

術後感染症に対する L-105 (Cefuzonam) と Cefotiam
との薬効比較臨床試験

由良 二郎・品川 長夫・石川 周

名古屋市立大学医学部第一外科

坂 部 孝・岩 井 重 富

日本大学医学部第三外科

石 引 久 弥

慶応義塾大学医学部外科

谷 村 弘

京都大学医学部第二外科

酒 井 克 治・上 田 隆 美

大阪市立大学医学部第二外科

横 山 隆

広島大学医学部第一外科

折 田 薫 三・小 長 英 二

岡山大学医学部第一外科

志 村 秀 彦・山 本 博

福岡大学医学部第一外科

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室

河 野 恵

東京薬科大学第二微生物学教室

小 野 慶 一・小 沢 正 則

弘前大学医学部第二外科

阿保七三郎・平 野 裕・顔 克 明・中村 正明

秋田大学医学部第二外科

高 野 征 雄

秋田赤十字病院外科

森 昌 造・斎藤 和好・佐々木盛光

岩手医科大学第一外科

佐 藤 壽 雄・大 和 田 康 夫

東北大学医学部第一外科

国 井 康 男・平 山 隆

国立仙台病院外科

元 木 良 一・庄 司 光 男

福島県立医科大学第一外科

信田 重光・池口 祥一・谷 恒明・腰塚 学
独協医科大学第一外科

植松 義和・菊池 潔・栗原 英二
足利赤十字病院外科

萩 原 智 信
芳賀赤十字病院外科

奈 良 圭 司
佐野厚生病院外科

古泉桂四郎・奥沢星二郎・松井 淳一
大田原赤十字病院外科

椎 名 栄 一・丹 光 明
社会保険埼玉中央病院外科

尾形 利郎・田中 勸・吉住 豊
島 伸吾・加瀬 勝一・若松 太
防衛医科大学校第二外科

尾本 良三・鋤柄 稔・園田 紀夫
埼玉医科大学第一外科

森岡 恭彦・武藤徹一郎・渡辺 干之・永井 秀雄・平松 毅幸
東京大学医学部第一外科

相 川 直 樹・片 井 均
慶応義塾大学医学部外科

国 松 正 彦
日本大学医学部第三外科

四方 淳一・宮川 貞昭・城戸岡謙一
帝京大学医学部第一外科

榊 原 宣・大谷 洋一・勝部 隆男
東京女子医科大学第二病院

河 村 栄 二・久保田 哲 朗
北里研究所附属病院外科

三 村 孝・浜 名 元 一
東京都済生会中央病院外科

羽生富士夫・今泉 俊秀・福島 靖彦・中迫 利明
東京女子医科大学附属消化器病センター消化器外科

宇都宮利善・佐々木克巳・別所 隆
大西 英胤・西野 暢彦・井上 慎吾
国立大蔵病院第二外科

中 川 自 夫・三好ひとみ
日本鋼管病院外科

渡 辺 衛・生 駒 光 博

警友総合病院外科

立 川 勲・北島 政樹・八木田旭邦

杏林大学医学部第一外科

鍋谷 欣市・小野沢君夫・李 思 元

杏林大学医学部第二外科

加 藤 繁 次・小 野 成 夫

東京歯科大学病院外科

斎 藤 敏 明・花 谷 勇 治

川崎市立川崎病院外科

山田 良成・片 桐 誠・正 村 滋・貞広荘太郎

川崎市立井田病院外科

山 本 修 三

済生会神奈川県病院外科

三 富 利 夫・中 崎 久 雄

東海大学医学部外科

高 村 達・泉 浩

山梨県立中央病院外科

林 四 郎・志賀 知之・西牧 敬二・野 口 徹

信州大学医学部第一外科

河辺 章夫・水 野 章・神谷 保廣・三 島 晃・安藤 正英

名古屋市立大学医学部第一外科

淵 本 定 儀

岡山大学医学部第一外科

児 玉 節

広島大学医学部第一外科

毛 利 平・江里 健輔・植木 幸一・藤岡顕太郎

山口大学医学部第一外科

古 賀 成 昌・西 村 興 亜

鳥取大学医学部第一外科

中村 輝久・八 板 朗・河野 仁志

島根医科大学第二外科

笹 津 備 規

東京薬科大学第二微生物学

(昭和 61 年 2 月 10 日受付)

創感染を含む術後感染症を対象として L-105 の有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価するため Cefotiam (CTM) を対照薬として、両薬剤 1 日 2 g 点滴静注投与による Well-controlled study での薬効比較臨床試験を行ない以下の成績を得た。

1. 臨床効果は有効率として L-105 群 81.3% (91/112), CTM 群 75.2% (82/109) であり、創感染とその他の術後感染症に分けて比較すると、創感染では L-105 群 89.6% (60/67), CTM 群 89.4% (59/66), その他の術後感染症では L-105 群 68.9% (31/45), CTM 群 53.5% (23/43) であったが、いずれも推計学的に有意差は認められなかった。

2. 細菌学的効果は菌消失率として、L-105 群 63.2% (48/76), CTM 群 53.4% (39/73) であり、創感染では L-105 群 67.3% (33/49), CTM 群 61.7% (29/47), その他の術後感染症では L-105 群 55.6% (15/27), CTM 群 38.5% (10/26) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3. 最終全般改善度は L-105 群 80.4% (90/112), CTM 群 73.4% (80/109) であり、創感染では L-105 群 89.6% (60/67), CTM 群 87.9% (58/66), その他の術後感染症では L-105 群 66.7% (30/45), CTM 群 51.2% (22/43) であり、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

4. 副作用ならびに臨床検査値異常の発現率は、L-105 群ではそれぞれ 1.5% (2/130), 12.3% (14/114), CTM 群ではそれぞれ 2.3% (3/129), 12.7% (15/118) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、いずれも特に重篤なものは認められなかった。

5. 有用性判定では有用率として L-105 群 52.3% (58/113), CTM 群 45.5% (50/110) であり、創感染では、L-105 群 56.1% (37/68), CTM 群 53.7% (36/67), その他の術後感染症では L-105 群 46.7% (21/45), CTM 群 32.6% (14/43) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、L-105 は CTM と同様に創感染を含む術後感染症の治療薬として、有用性の高い薬剤であると考えられた。

L-105 (Cefuzoname), Sodium 7β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(z)-2-methoxyiminoacetamide]-3-[1,2,3-thia-diazol-5-yl-thiomethyl] ceph-3-em-4-carboxylate は、日本レダリー社において新たに開発された注射用半合成セファロスポリン剤で、グラム陰性菌はもとより、いわゆる第 3 世代セフェム剤の抗菌力の及ばない *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌にも強い抗菌力を示すなど幅広いスペクトルを有している。また Minimum inhibitory concentration (MIC) と Minimum bactericidal concentration (MBC) が極めて近似し、強い殺菌作用を有している¹⁾。

L-105 についてはすでに多くの基礎的、臨床的研究が行なわれ、第 33 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて検討ならびに評価を受け、術後感染症を含む外科領域の種々の感染症にも優れた効果を示すことが認められている¹⁾。

今回我々は術後創感染を含む手術操作に関連した部位に発症する術後感染症に対して総合的に L-105 の臨床の有効性と安全性を検討するため、すでに臨床的に広く使用されその有効性と安全性が評価されている Cefo-

tiam (CTM) を対照薬として薬効比較臨床試験を行なったので、その結果を報告する。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

昭和 59 年 12 月より昭和 60 年 9 月までに全国 44 の共同研究機関およびその協力施設 (合計 91 施設、Table 1) において、手術が施行され、本試験実施前他の抗生剤を投与されていないか、あるいは投与されていたにもかかわらず、術後の創感染、腹腔内感染、死腔感染、胆道感染などの手術操作部位における感染症が発生した症例を対象とした。したがって、術後に発生した呼吸器感染症、尿路感染症は対象から除外した。

これらの対象症例については、原則として年齢 15 歳以上の入院患者とし、性別は不問とした。

なお、次項のいずれかに該当する症例は除外した。

- ① 妊娠および授乳中の患者
- ② 心臓、腎臓または肝臓などに重篤な障害がある患者
- ③ 基礎疾患が甚だしく重篤な患者

Table 1-1 Institutes and participating surgeons

Institutes	Surgeons
Second Department of Surgery, School of Medicine, Hirosaki University	Keiichi Ono, Masanori Ozawa
Second Department of Surgery, School of Medicine, Akita University	Shichisaburo Abo, Hiroshi Hirano, Kokumei Yen, Masaaki Nakamura
Department of Surgery, Akita Red Cross Hospital	Yukio Takano
First Department of Surgery, Iwate Medical College	Shozo Mori, Kazutoshi Saito, Morimitsu Mori
Department of Surgery, Morioka Red Cross Hospital	Takao Kawamura, Hitoshi Iijima, Toshihito Chokan
First Department of Surgery, School of Medicine, Tohoku University	Toshio Sato, Yasuo Owada
Department of Surgery, Tohoku Kosei Nenkin Hospital	Tsuyohiko Honda, Hideki Miyagawa, Nansho Egawa
Department of Surgery, Tsurugaya Open Hospital	Tadashi Yamazaki, Seiichi Ishi, Kazunori Takeda
Department of Surgery, Miyagi Second Hospital	Isao Muto
Department of Surgery, National Sendai Hospital	Yasuo Kunii, Takashi Hirayama
First Department Surgery, Fukushima Medical College	Ryoichi Motoki, Mitsuo Shoji
Department of Surgery, Aizu General Hospital	Jyun Chiba
Department of Surgery, Fujita General Hospital	Minoru Harada, Yukun Suzuki
Department of Surgery, Iwase Public Hospital	Akira Hata
First Department of Surgery, Dokkyo Medical College	Shigemitsu Shida, Shoichi Ikeguchi, Tsuneaki Tani, Manabu Koshizuka
Department of Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital	Yoshikazu Uematsu, Kiyoshi Kikuchi, Eiji Kurihara
Department of Surgery, Haga Red Cross Hospital	Tomonobu Ogiwara
Department of Surgery, Sano Kosei General Hospital	Keiji Nara
Department of Surgery, Otawara Red Cross Hospital	Keishiro Koizumi, Seijiro Okuzawa, Jyunichi Matsui
Department of Surgery, Saitama Central Hospital of Social Insurance Medicine	Eiichi Shiina, Mitsuki Tan
Second Department of Surgery, National Defence Medical College	Toshiro Ogata, Susumu Tanaka, Yutaka Yoshizumi, Shingo Shima, Katsuishi Kase, Futoshi Wakamatsu
First Department of Surgery, Saitama Medical College	Ryozo Omoto, Minoru Sukigara, Norio Sonoda
First Department of Surgery, School of Medicine, Tokyo University	Takahiko Morioka, Tetsuichiro Muto, Chiyuki Watanabe, Hideo Nagai, Takeyuki Hiramatsu
Department of Surgery, Tokyo Koseinenkin Hospital	Toshi Yamamoto, Jyun Ishimaru
Department of Surgery, Omori Red Cross Hospital	Tomio Konishi
Department of Surgery, Kanto Rosai Hospital	Yorihiro Kobayashi, Tetsuro Mizuta, Arishige Sugiura, Yasuyuki Seto
Department of Surgery, National Medical Center Hospital	Hideharu Adachi
Department of Surgery, Sanraku Hospital	Yoshiyasu Kiribuchi, Yoshimitsu Horanokuchi
Department of Surgery, Ibaraki prefectural Central Hospital	Sumihiko Koizumi, Kuniaki Fujieda, Osamu Tominaga
Department of Surgery, Gunma Central General Hospital of Social Insurance Medicine	Haruo Nakano, Isao Ishikawa, Isamu Aizawa
Department of Surgery, Yaizu Municipal General Hospital	Jiro Tomiyama, Toshihiko Kobayashi, Masayuki Uchiyama
Department of Surgery, Kyoritsu Kanbara General Hospital	Makoto Danno, Yasuhiko Umehara
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University	Kyuya Ishibiki, Naoki Aikawa, Hitoshi Katai
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University	Takashi Sakabe, Shigetomi Iwai, Masahiko Kunimatsu

Table 1-2 Institutes and participating surgeons

Institutes	Surgeons
First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University	Jyunichi Shikata, Sadaaki Miyagawa, Kenichi Kidooka
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital	Noburu Sakakibara, Yoichi Otani, Takao Katsube
Department of Surgery, Kitasato Institute Hospital	Eiji Kawamura, Tetsuro Kubota
Department of Surgery, Saiseikai Central Hospital	Takashi Mimura, Genichi Hamana
Department of Gastroenterological Surgery Tokyo Women's Medical College, Gastroenterology Center	Fujio Hanyu, Toshiaki Nakasako, Toshihide Imaizumi, Yasuhiko Fukushima
Second Department of Surgery, National Okura Hospital	Toshiyoshi Utsunomiya, Katsumi Sasaki, Takashi Bessho, Hidetane Ohnishi, Nobuhiko Nishino, Shingo Inoue
Department of Surgery, Nihon Kokan Hospital	Yorio Nakagawa, Hitomi Miyoshi
Department of Surgery, Keiyu General Hospital	Mamoru Watanabe, Mitsuhiro Ikoma
First Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University	Isao Tachikawa, Masaki Kitajima, Akikuni Yagida
Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University	Kinichi Nabeya, Kimio Onozawa, Shigen Ri
Department of Surgery, Tokyo Dental College	Shigetsugu Kato, Shigeo Ono
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital	Toshiaki Saito, Yuji Hanatani
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital	Yoshinari Yamada, Makoto Katagiri, Shigeru Masamura, Shotaro Sadaoka
Department of Surgery, Saiseikai Kanagawaken Hospital	Shuzo Yamamoto
Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University	Toshio Mitomi, Hisao Nakasaki
Department of Surgery, Yamanashi Prefectural Central Hospital	Susumu Takamura, Hiroshi Izumi
First Department of Surgery, School of Medicine, Sinsyu University	Shiro Hayashi, Tomoyuki Shiga, Keiji Nishimaki, Tohru Noguchi
First Department of Surgery, School of Medicine Nagoya City University	Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akio Koube, Akira Mizuno, Yasuhiro Kamiya, Akira Mishima, Masahide Ando
Department of Surgery, National Hamamatsu Hospital	Hideya Okada, Miki Kanamori
Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital	Akitoshi Ito, Hideo Kato
Department of Surgery, Morimachi Public Hospital	Ikuro Fukumoto, Sumitaka Shibata
Department of Surgery, Nagoya City Kouseiin Hospital	Yoshimasa Tachi
Department of Surgery, Rinko Hospital	Katsuhiko Tanabe
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital	Osamu Yoshimi, Masaaki Taniguchi
Department of Surgery, Midori Municipal Hospital	Susumu Watanabe
Department of Surgery, Asume Hospital	Tomokatsu Fukuhara
Department of Surgery, Kariya General Hospital	Hikoza Kotani, Ken Okubo
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital	Akihiko Iwai, Shingo Kurahashi
Department of Surgery, Bisai Hospital	Syoji Kimura, Kazuya Suzuki
Department of Surgery, Tazimi Municipal Hospital	Tadao Ito
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital	Akio Inugai, Keiji Matsugaki
Department of Surgery, Komono Kosei Hospital	Osamu Sakakibara, Yasunobu Shimizu
Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University	Hiroshi Tanimura

Table 1-3 Institutes and participating surgeons

Institutes	Surgeons
Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University	Katsuji Sakai, Takami Ueda
First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University	Kunzo Orita, Sadanori Fuchimoto
Department of Surgery, Bizen Municipal Hospital	Kiyoshi Ogawa
Department of Surgery, Mihara Red Cross Hospital	Takao Fujii
Department of Surgery, National Iwakuni Hospital	Eiji Konaga, Hitoshi Takeuchi, Takenori Kawamura
Department of Surgery, Kosei General Hospital	Yasuo Nanba
Department of Surgery, Matsuyama Shimin Hospital	Nobuhiro Miyata
Department of Surgery, Matsuyama Saiseikai Hospital	Toshio Kawasaki
Department of Surgery, Imabari Saiseikai Hospital	Tatsuo Kurokawa
Department of Surgery, Saijo Saiseikai Hospital	Kensuke Tsunemitsu
Department of Surgery, Syuso Public Hospital	Takeshi Matsui
Department of Surgery, Jyuzen General Hospital	Shinichiro Matsuo, Yasuhisa Okamoto
First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University	Takashi Yokoyama, Takashi Kodama
First Department of Surgery, School of Medicine, Yamaguchi University	Hitoshi Mohri, Kensuke Esato, Koichi Ueki, Kentaro Fujioka
Department of Surgery, Saiseikai Yamaguchi General Hospital	Tatsuro Oda
Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital of Social Insurance Medicine	Kinichiro Tatebayashi, Hiroshi Miyashita
Department of Surgery, Yamaguchi Prefectural Hospital	Hiroshi Hongo, Kiyoshi Nakayasu, Hidetaka Shinagawa
Department of Surgery, Onoda Municipal Hospital	Katsuyuki Yamashita
Department of Surgery, Yamaguchi Rosai Hospital	Youichi Tamura, Yasuo Nakahara
Department of Surgery, Syutoh General Hospital	Toshihiro Kaneyuki, Tomoaki Morita
Department of Surgery, Nagato General Hospital	Yasuhiro Fujii, Sumihiko Nawada
First Department of Surgery, School of Medicine, Tottori University	Narimasa Koga, Okitsugu Nishimura
Second Department of Surgery, Shimane Medical College	Teruhisa Nakamura, Akira Yaita, Hitoshi Kohno
First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University	Hidehiko Shimura, Hiroshi Yamamoto

④ 胆汁瘻, 膵液瘻, 腸瘻および明らかな縫合不全があり, 感染症起炎菌の判定が困難と考えられた患者 (ただし, マイナーリーケージにとどまるものは対象症例に含めた)

⑤ セフェム系もしくはペニシリン系抗生剤にアレルギーの既往歴を有する患者

⑥ 試験薬剤投与前実施の皮内反応試験において, 陽性と判定された患者

⑦ 本試験直前まで CTM または L-105 が投与されていた患者

⑧ フロセミド (ラシックス), プメタニド (ルネトロン) などの利尿剤投与を必要とした患者

⑨ その他主治医が本試験の対象とするに不適当と判

断した患者

また, 対象患者には治験の目的を知らせ同意を得ることとし, その方式は各施設の実情に応じたものとした。

2. 試験薬剤および薬剤割付け方法

試験薬剤の投与量は下記のとおりとした。

被験薬剤: L-105 2g (力価)/日 (1g (力価)/vial)

対照薬剤: CTM 2g (力価)/日 (1g (力価)/vial)

これら投与量の設定は, L-105 については基礎試験および外科領域におけるこれまでの臨床試験成績を参考とし 2g/日量とし, CTM については外科領域の感染症に対しての常用量として臨床に広く用いられている 2g/日量とした。

被験薬剤と対照薬剤は, 溶解速度の差, 溶解液の着色

の差、溶解後の泡の消長の差などから厳密に両薬剤の識別不能性を確保することは困難なため、本比較試験を二重盲検法によって実施することは問題があると考えられた。そこで本比較試験は Well-controlled study 法により行なうこととし、外見上識別不能とするため同一バイアルを使用し、不透明のビニールフィルムで各バイアルを被覆した。両薬剤は「L-105・CTM」と称し、1症例分として21バイアル(保存用1バイアルを含む)を同一薬剤の皮内反応セットとともに1箱におさめて厳密封し、外観、大きさ、重量、外装などより識別不能の状態とした。これらの包装薬剤の外見上の識別不能性は、あらかじめコントローラーにより確認された。

両薬剤はコントローラーにより各2症例ずつ4症例分を1組として無作為に割付けられ、一連の薬剤番号が付された後各施設に配布された。

各施設においては薬剤番号(組番)の若い順に使用することとし、いったん開箱した後は、当該患者にのみ使用することとした。

3. コントローラー

コントローラーは浜松医科大学薬理学教室の中島光好が担当し、両薬剤の含有量の正確性、包装外観上の識別不能性、投薬順序の無作為割付け、キーコード(Emergency Key Codeを含む)の保管ならびに開封、回収された調査表の薬剤番号および主治医判定部分のブラインド化後の新しいランダム番号の付与、キーコード開封後のデータの不変性の保証ならびに解析と本試験の公正さの保証の責任を負うこととした。なお、割付けられた薬剤群からコントローラーにより無作為に抜き取られた薬剤は、試験の開始前および終了後に国立予防衛生研究所において試験を行ない、その含有量は各々規格に合うことが確認された。

4. 投与方法および投与期間

両薬剤とも1回1 vial(いずれも1g力価含有)1日2回(朝、夕)、100~300 mlの電解質液または糖液などに溶解し、30~60分かけて点滴静注にて投与することとした。

投与期間は原則として連続10日間(20回)とした。

5. 投与中止

以下の場合には、主治医の判断で投与を中止してよいが、中止時点における評価を必ず行ない、中止の理由および症状・所見などを調査表に必ず記載することとした。

- 1) 症状が改善または治癒し、投薬の必要がなくなった場合
- 2) 試験薬の効果が期待できない場合
- 3) 副作用などのため継続投与ができない場合

4) その他主治医が中止を必要と認めた場合
ただし、1), 2)の場合でも、投与は最低3日間(6 vial)以上行なうものとした。また、3), 4)の場合は可能な限り、投与中止後も経過を観察した。

6. 併用薬剤および外科的処置

試験期間中の併用薬剤および外科的処置については次のとおりとした。

1) 試験中は臨床効果に直接影響を及ぼすと考えられる薬剤(他の抗菌剤、消炎・鎮痛・解熱剤、副腎皮質ホルモン製剤、 γ -グロブリン製剤など)の併用は行なわない。しかし、基礎疾患に必要な治療薬を投与した場合にはその薬剤名、投与量および期間を記録する。

2) 試験中、外科的処置を行なった場合はその内容を具体的に記録する。

7. 症状、所見の観察、臨床検査、副作用

1) 症状、所見の観察

全身症状として、体温、白血球数、CRP値、赤沈値(1時間値)を、局所所見として排膿(漿液性分泌液は含めない)、発赤、腫脹、疼痛、熱感、硬結をとりあげ、腹部所見として筋性防禦、圧痛、膨満をとりあげた。

これらの症状、所見は原則として毎日詳細に観察を行ない、調査表に記載した。

前記症状、所見の程度は++(強い、多い)、+(有り)、-(無し)の3段階で評価、記録することとしたが、体温、白血球数、CRP値、赤沈値は実測値を記録した。

2) 臨床検査

下記の検査項目について、投与開始前、投与終了後可能な限り検査を行なった。

<血液所見> ①白血球数、②白血球分画像、③赤血球数、④ヘモグロビン量、⑤ヘマトクリット値、⑥血小板数、⑦A/G比、⑧プロトロンビン時間
<肝機能> ⑨総蛋白、⑩総ビリルビン、⑪GOT、⑫GPT、⑬アルカリフォスファターゼ、⑭LAP、⑮ γ -GTP、⑯LDH

<腎機能> ⑰血清クレアチニン、⑱BUN

<尿所見> ⑲蛋白、⑳糖、㉑ウロビリノーゲン

なお、検査値に異常変動が認められたものについては、薬剤との関連性について、明らかに関連あり、**多**関連あり、関連あるかも知れない、関連がないらしい、関連なしの5段階に分けて判定することとし、可能な限り追跡調査を行ない推定原因に関して主治医のコメントを調査表に記載した。

3) 副作用

副作用とみなされる自覚的症状が発現した場合、その症状、程度、発現日、薬剤との因果関係、処置、**多**

Table 2 Standard criteria for assessment of clinical effect by committee

	Wound infection Dead space infection	Abdominal cavity infection Biliary tract infection
Target findings	1) Fever 2) Discharge 3) Redness 4) Swelling	5) Pain 6) Local heat 7) Induration 1) Fever 2) Muscular defense 3) Tenderness 4) Distension 5) Discharge
Criteria	Excellent : 2/3 or more of the initial symptoms disappear within 4 days, WBC returns to normal, CRP and ESR improve at end of treatment. Good : 1/2 or more of the initial symptoms disappear within 7 days. Fair : 1/2 or more of the initial symptoms disappear within 10 days. Poor : Case other than Excellent, Good or Fair one.	

○Evaluation of fever and WBC data

Fever : $+ = 38^{\circ}\text{C} \leq$

$+ = 37^{\circ}\text{C} \leq, < 38^{\circ}\text{C}$

$- = < 37^{\circ}\text{C}$

WBC : normal : $< 8,000$

○If the WBC at end of treatment is not available, the judgement is to be made without WBC.

○"2/3 or more" indicates not less than 5 out of 7 findings, 4 of 6, 4 of 5, 3 of 4, 2 of 3, 2 of 2, and one of one.

○"1/2 or more" indicates not less than 4 out of 7 findings, 3 of 6, 3 of 5, 2 of 4, 2 of 3, one of 2, and one of one.

過およびコメントを詳細に記載した。

発現症状の程度は軽症、中症、重症の3段階に分けて判定し、薬剤との関係は、明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかも知れない、関連がないらしい、関連なしの5段階に分けて判定した。

8. 細菌学的検査

薬剤投与開始前、投与中および投与後に採取した病巣検査材料をケンキポーター（クリニカルサプライ社）を用いて、東京薬科大学第二微生物学教室に送付し、菌の分離同定および日本化学療法学会標準法²⁾に基づき、-105, CTM 両薬剤の MIC 測定を行なった。また、各施設においても可能な限り細菌学的検査を実施した。

9. 効果判定

1) 効果判定委員会による効果判定

効果判定委員会（構成委員：由良二郎、品川長夫、石川周、坂部孝、岩井重富、石引久弥、谷村弘、酒井克治、上田隆美、横山隆、折田薫三、小長英二、志村秀彦、山本博）はコントローラー（中島光好）により、薬剤番号および主治医による効果判定記録部分をブラインド化された調査表により、1症例ごとに解析対象としての適否を検討した。採用された症例については、感染症名を創感染、腹腔内感染、死腔感染、胆道感染、その他に分け、Table 2 に示す判定基準に基づいて、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の5区分で判定した。

細菌学的効果については、病巣検査材料から分離された菌が起炎菌であるか否かは容易に決め難いので、臨床評価から切り離して判定することとし、東京薬科大学第二微生物学教室での測定を基に、各施設の検査結果も参考として、下記の判定基準に基づき消失、部分消失、存続、菌交代、増加の5段階および不明の6区分で判定した。

- ① 消失：分離菌が消失、または症状の著明な改善のため、検査材料の採取が不可能となったもの。
- ② 部分消失：複数菌分離症例において、一部の分離菌が消失したもの。
- ③ 存続：同一の分離菌種が再検されたもの。
- ④ 菌交代：分離菌の一部の菌種、または全部の菌種が消失したが、投与後に異菌種が検出されたもの。
- ⑤ 増加：同一の分離菌種が再検され（存続）、かつ異菌種が新たに検出されたもの。
- ⑥ 不明：上記以外

副作用発現例および臨床検査値異常発現例については、試験薬剤との関連性について主治医の見解を確認した上で、副作用の有無および臨床検査値異常の有無を判定した。

2) 主治医による判定

主治医は各観察日の症状、所見を総合し、投与開始前の症状、所見と比較した上で、全般改善度を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階に判定した。

Table 3 Case distribution

Total No. of cases					
L-105	132	Effectiveness	No. of cases evaluated	L-105	112
CTM	131			CTM	109
Total	263			Total	221
		Side effects	No. of cases evaluated	L-105	20
				CTM	22
				Total	42
		Laboratory findings	No. of cases evaluated	L-105	132
				CTM	131
				Total	263
		Clinical utility	No. of cases excluded	L-105	0
				CTM	0
				Total	0
		Effectiveness	No. of cases evaluated	L-105	117
				CTM	119
				Total	236
		Side effects	No. of cases excluded	L-105	15
				CTM	12
				Total	27
		Laboratory findings	No. of cases evaluated	L-105	113
				CTM	110
				Total	223
		Clinical utility	No. of cases excluded	L-105	19
				CTM	21
				Total	40

また、臨床上的有用性を、症状、所見の改善状態、副作用および臨床検査値異常発現の状態などを総合的に判断し、非常に満足、満足、まずまず満足、不満足、使用に耐えないの5段階および判定不能の6区分で判定した。

10. 開鍵

判定委員会において解析対象としての採否、効果判定、安全性などが詳細に検討された後、各研究機関の代表者または試験実施担当者が集まり、判定委員会の判定内容について各研究機関の代表者の了解を得た後、全データを固定し、コントローラーによりコードが開封された。

11. データの解析処理

各症例の調査表記載事項および判定委員会における判定事項に基づいて、キーコード開封後、背景因子、症状、所見の改善度、臨床効果、細菌学的効果、副作用などについて解析した。

解析は各々の項目の性質に応じて、MANN-WHITNEYのU検定、 χ^2 検定、FISCHERの直接確率計算法、logrank検定などによって行なった。なお検定は両側検定とし、有意水準を5%とした。

II. 試験成績

本比較試験において、L-105あるいはCTMが投与された総症例数は263例(L-105 132例、CTM 131例)であった(Table 3)。効果判定委員会において、これら263例中42例(L-105 20例、CTM 22例)を臨床効果の解析から除外した。

解析除外例は、投与開始前にすでに試験実施要綱に違反する事象が存在する場合を除外とし、また投与開始にそれら事象が発生した場合を脱落と規定した。すなわち、除外例は術後感染予防的投与11例、縫合不全1例、腸瘻1例、基礎疾患重篤1例、対象外疾患3例、

Table 4 Cases for exclusion

Reason for exclusion	L-105	CTM
Prophylactic use	4	7
Case with stomal leakage	2	2
Case with intestinal fistula	0	1
Case with serious underlying disease	1	0
Disease out of object	1	2
Other	1	1
Concomitant therapy error	3	2
CTM was administered prior to the trial	1	0
Disease out of object, concomitant therapy error	1	0
Disease out of object, withdrawal of administration within 3 days, case with serious underlying disease	0	1
Concomitant therapy error, withdrawal of administration within 3 days, case with serious underlying disease	1	0
Disease out of object, withdrawal administration within 3 days	0	1
Case with stomal leakage withdrawal of administration within 3 days	0	1
Case with stomal leakage, case with serious underlying disease	1	0
Case with stomal leakage, concomitant therapy error	1	0
Total	17	18

Table 5 Cases for dropout

Reason for exclusion	L-105	CTM
Case with intestinal fistula	0	1
Concomitant therapy error	0	2
Administration dose error	1	0
Withdrawal of administration within 3 days	1	0
Administration dose error, concomitant therapy error	0	1
Case with stomal leakage, withdrawal of administration within 3 days	1	0
Total	3	4

違反5例, CTM 前投与1例, 対象外・併用違反1例, 対象外・投与日数不足・基礎疾患重篤1例, 併用違反・与日数不足・基礎疾患重篤1例, 対象外疾患・投与日数不足1例, 縫合不全・投与日数不足1例, 縫合不全・基礎疾患重篤1例, 縫合不全・併用違反1例, その他2計35例であった (Table 4)。また脱落例は, 投与開始後小腸瘻が発生したものの1例, 併用違反2例, 投与量違反1例, 投与日数不足1例, 投与量違反・併用違反

1例, 縫合不全・投与日数不足1例の計7例であった (Table 5)。

これらの除外・脱落例を除いた221例 (L-105 112例, CTM 109例) を臨床効果解析対象とし, 主治医の有用性解析対象は副作用によって脱落 (投与日数不足) した2例を加えた223例 (L-105 113例, CTM 110例) として両薬剤群間の比較検討を行なった。なお除外・脱落率には両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 6-1 Patient characteristics

Characteristics		L-105	CTM	Statistical analysis (U, χ^2 or FISCHER)
Infection	Wound infections	67	66	N.S.
	Others	45	43	
	Intraabdominal infections	26	28	
	Dead space infections	15	12	
	Biliary tract infections	3	1	
	Others	1	2	
Sex	Male	69	66	
	Female	43	43	
Age (yr.)	~19	2	2	P < 0.05*
	20~29	3	4	
	30~39	8	10	
	40~49	13	23	
	50~59	21	23	
	60~69	31	24	
	70~79	28	17	
	80~	6	6	
Body weight (kg)	~49	47	40	N.S.
	50~59	35	46	
	60~69	30	23	
Underlying disease	None	46	42	N.S.
	Yes cancer	58	54	
	other than cancer	8	13	
Site of surgery	Esophagus, Stomach, Duodenum	24	22	N.S.
	Small intestine	9	3	
	Cecum, Colon	13	16	
	Appendix	12	10	
	Rectum	18	19	
	Liver, Biliary tract, Pancreas	19	24	
	Others	17	15	
	Site of infection	Upper abdomen	41	
Lower abdomen		43	36	
Perineo anal		16	13	
Wound with drain tube		0	1	
Others		12	11	
Depth of infections	Superficial	25	24	N.S.
	Tunica muscularis	26	36	
	Deep wall	16	6	
	Abdominal cavity	26	28	
	Dead space	15	12	
	Other	4	3	
Onset day of infection (No. of days after operation)	0 ~ 7	50	40	N.S.
	8 ~ 14	34	31	
	15~	28	38	
Start of treatment (No. of days after onset day)	~ 7	87	83	N.S.
	8 ~ 14	12	18	
	15~	13	8	

Table 6-2 Patient characteristics (continued)

Characteristics		L-105	CTM	Statistical analysis (U, χ^2 of FISCHER)	
Combined surgical procedures	None	35	31	N.S.	
	Yes	77	78		
	Incision	None	64	57	N.S.
		Yes Before trial	46	50	
		During trial	2	2	
	Puncture	None	105	103	N.S.
		Yes Before trial	7	6	
		During trial	0	0	
	Other	None	84	81	N.S.
		Yes Before trial	25	22	
		During trial	1	4	
		Before+During	2	2	
Chemotherapeutics prior to the trial	Not used	18	17	N.S.	
	Used	94	92		
Clinical isolates	Single infection	36	39	N.S.	
	Mixed infection	61	49		
	Unknown	15	21		

Fig. 1 Time course of overall clinical improvement judged by surgeons

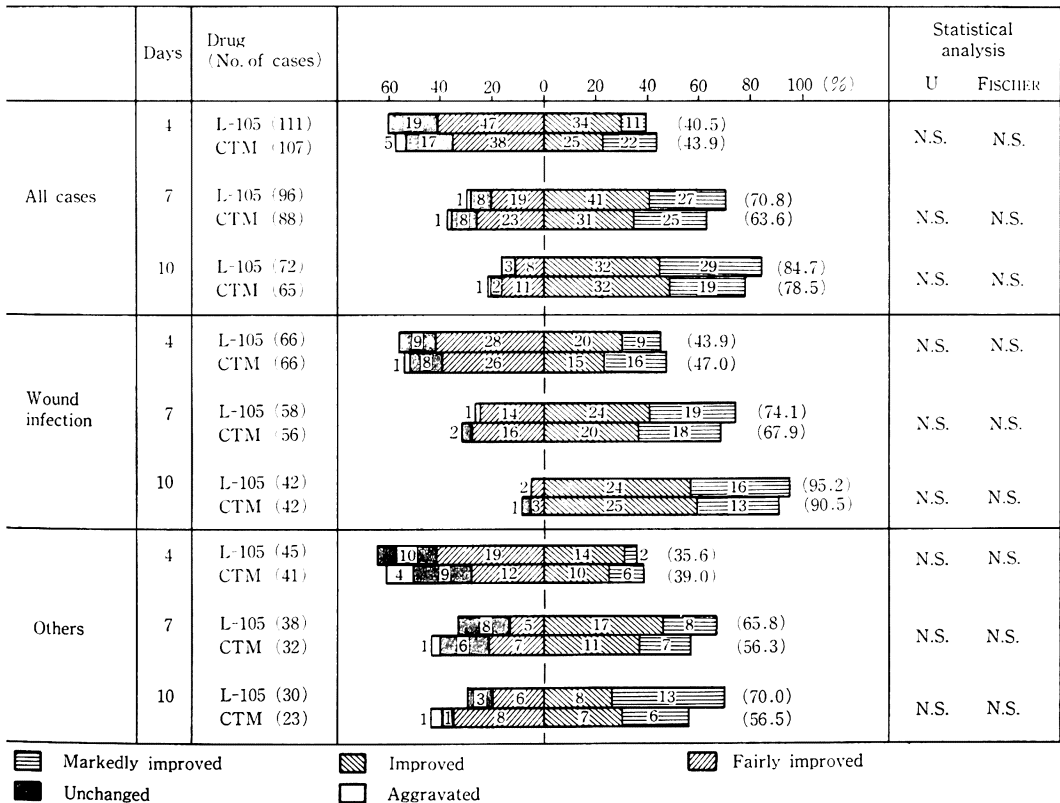


Table 7 Distribution of clinical isolates

Clinical isolates		L-105	CTM	Statistical analysis (χ^2)	
Single infection	GP	<i>Staphylococcus</i> spp.	12	16	N.S.
		<i>S. aureus</i>	8	7	
		<i>S. epidermidis</i>	0	2	
		<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	
		<i>Enterococcus</i> spp.	12	4	
		Other GP	0	1	
	GN	<i>E. coli</i>	3	0	N.S.
		<i>Enterobacter</i> spp.	4	2	
		<i>Citrobacter</i> spp.	1	1	
		<i>Proteus</i> spp.	1	2	
<i>Pseudomonas</i> spp.		2	1		
Other GN		1	3		
ANB	<i>Bacteroides</i> spp.	3	6	N.S.	
	Other ANB	1	1		
Sub total		42	39		
Mixed infection		GP +GP	6	11	N.S.
		GN +GN	5	5	
		GP +GN	20	11	
		ANB+ANB	2	3	
		GP +ANB	5	3	
		GN +ANB	5	9	
		GP +GN +ANB	10	5	
	GP	<i>Staphylococcus</i> spp.	17	22	N.S.
		<i>S. aureus</i>	5	8	
		<i>S. epidermidis</i>	1	0	
		<i>Streptococcus</i> spp.	16	7	
		<i>Enterococcus</i> spp.	20	18	
		Other GP	5	4	
	GN	<i>E. coli</i>	16	5	N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.		9	6		
<i>Enterobacter</i> spp.		8	9		
<i>Citrobacter</i> spp.		2	2		
<i>Proteus</i> spp.		1	5		
<i>M. morgani</i>		5	0		
<i>Pseudomonas</i> spp.		11	9		
Other GN		2	4		
ANB	<i>Bacteroides</i> spp.	18	20	N.S.	
	Other ANB	8	10		
Sub total		138	121		
Total		180	160	N.S.	

Table 8 Initial severity of clinical findings

Clinical finding	Drug	Severity			Statistical analysis U-test
		#	+	-	
Fever*	L-105	26	47	39	N.S.
	CTM	25	51	33	
WBC*	L-105	23	23	22	N.S.
	CTM	18	20	27	
Muscular defense	L-105	2	6	77	N.S.
	CTM	3	8	78	
Tenderness	L-105	10	30	48	N.S.
	CTM	13	38	42	
Distension	L-105	3	9	71	N.S.
	CTM	4	14	67	
Discharge	L-105	51	55	5	N.S.
	CTM	47	53	6	
Redness	L-105	24	52	25	N.S.
	CTM	25	58	19	
Swelling	L-105	17	35	43	N.S.
	CTM	19	49	29	
Pain	L-105	10	55	35	P < 0.05*
	CTM	20	55	21	
Local heat	L-105	7	39	47	P < 0.05*
	CTM	13	44	32	
Induration	L-105	10	22	60	N.S.
	CTM	13	23	48	
CRP*	L-105	13	13	6	N.S.
	CTM	21	13	5	
ESR* (1°)	L-105	13	11	2	N.S.
	CTM	16	15	3	

* Grade of the severity of Fever, WBC, CRP and ESR.

Fever: # = 38°C ≤

+ = 37°C ≤ < 38°C

- = 37°C >

CRP: # = # or 4.8 <

+ = + ~ # or 0.8 <, ≤ 4.8

- = - ~ ± or ≤ 0.8

WBC: # = 12,000 ≤

+ = 8,000 ≤, < 12,000

- = 8,000 >

ESR: # = 50 ≤

+ = m 10 <, < 50, f 15 <, < 50

- = m ≤ 10, f ≤ 15

Table 9 Overall clinical effectiveness judged by committee

	Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
			Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	χ ² -test
Total	L-105	112	35	56	4	17	81.3	N.S.	N.S.
	CTM	109	33	49	11	16	75.2		
Wound infection	L-105	67	28	32	1	6	89.6	N.S.	N.S.
	CTM	66	24	35	4	3	89.4		
Others	L-105	45	7	24	3	11	68.9	N.S.	N.S.
	CTM	43	9	14	7	13	53.5		

E: Excellent, G: Good.

Table 10 Bacteriological effectiveness judged by committee

	Drug	No. of cases	Bacteriological effectiveness					Eradication rate (%) (E)	Statistical analysis FISCHER	
			Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Increased			Unknown
Total	L-105	112	48	6	4	12	6	(36)	63.2	N.S.
	CTM	109	39	5	15	14	0	(36)	53.4	
Wound infection	L-105	67	33	4	3	7	2	(18)	67.3	N.S.
	CTM	66	29	2	8	8	0	(19)	61.7	
Others	L-105	45	15	2	1	5	4	(18)	55.6	N.S.
	CTM	43	10	3	7	6	0	(17)	38.5	

Table 11 Final overall clinical improvement judged by surgeons

	Drug	No. of Cases	Final overall clinical improvement					Improvement rate (%) (M+I)	Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated		U-test	FISCHER
Total	L-105	112	46	44	11	9	2	80.4	N.S.	N.S.
	CTM	109	38	42	19	6	4	73.4		
Wound infection	L-105	67	30	30	4	2	1	89.6	N.S.	N.S.
	CTM	66	28	30	7	1	0	87.9		
Others	L-105	45	16	14	7	7	1	66.7	N.S.	N.S.
	CTM	43	10	12	12	5	4	51.2		

M: Markedly improved, I: Improved.

副作用の検討は 263 例全例を解析対象としたが、副作用によらず投与日数不足 (6 vial 未満) となった 4 症例は判定不能とした。臨床検査値異常の検討については、投与前、投与後の一方または両方の検査がなされていないか、あるいはなされていても検査実施日の採用区分からずれているため投与前、または投与後の検査値として採用できない 27 例は、臨床検査値異常の解析対象から除外した。したがって、236 例を解析対象としたが、投与日数不足 (6 vial 未満) となった 4 症例は判定不能とした。

1. 両薬剤群間の等質性の検討

1) 対象症例の背景因子

両薬剤群間の主な背景因子の分布を Table 6 の 1~2 に示した。L-105 群に CTM 群より高齢者 (60 歳以上) が有意に多く認められた以外は、背景因子の分布に両薬剤間に有意差は認められなかった。

2) 臨床検出菌の分布

薬剤投与開始前に各症例の病巣から分離検出された菌の分布を Table 7 に示した。検出菌の分布に対して、両薬剤群間に差は認められなかった。

3) 薬剤投与開始前の症状、所見、重症度分布

全身症状 (最高体温、白血球数、CRP、赤沈値)、腹

部所見 (筋性防禦、圧痛、膨満) および局所所見 (蜂臈、発赤、腫脹、疼痛、熱感、硬結) の投与開始前の重症度の分布を Table 8 に示した。

局所所見における疼痛、熱感で CTM 群が L-105 群よりも重症にやや片寄っていたが ($P < 0.05$)、その他の症状、所見はすべて両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

2. 総合評価

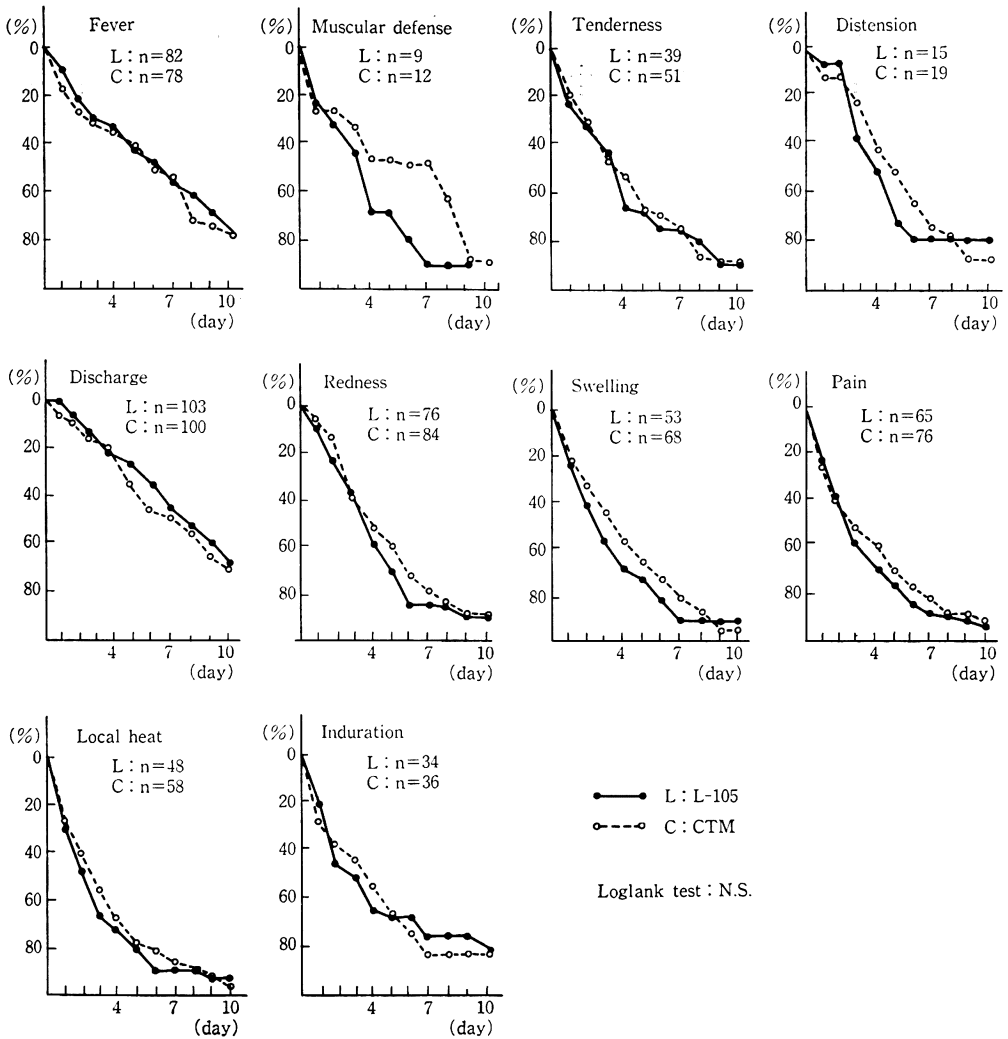
1) 臨床効果

効果判定委員会による臨床効果の判定結果を Table 9 に示した。

L-105 群では著効 35 例 (31.3%)、有効 56 例 (50.0%)、やや有効 4 例 (3.5%)、無効 17 例 (15.2%) で有効以上の有効率 (以下「有効率」と記す) は 81.3% であり、一方 CTM 群では著効 33 例 (30.3%)、有効 49 例 (44.9%)、やや有効 11 例 (10.1%)、無効 16 例 (14.7%) で有効率は 75.2% であったが両薬剤間に有意差は認められなかった。

全症例を創感染と深部感染症を主体とするその他の前後感染症に分けて検討すると、創感染では、L-105 群と CTM 群の有効率はそれぞれ 89.6%、89.4% と全く同様の有効率を示した。

Fig. 2 Time course of elimination rates in clinical finding (All cases)



全症例から創感染を除いたその他の術後感染症では、L-105 群と CTM 群の有効率はそれぞれ 68.9%, 53.5% であり、L-105 群は有効率において CTM 群を 15.4% 上回ったが、有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果

効果判定委員会による細菌学的効果の判定結果を Table 10 に示した。

L-105 群では消失 48 例 (63.2%), 部分消失 6 例 (7.9%), 存続 4 例 (5.2%), 菌交代 12 例 (15.8%), 増加 6 例 (7.9%) で不明例は 36 例であり、判定しえない症例に対する消失率は 63.2% であった。CTM 群では消失 39 例 (53.4%), 部分消失 5 例 (6.8%), 存続

15 例 (20.5%), 菌交代 14 例 (19.2%), 増加 0 例, 不明 36 例であり、消失率は 53.4% であったが細菌学的効果において両薬剤間に有意差は認められなかった。

創感染とその他の術後感染症に分けて検討した結果は、創感染で L-105 群と CTM 群の消失率はそれぞれ 67.3%, 61.7% であったが、その他の術後感染症ではそれぞれ 55.6%, 38.5% と、L-105 群の消失率が CTM 群に比べて 17.1% 上回っていた。しかし有意差は認められなかった。

3) 全般改善度

主治医により判定された最終全般改善度を Table 11 に示した。L-105 群では著明改善 46 例 (41.1%), 中等度

Fig. 3 Time course of elimination rates in clinical finding (Wound infection)

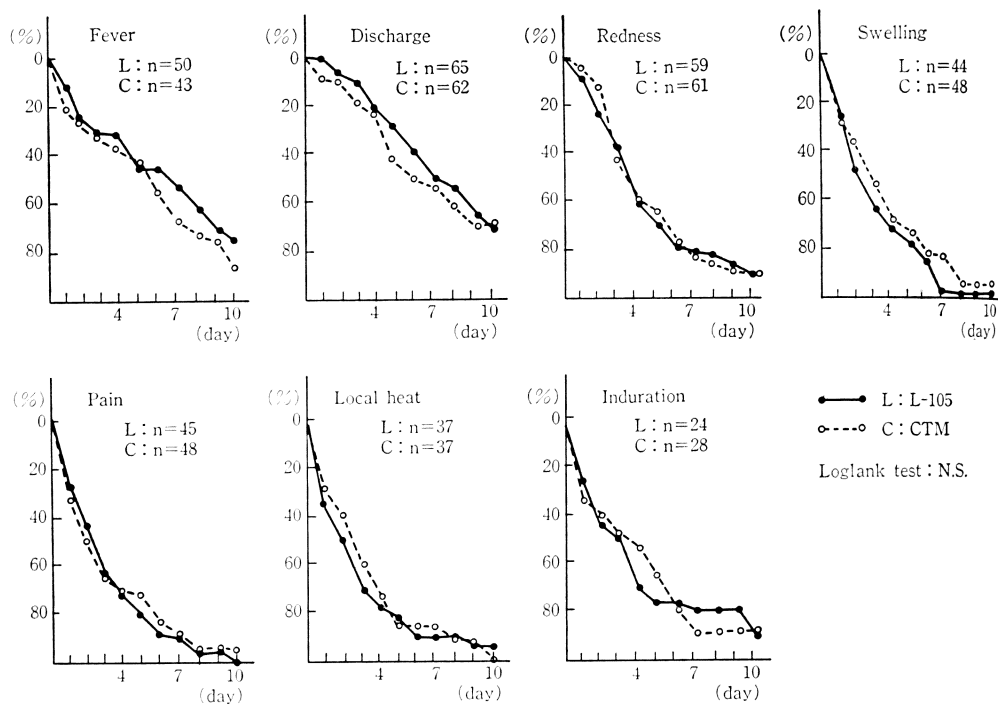
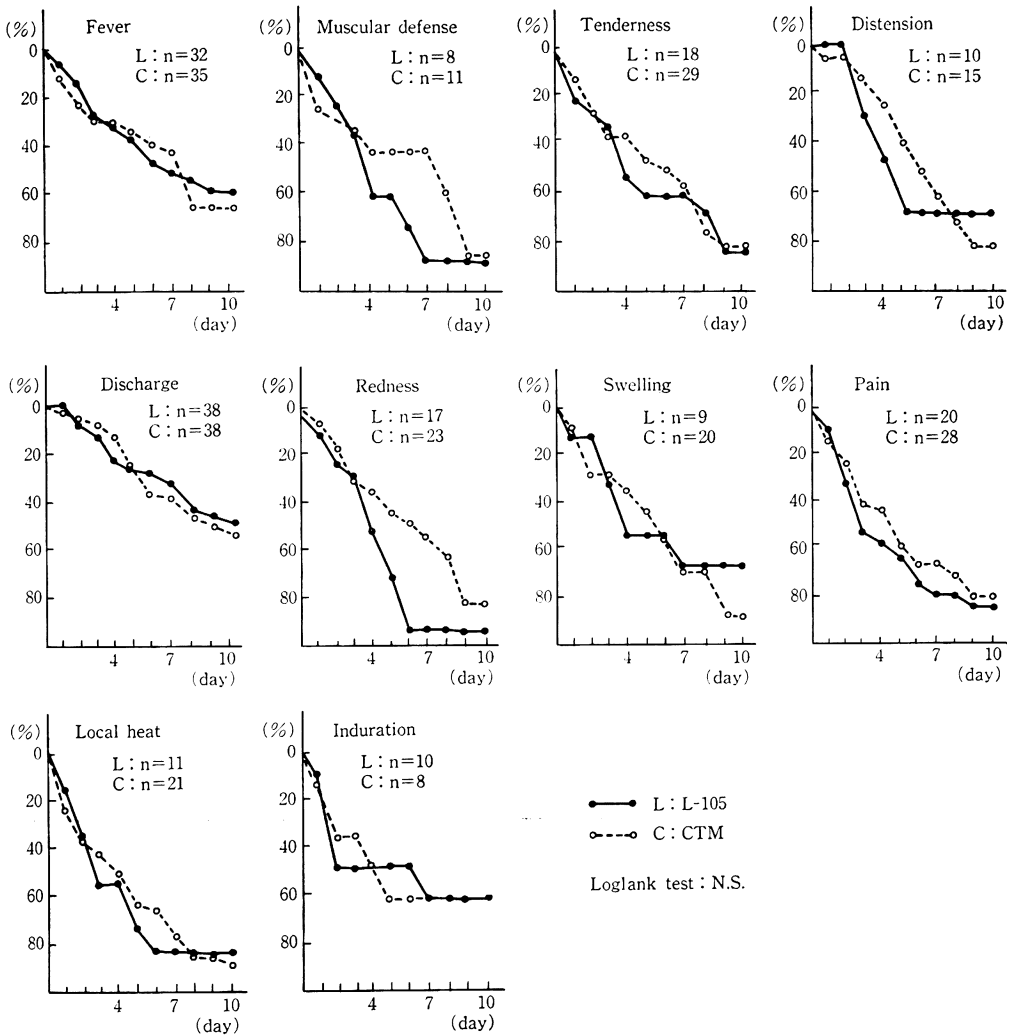


Table 12 Overall clinical effectiveness classified by patients characteristics judged by committee

	Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis			
			Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	X ² /FISHER		
With primary disease	Total	L-105	58	11	32	2	13	74.1	N.S.	N.S.	
		CTM	54	19	17	6	12	66.7			
	Wound infection	L-105	27	9	14	1	3	85.2	N.S.	N.S.	
		CTM	25	12	9	2	2	84.0			
	Others	L-105	31	2	18	1	10	64.5	N.S.	N.S.	
		CTM	29	7	8	4	10	51.7			
	Without cancer	Total	L-105	8	4	3	0	1	87.5	N.S.	N.S.
			CTM	13	2	8	3	0	76.9		
		Wound infection	L-105	7	4	3	0	0	100.0	P < 0.05*	N.S.
			CTM	11	1	8	2	0	81.8		
Others		L-105	1	0	0	0	1	0	—	N.S.	
CTM	2	1	0	1	0	0	50.0				
Without primary disease	Total	L-105	46	20	21	2	3	89.1	N.S.	N.S.	
		CTM	42	12	24	2	4	85.7			
	Wound infection	L-105	33	15	15	0	3	90.9	N.S.	N.S.	
		CTM	30	11	18	0	1	96.7			
	Others	L-105	13	5	6	2	0	84.6	P < 0.05*	N.S.	
		CTM	12	1	6	2	3	58.3			

Fig. 4 Time course of elimination rates in clinical finding (Others)



44例 (39.3%), 軽度改善 11例 (9.8%), 不変 9例 (8.0%), 悪化 2例 (1.8%) であり, 中等度改善以上改善率 (以下「改善率」と記す) は 80.4% である。CTM 群では著明改善 38例 (34.9%), 中等度改善 19例 (38.5%), 軽度改善 19例 (17.4%), 不変 6例 (5.6%), 悪化 4例 (3.7%) であり, 改善率は 73.4% であったが, 最終全般改善度において両薬剤間に有意差認められなかった。

感染とその他の術後感染症に分けて検討した結果で創感染では L-105 群と CTM 群の改善率はそれぞれ 9.6%, 87.9% となり, またその他の術後感染症ではそれぞれ 66.7%, 51.2% となつていずれも有意差は

認められなかった。

全般改善度について, 投与 4日目, 7日目, 10日目に経日的に判定した結果を Fig. 1 に示した。

投与 4日目で判定した改善率は, L-105 群 40.5%, CTM 群 43.9% であった。7日目の判定では, L-105 群および CTM 群の改善率はそれぞれ 70.8%, 63.6%, また, 10日目の判定では, L-105 群および CTM 群の改善率はそれぞれ 84.7%, 78.5% であり, いずれの時点においても両薬剤間に有意差は認められなかった。

創感染とその他の術後感染症に分けて判定した場合も同様の傾向を示し, いずれの時点の改善度においても, 両薬剤間に有意差は認められなかった。

Table 13 Overall clinical effectiveness classified by patient characteristics judged by committee (All cases)

Site of infection		Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
				Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	FISCHER
Wound infection	Upper abdomen	L-105	26	13	9	1	3	84.6	N.S.	N.S.
		CTM	30	13	15	1	1	93.3		
	Lower abdomen	L-105	30	13	14	0	3	90.0	N.S.	N.S.
		CTM	25	11	11	1	2	88.0		
	Other	L-105	12	3	9	0	0	100.0	P < 0.05*	N.S.
		CTM	11	0	9	2	0	81.8		
Others	Upper abdomen	L-105	16	1	8	2	5	56.3	N.S.	N.S.
		CTM	18	4	4	4	6	44.4		
	Lower abdomen	L-105	13	4	3	1	5	53.8	N.S.	N.S.
		CTM	11	0	6	2	3	54.5		
	Perineo anal	L-105	16	2	13	0	1	93.8	N.S.	N.S.
		CTM	13	5	3	1	4	61.5		
	Wound with drain tube	L-105	0	0	0	0	0	—	—	—
		CTM	1	0	1	0	0	100.0		

Table 14 Overall clinical effectiveness by patient characteristics judged by committee (All cases)

Depth of infection	Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
			Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	FISCHER
Superficial wall	L-105	25	17	8	0	0	100.0	N.S.	N.S.
	CTM	24	11	11	2	0	91.7		
Tunica muscularis	L-105	26	6	17	0	3	88.5	N.S.	N.S.
	CTM	36	10	22	2	2	88.9		
Deep wall	L-105	16	5	7	1	3	75.0	N.S.	N.S.
	CTM	6	3	2	0	1	83.3		
Abdominal cavity	L-105	26	3	10	3	10	50.0	N.S.	N.S.
	CTM	28	4	10	6	8	50.0		
Dead space	L-105	15	2	12	0	1	93.3	N.S.	N.S.
	CTM	12	5	2	1	4	58.3		
Biliary tract	L-105	3	2	1	0	0	100.0	—	N.S.
	CTM	1	0	0	0	1	0.0		
Others	L-105	1	0	1	0	0	100.0	—	N.S.
	CTM	2	0	2	0	0	100.0		

4) 症状, 所見の改善度

全身症状, 腹部所見および局所所見の各症状での累積消失率は Fig. 2 に示すとおりである。

いずれの症状, 所見においても, その消失率の推移については 両薬剤間に有意差は認められなかった (Log rank test)。各症状, 所見の 10 日目の累積消失率

Table 15 Overall clinical effectiveness classified by patients characteristics judged by committee (All cases)

		Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
				Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	FISCHER
Combined surgical procedure	Total	L-105	77	26	35	3	13	79.2	N.S.	N.S.
		CTM	78	26	33	6	13	75.6		
	Wound infection	L-105	46	22	18	1	5	87.0	N.S.	N.S.
		CTM	46	21	21	2	2	91.3		
	Others	L-105	31	4	17	2	8	67.7	N.S.	N.S.
		CTM	32	5	12	4	11	53.1		
No surgical procedure	Total	L-105	35	9	21	1	4	85.7	N.S.	N.S.
		CTM	31	7	16	5	3	74.2		
	Wound infection	L-105	21	6	14	0	1	95.2	N.S.	N.S.
		CTM	20	3	14	2	1	85.0		
	Others	L-105	14	3	7	1	3	71.4	N.S.	N.S.
		CTM	11	4	2	3	2	54.5		

Table 16 Overall clinical effectiveness classified by patient characteristics judged by committee (All cases)

		Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
				Excellent	Good	Fair	Poor		U-test	FISCHER
Chemotherapeutics prior to the trial	Total	L-105	94	27	50	4	13	81.9	N.S.	N.S.
		CTM	92	27	44	9	12	77.2		
	Wound infection	L-105	55	22	28	1	4	90.9	N.S.	N.S.
		CTM	56	18	32	4	2	89.3		
	Others	L-105	39	5	22	3	9	69.2	N.S.	N.S.
		CTM	36	9	12	5	10	58.3		
No chemotherapeutics prior to the trial	Total	L-105	18	8	6	0	4	77.8	N.S.	N.S.
		CTM	17	6	5	2	4	64.7		
	Wound infection	L-105	12	6	4	0	2	83.3	N.S.	N.S.
		CTM	10	6	3	0	1	90.0		
	Others	L-105	6	2	2	0	2	66.7	-	N.S.
		CTM	7	0	2	2	3	28.6		

-105 群および CTM 群それぞれ、体温では 69.5%，3.1%，筋性防禦では 88.9%，87.5%，圧痛では 87.9%，5.2%，膨満では 80.0%，85.3%，排膿では 63.4%，4.3%，発赤では 91.5%，88.7%，腫脹では 91.6%，1.9%，疼痛では 94.8%，92.7%，熱感では 91.7%，5.9%，硬結では 80.6%，81.8% であった。

全症例の中で、創感染と死腔感染・腹腔内感染および道感染では臨床効果を評価する際の症状、所見が異なるため、創感染とその他の術後感染症に分けて同に各症状、所見の累積消失率を検討し、Fig. 3, Fig. 4 示した。しかし、創感染、その他の術後感染症とも

に、各症状、所見の消失率において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 層別解析

① 臨床効果

背景因子として、基礎疾患の有無別、癌の有無別に臨床効果を検討した結果は、Table 12 のとおりである。

基礎疾患としては癌の他、糖尿病、高血圧症、心疾患、全身性紅斑性痕瘡 (SLE) など感染の予後に不良な影響を与えらると思われる疾患を採用した。

癌以外の基礎疾患を有する症例の創感染での有効率において、L-105 群 100.0%，CTM 群 81.8% と有意差

Table 17 Overall clinical effectiveness classified by patients characteristics judged by committee (All cases)

		Drug	No. of cases	Overall clinical effectiveness				Effectiveness rate (%) (E + G)	Statistical analysis	
				Excellent	Good	Fair	Poor		WILCOXON	FISCHER
Single infection	Total	L-105	42	12	21	3	6	78.6	N.S.	N.S.
		CTM	39	14	16	5	4	76.9		
	Wound infection	L-105	21	10	10	0	1	95.2	N.S.	N.S.
		CTM	26	9	15	1	1	92.3		
	Others	L-105	21	2	11	3	5	61.9	N.S.	N.S.
		CTM	13	5	1	4	3	46.2		
Mixed infection	Total	L-105	53	17	24	1	11	77.4	N.S.	N.S.
		CTM	47	10	23	5	9	70.2		
	Wound infection	L-105	34	13	15	1	5	82.4	N.S.	N.S.
		CTM	25	7	13	3	2	80.0		
	Others	L-105	19	4	9	0	6	68.4	N.S.	N.S.
		CTM	22	3	10	2	7	59.1		

Table 18 Bacteriological effectiveness classified patient characteristics judged by committee

		Drug	No. of cases	Bacteriological effectiveness						Eradication rate (%) (E)	Statistical analysis FISCHER
				Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Increased	Unknown		
Single infection	Total	L-105	42	22	0	3	2	4	(11)	71.0	N.S.
		CTM	39	17	0	11	3	0	(8)	54.8	
	Wound infection	L-105	21	14	0	2	1	1	(3)	77.8	N.S.
		CTM	26	13	0	7	2	0	(4)	59.1	
	Others	L-105	21	8	0	1	1	3	(8)	61.5	N.S.
		CTM	13	5	0	4	1	0	(3)	50.0	
Mixed infection	Total	L-105	53	26	6	1	10	2	(8)	57.8	N.S.
		CTM	47	20	5	3	11	0	(8)	51.3	
	Wound infection	L-105	34	19	4	1	6	1	(3)	61.3	N.S.
		CTM	25	16	2	0	6	0	(1)	66.7	
	Others	L-105	19	7	2	0	4	1	(5)	50.0	N.S.
		CTM	22	4	3	3	5	0	(7)	26.7	

が認められ、基礎疾患のない群のその他の術後感染症でも、L-105 群 84.6%、CTM 群 58.3% と有意差が認められた。

さらに全症例の感染部位別、病巣深達度別に層別検討した結果を Table 13~14 に示した。

創感染の上下腹部を除いたその他の部位（上肢、下肢、背臀部、頭部など）の有効率において、L-105 群 100.0%、CTM 群 81.8% で有意差が認められた。

病巣深達度について検討した結果では、表在性創感染および死腔感染において L-105 群が CTM 群よりも高い有効率が認められた。

全症例について外科的処置の有無、直前化学療法の有無、単独感染と混合感染の層別解析の結果を Table 15~17 に示したが、いずれも L-105 群と CTM 群の有効率には有意差は認められなかった。

② 細菌学的効果

単独感染と混合感染に層別した結果を Table 18 に示した。混合感染の創感染を除くすべてにおいて L-105 群の消失率が CTM 群の消失率を 5~20% に上回ったが、有意差が認められるには至らなかった。

一方、検出菌毎の消長を Table 19 に示した。グラム陽性菌の消失率は L-105 群で 89.6%、CTM 群で 82.5%。

Table 19 Bacteriological response

Clinical isolates	All cases Eradicated (%)		Statistical analysis χ^2 /FISCHER	Wound infection Eradicated (%)		Statistical analysis χ^2 /FISCHER	Others Eradicated (%)		Statistical analysis χ^2 /FISCHER
	L-105	CTM		L-105	CTM		L-105	CTM	
GP	<i>Staphylococcus</i> spp.	21/21 (100)	24/31 (77.4)	16/16 (100)	13/16 (81.3)	N.S.	5/5 (100)	11/15 (73.3)	N.S.
	<i>S. aureus</i>	9/9 (100)	8/12 (66.7)	7/7 (100)	4/7 (57.1)	N.S.	2/2 (100)	4/5 (80.0)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	1/1 (100)		1/1 (100)		—			—
	<i>Streptococcus</i> spp.	16/16 (100)	9/9 (100)	14/14 (100)	5/5 (100)	N.S.	2/2 (100)	4/4 (100)	N.S.
	<i>Enterococcus</i> spp.	19/25 (76.0)	14/18 (77.8)	10/13 (76.9)	13/13 (100)	N.S.	9/12 (75.0)	1/5 (20.0)	N.S.
	Other GP	4/5 (80.0)	5/5 (100)	3/4 (75.0)	4/4 (100)	N.S.	1/1 (100)	1/1 (100)	—
Sub total	60/67 (89.6)	52/63 (82.5)		35/38 (92.1)	N.S.	17/20 (85.0)	17/25 (68.0)	N.S.	
GN	<i>E. coli</i>	8/16 (50.0)	2/5 (40.0)	4/9 (44.4)	1/3 (33.3)	N.S.	4/7 (57.1)	1/2 (50.0)	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	6/6 (100)	4/5 (80.0)	3/3 (100)	3/3 (100)	N.S.	3/3 (100)	1/2 (50.0)	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	7/9 (77.8)	7/9 (77.8)	5/6 (83.3)	6/8 (75.0)	N.S.	2/3 (66.7)	1/1 (100)	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	2/3 (66.7)	0/2 (0)	2/2 (100)	0/1 (0)	N.S.	0/1 (0)	0/1 (0)	—
	<i>Proteus</i> spp.	1/1 (100)	3/5 (60.0)		2/3 (66.7)	N.S.	1/1 (100)	1/2 (50.0)	N.S.
	<i>M. morgani</i>	4/4 (100)		3/3 (100)		—	1/1 (100)		—
	<i>Pseudomonas</i> spp.	9/11 (81.8)	3/7 (42.9)	6/7 (85.7)	3/3 (100)	N.S.	3/4 (75.0)	0/4 (0)	N.S.
	Other GN	2/2 (100)	6/6 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	N.S.	1/1 (100)	4/4 (100)	N.S.
Sub total	39/52 (75.0)	25/39 (64.1)		17/23 (73.9)	N.S.	15/21 (71.4)	8/16 (50.0)	N.S.	
ANB	<i>Bacteroides</i> spp.	13/18 (72.2)	17/21 (81.0)	8/11 (72.7)	12/14 (85.7)	N.S.	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	N.S.
	Other ANB	9/9 (100)	9/9 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	N.S.	5/5 (100)	5/5 (100)	N.S.
	Sub total	22/27 (81.5)	26/30 (86.7)	12/15 (80.0)	16/18 (88.9)	N.S.	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)	N.S.
Total	121/146 (82.9)	103/132 (78.0)		68/79 (86.1)	N.S.	42/53 (79.2)	35/53 (66.0)	N.S.	

Table 20 Side effects

	L-105	CTM	Statistical analysis FISCHER
No. of cases	132	131	
No side effects	128	126	
Cases with side effects (Frequency, %)	2 (1.5)	3 (2.3)	N.S.
Undecided	2	2	
Jaundice	0	1	
Nausea, anorexia, thirst	0	1	
Eruption	1	1	
Shoulder pain (phlebalgia)	1	0	

Table 21 List of cases with side effect

Drug	Age	Sex	Disease	Side effect					Remarks
				Symptom	Severity	Onset day	Administration	Relationship with the test drug	
L-105	60	F	Peritoneal abscess	Eruption	Severe	After 2 days	Suspended	Probably related	Disappeared next day after suspension
	63	M	Pelvic abscess	Shoulder pain (phlebalgia)	Mild	After 3 days	Continued	Possibly related	Disappeared 4 days after administration
	35	F	Intraabdominal abscess	Jaundice	Moderate	After 4 days	Continued	Definitely related	Disappeared 36 days after administration
CTM	56	M	Intraabdominal abscess	Nausea, anorexia, thirst	Moderate	After 3 days	Suspended	Probably related	Disappeared 4 days after suspension
	45	M	Subphrenic abscess	Eruption	Moderate	After 2 day	Suspended	Probably related	Disappeared after suspension

Table 22 Abnormal laboratory findings

	L-105	CTM	Statistical analysis FISCHER
No. of cases	117	119	N.S.
Within normal limits	100	103	
Abnormal laboratory findings (Frequency %)	14 (12.3)	15 (12.7)	
Undecided	3	1	
GOT ↑	1		
GPT ↑		2	
GOT ↑, GPT ↑	3	2	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑	1	2	
GOT ↑, GPT ↑, T-Bil. ↑		1	
GPT ↑, Al-P ↑		1	
GPT ↑, γ-GTP ↑	1		
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, A/G ↓, BUN ↑	1		
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, LAP ↑, γ-GTP ↑	2	1	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, LDH ↑, γ-GTP ↑	2		
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, LAP ↑, LDH ↑, γ-GTP ↑		1	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, LAP ↑, γ-GTP ↑, Eosin. ↑		1	
Al-P ↑, LAP ↑	1		
Al-P ↑, γ-GTP ↑		1	
T-Bil. ↑		1	
T-protein ↓		1	
RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, WBC ↓	1		
WBC ↓	1		
Eosin. ↑		1	

Table 23 List of abnormal laboratory findings

Drug		L-105			CTM		
		No. of examined cases	No. of abnormal findings	Frequency (%)	No. of examined cases	No. of abnormal findings	Frequency (%)
Hematology	RBC ↓	116	1	0.9	116	0	0
	Hb ↓	116	1	0.9	116	0	0
	Ht ↓	116	1	0.9	117	0	0
	WBC ↓	110	2	1.8	113	0	0
	Eosinophil ↑	78	0	0	80	2	2.5
Liver function	A/G ↓	70	1	1.4	72	0	0
	GOT ↑	112	10	8.9	116	8	6.9
	GPT ↑	112	10	8.9	116	11	9.5
	Al-P ↑	111	7	6.3	110	7	6.4
	LAP ↑	86	3	3.5	91	3	3.3
	γ-GTP ↑	98	5	5.1	106	4	3.8
	LDH ↑	110	2	1.8	107	1	0.9
	T-protein ↓	106	0	0	111	1	0.9
T-Bilirubin ↑	96	0	0	100	2	2.0	
Renal function	BUN ↑	109	1	0.9	110	0	0

Table 24 Overall clinical utility judged by surgeons

	Drug	No. of Cases	Final overall clinical improvement						Utility rate(%) C+S	Statistical analysis	
			Completely satisfied	Satisfied	Fairly satisfied	Not satisfied	Intolerable	Undecided		U-test	FISCHER
Total	L-105	113	8	50	43	10	0	(2)	52.3	N.S.	N.S.
	CTM	110	10	40	45	15	0	(0)	45.5		
Wound infection	L-105	68	6	31	26	3	0	(2)	56.1	N.S.	N.S.
	CTM	67	4	32	28	3	0	(0)	53.7		
Others	L-105	45	2	19	17	7	0	(0)	46.7	N.S.	N.S.
	CTM	43	6	8	17	12	0	(0)	32.6		

グラム陰性菌で L-105 群 75.0%, CTM 群 64.1%, 嫌気性菌で L-105 群 81.5%, CTM 群 86.7% であり、全体では、L-105 群 82.9%, CTM 群 78.0% であったが、有意差は認められなかった。しかし、個々の菌種でみた場合、*Staphylococcus* spp. の消失率は L-105 群 100%, CTM 群 77.4% となり有意差が認められた。

6) 副作用および臨床検査値異常

全症例 263 例の副作用についての検討結果を Table 20, Table 21 に示した。判定不能とされたのは L-105 群の 2 例, CTM 群の 2 例であった。

副作用は L-105 群 2 例, CTM 群 3 例でそれぞれの発現率は 1.5%, 2.3% となり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。その内容は L-105 群では、発疹 1 例, 血管痛と考えられる Shoulder pain 1 例であり, CTM 群では黄疸 1 例, 嘔気・食欲不振・口渇 1 例, 発疹 1 例であった。

臨床検査値異常の検討は投与前, 後の検査がなされて判定が可能な 236 例を解析対象とした。判定不能とされたのは L-105 群 3 例, CTM 群 1 例であった。臨床検査値異常の検討結果を Table 22, Table 23 に示した。

臨床検査値異常発現例と判定されたものは, L-105 群 14 例, CTM 群 15 例であり, その発現率はそれぞれ 12.3%, 12.7% となって, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

その内容は GOT, GPT, Al-P など肝酵素の軽度ないし中等度上昇が中心であるが, 血液所見で L-105 群に赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, 白血球数の減少 1 例, 白血球数減少 1 例, CTM 群に好酸球増多が 2 例みられ, また腎機能に関して L-105 群に BUN の上昇 1 例がみられた。

7) 有用性判定

主治医によって判定された試験薬剤の臨床的有用性の判定結果は Table 24 に示すとおりである。

すなわち, L-105 群では, 非常に満足 8 例 (7.2%),

満足 50 例 (45.0%), まずまず満足 43 例 (38.7%), 不満足 10 例 (9.0%), 使用に耐えない 0 例であり, 判定不能 2 例を除いた症例数に対する満足以上の有用率(以下「有用率」と記す)は 52.3% であった。CTM 群では, 非常に満足 10 例 (9.1%), 満足 40 例 (36.4%), まずまず満足 45 例 (40.9%), 不満足 15 例 (13.6%), 使用に耐えない 0 例で, 有用率は 45.5% であり, 有用率において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

L-105 群の有用性判定不能 2 例は, 副作用による脱落ではあるが, わずか 2 vial 投与後であり有効性の判定ができないため主治医により判定不能とされたもの 1 例, 創感染に対して使用したが腹腔内遺残膿瘍合併の可能性を否定しきれないため判定不能とされたもの 1 例であった。

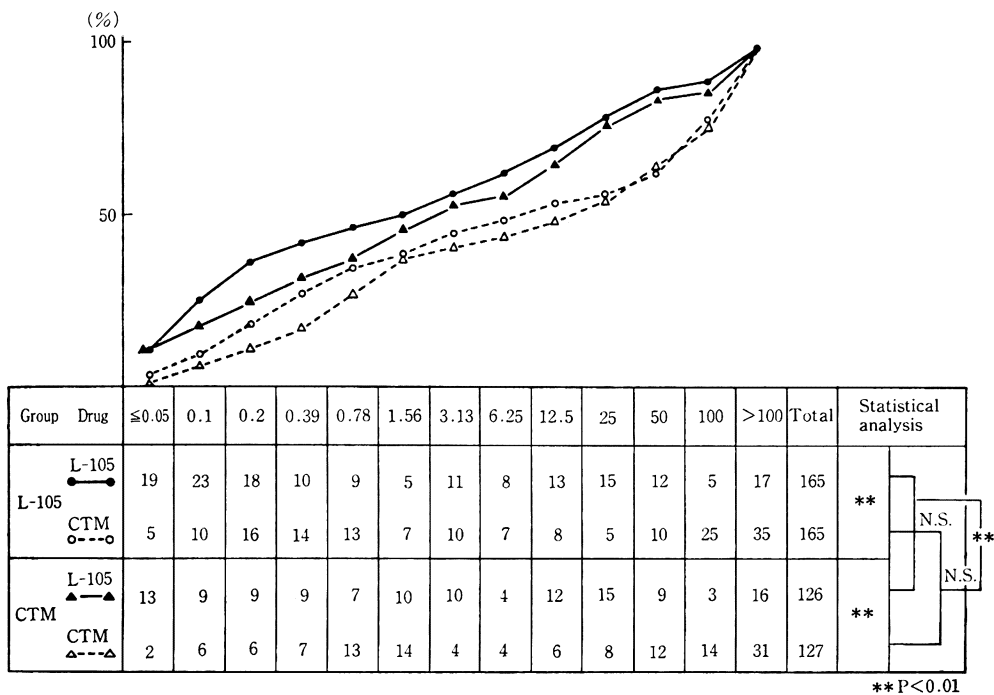
創感染とその他の術後感染症に分けて検討した結果も, 創感染で L-105 群と CTM 群の有用率はそれぞれ 56.1%, 53.7% であり, その他の術後感染症ではそれぞれ 46.7%, 32.6% と L-105 群が CTM 群よりも上回っていたがいずれも有意の差は認められなかった。

III. 考 察

創感染を含む術後感染症を対象として, L-105 の臨床的有効性と安全性を客観的に評価するために, CTM を対照薬とする Well-controlled study による薬効比較試験を実施した。

対照薬として CTM を選択した理由は, CTM が L-105 と同様に 7 位側鎖にアミノチアゾール基を有し構造上の類似性をもつこと, 近年の新抗生剤の輩出の中にあつて, 外科領域の術後感染症に広く使用され有用性が高く評価されているためである。また, いわゆる第 3 世代セフェム剤はグラム陰性菌に対する抗菌力は増強されているものの, グラム陽性菌に対する抗菌力は逆に低下している中であつて, CTM 剤のグラム陽性菌に対する優れた抗菌力は広く認められており, L-105 の抗菌力が

Fig.5 Susceptibility of clinical isolates (All)



ラム陽性菌からグラム陰性菌まで広いスペクトルを有する抗菌特性を考慮し、CTM を試験の対照薬とするのは妥当と考えられた。

術後感染症を対象とした薬効比較試験は、過去 CTM と Cefazolin (CEZ) (1979)³⁾、Apalcillin (APPC) と Sulbencillin (SBPC) (1981)⁴⁾、Cefmenoxime (CMX) と CTM (1982)⁵⁾、Cefoperazone (CPZ) と CTM (1984)⁶⁾、Ceftazidime (CAZ) と CTM (1984)⁷⁾、Aspicillin と SBPC (1985)⁸⁾ など実施され、各薬剤の客観的評価が行なわれている。今回の我々の研究もほぼこれと同様の方法で行なった。従来は創感染をA層とし、腹腔内感染、死腔感染をB層とする対象群に分けて、A層には7日間、B層には14日間の投与期間を設定する方法が多とられた。しかも層別に異なった臨床効果判定基準がいられてきた。今回は呼吸器感染症と尿路感染症を除外手術操作部位に発症するすべての術後感染症を対象とし、投与期間も10日間として実施した。また臨床効果すべて同一基準により判定した。

両薬剤群の背景因子の等質性についてみると対象患者年齢構成において L-105 群に高齢層が多く有意差がめられ、投与開始前の各症状、所見の重症度における痛、熱感で CTM 群に有意に重症が多いほかは、その因子に両薬剤群間の有意差は認められなかった。こ

れらの対象症例に基づいて評価された結果は、委員会判定による臨床効果では、著効、有効以上の有効率で L-105 群 81.3%、CTM 群 75.2% で、L-105 群の有効率が高かったが有意差は認められなかった。創感染とその他の術後感染症に分けた場合は、創感染の有効率で L-105 群 89.6%、CTM 群 89.4%、その他の術後感染症の有効率で L-105 群 68.9%、CTM 群 53.5% となり L-105 群の有効率が優っていたが有意差は認められなかった。この成績は CMX と CTM との比較試験における CTM の有効率⁵⁾ A層 73.6%、B層 73.6%、および CPZ と CTM との比較試験時の CTM の有効率⁶⁾ A層 80.8%、B層 53.7%、さらに CAZ と CTM との比較試験時の CTM の有効率⁷⁾ A層 76.8%、B層 64.2% と比較した場合、いずれも今回の試験の方が、創感染で有効率が高かったが、腹腔内感染と死腔感染を含むその他の術後感染症の有効率が低い結果が得られた。このことは、同一方式による試験ではないので断定できないが、従来の有効評価日がA層3日目、B層5日目であるのに対して、今回の試験評価基準では全対象の有効評価日を4日目にした結果を反映したものかもしれない。

しかしながら、全体としての有効率をみた場合はほぼ同様の有効率と思われ、今回の試験方法はA、B層方式と同等の結論の得られる方式と考えられた。

Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates (Wound infection)

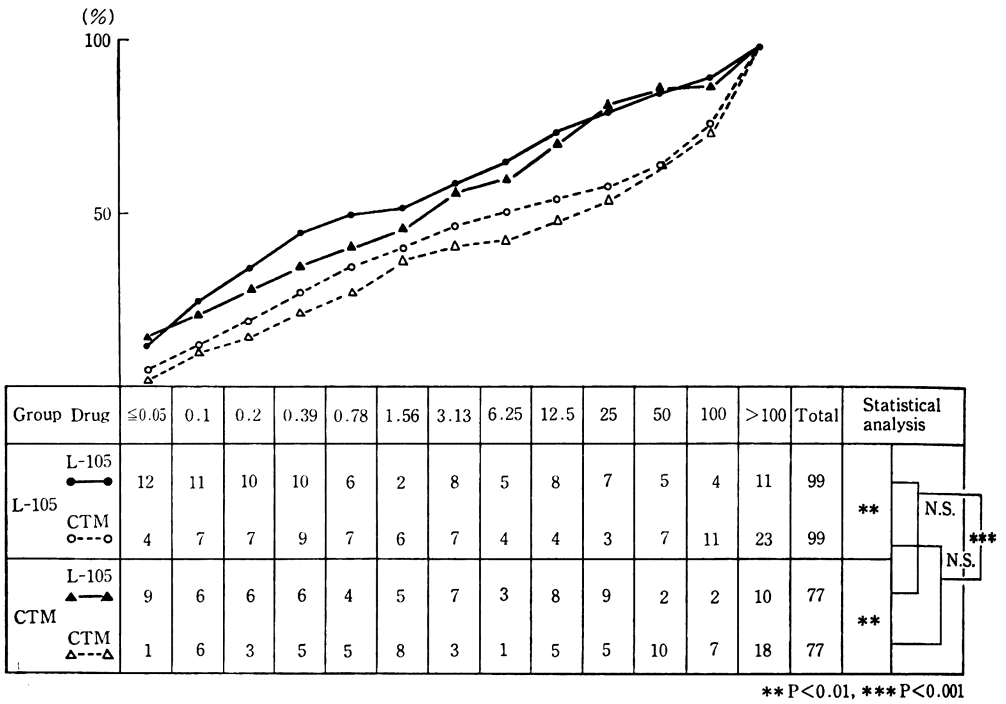
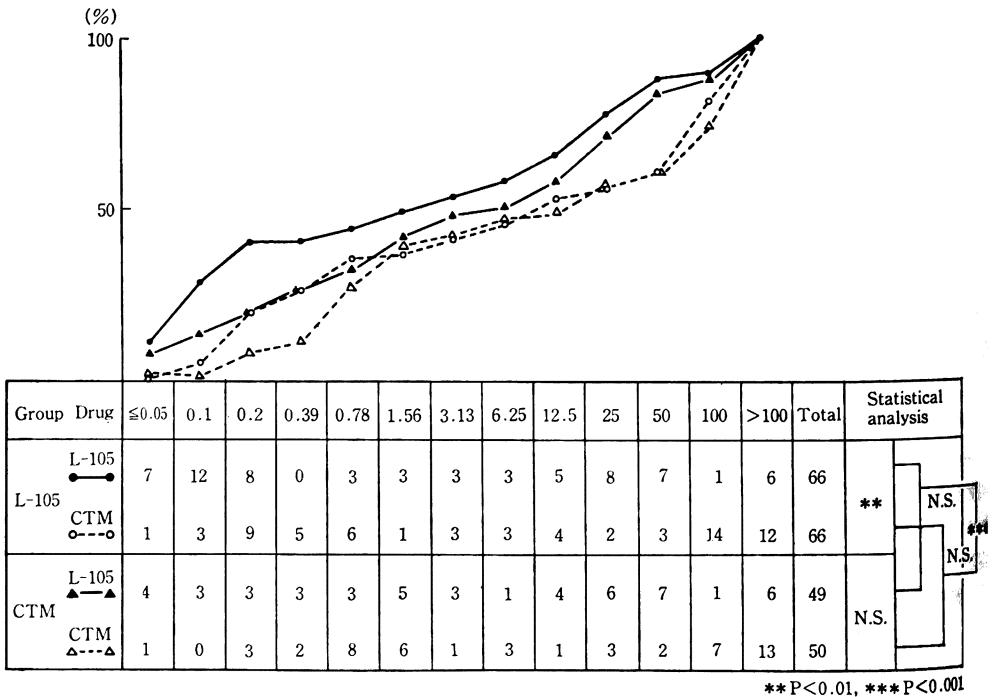


Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates (Others)



背景因子において L-105 群の方に有意に高齢者が多かったため、59 歳以下と 60 歳以上に分けて有効率を比較しても L-105 群と CTM 群の有効率には有意差は認められず、全体の有効率に与える影響はないと考えられる。特に創感染においては L-105 群の方に CTM 群より高齢者が多い傾向を示していたが ($P < 0.1$)、臨床効果は逆に、60 歳以上において L-105 群 87.2%、CTM 群 75.9% と、L-105 群の方が優れる傾向が認められた ($P < 0.1$)。

また、症状項目のうち、疼痛および熱感の投与前重症度において、CTM 群が L-105 群より重症例数が多かったことがみられたが、症状別の改善度の推移には両薬剤群間に有意差はなかった。

その他の背景因子として、基礎疾患、癌の有無別、感染部位別、病巣深達度別、外科的処置の有無別、直前化学療法の有無別に臨床効果を、また感染形態別に臨床効果および細菌学的効果を層別に解析した。

その結果は、後層別ではあるが癌以外の基礎疾患を有する症例における創感染、基礎疾患をもたない症例の創感染以外の術後感染症、さらに上肢、下肢、背臀部、頭部などの創感染において、L-105 群の臨床効果における有効率が CTM 群の有効率を上回り有意差が認められた。これらの症例では *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* の検出が多くみられたため、両薬剤の細菌学的効果あるいは検出菌に対する両薬剤の MIC 分布の差を反映したものとも考えられた。

本試験による投与前の検出菌株数は 340 株であり、そのうちグラム陽性菌は 158 株、グラム陰性菌は 115 株、嫌気性菌は 67 株であった。これら投与前検出菌について MIC 測定が可能であった株について、その累積分布を Fig. 5~7 に示した。

全症例、および創感染、その他の術後感染症に分けてみた場合、それぞれからの全検出菌に対する MIC の分布では L-105 群と CTM 群の間に有意差 ($P < 0.001$, $P < 0.01$) がみられた。

しかしいずれの場合にも、L-105 群と CTM 群からの検出菌に対する同一薬剤の MIC 分布には有意差はなく、したがって、両薬剤群の検出菌は MIC のうえからほぼ同等であったと考えられた。

委員会判定における細菌学的効果の消失率は、L-105 群 63.2%、CTM 群 53.4% であったが有意差は認められなかった (FISCHER)。

菌種ごとにその消長をみた場合、*S. aureus* を含む *Staphylococcus* spp. の L-105 群に対する消失率は 90% を示し、両薬剤間に有意差がみられ、また、L-105 の抗菌力が比較的弱いとされている *Pseudomonas*

spp. が 81.8% の消失をみたのは興味ある結果であり、新薬シンポジウムで報告された外科系 *Pseudomonas* spp. の細菌学的消失率 72.2% を超えるものであった。ただし、*P. aeruginosa* に対する MIC 50 は L-105、CTM がそれぞれ 25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 $\mu\text{g/ml}$ となっており、この抗菌力の差は考慮されるべきものと思われる。

一方、主治医判定による最終全般改善度および投与 4 日、7 日、10 日における経日的な全般改善度については、全症例、創感染、その他の術後感染症に分けて検討した場合、いずれも L-105 群の改善率が上回っていたが有意の差は認めなかった。

副作用に関しては、L-105 群に 2 例 (1.5%)、CTM 群に 3 例 (2.3%) 認められ、両薬剤群間に発現率において有意差は認められなかった。その症状は L-105 群が、発疹 1 例、Shoulder pain (血管痛) 1 例、CTM 群が黄疽 1 例、発疹 1 例、食欲不振・嘔気・口渇 1 例で、L-105 群で 1 例、CTM 群で 2 例が投与中止されたが、いずれも重篤例ではなく、特に問題になるものとは考えられなかった。

CTM 群の黄疽例については、投与開始前から血清総ビリルビン値が 1.6 mg/dl と異常を示していたが、投与 4 日目に 2.6 mg/dl になり黄疽症状を発現したものであるが、投与継続し 36 日目には症状は消失した。

また、臨床検査値の異常について、「薬剤との関係があるかも知れない」以上とされた発現例は L-105 群 14 例 (12.3%)、CTM 群 15 例 (12.7%) であり、両薬剤群間の発現率に有意差は認められなかった。発現率が両薬剤群ともに従来の報告よりやや高いように思われる点については、薬剤との因果関係が完全には否定しきれないためのものも多く含めており、基礎疾患、手術や輸血、病態の重症度などとの関連性が疑われるものも少なからずみられたが、最終的には主治医の判定を採用したこと、および臨床検査の投与前、投与後の実施が規定通りなされていないか、または検査日のずれがみられるものは解析対象からはずし、かつ投与日数不足症例は判定不能としたため母数がやや減ったためと思われる。これらの多くは GOT、GPT の上昇など肝機能検査値の変動であるが、一部血液所見、腎機能検査値の変動も含まれ、全体として重篤と考えられるものはみられなかった。

副作用、臨床検査値の検討から、安全性に関して L-105 は CTM 同様に特に問題はないものと思われた。したがって全般改善度と安全性からみて、主治医が判定した有用性は、L-105 群、CTM 群とも臨床効果を反映した有用率となり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、新しく開発された L-105 は、創感

染を含む各種術後感染症に対して、CTM と同様に優れた臨床効果、安全性と有用性が認められたものと考えられた。特に死腔感染や一部の検出菌 (*Staphylococcus* spp. など) に対しては CTM を凌駕する可能性を示唆し、今後これらの疾患に対する臨床応用が期待される。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム L-105, 第 33 回日本化学療法学会総会, May 23~24, 1985 (東京)
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 白羽弥右衛門, 他 (48 施設): 術後感染症に対する Cefotiam (SCE-963) と Cefazolin の比較試験。Chemotherapy 27(Suppl. 3): S 472~S 491, 1979
- 4) 酒井克治, 他 (99 施設): 術後感染症に対する Apalcillin と Sulbenicillin の薬効比較試験成績。Chemotherapy 29: 1357~1386, 1981
- 5) 酒井克治, 他 (86 施設): 術後感染症に対する Cefmenoxime と Cefotiam の二重盲検比較試験。Chemotherapy 30: 786~805, 1982
- 6) 酒井克治, 他 (89 施設): 術後感染症に対する Cefoperazone と Cefotiam の二重盲検法による薬効比較試験。Chemotherapy 32: 371~396, 1984
- 7) 酒井克治, 他 (70 施設): 術後感染症に対する Ceftazidime と Cefotiam の二重盲検比較試験。Chemotherapy 32: 647~679, 1984
- 8) 由良二郎, 他 (64 施設): 術後創感染に対する Aspoxicillin と Sulbenicillin の薬効比較試験。J. J. A. 38: 2417~2443, 1985

A COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF L-105 (CEFUZONAME) AND CEFOTIAM IN POSTOPERATIVE INFECTIONS

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA and SHU ISHIKAWA

First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University

TAKASHI SAKABE and SHIGETOMI IWAI

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

HIROSHI TANIMURA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University

KATSUJI SAKAI and TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University

TAKASHI YOKOYAMA

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

KUNZO ORITA and EIJI KONAGA

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

HIDEHIKO SHIMURA and HIROSHI YAMAMOTO

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Pharmacological Department, Hamamatsu Medical College

MEGUMI KONO

Department of Microbiology, Tokyo College of Pharmacy

KEIICHI ONO and MASANORI OZAWA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Hirosaki University

SHICHISABURO ABO, HIROSHI HIRANO, KOKUMEI YEN
and MASAACKI NAKAMURA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Akita University

YUKIO TAKANO

Department of Surgery, Akita Red Cross Hospital

SHOZO MORI, KAZUYOSHI SAITO and MORIMITSU SASAKI
First Department of Surgery, Iwate Medical College

TOSHIO SATO and YASUO OWADA

First Department of Surgery, School of Medicine, Tohoku University

YASUO KUNII and TAKASHI HIRAYAMA

Department of Surgery, National Sendai Hospital

RYOICHI MOTOKI and MITSUO SHOJI

First Department of Surgery, Fukushima Medical College

SHIGEMITSU SHIDA, SHOICHI IKEGUCHI, TSUNEAKI TANI
and MANABU KOSHIZUKA

First Department of Surgery, Dokkyo Medical College

YOSHIKAZU UEMATSU, KIYOSHI KIKUCHI and EIJI KURIHARA

Department of Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

TOMONOBU OGIWARA

Department of Surgery, Haga Red Cross Hospital

KEIJI NARA

Department of Surgery, Sano Kosei Hospital

KEISHIRO KOIZUMI, SEIJIRO OKUZAWA and JYUNICHI MATSUI

Department of Surgery, Otawara Red Cross Hospital

EIICHI SHIINA and MITSUAKI TAN

Department of Surgery, Saitama Central Hospital of Social Insurance Medicine

TOSHIRO OGATA, SUSUMU TANAKA, YUTAKA YOSHIZUMI,

SHINGO SHIMA, KATSUICHI KASE and FUTOSHI WAKAMATSU

Second Department of Surgery, National Defence Medical College

RYOZO OMOTO, MINORU SUKIGARA and NORIO SONODA

First Department of Surgery, Saitama Medical College

TAKAHIKO MORIOKA, TETSUICHIRO MUTO, CHIYUKI WATANABE,

HIDEO NAGAI and TAKEYUKI HIRAMATSU

First Department of Surgery, School of Medicine, Tokyo University

NAOKI AIKAWA and HITOSHI KATAI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

MASAHIKO KUNIMATSU

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

JYUNICHI SHIKATA, SADA AKI MIYAGAWA and KENICHI KIDOOKA
First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University

NOBURU SAKAKIBARA, YOICHI OTANI and TAKAO KATSUBE
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

EIJI KAWAMURA and TETSURO KUBOTA
Department of Surgery, Kitasato Institute Hospital

TAKASHI MIMURA and GENICHI HAMANA
Department of Surgery, Saiseikai Central Hospital

FUJIO HANYU, TOSHIHIDE IMAIZUMI, YASUHIKO FUKUSHIMA
and TOSHI AKI NAKASAKO
Department of Surgery, Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical
College, Gastroenterology Center

TOSHIYOSHI UTSUNOMIYA, KATSUMI SASAKI, TAKASHI BESSHO,
HIDETANE OHNISHI, NOBUHIKO NISHINO and SHINGO INOUE
Second Department of Surgery, National Okura Hospital

YORIO NAKAGAWA and HITOMI MIYOSHI
Department of Surgery, Nihon Kokan Hospital

MAMORU WATANABE and MITSUHIRO IKOMA
Department of Surgery, Keiyu General Hospital

ISAO TACHIKAWA, MASAKI KITAJIMA and AKIKUNI YAGIDA
First Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University

KINICHI NABEYA, KIMIO ONOZAWA and SHIGEN RI
Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University

SHIGETSUGU KATO and SHIGEO ONO
Department of Surgery, Tokyo Dental College

TOSHI AKI SAITO and YUJI HANATANI
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

YOSHINARI YAMADA, MAKOTO KATAGIRI, SHIGERU MASAMURA
and SHOTARO SADAHIRO
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

SHUZO YAMAMOTO
Department of Surgery, Saiseikai Kanagawaken Hospital

TOSHIO MITOMI and HISAO NAKASAKI
Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University

SUSUMU TAKAMURA and HIROSHI IZUMI
Department of Surgery, Yamanashi Prefectural Central Hospital

SHIRO HAYASHI, TOMOYUKI SHIGA, KEIJI NISHIMAKI
and TOHRU NOGUCHI

First Department of Surgery, School of Medicine, Shinsyu University

AKIO KOUBE, AKIRA MIZUNO, YASUHIRO KAMIYA,
AKIRA MISHIMA and MASAHIDE ANDO

First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University

SADANORI FUCHIMOTO

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

TAKASHI KODAMA

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

HITOSHI MOHRI, KENSUKE ESATO, KOUICHI UEKI
and KENTARO FUJIOKA

First Department of Surgery, School of Medicine, Yamaguchi University

NARIMASA KOGA and OKITSUGU NISHIMURA

First Department of Surgery, School of Medicine, Tottori University

TERUHISA NAKAMURA, AKIRA YAITA and HITOSHI KOHNO
Second Department of Surgery, Shimane Medical College

MASANORI SASATSU

Department of Microbiology, Tokyo College of Pharmacy

To objectively evaluate the efficacy safety, and utility of L-105 for postoperative infections including postoperative wound infection, a well-controlled clinical study was conducted in comparison with cefotiam (CTM). Each drug was administered 2 g daily by intravenous drip infusion. The results were as follows :

1. Clinical efficacy rates were 81.3% (91/112) for L-105 group and 75.2% (82/109) for CTM group. When the groups were subdivided into wound infection and other infections, the efficacy rates were : in wound infection, 89.6% (60/67) for L-105 group and 89.4% (59/66) for CTM group, while in other infections group the rates were 68.9% (31/45) for L-105 group and 53.5% (23/43) for CTM group. There were no statistically significant differences between the two groups.

2. As antibacterial activity the bacterial eradications were examined and the rates were 63.2% (48/76) for L-105 group and 53.4% (39/73) for CTM group. In wound infection, the rate for L-105 group was 67.3% (33/49) and for CTM group 61.7% (29/47), whereas in other infections, L-105 group showed 55.6% (15/27) and CTM group 38.5% (10/26). No statistically significant differences were noted between the two drug groups.

3. In final overall improvement evaluation, the rate of moderate improvement and above grade was 80.4% (90/112) for L-105 group and 73.4% (80/109) for CTM group. In wound infection, the rates were 89.6% (60/67) for L-105 group and 87.9% (58/66) for CTM group. In other infections, L-105 group showed 66.7% (30/45) and CTM group 51.2% (22/43). No significant differences were observed in any comparison.

4. Incidence rates of side effects and abnormal laboratory test values were 1.5% (2/130) and 12.3% (14/144), respectively in L-105 group, whereas in CTM group they were 2.3% (3/129) and 12.7% (15/118), respectively, showing no significant difference between the two groups. No serious side effects or serious abnormal values were reported in either group.

5. As for the clinical utility of drug evaluated by attending surgeon to his patient the useful rates were 52.3% (58/113) for L-105 group and 45.5% (50/110) for CTM group. In wound infection, L-105 group showed 56.1% (37/68), and CTM group 53.7% (36/67). In other infections, the rates were 3.7% (21/45) for L-105 and 32.6% (14/43) for CTM group. In any comparison no significant dif-

ference were shown between the two drug groups.

From these results, L-105 was considered to be as useful a drug as CTM in the treatment of postoperative infections including postoperative wound infection.