

細菌性肺炎・肺化膿症に対する 6315-S (Flomoxef) と
Cefotiam の薬効比較試験

大泉耕太郎*・斎藤 玲・長浜文雄・鈴木 明
平賀洋明・武部和夫・田村昌士・林 泉
渡辺 彰・青沼清一・今野 淳
15TM-R 研究班委員会

小野寺壮吉・清水哲雄・佐々木信博・片岡 亮
旭川医科大学第一内科

池田裕次
国立療養所道北病院内科

下村寿太郎
深川市立病院内科

高堀 昂
砂川市立病院内科

後町洋一
市立美唄病院内科

近藤文衛
市立三笠総合病院内科

長浜文雄
岩見沢労災病院内科

黒田練介
岩見沢市立総合病院内科

石井禎郎・登坂松三
市立釧路総合病院内科

渡辺 一
太平洋炭鉱太平洋病院内科

丹呉幹彦・小田柿栄之輔
市立小樽病院内科

一島嘉明
市立小樽第二病院内科

斎藤 玲
北海道大学医療技術短期大学部

石川清文
中江病院内科

鈴木 明・小野寺次民
札幌医科大学第三内科

平賀洋明
札幌鉄道病院呼吸器内科

富沢磨須美
北辰病院内科

平山亮夫・上原総一郎
斗南病院内科

尾山洋太郎
斗南病院循環器内科

佐藤幹弥
市立札幌病院内科

関根球一郎・夏井坂 徹・山岸雅彦
北海道恵愛会南一条病院内科

中林武仁
国立札幌病院呼吸器科

阿部守邦・皆上宏俊
苫小牧市立総合病院内科

伊藤長英・武内恵輔
王子総合病院内科

矢嶋 戠
矢嶋内科

菊入 剛・村上 匡・石田宏之
市立室蘭総合病院第二内科

小坂志朗・木村健一
青森県立中央病院内分泌内科

増田光男・村上誠一
青森市民病院第一内科

猪岡 元
青森県百石町立病院内科

武部和夫
弘前大学第三内科

田村昌士・伊藤隆司・石川 浩・千葉太郎・鶴谷隆司
岩手医科大学第三内科

倉光 宏・板倉康太郎・守屋克良
北上済生会病院内科

佐藤信久・谷藤一生
河南病院内科

佐藤正男・道又 衛
岩手県立福岡病院第三内科

根本義勝
八戸赤十字病院第三内科

川守田 淳・小犬丸貞裕
八戸市立市民病院第二内科

吉田 司・芳沢正幸
岩手県立中央病院呼吸器科

新藤三郎
一関病院第二内科

古田 守
市立秋田総合病院第三内科

佐藤和男
佐藤病院内科

仁科盛章・菅原庸雄・柄沢 勉
三友堂病院内科

蓮池照夫
東北中央病院第一内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼清一
東北大学抗酸菌病研究所内科

中井祐之
東北厚生年金病院呼吸器科

長井弘策
古川市立病院内科

伊藤亜司
竹田総合病院呼吸器科

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

梅原鋭寿
白河厚生総合病院呼吸器内科

滝沢茂夫・野口ゆづる
聖隷三方原病院呼吸器内科

小川暢也**

愛媛大学医学部薬理学教室

* : 論文執筆担当者, ** : コントローラー

細菌性肺炎・肺化膿症に対する 6315-S (Flomoxef) の有効性, 安全性および有用性を検討する目的で, Cefotiam (CTM) を対照薬とする薬効比較試験を実施した。投与方法は両薬剤とも 1 回 1 g を 1 日 2 回, 原則として 14 日間, 点滴静注を行ない, 次の結果を得た。

1. 有効性評価対象として採用された細菌性肺炎・肺化膿症は 159 例 (6315-S 群 : 77 例, CTM 群 : 82 例) で, 両薬剤群の患者の性, 年齢, 体重, 重症度分布には有意な偏りはみられなかった。委員会判定による有効率は 6315-S 群 79.2%, CTM 群 95.1%, 主治医判定による有効率は, それぞれ 80.5%, 86.8% であり, CTM 群は 6315-S 群に比し有意に高い有効性を示した。また, 細菌学的効果では, 6315-S 群の菌消失率は 88.9%, CTM 群のそれは 82.6% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2. 副作用は 6315-S 群には認められず, CTM 群に 2 例 (1.9%) 認められた。臨床検査値異常の発現率は, それぞれ 26.0%, 22.1% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3. 有用性評価は, 委員会判定, 主治医判定ともにそれぞれの有効性評価を反映した成績であり, 両薬剤群間に有意差が認められた。

4. 以上, 今回の試験成績において, 6315-S の有効率は CTM に比して有意に劣るものであった。なお, 6315-S の有効率 79.2% は最近の臨床比較試験における第三代セフェム系注射用抗生剤の細菌性肺炎・肺化膿症に対する有効率とほぼ同等であった。その背景について若干の考察を加えた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は, Latamoxef (LMOX) をはじめいわゆる第三代セフェム系抗生物質共通の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌力を高めること, アルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) を解消することを目的として塩野義製薬株式会社研究所により合成されたオキサセフェム系注射用抗生物質である。本剤はグラム陽性菌, ことにセフェム耐性の *Staphylococcus aureus* にも強い抗菌力を有するのが特徴であり, しかも *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌および嫌気性菌に対しては LMOX とほぼ同等の抗菌力を有している¹⁻⁵⁾。本剤 1 g を静注後の血中濃度の半減期は 45~50 分と比較的短く, 投与後 5 時間で約 80% が尿中に排泄される⁶⁾。1984 年 3 月より本剤の臨床第二相試験を開始し, 内科領域では主として呼吸器感染症における用量設定を目的に検討したが, 本剤は 1 日 2 g の点滴静注により *in vitro* の成績をよく反映した優れた臨床成績を示した⁷⁾。

今回, 我々は呼吸器感染症に対する 6315-S の有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, 既存のセフェム系抗生物質との臨床比較試験を実施した。呼吸器感染症のうち慢性気道感染症はグラム陰性菌が原

因菌となることが多く, 本剤と同じオキサセフェム系骨格を有し, しかもグラム陰性菌に強い抗菌力を示す LMOX を対照薬として別途に実施した⁸⁾。一方, 今回報告する肺炎・肺化膿症では *S. aureus*, *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌も原因菌となることも多く, これらの菌すべてを適応菌として有し, かつ評価の定まっている Cefotiam (CTM) を対照薬剤とした。なお, 肺炎・肺化膿症の主要原因菌に対する *in vitro* の抗菌力は, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* では, 6315-S が CTM よりやや優れており, *S. pneumoniae* では両薬剤ほぼ同等である。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

1984 年 11 月から 1985 年 5 月までの間に北海道・東北地区の共同研究施設 47 施設を受診した細菌性肺炎および肺化膿症患者で, 試験に参加の同意が得られた患者を対象とした。性別は不問としたが, 年齢は 18 歳以上の成人に限定し, 原則として入院患者を対象とした。ただし, 下記のような有効性あるいは安全性の評価が困難な症例は除外することとした。

- ① 重篤で予後不良と思われる症例
- ② 肺癌あるいは活動性の肺結核を基礎疾患として有する症例
- ③ 原因菌が 6315-S または CTM に耐性であることが明らかな症例（腸球菌、緑膿菌またはマイコプラズマによる感染等）
- ④ 6315-S または CTM の皮内反応陽性例ならびにペニシリンあるいはセフェム系抗生物質に対するアレルギーの既往のある症例
- ⑤ 試験開始直前に抗菌剤が投与され、すでに症状が改善しつつある症例
- ⑥ 試験開始直前に 6315-S または CTM が投与された症例
- ⑦ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人もしくは授乳中の婦人
- ⑧ 高度の肝・腎機能障害のある症例ならびにフロセミド製剤の併用を必要とする症例

2. 試験薬剤

試験薬剤は、被験薬として 6315-S、対照薬として塩酸セフォチアム (CTM) を選定し、ともに 1 バイアル中 1g (力価) を含有する製剤で、いずれも薬剤名を「15 TM-R」と表示し、1 症例分として 30 バイアル（投与用 28 バイアル、保存用 2 バイアル）を 1 箱に収めた。両薬剤とも同一のバイアルに充填した上、バイアル瓶を黄色不透明のビニールフィルムで被覆し、コントローラおよび委員会により大きさ、重量、包装など外観上識別不能の製剤であることが確認された。

3. 試験薬剤の割付け

試験薬剤は 4 症例分を 1 組とし、コントローラが各組ごとに 6315-S と CTM が同数となるよう配慮し、確率化操作を経て 75 組に割り付けた。なお、目標症例数は 200 例とした。key code はコントローラにより試験終了時まで密封保管された。各施設は割付け番号順にしたがって投与を行なった。

なお、コントローラにより無作為に抽出されたサンプルについて、試験開始前および試験終了後に京都薬科大学微生物学教室において含量試験(力価測定)を行ない、両薬剤ともそれぞれ規格に合致することを確認した。

4. 投与量、投与方法および投与期間

試験薬剤は 1 回 1 バイアル、1 日 2 回（朝、夕）投与とし、生理食塩液、糖質または電解質液等に溶解し、約 1 時間で点滴静注することとした。投与期間は原則として 14 日間としたが、重篤な副作用が発現した場合、症状が増悪した場合あるいはその他主治医が投与中止の必要を認めた場合には主治医の判断で投与を中止してよい

こととした。

ただし、投与薬剤を無効として他剤に変更する場合には、無効の判定は少なくとも投与開始後 72 時間経過後（6 バイアル投与以後）に行なうこととした。

5. 併用薬剤

試験期間中、試験薬剤以外の抗菌性物質および副腎皮質ステロイドは併用しないこととし、また非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤の併用もできるだけ避けることとした。ただし、副腎皮質ステロイドは、試験開始 10 日以前より投与され、ステロイド投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ試験終了時まで同量のステロイドが継続して投与される場合は差し支えないものとした。また去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤については併用を認めることとした。ただし、いずれの場合にも併用した薬剤は必ず調査表に併用量、併用期間等を記載することとした。また、補液、強心剤等の投与、酸素吸入等の一般的処置あるいは基礎疾患に対する治療等についても必ず調査表にその内容を記載することとした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日観察することとした。

- 1) 体温：1 日 4 回測定（実測値）
- 2) 咳嗽：+（睡眠が障害される程度）、+、- の 3 段階
- 3) 喀痰量：++（50 ml 以上）、+（10 ml 以上 50 ml 未満）、+（10 ml 未満の喀痰を認む）、-（喀痰なし）の 4 段階評価
- 4) 喀痰性状：膿性 (P)、粘膿性 (PM)、粘性 (M) の 3 段階
- 5) 喀痰血性：+、- の 2 段階
- 6) 呼吸困難：+（起坐呼吸の程度）、+、- の 3 段階
- 7) 胸痛：++、+、- の 3 段階
- 8) 胸部ラ音：++、+、- の 3 段階
- 9) 脱水症状：++、+、- の 3 段階
- 10) チアノーゼ：++、+、- の 3 段階

臨床検査項目および検査実施日は Table 1 に示すとおりとしたが、所定の日を実施不可能な場合には、その日にできるだけ近い前日または翌日に実施することとした。

また、何らかの理由で 14 日未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合には、中止時点で必ず観察および臨床検査を行なうこととした。

Table 1 Items and schedule of laboratory tests

Items	n th day of treatment				
	Before	4th day	8th day	15th day	
Chest roentgenography	○	○	○	○	
Sputum culture	○		○	○	
CRP	○	○	○	○	
ESR (1 hr value)	○	○	○	○	
Mycoplasma antibody	HA	○		○	
	CF	○		○	
Cold hemagglutination	○			○	
Blood analysis	Erythrocyte	○		○	
	Hemoglobin	○		○	
	Hematocrit	○		○	
	Leukocyte	○	○	○	
	Leukogram	Basocyte	○	○	○
		Eosinocyte	○	○	○
		Stab form leucocyte	○	○	○
		Segmented leucocyte	○	○	○
		Lymphocyte	○	○	○
Monocyte	○	○	○		
Platelet	○		○		
Hepatic function test	s-GOT	○		○	
	s-GPT	○		○	
	ALP	○		○	
	Total bilirubin	○		○	
Renal function test	BUN	○		○	
	s-Creatinine	○		○	
Blood coagulation test	Prothrombin time (PT)	●		●	
	Activated partial thromboplastin time	●		●	
Urinalysis	Protein	○		○	
	Sugar	○		○	
Direct coombs' test		●		●	
Arterial blood gas	PaO ₂	●	●	●	
	PaCO ₂	●	●	●	
	PH	●	●	●	
Blood culture	●				

○ : Indispensable, ● : Should be performed as much as possible

7. 起炎菌の検索

投与開始前、投与中（8日目）および投与終了日（通常は15日目）に各施設で喀痰培養等により菌検索を行い、その消長を検討することとし、そのうち起炎菌と推定されたものは、輸送用培地に穿刺・斜面培養後、東北大学抗酸菌病研究所内科へ送付し、菌の同定、6315-SとCTMの最小発育阻止濃度（MIC）を化学療法学会標準法により測定することとした。

8. 主治医による評価

各主治医の判定基準により、感染症としての重症度を3段階（重症・中等症・軽症）に、細菌学的効果を4段階（消失・減少・不変・交代）に、また、臨床効果を4段階（著効・有効・やや有効・無効）に判定した。さらに臨床効果と副作用などを勘案し、試験薬剤の有用性を5段階（極めて有用・有用・やや有用・有用でない・使用すべきでない）に判定した。

Table 2 Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
None	++	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	-
Moderate	±	±	-	x	x
Severe	x	x	x	x	x

++ : Markedly useful, + : Useful, ± : Slightly useful, - : Useless,
x : Should not be administered, ? : Unevaluable

9. 委員会による評価

1) 胸部 X 線フィルムの読影

各施設から集められた全症例の胸部 X 線フィルムについて、その薬剤番号、患者名、撮影年月日、施設名をふせて、順序不同とし、1枚ごとに病巣の広がり、陰影の性状および空洞の有無等の所見をもとに、松本らの基準⁹⁾により、0点(正常)~10点(最重症)までの11段階に分けて採点した。全フィルムの採点終了後、これを各症例ごとに撮影順にならべ、重症度判定、臨床効果判定の資料とした。

2) 重症度および臨床効果判定

各施設から集められた全症例の調査表について、その薬剤番号、患者名、施設名、主治医判定の記載部分をふせたうえで、投与開始前の胸部 X 線フィルムの点数と調査表に記載された臨床症状・所見から重症度を3段階(重症・中等症・軽症)に判定した。また、胸部 X 線フィルムの改善度と調査表に記載された臨床症状・所見の推移を勘案して、臨床効果を4段階(著効・有効・やや有効・無効)に判定した。

3) 細菌学的効果判定

細菌学的効果は起炎菌を追跡し得た症例について、下記の基準にしたがって4段階(消失・減少・不変・交代)に判定した。

(1) 消失 : 起炎菌が消失したものの。また喀痰が喀出されなくなるか、1日10ml以下となり喀痰性状が粘性(M)になったもの。

(2) 減少 : 同一菌種起炎菌が再検され、菌量が明らかに減少したか、喀痰量の減少、喀痰性状の推移から改善の傾向が認められたもの。

(3) 不変 : 同一菌種起炎菌が再検され、菌量に変化なく喀痰量・性状に改善傾向が認められなかったもの。

(4) 菌交代 : 投与後異菌種が再検され、かつ喀痰の量・性状および臨床症状の推移から起炎性をもつと推定されたもの。

4) 副作用・臨床検査値異常

副作用については、主治医の記載事項(症状、程度、発現時期、投与継続の可否、処置、経過等)にもとづいて試験薬剤の影響の有無を判定した。臨床検査値については、その変動を各施設の正常値と対比し、主治医の記載事項を勘案して試験薬剤との関連性の有無を判定した。

5) 有用性の判定

副作用・臨床検査値異常の程度を下記の基準により判定し、これと臨床効果の判定結果とを組合せ、Table 2にもとづいて有用性を5段階(極めて有用・有用・やや有用・有用でない・使用すべきでない)に判定した。

(1) 軽度 : 投与経過中あるいは終了後に副作用の出現や臨床検査値の変動がみられたものの、継続投与は可能で特別な対症療法を必要としなかったが、臨床的にやや問題ありと判断されるもの。

(2) 中等度 : 投与経過中あるいは終了後に副作用の出現や臨床検査値の異常変動により試験薬の投与を中止し、特別な対症療法を必要とするなど臨床的に問題ありと判断されるもの。

(3) 重度 : 投与経過中あるいは投与終了後に出現した重篤な副作用や臨床検査値の異常変動により、直ちに投与を中止し特別な対症療法を行なうも、後遺症が残ったり、死亡に至るなど臨床的に非常に問題ありと判断されるもの。

10. 症状・所見、臨床検査成績の改善度

主治医が調査表に記載した各症例の症状・所見、効果の指標となる臨床検査成績について Table 3 の基準に

Table 3 Grading of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37°	37°~<38°	38°~<39°	≥39°
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml)	-	+ (<10ml/day)	++ (10~<50ml/day)	+++ (≥50ml/day)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	++	
Chest pain	-	+	++	
Rale	-	+	++	
Cyanosis	-	+	++	
Dehydration	-	+	++	
CRP	-	±~+	++~+++	≥++++
ESR (mm/hr)	<20	20~<40	40~<60	≥60
WBC (×10 ³)	<8.0	8.0~12.0	12.0~<20.0	≥20.0
PaO ₂ (mmHg)	≥80	<80~60	<60~40	<40
PaCO ₂ (mmHg)	<49	≥49		

もとづいて2~4段階に分類し、投与開始前、投与4日目、8日目、15日目の推移を検討した。

11. 症例の取り扱い

委員会およびコントローラは、key code 開封前に、試験実施要綱に抵触する症例について協議し、除外・脱落の取り扱いを決定した。また本試験は細菌性肺炎・肺化膿症に対する薬効比較であり、試験薬剤の作用機序から考えて効力の及ばないマイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎については別集計とし、細菌性肺炎・肺化膿症とは合算しないこととした。なお、マイコプラズマに対するIHA抗体価およびCF抗体価については、ペア血清で4倍以上の上昇を認めたもの、もしくは治療中1回のみ検査している場合はCF抗体価で64倍以上、IHA抗体価で320倍以上を示したものを陽性とした。また寒凝集反応については512倍以上を示したものを陽性とした。

12. Key code の開封およびデータの解析

委員会およびコントローラにより、症例の取り扱いが決定されたのち、各施設の試験実施担当者が集まり、小

委員会判定事項について報告、討議され、了承を得た。全症例のデータをコンピュータに入力し、固定したのち、コントローラがKey codeを開封した。

データの解析は塩野義製薬株式会社解析センターが担当し、解析項目に応じてWillcoxon順位検定、直接確率計算法あるいは χ^2 検定法を適用し、両薬剤の群間比較を行なった。検定は有意水準0.05とし、検定の結果をできる限り定量的に表すため有意確率(p値)を評価することとした。なお、臨床効果については有効率に関する情報を必要とすることがあるので、参考までにそれらの直接確率計算法による薬効比較の結果も追加記載した。

II. 試験成績

1. 集積症例および症例の取り扱い

本比較試験において、試験薬剤が投与された症例は213例であり、6315-S群105例、CTM群108例であった。委員会およびコントローラの協議により、このうち21例が除外症例、また6例が脱落症例と決定された。

Table 4 Case distribution

Case	6315-S	CTM	Statistical test
Total No. of cases	105	108	
No. of cases excluded	7	14	N.S. $\chi^2 = 2.378$ $p = 0.305$
No. of cases dropped out	3	3	
No. of cases accepted for evaluation of efficacy	95	91	
No. of cases accepted for evaluation of side effect	103	107	
No. of cases accepted for evaluation of usefulness	96	91	

除外例は6315-S群が7例、CTM群が14例、脱落例は両群とも各3例であり、有効性評価対象は6315-S群95例、CTM群91例であった（Table 4）。CTM群に除外例が多くみられたが、除外例、脱落例、有効性評価対象例の分布には、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。除外症例の内訳は対象外疾患19例（6315-S群6例、CTM群13例）、先行抗菌性物質による軽快中の症例2例（6315-S群1例、CTM群1例）であり、脱落症例の内訳は倍量投与症例2例（6315-S群1例、CTM群1例）、投与日数3日未満の症例2例（CTM群2例）、基礎疾患が重篤すぎる症例1例（6315-S群1例）、他の抗菌剤併用症例1例（6315-S群1例）であった（Table 5）。安全性評価は、基礎疾患が重篤すぎるため評価不能であった1例および倍量投与の2例を除く210例（6315-S群103例、CTM群107例）を解析対象とした。有用性評価は有効性評価採用例全例と有効性評価不採用例のうち臨床検査値異常のみられた1例をも加えた187例（6315-S群96例、CTM群91例）を対象とした。

有効性評価対象例186例の感染症診断名はTable 6に示すとおりで、6315-S群は細菌性肺炎69例、肺化膿症8例、マイコプラズマ肺炎17例、原発性異型肺炎1例、CTM群は細菌性肺炎77例、肺化膿症5例、マイコプラズマ肺炎7例、原発性異型肺炎2例であり、6315-S群にマイコプラズマ肺炎がやや多かったが、両薬剤群間の症例分布には有意な偏りは認められなかった。本試験は細菌性肺炎・肺化膿症に対する薬効比較を目的とするため、以降の有効性および有用性の解析は細菌性肺炎・肺化膿症159例（6315-S群：77例、CTM群：82例）を対象として実施し、マイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎例については、参考として集計するにとどめた。

2. 背景因子

1) 患者要因

有効性評価対象として採用された6315-S群77例、CTM群82例の細菌性肺炎・肺化膿症について、患者の性、年齢、体重、重症度、基礎疾患・合併症の有無あるいは先行抗菌剤の有無の分布の偏りを検討した。70才以上の例および委員会判定による重症例が6315-S群に、また体重60kg以上の例がCTM群にやや多くみられたが、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった（Table 7）。

2) 投与方法および投与期間

試験薬剤の点滴時間および併用薬剤の有無の分布については両薬剤群間に有意差は認められなかったが、6315-S群ではCTM群に比して投与中止例が多く、6315-S群の投与期間はCTM群のそれより有意に短かった（Table 8）。投与中止理由は、6315-S群の22例中11例が治癒のため、9例が無効ないしは効果不十分のためであり、残り2例が合併する心疾患の治療でICUへ転科のための中止例と主治医がマイコプラズマ肺炎の疑いありと判断したための中止例であった。CTM群の13例の中止理由は、9例が治癒のため、3例が無効のため、残り1例が副作用発現のためであった（Table 9）。

3) 投与開始時の症状、所見および臨床検査値

投与開始時の症状・所見および有効性の指標となる検査値の分布をTable 10に示した。体温およびラ音において、CTM群は6315-S群より程度の高い症例が多い傾向を示した（ $p=0.065$, $p=0.063$ ）。一方、チアノーゼにおいては逆に6315-S群はCTM群より程度の高い症例が多い傾向を示した（ $p=0.091$ ）。その他の咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、脱水症状、CRP、赤沈、白血球数、 PaO_2 、 PaCO_2 には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

投与開始前の胸部X線像の所見の程度については、委員会で採択したX線点数を用いて比較したが、両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった（Table 11）。

Table 5 Reasons for exclusion and dropping out from evaluation

1. Exclusion

Reason	No. of cases	
	6315-S	CTM
Disease not included in protocol	6	13
Lung cancer	(2)	(5)
Chronic respiratory tract infection		(3)
Acute bronchitis	(1)	(1)
Cardiac insufficiency		(2)
Pleurisy	(1)	(1)
Pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome	(1)	
Interstitial pneumonia		(1)
Pulmonary tuberculosis	(1)	
Improvement due to prior therapy	1	1

2. Drop out

Reason	No. of cases	
	6315-S	CTM
Irregular administration (two fold doses)	1	1
Discontinuation of treatment within 72 hours		2
Serious underlying disease	1	
Concomitant therapy with other antibiotics	1	

Table 6 Classification of diagnosis

Diagnosis	6315-S	CTM
Bacterial pneumonia	69	77
Pulmonary suppuration	8	5
Mycoplasmal pneumonia	17	7
Primary atypical pneumonia	1	2
Statistical test	N.S. $\chi^2 = 5.547$ $p = 0.136$	

4) 起炎菌の分布

試験開始前に喀痰から分離された菌のうち委員会が起炎菌と認めたのは42株41例(単独感染40例, 複数菌感染1例)であった。菌種別ではTable 12に示すように10菌種であり, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*が比較的高頻度に検出されていた。

3. 委員会判定

1) 臨床効果

委員会による判定では, Table 13に示すように6315-S群は著効8例, 有効53例, やや有効8例, 無効8例, CTM群は著効12例, 有効66例, やや有効1

Table 7 Patients characteristics

Characteristics		6315-S	CTM	Statistical test
No. of patients		77	82	
Sex	Male	48	51	N.S. p=1.000
	Female	29	31	
Age (years)	- 19	3	1	N.S. Z=0.727 p=0.467
	20 - 29	4	2	
	30 - 39	11	19	
	40 - 49	11	14	
	50 - 59	14	16	
	60 - 69	12	14	
	70 - 79	19	9	
80 -	3	7		
Body weight (kg)	- 39	4	3	N.S. Z=1.421 p=0.156
	40 - 49	24	21	
	50 - 59	29	28	
	60 - 69	15	19	
	70 -	4	9	
	Unknown	1	2	
Severity (Evaluated by committee members)	Mild	18	20	N.S. Z=0.696 p=0.486
	Moderate	54	61	
	Severe	5	1	
Severity (Evaluated by physicians)	Mild	26	21	N.S. Z=0.722 p=0.470
	Moderate	45	57	
	Severe	6	4	
Underlying disease	-	60	62	N.S. p=0.851
	+	17	20	
Complications	-	56	59	N.S. p=1.000
	+	21	23	
Pretreatment with antimicrobial agents	-	60	66	N.S. p=1.000
	+	11	12	
	Unknown	6	4	

- : Absent, + : Present

Table 8 Combined drugs, infusion times, duration of treatment and withdrawal of treatment

Characteristics		6315-S	CTM	Statistical test
No. of patients		77	82	
Concomitant drugs	-	42	39	N.S. p=0.429
	+	35	43	
Duration of treatment (day)	- 6	7	1	* Z=2.083 p=0.037
	7 - 13	15	12	
	14 - 15	55	69	
Infusion time (min)	30 - 59	12	13	N.S. Z=0.483 p=0.629
	60	54	61	
	61 - 90	10	4	
	91 -	1	4	
Withdrawal of treatment	-	55	69	† p=0.058
	+	22	13	

- : Absent, + : Present

Table 9 Reason for withdrawal of treatment

Reason	6315-S	CTM
Suspicion of mycoplasmal pneumonia	1	
Treatment of complicated disease	1	
Side effect		1
Cured	11	9
Poor effect	9	3

例、無効3例であり、両薬剤群間に有意差が認められた ($p=0.013$)。また著効例と有効例を合算した有効率は6315-S群79.2%、CTM群95.1%であり、両薬剤群間に有意差が検出された ($p=0.003$)。

重症度、基礎疾患・合併症の有無あるいは先行抗菌剤の有無に層別して比較すると、症例数の多い中等症 ($p=0.032$)、基礎疾患なし ($p=0.026$)、先行抗菌剤なしの層 ($p=0.015$) で、CTM群の臨床効果は6315-S群のそれよりも有意に高かった (Table 14)。

2) 細菌学的効果

投与開始前の喀痰分離菌から起炎菌を推定し、かつその消長を追跡し得た症例は、Table 15に示したように、6315-S群では18例、CTM群では23例であった。そのうち、6315-S群では16例 (88.9%)、CTM群では19例 (82.6%) が菌消失と判定され、6315-S群の消失率の方がやや高かったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用、臨床検査値異常

6315-S群には副作用発現例は認められなかったが、CTM群では下痢、発熱が各1例ずつ計2例 (1.9%) に認められ、発熱は投与中止により消失した (Table 16)。

臨床検査値の異常変動はTable 17に示すように、6315-S群26例 (26.0%)、CTM群23例 (22.1%) に認められ、両薬剤群間に有意差は認められなかった。最も多かったのは両薬剤群ともに肝機能検査値異常であり、6315-S群19例 (19.0%)、CTM群17例 (16.3%) にみられた。好酸球の増多は6315-S群9例 (9.0%)、CTM群では6例 (5.8%) であった。腎機能検査値の異常は、6315-S群では1例も認められなかったのに対し、CTM群では3例 (2.9%) にみられた。なお、臨床検査値の異常変動のため投与を中止せざるを得なかった症例は両薬剤群ともに認められなかった。

試験途中の死亡例は両薬剤群に各1例づつみられた。6315-S群の症例は心不全による死亡であり、CTM群の症例は肺癌例で脳出血による死亡であり、いずれも投与薬剤に起因するものではなかった。

なお、倍量 (1回2g, 1日2回) 投与の症例が両薬剤群とも1例づつあったが、副作用あるいは臨床検査値の異常変動は認められなかった。

4) 有用性

有用性評価は有効性評価と安全性評価とを勘案して判定したが、おおむね有効性評価の結果を反映した成績が得られた。Table 18に示すように、6315-S群では、極めて有用8例 (10.3%)、有用52例 (86.7%)、やや有用9例 (11.5%)、有用でない9例 (11.5%) であり、CTM群では極めて有用12例 (14.6%)、有用63例 (76.8%)、やや有用4例 (4.9%)、有用でない3例 (3.7%) であり、両薬剤群間に有意差が認められた ($p=0.022$)。

4. 主治医判定

主治医による臨床効果はTable 19に示したが、6315-S群では著効16例 (20.8%)、有効46例 (59.7%)、やや有効5例 (6.5%)、無効10例 (13.0%)、CTM群では順に28例 (34.1%)、43例 (52.4%)、9例 (11.0%)、2例 (2.4%) であり、両薬剤群間に有意差が認められた ($p=0.041$)。著効と有効を合わせた有効率は6315-S群80.5%、CTM群86.6%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。有用性評価では両薬剤群間に有意差が認められ ($p=0.046$)、CTM群は6315-S群よりも高い有用性を示した (Table 20)。

5. 自覚症状、臨床検査値および胸部X線所見の推移

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、ラ音、CRP、赤沈、白血球数、胸部X線点数の推移について両薬剤群間の比較を行なった。ただし、key code開封前の委員会の取りきめに従い、主治医が治癒、効果不十分、無効等効果に関する判断により途中で投与を中止した例については、中止時点の症状・検査値を以降の観察日にスライドしたうえで、症状については全観察日、臨床検査値およびX線所見については実施率の低かった4日目を除き、投与開始日、8、15日目の推移データが全て得られた症例を対象に解析した。

投与開始日の症状の分布では、体温およびラ音においてCTM群に程度の高い例が多い傾向が認められた ($p=0.065$, $p=0.083$)。4日目の症状の程度には両薬剤群間に有意差は認められなかったが、8日目では、体温および胸痛において6315-S群はCTM群より程度の高い例が多い傾向を示した ($p=0.061$, $p=0.051$)。しか

Table 10 Initial symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings		6315-S	CTM	Statistical test
No. of patients		77	82	
Body temperature (°C)	~ < 37°	20	13	† Z = -1.844 p = 0.065
	37° ~ < 38°	28	28	
	38° ~ < 39°	23	31	
	39° ≧ ~	6	10	
Cough	-	3	2	N.S. Z = 0.870 p = 0.384
	+	34	44	
	++	40	36	
Volume of sputum	-	5	8	N.S. Z = 0.186 p = 0.853
	+	33	34	
	++	35	33	
	+++	3	6	
	Unknown	1	1	
Property of sputum	-	5	6	N.S. Z = 1.088 p = 0.276
	M	12	23	
	PM	31	24	
	P	28	28	
	Unknown	1	1	
Dyspnea	-	53	63	N.S. Z = 0.967 p = 0.334
	+	24	16	
	++	0	3	
Chest pain	-	47	46	N.S. Z = -0.645 p = 0.519
	+	27	32	
	++	3	4	
Rale	-	30	25	† Z = -1.860 p = 0.063
	+	43	43	
	++	4	14	
Cyanosis	-	70	80	† p = 0.091
	+	7	2	
Dehydration	-	71	76	N.S. p = 1.000
	+	6	6	
CRP	-	2	0	N.S. Z = 0.462 p = 0.644
	± ~ +	6	6	
	++ ~ +++	14	22	
	++++ ≧	53	53	
	Unknown	2	1	
ESR (mm/hr)	~ < 20	8	4	N.S. Z = -0.522 p = 0.601
	20 ~ < 40	17	20	
	40 ~ < 60	16	16	
	60 ≧ ~	34	37	
	Unknown	2	5	
WBC (×10 ³)	~ < 8.0	22	21	N.S. Z = -0.288 p = 0.774
	8.0 ~ < 12.0	29	32	
	12.0 ~ < 20.0	22	26	
	20.0 ≧ ~	4	3	
PaO ₂	~ ≧ 80	3	3	N.S. Z = 0.036 p = 0.972
	< 80 ~ 60	15	7	
	< 60 ~ 40	5	4	
	< 40	0	0	
	Unknown	54	68	
PaCO ₂	~ < 49	21	13	N.S. p = 1.000
	49 ≧ ~	2	1	
	Unknown	54	68	

Table 11 Distribution of initial chest X-ray findings

Degree	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wilcoxon rank sum test
6315-S	1	12	15	23	17	5	4	0	0	0	N.S. Z= 0.437 p= 0.662
CTM	1	11	26	22	11	10	1	0	0	0	

Table 13 Clinical efficacy evaluated by committee members

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent+good)
6315-S	77	8	53	8	8	79.2	*	**
CTM	82	12	66	1	3	95.1	Z=2.484 p=0.013	p=0.003

Table 12 Pathogens isolated

Pathogens	No. of strains isolated	
	Treatment groups	
	6315-S	CTM
<i>S. aureus</i>	1	3
<i>S. pneumoniae</i>	8	3
<i>S. pyogenes</i>		2
<i>H. influenzae</i>	2	7
<i>E. coli</i>	2	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	4
<i>Klebsiella spp.</i>	1	1
<i>S. marcescens</i>	1	
<i>P. aeruginosa</i>		1
<i>Peptococcus spp.</i>		1
<i>S. pneumoniae + H. influenzae</i>	1	
Total	18	23

し15日目にはいずれの症状においても両薬剤群間に有意差は認められなかった (Fig. 1~Fig.7)。CRP, 赤沈, 白血球数およびX線所見については, いずれの観察日においても両薬剤群間に有意差は認められなかった (Fig.8~Fig.10, Table 21)。

投与日数に関係なく投与開始前および投与終了後 (15日目ないしは中止日) の症状・検査値の改善度で両薬剤群を比較すると, Table 22 に示すように体温, ラ音において CTM 群は 6315-S 群に比し有意に高い改善を示した ($p=0.032, p=0.024$)。

6. マイコプラズマ肺炎・原発性異型肺炎

マイコプラズマ肺炎・原発性異型肺炎は 6315-S 群に 18 例, CTM 群に 9 例認められた。委員会による臨床効果は 6315-S 群では著効 2 例, 有効 9 例, やや有効 3 例, 無効 4 例であり, 有効率 61.1% であった。CTM 群では著効例はなく, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, 有効率は 55.6% であった (Table 23)。有用性評価は 6315-S 群では極めて有用 1 例, 有用 10 例, やや有用 3 例, 有用でない 4 例であり, CTM 群では, 極めて有用例はなく, 有用 5 例, やや有用 2 例, 有用でない 2 例であった。いずれの評価においても両薬剤群に有意差は認められなかった。また主治医判定による成績も委員会判定による成績と類似したものであった (Table 24)。

III. 考 察

注射用セフェム系抗生物質の開発はめざましいものがあり, 特に第三世代セフェム系抗生剤の登場により, グラム陰性菌, 嫌気性菌による感染症における臨床効果は飛躍的に向上した。しかし, 近年, 黄色ブドウ球

Table 14 Clinical efficacy classified by severity, underlying disease, complications and pretreatment with antimicrobial agents (Evaluated by committee members)

Characteristics	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent+good)
Severity	Mild 6315-S CTM	18 20	1 0	14 19	3 1	0 0	83.3 95.0	N.S. Z=0.573 p=0.567	N.S. p=0.328
	Moderate 6315-S CTM	54 61	7 12	36 46	4 0	7 3	79.6 95.1	* Z=2.139 p=0.032	* p=0.020
	Severe 6315-S CTM	5 1	0 0	3 1	1 0	1 0	60.0 100.0	-	-
Underlying disease	Absent 6315-S CTM	60 62	8 12	39 47	6 0	7 3	78.3 95.2	* Z=2.232 p=0.026	** p=0.007
	Present 6315-S CTM	17 20	0 0	14 19	2 1	1 0	82.4 95.0	N.S. Z=1.245 p=0.213	N.S. p=0.315
	Absent 6315-S CTM	56 59	7 10	40 47	4 1	5 1	83.9 96.6	† Z=1.830 p=0.067	* p=0.027
Complications	Present 6315-S CTM	21 23	1 2	13 19	4 0	3 2	66.7 91.3	† Z=1.771 p=0.077	† p=0.064
	Absent 6315-S CTM	60 66	7 12	43 53	5 0	5 1	83.3 98.5	* Z=2.428 p=0.015	** p=0.003
	Present 6315-S CTM	11 12	1 0	7 10	1 1	2 1	72.7 83.3	N.S. Z=0.200 p=0.842	N.S. p=0.640

Table 15 Bacteriological efficacy (Evaluated by committee members)

Causative pathogen	Drug	No. of cases	Bacteriological efficacy				Elimination rate (%)	Statistical test	
			Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced		Wilcoxon rank sum test	Exact probability of elimination
All	6315-S CTM	18 23	16 19	1 1	1 3	0 0	88.9 82.6	N.S. Z=-0.599 p= 0.549	N.S. p=0.679
<i>S. aureus</i>	6315-S CTM	1 3	1 2	0 0	0 1	0 0	100 66.7		
<i>S. pneumoniae</i>	6315-S CTM	8 3	8 3	0 0	0 0	0 0	100 100		
<i>S. pyogenes</i>	6315-S CTM	0 2	2	0	0	0	- 100		
<i>H. influenzae</i>	6315-S CTM	2 7	2 6	0 0	0 1	0 0	100 85.7		
<i>E. coli</i>	6315-S CTM	2 1	1 1	1 0	0 0	0 0	50.0 100		
<i>K. pneumoniae</i>	6315-S CTM	2 4	1 3	0 0	1 1	0 0	50.0 75.0		
<i>Klebsiella spp.</i>	6315-S CTM	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	100 100		
<i>S. marcescens</i>	6315-S CTM	1 0	1	0	0	0	100 -		
<i>P. aeruginosa</i>	6315-S CTM	0 1	0	1	0	0	- 0		
<i>Peptococcus spp.</i>	6315-S CTM	0 1	1	0	0	0	- 100		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	6315-S CTM	1 0	1	0	0	0	100 -		

Table 16 Undesirable symptoms and signs

Treatment group	No. of patients with undesirable symptoms and signs	Total No. of patients evaluated	Incidence (%)	Statistical test
6315-S	0	103	0/103 (0)	N.S.
CTM	2*	107	2/107 (1.9)	p = 0.498

* One patient, 41 y.o., female, developed mild diarrhea on 8th day of the treatment with 6315-S, which disappeared 10 days after. Another patient, 37 y.o. male, developed moderate drug fever on 10th day of the treatment with 6315-S, which disappeared 3 days after discontinuation of the drug.

Table 17 Abnormal laboratory findings

Drug	6315-S	CTM	Statistical test
No. of cases examined for laboratory findings	100	104	N.S. p = 0.623
No. of cases with abnormal findings	26 (26.0%)	23 (22.1%)	
Platelet	1		
WBC		1	
Eosinocyte	6	4	
Eosino., s-GOT, s-GPT, BUN, s-Cr.		1	
Eosino., s-GOT, s-GPT	3	1	
s-GOT, s-GPT	10	9	
s-GOT	1	3	
s-GPT	4	1	
Al-P	1	1	
s-GPT, BUN		1	
BUN		1	

Table 18 Usefulness evaluated by committee members

Drug	No. of Cases	Usefulness				Usefulness rate(%)	Statistical test	
		Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on usefulness rate
6315-S	78	8	52	9	9	76.9	* Z=2.285 p=0.022	* p=0.016
CTM	82	12	63	4	3	91.5		

Table 19 Clinical efficacy evaluated by physicians

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent+good)
6315-S	77	16	46	5	10	80.5	* Z=2.045 p=0.041	N.S. p=0.392
CTM	82	28	43	9	2	86.6		

Table 20 Usefulness evaluated by physicians

Drug	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test	
		Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on usefulness rate
6315-S	77	14	45	8	10	76.6	* Z=1.998 p=0.046	N.S. p=0.317
CTM	82	25	44	9	4	84.1		

Fig. 1 Improvement profile of body temperature

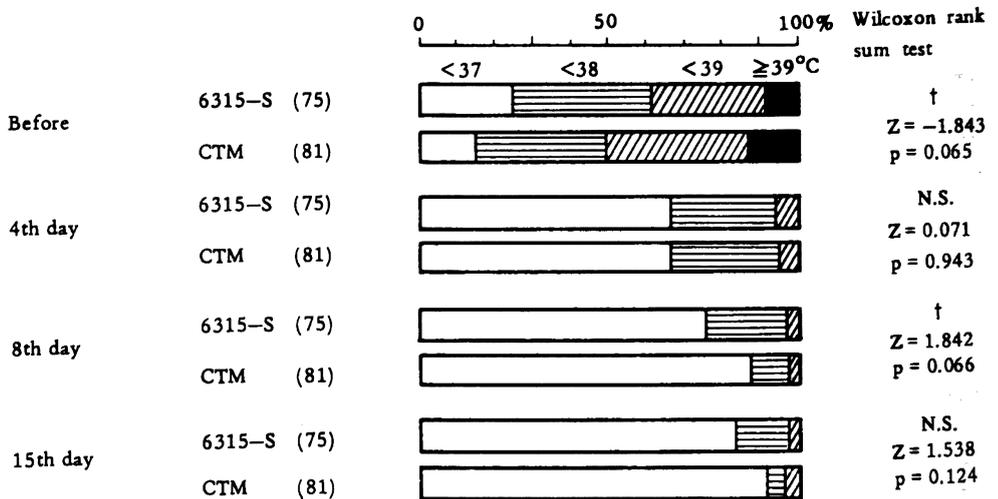


Fig. 2 Improvement profile of severity of cough

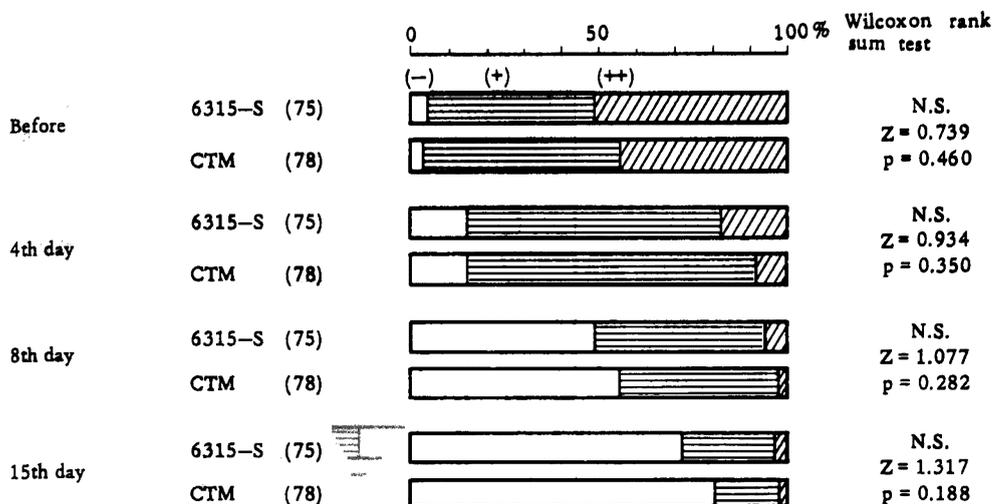


Fig. 3 Improvement profile of volume of sputum

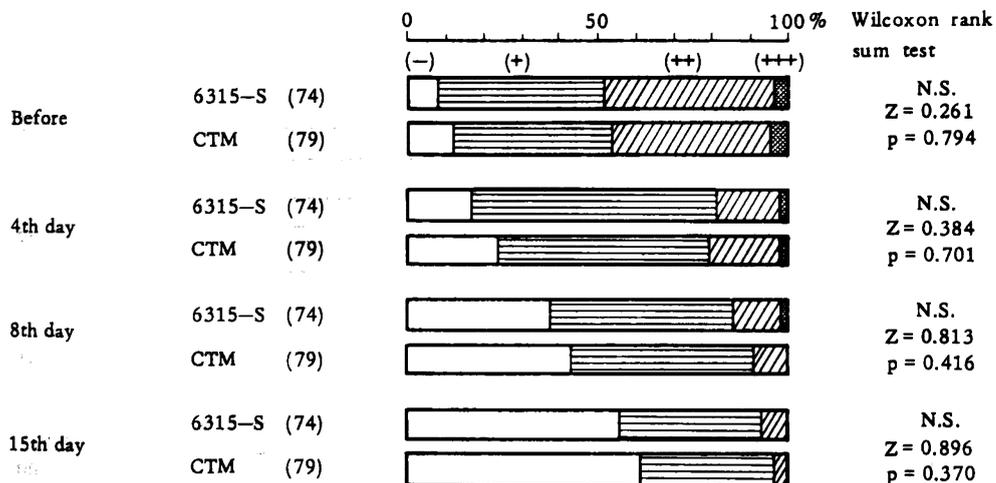


Fig. 4 Improvement profile of property of sputum

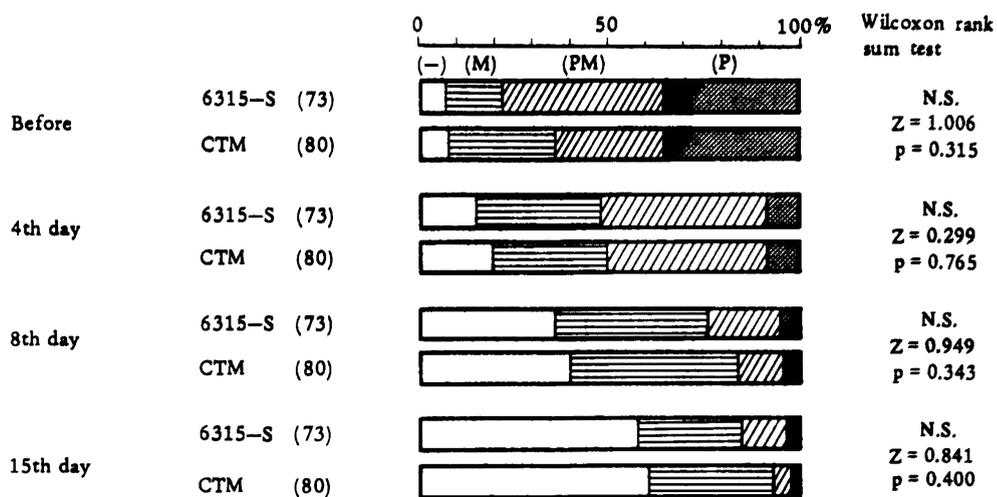


Fig. 5 Improvement profile of severity of dyspnea

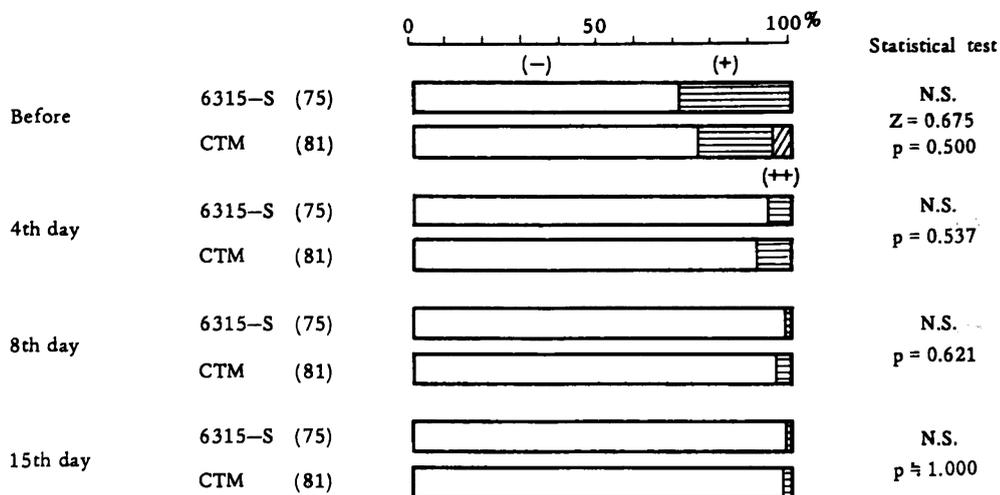


Fig. 6 Improvement profile of severity of chest pain

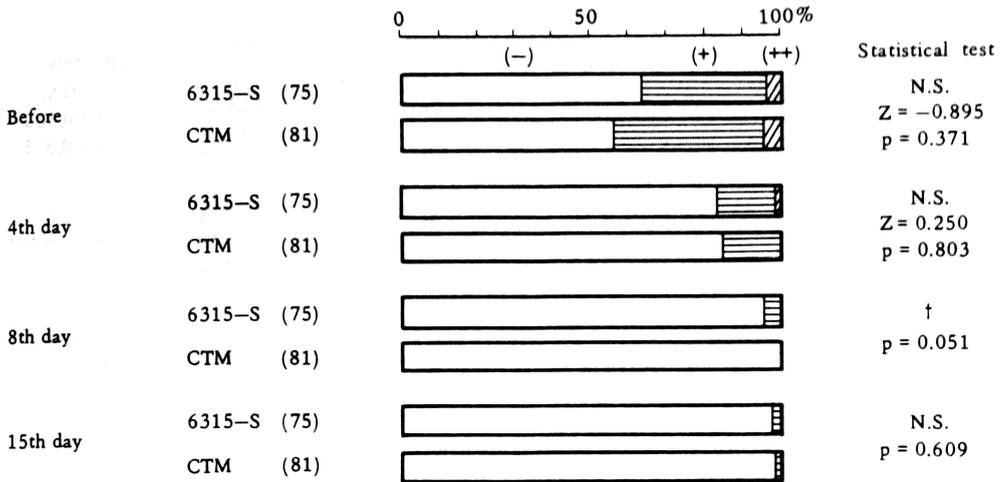


Fig. 7 Improvement profile of rale

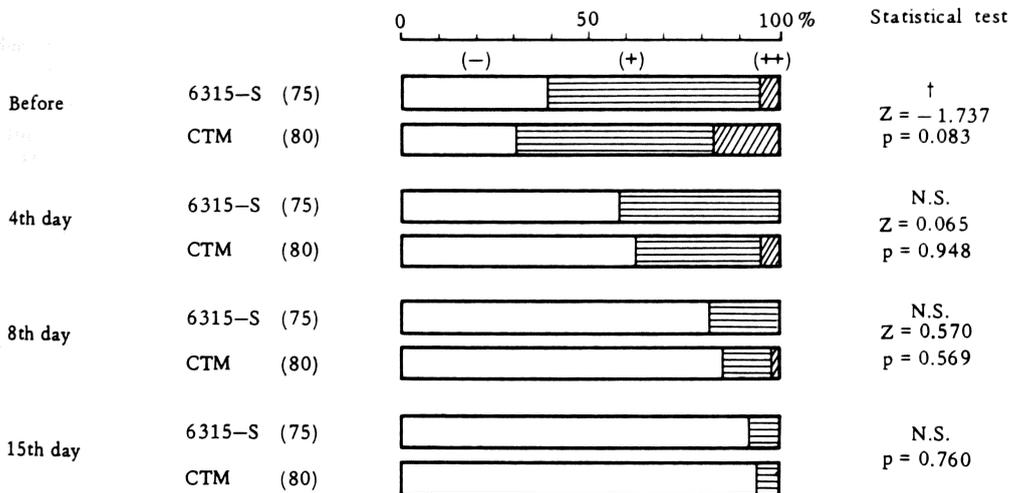


Fig. 8 Improvement profile of CRP value

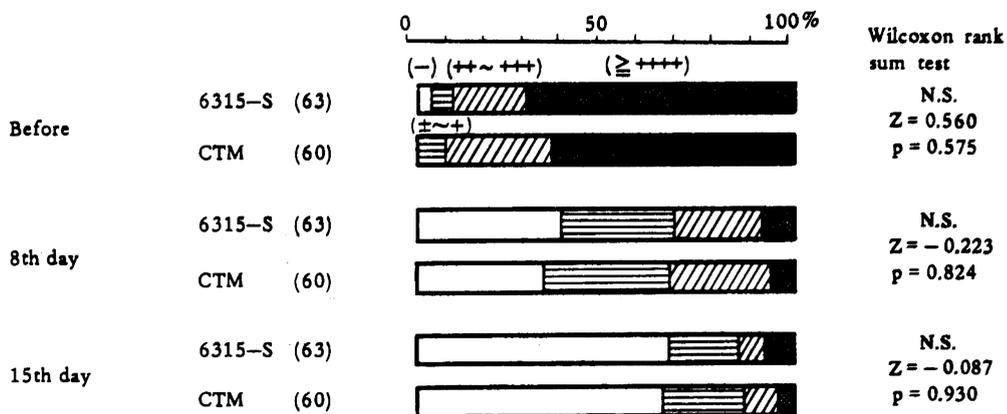


Fig. 9 Improvement profile of ESR (mm/hr)

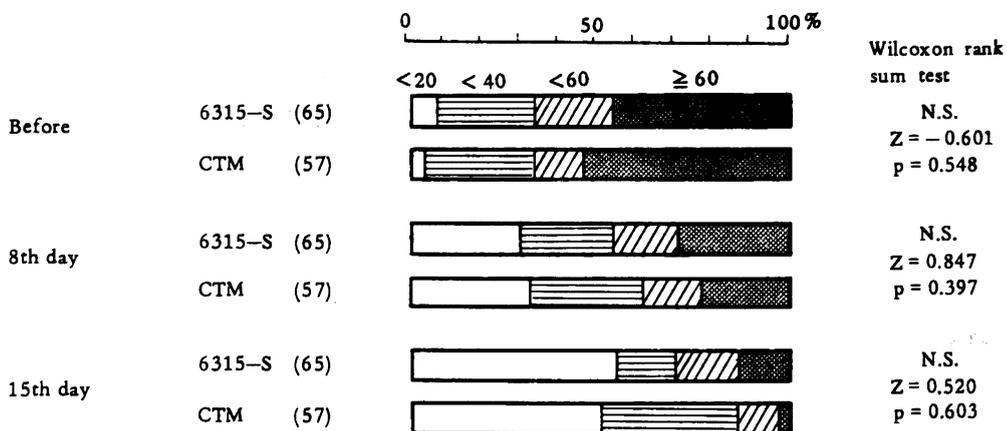


Fig.10 Improvemet profile of WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)

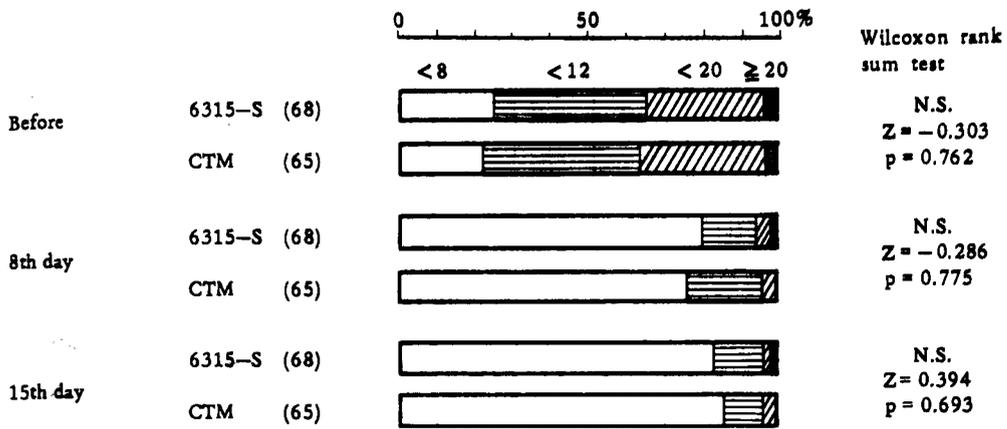


Table .21 Improvement profile of X-ray findings

Time	Drug	No. of cases	X-ray findings										Wilcoxon rank sum test		
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	
Before	6315-S	68	1	11	14	20	14	4	4						N.S. Z= 0.397 p= 0.691
	CTM	67	1	11	20	18	7	9	1						
8th day	6315-S	68	12	14	17	8	8	5	3	1					N.S. Z= 1.044 p= 0.296
	CTM	67	14	17	14	13	5		1	1	1	1			
15th day	6315-S	68	24	18	10	5	6	3	1	1					N.S. Z= 1.100 p= 0.271
	CTM	67	29	17	11	4	1	1	1	1	1	1			

Table 22 Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Drug	No. of cases	Improved			Unchanged	Aggravated		Statistical test
			3°	2°	1°	0°	1°	2°	
Body temperature	6315-S	61	4	18	30	4	5		* Z=2.143 p=0.032
	CTM	69	9	28	26	5		1	
Cough	6315-S	74		26	33	15			N.S. Z=0.442 p=0.659
	CTM	77		27	39	11			
Volume of sputum	6315-S	71	1	15	38	17			N.S. Z=1.437 p=0.151
	CTM	73	3	15	47	8			
Property of sputum	6315-S	71	12	26	23	10			N.S. Z=0.105 p=0.917
	CTM	75	15	24	26	10			
Dyspnea	6315-S	24			21	3			N.S. Z=1.482 p=0.138
	CTM	20		2	17		1		
Chest pain	6315-S	30		3	23	4			N.S. Z=1.084 p=0.279
	CTM	36		4	31	1			
Rale	6315-S	47		4	36	7			* Z=2.251 p=0.024
	CTM	57		12	42	3			
CRP	6315-S	70	30	22	9	9			N.S. Z=-0.311 p= 0.756
	CTM	78	30	27	14	7			
ESR	6315-S	67	10	19	23	11	4		N.S. Z=1.064 p=0.287
	CTM	71	15	19	27	7	2	1	
WBC	6315-S	52	2	14	31	5			N.S. Z=1.150 p=0.250
	CTM	63	2	27	27	3	4		

Table 23 Clinical efficacy (Mycoplasmal pneumonia and Primary atypical pneumonia)

Judgement	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent+good)
By committee members	6315-S	18	2	9	3	4	61.1	N.S. Z=-0.476	N.S.
	CTM	9	0	5	2	2	55.6	p= 0.634	p≠1.000
By physicians	6315-S	18	1	10	2	5	61.1	N.S. Z=0.117	N.S.
	CTM	9	0	6	1	2	66.7	p=0.907	p≠1.000

Table 24 Usefulness (Mycoplasmal pneumonia and Primary atypical pneumonia)

Judgement	Drug	No. of cases	Usefulness					Usefulness rate (%)	Statistical test	
			Markedly Useful	Useful	Slightly useful	Useless	Should not be administered		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on usefulness rate
By committee members	6315-S	18	1	10	3	4	0	61.1	N.S.	N.S.
	CTM	9	0	5	2	2	0	55.6	Z=-0.342 p= 0.732	p≠1.000
By physicians	6315-S	18	1	10	2	4	1	61.1	N.S.	N.S.
	CTM	9	0	5	1	3	0	55.6	Z=-0.343 p= 0.732	p≠1.000

菌ことにメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌による感染症の増加が問題になってきている。6315-Sはこのような情勢に対応すべく、好気性グラム陰性菌および嫌気性菌に対しては第三世代の Latamoxef (LMOX) と同様に優れた抗菌力を有し、さらにグラム陽性菌ことに黄色ブドウ球菌に対する抗菌力を向上させることを目的として開発されたものである。一方、対照薬とした CTM は、肺炎・肺化膿症からの分離頻度の高い *S. aureus*, *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌および *H. influenzae*, *K. pneumoniae* 等のグラム陰性菌を適応菌種として有し、かつ日常診療に最も頻用されているセフェム系抗生物質である。投与方法は両薬剤の血中濃度の半減期が45~50分程度とやや短いことを考慮して1時間の点滴静注とし、投与量は、6315-Sの臨床第二相試験において、肺炎・肺化膿症に対して2g/日の投与が最も多く、また対照薬 CTM の常用量も同用量であることから、両薬剤等量の1g×2回/日とした。なお、呼吸器感染症のうち慢性気道感染症はグラム陰性菌が原因菌であることが多く、過去の比較試験においても第二世代の CTM は第三世代のセフェム系抗生物質よりも有意に劣った成績が報告されている¹⁴⁾ ことから、対照薬をかえて別途に実施することとし、今回の試験では対象疾患を細菌性肺炎・肺化膿症に限定して実施した。

細菌性肺炎・肺化膿症と診断された症例は6315-S群77例、CTM群82例であった。両薬剤群間の背景要

因を比較してみると、70才以上の症例および重症例(委員会判定)が6315-S群にやや多くみられたが、その偏りは有意なものではなかった。投与開始日の症状分布では、体温の高い例および胸部ラ音の程度の高い例がCTM群に多い傾向がみられ、逆にチアノーゼを伴っていた例が6315-S群に多くみられた。投与開始前の体温の高い例は治療に反応した場合、症状の改善度としても大きく評価されやすいが、その偏りは有意なものではなく、両薬剤群を比較するうえで大きな障害となるものとは考えられなかった。

委員会および主治医の有効性評価において両薬剤群間に有意差が認められ、CTM群は6315-S群よりも優れた成績を示した。特に委員会判定における有効率は、6315-S群79.2%に対し、CTM群は95.1%と極めて高い有効率を示した。6315-Sの肺炎・肺化膿症に対する有効率は臨床第二相試験においては72.9%であり⁷⁾、このうち明らかにマイコプラズマ肺炎・原発性異型肺炎と考えられる症例を除けば81.9%の有効率¹⁰⁾で、今回の成績とはほぼ類似している。また、細菌性肺炎・肺化膿症を対象とした薬効比較試験での既存の第三世代セフェム系注射用抗生剤の有効率は、Ceftizoxime 80.5% (対照薬CEZ:74.3%)¹¹⁾、Cefmenoxime 73.1% (対照薬CTM:75.4%)、Cefotetan 78.2% (対照薬CMZ:70.5%)¹²⁾と今回の6315-Sの有効率とほぼ同等である。一方、CTMの有効率はCefmenoximeとの比較試験で

は75.4%¹²⁾、Ceftazidime (CAZ) との比較試験では74.2%¹⁴⁾である。これらの比較試験は、実施施設、実施時間、患者背景因子などを異にするため、単純に有効率のみを比較して論じることが、適切ではないが、今回のCTMの有効率95.1%とは大きな隔りがみられた。

起炎菌を推定し得た症例は6315-S群18例、CTM群23例に過ぎなかったが、これら症例における細菌学的効果では両薬剤群間に有意差はなく、菌の消失率は6315-S群88.9%、CTM群82.6%で、6315-S群の方がやや高かった。両薬剤の*in vitro*の抗菌力をMIC分布で比較すると、*S. aureus*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*では、6315-SはCTMより1~2管程度優れており、*S. pneumoniae*ではほぼ同等である¹⁰⁾。さらに、*S. aureus*あるいは*K. pneumoniae*による実験感染症においても、6315-SはCTMより低いED₅₀値を示しており¹⁵⁾、*in vivo*での抗菌力でも6315-Sの方が優れている。今回の試験における細菌学的効果観察の結果はこれら基礎的実験成績とよく一致していた。すなわち、分離頻度の高いこれら4菌種の消失率は6315-S群93.3%、CTM群83.3%であり、6315-S群の方が10%高かったが、その差は有意の差ではなかった。起炎菌の推定が可能であった症例は細菌性肺炎・肺化膿症症例の1/4に過ぎないが、その起炎菌の分離頻度は一般にいわれているものと同様であり、残りの症例の起炎菌の分布が特異なものでない限り両薬剤群はほぼ同等ないしは6315-S群の方がやや優れた効果を示すはずである。薬剤の体内動態に関しても、腎機能正常者に1gを点滴静注した時の血清中濃度の半減期は両薬剤とも50~55分であり¹⁶⁾、喀痰中^{17, 18)}あるいは肺組織への移行濃度^{19, 20)}も両薬剤はよく類似している。したがって、試験管内および動物実験ならびに体内動態の成績からは本試験における両薬剤間の臨床成績の乖離を説明し難い。

マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎等はセフェム系薬剤の効果が期待できない疾患である。臨床試験ではこれら疾患の混入が有効性に影響し、ひいては有効率を規定することが多く、特に比較試験の対象としては適切であるとはいえない。したがって、このような例はあらかじめkey code 開封前に除外疾患として解析対象から除くか、あるいはマイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎として別集計にすべきであり、本試験においても症例を吟味してそのような取り扱いを行った。また心不全による肺うっ血や肺癆による陰影についても同様に取り扱うべきであろう。しかし現実にはkey code 開封前の時点では情報不足のため断定しえないことも少なくなく、このよ

うな場合には消極的な理由で適合例として取扱わざるを得ない。

ところで、委員会判定で「やや有効」ないしは「無効」と判定された20例(6315-S群:16例、CTM群:4例)についてretrospectiveに症例の再吟味を行なった。その結果、6315-S群には、心室性期外収縮の頻発を重視し胸部レ線写真上の主所見を肺うっ血によるものと断定すべきであったと思われる症例、後日撮影の胸部レ線写真との比較により陳旧性陰影を主体とする陰影を有する症例、その後の経過から肺癌の確定診断のついた症例、の計3例および胸部レ線所見の変化に乏しく気道疾患とすべきであったかも知れない症例、肺紋理の増強が主であり慢性気道疾患の疑いの強いもの各1例の、合計5例が含まれていたことが明らかとなった。

これらの症例については、実施要綱に掲げた対象疾患の規定をより厳密に解釈すること、逆に除外規定に或る程度の幅をもたせて、より純粋な肺実質感染症のみを選択するような配慮が必要と考えられる。また少しでも疑念のもたれる例に関しては、試験前後の胸部レ線写真、臨床検査値、症状・所見などを入手の上、採択の可否をより慎重にはかるべきと考えられる。さらに、6315-S群にはレ線所見上、淡い均等陰影を呈する例が3例含まれ、このうち2例では寒冷凝集が実施要綱に規定した512倍には達しなかったものの、ベア血清で4倍以上の変動がみられ、異型肺炎の疑いの濃いものであった。このような症例の取り扱いについては今後の検討が必要となろう。通常このような症例は両薬剤群に均等に分布し、比較試験としては問題とはならないことが多い。本試験では結果的には6315-S群にのみ含まれており、CTM群には全く含まれていなかった。このことが本試験でCTM群の有効率が95.1%と極めて高い値を示したことの要因と考えられる。また両薬剤群の臨床効果にみられた大きな差を考える場合にも、1群100例前後の症例での比較試験においては、このような薬効評価の対象として不適切な例が6315-S群に偶然偏って混入していたことが試験成績に影響を与えた可能性も考慮する必要がある。

以上のことを勘案しても、本試験における6315-S群の臨床効果はCTM群のそれに比して有意に劣るものであった。しかし、本試験において6315-Sは細菌性肺炎・肺化膿症に対し、79.2の有効率をあげ得たこと、および起炎菌を推定し得た症例では基礎的実験成績を反映してCTM群と同等の菌消失率を示したこと等を考慮すると、本剤もまた細菌性肺炎・肺化膿症の治療上有用性のある薬剤と考える。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use : Antibacterial activity and pharmacology. 23rd. ICAAC, Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas)
- 2) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral : Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S, a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 4) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEIDA & T. YOSHIDA : Contribution of β -lactamase stability of 6315-S to its activity against cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 5) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *in vitro* and *in vivo* activity of 6315-S against anaerobic bacteria. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 6) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and safety of 6315-S in normal volunteers. 24th. ICAAC, Abst. 189, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 7) 6315-S 研究会の記録 (第2回:最終)。東京, 1984
- 8) 大泉耕太郎, 他 (31施設): 慢性気道感染症に対する 6315-S (Flomoxef) と Latamoxef の二重盲検比較試験。Chemotherapy 35 (S-1) : 780~809, 1987
- 9) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 横山紘一, 楠 正, 小里芳顕: 細菌性肺炎の治療効果・評価方式に関する研究。臨床薬理 8 (2) : 155~168, 1977
- 10) 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, 6315-S。1986 (倉敷)
- 11) 塩田憲三, 他 (34施設): 呼吸器感染症に対する Ceftizoxime (CZX) と Cefazolin の薬効比較試験成績(第2報)-Ceftizoxime 2 g と Cefazolin 4 g の Well Controlled Study による比較-。Chemotherapy 29 (9) : 994~1043, 1981
- 12) 松本慶蔵, 他 (48施設): 細菌性肺炎および肺化膿症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価-Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験-。Chemotherapy 30 (6) : 668~692, 1982
- 13) 中川圭一, 他 (65施設): 呼吸器感染症に対する Cefotetan と Cefmetazole との薬効比較試験成績。Japanese J. Antibiotics 36 (2) : 316~368, 1983
- 14) 原 耕平, 他 (51施設): 呼吸器感染症に対する Ceftazidime と Cefotiam との薬効比較試験成績。感染症学会雑誌 58 (7) : 115~163, 1984
- 15) 西野武志, 大槻雅子, 東山伊佐夫, 山下由佳, 谷野輝雄: 新しい Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 35 (S-1) : 57~75, 1987
- 16) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清, 吉田玲子: 6315-S (Flomoxef) に関する研究。Chemotherapy 35 (S-1) : 523~540, 1987
- 17) 林 泉: 6315-S (Flomoxef) の血中・喀痰内移行および RTI に対する臨床効果。Chemotherapy 35 (S-1) : 593~598, 1987
- 18) 松本慶蔵, 他 (14施設): 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3) : 373~392, 1979
- 19) 伊藤亜司: 新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 35 (S-1) : 599~603, 1987
- 20) 今泉宗久, 川原勝彦, 秋山清次, 木村次郎, 近藤達平: 外科領域における塩酸セフォチアムの臨床的検討, 特に開胸患者の胸腔内組織移行と術後感染予防を中心に。Japanese J. Antibiotics 35 : 1145~1152, 1982

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY
OF 6315-S (FLOMOXEF) AND CEFOTIAM
ON BACTERIAL PNEUMONIA
AND PULMONARY SUPPURATION

SOKICHI ONODERA, TETSUO SHIMIZU, NOBUHIRO SASAKI
and TOHRU KATAOKA

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

YUJI IKEDA

Department of Internal Medicine, Dohhoku National Hospital

JUTARO SHIMOMURA

Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal Hospital

TAKASHI TAKAHORI

Department of Internal Medicine, Sunagawa Municipal Hospital

YOICHI GOCHO

Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital

FUMIEI KONDO

Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal Hospital

FUMIO NAGAHAMA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

RENSUKE KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital

YOSHIRO ISHII and MATSUMI TOSAKA

Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital

HAJIME WATANABE

Department of Internal Medicine, Taiheiyoh Tankoh Hospital

MIKIHICO TANGO and EINOSUKE ODAGAKI

Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital

YOSHIAKI ICHISHIMA

Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Second Hospital

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

KIYOFUMI ISHIKAWA

Department of Internal Medicine, Nakae Hospital

AKIRA SUZUKI and TSUGITAMI ONODERA
Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

YOMEI HIRAGA
Department of Respiratory Diseases, Sapporo Railway Hospital

MASUMI TOMIZAWA
Department of Internal Medicine, Hokushin Hospital

AKIO HIRAYAMA and SOICHIRO UEHARA
Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

YOTARO OYAMA
Department of Cardiovascular Medicine, Tonan Hospital

MIKIYA SATO
Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital

KYUICHIRO SEKINE, TOHRU NATSUISAKA and MASAHIKO YAMAGISHI
Department of Internal Medicine, Ichijoh Hospital

TAKEHITO NAKABAYASHI
Department of Respiratory Diseases, Sapporo National Hospital

MORIKUNI ABE and HIROTOSHI MINAGAMI
Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital

CHOEI ITO and KEISUKE TAKEUCHI
Department of Internal Medicine, Ohji General Hospital

OSAMU YAJIMA
Internal Medicine, Yajima Clinic

TSUYOSHI KIKUURI, TADASHI MURAKAMI and HIROYUKI ISHIDA
Second Department of Internal Medicine, Muroran Municipal General Hospital

SHIRO KOSAKA and KENICHI KIMURA
Department of Endocrinology, Aomori Prefectural Central Hospital

MITSUO MASUDA and SEIICHI MURAKAMI
First Department of Internal Medicine Aomori City Hospital

HAJIME INOOKA
Department of Internal Medicine, Momoishi Town Hospital

KAZUO TAKEBE
Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

MASAO TAMURA, TAKASHI ITO, YUTAKA ISHIKAWA, TARO CHIBA
and TAKASHI TSURUYA
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

HIROSHI KURAMITSU, KOTARO ITAKURA and KATSURA MORIYA
Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

NOBUHISA SATOH and KAZUO TANIFUJI
Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

MASAO SATOH and MAMORU MICHIMATA
Third Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Fukuoka Hospital

YOSHIKATSU NEMOTO
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

KIYOSHI KAWAMORITA and SADAHIRO KOINUMARU
Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

TSUKASA YOSHIDA and MASAYUKI YOSHIZAWA
Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

SABUROH SHINDOH
Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

MAMORU FURUTA
Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital

KAZUO SATOH
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

MORIAKI NISHINA, YASUO SUGAHARA and TSUTOMU KARASAWA
Department of Internal Medicine, Sanyudo Hospital

TERUO HASUIKE
First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital of the Mutual
Aid Association of Public School of Teachers

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

HIROYUKI NAKAI
Department of Respiratory Disease, Tohoku Koseinenkin Hospital

KOHSAKU NAGAI
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

TSUGUSHI ITOH
Division of Respiratory Diseases, Takeda Soogo Hospital

SHIGERU TAMAKI
Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

EIJYU UMEHARA

Department of Respiratory Diseases, Shirakawa Kosei General Hospital

SIGEO TAKIZAWA and YUZURU NOGUCHI

First Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatagahara Hospital

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

The efficacy and usefulness of 6315-S (Flomoxef : FMOX), a new oxacephem antibiotic, in the treatment of bacterial pneumonia and pulmonary suppuration were evaluated by a comparative double-blind method, using cefotiam (CTM) as a drug of reference, in 50 institutions and clinics in the Tohoku and Hokkaido areas of Japan. Either of the two drugs in an unit dose of 1g was administered by i. v. drip infusion twice daily.

1. Out of a total of 213 patients included in this study, 105 patients received 6315-S and the remaining 108 received cefotiam. Twenty-seven (10 of whom were treated with 6315-S, and 7 with CTM) patients were excluded from the evaluation of efficacy, and three patients (2 treated with 6315-S, 1 with CTM) were excluded from the analysis of adverse reactions. There was no statistically significant difference in age, sex, body-weight, or gravity of disease between the two groups of patients.

2. The overall clinical efficacy rates evaluated by the committee members were 79.2 % for the 6315-S group and 95.1 % for the cefotiam group, and those evaluated by the physicians in charge were 80.5 % and 86.6 % respectively. Thus clinical efficacy of 6315-S proved to be inferior to that of cefotiam with a statistically significant difference.

3. Bacteriological efficacy evaluated in terms of the eradication rates of causative organisms was 88.9 % for the 6315-S group and 82.6 % for the cefotiam group. There was no statistically significant difference between the groups.

4. Only one case each of diarrhea and drug-induced fever were observed in the cefotiam group, and deterioration of laboratory findings was observed in 26.0 % of the 6315-S group and 22.1 % of the cefotiam group. Thus there was no statistically significant difference between the groups.

5. With respect to the difference in clinical efficacy between the two groups of patients, the overall usefulness rate of 6315-S proved to be inferior to that of cefotiam, with a statistically significant difference.

From the above results, We conclud that 6315-S is less effective and less useful than cefotiam in the treatment of bacterial pneumonia and pulmonary suppuration. However, the clinical efficacy rates obtained for 6315-S in this trial were as high as those obtained for other so-called third-generation cepheims in double-blind trials recently carried out in Japan.