

二重盲検法による Cefapirin と Cephaloridine の腎盂腎炎に対する
有効性ならびに安全性の検討

大越正秋・河村信夫
東海大学医学部泌尿器科

上田泰・松本文夫
東京慈恵会医科大学上田内科

熊本悦明・丸田浩
札幌医科大学泌尿器科

本間昭雄
旭川赤十字病院泌尿器科

土田正義・森田隆
秋田大学医学部泌尿器科

大堀勉・吉田郁彦
岩手医科大学医学部泌尿器科

生亀芳雄
関東通信病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一
東京慈恵会医科大学泌尿器科

斎藤功
東京共済病院泌尿器科

安藤弘
東邦大学医学部泌尿器科

小柴健・平田紀光
北里大学医学部泌尿器科

鈴木恵三
平塚市民病院泌尿器科

石神襄次・三田俊彦
神戸大学医学部泌尿器科

黒川一男・藤村宣夫
徳島大学医学部泌尿器科

百瀬俊郎・熊沢浄一
九州大学医学部泌尿器科

平田弘
広島赤十字病院泌尿器科

原三信・原孝彦
三信会原病院泌尿器科

妹尾康平・中牟田誠一
県立宮崎病院泌尿器科

江藤耕作・上村計夫
久留米大学医学部泌尿器科

中川圭一・栗塚一男・小山優・橋本嘉
東京共済病院内科

藤 森 一 平・早 川 裕

市立川崎病院内科

福 田 文 男

静岡県立中央病院病理検査科

小 川 暢 也

愛媛大学医学部薬理学

(昭和 52 年 2 月 10 日受付)

I. はじめに

Cefapirin (以下 CEPR と略す) は 1970 年米国ブリストル研究所において開発された注射用セファロスポリン剤である。

本剤は Cephalothin と同等の抗菌力を有しており¹⁾, かつ安全性, とくに腎に対する低毒性が特徴とされている。

今回, われわれは, 本剤の腎盂腎炎に対する治療効果と副作用を客観的に評価する目的で Cephaloridine (以下 CER と略す) を対照薬剤として選び, 二重盲検法による両薬剤の比較検討を行なった。

II. 対象ならびに研究方法

1) 対象

対象は昭和 51 年 1 月から昭和 51 年 4 月までに, 治験参加各施設 (Table 1) で腎盂腎炎の診断のもとに入院した 16 才以上の症例である。ただし胎児, 乳児に及ぼす影響および患者への影響を考慮して, 妊婦, 授乳中の婦人, 薬剤アレルギーまたはその既往のある患者および高度の腎, 肝機能障害を有する患者は対象外とした。

また

- i) 初診時の尿沈渣中白血球が 5 コ/視野 未満の症例。
 - ii) 初診時の尿中細菌数が 10^4 /コ ml 未満の症例。
 - iii) その他, 効果判定委員会が不相当と認めた症例。
- は除外した (Table 1)。

2) 試験薬剤

試験薬剤には, 1 vial 中に CEPR を 1.5g (力価) 含有する注射用 Cefatrexyl (Lot No. G 5127-08) を, 対照薬剤には同じく 1 vial 中に CER を 1.5g (力価) 含有する Keflodine (Eli Lilly Lot No. GA-129 A) を使用した。両薬剤とも同質の褐色 vial に充填し, 外観での識別を不能とした。これらの薬剤の Sampling は Controller (小川暢也) が無作為抽出し, 星薬科大学薬剤学教室 永井恒司博士に依頼して, 日本抗生物質医薬品基準注射用セファロリジン, および同(案)注射用セファピリンナトリウムの確認試験を行ない, 両薬剤とも全く基準に合致したものであることを確認した。またこれ

ら薬剤の含量試験を国立予防衛生研究所に依頼し, 両薬剤とも各 vial 中に表示された力価を含有していること

Table 1 Co-laboratory clinics

| [Urology] |
|---|
| Department of Urology, Tokai University, School of Medicine |
| Department of Urology, Sapporo Medical University, School of Medicine |
| Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital |
| Department of Urology, Akita University, School of Medicine |
| Department of Urology, Iwate Medical University, School of Medicine |
| Department of Urology, Kanto Teishin Hospital |
| Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine |
| Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital |
| Department of Urology, Toho University, School of Medicine |
| Department of Urology, Kitazato University, School of Medicine |
| Department of Urology, Hiratsuka City Hospital |
| Department of Urology, Kobe University, School of Medicine |
| Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine |
| Department of Urology, Kyushu University, School of Medicine |
| Department of Urology, Hisoshima Red Cross Hospital |
| Department of Urology, Iryohojin Sanshin-kai Hara Hospital |
| Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital |
| Department of Urology, Kurume University, School of Medicine |
| [Internal Medicine] |
| The Third Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine |
| Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital |
| Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital |

Table 2 Results of potency test of test drugs

| Date Place Drug | 1975.12 (Initial) | | 1976.2 (3 months after) | 1976.5 (6 months after) |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | National Institute of Health | Bristol Banyū Mfg. Co., Ltd. | Bristol Banyū Mfg. Co., Ltd. | Bristol Banyū Mfg. Co., Ltd. |
| CEPR | 1.64 g (potency)/vial | 1.61 g (potency)/vial | 1.63 g (potency)/vial | 1.61 g (potency)/vial |
| CER | 1.60 g (potency)/vial | 1.63 g (potency)/vial | 1.65 g (potency)/vial | 1.67 g (potency)/vial |

も確認した。一方、ブリストル萬有製薬においても含量力価試験を行ない、適正であることを確認するとともに、本試験完了期日までの期間中経時的に安定試験を行なって含量に変化がないことを確認した (Table 2)。

さらに本二重盲検試験の対照薬剤として調整したCERについては新薬開発研究所においてその bioavailability が市販の Keflodine (シオノギ Lot No. KD 5010) と比較して、全く差のないことをビーグル犬を用いた実験で確認した。

両薬剤とも1症例分 20 vial (10 日分) を白箱に詰め、外観、包装とも全く識別できないように作製した。

試験薬剤は4症例または6症例分を1組とし、各組ごとにCEPRとCERがそれぞれ、2症例または3症例ずつ配分されるように Controller が乱数表を用いて、全く無作為に割付け、numbering, labelling を行なった後、配付表にもついで治験参加各施設に配付した。

Key cord は東邦大学医学部 桑原章吾博士が保管し、emergency key cord は controller が保管した。

3) 使用方法, 使用期間

使用量は試験薬剤, 対照薬剤とも1日量 3g (力価) とし、1回 1 vial, すなわち 1.5g (力価) ずつ1日2回 (朝夕), 20% ブドウ糖液 20 ml に完全に溶解後、褐色の注射筒を用い、3分間を要して静注使用した。

使用期間は10日間としたが、重篤な副作用や臨床症状、臨床検査所見の増悪を来した場合には使用を中止することとした。

また本二重盲検試験の治療効果などに影響を与えるような他薬剤の併用は禁止した。

4) 脱落規定

試験開始にあたっては、あらかじめ後述の脱落規定を定め、そのいずれかに該当する症例は脱落とした。

なお脱落の判定は、効判定委員会が行なった。

脱落規定

- i) 臨床検査が規定どおりに行なわれていない症例。
- ii) 規定どおり薬剤を使用しなかった症例。
- iii) 副作用のため、使用を中止した症例。
- iv) 副作用発現等のため emergency key cord が開封された症例。
- v) その他、効果判定委員会 で不適当と認めた症例。

5) 臨床効果の判定

治験開始日を0日目と定め、0日目、3日目、10日目 (使用終了日) に、それぞれ臨床症状、検尿、尿培養、副作用の check を行なった。

効果判定は主治医にも行なってもらい、さらに試験完了後、上田泰, 大越正秋, 河村信夫, 松本文夫の4名から成る効果判定委員会によって、key cord 開鍵前に全例について総合判定を行なった。

試験期間中に分離された原因菌は、全て静岡県立中央病院病理検査科に送付し、日本化学療法学会標準法に準じてその CEPR と CER に対する感受性 (MIC) を測定した。

6) 統計的解析

Data の解析は、non-parametric 法を用い χ^2 検定法 ($n \log_e n$ 法) および FISHER の直接確率計算法を用いて controller が行なった。

7) 開鍵

試験薬剤の臨床効果判定は、治験終了後、調査表を回収し、記入事項の確認、除外例および脱落例の check を行ない、完全に治験条件を満たしている症例についてだけ、UTI 研究会の定めた効果判定基準²⁾ (Table 3) に準じて、効果判定委員会が行ない controller が開鍵した (Table 3)。

また原因菌に対する試験薬 (CEPR, CER) の MIC 測定結果も調査表に記入した後、controller が開鍵した。


III. 実験成績

1) 脱落例の検討


試験薬剤使用患者は総計 112 例 (CEPR 群 56 例, CER

Table 3 Evaluation of clinical effects (UTI Research Group)

| | Pyuria | Normalized | Improved | Persisted |
|-------------|--------|------------|----------|-----------|
| Bacteriuria | | | | |
| Eradicated | | | | |
| Decreased | | | | |
| Persisted | | | | |

 : Excellent

 : Good

 : Poor

群 56 例) であり, このうち脱落例は 26 例 (CEPR 群 14 例, CER 群 12 例) で, 脱落理由は Table 4 に示したとおりである (Table 4)。

臨床効果の解析では脱落例を除外したが, 副作用の検討では全症例 112 例のうち, 対象疾患外の症例 (呼吸器感染症および癌) 2 例 (いずれも薬剤による副作用は認められていない) を除いた CEPR 群 54 例, CER 群 56 例, 計 110 例について行なった。

なお, 解析対象の内訳を Table 5 に示した (Table 5)。

2) 症例の検討

検討された症例数は CEPR 群 42 例, CER 群 44 例, 計 86 例である。これらの症例について, 両群間の患者特性の均一性を比較検討した。

患者特性の背景因子として, 性, 年齢, 病型 (単純性,

複雑性), 病期 (急性, 慢性), 腎尿路系合併症の種類, 使用日数など各項目について比較検討したが, Table 6 のとおり, 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 (Table 6)。

3) 臨床効果の検討

脱落症例を除いた CEPR 群 42 例, CER 群 44 症例の疾患別効果判定の結果は Table 7 のとおりである。CEPR 群 42 例の主治医判定は, 著効 16 例 (38%), 有効 17 例 (40%), やや有効 5 例, 無効 4 例で, CER 群 44 例のそれはそれぞれ 16 例 (36%), 11 例 (25%), 11 例, 6 例であり, 著効率はほぼ同率であったが, 有効率は若干 CEPR 群が高かった (Table 7)。

解析症例中 10 日目委員会判定で判定不能症例が CEPR 群に 2 例, CER 群に 2 例あったが, Table 7 の備考欄に示したとおり, 改善による中止例が CEPR 群に 1 例 (8 日目中止), CER 群に 1 例 (9 日目中止), 無効と判定したため中止例が CEPR 群に 1 例 (7 日目中止), CER 群に 1 例 (7 日目中止) あった。なお他の解析症例は全て投与完了例であった。

尿路感染症研究会の効果判定基準²⁾に準じ, これに臨床症状を若干加味した委員会判定 (3 日目) による成績をみると, CEPR 群は, 42 例中, 著効 16 例 (38%), 有効 13 例 (30%), 無効 13 例で, CER 群 44 例のそれは著効 10 例 (23%), 有効 17 例 (37%), 無効 17 例であり, 著効, 有効率は両群間に有意の差をみとめなかった。また主治医判定と委員会 3 日目判定を CEPR, CER 両群について比較すると, CEPR 群では前者が 78

%, 後者が 68% で, 有効率 (著効, 有効) は両者とも一致し, CER 群でも前者が 61%, 後者が 60% で両者とも同等の成績であった。しかし単純性腎盂腎炎の CEPR 群 22 症例, CER 群 21 症例の成績では, 主治医判定, 委員会判定とも CEPR 群において著効例が多い傾向がみられた。

CEPR 群と CER 群での有効性を全例および層別で比較した成績は Table 8 のとおりで, CEPR 群 42 例, CER 群 44 例の主治医判定 (有効性, 安全性, 有用性), 委員会判定 (3 日目, 10 日目) はともに両群間に有意の差を認めなかった (Table 8)。

一方, 慢性単純性腎盂腎炎に対する成績は, 委員会 3 日目判定では著

Table 4 Drop-out cases

| Reasons for drop-out | CEPR | CER | Total No. of cases |
|--|------|-----|--------------------|
| No bacteria or less than 10 ⁸ cells/ml bacteria in urine before therapy | 9 | 11 | 20 |
| No WBC in urine sedimentation, Exclusion of urinary infection | 1 | 1 | 2 |
| • Respiratory infection | 1 | 0 | 1 |
| • Cancer | 1 | 0 | 1 |
| Discontinued due to side effect | 2 | 0 | 2 |
| Total | 14 | 12 | 26 |

Table 5 Cases subject to analyses

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Total No. of cases CEPR 56 CER 56 Total 112 | No. of cases evaluated on clinical response | CEPR 42** CER 44** Total 86 |
| | No. of cases excluded from evaluation on clinical response | CEPR 14 CER 12 Total 26 |
| | No. of cases evaluated on side effect | CEPR 54 CER 56 Total 110 |
| | No. of cases excluded from evaluation on side effect | CEPR 2 CER 0 Total 2 |

Note

* No. of cases evaluated of efficacy at day 10 ; 40

** No. of cases evaluated of efficacy at day 10 ; 42

Table 6 Background of patients

| Parameters | | No. of cases | | Statistical analysis | Parameters | | No. of cases | | Statistical analysis | | | |
|----------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--|-------------------------|---------------|--------------|---------|----------------------|-------------------|----|----|
| | | CEPR | CER | | | | CEPR | CER | | | | |
| Sex | Male | 23 | 20 | N. S. | Underlying disease | None | | 20 | 13 | N. S. | | |
| | Female | 19 | 24 | | | Some | Tumor | 5 | 5 | | | |
| | Total | 42 | 44 | | | | Calculus | 6 | 16 | | | |
| Age | 20~29 yrs. | 6 | 4 | Hypertrophy | | | 4 | 7 | | | | |
| | 30~39 yrs. | 10 | 8 | Stricture | | | 1 | 0 | | | | |
| | 40~49 yrs. | 9 | 5 | Others | | | 7 | 9 | | | | |
| | 50~59 yrs. | 6 | 7 | Total | | 43 | 50 | | | | | |
| | 60~69 yrs. | 9 | 6 | Duration of administration | | 10 days (30g) | 40 | 42 | N. S. | | | |
| | 70~79 yrs. | 5 | 12 | | | 9 days (27g) | 0 | 1 | | | | |
| 80~89 yrs. | 3 | 2 | 7 days (21g) | | | 2 | 1 | | | | | |
| Total | 42 | 44 | Total | | 42 | 44 | | | | | | |
| Disease | Acute simple pyelonephritis | 17 | 14 | Isolated bacteria before therapy | 1 species | 25 | 27 | N. S. | | | | |
| | Acute complicated pyelonephritis | 10 | 11 | | 2 species | 5 | 2 | | | | | |
| | Chronic simple pyelonephritis | 5 | 7 | | 3 species | 2 | 1 | | | | | |
| | Chronic complicated pyelonephritis | 10 | 12 | Total | 32 | 30 | | | | | | |
| | Total | 42 | 44 | Causative bacteria | <i>Escherichia coli</i> | 15 | 18 | N. S. | | | | |
| Type of disease | Simple pyelonephritis | 22 | 21 | | <i>Klebsiella</i> | 3 | 4 | | | | | |
| | Complicated pyelonephritis | 20 | 23 | | <i>Proteus</i> | 5 | 3 | | | | | |
| | Total | 42 | 44 | | <i>Pseudomonas</i> | 3 | 2 | | | | | |
| Duration of disease | Acute pyelonephritis | 27 | 25 | | <i>Citrobacter</i> | 0 | 0 | | | | | |
| | Chronic pyelonephritis | 15 | 19 | | <i>Streptococcus</i> | 2 | 0 | | | | | |
| | Total | 42 | 44 | | <i>Staphylococcus</i> | 1 | 2 | | | | | |
| Site of underlying disease | None | 20 | 13 | Other drug administered before therapy | None | | 23 | 20 | N. S. | | | |
| | | | | | Some | 49 | 53 | Some | | Cephalosporins | 8 | 9 |
| | | | | | | | | | | Other antibiotics | 10 | 15 |
| | | | | | | | | Unknown | | 1 | 0 | |
| | | | | | | | | Total | | 42 | 44 | |

Note

* One case is unable to be evaluated on 10th day (Left hospital at 8th day because of excellent effect)

** One case is unable to be evaluated on 10th day (Discontinued at 7th day because of poor effect)

*** One case is unable to be evaluated on 10th day (Discontinued at 9th day because of good effect)

Table 7(1) Judgement for clinical effectiveness of all cases

| Drug | Disease | No. of cases | Evaluated by doctor | | | | Evaluated by committee | | | | | | |
|------|------------------------------------|--------------|---------------------|-------------|------|------|------------------------|-------------|------|----------------|-------------|------|-----|
| | | | Excel- lent | Good | Fair | Poor | On 3rd day | | | On 10th day | | | |
| | | | | | | | Excel- lent | Good | Poor | Excel- lent | Good | Poor | |
| CEPR | Acute simple pyelonephritis | 17 | 10 (59%) | 7 (41%) | 0 | 0 | 10 (59%) | 6 (35%) | 1 | 73 (76%) | 2 (12%) | 1 | * |
| | Acute complicated pyelonephritis | 10 | 3 (30%) | 3 (30%) | 3 | 1 | 1 (10%) | 3 (30%) | 6 | 3 (30%) | 2 (20%) | 5 | |
| | Chronic simple pyelonephritis | 5 | 2 (40%) | 3 (60%) | 0 | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) | 0 | |
| | Chronic complicated pyelonephritis | 10 | 1 (10%) | 4 (40%) | 2 | 3 | 1 (10%) | 3 (30%) | 6 | 1 (10%) | 4 (20%) | 4 | ** |
| | Total | 42 | 16 (38%) | 17 (40%) | 5 | 4 | 16 (38%) | 13 (30%) | 13 | 21 (50%) | 9 (21%) | 10 | |
| CER | Acute simple pyelonephritis | 14 | 5 (36%) | 7 (50%) | 2 | 0 | 6 (43%) | 4 (29%) | 4 | 9 (64%) | 2 (14%) | 2 | *** |
| | Acute complicated pyelonephritis | 11 | 6 (55%) | 1 (9%) | 3 | 1 | 1 (9%) | 7 (64%) | 3 | 5 (45%) | 3 (27%) | 2 | ** |
| | Chronic simple pyelonephritis | 7 | 2 (29%) | 2 (29%) | 1 | 2 | 0 (0%) | 4 (57%) | 3 | 1 (14%) | 4 (57%) | 2 | |
| | Chronic complicated pyelonephritis | 22 | 3 (25%) | 1 (8%) | 5 | 3 | 3 (25%) | 2 (17%) | 7 | 4 (33%) | 3 (25%) | 5 | |
| | Total | 44 | 16 (36%) | 11 (25%) | 11 | 6 | 10 (23%) | 17 (37%) | 17 | 19 (43%) | 12 (27%) | 11 | |

Table 7(2) Judgement for clinical effectiveness of simple pyelonephritis

| Drug | No. of cases | Evaluated by doctor | | | | Evaluated by committee | | | | | | |
|------|--------------|---------------------|-------------|------|------|------------------------|------------|------|-------------|------------|------|-----|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | 3rd day | | | 10th day | | | |
| | | | | | | Excellent | Good | Poor | Excellent | Good | Poor | |
| CEPR | 22 | 12 (55%) | 10 (45%) | 0 | 0 | 14 (64%) | 7 (32%) | 1 | 17 (77%) | 3 (14%) | 1 | * |
| CER | 21 | 7 (33%) | 9 (43%) | 3 | 2 | 6 (29%) | 8 (38%) | 7 | 10 (48%) | 6 (29%) | 4 | *** |

Table 7(3) Judgement for clinical effectiveness of complicated pyelonephritis

| Drug | No. of cases | Evaluated by doctor | | | | Evaluated by committee | | | | | | |
|------|--------------|---------------------|------------|------|------|------------------------|------------|------|------------|------------|------|----|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | 3rd day | | | 10th day | | | |
| | | | | | | Excellent | Good | Poor | Excellent | Good | Poor | |
| CEPR | 20 | 4 (20%) | 7 (35%) | 5 | 4 | 2 (10%) | 6 (30%) | 12 | 4 (21%) | 6 (32%) | 9 | ** |
| CER | 23 | 9 (39%) | 2 (9%) | 8 | 4 | 4 (17%) | 9 (39%) | 10 | 9 (47%) | 6 (32%) | 7 | ** |

Table 8 Comparison of efficacy, safety and usefulness between the two groups (CEPR and CER)

| | | No. of cases | | Evaluated by doctor (global judgement) | | | Evaluated by committee | |
|---------------------|------------------------------------|--------------|-----|--|--------|------------|-----------------------------------|-------------|
| | | CEPR | CER | Efficacy | Safety | Usefulness | On 3rd day | On 19th day |
| Total No. of cases | | 42 | 44 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| Disease | Acute simple pyelonephritis | 17 | 14 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Acute complicated pyelonephritis | 10 | 11 | N. S. | H. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic simple pyelonephritis | 5 | 7 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic complicated pyelonephritis | 10 | 12 | S. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| Type of disease | Simple pyelonephritis | 22 | 21 | N. S. | N. S. | N. S. | P>R $\chi^2=4.133$ (P<0.05) | N. S. |
| | Complicated pyelonephritis | 20 | 23 | N. S. | N. S. | N. S. | | N. S. |
| Duration of disease | Acute pyelonephritis | 27 | 25 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic pyelonephritis | 15 | 19 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |

Note : P>R : CEPR>CER

効率が、CEPR 群で 80%、CER 群で 0% であったが、慢性複雑性の場合には逆に 10 に対し 25% であった (Table 7)。また単純性腎盂腎炎に対する CEPR 群と CER 群との比較検討では、委員会判定 3 日目で、CEPR 群が CER 群に比べ有意に優れていたが、複雑性腎盂腎炎では CER の成績が優れている傾向がみられた (Table 7)。

4) 臨床症状の推移

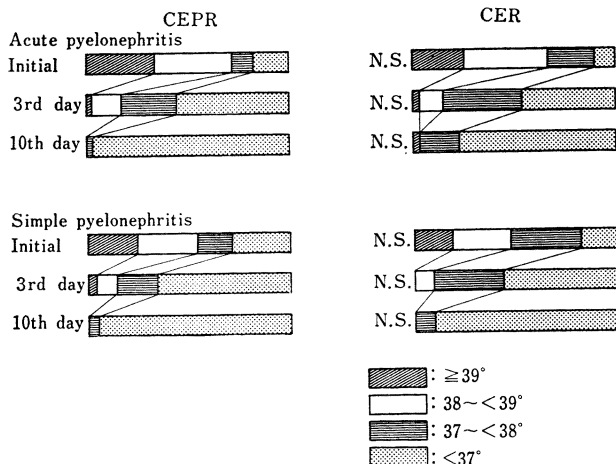
体温、細菌尿、尿検査 (尿沈渣中白血球数、尿蛋白)、

腰痛など各項目について、治療開始後の推移を検討した。体温、腰痛、尿中細菌数は初診日、3 日目、10 日目の所見を尿検査は初診日、10 日目の所見を全例および同一層別で比較検討した。

急性腎盂腎炎および単純性腎盂腎炎における体温についての結果を Table 9-1 に示したが、CEPR 群、CER 群で有意差は認められなかった (Table 9-1)。

尿中細菌数の推移を Table 9-2 に示したが、慢性単純性腎盂腎炎の 3 日目所見では CEPR 群が優れた傾向を示し、また単純性腎盂腎炎でても、3 日目、10 日目所見いずれも CEPR 群が優れた傾向を示した (Table 9-2)。

Table 9-1 Comparison of improvement of body temperature between the two groups (CEPR and CER) (Excluded drop-out cases)



尿沈渣中白血球 (膿尿)、腰痛の 3 日目と 10 日目の推移を全例および同一層別で比較した成績を Table 9-2 に示したが、尿沈渣中白血球数では、慢性単純性腎盂腎炎の 3 日目所見で、CEPR 群の正常化率が 100%、CER 群のそれが 0% と有意の差をみとめた (Table 9-2)。

一方、腰痛の改善率 (3 日目) では、単純性腎盂腎炎で CEPR 群に優れた傾向がみられ、急性腎盂腎炎では CEPR 群が有意 (P<0.05) に優れていた。

以上のことから 3 日目の臨床症状の改善度は、CEPR 群において尿中白血球数、腰痛の各項目で有意に優れた成績がえられた (Table 9-3)。

本試験薬使用前の尿中分離菌について、菌種お

Table 9-2 Improvements of clinical symptoms

On 3rd day

| | Drug | Total No. of cases | Evaluated by committee | | | Bacteriuria | | | Pyuria | | | Lumbago | | | |
|---------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------|------|------|-------------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|---|
| | | | Excellent | Good | Poor | Eradicated | Decreased | Persisted | Normalized | Improved | Persisted | Improved | Unchanged | Aggravated | |
| Disease | Acute simple pyelonephritis | CEPR | 17 | 10 | 6 | 1 | 10 | 4 | 3 | 9 | 1 | 7 | 8 | 5 | 0 |
| | | CER | 14 | 6 | 4 | 4 | 6 | 2 | 6 | 5 | 5 | 4 | 2 | 7 | 0 |
| | Acute complicated pyelonephritis | CEPR | 10 | 1 | 3 | 6 | 4 | 0 | 6 | 1 | 2 | 7 | 4 | 6 | 0 |
| | | CER | 11 | 1 | 7 | 3 | 4 | 4 | 3 | 1 | 2 | 8 | 1 | 8 | 0 |
| | Chronic simple pyelonephritis | CEPR | 5 | 4 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | CER | 7 | 0 | 4 | 3 | 1 | 2 | 4 | 0 | 1 | 6 | 1 | 2 | 0 |
| | Chronic complicated pyelonephritis | CEPR | 10 | 1 | 3 | 6 | 3 | 0 | 6 | 2 | 1 | 7 | 1 | 4 | 0 |
| | | CER | 12 | 3 | 2 | 7 | 4 | 0 | 8 | 1 | 3 | 8 | 1 | 5 | 0 |
| | Total | CEPR | 42 | 16 | 13 | 13 | 21 | 5 | 15 | 17 | 4 | 21 | 15 | 15 | 0 |
| | | CER | 44 | 10 | 17 | 17 | 15 | 8 | 21 | 7 | 11 | 26 | 5 | 22 | 0 |
| Type of disease | Simple pyelonephritis | CEPR | 22 | 14 | 7 | 1 | 14 | 5 | 3 | 14 | 1 | 7 | 10 | 5 | 0 |
| | | CER | 21 | 6 | 8 | 7 | 7 | 4 | 10 | 5 | 6 | 10 | 3 | 9 | 0 |
| | Complicated pyelonephritis | CEPR | 20 | 2 | 6 | 12 | 7 | 0 | 12 | 3 | 3 | 14 | 5 | 10 | 0 |
| | | CER | 23 | 4 | 9 | 10 | 8 | 4 | 11 | 2 | 5 | 16 | 2 | 13 | 0 |
| Duration of disease | Acute pyelonephritis | CEPR | 27 | 11 | 9 | 7 | 14 | 4 | 9 | 10 | 3 | 14 | 12 | 11 | 0 |
| | | CER | 25 | 7 | 11 | 7 | 10 | 6 | 9 | 6 | 7 | 12 | 3 | 15 | 0 |
| | Chronic pyelonephritis | CEPR | 15 | 5 | 4 | 6 | 7 | 1 | 6 | 7 | 1 | 7 | 3 | 4 | 0 |
| | | CER | 19 | 3 | 6 | 10 | 5 | 2 | 12 | 1 | 4 | 14 | 2 | 7 | 0 |

Table 9-2 Improvements of clinical symptoms (Continued)

On 10th day

| | Drug | Total No. of cases | Evaluated by committee | | | Bacteriuria | | | Pyuria | | | Lumbago | | | |
|---------|------------------------------------|--------------------|------------------------|------|------|-------------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|---|
| | | | Excellent | Good | Poor | Eradicated | Decreased | Persisted | Normalized | Improved | Persisted | Improved | Unchanged | Aggravated | |
| Disease | Acute simple pyelonephritis | CEPR | 17 | 13 | 2 | 1 | 14 | 2 | 1 | 13 | 0 | 4 | 12 | 1 | 0 |
| | | CER | 14 | 9 | 2 | 2 | 8 | 2 | 4 | 9 | 2 | 3 | 7 | 2 | 0 |
| | Acute complicated pyelonephritis | CEPR | 10 | 3 | 2 | 5 | 5 | 0 | 5 | 2 | 2 | 6 | 8 | 2 | 0 |
| | | CER | 11 | 5 | 3 | 2 | 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | 7 | 7 | 2 | 0 |
| | Chronic simple pyelonephritis | CEPR | 5 | 4 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 5 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | CER | 7 | 1 | 4 | 2 | 2 | 1 | 4 | 4 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | Chronic complicated pyelonephritis | CEPR | 10 | 1 | 4 | 4 | 3 | 2 | 4 | 3 | 0 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| | | CER | 12 | 4 | 3 | 5 | 4 | 1 | 7 | 5 | 1 | 6 | 5 | 1 | 0 |
| | Total | CEPR | 42 | 21 | 9 | 10 | 25 | 5 | 11 | 23 | 2 | 17 | 26 | 4 | 0 |
| | | CER | 44 | 19 | 12 | 11 | 21 | 6 | 17 | 20 | 5 | 19 | 22 | 5 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------------------------|------|----|----|---|---|----|---|----|----|---|----|----|---|---|
| Type of disease | Simple pyelonephritis | CEPR | 22 | 17 | 3 | 1 | 17 | 3 | 2 | 18 | 0 | 4 | 14 | 1 | 0 |
| | | CER | 21 | 10 | 6 | 4 | 10 | 3 | 8 | 13 | 2 | 6 | 10 | 2 | 0 |
| | Complicated pyelonephritis | CEPR | 20 | 4 | 6 | 9 | 8 | 2 | 9 | 5 | 2 | 13 | 12 | 3 | 0 |
| | | CER | 23 | 9 | 6 | 7 | 11 | 3 | 9 | 7 | 3 | 13 | 12 | 3 | 0 |
| Duration of disease | Acute pyelonephritis | CEPR | 27 | 16 | 4 | 6 | 19 | 2 | 6 | 15 | 2 | 10 | 20 | 3 | 0 |
| | | CER | 25 | 14 | 5 | 4 | 15 | 4 | 6 | 11 | 4 | 10 | 14 | 4 | 0 |
| | Chronic pyelonephritis | CEPR | 15 | 5 | 5 | 4 | 6 | 3 | 5 | 8 | 0 | 7 | 6 | 1 | 0 |
| | | CER | 19 | 5 | 7 | 7 | 6 | 2 | 11 | 9 | 1 | 9 | 8 | 1 | 0 |

Table 9-3 Comparison of overall improvements between the two groups (CEPR and CER)

| | | No. of cases | | On 3rd day | | | | On 10th day | | | |
|---------------------|------------------------------------|--------------|-----|---|---|---|---|------------------------|---|--------|----------|
| | | CEPR | CER | Evaluated by committee | Bacteriuria | Pyuria | Lum-bago | Evaluated by committee | Bacteriuria | Pyuria | Lum-bago |
| Total No. of cases | | 42 | 44 | N. S. | N. S. | $P > R$ $\chi^2 = 5.283$ ($P > 0.05$) | $P > R$ $\chi^2 = 4.879$ ($P < 0.05$) | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| Disease | Acute simple pyelonephritis | 17 | 14 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Acute complicated pyelonephritis | 10 | 11 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic simple pyelonephritis | 5 | 7 | N. S. | $P > R$ $\chi^2 = 2.831$ ($P < 0.10$) | $P > R$ $\chi^2 = 8.283$ ($P < 0.01$) | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic complicated pyelonephritis | 10 | 12 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| Type of disease | Simple pyelonephritis | 22 | 21 | $P > R$ $\chi^2 = 4.133$ ($P < 0.05$) | $P > R$ $\chi^2 = 2.829$ ($P < 0.10$) | $P > R$ $\chi^2 = 5.390$ ($P < 0.05$) | $P > R$ $\chi^2 = 3.117$ ($P < 0.10$) | N. S. | $P > R$ $\chi^2 = 2.874$ ($P < 0.10$) | N. S. | N. S. |
| | Complicated pyelonephritis | 20 | 23 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| Duration of disease | Acute pyelonephritis | 27 | 25 | N. S. | N. S. | N. S. | $P > R$ $\chi^2 = 4.064$ ($P < 0.05$) | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| | Chronic pyelonephritis | 15 | 19 | N. S. | N. S. | $P > R$ $\chi^2 = 5.851$ ($P < 0.01$) | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |

Note : $P > R$: CEPR > CER

よびその MIC 値を比較した成績は Table 10-1 のとおりで、分離菌種は両群間に差はみられなかったが、MIC 値は CEPR 群、CER 群とも、従来の報告に近似した感受性分布を示し、CER の MIC 値が低い成績であった (Table 10-1, 10-2)。

5) 菌感受性と臨床効果

菌感受性と臨床効果の関連性の成績を Table 11 に示した。CEPR, CER とも 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した菌株に対しても著効例があり、一定の傾向はみられなかった (Table 11)。

6) 副作用の検討

副作用を検討し得た症例は、CEPR 群の対象疾患外 2 例 (呼吸器感染症および癌) を除いた CEPR 群 54 例、CER 群 56 例、計 110 例である。これら症例について実験方法の項に記載した各種臨床検査と臨床症状の詳細な観察によって検討した副作用は Table 12 のとおりで、CEPR 群で 3 例 (5.6%)、CER 群で 8 例 (14.3%) にとめられ、副作用の発生頻度は CER 群においてやや高率であった。

副作用の種類は Table 12 に示したとおりで、このうち副作用によって薬剤の使用を中止した症例は 2 例で、

Table 10-1 Distribution of sensitivity

| Causative bacteria | MIC* | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Subtotal |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|----------|
| | Drug | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | CEPR | | | 5 | 3 | 5 | 3 | 1 | 4 | 2 | 15 |
| | CER | 1 | | 5 | 3 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 18 |
| <i>Klebsiella</i> | CEPR | | | | | | | | | 3 | 3 |
| | CER | 1 | | | 2 | | | | 1 | | 4 |
| <i>Proteus</i> | CEPR | | | | | 2 | | | | 3 | 5 |
| | CER | | | | 1 | 1 | | | 1 | | 3 |
| <i>Pseudomonas</i> | CEPR | | | | | | | | | 3 | 3 |
| | CER | | | | | | | | | 2 | 2 |
| <i>Streptococcus</i> | CEPR | | | | | | 1 | | 1 | | 2 |
| | CER | | | | | | | | | | 0 |
| <i>Staphylococcus</i> | CEPR | 1 | | | | | | | | | 1 |
| | CER | 2 | | | | | | | | | 2 |
| <i>Diplococcus</i> | CEPR | | | | | | | | | | 0 |
| | CER | | | | | | | | | | 0 |
| <i>Citrobacter</i> | CEPR | | | | | | | | | | 0 |
| | CER | | | | | | | | | | 0 |
| Others | CEPR | 1 | | | | 1 | 3 | 1 | | 6 | 12 |
| | CER | | | | | | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 |
| Subtotal | CEPR | 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 7 | 2 | 5 | 17 | 41 |
| | CER | 4 | 0 | 5 | 6 | 5 | 2 | 3 | 5 | 4 | 34 |
| Total | | 6 | 0 | 5 | 6 | 13 | 9 | 5 | 10 | 21 | 75 |

Note* : $\mu\text{g}(\text{activity})/\text{ml}$

Table 10-2 Comparison of sensitivity of causative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas*) to CEPR and CER

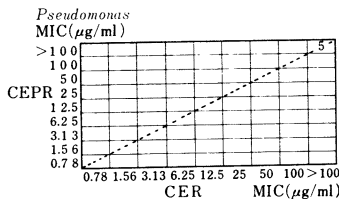
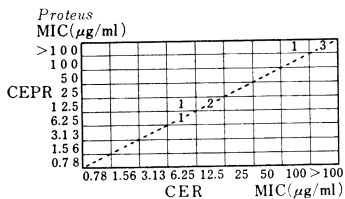
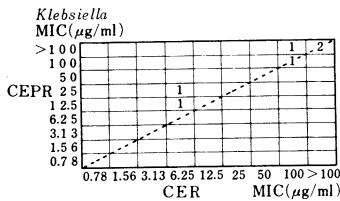
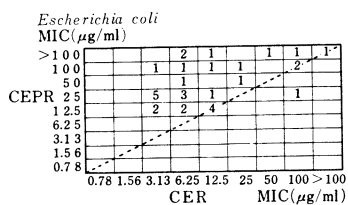


Table 11 Correlation between clinical effectiveness and MIC of causative bacteria

| Drug | Clinical effectiveness | | MIC of causative bacteria ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | Total |
|------|------------------------------------|-----------|--|------|------|------|------|----|----|-----|-------|
| | | | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | |
| CEPR | Evaluated by doctor | Excellent | | | | 6 | 1 | | 3 | 3 | 13 |
| | | Good | 1 | | | 1 | 3 | 1 | | 4 | 10 |
| | | Fair | 1 | | | | | | | | 1 |
| | | Poor | | | | | | | | 2 | 2 |
| CEPR | Evaluated by committee on 3rd day | Excellent | | | | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 10 |
| | | Good | | | | 4 | 1 | | 1 | 2 | 8 |
| | | Poor | 2 | | | | | | 1 | 4 | 7 |
| CER | Evaluated by doctor | Excellent | 1 | | 3 | 2 | 4 | | 1 | 2 | 13 |
| | | Good | | | 1 | 2 | 1 | | | 1 | 5 |
| | | Fair | | | | | | 2 | 1 | 2 | 5 |
| | | Poor | | | 1 | | | | 1 | 1 | 3 |
| CER | Evaluated by committee on 10th day | Excellent | | | 1 | 1 | 3 | | | 2 | 7 |
| | | Good | 1 | | 2 | 3 | 2 | | 1 | | 9 |
| | | Poor | | | 2 | | | | 2 | 4 | 2 |

Table 12 Side effects reported by doctors

| | No. of cases | Drug | | Treatment | |
|---|------------------------|----------|-----------|-----------|--|
| | | CEPR | CER | | |
| Total No. of cases | 110 | 54 | 56 | | |
| No. of cases with side effect (Ratio of appearance) | 11 (10.0%) | 3 (5.6%) | 8 (14.3%) | | |
| Kinds of side effects | Nausea·Vomiting | 2 | 1* | 1 | * Discontinued at first administration |
| | Itch with pain | 1 | 1** | | ** Discontinued at 3rd day |
| | Drug eruption·Eruption | 4 | 1 | 3 | |
| | Anorexia | 1 | 0 | 1 | |
| | Elevation of BUN | 1 | 0 | 1 | |
| | Elevation of GOT·GPT | 2 | 0 | 2 | |

そのうちわけは、嘔気1例、眼瞼部の痒痒痛感1例で、いずれも CEPR 使用例であった (Table 12)。

なお、副作用症例のうち脱落例は CEPR 群 2 例、CER 群 1 例であった。

一方、各研究機関から報告された臨床検査成績について検討すると、Fig. 1~8 のとおり、腎機能検査項目では、血清 creatinine の正常値から異常値への上昇例は CER 群で 3 例あった (Table 13)。BUN では使用前後に測定した症例のうち上昇を示したものは CEPR 群で 2 例、CER 群で 5 例であった (Table 14)。尿浸透圧については測定例数が少なかったが、薬物の使用により有意の変動を示した例は両群とも 1 例もなかった (Table 13~14, Fig. 1~8)。

血清 Na 値が投与後に正常値より減少を示した症例は CEPR 群で 4 例、CER 群で 4 例 (脱落例 1 例) あったが両群とも薬剤によるものと断定しえなかった。

血清 K 値が異常を示した症例は、CEPR 群で 1 例、CER 群で 1 例あったが、CER 群の症例は投与前に血清 creatinine、BUN とともに上昇を示していた症例であった。

血清 Cl 値が異常を示したのは、CEPR 群で 1 例、CER 群で 2 例 (脱落 1 例) あったが、全例とも薬剤との関連性はみとめられなかった。また、他の検査値も異常値を示さなかった (Table 15)。

一方、肝機能検査項目では、GOT が使用后上昇した症例が CEPR 群で 1 例、CER 群で 6 例 (脱落 1 例) みとめられたが GPT のそれは、CEPR 群で 2 例、CER 群

で5例(脱落1例)あった (Table 16)。

一般血液検査では、使用後白血球数が4000以下に低下した症例がCEPR群で2例、CER群で1例みとめられた。

この他、薬剤使用後に薬剤によると思われる変動を認めた検査項目はなかった。

IV. 考 察

CEPRの抗菌力^{3)~5)}をはじめとする基礎データ、毒性試験^{6)~8)}ならびに臨床成績^{9)~19)}については、多くの成績が国内外で発表されている。本剤の抗菌力は、CETと同等であり、毒性(とくに腎毒性)は少ないとされており、第21回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム

「セファピリン」²⁰⁾での約900例の臨床成績の集計では、CETと同等の効果がえられている。

今回、我々はCEPRの有効性と安全性を評価する目的で、腎盂腎炎を対象とし、CERを比較対照薬とした二重盲検法により本剤の有用性を検討した。試験薬(CEPR, CER)1日量3.0g(1.5g×2回)の10日間、静注使用による腎盂腎炎に対する臨床効果は、主治医および委員会判定とも両剤間に有意の差がなかった。疾患別、病型、病期で検討した成績では、単純性腎盂腎炎CEPR群22例、CER群21例の有効率の比較検討でCEPR群がCER群にくらべ有意の差(P<0.05)をもって優れた成績であり、尿中細菌数の3日目、10日目の改善率はCEPR群において優れた傾向を示し、尿沈渣

Fig. 1 Serum creatinine levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

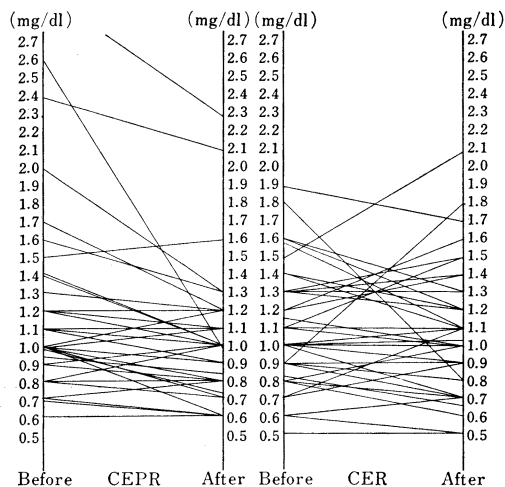


Fig. 3 Osmotic pressures of urine before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

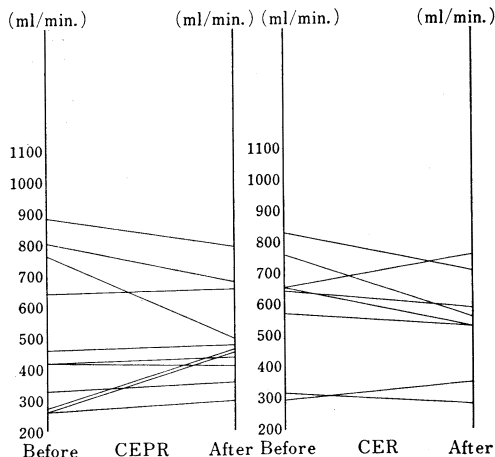


Fig. 2 Serum BUN levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

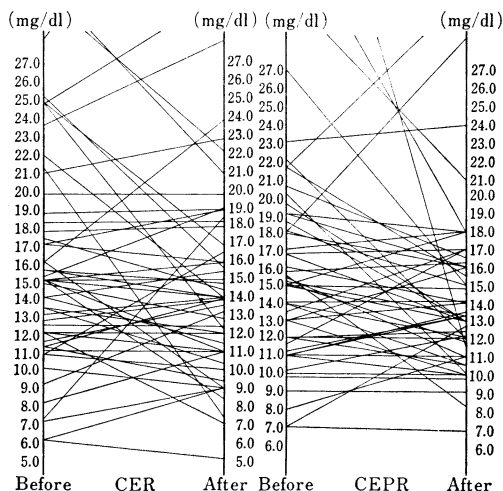


Fig. 4 Urine Na levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

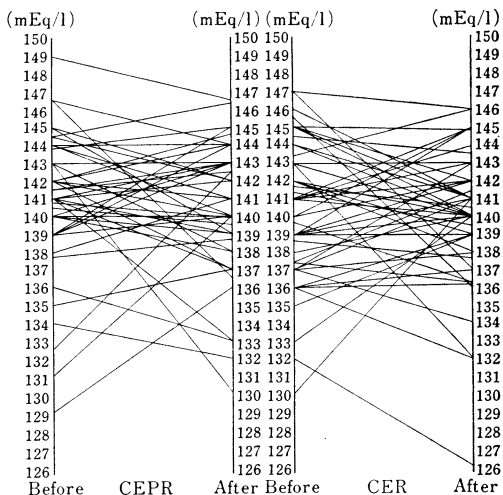


Fig. 5 Urine K levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

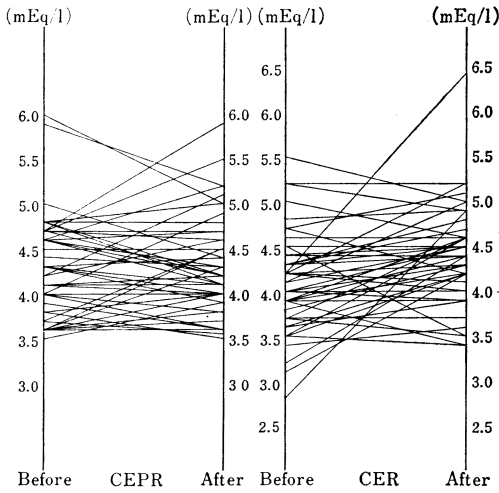


Fig. 6 Serum Cl levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

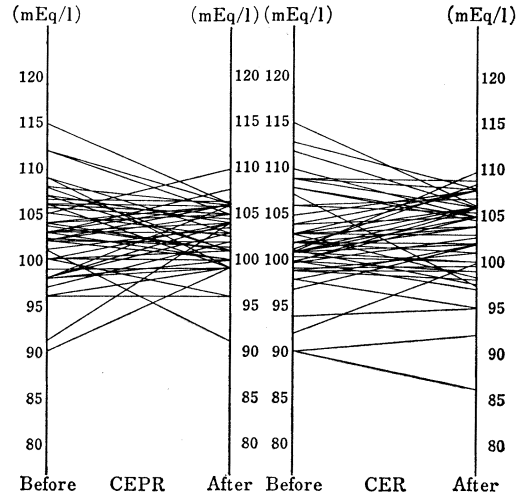


Fig. 7 Serum GOT levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

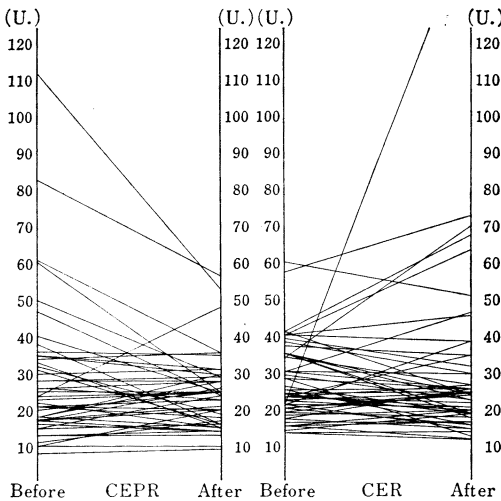


Fig. 8 Serum GPT levels before and after ten daily intravenous injection of CEPR or CER

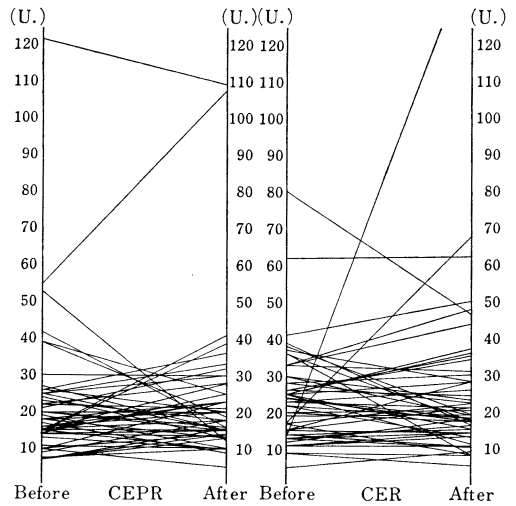


Table 13 Cases with abnormal serum creatinine levels

| Drug | No. of institution | No. of patient | Serum creatinine level (mg/dl) Before → After |
|------|--------------------|----------------|---|
| CEPR | None | | |
| CER | 5—6 | | 1.5 → 2.1 |
| | 6—5 | | 7.4 → 6.6 |
| | 12—1 | | 4.9 → 5.4 |

Table 14 Cases with abnormal serum BUN levels

| Drug | No. of institution | No. of patient | Serum BUN level (mg/dl) Before → After |
|------|--------------------|----------------|--|
| CEPR | 5—1 | | 21.6 → 35.4 |
| | 7—3 | | 18 → 29 |
| CER | 1—2 | | 21 → 23 |
| | 2—6 | | 16 → 24 |
| | 5—6* | | 24.9 → 31.9 |
| | 6—1 | | 23.7 → 28.4 |
| | | 12—1 | 28.5 → 67.2 |

Note : *Case with side effect reported by doctor

Table 15 Cases with abnormal urine electrolytes (Na, K and Cl) levels

| Electrolytes | Drug | No. of institution | No. of patient | Urine electrolytes level (mEq/l) | |
|--------------|------|--------------------|----------------|----------------------------------|-------|
| | | | | Before | After |
| Na | CEPR | | 3—9 | 143—130 | |
| | | | 7—1 | 134—132 | |
| | | | 7—3 | 141—133 | |
| | | | 8—7 | 136—133 | |
| | CER | | 3—5 | 137—134 | |
| | | | 5—8 | 143—132 | |
| | | | 6—5 | 132—126 | |
| | | | 7—4 | 136—132 | |
| K | CEPR | | 10—2 | 4.7—5.9 | |
| | CER | | 12—1 | 4.2—6.5 | |
| Cl | CEPR | | 3—9 | 101—91 | |
| | | | 3—1 | 98—95 | |
| | CER | | 6—5 | 90—86 | |

Table 16 Cases with abnormal serum GOT and GPT levels

| | Drug | No. of institution | No. of patient | Serum GOT and GPT levels (U.) | |
|-----|------|--------------------|----------------|-------------------------------|-------|
| | | | | Before | After |
| GOT | CEPR | | 14—3* | 24—48 | |
| | | | 5—8* | 23—177 | |
| | CER | | 8—5 | 30—46 | |
| | | | 10—1 | 34—69 | |
| | | | 12—1 | 40—63 | |
| | | | 13—3* | 41—67 | |
| | | | 17—4 | 57—72 | |
| GPT | CEPR | | 14—2 | 55—108 | |
| | | | 18—2 | 15—41 | |
| | CER | | 5—8* | 13—218 | |
| | | | 8—5* | 62—63 | |
| | | | 10—1 | 17—69 | |
| | | | 13—3* | 41—51 | |
| | | | 17—4 | 33—45 | |

Note: Cases with side effect reported by doctors

中白血球数の改善率（3日目）でも CEPR 群は有意 ($P < 0.05$) に優れていた。

以上の結果から単純性腎盂腎炎に対する CEPR の臨床効果が、CER のそれより優れている傾向が示唆されたが、症例の両剤間での均等化が認められたものの、個々の症例を比較すると、その host factor に差があるので、厳正な結論を得るには、今後の検討が必要であろう。

尿中から単離された原因菌の CEPR と CER に対する感受性分布をもっとも高頻度に分離された *E. coli* についてみると、CEPR の peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、CER のそれは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CER より 2 管ほどおとり、またその他単離、同定された 73 株についても、ほぼ同様の傾向を示していた。

CEPR と CER の MIC と臨床効果との関連性をみると必ずしも一定の傾向がみとめられなかった。このことはこれら不一致例の多くが単純性腎盂腎炎であったことと両剤の高い尿中濃度がその原因かもしれない。

また本試験の目的の 1 つである安全性の比較、とくに腎に及ぼす影響については、血清 creatinine, BUN, 尿浸透圧、電解質を指標としたが、基礎疾患にもとづく検査異常値例が多く、薬剤に起因すると考えられた症例は少く、両剤の腎におよぼす影響についての結論はえられなかった。

抗生剤の腎毒性の検討には、種々の方法があるが、free water clearance による検討を意図したが、尿浸透圧の測定値は、測定条件等の諸条件により、バラツキが生じ易いことから、今回はその検討が不可能となった。この理由から浸透圧測定値の報告だけにとどまらざるを得なかった。尿浸透圧による成績からでは、とくに両薬剤に起因すると思われる腎障害例はなかった。

薬剤に起因する BUN の上昇例が、CER 群にだけ 1 例 ($24.9 \rightarrow 31.9$) 報告されたが、本症例は基礎疾患に水腎症を有し、薬剤使用により腎機能の低下を来したとのコメントが主治医によって提出されている。

また GOT ($23 \rightarrow 177$, $41 \rightarrow 67$)、GPT ($13 \rightarrow 218$, $41 \rightarrow 51$) 上昇が薬剤に起因すると判定された症例が CER 群で 2 例みられた。

以上の成績から、CEPR の腎および肝への影響は、CER と同等もしくは軽微である傾向が示唆された。

まとめ

Cefapirin の有効性、安全性を検討する目的で腎盂腎炎を対象として、Cephaloridine を比較対照薬とし二重盲検法による比較検討を行なったところ、以下のような成績を得た。

1) 総症例数は 112 症例 (CEPR 群 56 例, CER 群 56 例) で、脱落症例 26 例をのぞいた CEPR 群 42 例, CER 群 44 例の背景因子は、両群間に有意差がなかった。

2) 脱落例を除いた全症例、すなわち CEPR 群 42 例, CER 群 44 例, 計 86 例についての臨床効果は、主治医判定では著効、有効例が CEPR 群で 16 例 (38%), 17 例 (40%), CER 群で 16 例 (36%), 11 例 (25%)

であり、著効、有効率は両剤間に有意の差をみとめなかった。委員会判定3日目、10日目でもCEPR群、CER群いずれも有意差はみられなかった。ただし、単純性腎盂腎炎のCEPR群22例、CER群21例では、委員会判定(3日目)で、CEPR群はCER群に比べ有意($P < 0.05$)に有効であった。

3) 尿沈査中白血球の改善率では、単純性腎盂腎炎で、CEPR群が有意($P < 0.05$)に優れていた。

4) 副作用を呈した症例数はCEPR群で3例、CER群で8例みとめられ、発生頻度はCER群においてやや高かった。しかし、副作用による中止例はCEPR群の2例(嘔気1例、痒痒感1例)であった。

5) 薬剤使用によるBUNの上昇例が、CER群で1例、GOT、GPTの上昇例もCER群で2例みられたが、CEPR群では1例もみられなかった。

文 献

- 1) 中沢昭三, 大槻雅子, 木田起志子, 定道外美子, 田中幸子, 田中美千: 合成セファロsporin Cephapirinの細菌学的評価。Jap. J. Antibiotics 27(2): 164~173, 1974
- 2) 河村信夫, 大越正秋, 西浦常雄, 河田幸道, 斎藤豊一, 生亀芳雄: 尿路感染症における薬剤評価。第23回日本化学療法学会総会, 1975
- 3) 三橋 進, 柳 昭 慧, 小野英男, 倉茂達徳: Cephapirinの*in vitro*および*in vivo*における抗菌活性について。Jap. J. Antibiotics 27(2): 152~156, 1974
- 4) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対するCephapirinの抗菌力のCephalothin, Cephaloridineとの比較。Jap. J. Antibiotics 27(2): 157~163, 1974
- 5) WISNER, P.; R. MACGREGOR, D. BEAR, S. BERMAN & K. HOLMES: Evaluation of a new cephalosporin antibiotic, cephapirin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1(4): 303~309, 1972
- 6) 伊藤隆太, 入江大祐, 住山 弘: 新抗生物質, Cephapirinの急性毒性。東邦医学会雑誌 21(2・3): 279~281, 1974
- 7) 伊藤隆太, 入江大祐, 住山 弘: 新抗生物質Cephapirinの亜急性性, および慢性毒性。東邦医学会雑誌 21(2・3): 211~224, 1974
- 8) 伊藤隆太, 裏川昌玄, 住山 弘: 新抗生物質Cephapirinのマウス・ラット胎仔および生後発育に及ぼす影響。東邦医学会雑誌 21(2・3): 205~210, 1974
- 9) QUINTILANI, R. A.; A. LENTNIK, M. CAMPOS & H. DIMEOLA: Efficacy and safety evaluation of cephapirin in hospitalized patients. Clinical Med. 79(10): 17~21, 1972
- 10) BODNER, S. J. & M. G. KOENIG: Clinical and *in vitro* evaluation of cephapirin: A new parenteral cephalosporin. Amer. J. Med. Sci. 263(1): 43~51, 1972
- 11) GORDON, R. C.; F. F. BARRETT, D. J. CLARK & M. D. YOW: Laboratory and pharmacologic studies of BL-P-1322 (Cephapirin sodium) in children. Current Therapeutic Research 13: 398~406, 1971
- 12) JAMESON, S.; M. C. MCHENRY, R. A. VANOMMEN, T. L. GAVAN, D. G. VIDT & D. A. BUTLER: Cephapirin: Clinical, pharmacological and microbiological studies. Deleware Med. J. 43(11): 384~390, 1971
- 13) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木 誠: Cephapirinに関する研究。Chemotherapy 22(8): 1236~1241, 1974
- 14) 生亀芳雄, 小川秀弥: Cephapirinの臨床的研究。Chemotherapy 22(8): 1334~1338, 1974
- 15) 石神襄次, 三田俊彦: 尿路感染症に対するCephapirinの使用経験。Chemotherapy 22(8): 1339~1345, 1974
- 16) 田戸 治, 松木 暁, 石部知行, 仁平寛巳: Cephapirinの泌尿器科領域の泌尿器科領域における使用経験。Chemotherapy 22(8): 1350~1353, 1974
- 17) 今川章夫, 藤村宣夫, 小川 功: 泌尿器科領域におけるCephapirinの使用経験。Chemotherapy 22(8): 1346~1349, 1974
- 18) 上村計夫, 樋口正士, 江藤耕作: 尿路感染症に対するCephapirinの使用経験。西日本泌尿器科 36(1): 115~120, 1974
- 19) 大井好忠, 川島尚志, 坂本日朗: Cephapirinの基礎的・臨床的検討。西日本泌尿器科 36(1): 110~114, 1974
- 20) 第21回日本化学療法学会総会シンポジウムセファピリン, 1973

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND THE
SAFETY OF CEFAPIRIN AND CEPHALORIDINE ON
PYELONEPHRITIS BY DOUBLE BLIND METHOD

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO and HIROSHI MARUTA

Department of Urology, Sapporo Medical University, School of Medicine

AKIO HONMA

Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital

MASAYOSHI TSUCHIDA and TAKASHI MORITA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

TSUTOMU OHORI and IKUHIKO YOSHIDA

Department of Urology, Iwate Medical University, School of Medicine

YOSHIO IKI

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

TOYOHEI MACHIDA and SHOICHI ONODERA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

HIROSHI ANDO

Department of Urology, Toho University, School of Medicine

KEN KOSHIBA and NORIMITSU HIRATA

Department of Urology, Kitazato University, School of Medicine

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

JOJI ISHIGAMI and TOSHIHIKO MITA

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA and NOBUO FUJIMURA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

SHUNRO MOMOSE and JYOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Kyushu University, School of Medicine

HIROSHI HIRATA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

SANSHIN HARA and TAKAHIKO HARA

Department of Urology, Iryohojin Sanshin-kai Hara Hospital

KOHEI SEO and SEIICHI NAKAMUTA

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

KOSAKU ETO and NORIO KAMIMURA

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YASUSHI UEDA and FUMIO MATSUMOTO

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

KEIICHI NAKAGAWA, KAZUO KURIZUKA, MASARU KOYAMA and TAKASHI HASHIMOTO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

IPPEI FUJIMORI and HIROSHI HAYAKAWA

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

FUMIO FUKUDA

Department of Pathology and Bacteriology, Shizuoka Central Prefectural Hospital

(Controller) NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Kyushu University, Faculty of Pharmaceutical Sciences

To study the efficacy and the safety of Cefapirin, we performed a double-blind test in treatment of pyelonephritis, using Cephaloridine as control drug for comparison. In this experiment, we obtained the following results :

1) Total number of patients was 112 cases (consisting of Cefapirin-group 56 cases, and Cephaloridine-group 56 cases). For the background factors, there were no significant differences between Cefapirin-group of 42 cases and Cephaloridine-group of 44 cases, except 26 cases which were omitted out from the statistical treatment.

2) For all the cases, except omitted 26 cases, or totally 86 cases (42 cases of Cefapirin-group and 44 cases of Cephaloridine-group), the clinical results were as mentioned below according to the judge of the responsible doctor :

The excellent result and the good result were obtained, respectively, in 16 cases (38%) and in 17 cases (40%) of Cefapirin-group, while in 16 cases (36%) and in 11 cases (25%) of Cephaloridine-group. As far as the rate of excellent efficacy, as well as that of good efficacy, is concerned, no significant difference was found between both groups. According to the evaluation by the Committee, there was no significant difference between Cefapirin-group and Cephaloridine-group for the results obtained on the day 3 as well as for the results obtained on the day 10. However, in patients with non-complicated pyelonephritis (22 cases in Cefapirin-group and 21 cases in Cephaloridine-group), the evaluation on the day 3 by the Committee showed that the results obtained in Cefapirin-group was significantly superior to that obtained in Cephaloridine-group ($P < 0.05$).

3) For the improvement rate of pyuria in patients with non-complicated pyelonephritis, the findings obtained in Cefapirin-group were significantly better than those obtained in Cephaloridine-group ($P < 0.05$).

4) The side effects were found in 3 cases of Cefapirin-group and in 8 cases of Cephaloridine-group. The occurrence of side effects was slightly higher in Cephaloridine-group. However, in Cefapirin-group, the cessation of treatment was necessary in 2 patients (because of nausea in one case and of itching in the other).

5) The increase in BUN, caused by drug administration, was found in one patient treated with Cephaloridine, the augmentation of values of S-GOT and S-GPT was observed also in Cephaloridine-group (in 2 cases), while neither increase in BUN nor increase in S-GOT or S-GPT in Cefapirin group.