

細菌性気道感染症に対する Cefuroxime axetil と
Cefaclor の二重盲検比較検討

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・本田芳宏・佐藤和男

長井 弘策・中井 祐之・伊藤 亜司・滝沢 茂夫

東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

斎藤 玲・中山一朗・富沢磨須美・矢嶋 哉・石川清文

北海道大学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・岡本 勝博・相楽 衛男・宮沢 正

中村 光男・田村 豊一・対馬 史博

弘前大学第三内科および協力施設

玉 木 重

星総合病院内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

豊田丈夫・福井俊夫・奥井津二・勝 正孝・滝塚久志

国立霞ヶ浦病院内科および協力施設

芥 康雄・野末則夫・上田雄一郎・西谷 肇・宮下英夫

帝京大学第二内科

稲 松 孝 思

東京都老人医療センター感染症科

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功

順天堂大学内科

福本 誠二・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

国立病院医療センター呼吸器科

小林 宏行・押 谷 浩・川平 昌秀

杏林大学第一内科

谷本 普一・中田祐一郎・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

斎 藤 篤・宮 原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

島 田 馨・佐野 靖之・宮本 康文・灰田美智子

東京大学医科学研究所感染症研究部および協力施設

小 山 優・渡辺健太郎

東京共済病院内科

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

大久保隆男・伊 藤 章

横浜市立大学第一内科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

小田切繁樹・松村正典・千場 純・鈴木周雄・室橋光宇

吉池 保博・木内 充世・福田 勉・芦刈 靖彦

神奈川県立長浜病院呼吸器科

山本 俊幸・鈴木 幹三・山本 和英・足立 暁

名古屋市厚生院内科

武内 俊彦・加藤 政仁・花木 英和

名古屋市立大学第一内科および協力施設

武 田 元

長岡赤十字病院内科

関 根 理・青木 信 樹

信楽園病院内科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

中 西 通 泰

医仁会武田病院呼吸器科

米津 精文・飯田 夕・榎原 嘉彦・安永幸二郎

関西医科大学第一内科

上 田 良 弘・大久保 晃

関西医科大学洛西ニュータウン病院内科

蝶良 英郎・福山 興一・森本 忠昭・脇 昌子

国立療養所刀根山病院内科

三木 文雄・生野 善康・井上 英二

村田 哲人・谷澤 伸一・坂元 一夫

多根病院内科

副島林造・川根博司・二木芳人・中川義久・角 優

川崎医科大学呼吸器内科

栗 村 統・佐々木英夫・福原 弘文

国立長病院内科

澤江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・仁保 喜之

九州大学第一内科

長野 準・井上 魁夫・岡村 樹

国立療養所南福岡病院臨床研究部

原 耕平・斉藤 厚・広田 正毅・山口 恵三

河野 茂・古賀 宏延・道津 安正・増山 泰治

渡辺 謙一・泉川 欣一・山崎 初代

長崎大学第二内科および協力施設

松本 慶蔵・隆杉 正和

長崎大学熱帯医学研究所内科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

(昭和61年12月25日受付)

新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌性気道感染症に対する有効性と安全性を客観的に評価する目的で Cefaclor (CCL) を対照薬として、二重盲検法により比較検討を行なった。

薬剤はいずれも1回250mgを1日3回、原則として14日間投与とし、以下の成績を得た。

1. 総投与症例255例中、小委員会採用による臨床効果解析例数は183例(CXM-AX群93例、CCL群90例)で、両薬剤群間の患者背景因子には有意な偏りは認められなかった。

2. 小委員会判定による臨床効果はCXM-AX群で74.2%、CCL群で64.4%の有効率であり、CXM-AX群の方が高い有効率を示したが、有意の差ではなかった。

疾患群別にみると急性気管支炎ではCXM-AX群(13例)92.3%、CCL群(12例)66.7%、慢性気道感染症群ではCXM-AX群(80例)71.3%、CCL群(78例)64.1%の有効率であり、いずれも両薬剤群間で有意の差は認められなかった。

また、起炎菌を確定し得た96例(CXM-AX群52例、CCL群44例)における起炎菌別臨床効果でも総症例では両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

3. 主治医判定による臨床効果は、総症例では小委員会判定と同様に両薬剤群間に有意の差はみられなかったが、疾患群別にみると急性気管支炎に対する臨床効果は有効性の分布の上で、CXM-AX群が有意に優れていた(U検定、 $P < 0.05$)。

4. 起炎菌判明例96例のうち、効果判定が可能であった91例(CXM-AX群49例、CCL群42例)について検討された細菌学的効果(小委員会判定)ではCXM-AX群67.3%、CCL群54.8%の菌消失率であり、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

5. 副作用および臨床検査値異常の発現率には、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

6. 有用性については、小委員会判定ならびに主治医判定のいずれにおいても総症例では両薬剤群間に有意の差を認めなかったが、疾患群別にみると主治医判定の急性気管支炎群で有用性の分布の上においてCXM-AX群が有意に優れていた(U検定、 $P < 0.05$)。

以上の成績によりCXM-AXは細菌性気道感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

Cefuroxime axetil (以下CXM-AX)は、英国Glaxo社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質であり、その化学構造式はFig.1に示すとおりで、経口投与

によりほとんど吸収されなかった注射用セファロスポリン系抗生物質Cefuroxime (以下CXM)の1-acetoxyethyl ester誘導体である。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

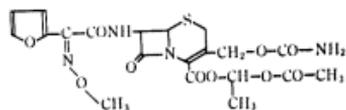


Fig. 2 Package of SN·CL

CXM-AX group



CCL group



● CXM-AX active drug ● CCL active drug
○ CXM-AX placebo ○ CCL placebo

本剤は腸管壁でエステラーゼにより脱エステル化されて CXM として吸収され、抗菌力を発揮する。CXM-AX の抗菌活性の本体である CXM は β -lactamase に安定であるので従来の経口用セファロスポリン剤より抗菌スペクトルが広く、*E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示すとともに呼吸器感染症の起炎菌として分離頻度の高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などに対しても強い抗菌力を有している¹⁻³⁾。

本邦における CXM-AX の基礎的ならびに臨床的研究は数多くの研究施設で実施され、その成績のまとめは第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて報告されているが、呼吸器感染症 432 例に対する有効率は 76.6% である。このうち急性気管支炎 105 例に対して 78.1%、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などの慢性呼吸器感染症 220 例に対して 72.3% の有効率を示し、呼吸器感染症に対する本剤の有用性が期待された⁴⁾。そこで、今回われわれは、本剤の細菌性気道感染症に対する有効性と安全性を客観的に検討する目的で Cefaclor (以下 CCL) を対照薬として、二重盲検法による比較試験を実施し、以下の成績を得たので報告する。

I. 試験方法

本試験は Table 1 に示す全国 38 機関ならびにその協力施設の共同研究として昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 4 月まで実施された。

1. 対象疾患

急性気管支炎、慢性気管支炎、感染を伴った気管支拡張症・気管支喘息・肺炎腫・肺線維症などの細菌性気道感染症で、発熱、膿性痰、白血球増多、好中球核左方移動、CRP 陽性などの所見などから明らかに感染症状が認められる症例を対象とした。

2. 対象症例の条件

18 歳以上の成人で入院あるいは外来患者とし、性別は問わないこととした。ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は研究対象から除外することとした。

- 1) 重篤で経口剤による治療の対象にはならない症例
- 2) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有するために、治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な症例

- 3) セフェム系またはペニシリン系薬剤にアレルギー既往のある症例
 - 4) 重篤な肝、腎機能障害のある症例
 - 5) 妊婦・授乳中の症例または妊娠している可能性のある症例
 - 6) 本治療開始前の薬剤投与により既に症状が改善しつつある症例ならびに経過不明な症例
 - 7) 今回の発症 (エピソード) に対し CXM-AX, CXM もしくは CCL を投与していた症例
 - 8) 緑膿菌、ウイルスおよび真菌による感染が明らかでない症例
 - 9) その他主治医が不適当と認めた症例
- なお治療に際しては、各施設の実情にあわせて患者の同意を得ることとした。

3. コントローラー

コントローラーは東京女子医科大学 清水喜八郎教授と東邦大学 桑原章吾教授に委嘱し、各薬剤の含有量の正確性、両薬剤および包装の識別不能性の保障、薬剤の無作為割付け、key code の保管ならびに開封、調査表より薬剤番号および主治医による効果判定部分の切り取りとその保管、切り取り済み調査表に対する新番号の付与、解析対象例の決定、開封後のデータの不変性の保証ならびに解析などを依頼した。

4. 検討薬剤

試験薬剤: CXM-AX 錠 (1 錠中に CXM 250 mg 含有)

対象薬剤: CCL カプセル (1 カプセル中に CCL 250 mg 含有)

両薬剤は剤型が異なるため、それぞれ外観上全く識別不能なラプセボを製し、ダブルダミー法により盲検法の適正化が図られた (Fig. 2)。両薬剤群とも実薬とラプセボの組合せにより錠剤 1 錠、カプセル剤 1 カプセルを 1 包 (SP 包装) としたものを 1 回量とし、14 日分 42 包を 1 症例分として箱に取め、SN·CL と表示した。

Table 1 Collaborating institutes

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine and Related Hospitals
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital and Related Hospital
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University
Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Center
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei Nenkin Hospital
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Related Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoyashi-Koseiin Hospital
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University School of Medicine and Related Hospital
Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
Department of Respiratory Disease, Ijinkai Takeda Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
Department of Internal Medicine, Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences, Kyushu University
Clinical Research Department, National Minami Fukuoka Chest Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

両薬剤は4症例分を1組とし、各組とも両薬剤が2症例分ずつになるようにあらかじめコントローラーが無作為に割り付けを行ない組番を記載した。各施設では、患者の受付順に薬剤収容箱記載の番号順に投与することとした。

また、試験開始前および終了後にコントローラーが無作為に抜き取った両薬剤について、含量、崩壊度などの製剤試験を星薬科大学薬剤学教室 永井恒可教授に依頼した。なお、いずれも規格に適合することが確認された。

5. 投与量、投与方法および投与期間

CXM-AX および CCL の1日投与量はいずれも 750

mg (力価) とし、1回1包、1日3回、朝・昼・夕 (原則として毎食後)、かまわずに水 (100 ml 以上) で服用するよう指示した。

投与期間は14日間連続投与を原則としたが、主治医が治療のため投与不要と判断した場合は中止してもよいこととし、重篤な副作用が発現した場合には直ちに投与を中止することとした。

さらに、本治療開始後最短72時間 (3日分9回投薬) を経過した後に投与薬剤の臨床効果を無効と判断した場合には他剤に変更してもよいことにした。

ただし、これらの投与中止あるいは他剤へ変更の場合も投与中止時に所定の検査 (14日後の検査項目に準じ

る)を行ない、中止理由および所見を調査表に記録することとした。

6. 併用薬剤

本治療期間中は、他の抗菌剤(ただし、Streptomycin, Kanamycin, Rifampicin, Enviomycin, Lividomycin, Capreomycin, Viomycin 以外の抗結核剤はこの限りではない)ならびに副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。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、副腎皮質ステロイドが投与されており、治療開始前7日以上にわたって副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本治療終了時まで同量あるいはそれ以下の量の副腎皮質ステロイド剤が継続して投与される場合は差し支えないものとした。

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止したが、やむを得ず使用した場合には内容と併用理由を調査表に記録することとした。

祛痰、鎮咳、気道拡張剤、消炎効果をもたない喀痰融解剤の併用は認めることとした。吸入療法あるいは殺菌性含嗽剤およびトローチ剤を併用した場合は、内容と併用理由を調査表に記録することとし、補液、強心剤投与などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置も調査表に記録することとした。

7. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状・所見の観察

体温、咳嗽、喀痰(量・性状)、喘鳴、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼについては原則として毎日記録することとしたが、毎日記録できない場合でも、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後は必ず記録することとした。また、所定の日に実施できない場合には、前日または翌日に実施することとし、投薬は14日未済で中止した場合には中止時点で必ず観察し調査表に記録することとした。

なお、これらの症状・所見は以下の基準により調査表に記録した。

体温：1日4回測定(実測値)、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： $\#$ (50 ml/日以上)・ $\#$ (49~10 ml/日)・ $+$ (10 ml/日未満)・ $+$ の4段階。ただし、 $\#$ の場合には実測値も併せて記載する。

喀痰性状：P(膿性)、PM(膿粘性)、M(粘性)の3段階。

喘鳴： $+$ ・ $+$ の2段階。

呼吸困難： $\#$ (起床呼吸の程度)・ $+$ ・ $+$ 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。

外来患者については患者日誌により患者自身に連日記録してもらい、この日誌も参考として経過表に記載することとした。

2) 臨床検査項目および実施時期

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数と白血球像、赤沈(1時間値)、CRP、血清トランスアミナーゼ(S-GOT、S-GPT)、アルカリフォスファターゼ、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿沈渣は投与前、投与開始7日後、14日後(投与終了時)に検査することとした。なお、白血球数、赤沈(1時間値)、CRPは投与開始3日後も実施することとした。また、動脈血ガス(PaO_2 、 PaCO_2 、pH)は投与前、投与開始3日後、7日後、14日後に、マイコプラズマ抗体(CFまたはIHA)と寒熱凝集反応は投与前と投与開始14日後に、総ビリルビンは投与前、投与開始7日後、14日後に可能な限り実施することとした。なお、投与開始以後の検査値が投与前と比較して悪化した場合は、検査剤との関係について調査表に記載するとともに、その後の経過について可能な限り観察記録することとした。

さらに、胸部レ線撮影は投与前と投与開始14日後に実施するとともに可能な限り投与開始3日後、7日後にも実施することとした。

8. 細菌学的検査

1) 起炎菌、交代菌検索

投与前、投与開始7日後、14日後(可能であれば3日後も)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るとともに、投与前には可能な限り血液培養を実施することとした。また、検索が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た。

調査表には分離菌をすべて列記し、そのうち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、推定根拠を記載することとし、小委員会において、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測定

推定起炎菌および推定交代菌について、再同定とCXMおよびCCLに対する感受性(MIC)測定を東京総合臨床検査センター研究部(出口浩一郎)に依頼して実施した。

菌株は輸送用チャコレート寒天培地に穿刺、塗抹し、培養後、菌の発育を確認した上で検査機関に輸送するこ

Table 2 Scores for symptoms, signs and laboratory findings for grading severity of infections

	Score			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37.0*	37.0~37.9*	38.0~38.9*	≥39.0*
Cough	-	+	+	+
Volume of sputum	-	+	+	+
Property of sputum	-	M	PM	P
Wheeze	-	+		
Dyspnea	-	+	+	
Chest pain	-	+		
Rale	-	+	+	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<80	80~119	120~199	≥200
ESR (mm/hr)	<20	20~39	40~59	≥60
CRP	-	±~+	2+~3+	≥4+

Table 3 Criteria for utility assessment based on clinical efficacy and safety
(Assessment by committee)

Side effect and/or abnormality in laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable
None	+	+	±	-	?
Mild	+	±	±	-	-
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

+: Very useful, +: Useful, ±: Relatively useful, -: Useless, ?: Unassessable.

Table 4 Number of cases analysed

No. of patients entered	No. of patients assessed for							
	Clinical efficacy		Side effect		Laboratory findings		Utility	
	Included	Excluded	Included	Excluded	Included	Excluded	Included	Excluded
CXM-AX 129	93	36	119	10	106	23	94	35
CCL 126	90	36	110	16	105	21	90	36
Total 255	183	72	229	26	211	44	184	71

ととした。なお、肺炎球菌、ヘモフィルスは菌の死滅を防ぐため、培養3日以内に検査機関に到着するよう配慮し、MIC測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って測定した。

9. 重症度ならびに効果判定

1) 主治医による判定

各主治医の判定基準により投与前の感染症重症度(軽症、中等症、重症の3段階)ならびに臨床効果(著効、有効、やや有効、無効の4段階と判定不能)を判定した。

2) 小委員会による判定

本試験終了後、コントローラーにより研究機関名、主治医名、薬剤番号、主治医による臨床効果と有用性判定の記載部分を切り取り、無作為に新番号を付与された調査表と胸部レ線フィルムをもとに小委員会(構成委員: 齊藤 玲, 今野 淳, 大泉精太郎, 勝 正孝, 齊藤 篤, 谷本普一, 小林宏行, 松本文夫, 三木文雄, 副島林造, 原 耕平)において各症例ごとに診断名を確定するとともに実施要綱に従い、解析対象としての採否を検討した。

Table 5 Number of patients excluded and dropped out from the evaluation of clinical efficacy

	CXM-AX	CCL
Reasons for exclusion		
(1) Diagnosis not included in the protocol	9	5
Pneumonia	7	3
Primary atypical pneumonia	1	
Lung abscess		1
Pyothorax	1	
Pulmonary tuberculosis		1
(2) Severe underlying disease		5
(3) Pre-treatment with CCL	1	
(4) Improvement with other antibiotics	1	
(5) Symptoms mainly due to lung cancer	1	1
(6) No obvious infectious symptoms	7	11
(7) Pseudomonal infection	6	3
Total	25	25
Reasons for drop-out		
(1) No visit after initial treatment	4	3
(2) Incomplete following up of clinical course	3	1
(3) Shortage of dose	1	3
(4) Concurrent use of other antibiotics or corticosteroids	3	4
Total	11	11

No statistically significant difference was found in any item between the two treatment groups.

Table 6 Diagnosis of the patients adopted for the evaluations of clinical efficacy (Assessment by committee)

Diagnosis	No. of patients treated with	
	CXM-AX	CCL
Acute bronchitis	13	12
Chronic RTI	80	78
Chronic bronchitis	40	27
Diffuse panbronchiolitis	6	5
Infected bronchiectasis	16	31
Infected pulmonary emphysema	7	6
Infected bronchial asthma	5	4
Infected lung fibrosis	4	1
Infected pneumoconiosis		1
Infected old pulmonary tuberculosis	2	2
Pulmonary tuberculosis with mixed infection		1

No statistically significant difference was found in any diagnosis between the two treatment groups.

(1) 重症度ならびに臨床効果

初診時の症状、所見、検査成績に基づき、感染症重症度を軽症、中等症、重症の3段階に判定し、臨床効果については各症状、所見、検査成績の改善の程度とその速さなどを指標として、著効、有効、やや有効、無効の4段階と判定不能とに判定した。

(2) 細菌学的効果

治療前後の起炎菌を追跡し得た症例について、起炎菌の消失の有無、新たな起炎菌の出現の有無および喀痰の量、性状の推移などに基づき消失、減少または部分消失、菌交代、不変の4段階および不明に判定した。

(3) 症状・所見および検査成績の改善度

主治医が調査表に記載した個々の症例の症状・所見および検査成績の程度を Table 2 に示した基準で分類し、投与前の状態と比べて投与 3 日後、7 日後および 14 日後にどのように推移したかを検討した。

10. 副作用および臨床検査値異常

異常反応の出現時にはその症状、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置、経過、投与薬剤との関連性、投与中止後の状態などをできる限り詳細に調査表に記載することとした。

小委員会において、調査表記載事項をもとにして薬剤

投与に伴う副作用、臨床検査値異常の有無について検討し、あわせて副作用の程度を重度（生死にかかわる重篤な場合、あるいは投与中止後も長期間、症状、所見、異常値の改善が認められないもの）、中等度（投与中止あるいは何らかの処置を必要としても投与中止後速やかに正常に復したのもの）および軽度（投与継続可能なもの）の 3 段階に分類した。

11. 有用性判定

主治医が個々の症例について臨床効果と副作用を勘案し、投与した薬剤の有用性を極めて有用、有用、やや有

Table 7 Pre-treatment characteristics of the patients adopted for the evaluation of clinical efficacy

Items	No. of patients					
	Acute bronchitis		Chronic RTI		Total	
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL
Sex						
Male	10	6	46	45	56	51
Female	3	6	34	33	37	39
Age						
<39	6	3	7	3	13	6
40-59	2	4	25	26	27	30
≥60	5	5	48	49	53	54
Body weight (kg)						
<40	1	1	7	4	8	5
40-49	4	4	30	28	34	32
50-59	4	4	22	19	26	23
60-69	4	2	10	20	14	22
≥70		1	4	4	4	5
Unknown			7	3	7	3
Out-patient	10	6	47	47	57	53
In-patient	3	6	33	31	36	37
Severity of infection						
Mild	10	8	53	49	63	57
Moderate	3	4	27	28	30	32
Severe				1		1
Underlying disease & complication						
No	10	4	22	27	32	31
Yes	3	8	58	51	61	59
Prior chemotherapy						
No	13	11	71	73	84	84
Yes		1	8	5	8	6
Unknown			1		1	
Combined drugs except for antibiotics and corticosteroids						
No	7	2	28	32	35	34
Yes	6	10	52	46	58	56

No statistically significant difference was found between the two treatment groups in either of the items indicated.

Table 8 Duration of treatment and reasons for earlier withdrawal than scheduled treatment period in the patients adopted for the evaluation of clinical efficacy

Items	No. of patients					
	Acute bronchitis		Chronic RTI		Total	
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL
Duration of treatment (days)						
≤ 7	7	7	14	19	21	26
8-13	1		6	9	7	9
14	5	5	60	50	65	55
Reasons for withdrawal						
Cure or improved	7	4	6	14	13	18
Failure or aggravation		3	5	7	5	10
Side effect	1		2	1	3	1
Others			7	6	7	6

No statistically significant difference was found between the two treatment groups in either of the items indicated.

用、有用性なしの4段階と判定不能とに判定した。また、小委員会においても Table 3 の基準に従って、主治医判定と同様に4段階と判定不能とに判定した。

12. Key code の開封とデータの解析

小委員会による検討が終了後、各施設の代表者およびコントローラー参加の下に小委員会判定内容について報告、討議され、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 の開封が行われた。

データの解析には MANN-WHITNEY のU検定 (U), χ^2 検定 (χ^2), FISHER の直接確率計算法 (F) を用い危険率 5% を有意水準とした。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

本試験において CXM-AX あるいは CCL が投与された症例は Table 4 に示したとおり総症例 255 例で、その内訳は CXM-AX 群 129 例、CCL 群 126 例であった。

小委員会において、これら 255 例のうち、臨床効果については Table 5 に示した理由により 72 例 (CXM-AX 群 36 例、CCL 群 36 例) を除外または脱落とし、183 例 (CXM-AX 群 93 例、CCL 群 90 例) を解析対象例とした。除外例 50 例の内訳は、(1) 対象外疾患 14 例 (CXM-AX 群 9 例、CCL 群 5 例)、(2) 重症の基礎疾患を有する症例 5 例 (CCL 群)、(3) 前投与薬剤として CCL が投与された症例 1 例 (CXM-AX 群)、(4) 本試験前に投与された他の抗菌性薬剤によりすでに症状が軽快しつつある症例 1 例 (CXM-AX 群)、(5) 主病変が肺癌である症例 2 例 (両群各 1 例)、(6) 感染症状が不明確な症例 18 例 (CXM-AX 群 7 例、

CCL 群 11 例)、(7) 緑膿菌による感染が明らかな症例 9 例 (CXM-AX 群 6 例、CCL 群 3 例) であった。

また、脱落 22 例の内訳は、(1) 初診日以降来院せず効果判定のできなかった症例 7 例 (CXM-AX 群 4 例、CCL 群 3 例)、(2) 症状経過観察の不備な症例 4 例 (CXM-AX 群 3 例、CCL 群 1 例)、(3) 投与期間が効果判定するには不足 (72 時間または 3 日分 9 回投薬未済) している症例 4 例 (CXM-AX 群 1 例、CCL 群 3 例)、(4) 他の抗菌剤や副腎皮質ステロイド剤併用違反症例 7 例 (CXM-AX 群 3 例、CCL 群 4 例) であり、除外、脱落の例数ならびにその理由には両薬剤群間で有意の偏りはなかった。

副作用については臨床効果解析対象例 183 例に加え、除外例 50 例の中から、除外理由 (1)、(4)、(5)、(6) および (7) の症例 44 例 (CXM-AX 群 24 例、CCL 群 20 例) を採用し、さらに脱落例 22 例の中から、脱落理由 (2) の 4 例のうち副作用検討が可能な症例 2 例 (CXM-AX 群) を加え、総計 229 例 (CXM-AX 群 119 例、CCL 群 110 例) を解析対象例とした。

さらに、臨床検査値については、副作用解析対象例 229 例の中から、投与後の検査が未実施あるいは実施しても検査日が大きくずれている 18 例 (CXM-AX 群 13 例、CCL 群 5 例) を除いた 211 例 (CXM-AX 群 106 例、CCL 群 105 例) を解析対象例とした。

また、有用性については原則として臨床効果解析対象例 183 例について検討することにしたが、除外または脱落例のうち、症状経過観察が不備ながら副作用発現のため、投与を中止した 1 例 (CXM-AX 群) を検討に加えることとし、総計 184 例 (CXM-AX 群 94 例、CCL

Table 9-1 Pre-treatment symptoms, signs and laboratory findings in the patients adopted for the evaluation of clinical efficacy

Items	No. of patients					
	Acute bronchitis		Chronic RTI		Total	
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM AX	CCL
Body temperature (°C)						
<37.0	2	3	30	30	32	33
37.0~37.9	8	5	40	38	48	43
38.0~38.9	3	4	9	8	12	12
≥39.0			1	2	1	2
Cough						
-			2	1	2	1
+	6	7	35	44	41	51
+	7	5	43	32	50	37
Unknown				1		1
Volume of sputum						
-	1	1			1	1
+	6	6	23	28	29	34
#	6	4	44	35	50	39
#			9	15	9	15
Unknown		1	4		4	1
Property of sputum						
-	1	1			1	1
M			1	1	1	1
PM	5	5	37	44	42	49
P	7	6	41	33	48	39
Unknown			1		1	
Wheeze						
-	11	6	60	56	71	62
+	2	6	19	22	21	28
Unknown			1		1	
Dyspnea						
-	11	10	46	48	57	58
+	1	2	27	28	28	30
#	1		7	2	8	2
Chest pain						
-	7	10	67	64	74	74
+	6	2	12	14	18	16
Unknown			1		1	
Rale						
-	7	4	20	16	27	20
+	4	8	43	49	47	57
#	2		16	13	18	13
Unknown			1		1	
Dehydration						
-	13	12	77	76	90	88
+			2	2	2	2
Unknown			1		1	

No statistically significant difference was found between the two treatment groups in either of the items indicated.

Table 9-2 Pre-treatment symptoms, signs and laboratory findings in the patients adopted for the evaluation of clinical efficacy

Items	No. of patients						
	Acute bronchitis		Chronic RTI		Total		
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	
Cyanosis	-	13	12	75	75	88	87
	+			3	3	3	3
	Unknown			2		2	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	< 80	3	6	32	27	35	33
	80~119	8	4	40	36	48	40
	120~199	2	2	7	12	9	14
	≥ 200				2		2
	Unknown			1	1	1	1
ESR (mm/hr)	<20	5	5	11	11	16	16
	20~39	4	4	27	30	31	34
	40~59	1	2	22	12	23	14
	≥ 60	2	1	17	23	19	24
	Unknown	1		3	2	4	2
CRP	-		1	10	6	10	7
	$\pm \sim 1+$	5	3	22	19	27	22
	$2+ \sim 3+$	3	4	29	25	32	29
	$\geq 4+$	5	4	18	28	23	32
	Unknown			1		1	

No statistically significant difference was found between the two treatment groups in either of the items indicated.

群 90 例) を解析対象例とした。

2. 解析対象患者の背景因子

1) 感染症診断名

本試験では細菌性気道感染症を対象疾患としたが、小委員会が判定された診断名は Table 6 に示したとおりで急性気管支炎が 25 例 (CXM-AX 群 13 例, CCL 群 12 例)、慢性気管支炎などの慢性気道感染症が 158 例 (CXM-AX 群 80 例, CCL 群 78 例) であり、慢性気道感染症の診断名は多種にわたったが診断名の分布には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。なお、以下の解析にあたっては総症例とともに急性気管支炎、慢性気道感染症群とに層別して検討することにした。

2) 性、年齢、体重など

性、年齢、体重、入院・外来、重症度、基礎疾患・合併症、前治療、併用薬の各背景因子ごとの症例分布は Table 7 に示したとおりで総症例ならびに疾患群別に層

別してもいずれの背景因子においても両薬剤群間に偏りはなく、ほぼ均等に分布していた。

3) 投与期間および投与中止理由

14 日間投与を完了した症例は Table 8 のとおり 183 例中 120 例であり、投与期間が 14 日間未満の 63 例の投与中止理由では両薬剤群とも治癒または改善の症例が最も多かった。投与期間および投与中止理由ともに総症例ならびに疾患群別に層別しても両薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。

4) 投与前の症状、所見および検査成績

投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喘鳴、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRP について Table 2 に従って、その程度を分類し、それぞれの分布を検討した。いずれの症状、所見、検査成績においても Table 9 に示すように総症例ならびに疾患群別に層別した場合にも両薬剤群間に有意

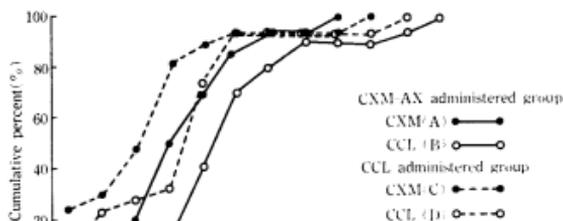
Table 10 Distribution of causative organism in the patients adopted for the evaluation of clinical efficacy (Assessment by committee)

Causative organism	No. of patients					
	Acute bronchitis		Chronic RTI		Total	
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL
Monomicrobial infection						
Gram positive organism	2	2	9	11	11	13
<i>S. aureus</i>	1	1	3	3	4	4
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	6	8	7	9
Gram negative organism	3	1	32	27	35	28
<i>H. influenzae</i>	2	1	16	21	18	22
<i>E. coli</i>			3	1	3	1
<i>Klebsiella</i> spp.			6	4	6	4
Others	1		7	1	8 ^{*1}	1 ^{*2}
Polymicrobial infection						
with <i>H. influenzae</i>			3	3	3	3
without <i>H. influenzae</i>			3		3	
Monomicrobial infection	5	3	41	38	46	41
Polymicrobial infection			6	3	6	3

*¹: 4 strains of *B. catarrhalis* and 1 strain each of *P. vulgaris*, *Proteus* sp., *E. aerogenes* and *A. calcoaceticus*

*²: 1 strain of *Bacteroides* sp.

No statistically significant difference was found between the two treatment groups in any comparison of causative organism distribution (Gram positive, gram negative, polymicrobial infection, and monomicrobial infection and polymicrobial infection).

Fig. 3 Susceptibility to CXM and CCL of the causative organism (Inoculum size 10⁸ cells/ml)

Administered drug	MIC (mg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	Statistical results
CXM-AX	CXM (A)	0	1	3	6	4	3	2	0	1	0	0	0	20	A: B Z = -2.40*
	CCL (B)	0	0	1	1	6	6	2	2	0	0	1	1	20	A: C Z = -3.25*
CCL	CXM (C)	4	1	3	6	1	1	0	0	0	1	0	0	17	C: D NS
	CCL (D)	1	3	1	1	7	3	0	0	0	0	1	0	17	B: D Z = -2.20*

*: P < 0.05

な偏りは認められなかった。

5) 起炎菌と薬剤感受性

小委員会において起炎菌が確定された症例は Table 10 に示したとおり臨床効果解析対象例 183 例のうち 96 例 (CXM-AX 群 52 例, CCL 群 44 例) であり, 感染

形態別では単独菌感染例 87 例 (CXM-AX 群 46 例, CCL 群 41 例), 複数菌感染例 9 例 (CXM-AX 群 6 例, CCL 群 3 例) であった。また, 単独菌感染例では *H. influenzae* が 40 例 (CXM-AX 群 18 例, CCL 群 22 例) と最も多く, 次いで *S. pneumoniae* 16 例, *Kleb-*

Table 11 Results of assessment of clinical efficacy

(Assessment by committee)

Diagnosis	No. of patients treated with		Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results
			Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute bronchitis	CXM-AX	13		12	1		92.3(12/13)	N.S.
	CCL	12	1	7	1	3	66.7(8/12)	
Chronic RTI	CXM-AX	80		57	12	11	71.3(57/80)	N.S.
	CCL	78	4	46	16	12	64.1(50/78)	
Total	CXM-AX	93		69	13	11	74.2(69/93)	N.S.
	CCL	90	5	53	17	15	64.4(58/90)	

Table 12 Clinical efficacy in total cases classified by pre-treatment characteristics

(Assessment by committee)

Pre-treatment characteristics	No. of patients treated with		Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results		
			Excellent	Good	Fair	Poor				
Severity of infection	Mild	CXM-AX	63		43	12	8	68.3(43/63)	N.S.	
		CCL	57		34	12	11	59.6(34/57)		
	Moderate	CXM-AX	30		26	1	3	86.7(26/30)	N.S.	
		CCL	32	4	19	5	4	71.9(23/32)		
	Severe	CXM-AX	0					—	—	
		CCL	1	1				100 (1/ 1)		
Underlying disease & complication	No	CXM-AX	32		25	5	2	78.1(25/32)	N.S.	
		CCL	31		18	8	5	58.1(18/31)		
	Yes	CXM-AX	61		44	8	9	72.1(44/61)	N.S.	
		CCL	59	5	35	9	10	67.8(40/59)		
	Combined drug except for antibiotics and corticosteroids	No	CXM-AX	35		24	7	4	68.6(24/35)	N.S.
			CCL	34	2	23	5	4	73.5(25/34)	
Yes		CXM-AX	58		45	6	7	77.6(45/58)	N.S.	
		CCL	56	3	30	12	11	58.9(33/56)		

siella spp. 10例, *S. aureus* 8例であり, 起炎菌の分布には両薬剤群間で有意な偏りはなかった。

これら起炎菌のうち CXM および CCL に対する感受性を検討し得た菌株は Fig. 3 に示したように 37 株である。これら 37 株に対する MIC 分布を薬剤投与群内で比較すると CXM-AX 投与群 (20 株) では CXM が, CCL に比べ有意に低い MIC 分布 (A : B) を示したが, CCL 投与群 (17 株) では両薬剤の MIC 分布 (C : D) に有意の差を認めなかった。また, 両投与群間では同一薬剤における MIC 分布では CXM (A : C) および CCL (B : D) ともに CCL 投与群で有意に低い MIC 分布を示した。

3. 臨床効果

1) 小委員会判定

小委員会判定による臨床効果は Table 11 に示すとおりである。総症例における臨床効果は CXM-AX 群 (93 例) では, 有効 69 例 (74.2%), やや有効 13 例 (14.0%), 無効 11 例 (11.8%), CCL 群 (90 例) では 有効 5 例 (5.6%), 有効 53 例 (58.9%), やや有効 17 例 (18.9%), 無効 15 例 (16.7%) で, 著効と有効を合わせた有効率 (以下有効率と称する) は CXM-AX 群 74.2%, CCL 群 64.4% であり, 両薬剤群間の有効率には有意の差を認めなかった。

これを疾患群別にみると急性気管支炎では CXM-

Table 13 Clinical efficacy in patients with acute bronchitis classified by pre-treatment characteristics
(Assessment by committee)

Pre-treatment characteristics	No. of patients treated with	Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results	
		Excellent	Good	Fair	Poor			
Severity of infection	Mild	CXM-AX 10		9	1	90.0(9/10)	N.S.	
		CCL 8		5	1	62.5(5/ 8)		
	Moderate	CXM-AX 3		3		100 (3/ 3)	N.S.	
		CCL 4	1	2		75.0(3/ 4)		
	Severe	CXM-AX 0				—	—	
		CCL 0				—		
Underlying disease & complication	No	CXM-AX 10		10		100 (10/10)	N.S.	
		CCL 4		3		75.0(3/ 4)		
	Yes	CXM-AX 3		2	1	66.7(2/ 3)	N.S.	
		CCL 8	1	4	1	62.5(5/ 8)		
	Combined drug except for antibiotics and corticosteroids	No	CXM-AX 7		6	1	85.7(6/ 7)	N.S.
			CCL 2		1	1	50.0(1/ 2)	
Yes		CXM-AX 6		6		100 (6/ 6)	N.S.	
		CCL 10	1	6		70.0(7/10)		

Table 14 Clinical efficacy in patients with chronic RTI classified by pre-treatment characteristics
(Assessment by committee)

Pre-treatment characteristics	No. of patients treated with	Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results	
		Excellent	Good	Fair	Poor			
Severity of infection	Mild	CXM-AX 53		34	11	64.2(34/53)	N.S.	
		CCL 49		29	11	59.2(29/49)		
	Moderate	CXM-AX 27		23	1	85.2(23/27)	N.S.	
		CCL 28	3	17	5	71.4(20/28)		
	Severe	CXM-AX 0				—	—	
		CCL 1	1			100 (1/ 1)		
Underlying disease & complication	No	CXM-AX 22		15	5	68.2(15/22)	N.S.	
		CCL 27		15	8	55.6(15/27)		
	Yes	CXM-AX 58		42	7	72.4(42/58)	N.S.	
		CCL 51	4	31	8	68.6(35/51)		
	Combined drug except for antibiotics and corticosteroids	No	CXM-AX 28		18	6	64.3(18/28)	N.S.
			CCL 32	2	22	4	75.0(24/32)	
Yes		CXM-AX 52		39	6	75.0(39/52)	N.S.	
		CCL 46	2	24	12	56.5(26/46)		

Table 15 Clinical efficacy in total cases classified by causative organism
 (Assessment by committee)

Causative organism	No. of patients treated with	Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Monomicrobial infection	CXM-AX 46		36	4	6	78.3(36/46)	N.S.
	CCL 41	3	24	10	4	65.9(27/41)	
Gram positive organism	CXM-AX 11		8	1	2	72.7(8/11)	N.S.
	CCL 13	1	11	1		92.3(12/13)	
<i>S. aureus</i>	CXM-AX 4		2		2	50.0(2/ 4)	N.S.
	CCL 4		3	1		75.0(3/ 4)	
<i>S. pneumoniae</i>	CXM-AX 7		6	1		85.7(6/ 7)	N.S.
	CCL 9	1	8			100 (9/ 9)	
Gram negative organism	CXM-AX 35		28	3	4	80.0(28/35)	$\chi^2=3.869^*$
	CCL 28	2	13	9	4	53.6(15/28)	
<i>H. influenzae</i>	CXM-AX 18		15	2	1	83.3(15/18)	N.S.
	CCL 22	2	10	7	3	54.5(12/22)	
<i>E. coli</i>	CXM-AX 3		1		2	33.3(1/ 3)	N.S.
	CCL 1			1		0 (0/ 1)	
<i>Klebsiella</i> spp.	CXM-AX 6		5	1		83.3(5/ 6)	N.S.
	CCL 4		3	1		75.0(3/ 4)	
Others	CXM-AX 8		7		1	87.5(7/ 8)	N.S.
	CCL 1				1	0 (0/ 1)	
Polymicrobial infection	CXM-AX 6		2	2	2	33.3(2/ 6)	N.S.
	CCL 3		2	1		66.7(2/ 3)	
with <i>H. influenzae</i>	CXM-AX 3		2	1		66.7(2/ 3)	N.S.
	CCL 3		2	1		66.7(2/ 3)	
without <i>H. influenzae</i>	CXM-AX 3			1	2	0 (0/ 3)	—
	CCL 0					—	
Total	CXM-AX 52		38	6	8	73.1(38/52)	N.S.
	CCL 44	3	26	11	4	65.9(29/44)	

* : P<0.05

AX 群 (13 例) が有効 12 例 (92.3%), やや有効 1 例 (7.7%) であり, CCL 群 (12 例) では著効 1 例 (8.3%), 有効 7 例 (5.8%), やや有効 1 例 (8.3%), 無効 3 例 (25.0%) で, その有効率は CXM-AX 群 92.3%, CCL 群 66.7% と CXM-AX 群で高かったが, 両薬剤群間に有意の差はみられなかった。

慢性気道感染症では CXM-AX 群 (80 例) が, 有効 57 例 (71.3%), やや有効 12 例 (15.0%), 無効 11 例 (13.8%), CCL 群 (78 例) では著効 4 例 (5.1%), 有効 46 例 (59.0%), やや有効 16 例 (20.5%), 無効 12 例 (15.4%) であり, その有効率は CXM-AX 群 71.3%, CCL 群 64.1% で両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

なお, 慢性気道感染症をさらに慢性気管支炎 (CXM-

AX 群 40 例, CCL 群 27 例), びまん性汎細気管支炎 (CXM-AX 群 6 例, CCL 群 5 例), 気管支拡張症の感染時 (CXM-AX 群 16 例, CCL 群 31 例) およびその他の慢性気道感染症 (CXM-AX 群 18 例, CCL 群 15 例) に層別して, それぞれの疾患における臨床効果を検討したが, いずれの疾患においても両薬剤群間の有効率に有意の差を認めなかった。

また, これらの総症例ならびに疾患群別臨床効果を患者背景因子のうち, 感染症の重症度, 基礎疾患・合併症および併用薬のそれぞれについて層別解析した。その結果は Table 12, 13, 14 に示すとおりで, 総症例, 急性気管支炎ならびに慢性気道感染症群のいずれにおいてもその有効率は背景因子の層別により両群間に有意の差を認めなかった。

Table 16 Results of assessment of clinical efficacy in the cases adopted by committee
(Assessment by attending physician)

Diagnosis	No. of patients treated with	Clinical response				Efficacy rate (%)	Statistical results
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute bronchitis	CXM-AX 13	2	11			100 (13/13)	Z=2.472*
	CCL 12		8	1	3	66.7 (8/12)	
Chronic RTI	CXM-AX 80	5	45	23	7	62.5(50/80)	N.S.
	CCL 78	3	43	19	13	59.0(46/78)	
Total	CXM-AX 93	7	56	23	7	67.7(63/93)	N.S.
	CCL 90	3	51	20	16	60.0(54/90)	

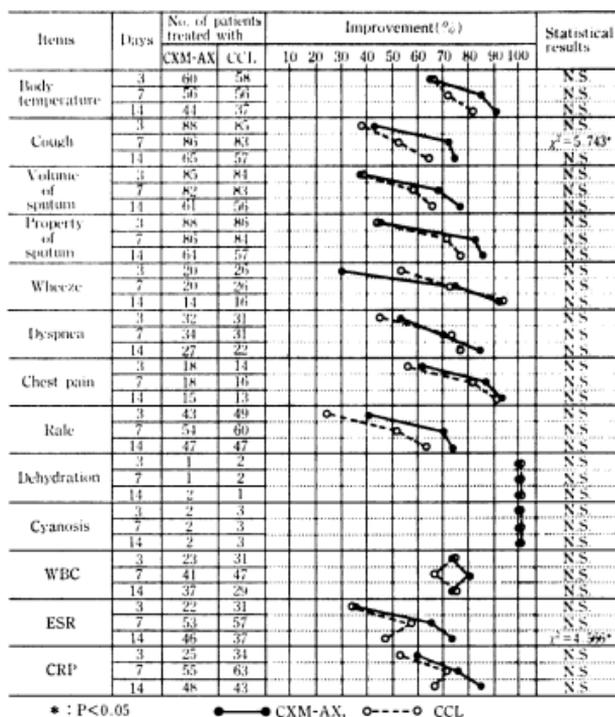
* : P<0.05

Table 17 Bacteriological response in total cases classified by causative organism
(Assessment by committee)

Causative organism	No. of patients treated with	Bacteriological response				Eradication ² rate (%)	Statistical results
		Eradicated	Decreased ¹ or partial elimination	Replaced	Unchanged		
Monomicrobial infection	CXM-AX 43	27	1	2	13	67.4(29/43)	N.S.
	CCL 39	20		2	17	56.4(22/39)	
Gram positive organism	CXM-AX 11		9		2	81.8(9/11)	N.S.
	CCL 12		7	2	3	75.0(9/12)	
<i>S. aureus</i>	CXM-AX 4		2		2	50.0(2/4)	N.S.
	CCL 3		1	1	1	66.7(2/3)	
<i>S. pneumoniae</i>	CXM-AX 7		7			100(7/7)	N.S.
	CCL 9		6	1	2	77.8(7/9)	
Gram negative organism	CXM-AX 32		18	1	2	62.5(20/32)	N.S.
	CCL 27		13		14	48.1(13/27)	
<i>H. influenzae</i>	CXM-AX 18		10		2	66.7(12/18)	N.S.
	CCL 21		11		10	52.4(11/21)	
<i>E. coli</i>	CXM-AX 3		1		2	33.3(1/3)	N.S.
	CCL 1				1	0(0/1)	
<i>Klebsiella</i> spp.	CXM-AX 5		2	1	2	40.0(2/5)	N.S.
	CCL 4		2		2	50.0(2/4)	
Others	CXM-AX 6		5		1	83.3(5/6)	N.S.
	CCL 1				1	0(0/1)	
Polymicrobial infection	CXM-AX 6	3		1	2	66.7(4/6)	N.S.
	CCL 3	1	1		1	33.3(1/3)	
with <i>H. influenzae</i>	CXM-AX 3		2		1	100(3/3)	N.S.
	CCL 3		1	1	1	33.3(1/3)	
without <i>H. influenzae</i>	CXM-AX 3		1		2	33.3(1/3)	—
	CCL 0					—	
Total	CXM-AX 49	30	1	3	15	67.3(33/49)	N.S.
	CCL 42	21	1	2	18	54.8(23/42)	

¹ : Partial elimination; disappearance of the partner organism in polymicrobial infections.² : (Eradicate + Replaced)/No. of bacteriologically documented cases.

Fig. 4 Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings



起炎菌の明らかな 96 例の起炎菌別臨床効果は Table 15 に示すとおりで、その有効率は CXM-AX 群 (52 例) 73.1%, CCL 群 (44 例) 65.9% であり、両薬剤群の有効率に有意の差はみられなかった。

これを感染形態別にみると単独菌感染では CXM-AX 群 (46 例) 78.3%, CCL 群 (41 例) 65.9%、複数菌感染はそれぞれ 33.3% (6 例)、66.7% (3 例) の有効率であり、いずれの感染形態においても両薬剤群間に有意の差を認めなかった。また、単独菌感染例の有効率をグラム陽性菌と陰性菌に区別して検討してみると、グラム陽性菌では CXM-AX 群 (11 例) 72.7%, CCL 群 (13 例) 92.3% で両薬剤群間に有意の差は認められなかったが、グラム陰性菌では CXM-AX 群 (35 例) 80.0%, CCL 群 (28 例) 53.6% であり、CXM-AX 群で有意に高い有効率を示した ($P<0.05$)。

なお、菌種別に比較した有効率はいずれの菌種でも両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定

主治医判定による臨床効果は Table 16 に示すとおりで、総症例における臨床効果は CXM-AX 群 (93 例) では、著効 7 例 (7.5%)、有効 56 例 (60.2%)、やや有効 23 例 (24.7%)、無効 7 例 (7.5%)、CCL 群 (90 例) では著効 3 例 (3.3%)、有効 51 例 (56.7%)、やや有効 20 例 (22.2%)、無効 16 例 (17.8%) であり、その有効率は CXM-AX 群 67.7%、CCL 群 60.0% で、両薬剤群間の有効率に有意の差は認められなかった。

また、疾患群別にみると、急性気管支炎では CXM-AX 群 (13 例) が、著効 2 例 (15.4%)、有効 11 例 (84.6%)、CCL 群 (12 例) では、有効 8 例 (66.7%)、やや有効 1 例 (8.3%)、無効 3 例 (25.0%) であり、有効性の分布の上で CXM-AX 群で有意に優れていたが (U 検定, $P<0.05$)、その有効率は CXM-AX 群 100%、CCL 群 66.7% であり、 χ^2 検定では両薬剤群間に有意の差はみられなかった。

一方、慢性気道感染症群では CXM-AX 群 (80 例) が著効 5 例 (6.3%)、有効 45 例 (56.3%)、やや有効

Table 18 Incidence of side effects

(Assessment by committee)

Side effects	No. of patients who developed side effect with treatment		Statistical result
	CXM-AX	CCL	
Diarrhea		2	
Diarrhea and fever	1*		
Soft stool	1		
Nausea	1*		
Rash	1*		
Face oedema and eruption		1*	
Fever		1*	
Stomatitis		1*	
Perioral abnormal feeling	1*		
Total	5/119 (4.2%)	5/110 (4.5%)	N.S.

* : Administration discontinued.

Table 19 Incidence of abnormal laboratory findings

(Assessment by committee)

Laboratory abnormalities	No. of patients who showed abnormality with treatment		Statistical result
	CXM-AX	CCL	
RBC · Hb · Ht ↓	1		
Eo. ↑		9	
Eo. · GOT · GPT ↑		1	
Eo. · GOT · GPT · Al-P ↑	1		
GOT ↑	2	1	
GOT · GPT ↑	3	1	
GOT · Al-P ↑		1	
GOT · GPT · Al-P ↑		1	
GPT ↑	3	2	
Al-P ↑	1		
BUN ↑		1	
Total	11/106(10.4%)	17/105(16.2%)	N.S.

23例(28.8%), 無効7例(8.8%), CCL群(78例)では著効3例(3.8%), 有効43例(55.1%), やや有効19例(24.4%), 無効13例(16.7%)であり, その有効率はCXM-AX群62.5%, CCL群59.0%で両薬剤群間で有効率に有意の差は認められなかった。

なお, 慢性気道感染症を小委員会判定と同様にさらに慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症の感染時およびその他の慢性気道感染症に層別して, それぞれの疾患における臨床効果を検討したが, いずれの疾患においても両薬剤群間の有効率に有意の差は認めなかった。

4. 細菌学的効果

小委員会判定による起炎菌別細菌学的効果を Table

17に示した。起炎菌判明例96例のうち効果判定が可能であった91例についての細菌学的効果はCXM-AX群(49例)で消失30例, 減少または部分消失1例, 菌交代3例, 不変15例, CCL群(42例)で消失21例, 減少または部分消失1例, 菌交代2例, 不変18例であり, 菌交代を含めた消失率(以下, 消失率と称する)はCXM-AX群67.3%, CCL群54.8%であったが, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

また, これらの成績を感染形態別, 単独菌感染のグラム陽性菌, 陰性菌あるいは菌種別に比較した場合にも両薬剤群間で消失率に有意の差はみられなかった。

5. 症状, 所見および検査成績の改善度

総症例について前述した投与前の症状, 所見, 検査成

Table 20 Incidence of abnormality in each laboratory finding
(Assessment by committee)

Laboratory abnormalities	Incidence (%)		Statistical results
	CXM-AX	CCL	
RBC ↓	1/105(1.0)	0/103	N.S.
Hb ↓	1/105(1.0)	0/103	N.S.
Ht ↓	1/105(1.0)	0/103	N.S.
Eo. ↑	1/103(1.0)	10/103(9.7)	$\chi^2=6.146^*$
GOT ↑	6/102(5.9)	5/102(4.9)	N.S.
GPT ↑	7/103(6.8)	5/102(4.9)	N.S.
Al-P ↑	2/100(2.0)	2/102(2.0)	N.S.
BUN ↑	0/102	1/101(1.0)	N.S.

*: $P < 0.05$

Table 21 Severity of side effects and abnormality in laboratory findings
(Assessment by committee)

No. of patients treated with	Severity of side effect and/or abnormality			Statistical result
	None	Mild	Moderate	
CXM-AX 119	103	11	5	N.S.
CCL 110	89	16	5	

Table 22 Results of assessment of utility

(Assessment by committee)

Diagnosis	No. of patients treated with	Utility				Utility rate (%)	Statistical results
		Very useful	Useful	Relatively useful	Useless		
Acute bronchitis	CXM-AX 13		12		1	92.3(12/13)	N.S.
	CCL 12	1	7	1	3	66.7(8/12)	
Chronic RTI	CXM-AX 81		56	13	12	69.1(56/81)	N.S.
	CCL 78	3	46	15	14	62.8(49/78)	
Total	CXM-AX 94		68	13	13	72.3(68/94)	N.S.
	CCL 90	4	53	16	17	63.3(57/90)	

積のうち、投与前と比較し得る各項目の投与3日後、7日後、14日後における改善率を検討し、その成績をFig. 4に示した。すなわち、総症例における改善率は7日後の咳嗽ならびに14日後に赤沈においてCXM-AX群が有意に優れていたが($P < 0.05$)、その他の項目については両薬剤群間で有意の差は認められなかった。また、急性気管支炎ならびに慢性気道感染症群に層別した場合には、いずれの項目においても、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。

6. 副作用および臨床検査値異常

自覚的な副作用はTable 18に示したようにCXM-AX群では119例中5例(4.2%)、CCL群では110例中5例(4.5%)に認められたが、その発現頻度は両薬

剤群間で有意の差はなかった。これらの発現症例のうち、投与を中止した症例はCXM-AX群で4例、CCL群で3例である。副作用の種類としてはCXM-AX群では下痢および発熱、軟便、嘔気、発疹、口のまわりの異常感が各1例であり、CCL群では下痢2例の他、顔面浮腫および皮疹、発熱、口内炎が各1例認められた。臨床検査値異常はTable 19に示したとおりCXM-AX群では106例中11例(10.4%)、CCL群では105例中17例(16.2%)に発現したが、その発現頻度は両薬剤群間で有意の差を認めなかった。また、臨床検査項目別に検討した成績をTable 20に示したが、検査値異常の主なものは、CXM-AX群ではGPTの上昇7件、GOTの上昇6件であり、CCL群では好酸球増多10件、GOT

Table 23 Results of assessment of utility in the cases adopted by committee

(Assessment by attending physician)

Diagnosis	No. of patients treated with	Utility					Utility rate (%)	Statistical results
		Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Unassessable		
Acute bronchitis	CXM-AX 13	2	11				100 (13/13)	Z=2.472*
	CCL 12		8	1	3		66.7 (8/12)	
Chronic RTI	CXM-AX 81	6	42	24	8	1	60.0(48/80)	N.S.
	CCL 78	3	41	21	13		56.4(44/78)	
Total	CXM-AX 94	8	53	24	8	1	65.6(61/93)	N.S.
	CCL 90	3	49	22	16		57.8(52/90)	

*: P<0.05

および GPT の上昇各 5 件である。なお、検査項目別の発現頻度は好酸球増多において CCL 群が有意に高かったことを除いて、その他の項目では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。さらに、発現した副作用ならば臨床検査値異常の程度は Table 21 に示すように CXM-AX 群では軽度 11 例、中等度 5 例、CCL 群では軽度 16 例、中等度 5 例であり、発現なしを含めた症例の分布には両薬剤群間で有意の差はなかった。

7. 有用性

1) 小委員会判定

Table 3 に示した判定基準により総症例ならびに疾患群別に検討した有用性の結果を Table 22 に示した。

総症例における有用性は CXM-AX 群 (94 例) では、有用 68 例 (72.3%)、やや有用 13 例 (13.8%)、有用性なし 13 例 (13.8%)、CCL 群 (90 例) では、極めて有用 4 例 (4.4%)、有用 53 例 (58.9%)、やや有用 16 例 (17.8%)、有用性なし 17 例 (18.9%) であり、極めて有用と有用を合わせた有用率 (以下有用率と称する) は CXM-AX 群 72.3%、CCL 群 63.3% で、両薬剤群間で有意の差はみられなかった。

また、疾患群別の有用率は急性気管支炎では CXM-AX 群 92.3%、CCL 群 66.7%、慢性気道感染症群ではそれぞれ 69.1%、62.8% であり、いずれの疾患群の有用率も両薬剤群間で有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定

各主治医が臨床効果と副作用・臨床検査値異常を勘案して判定した有用性を Table 23 に示した。

総症例における有用性は CXM-AX 群 (94 例) では、極めて有用 8 例 (8.6%)、有用 53 例 (57.0%)、やや有用 24 例 (25.8%)、有用性なし 8 例 (8.6%)、判定不能 1 例、CCL 群 (90 例) では極めて有用 3 例 (3.3%)、有用 49 例 (54.4%)、やや有用 22 例 (24.4%)、有用性なし 16 例 (17.8%) であり、その有用率は CXM-

AX 群 65.6%、CCL 群 57.8% で、両薬剤群間に有意の差はなかった。また、これを疾患群別に層別してみると、急性気管支炎では CXM-AX 群 (13 例) が、極めて有用 2 例 (15.4%)、有用 11 例 (84.6%)、CCL 群 (12 例) では、有用 8 例 (66.7%)、やや有用 1 例 (8.3%)、有用性なし 3 例 (25.0%) であり、有用性の分布の上で CXM-AX 群が有意に優れていた (U 検定、 $P<0.05$)。一方、慢性気道感染症群での有用率は CXM-AX 群 60.0%、CCL 群 56.4% であり、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

III. 考 察

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、 β -lactamase に安定な注射用セフェム系抗生物質として開発された Cefuroxime (CXM) の 2 位のカルボキシル基を 1-acetoxyethyl ester 誘導体とし、脂溶性することにより、経口投与可能とした CXM のプロドラッグであり、生体内で CXM として作用する。CXM は β -lactamase 産生菌はもちろんのこと、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* などのグラム陽性菌や、*H. influenzae*、*K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すことから、CXM-AX の種々の呼吸器感染症に対する臨床効果が期待される。

全国 94 研究機関において CXM-AX の一般臨床試験が実施され、そのまとめは第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会において報告された³⁾。すなわち、約 2,400 例の各種感染症において CXM-AX は 82.0% の有効率と 3.1% の副作用発現率を示し、また呼吸器感染症 432 例においても 76.6% の有効率を示した。

今回、我々は呼吸器感染症のうち、細菌性気道感染症に対する本剤の有効性と安全性を客観的に評価する目的で、CCL を対照薬として全国 38 の研究機関ならびにその協力施設において二重盲検法により比較試験を実施した。なお、対照薬として CCL を選定した理由は、CCL

Table 24 Discrepancies between clinical efficacy evaluated by attending physician and that by committee

Diagnosis	No. of patients treated with	Discrepant cases (Assessment by attending physician→that by committee)			
		Good→Fair	Fair→Good	Poor→Good	Total
Acute bronchitis	CXM-AX 13	1			1
	CCL 12	1	1		2
Chronic RTI	CXM-AX 80	2	9		11
	CCL 78	6	9	1	16
Chronic bronchitis	CXM-AX 40	1	4	1	5
	CCL 27		2		3
Infected bronchiectasis	CXM-AX 16	1	3		4
	CCL 31	4	6		10
Others	CXM-AX 24		2		2
	CCL 20	2	1		3
Total	CXM-AX 93	3	9		12
	CCL 90	7	10	1	18

が CXM-AX と同様に経口用セフェム系抗生物質であり、同系の抗生物質の中では本試験開始時点で最も常用され、有用性が確立されており、各種比較試験^{3,4)}の標準薬として選定されていることなどによる。また、対象疾患は CCL の適応の気管支炎の範囲内と考えられる細菌性気道感染症とした。

1日投与量については、両薬剤とも CCL の1日通常用量である1回 250 mg、1日3回とした。これは両薬剤の抗菌力、吸収、排泄動態^{2,7)}を勘案するとともに、CXM-AX の一般臨床試験中の呼吸器感染症において1日 750 mg (分3) 投与例が最も多く、その有効率は 77.9% (194/249) と1日 1,500 mg 投与例の有効率 78.2% (111/142) に匹敵したことによる。

本試験において CXM-AX あるいは CCL が投与された症例は 255 例であったが、このうち実施要綱の規定に適合しない 72 例を小委員会において除外し、急性気管支炎 25 例、慢性気道感染症 158 例の計 183 例を効果判定の解析対象例とした。これらの解析対象例の背景因子(性、年齢、体重、入院・外来、重症度、基礎疾患・合併症、前治療、併用薬など)ならびに治療開始前の症状、所見および検査成績について検討したが、いずれの項目でも両薬剤群間に有意の偏りはなく、均等に分布していることが確認された。

総症例における臨床効果は小委員会判定では CXM-AX 群で 74.2%、CCL 群で 64.4%、主治医判定ではそれぞれ 67.7%、60.0% の有効率であり、いずれの判定も CXM-AX 群で高かったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。疾患群別にみると、急性気管支炎に対しては小委員会判定では CXM-AX 群 92.3%、CCL

群 66.7%、主治医判定ではそれぞれ 100%、66.7% の有効率であり、主治医判定では CXM-AX 群が有意に優れた臨床効果を示したが(U検定、 $P < 0.05$)、小委員会判定では両薬剤群間に有意の差はみられなかった。一方、慢性気道感染症に対しては小委員会判定で、CXM-AX 群 71.3%、CCL 群 64.1%、主治医判定ではそれぞれ 62.5%、59.0% であり、いずれの判定でも両薬剤群間で有意の差は認められなかった。以上の成績を詳しく検討すると、小委員会判定と主治医判定の有効率は急性気管支炎ではほぼ一致していたが、慢性気道感染症ならびにこれが主体となる総症例の有効率は CXM-AX 群、CCL 群ともに有意の差ではないものの小委員会判定で若干高かった。この理由は Table 24 に示したように CXM-AX 群、CCL 群ともに主治医判定のやや有効例を小委員会判定で有効とした症例が、その逆の症例を若干上回ったために、小委員会判定での有効率が上昇したものである。

なお、小委員会判定と主治医判定の不一致例は総症例で 183 例中 30 例 (16.4%) であり、その中でも気管支拡張症の感染時の症例 (47 例中 14 例) で最も多かった。

CXM-AX の一般臨床試験における有効率は急性気管支炎では 78.1%、慢性気道感染症では 72.3% であり³⁾、慢性気道感染症では小委員会判定とほぼ同じ成績であったが、急性気管支炎では今回の成績の方がやや高い有効率であった。起炎菌別臨床効果については 183 例中 96 例(単独菌感染 87 例、複数菌感染 9 例)で検討し得たが、総症例 96 例 (CXM-AX 群 52 例、CCL 群 44 例) に対する有効率は CXM-AX 群 73.1%、

CCL 群 65.9% であり、両薬剤群間に有意の差はみられなかった。しかし、これをさらに層別して検討してみると、単独菌感染、複数菌感染の別およびグラム陽性菌の単独感染例および菌種別では両薬剤群の有効率に有意の差はみられなかったものの、グラム陰性菌単独感染例 63 例 (CXM-AX 群 35 例, CCL 群 28 例) では CXM-AX 群 80.0%、CCL 群 53.6% の有効率であり、CXM-AX 群で有意に高い有効率を示した。このグラム陰性菌単独感染例の中では *H. influenzae* 感染が 63 例中 40 例 (CXM-AX 群 18 例, CCL 群 22 例) と最も多く、その有効率は CXM-AX 群 83.3%、CCL 群 54.5% と CXM-AX 群で高かったが、症例数が少ないため両薬剤群間に有意の差は認められず、その他のグラム陰性菌による感染例 23 例 (CXM-AX 群 17 例, CCL 群 6 例) の成績 (有効率 CXM-AX 群 76.5%、CCL 群 50.0%) が加わることによって有意の差が認められるようになった。このことは有意の差はないといえ、*H. influenzae* の CXM-AX 群での高い有効率が、グラム陰性菌単独感染での CXM-AX 群の有意に高い有効率に大きな影響を及ぼしているものと考えられ、CXM-AX が呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であることを示すものといえよう。

なお、総症例における起炎菌別細菌学的効果では CXM-AX 群 67.3%、CCL 群 54.8% の消失率であり、これを感染形態あるいは菌種別に層別した成績と同様に両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

症状、所見、検査成績の改善度では総症例において 7 日後の咳嗽ならびに 14 日後の赤沈値で CXM-AX 群が有意に高い改善率を示したが、その他の項目では両薬剤群間に有意の差はみられなかった。

副作用は CXM-AX 群 119 例中 5 例 (4.2%)、CCL 群 110 例中 5 例 (4.5%) に発現したが、その発現率には両薬剤群間に有意の差はなく、CXM-AX では一般臨床試験の発現率 3.1% (2,416 例中 76 例)、CCL では細菌性気管支炎に対する Cephalexin との二重盲検比較試験⁶⁾での成績 4.3% (111 例中 5 例) とほぼ同等であった。その種類は消化器症状が CXM-AX 群 3 例、CCL 群 2 例、アレルギーその他の症状がそれぞれ 2 例および 3 例であり、いずれもセフェム系薬剤に共通してみられる症状で、その程度も軽度ないし中等度で重度のものはない。

臨床検査値異常は CXM-AX 群 106 例中 11 例 (10.4%)、CCL 群 105 例中 17 例 (16.2%) に発現し、その発現頻度には両薬剤群間に有意の差はみられなかった。発現した主な検査値異常は CXM-AX 群では一般臨床試験の成績と同様に GOT、GPT の上昇であり、

CCL 群では上述の GOT、GPT の上昇に加えて好酸球増多例が多かった。検査項目別の発現頻度では好酸球増多を除いて両薬剤群間に有意の差はみられなかったが、好酸球増多の発現率は CCL 群で有意に高かった。すなわち、CXM-AX 群の好酸球増多発現率は 103 例中 1 例 (1.0%) で一般臨床試験の発現率 890 例中 20 例 (2.2%) より若干低かった。一方、CCL 群の好酸球増多発現率は 103 例中 10 例 (9.7%) である。

CCL の好酸球増多発現率を近年 CCL を対照薬として実施された比較試験について調べてみると、気管支炎を対象とした Ofloxacin との比較試験⁷⁾では 7.5% (8/107)、慢性気道感染症を対象とした Enoxacin との比較試験⁸⁾では 3.8% (3/78)、細菌性肺炎を対象とした S-6472 および Ampicillin との比較試験⁹⁾では 3.2% (2/63) であり、今回の我々の成績は Ofloxacin との比較での成績に近いものであった。なお、今回の好酸球増多発現症例の中にはアレルギー症状を呈する副作用はみられず、また気管支喘息を基礎に有する症例は 1 例 (CCL 群) のみであった。

有効性と安全性を勘案して判定した有用性では、主治医判定による急性気管支炎例で臨床効果の成績がそのまま反映されて CXM-AX 群で有意に優れた有用性を示した (U 検定, $P < 0.05$)。しかし、小委員会ならびに主治医判定による総症例および慢性気道感染症、さらに小委員会判定による急性気管支炎における有用率も CXM-AX 群で高いものの、両薬剤群間のこれらの差はいずれも推計学的に有意ではなかった。

以上の成績から CXM-AX は細菌性気道感染症に対して優れた効果と高い安全性を示す薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第 26 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム III, Cefuroxime, 東京, 1978
- 2) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiotics 35: 283~295, 1982
- 3) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I, Cefuroxime axetil (SN 407), 大阪, 1985
- 4) 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
- 5) 藤森一平, 他: 気管支炎に対する Ofloxacin (DL-8280) と Cefaclor の薬効比較試験成績. 感染症学雑誌 58: 832~861, 1984
- 6) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する Enoxacin (AT-2266) と Cefaclor の薬効比較試験. 感染症学雑誌 58: 1046~1072, 1984
- 7) 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム, Cefaclor, 東京, 1978
- 8) 松本慶蔵, 他: 細菌性気管支炎に対する Cefaclor および Cephalexin の二重盲検薬効比較試験.

Chemotherapy 29(S-6) : 653~697, 1981

床評価の比較。Jpn. J. Antibiotics 39 : 853~
886, 1986

- 9) 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する S-6472,
Cefaclor と Amoxicillin の二重盲検法による臨

DOUBLE BLIND COMPARATIVE STUDY ON CEFUROXIME AXETIL VS CEFACLOR IN BACTERIAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE,
YOSHIHIRO HONDA, KAZUO SATO, KOSAKU NAGAI, YUSHI NAKAI,
TSUGUJI ITO and SHIGEO TAKIZAWA

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

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

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

KAZUO TAKEBE, KATSUHIRO OKAMOTO, MORIO SAGARA, TADASHI MIYAZAWA,
MITSUO NAKAMURA, TOYOICHI TAMURA and FUMIHIRO TSUSHIMA
The Third Department of Internal Medicine,
Hirotsuki University School of Medicine and Related Hospitals

SHIGERU TAMAKI
Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital

IZUMI HAYASHI
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TAKEO TOYODA, TOSHIO FUKUI, SHINJI OKUI, MASATAKA KATSU
and HISASHI TAKIZUKA
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
and Related Hospital

YASUO ONO, NORIO NOZUE, YUICHIRO UEDA, HAJIME NISHIYA
and HIDEO MIYASHITA
The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Teikyo University

TAKASHI INAMATSU
Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Center

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine,
Juntendo University School of Medicine

SEIJI FUKUMOTO, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

JUNZABURO KABE and HIROYOSHI ISHIBASHI

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI, HIROSHI OSHITANI and MASAHIDE KAWAHIRA

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

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI,

NAOHIKO CHONABAYASHI, TATSUO NAKATANI and KUNIHIKO YOSHIMURA

Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

ATSUSHI SAITO and TADASHI MIYAHARA

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

KAORU SHIMADA, YASUYUKI SANO, YASUFUMI MIYAMOTO and MICHIKO HAIDA

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science,
University of Tokyo and Related Hospital

MASARU KOYAMA and KENTARO WATANABE

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

TAKAO OKUBO and AKIRA ITO

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

FUMIO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine,
Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital

SHIGEKI ODAGIRI, MASANORI MATSUMURA, JUN CHIBA, KANEKO SUZUKI,

KOU MUROHOSHI, YASUHIRO YOSHIKE, MITSUYO KIUCHI,

TSUTOMU FUKUDA and YASUHIKO ASHIKARI

Department of Respiratory Diseases,
Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI, KAZUhide YAMAMOTO

and SATORU ADACHI

Department of Internal Medicine,
Nagoyashi-Koseiin Hospital

TOSHIHIKO TAKEUCHI, MASAHITO KATO and HIDEKAZU HANAKI
The First Department of Internal Medicine,
Nagoya City University School of Medicine and Related Hospital

HAJIMU TAKEDA
Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

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

KAORU OYAMA
Department of Internal Medicine,
Toyama Prefectural Central Hospital

MICHIYASU NAKANISHI
Department of Respiratory Disease, Ijinkai Takeda Hospital

SEIBUN YONEZU, YUBE IIDA, YOSHIHIKO SAKAKIBARA
and KOJIRO YASUNAGA
The First Department of Internal Medicine,
Kansai Medical University

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO
Department of Internal Medicine, Rakusai New Town Hospital,
Kansai Medical University

EIRO TSUBURA, KOICHI FUKUYAMA, TADAOKI MORIMOTO and MASAKO WAKI
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA,
SHINICHI TANIZAWA and KAZUO SAKAMOTO
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RINZO SOEJIMA, HIROSHI KAWANE, YOSHIHITO NIKI,
YOSHIHISA NAKAGAWA and MASARU SUMI
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School

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

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

HITOSHI NAGANO, TORAO INOUE and TATSURU OKAMURA
Clinical Research Department,
National Minami Fukuoka Chest Hospital

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASAKI HIROTA, KEIZO YAMAGUCHI,
SHIGERU KOHNO, HIRONOBU KOGA, YASUMASA DOTSU, YASU HARU MASUYAMA,

KOICHI WATANABE, KINICHI IZUMIKAWA and HATSUYO YAMAZAKI

The Second Department of Internal Medicine,

Nagasaki University School of Medicine and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO and MASAKAZU TAKASUGI

Department of Internal Medicine,

Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

A double blind comparative study was carried out on cefuroxime axetil (CXM-AX), to evaluate objectively its clinical efficacy and safety in the treatment of bacterial respiratory tract infections (RTI: acute bronchitis and infectious exacerbation of chronic respiratory diseases), using cefaclor (CCL) as the comparator. Either of the drugs was administered orally at the dose of 250 mg tid, for 14 days in principle. The results obtained were as follows.

A total of 255 patients were entered in the trial. Out of these patients, 183 (CXM-AX group: 93, CCL group: 90) were adopted by the committee for the analysis of clinical efficacy. There was no statistically significant difference in patients' pre-treatment characteristics between the two treatment groups.

The clinical efficacy rate in the evaluation by the committee was 74.2% in CXM-AX group and was higher than that in CCL group (64.4%), although this difference was not statistically significant.

When the clinical efficacy was assessed in each diagnosis group, the efficacy rate in acute bronchitis was 92.3% (13 cases) in CXM-AX group and 66.7% (12 cases) in CCL group, respectively, and that in chronic RTI was 71.3% (80 cases) in CXM-AX group and 64.1% (78 cases) in CCL group, respectively. No significant difference was observed between the two treatment groups in any of the above comparisons.

In 96 cases (CXM-AX group: 52, CCL group: 44) in which pathogens were identified, the clinical efficacy classified by causative organism was assessed. there was again no significant difference between the two treatments when the efficacy was assessed in these cases.

In 91 cases (CXM-AX group: 49, CCL group: 42) out of the above 96 cases, the bacteriological response (assessment by the committee) was evaluable. The bacterial elimination rates in CXM-AX group and CCL group were 67.3% and 54.8%, respectively, without statistically significant difference.

There was no significant difference between the two treatment groups in the clinical efficacy in total RTI cases assessed by attending physicians and that by the committee as well. However, when assessed for each disease subgroup, the clinical efficacy in CXM-AX group was significantly higher than that in CCL group (U-test, $P < 0.05$) in the patients with acute bronchitis.

No significant difference in incidences of side effects and abnormal laboratory findings was found between the two treatments.

There was no significant difference in clinical utility in total RTI cases either in assessment by the committee or in that by attending physician. However, when assessed for each disease subgroup, the utility assessed by attending physician was significantly higher in CXM-AX group than in CCL group (U-test, $P < 0.05$) in the patients with acute bronchitis.

From the above results, it is concluded that CXM-AX is a useful drug in the treatment of bacterial RTI.