

呼吸器感染症に対する Netilmicin と Sisomicin の 二重盲検法による薬効比較試験成績

東京慈恵会医科大学第二内科
 斉藤 篤* 嶋田甚五郎 大森 雅久 柴 孝也
 山路 武久 井原 福宜 北条 敏夫 加地 正伸
 三枝 幹夫 宮原 正

東京慈恵会医科大学
 上 田 泰
 弘前大学医学部第三内科
 武部 和夫* 今村 憲市 熊坂 義裕
 藤岡 譲 栗原愛一郎 中畑 久
 杏林大学医学部第一内科
 小 林 宏行* 高村 光子
 京都市立病院呼吸器科
 中島 道郎* 橋本 圭司 谷口 隆司
 島根医科大学第一内科
 桜 美 武彦* 野津 和巳
 国立札幌病院呼吸器科
 長浜 文雄** 安田 真也 中林 武仁
 小六 哲司 斉藤 孝久
 (**現 岩見沢労災病院)
 北海道社会保険中央病院内科
 今 寛 今野 則道 中里 堯
 札幌鉄道病院呼吸器内科
 平 賀 洋明 菊地 弘毅
 札幌幌南病院内科
 鈴木 克男
 国立療養所札幌南病院内科
 久 世 彰彦 三 橋 修
 岩見沢市立総合病院内科
 若 松 時夫 黒田 練介
 市立函館病院内科
 大 島 信一
 市立釧路総合病院内科
 本 田 廸康 石井 禎郎
 帯広厚生病院内科
 近藤 清 西田 雅喜 深沢雄一郎
 王子総合病院内科
 佐久間三八 伊藤 長英 武内 恵輔
 むつ総合病院内科
 田辺 和彦 近藤 博満 猪岡 元
 羽根田やえ子 成田 則正
 北秋中央病院内科
 榎木 尚義 田村 豊一 青柳 和美
 百石町立病院内科
 阿 部 泰久
 青森市民病院第一内科
 工 藤 幹彦

青森県立中央病院内科
 小坂 志朗 木村 健一
 板柳中央病院内科
 吉岡 光明 筒井 理裕
 弘前市立病院内科
 岡本 勝博 近江 忠尚 吉田秀一郎
 大館市立総合病院第二内科
 川部 汎康 太田 昌徳
 岩手医科大学第三内科
 田村 昌士 伊藤 隆司 松井美紀夫
 河南病院内科
 佐藤 信久
 いわき市立総合磐城共立病院内科
 林 泉
 群馬大学医学部第一内科
 小林 節雄 笛木 隆三
 小海赤十字病院内科
 大関 秀雄
 下仁田厚生病院内科
 長 沢 亨
 東京通信病院呼吸器科
 田中 元一
 都立養育院附属病院内科
 島田 馨 稲松 孝思
 横浜船員保険病院内科
 滝上 正
 川崎市立井田病院内科
 福井 俊夫
 国立相模原病院呼吸器科
 中村 博
 富山県立中央病院内科
 大山 馨 鈴木 国功
 富山医科薬科大学医学部第一内科
 加藤 弘巳 鈴木 英彦 杉森 正克
 山下 直宏 矢野 三郎
 金沢医科大学呼吸器内科
 大谷 信夫 早瀬 満
 福井赤十字病院呼吸器科
 加藤 弘文
 長浜赤十字病院内科
 杉本 幾久雄
 市立長浜病院内科
 角谷 千代雄
 彦根市立病院内科
 奥野 資夫 小菅 一彦
 国立舞鶴病院内科
 細見 泰生 高橋 良雄 幡 英一 甲原 忍
 平野 伸二 池口 猛 氷室 寛人 伊与田 勲
 市立舞鶴市民病院内科
 外松 信一
 グンゼ病院内科
 芦田 淑子 藤村 直樹

- 丹後中央病院内科
池 添 逸 夫 岸 本 吉 己
弥栄町国民健康保険病院内科
山 本 昭 吾 越 智 和 夫
豊郷病院内科
武 山 正
野洲病院内科
竹 内 三 郎 山 田 常 道
守山市民病院内科
佐 竹 喜 三 雄
滋賀県立成人病センター呼吸器内科
島 田 一 恵
滋賀県立成人病センター循環器内科
芹 生 陽 一
公立甲賀病院内科
西村 敏夫 鈴木 将夫 隠岐 尚吾 井上 久行
健康保険滋賀病院呼吸器センター
松延 政一 高島 義光 山中 晃 外村 聖一
ユニチカ中央病院内科
藤森 克彦 木津 弘美 上島 嘉美
京都桂病院呼吸器センター
池田 貞雄 小鯖 覚 八木 一之 桑原 正喜
京都警察病院内科
笹 田 昌 孝
高槻赤十字病院呼吸器科
土 肥 佳 郎
大阪府済生会茨木病院内科
難 波 秀 弘
国家公務員共済組合連合会新香里病院内科
矢 野 博 正 中 野 裕
田附興風会北野病院呼吸器科
室 本 仁 藤 田 正 憲
済生会中津病院内科
辻 野 博 之 西 河 直
大阪赤十字病院内科
星 崎 東 明
近畿大学医学部第四内科
中 島 重 徳 高 木 洋
国立療養所干石荘病院内科
光 藤 由 己
和歌山赤十字病院第一内科
渡 部 良 次 會 田 正 康
和歌山赤十字病院第二内科
羽山 恒人 田中 章慈 淀沢 進
和歌山赤十字病院第三内科
乾 治 郎 岩 橋 嘉 明
国立療養所松江病院内科
永 尾 玲 子
平田市立病院内科
太田 亘 山本 俊 浦上 正風
潮 晴美 渡辺 正朝 河合 利夫

市立宇和島病院内科
近藤 俊文
鹿児島大学医学部熱帯医学研究施設熱帯病部
福島 英雄
国立療養所沖縄病院内科
大城 盛夫
(*小委員会委員)

(昭和57年9月8日受付)

(昭和57年10月12日受理)

Key words : Respiratory tract infection, Double-blind comparative study, Netilmicin, Sisomicin

要 旨

呼吸器感染症に対する Netilmicin の有効性および安全性を評価検討する目的で、Sisomicin を対照とした二重盲検比較試験を実施した。Netilmicin は1回100mg を、Sisomicin は1回75mg を1日2回、7日ないし14日間筋肉内に注射した。1. 検討症例：投与総症例は226例で、このうち小委員会は189例(小委員会判定例)を、コントローラーは217例(主治医判定例)を臨床効果判定の解析に採用した。2. 臨床効果：小委員会判定例の肺炎、主治医判定例の肺炎、肺化膿症および慢性呼吸器感染症では両群間に有意差は認められなかったが、小委員会判定例の慢性呼吸器感染症では、Sisomicin 群が有意($p < 0.05$)に優れた成績であった。しかし、呼吸器感染症全症例では小委員会判定例、主治医判定例とも両群間に有意差は認められなかった。3. 症状、徴候の改善度：いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。4. 細菌学的効果：菌種別および単独、混合感染別にも両群間に有意差は認められなかった。5. 副作用、臨床検査値異常：副作用は両群ともに3例ずつみられたが、その種類は他のアミノ配糖体系抗生剤にもみられるものであった。臨床検査値異常については、小委員会判定で好酸球増多例が Netilmicin 群に有意($p < 0.1$)に多く認められたが、他の検査項目および主治医判定の全検査項目において両群間に有意差は認められなかった。6. 有用性：呼吸器感染症全症例および疾患群別のいずれにも両群間に有意差は認められなかった。

緒 言

Netilmicin(以下 NTL と略す)は米国シエリング社で開発された新アミノ配糖体系抗生剤で Fig. 1 に示すごとく Sisomicin (以下 SISO と略す)の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質である。

NTLの有効性、安全性については、すでに第26回日本化学療法学会東日本支部総会において検討評価されているが、今回、呼吸器感染症に対する本剤の有効性、安全性を客観的に評価する目的で、SISOを対照薬とした二重盲検法による比較試験を、昭和56年4月から10月まで、表記した全国73研究機関において実施したので報告する。

試験対象ならびに方法

本試験開始前に各研究機関の代表者が集まり、試験対象、方法などについて検討し、以下のように実施することを申し合わせた。

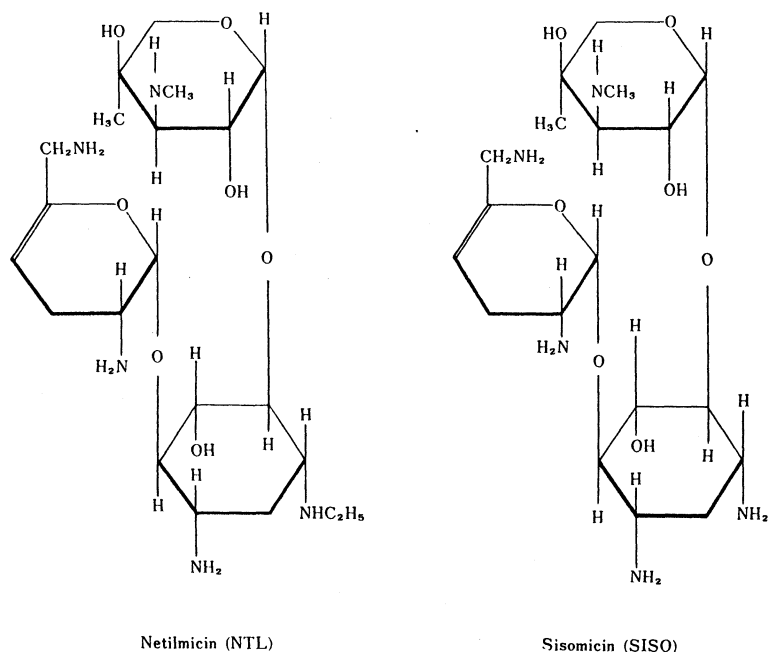
1. 対象

対象疾患は細菌性肺炎、肺化膿症、慢性呼吸器感染症(慢性気管支炎およびびまん性汎細気管支炎の急性増悪、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)としたが、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎の混入はやむをえないこととした。

対象患者は15歳以上の入院患者を原則とし、性別は問わないが、下記のような有効性、安全性の評価が困難な症例は対象から除外することとした。

- ① 呼吸器感染症状の不明確な症例
- ② 極めて重症の基礎疾患、合併症を有する症例
- ③ 本治療開始前、薬剤投与によりすでに症状が改善しつつある症例、経過不明の症例、ならびに本治療開始直前に NTL または SISO が投与さ

Fig. 1 Chemical structure of NTL and SISO



れ、無効と判定された症例

- ④ 高齢者
 - ⑤ 妊婦および授乳中の症例
 - ⑥ 腎疾患あるいは肝疾患を有する症例
 - ⑦ アミノ配糖体系抗生剤およびバントラシンに対して過敏症の既往のある症例
 - ⑧ 本人またはその血族がストレプトマイシン難聴またはその他の難聴がある症例
 - ⑨ フロセミドなどの利尿剤を必要とする症例
- なお、治療に際しては各研究機関の実情に合わせて患者の了解を得ることとした。

2. 投与薬剤および投与方法

投与薬剤は下記2薬剤で、投薬用28アンプル、保存用2アンプルの計30アンプルを1症例分として1箱に収め、外観上識別不能とした。

試験薬剤：NTL 1アンプル(2ml)中100mg(力価)含有

対照薬剤：SISO 1アンプル(2ml)中75mg(力価)含有

投与方法は1回1アンプルを1日2回朝夕(原則として12時間ごと)筋肉内に注射することとし、投与は連続して最低3日間行い、効果が期待され

る場合には通常7日間継続投与し、14日間を限度とすることとした。

なお、投与薬剤を無効と判断し他剤に変更する場合、無効の判定は投与開始後最低72時間を経過した後に行うものとしたが、重篤な副作用の出現、あるいは症状の増悪など主治医が必要と認めた場合には直ちに投与を中止することとした。ただし、これらの場合にも投与中止時には所定の検査を行い、検査所見、中止理由を調査表に記載することとした。

3. 薬剤の割り付け

4症例分を1組とし、1組中にNTLおよびSISOが各2症例ずつになるようコントローラーにより無作為に割り付けられ、一連の番号が付された。使用に際しては、その番号に従って患者受診順に投薬を行うこととした。

コントローラーには帝京大学医学部清水直容教授と東京女子医科大学清水喜八郎教授があたり、両薬剤の識別不能性、無作為割り付け、Key codeの保管ならびに開封、調査表から薬剤番号および主治医による効果判定部分の切り取りとその保管、開封後のデータの不変性ならびに集計と解析

の保証にあたった。

なお、両薬剤の含量は、試験開始前にコントローラーが任意に抜き取ったサンプルについて国立予防衛生研究所で力価測定を行い、いずれも規格に合致することを確認した。

4. 併用薬剤

他の抗菌性薬剤、副腎皮質ステロイド剤は併用を禁止した。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、本治療開始10日前より投与されており、治療開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本治療終了まで同量ないしそれ以下の量が継続して投与される場合はさしつかえないものとした。また、 γ -グロブリン製剤は免疫不全を伴う症例を除き併用を行わないこととした。このほか、非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤については原則として併用禁止とし、祛痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤は併用を認めた。

なお、これらの薬剤の併用、補液、強心剤などの投与、酸素吸入などの処置ならびに基礎疾患、合併症に対する治療を行った場合には、その旨必ず調査表に記載することとした。

5. 症状、徴候の観察および諸臨床検査の実施

(1) 症状、徴候の観察

観察項目、区分、記載方法を Table 1 に示した。これらの項目は毎日観察し記録することを原則

としたが、毎日の観察が不可能な場合でも、少なくとも投与前、投与3、5、7、14日後には観察し記録することとした。

なお、注射局所疼痛については患者の訴えにより、投与継続不能と判断される程度を(++)、投与継続が可能なものを(+)、疼痛の訴えないものを(-)と判定し、毎日記録することとした。

(2) 臨床検査の実施

胸部レントゲン撮影、臨床検査については原則として Table 2 に示すとおり実施することとした。

(3) 起炎菌の検索

各研究機関では投与前、投与7および14日後に喀痰を Transwab (Medical wire & Equipment Co. Ltd., 製) に採取し、直ちに(財)阪大微生物病研究会に送付することとした。

菌の分離、同定ならびに感受性検査は、同研究会に一括実施を依頼したが、可能な場合は各研究機関でもこれらの検査を実施することとした。

(4) 副作用、臨床検査値異常

薬剤投与中は厳重な注意を払い、副作用と考えられる症状が発現した際には、その症状、程度、発現時期、投薬継続の可否、処置、経過などを調査表に可能な限り詳細に記録することとした。また、臨床検査値に異常変動が認められた際には、その後の経過および異常変動の推定原因について、コメントを記載することとした。

Table 1 Items examined

Item	Method of observation and recording
Body temperature	Measured 4 times a day (Observed values). If fever subside, 2 to 3 times a day is enough
Cough	+(Sleeping disturbed), + or -
Sputum	Volume # (50ml/day or more), # (49 to 10ml/day), + (Less than 10ml/day), or - To be shown in ml or number is allowable.
	Property Purulent (P), Mucopurulent (PM) or Mucous (M)
Dyspnoea	+(Required orthopnea), + or -
Chest pain	± or -
Râles	+, +, -(Judged by doctors in charge)
Dehydration	+ or -
Cyanosis	+ or -

Table 2 Laboratory procedures

Item	Pretreatment	3 days later	7 days later	14 days later
Chest X-ray	○	△	○	○
Blood gas (PaO ₂ , PaCO ₂ , pH)	△	△	△	△
RBC	○		○	○
Hb	○		○	○
Ht	○		○	○
Platelet	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Differential WBC	○		○	○
ESR (1 hr)	○		○	○
CRP	○		○	○
Cold hemagglutination	○		○	○
Mycoplasma antibody	○		○	○
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Al-P	○		○	○
BUN	○		○	○
S-Cr	○		○	○
Protein in urine	○		○	○
Urinary sediment (WBC, RBC, Casts)	○		○	○
Blood culture	△			
Hearing test	○ ^{a)}		○ ^{b)}	

○ : Necessary △ : Whenever possible

^{a)} : Carries out the examination by audiometer, if possible

^{b)} : When the abnormalities were observed

6. 重症度, 効果, 副作用ならびに有用性の判定
各症例ごとに主治医の判定基準により重症度, 効果, 副作用, 臨床検査値異常および有用性の判定を行うこととしたが, 研究機関の代表者からなる小委員会 (構成委員: 斉藤篤, 小林宏行, 武部和夫, 桜美武彦, 中島道郎) においても, 重症度, 効果, 副作用および臨床検査値異常について別に判定を行った。

(1) 主治医による判定

投与前, 中あるいは後の臨床症状および検査所見から, 主治医の判断により下記のように判定することとした。

1) 重症度および臨床効果

投与前の重症度を「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階に区分し, 臨床効果は「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階に判定する。

2) 細菌学的効果

起炎菌が確定した場合「完全消失」, 「減少または部分消失」, 「不変」, 「菌交代」の4段階に判定

する。

3) 副作用, 臨床検査値異常

異常徴候が認められた場合には基礎疾患, 合併症, 併用薬などとの関連も考慮し, その異常と投与薬剤との因果関係を, (a): 「明らかに関係あり」, (b): 「多分関係あり」, (c): 「関係あるかも知れない」, (d): 「関係ないらしい」, (e): 「関係なし」のいずれかに区分し, (a), (b), (c)に区分された症例は, 副作用あるいは臨床検査値異常症例と判定する。

なお, 概括安全度は副作用, 臨床検査値異常の有無, それに対する処置より, 「副作用なし」, 「副作用あるも継続」, 「副作用のため減量」, 「副作用のため中止」の4段階に判定する。

4) 有用性

臨床効果, 副作用などを勘案し投与薬剤の有用性を, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用とは思われない」, 「好ましくない」の5段階に判定する。

(2) 小委員会による判定

前記の5名からなる小委員会において、本試験終了後に、全症例の調査表および胸部レ線フィルムを1カ所に集め、解析対象の適否を含め以下の検討を行った。

なお、小委員会による判定に先立ち、コントローラーが調査表の研究機関名、主治医による効果判定、有用性判定などの記載部分を切り取り保管した。

1) 胸部レ線像の読影

収集された胸部レ線フィルムのうち肺炎例については、フィルムの患者氏名、撮影日などは伏せ、順序不同とした上で、病巣の拡がりならびに陰影の性状から、最も重い所見を「10」、正常を「0」とした11枚の標準胸部レ線フィルムと1枚ずつ比較しながら11段階に採点した。全フィルムの採点終了後、各症例ごとに撮影日時順に整理して再度読影し、読影の客観性を期した。

慢性呼吸器感染症については種々の疾患を含むため点数評価は行わず、症例ごとにフィルムを並べ、調査表記載事項に基づいた効果判定の参考に供した。

2) 重症度および臨床効果

胸部レ線フィルム、臨床症状、検査所見を参考に、投与前の重症度を「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階に区分し、臨床効果については、症状、徴候の改善の程度、速さなどを指標に「著効」、「有

効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

3) 細菌学的効果

臨床効果が判定された症例のうち、所定の期日に検査が行われ、さらに起炎菌と推定される菌種が分離された症例について「完全消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」の4段階に判定した。

4) 副作用、臨床検査値異常

調査表記載事項より副作用、臨床検査値異常について検討を加え、それらの有無を判定した。

なお、注射局所疼痛については「投与期間中一度も患者からの訴えがなかった」、「投与期間の半分以下に訴えがあった」、「投与期間の半分以上に訴えがあった」、「訴えにより継続不能と判断され投与が中止された」の4段階に区分した。

7. 症状、徴候および検査成績の項目別改善度

主治医が調査表に記載した個々の症状、徴候、検査成績はTable 3に示す基準で分類し、投与前の程度が投与3, 7, 14日後にはそれぞれどのように変動するかを検討した。

8. Key codeの開封ならびに試験成績の解析

小委員会において前記の各種検討を行った後、すべてのデータをコントローラー委員会の薬効評価システム²⁾に従い、同委員会の計算機に入力し、固定した上でコントローラーによりKey codeの開封がなされた。

解析は χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Fi-

Table 3 Efficacy assessment

Item	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37 ≤ ~ <38	38 ≤ ~ <39	39 ≤
Cough	-	+	#	
Volum of sputum (ml)	-	+ (<10)	# (10 ≤ ~ <50)	# (50 ≤)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnoea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Râles	-	+	#	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
PaO ₂ (mmHg)	80 ≤	<80 ~ 60 ≤	<60 ~ 40 ≤	<40
PaCO ₂ (mmHg)	<49	49 ≤		
WBC	<8000	8000 ≤ ~ <12000	12000 ≤ ~ <20000	20000 ≤
ESR (mm/hr)	<20	20 ≤ ~ <40	40 ≤ ~ 60	60 ≤
CRP	-	± ~ #	# ≤	

sherの直接確率計算法の統計的手法を用いた。

背景因子および有効性に関連するものは危険率5%をもって有意水準とし、副作用など安全性に関連するものについては危険率10%をもって有意水準とした。

なお、一部の項目についてはエッセクス日本(株)が解析を行った。

試験成績

1. 総症例および解析対象症例

検討薬剤が投与された症例は226例(NTL群111例, SISO群115例)であった。このうち小委員会およびコントローラーが解析対象の適否を検討して、本試験の規定に合致しない症例を除外してTable 4に示すように、それぞれ小委員会判定例、主治医判定例とした。

小委員会の臨床効果判定からは37例(NTL群15例, SISO群22例)が、副作用判定からは16例(NTL群6例, SISO群10例)が除外され、また、

主治医の臨床効果および副作用の判定からは9例(NTL群4例, SISO群5例)がTable 5に示した種々の理由により除外された。

臨床効果判定採用例の疾患の内訳はTable 6に示したとおりである。

2. 背景因子

(1) 性, 年齢, 体重, 基礎疾患・合併症, 前投与抗生剤, 併用薬, 重症度, 投与日数, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ抗体価

Table 7に示すように、呼吸器感染症全症例(以下全症例と略す)での項目別背景因子をみると、小委員会判定例では性, 年齢, 体重, 基礎疾患・合併症, 前投与抗生剤, 併用薬, 重症度, 投与日数, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ抗体価などいずれの項目にも有意な偏りは認められなかった。一方、主治医判定例では、寒冷凝集反応陽性例がNTL群に有意に多く(χ^2 検定)みられたが、そのほかの背景因子には有意な偏りは認められなかつ

Table 4 Case distribution

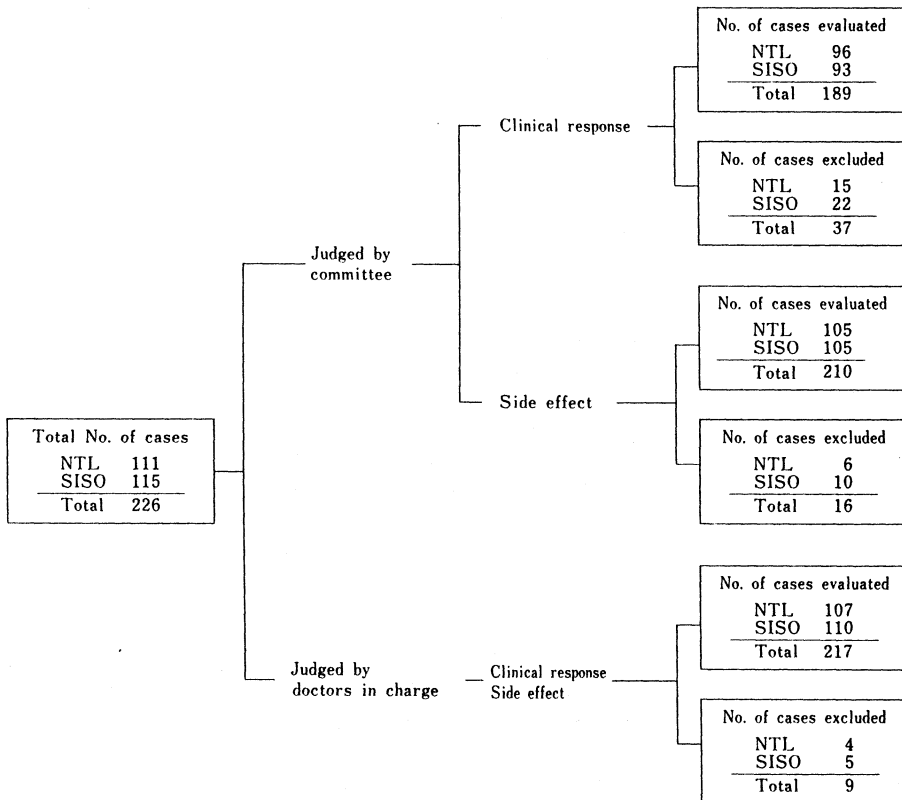


Table 5 Reasons for exclusion

Reason	Evaluation		Committee		Doctors in charge ^{a)}	
	Drug	NTL	SISO	NTL	SISO	
Disease out of the object		3	5	2	2	
No or insufficient signs of RTI		4	4			
Deviation from administration schedule		2(2)	1	1		
Insufficient data		1	4(2)			
Concomitant drug		2(2)	4(4)		2	
Complications		2(1)	2(2)			
Died of underlying disease		1(1)	2(2)	1	1	
Total		15(6)	22(10)	4	5	
Statistical test			N.S.		N.S.	

(): Cases excluded from the evaluation of side effects

a): Cases excluded from the all analysis

(Background, Clinical response, Side effect, etc.)

Table 6 Diagnosis

Diagnosis	Evaluation		Committee		Doctors in charge		
	Drug	NTL	SISO	Statistical test	NTL	SISO	Statistical test
Pneumonia	Bacterial pneumonia	52	51		80	67	
	Mycoplasmal pneumonia & primary atypical pneumonia	11	6			3	
Pulmonary abscess			2		5	12	
Chronic RTI	Chronic bronchitis	16	16		8	12	
	Bronchiolitis	6	1		6	4	
	Bronchiectasis with infection	5	11		4	8	
	Pulmonary emphysema with infection	1	1	N.S.	1	1	N.S.
	Pulmonary fibrosis with infection			1			
	Bronchial asthma with infection	3	1		2	1	
	Pulmonary tuberculosis with infection	1	1			1	
	Pulmonary cancer with infection			1			
	Pulmonary cyst with infection	1	1				
	Complicated diseases of the above					1	1
Total		96	93		107	110	

た。

なお、寒冷凝集反応ならびにマイコプラズマ抗体価は、ペア血清で4倍以上の上昇を認めた症例、もしくは1回のみ検査している場合は、寒冷凝集反応では256倍以上、CF反応では64倍以上、IHA反応では320倍以上の価を示した症例を陽性例と判定した。

(2) 症状、徴候および検査成績

本試験薬剤投与前の体温、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、動脈血ガス、白血球数、赤沈値、CRP

および胸部レ線所見(小委員判定の肺炎例のみ)の程度を、全症例および疾患群別に層別し、その成績を小委員会判定例はTable 8に、主治医判定例はTable 9にそれぞれ示した。小委員会判定例ではいずれの項目にも有意な偏りは認められなかった。この成績はTable 3に示した基準で層別した結果であるが、慢性呼吸器感染症については、感染徴候が著明ではない症例と、著明な症例の2群に分類すると、NTL群には「感染徴候が著明ではない症例」が多く見受けられ、SISO群では反対に「感染徴候が著明な症例」が多く見受けられた。

Table 7. Background factors of patients

Item	Evaluation		Committee		Doctors in charge		
	Drug	N TL	SISO	Statistical test	N TL	SISO	Statistical test
No. of cases		96	93		107	110	
Sex	Male	52	51	N.S.	58	62	N.S.
	Female	44	42		49	48	
Age	<20	2	3	N.S.	2	3	N.S.
	20~29	7	8		7	9	
	30~39	15	19		16	21	
	40~49	12	7		13	7	
	50~59	18	24		21	25	
	60~69	18	8		21	13	
	70≤	24	24		27	32	
Body weight (kg)	<40	13	9	N.S.	14	10	N.S.
	40~49	30	28		33	37	
	50~59	31	35		36	40	
	60~69	18	15		20	16	
	70≤	4	6		2	5	
	Unknown				2	2	
Underlying diseases & complications	No	39	36	N.S.	40	38	N.S.
	Yes	57	57		67	72	
	A ^{a)}	5	4		10	8	
	B ^{b)}	51	52		56	63	
	A+B	1	1		1	1	
Pretreatment with antibiotics	No	65	71	N.S.	71	84	N.S.
	Yes	30	21		35	25	
	Unknown	1	1		1	1	
Concomitant drugs	No	29	24	N.S.	32	27	N.S.
	Yes	67	69		75	83	
Severity	Mild	53	42	N.S.	23	22	N.S.
	Moderate	41	44		71	72	
	Severe	2	7		13	16	
Duration of treatment (days)	≤ 3	2		N.S.	3	1	N.S.
	4~7	11	10		12	15	
	8~13	23	22		28	26	
	14≤	60	61		64	68	
Cold hemagglutination	Negative	76	79	N.S.	82	87	χ^2 : **
	Positive	12	3		15	4	
	Unknown	8	11		10	19	
Mycoplasma antibody	Negative	80	84	N.S.	86	95	N.S.
	Positive	5	2		6	2	
	Unknown	11	7		15	13	

^{a)}: Malignant tumor, Collagen disease, Congestive heart failure, Central nervous disturbance, Hematological disturbance

^{b)}: Diseases other than A group

** : $P < 0.01$

すなわち、体温では投与前に38℃以下を示した症例と、38℃以上を示した症例の2群に分類すると、38℃以下の症例はN TL群の27例に対しSISO群

では23例であり、38℃以上の症例はN TL群の5例に対してSISO群では11例であった。以下同様に喀痰量+以下がN TL群14例、SISO群5例、+

Table 8 Initial signs and symptoms (Judged by committee)

Item	All cases			Pneumonia			Pulmonary abscess			Chronic RTI			
	NTL	SISO	Statistical test	NTL	SISO	Statistical test	NTL	SISO	Statistical test	NTL	SISO	Statistical test	
Body temperature (°C)	<37	23	20		14	8				9	12		
	37 ≤ ~ <38	43	39	N.S.	25	28	N.S.	2	-	18	11	N.S.	
	38 ≤ ~ <39	20	23		16	11				4	10		
	39 ≤	9	11		8	10				1	1		
-	7	6	6		5	1				1			
Cough	+	44	38	N.S.	30	23	N.S.	1	-	14	14	N.S.	
	#	44	47		26	28				1	18		18
	-	5	7		4	5							1
Volume of sputum	+	39	21	N.S.	26	16	N.S.	2	-	13	3	N.S.	
	#	37	46		28	28				9	18		
	#	15	19		5	8				10	11		
	-	5	7		4	5				1	2		
Property of sputum	M	27	11	N.S.	22	10	N.S.	2	-	5	1	N.S.	
	PM	30	45		21	30				9	13		
	P	34	30		16	12				18	18		
Dyspnoea	-	58	53	N.S.	44	34	N.S.	2	-	14	17	N.S.	
	+	24	27		14	16				10	11		
	#	14	13		5	7				9	6		
Chest pain	-	64	57	N.S.	40	28	N.S.	1	-	24	28	N.S.	
	+	32	35		23	28				1	9		6
Râles	-	23	24	N.S.	22	16	N.S.	1	-	1	7	N.S.	
	+	46	46		28	29				18	16		
	#	27	23		13	12				14	11		
Dehydration	-	86	85	N.S.	56	51	N.S.	2	-	30	32	N.S.	
	+	10	8		7	6				3	2		
Cyanosis	-	89	86	N.S.	60	53	N.S.	2	-	29	31	N.S.	
	+	7	7		3	4				4	3		
P _a O ₂ (mmHg)	80 ≤	10	6	N.S.	5	5	N.S.	-	-	5	1	N.S.	
	60 ≤ ~ <80	8	9		3	3				5	6		
	40 ≤ ~ <60	5	7		1	2				4	5		
P _a CO ₂ (mmHg)	<40			N.S.		1	-	-	-		1	N.S.	
	<49	21	21		9	11				12	10		
WBC (×10 ³)	49 ≤	2	3	N.S.			N.S.	2	-	2	3	N.S.	
	<8	43	42		30	27				13	15		
	8 ≤ ~ <12	33	30		18	19				15	9		
	12 ≤ ~ <20	12	17		10	9				2	8		
ESR (mm/hr)	20 ≤	6	1	N.S.	3	1	N.S.	2	-	3		N.S.	
	<20	17	8		8	3				9	5		
	20 ≤ ~ <40	17	20		11	12				6	8		
	40 ≤ ~ <60	12	24		8	16				4	8		
CRP	60 ≤	41	32	N.S.	28	23	N.S.	1	-	13	7	N.S.	
	-	6	10		2	3				4	7		
	± ~ #	44	35		28	23				16	12		
X-ray findings (Degree)	# ≤	36	42	N.S.	25	29	N.S.	1	-	11	12	N.S.	
	0				1								
	1				8	4							
	2				25	23							
	3				20	16							
	4				4	5							
	5				3	6							
	6				1	2							
	7				1	1							
	8												
	9												
10													

Table 9 Initial signs and symptoms (Judged by doctors in charge)

Item		All cases			Pneumonia			Pulmonary abscess			Chronic RTI			
		N/L	S/SO	Statistical test	N/L	S/SO	Statistical test	N/L	S/SO	Statistical test	N/L	S/SO	Statistical test	
Body temperature (°C)	<37	26	31		17	13		2	7		7	11		
	37 ≤ ~ <38	49	42	N.S.	34	31	N.S.	3		N.S.	12	11	N.S.	
	38 ≤ ~ <39	21	25		20	14			5		1	6		
	39 ≤	10	12		9	12					1			
-	7	6	6		5			1	1					
Cough	+	51	49	N.S.	41	30	N.S.	3	8	N.S.	7	11	N.S.	
	#	48	53		32	34			2		3	14		16
	-	5	7		4	5			1		1			
Volume of sputum	+	46	31	N.S.	35	22	N.S.	3	8	N.S.	8	1	N.S.	
	#	40	51		34	32			2		2	4		17
	-	5	7		4	5			1		1			
	#	16	21		7	11			1		9	9		
Property of sputum	M	32	19	N.S.	28	15	N.S.	2	2	N.S.	2	2	N.S.	
	PM	34	52		26	36			2		6	6		10
	P	36	32		22	14			1		3	13		15
	-	5	7		4	5			1		1			
Dyspnoea	+	28	31	N.S.	19	22	N.S.	2		N.S.	7	9	N.S.	
	#	16	16		8	10					8	6		
	-	63	63		53	38			3		12	7		13
Chest pain	+	35	39	N.S.	29	33	N.S.	2	4	N.S.	4	2	N.S.	
	-	72	70		51	36			3		8	18		26
Râles	+	53	50	N.S.	39	34	N.S.	3	5	U: *	11	11	N.S.	
	#	28	27		16	15			2		10	12		
	-	25	33		24	21			7		1	5		
Dehydration	+	11	8	N.S.	9	6	N.S.	5	12	-	2	2	N.S.	
	-	96	102		71	64			20		26			
Cyanosis	+	8	7	N.S.	4	4	N.S.	5	12	-	4	3	N.S.	
	-	99	103		76	66			18		25			
PaO ₂ (mmHg)	80 ≤	10	7	N.S.	6	6	N.S.	1	1	N.S.	3		N.S.	
	60 ≤ ~ <80	8	11		4	4			1		1	3		6
	40 ≤ ~ <60	6	7		2	3						4		4
	<40		2			1								1
PaCO ₂ (mmHg)	<49	21	24	N.S.	11	13	N.S.	2	2	-	8	9	N.S.	
	49 ≤	3	3		1	1					2	2		
WBC (×10 ³)	<8	49	52	N.S.	37	35	N.S.	2	6	N.S.	10	11	N.S.	
	8 ≤ ~ <12	36	34		25	21			2		4	9		9
	12 ≤ ~ <20	14	19		12	11			2		2	2		6
	20 ≤	6	2		4	2			1		1			
ESR (mm/hr)	<20	20	11	N.S.	13	3	N.S.	1	2	N.S.	6	6	N.S.	
	20 ≤ ~ <40	20	22		16	12			3		4	7		
	40 ≤ ~ <60	14	25		11	19					3	6		
	60 ≤	43	41		31	32			4		6	8		3
CRP	-	7	13	N.S.	2	4	N.S.	1	3	N.S.	4	6	N.S.	
	± ~ #	49	42		37	28			2		3	10		11
	# ≤	41	47		32	35			2		4	7		8

*: P<0.05

以上が NTL 群19例, SISO 群29例, 喀痰性状では M以下が NTL 群6例, SISO 群3例, PM 以上が NTL 群27例 SISO 群31例, さらに白血球数でも $12,000/\text{mm}^3$ 以下の症例は NTL 群の28例に対して SISO 群では24例であり, $12,000/\text{mm}^3$ 以上の症例は NTL 群5例に対して SISO 群では8例と投与前の感染徴候が著明ではない症例が NTL 群に多く見受けられた。ことに喀痰量においては, 両群間に有意差 (χ^2 , F 検定) が認められた。

一方, 主治医判定例では Table 9に示すとおり, 肺化膿症において SISO 群に「胸部ラ音なし」の症例が多く, その差は有意 (U 検定) であった。しかし, そのほかの項目には有意な偏りは認められなかった。

(3) 起炎菌

小委員会で起炎菌と推定された喀痰分離菌の単独, 混合感染別, あるいは菌種別分布を Table 10に, 感受性の分布を Table 11に示したが, これらの分布には有意な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

全症例および疾患群別臨床効果の判定成績を Table 12に示した。

小委員会判定例189例 (NTL 群96例, SISO 群93例), 主治医判定例217例 (NTL 群107例, SISO 群110例)の臨床効果を, 著効と有効を合わせた有効率 (以下有効率と略す) でみると, 小委員会判定例では NTL 群65%, SISO 群71%, 主治医判定例では両群とも67%で, いずれの判定においても両群間に有意差は認められなかった。

疾患群別にみると, 肺炎では小委員会判定例で NTL 群79%, SISO 群75%, 主治医判定例でそれぞれ74, 73%の有効率であり, いずれも両群間に有意差は認められなかった。

小委員会において肺化膿症と診断された症例は, SISO 群の2例 (有効, 無効各1例)のみであり比較は出来ないが, 主治医は17例 (NTL 群5例, SISO 群12例)を肺化膿症と診断しており, その有効率は NTL 群80%に対して SISO 群42%で

Table 10 Distribution of causative organisms (Judged by committee)

Causative organism		Single infection		Mixed infection		Total	
		NTL	SISO	NTL	SISO	NTL	SISO
No. of cases		33	37	14	13	47	50
Gram positive cocci	<i>S. aureus</i>	4	6	3	3	7	9
	<i>S. pneumoniae</i>		1	1	1	1	2
	Subtotal	4	7	4	4	8	11
Gram negative bacilli	<i>H. influenzae</i>	6	5	2	2	8	7
	<i>P. aeruginosa</i>	5	3	2	3	7	6
	<i>P. maltophilia</i>	1	1	1	1	2	2
	<i>P. putida</i>	2	1		1	2	2
	<i>Pseudomonas sp</i>			2		2	
	<i>S. marcescens</i>	1		3	1	4	1
	<i>Serratia sp</i>		1				1
	<i>K. pneumoniae</i>	5	11	7	3	12	14
	<i>Klebsiella sp</i>	2	3		1	2	4
	<i>E. coli</i>	2	2	2	1	4	3
	<i>Proteus sp</i>			1	1	1	1
	<i>Enterobacter sp</i>	2	3	6	7	8	10
	<i>Citrobacter sp</i>				1		1
<i>Acinetobacter sp</i>	3		1	2	4	2	
Subtotal		29	30	27	24	56	54
Total		33	37	31	28	64	65
Statistical test				N.S.			

Table 11 MIC distribution of causative organisms
(Judged by committee)

		Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml				
Treatment		NTL		SISO		Statistical test
Substrate		(I) NTL	(II) SISO	(III) NTL	(IV) SISO	
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.1	8	10	11	12	
	0.2	13	18	15	18	
	0.39	17	14	18	19	
	0.78	5	8	5	3	
	1.56	7	5	5	4	(I) VS (II): N.S.
	3.13	5	1	3		(I) VS (III): N.S.
	6.25	1	1			(II) VS (IV): N.S.
	12.5	1			1	(III) VS (IV): N.S.
	25		1			
	50	1	2		1	
	100	2				
100<	1	1	3	2		
Total		61		60		

Table 12 Clinical response

	Disease	Drug	Total No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical test
Judged by committee	All cases	NTL	96	7	55	21	13		65	N.S.
		SISO	93	9	57	10	17		71	
	Pneumonia	NTL	63	7	43	7	6		79	N.S.
		SISO	57	6	37	3	11		75	
	Pulmonary abscess	NTL	0							—
		SISO	2		1		1		50	
Chronic RTI	NTL	33		12	14	7		36	U, χ^2 , F: *	
	SISO	34	3	19	7	5		65		N.T.L < S.I.S.O
Judged by doctors in charge	All cases	NTL	107	21	51	18	11	6	67	N.S.
		SISO	110	20	54	14	15	7	67	
	Pneumonia	NTL	80	18	41	10	5	6	74	N.S.
		SISO	70	16	35	5	12	2	73	
	Pulmonary abscess	NTL	5		4	1			80	N.S.
		SISO	12	1	4	3	1	3	42	
	Chronic RTI	NTL	22	3	6	7	6		41	N.S.
		SISO	28	3	15	6	2	2	64	

^{a)}: Excellent+Good

*: P<0.05

あった。しかし、統計的には両群間に有意差は認められなかった。

慢性呼吸器感染症では、小委員会判定例で SISO 群が有意 (U, χ^2 , F 検定) に優れ、有効率は NTL 群の 36% に対し SISO 群では 65% であった。しかし、主治医判定例では両群間に有意差は

認められず、有効率は NTL 群 41%, SISO 群 64% であった。

次に小委員会判定例を、重症度、基礎疾患・合併症、前投与抗生剤の有無、併用薬の有無および投与日数などによって層別した成績を、全症例については Table 13 に、肺炎については Table 14 に

Table 13 Clinical response (Judged by committee: All cases)

Item	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{c)} rate (%)	Statistical test		
No. of cases	NTL	96	7	55	21	13	65	N.S.		
	SISO	93	9	57	10	17	71			
Severity	Mild	NTL	53	2	30	13	8	60	N.S.	
		SISO	42		31	7	4	74		
	Moderate	NTL	41	4	25	7	5	71	N.S.	
		SISO	44	7	24	3	10	70		
	Severe	NTL	2	1		1		50	N.S.	
		SISO	7	2	2		3	57		
Underlying diseases & complications	No	NTL	39	5	26	5	3	79	N.S.	
		SISO	36	3	24	2	7	75		
	Yes	NTL	57	2	29	16	10	54	N.S.	
		SISO	57	6	33	8	10	68		
	A ^{a)}	NTL	5		3	1	1	60	N.S.	
		SISO	4		3		1	75		
B ^{b)}	NTL	51	2	25	15	9	53	N.S.		
	SISO	52	6	29	8	9	67			
A+B	NTL	1		1			100	—		
	SISO	1		1			100			
Pretreatment with antibiotics	No	NTL	65	6	37	15	7	66	N.S.	
		SISO	71	8	44	9	10	73		
	Yes	NTL	30	1	17	6	6	60	N.S.	
		SISO	21	1	13	1	6	67		
	Unknown	NTL	1		1			100	N.S.	
		SISO	1				1	0		
Concomitant drugs	No	NTL	29	3	14	10	2	59	N.S.	
		SISO	24	2	16	1	5	75		
	Yes	NTL	67	4	41	11	11	67	N.S.	
		SISO	69	7	41	9	12	70		
	Duration of treatment (days)	≤ 3	NTL	2		1		1	50	—
			SISO	0						
4 ~ 7		NTL	11	1	6	1	3	64	N.S.	
		SISO	10	1	5		4	60		
8 ~ 13		NTL	23	4	10	4	5	61	N.S.	
		SISO	22	1	15	3	3	73		
14 ≤	NTL	60	2	38	16	4	67	N.S.		
	SISO	61	7	37	7	10	72			

a): Malignant tumor, Collagen disease, Congestive heart failure, Central nervous disturbance, Hematological disturbance

b): Diseases other than A group

c): Excellent+Good

それぞれ示したが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

Table 15に示した慢性呼吸器感染症では、「基礎疾患・合併症あり」および「前投与抗生剤なし」において SISO 群の有効率がよく、U検定で有意

差がみられた。

なお、小委員会において肺化膿症と診断された症例は SISO 群の 2 例のみであったため、比較検討は出来なかったが、主治医判定例についてみると、これら層別比較において両群間に有意差を認

Table 14. Clinical response (Judged by committee: Pneumonia)

Item	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{c)} rate (%)	Statistical test	
No. of cases	NTL	63	7	43	7	6	79	N.S.	
	SISO	57	6	37	3	11	75		
Severity	Mild	NTL	34	2	25	5	2	79	N.S.
		SISO	24		22	1	1	92	
	Moderate	NTL	28	4	18	2	4	79	N.S.
		SISO	30	5	15	2	8	67	
	Severe	NTL	1	1				100	N.S.
		SISO	3	1			2	33	
No	NTL	37	5	26	3	3	84	N.S.	
	SISO	35	3	24	2	6	77		
Yes	NTL	26	2	17	4	3	73	N.S.	
	SISO	22	3	13	1	5	73		
Underlying diseases & complications	A ^{a)}	NTL	5		3	1	1	60	N.S.
		SISO	3		2		1	67	
	B ^{b)}	NTL	20	2	13	3	2	75	N.S.
		SISO	19	3	11	1	4	74	
	A+B	NTL	1		1			100	—
		SISO	0						
Pretreatment with antibiotics	No	NTL	43	6	30	4	3	84	N.S.
		SISO	45	6	30	3	6	80	
	Yes	NTL	19	1	12	3	3	68	N.S.
		SISO	11		7		4	64	
	Unknown	NTL	1		1			100	N.S.
		SISO	1				1	0	
Concomitant drugs	No	NTL	17	3	10	3	1	76	N.S.
		SISO	13	1	9		3	77	
	Yes	NTL	46	4	33	4	5	80	N.S.
		SISO	44	5	28	3	8	75	
	≤ 3	NTL	1				1	0	—
		SISO	0						
Duration of treatment (days)	4~7	NTL	9	1	4	1	3	56	N.S.
		SISO	6	1	2		3	50	
	8~13	NTL	14	4	8	1	1	86	N.S.
		SISO	16	1	11	1	3	75	
	14≤	NTL	39	2	31	5	1	85	N.S.
		SISO	35	4	24	2	5	80	

a) : Malignant tumor, Collagen disease, Congestive heart failure, Central nervous disturbance, Hematological disturbance

b) : Diseases other than A group

c) : Excellent+Good

めていない。

4. 症状, 徴候, 検査成績の改善度

投与3, 7, 14日後の各症状, 徴候, 検査成績の改善度を, 小委員会判定例の全症例および疾患群別に検討した。Table 16~18に成績を示したが,

いずれの項目も両群間に有意差は認められなかった。また, 肺炎の胸部レ線所見の改善度(Table 19)においても両群間に有意差は認められなかった。

なお, 動脈血ガスについては測定例が少数のため, また, 肺化膿症についても臨床効果の項で述

Table 15. Clinical response (Judged by committee : Chronic RTI)

Item	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{e)} rate (%)	Statistical test	
No. of cases	NTL	33		12	14	7	36	U, χ^2 , F: * NTL<SISO	
	SISO	34	3	19	7	5	65		
Severity	Mild	NTL	19		5	8	6	26	N.S.
		SISO	18		9	6	3	50	
	Moderate	NTL	13		7	5	1	54	N.S.
		SISO	12	2	8	1	1	83	
	Severe	NTL	1			1		0	N.S.
		SISO	4	1	2		1	75	
No	NTL	2			2		0	—	
	SISO	0							
Yes	NTL	31		12	12	7	39	U: * NTL<SISO	
	SISO	34	3	19	7	5	65		
Underlying diseases & complications	A ^{a)}	NTL	0					—	
		SISO	1		1		100		
	B ^{b)}	NTL	31		12	12	7	39	N.S.
		SISO	32	3	17	7	5	63	
A+B	NTL	0						—	
	SISO	1		1			100		
Pretreatment with antibiotics	No	NTL	22		7	11	4	32	U: * NTL<SISO
		SISO	24	2	13	6	3	63	
	Yes	NTL	11		5	3	3	45	N.S.
		SISO	10	1	6	1	2	70	
	Unknown	NTL	0						—
		SISO	0						
Concomitant drugs	No	NTL	12		4	7	1	33	N.S.
		SISO	11	1	7	1	2	73	
	Yes	NTL	21		8	7	6	38	N.S.
		SISO	23	2	12	6	3	61	
Duration of treatment (days)	≦3	NTL	1		1			100	—
		SISO	0						
	4~7	NTL	2		2			100	—
		SISO	3		3			100	
	8~13	NTL	9		2	3	4	22	N.S.
		SISO	6		4	2		67	
14≦	NTL	21		7	11	3	33	N.S.	
	SISO	25	3	12	5	5	60		

^{a)} : Malignant tumor, Collagen disease, Congestive heart failure, Central nervous disturbance, Hematological disturbance

^{b)} : Diseases other than A group

^{c)} : Excellent+Good

* : P<0.05

べたように少数例のため、比較検討出来なかった。

5. 細菌学的効果

小委員会において細菌学的効果を判定し得たのは臨床効果判定例189例中97例 (NTL群47例、

SISO群50例) であり、その成績は Table 20に示すとおりである。完全消失率をみると肺炎では NTL群64%、SISO群82%であり、慢性呼吸器感染症では NTL群50%、SISO群38%であった。ま

Table 16. Improvement of signs and symptoms (Judged by committee : All cases)

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test
Body temperature	NTL	76	74	N.S.	71	77	N.S.	51	88	N.S.
	SISO	78	69		73	81		54	81	
Cough	NTL	89	40	N.S.	84	68	N.S.	61	75	N.S.
	SISO	85	39		79	66		60	80	
Volume of sputum	NTL	92	41	N.S.	87	64	N.S.	62	81	N.S.
	SISO	87	36		82	67		63	78	
Property of sputum	NTL	92	42	N.S.	87	63	N.S.	62	81	N.S.
	SISO	87	37		82	71		63	78	
Dyspnoea	NTL	38	47	N.S.	36	72	N.S.	23	83	N.S.
	SISO	40	63		38	84		28	86	
Chest pain	NTL	33	45	N.S.	32	81	N.S.	24	92	N.S.
	SISO	35	54		33	82		26	92	
Râles	NTL	73	41	N.S.	69	65	N.S.	50	86	N.S.
	SISO	70	44		67	61		53	68	
Dehydration	NTL	10	100	N.S.	9	100	N.S.	8	100	N.S.
	SISO	8	88		7	86		6	83	
Cyanosis	NTL	8	63	N.S.	7	43	N.S.	5	60	N.S.
	SISO	7	57		6	83		5	80	
WBC	NTL	49	59	N.S.	57	68	N.S.	37	76	N.S.
	SISO	42	48		51	57		42	69	
ESR	NTL	20	30	N.S.	65	52	N.S.	50	66	N.S.
	SISO	20	30		69	59		55	67	
CRP	NTL	19	32	N.S.	72	75	N.S.	52	81	N.S.
	SISO	22	41		71	70		56	77	

た、全症例では NTL 群57%, SISO 群68%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

さらに、全症例について菌種別あるいは単独、混合感染別に分け、臨床効果および細菌学的効果を検討した成績を Table 21に示した。菌種別にみると、株数が少数のため比較検討出来ないものが多いが、検討可能な菌種では、臨床効果、細菌学的効果とも両群間に有意差は認められず、単独、混合感染別でも有意差は認められなかった。

6. 副作用、臨床検査値異常

Table 22に副作用発現症例（小委員会、主治医判定とも同一）を示した。両群ともに3例の副作用が認められたが、その内容は NTL 群で耳閉感、血圧低下・失神発作、皮疹・痒痒感、SISO 群でめまい・平衡感覚異常、耳鳴り・頭重感、全身倦怠感と他のアミノ配糖体系抗生剤にもみられるものであり、また、その程度は軽度または中等度にと

どまった。なお、これらの症状は投与中止により、または投与終了後にいずれも消失した。

小委員会判定および主治医判定での注射局所疼痛については Table 23に示したとおりで、両群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値異常については Table 24に示すとおり、小委員会判定において好酸球増多例が NTL 群にのみ5例みられ、その差は有意 (χ^2 , F 検定)であった。その内容を症例ごとにみると、第1例では投与前（以下前と略す）の検査において白血球総数の2%と正常範囲内であったが、投与中（以下中と略す）に12%と増加した。しかし、この症例は投与後（以下後と略す）の検査では5%と正常に復した。第2例では3%（前）であったものが4%（中）→7%（中）→8%（後）と増加した。以下同様に第3例では3%（前）→8%（後）、第4例では2%（前）→10%（後）、第5例

Table 17. Improvement of signs and symptoms (Judged by committee : Pneumonia)

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test
Body temperature	NTL	53	74	N.S.	49	82	N.S.	35	91	N.S.
	SISO	53	60		49	76		35	74	
Cough	NTL	56	45	N.S.	52	75	N.S.	37	89	N.S.
	SISO	51	39		47	70		35	86	
Volume of sputum	NTL	60	47	N.S.	56	70	N.S.	39	90	N.S.
	SISO	53	42		49	69		36	86	
Property of sputum	NTL	60	45	N.S.	56	66	N.S.	39	90	N.S.
	SISO	53	34		49	71		36	81	
Dyspnoea	NTL	19	58	N.S.	18	94	N.S.	10	100	N.S.
	SISO	23	74		21	95		15	93	
Chest pain	NTL	23	57	N.S.	22	86	N.S.	15	100	N.S.
	SISO	28	61		26	88		19	95	
Râles	NTL	41	49	N.S.	38	71	N.S.	27	100	N.S.
	SISO	41	59		38	82		30	90	
Dehydration	NTL	7	100	N.S.	6	100	N.S.	5	100	N.S.
	SISO	6	83		5	80		4	75	
Cyanosis	NTL	3	100	N.S.	2	100	N.S.	1	100	N.S.
	SISO	4	50		3	67		2	50	
WBC	NTL	31	68	N.S.	36	72	N.S.	22	82	N.S.
	SISO	26	50		30	53		24	71	
ESR	NTL	11	45	N.S.	42	62	N.S.	31	87	N.S.
	SISO	14	29		46	67		35	80	
CRP	NTL	13	23	N.S.	46	85	N.S.	31	97	N.S.
	SISO	16	38		46	78		33	85	

では1% (前) →15% (後) と増加した。

このほかの検査項目には両群間に有意差は認められず、また、主治医判定では全検査項目とも、両群間に有意差は認められなかった。

なお、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値などについても、本試験薬剤投与前後で検査は施行されたが、薬剤による異常変動と判定された症例は両判定とも1例もみられなかったため、その詳細は省略した。

前述以外に、肺気腫、気管支拡張症を基礎疾患に有する重症の肺炎例で腎機能が悪化 (BUN, S-Cr の上昇) し、投与が中止された症例が SISO 群に1例みられたが、本症例は利尿剤、 γ -グロブリン製剤および多数の抗生剤 (Cefotiam, Piperacillin, Amoxicillin) が併用されており、腎機能の悪化が SISO 投与によるものか否か不明のため、小委員会およびコントローラーの指示により副作用

判定からは除外された。

主治医判定の副作用ならびに臨床検査値異常の有無および処置から分類した概括安全度については Table 25 に示すとおり、両群間に有意差は認められなかった。

7. 有用性

臨床効果および副作用などを勘案して、主治医が判定した有用性の成績は Table 26 に示すとおりで、「極めて有用」と「有用」を合わせると、全症例では NTL 群67%、SISO 群64%であった。疾患群別にみると肺炎では NTL 群71%、SISO 群67%、肺化膿症では NTL 群100%、SISO 群42%、慢性呼吸器感染症では NTL 群45%、SISO 群64%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

総括ならびに考案

従来、多くの化学療法剤の呼吸器感染症に対す

Table 18. Improvement of signs and symptoms (Judged by committee: Chronic RTI)

Item	Drug	3 days later			7 days later			14 days later		
		No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test	No. of cases	Improvement rate (%)	Statistical test
Body temperature	NTL	23	74	N.S.	22	68	N.S.	16	81	N.S.
	SISO	23	91		23	91		18	94	
Cough	NTL	33	33	N.S.	32	56	N.S.	24	54	N.S.
	SISO	32	38		31	58		24	71	
Volume of sputum	NTL	32	31	N.S.	31	55	N.S.	23	65	N.S.
	SISO	32	25		32	63		26	65	
Property of sputum	NTL	32	38	N.S.	31	58	N.S.	23	65	N.S.
	SISO	32	41		32	69		26	73	
Dyspnoea	NTL	19	37	N.S.	18	50	N.S.	13	69	N.S.
	SISO	17	47		17	71		13	77	
Chest pain	NTL	10	20	N.S.	10	70	N.S.	9	78	N.S.
	SISO	6	33		6	67		6	83	
Râles	NTL	32	31	N.S.	31	58	N.S.	23	70	N.S.
	SISO	28	21		28	32		22	36	
Dehydration	NTL	3	100	—	3	100	—	3	100	—
	SISO	2	100		2	100		2	100	
Cyanosis	NTL	5	40	N.S.	5	20	N.S.	4	50	N.S.
	SISO	3	67		3	100		3	100	
WBC	NTL	18	44	N.S.	21	62	N.S.	15	67	N.S.
	SISO	15	47		20	65		17	65	
ESR	NTL	9	11	N.S.	23	35	N.S.	19	32	N.S.
	SISO	6	33		23	43		19	47	
CRP	NTL	6	50	N.S.	26	58	N.S.	21	57	N.S.
	SISO	6	50		24	54		22	64	

る有効性および安全性の評価が、比較試験によりなされてきたが³⁾⁻⁶⁾、アミノ配糖体系抗生剤を用いた比較試験はDibekacinを対照薬とし、同時に実施されたSISO⁷⁾とKW-1062 (Micronomicin)⁸⁾の報告をみるにすぎない。

今回、われわれはNTLの有効性および安全性の評価を客観的に行うことを目的に、全国73研究機関において、SISOを対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は細菌性肺炎、肺化膿症のほか、感染増悪因子としてグラム陰性桿菌の果す役割が高く、アミノ配糖体系抗生剤の使用機会が比較的多いと考えられる慢性呼吸器感染症とし、対象患者は原則として15歳以上の入院患者に限定した。

対照薬としては、NTLに化学構造が類似し、かつ二重盲検法により呼吸器感染症に対する有効性および安全性が客観的に評価されているSISOを

選択した。投与量はNTLについては、本比較試験開始前までに得られた抗菌力、薬動学、毒性ならびに一般臨床治験成績などを勘案して1回100mgとし、SISOについては、難治感染症には1回75mgが用いられるところから、今回の対象疾患を考慮して1回75mgとした。また、投与回数通常行われている1日2回とし、朝夕（原則として12時間ごと）筋肉内に注射することとした。

本比較試験で、NTLあるいはSISOが投与された症例は合計226例であったが、試験開始前の申し合わせ規定に該当しない症例が、小委員会あるいはコントローラーにより除外された結果、小委員会での臨床効果判定には189例（NTL群96例、SISO群93例）が、副作用の判定には210例（NTL群、SISO群とも各105例）が、また、主治医判定ではともに217例（NTL群107例、SISO群110例）が解析対象として採用された。

Table 19. Improvement of X-ray findings (Judged by committee)

Drug	Improved										Unchanged					Aggravated					Total	Improvement rate (%)	Statistical test		
	+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	-5									
Pre-Day 3	NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		37	65	N.S.		
	1	2	6	15	12	1	4	18	11	3	5	3	20	25	5	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	37	62	N.S.
Pre-Day 7	NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		59	90	N.S.		
	3	10	13	19	5	5	1	1	5	9	13	7	4	1	1	5	9	14	4	2	50	90	N.S.		
Pre-Day 14	NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		NTL		SISO		40	90	N.S.		
	1	5	9	14	4	2	1	5	9	14	4	2	1	5	9	14	4	2	35	94	N.S.				

Table 20. Bacteriological response classified by disease (Judged by committee)

Disease	Drug	Total	Eradicated	Decreased & partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%)	Statistical test
	SISO	33	27	1	1	4	82	
Pulmonary abscess	NTL	0						
	SISO	1	1				100	
Chronic RTI	NTL	22	11	2	2	7	50	N.S.
	SISO	16	6	3	2	5	38	
Total	NTL	47	27	4	5	11	57	N.S.
	SISO	50	34	4	3	9	68	

Table 21. Clinical and bacteriological responses classified by causative organisms (Judged by committee)

Causative organism	Drug	No. of cases	Clinical response				Bacteriological response				Statistical test	
			Excell-ent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)	Statistical test	Eradicated	Decreased & partially eradicated		Replaced
Gram positive cocci	<i>S. aureus</i>	NTL	4	1	2	1	75	3	1	1	75	N.S.
		SISO	6	1	4	1	83	6	1	1	100	N.S.
<i>S. pneumoniae</i>	NTL	0										
	SISO	1	1	1		100	1			100		
Subtotal	NTL	4	1	2	1	75	3	1	1	75	N.S.	
	SISO	7	1	5	1	86	7			100	N.S.	
<i>H. influenzae</i>	NTL	6	4	2	2	67	5	1	1	83	N.S.	
	SISO	5	2	2	1	40	3	2	2	60	N.S.	
<i>P. aeruginosa</i>	NTL	5	1	3	1	20	1	2	2	20	N.S.	
	SISO	3	3	3		100	2	1	1	67	N.S.	
<i>P. maltophilia</i>	NTL	1	1			100		1		0	N.S.	
	SISO	1	1			100	1			100	N.S.	
<i>P. putida</i>	NTL	2	2			100	2			100		
	SISO	1	1			100	1			100		
<i>S. marcescens</i>	NTL	1	1			100		1		0		
	SISO	0										
<i>Serratia</i> sp	NTL	0										
	SISO	1	1			100	1			100		
<i>K. pneumoniae</i>	NTL	5	5			100	4	1	1	80	N.S.	
	SISO	11	9	1	1	82	8	2	1	73	N.S.	
<i>Klebsiella</i> sp	NTL	2	1	1	1	0	1	1	1	50	N.S.	
	SISO	3	2	2	1	67	2	1	1	67	N.S.	
<i>E. coli</i>	NTL	2	2			100	2			100	N.S.	
	SISO	2	2			100	1	1		50	N.S.	
<i>Enterobacter</i> sp	NTL	2	2			100	2			100	N.S.	
	SISO	3	1	2	2	33	1	2	2	33	N.S.	
<i>Acinetobacter</i> sp	NTL	3	1	1	1	33	1	1	1	33		
	SISO	0										
Subtotal	NTL	29	1	16	9	59	18	2	4	62	N.S.	
	SISO	30	1	21	3	73	20	3	7	67	N.S.	
Single infection	NTL	33	2	18	9	61	21	2	4	64	N.S.	
	SISO	37	2	26	4	76	27	3	7	73	N.S.	
Mixed infection	NTL	14	1	7	2	4	6	1	5	43	N.S.	
	SISO	13	3	6	1	3	7	4	2	54	N.S.	
Total	NTL	47	3	25	11	8	27	4	5	57	N.S.	
	SISO	50	5	32	5	8	34	4	3	68	N.S.	

Gram negative bacilli

Single infection

Table 22 Side effects

Drug	Sex	Age	Symptom	Severity	Administration
NTL	Male	27	Feeling of ear closed	Mild	Continued
	Male	72	Blood pressure dropped Syncope attack	Moderate	Discontinued
	Female	48	Rash, Feeling of pruritus	Moderate	Discontinued
SISO	Female	61	Dizziness, Balance difficulty	Moderate	Discontinued
	Female	59	Tinnitus, Dull headache	Mild	Continued
	Male	36	Malaise generalized	Mild	Appeared 1 day after the end of treatment

Table 23 Cases with injection site pain

1. Judged by committee

Drug	No. of cases	No. of cases without injection site pain	Cases with injection site pain			Statistical test
			Degree			
			I ^{a)}	II ^{b)}	III ^{c)}	
NTL	105	83	5	15	2	N.S.
SISO	105	76	8	21		

- a): Pain was observed in less than a half of treatment period
- b): Pain was observed in more than a half of treatment period
- c): Administration was discontinued

2. Judged by doctors in charge

Drug	No. of cases	Severity			Statistical test
		Mild	Moderate	Severe	
NTL	107	2	2		N.S.
SISO	110	4	4		

背景因子の偏りについては、主治医判定例において全症例の寒冷凝集反応および肺化膿症の胸部ラ音で有意差が認められたが、そのほかの背景因子および小委員会判定例では有意な偏りは認められなかった。

臨床効果を全症例について比較すると、小委員会判定例では NTL 群65%、SISO 群71%の有効率（著効～有効、以下同じ）であり、主治医判定例では両群とも67%で、いずれの判定でも両群間に有意差は認められなかった。疾患群別有効率をみると、肺炎では小委員会判定例で NTL 群79%、SISO 群75%、主治医判定例で NTL 群74%、SISO 群73%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。小委員会において肺化膿症と診断された症例は SISO 群の 2 例のみであり、両群間の

比較検討は出来なかったが、主治医判定の17例（NTL 群 5 例、SISO 群12例）についてみると、有効率は NTL 群80%、SISO 群42%であり、両群間に有意差は認められなかった。慢性呼吸器感染症については、小委員会判定例で NTL 群36%、SISO 群65%の有効率であり、両群間に有意差が認められた。これは「やや有効」と判定された症例が NTL 群に多かったことが要因の一つと考えられ、この理由として、投与前の感染徴候が著明ではない症例が SISO 群に比べて多かったことがあげられよう。すなわち、慢性呼吸器感染症の重症度あるいは臨床効果の判定を行う際、特に重要な指標としては体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、白血球数などがあげられるが、Table 8 に示した投与前におけるこれらの症状、徴候をさらに「感

Table 24 Abnormal laboratory findings

1. Judged by committee

Abnormal laboratory finding	NTL		SISO		Statistical test
	No. of measured cases	No. of cases with abnormal changes	No. of measured cases	No. of cases with abnormal changes	
Decrease of WBC	104		103	1	N.S.
Eosinophilia	95	5	96		$\chi^2, F: +$ NTL < SISO
Elevation of S-GOT	101	6	101	6	N.S.
Elevation of S-GPT	101	7	101	6	N.S.
Elevation of Al-P	101	2	100	1	NS.
Elevation of LDH	1	1	0		—
Elevation of BUN	101	6	100	3	N.S.
Elevation of S-Cr	97	1	95		N.S.
Appearance of protein in urine	97	2	94	1	N.S.
Increase of RBC in urine	93		92	2	N.S.
Appearance of casts in urine	93	1	89	1	N.S.

+ : P < 0.1

2. Judged by doctors in charge

Abnormal laboratory finding	NTL		SISO		Statistical test
	No. of measured cases	No. of cases with abnormal changes	No. of measured cases	No. of cases with abnormal changes	
Decrease of WBC	106		107	1	N.S.
Eosinophilia	98	2	99	1	N.S.
Neutropenia	98		99	1	N.S.
Elevation of S-GOT	103	4	105	3	N.S.
Elevation of S-GPT	103	5	105	3	N.S.
Elevation of Al-P	103	1	103		N.S.
Elevation of LDH	1	1	0		—
Elevation of BUN	103	2	104	1	N.S.
Elevation of S-Cr	99	2	99		N.S.
Increase of RBC in urine	95		95	1	N.S.
Increase of WBC in urine	96	1	95		N.S.
Appearance of casts in urine	95	1	92	1	N.S.

染徴候が著明ではない症例」と「感染徴候が著明な症例」の2群に分類すると次のようであった。体温38℃以下の症例はNTL群の27例に対してSISO群では23例、38℃以上の症例はNTL群の5例に対してSISO群では11例であった。以下同様に喀痰量+以下がNTL群14例、SISO群5例、++以上がNTL群19例、SISO群29例、喀痰性状M

以下がNTL群6例、SISO群3例、PM以上がNTL群27例、SISO群31例、さらに白血球数12,000/mm³以下の症例がNTL群28例、SISO群24例、12,000/mm³以上の症例はNTL群5例、SISO群8例といずれも投与前における感染徴候の著明な症例がSISO群に多くみられた。ことに喀痰量においては両群間に有意差が認められた。

Table 25 Overall safety (Judged by doctors in charge)

Drug	Total No. of cases	Overall safety rating					Statistical test
		I ^{a)}	II ^{b)}	III ^{c)}	IV ^{d)}	Unknown	
NTL	107	89	11		7		N.S.
SISO	110	94	14		1	1	

- a): Cases without adverse reactions
- b): Cases with adverse reactions-therapy with test drug continued
- c): Cases with adverse reactions-therapy with test drug continued (decreased dosage)
- d): Cases with adverse reactions-therapy with test drug discontinued

Table 26 Utility (Judged by doctors in charge)

Item	Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Un-desirable	Unknown	Utility ^{a)} (%)	Statistical test
All cases	NTL	107	21	51	17	14	1	3	67	N.S.
	SISO	110	16	54	18	14	2	6	64	
Pneumonia	NTL	80	18	39	13	6	1	3	71	N.S.
	SISO	70	12	35	11	10		2	67	
Disease Pulmonary abscess	NTL	5		5					100	N.S.
	SISO	12	1	4	2	1	1	3	42	
Chronic RTI	NTL	22	3	7	4	8			45	N.S.
	SISO	28	3	15	5	3	1	1	64	

a): Very useful+Useful

これらが総体的に判定へ影響を与え、結果として SISO 群が NTL 群より有意に優れたものであらうと推察された。一方、主治医判定例では NTL 群 41%、SISO 群 64%の有効率で、両群間に有意差は認められなかった。

症状、徴候の改善度については両群間に有意差は認められなかった。

小委員会判定での細菌学的効果を完全消失率で見ると、肺炎では NTL 群 64%に対し、SISO 群 82%、慢性呼吸器感染症では NTL 群 50%に対し SISO 群 38%で、いずれも両群間に有意差はみられなかった。

副作用は両群ともに 3 例ずつみられ、その内訳は NTL 群では耳閉感、血圧低下・失神発作、皮疹・掻痒感が各 1 例ずつ、SISO 群ではめまい・平衡感覚異常、耳鳴り・頭重感、全身倦怠感が各 1 例ずつであった。これらの副作用は、通常他のアミノ配糖体系抗生剤使用の際にも経験されるもので、重篤な症例はみられず、投与中止あるいは投与終了後にいずれも消失した。

臨床検査値の異常発現症例についてみると、好酸球増多症例は主治医判定では NTL 群 2 例、SISO 群 1 例であったのに対し、小委員会判定では NTL 群 5 例、SISO 群 0 例であり、主治医判定では両群間に有意差がみられなかったものの、小委員会判定で NTL 群に有意に多く好酸球増多症例が発現するという結果であった。このように両判定間に差がみられたことについては、小委員会では調査表の範囲内で判定するため、本試験中の一過性の上昇（投与終了時には正常値を示した）、基礎疾患によると考えられる上昇などを含めて、一律に臨床検査値異常例と看做したのに対し、主治医は本試験中における患者の病態、病期、経過あるいは基礎疾患などを有機的に勘案して判定することが可能なためと考えられた。このほかの検査項目については、いずれの判定でも両群間に有意差は認められなかった。

主治医判定の概括安全度では両群間に有意差は認められず、また、臨床効果および副作用などを勘案して判定された全症例、あるいは疾患群別有

用性に関しても、両群間に有意差は認められなかった。

以上、呼吸器感染症を対象として、NTL 1日200mg投与と、SISO 1日150mg投与による有効性および安全性について、二重盲検法により比較検討した結果、肺炎および肺化膿症では臨床効果において両群間に有意差は認められなかった。慢性呼吸器感染症では小委員会判定例で両群間に有意差が認められたが、主治医判定例では有意差は認められなかった。また、主治医判定による概括安全度ならびに有用性に関しても、両群間に有意差が認められなかったことなどから、NTLはSISOと同様に呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 上田 泰, 川田典徳, 三橋 進, 深谷一太, 秋吉正豊, 斉藤 篤, 大久保侃, 西浦常雄, Miller G. H.: 第26回日本化学療法学会東日本支部総会(東京, 1979) 新薬シンポジウム I, Netilmicin, *Chemotherapy* 28(4): 626-633, 1980.
- 2) コントローラー委員会: 薬効評価システム解説書(第一部), 臨床評価 3(1): 99-115, 1976.
- 3) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefuroxime と Cefazolin の有効性と安全性に関する比較検討(二重盲検法), *Chemotherapy* 28(5): 687-714, 1980.
- 4) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績, *Chemotherapy* 29(4): 375-424, 1981.
- 5) 塩田憲三, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftizoxime と Cefazolin の薬効比較試験成績(第1報) -Ceftizoxime 4g と Cefazolin 4g の二重盲検法による比較-, *Chemotherapy* 29(9): 939-993, 1981.
- 6) 今野 淳, 他: 呼吸器感染症に対する 6059-S と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績, *Chemotherapy* 30(1): 25-60, 1982.
- 7) 清水喜八郎, 他: 呼吸器感染症に対する Sisomicin と Dibekacin の二重盲検法による薬効比較試験成績, *Chemotherapy* 28(3): 442-471, 1980.
- 8) 清水喜八郎, 他: 呼吸器感染症に対する KW-1062 と Dibekacin の二重盲検法による薬効比較試験成績, *Chemotherapy* 28(3): 412-441, 1980.

Comparative Test of the Effectiveness of Netilmicin and Sisomicin
on Respiratory Tract Infection by Double Blind Method

Atsushi SAITO, Jingoro SHIMADA, Masahisa OOMORI, Kooya SHIBA,
Takehisa YAMAJI, Hironobu IHARA, Toshio HOJO,
Masanobu KAJI, Mikio SAEGUSA &
Tadashi MIYAHARA

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

The Jikei University, School of Medicine

Kazuo TAKEBE, Kenichi IMAMURA, Yoshihiro KUMASAKA, Yuzuru FUJIOKA,
Aiiichiro KURIHARA & Hisashi NAKAHATA

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University
Hiroyuki KOBAYASHI & Mituko TAKAMURA

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Michiro NAKASHIMA, Keishi HASHIMOTO & Takashi TANIGUCHI

Department of Respiratory Disease, Kyoto City Hospital
Takehiko SAKURAMI & Kazumi NOZU

The First Department of Internal Medicine, Shimane Medical University
Fumio NAGAHAMA, Shinya YASUDA, Takehito NAKABAYASHI,
Tetsushi KOROKU & Takahisa SAITO

Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital
Hiroshi KON, Norimichi KONNO & Akira NAKAZATO

Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Health Insurance Central Hospital
Yomei HIRAGA & Kohki KIKUCHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
Katuo SUZUKI

Department of Internal Medicine, Sapporo Kohnan Hospital
Akihiko KUSE & Osamu MITSUHASHI

Department of Internal Medicine, Sapporo-Minami-Byoin National Sanatorium
Tokio WAKAMATSU & Rensuke KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital
Nobuichi OHSHIMA

Department of Internal Medicine, Hakodate Municipal Hospital
Michiyasu HONDA & Yoshiro ISHII

Department of Internal Medicine, Kusiro Municipal General Hospital
Kiyoshi KONDO, Masayoshi NISHIDA & Yuichiro FUKASAWA

Department of Internal Medicine, Obihiro Kosei Hospital
Sanpachi SAKUMA, Choei ITOH & Keisuke TAKEUCHI

Department of Internal Medicine, Oji General Hospital, Tomakomai
Kazuhiko TANABE, Hiromitsu KONDO, Hagime INOOKA,
Yaeko HANEDA & Norimasa NARITA

Department of Internal Medicine, Mutsu General Hospital
Naoyoshi MASAKI, Toyokazu TAMURA & Kazumi AOYAGI

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital
Yasuhisa ABE

Department of Internal Medicine, Momoishi Choritsu Hospital
Mikihiko KUDOU

The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital
Shiro KOSAKA & Kenichi KIMURA

- Department of Internal Medicine, Aomori Chuo Hospital
Koumei YOSHIOKA & Yoshihiro TUTUI
- Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital
Katsuhiro OKAMOTO, Tadanao OMI & Shuichiro YOSHIDA
- Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital
Yasuhiro KAWABE & Masatoku OTA
- The Second Department of Internal Medicine, Ohdate Sogo Hospital
Masao TAMURA, Takashi ITOH & Mikio MATSUI
- The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical college
Nobuhisa SATO
- Department of Internal Medicine, Kanan Hospital
Izumi HAYASHI
- Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Setsuo KOBAYASHI & Ryuzo FUEKI
- The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gunma University
Hideo OZEKI
- Department of Internal Medicine, Koumi Red Cross Hospital
Toru NAGASAWA
- Department of Internal Medicine, Shimonita Kohsei Hospital
Motoichi TANAKA
- Department of Respiratory Disease, Tokyo Teishin Hospital
Kaoru SHIMADA & Takashi INAMATSU
- Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Tadashi TAKIGAMI
- Department of Internal Medicine, Yokohama Seamen's Insurance Hospital
Toshio FUKUI
- Department of Internal Medicine, Municipal Ida Hospital
Hiroshi NAKAMURA
- Department of Internal Medicine, National Sagamihara Hospital
Kaoru OHYAMA & Kuninori SUZUKI
- Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
Hiromi KATO, Hidehiko SUZUKI, Masakatsu SUGIMORI,
Naohiro YAMASHITA & Saburo YANO
- The First Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
Nobuo OHYA & Mitsuru HAYASE
- Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University
Hirofumi KATO
- Respiratory Division, Fukui Red Cross Hospital
Kikuo SUGIMOTO
- Department of Internal Medicine, Nagahama Red Cross Hospital
Chiyo SUMIYA
- Department of Internal Medicine, Nagahama City Hospital
Toshio OKUNO & Kazuhiko KOSUGA
- Department of Internal Medicine, Hikone City Hospital
Yasuo HOSOMI, Yoshio TAKAHASHI, Hidekazu HATA, Sinobu KINEHARA,
Sinji HIRANO, Takeshi IKEGUCHI, Hiroto HIMURO &
Isao IYODA
- Department of Internal Medicine, Maizuru National Hospital
Shin-ichi SOTOMATSU

- Department of Internal Medicine, Maizuru City Hospital
Yoshiko ASHIDA & Naoki FUJIMURA
- Department of Internal Medicine, Gunze Hospital
Ituo IKEZOE & Yoshimi KISHIMOTO
- Department of Internal Medicine, Tango Central Hospital
Shogo YAMAMOTO & Kazuo OCHI
- Department of Internal Medicine, Yasakacho Hospital
Tadashi TAKEYAMA
- Department of Internal Medicine, Toyosato Hospital
Saburo TAKEUCHI & Tsunemichi YAMADA
- Department of Internal Medicine, Yasu Hospital
Kisao SATAKE
- Department of Internal Medicine, Moriyama City Hospital
Kazue SHIMADA
- Division of Respiratory Medicine, Shiga Medical Center for Adult Diseases
Yoichi SERIU
- Division of Cardiovascular Medicine, Shiga Medical Center for Adult Diseases
Toshio NISIMURA, Masao SUZUKI, Syogo OKI &
Hisayuki INOUE
- Department of Internal Medicine, Public Koka Hospital
Seiichi MATSUNOBE, Yoshimitsu TAKASHIMA, Akira YAMANAKA &
Seiichi TONOMURA
- Health Insurance Shiga Hospital, Respiratory Center
Katsuhiko FUJIMORI, Hiromi KIZU & Yoshimi UESHIMA
- Department of Internal Medicine, Unitika Central Hospital
Sadao IKEDA, Satoshi KOSABA, Kazuyuki YAGI &
Masayoshi KUWABARA
- Respiratory Division, Kyoto-katsura Hospital
Masataka SASADA
- Department of Internal Medicine, Kyoto Keisatsu Hospital
Yoshiro DOI
- Department of Respiratory Disease, Takatsuki Red Cross Hospital
Hidehiro NANBA
- Department of Internal Medicine, Saiseikai Ibaraki Hospital
Hiromasa YANO & Yutaka NAKANO
- Department of Internal Medicine, Shinkori Hospital
Hitoshi MUROMOTO & Masanori FUJITA
- Department of Respiratory Disease, Kitano Hospital Tazuke Kofukai
Hiroyuki TSUJINO & Tadashi NISHIKAWA
- Department of Internal Medicine, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka
Haruaki HOSHIZAKI
- Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital
Shigenori NAKAJIMA & Ohmi TAKAGI
- The Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine
Yuki MITSUFUJI
- Department of Internal Medicine, Sengokuso National Hospital
Ryoji WATANABE & Masayasu AIDA
- The First Division of Internal Medicine, Wakayama Red Cross Hospital
Tsuneto HAYAMA, Shoji TANAKA & Susumu YODOSAWA
- The Second Department of Internal Medicine, Wakayama Red Cross Hospital
Jiro INUI & Yoshiaki IWAHASHI

The Third Department of Internal Medicine, Wakayama Red Cross Hospital
Reiko NAGAO

Department of Internal Medicine, Matsue Byoin National Sanatorium, Shimane
Wataru OHTA, Shun YAMAMOTO, Masakaze URAGAMI, Harumi USHIO,
Masatomo WATANABE & Toshio KAWAI

Department of Internal Medicine, Hirata City Hospital
Toshifumi KONDO

Department of Internal Medicine, Uwajima City Hospital
Hideo FUKUSHIMA

Department of Tropical Diseases, Research Institute of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Morio OSHIRO

Department of Internal Medicine, Okinawa National Hospital

The clinical efficacy and safety of Netilmicin (NTL) and Sisomicin (SISO) were compared in this randomized, double-blind study of 226 patients with respiratory tract infections.

Patients were assigned to treatment with either 100mg of NTL or 75mg of SISO by intramuscular injection twice a day for 7 to 14 days.

The results obtained were as follows:

1) Patients subject to analysis: One hundred and eighty-nine patients were adopted for evaluation of clinical efficacy by committee members. Of these patients, 96 were treated with NTL and 93 with SISO. The number of patients treated with NTL and SISO was, respectively, 63 and 57 in pneumonia, 0 and 2 in pulmonary abscess, and 33 and 34 in chronic respiratory tract infections.

Two hundreds and seventeen patients were adopted for analysis of clinical efficacy by controllers after judgement of clinical efficacy by doctors in charge. Of these patients, 107 were treated with NTL and 110 with SISO. The number of patients treated with NTL and SISO was 80 and 70 in pneumonia, 5 and 12 in pulmonary abscess, and 22 and 28 in chronic respiratory tract infections, respectively.

2) Clinical efficacy: The clinical efficacy rate (excellent and good responses) in all cases judged by committee members was 65% in NTL group and 71% in SISO group, respectively. For pneumonia the efficacy rate was 79% in NTL group and 75% in SISO group, with no significant difference between the two. For chronic respiratory tract infections the efficacy rate was 36% in NTL group and 65% in SISO group, and difference was significant ($p < 0.05$).

The clinical efficacy rate in all cases judged by doctors in charge was 67% in NTL group and 67% in SISO group, respectively. For pneumonia the efficacy rate was 74% in NTL group and 73% in SISO group. For pulmonary abscess the efficacy rate was 80% in NTL group and 42% in SISO group. For chronic respiratory tract infections the efficacy rate was 41% in NTL group and 64% in SISO group. Overall, or judged by doctors in charge there was no statistical difference between NTL and SISO.

3) Degree of symptomatic improvement: There was no statistically significant difference in the degree of improvement.

4) Bacteriological efficacy: There was no significant difference in the bacteriological efficacy.

5) Adverse reactions: The adverse reactions of NTL group and SISO group were similar in type and frequency, except that the eosinophilia was observed significantly more frequently in patients treated with NTL than in those with SISO ($p < 0.1$), judged by committee members.

6) Utility: There was no significant difference in the utility judged by doctors in charge.
