

緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する Cefsulodin (SCE-129)
と Sulbenicillin の二重盲検法による効果の比較

河村信夫・大越正秋

東海大学泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

白岩康夫

福島県立医科大学泌尿器科

名出頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

黒田恭一

金沢大学泌尿器科

西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

多田茂

三重大学泌尿器科

石神襄次

神戸大学泌尿器科

吉田修

京都大学泌尿器科

渡辺決

京都府立医科大学泌尿器科

古沢太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

黒川一男

徳島大学泌尿器科

大森弘之

岡山大学泌尿器科

仁平寛巳

広島大学泌尿器科

百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

近藤厚

長崎大学泌尿器科

江藤耕作

久留米大学泌尿器科

岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

はじめに

Cefsulodin (SCE-129, 以下 CFS と略記) は、武田薬品中央研究所で創製された半合成セファロsporin 剤であり、Fig. 1 のような化学構造式を有し、7-位側鎖は Fig. 2 の Sulbenicillin (以下 SBPC と略記) と同じであり、3-位側鎖は Cephaloridine に類似している。

Fig. 1 Chemical structure of CFS

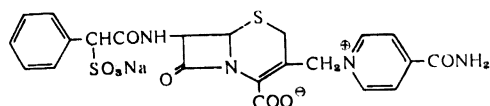
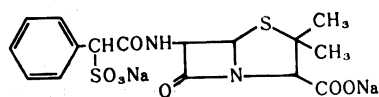


Fig. 2 Chemical structure of SBPC



CFSは従来のセファロsporin 剤には見られない細菌学的特徴として、緑膿菌に対する抗菌力が強く、アミノ配糖体とはほぼ同等で、かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌に対しても抗菌力を示す。臨床分離緑膿菌に対する感受性分布のピークは、 10^6 コ/ml の接種菌量では $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 コ/ml の接種菌量では $1.56 \mu\text{g/ml}$ である¹⁾²⁾。

本剤は筋注又は静注、あるいは点滴静注により投与されるが、血清中の濃度は筋注後急速に上昇し、生体内では不活化されることなく、主として尿中に排泄される。投与後4時間までに50%以上が排泄され、0～4時間の

平均尿中濃度は $1,000 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、24時間までに投与量の66～84%が尿中より回収される¹⁾。

これらの点から CFS には緑膿菌による尿路感染症に対する臨床効果が充分期待できると考えられたので、二重盲検法により本剤の緑膿菌を含む、又は緑膿菌単独による尿路感染症に対する治療効果と副作用を客観的に評価することにした。

対照薬剤としては、抗緑膿菌製剤のうちで構造の類似、投与方法の類似、及び複雑性尿路感染症全般に亘る比較が可能であることなどの理由により、SBPC を選択した。

対象と方法

投与量の設定

二重盲検開始前に投与量設定のための検討を行った。

緑膿菌などによる複雑性尿路感染症に対して、SBPC を用いるときは、少くとも10 g の投与量を必要とすること³⁾。また臨床分離緑膿菌に対する SBPC の MIC のピークは $50 \mu\text{g/ml}$ 、CFS の MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあること (Fig. 3)。さらに SBPC 5 g、CFS 500 mg を1時間で点滴したときの3時間持続血中濃度は、それぞれ $50 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、各濃度における緑膿菌の累積発育阻止率は70%を上廻ること (Fig. 4) から、CFS を1日1 g、SBPC を1日10 g、朝夕2回にわけて1時間かけて点滴静注することにした。

対象及び患者の条件

対象とした症例は、Table 1 に示す43の参加臨床施

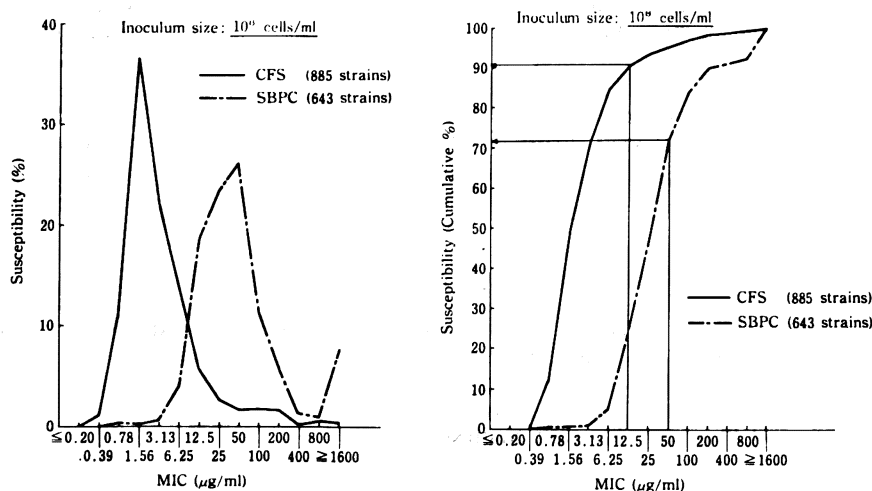
Fig. 3 Susceptibilities of clinically isolated *P. aeruginosa* to Cefsulodin (CFS) and Sulbenicillin (SBPC)

Table 1 Institutes and doctors attended to the study

Institutes	Doctors	Institutes	Doctors
Sapporo Medical College	YOSHIAKI KUMAMOTO SHINICHI MIYAMOTO AKIRA NISHIO	Okayama University	HIROYUKI OHMORI TORU ARAKI KATSUYOSHI KONDO HITOSHI TAKAMOTO KATSUICHI NANBA ATSUSHI KONDO
Fukushima Medical College	YASUO SHIRAIWA YOSHIRO TAKAHASHI	Okayama City Hospital	
Ohara General Hospital	TAKESHI SAITO	Okayama Red Cross Hospital	
Aizu General Hospital	MAKOTO FUJIMURA	Tamano City Hospital	YASUHIRO KATAYAMA
Tokai University	MASAAKI OHKOSHI NOBUO KAWAMURA YOJI KATSUOKA	Okayama Saiseikai Hospital	KENJI SHIRAGA HIROMI NIHIRA HIROSHI NAKANO MOTOHIRO FUJII KATSUHIKO KAJIO TSUNEO SHIRAIISHI
Fujita-Gakuen University	YORIO NAIDE	Hiroshima University	
Hiratsuka City Hospital	KEIZO SUZUKI		
Tachikawa Kyosai Hospital	ICHIRO NAGAKUBO	Fukuyama National Hospital	
Kanazawa University	KYOICHI KURODA HIDEO OHKAWA SHOJI HIRANO AKIRA OKASHO IKUO MIKAWA	Matsuyama Red Cross Hospital	
Takaoka Hospital	EINOSUKE NAKASHITA	Kyushu University	SHUNRO MOMOSE JOICHI KUMAZAWA AIICHIRO IWAKAWA SANSHI HARA AKITO YAMAGUCHI TETSUO OMOTO NORIYUKI KURODA KEN NAKAYAMA ATSUSHI KONDO YASUSHI SAITO SHINGO NAKANO TANETOSHI HARA TAHEI AMAMOTO
Komatsu General Hospital	KATSUSUKE NAITO	Sanshinkai Hara Hospital	
Noto General Hospital	MICHIO OHTAKI		
Naruwa General Hospital	MANABU TAKANO	Kyusyu Kosei Nenkin Hospital	
Gifu University	TSUNEO NISHIURA YUKIMICHI KAWADA MINORU KANEMATSU TATSUO DOI SHIGERU TADA YOSHIHISA YAMAZAKI KAORU SAITO JOJI ISHIGAMI TAIJI KURODA	Miyazaki Hospital	
Toyota Hospital		Nagasaki University	
Mie University		Nagasaki Municipal Hospital	
Kobe University		Nagasaki Rosai Hospital	KEN HIROSHE KOSAKU ETO KOSAKU KOGA TAKATO KAWADA SHOZO MATSUURA KENICHIRO OKAMOTO YOSHITADA OHI HISASHI KAWABATA MICHIO OBATA SETSUO AZECHI NICHIRO SAKAMOTO KENICHI JINNOUCHI TSUTOMU SHIRAHAMA
Himeji Red Cross Hospital	TOSHIHIKO MITA	Kurume University	
Kyoto University	OSAMU YOSHIDA TATSUO IKEDA	Omuta City Hospital	
Kyoto Prefectural University of Medicine	HIROKI WATANABE	Kokura National Hospital	
Kyoto Second Red Cross Hospital	TERUO MISHINA TARO FURUSAWA	Kagoshima University	
Tokushima University	KAZUO KUROKAWA NOBUO FUJIMURA MASAAKI YUASA	Kagoshima City Hospital	
		Saga Prefectural Hospital	

Controller

Tokyo Police Hospital KOICHI YAMAMOTO

Teikyo University NAOKATA SHIMIZU

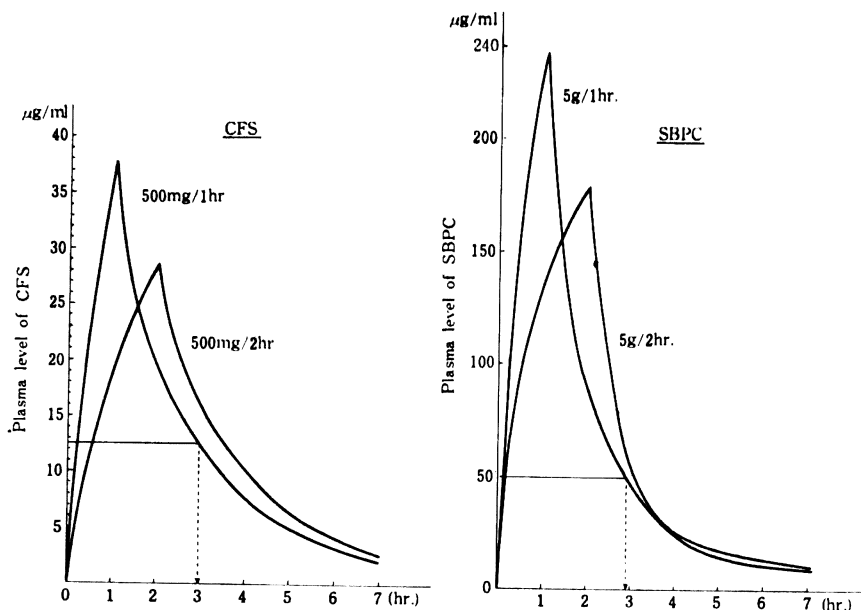
Isolation and determination of bacteria in urine sample and determination of MIC to the isolates

Tokyo Clinical Research Center KOICHI DEGUCHI

Potency determination of drugs used for study

Kyoto College of Pharmacy TAKESHI NISHINO

Fig. 4 Plasma levels of Cefsulodin (CFS) and Sulbenicillin (SBPC) after intravenous drip infusion



設を昭和52年10月から53年4月までの7ヵ月間に受診した。緑膿菌単独感染による、または緑膿菌を含む混合感染による慢性複雑性尿路感染症患者で、16歳以上の入院患者とした。ただし、セファロスポリン、ペニシリン系薬剤に過敏症を示す患者、妊婦および授乳中の患者、重篤な腎、肝機能障害患者は除外することにした。

これらの患者条件に違反した症例の他にも

1. 投与開始時の緑膿菌が 10^4 コ/ml未満の症例
2. 投与開始時の尿中白血球数が10コ/HPF未満の症例
3. 所定の検査が、所定の時期に行われなかった症例
4. 規定通り投薬されなかった症例
5. その他効果判定委員会が除外と認めた症例

は除外することとした。

検 討 薬 剤

検討薬剤はCFS 500 mg (力価)を含有するバイアル、対照薬剤にはSBPC 5 g (力価)を含有するバイアルを用意した。両薬剤の用量が著るしく異なるので、識別不能性を確保するため、CFSにはキシリトールを添加して、両薬剤とも褐色バイアルに充填し、外観上全く識別出来ないように作製した。薬剤の割付けは、あらかじめ2人のコントローラー(山本皓一、清水直容)が無作為に、乱数表を用いて行い、各々がダブルキーコードの各々を保管することにした。外箱およびバイアルには、一連の薬剤番号を付し、無作為に割付け表によって各施設に配布し、各施設では患者の受診順に、番号順

に投与することにした。各薬剤は、1症例分として11バイアルを各薬剤の皮内反応用セットとともに白箱におさめ薬剤番号を表示し、5日間10バイアルを投与し、その空バイアルと残り1バイアルは試験終了まで保管することにした。

なお薬剤の含量試験は、薬剤の割付け役、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、京都薬科大学微生物学教室に依頼して、試験開始前および終了後に行った。

なお5日間の投与期間中であっても

1. 副作用のため、投与継続ができないとき
2. 症状が悪化したとき
3. その他、主治医が必要と認めたとき

は、なるべく中止時点で症状の評価を行って、投与を中止してもよいことにした。

臨床効果および副作用の判定

臨床効果および副作用の判定は、UTI薬効評価基準(第1版)⁴⁾にしたがって行った。投与開始日を0日とし、0日目～5日目にそれぞれ自覚症状のチェック、尿沈渣、尿培養検査を行い、自覚的副作用については毎日観察した。副作用発生例については、投薬中止後も症状が消失するまで観察した。尿沈渣の作成、膿尿の程度の分類は、UTI薬効評価基準に従った。

細菌尿については、Table 2の如く、投与前後とも、総菌数を指標として、陰性化、減少、菌交代、不変の4段

Table 2 Criteria for evaluation on efficacy on pyuria, bacteriuria and on overall clinical efficacy

Criteria for evaluation of efficacy on pyuria

After Before	+++	++	+	+	
			(10-29 cells/HPF)	(5-9 cells/HPF)	(0-4 cells/HPF)
+++			Decreased		
++		Unchanged			Cleared
+					

Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria

Replaced organism by cross infection Infecting organism	0	$< 10^3$ cells/ml	$\geq 10^3$ cells/ml
0	Eliminated		
10^3 cells/ml	Suppressed		Replaced
$\geq 10^3$ cells/ml	Unchanged		

Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Suppressed		Good	
Replaced			
Unchanged		Poor	

階に判定することにしたが、CFS は主として緑膿菌に作用する薬剤であるので、緑膿菌のみについても、陰性化、減少、不変の3段階にわけて、この推移を判定した。ただし、この際も、細菌尿以外の部分の判定は UTI 薬効評価基準に従って行った (Table 2)。

また細菌学的効果は、分離菌株ごとに菌種別の効果を消失か存続か判定し、これを菌種別細菌消失率とした。検討期間中に分離された細菌はスライドカルチャーを使って東京総合臨床検査センターに送付し、菌種の同定と化学療法学会標準法による MIC の測定を行った。

投与開始日と、6日目または7日目に、血液尿、血清生化学の検査を行い、薬剤の影響を検討した。検査項目は、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、腎機能の指標として BUN と血清クレアチニン、尿蛋白、肝機能の指標として血清 GOT、GPT、ALP を主なものとし、検査値に異常がみとめられた場合には、正常化するまで追

及した。正常値は各施設の正常範囲にてらし合わせてチェックし、異常を示したときは、薬剤によるものと思われるか否かについて主治医の意見を求め、最終的には効果判定委員会において薬剤によるものか否かを判定した。自覚的副作用についても同様に、主治医のコメントを求め、薬剤によるか否かを効果判定委員会で判定した。

主治医による判定

総合臨床効果の判定とは別に、主治医により、治療効果を、著効、有効、やや有効、無効、の4段階に判定した。また治療効果、副作用、従来の薬剤との比較などを考慮した上で、有用性を、非常に満足、満足、まずまず、不満、使用に耐えないの5段階に判定した。これらの判定は、総合臨床効果判定とは全く別に集計することにした。

除外と脱落

除外と脱落の判定はキーコード開鍵前に、大越正秋、

西浦常雄, 石神襄次, 黒川一男, 百瀬俊郎, 河村僧夫, 河田幸道, 三田俊彦, 藤村宜夫, 熊沢浄一の10名から成る効果判定委員会において行われた。対象および患者条件の部分に記した除外規定に一部加えて, あらかじめ次のような除外と脱落の規定が定められた。

1. 規定通りに投与されなかった症例
2. 副作用のため, 投与が中止された症例
3. 投与開始日より6日目または7日目の尿沈渣鏡検と尿培養の行われなかった症例
4. 緑膿菌が投与開始前の尿から 10^4 コ/ml 以上検出されなかった症例
5. 投与開始前の膿尿が10コ/HPF 未満の症例
6. 臨床効果に影響があると思われる薬剤が併用された症例
7. 途中でキーコードが開鍵された症例
8. その他, 効果判定委員会が脱落とみとめた症例

開 鍵

検討された全症例について, 記入事項の確認を行い, さらに効果判定委員会で作成した統一基準により, 脱落, 除外例をチェックし, 臨床効果の判定を行ない, これらの判定に対する主治医の異議がないことを確認し, 分離した緑膿菌の MIC を両剤について測定してから, 全症例をコントローラー委員会の薬効評価システムに計算機用のデータとして入力, 固定した。2人のコントローラーの保管したダブルキーコードに鍵のなかったことを, 代表として河村が立ちあって確認し, キーコードを開鍵した。

解 析 法

統計的手法としては, 原則としてノンパラメトリック法を用い, 具体的には分類データに対しては 2×2 分割表, $2 \times n$ 分割表は χ^2 -検定, Fisher の直接確率計算法を, また順序をもつ分類データに対しては, Mann-Whitney の検定法を用いた。危険率は両側検定を採用し, 5%以下には * 印を, 1%以下には ** 印を, 0.1%以下には *** 印を表中に付した。

結 果 と 解 析

検討薬剤の含量試験

検討薬剤の含量試験 ($n=3$) の結果, CFS は表示力価500 mg に対して, 検討開始前507.2 mg (101.4%), 検討終了後514.9 mg (103.0%), SBPC は表示力価 5 g に対して, それぞれ4.965 g (99.7%) および4.940 g (98.8%) であり, 両薬剤とも臨床検討の前後で基準に合致するものであった。

検討症例数

43施設で7ヵ月間に薬剤の投与が行われた総症例数

Table 3 Patients studied

Item	CFS	SBPC	Total
Total number of cases	92	94	186
No. of cases excluded	10	19	29
No. of drop-out cases	1	0	1
No. of cases evaluated for clinical efficacy	81	75	156
No. of cases evaluated for side effects	92	94	186
No. of cases evaluated for usefulness	81	75	156

Table 4 Reason for exclusion and drop-out

	Reason	CFS	SBPC
Exclusion	Patients in whom <i>P. aeruginosa</i> was not detected	4	14
	Patients in whom <i>P. aeruginosa</i> count was less than 10^4 /ml	1	2
	Patients whose pyuria were less than 10/HPF	4	2
	Patients to whom other antibiotics were given concomitantly	1	1
Drop-out	Patients in whom medication was discontinued without doing judgement on bacteriuria and pyuria	1	0
Total		11	19

は, 186例で (Table 3), そのうちわけは CFS 投与群 92例, SBPC 投与群94例であった。除外および脱落の症例は CFS 群11例 (11.9%), SBPC 群で19例 (20.2%) であり, 臨床効果の解析の対象となる症例は, CFS 群 81例, SBPC 群75例, 計156例となったが, 除外および脱落の頻度については, 両群間に差がない。除外および脱落の理由は, Table 4 に示した。除外理由の最多のものは投薬前に緑膿菌が検出されなかった症例で, それに次いで膿尿不足, 投与前緑膿菌々数不足, 抗菌剤の併用の順であり, 脱落は副作用のため投薬を中止しその時点で膿尿と細菌尿の判定がなかった例である。

臨床効果の解析の対象となる症例について, 両群間の背景因子に差がないか否かを検討した。副作用の検討は全症例について行った。

症例の背景因子

症例の背景因子として, 感染症の診断名, 疾患病態, 尿流通過障害の有無, 尿路系以外の合併症の有無, 抗菌剤を除く併用薬の有無, 投与前の膿尿の程度, 緑膿菌の菌数, 総菌数, 投与開始直前に分離された緑膿菌の MIC などの項目について, 両群間の等質性を検討したが, 両群間の背景に差はみとめられなかった (Table 5)。

Table 5 Patients' characteristics (1)

Diagnostic subtype		Treatment		Statistical results
		CFS	SBPC	
Infections (Site of infections)	Infections after prostatectomy Pyelonephritis Cystitis	8 26 47	11 16 48	$\chi^2_0(2 \times 3) = 2.638$
Type of infections	Type I Type II Type III Type IV Type V Type VI	21 1 8 15 25 11	24 4 5 11 17 14	$\chi^2_0(2 \times 6) = 4.968$
Single or mixed infection	Single Mixed	45 36	44 31	$\chi^2_0 = 0.154$
Non-urolological complications	No Yes	54 27	48 27	$\chi^2_0 = 0.033$
Urological operation	No Yes	42 39	41 34	$\chi^2_0 = 0.037$
Urinary stasis	No Yes	27 54	31 44	$\chi^2_0 = 0.752$
Indwelling catheter	No Yes	35 46	34 41	$\chi^2_0 = 0.071$
Concomitant use of drug other than antibiotics	No Yes	68 13	68 7	$\chi^2_0 = 1.028$
Grade of pyuria	+ ++ ##	18 33 30	17 24 34	$Z_0 = 0.713$
Grade of <i>P. aeruginosa</i> count in urine	10^4 10^5 $\geq 10^6$	9 31 41	15 27 33	$Z_0 = -1.209$
Grade of bacterial count	10^4 10^5 $\geq 10^6$	5 27 49	10 21 44	$Z_0 = -0.562$
Body temperature*	36°C 37°C 38°C 39°C	57 15 7 1	53 18 4 0	$Z_0 = -0.314$
Isolates	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> + G(+) <i>P. aeruginosa</i> + G(-) <i>P. aeruginosa</i> + G(+)+G(-)	45 11 18 7	44 5 23 3	$\chi^2_0(2 \times 4) = 4.267$

* One undetectable case in CFS group.

Table 6 Patients' characteristics (2)

Diagnostic subtype		Treatment		Statistical results
		CFS	SBPC	
Sex	Male Female	62 19	68 7	$\chi^2_0 = 5.593^*$
Age	~19 20~29 30~39 40~49 50~59 60~69 70~	1 1 6 10 12 22 29	3 2 2 4 5 20 39	$Z_0 = 2.1084^*$
Body weight	39 kg 40~49 50~59 60~69 70~79	8 34 26 9 2	3 24 38 9 1	$Z_0 = 1.8185$

Table 7 Patients' characteristics (3)

Diagnostic subtype		Treatment		Statistical results
		CFS	SBPC	
Urological complications	Infections after prostatectomy	7	11	$\chi^2_{(2 \times 8)} = 11.312$
	Stone, tumor	27	22	
	Lower urinary obstruction	9	16	
	Upper urinary obstruction	7	2	
	Neurogenic bladder	12	4	
	Others	7	4	
	Mixed	12	16	

Fig. 5 Susceptibility to CFS and SBPC

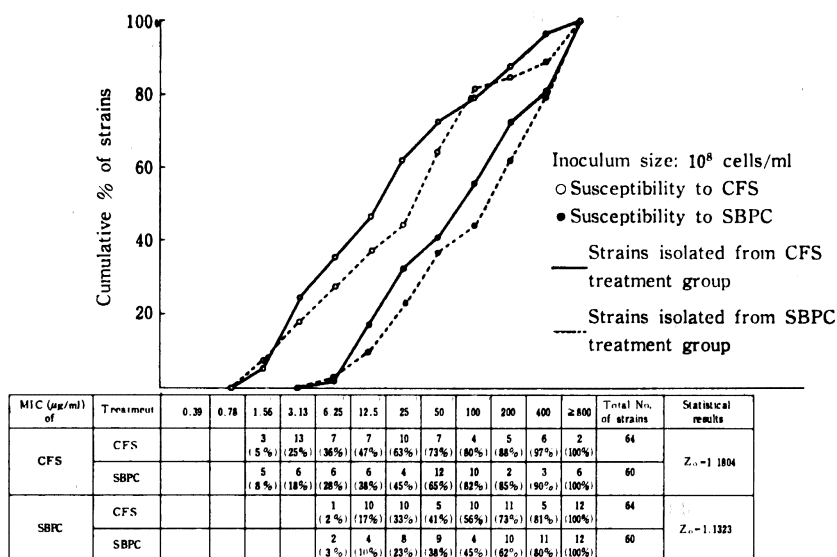
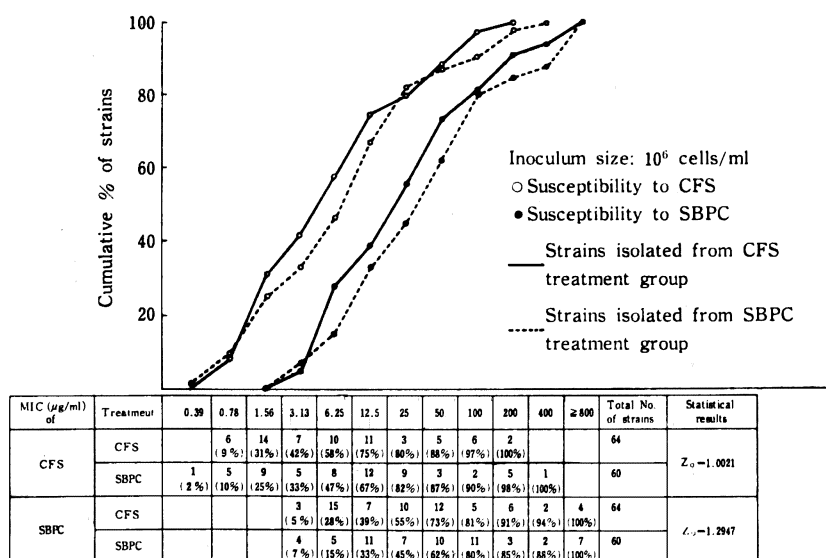


Fig. 6 Susceptibility to CFS and SBPC



また性別、年齢分布、体重分布について検討した結果、体重分布には偏りはなかったが、性別で SBPC 群に男性が多く、また年齢分布でも SBPC 群に60歳以上の分布が多かった。従って高齢男子の多いことが基礎疾患の分布への影響をおよぼし、臨床効果への影響をもたらすことが考えられたので、基礎疾患の分布について検討したが、前立腺術後、尿路結石、腫瘍、下部尿路通過障害、上部尿路通過障害、神経因性膀胱、その他の分布に差はみとめられず、性別と年齢の偏りは臨床効果に影響がないと判定された (Table 6, 7)。

薬剤投与開始直前に分離された緑膿菌の MIC は124 株について測定可能であったが、Fig. 5, 6 の如く、 10^4 コ/ml 接種、 10^6 コ/ml 接種ともに CFS の MIC 分

布にも、SBPC の MIC 分布にも、CFS 投与群と SBPC 投与群間に差がなく、分離緑膿菌の MIC 分布は等質とみなされた。

臨床成績

1) 総合臨床効果

Table 8 Overall clinical efficacy

Treatment	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical results
CFS	9 (11%)	27 (44%)	45	81	$Z_0=1.249$ (Excellent) $\chi^2_0=3.05$
SBPC	2 (3%)	26 (37%)	47	75	(Excellent + Good) $\chi^2_0=0.55$

() Cumulative percent

Table 9 Grouping of the cases and overall clinical efficacy of CFS and SBPC in each group

Group	Treatment	No. of cases	Percentage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical results
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	CFS	21	26% (5%)	8	12	43%	$Z_0=1.505$ (Excellent) $P_0=1.000$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=1.611$
		SBPC	24	32% (4%)	4	19	21%	
	2nd group (Post prosta-tectomy)	CFS	1	1%	1		100%	$U=1.000$ (Good) $P_0=1.000$
		SBPC	4	5%	2	2	50%	
	3rd group (Upper U.T.I.)	CFS	8	10% (13%)	3	4	50%	$U=20.5$ (Excellent + Good) $P_0=1.000$
		SBPC	5	7%	3	2	60%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CFS	15	19% (27%)	6	5	67%	$Z_0=1.244$ (Excellent) $P_0=0.183$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=0.05$
		SBPC	11	15%	6	5	55%	
	Sub total	CFS	45	56% (13%)	18	21	53%	$Z_0=1.893$ (Excellent) $P_0=0.117$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=1.96$
		SBPC	44	59% (2%)	15	28	36%	
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	CFS	25	31%	7	18	28%	$Z_0=-0.605$ (Excellent) $P_0=1.000$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=0.04$
		SBPC	17	23% (6%)	5	11	35%	
	6th group (No indwel-ling catheter)	CFS	11	13% (27%)	2	6	46%	$Z_0=0.677$ (Excellent) $P_0=0.143$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=0.02$
		SBPC	14	19%	6	8	43%	
	Sub total	CFS	36	44% (8%)	9	24	33%	$Z_0=-0.269$ (Excellent) $P_0=0.731$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=0.04$
		SBPC	31	41% (3%)	11	19	39%	
Total	CFS	81	100%	9 (11%)	27	45	44%	$Z_0=1.249$ (Excellent) $\chi^2_0=3.05$ (Excellent + Good) $\chi^2_0=0.55$
	SBPC	75	100%	2 (3%)	26	47	37%	

Table 10 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Treatment	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical results
Indwelt	CFS	1 (2%)	15 (35%)	30	46	$Z_0=0.680$ (Excellent) $P_0=0.913$ (Excellent + Good)
	SBPC	2 (5%)	9 (27%)	30	41	$\chi^2_0=0.33$
Not indwelt	CFS	8 (23%)	12 (57%)	15	35	$Z_0=1.461$ (Excellent) $P_0=0.006^{***}$ (Excellent + Good)
	SBPC	0	17 (50%)	17	34	$\chi^2_0=0.13$

() Cumulative percent

Table 11 Overall clinical efficacy limited to *P. aeruginosa*

Treatment	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical results
CFS	12 (15%)	54 (81%)	15	81	$Z_0=3.626^{***}$ (Excellent) $\chi^2_0=2.84$ (Excellent + Good)
SBPC	4 (5%)	38 (56%)	33	75	$\chi^2_0=10.70^{**}$

() Cumulative percent

a) UTI 薬効評価基準による効果判定

UTI 薬効評価基準に従い、全種の細菌の総菌数と膿尿を指標として判定すると、Table 8 に示す如く、CFS 群では著効 9 例 (11%)、有効 27 例、無効 45 例であり、著効と有効の例を合算した総合有効率は 36 例 44%、SBPC 群では著効 2 例 (3%)、有効 26 例、無効 47 例であり、総合有効率は 25 例 37% で、総合有効率に両群間に有意差はなかった。

疾患病態群別に判定すると Table 9 の如く、各群間で 2 剤の投与群間に効果の差はなく、単独または混合感染別にみても、同じく効果に差がないことが明らかになった。

カテーテル留置の影響と効果の関係は Table 10 に示す如く、カテーテル留置例では両群間に差がなかったが、カテーテル非留置症例では、CFS 群で著効 8 例 (23%)、総合有効率 57% (20 例)、SBPC 群で著効 0、総合有効率 50% (17 例) であり、総合有効率では両群間に有意差はなかったが、著効率では CFS 群が有意にまさっていた。

b) 緑膿菌の消長と膿尿の消長による効果判定

総細菌数ではなく、緑膿菌尿と膿尿の消長を指標として、他は UTI 薬効評価基準に準じた判定を行った。Table 11 に示す如く、CFS 群では著効 12 例 (15%)、有効 54 例 (66%)、無効 15 例であり、総合有効率は 81%、SBPC 群では著効 4 例 (5%)、有効 38 例 (51%)、無効 33 例で総合有効率は 56% で、総合有効率において CFS 群が有意に高く、著効率も有意に高かった。

疾患病態群別に判定すると、Table 12 の如く、単独感染例のカテーテル留置群において、CFS 群の成績が有意にまさり、他の群については有意差はなかった。

Table 13 の如く、感染症名別になると腎盂腎炎および膀胱炎において CFS 群の有効率が SBPC 群にまさっていた。

カテーテル留置の有無により分けると、Table 14 の如く、カテーテルを有する症例での CFS 群の総合有効率が有意に高く、またカテーテル非留置群の著効率も CFS 群に高かった。

2) 項目別検討

a) 膿尿に対する効果

膿尿 (尿沈渣中白血球数) に対する効果を両群別にみると、Table 15 の如く、 $P=0.028$ で、CFS 群の正常化率が高い。その他については差はみとめられない。

感染形態別にみると、Table 16 の如く、単独感染症例の正常化率について CFS 群が有意に高かったが、その他については差はみとめられなかった。

カテーテル留置の有無をわけて検討すると Table 17 の如く、カテーテル非留置群の正常化率で CFS 群が SBPC 群にまさる ($P_0=0.006$) ことが知られた。

膿尿の程度別に膿尿に対する効果を検討したが Table 18 の如く、いずれにおいても両群間に差はみとめられなかった。

b) 細菌尿に対する効果

細菌尿の陰性化率については Table 19 に示す如く、両群間に陰性化率、減少率の差はないが、菌交代率では

Table 12 Grouping of the cases and overall clinical efficacy limited to
P. aeruginosa of CFS and SBPC in each group

Group		Treat- ment	No. of cases	Perce- ntage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical results
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	CFS	21	26%	3 (14%)	14	4	81%	$Z_0 = 2.899^{**}$ (Excellent) $P_0 = 0.509$ (Excellent + Good) $= 6.979^{**}$
		SBPC	24	32%	1 (4%)	8	15	38%	
	2nd group (Post pro- statectomy)	CFS	1	1%		1		100%	$U = 1.000$ (Excellent + Good) $P_0 = 1.000$
		SBPC	4	5%		2	2	50%	
	3rd group (Upper U.T.I.)	CFS	8	10%	1 (13%)	5	2	75%	$U = 15.5$ (Excellent + Good) $P_0 = 1.000$
		SBPC	5	7%		3	2	60%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CFS	15	19%	4 (27%)	8	3	80%	$Z_0 = 1.900$ (Excellent) $P_0 = 1.000$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 0.92$
		SBPC	11	15%		6	5	55%	
	Sub total	CFS	45	56%	8 (18%)	28	9	80%	$Z_0 = 3.705^{***}$ (Excellent) $P_0 = 0.033^*$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 9.96^{**}$
		SBPC	44	59%	1 (2%)	19	24	46%	
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	CFS	25	31%	1 (4%)	22	2	92%	$Z_0 = 0.566$ (Excellent) $P_0 = 0.346$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 1.979$
		SBPC	17	23%	3 (18%)	9	5	71%	
	6th group (No indwel- ling cath- eter)	CFS	11	13%	3 (27%)	4	4	64%	$Z_0 = 0.554$ (Excellent) $P_0 = 0.143$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 0.17$
		SBPC	14	19%		10	4	71%	
	Sub total	CFS	36	44%	4 (11%)	26	6	83%	$Z_0 = 1.033$ (Excellent) $P_0 = 1.000$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 0.85$
		SBPC	31	41%	3 (10%)	19	9	71%	
Total		CFS	81	100%	12 (15%)	54	15	81%	$Z_0 = 3.626^{***}$ (Excellent) $\chi^2_0 = 2.84$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 10.70^{**}$
		SBPC	75	100%	4 (5%)	38	33	56%	

Table 13 Influence of site of infections on overall clinical efficacy limited to *P. aeruginosa*

Infections	Treat- ment	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical results
Infections after prosta- tectomy	CFS	1 (13%)	7 (100%)	0	8	$U = 28.0$ (Excellent) $P_0 = 0.842$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 1.01$
	SBPC	0	8 (73%)	3	11	
Pyeloneph- ritis	CFS	5 (19%)	16 (81%)	5	26	$Z_0 = 2.741^{**}$ (Excellent) $P_0 = 0.155$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 4.56^*$
	SBPC	0	7 (44%)	9	16	
Cystitis	CFS	6 (13%)	31 (79%)	10	47	$Z_0 = 2.195^*$ (Excellent) $P_0 = 0.713$ (Excellent + Good) $\chi^2_0 = 4.49^*$
	SBPC	4 (8%)	23 (56%)	21	48	

() Cumulative percent

Table 14 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy limited to *P. aeruginosa*

Catheter	Treat- ment	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical results
Indwelt	CFS	4 (9%)	36 (87%)	6	46	$Z_0=2.943^{**}$ (Excellent) $P_0=1.00$ (Excellent + Good)
	SBPC	4 (10%)	17 (51%)	20	41	$\chi^2_0=11.58^{***}$
Not indwelt	CFS	8 (23%)	18 (74%)	9	35	$Z_0=2.146^*$ (Excellent) $P_0=0.006^{**}$ (Excellent + Good)
	SBPC	0	21 (62%)	13	34	$\chi^2_0=0.74$

() Cumulative percent

Table 15 Evaluation of efficacy on pyuria

Treatment	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical results
CFS	16 (20%)	14 (37%)	51	81	$Z_0=0.716$ (Cleared) $\chi^2_0=4.66^*$
SBPC	5 (7%)	22 (36%)	48	75	(Cleared + Decreased) $\chi^2_0=0.02$

() Cumulative percent

Table 16 Influence of mixed infections on efficacy on pyuria

Infection	Treat- ment	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical results
Single	CFS	10 (22%)	8 (40%)	27	45	$Z_0=1.105$ (Cleared) $\chi^2_0=4.56^*$
	SBPC	2 (5%)	13 (34%)	29	44	(Cleared + Decreased) $\chi^2_0=0.13$
Mixed	CFS	6 (17%)	6 (33%)	24	36	$Z_0=-0.178$ (Cleared) $P_0=0.639$
	SBPC	3 (10%)	9 (39%)	19	31	(Cleared + Decreased) $\chi^2_0=0.04$

() Cumulative percent

Table 17 Influence of indwelling catheter on efficacy on pyuria

Catheter	Treat- ment	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical results
Indwelt	CFS	8 (17%)	10 (39%)	28	46	$Z_0=0.384$ (Cleared) $\chi^2_0=0.15$
	SBPC	5 (12%)	10 (37%)	26	41	(Cleared + Decreased) $\chi^2_0=0.00$
Not indwelt	CFS	8 (23%)	4 (34%)	23	35	$Z_0=0.599$ (Cleared) $P_0=0.006^{**}$
	SBPC	0	12 (35%)	22	34	(Cleared + Decreased) $\chi^2_0=0.01$

() Cumulative percent

Table 18 Influence of grade of pyuria on efficacy on pyuria

Grade of pyuria	Treatment	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical results
+++	CFS	5 (17%)	9 (47%)	16	30	$Z_0 = -0.015$ (Cleared) $P_0 = 0.329$ (Cleared + Decreased)
	SBPC	2 (6%)	16 (53%)	16	34	$\chi^2_0 = 0.06$
++	CFS	6 (18%)	5 (33%)	22	33	$Z_0 = 0.631$ (Cleared) $P_0 = 0.233$ (Cleared + Decreased)
	SBPC	1 (4%)	6 (29%)	17	24	$\chi^2_0 = 0.00$
+	CFS	5 (28%)	0 (28%)	13	18	$Z_0 = 1.167$ (Cleared) $P_0 = 0.45$ (Cleared + Decreased)
	SBPC	2 (12%)	0 (12%)	15	17	$P_0 = 0.45$

() Cumulative percent

Table 19 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Treatment	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical results
CFS	22 (27%)	6 (7%)	29 (36%)	24 (30%)	81	$Z_0 = 1.528$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 0.006$ (Eliminated + Suppressed)
SBPC	19 (25%)	7 (9%)	12 (16%)	37 (49%)	75	$\chi^2_0 = 0.024$ (Unchanged) $\chi^2_0 = 5.55^*$

Table 20 Influence of mixed infections on efficacy on bacteriuria

Infection	Treatment	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical results
Single	CFS	13 (29%)	4 (9%)	19 (42%)	9 (20%)	45	$Z_0 = 1.875$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 0.00$ (Eliminated + Suppressed)
	SBPC	13 (30%)	3 (7%)	4 (9%)	24 (54%)	44	$\chi^2_0 = 0.02$ (Unchanged) $\chi^2_0 = 9.96^{**}$
Mixed	CFS	9 (25%)	2 (5%)	10 (28%)	15 (42%)	36	$Z_0 = 0.100$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 0.067$ (Eliminated + Suppressed)
	SBPC	6 (19%)	4 (13%)	8 (26%)	13 (42%)	31	$\chi^2_0 = 0.013$ (Unchanged) $\chi^2_0 = 0.00$

Table 21 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

Catheter	Treatment	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical results
Indwelt	CFS	6 (13%)	3 (6%)	22 (48%)	15 (33%)	46	$Z_0=1.618$ (Eliminated) $\chi^2_0=0.05$ (Eliminated + Suppressed)
	SBPC	7 (17%)	2 (5%)	8 (20%)	24 (58%)	41	$\chi^2_0=0.00$ (Unchanged) $\chi^2_0=4.90^*$
Not indwelt	CFS	16 (46%)	3 (8%)	7 (20%)	9 (26%)	35	$Z_0=0.951$ (Eliminated) $\chi^2_0=0.41$ (Eliminated + Suppressed)
	SBPC	12 (35%)	5 (15%)	4 (12%)	13 (38%)	34	$\chi^2_0=0.01$ (Unchanged) $\chi^2_0=0.74$

Table 22 Evaluation of efficacy on pyocyanic bacteriuria

Treatment	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total	Statistical results
CFS	53 (65%)	13 (81%)	15	81	$Z_0=2.801^{**}$ (Eliminated) $\chi^2_0=4.144^*$
SBPC	36 (48%)	6 (56%)	33	75	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0=10.70^{**}$

() Cumulative percent

Table 23 Influence of mixed infections on efficacy on pyocyanic bacteriuria

Infections	Treatment	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total	Statistical results
Single	CFS	29 (64%)	7 (80%)	9	45	$Z_0=2.973^{**}$ (Eliminated) $\chi^2_0=4.96^*$
	SBPC	17 (39%)	3 (45%)	24	44	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0=9.96^{**}$
Mixed	CFS	24 (67%)	6 (83%)	6	36	$Z_0=0.710$ (Eliminated) $\chi^2_0=0.04$
	SBPC	19 (61%)	3 (71%)	9	31	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0=0.85$

() Cumulative percent

CFS 群が ($P_0=0.009$), 不変率では SBPC 群が ($P_0=0.018$) 高かった。

感染形態別には Table 20の如く, 菌交代率は単独感染例で CFS 群42%, SBPC 群9%で $P_0=0.001$ で CFS 群が高く, 不変率では CFS 群20%, SBPC 群54%で $P_0=0.001$ で SBPC 群が高かった。なお混合感染症例では両群間に有意差は認められなかった。

カテーテル留置の有無別では Table 21の如く, カテーテル留置例の菌交代率で $P_0=0.011$ で CFS 群が, 不変率で $P_0=0.027$ で SBPC 群が高かった。その他については差をみとめなかった。

c) 緑膿菌尿に対する効果

Table 22に示す如く, 緑膿菌のみの消長を指標としてみると, CFS 群が $P=0.041$ で有意に陰性化率が高く,

Table 24 Influence of indwelling catheter on efficacy on pyocyanic bacteriuria

Catheter	Treat-ment	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total	Statistical results
Indwelt	CFS	33 (72%)	7 (87%)	6	46	$Z_0 = 2.963^{**}$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 4.82^*$
	SBPC	19 (46%)	2 (51%)	20	41	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 11.58^{***}$
Not indwelt	CFS	20 (57%)	6 (74%)	9	35	$Z_0 = 0.847$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 0.13$
	SBPC	17 (50%)	4 (62%)	13	34	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 0.74$

() Cumulative percent

Table 25 Influence of bacterial count on efficacy on pyocyanic bacteriuria

Bacterial count	Treat-ment	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total	Statistical results
10^4	CFS	2 (40%)	2 (80%)	1	5	$U = 27.5$ (Eliminated) $P_0 = 0.853$
	SBPC	6 (60%)	1 (70%)	3	10	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 0.17$
10^5	CFS	20 (74%)	5 (93%)	2	27	$Z_0 = 1.949$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 1.57$
	SBPC	11 (52%)	2 (62%)	8	21	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 5.01^*$
$\geq 10^6$	CFS	31 (63%)	6 (76%)	12	49	$Z_0 = 2.283^*$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 3.00$
	SBPC	19 (43%)	3 (50%)	22	44	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 5.46^*$

() Cumulative percent

Table 26 Influence of *P. aeruginosa* count on efficacy on pyocyanic bacteriuria

Bacterial count	Treat-ment	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total	Statistical results
10^4	CFS	4 (44%)	3 (78%)	2	9	$U = 77.5$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 0.41$
	SBPC	10 (67%)	1 (73%)	4	15	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 0.06$
10^5	CFS	24 (77%)	5 (94%)	2	31	$Z_0 = 2.088^*$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 2.22$
	SBPC	15 (56%)	3 (67%)	9	27	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 5.15^*$
$\geq 10^6$	CFS	25 (61%)	5 (73%)	11	41	$Z_0 = 2.730^{**}$ (Eliminated) $\chi^2_0 = 4.54^*$
	SBPC	11 (33%)	2 (39%)	20	33	(Eliminated + Suppressed) $\chi^2_0 = 7.24^{**}$

() Cumulative percent

Table 27 Classification of isolates from urine and ratio of eradication after treatment

Isolates		Treatment	Strain eradicated (Eradication %)	Strain persisted	Statistical results
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	CFS SBPC	53(65.4%) 36(48.0%)	28 39	$\chi^2_0=4.144^*$
	<i>P. maltophilia</i>	CFS SBPC	1(100%) 0	0 0	
	<i>E. coli</i>	CFS SBPC	5(100%) 0(0%)	0 1	—
	<i>Citrobacter</i>	CFS SBPC	1(50%) 2(100%)	1 0	
	<i>Klebsiella</i>	CFS SBPC	4(67%) 0(0%)	2 2	—
	<i>Enterobacter</i>	CFS SBPC	0 3(100%)	0 0	
	<i>Serratia</i>	CFS SBPC	3(60%) 3(50%)	2 3	—
	<i>P. mirabilis</i>	CFS SBPC	2(100%) 3(75%)	0 1	
	Indole(+) <i>Proteus</i>	CFS SBPC	6(75%) 6(67%)	2 3	$P_0=1.000$
	Other GNB	CFS SBPC	1(100%) 0	0 0	
	Sub-total	CFS SBPC	76(68.5%) 53(52.0%)	35 49	$\chi^2_0=5.393^*$
GPC	<i>S. faecalis</i>	CFS SBPC	5(39%) 2(40%)	8 3	$P_0=1.000$
	<i>S. epidermidis</i>	CFS SBPC	0 2(100%)	0 0	
	Sub-total	CFS SBPC	5(39%) 4(57%)	8 3	$P_0=0.740$
Others		CFS SBPC	0 1(100%)	0 0	—
Total		CFS SBPC	81(65.3%) 58(52.7%)	43 52	

GNB : Gram negative bacteria, GPC : Gram positive cocci

陰性化および減少率でも $P_0=0.001$ で有意にまさっている。感染形態別にみれば単独感染において、カテーテル留置の有無別にみればカテーテル留置群において、総菌数でみれば $\geq 10^6$ 群について、緑膿菌の菌数においては $\geq 10^6$ 群において、CFS 群の陰性化率が SBPC より有意に高く、総菌数別の $\geq 10^6$ 群および緑膿菌の菌数の 10^5 群においては SBPC の不変率が有意に高い (Table 23~26)。

d) 細菌学的効果

混合感染例を含めて、投与開始直前の尿から分離された細菌に対する両薬剤群の効果を各菌種ごとに消失、持続にわけて判定したのが Table 27 である。緑膿菌では CFS 群 65.4%、SBPC 群 48.0% の消失率で、 $P_0=0.04$ で CFS 群の消失率が高かった。緑膿菌以外の GNB については消失率の差はなかった。

投与後出現菌を Table 28 に一覧表にして示した。CFS 群 56 株、SBPC 群 33 株で、1 症例当りの出現菌株数については CFS 群 0.69、SBPC 群 0.44 で ($P_0=0.0015$) CFS 群が高かった。。

副作用及び臨床検査値の異常

CFS 群 92 例、SBPC 群 94 例の全例が副作用について

検討可能であり、自覚的副作用と臨床検査値の異常に区分して検討した。

自覚的副作用は CFS 群に 3 例、SBPC 群に 2 例みとめられた。Table 29 に、その内容を示すが、両群ともに 1 例ずつが副作用のため投薬を中止せざるを得なくなっている。発現率について両群間に差はない。

臨床検査値の異常化は CFS 群に 1 例、SBPC 群に 6 例みとめられた (Table 30)。各 1.1% と 6.4% に当る。異常化の内容は主として GOT、GPT、ALP の変動である。各検査項目別の異常発現率を Table 31 に示す。いずれの項目でも両群間の発現率に有意差はない。

Table 32 に自覚的副作用と臨床検査値の異常化から概括安全度を算出して示す。両群間に有意差はない。

主治医の判定

主治医による治療効果の判定をまとめると Table 33 の如くで、記入のあったのは CFS 群 81 例、SBPC 群 75 例であり、有効率に差をみとめなかった。

これらを感染形態別にすると Table 34 の如く、単独感染例の著効率と総合有効率について各々 $P_0=0.043$ 、 $P_0=0.025$ で CFS 群が有意に高かった。

有用性判定では Table 35 に示す如く、両群間に差は

Table 28 Organism appeared after treatment

Organism appeared after treatment		Treatment	No. of strains (Ratio)	Statistical results
G N B	<i>E. coli</i>	CFS SBPC	3(5.4%) 6(18.2%)	—
	<i>Citrobacter</i>	CFS SBPC	3(5.4%) 3(9.1%)	—
	<i>Klebsiella</i>	CFS SBPC	5(8.9%) 0(0%)	—
	<i>Enterobacter</i>	CFS SBPC	2(3.6%) 0(0%)	—
	<i>Serratia</i>	CFS SBPC	13(23.2%) 3(9.1%)	$P_0 = 0.158$
	<i>Proteus</i>	CFS SBPC	8(14.3%) 11(33.3%)	$\chi^2_0 = 3.424$
	<i>P. maltophilia</i>	CFS SBPC	2(3.6%) 0(0%)	—
	<i>P. cepacia</i>	CFS SBPC	2(3.6%) 1(3.0%)	—
	<i>P. putida</i>	CFS SBPC	1(1.8%) 0(0%)	—
	Other GNB	CFS SBPC	3(5.4%) 4(12.1%)	—
	Sub total	CFS SBPC	42(75.0%) 28(84.8%)	$\chi^2_0 = 0.685$
G P C	<i>S. epidermidis</i>	CFS SBPC	2(3.6%) 0(0%)	—
	<i>S. faecalis</i>	CFS SBPC	9(16.1%) 2(6.1%)	—
	Other GPC	CFS SBPC	0(0%) 1(3.0%)	—
	Sub total	CFS SBPC	11(19.6%) 3(9.1%)	$\chi^2_0 = 1.039$
Others		CFS SBPC	3(5.4%) 2(6.1%)	—
Total		CFS SBPC	56(100%) 33(100%)	—
Total No. of strains		CFS	56/81(0.69)	
Total No. of patients		SBPC	33/75(0.44)	

Table 29 Patients with subjective side effect

Treat-ment	Age	Sex	Subjective side effect	Date of appeared	Date of disappeared	Continuation of treatment	Side effect management	Incidence	Statistical results
CFS	67	m	Eruption	1	6	No	None	3/92 (3.3%)	P ₀ = 1.000
	28	m	Gastric discomfort	2	5	Yes	None		
	62	m	Eruption	1	1 6hr. later	Yes	Dexametha- son 10mg i.m.		
SBPC	52	f	Eruption	5		No	Minopha- gen C	2/94 (2.1%)	
	67	m	Eruption	3	1	Yes	Minopha- gen C		

見出されなかった。しかし Table 36の如く、感染形態別にすると、単独感染症例で非常に満足および満足群で $P_0 = 0.024$ で CFS 群がまさっていた。

考 按

尿路における緑膿菌感染は、ほとんどが慢性複雑性感染に見出されるため治療も困難である。またしばしば院

内感染を起こす原因菌としても知られている。

従来、この菌の感染に有効な薬剤として、SBPC, CBPC GM, DKB, AMK, TOB, PPA, TIPC などが開発されてきたが、比較的大量に用いねばならぬものもあり、アミノグリコシド系のものは第8脳神経障害や腎障害のおそれがあった。今回半合成セファロsporinで緑膿菌に抗菌力の強い CFS が開発されたことは、副作用

Table 30 Patients with abnormal changes of laboratory findings

Treatment	Age	Sex	Abnormalities	Incidence	Statistical results
CFS	61	m	Elevation of GOT(27→332→413), GPT(18→360→514) and Al-P(5.2→20.5→30.2)	1/92 (1.1%)	P ₀ =0.125
SBPC	74	m	Lowering of Platelet count (17.6→7.3)	6/94 (6.4%)	
	62	m	Elevation of GOT(18→52→14), and GPT(19→54→8)		
	75	m	Elevation of GOT(25→49)		
	76	m	Elevation of GOT(64→104), and GPT(50→93)		
	65	f	Elevation of GOT(39→75), and GPT(18→37)		
	51	f	Elevation of Al-P(5.0→13.4)		

Table 31 Abnormal changes of laboratory findings and rate of their incidence

Laboratory findings	Treatment	Abnormalities	No. of patients observed	Rate of incidence	Statistical results
RBC	CFS	0	91	0%	—
	SBPC	0	94	0%	
WBC	CFS	0	91	0%	—
	SBPC	0	94	0%	
Hb	CFS	0	90	0%	—
	SBPC	0	94	0%	
Platelet count	CFS	0	79	0%	P ₀ =1.000
	SBPC	1	80	1.3%	
s-GOT	CFS	1	91	1.1%	P ₀ =0.395
	SBPC	4	92	4.3%	
s-GPT	CFS	1	87	1.1%	P ₀ =0.655
	SBPC	3	89	3.4%	
Al-P	CFS	1	89	1.1%	P ₀ =1.000
	SBPC	1	90	1.1%	
Creatinine	CFS	0	89	0%	—
	SBPC	0	89	0%	
BUN	CFS	0	89	0%	—
	SBPC	0	91	0%	

Table 32 Evaluation of global safety rate

Treatment	No. side effect occurred	Side effects occurred			Total	Statistical results
		Slight, treatment continued	Treatment discontinued without any management to the side effect	Management of the side effect needed. Treatment continued or discontinued		
CFS	88 (96%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	92	Z ₀ =1.110 (Any side effect) χ ₀ ² =0.73
SBPC	86 (91%)	7 (7%)	1 (1%)	0	94	

Table 33 Global judgement by doctors in charge

Treatment	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical results
CFS	17 (21%)	26 (53%)	18	20	81	Z ₀ =2.092* (Excellent)
SBPC	7 (9%)	22 (39%)	20	26	75	χ ₀ ² =3.22 (Excellent + Good) χ ₀ ² =2.70

() Cumulative percent

Table 34 Influence of mixed infections on global judgement by doctors in charge

Infections	Treat- ment	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical results
Single	CFS	11 (24%)	17 (62%)	6	11	45	$Z_0=2.503^*$ (Excellent) $\chi^2_0=3.98^*$
	SBPC	3 (7%)	13 (36%)	11	17	44	(Excellent + Good) $\chi^2_0=4.97^*$
Mixed	CFS	6 (17%)	9 (42%)	12	9	36	$Z_0=0.274$ (Excellent) $P_0=0.936$
	SBPC	4 (13%)	9 (42%)	9	9	31	(Excellent + Good) $\chi^2_0=0.00$

() Cumulative percent

Table 35 Evaluation of clinical usefulness

Treat- ment	Remarkably useful	Moderately useful	Slightly useful	Not useful	Never useful	Total	Statistical results
CFS	14 (17%)	26 (49%)	22 (77%)	18	1	81	$Z_0=1.359$ (Remarkably useful) $\chi^2_0=0.50$
SBPC	9 (12%)	18 (36%)	28 (73%)	19	1	75	(Remarkably useful + Moderately useful) $\chi^2_0=2.33$

() Cumulative percent

Table 36 Influence of mixed infections on evaluation of clinical usefulness

Infections	Treat- ment	Remarkably useful	Moderately useful	Slightly useful	Not useful	Never useful	Total	Statistical results
Single	CFS	9 (20%)	17 (58%)	9	10	0	45	$Z_0=1.906$ (Remarkably useful) $\chi^2_0=0.69$
	SBPC	5 (11%)	9 (32%)	18	11	1	44	(Remarkably useful + Moderately useful) $\chi^2_0=5.07^*$
Mixed	CFS	5 (14%)	9 (39%)	13	8	1	36	$Z_0=0.124$ (Remarkably useful) $\chi^2_0=1.000$
	SBPC	4 (13%)	9 (42%)	10	8	0	31	(Remarkably useful + Moderately useful) $\chi^2_0=0.00$

() Cumulative percent

が少ないとすれば、かなりの有用性を期待できるものであろう。このような観点から、CFS の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に確認するため SBPC を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

臨床成績を比較すると、CFS の 1 日 1 g 投与は SBPC の 1 日 10 g 投与よりも総合有効率では差がないが、緑膿菌の消長を指標とした検討ではまざっている。また細

菌学的検討でも、緑膿菌の陰性化率で CFS がまざっていることも明らかになり、これから考えると CFS は基礎的検討で明らかになったように、緑膿菌に対して特に有効であるという特長を有するといえよう。このことは CFS 群で SBPC 群よりも菌交代率が高かったことの説明にもなる。

CFS が尿中緑膿菌に対して効力の強いことが、そのまま総合臨床成績にも反映していると思われる。すなわ

ちカテーテル留置の有無にかかわらず、緑膿菌に効果のあることがみられており、これが膿尿の改善率も高くしていると考えられる。

効果判定委員会の判定を主治医の判定と比較すると、主治医判定は CFS 群で有効率74%であり、SBPC 群では45%で、効果判定委員会の判定の54%、37%よりやや高めであった。有用性については CFS 群で18、SBPC 群で19例の不満との判定も出たが、CFS 群で40例、SBPC 群で27例は満足以上の結果を得た。

結 論

緑膿菌による複雑性尿路感染症に対する Cefsulodin (SCE-129, CFS) の治療効果と副作用とを客観的に評価する目的で成人を対象に Sulbenicillin (SBPC) を対照薬として二重盲検法による比較検討を行った結果、次のような結論が得られた。

1. 総投与症例数は186、うち、効果を判定し得た症例は CFS 群81例、SBPC 群75例、計156例であった。除外は29例、脱落は1例であった。

2. CFS 1日1g とSBPC 1日10g の5日間投与では、緑膿菌に対して臨床的に CFS 群の方が総合有効率81%で、SBPC 群の56%より有効であった。しかし総合臨床効果を、他の菌も含め UTI 薬効評価基準に従って判定すると効果は同等であった。

3. 疾患病態別解析では、UTI 薬効評価基準では差がないが、緑膿菌のみを指標として解析すると、単独感染例のカテーテル留置群について、CFS の方が有効で

あった。また感染症別では腎盂腎炎および膀胱炎で CFS の方が有効であった。

4. 総合臨床効果の項目別検討では、膿尿の正常化率、特に緑膿菌単独感染の膿尿正常化率と、カテーテル非留置群の正常化率で、CFS 群の方がまさっていた。

5. 細菌尿の陰性化率については両群間に差がなく、不変率は SBPC 群に高く、交代菌出現率は CFS 群に高かった。緑膿菌の消長からみると、陰性化率では CFS 群がまさっていた。

6. 副作用発現率には両群間に有意差がなく、臨床検査値の異常化を呈した症例は両群間に有意の差はなかった。発現率は CFS 群4.4%、SBPC 群8.5%であった。

7. 以上より CFS は緑膿菌による複雑性尿路感染症には SBPC と同等またはそれ以上に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 昭和53年度日本化学療法学会、新薬シンポジウムパンフレット：セフスロジン 1978、東京
- 2) 岡田 淳他：病巣分離グラム陰性桿菌の SBPC に対する MIC 分布。日本臨床別冊 3~10、1976
- 3) 大越正秋 他：抗生剤大量療法の適応と限界。最新医学 29：859~866、1974
- 4) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。第25回日本化学療法学会総会特別講演、1977
- 5) 上田泰他：高齢者の化学療法。治療 55：2405~2409、1973

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY
AND USEFULNESS OF CEFSULODIN (SCE-129) AND SULBENICILLIN
ON CHRONIC, COMPLICATED URINARY TRACT
INFECTIONS DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BY
DOUBLE BLIND METHOD

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Urology, School of Medicine, Tokai University

YOSHIKI KUMAMOTO

Urology, Sapporo Medical College

YASUO SHIRAIWA

Urology, Fukushima Medical College

YORIO NAIDE

Fujita-Gakuen University School of Medicine

KYOICHI KURODA

Urology, School of Medicine, Kanazawa University

TSUNEO NISHIURA

Urology, Gifu University School of Medicine

SHIGERU TADA

Urology, School of Medicine, Mie University

JYOJI ISHIGAMI

Urology, Kobe University, School of Medicine

OSAMU YOSHIDA

Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

HIROKI WATANABE

Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

KAZUO KUROKAWA

Urology, School of Medicine, Tokushima University

HIROYUKI OHMORI

Urology, Okayama University Medical School

HIROMI NIHIRA

Urology, Hiroshima University School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

ATSUSHI KONDO

Urology, Nagasaki University School of Medicine

KOSAKU ETO

Urology, Kurume University School of Medicine

KENICHIRO OKAMOTO

Urology, School of Medicine Kagoshima University

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new cephalosporin antibiotic, was evaluated as to its therapeutic efficacy, safety and clinical usefulness in patients with chronic, complicated urinary-tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* by a double-blind technique using sulbenicillin (SBPC) as control drug.

1. Of a total of 186 patients who received medication, 29 were excluded because of inadequacy for the study and 1 were drop-outs. All of the remaining 156 patients were included in the analyses. Eighty-one of them received CFS and 75 SBPC.

2. No variance existed in the demographic characteristics and diagnosis of the patients in both treatment groups except for age and sex, in which variance was judged to have no influence to the clinical evaluation.

3. Clinical evaluation was done prior to and after treatment with daily dosages of 1 g of CFS and 10 g of SBPC for 5 days. Overall clinical efficacy in all the patients was "excellent" in 11% after CFS and in 3% after SBPC. It was "excellent" and "good" in 44% after CFS and in 37% after SBPC, respectively. The difference was not statistically significant. In the patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*, overall clinical efficacy was "excellent" in 15% after CFS and in 5% after SBPC, of which difference was not significant. The "excellent" and "good" responses in these patients, however, were obtained in 81% after CFS and in 56% after SBPC and the difference was significant.

4. Pyuria was cleared in 20% after CFS and in 7% after SBPC. The difference was statistically significant, but there was no significant difference between the two treatment groups when compared as to the cases in which pyuria was cleared and decreased (37% after CFS and 36% after SBPC).

5. No difference was noted between the two treatment groups as to the efficacy on bacteruria (eliminated in 27% after CFS and in 25% after SBPC and eliminated or suppressed in 34% after CFS and 34% after SBPC). New organisms appeared in 36% after CFS treatment and in 16% after SBPC treatment, and the degree of bacteruria remained unchanged in 30% after CFS and in 49% after SBPC, showing a significant superiority of CFS over SBPC.

6. CFS was significantly superior to SBPC in the efficacy on pyocyanic bacteruria (eliminated in 65% after CFS and in 48% after SBPC, and eliminated or suppressed in 81% after CFS and in 56% after SBPC).

7. Stratified analyses of overall clinical efficacy significantly favored CFS over SBPC in the patients with single infections and in those with indwell catheter. Especially when limited to *Pseudomonas aeruginosa* the results were satisfactory with CFS in more than 60% in every diagnostic subtype of single and mixed infections.

8. Bacteriological responses showed that CFS was significantly superior to SBPC. *Pseudomonas aeruginosa* was eradicated in 65.4% after CFS and in 48.0% after SBPC. Gram-negative bacilli including *Pseudomonas aeruginosa* were eliminated in 68.5% after CFS and in 52.0% after SBPC.

9. Global judgements by doctors in charge significantly favored CFS over SBPC, which was seemed to be due to the significant superiority of CFS treatment over SBPC treatment in single infections. Clinical usefulness was also evaluated in favor of CFS over SBPC in single infections with a significant difference.

10. Side effects occurred in 4% of the CFS-treated patients and in 8% of the SBPC-treated patients. The difference was not significant, but suggested a higher safety of CFS treatment.

11. The overall results of this study indicate that CFS is a useful drug for therapy of chronic, complicated urinarytract infections due to *Pseudomonas aeruginosa*.