

Cefotiam hexetil の細菌性肺炎に対する臨床評価
——Cefaclor を対照薬とした二重盲検比較試験——

齋藤 厚・重野芳輝・伊良部勇栄
琉球大学第一内科*

川上 義和・阿部庄作
北海道大学第一内科

寺井継男・吉川隆志・永井達夫・稲葉秀一
帯広厚生病院内科

齋藤 玲・富沢磨須美・中山一朗・矢嶋 戢
北海道大学第二内科および協力施設

平賀 洋明・大道光秀
札幌鉄道病院呼吸器科

伊藤 進・笠置商次
札幌呼吸器科病院呼吸器科

武部 和夫
弘前大学第三内科

遅野井 健
水戸協同病院内科

林 雅人・堀 順・赤井健次郎・八重柏政宏
平鹿総合病院内科

今野 淳・大泉耕太郎・青沼清一
東北大学抗酸菌病研究所内科

長井 弘策
古川市立病院内科

中井祐之・齋藤純一
東北厚生年金病院内科

蓮池 照夫
東北中央病院内科

林 泉
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正孝・奥井津二・福井俊夫・本間聡起
国立霞ヶ浦病院内科

東 冬彦
東京電力病院内科

北村 諭・松岡緑郎
自治医科大学呼吸器内科

島 田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

折 茂 肇・寺 下 謙 三

東京大学老人科

佐 野 靖 之・宮 本 康 文

同愛記念病院内科

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

中 田 光

東芝中央病院内科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

齋 藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝 也・宮 原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

国 井 乙 彦・野 末 則 夫

帝京大学第二内科

小 林 宏 行・押 谷 浩

杏林大学第一内科

真下啓明・山根至二・加藤正一・田城孝雄

東京厚生年金病院内科

谷本普一・中田紘一郎・中森祥隆・蝶名林直彦

虎の門病院呼吸器科

渡 辺 健 太 郎・小 山 優

東京共済病院内科

入交昭一郎・松岡康夫・北川泰久・藤森一平^{*1}・小林芳夫^{*2}

川崎市立川崎病院内科

^{*1}: 現大口東総合病院内科

^{*2}: 現慶応義塾大学病院中央臨床検査部

大久保隆男・伊藤 章・池田大忠

横浜市立大学第一内科

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇

神奈川県立長浜病院呼吸器科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

荒 川 正 昭・和 田 光 一

新潟大学第二内科

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

山本俊幸・鈴木幹三・山本和英

名古屋市立厚生院付属病院内科

武内俊彦・加藤政仁

名古屋市立大学第一内科

加藤錠一・山田保夫

愛知県立尾張病院内科

花木英和・伊藤剛

名古屋市立東市民病院内科

大島駿作・泉孝英

京都大学胸部疾患研究所内科学第二

日置辰一郎・藤村直樹

高槻赤十字病院呼吸器科

中 山 昌 彦

京都第一赤十字病院呼吸器科

浅 本 仁

国立京都病院呼吸器科

池 田 貞 雄

京都桂病院呼吸器センター

中 島 道 郎

京都市立病院呼吸器科

三 木 文 雄

多根病院内科

寺 下 俊 雄

寺下病院

副 島 林 造・二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二

鳥取大学第三内科

澤江義郎・石丸敏之・高木宏治・山根章敬・林田一洋

熊谷幸雄・福岡道雄・村田博・権藤秀之

九州大学第一内科および協力施設

瀧 井 昌 英

福岡大学第二内科

佐藤幹雄・大堂孝文

博愛会病院内科

那 須 勝・重 野 秀 明

大分医科大学第二内科

原 耕 平・河 野 茂・林 敏 明・賀 来 満 夫・井 上 裕 一
 笹 山 一 夫・安 岡 彰・泉 川 欣 一・渡 辺 講 一・奥 野 一 裕
 河 野 浩 太・伊 藤 直 美・岩 崎 博 圓・織 田 裕 繁

長崎大学第二内科および協力施設

松 本 慶 蔵・永 武 毅・吉 田 俊 昭

長崎大学熱帯医学研究所内科

安 藤 正 幸・菅 守 隆

熊本大学第一内科

山 口 恵 三・菅 原 和 行

長崎大学医学部附属病院検査部

小 川 暢 也

愛媛大学薬理学

(昭和 63 年 8 月 20 日受付)

Cefotiam hexetil (CTM-HE) の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を cefaclor (CCL) を対照薬剤とした二重盲検法により比較検討し、以下の結果を得た。

なお、薬剤は CTM-HE 1 日 600 mg, CCL 1 日 1,500 mg をそれぞれ 3 回に分割し、原則として 14 日間経口投与した。

1) 臨床効果の有効率(有効以上)は委員会判定で CTM-HE 群 79.0% (64/81), CCL 群 83.3% (65/78) であり、主治医判定で CTM-HE 群 77.0% (77/100), CCL 群 78.9% (75/95) であった。

2) 細菌学的効果における起炎菌別消失率は CTM-HE 群 76.5% (26/34), CCL 群 83.9% (26/31) であった。

3) 自他覚的副作用発現率は CTM-HE 群 2.0% (2/102), CCL 群 3.0% (3/99) であり、臨床検査値異常変動の発現率は CTM-HE 群 24.2% (23/95), CCL 群 18.7% (17/91) であった。両剤とも自他覚的副作用の主なもの消化器症状と薬熱であり、臨床検査値異常変動では好酸球増多と血清トランスアミナーゼの上昇が大部分であり、これまでのセフェム系薬剤と異質なものは認められなかった。

4) 有用率(有用以上)は委員会判定で CTM-HE 群 76.5% (62/81), CCL 群 82.1% (64/78) であり、主治医判定では CTM-HE 群 79.0% (79/100), CCL 群 77.9% (74/95) であった。

以上 CTM-HE は CCL の 1 日 1,500 mg の半量以下の用量で CCL と同等の有効性と安全性を示したことから、細菌性肺炎に対して有用な薬剤であると結論された。

Key words : Cefotiam hexetil, Cefaclor, Pneumonia, Double-blind controlled trial

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は武田薬品工業株式会社が開発した経口用セフェム系抗生剤であり、その構造は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は広域性注射用セフェム系抗生剤, cefotiam (CTM) の 2 位カルボキシル

基をエステル化することにより、消化管からの吸収性を高めたプロドラッグであり¹⁾、腸管壁でエステラーゼにより加水分解を受け、CTM として吸収され、抗菌力を発揮する²⁻⁴⁾。これまでに多くの基礎的・臨床的検討が

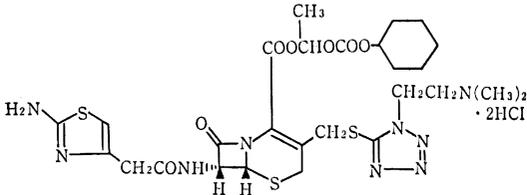


Fig. 1. Chemical structure of cefotiam hexetil (CTM-HE)

行なわれ、その成績は第 35 回日本化学療法学会総会 (1987 年 5 月) において報告された⁵⁻⁸⁾。呼吸器感染症 352 例における有効率は 75.9% であり、そのうち肺炎は 83.1% (59/71) と優れた成績であった。その多くは 1 日投与量が 600 mg であった⁸⁾。

今回われわれは本剤の肺炎に対する有効性と安全性および有用性を、現在市販されている経口用セフェム系抗生剤 cefaclor (CCL) を対照薬として、二重盲検法により比較検討したので、その成績を報告する。

なお、この試験は全国 59 施設およびその協力施設の共同研究として昭和 61 年 12 月より昭和 62 年 12 月の間に実施された。

I. 検討方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

細菌性肺炎で膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見などにより明らかに肺炎が存在すると考えられる症例を対象とした。

対象症例は原則として 20 歳以上とした。また、入院患者が望ましいが、確実な経過観察が可能な場合は外来患者も含めることとした。ただし、次のような患者は研究対象から除外した。

- 1) 初診時重症で注射用抗菌剤の投与対象と考えられる症例
- 2) 本試験開始前に抗菌剤が投与され、既に症状の改善しつつあるもの、ならびに本試験開始前 2 週間以内に CTM-HE、CTM または CCL が投与された症例
- 3) 試験薬剤がその原因菌に無効と考えられる症例
- 4) セフェム系、ペニシリン系抗生剤にアレルギーの既往のある症例
- 5) 基礎疾患が重篤な症例
- 6) 妊婦または授乳中の婦人
- 7) 重篤な肝・腎機能障害を有する症例
- 8) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例
- 9) その他主治医が本試験参加に不相当と判断した症例

なお、本試験開始にあたり、あらかじめ患者に試験内

容を説明し、参加の同意を得た。

2. 試験薬剤

投与薬剤は下記のとおりである。

被験薬剤：CTM-HE 200 mg (力価) 錠

対照薬剤：CCL 250 mg (力価) カプセル

両薬剤は剤型が異なることから、それぞれ実薬と外観上識別不能なプラセボ錠およびプラセボカプセルを製作し、CTM-HE 実薬 1 錠と CCL プラセボカプセル 2 カプセルあるいは CCL 実薬 2 カプセルと CTM-HE プラセボ錠 1 錠をそれぞれ 1 包とするダブルダミー方式を採用して薬剤の識別不能性を保持した。CTM-HE およびそのプラセボ錠は武田薬品工業(株)が、CCL およびそのプラセボカプセルは塩野義製薬(株)が製造したものをを用いた。

1 症例分の薬剤は 3 包を 1 日分とし、14 日分 42 包を紙箱に収納した。4 症例分を 1 組とし、各組ごとに CTM-HE と CCL がそれぞれ 2 例ずつとなるようにコントローラー (小川暢也) が無作為割り付けを行ない、1 症例分ずつの試験薬剤を収めた箱に一連番号を付した。各施設では、患者の受付順に若い薬剤番号から投与し、同一番号の薬剤は同一の患者のみに投与することとした。

コントローラーは識別不能性の保証、キーコードの保管と開封、解析方針の決定、開封後のデータの不変更の保証などを行なった。薬剤割り付け後、コントローラーが任意に薬剤を抽出し、それぞれの試験薬剤の実薬およびプラセボについて試験開始前、試験終了後に医薬品試験を京都薬科大学微生物学教室西野武志教授に依頼し、いずれも規格に適合することが確認された。

3. 投与量、投与方法および投与期間

CTM-HE および CCL の 1 日投与量はそれぞれ 600 mg (力価) および 1,500 mg (力価) とし、1 回 1 包、1 日 3 回、朝・昼・夕服用とした。投与期間は 14 日間連続投与を原則とした。また、次のような場合には担当医の判断で投薬を中止してもよいこととし、投薬を中止した場合には最終観察日である 14 日後の最終時に実施すべき検査を必ず実施し、中止時点における症例の評価を行なうこととした。

- 1) 症例が改善・治癒し、投薬の必要がなくなった時。ただし、この判断は試験開始後最短 7 日間経過した時点で行なう。
- 2) 試験薬剤の効果が期待できず、無効と判定された時。ただし、無効の判定は試験開始後最短 3 日間経過した時点で行なう。
- 3) 副作用のため継続投与できない時 (その後の経過も観察記録する)。

4) 対象から除外すべき条件が試験開始後判明した時。なお、試験薬剤投与中止後他の抗菌剤で治療を行なった場合は、その用法・用量、投与期間および臨床効果を記録する。

4. 併用禁止薬剤

本試験実施中は、他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用を避けることとした。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin 以外の抗結核剤の併用は可とした。また、副腎皮質ステロイド剤については本試験開始10日以上前より投与されており、試験開始時まで症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量、あるいはそれ以下の量の副腎皮質ステロイド剤が継続投与される場合は併用しても差しつかえないものとした。

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、去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治療剤は併用を認め、併用した場合は、必ずその理由とともに内容を調査表に記録することとした。

5. 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）、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、少なくとも試験開始時、試験開始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し、投薬を14日未満で中止した場合には中止時点で必ず臨床症状を観察し、同時期の検査所見とともに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：実測値（1日4回測定）、解熱後は1日2～3回でも可

咳嗽：卅（睡眠が障害される程度）、+、-の3段階
 喀痰量：卅（ ≥ 50 ml）、+（ $< 50 \sim \geq 10$ ml）、+（ < 10 ml）、-の4段階

喀痰性状：P（膿性）、PM（粘膿性）、M（粘性）、-（喀痰なし）の4段階

呼吸困難：卅（起坐呼吸の程度）、+、-の3段階
 胸痛：+、-の2段階

胸部ラ音：卅、+、-の3段階（判定基準は主治医の判断による）

脱水症状：+、-の2段階

チアノーゼ：+、-の2段階

2) 臨床検査

臨床検査については、Table 1 に示した項目を、試験開始時、試験開始3日後、7日後、14日後に実施することとした。また試験開始以降の検査値が試験開始時に比べて明らかに悪化した場合は、試験薬剤との因果関係について考察・検討を加えると共に調査表に記録し、試験開始前値に回復するまで可能な限り追跡調査を実施した。

6. 細菌学的検査

1) 起炎菌、交代菌の検索

試験開始時、試験開始7日後、14日後に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索し、できる限り正しく起炎菌、交代菌を把握するよう努めた。また試験開始時には可能な限り血液培養を実施することとした。

検索が所定の日に実施できない場合には、前日または翌日に検索を実施し、調査表には分離菌をすべて列記した。また、分離菌の中から起炎菌および交代菌を推定し、推定根拠を記録した。

2) 再同定および感受性の測定

起炎菌または交代菌と推定されたものについては、長崎大学医学部付属病院検査部細菌検査室に送付し、菌の再同定および日本化学療法学会標準法に準ずるCTMおよびCCLのMICの測定を実施した⁹⁾。

7. 自他覚的副作用

自他覚的随伴症状が観察された場合は、その種類、発生時期、程度、処置などを記載し、試験終了後も含め消失時まで経過を観察した。このうち試験薬剤に関係がないと断定できない症状を自他覚的副作用とした。

8. 主治医による判定

主治医の判定基準により以下の判定を行なった。なお、判定できない場合は判定不能とし、その理由を記載した。

1) 重症度：重症・中等症・軽症

2) 臨床効果：著効・有効・やや有効・無効・判定不能

3) 細菌学的効果：消失・減少・不変・菌交代症・判定不能

4) 概括安全度：副作用（試験薬剤に関係なしと断定できない症状ならびに臨床検査値異常変動）の種類、程度、経過などを総括し、試験薬剤の安全性を総合的に、下記の4分類で評価した。

全く支障なし・ほとんど支障なし・支障あり（中止および中止すべきであった）・判定不能

5) 有用性：臨床効果と副作用を考慮し、下記の5分類で判定した。

極めて有用・有用・やや有用・有用性なし・判定不

Table 1. Clinical laboratory tests and time of testing

Tests	Before entry	Time of testing after entry (day of treatment)		
		3	7	14
Chest X-ray	○	★	○	○
Arterial blood gas	★	★	★	★
RBC	○		○	○
Hemoglobin	○		○	○
Hematocrit	○		○	○
Platelets	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Leucocyte differential	○		○	○
Prothrombin time	★			★
ESR(1 h)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)	○			○
Cold hemagglutinin	○			○
Direct Coombs' test	○			○
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Alkaline phosphatase	○		○	○
Total bilirubin	★		★	★
Serum creatinine	○		○	○
BUN	○		○	○
Urinary protein	○		○	○
Urinary sediments	○		○	○
Isolation of causative organism	○		○	○
Blood culture	★			

○ : Test essential ★ : Tested if possible

Table 2. Criteria for global usefulness rating (GUR)

Adverse reactions and abnormal alterations in laboratory findings	Clinical response				
	excellent	good	fair	poor	judgment impossible
None	2+	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

2+ : very useful, + : fairly useful, ± : slightly useful, - : not useful, ? : judgment impossible

能

9. 判定委員会による判定

試験終了後、コントローラーにより試験実施施設名、主治医名、薬剤番号、主治医による臨床効果と有用性判定などの記載部分をブラインド化し、無作為に新番号を

付与した調査表と胸部レ線フィルムをもとに判定委員会（委員：小林宏行、島田 馨、三木文雄、副島林造、原耕平、松本慶蔵、斎藤 厚）において以下の判定を行なった。

1) 診断名の確定と解析対象の採否

本試験開始前の臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値から診断名を確定した。「マイコプラズマ肺炎」の診断は CF 抗体価または IHA 抗体価について、ペア血清で4倍以上の上昇を認めるか、もしくは治療期間中に1回のみ検査している場合は CF 抗体価では64倍以上、IHA 抗体価では320倍以上を陽性とした。「原発性異型肺炎」は起炎菌が明らかではない場合において、寒冷凝集反応によって512倍以上を陽性として、それぞれの診断決定の基準とした。

次に、試験実施要領にしたがって、各症例ごとに有効性、安全性、有用性などの解析対象に関する採否を検討した。

2) 胸部レ線陰影の読影

胸部レ線フィルムについては1枚ごとに陰影の広がり、性状などから所見の重症度を0点(正常)~10点(最重症)まで11段階に分けて採点した。全フィルム採点終了後、これを各症例ごとに撮影年月日の順に整理して再び読影し、採点の客観性をはかった。試験終了時の重症度が試験開始時のそれに比べて、1段階以上改善している場合を改善とした。

3) 試験開始時重症度

試験開始時の病歴、臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値などから重症、中等症、軽症の3段階で判定した。

4) 臨床効果

臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値の推移から著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5分類で判定

した。

5) 細菌学的効果

起炎菌を確定した後、起炎菌の消失の有無、新たな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、部分消失、不変、菌交代、判定不能の6分類で判定した。

6) 自他覚的副作用および臨床検査値異常変動

自他覚的副作用の内容、症状・所見の経過、および臨床検査値異常変動の推移から試験薬剤との因果関係を検討し、あわせて重症度の判定を行なった。この場合の重症度は疾患の予後に影響するような場合を重症、投与の中止に至ったものを中等症、投与を継続できた場合を軽症とした。

7) 有用性

臨床効果と自他覚的副作用、臨床検査値異常変動の有無およびその重症度の組み合わせにより、Table 2 に示す基準を設け、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5分類で判定した。

10. キーコードの開封、解析

各施設の試験担当者が集り、判定委員会における決定事項についての討議を行なった後、各症例のデータを固定し、解析方針を決定した。その後にコントローラーがキーコードを開封した。

検定には、データの特性に応じて分割表 χ^2 検定あるいは FISHER の直接確率計算法、順序評点には MANN-WHITNEY U 検定を用いて、両側5%を有意水準とした。これらの有意水準は“検定あたり”の値である。

Table 3. Number of patients adopted for evaluation by committee

Evaluation for	Adoption employment	CTM-HE treatment	CCL treatment	Total	Analysis
		108 pts.	106 pts.	214 pts.	
Efficacy	evaluable	81 (75)	78 (74)	159 (74)	NS
	inevaluable	27 (25)	28 (26)	55 (26)	
Adverse reactions	evaluable	102 (94)	99 (93)	201 (94)	NS
	inevaluable	6 (6)	7 (7)	13 (6)	
Laboratory tests	evaluable	95 (88)	91 (86)	186 (87)	NS
	inevaluable	13 (12)	15 (14)	28 (13)	
Usefulness	evaluable	81 (75)	78 (74)	159 (74)	NS
	inevaluable	27 (25)	28 (26)	55 (26)	

By the attending physician

Efficacy	evaluable	100 (93)	95 (90)	195 (91)	NS
	inevaluable	8 (7)	11 (10)	19 (9)	
Usefulness	evaluable	100 (93)	95 (90)	195 (91)	NS
	inevaluable	8 (7)	11 (10)	19 (9)	

II. 試験成績

1. 解析対象

試験薬剤の投与が行なわれた症例は 214 例 (CTM-HE 群 108 例, CCL 群 106 例) であり, 解析対象としての採用, 非採用例数を Table 3 に, 非採用理由を Table 4 に示した。

委員会判定における臨床効果の解析対象は細菌性肺炎, マイコプラズマ肺炎および原発性異型肺炎と診断した 159 例 (CTM-HE 群 81 例, CCL 群 78 例) であり, 対象外疾患, 肺炎陰影不明確等の理由により 55 例を非採用とした。自他覚的副作用については 201 例

(CTM-HE 群 102 例, CCL 群 99 例) を解析対象とし, 基礎疾患重篤, CCL 前投与, 服薬回数不足等の理由により 13 例を非採用とした。臨床検査値については 186 例 (CTM-HE 群 95 例, CCL 群 91 例) を解析対象とし, 本試験終了後の検査データの欠落および検査日ずれなどの 28 例 (CTM-HE 群 13 例, CCL 群 15 例) を非採用とした。有用性の解析対象は臨床効果の解析対象症例とした。

主治医判定における臨床効果および有用性の解析対象は抗菌剤の評価が可能な 195 例 (CTM-HE 群 100 例, CCL 群 95 例) とし, 試験薬剤の評価に適切でないもの

Table 4. Reasons of exclusion and dropout (inevaluable patients)

Reason	Assessed by committee						Assessed by attending physician	
	not evaluated for efficacy and usefulness		not evaluated for adverse reactions		not evaluated for laboratory findings		not evaluated for efficacy and usefulness	
	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL
Disease not included	16	14					3	4
Pneumonia shadow poorly defined	4	4						
Symptom of infection indefinite	1	1						
Severe underlying disease	2	1	2	1	2	1	1	1
CCL given before entry in the study		3		3		3		3
Other antimicrobial used concurrently		1		1		1		1
Steroid used concurrently	1	1	1	1	1	1	1	1
X-ray films not available		2						
Drug compliance poor	2	1	2	1	2	1	2	1
Did not visit after first examination	1		1		1		1	
Laboratory tests unsatisfactory					7	8		
Total	27	28	6	7	13	15	8	11
Analysis	NS		NS		NS		NS	

Table 5. Patients' characteristics (1)
Patients employed by the committee for evaluation of efficacy

Patients' characteristics		Committee's evaluation				Physician's evaluation			
		CTM-HE	CCL	Total	Analysis	CTM-HE	CCL	Total	Analysis
Sex	male	42	40	82	NS	52	49	101	NS
	female	39	38	77		48	46	94	
Age (years)	15~29	9	11	20	NS	9	12	21	NS
	30~39	17	7	24		20	9	29	
	40~49	8	5	13		8	6	14	
	50~59	11	9	20		15	13	28	
	60~69	12	27	39		14	31	45	
	70~79	13	14	27		22	18	40	
80~90	11	5	16	12	6	18			
Body weight (kg)	27~39	6	7	13	NS	7	7	14	NS
	40~49	29	27	56		37	32	69	
	50~59	29	26	55		32	32	64	
	60~75	12	15	27		17	20	37	
	unknown	5	3	8		-	7	4	
Diagnosis (Committee's)	Pneumonia	77	71	148	NS				
	MP	2	5	7					
	PAP	2	2	4					
Severity (Committee's evaluation)	mild	52	55	107	NS				
	moderate	29	22	51					
	severe	0	1	1					
Underlying diseases - Complications	none	42	34	76	NS				
	B*	33	38	71					
	A*	6	6	12					
Use of antimicrobial agent before entry	none	70	63	133	NS	85	77	162	NS
	yes	11	13	24		14	16	30	
	unknown	0	2	2		-	1	2	

*A: Underlying disease or complication influencing the progress and prognosis of respiratory tract infections

*B: Underlying diseases and complications other than A

として、肺結核5例、間質性肺炎1例、アスペルギルス肺炎1例、有効性の評価が困難なものとしてCCL前投与の3例、抗菌剤またはステロイド剤併用の3例、投与回数不足の3例、および初診以後来院しなかった1例、さらに基礎疾患が重篤で主治医が有効性の評価が困難とした2例の計19例を非採用とした。

なお、採用例数、非採用例数およびその理由において、両群間に有意差を認めなかった。

2. 背景因子

臨床効果解析対象のうち委員会判定の159例および主治医判定の195例の各背景因子について、両薬剤投与群間の比較を行なった (Table 5, 6)。

1) 性別、年齢、体重

委員会判定対象例および主治医判定対象例における性

別、年齢別、体重別の分布構成には両投与群間に差を認めなかった。

2) 診断名

委員会により決定された診断名にもとづき、細菌性肺炎群とマイコプラズマ肺炎群および原発性異型肺炎群に分けた。この内訳は、細菌性肺炎が159例中148例と大部分を占めており、両群間における診断名分布に差を認めなかった。

3) 重症度、基礎疾患・合併症

委員会にて判定された重症度分布には両群間に差を認めなかった。

基礎疾患・合併症については感染症の経過予後におよぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、心不全などを有している群をA群、それ以外の基礎疾患・合併症を有

Table 6-1. Patients' characteristics (2)
Symptoms and signs before entry in the study

Diagnostic variables		Committee's evaluation				Physician's evaluation			
		CTM-HE	CCL	Total	Analysis	CTM-HE	CCL	Total	Analysis
		81 pts.	78 pts.	159 pts.		100 pts.	95 pts.	195 pts.	
Body temperature	<37°C	18	14	32	NS	25	20	45	NS
	37≤ <38	34	31	65					
	38≤ <39	17	25	42					
	39≤	10	5	15					
	unknown	2	3	5	—	2	3	5	—
Cough	—	3	4	7	NS	3	5	8	NS
	+	49	46	95					
	≠	29	28	57					
Volume of sputum	—	3	9	12	NS	5	12	17	NS
	+	43	34	77					
	≠	30	31	61					
	≠≠	5	4	9					
Property of sputum	—	3	9	12	NS	5	12	17	NS
	M	12	11	23					
	PM	38	37	75					
	P	28	21	49					
Dyspnea	—	63	57	120	NS	73	67	140	NS
	+	15	17	32					
	≠	3	3	6					
	unknown	0	1	1	—	0	1	1	—
Chest pain	—	59	58	117	NS	72	72	144	NS
	+	22	19	41					
	unknown	0	1	1		—	0	2	
Chest rales	—	28	28	56	NS	33	33	66	NS
	+	45	41	86					
	≠	7	8	15					
	unknown	1	1	2	—	2	1	3	—
Dehydration	—	71	71	142	NS	88	87	175	NS
	+	9	4	13					
	unknown	1	3	4		—	2	3	
Cyanosis	—	76	73	149	NS	94	89	183	NS
	+	4	2	6					
	unknown	1	3	4		—	2	3	
WBC	< 8,000	24	28	52	NS	33	35	68	NS
	<12,000	32	34	66					
	<20,000	22	16	38					
	20,000≤	0	0	0					
	unknown	3	0	3	—	4	0	4	—

Table 6-2. Patients' characteristics (2)
Symptoms and signs before entry in the study

Diagnostic variables		Committee's evaluation				Physician's evaluation			
		CTM-HE	CCL	Total	Analysis	CTM-HE	CCL	Total	Analysis
		81 pts.	78 pts.	159 pts.		100 pts.	95 pts.	195 pts.	
ESR	<20	7	6	13	NS	13	10	23	NS
	20 ≤ <40	24	16	40		28	22	50	
	40 ≤ <60	13	18	31		13	22	35	
	60 ≤	32	33	65		38	36	74	
	unknown	5	5	10	-	8	5	13	-
CRP	-	3	2	5	NS	8	4	12	NS
	± ~ 3 +	27	33	60		34	43	77	
	4 + ~ 5 +	31	25	56		33	29	62	
	6 + ≤	16	17	33		19	18	37	
	unknown	4	1	5	-	6	1	7	-
Score of chest X-ray film	1	2	1	3	NS				
	2	13	12	25					
	3	38	32	70					
	4	12	20	32					
	5	9	9	18					
	6	5	3	8					
	7	2	0	2					
	8	0	1	1					

Table 7. Patients' characteristics (3)
Causative organisms

Causative organisms	CTM-HE	CCL	Analysis
<i>S. aureus</i>	5	2	NS
<i>S. pneumoniae</i>	8	7	
<i>B. catarrhalis</i>	1		
<i>H. influenzae</i>	5	16	
<i>E. coli</i>		1	
<i>K. pneumoniae</i>	6	2	
<i>K. oxytoca</i>	1		
<i>Enterobacter</i> sp.	1		
<i>P. aeruginosa</i>		1	
<i>X. maltophilia</i>	1		
<i>B. melaninogenicus</i>	1		
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	2	1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. oxytoca</i>	1		
<i>H. influenzae</i> + <i>K. oxytoca</i>	1		
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1	
Total no. of patients	35	32	

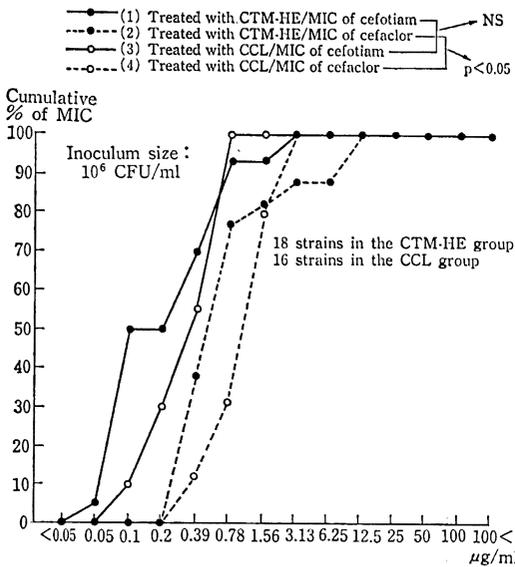


Fig. 2. Patients' characteristics (4) and susceptibility distribution of causative organisms (maximum MICs)

している群をB群として解析したが、両群間に差を認めなかった。

4) 試験開始前の抗菌剤

委員会判定対象例および主治医判定対象例における本試験開始前の化学療法の有無について両群間に差を認めなかった。

5) 試験開始時の症状・所見

委員会判定対象例および主治医判定対象例における本試験開始時の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈値、CRP および胸部レ線所見の委員会判定による重症度点数のいずれにおいても両群間の分布に偏りは認められなかった (Table 6)。

6) 起炎菌および感受性分布

臨床効果解析対象とした159例中、委員会において起炎菌が決定された症例はわずか67例 (CTM-HE群35例、CCL群32例)であった。起炎菌判明例のうち58例は単独感染で、9例は複数菌感染であった。単独感染における起炎菌としては *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* および *Staphylococcus aureus* が多かった。複数菌感染においては *S. pneumoniae* との混合感染例が多かった。こ

Table 8. Clinical response judged by committee

Infection	Treatment	Clinical response					Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	
Bacterial pneumonia	CTM-HE	2	60	7	8	77	NS p=0.369 95% confidence interval: -19.9~6.3
		2.6%	77.9%	9.1%	10.4%		
	CCL	0	62	4	5	71	
		0.0%	87.3% ^{a)}	5.6%	7.0%		
Mycoplasma pneumoniae Primary atypical pneumonia	CTM-HE	0	2	1	1	4	NS
		0.0%	50.0% ^{a)}	25.0%	25.0%		
	CCL	0	3	0	4	7	
		0.0%	42.9% ^{a)}	42.9% ^{a)}	57.1%		
Total	CTM-HE	2	62	8	9	81	NS p=0.622 95% confidence interval: -17.7~9.1
		2.5%	76.5%	9.9%	11.1%		
	CCL	0	65	4	9	78	
		0.0%	83.3% ^{a)}	5.1%	11.5%		

a) : cumulative %

れら起炎菌の分布には両群間に有意差を認めなかった (Table 7)。これら起炎菌のうち薬剤感受性試験が実施されたのは 34 例 39 株で、その症例の最大 MIC の分布を Fig. 2 に示した。CTM-HE 群の CTM の MIC 分布と CCL 群の CTM の MIC 分布には差を認めな

ったが、CTM-HE 群の CCL の MIC 分布と CCL 群の CCL の MIC 分布において、CTM-HE 群の MIC が CCL 群の MIC より小さい方に偏っており、両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

3. 委員会判定

Table 9. Stratified analysis of clinical responses judged by Committee :
bacterial pneumonia + non-bacterial pneumonia

			Clinical response					Analysis
			excellent	good	fair	ineffective	total	
Severity	mild	CTM-HE	0 0.0%	45 86.5%	4	3	52	NS
		CCL	0 0.0%	48 87.3%	3	4	55	
	moderate and severe	CTM-HE	2 6.9%	17 65.5%	4	6	29	NS
		CCL	0 0.0%	17 73.9%	1	5	23	
Underlying diseases or complications	none	CTM-HE	2 4.8%	34 85.7%	4	2	42	NS
		CCL	0 0.0%	29 85.3%	1	4	34	
	B*	CTM-HE	0 0.0%	25 75.8%	4	4	33	NS
		CCL	0 0.0%	32 84.2%	3	3	38	
	A*	CTM-HE	0 0.0%	3 50.0%	0	3	6	NS
		CCL	0 0.0%	4 66.7%	0	2	6	
Use of antimicrobial agent before entering in study	none	CTM-HE	2 2.9%	52 77.1%	7	9	70	NS
		CCL	0 0.0%	56 88.9%	2	5	63	
	yes	CTM-HE	0 0.0%	10 90.9%	1	0	11	NS
		CCL	0 0.0%	7 53.8%	2	4	13	
Type of infection	monomicrobial	CTM-HE	0 0.0%	22 75.9%	3	4	29	NS
		CCL	0 0.0%	26 89.7%	1	2	29	
	polymicrobial	CTM-HE	0 0.0%	3 50.0%	2	1	6	NS
		CCL	0 0.0%	3 100.0%	0	0	3	

*A: Underlying diseases or complications influencing the progress and prognosis of respiratory infections.

*B: Underlying diseases or complications other than A.

Table 10. Clinical responses classified by organisms judged by Committee

Causative organisms	Treatment	Clinical response					Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	
<i>S. aureus</i>	CTM-HE	0 0.0%	4 80.0% ^{a)}	0 80.0% ^{a)}	1	5	—
	CCL	0 0.0%	2 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	2	
<i>S. pneumoniae</i>	CTM-HE	0 0.0%	7 87.5% ^{a)}	0 87.5% ^{a)}	1	8	NS
	CCL	0 0.0%	7 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	7	
<i>H. influenzae</i>	CTM-HE	0 0.0%	3 60.0% ^{a)}	2 100.0% ^{a)}	0	5	NS
	CCL	0 0.0%	14 87.5% ^{a)}	0 87.5% ^{a)}	2	16	
<i>K. pneumoniae</i>	CTM-HE	0 0.0%	5 83.3% ^{a)}	0 83.3% ^{a)}	1	6	—
	CCL	0 0.0%	2 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	2	
Other Gram (-) bacteria	CTM-HE	0 0.0%	3 60.0% ^{a)}	1 80.0% ^{a)}	1	5	—
	CCL	0 0.0%	1 50.0% ^{a)}	1 100.0% ^{a)}	0	2	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	CTM-HE	0 0.0%	0 0.0% ^{a)}	2 100.0% ^{a)}	0	2	—
	CCL	0 0.0%	1 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CTM-HE	0 0.0%	1 50.0% ^{a)}	0 50.0% ^{a)}	1	2	—
	CCL	0 0.0%	1 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	1	
Other mixed infections	CTM-HE	0 0.0%	2 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	2	—
	CCL	0 0.0%	1 100.0% ^{a)}	0 100.0% ^{a)}	0	1	

a) : cumulative %

1) 有効性

a) 臨床効果

委員会判定による臨床効果を Table 8 に示した。

全体の有効率（著効＋有効/症例数）は CTM-HE 群 79.0% (64/81), CCL 群 83.3% (65/78) であり、細菌性肺炎では CTM-HE 群 80.5% (62/77), CCL 群 87.3% (62/71) で、いずれの臨床効果においても両群間に有意差を認めなかった。

b) 層別解析

委員会判定における臨床効果について、背景因子のう

ち、重症度、基礎疾患・合併症、試験開始前の抗菌薬の有無、感染形態（単独感染、複数菌感染）に層別し比較検討した結果を Table 9 に、また起炎菌別臨床効果を Table 10 に示した。

いずれの層においても両群間に有意差を認めなかった。

c) 症状・所見の改善度

両群の各症状・所見につき、重症度で1段階以上の改善をみたものの改善率を検討した (Fig. 3)。

いずれの症状・所見においても両群の改善率に差は認

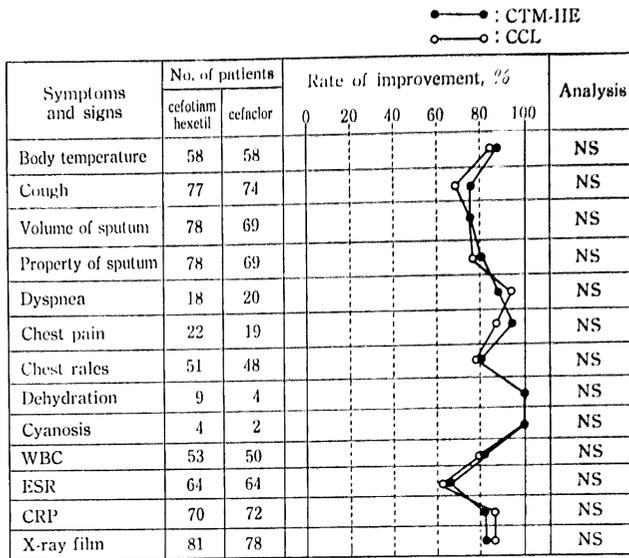


Fig. 3. Improvement of symptoms and signs (improvement=severity improved by one grade or more)

Table 11. Bacteriological responses judged by the committee

Evaluation Treatment	Bacteriological response					Analysis
	eradicated	reduced or partially eradicated	no change	replaced	total	
CTM-HE	18 62.1%	4 13.8%	2 6.9%	5 17.2%	29	NS
CCL	20 74.1%	2 7.4%	2 7.4%	3 11.1%	27	

Table 12. Bacteriological responses classified by species

	CTM-HE			CCL			Analysis
	eradicated	persisted	total	eradicated	persisted	total	
<i>S. aureus</i>	4 (80.0)	1	5	4 (100)		4	NS
<i>S. pneumoniae</i>	11 (91.7)	1	12	9 (100)		9	NS
<i>H. influenzae</i>	4 (57.1)	3	7	11 (78.6)	3	14	NS
<i>E. coli</i>					1	1	—
<i>K. pneumoniae</i>	4 (80.0)	1	5	2 (100)		2	NS
<i>K. oxytoca</i>	2 (66.7)	1	3				
<i>Enterobacter</i> sp.		1	1				
<i>P. aeruginosa</i>					1	1	—
<i>X. maltophilia</i>	1 (100)		1				
Total (no. of strains)	26 (76.5)	8	34	26 (83.9)	5	31	NS

Table 13. Adverse reactions

	CTM-HE (number of patients evaluated=102)				CCL (number of patients evaluated=99)			
	severe	moderate	mild	total	severe	moderate	mild	total
Number of patients reporting adverse reactions	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
Number of occurrences	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
Discomfort in the stomach						1 (1.0)		1 (1.0)
Diarrhea							2 (2.0)	2 (2.0)
Loss of appetite		1 (1.0)		1 (1.0)				
Drug fever		1 (1.0)		1 (1.0)				

Table 14. Abnormal alterations in laboratory findings

	CTM-HE					CCL				
	severe	moderate	mild	total	no. of pts. examined	severe	moderate	mild	total	no. of pts. examined
Number of patients reporting side effects	0	0	23(24.2)	23(24.2)	95	0	1(1.1)	16(17.6)	17(18.7)	91
Number of occurrences	0	0	36	36		0	3	26	29	
RBC↓					95					91
Hemoglobin↓					95					91
Hematocrit↓					94					90
Blood platelets↓					94					85
WBC↓					95					91
Eosinophils			8(8.7)	8(8.7)	92			4(4.5)	4(4.5)	88
GOT↑			8(8.7)	8(8.7)	92		1(1.1)	9(10.3)	10(11.5)	87
GPT↑			14(15.2)	14(15.2)	92		1(1.1)	11(12.6)	12(13.8)	87
Alkaline phosphatase↑			1(1.1)	1(1.1)	90		1(1.2)	1(1.2)	2(2.4)	85
Total bilirubin↑					54					53
Serum creatinine↑			1(1.1)	1(1.1)	92					85
BUN↑			4(4.4)	4(4.4)	91			1(1.2)	1(1.2)	85

められなかった。

d) 細菌学的効果

試験開始時の起炎菌が決定された 56 例の症例別の細菌学的効果を Table 11 に、65 株の起炎菌別の細菌学的効果を Table 12 に示した。

症例別の細菌学的効果では、消失例は CTM-HE 群は 18 例 (62.1%)、CCL 群は 20 例 (74.1%) であり、不変例は CTM-HE 群は 2 例 (6.9%)、CCL 群は 2 例 (7.4%) であった。また、菌交代例を含めた消失率は CTM-HE 群 79.3% (23/29)、CCL 群 85.2% (23/27) であった。

起炎菌別細菌学的効果については CTM-HE 群では 34 株中 26 株 (76.5%)、CCL 群では 31 株中 26 株 (83.9%) が消失しており、比較的検出株数の多い *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* のいずれにおいても両群間の消失率に有意差は認められなかった。

2) 安全性

a) 自他覚的副作用

自他覚的副作用の認められた症例は Table 13 に示したように CTM-HE 群 102 例中 2 例 (2.0%)、CCL 群 99 例中 3 例 (3.0%) であり、発現率に差を認めなかった。副作用の内容としては胃腸障害が多く、いずれの副

Table 15. Overall safety assessment (OSA) by Committee

Treatment \ OSA	No side effects	Side effects			Total	Analysis
		mild	moderate	severe		
CTM-HE	77	23	2	0	102	NS
	75.5%	22.5%	2.0%			
CCL	79	18	2	0	99	
	79.8%	18.2%	2.0%			

Table 16. Global usefulness rating (GUR) by the committee

Infection	Treatment \ GUR	very useful	fairly useful	slightly useful	not useful	Total	Analysis
CCL	0 0.0%	61 85.9%	5 7.0%	5 7.0%			
		2.6%	77.9% ^{a)}	89.6% ^{a)}			
MP, PAP	CTM-HE	0 0.0%	2 50.0%	1 25.0%	1 25.0%	4	NS
	CCL	0 0.0%	3 42.9%	0 0.0%	4 57.1%		
		0.0%	42.9% ^{a)}	42.9% ^{a)}			
Total	CTM-HE	2 2.5%	60 74.1%	10 12.3%	9 11.1%	81	
	CCL	0 0.0%	64 82.1%	5 6.4%	9 11.5%		
		2.5%	76.5% ^{a)}	88.9% ^{a)}			

a) : cumulative %

MP : mycoplasma pneumonia PAP : primary atypical pneumonia

作用も両群とも、予後に影響するような重篤なものはないかった。

b) 臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動例は Table 14 に示したように CTM-HE 群 95 例中 23 例 (24.2%)、CCL 群 91 例中 17 例 (18.7%) であり、両群間に有意差を認めなかった。

これらのうちわけは CTM-HE 群 36 件、CCL 群 29 件であり、両群とも GOT、GPT の上昇及び好酸球増多が多く、いずれも軽度の変動であった。

c) 安全性

自覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動を総合して判定した安全性を Table 15 に示した。委員会判定

における副作用の発現例は CTM-HE 群 102 例中 25 例 (24.5%)、CCL 群 99 例中 20 例 (20.2%) であり、両群に中等症の副作用が各 2 例認められた以外はすべて軽症であった。

3) 有用性

委員会判定の有用性を Table 16 に示した。「有用」以上を含めた有用率は全体で CTM-HE 群 76.5% (62/81)、CCL 群 82.1% (64/78)、細菌性肺炎で CTM-HE 群 77.9% (60/77)、CCL 群 85.9% (61/71) であり、両群間に有意差を認めなかった。

4. 主治医判定

1) 臨床効果

主治医判定の臨床効果を Table 17 に示した。

Table 17. Clinical response judged by the attending physicians

Treatment	Clinical response					Analysis
	excellent	good	fair	poor	Total	
CTM-HE	18	59	12	11	100	NS p=0.626 95% confidence interval : -14.6~10.7
	18.0%	59.0%	12.0%	11.0%		
CCL	20	55	9	11	95	
	21.1%	57.9%	9.5%	11.6%		

a) : cumulative %

Table 18. Overall safety rating (OSR) by attending physician

Treatment	OSR			Total	Analysis
	no problem at all	almost no problem	problematic		
CTM-HE	82	19	1	102	NS
	80.4%	18.6%	1.0%		
CCL	82	15	2	99	
	82.8%	15.2%	2.0%		

Table 19. Global usefulness rating (GUR) by attending physician

Treatment	GUR				Total	Analysis
	very useful	fairly useful	slightly useful	not useful		
CTM-HE	23	56	13	8	100	NS p=0.908 95% confidence interval : -11.5~13.7
	23.0%	56.0%	13.0%	8.0%		
CCL	25	49	9	12	95	
	26.3%	51.6%	9.5%	12.6%		

a) : cumulative %

CTM-HE 群の有効率は 77.0% (77/100), CCL 群では 78.9% (75/95) であり, 委員会判定の有効率に比べてやや低かったが, 両群間に有意差を認めなかった。

委員会判定採用例に対応する有効率は CTM-HE 群 80.2% (65/81), CCL 群 78.2% (61/78) であった。

2) 安全性

主治医判定の安全性を Table 18 に示した。

副作用発現例のうち「支障あり」は CTM-HE 群 1 例 (1.0%), CCL 群 2 例 (2.0%) でその他はすべて「ほとんど支障なし」および「支障なし」であった。

3) 有用性

主治医判定の有用性を Table 19 に示した。

CTM-HE 群の有用率は 79.0% (79/100), CCL 群では 77.9% (74/95) であり, 両群間に有意差を認めなかった。主治医判定の有用率と委員会判定の有用率を比べると, 委員会判定では CTM-HE 群の有用率は CCL 群

の有用率より 5.6% 低かったが, 主治医判定では逆に 1.1% 高かった。

委員会判定採用例に対応する有用率は CTM-HE 群 80.2% (65/81), CCL 群 78.2% (61/78) であった。

III. 考 察

最近のセフェム系抗生剤の開発はめざましいものがあり, 特に注射剤において強い抗菌力と広い抗菌スペクトルから重症・難治性感染症に対して優れた治療効果を示すものが開発されている。一方, 主として外来患者を対象とした軽症ないし中等症の感染症に対して用いられる経口用セフェム系抗生剤としては cephalexin, cefadroxil, cefaclor, cefroxadine, cefradine, cefatrizine, cefixime, ceftoram pivoxil 等が開発されているが, 抗菌力, 抗菌スペクトルの面から注射用セフェムと比較してみると, 十分なものとはいえず, さらに強い抗菌力, 広い抗菌スペクトルをもつ経口用セフェム系抗生剤の開発

が望まれている。

CTM-HE はエステル体で、経口投与するとエステルアゼにより加水分解を受け、抗菌活性を有する CTM となるプロドラッグである。CTM は注射用セフェム系抗生剤として広く用いられており、その有効性および安全性は確認されている¹⁰⁾。抗菌力の面ではグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症において分離頻度の高い *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を示している¹¹⁾。

今回、この CTM-HE の細菌性肺炎における有効性、安全性および有用性を、現在市販されている経口用セフェム系抗生剤の中で、細菌性肺炎の治療において広く用いられ、有効性・安全性が確認されている CCL を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。

CTM-HE の一般臨床試験の成績は第 35 回日本化学療法学会総会において報告されており、肺炎における有効率は 83.1% (59/71) と優れた成績であった。その 1 日投与量は 71 例中 53 例 (74.6%) が 600 mg であり、1 日投与量としては 600 mg が至適用量であると判断した。一方、CCL の 1 日投与量は、大泉¹²⁾および柴¹³⁾が細菌性肺炎を対象とした比較試験を 1 日投与量 1,500 mg で実施していることから 1,500 mg とした。

委員会における臨床効果の判定は、プロトコルに準拠して 159 例に対して行なった。その内訳は細菌性肺炎は 148 例、マイコプラズマ肺炎・原発性異型肺炎は 11 例であり、その多くは細菌性肺炎であった。除外例 55 例のうち 30 例は慢性気道感染症が主体であった。さらに、試験薬剤が投与された 214 例中、CTM-HE および CCL の試験対象とは考えられない肺結核、間質性肺炎、アスペルギルス肺炎等、および、評価が困難な CCL 前投与例、抗菌剤・ステロイド剤併用例、服薬回数 of 極端に少ない例、基礎疾患重篤例等 19 例を除いた、抗菌剤の投与対象と考えられる 195 例について主治医判定の解析をすることとした。これら採用例数および非採用理由別非採用例数に両群間に有意差を認めなかったことから、両群均等な条件で比較されたと考えられた。

委員会判定対象例 159 例について患者の背景因子を検討した結果、起炎菌の感受性測定が行なわれた 34 例の 39 株についてみると、CCL に対し感受性の高い菌が CTM-HE 群に、CCL に対し感受性の低い菌が CCL 群に多かった ($p < 0.05$)。このことは CCL 群に不利に働くとも考えられるが、MIC を測定された症例は全体の 21% (34/159) に過ぎず、全体として両群の MIC に偏りがあるかどうかは不明であり、効果への影響についても不明であった。

臨床効果における有効率は委員会判定、主治医判定いずれにおいてもほとんど差を認めなかったことから、両薬剤の有効性には差がないものと考えられる。

臨床効果について層別解析を行なった結果、重症度の軽症・中等症・重症、基礎疾患・合併症の有無、試験開始前の抗菌薬の無し、感染形態の単独感染において CTM-HE の有効率は CCL と同じかやや低かったが、試験開始前の抗菌薬使用があるものでは、CTM-HE 群で 90.9% (10/11)、CCL 群で 53.8% (7/13) と CTM-HE 群が、有意ではないが高い有効率を示した。

呼吸器感染症とくに肺炎においては起炎菌の確定が困難なことが多く、今回の試験においても、起炎菌を確定し得た症例は 159 例中 67 例 (42.1%) であった。これら起炎菌判明例のうち細菌学的効果の判定できた 65 株の消失率は CTM-HE 群 76.5% (26/34)、CCL 群 83.9% (26/31) と両薬剤とも内服剤として比較的良好な細菌学的効果を示した。

自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動において、これまでのセフェム系薬剤と異質なものは認められず、且つ、程度はいずれも軽微であり、投薬中止、または治療終了により速やかに正常に復したこと、また、両薬剤投与群間に有意差を認めなかったことから CTM-HE は CCL と同様安全な薬剤と考えられた。

有効性と安全性を勘案して判定した有用性について「有用」以上を含めた有用率は委員会判定では CTM-HE 群 76.5% (62/81)、CCL 群 82.1% (64/78)、主治医判定では CTM-HE 群 79.0% (79/100)、CCL 群 77.9% (74/95) であり、両薬剤の有用性に差はないものと判断される。

CTM-HE の 1 日投与量は 600 mg と CCL の 1 日投与量 1,500 mg の半量以下にもかかわらず、両群ほぼ同等の有用性を示した。これは、CTM-HE の投与量が少ないことから CTM の血中濃度は CCL よりも低いが、CTM の抗菌力が CCL よりすぐれていることが反映した結果であろうと考えられた。

本比較試験の結果から、CTM-HE は細菌性肺炎の内服治療剤として、有用性を認められる薬剤と結論することができる。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics* 40: 81~90, 1987
- 2) 喜多八洲男, 浜口 直, 平井真一郎, 今田 哲: Cefotiam hexetil のマウス, ラットおよびイヌに

- おける体内動態。Chemotherapy, 投稿中
- 3) 三谷政義, 塚本剛司, 鳥井 洋, 吉田清志, 棚山 薫晴: 経口セファロsporin cefotiam hexetil のラット, マウス, イヌにおける生体内運命。Chemotherapy, 投稿中
- 4) 立野政男, 杉山一郎, 衣非 脩: Cefotiam hexetil の臨床第 I 相試験。Chemotherapy, 投稿中
- 5) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用および体内動態について。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 6) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 233, 盛岡, 1987
- 7) 熊澤浄一, 守殿貞夫: SCE-2174 の泌尿器科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 232, 盛岡, 1987
- 8) 斎藤 厚, 島田 馨: SCE-2174 の内科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 231, 盛岡, 1987
- 9) MIC 測定法委員会 (代表: 三橋 進): 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 10) 北口 正, 衣非 脩: Cefotiam 市販後の臨床使用成績調査について。Jap. J. Antibiotics 36: 2029~2052, 1983
- 11) 近藤正熙, 岩日朋幸, 中尾雅文, 飯沢祐史, 内藤 貴子, 林 良吾, 今田 哲: 経口セファロsporin cefotiam hexetil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy, 投稿中
- 12) 大泉耕太郎, 他 (47 施設): 細菌性肺炎に対する S6472, cefaclor と amoxicillin の二重盲検法による臨床評価の比較。Jap. J. Antibiotics 39, 853~887, 1986
- 13) 柴 孝也: 細菌性肺炎に対する CS-807 と cefaclor の薬効比較試験成績。第 36 回日本化学療法学会総会, 昭和 63 年 6 月 (神戸)

CLINICAL EVALUATION OF CEFOTIAM HEXETIL IN BACTERIAL PNEUMONIA : DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL USING CEFACTOR AS A STANDARD DRUG

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO and YUEI IRABU

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

YOSHIKAZU KAWAKAMI and SHOSAKU ABE

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

TSUGUO TERAU, TAKASHI YOSHIKAWA, TATSUO NAGAI
and HIDEKAZU INABA

Department of Internal Medicine, Obihiro Kosei Hospital

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA, ICHIRO NAKAYAMA
and OSAMU YAJIMA

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

YOHMEI HIRAGA and MITSUhide OHMICHU

Department of Respiratory Diseases, Sapporo General Hospital,
Hokkaido Railway Company

SUSUMU ITO and AKIJI KASAGI

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Respiratory Disease Hospital

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

TAKESHI OSONOI

Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital

MASATO HAYASHI, JUN HORI, KENJIRO AKAI and MASAHIRO YAEKASHIWA

Department of Internal Medicine, Hiraka General Hospital

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI and SEIICHI AONUMA

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest
Disease and Cancer, Tohoku University

KOHSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

HIROYUKI NAKAI and JUNICHI SAITO

Department of Internal Medicine, Tohoku Koseinenkin Hospital

TERUO HASUIKE

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

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, TOSHIO FUKUI and SATOKI HONMA

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

FUYUHIKO HIGASHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

SATOSHI KITAMURA and RYOKURO MATSUOKA

Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

KAORU SHIMADA

Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, University of Tokyo

HAJIME ORIMO and KENZO TERASHITA

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

HIKARU NAKATA

Department of Internal Medicine, Toshiba Central Hospital

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA and TADASHI MIYAHARA

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

OTOHIKO KUNII and NORIO NOZUE

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

HIROYUKI KOBAYASHI and HIROSHI OSHITANI

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

KEIMEI MASHIMO, YOSHIJI YAMANE, SYOICHI KATO and TAKAO TASHIRO
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI
and NAOHIKO CHONABAYASHI
Department of Pulmonary Diseases, Toranomon Hospital

KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

SHOICHIRO IRIMAJIRI, YASUO MATSUOKA, YASUHISA KITAGAWA,
IPPEI FUJIMORI*¹ and YOSHIO KOBAYASHI*²
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

*¹ Oguchi Higashi General Hospital

*² Central Clinical Laboratory, Keio Gijuku University Hospital

TAKAO OKUBO, AKIRA ITO and HIROTADA IKEDA
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City
University School of Medicine

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI and KOU MUROHASHI
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

FUMIO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital

MASAAKI ARAKAWA and KOUICHI WADA
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University
School of Medicine

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

KAORU OYAMA
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and KAZUHIDE YAMAMOTO
Department of Internal Medicine, Nagoya Koseiin Geriatric Hospital

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

JOICHI KATO and YASUO YAMADA
Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

HIDEKAZU HANAKI and Go ITO
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

SHUNSAKU OSHIMA and TAKATERU IZUMI
Internal Medicine II Chest Diseases Research Institute, Kyoto University

SHINICHIRO HEKI and NAOKI FUJIMURA
Department of Respiratory Disease, Takatsuki Red Cross Hospital

MASAHIKO NAKAYAMA

Department of Respiratory Diseases, Kyoto First Red Cross Hospital

HITOSHI ASAMOTO

Department of Respiratory Diseases, Kyoto National Hospital

SADAO IKEDA

Department of Respiratory Diseases, Kyoto Katsura Hospital

MICHIO NAKAJIMA

Department of Respiratory Diseases, Kyoto Municipal Hospital

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

TOSHIO TERASHITA

Terashita Hospital

RINZO SOEJIMA and YOSHIHITO NIKI

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

TAKAO SASAKI, YUKIO MATSUMOTO and YUJI SUGIMOTO

The Third Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine

YOSHIRO SAWAE, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI, TAKAYOSHI YAMANE,
KAZUHIRO HAYASHIDA, YUKIO KUMAGAYA, MICHIO FUKUMA,
HIROSHI MURATA and HIDEYUKI GONDO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University and Related Hospitals

MASAHIDE TAKII

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

MIKIO SATO and TAKAFUMI OHDO

Department of Internal Medicine, Hakuaiikai Hospital

MASARU NASU and HIDEAKI SHIGENO

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

KOHEI HARA, SHIGERU KOHNO, TOSHIAKI HAYASHI, MITSUO KAKU, YUICHI INOUE,
KAZUO SASAYAMA, AKIRA YASUOKA, KINICHI IZUMIKAWA, KOHICHI WATANABE,
KAZUHIRO OKUNO, KOHTA KOHNO, NAOMI ITO, HIROMARU IWASAKI
and HIROSHIGE ODA

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

KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE and TOSHIAKI YOSHIDA
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University

MASAYUKI ANDO and MORITAKA SUGA

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School

KEIZO YAMAGUCHI and KAZUYUKI SUGAWARA

Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

Using a double-blind controlled trial, we compared the clinical efficacy, safety and usefulness of cefotiam hexetil (CTM-HE) with those of cefaclor (CCL) in patients with bacterial pneumonia. Patients with obvious clinical signs and symptoms were given orally CTM-HE (at a daily dose of 600 mg) or CCL (at a daily dose of 1,500 mg) for 14 days as a rule. We then assessed clinical and bacteriological efficacy, improvement in signs and symptoms, side effects, changes in laboratory findings and clinical usefulness. The results were as follows :

1) The clinical efficacy rate (excellent and good) was : in the committee's evaluation, 79.0% (64/81) for CTM-HE versus 83.3% (65/78) for CCL, and in the attending physician's evaluation, 77.0% (77/100) for CTM-HE versus 78.9% (75/95) for CCL. Thus, both evaluations generated similar results.

2) As to bacteriological effect, the eradication rate was 76.5% (26/34) for CTM-HE versus 83.9% (26/31) for CCL.

3) The safety evaluation showed that the two drugs were almost equivalent with regard to the incidence of side effects : 2.0% (2/102) for CTM-HE versus 3.0% (3/99) for CCL, and abnormal laboratory findings : 24.2% (23/95) for CTM-HE versus 18.7% (17/91) for CCL.

With both drugs, gastrointestinal disorders and fever were found as accompanying symptoms, and most of the abnormal laboratory findings were eosinophilia and changes in liver function. No side effects were found particularly different from those reported with cepheems.