

細菌性肺炎に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) と
Bacampicillin の薬効比較試験成績

原 耕平*、**・斎藤 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

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・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

今野 淳・大泉耕太郎・青沼清一・長井弘策
東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

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・青柳昭雄・吉澤繁男
片山 哲二・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

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

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

加藤 正一・山根 至二・真下 啓明**
東京厚生年金病院内科

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

池本 秀雄・渡辺 一功
順天堂大学医学部内科

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

齋 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

小林 芳夫・藤森 一平**・富永 毅彦¹⁾
 川崎市立川崎病院内科

(¹⁾現：慶応義塾大学医学部内科学教室)

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呼吸器科

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・榊原吉彦
 安永幸二郎・上田良弘・大久保 混
 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

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

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文・森本忠雄
国立呉病院内科

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

松本 慶蔵**・宍戸 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

菅 守隆・安藤 正幸・荒木 淑郎
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 1 月 30 日受付)

BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPMX) の細菌性肺炎に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で, Bacampicillin (BAPC) を対照薬とし, 全国 63 施設の共同研究として二重盲検比較試験を実施した。

感染症状の明確な 18 歳以上の患者を対象とし, CPMX 1 日 600 mg (分 3) または BAPC 1 日 1.0 g (分 4) を原則として 14 日間経口投与し, 以下の成績を得た。

1) 小委員会判定による臨床効果については, 全症例では CPMX 群 85.3% (58/68), BAPC 群 90.5% (57/63), 細菌性肺炎では CPMX 群 83.3% (45/54), BAPC 群 88.9% (40/45) の有効率を示し, それぞれ両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定による臨床効果においても, 全症例で CPMX 群 87.7% (57/65), BAPC 群 86.9% (53/61), 細菌性肺炎で CPMX 群 86.8% (46/53), BAPC 群 87.2% (41/47) の有効率で, 両薬剤群間に有意差を認めなかった。

3) 細菌学的効果については, 全症例では CPMX 群 85.7% (18/21), BAPC 群 65.0% (13/20), 細菌性肺炎では CPMX 群 83.3% (15/18), BAPC 群 56.3% (9/16) の菌消失率を示し, CPMX 群の消失率が高かったが, 有意の差ではなかった。

4) 副作用は CPMX 群で 8.4% (7/83), BAPC 群で 9.5% (8/84), 臨床検査値異常は各々 15.0% (12/80) と 23.4% (18/77) とに認められたが, 重篤なものではなく, その発現率において両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

5) 小委員会および主治医判定による有用性において, いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上の成績より, 細菌性肺炎の治療において, CPMX 1 日 600 mg の投与は, BAPC 1 日 1.0 g の投与に匹敵する臨床的有用性を有するものと考えられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPF_X)¹⁾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、その化学構造上の特徴はキノロン骨格の1位にシクロプロピル基、6位にフッ素、7位にピペラジニル基を有していることにある (Fig. 1)。

本剤については、すでに基礎的ならびに臨床的に多くの研究が行なわれ、第32回日本化学療法学会西日本支部総会 (1984年、岡山) の新薬シンポジウムにおいて、その成績が報告された²⁾。

すなわち、本剤は呼吸器感染症の主要な起炎菌である *S. aureus* や *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌のほか、*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対しても幅広い抗菌スペクトラムを有し、近年相次いで開発された同系統の Norfloxacin³⁾ (NFLX) や Enoxacin⁴⁾ (ENX), あるいは Ofloxacin⁵⁾ (OFXL) に比べてもほとんどの菌種で2~3管強い抗菌力を有している。

また、本剤を経口投与した際の各種組織への移行は良好で、とくにモルモットやラットでは血中濃度より高い肺への移行がみられ、またヒトでも血中濃度の約1/3~2/3が喀痰中へ移行することが確認されている。さらに、ハムスターおよびモルモットの肺感染モデルにおいても、優れた治療効果が得られている²⁾。

臨床的には、呼吸器感染症717例に対し73.8%の有効率を示し、このうち細菌性肺炎に対しては81.0%の高い有効率が得られている。副作用は2,575例について検討されたが、その発現率は3.0%と同系統の薬剤の中では最も低い部類に属し、その主たるものは消化器症状で、重篤な副作用は認められなかった。

以上の成績をもとに、今回われわれは本剤の細菌性肺炎に対する臨床的有用性を客観的に評価する目的で、Bacampicillin (BAPC) を対照薬として、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。

I. 試験方法

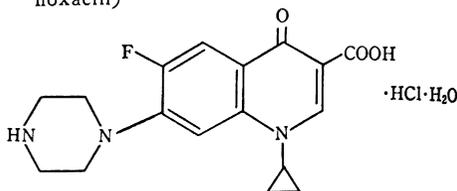
1. 参加施設ならびにコントローラー

本試験は、Table 1 に示した全国36機関およびその関連協力施設の共同研究 (63施設) として、1984年10月から1985年5月にわたり実施された。

コントローラーは東京大学医学部保健管理学教室 田中恒男教授に依頼し、両薬剤の含量適合性、識別不能性の保証、両薬剤の無作為割付け、Key code の保管、調査表からの薬剤番号および主治医判定記載部分の切り取りとその保管、ならびに切り取り済み調査表のランダム化、Key code の開封およびその後のデータ不変更の保証ならびにデータの解析を委嘱した。

2. 対象疾患・対象患者の選択条件

Fig. 1 Clinical structure of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride-monohydrate

細菌性肺炎 (とくに中等症以下) で、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見などにより、明らかに感染症状および所見が存在すると考えられる症例を対象とした。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は外来患者でも可とした。また、緑膿菌感染が疑われた場合に、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、次のいずれかの条件に該当する患者は、対象から除外することとした。

(1) 原疾患あるいは基礎疾患ならびに合併症が極めて重篤な症例。

(2) 妊婦および授乳婦。

(3) 重篤な心、肝、腎機能障害を有する患者。

(4) ピリドンカルボン酸系もしくはペニシリン系薬剤にアレルギーの既往を有する患者。

(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。

(6) CPF_X または BAPC, あるいは BAPC 類似薬である ABPC, AMPC, TAPC などが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。

(7) その他主治医が不適當と判断した患者。

なお、治療に際しては、各施設の実情に合わせて患者の同意を得ることとした。

3. 投与薬剤および投与方法

投与薬剤および投与量は下記のとおりである。

試験薬剤: CPF_X 錠 [1錠中 CPF_X 200 mg (力価含有)], 1日 600 mg (3錠), 1日 3回

対照薬剤: BAPC 錠 [1錠中 BAPC 250 mg (力価含有)], 1日 1 g (4錠), 1日 4回

両薬剤は形状および1日の投与回数異なるため、それぞれの薬剤に対応する外観上識別不能なプラセボを用いるダブルダミー法をとり、二重盲検の適格性を期し (Fig. 2)。

薬剤シートにはそれぞれ、朝食後、昼食後、夕食後

Table 1 Collaborating clinics

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

就寝前と記し、その4包を1日分としてこれを識別不能とし、1症例分（投薬用14日分、保存用1日分）を1箱に収容し厳封した。本剤は4症例分を1組とし、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、番号の若い順に対象患者に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サンプルについて、両薬剤の力価や崩壊性などの製剤試験を星薬科大学薬剤学教室に依頼し、いずれも規格に適合することを確認した。

4. 投与期間

投与期間は14日間連続投与を原則とし、治療のため投与不要と判断された場合は中止してもよいが、この場合も原則として最短7日間は投薬を行なうこととした。

投与薬剤の臨床効果を無効と判断して投与を中止し、

他の抗菌剤に変更する場合、無効との判定は本治療開始後最短72時間を経過した後に行なうこととしたが、重篤な副作用が発現した場合には直ちにこれ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、中止の理由および中止時の所見を調査表に記録することとした。

5. 併用薬剤

本治療期間中は、他の抗菌剤（SM, KM, RFP, EVM, LVDM, CPRM および VM 以外の抗結核剤はこの限りにあらず）、副腎皮質ステロイド剤の併用を禁止した。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、治療終了時まで同量あるいはそれ以下の量が継続して投与されている場合は差支えないものとした。

Fig. 2 Administration of test drug

CPFX Group

after breakfast	after lunch	after dinner	before sleeping
⊗ ○	⊗ ○	○ ○	⊗ ○

BAPC Group

after breakfast	after lunch	after dinner	before sleeping
○ ⊗	○ ⊗	○ ⊗	○ ⊗

⊗ CPFX 200mg ⊗ BAPC 250mg
○ CPFX Placebo ○ BAPC Placebo

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤の併用は原則として禁止した。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随意としたが、これらを併用した場合は、吸入療法、殺菌性含嗽・トローチ剤、補液、強心剤などの投与、ならびに基礎疾患に対する治療を行なった場合と同様、必ず調査表に記載することとした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査の実施

1) 症状・所見の観察

体温、咳嗽、喀痰（量、性状、色調）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼについて、原則として毎日観察あるいは測定し、とくに投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後には必ず調査表に記載することとした。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行なって調査表に記載することとした。

これらの観察項目とその記録は下記のとおりとした。

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）・+・-の3段階
喀痰量：実測値（1日総量）一少量になれば個数、または⊕（ ≥ 50 ml/日）・⊕（ $< 50 \sim 10$ ml/日）・+（ < 10 ml/日）・-の4段階

喀痰性状：P（膿性）・PM（粘膿性）・M（粘性）の3段階

喀痰色調：具体的に記載する。

呼吸困難：⊕（起坐呼吸の程度）・+・-の3段階

胸痛：+・-の2段階

胸部ラ音：⊕・+・-の3段階（程度は主治医の判定による）

脱水症状：+・-の2段階

チアノーゼ：+・-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、検討薬剤との関係ならびにその判断根拠などについて、具体的に調査表に記載することとした。

3) 細菌学的検査

(1) 起炎菌と交代菌の検索

投与前、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努め、また、投与前に可能な限り血液培養を実施することとした。主治医は分離すべてを調査表に列記し、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CPFX および BAPC に対する感受性（MIC）測定を長崎大学医学部附属病院検査部細菌検査室（山口恵三講師）に依頼した。

菌株は輸送用チョコレート寒天培地に穿刺・塗抹し、培養後の発育を確認した上で検査機関に輸送したが、とくに肺炎球菌やヘモフィルスは菌の死滅を防ぐため、培養3日以内に到着するよう配慮した。

なお、MIC は日本化学療法学会標準法⁹⁾に従って測定した。

4) 臨床検査

臨床検査については、Table 2 に示した項目について、少なくとも投与前と投与開始3日後、7日後と14日に実施することとした。臨床検査値に異常が認められた場合には、その結果について検討を加えるとともに、正常値に復するまで可能な限り経過を追うこととした。

7. 感染症重症度、臨床効果ならびに有用性などの判定

1) 主治医による判定

主治医は各自の判定基準により、感染症の重症度を重症、中等症、軽症の3段階に、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に、細菌学的効果を消失、減少、不変、交代の4段階に、さらに有用性を非常に高

Table 2 Laboratory examination

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

○ : indispensable.

● : to be examined as much as possible.

足、満足、ますます、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、各施設の主治医が記載した調査表から薬剤番号、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、ランダム化し、新たに番号を付した調査表と胸部レ線フィルムをもとにして、小委員会（構成委員：斎藤 玲、武部和夫、勝 正孝、真下啓明、斎藤 篤、谷本普一、小林宏行、藤森一平、三木文雄、副島林造、松本慶蔵、原 耕平）において、各症例ごとに診断名の確定、解析対象としての採否、レ線フィルムの採点、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。

胸部レ線フィルムについては1枚ごとに陰影の広がり性状から、0点（正常）から10点（最重症）までの11段階に分けて採点した。

感染症重症度は、病歴、臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査成績などにに基づき、重症、中等症、軽症の3段階に判定した。

マイコプラズマ抗体価は、補体結合反応では64倍以上、間接赤血球凝集反応では320倍以上の上昇例を陽性

例とし、ベア血清で4倍以上の抗体価上昇を認めた場合も陽性例とした。また、寒冷凝集反応は512倍以上を陽性例とした。肺炎症例においてはマイコプラズマ抗体価が上昇した例をマイコプラズマ肺炎、マイコプラズマ抗体価の上昇を認めず、寒冷凝集反応のみが陽性であった症例を原発性異型肺炎（PAP）と診断し、細菌性肺炎と区別することとした。

臨床効果は、臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査成績の推移をもとにして、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。細菌学的効果は、治療前後の起炎菌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から、消失、部分消失、減少、不変、菌交代に分類し、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、それらの発現の有無を検討し、その際生死にかかわる重篤な場合あるいは投薬中止後も長期間、症状、所見、異常値の改善が認められないものを高度、投薬中止あるいは何らかの処置を必要としても投薬中止後速やかに正常に復したものを中等度、投薬継続可能であった場合を軽度と判定した。

有用性は、臨床効果と副作用、臨床検査値異常の程度により Table 3 に示す基準に従って、非常に満足、満

Table 3 Criteria for judgement of utility

Clinical effectiveness Adverse reactions and laboratory abnormality		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
No		≡	#	+	±	?
Yes	Mild	#	#	+	±	±
	Moderate	+	+	±	-	±
	Severe	±	±	-	-	-

≡ : Markedly satisfactory, # : Satisfactory, + : Slightly satisfactory,
 ± : Unsatisfactory, - : Definitely unsatisfactory, ? : Undecided.

Table 4 Case distribution

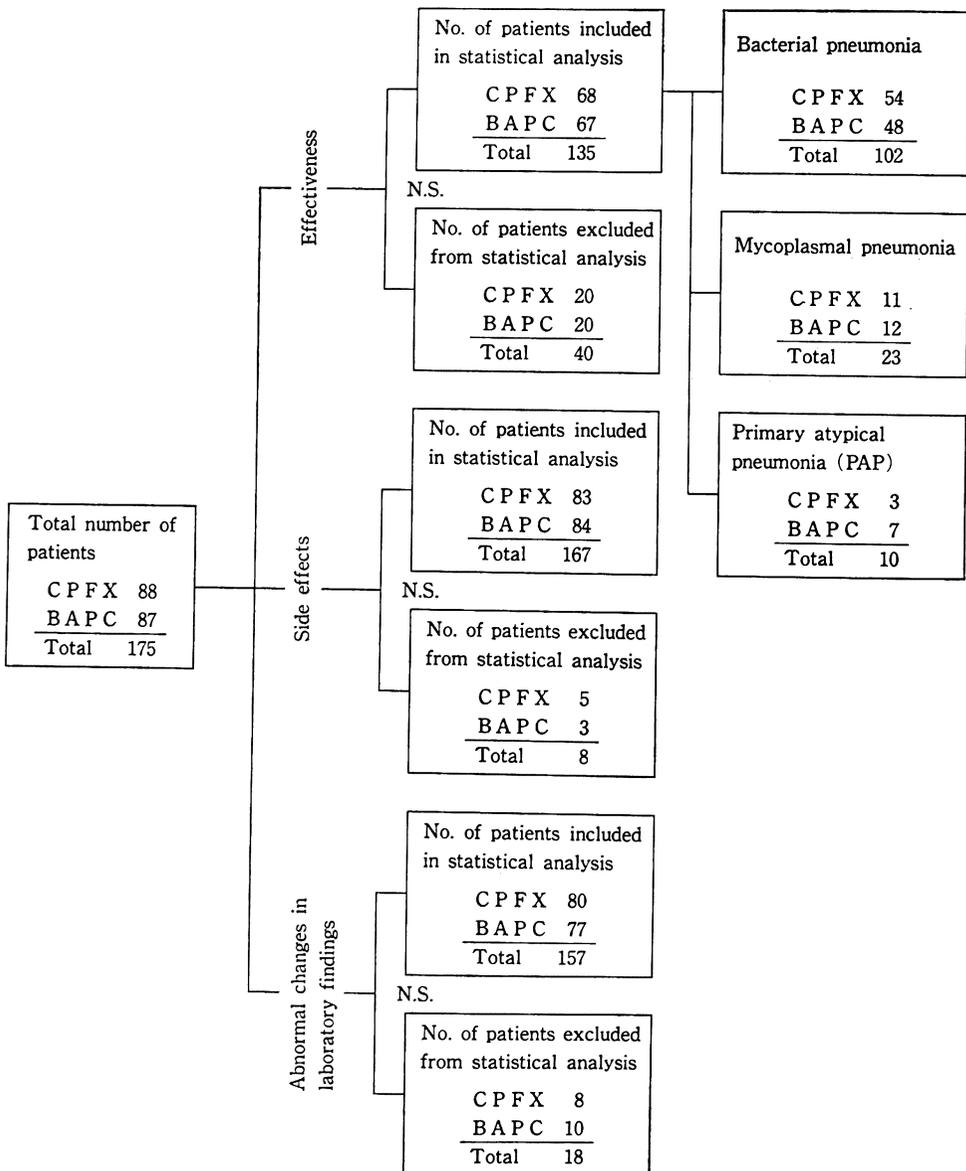


Table 5 Reasons for exclusion from the evaluation of clinical effectiveness

Reasons	CPFX	BAPC	Statistical analysis
Serious underlying disease	1	1	
Second treatment with the test drug (the patient treated twice)	1		
Concomitant medication with antibiotics	1	1	
Increase dosage of concomitant steroids		1	
Violation of medication schedule	1		
Not visited after treatment	1		
Disease not included in protocol	14	13	
Clinical symptoms of infection unclear	1	1	
Infection already improved before the treatment		2	
Loss of chest X-ray film		1	
Total	20	20	N.S.

足、まずまず、不満、非常に不満の5段階に判定した。

8. Key code の開封とデータの解析

小委員会により上記の検討が行なわれた後、参加各施設の代表者およびコントローラーの参加のもとに小委員会判定内容について討議、了承が得られた後、症例を固定し、コントローラーにより Key code が開封された。

データの解析はコントローラーが行ない、その際、順序尺度データには WILCOXON 順位検定、各義尺度データには χ^2 検定、また 2×2 表解析には FISCHER の直接確率計算法および χ^2 検定を用いた。両側危険率 5% を有意水準とし、危険率 10% を傾向差ありとして参考に供した。

II. 成 績

1. 症例の構成

検討薬剤の投与が行なわれた症例は 175 例 (CPFX 群 88 例, BAPC 群 87 例) であった。

これらの症例について、小委員会において解析対象としての適否を検討し、重篤な基礎疾患を有する 2 例、直前まで別の組番の薬剤が投与されていた 1 例、他の抗菌剤が併用された 2 例、副腎皮質ステロイド剤が途中で増量された 1 例、服薬が不十分であった 1 例、初診以後来完しなかった 1 例の計 8 例 (CPFX 群 5 例, BAPC 群 3 例) を、すべての解析から除外した。さらに、対象外疾患 27 例、感染症状が不明確であった 2 例、前治療薬により症状が軽快しつつあると判断された 2 例、治療前の検査が不備な 1 例の計 32 例 (CPFX 群 15 例, BAPC 群 17 例) を臨床効果と有用性の解析対象から除外し、また、臨床検査値異常の検討では、治療前もしくは治療開始後の臨床検査が実施されなかった 9 例、副作用のたぐい投与量を減量した 1 例の計 10 例 (CPFX 群 3 例, BAPC 群 7 例) を副作用検討例より除外した。

したがって、臨床効果および有用性の解析対象は 135 例 (CPFX 群 68 例, BAPC 群 67 例)、副作用解析対象は 167 例 (CPFX 群 83 例, BAPC 群 84 例)、臨床検査値の異常についての解析対象は 157 例 (CPFX 群 80 例, BAPC 群 77 例) となった (Table 4)。臨床効果ならびに有用性の解析対象から除外した症例の内訳を Table 5 に示した。

2. 対象患者の背景因子

臨床効果および有用性の解析対象 135 例の背景因子について、両薬剤群間の比較を行なった (Table 6~9)。

1) 診断名

小委員会において判定した感染症診断名は Table 4 に示したとおり、細菌性肺炎 102 例 (CPFX 群 54 例, BAPC 群 48 例)、マイコプラズマ肺炎 23 例 (CPFX 群 11 例, BAPC 群 12 例)、PAP 10 例 (CPFX 群 3 例, BAPC 群 7 例) であり、両薬剤群間に有意の偏りはなかった。

2) 性、年齢、体重

対象患者の性別、年齢別構成、体重分布について両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 6-1)。

3) 感染症重症度、基礎疾患・合併症、前治療、併用薬剤

小委員会にて判定した感染症の重症度、化学療法剤の前治療および併用薬剤の有無についても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。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、心不全、膠原病、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、基礎疾患・合併症ともに有しない群、A 群、B 群の 3 群に分類し検討したところ、細菌性肺炎例において CPFX 群に基礎疾患・合併症を有する症例が偏り、有意差を認めた。

Table 6-1 Background of patients (All cases adopted by committee)

Characteristics	All cases						Bacterial pneumonia			Mycoplasmal pneumonia & PAP				
	CPFX		BAPC		Statistical analysis		CPFX	BAPC	Statistical analysis		CPFX	BAPC	Statistical analysis	
	Number of cases													
Sex	68	67	—	—	54	48	—	—	—	14	19	—	—	
	32	39			27	30				5	9			
	36	28		N.S.	27	18		N.S.		9	10		N.S.	
Age	3	4			2	1				1	3			
	3	4				2				3	2			
	15	20			9	12				6	8			
	12	9			10	9				2				
	9	11		(F)P=0.0656+ (69)	9	9		N.S.		2	2		(x ²)P=0.0892+ (69)	
	10	12			10	8				4				
	15	7			13	7				2				
	1				1									
Body weight (kg)	5	3			4	3				1				
	18	14			13	10				5	4			
	25	27		N.S.	22	19				3	8		N.S.	
	16	17			12	11				4	6			
	4	6			3	5				1	1			
Severity	59	55			47	43				12	12			
	9	12		N.S.	7	5				2	7			
Underlying disease & complication	35	43			25	31				10	12			
	24	20			22	15				2	5			
	9	4		Z=1.6582+ P=0.0973	7	2				2	2			
Pretreatment with chemotherapeutic agents	57	57			46	41				11	16			
	10	9			8	6				2	3			
	1	1		N.S.	1	1				1				
Concomitant drugs	31	30			24	21				7	9			
	2				2									
	6	11		N.S.	5	9				1	2			
	29	26			23	18				6	8			

Table 6-3 Background of patients (All cases adopted by committee)

Characteristics	All cases						Bacterial pneumonia			Mycoplasma pneumoniae & PAP		
	CPF	BAPC	Statistical analysis	CPF	BAPC	Statistical analysis	CPF	BAPC	Statistical analysis	CPF	BAPC	Statistical analysis
Number of cases	68	67	-	54	48	-	14	19	-			
Dehydration												
-	63	63		49	45		14	18				
+	4	4	N.S.	4	3	N.S.		1				N.S.
Unknown	1			1								
WBC ($\times 10^3$)												
< 8	26	31		18	21		8	10				
8~11.9	28	22		23	17		5	5				
12~19.9	11	14	$(\chi^2)P=0.0821^+(19.9)$	11	10	N.S.	1	4				N.S.
≥ 20	3			2								
ESR (mm/hr)												
≤ 19	5	9		5	8		2	1				
20~39	17	21		15	16		5	5				
40~59	13	11	$Z=1.6463^+$ $P=0.0997$	8	7	N.S.	5	4				N.S.
≥ 60	30	22		23	14		7	8				
Unknown	3	4		3	3		1	1				
CRP												
-	3	2		1	2		2	12				
$\pm \sim 3+$	27	34		24	22		3	6				
$4+ \sim 5+$	23	18	N.S.	17	12	N.S.	6	6				$(\chi^2)P=0.0892^+ (-)$
$\geq 6+$	15	12		12	11		3	1				
Unknown	1			1								
PaO ₂ (mmHg)												
≥ 80	2	3		2	1		3	2				
~ 60	9	6		6	3			3				
~ 40	1		N.S.	1		N.S.						N.S.
< 40												
Unknown	56	58		45	44		11	14				
PaCO ₂ (mmHg)												
< 49	12	9		9	4		3	5				
≥ 49												
Unknown	56	58		45	44		11	14				
Mycoplasma antibody titer												
Normal	47	48		44	41		3	7				
Elevated	11	12	N.S.	10	7		11	12				N.S.
Unknown	10	7										
Cold hemagglutinin titer												
Normal	52	47		46	38		6	9				
Elevated	7	10	N.S.	8	10		7	10				N.S.
Unknown	9	10					1					

Table 7 Initial X-ray findings

Type of diagnosis	Drug	No. of cases	Degree scale of X-ray										Statistical analysis	
			10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
All cases	CPFX	68				1	1	2	15	31	17	1		N.S.
	BAPC	67					6	2	16	23	18	2		
Bacterial pneumonia	CPFX	54				1		2	9	26	15	1	N.S.	
	BAPC	48					2	2	10	17	15	2		
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CPFX	14					1		6	5	2		N.S.	
	BAPC	19					4		6	6	3			

Table 8 Distribution of causative bacteria

Characteristics	All cases			Bacterial pneumonia			Mycoplasmal pneumonia & PAP*			
	CPFX	BAPC	Statistical analysis	CPFX	BAPC	Statistical analysis	CPFX	BAPC	Statistical analysis	
Monomicrobial infection	20	20		16	16		4	4		
Polymicrobial infection	3	1	N.S.	3	1	N.S.			—	
Unknown	45	46		35	31		10	15		
<i>S. aureus</i>	4	1	N.S.	3	1	N.S.	1		N.S.	
<i>S. pyogenes</i>	2	1						2		1
<i>S. pneumoniae</i>	6	7			6		5			2
<i>E. coli</i>	1	1			1		1			
<i>K. pneumoniae</i>	1							1		
<i>P. aeruginosa</i>	1				1					
<i>P. maltophilia</i>	1				1					
<i>H. influenzae</i>	4	10			4		9			1
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		N.S.	1		N.S.				
<i>S. aureus</i> + <i>K. ozaenae</i>		1					1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	1				1					
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1				1					

* including bacterial mixed infection

$P < 0.05$). 全症例ならびにマイコプラズマ肺炎・PAP 例については有意差は認められなかった (Table 6-1)。

4) 治療前の症状, 所見, 検査成績
検討薬剤投与前の症状, 所見, 検査成績について, その程度を Table 10 に示す基準に従って分類し, それぞれの分布を両薬剤群間で比較した。

咳嗽, 喀痰量, 呼吸困難, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱色症状, 白血球数, 赤沈, CRP, 動脈血ガス (PaO₂, aCO₂, pH), マイコプラズマ抗体価, 寒冷凝集反応に関しては両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 6-2, 3)。体温と喀痰性状については, マイコプラズマ肺炎・PAP 例において, BAPC 群が CPFX 群に比べて, より重症例に偏っており, それぞれ両薬剤群間に有意差が認められた。また, 細菌性肺炎例ならびに全症例において BAPC 群に胸痛を訴えた症例が高率で, 有意差が認められた (Table 6-2)。胸部レ線点数の分布を Table 7 に示したが, 両薬剤群間に有意な偏りは認めら

れなかった。

5) 起炎菌と薬剤感受性

臨床効果解析対象例 135 例中, 起炎菌を確定し得た症例は 44 例 (CPFX 群 23 例, BAPC 群 21 例) であり, このうち単独感染例は両群各 20 例, 混合感染例は CPFX 群 3 例, BAPC 群 1 例であった。単独感染例の内訳は, *S. aureus* 5 例, *S. pneumoniae* 13 例, *S. pyogenes* 3 例, *E. coli* 2 例, *H. influenzae* 14 例, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* および *P. maltophilia* 各 1 例であった。これらの起炎菌の分布については両薬剤群間に有意差を認めなかった (Table 8)。

これらの株のうち, 感受性測定が行なわれた起炎菌は 23 株であった。CPFX 投与群での 14 株は CPFX に対していずれも 3.13 μg/ml 以下の良好な感受性を示したのに比べ, BAPC に対しては耐性と考えられる 25 μg/ml 以上を示すものが 6 株存在した。一方, BAPC 投与群での 9 株では, BAPC に対しては 3.13 μg/ml 以下,

CPFEX に対しても 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、いずれの薬剤にも良好な感受性を示した。なお、両薬剤の投与群間で CPFEX および BAPC に対する MIC の分布をみたところ、有意差は認められなかった (Table 9)。

3. 投与期間

規定どおり 14 日間の投与が行なわれた症例は 98 例で、7 日以内に投与が中止された症例は 26 例、8~13 日間投与された症例が 11 例あったが、その分布には両薬剤群間で有意差を認めなかった (Table 11)。また、14 日間未満で投薬を中止した例の理由は、Table 12 に示したとおりで、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

4. 臨床効果

1) 小委員会判定による成績

小委員会において判定された臨床効果を Table 13 に示した。全症例では CPFEX 群 68 例中、著効 3 例、有効 55 例、やや有効 7 例、無効 3 例、BAPC 群 67 例では有効 57 例、やや有効 3 例、無効 3 例、判定不能 4 例で、著効と有効を合わせた有効率はそれぞれ 85.3% (58/68) と 90.5% (57/63) であり、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。細菌性肺炎に対する有効率は、CPFEX 群で 83.3% (45/54)、BAPC 群では 88.9% (40/45) と、両薬剤群間に有意の差はなく、また、マイコプラズマ肺炎・PAP における有効率でも CPFEX 群 92.9% (13/14)、BAPC 群 94.4% (17/18) で両薬剤群間に有意の差はなかった。

全症例および細菌性肺炎での重症度別の臨床効果をみると、Table 14 に示したとおり、いずれの場合にも、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

小委員会において起炎菌が確定された 44 例の臨床効果を見ると (Table 15)、グラム陽性菌での単独感染例では、CPFEX 群の有効率が 83.3% (10/12)、BAPC 群のそれは 87.5% (7/8) で、グラム陰性菌の単独感染例では、CPFEX 群は 100% (8/8)、BAPC 群は 90.0% (9/10) で、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。混合感染例は 4 例と少なく比較できなかった。

さらに、患者の背景因子において有意差の認められた幾つかの因子に層別して、その臨床効果の解析を行なったが、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

2) 主治医判定による成績

主治医により判定された臨床効果を Table 16 に示した。全症例では、CPFEX 群 68 例中、著効 15 例、有効 42 例、やや有効 6 例、無効 2 例、判定不能 3 例であり、BAPC 群 67 例では、著効 15 例、有効 38 例、やや有効 6 例、無効 2 例、判定不能 6 例で、著効と有効を合わせた有効率は、それぞれ 87.7% (57/65) と 86.9%

Table 9 Sensitivity distribution of causative bacteria (10^6 cells/ml)

Type of diagnosis	MIC of	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	Statistical analysis			
			<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
All cases	CPFEX	CPFEX	2	4	2	1	4	1	4	1	1							14	N.S.
		BAPC	1	4	2	3	2	2	2	2	1	1						9	
Bacterial pneumonia	CPFEX	CPFEX	2	4	1	3	1	4	1	4	1							12	N.S.
		BAPC	1	4	1	1	2	1	2	1	1							8	
Mycoplasmal pneumonia & PAP*	CPFEX	CPFEX	1		3	1		2	2	1								12	N.S.
		BAPC			1	2	1	1	2	1								8	
	CPFEX	CPFEX			1			1										2	N.S.
		BAPC						1	1									1	
	CPFEX	CPFEX	1			1												2	N.S.
		BAPC																1	
	CPFEX	CPFEX	1															2	N.S.
		BAPC																1	
	CPFEX	CPFEX	1															2	N.S.
		BAPC																1	

* including bacterial mixed infection

Table 10 Criteria for evaluation of symptoms and laboratory findings

Symptoms and signs	Grade			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37 ~ <38	38 ~ <39	≥39
Cough	—	+	+	
Volume of sputum (ml)	—	<10(+)	10 ~ <50(+)	≥50(++)
Property of sputum	—	M	PM	P
Dyspnea	—	+	+	
Chest pain	—	+		
Rales	—	+	+	
Cyanosis	—	+		
Dehydration	—	+		
WBC ($\times 10^3$)	<8	8 ~ <12	12 ~ <20	≥20
ESR (mm/hr)	<20	20 ~ <40	40 ~ <60	≥60
CRP	—	± ~ 3+	4+ ~ 5+	≥6+

Table 11 Distribution of treatment period

Duration	All cases			Bacterial pneumonia			Mycoplasmal pneumonia & PAP		
	CPFX	BAPC	Statistical analysis	CPFX	BAPC	Statistical analysis	CPFX	BAPC	Statistical analysis
~ 7 days	16	10	N.S.	9	7	N.S.	7	3	(F)P=0.0569 [†] (7)
8~13 days	1	10		1	7		7	3	
14 days	51	47		44	34		7	13	

Table 12 Reasons for discontinuation of treatment (All cases)

Drug	No. of cases	Cured	Poor effect	Side effect	Others	Statistical analysis
CPFX	16	7	2	3	4	N.S.
BAPC	17	9	3	2	3	

53/61) であり、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。細菌性肺炎における臨床効果は、全症例でのそれとほぼ同様の成績で、両薬剤群間に有意差は認められず、また、マイコプラズマ肺炎・PAP でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5. 細菌学的効果

治療前の起炎菌が確定された 44 例のうち、菌の推移確認された 41 例についての細菌学的効果を検討したところ、全症例では、CPFX 群で 85.7% (18/21)、

BAPC 群で 65.0% (13/20) の菌消失率を示し、このうちの細菌性肺炎では CPFX 群でより高い菌消失率が得られたが、いずれも統計学的には両薬剤群間に有意差を認めなかった (Table 17)。菌種別の細菌学的効果を Table 18 に示したが、単独感染例のグラム陽性菌における菌消失率は、CPFX 治療で 81.8% (9/11)、BAPC 治療で 75.0% (6/8) であり、グラム陰性菌におけるそれは、CPFX 治療で 100% (7/7)、BAPC 治療で 63.6% (7/11) であり、CPFX 群では菌の消失を認めた率がやや大であったものの、症例数も極めて少なく、両薬剤治療群間に有意な差はみられなかった。

混合感染例および菌種別には、症例数が少なく、比較し得なかった。

6. 臨床症状および検査所見の推移

全症例について、両薬剤による治療開始後の体温、咳

Table 13 Overall clinical effectiveness judged by committee members

Type of diagnosis	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
								Excellent-Good	Excellent-Fair	
All cases	CPFX	68	3	55	7	3		85.3	95.6	$(\chi^2)P=0.0917^*(E)$
	BAPC	67		57	3	3	4	90.5	95.2	
Bacterial pneumonia	CPFX	54	1	44	6	3		83.3	94.4	N.S.
	BAPC	48		40	3	2	3	88.9	95.6	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CPFX	14	2	11	1			92.9	100	N.S.
	BAPC	19		17		1	1	94.4	94.4	

Table 14 Overall clinical effectiveness classified by severity (by committee members)

Characteristics		Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
									Excellent-Good	Excellent-Fair	
All cases	Mild	CPFX	59	1	51	6	1		88.1	98.3	N.S.
		BAPC	55		47	3	1	4	92.2	98.0	
	Moderate	CPFX	9	2	4	1	2		66.7	77.8	
		BAPC	12		10		2		83.3	83.3	
Bacterial pneumonia	Mild	CPFX	47		41	5	1		87.2	97.9	
		BAPC	43		36	3	1	3	90.0	97.5	
	Moderate	CPFX	7	1	3	1	2		57.1	71.4	
		BAPC	5		4		1		80.0	80.0	

Table 15 Overall clinical effectiveness classified by causative bacteria (by committee members)

Type of infection		Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
									Excellent-Good	Excellent-Fair	
Monomicrobial infection	G(+)	CPFX	12		10	1	1		83.3	91.7	N.S.
		BAPC	9		7		1	1	87.5	87.5	
	G(-)	CPFX	8		8				100	100	
		BAPC	11		9	1		1	90.0	100	
	Sub total	CPFX	20		18	1	1		90.0	95.0	
		BAPC	20		16	1	1	2	88.9	94.4	
Polymicrobial infection	CPFX	3		2	1			66.7	100		
	BAPC	1				1		0.0	0.0		
Total	CPFX	23		20	2	1		87.0	95.7		
	BAPC	21		16	1	2	2	84.2	89.5		

Table 16 Overall clinical effectiveness judged by doctors in charge

Type of diagnosis		Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
									Excellent-Good	Excellent-Fair	
All cases	CPFX	68	15	42	6	2	3		87.7	96.9	N.S.
	BAPC	67	15	38	6	2	6		86.9	96.7	
Bacterial pneumonia	CPFX	54	12	34	5	2	1		86.8	96.2	N.S.
	BAPC	48	11	30	5	1	1		87.2	97.9	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CPFX	14	3	8	1			2	91.7	100	N.S.
	BAPC	19	4	8	1	1	5		85.7	92.9	

Table 17 Bacteriological effectiveness

Type of diagnosis	Drug	No. of cases	Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
All cases	CPFX	21	18				3	85.7	N.S.
	BAPC	20	13	2	1		4	65.0	
Bacterial pneumonia	CPFX	18	15				3	83.3	$(\chi^2) P = 0.0836^{*(E)}$
	BAPC	16	9	2	1		4	56.3	
Mycoplasmal pneumonia & PAP*	CPFX	3	3					100	N.S.
	BAPC	4	4					100	

* including bacterial mixed infection.

Table 18 Bacteriological effectiveness classified by causative bacteria (All cases)

Causative bacteria		Drug	No. of cases	Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	CPFX BAPC	3 1	3				1	100 0	N.S.
	<i>S. pyogenes</i>	CPFX BAPC	2 1	2 1					100 100	N.S.
	<i>S. pneumoniae</i>	CPFX BAPC	6 6	4 5	1			2	66.7 83.3	N.S.
	Gram positive	CPFX BAPC	11 8	9 6	1			2 1	81.8 75.0	N.S.
	<i>E. coli</i>	CPFX BAPC	1					1	0	—
	<i>K. pneumoniae</i>	CPFX BAPC	1	1					100	—
	<i>P. aeruginosa</i>	CPFX BAPC	1	1					100	—
	<i>P. maltophilia</i>	CPFX BAPC	1	1					100	—
	<i>H. influenzae</i>	CPFX BAPC	4 10	4 7	1			2	100 70.0	N.S.
	Gram negative	CPFX BAPC	7 11	7 7	1			3	100 63.6	N.S.
	Sub total	CPFX BAPC	18 19	16 13	2			2 4	88.9 68.4	N.S.
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CPFX BAPC	1	1					100	—
	<i>S. aureus</i> + <i>K. ozaenae</i>	CPFX BAPC	1			1			0	—
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	CPFX BAPC	1				1		0	—
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX BAPC	1	1					100	—
	Sub total	CPFX BAPC	3 1	2		1		1	66.7 0	N.S.
Total	CPFX	21	18				3	85.7	N.S.	
	BAPC	20	13	2	1		4	65.0		

軟、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水などの症状と、白血球数、赤沈、CRPなどの検査所見および胸部レ線フィルム点数の推移を、それぞれ Fig. 3 と Table 19 に示した。

症状や所見の改善度に関しては、5日後の体温でBAPC群が有意に高い改善率を示した以外、いずれの項目でも両群間に有意差を認めなかった。

胸部レ線フィルムの所見については、3日後および7日後のレ線点数がCPFX群で、より改善の方に分布しており、有意差が認められた。

7. 副作用および臨床検査値異常

解析対象例167例のうち、自・他覚的な副作用の発現頻度は (Table 20)、CPFX群で8.4% (7/83)、BAPC群で9.5% (8/84)と、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。そのうち投与中止例はCPFX群で5例、BAPC群で6例であった。副作用の種類としては、CPFX群では喘息発作の増悪1例、食欲不振1例、腹鳴・鼓腸1例、発疹2例、嘔気・嘔吐1例、耳鳴・頭痛・発熱1例であり、BAPC群では食欲不振1例、発疹5例、嘔気1例、胃部不快感1例であった。

Fig. 3 Improvement of clinical and laboratory finding

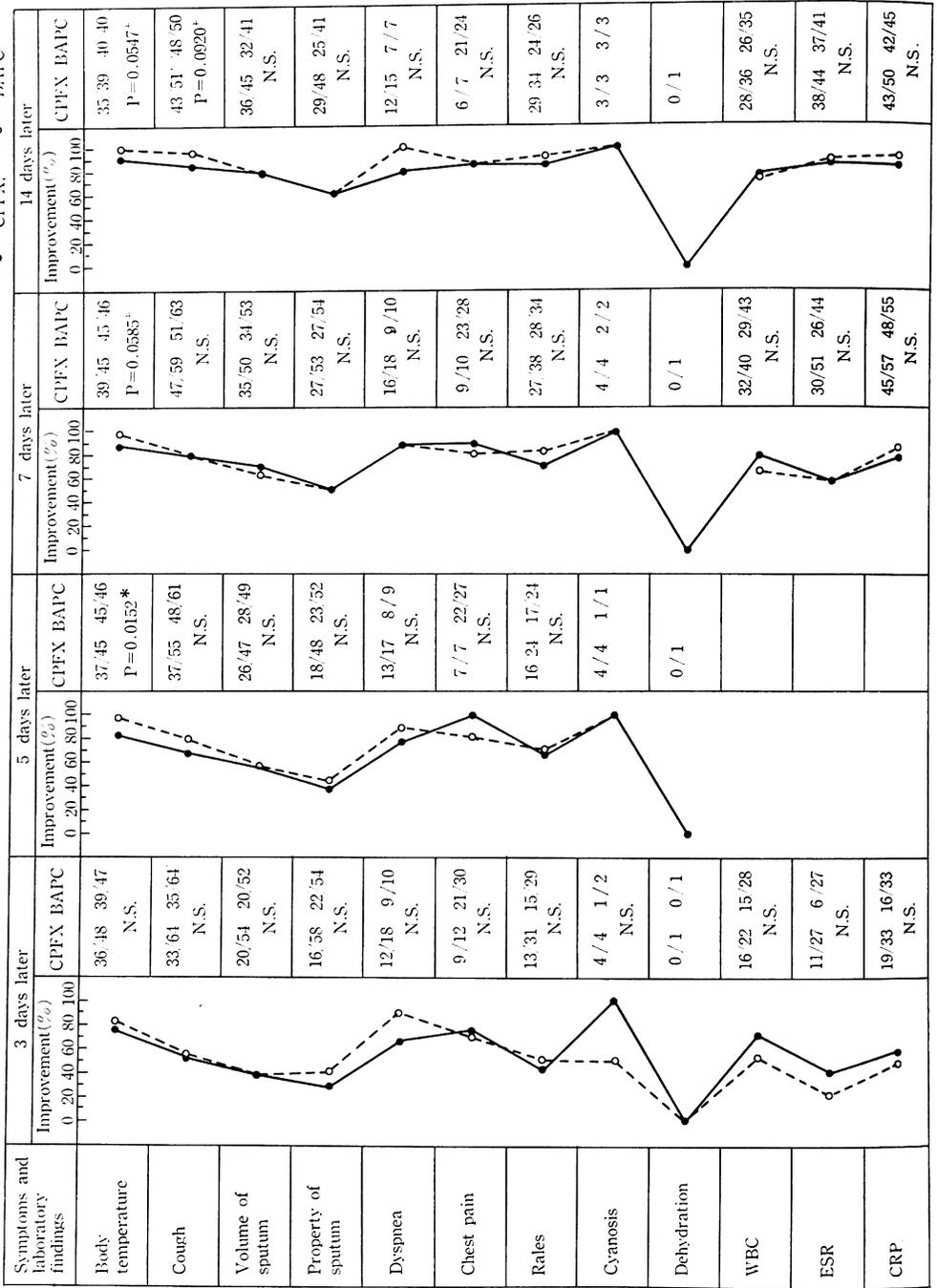


Table 19 Improvement of chest X-ray findings

Day	Drug	Degree scale of X-ray										Unknown	Total	Statistical analysis	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9				10
0	CPFX		1	17	31	15	2	1	1					68	N.S.
	BAPC		2	18	23	16	2	6							
3	CPFX	1	12	18	8	3	1	1					24	68	Z = 2.2913 *
	BAPC		6	10	5	4	6	2							
7	CPFX	13	18	13	6	1			1				16	68	Z = 2.1919 *
	BAPC	9	18	12	12	5	3	1							
14	CPFX	17	17	13	4								17	68	N.S.
	BAPC	13	16	14	3		1								

Table 20 Side effects judged by committee members

Drug	CPFX	BAPC	Statistical analysis
No. of cases	83	84	N.S.
No. of patients with side effects	7(8.4%)	8(9.5%)	
Aggravation of asthmatic attack	1		
Anorexia	1	1	
Borborygmus	1 ^a		
Meteorism	1 ^a		
Eruption	2	5	
Nausea	1 ^b	1	
Vomiting	1 ^b		
Stomach discomfort		1	
Tinnitus	1 ^c		
Headache	1 ^c		
Fever	1 ^c		

Each alphabet (a, b, c) of reference marks indicates one case.

臨床検査値異常は、Table 21 に示したとおり、CPFX 群で 15.0% (12/80)、BAPC 群で 23.4% (18/77) に出現し、両薬剤群ともにトランスアミナーゼの上昇や好酸球増多がその主なものであったが、その出現率には両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

8. 有用性

1) 小委員会判定

有効性と安全性を勘案して小委員会で判定された有用性を Table 22 に示した。全症例では CPFX 群 68 例中、非常に満足 2 例、満足 54 例、まずまず 8 例、不満 4 例、BAPC 群 67 例中、満足 56 例、まずまず 4 例、不満 5 例、判定不能 2 例であり、非常に満足と満足を合わせた満足率は、それぞれ 82.4% (56/68) と 86.2% (56/65) で、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。細菌性肺炎では、CPFX 群 54 例のうち、満足 45 例、まずまず 5 例、不満 4 例、BAPC 群 48 例では、満足 39 例、まずまず 4 例、不満 4 例、判定不能 1 例で、満足率はそれぞれ 83.3% (45/54) と 83.0% (39/47) で、両薬剤群間に

Table 21 Abnormal changes in laboratory findings judged by committee members

Drug	CPFX	BAPC	Statistical analysis
No. of cases	80	77	N.S.
No. of patients with abnormal laboratory findings	12 (15.0%)	18 (23.4%)	
GOT and/or GPT ↑	4 ^a	9 ^{cdef}	
Al-P ↑		3 ^{cd}	
Eosinophilia	6 ^a	8 ^e	
Neutropenia	1 ^b		
Leukopenia	2 ^b		
S-Creatinine ↑		1	
BUN ↑		1 ^f	
Proteinuria	1	1 ^d	
Leukocyte in urinary sediment		1 ^d	
Urinary casts		1 ^d	

Each alphabet (a~f) of reference marks indicates one case.

Table 22 Utility judged by committee members

Type of diagnosis	Drug	No. of cases	Markedly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Definitely unsatisfactory	Undecided	Utility rate (%)		Statistical analysis
									Markedly satisfactory	Satisfactory	
All cases	CPFX	68	2	54	8	4			2.9	82.4	N.S.
	BAPC	67		56	4	5		2	0	86.2	
Bacterial pneumonia	CPFX	54		45	5	4			0	83.3	N.S.
	BAPC	48		39	4	4		1	0	83.0	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CPFX	14	2	9	3				14.3	78.6	$(\chi^2)P=0.0977$ (M.S.)
	BAPC	19		17		1		1	0	94.4	

Table 23 Utility judged by doctors in charge

Type of diagnosis	Drug	No. of cases	Markedly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Definitely unsatisfactory	Undecided	Utility rate (%)		Statistical analysis
									Markedly satisfactory	Satisfactory	
All cases	CPFX	68	16	36	8	4	1	3	24.6	80.0	N.S.
	BAPC	67	16	35	6	3	2	5	25.8	82.3	
Bacterial pneumonia	CPFX	54	12	30	7	3	1	1	22.6	79.2	N.S.
	BAPC	48	11	29	4	2	2		22.9	83.3	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CPFX	14	4	6	1	1		2	33.3	83.3	N.S.
	BAPC	19	5	6	2	1		5	35.7	78.6	

有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定

主治医により判定された有用性を Table 23 に示した。全症例についてみると、CPFX 群では 80.0% (52/65), BAPC 群では 82.3% (51/62) で、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。細菌性肺炎においても全症例の場合とはほぼ同様の成績で (CPFX 群で 79.2% (42/53), BAPC 群で 83.3% (40/48)), 両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

III. 考 察

近年、ピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤の開発が目ざましく、NFLX, ENX, OFLX, が相次いで登場し、脚光を浴びている。これらの薬剤に共通した特徴は、従来の同系薬剤である NA, PPA, CINX に比べ、各種グラム陰性菌に対する抗菌力の増強に加えて、*P. aeruginosa*, *Serratia*, *H. influenzae* にまで抗菌スペクトラムが拡大されたことや、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌にも抗菌力が及んだこと、それに組織移行が良好なことから、尿路や腸管感染症のみならず、呼吸器感染症を含めた各種の感染症に臨床効果が期待できる点にある⁸⁻⁹⁾。また、 β -ラクタム系およびアミノ配糖体系薬剤の耐性菌にも強い抗菌力を示すことも利点といえる。

CPFX は、西ドイツ・バイエル社で開発された、新しいピリドン・カルボン酸系薬剤で、構造的には NFLX

と類似し、その主たる特徴は抗菌力が上記 3 剤より、ほとんどの菌種で 2~3 管優れていることである²⁾。本剤の抗菌作用は、殺菌的であり、その作用点は細菌の DNA 複製に必要な酵素である DNA gyrase の阻害といわれている⁷⁾。本剤の経口投与時の組織移行は良好であり、とくにモルモットおよびラットでは血中濃度を上回る肺への移行が、またヒトでは血中濃度の約 1/3~2/3 の喀痰中への移行が認められ²⁾、呼吸器感染症に対する臨床的な有用性が示唆された。事実、全国規模の研究會組織で実施された臨床試験において、呼吸器感染症 717 例に対し 71.3% の有効率が得られ、とくに細菌性肺炎で 81.0% (81/100)、マイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎で 80.0% (8/10) と高い有効率を示したことが報告された²⁾。

そこで、今回は CPFX の細菌性肺炎に対する臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、BAPC を対照薬とし、全国 63 施設での共同研究として二重盲検比較試験を実施した。

対照薬の選定にあたっては、本系統の薬剤で呼吸器感染症に対する適応を有するものがなかったため、経口抗生剤の中から、細菌性肺炎に適応を有する新しい薬剤で、日常診療においても汎用され、かつ軽症ならびに中等症の肺炎での有用性が確認されている^{8,9)} BAPC を選び、その常用量である 1 日 1.0 g を用いた。CPFX の投与量については、現在までの一般臨床試験において、細

菌性肺炎に対し十分な臨床効果が得られ、かつ、安全性の面でもとくに問題がない1日600mgを選定した。

本比較試験において検討薬剤が投与された症例は、CPFX群88例、BAPC群87例、計175例であった。

小委員会において臨床効果解析対象例とされた135例(CPFX群68例、BAPC群67例)について、両薬剤群の患者背景因子を比較検討した。細菌性肺炎においては、CPFX群で基礎疾患や合併症を有するものが多く、マイコプラズマ肺炎・PAPにおいては、BAPC群に体温の高いものおよび膿性痰の喀出例が多く、また全症例および細菌性肺炎においてBAPC群に胸痛を訴えるものが多かったものの、それ以外の背景因子については、両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった。

小委員会判定による臨床効果は、全症例でCPFX群の有効率は85.3%、BAPC群のそれは90.5%であり、いずれも優れた効果を示し、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

また、細菌性肺炎に対する有効率も、CPFX群83.3%、BAPC群88.9%、マイコプラズマ肺炎・PAPでもCPFX群92.9%、BAPC群94.4%で、両薬剤群間に有意の差を認めなかったが、マイコプラズマ肺炎の2例ではCPFX投与において著効の成績を得た。また主治医による臨床効果もCPFX群87.7%、BAPC群86.9%で、いずれも優れ、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

感染症の重症度、起炎菌および種々の背景因子に層別した際の臨床効果の検討でも、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

しかし、例数は少なかったものの、*K. pneumoniae* や *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌の単独感染例において、CPFX群で100%の有効率が得られた。本剤によって、グラム陽性菌単独感染例においても83.3%と高い有効率が得られたことは、一般的に外来における細菌性肺炎においてはグラム陽性菌の関与が多いことを考慮に入れると、本剤がBAPCと同様、起炎菌不明の場合の細菌性肺炎の治療にも十分に使い得ることを示唆しているものと思われる。

上記の成績を裏付けるべき細菌学的な効果をみると、消失率は全症例ではCPFX群21例中85.7%、BAPC群20例中65.0%とCPFX群の方でやや高い消失率を得たが、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。対象疾患が肺炎であることから、起炎菌を確定した症例数が少なく、菌種別に細菌学的効果を比較す

ることはできなかった。

副作用は、CPFX群では83例中7例(8.4%)、BAPC群では84例中8例(9.5%)に認められた。一方、臨床検査値異常の出現率は、CPFX群12例(15.0%)、BAPC群18例(23.4%)で、その主なものは、血清トランスアミナーゼの上昇(13件—CPFX群4件、BAPC群9件)と好酸球増多(14件—CPFX群6件、BAPC群8件)であった。これらの副作用や検査値異常の程度はいずれも軽微で、投薬の中止により多くは正常に復した。

小委員会判定による全症例の有用性については、CPFX群82.4%、BAPC群86.2%の満足率で、また主治医判定によるものは、CPFX群80.0%、BAPC群82.3%で、両薬剤群間に有意差はみられず、細菌性肺炎でも同様の成績であった。

以上、細菌性肺炎を対象としたCPFX1日600mgとBAPC1日1.0gの薬効比較試験を実施した結果、両群において有効性と安全性に満足すべき成績が得られ、CPFXはBAPCと同様、細菌性肺炎の治療において有用性の高い薬剤であることが示唆された。

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する。

文 献

- 1) BURNIE, J. & R. BURNIE: Ciprofloxacin. *Drugs Future* 9: 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 (Ciprofloxacin), 岡山, 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31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIII, AT-2266, 大阪, 1983
- 5) 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
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 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) SHAH, P. M.: Reports on gyrase inhibitors. *Quinolones Bulletin*, October, 1984
- 8) 塩田憲三, 他: 細菌性肺炎に対する Bacampicillin と Amoxicillin の薬効比較検討成績. *Chemotherapy* 27: 725~759, 1979
- 9) 三木文雄, 他: 細菌性肺炎を対象とした Lenampicillin (KBT-1585) と Bacampicillin の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 59: 605~638, 1985

COMPARATIVE STUDY OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)
AND BACAMPICILLIN ON BACTERIAL PNEUMONIA
BY DOUBLE BLIND METHOD

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

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

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, 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

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

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, TERUO AOYAGI,
SHIGEO YOSHIZAWA, TETSUJI KATAYAMA, FUYUHIKO HIGASHI,
GOHTA MASUDA, MASAYOSHI NEGISHI and CHENDEN YOUNG
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National
Hospital and Related Hospitals

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

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

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

MASAKAZU KATOH, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO
Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

JUNZABURO KABE, HIROYOSHI ISHIBASHI, YASUYUKI SANO,
KOICHIRO KUDO and YUKO UNO
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

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

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI, NAOHIKO CHONABAYASHI,
RYUO NAKATANI and KUNIHIKO YOSHIMURA
Department of Respiratory Disease, Toranomom 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

YOSHIO KOBAYASHI, IPPEI FUJIMORI and TAKEHIKO TOMINAGA*
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
(*Present address : Department of Medicine, School of Medicine, Keio University)

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 and 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

KAORU OYAMA
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,
KŌZIRO YASUNAGA, YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical
University and Related Hospital

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA, SHIN-ICHI 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

EIRO TSUBURA, MASAKAZU TAMURA, TOSHIHIRO GOTOH, MASARU NAKAGAWA,
KOICHI FUKUYAMA, TADAOKI MORIMOTO, TEIHO I,
MASAMI ITO and NAOYOSHI KOJIRO
The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University,
School of Medicine and Related Hospitals

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

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAI
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University

HITOSHI NAGANO, TORAO INOUE and CHIHARU KUBO
Department of Clinical Research, Minami Fukuoka National Chest Hospital

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

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO and SHUKURO ARAKI
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 and safety of BAY o 9867 (Ciprofloxacin, CPF_X) in the treatment of the patients with bacterial pneumonia were compared with those of bacampicillin (BAPC) by a double-dummy fashion.

Patients over 18 years old with apparent clinical signs and symptoms of pneumonia were administered with CPF_X at a daily dose of 600 mg or BAPC at a daily dose of 1 g orally for 14 days in principle.

The following results were obtained.

1) On the basis of committee judgement, the clinical efficacy rate in the total cases including non-bacterial pneumonia was 85.3% (58/68) in CPF_X group and 90.5% (57/63) in BAPC group, respectively. In bacterial pneumonia, the rate was 83.3% (45/54) in CPF_X group and 88.9% (40/45) in BAPC group, respectively. The differences between the two groups in both analyses were statistically not significant.

2) The clinical efficacy rate by doctors in charge in the total cases was 87.7% (57/65) in CPF_X group and 86.9% (53/61) in BAPC group, respectively. In bacterial pneumonia, the rate was 86.8% (46/53) for CPF_X group and 87.2% (41/47) for BAPC group, respectively. In both analyses, the differences between the two groups were statistically not significant.

3) As for the bacteriological response, the eradication rate in the total cases was 85.7% (18/21) in CPF_X group and 65.0% (13/20) in BAPC group, respectively. In bacterial pneumonia, the eradication rate was 83.3% (15/18) in CPF_X group and 56.3% (9/16) in BAPC group, respectively. In both analyses, the rates of CPF_X were higher than those of BAPC, but statistically, the differences between the two groups were not significant.

4) Side effects were noted in 7 of 83 cases (8.4%) treated with CPF_X and 8 of 84 cases (9.5%) with BAPC, and abnormal changes in laboratory findings were noted in 12 of 80 cases (15.0%) with CPF_X and 18 of 77 cases (23.4%) with BAPC. The differences between the two groups were not significant statistically. Neither serious side effect nor remarkable abnormal change in laboratory findings was noted.

5) The utility rates judged by the committee members and by doctors in charge were not significantly different between the two groups.

From these results, it is considered that the clinical efficacy and safety of CPF_X at a daily dose of 600 mg are equal to those of BAPC at a daily dose of 1 g in the treatment of the patients with bacterial pneumonia.