup>feh</sup>		
GPT ↑	4 <sup>abcd</sup>			4 <sup>feh</sup>		
Eosinophilia	5			5 <sup>i</sup>		
Neutropenia				1		
RBC ↓, Hb ↓ and Ht ↓				1 <sup>i</sup>		
BUN ↑	2 <sup>e</sup>			2 <sup>h</sup>		
S-Creatinine ↑		1 <sup>e</sup>				
Urinary protein			1 <sup>e</sup>			
Erythrocyte in urinary sediment			1 <sup>e</sup>			

Each alphabet of reference marks indicates one case having duplicated changes.

Table 25 Utility judged by committee

Drug	No. of cases	Markedly useful (MU)	Useful (U)	Slightly useful (SU)	Useless	Definitely useless	Undecided	Utility rate (%)		Statistical analysis
								Markedly useful	Useful	
CPFX	103	3	83	12	4	1		2.9	83.5	Z=4.3989*** P=0.0000 ( $\chi^2$ )P=0.0871*(MU) (F)P=0.0001***(U) (F)P=0.0002***(SU)
CCL	102		57	19	23		3	0.0	57.6	

Table 26 Utility judged by doctor in charge

Drug	No. of cases	Markedly useful	Useful (U)	Slightly useful (SU)	Useless	Definitely useless	Undecided	Utility rate (%)		Statistical analysis
								Markedly useful	Useful	
CPFX	103	13	68	16	6			12.6	78.6	Z=4.5497*** P=0.0000 (F)P=0.0000***(U) (F)P=0.0001***(SU)
CCL	102	7	41	26	26		2	7.0	48.0	

の低下および好酸球増多1例であったが、いずれにおいても軽度変動であった (Table 24)。

#### 9. 小委員会判定による有用性

小委員会により判定された両薬剤投与群の有用性を比較検討した。

CPFX 投与群では、103 例中非常に満足3例、満足83例、ますます12例、不満4例、非常に不満1例で、非常に満足および満足を合わせた満足率は 83.5% であ

った。CCL 投与群では、102 例中満足 57 例、ますます19例、不満23例、判定不能3例で、満足率 57.6% であり、CPFX 投与群で CCL 投与群に比べ有意に優れた成績が示された (Table 25)。

#### 10. 主治医判定による有用性

主治医により判定された両薬剤投与群の有用性を比較検討した。

CPFX 投与群では、103 例中非常に満足13例、満足

38 例, まずまず 16 例, 不満 6 例で満足率 78.6%, CCL 投与群では, 102 例中非常に満足 7 例, 満足 41 例, まずまず 26 例, 不満 26 例, 判定不能 2 例で満足率 48.0% であり, CFPX 投与群で小委員会判定と同様, CCL 投与群に比べ優れた満足率が示された (Table 26)。

### III. 考 察

新世代のピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤 CFPX の慢性気道感染症に対する臨床効果, 安全性ならびに有用性を客観的に評価する目的で, CCL を対照薬剤として全国 38 研究機関ならびにその協力施設での共同研究による二重盲検比較試験を実施した。

従来のピリドンカルボン酸系の Nalidixic acid, Pivromidic acid, Pipemidic acid, Cinoxacin は *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れ, 主に尿路感染症に対して使用されてきたが, グラム陽性球菌や *P. aeruginosa*, *Serratia*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌に対してはほとんど抗菌力を有しない。しかしながら, 近年開発された新世代のピリドンカルボン酸系の NFLX<sup>3)</sup>, OFLX<sup>4,7,9)</sup>, ENX<sup>5,9,10)</sup> はこれら上記の菌に対してまで抗菌力を拡大し, かつ従来の同系薬剤よりグラム陰性菌に対して抗菌力を増強している。また, 臨床的には抗菌力の増強, 抗菌スペクトラムの拡大, 良好な組織移行により呼吸器感染症に対しても適応が有するようになってきた。

CFPX は, 西ドイツ・バイエル社で開発されたキノリ骨格の 1 位に cyclopropyl 基を有する合成抗菌剤で, 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会において, 多数の基礎ならびに臨床成績が発表されている<sup>2)</sup>。本剤は呼吸器感染症の起炎菌として重要な *S. aureus*, *pneumoniae* などのグラム陽性菌, *H. influenzae*, *pneumoniae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に幅広い優れた抗菌力を有する薬剤であり, とくに新世代の NFLX, OFLX, ENX に比べてもほとんどの菌種において, 2~4 倍優れた抗菌力を示している<sup>2)</sup>。また, マウスを用いた *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* による全身感染, *K. pneumoniae* による気道感染実験でも優れた治療成績を示している<sup>2)</sup>。本剤経口投与時の各組織への移行は良好で, モルモットでは血中濃度より高い肺への移行などが示され, この点従来の NFLX までのこの種の抗菌剤に比べ呼吸器感染症に対する有用性が期待される成績と考えられよう。さらに, ウサギでは, 血中濃度とほぼ同程度の肺内リンパ液への移行が示されている。また, ヒトでも血中濃度の約 1/3~2/3 の喀痰中への移行がみられている<sup>2)</sup>。全国規模の研究會組織で実施された臨床試験における呼吸器感染症 717 例の有効率は 73.8% であり, また, このう

ち, 慢性気管支炎, び慢性汎細気管支炎の急性増悪, 気道感染を伴った気管支拡張症, 気管支喘息, 肺気腫などの慢性気道感染症 432 例の有効率も 71.3% と極めて高率であった<sup>2)</sup>。

呼吸器感染症での細菌学的効果に関しても, 慢性気道感染症の主要な起炎菌である *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* に対して, それぞれ 90.7%, 85.7%, 78.1% と高い菌消失率が認められた<sup>2)</sup>。

以上のように, 本剤の臨床効果ならびに細菌学的効果は基礎成績を反映するものであり, 本剤の呼吸器感染症, とくに抗菌スペクトラムが広いことから, 一般に複雑性といわれる慢性気道感染症に対する有効性が示唆されるものであろう。そこで, 今回これらの背景から慢性気道感染症に対する本剤の比較試験を試みることを企図した。

対照薬剤の選定にあたっては, 試験開始時に同系統で既存の薬剤に呼吸器感染症に対する適応を有するものがなかったこと, その時点で CCL は最も新しい経口剤の中で, 日常診療において呼吸器感染症に繁用され, その有用性が認められており, かつ CCL が気管支炎に適応を有するとの<sup>11)</sup>理由から, 経口セフェム剤の CCL が選定された。

*P. aeruginosa* は CCL の適応菌種ではないが, 最近の慢性気道感染症の起炎菌としては重要であり, 外来患者に対してはほとんど起炎菌の確定を待たずに治療開始されることが多い実態を考慮し, 対象菌種にはとくに除外規定を設けなかったが, *P. aeruginosa* 感染が疑われた場合, これを対象とするか否かは主治医の判断に任せた。

CFPX の投与量については, 慢性気道感染症の起炎菌として分離頻度の高い *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などに対する本剤の抗菌力, 体内動態を勘案し, 一般臨床試験で本対象疾患に対し十分な臨床効果が得られ, かつ安全性の面でも問題のなかった 1 日量 600 mg (分 3) とした。一方, CCL については, 細菌性気管支炎に対する比較試験で有用性が確認され, かつ, 一般的な常用量である 1 日量 750 mg (分 3) とした<sup>12,13)</sup>。

本比較試験において CFPX あるいは CCL が投与された症例は 230 例であったが, 小委員会において, 試験実施要綱の規定に合致せず, 薬効評価の目的に適さないと判断された 25 例を除外し, 205 例 (CFPX 投与群 103 例, CCL 投与群 102 例) について両薬剤の臨床効果および有用性が検討された。

これら臨床効果解析対象例での, 患者の背景因子において, 疾患, 性, 年齢, 体重, 重症度, 基礎疾患・合併症の有無, 併用薬, 試験開始時の臨床症状および臨床検

査値、起炎菌および薬剤感受性分布等いずれの背景因子でも両群間に有意の偏りは認められなかったので、両薬剤投与群をほぼ均質の集団とみなし、以下の解析を行った。

小委員会判定による臨床効果については、CPFX 投与群 84.5%、CCL 投与群 61.9% の有効率であり、CPFX 投与群が有意に優れていた ( $P < 0.001$ )。疾患別にみると、気管支拡張症、肺炎腫の二次感染で CCL 投与群に比べ有意に高い有効率が示された ( $P < 0.05$ )。また、主治医判定による臨床効果でも、CPFX 投与群は有効率 82.5%、CCL 投与群は有効率 59.8% と有意差 ( $P < 0.001$ ) がみられ、小委員会判定の成績と概ね一致していた。

小委員会判定による起炎菌別臨床効果については、単独感染で CPFX 投与群 74.5%、CCL 投与群 42.2% の有効率で、CPFX 投与群が有意に優れていた ( $P < 0.001$ )。とくに、*H. influenzae* 感染、*P. aeruginosa* 感染において有意差をもって、*S. pneumoniae* 感染において傾向差をもって CPFX 投与群が優れており、CPFX の *H. influenzae*、*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae* に対する優れた抗菌力を反映したものと考えられた。

本比較試験で対照薬剤とした CCL は、*P. aeruginosa* をはじめとするいくつかの菌種に対してはほとんど抗菌力を有していない<sup>12)</sup>。しかし、今回のように慢性気道感染症を対象とした比較試験を実施した場合、これらの菌種が比較的重要な位置を占めていること<sup>14)</sup>から、前述したように対象菌種から除かなかった。本試験において、CCL の適応菌種として認められていない菌種 *P. aeruginosa*、*P. putida*、*P. maltophilia*、*B. catarrhalis*、*A. faecalis* のいずれかが起炎菌と確定された症例は、単独、混合感染合わせて CPFX 投与群 15 例、CCL 投与群 15 例であった。そこで、これら 30 例を全体から除いて解析した場合においても、CPFX 投与群 85.2%、CCL 投与群 69.7% の有効率が示され、CPFX 投与群が有意に優れていた ( $P < 0.01$ )。現在繁用されている CCL の適応菌種である *H. influenzae*、*S. pneumoniae* による慢性気道感染症に対し CPFX が極めて優れた臨床効果を示し、かつ CCL の適応外菌種の *P. aeruginosa* などによる慢性気道感染症にも優れた臨床効果を示したことは、本剤の高い有用性が臨床的に示唆されたものと考えられる。

細菌学的効果については、起炎菌と確定された全株を対象とした場合、CPFX 投与群 75.0%、CCL 投与群 52.6% の消失率であり、前者に有意に高い消失率がみられた ( $P < 0.05$ )。層別すると *H. influenzae* において CPFX 投与群 90.0%、CCL 投与群 55.6% の消失率で

有意差がみられた ( $P < 0.05$ )。なお、*P. aeruginosa* における CPFX 投与群の消失率は 18.2% と低率で、臨床効果と一致しなかったが、これは主として慢性汎細気管支炎などであり、すでに肺胞・気道系に高度な器質的損傷や線維化などが存在し、局所での組織破壊および薬剤の難移行性などの点等、宿主側の要因が大きく関与したものである。

交代菌は両投与群とも 3 例にみられ、CPFX 投与群の *H. influenzae* から *S. pneumoniae* に交代した 1 例のみ有効と判定された以外、いずれも臨床効果は認められなかった。

臨床症状、所見および臨床検査値の改善度については、体温、咳嗽、喀痰量、呼吸困難の臨床症状および CRP 値の変化で有意差もしくは傾向が認められ、いずれも CPFX 投与群において高い改善度が示された。また、統計的に両投与群間に差が認められなかった項目、評価時期については、CPFX 投与群、CCL 投与群とも優れた改善率が得られた。

以上の成績は、前述した CPFX 投与群の有効率が CCL 投与群より高率となった成績を裏付けるものと思われる。

安全性については、CPFX 投与群に 5.6%、CCL 投与群に 6.1% の副作用の発現がみられたが、両薬剤投与群間に有意差は認められなかった。また、両群を通じて重篤な副作用はなく、消化器症状が主なものであった。臨床検査値異常変動は、CPFX 投与群 11.5%、CCL 投与群 11.4% と両薬剤投与群とも従来この種の比較試験の成績に比べて高い出現率とは考えられず、トランスアミナーゼの上昇、好酸球増多がほとんどであり、とくに臨床上的問題となるものはなかった。

小委員会判定による有用性については、CPFX 投与群 83.5%、CCL 投与群 57.6% の満足率であり、主治医判定でもそれぞれ 78.6%、48.0% であった。いずれの判定においても CPFX 投与群に有意に優れた有用性が認められた ( $P < 0.001$ )。

以上、慢性気道感染症に対する CPFX と CCL との比較試験を実施した結果、CPFX 1 日量 600 mg 分 3 投与は CCL 1 日量 750 mg 分 3 投与に比べ、優れた有効性を有しかつ同等な安全性を有することが認められ、有用性においても勝ることが示された。

また、本剤は *H. influenzae* による感染に対して臨床効果、細菌学的効果で優れ、さらに CCL の抗菌力の及ばない *P. aeruginosa* による感染に対しても優れた臨床効果を示した。

以上の成績より、CPFX は起炎菌の多様性、また慢性炎症および炎症の反復の結果、肺胞気道系の器質的障害

などを背景に有し、臨床的には比較的難治性を示す慢性気道感染症に対して臨床的有用性の高い薬剤であり、とくに本剤が経口投与であるということから、従来まで、ときとして抗療法性であったかかる疾患の外来管理に対して極めて有用性の高い薬剤として期待されると考えられた。

本研究にあたり、コントローラーをお引き受けいただいた東京大学医学部保健学科保健管理学教室 田中恒男教授、製剤学的試験を実施していただいた星薬科大学薬剤学教室 永井恒司教授に深甚の謝意を表します。

#### 文 献

- 1) BURNIE, J. & R. BURNIE: Ciprofloxacin. *Drugs of the Future* 9(3): 179~182, 1984
- 2) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY o 9867, 1984
- 3) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 4) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 5) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AT-2266, 1983
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する DL-8280 と Amoxicillin の薬効比較試験。感染症学雑誌 58(6): 525~555, 1984
- 8) 藤森一平, 他: 気管支炎に対する Ofloxacin(DL-8280) と Cefaclor の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 58(9): 832~861, 1984
- 9) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する Enoxacin(AT-2266) と Cefaclor の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 58(10): 1046~1072, 1984
- 10) 三木文雄, 他: 細菌性肺炎を対象とした Enoxacin と Amoxicillin の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 58(10): 1083~1113, 1984
- 11) 松本慶蔵, 前川暢夫, 長浜文雄, 今野 淳, 本宮雅吉, 滝沢敬夫, 西本幸男, 山木戸道郎, 長野 準, 楠 正, 木船義久: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究。Chemotherapy 31: 67~78, 1983
- 12) 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Cefaclor, 1978
- 13) 松本慶蔵, 他: 細菌性気管支炎に対する Cefaclor および Cephalexin の二重盲検薬効比較試験。Chemotherapy 29: 653~697, 1981
- 14) 斎藤 玲: 呼吸器感染症への対処。治療 64(8): 47~52, 1982

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF  
CIPROFLOXACIN AND CEFACLOR IN THE  
TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA, HIROAKI TAKEDA and KOTA KONO  
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

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

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO  
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railway

KAZUO TAKEBE, YOSHIHIRO KUMASAKA, KAZUMI AOYAGI, TOYOKAZU TAMURA,  
KEIICHI SEKINO, KATSUMI ENDO, TATSURO IRIE, MORIO SAGARA  
and KATSUHIRO OKAMOTO  
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine  
and Related Hospitals

MASAO TAMURA, KAZUKI KONISHI, ATARU DAIBO, HIROSHI KURAMITSU,  
KAZUTOSHI GOMI, KOTARO ITAKURA, NOBUHISA SATO  
and KAZUO TANIFUJI  
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University  
and Related Hospitals

TAMOTSU TAKISHIMA, SHIROH IDA and ISAO OHNO  
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI and SEIICHI AONUMA  
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases  
and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI  
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, TOSHIO FUKUI, MINORU SATO\*, TAKASHI YOKOSE,  
TAKEO TOYOTA, MIEKO KAWAI, HAJIME YAMAGATA, SHIGEO YOSHIZAWA,  
TETSUJI KATAYAMA, TERUO AOYAGI, FUYUHIKO HIGASHI, GOHTA MASUDA,  
MASAYOSHI NEGISHI and CHENDEN YOUNG  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
and Related Hospitals

(\* Present address : Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine)

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

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



ATSUSHI SAITO and TADASHI MIYAHARA

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

MASARU KOYAMA, KENTARO WATANABE and FUKUO IJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

KEIMEI MASHIMO, YOSHIJI YAMANE and MASAKAZU KATOH

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI,  
NAOHIKO CHONABAYASHI, RYUO NAKATANI and KUNIIHIKO YOSHIMURA

Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

JUNZABURO KABE, HIROYOSHI ISHIBASHI, YASUYUKI SANO, KOICHIRO KUDO  
and YUKO UNO

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

IPPEI FUJIMORI, YOSHIO KOBAYASHI, MITSUO OBANA and TAKEHIKO TOMINAGA\*

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

(\* Present address : Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine)

TAKAO OKUBO, AKIRA ITO, MAKIO KURIHARA and KAITARO YAMABE

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

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

FUMIO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing  
Hygienic School Hospital

SHIGEKI ODAGIRI, MASANORI MATSUMURA, KANEO SUZUKI, KOOU MUROHASHI,

HISAKO SUZUKI, YASUHIRO YOSHIKE, MITSUYO KIUCHI and TSUTOMU FUKUDA

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

SHOZO KUSAMA and YUKINORI MATSUZAWA

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

KAORU OHYAMA

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

TOSHIHIKO TAKEUCHI, MASAHIKO KATO, HIDEKAZU HANAKI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

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

HIDEKI NISHIYAMA, TAKEKUNI IWATA, KAZUKIYO OIDA, YOSHIRO MOCHIZUKI,

MITSUO HASE, YUJIRO SUZUKI, NOBUAKI IKEDA, SHOZO FUJINO,

TETSUYA MATSUMOTO, HIROYUKI TSUJINO, KENJI BANDO, NAOAKI KURODA  
and FUMIYUKI KUZE

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

YURUKO OKAMOTO, SEIBUN YONEZU, YUBE IIDA, YOSHIHIKO SAKAKIBARA,  
KŌJIRO YASUNAGA, YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI ÔKUBO

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University  
and Related Hospital

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA,  
SHIN-ICH TANIZAWA, KAZUO SAKAMOTO and HIROZUMI SAKAI  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RINZO SOEJIMA, HIROSHI KAWANE, YOSHIHITO NIKI, YOSHIHISA NAKAGAWA  
and OSAMU MORIYA

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

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, HIROFUMI FUKUHARA and TADAO MORIMOTO  
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

EIRO TSUBURA, MASAKAZU TAMURA, TOSHIHIRO GOTOH, MASARU NAKAGAWA,  
KOICHI FUKUYAMA, TADAAKI MORIMOTO, TEIHO I, MASAMI ITO  
and NAOYOSHI KOJIRO

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine  
and Related Hospitals

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAI

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

HITOSHI NAGANO, TORAO INOUE and CHIHARU KUBO

Department of Clinical Research, Minami Fukuoka National Chest Hospital

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, KEIZO YAMAGUCHI, YOJI SUZUYAMA,  
YOSHITERU SHIGENO, SHIGERU KOHNO, KOICHI WATANABE, KIN-ICH IZUMIKAWA,  
TSUNETOSHI KOTEDA, KAZUHIRO OKUNO, TAKASHIGE MIYAZAKI  
and TSUNEO TSUTSUMI

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

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO and TOMOYUKI HARADA

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

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

SHYKURO ARAKI, MASAYUKI ANDO and MORITAKA SUGA

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

KAZUMINE KOBARI, MASAO NAKATOMI, YUTOKU KINJO, TATSUO OHGIMI,  
KATSUYOSHI SHIMOJI and YUEI IRABU

The First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine

The clinical effectiveness, safety and utility of ciprofloxacin (CPFX) in the treatment of chronic respiratory tract infections were compared with those of cefaclor (CCL) by a double dummy fashion.

The following diseases were studied in this trial ; i. e. infectious exacerbation of chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis and other respiratory diseases, such as bronchiectasis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis.

Patients were orally administered with either 200 mg of CPFX or 250 mg of CCL three times a day for 14 days in principle. Out of all 230 patients, CPFX was given to 111 patients and CCL to 119 patients. Clinical effectiveness, safety and utility were evaluated on the basis of committee judgement and the results obtained were as follows.

1) The clinical effectiveness rate was 84.5% (87/103) in CPFX group and 61.9% (60/97) in CCL group, respectively. Statistically significant difference was observed between the two groups ( $P < 0.001$ ).

2) Bacteriologically, the eradication rate of 75.0% (45/60) was observed in CPFX group, and that in CCL group was 52.6% (30/57) ( $P < 0.05$ ). The eradication rate of *H. influenzae* was 90.0% in CPFX group, which was significantly higher than that of the CCL group ( $P < 0.05$ ).

3) Side effects were noted in 5.6% among 107 patients of CPFX group and 6.1% among 114 patients of CCL group. Abnormal changes in laboratory findings after administration were noted in 11.5% of CPFX cases group and in 11.4% of CCL cases. There was no significant difference between the rates of two groups.

4) The utility rate in CPFX group was 83.5% (86/103), which was higher than that in CCL group ( $P < 0.001$ ).

From the above results, CPFX is assessed to be more useful in clinical use than CCL specifically in the treatment of chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis and other chronic complicated or intractable respiratory tract infectious diseases.