

慢性気道感染症に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験

原 耕 平^{#1, #2}・河 野 茂・古賀 宏延

長崎大学医学部第二内科*

齋 藤 玲^{#2}

北海道大学医療技術短期大学部

大 道 光 秀・平 賀 洋 明

札幌鉄道病院呼吸器内科

武 部 和 夫^{#2}

弘前大学医学部第三内科

吉 田 司・伊 藤 利 治

岩手県立中央病院呼吸器科

渡 辺 彰・佐 藤 和 男

東北大抗酸菌病研究所内科および協力施設

大 沼 菊 夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正 孝・大 石 明

国立霞ヶ浦病院内科

可部順三郎・有 岡 仁・中島 紀子・吉澤 篤人

国立病院医療センター呼吸器科

中田紘一郎・中森 祥隆・中谷 龍王

成井 浩司・坪井 永保

虎ノ門病院呼吸器科

島 田 馨^{#2}・後 藤 元・稲松 孝思・小平 誠

増田 義重・佐野 靖之・越野 健・荒井 康男

東京大学医科学研究所感染免疫内科および協力施設

嶋 田 甚 五 郎^{#2, 1)}・吉 田 正 樹

東京慈恵会医科大学第二内科

⁽¹⁾ 現: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)谷 本 普 一^{#2}

東京慈恵会医科大学第四内科

小 林 宏 行^{#2}・井 上 尚 志

杏林大学医学部第一内科

小 山 優

東京共済病院内科

小田切繁樹・松村 正典・鈴木 周雄

芦苺 靖彦・庄司 晃

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川 正昭・和田 光一・川島 崇・高頭 正長

星野 重幸・岩田 文英・大崎 直樹・嶋津 芳典

新潟大学医学部第二内科および協力施設

関 根 理・鈴木 康稔

水原郷病院内科

青木 信樹

信楽園病院内科

泉 三郎

富山県立中央病院内科

岸本 進・梶野 富彌・林 清二・蝶良 英郎

中川 勝・五十嵐 敢・小牟田 清・坂谷 光則

小河原光正・越智 規夫・板倉 紀夫・伊藤 正己

神代 尚芳・池田 聡之・吉本 崇彦・原 秀樹

熊谷 融

大阪大学医学部第三内科および協力施設

三木 文雄^{#2}

多根病院内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

副島 林造^{#2}・角 優・松島 敏春・木村 丹

川崎医科大学呼吸器内科および協力施設

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二

鳥取大学医学部第三内科

山木戸道郎・長谷川健司・定本謙一郎・桑原 正雄

西本 幸男・柳田 実郎・行武 正刀・粟屋 幸一

広島大学医学部第二内科および協力施設

栗村 統・佐々木英夫・大字根晃雅

国立呉病院内科

村西 寿一・宮崎 正之

九州大学医学部付属胸部疾患研究施設呼吸器科

大泉耕太郎^{#2}・市川洋一郎・徳永 尚登

久留米大学医学部第一内科

那 須 勝^{#2}

大分医科大学第二内科

松本 慶蔵・高橋 淳・田中 宏史・田口 幹雄
 穴戸 春美・永井 英明・佐藤 紘二・倉島 篤行
 長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

志 摩 清・岳 中 耐 夫
 熊本市立熊本市民病院内科

斎 藤 厚^{#2}・伊良部勇栄・草野 展周・湧田 森明
 琉球大学医学部第一内科および協力施設

小 川 暢 也^{#3}
 愛媛大学医学部薬理学教室

山 口 恵 三^{#4}
 東邦大学医学部微生物学教室

賀 来 満 夫・菅 原 和 行
 長崎大学医学部附属病院検査部細菌室

^{#1}: 執筆者

^{#2}: 小委員会委員

^{#3}: コントローラー

^{#4}: 細菌集中測定実施施設責任者

(平成4年8月12日受付・平成4年9月16日受理)

慢性気道感染症に対する注射用セファロスポリン系抗生物質 cefclidin (CFCL) の有効性、安全性および有用性を検討する目的で、ceftazidime (CAZ) を対照薬とした well-controlled study を実施した。投与量は、CFCL 1日量 2g (分2)、CAZ 1日量 2g (分2) とし、原則として 14 日間点滴静注投与し、以下の成績を得た。

1) 総合臨床効果: 主治医判定による有効率は、CFCL 群 89.9% (62 例/69 例)、CAZ 群 85.7% (72 例/84 例) で、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。中等症では、U 検定による臨床効果および著効率において CFCL 群が有意 ($P < 0.05$) に優れていた。小委員会判定による有効率は、CFCL 群 83.3% (60 例/72 例)、CAZ 群 80.0% (68 例/85 例) で両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

2) 細菌学的効果: 単独菌感染症例における菌消失率は、CFCL 群 91.2% (31 例/34 例)、CAZ 群 69.2% (27 例/39 例) で、全体では CFCL 群 90.5% (38 例/42 例)、CAZ 群 72.5% (37 例/51 例) であり、 χ^2 検定において単独菌感染症例の菌消失率では CFCL 群が有意 ($P < 0.05$) に優れていた。このうち *Pseudomonas aeruginosa* に対する菌消失率は、CFCL 群で 73.3% (11 株/15 株)、CAZ 群で 53.8% (14 株/26 株) であった。

3) 安全性: 副作用は、CFCL 群 89 例中 4 例 (4.5%) に、CAZ 群 96 例中 3 例 (3.1%) に認められた。主治医判定による臨床検査値異常発現率は、CFCL 群 21.2% (18 例/85 例)、CAZ 群 20.9% (19 例/91 例) であり、小委員会判定による臨床検査値異常は、CFCL 群 23.5% (20 例/85 例)、CAZ 群 26.4% (24 例/91 例) で、いずれも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。発現したいずれの症状および異常所見にも重篤なものは認められなかった。

4) 有用性: 主治医判定による有用率は、CFCL 群 88.4% (61 例/69 例)、CAZ 群 82.1% (69 例/84 例) であり、U 検定による有用性において CFCL 群が有意 ($P < 0.05$) に優れていた。小委員会判定による有用率は、CFCL 群 80.6% (58 例/72 例)、CAZ 群 77.9% (67 例/

86例)で、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

以上の成績から、CFCLは慢性気道感染症の治療に対して有効性、安全性の両面から有用な薬剤であり、*P. aeruginosa*に強力な活性を有し高い除菌効果を示したことより、本剤は*P. aeruginosa*感染によって難治化した症例に高い有用性が期待できる薬剤であると判断された。

Key words: cefclidin, CFCL, ceftazidime, 慢性気道感染症, 薬効比較試験

Cefclidin (略号CFCL, 治験番号E1040)はエーザイ株式会社に創製された注射用セファロsporin系抗生物質で、3位および7位の側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinolidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolymethoxyimino基を導入した点が化学構造上の特徴である。本剤は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にブドウ糖非醗酵菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*や、いわゆる第3世代セフェム系抗生物質に高度耐性の*Enterobacter*および*Citrobacter*に対しても優れた抗菌力を有している^{1,2)}。本剤はこれまで実施された臨床第二相試験において、*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*などのグラム陰性菌および*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*などのグラム陽性菌による慢性気道感染症に対し、78.7%の臨床効果が認められ、その有用性が示唆された。また、臨床第二相試験で実施した用量検討試験の結果、本剤は、慢性気道感染症に対して、1日2g(分2)投与でceftazidime(CAZ)2g(分2)と同等の有用性が期待できることが示唆された。

以上の成績を踏まえて、今回、慢性気道感染症患者に対するCFCL1日2g(分2)の有用性を、CAZ1日2g(分2)を対照として、well-controlled studyにより比較検討した。

I. 試験方法

1. 対象疾患および対象症例

1990年1月から1991年3月までに全国27施設およびその協力施設を受診した慢性気道感染症患者で、試験開始にあたり参加の同意が得られた患者を対象とした。

対象疾患は、慢性気道感染症(慢性気管支炎の急性増悪、ならびに感染を伴った気管支拡張症・肺気腫・肺線維症・気管支喘息など)のうち、発熱、咳嗽、膿性痰の咯出、白血球数増多、赤沈亢進、CRP \uparrow (半定量法)または1.0mg/dl(定量法)以上の陽性化から感染症状の明確な中等症の症例とし、びまん性汎細気管支炎の急性増悪は含めないこととした。なお、年齢16歳以上の入院患者で、性別は不問としたが、80歳以上の高齢者は極力避け、下記のような有効性・安

全性の評価に不適当な症例は除外することとした。

1) 広範囲に進展した肺癌あるいは肺結核等を基礎疾患として有している症例

2) CFCLまたはCAZによる皮内反応陽性例ならびに β -ラクタム系薬剤にアレルギーの既往がある症例

3) 予後不良と想定される症例および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、有効性・安全性の判定が困難な症例(なお、膠原病を有する症例は極力避けること)

4) 本治療開始前に抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある症例およびCFCLまたはCAZが本試験開始直前に投与されていた症例

5) CFCLおよびCAZがその原因菌に明らかに無効な症例(ウイルス、マイコプラズマ、真菌など)

6) 高度の腎あるいは肝機能障害のある症例

7) 本人または血縁に緑内障およびその既往ある症例

8) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人

9) フルオレセインおよびフルオレセインナトリウム(眼科検査薬)の併用を必要とする症例

10) その他主治医がCFCLまたはCAZの投与を不適当と判断した症例

なお、9)のフルオレセインとの併用禁止条項は、CFCLの健常人での眼科学的ボランティア試験において、フルオレセインとの相互作用の結果、発疹が高頻度に出現したため設定した。

2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としてCAZを選定した理由は、化学構造、抗菌特性、体内動態の類似性¹⁻⁴⁾およびCAZが慢性気道感染症に対して高い有用性を示す薬剤の一つであるためである。

また、CFCLの用量検討試験での臨床効果、細菌学的効果および安全性より、CFCLの慢性気道感染症に対する至適用量を1日2g(分2)投与とした。一方、慢性気道感染症に対するCAZの常用量は1日2g(分2)投与であり、CAZの有効性および安全性の面からも、これを適切な量として設定した。

3. 試験薬剤

試験薬剤は、

被験薬剤: CFCL 1日2g (力価) 投与群 (以下 CFCL 群と略す)

対照薬剤: CAZ 1日2g (力価) 投与群 (以下 CAZ 群と略す)

の2群とした。試験薬剤は1バイアル中に、被験薬剤ではCFCL 1g (力価) を、対照薬剤ではCAZ 1g を (力価) を含有する。上記2試験薬剤は、同一容器を使用した上で不透明のビニールフィルムで被覆し、さらに包装も同一とし、コントローラーにより外観上識別が不能であることが確認された。CFCL 1g バイアルおよび、CAZ 1g バイアル投与群いずれも1症例分として各29バイアル (投与薬剤28バイアル、保存用1バイアル、計29バイアル) を、同一包装資材を使用して外観上識別を不能とした白箱に収め密封した。その薬剤箱には、被験薬および対照薬とも薬剤名をE1040・CAZと表示した。

4. 薬剤の割付

試験薬剤は4症例分を1組とし、コントローラーによりCFCL 1g バイアルおよびCAZ 1g バイアル投与群が各2症例となるようにあらかじめ無作為に割り付けがなされ、コード番号が付された。キー・コードは試験終了までコントローラーが保管し、公平性を保持した。なお、試験開始前と試験終了後に、コントローラーにより無作為に抽出された試験薬剤の含量試験を京都薬科大学微生物学教室 (西野武志教授) で行い、いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

5. 投与方法および投与期間

本試験の対象として組み入れられた患者順に若い薬剤番号から、CFCL および CAZ 皮内反応試験の陰性を確認の上、1回1バイアル宛、100~300 ml の5% ブドウ糖液または電解質液などに溶解し、1時間かけて朝・夕2回点滴静注することとした。なお試験に際しては、薬剤の溶解を担当する者と評価者 (主治医) とは別個とし、有効性・安全性・有用性の評価をより公平なものとした。投与期間は原則として14日間としたが、重篤な異常反応のため投与継続ができない場合、症状が悪化した場合、治癒した場合、対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合、およびその他主治医が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。

6. 併用薬剤

試験薬剤投与中、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド、フルオレセインおよびフルオレセインナトリウム

(眼科検査薬) は併用しないこととし、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、鎮痛、解熱剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止することとした。また、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ることとした。なお、いずれの場合にも併用薬剤を使用した場合は、必ず調査表にその理由と共に薬剤名、用法、用量などを記録することとした。

7. 症状・所見の観察および臨床検査の実施

1) 臨床症状

観察項目および観察基準は下記のとおりとし、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、7日後、14日後は必ず記録することとした。

(1) 体温: 実測値 (1日4回測定)、解熱後は1日2~3回でも可。

(2) 咳嗽: + (睡眠が障害される程度)、+, - の3段階

(3) 喀痰量: # (≥ 50 ml), + (<50~ ≥ 10 ml), + (<10 ml), - の4段階。#の場合には必ず実測値もあわせて記載する。ただし、mlまたは個数で記載してよい。

喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性) の3段階。

(4) 呼吸困難: + (起坐呼吸の程度)、+, - の3段階。

(5) 胸痛: +, - の2段階。

(6) 胸部ラ音: +, +, - の3段階 (判定基準は主治医の判断による)。

(7) 脱水症状: +, - の2段階。

(8) チアノーゼ: +, - の2段階。

2) 臨床検査

Table 1 に示したように、血液検査、生化学検査、尿検査は、投与前、7日後、14日後に必ず実施することとし、さらに白血球、赤沈、CRP については、3日後も必ず検査することとした。

投与開始以降の検査値が投与前に比べ明らかに悪化した場合は、試験薬剤との関係について検討を加えらるゝと共に、正常値または投与前値に復するまで、可能な限り追跡調査することとした。

3) 胸部レントゲン線撮影

投与前および14日後の胸部レントゲン撮影を必須とし、可能な限り3日後、7日後も実施し、フィルムを保管することとした。

4) 細菌学的検査

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items	Before	Day 3	Day 7	Day 14	
Chest X-ray	○	△	△	○	
Arterial blood gases	△	△	△	△	
Blood studies	erythrocytes	○	○	○	
	hemoglobin	○	○	○	
	hamatocrit	○	○	○	
	platelets	○	○	○	
	leukocytes	○	○	○	○
	leukocyte differential	○	○	○	○
Prothrombin time (PT)	△			△	
ESR (1 h value)	○	○	○	○	
CRP	○	○	○	○	
Cold hemagglutination	○			○	
Mycoplasma antibody (CF or IHA)	△			△	
Chlamydia antibody	△			△	
Liver function tests	S-GOT	○	○	○	
	S-GPT	○	○	○	
	Al-P	○	○	○	
	LAP	△	△	△	
	γ-GTP	△	△	△	
	LDH	△	△	△	
Renal function tests	s-creatinine	○	○	○	
	BUN	○	○	○	
Urinalysis	protein	○	○	○	
	sedimentation	○	○	○	
Direct Coombs' test	△			△	
Sputum culture	○	○	○	○	

○: indispensable

△: should be performed as often as possible

投与前, 投与開始3日後, 7日後, 14日後(検索が所定の日を実施できない場合は前日または翌日)に, 各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定(#, ##, +表示でも可)を行った。

また, 培養にさきだち検査材料の品質管理を行うことを目的に可能な限り検体の塗抹標本を作製し, その鏡検所見もあわせて記録することとした。この際, 細胞数および細菌数を測定し, 数視野の平均値を下記の

基準に従って表現することとした。

(1) 白血球・扁平上皮細胞数(弱拡大下:100×)
i. ~49(実数値で記載する), ii. 50~99, iii. 100~

(2) 細菌数(強拡大下:1,000×) -: 検出されず, +:1~9, ++:10~99, +++:100~

(3) 細菌所見

① グラム陽性

i. 連鎖球菌, ii. 双球菌, iii. ブドウ球菌, iv. 桿菌

② グラム陰性

i. 双球菌, ii. 桿菌

③ その他

上記に該当しないものを記載する。

(4) 上記所見から起炎菌の推定が可能な場合、および細菌の食食状態など特記すべき事項があれば記載する。

なお、推定起炎菌および推定交代菌について、再同定と共にCFCLならびにCAZに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法⁹⁾により 10^6 , 10^8 CFU/mlで測定)を長崎大学医学部付属病院検査部細菌室で集中的に実施した。

8. 主治医による評価

各主治医の評価基準で、感染症としての重症度を重症・中等症・軽症の3段階に、細菌学的効果を消失・減少・部分消失・菌交代・不変の5段階および不明に、総合臨床効果を著効・有効・やや有効・無効の4段階および判定不能に、また異常反応および臨床検査値異常については、患者の状態、既往歴、併用薬、投与と発症の時間的關係などを勘案して程度および試験薬剤による因果關係の有無を判定した。

また安全性を全く支障なし・ほとんど支障なし・支障ありの3段階に判定した。さらに総合臨床効果と安

全性を考慮し、有用性をきわめて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

9. 小委員会による評価

1) 検付項目および判定

全症例の調査表について、コントローラーが薬剤番号、施設名、担当医師名および主治医による判定部分をブライントにし、さらに無作為に新症例番号を付して各症例の調査表を作成し、これと胸部レントゲンフィルムを資料にして小委員会による判定を行った。全症例について、治験実施計画書に基づいて、症例の採否、診断名、感染症としての重症度(重症・中等症・軽症の3段階)、起炎菌の確定、細菌学的効果(消失・減少・一部消失・菌交代・不変の5段階および不明)、総合臨床効果(著効・有効・やや有効・無効の4段階および判定不能)について判定を行った。副作用および臨床検査値異常については、採否決定後、程度および試験薬剤による因果關係の有無を判定した。程度は、軽度(投与継続できた場合)、中等度(投与中止に至ったもの、治療を必要とした場合)および高度(改善せず、患者の予後に影響するような場合)の3段階とした。また、試験薬剤との因果關係の有無は、主治医により記載された自・他覚的随伴症状について、発現日、症状の種類、程度、処置、転帰(消失日)などから判定した。

2) 臨床検査値異常の判定基準

変動値を各施設の正常値と対比し、次のように判定した。

(1) 正常値→異常値

前値の20%異常の変動を異常変動とする。

(2) 異常値→異常値

前値の2倍以上の変動を異常変動とする。

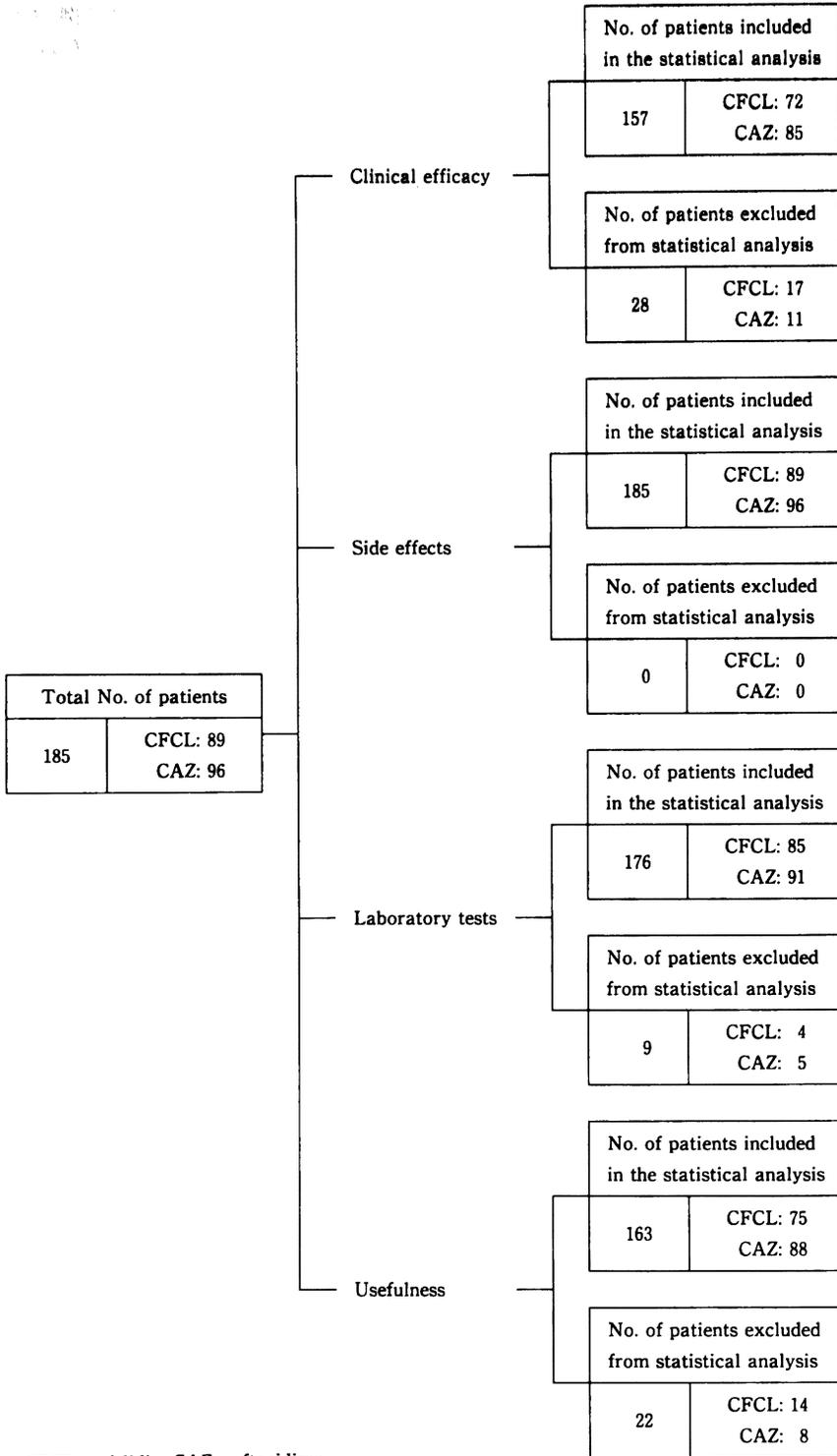
(3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

Table 2. Criteria for judgement of usefulness by the committee

Side effects and laboratory abnormal findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
No	++	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Yes	Moderate	±	±	-	-
Severe	-	-	-	-	-

++: very useful +: useful ±: relatively useful -: useless ?: unevaluable

Table 3. Case distribution



CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

白血球数: 3,000/mm³ 未満
好酸球数: 10%以上または実数値として 500/mm³ 以上

血小板数: 10 万/mm³ 未満
赤血球数: 250 万/mm³ 未満
ヘモグロビン: 10 g/ml 未満
ヘマトクリット: 30%未満

但し、主治医判定で本剤との関係が、“関係なし”あるいは“関係ないらしい”の場合は異常変動有りとしなかった。

(4) 投与中に一過性で異常変動を伴ったものは異常とする。

3) 有用性の判定

総合臨床効果と副作用・臨床検査値異常の組み合わせにより Table 2 に示す基準に従って判定した。

10. 症例の取り扱いおよびキー・コードの開封

コントローラー立会いのもと、あらかじめ小委員会にて症例の取り扱いが検討され、小委員会が行われた後、各治験担当医師が集まり、小委員会判定事項(診断名、感染症重症度、細菌学的効果、総合臨床効果、副作用、臨床検査値異常および有用性)について報告・討議し、小委員会判定に異議がないことを確認した後、全症例のデータを固定し、コントローラーがキー・コードを開封した。

11. データの解析

検定方法は、データの性質や尺度に応じて Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定を用いた。なお、有意水準は危険率 5%以下を有意差ありとした。

II. 試験成績

1. 対象症例

本治験の総症例数は 185 例 (CFCL 群 89 例, CAZ

群 96 例) で、このうち除外症例 28 例 (CFCL 群 17 例, CAZ 群 11 例) を除いた 157 例 (CFCL 群 72 例, CAZ 群 85 例) を総合臨床効果(有効性)の解析対象例とした。副作用の評価は全例 185 例 (CFCL 群 89 例, CAZ 群 96 例) について行い、臨床検査値異常の評価は、9 例を除く 176 例 (CFCL 群 85 例, CAZ 群 91 例) について行った。有用性は、22 例を除く 163 例 (CFCL 群 75 例, CAZ 群 88 例) を解析対象として評価した (Table 3)。なお、各評価項目における除外や脱落の理由は、Table 4 に一括して示した。

2. 症例の背景

有効性評価対象例 157 例について、各種の背景因子を解析した (Table 5)。

1) 性別, 年齢, 体重

いずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 重症度, 基礎疾患・合併症, 試験薬投与直前の化学療法, 併用薬, 投与期間, 投与中止理由

いずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 臨床症状および臨床検査

体温, 咳嗽, 喀痰量・性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, PaO₂, PaCO₂, 白血球数, 赤沈, CRP (C-reactive protein) の各症状・所見および検査値の項目においては、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

4) 疾患の内訳

小委員会と主治医の合意により決定された診断名については、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy by the committee

Reasons	Clinical efficacy		Usefulness	
	CFCL	CAZ	CFCL	CAZ
Untargeted disease	3	3	3	3
Serious underlying disease	4	2	4	2
Infection unclear	1	1	1	1
Combination with prohibited drug	6	2	6	2
Duration of administration too brief	2	3		
Items required for clinical evaluation lacking	1	0		
Total	17	11	14	8
Statistical analysis	NS		NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-1. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
Sex	male	38	50	NS
	female	34	35	
Age (yrs)	~29	0	4	NS
	30~39	1	4	
	40~49	1	3	
	50~59	9	9	
	60~69	25	26	
	70~79	27	28	
	80~	9	11	
Body Weight (kg)	~39	20	21	NS
	40~49	21	32	
	50~59	21	16	
	60~	4	11	
	unknown	6	5	
Severity (by attending physician)	severe	5	7	NS
	moderate	54	61	
	mild	13	17	
Severity (by the committee)	severe	0	0	NS
	moderate	39	41	
	mild	33	44	
Underlying diseases or complications	present	55	68	NS
	absent	17	17	
Pretreatment with antibiotics	present	15	15	NS
	absent	57	70	
Combined drugs	present	44	48	NS
	absent	28	37	
Duration of treatment (days)	~ 6	3	2	NS
	7~10	11	7	
	11~13	6	5	
	14~	52	71	
Body temperature (°C)	<37	19	24	NS
	37~<38	31	42	
	38~<39	15	15	
	39≤	7	4	
Cough	-	0	0	NS
	+	28	41	
	†	44	44	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-2. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
Volume of sputum	-	1	1	NS
	+	14	15	
	≠	37	50	
	≠	17	17	
	unknown	3	2	
Properties of sputum	-	1	1	NS
	M	2	1	
	PM	20	23	
	P	49	60	
Dyspnea	-	30	34	NS
	+	30	39	
	≠	12	12	
Chest pain	-	62	78	NS
	+	9	7	
	unknown	1	0	
Rales	-	8	8	NS
	+	40	52	
	≠	23	25	
	unknown	1	0	
Dehydration	-	60	74	NS
	+	11	11	
	unknown	1	0	
Cyanosis	-	69	75	NS
	+	2	10	
	unknown	1	0	
PaO ₂ (mmHg)	80 ≤	0	2	NS
	60 ~ < 80	7	8	
	40 ~ < 60	18	24	
	< 40	5	2	
	unknown	42	49	
PaCO ₂ (mmHg)	< 49	26	30	NS
	49 ≤	4	6	
	unknown	42	49	
WBC (/mm ³)	< 8,000	28	38	NS
	8,000 ~ < 12,000	25	28	
	12,000 ~ < 20,000	18	15	
	20,000 ≤	1	4	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-3. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
ESR	<20	7	9	
	20~<40	10	23	
	40~<60	16	14	NS
	60≤	30	31	
	unknown	9	8	
CRP	-	5	6	
	±~+	9	11	
	2+~3+	21	28	NS
	4+≤~	37	38	
	unknown	0	2	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 6. Diagnosis classified by the committee

Diagnosis	CFCL	CAZ	Statistical analysis
Chronic bronchitis	29	32	NS
Infected bronchiectasis	27	31	
Infected old pulmonary tuberculosis	4	8	
Infected pulmonary emphysema	7	8	
Infected pulmonary fibrosis	2	2	
Infected bronchial asthma	2	1	
Infected pulmonary cyst	1	1	
Infected middle-lobe syndrome		1	
Infected lung cancer		1	
Total	72	85	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 7. Distribution of causative organisms

Causative organisms	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
Monomicrobial infections	<i>S. aureus</i>	2	2	NS
	<i>S. pneumoniae</i>	5	4	
	<i>H. influenzae</i>	8	9	
	<i>P. aeruginosa</i>	13	20	
	<i>B. catarrhalis</i>	2	2	
	Other GNR	4	2	
	Subtotal	34	39	
Polymicrobial infections	<i>P. aeruginosa</i> present	2	6	NS
	<i>P. aeruginosa</i> absent	6	6	
	Subtotal	8	12	
Total	42	51		

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

小委員会にて起炎菌が確定された症例は93例 (CFCL群42例, CAZ群51例)であり, 単独菌感染は73例 (CFCL群34例, CAZ群39例), 複数菌感染は20例 (CFCL群8例, CAZ群12例)であった (Table 7)。また起炎菌と確定された115株中の84株 (CFCL群38株, CAZ群46株)につき両薬剤に対するMIC (日本化学療法学会標準法)の測定 (感受性分布)が行われたが, 両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。また表には示さなかったが, 34株 (CFCL群12株, CAZ群22株)の緑膿菌のMIC測定でも有意な偏りは認められなかった。

3. 主治医判定による臨床効果

1) 総合臨床効果

解析対象157例での主治医判定による総合臨床効果は (Table 9), CFCL群は72例中著効21例, 有効41例, やや有効4例, 無効3例, 判定不能3例で, 著効と有効を合わせた有効率は89.9%であり (以下母数から判定不能例を除く), CAZ群では85例中著効14例, 有効58例, やや有効8例, 無効4例, 判定不能1例で, 有効率は85.7%であった。臨床効果において, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

上記の疾患を慢性気管支炎, 気管支拡張症, 慢性呼吸器疾患の二次感染の3疾患群に分類し, その構成疾患別臨床効果を検討した (Table 10)。慢性気管支炎での有効率は, CFCL群は85.2% (23例/27例),

CAZ群87.5% (28例/32例)であり, また気管支拡張症では, CFCL群88.5% (23例/26例), CAZ群83.9% (26例/31例), 慢性呼吸器疾患の二次感染では, CFCL群100% (16例/16例), CAZ群85.7% (18例/21例)であった。慢性呼吸器疾患の二次感染においてCFCL群はCAZ群に比し有意に優れていたが (U検定, $p < 0.05$), その他の疾患では両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

2) 重症度別臨床効果

薬剤投与開始時の主治医判定による重症度別の総合臨床効果を Table 11 に示した。有効率は, 重症ではCFCL群4例中3例, CAZ群7例中7例, 中等症ではCFCL群88.5% (46例/52例), CAZ群83.6% (51例/61例), 軽症ではCFCL群100% (13例/13例), CAZ群87.5% (14例/16例)で, いずれも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。中等症では, U検定による臨床効果および著効率においてCFCL群が有意 ($p < 0.05$) に優れていた。

3) 臨床症状・所見, 臨床検査値の改善度

両薬剤群間の症状・所見, 検査値の改善度を, 投与開始後3日後, 7日後, 14日後の3時点で比較検討した結果を Fig. 1 に示した。咳嗽の14日後で, CFCL群がCAZ群に比し有意に優れた改善度を示したが (χ^2 検定, $p < 0.05$), その他の項目では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 8. Susceptibility of causative organisms to cefclidin and ceftazidime assessed by the committee

Treatment group	MICs of	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	Statistical analysis	
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100
CFCL	CFCL		1	5	10	5	1	6	6	2	1			1	38	NS
	CAZ	1	1	10	7	4	3	5		3	1		1	2		
CAZ	CFCL		2	2	14	6	5	5	7	3		2			46	NS
	CAZ	2	5	11	4	2	4	9	2	1	3	2	1			

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 9. Overall clinical efficacy judged by the attending physicians

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
CFCL	21	41	4	3	3	72	89.9 (62/69)	NS
CAZ	14	58	8	4	1	85	85.7 (72/84)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 10. Overall clinical efficacy judged by attending physicians, according to diagnosis

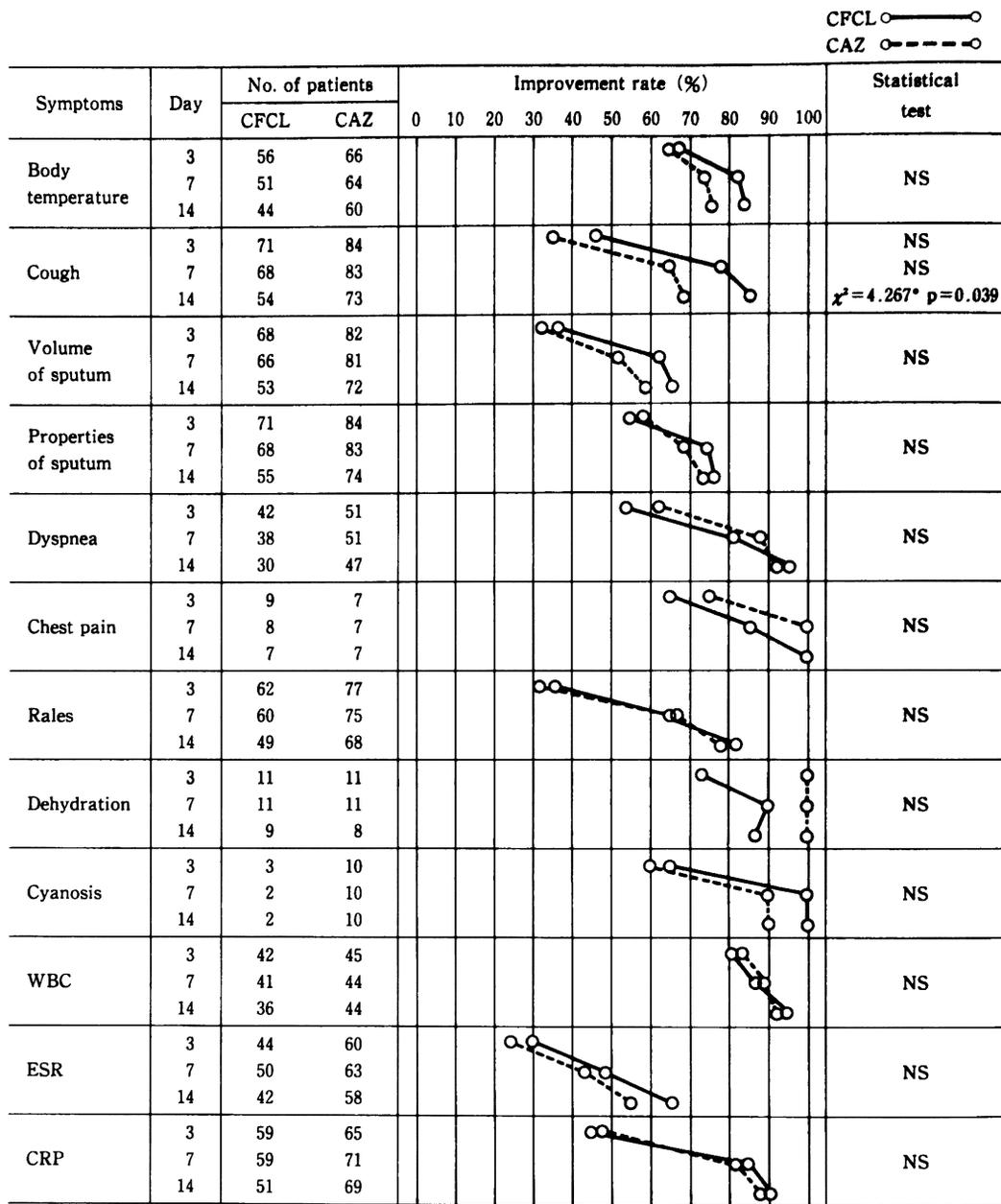
Diagnosis	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Chronic bronchitis	CFCL	7	16	2	2	2	29	85.2 (23/27)	NS
	CAZ	4	24	4	0	0	32	87.5 (28/32)	
Bronchiectasis	CFCL	9	14	2	1	1	27	88.5 (23/26)	NS
	CAZ	9	17	3	2	0	31	83.9 (26/31)	
Secondary infections	CFCL	5	11	0	0	0	16	100 (16/16)	≥ Excellent NS
	CAZ	1	17	1	2	1	22	85.7 (18/21)	≥ Excellent + Good NS Z=2.493* p=0.013

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 11. Overall clinical efficacy judged by attending physicians, according to the infection

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severe	CFCL	1	2	0	1	1	5		NS
	CAZ	2	5	0	0	0	7		
Moderate	CFCL	19	27	4	2	2	54	88.5 (46/52)	≥ Excellent $\chi^2=4.026^*$ p=0.045
	CAZ	11	40	7	3	0	61	83.6 (51/61)	≥ Excellent + Good NS Z=2.016* p=0.044
Mild	CFCL	1	12	0	0	0	13	100 (13/13)	NS
	CAZ	1	13	1	1	1	17	87.5 (14/16)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.



CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Fig. 1. Improvement profile of symptoms, signs, and laboratory findings.

4) 副作用および臨床検査値異常

副作用は、CFCL 群で 89 例中 4 例 (4.5%)、CAZ 群で 96 例中 3 例 (3.1%) に発現した (Table 12)。

副作用の内訳は、CFCL 群では蕁麻疹、発疹・発熱、

四肢痠痒感・胃部不快感、下痢が各々 1 例、CAZ 群では発疹、発疹・微熱、吐気・食欲不振が各々 1 例であった。いずれの副作用も投与中もしくは投与中止後に消失した。

Table 12. Side effects judged by attending physicians

Side effect	CFCL	CAZ
Rash		1
Urticaria	1	
rash and fever	1	1
Limbed pruritus and gastric discomfort	1	
Nausea and anorexia		1
Diarrhea	1	
Total	4	3
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

臨床検査値の異常はCFCL群で85例中18例(21.2%), CAZ群で91例中19例(20.9%)であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった (Table 13)。

5) 安全性および有用性

全症例185例に対する安全性は, CFCL群では, 89例中まったく支障なし70例, ほとんど支障なし15例, 支障あり3例, 判定不能1例で, まったく支障なしは全体の79.6%であり (Table 14), CAZ群は, 96例中まったく支障なし73例, ほとんど支障なし21例, 支障あり2例で, まったく支障なしは全体の76.0%であった。両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

有用性については, 解析対象163例 (CFCL群75例, CAZ群88例) のうち, CFCL群ではきわめて有用21例, 有用40例, やや有用4例, 有用性なし4例, 判定不能6例で (Table 15), 有用率 (きわめて有用+有用) は88.4%で, CAZ群ではきわめて有用13例, 有用56例, やや有用10例, 有用性なし5例, 判定不能4例で, 有用率は82.1%であった。有用性において, CFCL群はCAZ群に比し有意に優れてい

Table 13. Abnormal changes in laboratory findings judged by attending physicians

Items	CFCL	CAZ
RBC ↓ and Hb ↓		1
RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, GOT ↑ and GPT ↑	1	
Hb ↓ and Eosinophils ↑	1	
Platelets ↓ and Monocytes ↑		1
Eosinophils ↑	6	6
Eosinophils ↑ and LDH ↑		1
Eosinophils ↑, Basophils ↑ and Platelets ↓		1
Neutrophils ↓, Lymphocytes ↑ and GOT ↑	1	
Meta-lymphocytes ↑, S-Creatinine ↑ and Sediment casts	1	
GOT ↑		3
GPT ↑		1
GOT ↑ and GPT ↑		2
GOT ↑ and Al-P ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑ and Al-P ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑ and γ -GTP ↑		1
Al-P ↑	1	
Al-P ↑, LAP ↑ and Urine protein	1	
Al-P ↑ and BUN ↑	1	
LDH		1
Direct Coombs' test positive	3	1
Total	18	19
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 14. Safety judged by attending physicians

Drug	Very safe	Relatively safe	Unsafe	Unevaluable	Total	Safety rate (%)	Statistical analysis
CFCL	70	15	3	1	89	79.6 (70/88)	NS
CAZ	73	21	2	0	96	76.0 (73/96)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 15. Usefulness judged by attending physicians

Drug	Highly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Undecided	Total	Satisfactory rate	Statistical analysis
CFCL	21	40	4	4	6	75	88.4 (61/69)	$\chi^2=4.077^*$ $p=0.043$ \geq Markedly satisfactory \geq Satisfactory NS
CAZ	13	56	10	5	4	88	82.1 (69/84)	$Z=2.128^*$ $p=0.033$

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 16. Overall clinical efficacy judged by the committee

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
CFCL	4	56	8	4	72	83.3	NS
CAZ	5	63	10	7	85	80.0	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 17. Overall clinical efficacy judged by the committee, according to diagnosis

Diagnosis	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Chronic bronchitis	CFCL	1	22	3	3	29	79.3	NS
	CAZ	3	25	3	1	32	87.5	
Bronchiectasis	CFCL	3	19	4	1	27	81.5	NS
	CAZ	2	21	4	4	31	74.2	
Secondary infections	CFCL	0	15	1	0	16	93.8	NS
	CAZ	0	17	3	2	22	77.3	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

た (U 検定, $p < 0.05$)。

4. 小委員会判定による臨床効果

1) 総合臨床効果

CFCL 群では、72 例中著効 4 例、有効 56 例、やや有効 8 例、無効 4 例で有効率は 83.3% で (Table 16)、CAZ 群では、85 例中著効 5 例、有効 63 例、やや有効 10 例、有効 7 例で有効率は 80.0% であり、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

上記の疾患を 3 疾患群に分けて検討したところ (Table 17)、慢性気管支炎では、CFCL 群の有効率は 79.3% (23 例/29 例)、CAZ 群のそれは 87.5% (28

例/32 例)、気管支拡張症ではそれぞれ、81.5% (22 例/27 例) と 74.2% (23 例/31 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染ではそれぞれ 93.8% (15 例/16 例) と 77.3% (17 例/22 例) であり、いずれも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

2) 重症度別臨床効果

小委員会判定では重症例はなく、すべて軽・中等症であったが、重症度別臨床効果を解析したところ、Table 18 に示したように、軽症群、中等症群のいずれにおいても、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

Table 18. Overall clinical efficacy judged by the committee according to severity of infection

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Moderate	CFCL	3	31	4	1	39	87.2	NS
	CAZ	5	29	4	3	41	82.9	
Mild	CFCL	1	25	4	3	33	78.8	NS
	CAZ	0	34	6	4	44	77.3	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 19. Bacteriological efficacy judged by the committee, according to causative organism

Causative organisms	Drug	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Total	Eradication rate (%)	Statistical test
<i>S. aureus</i>	CFCL	1			1	2		
	CAZ	1	1			2		
<i>S. pneumoniae</i>	CFCL	5				5		
	CAZ	4				4		
<i>H. influenzae</i>	CFCL	8				8		
	CAZ	8			1	9		
<i>P. aeruginosa</i>	CFCL	7	2	1	3	13	76.9	NS
	CAZ	7	2	9	2	20	45.0	
<i>B. catarrhalis</i>	CFCL	2				2		
	CAZ	2				2		
other GNR	CFCL	2			2	4		
	CAZ	1			1	2		
subtotal	CFCL	25	2	1	6	34	91.2	$\chi^2 = 4.099^*$ p=0.043
	CAZ	23	3	9	4	39	69.2	
<i>P. aeruginosa</i> present	CFCL	1		1		2		
	CAZ	5	1			6		
<i>P. aeruginosa</i> absent	CFCL	6				6		
	CAZ	5	1			6		
Subtotal	CFCL	7	0	1	0	8		
	CAZ	10	2	0	0	12		
Total	CFCL	32	2	2	6	42	90.5	NS
	CAZ	33	5	9	4	51	72.5	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

3) 細菌学的効果

小委員会にて起炎菌が確定された93例(CFCL群42例, CAZ群51例)で(Table 19), 単独菌感染症例における菌陰性化率は, CFCL群で91.2% (31例/34

例), CAZ群で69.2% (27例/39例), 全体の菌陰性化率は, CFCL群90.5% (38例/42例), CAZ群72.5% (37例/51例)であった。単独菌感染症例における菌陰性化率ではCFCL群はCAZ群に比し有意に

優れていた (χ^2 検定, $p < 0.05$)。全体では両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

また、その主な菌株の菌消失率は、*S. pneumoniae* では CFCL 群 8 株中 8 株、CAZ 群 10 株中 9 株、*H. influenzae* では CFCL 群、CAZ 群ともに 100% (11/11, 12/12)、*P. aeruginosa* では、CFCL 群 73.3% (11/15)、CAZ 群 53.8% (14/26) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

4) 副作用および臨床検査値異常

対象症例 185 例 (CFCL 群 89 例、CAZ 群 96 例) のうち、主治医が副作用と判定した 7 例 (CFCL 群 4 例、CAZ 群 3 例) は、小委員会によりすべて採用された。CFCL 群では軽症 1 例、中等症 3 例、CAZ 群では軽症 1 例、中等症 2 例であった。両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

臨床検査値の異常は、対象症例 176 例 (CFCL 群 85 例、CAZ 群 91 例) のうち、CFCL 群では 20 例 (23.5%)、CAZ 群では 24 例 (26.4%) であり、その

発現頻度において両薬剤群間に有意な差は認められなかった (Table 20)。いずれの内容も従来のセフェム剤に認められるもので、その程度も重篤なものは認められなかった。

5) 有用性

有用性は対象とした 163 例で、きわめて有用と有用をあわせた有用率は、CFCL 群 80.6% (58 例/72 例)、CAZ 群 77.9% (67 例/86 例) であり (Table 21)、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

III. 考 察

CFCL は、3 位および 7 位に新規側鎖である 4-carbamoylquinuclidine 基および 5-amino 1,2,4-thiadiazolymethoxyimino 基を導入した注射用セファロsporin 系抗生物質である。Carbamoyl quinuclidine 基は、そのカゴ状の立体構造の効果によりヒト血清蛋白および β -lactamase と結合しにくいと考えられており、thiadiazol 基の効果と共に *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を有している^{1,2)}。

本剤は全国 110 機関において実施された臨床第二相

Table 20. Abnormal changes in laboratory findings judged by the committee

Items	CFCL	CAZ
RBC ↓, Hb ↓ and Ht ↓	1	
WBC ↓	1	
Eosinophils ↑	7	8
Eosinophils ↑ and GPT ↑		1
Eosinophils ↑ and LDH ↑		1
Eosinophils ↑ and LAP ↑		1
Eosinophils ↑, GOT ↑ and GPT ↑	1	
Eosinophils ↑, GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑ and γ -GTP ↑		1
Platelets ↓		1
GOT ↑	3	6
GPT ↑	1	1
Al-P ↑		2
γ -GTP ↑	1	
LAP ↑	1	
GOT ↑ and GPT ↑		2
GOT ↑ and Al-P ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑ and Al-P ↑	1	
GOT ↑, LDH ↑ and S-Cr ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑ and γ -GTP ↑	1	
Total	20	24
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 21. Usefulness judged by the committee

Drug	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Unevaluable	Total	Usefulness (%)	Statistical analysis
CFCL	4	54	10	4	3	75	80.6 (58/72)	NS
CAZ	4	63	11	8	2	88	77.9 (67/86)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

試験で各科領域の各種細菌感染 1,356 例に対して優れた治療成績を示し⁹⁾、特に慢性気道感染症 155 例に対する臨床効果は 78.7%、菌陰性化率は 72.9%、さらに *P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症 64 例に対するそれはそれぞれ 78.1%と 58.1%と、優れた成績が得られている。

今回、CFCL の慢性気道感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、CAZ を対照薬として、well-controlled study を実施した。すでに、慢性気道感染症に対する CFCL の用量検討試験が行われ、CFCL 群 2g 群 (1日 2g 分 2) では、82.1%、CFCL 4g 群 (1日 4g 分 2) では 87.5%、CAZ 群 (1日 2g 分 2) では 81.4%が有効であるとの成績が得られていることから、その至適用量は 1日 2g (分 2) が妥当であると判断された。このことから、本試験においては、CFCL 1回 1g 1日 2回投与と、CAZ 1回 1g 1日 2回投与により比較検討することとした。

今回の試験では、総症例数 185 例の慢性気道感染症患者に投与されたが、このうち 22 例を小委員会において薬効評価上不適切な症例として除外し、157 例を有効性の評価対象とした。すでに述べたように、臨床解析対象例 157 例 (CFCL 群 72 例、CAZ 群 85 例) の背景因子を比較した結果、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

主治医判定による臨床効果は、CFCL 群で 89.9%、CAZ 群で 85.7%の有効率を示した。そのうち、疾患別では慢性呼吸器疾患の 2 次感染で、U 検定による臨床効果において、また重症度別では中等症で、U 検定による臨床効果および著効率において CFCL 群が有意 ($p < 0.05$) に優れていた。

一方、小委員会判定による臨床効果については、両薬剤群間に有意の差は認められなかった。主治医判定と小委員会判定による臨床効果成績に差異が認められたが、これは主治医が著効と判定した症例 (35 例) が、小委員会では有効またはやや有効と判定された症

例が 32 例あったこと、および臨床効果の判定が主治医では臨床症状の改善と起炎菌の消失に重みがおかれていたためであると推定された。

小委員会により起炎菌を確定し得た症例は、157 例中 93 例 (59.2%) であったが、これら起炎菌判明例での小委員会判定による有効率は CFCL 群 81.0%、CAZ 群 76.5%であった。分離菌 115 株 (CFCL 群 50 株、CAZ 群 65 株) の内訳は、*P. aeruginosa* 41 例、*H. influenzae* 23 例、*S. pneumoniae* 18 例、*B. catarrhalis* 11 例など、従来から慢性気道感染症において分離頻度が高く臨床上重要視されている菌が多かったが、特に *P. aeruginosa* の頻度は起炎菌判明例の 44.1%ともっとも高く、過去の類薬での比較試験に比べてその分離頻度をもっとも高かった。起炎菌判明例における菌陰性化率は、CFCL 群で 90.5%、CAZ 群で 72.5%であった。また、単独菌感染の菌陰性化率は、CFCL 群 91.2%、CAZ 群 69.2%であり、CFCL 群が CAZ 群に比し有意に優れていた (χ^2 検定, $p < 0.05$)。これは、本試験での全臨床分離株の MIC₉₀ (10⁶ CFU/ml) が CFCL で 3.13 μ g/ml、CAZ で 6.25 μ g/ml であったこともなにか影響があったのかも知れない。なお、*P. aeruginosa* を除くと CFCL、CAZ 群の菌消失率は 97.1%および 94.9%と高率でほぼ変わらなかったが、*P. aeruginosa* の消失率は CFCL 群で 73.3%、CAZ 群で 53.8%で、測定可能であった *P. aeruginosa* への MIC₉₀ (10⁶ CFU/ml) は CFCL で 3.13 μ g/ml、CAZ で 12.5 μ g/ml であった。

安全性の判定において、主治医により確認された副作用はすべて小委員会により採用され、副作用の発現率で両薬剤群間に有意の差は認められなかった。発疹、発熱、消化器症状などいずれも従来の注射用セフェム剤で認められたものであり、その程度も投与中止により速やかに消失するものであった。臨床検査値の異常変動の発現率にも有意の差は認められず、トラン

スアミナーゼの上昇, 好酸球の増多が主なもので, いずれも軽度であり, その後の経過を追跡し得た症例においては, 投与中止また終了によって速やかに正常域または投与前値に復した。

主治医判定による有用性は, 有用率でCFCL群では88.4%, CAZ群では82.1%で, CFCL群はCAZ群に比し有意に優れていた(U検定, $p < 0.05$)。一方, 小委員会判定による有用性については, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。有用性に関する主治医判定と小委員会判定結果の相違は, 両薬剤の安全性が両判定ともにほぼ同じであったことから, 臨床効果に関する両判定の相違がそのまま有用性の違いとなつてあらわれたものと考えられた。

以上の結果を総合すると, CFCLは慢性気道感染症の治療に対して有用な薬剤であり, *P. aeruginosa*に高い除菌効果を示すことより, 特に*P. aeruginosa*感染によって難治化した慢性気道感染症例に高い有用性が期待できるものと判断された。

文 献

1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, Kitoh K:

- In vitro evaluation of E 1040, a new cephalosporin with potent anti pseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 693~701, 1988
- 2) Neu H C, Chin N, Novelli A; In vitro activity of E 1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666~1675, 1988
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, Morishita N: Phase I study of E 1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 28: 144~150, 1989
- 4) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftazidime と Cefotiam との薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 58: 663~702, 1984
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 齋藤 玲, 島田 馨: 第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. *Cefclidin (E 1040)*, 札幌, 1991

A comparative study of cefclidin and ceftazidime in chronic respiratory tract infections

Kohei Hara, Shigeru Kohno and Hironobu Koga

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Kazuo Takebe

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

Tsukasa Yoshida and Toshiharu Ito

Iwate Municipal Central Hospital

Akira Watanabe and Kazuo Sato

Department of Internal Medicine, The Research Institute For Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, and Related Hospital

Kikuo Onuma

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Masataka Katsu and Akira Ohishi

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Junzaburo Kabe, Hitoshi Arioka, Noriko Nakajima
and Atsuhito Yoshizawa

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

Koichiro Nakata, Yoshitaka Nakamori, Tatsuo Nakatani,
Kohji Narui and Eiyasu Tsuboi

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Kaoru Shimada, Hajime Goto, Takashi Inamatsu,
Makoto Kodaira, Yoshishige Masuda, Yasuyuki Sano,
Ken Koshino and Yasuo Arai

I.M.S., Tokyo University, and Related Hospitals

Jingoro Shimada* and Masaki Yoshida

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

(*: Division of Clinical Pharmacology Institute of Medical Science,
St. Marianna University, School of Medicine)

Hiroichi Tanimoto

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

Hiroyuki Kobayashi and Hisashi Inoue

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

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Shigeki Odagiri, Masanori Matsumura, Kaneo Suzuki,
Yasuhiko Ashikari and Akira Shoji

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and
Respiratory Disease Center Hospital

Masaaki Arakawa, Kouichi Wada, Takashi Kawashima,
Masanaga Takatoh, Shigeyuki Hoshino, Fumihide Iwata,
Naoki Osaki and Yoshinori Shimazu

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

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Saburo Izumi

Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefecture Hospital

Susumu Kishimoto, Tomiya Masuno, Seiji Hayashi,
Eiro Tsubura, Masaru Nakagawa, Tsuyoshi Igarashi,
Kiyoshi Komuta, Mitsunori Sakatani, Mitsumasa Ogawara,
Norio Ochi, Norio Itakura, Masami Ito,
Naoyoshi Kojiro, Toshiyuki Ikeda, Takahiko Yoshimoto,
Hideki Hara and Toru Kumagai

The Third Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School,
and Related Hospitals

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Rinzo Soejima, Masaru Sumi, Toshiharu Matsushima
and Makoto Kimura

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School, and Related Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto

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

Michio Yamakido, Kenji Hasegawa, Kenichiro Sadamoto,
Masao Kuwabara, Yukio Nishimoto, Jitsuo Yanagida,
Masato Yukutake and Yukikazu Awaya

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

Osamu Kurimura, Hideo Sasaki and Akimasa Oune

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Hisakazu Muranishi and Masayuki Miyazaki

Department of Respiratory Disease, Research Institute for Diseases of The Chest,
Faculty of Medicine, Kyushu University

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa and Hisato Tokunaga

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

Masaru Nasu

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Keizo Matsumoto, Atsushi Takahashi, Hirofumi Tanaka,
Mikio Taguchi, Harumi Shishido, Hideaki Nagai,
Koji Sato and Atsuyuki Kurashima

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University, and Related Hospitals

Kiyoshi Shima and Shinobu Takenaka

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

Atsushi Saito, Yuei Irabu, Nobuchika Kusano
and Moriaki Wakuta

The First Department of Internal Medicine, Ryukyu University,
School of Medicine, and Related Hospitals

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

We carried out a well-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and usefulness of cefclidin (CFCL) in respiratory tract infections, using ceftazidime (CAZ) as the reference drug. Either CFCL or CAZ was given intravenously in a dose of 2 g daily (1 g b.i.d.) for 14 days as a rule. The following results were obtained:

1) The overall clinical efficacy rate assessed by attending physicians was 89.9% (62/69) for CFCL and 85.7% (72/84) for CAZ, and there was no statistically significant difference between the two agents. For moderate infections the efficacy rate and "excellent" response rate was significantly higher for CFCL than for CAZ (U-test, $p < 0.05$). In the judgment by the Efficacy Assessment Committee (Study Committee), the rates were 83.3% (60/70) for CFCL and 80.0% (68/85) for CAZ, with no statistically significant difference between the two agents.

2) With regard to bacteriological response, the eradication rate in monomicrobial infections was 91.2% (31/34) for CFCL and 69.2% (27/39) for CAZ (χ^2 -test, $p < 0.05$). The overall eradication rate was higher for CFCL than for CAZ, 90.5% (38/42) vs 72.5% (37/51). In particular, the eradication rate for *Pseudomonas aeruginosa* was 73.3% (11/15) for CFCL and 53.8% (14/26) for CAZ.

3) Adverse drug reactions were observed in 4.5% (4/89) in the CFCL group and 3.1% (3/96) in the CAZ group. The incidence of abnormal laboratory findings was judged by attending physicians to be 21.2% (18/85) in the CFCL group and 20.9% (19/91) in the CAZ group. The Study Committee rates were 23.5% (20/85) for CFCL and 26.4% (24/91) for CAZ. No severe symptoms or abnormal findings were observed, and there was no significant difference between the two drugs.

4) The usefulness rates judged by attending physicians were 88.4% (61/69) for CFCL and 82.1% (69/84) for CAZ (U-test, $p < 0.05$). The usefulness rates according to the Study Committee were 80.6% (58/72) for CFCL and 77.9% (67/86) for CAZ, with no significant difference.

Based on the above results, it was concluded that CFCL is useful from the viewpoint of efficacy and safety in the treatment of respiratory tract infections. Since CFCL exhibits a potent in vitro activity and a high eradication rate against *P. aeruginosa*, it appears that this drug is likely to be useful in the treatment of refractory *Pseudomonas* respiratory infections.