

Cefotiam (SCE-963) の慢性複雑性尿路感染症に対する

二重盲検法による Cefazolin との比較成績

石神 襄次・大野三太郎・富岡 収

神戸大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎・熊 沢 浄 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

宮 崎 重・沼 田 正 紀

大阪医科大学泌尿器科学教室

坂 本 公 孝・大 島 一 寛

福岡大学医学部泌尿器科学教室

石 沢 靖 之・妹 尾 康 平

宮崎医科大学泌尿器科学教室

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

黒 田 守・広 岡 九兵衛

関西労災病院泌尿器科

黒 田 清 輝・中 塚 栄 治

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

三 田 俊 彦・杉 本 正 行

姫路赤十字病院泌尿器科

高 橋 靖 昌

神鋼病院泌尿器科

末 光 浩・高 田 健 一

神戸労災病院泌尿器科

原 信 二

原 泌 尿 器 科

寺 杣 一 徳

社会保険神戸中央病院泌尿器科

大 島 秀 夫・田 中 邦 彦・大 前 博 志

兵庫県立加古川病院泌尿器科

彦 坂 幸 治・真 弓 研 介

西脇市立西脇市民病院泌尿器科

大 部 亨

明石市立市民病院泌尿器科

秋 田 康 年

大津赤十字病院泌尿器科

岡 野 准

大阪府済生会中津病院泌尿器科

平 田 耕 造・森 田 一喜郎

国立福岡中央病院泌尿器科

太 田 康 弘

福岡赤十字病院泌尿器科

原 三信・原 孝彦・南里和成・山口秋人

医療法人三信会原病院泌尿器科

江 本 侃 一・相 戸 賢 二

浜の町病院泌尿器科

尾 本 徹 男・伊 東 健 治

九州厚生年金病院泌尿器科

安 藤 征 一 郎

北九州市立小倉病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新日本製鉄八幡製鉄所病院泌尿器科

中 山 宏・佐 藤 伸 一

国立別府病院泌尿器科

中 山 健・稗 田 定

宮崎県立病院泌尿器科

平 田 弘・倉 本 博・大 楠 雅 夫

広島赤十字病院泌尿器科

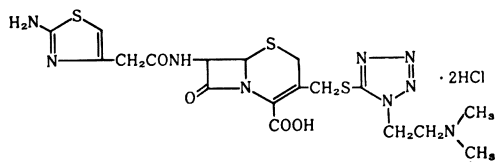
片 岡 陳 正

神戸常盤短期大学微生物学

は じ め に

Cefotiam (SCE-963, CTM) は武田薬品中央研究所で開発された新規のセファロスポリン系注射用抗生剤である¹⁾。本剤は Fig. 1 のような化学構造をもち7位側鎖に aminothiazole 環を有することがこれまでにない新規な点である。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



本剤の基礎的ならびに臨床的検討の全国集計成績は、すでに1978年に関われた第26回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて発表され、次のような特長があげられた²⁾。

- 1) 従来のセファロスポリン剤に比し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対して *in vitro*, *in vivo* ともにすぐれた抗菌活性を示す。また抗菌スペクトルの面においても *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae* まで拡大されている。
- 2) 吸収、排泄については血中半減期は約0.7時間で Cefazolin (CEZ) より短いが *Cephalothin* (CET) より長く、その中間に位置すると思われる。また尿中排泄率は中等度以上の腎機能障害のない場合、投与後6時間までで約60~80%

である。

- 3) 一般臨床試験では複雑性尿路感染症に対して1日投与量1~2g で有効率は53.6%と本疾患としては満足すべき臨床効果を示している。
- 4) 尿路感染症における細菌学的効果では、*E. coli* 91.7%, *Klebsiella* 89.5%, *Proteus mirabilis* 100%, *Proteus vulgaris* 70.0%, *Proteus morganii* 75.0%, *Proteus rettgeri* 71.4%, *Enterobacter* 88.9%, *Citrobacter* 80.0% のすぐれた除菌効果をあげている。
- 5) 一般臨床試験での副作用発現率は2.1%でその内容は発疹、悪心、悪感、痒痒感、動悸、熱感などで重篤な副作用は認めない。また、臨床検査値異常例は GOT 上昇、GPT 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン増加、赤血球減少、白血球減少、などであるが、他の β -lactam 系抗生剤と同様にその頻度は少ない。

今回、我々は本剤の慢性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評価する目的で、二群比較により CEZ を対照とし本剤の二重盲検比較試験を行ったのでその成績を報告する。

試 験 方 法

1. 試験期間および対象

試験期間は1977年10月から1978年3月までであった。対象は尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症で、UTI 薬効評価基準³⁾ に従い年齢は16歳以上、膿尿

10コ/hpf 以上、尿中生菌数 10^4 コ/ml 以上とし、患者には本試験開始前に試験内容を十分説明した。

2. 投与薬剤

投与薬剤は下記の2薬剤である。

試験薬剤：CTM 1g(力価)/vial

対照薬剤：CEZ 2g(力価)/vial

CTM にはマンニトールを添加して CEZ と同じ容量、外観にして識別不能性を保持した。マンニトール添加 CTM と CTM 単独の製剤間の等価性は確認されている。すなわちビーグル犬6頭に両製剤を cross-over で 20mg/kg 1回静注で投与直後から6時間までの血中濃度推移を検討した。測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層カップ法⁴⁾で行った。その結

果は Fig. 2 に示すごとく両製剤間の血中濃度の推移差は認められなかった。

なお、対照薬剤として CEZ を選択した理由は次のとおりである。すなわち CTM は注射用セファロsporin 剤であるので、今日使用されている代表的な同種同効品としては Cephalexin (CER) CET, CEZ が考えられるが、このうち CER は腎毒性の面から、CET は抗菌力の面から不適とみなされ、CEZ が抗菌力および安全性の面から最も適していると判断されたことによる。

3. 薬剤のわりつけ

あらかじめコントローラーが両薬剤各々2症例計4症例分を1組とし、無作為にわりつけを行い、番号順に患者に投与することとした。

コントローラーは東京医科歯科大学・佐久間昭教授に依頼し、key code の保管、両薬剤の識別不能性、無作為わりつけ、両薬剤の力価の公平性、key code の開封および開封後のデータの不変更、統計処理の公平性などに対する保証を依頼した。

4. 用法・用量・投与期間

CTM の投与量を1回1g 1日2回(2g/日)としたのは、各種臨床分離株の MIC 分布と血中濃度との関係⁵⁾、および著者らの臨床使用経験^{6) 7)} から1回0.5gでは不十分で1回1gにするとかなりの効果が期待できると判断したことによる。

CEZ の用量も同様に、各種臨床分離株の MIC と血中濃度との関係、最近の慢性複雑性尿路感染症に対する著者らの日常の使用経験、および添付文書の用量などを勘案して1回2g 1日2回(4g/日)とした。

薬剤は1回1vial を5%キシリトール溶液 300ml に溶解し約1時間かけて、朝夕2回点滴静注した。

投与期間は UTI 薬効評価基準⁸⁾に従い5日間(10回

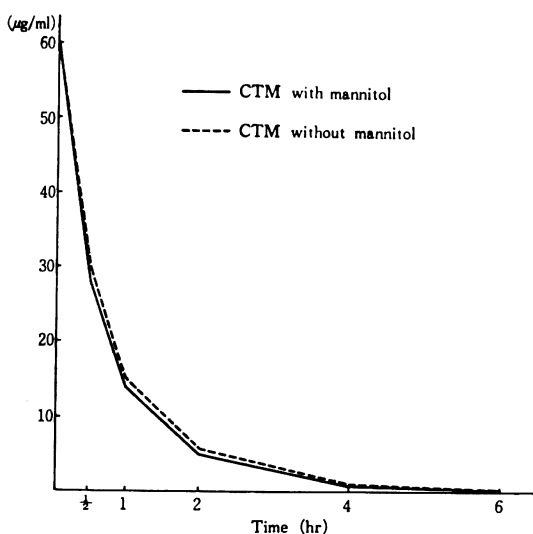


Fig. 2 Bioequivalency of two preparations

Table 1 Trial schedule

Item		Day	Pre-treatment	Day of treatment					Post-treatment	Follow up observation
				0	1	2	3	4		
Highest body temperature			○	○	○	○	○	○	○	
Urinalysis	WBC		○						○	
	Bacterial count		○						○	
	Protein		○						○	○
Laboratory findings	RBC, WBC, Hb, Platelet, GOT, GPT, AL-P		○						○	○
	Creatinine									
	BUN									
Side effects			○	○	○	○	○	○	○	○

投与)とした。なお、重篤な副作用を認めた時、および症状の増悪をきたした時は投与を中止することとし、抗菌剤および本試験に対する効果、副作用評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用はさけた。

5. 観察項目および観察日

観察項目は Table 1 のごとく、尿検査、尿細菌学的検査、一般臨床検査、副作用の観察、体温測定などについて投薬開始日(0日目)と投薬終了24時間以内(又はその翌日)に実施した。これらのうち尿中細菌数については、ウリカルト(第一化学薬品)によりそれぞれの施設で測定し、菌種の同定および MIC の測定は神戸常盤短期大学微生物学教室で一括して行った。MIC は日本化学療法学会標準法(培地: Heart Infusion 寒天一栄研, 対照菌: E. coli NIHJ)により、接種菌量 10^8 /ml および 10^6 /ml の1白金耳で測定した。

6. 除外および脱落規定

対象になる患者を選択するさい、次のような患者は除外することとした。

- 1) セファロスポリン、ペニシリンアレルギーなどの既往のある患者。
- 2) CTM または CEZ 皮内反応が陽性の患者。
- 3) 妊婦および授乳中の患者
- 4) 重篤な腎、肝機能障害患者。
- 5) 薬効判定が困難と考えられる患者。

開票前の検討で次の症例は除外又は脱落として取扱った。

- 1) 対象条件に合致しない場合
- 2) 用法・用量、投薬期間、併用薬などで著しく原則を

離れて実施された場合

- 3) その他薬効判定委員会が不適当と認めた場合

7. 効果および有用性判定

薬効判定委員会(石神襄次、百瀬俊郎、熊沢淳一、三田俊彦)による臨床効果(①総合臨床効果、②膿尿に対する効果、③細菌尿に対する効果、④細菌学的効果、⑤発熱に対する効果)および主治医による⑥治療効果判定と⑦有用性判定について検討を行った。

1) 臨床効果

UTI 薬効評価基準(第一版)²⁾に準じて薬効判定委員会が1978年4月27日に除外、脱落および臨床効果の判定を行い、さらに1978年6月9日各研究施設の代表者によって key code が開かれる前に上記判定の再確認を行った。

すなわち膿尿についてはその程度を Table 2 のごとく5段階に分類記載されているものを Table 3 の基準

Table 2 Grade of pyuria

WBC occupy more than half the high power field	卅
WBC occupy less than half the high power field and 30 cells or more per high power field	廿
WBC are 10~29 per high power field	+
WBC are 5~9 per high power field	±
WBC are 0~4 per high power field	-

Table 3 Criteria for pyuria

After Before	卅	廿	+	±	-
卅	unchanged	unchanged	decreased	decreased	cleared
廿	unchanged	unchanged	unchanged	decreased	cleared
+	unchanged	unchanged	unchanged	unchanged	cleared

Table 4 Criteria for bacteriuria

Replaced organism by cross infection	0	<10 ³ cells/ml	≥10 ³ cells/ml
0	Eliminated	Eliminated	Replaced
<10 ³ cells/ml	Suppressed	Suppressed	Replaced
≥10 ³ cells/ml	Unchanged	Unchanged	Unchanged

Table 5 Overall clinical efficacy

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

に従って、正常化、改善、不変の3段階に判定した。また細菌尿は Table 4 の基準にもとづき陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとしたが、混合感染例は総菌数で判定した。この膿尿および細菌尿の推移にもとづいて、Table 5 の基準に従って総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定した。

Table 6 Criteria for highest body temperature

After Before	<37°C	37°C	38°C	≥39°C
37°C	Cleared	Unchanged	Unchanged	Unchanged
38°C	Cleared	Decreased	Unchanged	Unchanged
≥39°C	Cleared	Decreased	Decreased	Unchanged

1. データの取扱い

試験終了後、各施設代表者立会のもとに全症例の調査表記載内容を確認し、除外例、脱落例、投与中止例の取扱い、およびデータ解析法などについて決定した。

解析方法としては、データの性質に応じて、 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法、Mann-Whitney の検定などを用い、検定の有意水準は原則として両側 5% を採用した。

なお、臨床効果に関しては主治医による判定よりも薬効判定委員会による判定を重視し、層別解析には後者の判定を使用した。

試験成績

1. 検討薬剤の含量試験

薬剤わりつけ時にコントローラーが無作為に抽出したサンプルにつき、試験開始前に両薬剤の半数を、残りはコントローラーが保管し、試験終了直後にそれぞれ京都薬科大学微生物学教室に依頼して薬剤の含量試験が行なわれた。その結果は Table 7 のようにいずれも規格に合致するものであった。

2. 検討症例数

薬剤を投与された総症例数は191例で、CTM 群95例、

細菌学的効果の判定は、混合感染例を含めて分離菌株ごとに消失または存続のいずれかに判定し、これを菌消失率として集計した。また投与後出現菌、菌交代についても検討した。

なお、UTI 薬効評価基準⁹⁾では自他覚症状は原則としてとりあげないことになっているが、最高体温の推移についても検討しえたので、Table 6 に示す基準に従い平熱化、改善、不変の3段階に分け、発熱に対する効果として臨床効果とは別途に集計した。

2) 主治医による治療効果と有用性判定

主治医は各自の判定基準により著効、有効、やや有効無効の4段階に臨床効果判定を行い、さらに副作用などを考慮して各症例ごとに次の5段階に分け有用性を判定した。

非常に満足、満足、まずまず、不満、使用に耐えない。

Table 7 Results of contents of test drugs

	CTM content/vial (%)	CEZ content/vial (%)
Before	0.9785g (97.9%)	2.047g (102.3%)
After	0.9899g (99.0%)	1.9294g (96.5%)

CEZ 群96例であった。このうち効果判定可能症例は166例 (CTM 群86例、CEZ 群80例) で、有用性判定症例は168例 (CTM 群87例、CEZ 群81例)、また副作用検討症例は191例 (CTM 群95例、CEZ 群96例) であった。その内訳は Table 8 に示すとおりで、このうち初診時菌量 10^3 /ml 以下、初診時膿尿 9コ/hpf 以下、分離菌が yeast のみのもの計23例 (CTM 群8例、CEZ 群15例) を除外例として効果および有用性判定から除いたが、副作用判定には採用した。なお CTM 群の除外例 (初診時菌量 10^3 /ml 以下) には、初回投与直後悪心、嘔吐のため投与中止された症例1例が含まれていた。

脱落例は副作用のため投与中止されたもの2例 (CTM 群1例、CEZ 群1例) で、効果判定から除いたが、有用性判定および副作用判定には採用した。

Table 8 No. of cases of exclusions or drop outs

Reason		Clinical response		Drug usefulness		Side effect	
		CTM	CEZ	CTM	CEZ	CTM	CEZ
Exclusion	Bacteriuria $\leq 10^3$ cells/ml	5*	13	5*	13	0	0
	Pyuria ≤ 9 cells/hpf	1	1	1	1	0	0
	Infected with only yeast	0	1	0	1	0	0
	Bacteriuria $\leq 10^3$ cells/ml Pyuria ≤ 9 cells/hpf	2	0	2	0	0	0
Drop outs	Discontinued due to side effect	1	1	0	0	0	0
Total		86	80	87	81	95	96

* : One case discontinued due to nausea and vomiting after the first administration.

Fig. 3 Comparison of MIC value between CTM and CEZ groups

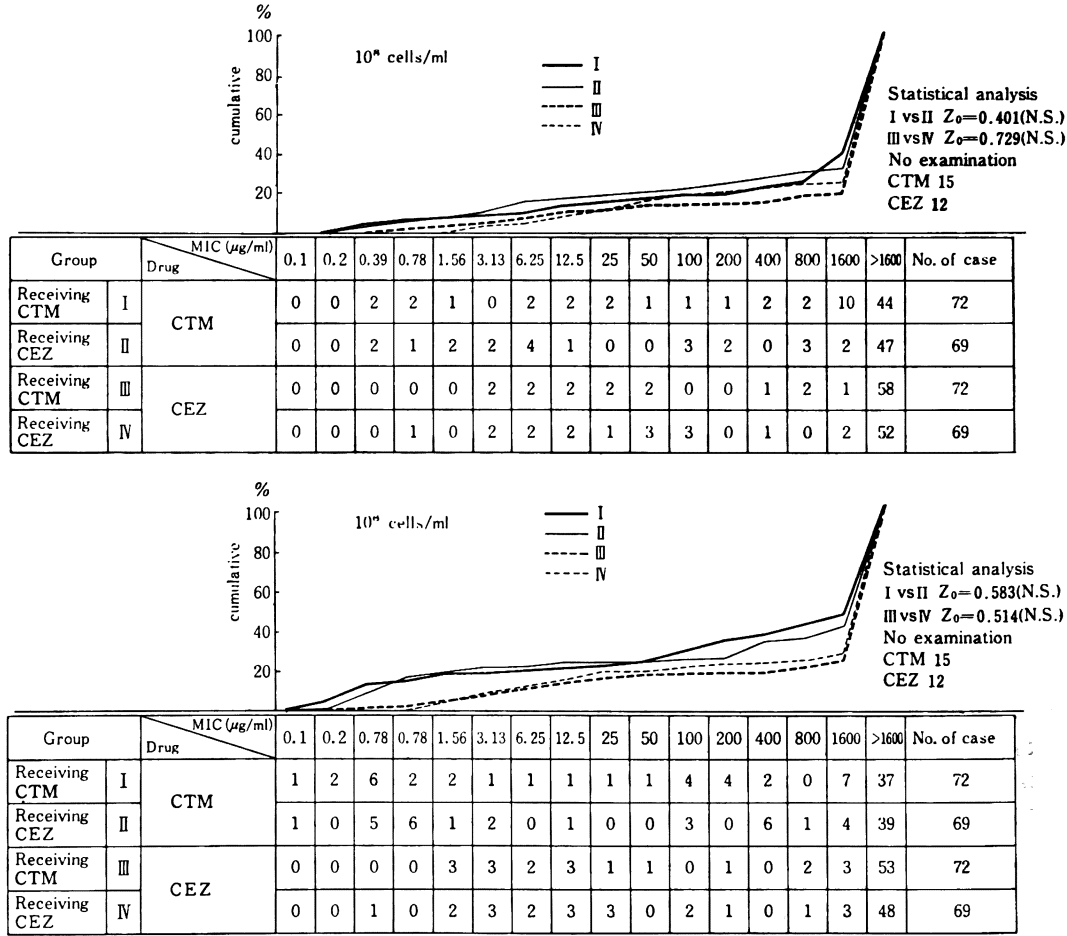
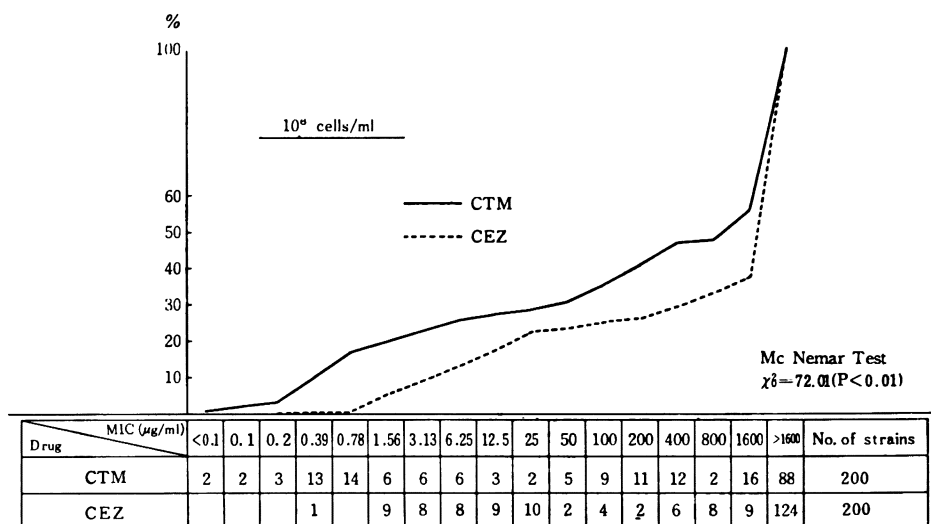
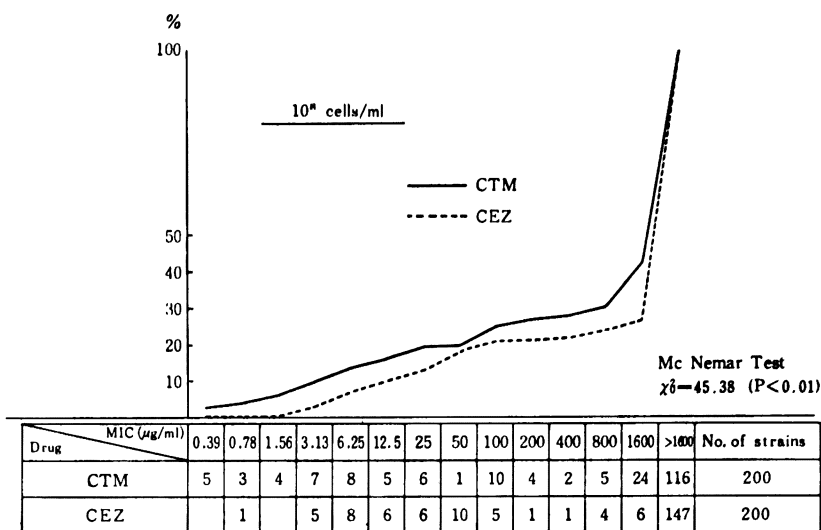


Table 9 Background characteristics

*P<0.1

Table 5 Background Characteristics				CTM	CEZ	Total
Sex	Characteristics			71	71	142
				16	10	26
Age (years)	Male			1	0	1
	Female			3	2	5
	~29			4	2	6
	~39			12	10	22
	~49			28	27	55
	~59			32	31	63
	~69			6	9	15
	~79			1	0	1
Body weight (kg)	Unknown			1	3	4
	~39			2	1	3
	~49			27	23	50
	~59			37	32	69
	~69			17	20	37
	~79			3	2	5
Diagnosis	Pyelonephritis			32	18	50
	Cystitis			24	28	52
	Infection due to post prostatectomy			31	35	66
Group of disease	Single infection	1st group (Indwelling catheter)		30	23	53
		2nd group (Post prostatectomy)		12	17	29
		3rd group (Upper U. T. I.)		16	9	25
		4th group (Lower U. T. I.)		6	9	15
	Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)		7	8	15
		6th group(No indwelling catheter)		16	15	31
Urinary flow disturbance	+			32	33	65
	-			55	48	103
Underlying disease of urinary tract	B. P. H.			6	5	11
	Post operation of B. P. H.			29	30	59
	Change of urinary tract			12	5	17
	Tumor of urinary tract			4	7	11
	Post operation of tumor of urinary tract			4	7	11
	Calculus			10	4	14
	Other single underlying disease			9	9	18
	Mixed underlying disease			13	14	27
Complication	Effect on clinical response	-		83	76	159
		+		4	5	9
Operation before treatment	-			29	24	53
	+			58	57	115
Indwelling catheter	-			50	50	100
	+			37	31	68
Chemotherapy before treatment	-			24	23	47
	+	Penicillins		28	22	50
		Cephalosporins		20	23	43
		Others		15	13	28
Concomitant drug	Effect on clinical response	-		82	73	155
		+		5	8	13
Pyuria	+++ (more than half field)			43	40	83
	++ (30cells/hpf~half field)			29	26	55
	+ (10~29 cells/hpf)			15	15	30
Bacteriuria*	10 ⁴ cells/ml			5	10	15
	10 ⁵ cells/ml			30	36	66
	10 ⁶ cells/ml			32	17	49
	≥10 ⁷ cells/ml			20	18	38
Highest body temperature	No fever			58	54	112
	37°C			18	20	38
	38°C			8	7	15
	39°C			3	0	3
Isolated organisms	Single infection	Gram (+)		4	5	9
		<i>E. coli</i>		12	8	20
		<i>Klebsiella</i>		8	7	15
		<i>Serratia</i>		19	18	37
		<i>Pseudomonas</i>		9	6	15
		<i>others</i>		12	14	26
	Mixed infection			23	23	46

Fig. 4 Comparison of MIC value between CTM and CEZ



3. 症例の背景, 群間の等質性

背景因子として性, 年齢, 体重, 診断名, 疾患病態群 (UTI 薬効評価基準による), 尿の流通障害, 尿路系の基礎疾患, 尿路系以外の合併症, 手術, 留置カテーテル, 本剤使用前の化学療法, 併用薬, 投与開始日の膿尿最高体温について検討した。その結果は Table 9 に示すように両薬剤群間に特に偏りはなかった。

薬剤投与前分離菌について, 菌名, 総菌数, MIC の分布を両群について比較した (Table 9, Fig 3, 4)。その結果では両薬剤間の分離菌はほぼ均等に分布していたが, 総菌数については CTM 群に菌数の多い傾向がみ

られた ($P<0.1$)。MIC については CTM および CEZ それぞれの MIC の薬剤群別分布を比較した結果, ほぼ均等に分布していた。なお混合感染時の MIC は大きい値を採用した。

実際に投薬が行われた各々の薬剤についての MIC の比較, つまり CTM 投与群における CTM の MIC と, CEZ 投与群における CEZ の MIC を比較すると CTM 投与群における CTM の MIC が有意に小さかった ($P<0.01$)。しかし, 全菌株について投与前の CTM と CEZ の測定した MIC を比較すると, CTM の MIC が CEZ の MIC より小さい株数と大きい株数は

Table 10 Overall clinical efficacy

Drug	No. of case	Excellent	Good	Poor
CTM	86	10 (11.6%)	30 (46.5)	46 (100.0)
CEZ	80	12 (15.0)	15 (33.8)	53 (100.0)

$$Z_0 = 1.232 (\text{N.S.})$$

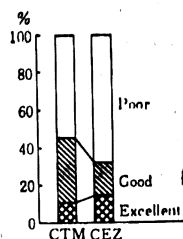


Table 11 Efficacy on pyuria

Drug	No. of case	Cleared	Decreased	Unchanged
CTM	86	17 (19.8%)	19 (41.9)	50 (100.0)
CEZ	80	14 (17.5)	7 (26.3)	59 (100.0)

$$Z_0 = 1.780 (P < 0.1)$$

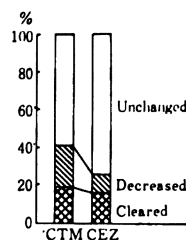
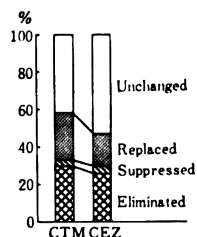


Table 12 Efficacy on bacteriuria

Drug	No. of case	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged
CTM	86	26 (30.2%)	3 (33.7)	21 (58.1)	36 (100.0)
CEZ	80	21 (26.3)	3 (30.0)	14 (47.5)	42 (100.0)

$$Z_0 = 1.126 (\text{N.S.})$$



それぞれ $10^8/\text{ml}$ 接種では72株と10株であり, $10^8/\text{ml}$ 接種では100株と10株であった。この数値を使って Mc-Nemar の検定をするといずれの接種菌量でも CTM の MIC が有意に小さかったことから, 先にみられた MIC の差は薬剤自体の差であり, 背景因子としては問題がないものと考えられた (Fig. 4)。

4. 効果判定

総合臨床効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果, 細菌学的効果, 発熱に対する効果, 主治医による治療効果, 主治医による有用性判定などについて検討を行った。

1) 総合臨床効果

CTM 群では著効10例, 有効30例, 無効46例で有効率46.5%, 一方 CEZ 群では著効12例, 有効15例, 無効53例で有効率33.8%で CTM 群が高い有効率を示した (Table 10)。

2) 膿尿に対する効果

CTM 群では正常化17例, 改善19例, 不変50例で改善率 (正常化+改善) 41.9%, 一方 CEZ 群では正常化14例, 改善7例, 不変59例で改善率 26.3%であり, CTM

群の改善率が高い傾向を示した ($P < 0.1$) (Table 11)。

3) 細菌尿に対する効果

CTM 群では陰性化26例, 減少3例, 菌交代21例, 不変36例で改善率 (陰性化+減少) は33.7%であり, 一方 CEZ 群では陰性化21例, 減少3例, 菌交代14例, 不変42例で改善率30.3%であり, 両群間に有意の差を認めなかった。なお菌交代率は CTM 群 24.4%, CEZ 群 17.5%であった (Table 12)。

4) 細菌学的効果

全症例の分離菌について菌種別に薬剤投与後の消失状態を検討した。

グラム陽性菌 (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) では CEZ 群の方がやや高い消失率を示した。

E. coli, *Klebsiella* では両群ともほぼ同じ消失率であった。また *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* では CTM 群の方が高い消失率であった。*Proteus* 群では *Proteus mirabilis* は両群とも全例で菌の消失をみたが, indole 陽性 *Proteus* 群では CEZ 群の方が高い消失率であった。しかし, いずれの菌株においても有意差は認められなかった。また分離菌全体としてみた場合の

菌消失率においても CTM 群の62.4% (117株中73株), CEZ 群56.8% (111株中63株) で両群間に有意の差は認められなかった (Table 13)。

5) 発熱に対する効果

腎盂腎炎の症例を対象とした。CTM 群の改善率は83.3%, CEZ 群は71.4%で CTM 群の方が高い改善率を示した (Table 14)。

6) 主治医による治療効果

CTM 群で著効16例, 有効23例, やや有効13例, 無効34例で有効率は45.3%, 一方 CEZ 群では著効15例, 有効20例, やや有効12例, 無効33例で有効率は43.7%であった (Table 15)。

7) 主治医による有用性判定

有用性が「非常に満足」と「満足」の症例は CTM 群39.1%, CEZ 群33.3%で, 「まずまず」を加えると CTM 群65.5%, CEZ 群59.3% でいずれにおいても

Table 13 Bacteriological response

Organism	Drug	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	No. of strains appeared after treatment
Gram (+)	CTM	6 (54.5)	5	11	3
	CEZ	7 (70.0)	3	10	3
<i>E. coli</i>	CTM	15 (100)	0	15	1
	CEZ	12 (92.3)	1	13	2
<i>Citrobacter</i>	CTM	5 (62.5)	3	8	1
	CEZ	1 (33.3)	2	3	5
<i>Klebsiella</i>	CTM	11 (78.6)	3	14	2
	CEZ	8 (80.0)	2	10	2
<i>Enterobacter</i>	CTM	6 (66.7)	3	9	4
	CEZ	2 (28.6)	5	7	2
<i>P. mirabilis</i>	CTM	4 (100)	0	4	0
	CEZ	6 (100)	0	6	0
Indole (+) <i>Proteus</i>	CTM	4 (44.4)	5	9	5
	CEZ	6 (85.7)	1	7	1
<i>Serratia</i>	CTM	15 (51.7)	14	29	4
	CEZ	11 (36.7)	19	30	5
<i>Pseudomonas</i>	CTM	6 (35.3)	11	17	12
	CEZ	5 (25.0)	15	20	5
Others	CTM	1 (100)	0	1	4
	CEZ	5 (100)	0	5	5
Total	CTM	73 (62.4)	44	117	36
	CEZ	63 (56.8)	48	111	30

N. S.

Table 14 Efficacy on the highest body temperature

Drug	No. of case	Cleared	Decreased	Unchanged
CTM	18	14 (77.8%)	1 (83.3)	3 (100.0)
CEZ	14	9 (64.3)	1 (71.4)	4 (100.0)

$Z_0=0.821$ (N. S.)

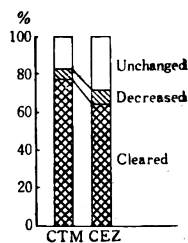


Table 15 Clinical assessment by urologist

Drug	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor
CTM	86	16 (18.6%)	23 (45.3)	13 (60.5)	34 (100.0)
CEZ	80	15 (18.7)	20 (43.7)	12 (58.8)	33 (100.0)

Zo=0.178(N. S.)

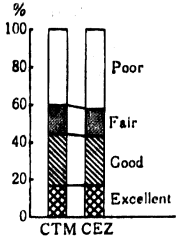
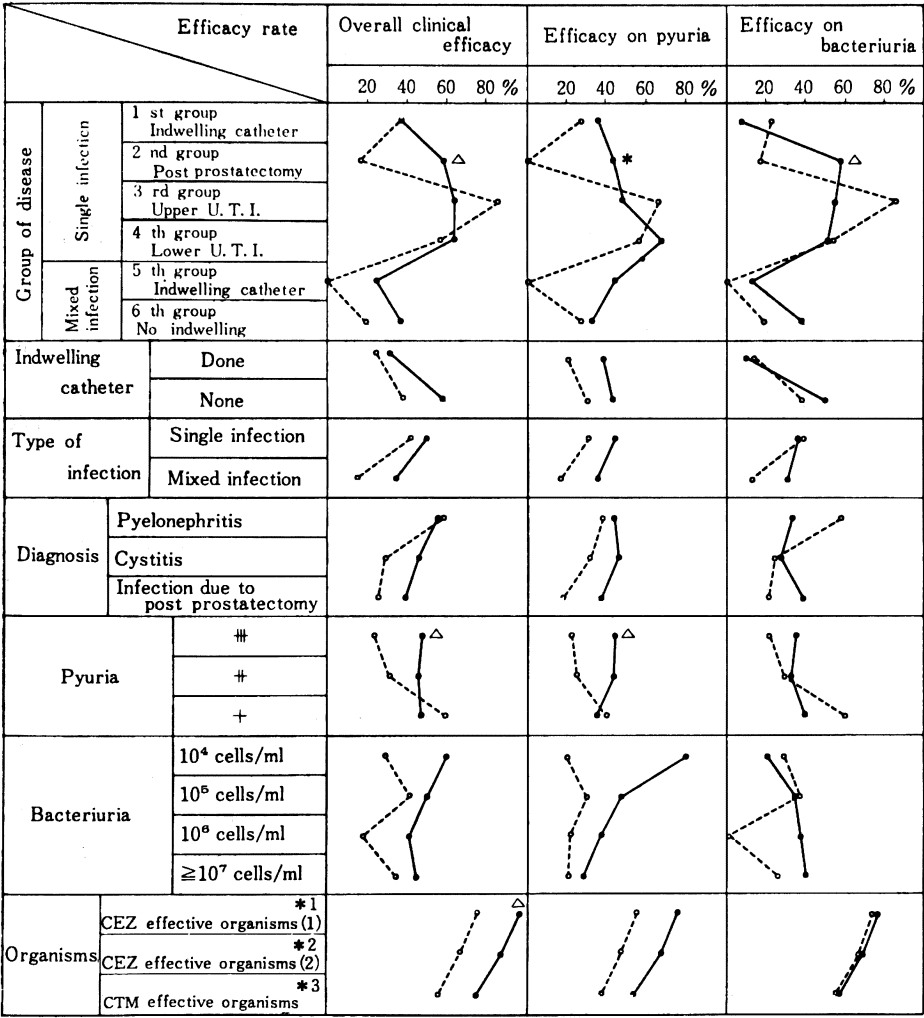


Fig. 5 Comparison of profile



———— CTM - - - - - CEZ Statistical analysis : χ^2 -test
* P<0.05
Δ P<0.1

- *1 *Staphylococcus, Streptococcus, E.coli, Klebsiella, P.mirabilis*
- *2 *Staphylococcus, Streptococcus, E.coli, Klebsiella, P.mirabilis Proteus* indole (+)
- *3 *Staphylococcus, Streptococcus, E.coli, Klebsiella, P.mirabilis Proteus* indole (+), *Enterobacter, Citrobacter*

Table 16 Drug usefulness

Drug	Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Common	Unsatisfactory	Useless	No. of case
CTM	16 (18.4%)	18 (39.1)	23 (65.5)	29 (98.9)	1 (100.0)	87
CEZ	13 (16.0)	14 (33.3)	21 (59.3)	32 (98.8)	1 (100.0)	81

Zo=0.859(N. S.)

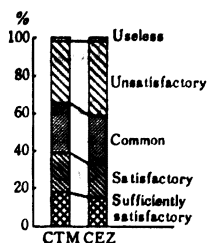


Table 17 Side effects

Drug	No. of case	Absent	Present	
			Slight	Moderate
CTM	95	93	0	2
CEZ	96	94	1	1

Drug	Age	Sex	Disease	Complication	Concomitant Drug	Symptom and clinical course
CTM	59	m	Infection of prostatectomy	—	—	Nausea and Vomiting (moderate) Appeared after first administration Discontinuation of administration
	54	m	Cystitis	—	—	Eruption (moderate) Discontinuation of administration
CEZ	36	f	Pyelonephritis	Bronchitis	—	Nausea (slight) Continuation of administration
	73	m	Cystitis	Diabetes mellitus and Cardiac insufficiency	Digitoxin	Chill, Arrhythmia, Dyspnea, Feeling of chest pressure and Pain in the throat (moderate) Discontinuation of administration

CTM 群が高い有用性を示したが有意差は認めなかった (Table 16)。なお CTM 群にはこの他に除外例の中に副作用のための中止例 1 例が含まれていたが、これを「使用に耐えない」として集計しても「まずまず」以上の有用性は 64.8% であった。

5. 層別解析

複雑性尿路感染症においては背景としての諸因子が効果に影響を及ぼすと考えられるため、開票前にとりきめた主要な因子について層別解析を行なった。

すなわち、疾患病態群、留置カテーテル、感染形態、診断名、膿尿、総菌数についてそれぞれ層別し総合臨床効果、膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果を指標として両群を比較した。なお、CTM は CEZ よりグラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトラムが拡大しているため、分離菌についても層別解析を行った。すなわち CEZ の適応菌種群 (*Staphylococcus*, *Streptococcus*,

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus*) と CTM で期待される菌種群 (CEZ 適応菌種の他に *Enterobacter*, *Citrobacter* を加えた群) とに層別して検討した。*Proteus* については *Proteus mirabilis* のみの群と indole 陽性までも含めた群の 2 つの層別を行った。

その結果は Fig 5 に示す如く、5% または 10% の水準で差がみられたのは下記の層でいずれも CTM 群が CEZ 群より効果が高かった。

- 1) 単独感染の前立腺術後感染症 (2 群) での総合臨床効果 ($P < 0.1$)、膿尿に対する効果 ($P < 0.05$)、細菌尿に対する効果 ($P < 0.1$)
- 2) 膿尿 (Ⅲ) での総合臨床効果 ($P < 0.1$)、膿尿に対する効果 ($P < 0.1$)
- 3) 総菌数 $10^4/\text{ml}$ での膿尿に対する効果 ($P < 0.1$)
- 4) CEZ 有効菌種群 (*Proteus* は *P. mirabilis* のみの群) の層の総合臨床効果 ($P < 0.1$)。

Table 18 Laboratory findings

Item	Drug	No. of cases	Normal ↓ Normal	Abnormal ↓ Normal	Abnormal→Abnormal			Normal ↓ Abnormal	No. of abnormal cases due to drug
					Improved	Unchanged	Worsened		
RBC	CTM	92	29 (32)	4 (4)	21 (23)	2 (2)	31 (33)	5 (5)	1 (1)
	CEZ	94	20 (21)	7 (7)	30 (32)	1 (1)	23 (24)	13 (14)	0
WBC	CTM	92	41 (45)	23 (25)	13 (14)	0	5 (5)	10 (11)	0
	CEZ	94	45 (48)	16 (17)	9 (10)	1 (1)	14 (15)	9 (10)	0
Hb	CTM	92	29 (32)	5 (5)	21 (23)	1 (1)	28 (30)	8 (11)	1 (1)
	CEZ	94	25 (27)	5 (5)	20 (21)	2 (2)	39 (41)	3 (3)	0
Platelet	CTM	73	53 (72)	7 (10)	4 (5)	0	3 (4)	6 (8)	1 (1)
	CEZ	76	53 (70)	8 (11)	2 (3)	2 (3)	8 (11)	3 (4)	0
GOT	CTM	91	74 (81)	6 (7)	2 (2)	0	5 (5)	4 (4)	0
	CEZ	93	74 (80)	6 (6)	3 (3)	0	4 (4)	6 (6)	6 (6)
GPT	CTM	91	79 (87)	1 (1)	4 (4)	0	3 (3)	4 (4)	1 (1)
	CEZ	93	69 (74)	11 (12)	3 (3)	0	2 (2)	8 (9)	3 (3)
AL-P	CTM	88	73 (83)	3 (3)	7 (8)	0	2 (2)	3 (3)	0
	CEZ	89	76 (85)	3 (3)	4 (5)	0	2 (2)	4 (5)	3 (3)
Creatinine	CTM	91	65 (71)	6 (7)	5 (5)	4 (4)	3 (3)	8 (9)	0
	CEZ	87	63 (72)	6 (7)	6 (7)	3 (3)	3 (3)	6 (7)	0
BUN	CTM	91	66 (73)	8 (9)	9 (10)	0	2 (2)	6 (7)	1 (1)
	CEZ	93	71 (76)	6 (6)	5 (5)	2 (2)	6 (6)	3 (3)	0
Albuminuria	CTM	92	86 (97)	3 (3)	0	0	0	0	0
	CEZ	90	90(100)	0	0	0	0	0	0
No. of patients with abnormal findings						CTM	69		4
						CEZ	73		6

() : %

Normal or abnormal finding was judged by the normal range in each hospital.

その他では有意差を認めないが、単独感染の第3群および膿尿(+)での総合臨床効果、膿尿および細菌尿に対する効果、また腎盂腎炎の細菌尿に対する効果においてCEZ群の方が高い結果を認めた以外はどの層をとってもCTM群の方が高い効果を認めた。

6. 副作用および臨床検査値の変動

副作用はCTM群では95例中2例(2.1%)にみられ、1例は中等度の発疹が上半身に出たものであり、1例は中等度の悪心、嘔吐であり、いずれも投与が中止さ

れた。CEZ群では96例中2例(2.1%)にみられ、1例は軽度の嘔気であり投与継続可能であった。他の1例は中等度の悪感、呼吸困難、不整脈、胸部圧迫感、咽頭痛であり、投与は中止された(Table 17)。

薬剤投与前後の臨床検査値の変動についてTable 18に一括して示した。このうち薬剤の影響を否定できなかったものはCTM群4例、CEZ群6例であった。CTM群は、GPT上昇1例、RBC、Hb減少1例、BUN上昇1例、血小板減少1例であり、CEZ群はいずれもGOT、GPT、AL-Pの上昇であったが、投与終了後2週目前後

Table 19 Abnormal laboratory findings

Drug	Age	Sex	Disease	Complication	Concomitant drug	Abnormal laboratory findings
CTM	38	m	Pyelonephritis	—	—	Elevation of GPT (20→45u)
	75	m	Pyelonephritis	Disturbance of walking	—	Decrease of RBC (399×10 ⁴ →347×10 ⁴) Decrease of Hb (12→10.5g/dl)
	60	m	Infection after post prostatectomy	—	—	Elevation of BUN (17→21.8mg/dl)
	74	m	Infection after post prostatectomy	Ischemic heart disease	Dasen Neuzym	Decrease of platelet (55×10 ⁴ →3.3×10 ⁴)
CEZ	58	m	Cystitis	Hypertension Disturbance of liver	—	Elevation of GOT (59→101u) Elevation of GPT (48→60u) Elevation of AL-P (11.9→12.7u)
	78	m	Cystitis	Cancer of larynx	—	Elevation of GOT (31→55u)
	62	m	Pyelonephritis	—	—	Elevation of GOT (41→65u)
	72	m	Infection after post prostatectomy	—	—	Elevation of GOT (30→72u) Elevation of GPT (29→85u) Elevation of AL-P (9.8→15.6u)
	75	m	Pyelonephritis	Diabetes mellitus Cancer of Stomach	—	Elevation of GOT (28→174u) Elevation of GPT (8→122u) Elevation of AL-P (9.0→18.6u)
	75	m	Cystitis	—	ubretid	Elevation of GOT (32→73u)

の検査では正常に回復していた (Table 19)。

考 按

注射用セファロsporin剤である CTM の複雑性尿路感染症に対する治療効果を客観的に確認する目的で、二重盲検法による CEZ との比較試験を行った。

CTM は従来の注射用セファロsporin剤に比べてグラム陰性桿菌への抗菌力が数倍以上強力で、さらに *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* にも抗菌スペクトラムが拡大されていることが特徴といわれている。従って本剤の特徴にもとづく治療効果を検討するには複雑性尿路感染症が最も適した疾患の一つといえ

よう。本疾患はその複雑な病態のため難治のものが普通で、多くの抗生剤が開発された今日でもまだ十分な治療効果をあげているとはいえない。従って本疾患に対し既存の薬剤よりさらに有効な薬剤が開発されるならば、臨床面での意義は大きい。

本試験の対象となった患者の背景因子については、総菌数以外には両薬剤群間に特に偏りは認められなかった。

尿中細菌数では CTM 群に総菌数の多い群が多くみられたが、菌数別の有効率はいずれの層でも CTM 群が CEZ 群より効果が高く、CEZ 群で菌数が少ないほど逆に効果が悪いとはいえないので、この偏りは結果に関して特に問題とする要因ではないと考えられた。

さて、臨床効果を全般的に通覧してみると CTM は CEZ よりもすぐれていた。特に膿尿の改善率および難治性の疾患である前立腺術後感染症での有効率が CEZ に比し 5～10% の水準で有意にすぐれた結果は注目される。

細菌尿の改善率は両剤ともほぼ同じであったが、菌交代率は CTM 群が CEZ 群よりやや高かった。しかし、CTM 群の菌交代例の中には膿尿が改善されているものが多く、菌交代症というよりはいわゆる菌交代現象と考えられる (Table 20)。

起炎菌別消失率では *Enterobacter*, *Citrobacter* の消失率が CTM 群で高かったことは、これまでの抗菌力の基礎的検討結果と一致している。しかし indole 陽性 *Proteus* 群については CTM 群の消失率は 44.4% と低値であったが、新薬シンボシウム²⁾で報告された消失率は 71.4% であった。一方、CEZ 群の消失率は 85.7% であったが、我々の日常経験では CEZ も含めて従来のセファロスポリン剤は殆んど効果がみられていない。

MIC と菌消失との関連性をみるために、薬剤投与前の主な分離菌の接種菌量 10^8 /ml または 10^9 /ml での CTM および CEZ の MIC 値と菌消失について検討した。

その結果、*E. coli*, *Proteus mirabilis* は MIC にかかわらず菌は消失しているが、その他の菌種に関しては菌の消失していない症例は MIC の大きいものが多く認められた。また、全菌種を対象にして MIC と菌消失との関係をみると、 10^8 /ml 接種時より 10^9 /ml 接種時の MIC と菌消失率との関連性が高いようであった (Table 21, 22)。

UTI 薬効評価基準³⁾では自・他覚症状は原則としてとりあげないことになっているが、検討しえた発熱に対する効果は CTM 群の改善率 83.3%, CEZ 群 71.4% で CTM の方が高い改善率を示した。

主治医による有用性判定についても、両群間に有意差は認めなかったが、CTM 群が高い有用性を示した。

CTM 群の副作用は悪心、嘔吐と発疹であり特異的なものではない。また臨床検査値の変動としては軽度の GPT 上昇、BUN 上昇、RBC 減少、Hb 減少および血小板減少が認められたが、RBC、Hb 減少の例では投与前から減少傾向にあり、この要因も無視できないと思われる。安全性に関しては両薬剤はほぼ同程度と考えられる。

以上の成績から慢性複雑性尿路感染症の治療薬として CTM は CEZ に比し有用性の高い薬剤と考えられる。

結 論

Cefotiam (CTM, SCE 963) の有用性を明らかにするため、慢性複雑性尿路感染症を対象として、二重盲検法によって Cefotiam と Cefazolin との群間比較試験を行い以下の結果を得た。

- 1) 全症例を一括した総合臨床効果、有用性判定では Cefotiam 群がややすぐれていた。また、Cefotiam 群の膿尿の改善率は Cefazolin 群に比較して高い傾向を示した ($P < 0.1$)。
- 2) 層別解析の結果、ほとんどの層についても Cefotiam 群は Cefazolin 群よりもすぐれていた。特に前立腺術後感染症群の膿尿の改善率において Cefotiam 群が有

Table 20 Relationship between bacteriuria and pyuria

CTM		Pyuria			CEZ		Pyuria		
		Cleared	Decreased	Unchanged			Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria	Eliminated	10	8	8	Bacteriuria	Eliminated	12	3	6
	Suppressed	0	2	1		Suppressed	0	1	2
	Replaced	4	7	10		Replaced	1	2	11
	Unchanged	3	2	31		Unchanged	1	1	40

Table 21 Relationship between MIC and eradicated strains

Isolates	Drug	MIC (μg/ml) (10 ⁸ /ml)																	Total
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600	Not Done	
<i>E. coli</i>	CTM			1/1		1/1		2/2				1/1				3/3	2/2	4/4	15/15
	CEZ					2/2	2/2	1/1	1/1	2/2	1/1						1/1	2/3	12/13
<i>Klebsiella</i>	CTM				2/2	1/1	1/1				2/4						1/2	2/2	11/14
	CEZ					2/2				1/1	2/2					0/2	3/3		8/10
<i>Enterobacter</i>	CTM								1/1	1/1				0/1		2/4	1/1	1/1	6/9
	CEZ																2/6	0/1	2/7
<i>Citrobacter</i>	CTM			1/1									1/1			0/1	3/5		5/8
	CEZ							1/1								0/1	0/1		1/3
<i>P. mirabilis</i>	CTM							1/1		1/1							1/1	1/1	4/4
	CEZ							2/2										4/4	6/6
Indole (+) <i>Proteus</i>	CTM								1/1						0/2	2/3	1/2	0/1	4/9
	CEZ																6/7		6/7
<i>Serratia</i>	CTM															2/4	12/22	0/2	14/28
	CEZ																10/28	0/1	10/29
Others	CTM					1/1	1/1				1/1			0/1		1/1	8/19	2/6	14/30
	CEZ				0/1		1/1	1/1	1/1	1/1							10/26	3/4	18/36
Total	CTM			2/2	2/2	2/2	2/2	3/3	2/2	5/5	1/1	3/5	2/2	0/2	0/2	10/16	29/54	10/17	73/117
	CEZ				0/1		3/3	5/5	4/4	2/2	4/4	4/4				0/3	32/72	9/13	63/111

No. of eradicated strains/No. of isolated strains

Table 22 Relationship between MIC and eradicated strains

Isolates	Drug	MIC (μg/ml) (10 ⁶ /ml)														Total		
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600	Not Done
<i>E. coli</i>	CTM		1/1	3/3	1/1	1/1							3/3	1/1			1/1	4/4
	CEZ					3/3	2/2		3/3	1/1					1/1			2/3
<i>Klebsiella</i>	CTM		1/1	3/3	1/2		1/1	1/2	1/1	1/1							1/2	2/2
	CEZ					1/1	2/2		1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1		1/1	1/1	
<i>Enterobacter</i>	CTM					1/1	1/1	0/1			1/1	0/2				2/2		1/1
	CEZ															1/1	1/5	0/1
<i>Citrobacter</i>	CTM	1/1											1/1	1/1		1/2	1/3	
	CEZ							1/1			0/1						0/1	
<i>Pr. mirabilis</i>	CTM				1/1			1/1								1/1		1/1
	CEZ							2/2										4/4
<i>Indole (+) Proteus</i>	CTM			1/1						0/1	0/1	2/2	1/1	0/1		0/1		0/1
	CEZ													1/1	2/2	1/1	2/3	
<i>Serratia</i>	CTM					1/2			1/1				1/2	1/1		1/2	9/18	0/2
	CEZ																10/28	0/1
Others	CTM						2/2		0/1		1/2	0/1				2/2	7/16	2/6
	CEZ			0/1		1/1	1/1		4/4						0/1	1/1	8/23	3/4
Total	CTM	1/1	2/2	7/7	3/4	3/4	4/4	2/4	1/2	1/2	2/4	2/5	6/7	3/4		7/10	19/40	10/17
	CEZ			0/1		5/5	5/5	3/3	4/4	6/6		0/2	1/1	1/2	3/4	4/4	22/51	9/13

No. of eradicated strains/No. of isolated strains

意にすぐれていた ($P < 0.05$)。

- 3) 細菌学的検討では *Enterobacter*, *Citrobacter Serratia* の消失率において Cefotiam 群が高かった。
- 4) 副作用および薬剤が原因と考えられた臨床検査値の変動例は Cefotiam 群95例中6例 (6.3%), Cefazolin 群96例中8例 (8.3%) であり, 特に重篤のものはみられなかった。
- 5) 本試験の結果では, 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefotiam と Cefazolin の臨床効果での効力比はほぼ 2 : 1 と推察される。

以上, Cefotiam は Cefazolin との対比において, 慢性複雑性尿路感染症に対して広範囲の細菌に効果を示し, 有用性の高い薬剤と考えられる。

(試験に用いた薬剤は武田薬品工業株式会社から提供をうけた)

文 献

- 1) TSUCHIYA, K., M. KIDA & M. KONDO : SCE-963, a new

broad spectrum cephalosporin : in vitro and in vivo antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14 : 551~568, 1978

- 2) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 3) 河田幸道 : 尿路感染症にける薬効評価について。 *Chemotherapy* 26 : 45~46, 1978
- 4) 菅野 剛, 前田憲一 : Cefotiam (SCE-963) の体液中濃度測定法。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 106~111, 1979
- 5) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住輝子 : Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 27(S-3) : 255~266, 1979
- 6) 大野三太郎, 富岡収, 石神襄次 : 複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の基礎と臨床。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 568~579, 1979
- 7) 熊沢浄一, 小嶺信一郎, 百瀬俊郎 : 複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の使用経験。 *Chemotherapy* 27(S-3) : 604~610, 1979

CLINICAL EVALUATION OF CEFOTIAM (SCE-963) IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS: A COMPARATIVE STUDY WITH
CEFAZOLIN BY A RANDOMIZED DOUBLE BLIND TECHNIQUE

JOJI ISHIGAMI, SANTARO OHNO and OSAMU TOMIOKA

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

SHUNRO MOMOSE and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University

SIGERU MIYAZAKI and SEIKI NUMATA

Department of Urology, Osaka Medical College

KIMITAKA SAKAMOTO and KAZUHIRO OSHIMA

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

NOBUYUKI ISHIZAWA and KOHEI SENOH

Department of Urology, Miyazaki Medical College

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

MAMORU KURODA and KYUBEI HIROOKA

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

KIYOTERU KURODA and EIJI NAKATSUKA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

TOSHIHIKO MITA and MASAYUKI SUGIMOTO

Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

YASUMASA TAKAHASHI

Department of Urology, Shinko Hospital

HIROSHI SUEMITSU and KENICHI TAKADA

Department of Urology, Kobe Rosai Hospital

SHINJI HARA

Hara Urologist Clinic

KAZUNORI TERASOMA

Department of Urology, Social Insurance Central of Kobe

HIDEO OHSHIMA, KUNIIHIKO TANAKA and HIROSHI OHMAE

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

KOJI HIKOSAKA and KENSUKE MAYUMI

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

SATOSHI OHBE

Department of Urology, Akashi City Hospital

YASUTOSHI AKITA

Department of Urology, Ohtu Red Cross Hospital

HITOSHI OKANO

Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital

KOZO HIRATA and ICHIKIRO MORITA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

YASUHIRO OHTA

Department of Urology, Fukuoka Red Cross Hospital

SANSHINJI HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUSHIGE NANRI and AKITO YAMAGUCHI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

KANICHI EMOTO and KENJI AITO

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

TETUO OMOTO and KENJI ITO

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

SEIICHIRO ANDO

Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Yahata Seitetsu Hospital

HIROSHI NAKAYAMA and SHINICHI SATO

Department of Urology, National Beppu Hospital

KEN NAKAYAMA and SADAMU HIEDA

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

HIROSHI HIRATA, HIROSHI KURAMOTO and MASAO OHKUSU

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

NOBUMASA KATAOKA

Department of Microbiology, Kobe Tokiwa College

A group comparison study was performed by the double-blind method to evaluate the clinical usefulness of cefotiam (SCE-963) as compared with cefazolin in the treatment of chronic complicated urinary-tract infections. The results obtained were :

- 1) The overall clinical efficacy and the judgement of usefulness in all patients showed a small difference in favor of cefotiam over cefazolin. The improvement rate of pyuria in the cefotiam group showed a tendency to be superior to that in the cefazolin group ($P < 0.1$).
- 2) Stratified analyses favored cefotiam over cefazolin in most of strata. Especially cefotiam was significantly superior to cefazolin in the improvement rate of pyuria of the patients with postoperative infections of the prostate ($P < 0.05$).
- 3) Bacteriological evaluation showed that the eradication of *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Serratia* occurred more frequently with the cefotiam treatment.
- 4) Side effects and changes in laboratory values attributable to medication were noted in 6 of 95 (6.3%) in the cefotiam group and in 8 of 96 (8.3%) in the cefazolin group. No severe adverse reactions were recorded.
- 5) The efficacy ratio of cefotiam as judged by clinical responses to that of cefazolin was presumed to be 2:1 in treatment of chronic complicated urinary-tract infections.

Cefotiam is thus considered to be a useful drug, showing a broad-spectrum activity in chronic complicated urinary-tract infections as compared with cefazolin.