

二重盲検法による Cefuroxime と Cefazolin の尿路感染症  
に対する有効性ならびに安全性に関する研究

名出頼男\*・藤田民夫・浅野晴好・新村研二

名古屋保健衛生大学泌尿器科

松本文夫\*

神奈川県衛生看護専門学校附属病院感染科

池田直昭・織田孝英

国立埼玉病院泌尿器科

長久保一郎・三井久男・森口隆一郎

国家公務員共済組合連合会立川病院泌尿器科

橋本達也・川上隆

荻窪病院泌尿器科

斎藤功

東京共済病院泌尿器科

安藤弘・中山孝一・三浦一陽

東邦大学医学部泌尿器科

海野良二・山本泰秀

川崎市立川崎病院泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝

愛知県厚生連安城更生病院泌尿器科

鳥飼勝隆・鈴木定

名古屋保健衛生大学内科

小幡浩司・夏目紘・坂田孝雄・伊藤博夫・本多靖明

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

大島伸一・小野佳成

社会保険中京病院泌尿器科

多田茂・斎藤薫・鈴木紀元

三重大学医学部泌尿器科

大森弘之・荒木徹・近藤捷嘉・平野学

岡山大学医学部泌尿器科

田中啓幹・天野正道

川崎医科大学泌尿器科

近藤淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一

岡山市立市民病院泌尿器科

高 田 元 敬

川崎医科大学附属川崎病院泌尿器科

白 神 健 志

岡山済生会総合病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市立玉野市民病院泌尿器科

小 沢 英 夫・長 瀬 信 良

名古屋衛生技術短期大学微生物学教室

\* 論文執筆者

(昭和 55 年 1 月 8 日受付)

新 Cephalosporin 剤 Cefuroxime は、 $\beta$ -lactamase に対する安定性によって *E. coli*, *Klebsiella* などの Cephalosporin 耐性株や *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にも抗菌力を有することから、尿路感染症ではそのすぐれた臨床効果が期待される。われわれは、尿路感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を検討する目的で、Cefazolin を対照薬としてえらび、両剤を二重盲検法によって比較検討した。

対象症例は、急性単純性膀胱炎を除く 15 才以上の尿路感染症例とし、両剤とも 1 回 750 mg (力価)、1 日 3 回、5 日間静注使用した。検討症例数は総計 227 例であったが、そのうち委員会判定では 160 例、主治医判定では 166 例が効果判定可能であった。

両剤使用群間の患者背景因子はほぼ同等で、臨床効果は、Cefuroxime が委員会判定 (Cefuroxime 79% Cefazolin 61%) ならびに主治医判定 (Cefuroxime 75%, Cefazolin 58%) とも有意に高い有効率を示した。

これを各種要因により層別すると、委員会ならびに主治医判定とも複雑性尿路感染症、慢性症、Cefazolin 非適応菌および MIC 200  $\mu$ g/ml 以上の細菌感染例で、Cefuroxime 群が有意に優れた臨床効果を示した。副作用ならびに臨床検査値異常の発現率については両群間に有意の差はみとめられなかった。また、主治医判定による有用性も Cefuroxime 群で優れた傾向を示した。

以上の成績から、Cefuroxime は、尿路感染症に対して有用な薬剤であると結論された。

## I. はじめに

Cefuroxime (以下、CXM と略) は英国グラクソ社が開発した新しい Cephalosporin 剤 (以下、CEPs と略) である。

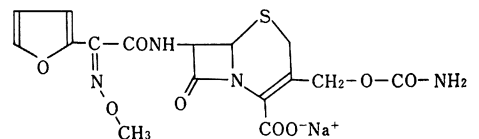
本剤は  $\beta$ -lactamase に安定であり、従来の CEPs の抗菌力に加えて *E. coli*, *Klebsiella* などの CEPs 耐性株や Indole(+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などにも抗菌力を有することが特徴とされている<sup>1-5)</sup>。

本剤は、筋注および静注使用により高い血中濃度が得られ、体内で代謝されることなく、活性型のまま腎を介して排泄される<sup>6,7)</sup>。

本剤の有効性と安全性は、第 26 回日本化学療法学会

総会において<sup>8)</sup> 評価されたが、われわれは、本剤の尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を知る目的で、対照薬剤として Cefazolin (以下、CEZ と略) を用い、二重盲検法によって比較検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CXM



## II. 研究対象ならびに研究方法

### 1. 対 象

対象は昭和 53 年 8 月から昭和 54 年 1 月までに研究参加各施設に入院した 15 才以上の急性単純性膀胱炎以外の尿路感染症とした。ただし、次の諸項に該当する症例は対象症例にしなかった。

(1) CEPS に対するアレルギーおよびその既往歴を有する症例

(2) CXM または CEZ の皮内反応陽性の症例

(3) 現疾患に対し、CXM あるいは CEZ がすでに使用された症例

(4) 既使用薬剤によりすでに症状の改善傾向にあるか、経過不明の症例

(5) 真菌および *Pseudomonas* の単独および混合感染例またはそれと推定される症例

(6) 重篤な肝および腎障害を有する症例

(7) 妊娠中および授乳中の症例

## 2. 検討薬剤

使用薬剤はつぎの通りである。

(1) CXM : 1 バイアル中 CXM 750 mg (力価) 含有

(2) CEZ : 1 バイアル中 CEZ 750 mg (力価) 含有  
両薬剤とも黄色不透明の収縮ビニールフィルムで被覆したバイアルに封入し、外観上の識別を不能とした。

また、溶解後の溶液の識別不能性を確保するため、溶解液としてリン酸リボフラビンナトリウム注射液 (20 ml 中リボフラビンとして 5 mg 含有、関東医師製薬株式会社製造) を使用した。なお、両薬剤についてあらかじめ、溶解液としてリン酸リボフラビンナトリウム注射液を用いた場合と注射用蒸留水を用いた場合の溶液の安定性、bioequivalency ならびに急性毒性試験を実施し、両薬剤とも溶解液間で成績の差のないことを確認した。

両薬剤とも 1 症例分 18 バイアル (5 日分 + 予備用 3 バイアル) を白箱に納め、厳封し、検討薬剤 1 症例あたり溶解液 18 アンプルを添付した。

## 3. コントローラー

愛媛大学 小川暢也教授ならびに東邦大学 桑原章吾教授にコントローラーを委嘱し、両薬剤の含有量の正確性ならびに外観上の識別不能性、無作為割付け、割付け表の保管と開封および開封後のデータの不変性、統計処理の公平性などの保証を依頼した。

## 4. 用法・用量および投与期間

両薬剤とも 1 回 1 バイアル 750 mg (力価) をリン酸リボフラビンナトリウム注射液 20 ml に溶解し、1 日 3 回 (朝、昼、夜)、3~5 分かけて静注使用した。ただし、投与間隔は朝と昼、昼と夜の間は 6~8 時間、夜と朝の間では 8~12 時間とした。

使用期間は 5 日間とし、使用期間中に症状が増悪した

場合、72 時間以上症状が不変の場合、副作用のため継続使用が不可能な場合は薬剤使用中を中止することとした。ただし、中止例でも、中止時期に所定の検査を行ない、かつ、中止の理由および所見などを調査表に記載すべきこととした。

## 5. 供用薬剤および処置

検討薬剤使用中は、他の抗菌剤、消炎剤、利尿剤など臨床効果、副作用に影響を及ぼすと考えられる薬剤は使用しないこととした。

また、基礎患者に対する治療薬は使用を認めたが、使用した場合にはその薬剤名、用法・用量を必ず調査表に記録することとした。

使用期間中および採尿直前に器具挿入、洗浄など泌尿器科的処置はなるべく避けることとした。

## 6. 観察および検査項目

尿培養、尿検査、一般臨床検査は治療開始前と終了後 24 時間またはその翌日に実施した。

臨床症状 (発熱、頻尿、排尿痛、残尿感、下腹部痛、腰痛など) は毎日観察し、副作用については、使用期間中、随時観察記録した。なお、臨床症状については、その症状の程度によって、「極めて強い」(卅)、「明らかに病的」(卅)、「軽度」(+), 「なし」(-) の 4 段階に分けた。

尿の細菌学的検査については、尿中生菌数の測定と原因菌の同定は各施設で行なった。

原因菌の CXM および CEZ に対する MIC は各施設から輸送用 HI 寒天培地に移植し、送付された菌株について名古屋衛生技術短期大学微生物学教室で一括測定した。また  $\beta$ -lactamase 活性度は NOVICK の Microiodometric assay<sup>9)</sup> に準じて行なった。

## 7. 効果判定委員会

研究参加施設の中から 7 名の委員 (安藤 弘、斉藤 功、中山孝一、鈴木恵三、大森弘之、松本文夫、名出頼男) を定め、Key code 開封前に委員会統一基準を作成し、脱落、除外、臨床効果、細菌学的効果の判定を行なった。

## 8. 除外および脱落規定

つぎの諸項に該当する症例は、除外または脱落症例として臨床効果の判定は行なわず副作用検討にだけ加えることとした。

- (1) 対象条件に合致しない症例
- (2) 検討前の尿中細菌数が  $10^4$ /ml 未満の症例
- (3) 所定の検査が施行されなかった症例
- (4) 規定どおり薬剤が使用されなかった症例
- (5) その他、小委員会が不相当と認めた症例

## 9. 委員会判定

### 1) 臨床効果

あらかじめコントローラーによって施設、主治医名お

よび主治医判定についての記載部分を切り取られた調査表にもとづき、除外・脱落の判定を行なうと共に採用症例についての臨床効果判定をつぎの判定基準により行なった。

(1) 複雑性尿路感染症の効果判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)<sup>10)</sup>により行なった。すなわち、膿尿の程度については、Table 1に示すように5段階に分類し、その効果はTable 2の基準にしたがって正常化

Table 1 Grade of pyuria

| White blood cell counts                              | grade |
|--|-------|
| Occupies more than 1/2 area of field                 | +++   |
| 30 cells/hpf or more and less than 1/2 area of field | ++    |
| 10-29 cells/hpf                                      | +     |
| 5-9 cells/hpf  | ±     |
| 0-4 cells/hpf  | -     |

Cleared, 改善 Decreased, 不変 Unchanged の3段階に判定した。細菌尿に対する効果については、Table 3の基準にもとづき陰性化 Eliminated, 減少 Suppressed, 菌交代 Replaced, 不変 Unchanged の4段階に判定した。なお、混合感染例における細菌尿の効果判定は、総菌数により行なった。また、臨床効果は膿尿および細菌尿を指標として、その推移にもとづいてTable 4の基準にしたがい、著効 Excellent, 有効 Good, 無効 Poor の3段階に判定した。

(2) 単純性尿路感染症については、委員会において作成したTable 5の判定基準にしたがって、その臨床効果を判定した。すなわち、腎盂腎炎では発熱、膿尿、細菌尿を、慢性膀胱炎では排尿痛、膿尿、細菌尿を指標として、その推移から臨床効果を判定した。

なお、膿尿ならびに細菌尿に対する効果判定基準は、前述の複雑性尿路感染症のそれに準じ、排尿痛に対する効果は、UTI 薬効評価基準(第2版)によるTable 6

Table 2 Criteria for evaluation of efficacy in pyuria

| At the time of judgement | +++       | ++ | 10-29/hpf (+) | 5-9/hpf (±) | 2-4/hpf | 0-1/hpf |
|--------------------------|-----------|----|---------------|-------------|---------|---------|
| Before treatment         |           |    |               |             | (-)     |         |
| +++                      | Unchanged |    |               | Decreased   |         | Cleared |
| ++                       |           |    |               | Decreased   |         |         |
| 10-29/hpf(+)             |           |    |               | Decreased   |         |         |
| 5-9/hpf(±)               |           |    |               | Decreased   |         |         |

Table 3 Criteria for evaluation of efficacy in bacteriuria

| Colonized org. | 0                         | <10 <sup>3</sup> cells/ml | ≥10 <sup>3</sup> cells/ml |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Causative org. | 0                         | Eliminated                | Replaced                  |
|                | <10 <sup>3</sup> cells/ml | Suppressed                |                           |
|                | ≥10 <sup>3</sup> cells/ml | Unchanged                 |                           |

Table 4 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

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

Table 5 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy in simple urinary tract infection

| Fever or Burning on urination |            | Resolved  |           |           | Diminished |           |           | Unchanged |           |           |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Pyuria                        |            | Cleared   | Decreased | Unchanged | Cleared    | Decreased | Unchanged | Cleared   | Decreased | Unchanged |
| Bacteriuria                   | Eliminated | Excellent |           | Good      |            |           |           |           |           |           |
|                               | Suppressed |           |           |           |            |           |           |           |           |           |
|                               | Replaced   |           |           |           |            |           |           |           |           |           |
|                               | Unchanged  | Poor      |           |           |            |           |           |           |           |           |

Table 6 Criteria for evaluation of efficacy in fever or burning on urination

|                          |            |    |   |          |
|--------------------------|------------|----|---|----------|
| At the time of judgement | +++        | ++ | + | -        |
| Before treatment         |            |    |   |          |
| +++                      | Diminished |    |   | Resolved |
| ++                       | Unchanged  |    |   |          |
| +                        |            |    |   |          |

の判定基準にしたがい、消失 Resolved, 改善 Diminished, 不変 Unchanged の3段階に判定した。

2) 細菌学的効果

UTI 薬効評価基準(第2版)により投薬前に認められた分離菌の個々について消失 Fradicated, 存続 Persisted の2段階に判定した。また、投薬後出現菌、菌交代についても検討した。

10. 主治医判定

臨床症状および検査所見を指標に著効 Excellent, 有効 Good, やや有効 Fair, 無効 Poor の4段階で臨床効果判定を行ない、また、副作用については、その発現の有無を check し、その程度により、

- : 副作用なし
- +: 軽度で特に処置する必要なく、継続使用可能
- #: 特に処置は必要としなかったが、使用中止したもの
- 卍: 使用中止し、処置も必要としたの4段階で判定した。

Table 7 Assay results of CXM and CEZ sample

|                | CXM               | CEZ             |
|----------------|-------------------|-----------------|
| Assay result   | 787.5 mg(potency) | 795 mg(potency) |
| (potency/vial) | (105 %)           | (106 %)         |

さらに、臨床効果と副作用を勘案した上で、各症例に対する有用性を有用性あり Useful, やや有用性あり Slightly Useful, 有用性なし Useless の3段階に判定した。

11. Key code の開封およびデーターの解析方法  
委員会による除外および脱落ならびに臨床効果の判定後、委員会の代表者(名出頼男, 鈴木恵三)立ち会いのもとにコントローラーによって Key code を開いた。

データーの解析は、MANN-WHITNEY のU検定 ( $Z_0$ ),  $\chi^2$ -検定 ( $\chi^2$ ), FISHER の直接確率法 (P) により行なった。

有意水準は1%と5%とし、10%は傾向ありとした。

III. 成績

1. 検討薬剤の含量試験

薬剤割付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、本研究開始前に、国立予防衛生研究所に依頼して CXM および CEZ の含量試験を行なった。その結果は Table 7 のとおり、いずれの薬剤も規格に合致した。

2. 検討症例

薬剤が使用された症例は Fig. 2 に示すとおり総数

Fig. 2 No. of cases subject to analysis

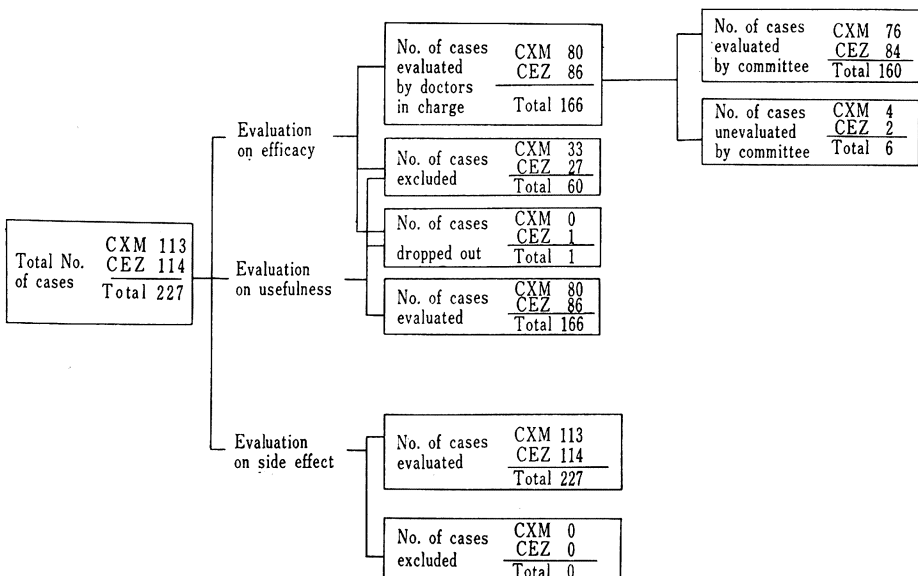


Table 8 Reasons for exclusion or drop-out

|           | Reasons   | No. of cases |     |       |
|-----------|---|--------------|-----|-------|
|           |   | CXM          | CEZ | Total |
| Exclusion | 1. No bacteria or less than 10 <sup>4</sup> cells/ml bacteria in urine before treatment | 12           | 11  | 23    |
|           | 2. No bacteriological examination in urine before treatment                             | 1            | 1   | 2     |
|           | 3. Infections with pseudomonas or yeast like organism before treatment                  | 13           | 10  | 23    |
|           | 4. Diseases other than UTI  | 3            | 1   | 4     |
|           | 5. Administration of CXM or CEZ immediately before treatment                            | 4            | 1   | 5     |
|           | 6. Severe renal disturbance before treatment  | 0            | 1   | 1     |
|           | 7. Operation during treatment   | 0            | 2   | 2     |
| Drop-out  | No bacteriological examination at the end of treatment                                  | 0            | 1   | 1     |
| Total     |   | 33           | 28  | 61    |

227 例であり、CXM 使用群（以下 CXM 群と略）は 113 例、CEZ 使用群（以下 CEZ 群と略）は 114 例であった。

これらの症例のうち主治医の効果判定ならびに有用性判定可能例は CXM 群 80 例、CEZ 群 86 例、総計 166 例であり、副作用検討症例数は 227 例（CXM 群 113 例、CEZ 群 114 例）であった。

また、効果判定可能例 166 症例のうち 6 例（CXM 群 4 例、CEZ 群 2 例）は委員会判定不能例であった。また、除外、脱落例は 61 例であり、その理由は Table 8 に示すとおり、48 例は使用前の細菌検査結果により不適当と認められた症例であり、残りの症例の大部分も対象条件に合致しない症例であった。

### 3. 症例の背景因子

両薬剤使用症例の背景因子を比較した成績、すなわち、両群間の均等性を Table 9, 10 に示した。

性別では、男子は CEZ 群が、女子は CXM 群が有意に多く、年齢分布では両群間に有意の差はみとめられなかった。

体重は両群とも 40~60 kg に多く分布し、有意の差はみとめられなかった。

検討症例の感染部位別、病型別、重症度別および病態群別比較検討では、CXM 群に急性症ならびに腎盂腎炎が、CEZ 群に慢性症ならびに膀胱炎が多い傾向がうかがわれたが、重症度別では両群間に有意の差はみとめ

Table 9 Background characteristics (1)

| Characteristics                   |          | No of cases |     | Statistical analysis               |
|-----------------------------------|----------|-------------|-----|------------------------------------|
|                                   |          | CXM         | CEZ |                                    |
| Pyuria                            | -        | 2           | 1   | N.S.                               |
|                                   | ±        | 6           | 2   |                                    |
|                                   | +        | 18          | 29  |                                    |
|                                   | ++       | 28          | 29  |                                    |
| Fever                             | +++      | 25          | 25  | ≥39°C :<br>P<0.05(χ <sup>2</sup> ) |
|                                   | No fever | 40          | 37  |                                    |
|                                   | 37°C     | 13          | 29  |                                    |
|                                   | 38°C     | 14          | 14  |                                    |
| Urinary frequency                 | ≥39°C    | 12          | 4   | N.S.                               |
|                                   | -(±)     | 22          | 22  |                                    |
|                                   | +        | 21          | 31  |                                    |
|                                   | ++       | 1           | 2   |                                    |
| Burning on urination              | +++      | 3           | 0   | ≥+ :<br>P<0.05(χ <sup>2</sup> )    |
|                                   | -(±)     | 40          | 31  |                                    |
|                                   | +        | 10          | 18  |                                    |
|                                   | ++       | 12          | 12  |                                    |
| Sensation of residual urine       | +++      | 0           | 5   | + :<br>P<0.05(χ <sup>2</sup> )     |
|                                   | -        | 40          | 34  |                                    |
|                                   | +        | 12          | 26  |                                    |
|                                   | ++       | 9           | 5   |                                    |
| Suprapubic pain/<br>Low back pain | +++      | 1           | 1   | P<0.10(Z <sub>0</sub> )            |
|                                   | -(±)     | 1           | 1   |                                    |
|                                   | +        | 1           | 5   |                                    |
|                                   | ++       | 13          | 9   |                                    |
|                                   | +++      | 4           | 1   |                                    |

れなかった。また UTI 薬効評価基準に準じた病態群別では、4 群が CEZ 群で多数分布する傾向がみられた。

基礎疾患の有無の検討では両群間に有意の差はみとめられなかったが、大多数の症例は何らかの基礎疾患を有し、腎結石、膀胱腫瘍、前立腺肥大などが目立った基礎疾患であった。

投薬前の分離菌は、単独感染では *E. coli* が圧倒的に多く、ついで *Serratia*, *Klebsiella* の順であったが、*P. mirabilis* は CXM 群において有意に多かった。また、投薬前の尿中細菌数、膿尿の程度ならびに頻尿は両群間で有意の差はみとめなかった。しかし、発熱では 39°C 以上の症例で、排尿痛では-(±を含む)の症例で CXM 群が有意に多く、下腹部痛(腰痛)でも 11 以上の症例で CXM 群が多い傾向を示した。一方、残尿感+の症例が CEZ 群に有意に多く分布していた。

Table 10 Background characteristics (2)

| Characteristics                      |                                     |                                 |           | No. of cases |          | Statistical analysis                        |    |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------|----------|---|----|
|                                      |                                     |                                 |           | CXM (80)     | CEZ (87) |   |    |
| Sex                                  | Male                                |                                 |           | 52           | 69       | P<0.05 ( $\chi^2$ )                         |    |
|                                      | Female                              |                                 |           | 28           | 18       |   |    |
| Age                                  | -19 yrs.                            |                                 |           | 0            | 1        | N.S.  |    |
|                                      | 20-29                               |                                 |           | 5            | 2        |   |    |
|                                      | 30-39                               |                                 |           | 7            | 8        |   |    |
|                                      | 40-49                               |                                 |           | 7            | 9        |   |    |
|                                      | 50-59                               |                                 |           | 13           | 11       |   |    |
|                                      | 60-69                               |                                 |           | 26           | 17       |   |    |
|                                      | 70-79                               |                                 |           | 18           | 30       |   |    |
|                                      | 80-89                               |                                 |           | 4            | 9        |   |    |
| Body weight                          | 30-39 kg                            |                                 |           | 4            | 7        | N.S.  |    |
|                                      | 40-49                               |                                 |           | 25           | 24       |   |    |
|                                      | 50-59                               |                                 |           | 32           | 32       |   |    |
|                                      | 60-69                               |                                 |           | 15           | 18       |   |    |
|                                      | 70-79                               |                                 |           | 3            | 6        |   |    |
|                                      | 80-100                              |                                 |           | 1            | 0        |   |    |
| Site of infection                    | Pyelonephritis                      |                                 |           | 41           | 32       | Pyelonephritis :<br>P<0.10 ( $\chi^2$ )     |    |
|                                      | Cystitis                            |                                 |           | 34           | 50       |   |    |
|                                      | Infection due to post prostatectomy |                                 |           | 5            | 5        |   |    |
| State of illness                     | Acute                               |                                 |           | 28           | 19       | P<0.10 ( $\chi^2$ )                         |    |
|                                      | Chronic                             |                                 |           | 52           | 68       |   |    |
| Severity                             | Mild                                |                                 |           | 10           | 17       | N.S.  |    |
|                                      | Moderate                            |                                 |           | 65           | 65       |   |    |
|                                      | Severe                              |                                 |           | 5            | 5        |   |    |
| Group of diseases                    | Complicated UTI                     | Single infection                | 1st group | 20           | 17       | 4th Group :<br>P<0.10 ( $\chi^2$ )          |    |
|                                      |                                     |                                 | 2nd group | 2            | 3        |   |    |
|                                      | 3rd group                           |                                 | 22        | 15           |          |   |    |
|                                      | 4th group                           |                                 | 13        | 25           |          |   |    |
|                                      | Mixed infection                     | 5th group                       | 9         | 10           |          |   |    |
|                                      |                                     | 6th group                       | 2         | 10           |          |   |    |
| Simple UTI                           |                                     |                                 |           | 12           | 7        |   |    |
| Underlying diseases of urinary tract | None                                |                                 |           | 12           | 7        | N.S.  |    |
|                                      | Some                                | Stone                           | Renal     | 10           | 7        |   |    |
|                                      |                                     |                                 | Others    | 2            | 7        |   |    |
|                                      |                                     | Tumor                           | Bladder   | 5            | 8        |   |    |
|                                      |                                     |                                 | Others    | 5            | 8        |   |    |
|                                      |                                     | BPH                             |           |              | 20       |   | 22 |
|                                      |                                     | Other single underlying disease |           |              | 18       |   | 16 |
| Mixed underlying disease             |                                     |                                 | 8         | 12           |          |   |    |
| Operation before treatment           |                                     |                                 |           | -            | 55       | N.S.  |    |
|                                      |                                     |                                 |           | +            | 25       |   |    |
| Urinary flow disturbance             |                                     |                                 |           | -            | 41       | N.S.  |    |
|                                      |                                     |                                 |           | +            | 39       |   |    |
| Indwelling catheter                  |                                     |                                 |           | -            | 51       | N.S.  |    |
|                                      |                                     |                                 |           | +            | 29       |   |    |
| Chemotherapy before treatment        |                                     |                                 |           | -            | 62       | N.S.  |    |
|                                      |                                     |                                 |           | +            | 18       |   |    |
| Concomitant drug                     |                                     |                                 |           | -            | 79       | N.S.  |    |
|                                      |                                     |                                 |           | +            | 1        |   |    |
| Isolated organisms                   | GPC                                 |                                 |           | 6            | 7        | <i>Pr. mirabilis</i><br>P<0.01 ( $\chi^2$ ) |    |
|                                      | <i>E. coli</i>                      |                                 |           | 32           | 32       |   |    |
|                                      | <i>Klebsiella</i>                   |                                 |           | 5            | 9        |   |    |
|                                      | <i>P. mirabilis</i>                 |                                 |           | 8            | 0        |   |    |
|                                      | <i>Serratia</i>                     |                                 |           | 10           | 7        |   |    |
|                                      | <i>Enterobacter</i>                 |                                 |           | 1            | 6        |   |    |
|                                      | Other GNB                           |                                 |           | 6            | 6        |   |    |
|                                      | Mixed infection                     |                                 |           | 12           | 20       |   |    |
| Bacteriuria                          | 10 <sup>4</sup>                     |                                 |           | 7            | 12       | N.S.  |    |
|                                      | 10 <sup>5</sup>                     |                                 |           | 32           | 36       |   |    |
|                                      | 10 <sup>6</sup>                     |                                 |           | 19           | 12       |   |    |
|                                      | 10 <sup>7</sup>                     |                                 |           | 22           | 27       |   |    |

Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates from urine before treatment (1) CEZ applicable strains (79 strains)

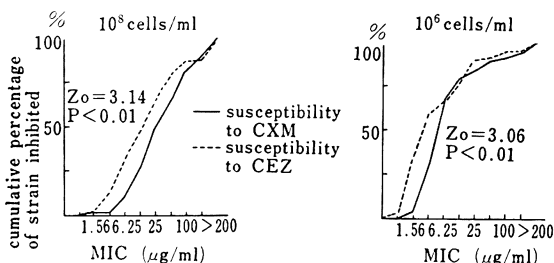
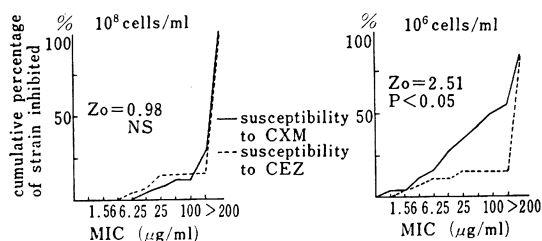


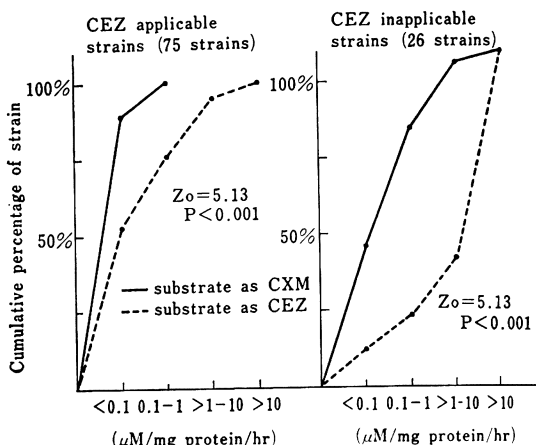
Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates from urine before treatment (2) CEZ inapplicable strains (26 strains)



4. 投薬前分離菌の感受性ならびに  $\beta$ -lactamase 活性度分布

単独感染例の投薬前分離菌のうち、*E. coli* 52 株、その他の菌種 53 株の計 105 株について、CXM および CEZ の MIC を測定した結果は Fig. 3 および 4 のとおりであり、CEZ 適応菌種 (*GPC*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* の計 79 株) では  $10^8$  ならびに  $10^6$  cells/ml 接種において CEZ に対して、また、CEZ 非適応菌種 (*Serratia*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* など 26 株) では  $10^6$  cells/ml 接種で CXM に対して感受性の高

Fig. 5  $\beta$ -lactamase activity of clinical isolates from urine before treatment



い菌株が有意に分布していた。

また、*E. coli* 51 株、その他の菌種 50 株の計 101 株について  $\beta$ -lactamase 活性を測定し CXM ならびに CEZ の水解率を比較した。結果は Fig. 5 のとおりで、CEZ 適応ならびに非適応菌種とも CXM の水解率の低い菌株が有意に多かった。

MIC と  $\beta$ -lactamase 活性との相関性については、 $\beta$ -lactamase 活性を測定し得た 101 株について検討した。結果は Table 11 に示すとおり CXM, CEZ とともに MIC の高い株に  $\beta$ -lactamase 活性が高かったが、どの場合も水解率は CXM より CEZ に対し高値であった。

とくに MIC が 200  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株で、その薬剤を基質とした場合、水解速度が 0.1  $\mu$ M/mg protein/hr. 未満の株を比較すると、 $10^8$  cell/ml で MIC を測った場合は、CXM で 25 株中 12 株 (48%), CEZ で 32 株中 2 株 (6%), また  $10^6$  cells/ml で MIC を測った場合は、CXM で 16 株中 7 株 (44%), CEZ で 26 株中

Table 11 Relationship between MIC and  $\beta$ -lactamase activity of clinical isolates from urine before treatment

| MIC<br>( $\mu$ g/ml) | CXM             |  |        |     | CEZ             |  |        |     |
|----------------------|-----------------|--|--------|-----|-----------------|--|--------|-----|
|                      | No. of<br>cases | $\beta$ -lactamase activity ( $\mu$ M/mg protein/hr) |        |     | No. of<br>cases | $\beta$ -lactamase activity ( $\mu$ M/mg protein/hr) |        |     |
|                      |                 | <0.1   | 0.1-10 | >10 |                 | <0.1   | 0.1-10 | >10 |
| $10^8$ cells/ml      | $\leq 12.5$     | 21   | 21     | 0   | 37              | 31   | 5      | 1   |
|                      | 25-200          | 55   | 46     | 9   | 32              | 10   | 22     | 0   |
|                      | >200            | 25   | 12     | 12  | 32              | 2  | 12     | 18  |
| $10^6$ cells/ml      | $\leq 12.5$     | 68   | 59     | 9   | 60              | 38   | 21     | 1   |
|                      | 25-200          | 17   | 13     | 3   | 15              | 3  | 10     | 2   |
|                      | >200            | 16   | 7      | 9   | 26              | 2  | 8      | 16  |



2株(8%)であり, CXM は耐性菌であっても水解率が低く(逆に言えば CXM の  $\beta$ -lactamase 抵抗性)が示された結果であった。また, 一方耐性株で水解率が高いもの(10  $\mu$ M/mg protein/hr. 以上)は対 CXM では  $10^8$  cells/ml 接種時の MIC で見ても, 25 株中 1 株(4%)に過ぎず, 対 CEZ に比して有意に少数であった。

5. 効果判定  
臨床効果, 細菌尿に対する効果, 細菌学的効果, 膿尿に対する効果, 症状別改善度などについて検討した。

1) 臨床効果

臨床効果に関する成績を Table 12~22 に示した。

総症例についての臨床効果は, Table 12 のとおりで,

Table 12 Overall clinical efficacy in all cases

| Drug | Judgement by committee |           |      |      |                           | Judgement by doctors in charge |           |      |      |      |                      |                           |
|------|------------------------|-----------|------|------|---------------------------|--------------------------------|-----------|------|------|------|----------------------|---------------------------|
|      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis      | No. of cases                   | Excellent | Good | Fair | Poor | Statistical analysis |                           |
| CXM  | 76                     | 17        | 43   | 16   | P<0.05<br>( $\chi^2$ , P) | 80                             | 26        | 34   | 9    | 11   | P<0.01<br>( $Z_0$ )  |                           |
|      |                        | 60 (79%)  |      |      |                           |                                | 60 (75%)  |      |      |      |                      |                           |
| CEZ  | 84                     | 19        | 32   | 33   |                           | 86                             | 17        | 33   | 12   | 24   |                      | P<0.05<br>( $\chi^2$ , P) |
|      |                        | 51 (61%)  |      |      |                           |                                | 50 (58%)  |      |      |      |                      |                           |

Table 13 Overall clinical efficacy classified by type of infection

| Type of infection | Drug | Judgement by committee |           |      |      |                           | Judgement by doctors in charge |           |         |      |      |                                     |   |      |
|-------------------|------|------------------------|-----------|------|------|---------------------------|--------------------------------|-----------|---------|------|------|-------------------------------------|---|------|
|                   |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis      | No. of cases                   | Excellent | Good    | Poor | Fair | Statistical analysis                |   |      |
| Single infection  | CXM  | 65                     | 16        | 38   | 11   | P<0.05<br>( $\chi^2$ , P) | 68                             | 25        | 27      | 7    | 9    | P<0.05<br>( $Z_0$ , $\chi^2(E_x)$ ) |   |      |
|                   |      |                        | 54 (83%)  |      |      |                           |                                | 52 (76%)  |         |      |      |                                     |   |      |
|                   | CEZ  | 65                     | 16        | 27   | 22   |                           | 66                             | 14        | 29      | 7    | 16   |                                     |   |      |
|                   |      |                        | 43 (66%)  |      |      |                           |                                | 43 (65%)  |         |      |      |                                     |   |      |
| Mixed infection   | CXM  | 11                     | 1         | 5    | 5    |                           | N.S.                           | 12        | 1       | 7    | 2    |                                     | 2 | N.S. |
|                   |      |                        | 6 (55%)   |      |      |                           |                                |           | 8 (67%) |      |      |                                     |   |      |
|                   | CEZ  | 19                     | 3         | 5    | 11   | 20                        |                                | 3         | 4       | 5    | 8    |                                     |   |      |
|                   |      |                        | 8 (42%)   |      |      |                           |                                | 7 (35%)   |         |      |      |                                     |   |      |

Ex : Excellent

Table 14 Overall clinical efficacy classified by type of infection

| Type of infection | Drug | Judgement by committee |           |      |      |                           | Judgement by doctors in charge |           |         |      |      |                                     |   |      |
|-------------------|------|------------------------|-----------|------|------|---------------------------|--------------------------------|-----------|---------|------|------|-------------------------------------|---|------|
|                   |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis      | No. of cases                   | Excellent | Good    | Fair | Poor | Statistical analysis                |   |      |
| Single infection  | CXM  | 65                     | 16        | 38   | 11   | P<0.05<br>( $\chi^2$ , P) | 68                             | 25        | 27      | 7    | 9    | P<0.05<br>( $Z_0$ , $\chi^2(E_x)$ ) |   |      |
|                   |      |                        | 54 (83%)  |      |      |                           |                                | 52 (76%)  |         |      |      |                                     |   |      |
|                   | CEZ  | 65                     | 16        | 27   | 22   |                           | 66                             | 14        | 29      | 7    | 16   |                                     |   |      |
|                   |      |                        | 43 (66%)  |      |      |                           |                                | 43 (65%)  |         |      |      |                                     |   |      |
| Mixed infection   | CXM  | 11                     | 1         | 5    | 5    |                           | N.S.                           | 12        | 1       | 7    | 2    |                                     | 2 | N.S. |
|                   |      |                        | 6 (55%)   |      |      |                           |                                |           | 8 (67%) |      |      |                                     |   |      |
|                   | CEZ  | 19                     | 3         | 5    | 11   | 20                        |                                | 3         | 4       | 5    | 8    |                                     |   |      |
|                   |      |                        | 8 (42%)   |      |      |                           |                                | 7 (35%)   |         |      |      |                                     |   |      |

Ex : Excellent

Table 15 Overall clinical efficacy classified by group of disease

| Group of disease       |                                     | Drug                             | Judgement by committee |           |          |   | Judgement by doctors in charge |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------|----------|---|--------------------------------|--------------|-----------|------|------|------|---|------|-------------------------------|------|
|                        |                                     |                                  | No. of cases           | Excellent | Good     | Poor  | Statistical analysis           | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Statistical analysis                          |      |                               |      |
| Complicated UTI        | Single infection                    | 1st group<br>Indwelling catheter | CXM                    | 19        | 2        | 14  | 3                              | N.S.         | 20        | 3    | 9    | 3    | 5   | N.S. |                               |      |
|                        |                                     |                                  |                        | 16 (84%)  | 12 (60%) |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     | CEZ                              | 16                     | 2         | 7        | 7   | 16                             |              | 2         | 7    | 2    | 5    |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  |                        | 9 (56%)   | 9 (56%)  |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     | 2nd group<br>Post prostatectomy  | CXM                    | 2         | 0        | 1   | 1                              |              | N.S.      | 2    | 1    | 0    | 0   |      | 1                             | N.S. |
|                        |                                     |                                  |                        |           | 1 (50%)  | 1 (50%)   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | CEZ                                 | 3                                | 0                      | 0         | 3        | 3   | 0                              | 0            |           | 0    | 3    |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 0 (0%)                 | 0 (0%)    |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | 3rd group<br>Upper UTI              | CXM                              | 21                     | 4         | 13       | 4   | N.S.                           | 22           |           | 8    | 10   | 4    | 0   | N.S. |                               |      |
|                        |                                     |                                  |                        | 17 (81%)  | 18 (82%) |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | CEZ                                 | 15                               | 6                      | 5         | 4        | 15  |                                | 7            | 4         | 3    | 1    |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 11 (73%)               | 11 (73%)  |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| 4th group<br>Lower UTI | CXM                                 | 13                               | 5                      | 6         | 2        | N.S.  |                                | 13           | 6         | 5    | 0    | 2    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ,P(Ex))             |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 11 (85%)               | 11 (85%)  |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| CEZ                    | 25                                  | 5                                | 12                     | 8         | 25       |   | 2                              | 15           | 2         | 6    |      |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     | 17 (68%)                         | 17 (68%)               |           |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| Mixed infection        | 5th group<br>Indwelling catheter    | CXM                              | 8                      | 0         | 4        |   | 4                              | N.S.         | 9         | 1    | 5    | 1    |   | 2    | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ,P) |      |
|                        |                                     |                                  |                        | 4 (50%)   | 6 (67%)  |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | CEZ                                 | 9                                | 0                      | 2         | 7        | 10  | 0                              |              | 2         | 3    | 5    |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 2 (22%)                | 2 (20%)   |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | 6th group<br>No indwelling catheter | CXM                              | 2                      | 1         | 1        | 0   | N.S.                           |              | 2         | 0    | 2    | 0    | 0   | N.S. |                               |      |
|                        |                                     |                                  |                        | 2 (100%)  | 2 (100%) |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| CEZ                    | 10                                  | 3                                | 3                      | 4         | 10       | 3   |                                | 2            | 2         | 3    |      |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     | 6 (60%)                          | 5 (50%)                |           |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| Subtotal               | CXM                                 | 65                               | 12                     | 39        | 14       | P<0.01(x <sup>2</sup> )<br>P<0.05(P)<br>P<0.10(Z <sub>0</sub> ) |                                | 68           | 19        | 31   | 8    | 10   | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ,x <sup>2</sup> ,P) |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 51 (78%)               | 50 (74%)  |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| CEZ                    | 78                                  | 16                               | 29                     | 33        | 79       | 14  | 30                             | 12           | 23        |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     | 45 (58%)                         | 44 (56%)               |           |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
| Simple UTI             | CXM                                 | 11                               | 5                      | 4         | 2        | N.S.  | 12                             | 7            | 3         | 1    | 1    | N.S. |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 9 (82%)                | 10 (83%)  |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |
|                        | CEZ                                 | 6                                | 3                      | 3         | 0        |   | 7                              | 3            | 3         | 0    | 1    |      |   |      |                               |      |
|                        |                                     |                                  | 6 (100%)               | 6 (86%)   |          |   |                                |              |           |      |      |      |   |      |                               |      |

Ex : Excellent

Table 16 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

| Indwelling catheter | Drug | Judgement by committee |           |      |      |                             | Judgement by doctors in charge |           |      |      |      |  |
|---------------------|------|------------------------|-----------|------|------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|------|------|------|--|
|                     |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis        | No. of cases                   | Excellent | Good | Fair | Poor | Statistical analysis                         |
| No                  | CXM  | 49                     | 15        | 25   | 9    | N.S.                        | 51                             | 22        | 20   | 5    | 4    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> , x <sup>2</sup> ) |
|                     |      |                        | 40 (82%)  |      |      |                             |                                | 42 (82%)  |      |      |      |  |
|                     | CEZ  | 59                     | 17        | 23   | 19   |                             | 60                             | 15        | 24   | 7    | 14   |  |
|                     |      |                        | 40 (68%)  |      |      |                             |                                | 39 (65%)  |      |      |      |  |
| Yes                 | CXM  | 27                     | 2         | 18   | 7    | P<0.05<br>(x <sup>2</sup> ) | 29                             | 4         | 14   | 4    | 7    | N.S.   |
|                     |      |                        | 20 (74%)  |      |      |                             |                                | 18 (62%)  |      |      |      |  |
|                     | CEZ  | 25                     | 2         | 9    | 14   | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ) | 26                             | 2         | 9    | 5    | 10   |  |
|                     |      |                        | 11 (44%)  |      |      |                             |                                | 11 (42%)  |      |      |      |  |

Table 17 Overall clinical efficacy classified by site of infection

| Site of infection                   | Drug | Judgement by committee |           |      |      |                             | Judgement by doctors in charge |           |        |      |      |                      |   |
|-------------------------------------|------|------------------------|-----------|------|------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|--------|------|------|----------------------|---|
|                                     |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis        | No. of cases                   | Excellent | Good   | Fair | Poor | Statistical analysis |   |
| Pyelonephritis                      | CXM  | 38                     | 9         | 21   | 8    | N.S.                        | 41                             | 16        | 17     | 6    | 2    | N.S.                 |   |
|                                     |      |                        | 30 (79%)  |      |      |                             |                                | 33 (80%)  |        |      |      |                      |   |
|                                     | CEZ  | 30                     | 9         | 12   | 9    |                             | 31                             | 11        | 11     | 5    | 4    |                      |   |
|                                     |      |                        | 21 (70%)  |      |      |                             |                                | 22 (71%)  |        |      |      |                      |   |
| Cystitis                            | CXM  | 33                     | 8         | 20   | 5    | P<0.05<br>(P)               | 34                             | 9         | 16     | 3    | 6    | N.S.                 |   |
|                                     |      |                        | 28 (85%)  |      |      |                             |                                | 25 (74%)  |        |      |      |                      |   |
|                                     | CEZ  | 49                     | 10        | 19   | 20   | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ) | 50                             | 6         | 22     | 6    | 16   |                      |   |
|                                     |      |                        | 29 (59%)  |      |      |                             |                                | 28 (56%)  |        |      |      |                      |   |
| Infection due to post prostatectomy | CXM  | 5                      | 0         | 2    | 3    | N.S.                        | 5                              | 1         | 1      | 0    | 3    | N.S.                 |   |
|                                     |      |                        | 2 (40%)   |      |      |                             |                                | 2 (40%)   |        |      |      |                      |   |
|                                     | CEZ  | 5                      | 0         | 1    | 4    |                             | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> )    | 5         | 0      | 0    | 1    |                      | 4 |
|                                     |      |                        | 1 (20%)   |      |      |                             |                                |           | 0 (0%) |      |      |                      |   |

Table 18 Overall clinical efficacy classified by state of illness

| State of illness | Drug | Judgement by committee |           |      |      |                             | Judgement by doctors in charge |           |      |      |      |                             |                             |
|------------------|------|------------------------|-----------|------|------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|------|------|------|-----------------------------|-----------------------------|
|                  |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis        | No. of cases                   | Excellent | Good | Fair | Poor | Statistical analysis        |                             |
| Acute            | CXM  | 26                     | 9         | 12   | 5    | N.S.                        | 28                             | 14        | 10   | 2    | 2    | N.S.                        |                             |
|                  |      |                        | 21 (81%)  |      |      |                             |                                | 24 (86%)  |      |      |      |                             |                             |
|                  | CEZ  | 19                     | 8         | 6    | 5    |                             | 19                             | 8         | 7    | 1    | 3    |                             |                             |
|                  |      |                        | 14 (74%)  |      |      |                             |                                | 15 (79%)  |      |      |      |                             |                             |
| Chronic          | CXM  | 50                     | 8         | 31   | 11   | P<0.05<br>(x <sup>2</sup> ) | 52                             | 12        | 24   | 7    | 9    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ) |                             |
|                  |      |                        | 39 (78%)  |      |      |                             |                                | 36 (69%)  |      |      |      |                             |                             |
|                  | CEZ  | 65                     | 11        | 26   | 28   | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ) | 67                             | 9         | 26   | 11   | 21   |                             | P<0.10<br>(x <sup>2</sup> ) |
|                  |      |                        | 37 (57%)  |      |      |                             |                                | 35 (52%)  |      |      |      |                             |                             |

Table 19 Overall clinical efficacy classified by severity

| Severity | Drug | No. of cases | Judgement by committee |      |      |                        | Statistical analysis | Judgement by doctors in charge |      |      |      |                                 | Statistical analysis |
|----------|------|--------------|------------------------|------|------|------------------------|----------------------|--------------------------------|------|------|------|---------------------------------|----------------------|
|          |      |              | Excellent              | Good | Poor | No. of cases           |                      | Excellent                      | Good | Fair | Poor |                                 |                      |
| Mild     | CXM  | 9            | 1                      | 6    | 2    | N.S.                   | 10                   | 5                              | 3    | 2    | 0    | N.S.                            |                      |
|          |      |              | 7 (78%)                |      |      |                        |                      | 8 (80%)                        |      |      |      |                                 |                      |
|          | CEZ  | 17           | 6                      | 4    | 7    |                        | 17                   | 7                              | 4    | 2    | 4    |                                 |                      |
|          |      |              | 10 (59%)               |      |      |                        |                      | 11 (65%)                       |      |      |      |                                 |                      |
| Moderate | CXM  | 62           | 15                     | 35   | 12   | P<0.10<br>( $\chi^2$ ) | 65                   | 20                             | 28   | 6    | 11   | P<0.05<br>( $Z_0, \chi^2(Ex)$ ) |                      |
|          |      |              | 50 (81%)               |      |      |                        |                      | 48 (74%)                       |      |      |      |                                 |                      |
|          | CEZ  | 62           | 13                     | 28   | 21   |                        | 64                   | 10                             | 29   | 9    | 16   |                                 |                      |
|          |      |              | 41 (66%)               |      |      |                        |                      | 39 (61%)                       |      |      |      |                                 |                      |
| Severe   | CXM  | 5            | 1                      | 2    | 2    | P<0.10<br>( $Z_0$ )    | 5                    | 1                              | 3    | 1    | 0    | P<0.01<br>( $Z_0$ )             |                      |
|          |      |              | 3 (60%)                |      |      |                        |                      | 4 (80%)                        |      |      |      |                                 |                      |
|          | CEZ  | 5            | 0                      | 0    | 5    |                        | 5                    | 0                              | 0    | 1    | 4    |                                 |                      |
|          |      |              | 0 (0%)                 |      |      |                        |                      | 0 (0%)                         |      |      |      |                                 |                      |

Ex: Excellent

委員会判定での有効率は、CXM 群で 79%，CEZ 群で 61% であり、CXM 群で有意に優れた有効率を示した。また、主治医判定での有効率も CXM 群 75%，CEZ 群 58% であり、委員会判定と同数に CXM 群で有意に優れた有効率を得た。

この成績を性別に分けて検討してみると Table 13 のとおり、男子では委員会判定、主治医判定ともに CXM 群が有意に高い有効率を示したが、女子では両判定とも両群間に有意の差を認めなかった。

単独、混合感染別の臨床効果では Table 14 のとおり、委員会判定では、単独感染例の有効率は CXM 群で 83%，CEZ 群で 66% と CXM 群において有意に高率であり、混合感染例では両群間の有意の差がみられなかった。また、主治医判定でも単独感染例の CXM 群において有意に有効率が高かった。

病態群別臨床効果の検討成績は Table 15 のとおり、委員会判定では複雑性尿路感染症の有効率が CXM 群で 78%，CEZ 群 58% であり、CXM 群において有意に高い有効率がえられたが、これを第 1～6 群の病態群別に比較した場合には両群間に有意の差はみられなかった。

また、主治医判定では複雑性尿路感染症ならびに第 4 群の有効率が CXM 群で有意に高率であった。

一方、単純性尿路感染症の臨床効果は、委員会判定、主治医とも両群間に有意の差をみとめなかった。

カテーテル留置の有無別検討成績は Table 16 のとおり、委員会判定ではカテーテル留置例で、主治医判定で

はカテーテル非留置例で CXM 群が有意に高い有効率を示した。

感染部位別臨床効果は Table 17 のとおり、委員会判定では膀胱炎に対する有効率が CXM 群では 85%，CEZ 群では 59% であり、CXM 群で有意に高い有効率がえられたが、主治医判定では両群間に有意の差はみとめなかった。

病型別すなわち急性症、慢性症に対する両剤の有効率は Table 18 のとおり、委員会判定、主治医判定とも慢性症において CXM 群が有意に優れていた。

重症度別臨床効果は Table 19 のとおりで、委員会判定では中等症と重症例で CXM 群の有効率が高い傾向がみられ、主治医判定では中等症、重症例ともに CXM 群が有意に有効率が高かった。

菌種別臨床効果は Table 20 のとおり、総症例での成績では CEZ 非適応菌種感染例の有効率が CXM 群 63%，CEZ 群 32% であり、CXM 群が有意に高い有効率を示し、CEZ 非適応菌種による単独感染例の CXM 適応菌種ならびに混合感染例の各群では両群間に有意の差をみとめなかった。

原因菌の MIC と臨床効果の対応は Table 21 のとおり、 $10^8$  ならびに  $10^6$  cells/ml 接種とも  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の株の感染例で CXM 群の有効率が有意に高かった。

膿尿の程度別効果では Table 22 のとおり、膿尿の程度が 卅 と 卅 卅 の例で CXM 群が有意に有効率が高かった。

## 2) 細菌尿に対する効果および細菌学的効果

菌種別細菌尿に対する効果は Table 23 のとおり、単

Table 20 Overall clinical efficacy classified by isolated organisms

| Isolated organism               |   | Drug   | No. of cases | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis                     |
|---------------------------------|---|--------|--------------|-----------|------|------|--|
| Single infection                | CEZ applicable organism<br>· <i>Staphylococcus</i><br>· <i>Streptococcus</i><br>· <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i><br>· <i>P. mirabilis</i> | CXM    | 48           | 13        | 30   | 5    | N.S.                                     |
|                                 |   |        |              | 43 (90%)  |      |      |  |
|                                 | CEZ   | 47     | 15           | 22        | 10   |      |  |
|                                 |   |        | 37 (79%)     |           |      |      |  |
| Single infection                | CEZ inapplicable organism<br>· <i>Serratia</i><br>· <i>Enterobacter</i><br>· Indole (+) <i>proteus</i><br>· <i>Citrobacter</i><br>· Other GNB | CXM    | 17           | 3         | 8    | 6    | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ,P)            |
|                                 |   |        |              | 11 (65%)  |      |      |  |
|                                 | CEZ   | 18     | 1            | 5         | 12   |      |  |
|                                 |   |        | 6 (33%)      |           |      |      |  |
| Mixed infection                 | CEZ applicable organisms only   | CXM    | 1            | 0         | 0    | 1    | N.S.                                     |
|                                 |   |        |              | 0 (0%)    |      |      |  |
|                                 | CEZ   | 6      | 1            | 3         | 2    |      |  |
|                                 |   |        | 4 (67%)      |           |      |      |  |
|                                 | CEZ applicable & inapplicable organisms   | CXM    | 8            | 1         | 4    | 3    | N.S.                                     |
|                                 |   |        |              | 5 (63%)   |      |      |  |
|                                 | CEZ   | 9      | 2            | 2         | 5    |      |  |
|                                 |   |        | 4 (44%)      |           |      |      |  |
| CEZ inapplicable organisms only | CXM   | 2      | 0            | 1         | 1    | N.S. |  |
|                                 |   |        | 1 (50%)      |           |      |      |  |
| CEZ                             | 4   | 0      | 0            | 4         |      |      |  |
|                                 |   | 0 (0%) |              |           |      |      |  |
| Total                           | CEZ applicable organisms  | CXM    | 49           | 13        | 30   | 6    | N.S.                                     |
|                                 |   |        |              | 43 (88%)  |      |      |  |
|                                 | CEZ   | 53     | 16           | 25        | 12   |      |  |
|                                 |   |        | (77%)        |           |      |      |  |
|                                 | CEZ inapplicable organisms *  | CXM    | 27           | 4         | 13   | 10   | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> , $\chi^2$ ,P) |
|                                 |   |        |              | 17 (63%)  |      |      |  |
| CEZ                             |   | 31     | 3            | 7         | 21   |      |  |
|                                 |   |        | 10 (32%)     |           |      |      |  |

(Judgement by committee)

\* Including mixed infection with CEZ applicable and inapplicable organisms.

独感染例について検討したが、*E. coli* 以外は症例数が少なかった。グラム陰性桿菌全症例では CXM 群は 62 例中 47 例 (76%) が菌陰性化ならびに減少をみとめ、CEZ 群の 61% に比べ CXM 群の菌陰性化+減少率が高い傾向を示したが、個々の菌種では両群間に有意の差をみとめなかった。

CEZ 適応・非適応菌種、尿中細菌数、MIC、 $\beta$ -lactamase 活性、カテーテルの有無ならびに膿尿の程度別の細菌尿に対する効果を Fig. 6 にまとめた。CEZ 適応・非適応菌種別検討では、全症例および混合感染例の

CEZ 非適応菌種で CXM 群の菌陰性化率が有意に高かった。尿中細菌数別細菌尿に対する効果では  $10^7$ /ml 以上の症例の菌陰性化率において CXM 群が有意にまざっていた。

MIC 別細菌尿に対する効果は、接種菌量  $10^6$  cells/ml の  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の菌による感染症例において CXM 群の菌陰性化率がすぐれ、CEZ 群の 19% に対して 71% と有意に高率であった。また、 $10^8$  cells/ml 接種の  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の菌による感染症例では菌陰性化率には有意の差はなかったが、菌陰性化+減少率では CXM 群

Fig. 6 Efficacy on ba teriuria classified by other characteristics

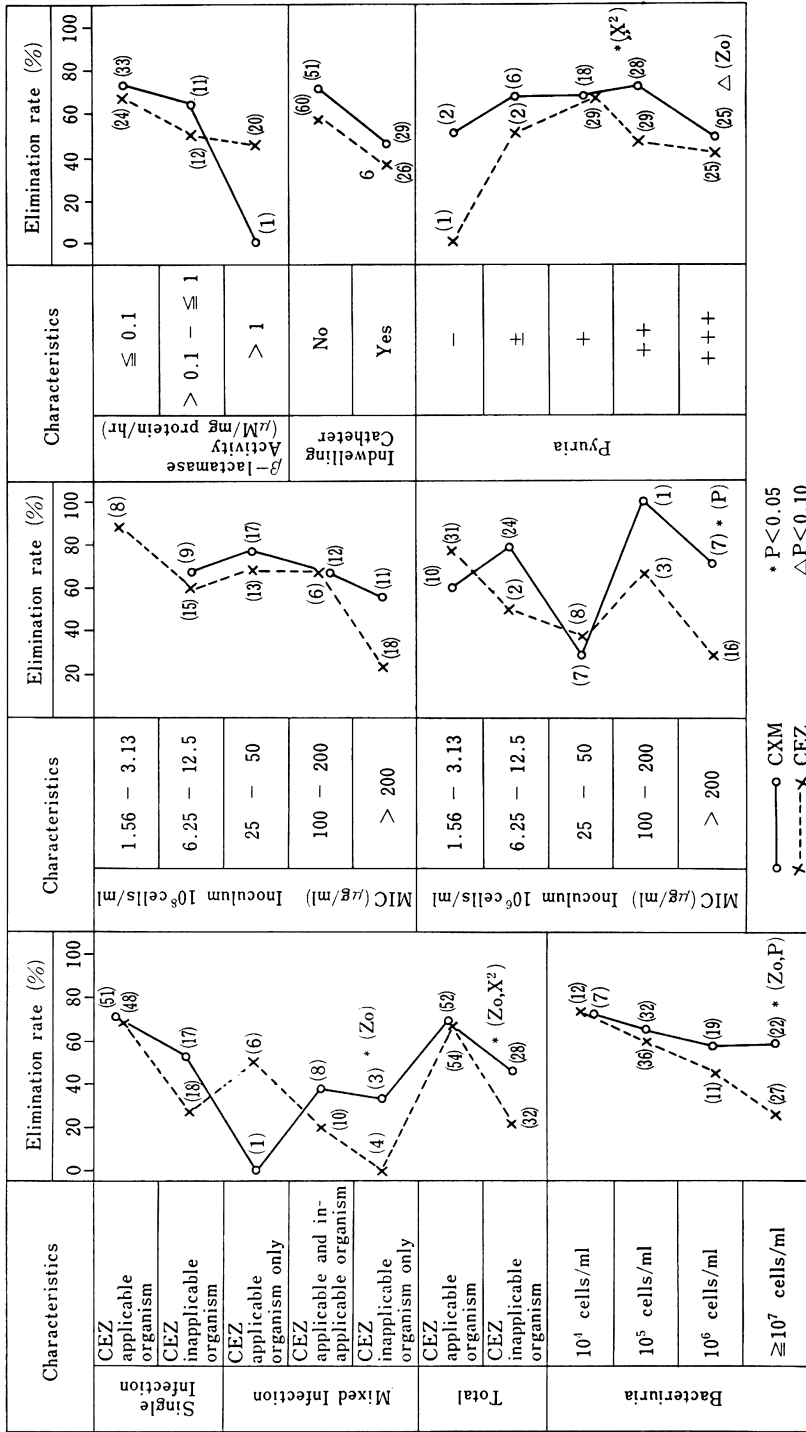


Table 21 Overall clinical efficacy in single infection classified by degree of MICs

| MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) | Drug | Inoculum $10^8$ cells/ml |           |      |      | Statistical analysis          | Inoculum $10^6$ cells/ml |           |      |      |                               |
|-------------------------|------|--------------------------|-----------|------|------|-------------------------------|--------------------------|-----------|------|------|-------------------------------|
|                         |      | No. of cases             | Excellent | Good | Poor |                               | No. of cases             | Excellent | Good | Poor | Statistical analysis          |
| 0.4-0.8                 | CXM  | 0                        |           |      |      |                               | 1                        | 0         | 1    | 0    | N.S.                          |
|                         |      |                          |           |      |      |                               | 1 (100%)                 |           |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 0                        |           |      |      |                               | 2                        | 2         | 0    | 0    |                               |
|                         |      |                          |           |      |      |                               | 2 (100%)                 |           |      |      |                               |
| 1.56-3.13               | CXM  | 0                        |           |      |      |                               | 8                        | 3         | 4    | 1    | N.S.                          |
|                         |      |                          |           |      |      |                               | 7 (88%)                  |           |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 8                        | 4         | 3    | 1    |                               | 28                       | 8         | 16   | 4    |                               |
|                         |      |                          | 7 (88%)   |      |      |                               | 24 (77%)                 |           |      |      |                               |
| 6.25-12.5               | CXM  | 9                        | 1         | 7    | 1    | N.S.                          | 24                       | 7         | 15   | 2    | N.S.                          |
|                         |      |                          | 8 (89%)   |      |      |                               |                          | 22 (92%)  |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 15                       | 4         | 8    | 3    |                               | 2                        | 1         | 1    | 0    |                               |
|                         |      |                          | 12 (80%)  |      |      |                               | 2 (100%)                 |           |      |      |                               |
| 25-50                   | CXM  | 17                       | 7         | 8    | 2    | N.S.                          | 7                        | 2         | 4    | 1    | N.S.                          |
|                         |      |                          | 15 (88%)  |      |      |                               |                          | 6 (86%)   |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 12                       | 2         | 9    | 1    |                               | 8                        | 1         | 4    | 3    |                               |
|                         |      |                          | 11 (92%)  |      |      |                               | 5 (63%)                  |           |      |      |                               |
| 100-200                 | CXM  | 11                       | 4         | 7    | 0    | N.S.                          | 1                        | 0         | 1    | 0    | N.S.                          |
|                         |      |                          | 11 (100%) |      |      |                               |                          | 1 (100%)  |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 6                        | 3         | 1    | 2    |                               | 3                        | 2         | 0    | 1    |                               |
|                         |      |                          | 4 (67%)   |      |      |                               | 2 (67%)                  |           |      |      |                               |
| >200                    | CXM  | 11                       | 1         | 7    | 3    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ,P) | 7                        | 1         | 4    | 2    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ,P) |
|                         |      |                          | 8 (73%)   |      |      |                               |                          | 5 (71%)   |      |      |                               |
|                         | CEZ  | 18                       | 2         | 2    | 14   |                               | 16                       | 1         | 2    | 13   |                               |
|                         |      |                          | 4 (22%)   |      |      |                               | 3 (19%)                  |           |      |      |                               |

(Judgement by committee)

で11例中7例(64%), CEZ群で18例中4例(22%)でありCXM群が有意にまさっていた。

投薬前分離菌の $\beta$ -lactamase活性別菌陰性化率は、<0.1, 0.1~1, >1 $\mu\text{M/mg protein/hr}$ .のいずれの活性を示す菌の感染症例においても、両群間に有意の差をみとめなかった。

カテーテル留置の有無による細菌尿に対する効果は、カテーテル非留置例では、菌陰性化率には有意の差はみられなかったが、菌陰性化+減少率ではCXM群で51例中41例(80%), CEZ群で60例中37例(62%)とCXM群が有意に高率であった。カテーテル留置例では、非留置例に比べて菌陰性化率は低かったが、両群間に有意の差をみとめなかった。

膿尿の程度を- (0~4/hpf),  $\pm$  (5~9/hpf), +(10~

29/hpf)および $\pm$ ,  $\pm$ に分別して、各群での菌陰性化率を検討すると、前3者では両群間に有意の差はみとめられなかったが、 $\pm$ では菌陰性化率がCXM群28例中20例(71%), CEZ群29例中13例(45%)とCXM群で有意に高い菌陰性化率を示し、 $\pm$ ではCXM群25例中12例(48%), CEZ群25例中10例(40%)でCXM群で菌陰性化率が高い傾向を示した。

単独ならびに混合感染例で検出された細菌すべてについて、両剤使用後の菌消失状況を検討するとTable 24のとおりで、Gram positive cocci (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, other), Gram negative bacilli (*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Serratia*, *Enterobacter*, Indole(+)*Proteus*, *Citrobacter*, others)の諸菌種とも両群間に有意の差はみられなかった。

Table 22 Overall clinical efficacy classified by grade of pyuria

| Grade of pyuria      | Drug | Judgement by committee |           |      |      | Statistical analysis        |                             |
|----------------------|------|------------------------|-----------|------|------|-----------------------------|-----------------------------|
|                      |      | No. of cases           | Excellent | Good | Poor |                             |                             |
| ±<br>(5-9 cells/hpf) | CXM  | 6                      | 0         | 4    | 2    | N.S.                        |                             |
|                      |      |                        | 4 (67%)   |      |      |                             |                             |
| CEZ                  | 2    | 2                      | 1         | 1    | 0    |                             |                             |
|                      |      |                        | 2 (100%)  |      |      |                             |                             |
| +                    | CXM  | 18                     | 3         | 12   | 3    | N.S.                        |                             |
|                      |      |                        | 15 (83%)  |      |      |                             |                             |
| CEZ                  | 28   | 28                     | 9         | 12   | 7    |                             |                             |
|                      |      |                        | 21 (75%)  |      |      |                             |                             |
| ++                   | CXM  | 27                     | 11        | 10   | 6    | P<0.05<br>(Z <sub>0</sub> ) |                             |
|                      |      |                        | 21 (78%)  |      |      |                             |                             |
| CEZ                  | 29   | 29                     | 5         | 11   | 13   |                             | P<0.10<br>(P)               |
|                      |      |                        | 16 (55%)  |      |      |                             |                             |
| +++                  | CXM  | 25                     | 3         | 17   | 5    | P<0.05<br>(P)               |                             |
|                      |      |                        | 20 (80%)  |      |      |                             |                             |
| CEZ                  | 25   | 25                     | 4         | 8    | 13   |                             | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ) |
|                      |      |                        | 12 (48%)  |      |      |                             |                             |

Table 23 Efficacy on bacteriuria in single infection by classified isolated organisms

| Isolated organism                | Drug | No. of cases | Eliminated | Suppressed | Replaced | Unchanged | Statistical analysis        |
|----------------------------------|------|--------------|------------|------------|----------|-----------|-----------------------------|
| GPC                              | CXM  | 6            | 4          | 0          | 0        | 2         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 7            | 4          | 1          | 2        | 0         |                             |
| <i>E. coli</i>                   | CXM  | 32           | 24(75%)    | 5(16%)     | 1        | 2         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 32           | 23(72%)    | 1(3%)      | 4        | 4         |                             |
| <i>Klebsiella</i>                | CXM  | 5            | 4          | 0          | 0        | 1         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 9            | 6          | 1          | 1        | 1         |                             |
| <i>P. mirabilis</i>              | CXM  | 8            | 4          | 0          | 3        | 1         |                             |
|                                  | CEZ  | 0            |            |            |          |           |                             |
| <i>Serratia</i>                  | CXM  | 10           | 4          | 0          | 1        | 5         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 6            | 1          | 0          | 1        | 4         |                             |
| <i>Enterobacter</i>              | CXM  | 1            | 0          | 1          | 0        | 0         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 6            | 2          | 0          | 1        | 3         |                             |
| Indole (+) <i>Proteus</i>        | CXM  | 3            | 2          | 0          | 1        | 0         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 3            | 1          | 0          | 1        | 1         |                             |
| <i>Citrobacter</i> and other GNB | CXM  | 3            | 3          | 0          | 0        | 0         | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 3            | 1          | 0          | 2        | 0         |                             |
| GNB Subtotal                     | CXM  | 62           | 41(66%)    | 6(10%)     | 6        | 9         | P<0.10<br>( $\chi^2$ (E+S)) |
|                                  | CEZ  | 59           | 34(58%)    | 2(3%)      | 10       | 13        |                             |
| Total                            | CXM  | 68           | 45(66%)    | 6(9%)      | 6        | 11        | N.S.                        |
|                                  | CEZ  | 66           | 38(58%)    | 3(4%)      | 12       | 13        |                             |

E + S : Eliminated + Suppressed



Table 24 Bacteriological response

| Organism |                           | Drug | No. of cases | Eradicated | Persisted | Statistical analysis |      |
|----------|---------------------------|------|--------------|------------|-----------|----------------------|------|
| GPC      | <i>Staphylococcus</i>     | CXM  | 0            |            |           | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 7            | 6 (86%)    | 1         |                      |      |
|          | <i>Str. faecalis</i>      | CXM  | 7            | 6 (86%)    | 1         |                      |      |
|          |                           | CEZ  | 15           | 11 (73%)   | 4         |                      |      |
|          | Other GPC                 | CXM  | 3            | 2 (67%)    | 1         |                      |      |
|          |                           | CEZ  | 3            | 3 (100%)   | 0         |                      |      |
| GNB      | <i>E. coli</i>            | CXM  | 35           | 27 (77%)   | 8         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 38           | 30 (79%)   | 8         |                      |      |
|          | <i>Klebsiella</i>         | CXM  | 8            | 6 (75%)    | 2         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 9            | 7 (78%)    | 2         |                      |      |
|          | <i>P. mirabilis</i>       | CXM  | 10           | 9 (90%)    | 1         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 3            | 2 (67%)    | 1         |                      |      |
|          | <i>Serratia</i>           | CXM  | 10           | 5 (50%)    | 5         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 11           | 2 (18%)    | 9         |                      |      |
|          | <i>Enterobacter</i>       | CXM  | 5            | 2 (40%)    | 3         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 9            | 4 (44%)    | 5         |                      |      |
|          | Indole (+) <i>Proteus</i> | CXM  | 8            | 8 (100%)   | 0         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 11           | 8 (73%)    | 3         |                      |      |
|          | Other GNB                 | CXM  | 8            | 7 (88%)    | 1         | N.S.                 |      |
|          |                           | CEZ  | 11           | 9 (82%)    | 2         |                      |      |
|          | Total                     |      | CXM          | 94         | 72 (77%)  | 22                   | N.S. |
|          |                           |      | CEZ          | 117        | 82 (70%)  | 35                   |      |

Table 25 Organism appearing after treatment

| Organism             |                           | No. of strain                                      |     |
|----------------------|---------------------------|--|-----|
|                      |                           | CXM  | CEZ |
| GPC                  | <i>S. epidermidis</i>     | 3  | 2   |
|                      | <i>Str. faecalis</i>      | 3  | 0   |
|                      | Other GPC                 | 1  | 1   |
| GNB                  | <i>E. coli</i>            | 0  | 2   |
|                      | <i>Klebsiella</i>         | 1  | 2   |
|                      | <i>P. mirabilis</i>       | 0  | 2   |
|                      | <i>Serratia</i>           | 3  | 4   |
|                      | <i>Enterobacter</i>       | 1  | 3   |
|                      | Indole (+) <i>Proteus</i> | 1  | 2   |
|                      | <i>Pseudomonas</i>        | 6  | 13  |
|                      | Other GNB                 | 0  | 3   |
|                      | Yeast like organism       | 5  | 2   |
| Total                |                           | 24   | 36  |
| Statistical analysis |                           | GPC $P < 0.10 (\chi^2)$<br>GNB $P < 0.01 (\chi^2)$ |     |

CXM, CEZ 両群で使用後菌交代を来した症例は前者が 10 例、後者が 15 例であったが、それら症例の総分離菌株数は Table 25 のとおりであり、CXM 群では GPC の検出率が高い傾向を示し、CEZ 群では GNB の検出率が有意に高率であった。なお、交代菌の MIC は測定し得た 24 株 (*Pseudomonas* 12 株、その他の GNB 9 株、GPC 3 株)のうち、GPC (CEZ 群  $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml 接種とも  $25 \mu\text{g/ml}$ ), *Str. faecalis* (CXM 群  $10^8$ :  $>200 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ :  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ) ならびに *Klebsiella* (CXM 群  $10^8$ :  $>200 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ :  $50 \mu\text{g/ml}$ ) の各 1 株を除いた菌株ではいずれも  $10^5$  ならびに  $10^6$  cells/ml 接種とも  $200 \mu\text{g/ml}$  以上を示した。

### 3) 膿尿に対する効果

膿尿程度別の膿尿に対する効果は Table 26 のとおりで、(±) の症例においてだけ両群間に有意の差がみられ、CXM 群は 6 例中 6 例不変、CEZ 群は 2 例中 2 例正常化であった。また、カテーテル留置の有無による検討では、Table 27 のとおり、留置の有無にかかわらず両群間で有意の差はみられなかった。

Table 26 Effect on pyuria (1) Influence of grade of pyuria

| Grade of pyuria      | Drug | No. of cases | Cleared  | Decreased | Unchanged | Statistical analysis |
|----------------------|------|--------------|----------|-----------|-----------|----------------------|
| ±<br>(5-9 cells/hpf) | CXM  | 6            | 0        | 0         | 6         | P<0.01<br>(Z)        |
|                      |      |              | 0        |           |           |                      |
|                      | CEZ  | 2            | 2        | 0         | 0         | P<0.05<br>(P)        |
|                      |      |              | 2 (100%) |           |           |                      |
| +                    | CXM  | 18           | 7        | 0         | 11        | N.S.                 |
|                      |      |              | 7 (39%)  |           |           |                      |
|                      | CEZ  | 29           | 10       | 0         | 19        |                      |
|                      |      |              | 10 (34%) |           |           |                      |
| ++                   | CXM  | 28           | 11       | 7         | 10        | N.S.                 |
|                      |      |              | 18 (64%) |           |           |                      |
|                      | CEZ  | 29           | 7        | 7         | 15        |                      |
|                      |      |              | 14 (48%) |           |           |                      |
| +++                  | CXM  | 25           | 4        | 15        | 6         | N.S.                 |
|                      |      |              | 19 (76%) |           |           |                      |
|                      | CEZ  | 25           | 7        | 8         | 10        |                      |
|                      |      |              | 15 (60%) |           |           |                      |
| Total                | CXM  | 77           | 22       | 22        | 33        | N.S.                 |
|                      |      |              | 44 (57%) |           |           |                      |
|                      | CEZ  | 85           | 26       | 15        | 44        |                      |
|                      |      |              | 41 (48%) |           |           |                      |

Table 27 Effect on pyuria (2) Influence of indwelling catheter

| Indwelling catheter | Drug | No. of cases | Cleared  | Decreased | Unchanged | Statistical analysis |
|---------------------|------|--------------|----------|-----------|-----------|----------------------|
| No                  | CXM  | 50           | 18       | 12        | 20        | N.S.                 |
|                     |      |              | 30 (60%) |           |           |                      |
|                     | CEZ  | 60           | 20       | 12        | 28        |                      |
|                     |      |              | 32 (53%) |           |           |                      |
| Yes                 | CXM  | 27           | 4        | 10        | 13        | N.S.                 |
|                     |      |              | 14 (52%) |           |           |                      |
|                     | CEZ  | 25           | 6        | 3         | 16        |                      |
|                     |      |              | 9 (36%)  |           |           |                      |

## 4) 症状別改善度

症状別改善度は両剤使用3日目および投与終了時の2点で検討したが、Fig. 7のとおりで、発熱、頻尿はともに両群間の有意の差がなく、排尿痛では程度が++の症例においてCXM群が投与終了時に有意の改善を示した。また、残尿感は程度が+の症例においてCEZ群がCXM群に比べ3日目に、また程度が++の症例においてCXM群がCEZ群に比べ投与終了時に改善の傾向をみとめた。

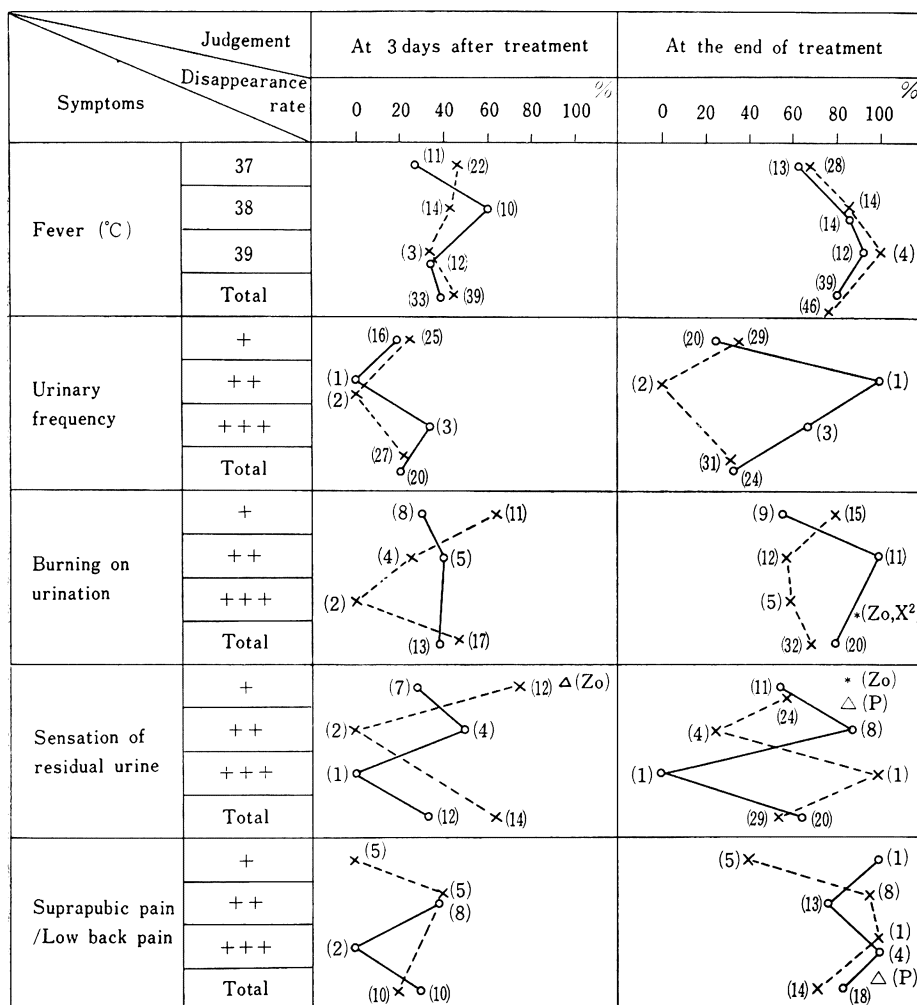
また、下腹部痛(腰痛)では症状を呈した症例は、

CXM, CEZ群とも症例が少ないために+, ++, +++の各gradeでの両剤の改善率の比較検討は困難であったが、全症例の検討ではCXM群が投与終了時に高率な改善率を示す傾向がみとめられた。

## 4. 副作用

副作用検討症例はTable 28のとおり、CXM群113例、CEZ群114例、計227例であったが、CXM群の1例(0.88%)に毒麻疹様発疹をみとめた。また、臨床検査値異常例はTable 29のとおり、CXM群で7例、CEZ群で9例にみとめられた。臨床検査項目別の成績は

Fig. 7 Efficacy on subjective symptoms



○—○ CXM    △ P<0.10  
 x---x CEZ    \* P<0.05  
 ( ): Number of cases

Table 28 Side effect

| Drug | No. of cases | Side effect |           | Statistical analysis |
|------|--------------|-------------|-----------|----------------------|
|      |              | Absent      | Present   |                      |
| CXM  | 113          | 112         | 1*(0.88%) | N.S.                 |
| CEZ  | 114          | 114         | 0         |                      |

\* Kind of side effect in one case was urticarite eruption.

にみとめられたが、いずれの異常所見も両群間で有意の差はみとめられなかった。

肝・腎機能検査では S-GOT, S-GPT, AL-P, BUN の上昇ならびに尿検査での円柱出現 (1.0~2.0%) がみとめられたが、両群間には有意の差はみとめられなかった。

5. 有用性

主治医判定による病態群別有用性は Table 31 のとおり、総症例、複雑性尿路感染症ならびに第 4 群において CXM 群の有用性が高い傾向がうかがわれ、また、やや有用を含めると総症例において CXM 群が有意に有用性ありと判断された。

Table 30 のとおりで、血液検査では、CXM 群で白血球数の増加および減少ならびに好酸球増多の異常所見が 2.0 ならびに 1.4% に、CEZ 群では赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値ならびに血小板数の減少、好酸球増多および直接クームス試験陽性化が 1.0~4.3%

Table 29 Abnormal laboratory findings

| Abnormal findings            | No. of cases with abnormal findings |     |
|------------------------------|-------------------------------------|-----|
|                              | CXM                                 | CEZ |
| RBC ↓, Ht ↓                  | 0                                   | 1   |
| RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, BUN ↑     | 0                                   | 1   |
| WBC ↑                        | 1                                   | 0   |
| WBC ↓                        | 1                                   | 0   |
| Eosinophilia                 | 1                                   | 3   |
| Platelet ↓                   | 0                                   | 1   |
| Direct Coombs' test positive | 0                                   | 1   |
| GOT ↑, GPT ↑                 | 1                                   | 1   |
| GOT ↑, AL-P ↑                | 0                                   | 1   |
| GPT ↑                        | 1                                   | 0   |
| BUN ↑                        | 1                                   | 0   |
| Casts in urine               | 1                                   | 0   |
| Total                        | 7                                   | 9   |

↑ : Elevation    ↓ : Decrease

#### IV. 考 按

グラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を有する CXM はグラム陰性桿菌を主要原因菌とする尿路感染症では良好な臨床効果が期待される。このことから、本剤の尿路感染症に対する有用性、安全性および有用性を、対照薬剤に CEZ をえらび二重盲検法により諸検討を行なった。

検討された症例の感染部位は大部分が腎盂腎炎と膀胱炎であり、それぞれ 73 例ならびに 84 例とほぼ均等であった。これを CXM おんび CEZ の両群間で比較すると、CXM 群では腎盂腎炎が、CEZ 群では膀胱炎が多い傾向を示したが、少ない例でも 32 例で検討され、統計上、とくに問題になるものとは考えられなかった。

また、慢性症を示す症例も CEZ 群で多い傾向にあったが、CXM 群でも 52 例について検討された。

なお、これらの患者背景を反映して、CXM 群では、発熱 39℃ 以上を示す症例ならびに下腹部痛（腰痛）例が多い傾向を示し、CEZ 群では薬効評価基準に準じた病態群別で第 4 群の症例が多い傾向であり、排尿痛が + 以上を示す症例や、残尿感が + を示す症例が有意に多かった。その他、CXM 群で女子ならびに *P. mirabilis* 検出例が有意に多かった。

また、CXM 群に女子が CEZ 群に男子が有意に多く、この背景が有効率の有意差に影響を与えたか否かについて検討を加えてみたが、女子では両群間で有効率に有意の差はなく、症例数の多い男子での有効率において CXM 群が有意に高かった。

しかし、CXM 群および CEZ 群のそれぞれについて男女間における有効率を比較してみると、CXM 群では男子 84%、女子 70% であり、CEZ 群では男子 61%、女子 59% であり、いずれの群でも男女間の有効率に有意の差はみられなかった。

従って、性別における分布の有意差は、全体の有効率に影響を与えていないという結果であった。

臨床効果では総症例において、CXM 群が有意に有効率が高く、とくに単独感染症、複雑性尿路感染症、慢性症、CEZ 非適応菌および MIC 200 μg/ml 以上の細菌感染例などにおいて、有効率が有意に高い結果がえられ、本剤の有効性が確認された。

本剤と CEZ との Cross over による吸収・排泄の比較検討では、本剤は CEZ に比べ血中濃度はやや低値であるものの<sup>11),12)</sup>、尿中濃度はほぼ同等であることから CEZ に比べ有意に高い CXM の有効性は、その広い抗菌スペクトラムから考え、充分期待されるものであった。

事実、複雑性尿路感染症、慢性症などいわゆる難治例に対して本剤の有効率が有意に高かったことは、本剤の有効性がその広い抗菌スペクトラムを反映した成績として興味ある所見である。

また、MIC 200 μg/ml 以上の菌および CEZ 非適応菌感染例に対して CXM が有意に有効率が高かった事実は、β-lactamase に対する安定性とそれがもたらした抗菌のスペクトラムの広さによるものと考えられる。

副作用については、血液検査では赤血球、ヘモグロビン量およびヘマトクリック値の減少、白血球異常、好酸球増多、直接クームス試験陽性化が 1~4.3% に出現したが、これら副作用は白血球異常、好酸球増多以外は CEZ 使用例であった。一方、肝・腎機能に対する両剤の影響については、S-GOT、S-GPT、AL-P、BUN の上昇と尿中円柱の出現などが 1~2% の率でみられたが、両群間に有意の差はみとめられなかった。これらの成績は、1 回 750 mg、1 日 3 回、5 日間の使用では両剤とも副作用の出現率が低率であることを示している。

しかし、臨床効果と副作用を考慮した主治医判定による有用性は、CXM 群で有用率が高い傾向を示した。

以上の成績から、本剤は尿路感染症においては、CEZ に優るとも劣らぬ薬剤であると結論される。

#### V. 結 論

尿路感染症を対象に Cefuroxime (CXM) と Cefazolin (CEZ) の臨床効果、細菌尿ならびに膿尿に対する効果、細菌学的効果、症状別改善度、副作用ならびに有用性を二重盲検法によって比較検討したところ、以下のよな結論を得た。

1) 臨床効果は総症例において CXM 群が有意に有

Table 30 Laboratory findings

| Laboratory test     | Drug | No. of cases | Normal                | Abnormal                | Abnormal → Abnormal   |          | Normal<br>↓<br>Abnormal | No. of abnormal cases due to drug or questionable relation to drug (%) | Statistical analysis        |
|---------------------|------|--------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------|-------------------------|--|-----------------------------|
|                     |      |              | Normal<br>↓<br>Normal | Abnormal<br>↓<br>Normal | Improved or Unchanged | Worsened |                         |  |                             |
| RBC                 | CXM  | 102          | 76                    | 0                       | 24                    | 2        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 103          | 71                    | 4                       | 23                    | 4        | 1                       | 2 (1.9)  |                             |
| Hb                  | CXM  | 101          | 79                    | 2                       | 20                    | 0        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 103          | 77                    | 1                       | 24                    | 1        | 0                       | 1 (1.0)  |                             |
| Ht                  | CXM  | 101          | 84                    | 2                       | 15                    | 0        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 103          | 77                    | 2                       | 22                    | 1        | 1                       | 2 (1.9)  |                             |
| WBC                 | CXM  | 102          | 65                    | 26                      | 6                     | 2        | 3                       | 2 (2.0)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 103          | 68                    | 17                      | 14                    | 2        | 2                       | 0  |                             |
| Eosino              | CXM  | 70           | 66                    | 1                       | 2                     | 0        | 1                       | 1 (1.4)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 70           | 66                    | 1                       | 0                     | 0        | 3                       | 3 (4.3)  |                             |
| Platelet            | CXM  | 85           | 84                    | 1                       | 0                     | 0        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 81           | 78                    | 0                       | 2                     | 0        | 1                       | 1 (1.2)  |                             |
| Direct Coombs' test | CXM  | 34           | 33                    | 1                       | 0                     | 0        | 0                       | 0  | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> ) |
|                     | CEZ  | 37           | 32                    | 0                       | 4                     | 0        | 1                       | 1 (2.7)  |                             |
| GOT                 | CXM  | 98           | 91                    | 4                       | 1                     | 1        | 1                       | 1 (1.0)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 98           | 85                    | 3                       | 7                     | 0        | 3                       | 2 (2.0)  |                             |
| GPT                 | CXM  | 98           | 89                    | 3                       | 4                     | 0        | 2                       | 2 (2.0)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 98           | 90                    | 4                       | 3                     | 0        | 1                       | 1 (1.0)  |                             |
| AL-P                | CXM  | 93           | 80                    | 5                       | 8                     | 0        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 95           | 79                    | 2                       | 13                    | 1        | 0                       | 1 (1.1)  |                             |
| Creatinine          | CXM  | 95           | 86                    | 4                       | 5                     | 0        | 0                       | 0  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 101          | 91                    | 3                       | 6                     | 1        | 0                       | 0  |                             |
| BUN                 | CXM  | 98           | 77                    | 11                      | 9                     | 0        | 1                       | 1 (1.0)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 101          | 78                    | 8                       | 13                    | 1        | 1                       | 1 (1.0)  |                             |
| Casts in urine      | CXM  | 80           | 76                    | 1                       | 2                     | 0        | 1                       | 1 (1.3)  | N.S.                        |
|                     | CEZ  | 91           | 90                    | 1                       | 0                     | 0        | 0                       | 0  |                             |

効率がよく、この成績を各種要因により層別した結果では、複雑性尿路感染症、慢性症、CEZ 非適応菌およびMIC 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の細菌感染例などで CXM 群が有意に高い有効率を示した。

2) 細菌尿に対する効果は、CEZ 非適応菌、尿中細菌数  $10^7$  cells/ml 以上ならびに MIC 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の症例などで CXM 群が有意に高率の菌陰性化を認めた。また、使用後の出現(菌交代)菌は CXM 群では Gram positive cocci の検出率が高い傾向を、CEZ 群では Gram negative bacilli の検出率が有意に高かった。

3) 膿尿に対する効果ならびに症状別改善度は両群間でほとんど有意の差を認めなかった。

4) 副作用は CXM 群で蕁麻疹様発疹が1例に認められただけであり、臨床検査値異常は、RBC、Hb および Ht の減少、好酸球増多、GOT および GPT の上昇などが認められたが、両群間 (CXM 群7例、CEZ 群9例) に有意の差はみられなかった。

5) 有用性は、総症例において CXM 群でやや有用以上の症例が有意に多かった。

以上の成績から、Cefuroxime は尿路感染症に対して有用な薬剤であると結論された。

#### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime,

Table 31 Evaluation of usefulness

| Group of disease |                        | Drug                                | No. of cases | Useful   | Slightly useful | Useless | Statistical analysis                            |                                  |
|------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------|----------|-----------------|---------|---|----------------------------------|
| Complicated UTI  | Single infection       | 1st group<br>Indwelling catheter    | CXM          | 20       | 12 (60%)        | 3 (15%) | 5   | N.S.                             |
|                  |                        |                                     | CEZ          | 16       | 9 (56%)         | 2 (13%) | 5   |                                  |
|                  |                        | 2nd group<br>Post prostatectomy     | CXM          | 2        | 1 (50%)         | 0       | 1   | N.S.                             |
|                  |                        |                                     | CEZ          | 3        | 0               | 0       | 3   |                                  |
|                  | 3rd group<br>Upper UTI | CXM                                 | 22           | 16 (73%) | 5 (23%)         | 1       | N.S.  |                                  |
|                  |                        | CEZ                                 | 15           | 11 (73%) | 3 (20%)         | 1       |   |                                  |
|                  | 4th group<br>Lower UTI | CXM                                 | 13           | 11 (85%) | 0               | 2       | P<0.10<br>(P)                                   |                                  |
|                  |                        | CEZ                                 | 25           | 16 (64%) | 3 (12%)         | 6       |   |                                  |
|                  | Mixed infection        | 5th group<br>Indwelling catheter    | CXM          | 9        | 4 (44%)         | 3 (33%) | 2   | N.S.                             |
|                  |                        |                                     | CEZ          | 10       | 2 (20%)         | 3 (30%) | 5   |                                  |
|                  |                        | 6th group<br>No indwelling catheter | CXM          | 2        | 2 (100%)        | 0       | 0   | N.S.                             |
|                  | CEZ                    | 10                                  | 4 (40%)      | 3 (30%)  | 3               |         |   |                                  |
| Subtotal         |                        | CXM                                 | 68           | 46 (68%) | 11 (16%)        | 11      | P<0.10<br>(Z <sub>0</sub> , x <sup>2</sup> , P) |                                  |
|                  |                        | CEZ                                 | 79           | 42 (53%) | 14 (18%)        | 23      |   |                                  |
| Simple UTI       |                        | CXM                                 | 12           | 9 (75%)  | 2 (17%)         | 1       | N.S.  |                                  |
|                  |                        | CEZ                                 | 7            | 6 (86%)  | 0               | 1       |   |                                  |
| Total            |                        | CXM                                 | 80           | 55 (69%) | 13 (16%)        | 12      | P<0.10 (Z <sub>0</sub> , x <sup>2</sup> (U))    |                                  |
|                  |                        | CEZ                                 | 86           | 48 (56%) | 14 (16%)        | 24      |   | P<0.05 (x <sup>2</sup> , (U+SU)) |

(U) : Useful

(SU) : Slightly useful

- a new cephalosporin antibiotic. J. Antibiotics 29 : 29~37, 1976
- O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIF-FITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : Activity *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 511~519, 1976
  - EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING & I. PHILLIPS : Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin and cefamandole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 690~695, 1976
  - RICHMOND, M. H. & S. WOTTON : Comparative study of seven cephalosporins : Susceptibility to  $\beta$ -lactamases and ability to penetrate the surface layers of *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10 : 219~222, 1976
  - JONES, R. N.; P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, A. L. BARRY & C. THORNSBERRY : Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin : Collaborative *in vitro* susceptibility comparison with cephalothin against 5,887 clinical bacterial isolates. Antimicrob. Agents & Chemoth. bacterial 12 : 47~50, 1977
  - FOORD, R. D. : Cefuroxime : Human pharmacokinetics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 741~747, 1976
  - NORRBY, R.; R. D. FOORD & P. HEDLUND : Clinical and pharmacokinetic studies on cefuroxime. J. Antimicrob. Chemoth. 3 : 355~362, 1977
  - 中川圭一, 五島瑛智子, 斎藤 篤, 三木文雄, 名出頼男, 中山一誠, 山作房之輔, 辻本兵博 : 第26回日本化学療法学会総会 (東京, 1978) 新薬シンポジウム3 Cefuroxime。Chemotherapy 26 : 909~917, 1978
  - NOVICK, R. P. : Micro-iodometric assay for penicillinase. Biochem. J. 83 : 236~240, 1962
  - UTI 研究会 (代表 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第2版), 1978
  - 松本慶蔵, 宍戸春美, 野口行雄, 宇塚良夫, 永武毅, 玉置公俊, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄 : Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-6) : 450~461, 1979
  - 谷村 弘, 他 (9施設) : 胆道感染症の化学療法 (IV) —特に Cefuroxime の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 27 (S-6) : 496~516, 1979

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND THE  
SAFETY OF CEFUROXIME AND CEFAZOLIN ON  
URINARY TRACT INFECTIONS BY DOUBLE  
BLIND METHOD

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, HARUYOSHI ASANO and KENJI NIIMURA  
Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University

FUMIO MATSUMOTO

Division of Infectious Disease, Kanagawa Prefectural Hygienic Nursing School Hospital

NAOAKI IKEDA and TAKAHIDE ODA

Department of Urology, Saitama National Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, HISAO MITSUI and RYUICHIRO MORIGUCHI  
Urology Service, Kyosai-rengokai Tachikawa Hospital

TATSUYA HASHIMOTO and TAKASHI KAWAKAMI

Department of Urology, Ogikubo Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

KOU ANDO, KOUICHI NAKAYAMA and KAZUKIYO MIURA

Department of Urology, Toho University, School of Medicine

RYOJI UNNO and YASUhide YAMAMOTO

Department of Urology, Kawasaki City Hospital

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

HIROHITO WASHIDA, KIMISUKE UEDA and HIDEKI WATANABE

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

KATSUTAKA TORIGAI and SADAMI SUZUKI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita Gakuen University

KOJI OBATA, HIROSHI NATSUME, TAKAO SAKATA,

HIROO ITO and NOBUAKI HONDA

Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

SHINICHI OHSIMA and YOSHINARI ONO

Department of Urology, Social Insurance Chukyo Hospital

SHIGERU TADA, KAORU SAITO and NORIMOTO SUZUKI

Department of Urology, Mie University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI, TOHRU ARAKI, KATSUYOSHI KONDO and MANABU HIRANO

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

HIROYOSHI TANAKA and MASAMICHI AMANO  
Department of Urology, Kawasaki Medical School

ATSUSHI KONDO  
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA  
Department of Urology, Okayama City Hospital

MOTOYOSHI TAKADA  
Department of Urology, Kawasaki Hospital of Kawasaki Medical School

TSUYOSHI SHIRAGA  
Department of Urology, Okayama Saiseikai General Hospital

YASUHIRO KATAYAMA  
Department of Urology, Tamano City Hospital

HIDEO KOZAWA and NOBUYOSHI NAGASE  
Department of Microbiology, Nagoya Junior College of Medical Technology

Cefuroxime is a new cephalosporin antibiotic with increased stability to  $\beta$ -lactamase. This stability has the effect of widening the antibacterial spectrum of the compounds so that Cefuroxime is active also against cephalosporin resistant strains such as *E. coli* and *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* and *Citrobacter*. This characteristic of Cefuroxime is expected to be useful for the treatment of urinary tract infections.

In order to study the efficacy, safety and usefulness of Cefuroxime for the treatment of urinary tract infections, a comparative study was carried out by the double blind method, using Cefazolin as the control drug.

The subjects of this study were in-patients with urinary tract infections excluding those with acute simple-cystitis, aged 15 years or older. Both antibiotics were given in doses of 750 mg i.v. three times daily for five consecutive days.

Of 227 cases recruited in this trial, 160 were judged as appropriate for the assessment of the clinical efficacy by the Committee members, and 166, by doctors in charge.

The background factors of the patients in the Cefuroxime treated group and Cefazolin treated group were almost the same.

The overall clinical efficacy of Cefuroxime in all patients was significantly superior to that of Cefazolin in both the judgements by the Committee members (Cefuroxime : 79%, Cefazolin : 61%) and by doctors in charge (Cefuroxime : 75%, Cefazolin : 58%).

Especially, Cefuroxime was significantly superior to Cefazolin for the treatment of patients with complicated infections, chronic infections and infections of organisms inapplicable to Cefazolin and those showing not less than 200  $\mu$ g/ml in minimum inhibitory concentration of each antibiotic treated.

Side effects and changes in laboratory values attributable to medication were noted in 8 of 113 in Cefuroxime treated group and in 9 of 114 Cefazolin treated group.

Cefuroxime showed a tendency to be superior to Cefazolin in its usefulness in the judgement by doctors in charge.

From the above results, it has been confirmed that Cefuroxime is a useful antibiotic for the treatment of urinary tract infections.