

複雑性尿路感染症に対する Cefamandole と Cefazolin の
臨床効果の比較

坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平

慈恵会医科大学泌尿器科学教室

西 村 洋 司

三井記念病院泌尿器科

斎 藤 豊 一

虎の門病院泌尿器科

生 亀 芳 雄

関東逓信病院泌尿器科

大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

岡 元 健 一 郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

コントローラー

佐 久 間 昭

東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

細菌学的検討

鈴木 祥 一 郎

岐阜大学医学部微生物学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

(昭和 54 年 9 月 17 日受付)

新 cephalosporin 系注射用抗生剤 cefamandole sodium(以下 CMD と略す)の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を客観的に評価する目的で, cefazolin sodium(以下 CEZ と略す)を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行った。両剤ともに1回 1.5g を1日2回5日間 one shot 静注した。総投与症例数は273例で, うちCMD投与群102例, CEZ投与群100例についてUTI薬効評価基準に従って判定を行い, 以下の結果を得た。

総合臨床効果は, CMD投与群では著効15例(14.9%), 有効33例(32.7%), 著効+有効例は48例(47.5%)であった。CEZ投与群では, 著効18例(18.0%), 有効25例(25.0%), 著効+有効例43例(43.0%)であり, 著効率および有効率には両薬剤群間に有意差は認められなかった。しかしUTI疾患病態第6群(カテーテル非留置混合感染例)においてCMD投与群は, CEZ投与群より有意に高い有効率と細菌尿効果が認められた($P < 0.05$)。

自覚的副作用および臨床検査値の異常値発現頻度はCMD投与群が各々7.2%, 4.8%, CEZ投与群が5.3%, 8.1%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。これらの副作用は両薬剤群ともいづれも一過性で, 重篤例は1例も認められなかった。以上から, CMDは複雑性尿路感染症に対する治療薬として, CEZと同等か, より有効性の高い, 安全な薬剤と考えられた。

緒 言

CMDは, 米国Eli Lilly社で新しく開発された注射用cephalosporin系抗生物質で, Fig.1に示す化学構造式を有する。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有しており, とくに, *Proteus*, *Enterobacter* および *Citrobacter* に対してはCEZを初めとする従来のcephalosporin系薬剤に比較して著しくすぐれた抗菌力を示すと報告されている¹⁻⁵⁾。

本剤は筋注後速やかに吸収され, 投与量に比例した血

中濃度が得られ, 腎, 肝に高濃度に分布する。生体内では代謝をうけずに主として尿中へ排泄され, ヒトに1g静注の場合, 投与6時間後の尿中回収率は65~95%と報告されている^{5,6)}。

以上の点から, 本剤は尿路感染症に対して優れた臨床効果が期待されるので, 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評価することを目的として, 二重盲検法による比較検討を行った。なお, 対照薬剤は構造, 抗菌スペクトラムおよび投与方法などが比較的類似しており, かつ現在広く臨床に使用されその効果に対する評価が一定しているCEZを選んだ。

対象および検討方法

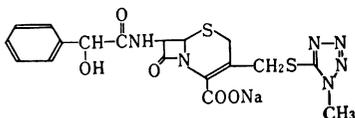
1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, Table 1に示す29の研究参加機関に入院中の16才以上の症例であるが, つぎの規定に該当するものは除外症例として, 臨床効果の判定は行わないことにした。検討期間は1978年2月から同年7月までの6カ月間である。

- i. 投与開始時の尿中白血球数が, $10 \times /\text{HPF}$ 未満の症例
- ii. 投与開始時の尿中生菌数が, $10^4 \times /\text{ml}$ 未満の症

Fig.1 Chemical structure

Cefamandole sodium



Cefazolin sodium

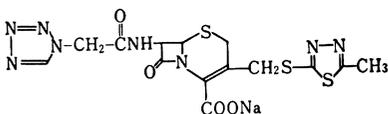


Table 1 Collaborated clinics

Department of Urology, Sapporo Medical College (Dr. YOSHIKI KUMAMOTO, Dr. AKIRA NISHIO, Dr. MASAFUMI MIYAKE)
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital (Dr. SHIN-ICHI MIYAMOTO, Dr. TAKAHIRO TAMIYA, Dr. KEIJI TAKATSUKA)
Department of Urology, Akita University School of Medicine (Dr. SEIGI TSUCHIDA, Dr. KIYOSHI ISHIKAWA, Dr. TAKASHI SHIOYA)
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine (Dr. TOYOHEI MACHIDA, Dr. SHOICHI ONODERA, Dr. TAKEJIRO OKAZAKI)
Department of Urology, Tokai University School of Medicine (Dr. MASAAKI OHKOSHI, Dr. NOBUO KAWAMURA, Dr. KEISHI OKADA, Dr. SHINICHI AOKI, Dr. YASUhide MURAKAMI)
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University (Dr. KYOICHI KURODA, Dr. MITSUO OHKAWA, Dr. AKIRA OKASHO, Dr. SHOJI HIRANO)
Department of Urology, Takaoka Municipal Hospital (Dr. SUSUMU EJIRI, Dr. MATSUO ORITO)
Department of Urology, Tonami Welfare Hospital (Dr. AKIRA KOJIMA, Dr. SHOICHI KAWAGUCHI)
Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine (Dr. YORIO NAIDE, Dr. TAMIO FUJITA)
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital (Dr. KEIZO SUZUKI)
Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital (Dr. KENJI NIIMURA)
Department of Urology, School of Medicine, Kobe University (Dr. JOJI ISHIGAMI, Dr. TOSHIHIKO MITA, Dr. SANTARO OHNO, Dr. OSAMU TOMIOKA)
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University (Dr. KAZUO KUROKAWA, Dr. NOBUO FUJIMURA)
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine (Dr. HIROMI NIHIRA, Dr. SUSUMU MAEHARA)
Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital (Dr. MITSURU FUKUSHIGE, Dr. TAKASHI KUME)
Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University (Dr. SHUNRO MOMOSE, Dr. JOICHI KUMAZAWA, Dr. SEICHI NAKAMUTA, Dr. ATSUSHI IGUCHI)
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital (Dr. SANSHIN HARA, Dr. TAKAHIKO HARA, Dr. KAZUSHIGE NANRI, Dr. AKITO YAMAGUCHI)
Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital (Dr. TETSUO OMOTO, Dr. KENJI ITO, Dr. NORIYUKI KURODA, Dr. TETSURO TAKESUE)
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital (Dr. HIROSHI HIRATA, Dr. HIROSHI KURAMOTO, Dr. MASAO OHKUSU)
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital (Dr. TAKESHI NAKAYAMA, Dr. SADAMU HIEDA)
Department of Urology, Kurume University School of Medicine (Dr. KOSAKU ETO)
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University (Dr. KENICHIRO OKAMOTO, Dr. YOSHITADA OHI, Dr. TAKASHI KAWABATA, Dr. TOSHIHIRO GOTO, Dr. MICHIO OBATA)
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital (Dr. KENICHI JINNOUCHI, Dr. YASUNORI MAEYAMA)
Department of Urology, Gifu University School of Medicine (Dr. TSUNEO NISHIURA, Dr. YUKIMICHI KAWADA, Dr. YOSHIHITO BAN)
Department of Urology, Toyota Hospital (Dr. TATSUO DOI)
Department of Urology, Toranomon Hospital

(Dr. TOYOKAZU SAITO)

Department of Urology, Kanto-Teishin Hospital

(Dr. YOSHIO IKI)

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

(Dr. YOJI NISHIMURA)

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

(Dr. ISAO SAITO)

Controller

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

(Dr. AKIRA SAKUMA)

Bacteriological Study

Department of Bacteriology, Gifu University School of Medicine

(Dr. SHOICHIRO SUZUKI, Dr. TAKAYUKI EZAKI)

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

(Dr. KAZUE UENO, Dr. KUNITOMO WATANABE)

例

iii. その他、効果判定委員会が除外と認めた症例

なお、① 妊婦および授乳中の婦人、② penicillin 系、cephalosporin 系抗生物質にアレルギーの既応のある症例、および本剤の皮内反応試験が陽性となった症例、③ 重篤な腎および肝障害のある症例、④ 利尿剤の投与を必要とする症例、⑤ 主な感染菌が *P. aeruginosa* または *Serratia* である症例については原則として本剤の投与を避けることにした。また、治療に際しては、各施設の実情に合わせて患者に説明し、協力を求めることとした。

2. 検討薬剤

検討薬剤としては、CMD 1.5g (力価) [塩野義製薬株式会社から提供] を含有するバイアルを、また対照薬剤としては CEZ 1.5g (力価) [藤沢薬品工業株式会社から提供] を含有するバイアルを用意したが、それぞれのバイアルの外観、大きさ、包装は互いに全く識別できないように作製した。なお、CMD および CEZ は溶液にすると、溶解直後は両剤とも淡黄色であるが、時間の経過とともに CMD の黄色調が増強して CEZ と識別が可能となるため、両剤ともバイアルに淡黄色のシュリンク包装を施すとともに、統一した淡黄色のディスポーザブル注射筒を添付することとした。その結果、コントローラーによる、識別不能性試験で両剤は全く識別できないことが確認された。

薬剤は 12 バイアルを 1 症例分としてクリーム色の箱におさめ、黄色のラベルに「静注用 DZ」の文字と薬剤番号を表示し、同時に各バイアルにもそれらを明示した。

薬剤の割付けは、コントローラーがあらかじめ無作為に行い、キーコードは 3 通作製し、コントローラー、代表研究者および塩野義製薬担当者が検討期間終了時まで保管した。

薬剤の含量試験は、薬剤の割付け後から検討開始までの間に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について国立予防衛生研究所に依頼して行った。また検討終了後にも、残薬から無作為に抽出した両薬剤について同様に含量試験を行った。含量試験の方法は、両剤とも、日本抗生物質医薬品基準に記載の力価試験法に従って、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした円筒平板法により行った。

3. 投与方法

薬剤の投与方法は、薬剤番号の順序に従って、両剤とも 1 回 1 バイアルを生理食塩液 20 ml に溶解し、1 日 2 回、朝と夕に 3 分間以上かけて one shot 静注した。

投与量の決定は、CEZ の成人に対する投与量が通常 1~3g であること、CMD の血中濃度は CEZ に比し多少低く、血中持続時間も短い、反面、尿中濃度は高く、したがって尿中回収率も CEZ より高いこと、および抗菌力の面では CMD が CEZ より優れている菌種もあるが、全般的にはほぼ類似していること、また本検討に先立って行った CMD の pilot study の成績から CMD 1 回 1.5g、1 日 2 回の one shot 静注で慢性複雑性尿路感染症に対する効果と安全性が確認されたこと、などから両剤とも同量の 1 回 1.5g、1 日 2 回 (1 日 3g) 投与とした。

投薬期間は 5 日間としたが、重篤な副作用の出現や、症状、所見などの悪化をきたした場合には、各研究者の判断で投薬を中止できることにした。

4. 臨床効果の判定

治療担当医による効果の判定とは別に、投薬開始直前および 5 日間の投薬終了翌日に、検尿、尿培養を行い、膿尿と細菌尿とを指標とする UTI 薬効評価基準 (第 1 版)⁷⁾ によって臨床効果の判定を行った。尿沈渣の記載方法および膿尿の程度分類も UTI 薬効評価基準 (第

Fig. 2 Criteria for clinical evaluation

Efficacy on pyuria

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

Efficacy on bacteriuria

Replaced organism \ Infecting organism	0- < 10 ³ cells/ml	≥ 10 ³ cells/ml
0	Eliminated	Replaced
< 10 ³ cells/ml	Decreased	
≥ 10 ³ cells/ml	Unchanged	

Overall clinical efficacy

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Decreased	Moderate		
Replaced			
Unchanged	Poor (or Failed)		

1版)に従い, 卅, 卅, 十, 土, 一の5段階に分類した。

各々の判定基準は Fig. 2 に示した。総合臨床効果は膿尿と細菌尿の推移から, 著効, 有効, 無効の3段階に判定した。

複雑性尿路感染症の自覚症状は, 発現率が低いことから総合臨床効果の指標としてはとりあげず, 明らかに基礎疾患に由来すると考えられる症状を除いた症状についてだけ別途に集計して参考資料とした。その記載方法はUTI薬効評価基準(第2版)^{8,9)}に準拠して行い, 判定はその基準の排尿痛に対するものを準用した。

また細菌学的効果の判定は, 混合感染例も含めて, 分離菌株毎に消失または存続のいずれかに判定し, これを菌種別細菌消失率として集計した。この場合, 投薬前に認められた菌種が, 投薬後に認められなくなった場合を消失とし, 投薬前に認められた菌種と同じ菌種が, 投薬後にも認められた場合には, 菌数に関係なく存続と判定した。

5. 脱落規定

検討開始前にあらかじめつぎのような脱落規定を定

め, 効果判定委員会で, そのいずれかに該当すると判定した症例は, 脱落例として臨床効果の判定は行わないことにしたが, 副作用の検討には加えた。

- i. 投薬開始時または, 終了時の検尿(白血球数), 尿培養(菌種, 菌数)が行われていない症例
- ii. 規定の検査が規定の時期に行われていない症例
- iii. 規定どおり投薬されなかった症例
- iv. 副作用のため投薬が中止された症例
- v. 途中でキーコードが開封された症例
- vi. 臨床効果に影響ありと認められる薬剤が併用された症例
- vii. その他, 効果判定委員会が脱落と認めた症例

なお, 除外, 脱落および臨床効果の判定は代表研究者(西浦常雄), コントローラー(佐久間 昭)および8名の協同研究者(宮本慎一, 河村信夫, 名出頼男, 三田俊彦, 熊沢浄一, 大井好忠, 河田幸道, 坂 義人)から成る効果判定委員会において, キーコード開封前に行った。

6. MIC の測定

検討期間中に分離された細菌は, すべて岐阜大学医学部微生物学教室および嫌気性菌実験施設において開封前に再同定し, CMD と CEZ の MIC を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は 10⁸ cells/ml および 10⁶ cells/ml の2段階とし, 薬剤濃度は 0.2~400 μg/ml の 12 濃度について行った。

7. 副作用の検討

自覚的副作用は毎日観察し, 副作用が発現した場合には, その種類, 程度, 発現日, 持続性, 処置および経過などを検討した。

また, 投与前3日以内および投与後3日以内に, 下記の臨床検査を行い, 薬剤の臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

- i. 血液検査: RBC, Hb, Ht, WBC, COOMBS' 直接反応
- ii. 肝機能: S-GOT, S-GPT, Al-Pase
- iii. 腎機能: BUN, S-Creatinine

8. 有用性の判定

総合臨床効果とは別に, 治療担当医が薬剤の有効性と副作用等を総合的に評価して, 全長 100 mm のアナログスケール上に×印を記入することにより有用性を判定した。なお, あらかじめ, 「有用性あり」という評価は評点が 60 mm 以上の症例とした。

9. 開封

検討終了後, 調査表を回収し, 記入事項の確認, 除外および脱落症例の判定を行い, 完全に規定条件を満たした症例について, あらかじめ定めた効果判定基準に従って効果判定委員会が臨床効果の判定を行った。また副作

Table 2 Patient studied

Patient	CMD	CEZ	Statistical analysis
Total No. of cases	138	135	/
No. of cases excluded	31	28	
No. of drop out cases	5	7	N.S. P=0.806
No. of cases evaluated for clinical efficacy	102	100	
No. of cases evaluated for side effect	138	133	N.S. P=0.244

用についても、除外・脱落例中、副作用検討可能症例を加え、薬剤の影響によるものか否かの検討を行った。

これらの判定に対して治療担当医の異議がないことを確認し、また MIC の測定結果を固定したうえで、研究参加者全員が出席し、代表研究者およびコントローラー立合いのもとでキーコードが開封された。なお、検討期間中には、3通のキーコードは、いずれも開封されなかった。

10. 統計的解析

データの解析は主としてノンパラメトリック検定法、具体的には χ^2 検定法あるいは、FISHER の直接確率計算法、WILCOXON の順位和検定法 (MANN-WHITNEY の U 検定)、STUDENT の t 検定法などを用いて行った。この場合、両側 5% を有意水準とした。

結 果

1. 検討薬剤の含量試験

検討開始前の検定では、各薬剤の含有量は CMD 1.62g (108.0%), CEZ 1.53g (102.0%) であり、また終了後の検定では、CMD 1.57g (104.7%), CEZ 1.54g (102.7%) であり、両薬とも基準に合致していることが確認された。

2. 検討症例数

検討症例の内訳は Table 2 に示した。総投与症例数は 273 例で、CMD 投与群 138 例、CEZ 投与群 135 例であった。このうち除外症例は CMD 投与群 31 例 (22.5%), CEZ 投与群 28 例 (20.7%) であり、また脱落症例は CMD 投与群 5 例 (3.6%), CEZ 投与群 7 例 (5.2%) であり、除外、脱落率には両薬剤群間に有意差は認められなかった。

除外、脱落の理由は Table 3 に示した。このうち投与前の細菌数または尿中白血球数が規定に満たなかったものが最も多くみられた。

Table 3 Reason for exclusion and drop-out

I. Exclusion

Reason	CMD	CEZ
Pyuria less than 10 cells/HPF	10	8
Bacteriuria less than 10^4 cells/HPF	15	12
Pyuria less than 10 cells/HPF and bacteriuria less than 10^4 cells/HPF	5	5
No underlying disease	1	3
Total	31	28

No statistical significance between CMD group and CEZ group

II. Drop-out

Reason	CMD	CEZ
Examination at a later date	2	3
Error of dose and dosage	2	3
Discontinuation due to side effect	1	1
Total	5	7

No statistical significance between CMD group and CEZ group

総症例から除外、脱落症例を除いた CMD 投与群 102 例、CEZ 投与群 100 例の計 202 例について、背景因子ならびに臨床効果の検討を行った。副作用については除外、脱落症例も副作用検討可能症例に加え、CMD 投与群 138 例、CEZ 投与群 133 例の計 271 例について検討した。なお、副作用検討症例からも除外した 2 例の内訳は、皮内反応陽性のもの 1 例、全身状態が悪化した

Table 4 Background characteristics

Characteristics		CMD	CEZ	Statistical analysis
Sex	Male	79	75	N.S. P=0.742
	Female	23	25	
Age	10 - 19	3	0	N.S. Z=-1.386 P= 0.166
	20 - 29	4	2	
	30 - 39	12	5	
	40 - 49	8	13	
	50 - 59	16	18	
	60 - 69	26	22	
	70 -	33	40	
Body weight (kg)	30 - 39	2	4	N.S. Z=-0.334 P= 0.738
	40 - 49	37	30	
	50 - 59	33	40	
	60 - 69	25	23	
	70 -	1	2	
	Unknown	4	1	
Site of infection	Kidney	30	33	N.S. $\chi^2=0.419$ df=2 P=0.811
	Bladder	53	51	
	Prostatic bed	19	16	
Underlying disease	Urinary obstruction	27	21	N.S. $\chi^2=2.435$ df=3 P=0.487
	Post prostatectomy	19	16	
	Calculus or tumor	37	47	
	Others	19	16	
Type of infection (UTI grouping)	1st group	24	27	N.S. $\chi^2=2.377$ N.S. df=5 P=0.795 [Simple or mixed infection N.S. P=0.628]
	2nd group	12	8	
	3rd group	20	17	
	4th group	22	21	
	5th group	14	12	
	6th group	10	15	
Catheter	Indwelt	38	39	N.S. P=0.885
	Not indwelt	64	61	
Grade of pyuria	10 - 29 cells/HPF	36	34	N.S. Z=0.337 P=0.736
	++	34	32	
	+++	32	34	
BUN	Normal	102	103	N.S. P=0.661
	Abnormal	32	28	
	Unknown	4	2	
s-Cr	Normal	108	111	N.S. P=0.548
	Abnormal	16	12	
	Unknown	14	10	
Organism	Other than <i>Pseudomonas</i> and/or <i>Serratia</i> infection	74	72	N.S. P=1.000
	<i>Pseudomonas</i> and/or <i>Serratia</i> infection	28	28	

もの1例で、ともに検討薬剤が投与されなかったものである。

3. 患者特性

規定条件を完全に満たした202例について背景因子ならびに投与前臨床所見の検討を行った。

i) 背景因子

Table 4 に示したとおり、性、年齢、体重、感染部

位、基礎疾患、UTI 疾患病態群およびカテーテルの有無などの背景因子にはいずれも両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。両薬剤群ともに、年齢では70才台の症例が (Fig. 3)、また性別では男性が、さらに感染部位では膀胱例が相対的に多くみられた。なお、UTI 疾患病態群別は、UTI 研究会の基準に従って次のように分類されている。

- 第1群：単独感染，カテーテル留置症例
- 第2群：単独感染，カテーテル非留置症例で前立腺術後感染症例
- 第3群：単独感染，カテーテル非留置症例で上部尿路感染症例
- 第4群：単独感染，カテーテル非留置症例で下部尿路感染症例
- 第5群：混合感染，カテーテル留置症例
- 第6群：混合感染，カテーテル非留置症例

このうち、第1群から第4群までの単独感染および第5、6群の混合感染の割合には両薬剤群間に有意差は認められなかった。

ii) 投与前膿尿と腎機能

Table 4 に示したとおり、投与前膿尿の程度には両薬剤群間に有意差は認められなかった。また投与前腎機能としての BUN および S-Cr についても、各研究機関の正常範囲を基準にして正常、異常の判定を行った結果、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iii) 投与前尿中細菌

CMD 投与群では 102 例から 134 株、CEZ 投与群で

は 100 例から 134 株が分離され、これを菌種別にみると Table 5 に示すとおり、グラム陰性桿菌が CMD 投与群 107 株 (79.9%)、CEZ 投与群 116 株 (86.6%) と大多数を占めた。しかし、両薬剤群間の分離頻度に有意差は認められなかった。

このうち、*Serratia*、*Pseudomonas* の分離症例だけについてみてみると、CMD 投与群 29 株 (21.6%)、CEZ 投与群 30 株 (22.4%) とほぼ同数で、両薬剤群間の分離頻度に有意差は認められなかった。

Table 5 Organism isolated from urine

Isolates		CMD	CEZ	Statistical analysis		
Gram negative bacteria	GNR	<i>E. coli</i>	29	33	N.S. $\chi^2=9.907$ df=10 P=0.449	N.S. $\chi^2=10.424$ df=12 P=0.579
		<i>Citrobacter</i>	3	2		
		<i>Klebsiella</i>	20	11		
		<i>Enterobacter</i>	6	12		
		<i>Proteus</i>	18	21		
		Indole(-)	8	6		
		Indole(+)	9	14		
		<i>Proteus</i>	1	1		
		<i>Alkaligenes</i>	0	2		
		<i>Acinetobacter</i>	1	1		
Other GNR	1	4				
Sub-total	78	86				
	<i>Serratia</i>	18	16	N.S. P=0.601		
	<i>Pseudomonas</i>	11	14			
	Sub-total	29	30			
Sub-total		107	116			
Gram positive bacteria	GPC	<i>S. aureus</i>	2	2	N.S. $\chi^2=0.923$ df=3 P=0.820	
		<i>S. epidermidis</i>	7	5		
		<i>S. pyogenes</i>	1	0		
		<i>S. faecalis</i>	17	10		
		Sub-total	27	17		
	GPR	Gram positiverod	0	1		
	Sub-total	27	18			
Total		134	134			

Fig. 3 Age distribution

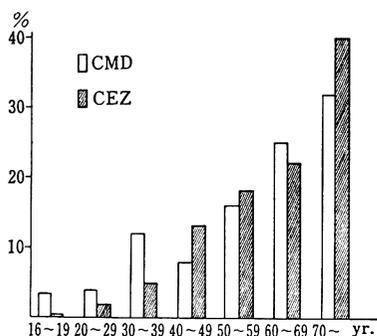


Table 6 Type of infection

Number	CMD (%)	CEZ (%)	Statistical analysis
Single inf.	78 (76.5%)	73 (73.0%)	N.S. Z = -0.492 P = 0.623
Mixed inf.	24 (23.5%)	27 (27.0%)	
2 species	17 (16.7%)	21 (21.0%)	
3 species	6 (5.9%)	5 (5.0%)	
4 species	1 (1.0%)	1 (1.0%)	
Total	102(100.0%)	100(100.0%)	

また、グラム陽性菌についても、この中にグラム陽性桿菌が1株みられるが、他はすべてグラム陽性球菌で、両薬剤群ともに *S. faecalis* が最も多く、両薬剤群間の分離頻度に有意差は認められなかった。

つぎに、菌種数に関して、Table 6 に示すように単独感染、2種、3種および4種混合感染に分けて検討した。単独感染は CMD 投与群 78 例 (76.5%)、CEZ 投与群 73 例 (73.0%) と両薬剤群ともに 70% を上回っており、2種混合感染は CMD 投与群 17 例 (16.7%)、CEZ 投与群 21 例 (21.0%) となり、分離菌種数別にみた場合も両薬剤群間に有意差は認められなかった。

一方、分離菌種によって *Serratia*, *Pseudomonas* 感染症例とそれ以外の細菌による感染症例とに分けてみる

と、*Serratia*, *Pseudomonas* 群は両薬剤群とも 28 症例であり、またこれ以外の細菌群は CMD 投与群 74 例、CEZ 投与群 72 例で両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 4)。

MIC の測定が行われた菌株は CMD 投与群が 134 株中 114 株 (85.1%)、CEZ 投与群が 134 株中 112 株 (83.6%) で、両薬剤群間の MIC 測定率に有意差は認められず、 10^8 cells/ml 接種時の MIC は Fig. 4 のとおり、CMD, CEZ のいずれの MIC 分布にも CMD 投与群と CEZ 投与群の間に有意差は認められなかった (A : C および B : D)。さらに CMD 投与群における CMD の MIC(A) と CEZ 投与群における CEZ の MIC(D)、および投与薬剤に関係なく MIC の測定を行

Fig. 4 Distribution of sensitivity (10^8 cells/ml)

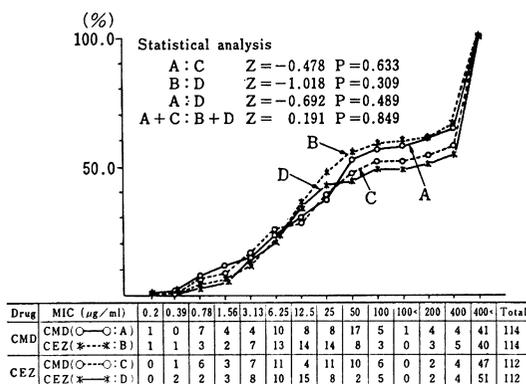


Fig. 5 Distribution of sensitivity (10^8 cells/ml)

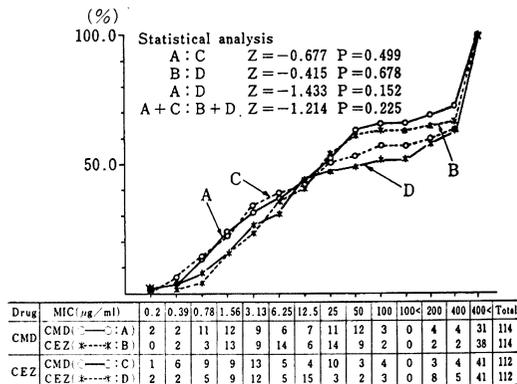


Table 7 Frequency of subjective symptoms

Symptoms	CMD	CEZ	Statistical analysis
Fever	34	28	N.S. P=0.450
Pollakisuria	48	48	N.S. P=0.619
Pain on urination	27	24	N.S. P=0.710
Discomfort on urination	32	26	N.S. P=0.454
Sense of residual urine	15	15	N.S. P=0.818
Lower abdominal discomfort	23	23	N.S. P=1.000
Lower abdominal pain and/or lumbar pain	17	9	N.S. P=0.169
Total No. of symptoms	196	173	
No. of cases with symptoms	73	65	N.S. P=0.447
No. of cases without symptoms	29	34	

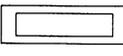
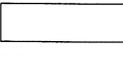
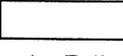
った全 226 株について CMD の MIC(A+C) と CEZ の MIC(B+D) を比較した結果においても両薬剤群間の MIC 分布に関して有意な偏りは認められなかった。一方、 10^8 cells/ml 接種時の MIC 累積分布曲線を Fig. 5 に示したが、この場合も 10^8 cells/ml 接種の場合と同様に、いずれの組合せにおいても両薬剤群間に有

意な偏りは認められなかった。このことは両剤の投与量を同量とした投与量の設定が抗菌力の点では妥当であったことを示している。

iv) 投与前自覚症状

自覚症状に対する有症状率を Table 7 に示した。何らかの症状を1つでも有していた症例数は、CMD 投与

Table 8 Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Drug					
Eliminated	CMD	15	9	5	12	36 (35.6%)
	CEZ	18				
Decreased	CMD	3	2	0	4	9 (8.9%)
	CEZ	1				
Replaced	CMD	1	2	5	16	19 (18.8%)
	CEZ	2				
Unchanged	CMD	5	3	1	29	37 (36.6%)
	CEZ	2				
Efficacy on pyuria	CMD	24 (23.8%)	16 (15.8%)	11 (11.1%)	61 (60.4%)	101 case total
	CEZ	23 (23.2%)				
 Excellent	CMD	15 (14.9%)	Overall effectiveness rate		Statistical analysis	
	CEZ	18 (18.0%)				
 Moderate	CMD	33 (32.7%)	CMD 48/101 (47.5%)		N.S.	N.S.
	CEZ	25 (25.0%)				
 Poor (or Failed)	CMD	53 (52.5%)	CEZ 43/100 ^c (43.0%)		P=0.573	P=0.572
	CEZ	57 (57.0%)				

Ex. : Ratio of "Excellent"

Ex. + Mod. : Ratio of "Excellent" + "Moderate"

* Added one case whose overall clinical efficacy could be evaluated, but efficacy on bacteriuria could not be determined (replaced or unchanged).

群 73 例 (71.6%), CEZ 投与群 65 例 (65.7%) と両薬剤群ともに高率であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。また個々の症状の発現率も、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上のとおり、背景因子ならびに投与前臨床所見について、CMD 投与群と CEZ 投与群間の比較検討を行った結果、いずれも有意な偏りは認められず、両薬剤群間の有効性、安全性および有用性に関する比較検討が可能であると判断された。

4. 臨床効果

規定条件を完全に満たした CMD 投与群 101 例 (UTI 薬効評価基準による判定不能例 1 例を除く)、CEZ 投与群 100 例について総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および細菌学的効果を検討し、さらに治療担当医の判定 (CMD 投与群 102 例、CEZ 投与群 100 例) による臨床効果および自覚症状に対する効果などについても検討を行った。

i) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 8 に示すように CMD 投与群は、著効 15 例 (14.9%), 有効 33 例 (32.7%), 無効 53 例 (52.5%) で、著効と有効を合わせた、いわゆる有効率 (以下有効率と称す) は、47.5% (48 例) であった。CEZ 投与群は、著効 18 例 (18.0%), 有効 25 例 (25.0%), 無効 57 例 (57.0%) で有効率は 43.0% (43 例) となり、著効率、有効率ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。

これらの症例について総合臨床効果を単独感染と混合感染、カテーテル留置の有無および感染部位別に検討した結果を Table 9 に示した。単独および混合感染別、および、カテーテル留置の有無別にみた著効率および有効率に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった。

UTI 疾患病態群とは関係なく、腎、膀胱、前立腺床の感染部位に分けて検討した結果、腎、膀胱においては著効率および有効率ともに有意差を認めなかったが、前立腺床に関しては、CMD 投与群の著効例が 0 に対し CEZ 投与群は 5 例 (31.3%) みられ、著効率に関して両薬剤群間に有意差が認められた。

つぎに UTI 疾患病態群別に検討した結果を、Table 10 に示した。第 1 群は CMD 投与群の有効率 16.7% に対して CEZ 投与群は 37.0% であり、第 2 群の有効率はそれぞれ 54.5%, 75.0% であった。第 3 群、第 4 群は一般に高い有効率の得られる群であり、今回の結果でも両薬剤群の有効率は 50~60% 前後を示していた。第 1 群から第 4 群のいずれも著効率、有効率に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった。

混合感染でカテーテル留置症例の第 5 群は一般に有効

率の低い群であり、今回の結果でも両薬剤群の有効率は 25~30% と低値を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。一方、第 6 群では CMD 投与群の著効率 20.0%, 有効率 80.0% に対して、CEZ 投与群の著効率は 6.7%, 有効率は 33.3% であり、有効率に関して両薬剤群間に有意差が認められた。

ii) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 11 に示すとおり、CMD 投与群では正常化 24 例 (23.8%), 改善 16 例 (15.8%), 不変 61 例 (60.4%) で、正常化を含めた改善率 (以下改善率と称す) は 39.6% (40 例) であった。CEZ 投与群は正常化 23 例 (23.0%), 改善 11 例 (11.0%), 不変 66 例 (66.0%) で、改善率は 34.0% (34 例) となり、正常化率、改善率ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。

これらの症例について膿尿に対する効果をカテーテルの有無、投与前膿尿の程度および感染部位別に分けて検討した結果を Table 12 に示した。総合臨床効果の結果と同様、カテーテルの有無、投与前膿尿の程度においては正常化率および改善率ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。感染部位別にみた前立腺床において、CMD 投与群に正常化例が 2 例 (11.1%) みられるが改善例はなく、CEZ 投与群では正常化 5 例 (31.3%), 改善 3 例 (18.8%) がみられ、改善率に関して両薬剤群間に有意差が認められた。この成績が前述の前立腺床感染症における総合臨床効果 (Table 9) に影響を及ぼしていると考えられる。

つぎに UTI 疾患病態群別に検討した結果を、Table 13 に示した。第 2 群において、CMD 投与群は正常化 1 例、改善例がなくその改善率は 9.1% であり、CEZ 投与群は正常化 3 例、改善 3 例で改善率 75.0% であり、改善率において両薬剤群間に有意差が認められた。一方、第 3 群においては、CMD 投与群の正常化 9 例 (45.0%), 改善 5 例 (25.0%), 改善率 70.0% に対して、CEZ 投与群は正常化例 3 例 (17.6%), 改善 2 例 (11.8%), 改善率 29.4% であり、両薬剤群間に有意差が認められた。

混合感染である第 5 群、第 6 群はともに、25~30% の改善率で、正常化率、改善率ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。

第 1~第 4 群までの単独感染症例および第 5、第 6 群の混合感染症例に対する膿尿効果には、正常化率、改善率ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iii) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 14 に示すように、CMD 投与群では陰性化 36 例 (35.6%), 減少 9 例 (8.9%),

Table 9 Overall clinical efficacy classified by type of infection, indwelling catheter and site of infection

	Drug	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor or Failed	Total	Statistical analysis		
						Ex.	Ex. + Mod.	
Type of infection	Single infection	CMD	12 (15.6)	24 (31.2)	41	77	N.S.	N.S.
			36 (46.8)					
	Single infection	CEZ	15 (20.5)	20 (27.4)	38	73	P=0.525	P=1.000
			35 (47.9)					
Type of infection	Mixed infection	CMD	3 (12.5)	9(37.5)	12	24	N.S.	N.S.
			12 (50.0)					
	Mixed infection	CEZ	3 (11.1)	5 (18.5)	19	27	P=1.000	P=0.161
			8 (29.6)					
Catheter	Catheter indwelt	CMD	2 (5.3)	6 (15.8)	30	38	N.S.	N.S.
			8 (21.1)					
	Catheter indwelt	CEZ	6 (15.4)	7 (17.9)	26	39	P=0.263	P=0.307
			13 (33.3)					
Catheter	No catheter indwelt	CMD	13 (20.6)	27 (42.9)	23	63	N.S.	N.S.
			40 (63.5)					
	No catheter indwelt	CEZ	12 (19.7)	18 (29.5)	31	61	P=1.000	P=0.147
			30 (49.2)					
Site of infection	Kidney	CMD	9 (30.0)	8 (26.7)	13	30	N.S.	N.S.
			17 (56.7)					
	Kidney	CEZ	4 (12.1)	12 (36.4)	17	33	P=0.120	P=0.616
			16 (48.5)					
Site of infection	Bladder	CMD	6 (11.3)	16 (30.2)	31	53	N.S.	N.S.
			22 (41.5)					
	Bladder	CEZ	9 (17.6)	9 (17.6)	33	51	P=0.412	P=0.550
			18 (35.3)					
Site of infection	Prostatic bed	CMD	0 (0)	9 (50.0)	9	18	*	N.S.
			9 (50.0)					
	Prostatic bed	CEZ	5 (31.3)	4 (25.0)	7	16	P=0.016	P=0.744
			9 (56.3)					

Ex. : Ratio of "Excellent"

Ex.+ Mod. : Ratio of "Excellent" + "Moderate"

菌交代 19 例 (18.8%), 不変 37 例 (36.6%) であり、陰性化を含めた減少率 (以下減少率と称す) は 44.6% (45 例) であった。CEZ 投与群では陰性化 34 例 (34.3%), 減少 2 例 (2.0%), 菌交代 19 例 (19.2%), 不変 44 例 (44.4%) で、減少率は 36.4% (36 例) となり、陰性化率、減少率および不変率のいずれに関しても両薬

剤群間に有意差は認められなかった。

これらの症例について細菌尿効果をカテーテルの有無、投与前膿尿の程度および感染部位別に検討した結果を、Table 15 に示した。カテーテル非留置例において、CMD 投与群の減少率 60.3% (38 例) に対して CEZ 投与群は 41.7% (25 例) であり、両薬剤群間に有意差が

Table 10 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor or Failed	Overall effective- ness rate	Statistical analysis	
							Ex.	Ex. + Mod.
Single infection	1st group	C MD 24 (23.8) C EZ 27 (27.0)	1 4	3 6	20 17	16.7% 37.0%	N.S. P=0.354	N.S. P=0.127
	2nd group	C MD 11 (10.9) C EZ 8 (8.0)	0 3	6 3	5 2	54.5% 75.0%	N.S. P=0.058	N.S. P=0.633
	3rd group	C MD 20 (19.8) C EZ 17 (17.0)	8 3	4 6	8 8	60.0% 52.9%	N.S. P=0.169	N.S. P=0.746
	4th group	C MD 22 (21.8) C EZ 21 (21.0)	3 5	11 5	8 11	63.6% 47.6%	N.S. P=0.457	N.S. P=0.364
	Sub total	C MD 77 (76.2) C EZ 73 (73.0)	12 15	24 20	41 38	46.8% 47.9%	N.S. P=0.525	N.S. P=1.000
Mixed infection	5th group	C MD 14 (13.9) C EZ 12 (12.0)	1 2	3 1	10 9	28.6% 25.0%	N.S. P=0.580	N.S. P=1.000
	6th group	C MD 10 (9.9) C EZ 15 (15.0)	2 1	6 4	2 10	80.0% 33.3%	N.S. P=0.543	* P=0.041
	Sub total	C MD 24 (23.8) C EZ 27 (27.0)	3 3	9 5	12 19	50.0% 29.6%	N.S. P=1.000	N.S. P=0.161
Total	C MD C EZ	101 (100.0) 100 (100.0)	15 18	33 25	53 57	47.5% 43.0%		

Ex. : Ratio of "Excellent"

Ex. + Mod. : Ratio of "Excellent" + "Moderate"

Table 11. Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis	
					Cl.	Cl. + Dec.
CMD	24(23.8)	16(15.8)	61	101	N.S.	N.S.
	40(39.6)		(60.4)			
CEZ	23(23.0)	11(11.0)	66	100	P=1.000	P=0.465
	34(34.0)		(66.0)			

Cl. : Ratio of "Cleared"

Cl.+ Dec. : Ratio of "Cleared" + "Decreased".

認められた。

UTI 疾患病態群別にみた細菌尿に対する効果は Table 16 に示したように、第 1 群から第 5 群までの陰性化率および減少率には両薬剤群間に有意差は認められなかつ

たが、第 6 群において、CMD 投与群の減少率 80.0% に対し CEZ 投与群は 26.7% となり、両薬剤群間に有意差が認められた。

第 1~第 4 群までの単独感染症例および第 5 群、第 6

Table 12 Efficacy on pyuria classified by indwelling catheter, grade of pyuria and site of infection

		Drug	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis	
							Cl.	Cl. + Dec.
Catheter	Catheter	CMD	6(15.8)	4(10.5)	28	38	N.S.	N.S.
			10 (26.3)					
	indwelt	CEZ	7(17.9)	3 (7.7)	29	39	P=1.000	P=1.000
			10 (25.6)					
No catheter	CMD	18(28.6)	12(19.0)	33	63	N.S.	N.S.	
		30 (47.6)						
indwelt	CEZ	16(26.2)	8(13.1)	37	61	P=0.842	P=0.371	
		24 (39.3)						
Grade of pyuria	+	CMD	14(40.0)	0 (0)	21	35	N.S.	N.S.
			14 (40.0)					
	10-29 cells/HPF	CEZ	11(32.4)	0((0)	23	34	P=0.618	P=0.618
			11 (32.4)					
	++	CMD	7(20.6)	7(20.6)	20	34	N.S.	N.S.
			14 (41.2)					
CEZ		7(21.9)	5(15.6)	20	32	P=1.000	P=0.805	
		12 (37.5)						
+++	CMD	3 (9.4)	9(28.1)	20	32	N.S.	N.S.	
		12 (37.5)						
CEZ		5(14.7)	6(17.6)	23	34	P=0.710	P=0.797	
		11 (32.4)						
Site of infection	Kidney	CMD	10(33.3)	8(26.7)	12	30	N.S.	N.S.
			18 (60.0)					
	CEZ		8(24.2)	4(12.1)	21	33	P=0.578	P=0.079
			12 (36.4)					
	Bladder	CMD	12(22.6)	8(15.1)	33	53	N.S.	N.S.
			20 (37.7)					
CEZ		10(19.6)	4 (7.8)	37	51	P=0.812	P=0.300	
		14 (27.5)						
Prostatic bed	CMD	2(11.1)	0 (0)	16	18	N.S.	*	
		2 (11.1)						
CEZ		5(31.3)	3(18.8)	8	16	P=0.214	P=0.023	
		8 (50.0)						

Cl. : Ratio of "Cleared"

Cl. + Dec. : Ratio of "Cleared" + "Decreased"

群の混合感染症例に対する細菌尿効果には、膿尿効果と同様、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

iv) 細菌学的効果

混合感染例を含めて分離菌株毎に細菌学的効果を、細菌の消失率について検討した結果を Table 17 に示した。

全体の消失率は、CMD 投与群 61.2%、CEZ 投与群 58.2% であった。このうち、グラム陽性菌全体の消失率は CMD 投与群 96.3%、CEZ 投与群 88.9% で、と

も高い消失率を示し、またグラム陰性菌全体の消失率は CMD 投与群 52.3%、CEZ 投与群 53.4% であった。グラム陰性菌を *Serratia* および *Pseudomonas* とそれ以外の菌種に分けて検討すると、*Serratia* および *Pseudomonas* の消失率は CMD 投与群 20.7%、CEZ 投与群 16.7% であり、それ以外の菌種の消失率は CMD 投与群 64.1%、CEZ 投与群 66.1% で当然のことながら両薬剤群とも前者の消失率は後者に比しきわめて低か

Table 13 Efficacy on pyuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl. + Dec. (%)	Statistical analysis		
							Cl.	Cl. + Dec.	
Single infection	1st group	CMD CEZ	24 (23.8) 27 (27.0)	3 4	3 3	18 20	6 (25.0) 7 (25.9)	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000
	2nd group	CMD CEZ	11 (10.9) 8 (8.0)	1 3	0 3	10 2	1 (9.1) 6 (75.0)	N.S. P=0.262	* P=0.006
	3rd group	CMD CEZ	20 (19.8) 17 (17.0)	9 3	5 2	6 12	14 (70.0) 5 (29.4)	N.S. P=0.094	* P=0.022
	4th group	CMD CEZ	22 (21.8) 21 (21.0)	6 6	6 3	10 12	12 (54.5) 9 (42.9)	N.S. P=1.000	N.S. P=0.547
	Sub total	CMD CEZ	77 (76.2) 73 (73.0)	19 16	14 11	44 46	33 (42.9) 27 (37.0)	N.S. P=0.704	N.S. P=0.507
Mixed infection	5th group	CMD CEZ	14 (13.9) 12 (12.0)	3 3	1 0	10 9	4 (28.6) 3 (25.0)	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000
	6th group	CMD CEZ	10 (9.9) 15 (15.0)	2 4	1 0	7 11	3 (30.0) 4 (26.7)	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000
	Sub total	CMD CEZ	24 (23.8) 27 (27.0)	5 7	2 0	17 20	7 (29.2) 7 (25.9)	N.S. P=0.749	N.S. P=1.000
Total	CMD CEZ	101(100.0) 100(100.0)	24 23	16 11	61 66	40 (39.6) 34 (34.0)			

Cl. : Ratio of "Cleared"

Cl. + Dec. : Ratio of "Cleared" + "Decreased"

Table 14 Evaluation of efficacy on bacteriuria

	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis	
						El.	El. + Dec.
CMD	36(35.6)	9(8.9)	19 (18.8)	37 (36.6)	101	N.S.	N.S.
	45 (44.6)						
CEZ	34(34.3)	2(2.0)	19 (19.2)	44 (44.4)	99	P=0.883	P=0.252
	36 (36.4)						

El. : Ratio of "Eliminated"

El. + Dec. : Ratio of "Eliminated" + "Decreased"

Table 15 Efficacy on bacteriuria classified by indwelling catheter, grade of pyuria and site of infection

	Drug	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Un-changed	Total	Statistical analysis		
							El.	El.+Dec.	
Catheter	Catheter	CMD	5(13.2)	2 (5.3)	11	20	38	N.S.	N.S.
			7 (18.4)						
	indwelt	CEZ	11(28.2)	0 (0)	8	20	39	P=0.160	P=0.421
			11 (28.2)						
No. catheter	CMD	31(49.2)	7(11.1)	8	17	63	N.S.	*	
		38 (60.3)							
indwelt	CEZ	23(38.3)	2 (3.3)	11	24	60	P=0.276	P=0.048	
		25 (41.7)							
Grade of pyuria	+	CMD	11(31.4)	2 (5.7)	8	14	35	N.S.	N.S.
			13 (37.1)						
	10-29 cells/HPF	CEZ	14(42.4)	1 (3.0)	5	13	33	P=0.452	P=0.623
			15 (45.5)						
	++	CMD	16(47.1)	3 (8.8)	5	10	34	N.S.	N.S.
			19 (55.9)						
		CEZ	14(43.8)	0 (0)	5	13	32	P=0.810	P=0.460
			14 (43.8)						
	+++	CMD	9(28.1)	4(12.5)	6	13	32	N.S.	N.S.
			13 (40.6)						
		CEZ	6(17.6)	1 (2.9)	9	18	34	P=0.384	P=0.109
			7 (20.6)						
Site of infection	Kidney	CMD	15(50.0)	1 (3.3)	5	9	30	N.S.	N.S.
			16 (53.3)						
		CEZ	11(34.4)	1 (3.1)	6	14	32	P=0.303	P=0.307
			12 (37.5)						
	Bladder	CMD	16(30.2)	4 (7.5)	14	19	53	N.S.	N.S.
			20 (37.7)						
	CEZ	15(29.4)	1 (2.0)	11	24	51	P=1.000	P=0.541	
		16 (31.4)							
Prostatic bed	CMD	5(27.8)	4(22.2)	0	9	18	N.S.	N.S.	
		9 (50.0)							
	CEZ	8(50.0)	0 (0)	2	6	16	P=0.291	P=1.000	
		8 (50.0)							

El. : Ratio of "Eliminated"

El.+Dec. : Ratio of "Eliminated" + "Decreased"

Table 16 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El. + Dec. (%)	Statistical analysis		
								El.	El. + Dec.	
Single infection	1st group	CMD	24 (23.8)	3	1	8	12	4 (16.7)	N.S.	N.S.
		CEZ	27 (27.3)	9	0	6	12	9 (33.3)	P=0.105	P=0.211
	2nd group	CMD	11 (10.9)	4	2	0	5	6 (54.5)	N.S.	N.S.
		CEZ	8 (8.1)	5	0	1	2	5 (62.5)	P=0.370	P=1.000
	3rd group	CMD	20 (19.8)	11	0	3	6	11 (55.0)	N.S.	N.S.
		CEZ	16 (16.2)	8	0	2	6	8 (50.0)	P=1.000	P=1.000
4th group	CMD	22 (21.8)	10	3	5	4	13 (59.1)	N.S.	N.S.	
	CEZ	21 (21.2)	7	1	5	8	8 (38.1)	P=0.537	P=0.227	
Sub total	CMD	77 (76.2)	28	6	16	27	34 (44.2)	N.S.	N.S.	
	CEZ	72 (72.7)	29	1	14	28	30 (41.7)	P=0.736	P=0.869	
Mixed infection	5th group	CMD	14 (13.9)	2	1	3	8	3 (21.4)	N.S.	N.S.
		CEZ	12 (12.1)	2	0	2	8	2 (16.7)	P=1.000	P=1.000
	6th group	CMD	10 (9.9)	6	2	0	2	8 (80.0)	N.S.	*
		CEZ	15 (15.2)	3	1	3	8	4 (26.7)	P=0.087	P=0.015
Sub total	CMD	24 (23.8)	8	3	3	10	11 (45.8)	N.S.	N.S.	
	CEZ	27 (27.3)	5	1	5	16	6 (22.2)	P=0.336	P=0.136	
Total	CMD	101(100.0)	36	9	19	37	45 (44.6)			
	CEZ	99(100.0)	34	2	19	44	36 (36.4)			

El. : Ratio of "Eliminated"

El. + Dec. : Ratio of "Eliminated" + "Decreased"

った。これらの菌種グループおよび各菌種の消失率には両薬剤群間に有意差は認められなかった。

投与後出現菌に関する結果は、Table 18 にまとめたとおり、CMD 投与群に 42 株、CEZ 投与群に 35 株認められた。*Serratia* と *Pseudomonas* の出現率はそれぞれ CMD 投与群が 16.7%、28.6%で、CEZ 投与群が 22.9%、34.3% であり、両薬剤群ともに他菌種の出現率に比して高かった。

一方、これらの投与後出現菌の MIC をみると、グラム陰性菌の大部分が、400 µg/ml 以上であるが、CMD 投与群の *P. rettgeri* に対する CMD の MIC は接種菌量により相当異なり、10⁸ cells/ml 接種の場合は 100 µg/ml、10⁹ cells/ml 接種の場合は 0.78 µg/ml であった。グラム陽性菌に対する MIC は比較的低いものが多いが、これらの菌数はほとんどが 10⁸ cells/ml 以下であった。

v) 自覚症状に対する効果

自覚症状の成績は Table 19 に示した。頻尿以外の各症状の消失+軽快率は両薬剤群とも 60% を上回る成績であったが、頻尿は 20~30% と低く、また消失率よりも軽快率のほうが高い点が他の症状の推移と異なっていた。それらの各症状に関する両薬剤群間の比較では、消失率および消失+軽快率ともに有意差は認められなかった。

5. 副作用

自覚的副作用は、Table 20 に示すとおり、CMD 投与群に 10 例、CEZ 投与群に 7 例認められたが、その発現頻度に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用の大半は嘔気、痒痒感、発疹、頭痛、熱感などの比較的軽度なものであり、重篤な副作用は 1 例も認められなかった。熱感は、CMD 投与群に 6 例、CEZ 投与群に 4 例認められたが、これらはいずれも一過性で、注射速度を緩徐にすることにより消失した。なお副作用のために本剤の投与を中止した症例は CMD 群に 2 例、CEZ 群に 1 例認められた。CMD 投与群の投与中止例の 1 例は膀胱陰萎（子宮癌の放射線治療後）および肝硬変を基礎疾患とする膀胱炎症例で、CMD 投与第 1 日目に悪心、下肢浮腫、全身痒痒感が出現したため、投与 2 日目（3 回投与）以後の投与を中止した結果、9 日目にはすべての症状が消失した。他の 1 例は、神経因性膀胱を基礎疾患とする膀胱炎の症例で、CMD 第 1 回目の投与から、静注直後に悪心と頭痛が出現し、その症状は一過性で投与後すみやかに消失したが、第 2 回目の投与でも同様の症状が出現し、この時も症状はまもなく消失したが以後の投与を中止した。CEZ 投与群の 1 例は、腎結石による腎盂腎炎症例で、第 1 回投与後に全身に発疹を認めたため以後の投与を中止した結果、6 日目までに完全に発疹が消失した。

臨床検査成績を UTI 薬効評価基準に従って検討した結果を、Table 21 に示した。このうち臨床検査値の前

Table 17 Bacteriological response

Isolates	CMD		CEZ		Statistical analysis
	No. of strains	Eradicated (%)	No. of strains	Eradicated (%)	
<i>E. coli</i>	29	21 (72.4)	33	28 (84.8)	N.S. P=0.399
<i>Citrobacter</i>	3	3 (100.0)	2	0 (0.0)	N.S. P=0.100
<i>Klebsiella</i>	20	11 (55.0)	11	5 (45.5)	N.S. P=0.716
<i>Enterobacter</i>	6	1 (16.7)	12	6 (50.0)	N.S. P=0.316
<i>Proteus</i>	18	13 (72.2)	21	12 (57.1)	N.S. P=0.504
indole (-)	8	8 (100.0)	6	5 (83.3)	N.S. P=0.429
indole (+)	9	5 (55.6)	14	7 (50.0)	N.S. P=1.000
<i>Protetis</i>	1	0 (0)	1	0 (0)	N.S. P=1.000
<i>Alkaligenes</i>	0	0 (0)	2	1 (50.0)	N.S. P=1.000
<i>Acinetobacter</i>	1	0 (0)	1	1 (100.0)	N.S. P=1.000
Other GNR	1	1 (100.0)	4	4 (100.0)	N.S. P=1.000
Sub-total	78	50 (64.1)	86	57 (66.1)	N.S. P=0.870
<i>Serratia</i>	18	3 (16.7)	16	2 (12.5)	N.S. P=1.000
<i>Pseudomonas</i>	11	3 (27.2)	14	3 (21.4)	N.S. P=1.000
Sub-total	29	6 (20.7)	30	5 (16.7)	N.S. P=0.748
Sub-total	107	56 (52.3)	116	62 (53.4)	N.S. P=0.894
<i>S. aureus</i>	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)	N.S. P=1.000
<i>S. epidermidis</i>	7	7 (100.0)	5	5 (100.0)	N.S. P=1.000
<i>S. pyogenes</i>	1	1 (100.0)	0	0 (0.0)	N.S. P=1.000
<i>S. faecalis</i>	17	16 (94.1)	10	8 (80.0)	N.S. P=0.535
Sub-total	27	26 (96.3)	17	15 (88.2)	N.S. P=0.549
Gram positive rod	0	0 (0)	1	1 (100.0)	N.S. P=1.000
Sub-total	27	26 (96.3)	18	16 (88.9)	N.S. P=0.555
Total	134	82 (61.2)	134	78 (58.2)	N.S. P=0.709

Gram negative bacteria

Gram positive bacteria

Table 18 Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains	C M D				No. of strains	C E Z			
		M I C ($\mu\text{g/ml}$)					M I C ($\mu\text{g/ml}$)			
		C M D		C E Z			C M D		C E Z	
		10^8	10^6	10^8	10^6		10^8	10^6	10^8	10^6
<i>E. coli</i>	2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0	—	—	—	—
<i>Citrobacter</i>	2	400< 400<	400< 400<	400< 400<	400< 400<	2	400< 200	400< 50	400< 200	400< 50
<i>Klebsiella</i>	1	400	25	200	25	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Enterobacter</i>	4	400< 400< N.D. N.D.	400< 400< N.D. N.D.	400< 400< N.D. N.D.	400< 400< N.D. N.D.	3	400< N.D. N.D.	400< N.D. N.D.	400< N.D. N.D.	400< N.D. N.D.
<i>Proteus indole(-)</i>	2	400< N.D.	400< N.D.	400< N.D.	400< N.D.	1	100	25	400	400
<i>Proteus indole(+)</i>	4	400< 100 N.D. N.D.	400< 0.78 N.D. N.D.	400< 200 N.D. N.D.	400< 50 N.D. N.D.	2	400< 400<	100 100	400< 400<	400< 400<
<i>Alcaligenes</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0	—	—	—	—
<i>Flavobacterium</i>	0	—	—	—	—	1	ND.	N.D.	N.D.	N.D.
G N R	<i>Serratia</i>	400<	400<	400<	400<	8	400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
G P C	<i>Pseudomonas</i>	400<	400<	400<	400<	12	400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400<		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400		400<	400<	400<	400<
		400<	400<	400<	400		400<	400<	400<	400<
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		400<	400<	400<	400<
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		400<	400	400<	400
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		50	50	50	25
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
G P C	<i>S. epidermidis</i>	25	12.5	100	25	4	25	12.5	100	50
		1.56	1.56	1.56	0.78		25	6.25	100	25
		3.13	1.56	6.25	1.56		25	12.5	100	25
		0.78	0.78	0.78	0.39		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
G P C	<i>S. faecalis</i>	50	50	25	25	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. : MIC measurement was not done.

Table 19 Evaluation of efficacy on subjective symptoms

Symptoms	Drug	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted	Total	Resolved + Improved (%)	Statistical analysis
Fever	CMD	19(55.9)	8(23.5)	7	34	27(79.4)	N.S. Z=0.024 P=0.981
	CEZ	17(60.7)	3(10.7)	8	28	20(71.4)	
Pollakisuria	CMD	4(8.5)	11(23.4)	32	47	15(31.9)	N.S. Z=-1.111 P=0.267
	CEZ	4(8.3)	6(12.5)	38	48	10(20.8)	
Pain on urination	CMD	18(66.7)	2(7.4)	7	27	20(74.1)	N.S. Z=0.329 P=0.743
	CEZ	16(66.7)	5(20.8)	3	24	21(87.5)	
Discomfort on urination	CMD	17(53.1)	4(12.5)	11	32	21(65.6)	N.S. Z=0.103 P=0.918
	CEZ	13(50.0)	6(23.1)	7	26	19(73.1)	
Sense of residual urine	CMD	8(53.3)	3(20.0)	4	15	11(73.3)	N.S. Z=0.970 P=0.332
	CEZ	11(73.3)	1(6.7)	3	15	12(80.0)	
Lower abdominal discomfort	CMD	13(56.5)	1(4.3)	9	23	14(60.9)	N.S. Z=1.265 P=0.206
	CEZ	17(73.9)	1(4.3)	5	23	18(78.3)	
Lower abdominal and/or lumbar pain	CMD	8(47.1)	5(29.4)	4	17	13(76.5)	N.S. Z=0.714 P=0.475
	CEZ	6(66.7)	1(11.1)	2	9	7(77.8)	
Total	CMD	87(44.6)	34(17.4)	74	195	121(62.1)	N.S. Z=0.421 P=0.674
	CEZ	84(48.6)	23(13.3)	66	173	107(61.8)	

Table 20. Side effects

Drug	Sex	Age	Side effect			Administration	Ratio of appearance	Statistical analysis
			Type	Appeared date	Disappeared date			
CMD	F	47	Nausea Edema Pruritus	1st day	9th day	Discontinued	10/138 (7.2%)	N.S. P=0.619
	M	37	Nausea Headache	1st day	1st day	Discontinued		
	M	34	Eruption	4th day	9th day	Continued		
	M	24	Headache	2nd day	3rd day	Continued		
	M	50	Heat sensation Nausea	1st day	3rd day	Continued		
	F	55	Heat sensation Thoracic discomfort	2nd day	6th day	Continued		
	M	68	Heat sensation	1st day	4th day	Continued		
	M	53	Heat sensation	1st day	5th day	Continued		
	M	45	Heat sensation	1st day	2nd day	Continued		
F	43	Heat sensation	1st day	2nd day	Continued			
CEZ	M	43	Nausea	2nd day	2nd day	Continued	7/133 (5.3%)	
	F	39	Nausea Epigastric discomfort	2nd day	2nd day	Continued		
	M	42	Eruption	1st day	6th day	Discontinued		
	M	35	Heat sensation Nausea	1st day	3rd day	Continued		
	M	68	Heat sensation	1st day	4th day	Continued		
	M	71	Heat sensation	1st day	6th day	Continued		
F	34	Heat sensation	1st day	2nd day	Continued			

M : Male

F : Female

投与前後の各臨床検査値の平均値と S. D. を Table 23 に示した。白血球数は CMD 投与群, CEZ 投与群ともに投与前値が 8,000 前後であったものが投与後には 7,000 程度に有意に変動しており, これは治療効果によるものと考えられた。これ以外の検査値は投与前後で大差は認められなかった。なお Al-Pase に関しては, 各施設での正常値が異なるため, 今回は KING-ARMSTRONG 法によるものについてだけ平均値を求めた。

6. 有用性

CMD 投与群 99 例, CEZ 投与群 97 例について治療担当医による有用性の判定結果を Fig. 6 に示した。両薬

剤群の累積分布曲線は, ほとんど重なっており, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。60 mm 以上の評点がなされ「有用性あり」と判定された症例は CMD 投与群 65 例 (65.7%), CEZ 投与群 59 例 (60.8%) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。0~9 mm と有用性が極めて低く判定された症例が CMD 投与群に 6 例, CEZ 投与群に 5 例みられたが, これらはいずれも膿尿, 細菌尿あるいは症状に改善が認められなかったためであり, 自覚的副作用あるいは臨床検査値の異常などの理由によるものは 1 例も認められなかった。

このほか, カテーテル留置の有無, 投与前膿尿の程

Table 23 Changes of mean value of laboratory test results

Item		C M D			C E Z		
		Total No. of cases	Mean value \pm S.D.		Total No. of cases	Mean value \pm S.D.	
			Before	After		Before	After
Blood	RBC	123	401 \pm 64	395 \pm 69	123	412 \pm 62	412 \pm 63
	Hb	123	13.6 \pm 9.4	13.5 \pm 10.0	123	13.9 \pm 8.9	13.7 \pm 9.2
	Ht	123	36.6 \pm 5.9	36.4 \pm 6.1	122	37.9 \pm 5.6	37.7 \pm 5.5
	WBC	123	8,000 \pm 3,290	7,050 \pm 2,530	123	8,140 \pm 4,150	7,040 \pm 2,660
Hepatic function	GOT	122	25.5 \pm 21	26.9 \pm 21	123	36.6 \pm 113	29.2 \pm 35
	GPT	122	22.2 \pm 29	25.4 \pm 50	122	24.1 \pm 40	17.5 \pm 27
	Alk-Pase (KA)	84	13.7 \pm 43	13.9 \pm 51	79	7.4 \pm 4	7.2 \pm 4
Renal function	BUN	122	17.6 \pm 7.5	14.9 \pm 5.6	123	16.6 \pm 5.8	15.5 \pm 5.8
	s-Cr	113	1.23 \pm 0.82	1.09 \pm 0.49	116	1.13 \pm 0.40	1.11 \pm 0.45

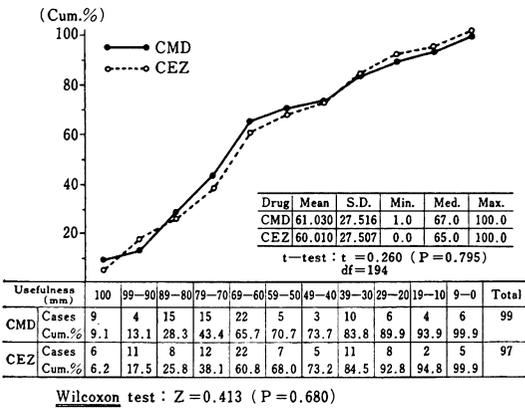
Table 24 Overall clinical efficacy except for *Serratia* and/or *Pseudomonas* infection

Drug	Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	Total	Statistical analysis	
					Ex.	Ex. + Mod.
CMD	14(19.2%)	26(35.6%)	33	73	N.S.	N.S.
	40(54.8%)		(45.2%)			
CEZ	17(23.6%)	23(31.9%)	32	72	P=0.549	P=1.000
	40(55.6%)		(44.4%)			

Ex. : Ratio of "Excellent".

Ex. + Mod. : Ratio of "Excellent" + "Moderate".

Fig. 6 Usefulness



度、感染状況、UTI 疾患病態群および感染部位別にみた有用性の比較も行った結果、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

考 察

本試験の患者特性の均質性については、いずれの背景因子ならびに投与前臨床所見に関しても両薬剤群間に有意な偏りは認められず、本試験での比較の妥当性が裏付けられた。

総合臨床効果については、CMD 投与群の有効率 47.5% に対して、CEZ 投与群の有効率は 43.0% であり、ほぼ同等の成績といえる。この CMD の有効率は対象疾患が全例尿路に基礎疾患を有する複雑性の尿路感染症であることや、約 40% 近くの症例がカテーテル留置症

Table 25 Relation of overall clinical efficacy between evaluation according to criteria of UTI committee and Dr's evaluation

UTI \ Dr.	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Unknown	Total
Excellent	22	10	1	0	0	33
Moderate	11	38	8	0	1	58
Poor(or Failed)	0	18	23	62	7	110
Unknown	0	0	0	1	0	1
Total	33	66	32	63	8	202

SPEARMAN rank correlation

Correlation coef. = 0.785*

* P < 0.05

Table 26 Analysis of efficacy on prostatic bed infection

Efficacy Items	Drug	Efficacy on pyuria				Statistical analysis		Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis		
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cl.	Cl.+Dec.	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El.	El.+Dec.		
Type of infection	Single infection	CMD	2	0	12	N.S. P=0.350	*	P=0.017	4	3	0	7	N.S. P=0.241	N.S. P=1.000
	CEZ	4	3	4	6				0	1	4			
Mixed infection	CMD	0	0	4	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000	1	1	0	2	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000		
	CEZ	1	0	4			2	0	1	2				
Catheter indwelt	CMD	1	0	3	N.S. P=1.000	N.S. P=1.000	0	1	0	3	N.S. P=0.429	N.S. P=1.000		
	CEZ	2	0	2			2	0	0	2				
No catheter indwelt	CMD	1	0	13	N.S. P=0.306	*	P=0.026	5	3	0	6	N.S. P=0.692	N.S. P=1.000	
	CEZ	3	3	6				6	0	2	4			

Cl.: Ratio of "Cleared"

Cl.+ Dec.: Ratio of "Cleared" + "Decreased"

El: Ratio of "Eliminated"

El + Dec.: Ratio of "Eliminated" + "Decreased"

影響を及ぼすかは未だ明らかではないが、重要な因子の1つと考えられ、その影響が現われたとも推定される。

第3群はCMD投与群のほうが正常化率に関して優る傾向を示し、改善率では有意差が認められた。第3群についても前述と同様に、投与前膿尿の程度 (Table 27-C)、細菌尿に対する効果 (Table 16)、分離菌分布の偏り

(Table 28) について検討した結果、いずれの検討項目においても有意差は認められず、膿尿の改善率に有意差 (CMD>CEZ) が認められた原因は明確ではなかった。しかし第3群においても術後の期間や投与前のカテーテル使用の有無および抜去後の期間等によって、膿尿の推移が影響をうけることも考えられる。今回はこれらの

Table 28 Distribution of isolates classified by type of infection

UTI group Isolates	1st G.		2nd G.		3rd G.		4th G.		5th G.		6th G.		Total	
	CMD	CEZ	CMD	CEZ	CMD	CEZ	CMD	CEZ	CMD	CEZ	CMD	CEZ	CMD	CEZ
<i>E. coli</i>	4	5	0	3	11	13	7	6	7	3	0	3	29	33
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1	3	2
<i>Klebsiella</i>	4	1	3	0	3	0	2	2	4	5	4	3	20	11
<i>Enterobacter</i>	1	2	1	0	0	1	2	3	0	2	2	4	6	12
<i>Proteus</i> : Indole(-)	2	3	0	0	0	1	0	1	4	0	2	1	8	6
Indole(+)	3	5	1	1	0	0	1	0	3	6	1	2	9	14
<i>Proteus</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
<i>Alkaligenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
<i>Acinetobacter</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
<i>Serratia</i>	6	4	4	1	0	0	2	2	4	5	2	4	18	16
<i>Pseudomonas</i>	3	4	1	1	1	0	1	2	4	3	1	4	11	14
Other GNR	0	1	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1	4
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2
<i>S. epidermidis</i>	0	1	0	0	1	0	1	2	1	0	4	2	7	5
<i>S. pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
<i>S. faecalis</i>	0	0	1	0	2	1	3	0	5	3	6	6	17	10
GPR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Total	24	27	12	8	20	17	22	21	32	29	24	32	134	134
Statistical analysis	N.S. $\chi^2=5.329$ df=9 P=0.805		N.S. $\chi^2=12.500$ df=8 P=0.130		N.S. $\chi^2=10.325$ df=9 P=0.325		N.S. $\chi^2=9.926$ df=13 P=0.700		N.S. $\chi^2=12.347$ df=9 P=0.194		N.S. $\chi^2=8.983$ df=11 P=0.623		N.S. $\chi^2=14.869$ df=16 P=0.534	

Table 29 Methods of prostatic operation and post operative duration

	Drug	Prostatectomy	TUR-P	Unknown	Total	Statistical analysis
					Mean	
Cases	CMD	5	4	2	11	N.S. $\chi^2=0.369$ df=2 P=0.832
	CEZ	3	4	1	8	
Post ope. duration (day)	CMD	43,10,11,6, unknown	30,7,30, unknown	15, unknown	19.0	N.S. Z=0.233 P=0.816
	CEZ	67, 21, 12	10, 30, 6, 3	unknown	25.1	

Table 30 Relation between MIC and bacteriological response in the 6th Group

Inoculum size	MIC $\mu\text{g/ml}$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	total
	Drug														
10^8 cells/ml	CMD (%)	0/0	0/0	1/1 (100)	0/0	1/1 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	4/4 (100)	0/0	1/1 (100)	0/0	3/6 (50)	17/20 (85.0)
	CEZ (%)	0/0	1/1 (100)	0/0	0/0	0/0	3/3 (100)	1/1 (100)	5/6 (83)	0/0	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	4/17 (24)	16/31 (51.6)
10^6 cells/ml	CMD (%)	1/1 (100)	0/0	2/2 (100)	3/3 (100)	0/0	1/1 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/0	0/0	0/0	3/6 (50)	17/20 (85.0)
	CEZ (%)	1/1 (100)	0/0	1/1 (100)	0/0	2/2 (100)	2/2 (100)	3/4 (75)	3/3 (100)	0/0	0/0	2/3 (67)	0/2 (0)	2/13 (15)	16/31 (51.6)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Statistical analysis

MIC distribution of isolates	10^8 cells/ml	CMD : CEZ	N.S. (P=0.120)
	10^6 cells/ml	CMD : CEZ	N.S. (P=0.134)
Eradicated ratio. (>400 $\mu\text{g/ml}$)	10^8 cells/ml	CMD : CEZ	N.S. (P=0.318)
	10^6 cells/ml	CMD : CEZ	N.S. (P=0.262)

点に関する調査が行われていなかったため、これ以上の追求ができず今後の課題と考えられる。

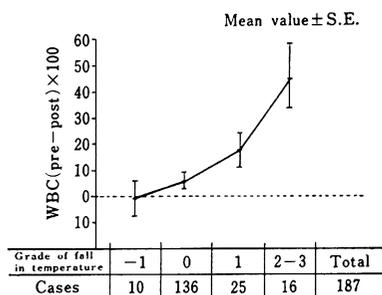
細菌尿に対する効果は、全体でみると両薬剤群間に有意差は認められなかった。カテーテル非留置例における減少率は CMD 投与群 60.3%、CEZ 投与群 41.7% と CMD 投与群のほうが有意に高い成績であった (Table 15)。カテーテル非留置症例は、UTI 疾患病態第 2, 3, 4 および 6 群に相当するが、このうち第 2, 3 および 4 群の減少率には両薬剤群間に有意差は認められず、第 6 群において CMD 投与群の細菌尿に対する減少率が有意に高いことから (Table 16)、カテーテル非留置症例の有意差は第 6 群に影響されていると考えられる。そこで第 6 群について分離菌分布および MIC 分布の偏りを検討したが、いずれも有意な偏りは認められなかった。しかし、MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株の消失率は CEZ 投与群のほうが CMD 投与群に比し低い傾向にあった (Table 30)。また、CMD は *E. coli* や *Klebsiella* に対しては CEZ より強い抗菌力を有し、*Citrobacter*, *Enterobacter* および indole(+) *Proteus* にも抗菌スペクトラムを有するとされている¹⁻⁵⁾ので、これらに対する細菌消失率をみると、CMD 投与群は 7 株中 1 株 (14%) が存続しているにすぎず、CEZ 投与群は 12 株中 8 株 (67%) が存続していた。すなわち、CMD 投与群 7 株の MIC は 4 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株消失し、

他の 3 株は 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株のうち 2 株が消失していた。一方、CEZ 投与群では MIC 3.12~25 $\mu\text{g/ml}$ の 3 株は消失したが、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 9 株については、200 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株だけが消失したにすぎなかった。これらの点から、CMD の一部菌種に対する抗菌力の増強やスペクトラムの拡大が、混合感染症である第 6 群の総合臨床効果に影響を及ぼし、CMD 投与群の有効率が 80% と有意に優る結果となったものと推定される。

自覚症状については最も客観的に判定のできる発熱について、その解熱程度と血中白血球の改善程度の関連性を薬剤に関係なく全体について検討した結果、Table 31 に示すとおり、両者の間には単調な関係が認められた。

自覚的副作用の発現頻度は、CMD 投与群 138 例中 10 例 (7.2%)、CEZ 投与群 133 例中 7 例 (5.3%) であり、両薬剤群間には有意差は認められなかった。なお、注射速度によると考えられる一過性の熱感などが CMD 投与群に 6 例、CEZ 投与群に 4 例認められ、この点を考慮すると発現率はさらに低くなる。なお、CMD の open trial における泌尿器科領域の全国集計 227 例の副作用発現件数は 13 件 (5.7%)、発現例数は 11 例 (4.8%) であったと報告されている⁵⁾。今回の検討では、全国集計の成績に比し発現件数の頻度が若干高いが、今回の取扱いは薬剤との因果関係が不明確である一過性の

Table 31. Relation of changes between WBC and body temperature



Criteria of fall in temperature

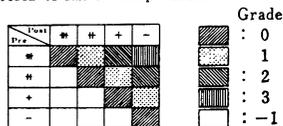


Table of ANOVA

	S.S.	D.F.	M.S.	F
Treatment	25354.37	3	8451.46	10.997*
1-Order	23205.01	1	23205.01	30.196*
Other	2149.36	2	1074.68	1.398
Error	140634.07	183	768.49	
Total	165988.45	186		

* : P < 0.05

Test by Scheffé method

Comparison	Mi - Mj
-1 : 0	-6.824
-1 : 1	-18.760
-1 : 2-3	-46.625*
0 : 1	-11.936
0 : 2-3	-39.801*
1 : 2-3	-27.865*

Mi : Mean value of i th grade
 Mj : Mean value of j th grade
 * : P < 0.05

熱感をすべて取上げたためと考えられる。一方、臨床検査成績の異常値発現頻度は、CMD 投与群 6 例 (4.8%) 延べ 11 件 (8.9%)、CEZ 投与群 10 例 (8.1%) 延べ 22 件 (17.9%) であり、その発現率は CMD 投与群のほうが低率であった。

有用性の判定で、60 mm 以上の評点がなされ「有用性あり」と判定され症例は CMD 投与群 65.7%、CEZ 投与群 60.8% であった。Table 32 に示すように、アナログスケール上で 60 mm 未満に判定された 71 例は 3 例を除いてすべて UTI 薬効評価基準では無効と判定され、また有効と判定された症例の多くは 60 mm 以上 90 mm 未満に入っていることから、UTI 薬効評価基準で有効と判定されるものは、治療担当医も相応の評価を下していることがうかがえる。この有用性と総合臨床効果の間には高度の相関性が認められた。

以上の検討成績から考按すると、CMD は複雑性尿路感染症の治療薬として、有効性に関しては CEZ と同等か、あるいはカテーテル非留置の混合感染症例に対しては、よりすぐれており、かつ安全性に関しては CEZ とほぼ同等で副作用の少ない安全な薬剤といえる。

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 177~182, 1974
- 2) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 679~683, 1975
- 3) ERNST, E. C.; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. B. TALLY: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 852~855, 1976
- 4) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial

Table 32 Relation between overall clinical efficacy and usefulness

Efficacy \ Usefulness	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100	Unknown	Total
	Excellent	0	0	0	0	0	0	7	5	7	8	6	0
Moderate	0	0	0	1	1	1	16	11	14	5	8	1	58
Poor(or Failed)	11	6	13	20	7	11	21	11	2	2	1	5	110
Unknown	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	11	6	14	21	8	12	44	27	23	15	15	6	202

SPERMAN rank correlation

Correlation coef. = -0.673*

* P < 0.05

- activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10: 657~663, 1976
- 5) 松本慶蔵, 五島瑳智子, 斎藤 篤, 鈴木 寛, 石引久弥, 熊沢浄一, 河田幸道: 第 26 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム 4, Cefamandole. *Chemotherapy* 26: 917~931, 1978
 - 6) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10: 814~823, 1976
 - 7) 河田幸道: 尿路感染症における薬効評価について. *Chemotherapy* 26: 45~47, 1978
 - 8) 大越正秋: UTI 研究会薬効評価基準の改訂について. *Chemotherapy* 27: 448~449, 1979
 - 9) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について, 第 2 報, 複雑性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70: 534~545, 1979
 - 10) 百瀬俊郎, 他 (11 施設および関連施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する CS-1170 (Cefmetazole) と Cefazolin の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* 41: 173~200, 1979
 - 11) 石神襄次, 他 (25 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験. *西日泌尿* 40: 601~639, 1978

A COMPARATIVE STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF CEFAMANDOLE AND CEFAZOLIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIHITO BAN, YUKIMICHI KAWADA, TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO
Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA
Department of Urology, Akita University School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

YOJI NISHIMURA
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

TOYOKAZU SAITO
Department of Urology, Toranomon Hospital

YOSHIO IKI
Department of Urology, Kanto-Teishin Hospital

MASAAKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University School of Medicine

KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

YORIO NAIDE
Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine

JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

AKIRA SAKUMA

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

SHOICHIRO SUZUKI

Department of Bacteriology, Gifu University School of Medicine

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

In order to evaluate the clinical efficacy and safety of a new cephalosporin cefamandole (CMD), a double-blind controlled study was carried out using cefazolin (CEZ) as a control drug in patients with complicated urinary tract infections. Each 1.5g of CMD or CEZ were administered intravenously twice a day (3.0g per day) for 5 consecutive days to 273 patients. Clinical efficacy was assessed according to the "UTI Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents" in 202 qualified patients, 102 receiving CMD and 100 CEZ. There was no statistically significant difference in background feature between the two groups. Overall clinical effectiveness rate was 47.5% in CMD group and 43.0% in CEZ group with no statistically significant difference between them.

In the 6th group of UTI Criteria (mixed infection without an indwelling catheter), however, overall clinical effectiveness rate of CMD group was 80.0% and was significantly higher than 33.3% of CEZ group. The superiority of CMD group was due to significantly higher efficacy on bacteriuria (80.0%) in CMD group than in CEZ group (26.7%). In the 3rd group of UTI Criteria (upper urinary tract single organism infection without an indwelling catheter), efficacy on pyuria was significantly higher in the CMD group (70.0%) than in the CEZ group (29.4%), whereas in the 2nd group of UTI Criteria (post prostatectomy single organism infection without an indwelling catheter), the efficacy of CEZ group (75.%) was significantly higher than that of CMD group (9.1%). The usefulness of CMD was assessed by physicians in charge to be similar to that of CEZ with no statistically significant difference between them. The subjective side effects were observed in 7.2% (10/138 cases) of CMD group and 5.3% (7/133 cases) of CEZ group, and abnormal laboratory findings were observed in 4.8% (6/124 cases) of CMD group and in 8.1% (10/123 cases) of CEZ group. There was no significant difference between the two groups regarding those subjective side effects nor abnormal laboratory findings. In two patients in CMD group and one patient in CEZ group, the administration of the drug was discontinued because of subjective side effects, but all of the side effects were transient and none was serious.

Based on the above results, CMD was considered to be a safe and clinically useful drug for the treatment of complicated urinary tract infections.