

複雑性尿路感染症に対する cefotaxime と cefazolin の  
二重盲検法による臨床評価の比較

大川 光央・徳永 周二・庄田 良中  
川口 正一・中下英之助・黒田 恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

中 村 武 夫・岩 佐 嘉 郎

富山県立中央病院泌尿器科

酒 井 晃・萩 中 隆 博

富山赤十字病院泌尿器科

神 田 静 人・池 田 彰<sub>▽</sub>良

富山市民病院泌尿器科

長 谷 川 真 常

長谷川医院

小 島 明・長 野 賢 一

礪波厚生病院泌尿器科

美川 郁夫・平野 章治・元 井 勇

厚生連高岡病院泌尿器科

江 尻 進・竹 前 克 朗

高岡市民病院泌尿器科

宮 城 徹 三 郎・大 滝 三 千 雄

石川県立中央病院泌尿器科

北 川 清 隆

公立石川中央病院泌尿器科

亀 田 健 一・田 谷 正

市立小松総合病院泌尿器科

板 谷 興 治

向病院泌尿器科

南 後 千 秋・岡 所 明

福井赤十字病院泌尿器科

島 田 宏 一 郎・鹿 子 木 基 二

福井県立病院泌尿器科

藤田 幸雄・宮崎 公臣・塚原 健治・西野 昭夫

藤田病院泌尿器科

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理学教室

## 上野一恵・渡辺邦友

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

(昭和55年6月3日受付)

新しく開発された注射用半合成セファロスポリン系抗生剤 cefotaxime (CTX) は、 $\beta$ -lactamase に安定で、グラム陰性桿菌を中心に広範囲抗菌スペクトラムを有する。本剤の複雑性尿路感染症に対する、有効性、安全性および有用性を cefazolin (CEZ) を対照薬として、二重盲検法により比較検討した。CTX は1回 1g, CEZ は1回 2g を1日2回、5日間静注した。総症例数は301例で、うち UTI 薬効評価基準に合致した CTX 群 131 例および CEZ 群 133 例について臨床効果を検討し、また副作用については301例全例について検討した。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果を有効率でみると、CTX 群 67%, CEZ 群 42% で、CTX 群が有意にすぐれている成績が得られた ( $P<0.001$ )。これを膿尿および細菌尿に対する効果について検討すると、いずれも CTX 群のほうが有意にすぐれていた。なお細菌学的には、*Serratia* spp. を含むグラム陰性桿菌全体に対して CTX 群に有意に高い細菌除去効果が認められた。自覚的副作用としては CEZ 群に2例 (1.3%), 臨床検査値異常としては CTX 群に5例 (3.4%), CEZ 群に4例 (2.6%) 認められたが有意の差は認められなかった。担当医による有用性の判定でも、CTX 群が有意にすぐれているとの成績が得られ ( $P<0.001$ )、本剤は複雑性尿路感染症の治療薬として有効かつ安全性の高い薬剤と考えられた。

## はじめに

cefotaxime (CTX) は、ドイツ Hoechst 社、フランス Roussel 社で共同開発された新しい注射用半合成セファロスポリン系抗生剤である。本剤は Fig. 1 に示した化学構造を有し、7-Aminocephalosporanic acid の7位に aminothiazolyl 核と methoxyimino 基を持つ Syn-isomer である。本剤の基礎的、臨床的評価は第27回日本化学療法学会の新薬シンポジウムで報告され、抗生剤としての有用性が確認されている<sup>1)</sup>。今回われわれは、複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を cefazolin (CEZ) を対照薬として、二重盲検法により比較検討したのでその成績を報告する。

## 対象ならびに方法

## 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者は金沢大学医学部泌尿器科および14関連病院に昭和55年8月から11月までに入院中の UTI 薬効評価基準 (第2版)<sup>2)</sup> の患者条件を満足する16歳以

上、投薬前尿中白血球数5コ/hpf以上、投薬前尿中生菌数  $10^4$  コ/ml 以上の患者とした。

## 2. 使用薬剤

本試験に用いた薬剤は下記の2薬剤である。

試験薬剤：1バイアル中 CTX 1g (力価) 含有。

対照薬剤：1バイアル中 CEZ 2g (力価) 含有。

なお対照薬剤としては、セファロスポリン系抗生剤で現在臨床に広く用いられ、かつその臨床効果および安全性に対する評価が確立されている CEZ を選択した。

CTX にはグルコースを添加して CEZ と同じ容量にし、褐色のバイアルに充填し、外観上識別不能とした。両薬剤間の非識別性については、コントローラー (東京大学 田中恒男教授) により確認された。

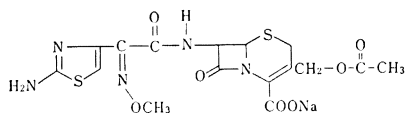
## 3. 薬剤のわりつけ

あらかじめコントローラーが両薬剤各々2症例分、計4症例分を1組とし、無作為にわりつけを行い、番号順に患者に投薬することとした。またコントローラーに key code の保管、両薬剤の力価の公平性、key code の開封および開封後のデータの不変更、統計処理の公平性などに対する保証を依頼した。

薬剤の含量試験は、薬剤のわりつけ後から試験開始までの間、および試験終了後の残薬からコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について京都薬科大学微生物学教室に依頼した。含量試験は、両剤とも日本抗生物質医薬品基準の力価試験法に従って行われた。

## 4. 用法、用量および投薬期間

Fig. 1 Chemical structure of CTX



CTX の投薬量は1回 1g 1日2回の計 2g, CEZ は1回 2g 1日2回の計 4g とし, 1回1バイアルを注射用蒸留水 20 ml に溶解の上, 朝と夕に緩徐に one shot 静注した。また投薬期間は5日間 (10回投薬) とした。

### 5. 観察項目および観察日

投薬開始直前および5日間の投薬終了翌日に自他覚症状の観察, 尿沈渣, 尿細菌培養検査を行い, また臨床検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 血小板数, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, 血清クレアチニン) は投薬前3日以内および終了後3日以内に施行し, 副作用としての自他覚症状は毎日観察した。なお尿中細菌数は各施設で測定し, 菌種の同定および MIC の測定は岐阜大学嫌気性実験施設で一括して施行された。MIC は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い測定した。

### 6. 除外および脱落規定

1) 患者条件に違反した症例  
2) 直前に CTX あるいは CEZ が投薬された症例  
3) 投薬開始時または投薬終了時の尿沈渣, 尿培養が行われていない症例

4) 所定の検査が, 所定の時期に行われていない症例  
5) 所定通り投薬されなかった症例  
6) 副作用のため投薬が中止された症例  
7) 途中で key code が開封された症例  
8) 臨床効果に影響ありと思われる薬剤が併用された症例

9) 効果判定委員会が除外あるいは脱落と認めた症例

### 7. 臨床効果判定および有用性判定

効果判定委員会 (黒田恭一, 大川光央, 亀田健一, 宮崎公臣, 江尻進, 神田静人, 中下英之助) による臨床効果および担当医による治療効果判定と有用性判定について検討した。

#### 1) 臨床効果

UTI 薬効評価基準 (第2版) に準じて, 膿尿に対する効果を正常化, 改善, 不変の3段階に, 細菌尿に対する効果を陰性化, 減少, 菌交代, 不変の4段階に判定し, これら膿尿と細菌尿の推移に基づき総合臨床効果を著効, 有効, 無効の3段階に判定した (Fig. 2)。さらに細菌学的効果の判定のため, 尿中分離菌株毎に消失または存続に分け, これを菌種別消失率として集計した。またこれとは別に投薬前に認められなかった菌種が投薬後新たに出現した場合, これを投薬後出現細菌として集計した。

なお自他覚症状については, 基礎疾患に由来するものを除き尿路感染症による症状だけを選び別途集計して参考資料とした。

Fig. 2 Criteria for clinical evaluation

#### 1) Efficacy on pyuria

| After             | # | # | +                 | ±               | -                          |
|-------------------|---|---|-------------------|-----------------|----------------------------|
| Before            | # | # | (10-25 cells HPF) | (5-9 cells HPF) | 2-4 cells HPF 0-1 cell HPF |
| #                 |   |   | Decreased         |                 |                            |
| #                 |   |   | Unchanged         |                 | Cleared                    |
| (20-25 cells HPF) |   |   |                   |                 |                            |
| (5-9 cells HPF)   |   |   |                   |                 |                            |

#### 2) Efficacy on bacteriuria

| Replaced organism       | 0 ~ <10 <sup>3</sup> CFU/ml | ≥10 <sup>3</sup> CFU/ml |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 0                       | Eliminated                  | Replaced                |
| <10 <sup>3</sup> CFU/ml | Decreased                   |                         |
| ≥10 <sup>3</sup> CFU/ml |                             | Unchanged               |

#### 3) Overall clinical efficacy

|            | Cleared          | Decreased | Unchanged |
|------------|------------------|-----------|-----------|
| Eliminated | Excellent        |           |           |
| Decreased  |                  | Moderate  |           |
| Replaced   |                  |           |           |
| Unchanged  | Poor (or Failed) |           |           |

#### 2) 担当医による治療効果と有用性判定

担当医は各自の判定基準により著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に治療効果判定を行い, さらに副作用などをも考慮して各症例毎の有用性を非常に満足, まずまず, 不満, 非常に不満の5段階に判定した。

#### 8. データの解析方法

試験終了後, 各施設代表者立合いのもとに全症例の調査表記載内容を確認し, 除外, 脱落, 投薬中止症例の取扱いなどについて検討した。解析方法としては, データの内容に即して, WILCOXON の順位と検定 ( $Z_0$ ),  $\chi^2$  検定 ( $\chi_0^2$ ), 直接確率法および MCNEMAR の検定を用い, 危険率は原則として両側確率 5% 以下を有意として採用した。

### 成 績

#### I. 臨床試験のための基礎的検討

##### 1. CTX および CEZ の血清中および尿中濃度

##### 1) 対象および方法

健康成人男子ボランティア3名 (平均年齢 26 歳, 平均体重 64 kg, 肝, 腎機能正常) に CTX 1g および CEZ 2g 静注後の血清中および尿中濃度を cross over 法により測定し, 検討した。

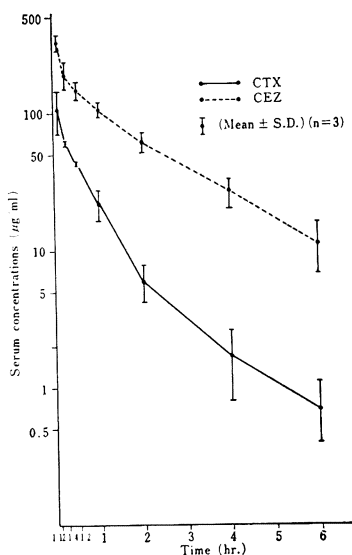
方法は CTX 1g または CEZ 2g をいずれも注射用蒸留水 20 ml に溶解し, 約5分間かけて one spot 静注した。静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4 および6時間

後に末梢静脈血を採取し、同じく 0~2, 2~4, 4~6 および 6~8 時間の採尿を行い、それぞれの濃度を測定した。濃度の測定は、CTX には *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CEZ には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行い、血清の希釈には 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

## 2) 結果

両薬剤の血清中濃度の推移は Fig. 3 に示すとおりで、最高濃度は両薬剤とも 5 分後にあり、CTX は  $107.6 \pm 36.1 \mu\text{g/ml}$  (Mean  $\pm$  S.D. 以下同じ), CEZ は  $331.2 \pm 46.9 \mu\text{g/ml}$  と CEZ が高く、6 時間後に CTX がほぼ血清中から消失するのに比し、CEZ は  $11.2 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$

Fig. 3 Serum concentrations of CTX and CEZ after intravenous administration of CTX 1.0g or CEZ 2.0g in healthy volunteers; Cross over method



ml の濃度を有していた。なお血清中濃度半減期は  $\beta$  相で CTX が 0.67 時間, CEZ が 1.33 時間と計算された。

尿中濃度は Table 1 に示すとおりで、最高尿中濃度は両薬剤とも 0~2 時間にあり、CTX は  $5338 \pm 3260 \mu\text{g/ml}$ , CEZ は  $11524 \pm 4813 \mu\text{g/ml}$  と CEZ が高く、6~8 時間でも CTX は  $29.8 \pm 11.4 \mu\text{g/ml}$ , CEZ は  $845.3 \pm 202.9 \mu\text{g/ml}$  とやはり CEZ が高値を示した。なお尿中回収率を Table 1 に示したが、24 時間までの平均累積尿中回収率は CTX で 55.4%, CEZ で 83.9% と CEZ が高率であった。

## 2. CTX および CEZ の尿中抗菌力

### 1) 実験材料および方法

西浦ら<sup>4)</sup>の方法に準じて、前述の尿中濃度測定用に採取した両剤静注後の尿の一部を東洋濾紙アスベスト濾過板 SB (保留粒子径  $0.1 \mu\text{m}$ ) を用い、ザイツ型濾過滅菌器により除菌し、これを同様に除菌した静注前の同一人の尿で倍数希釈し、臨床材料から分離された *Escherichia coli*-17 [MIC ( $10^6$  cells/ml): CTX  $0.05 \mu\text{g/ml}$ , CEZ  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ] と *Klebsiella pneumoniae*-1 [MIC ( $10^6$  cells/ml): CTX  $0.1 \mu\text{g/ml}$ , CEZ  $1.56 \mu\text{g/ml}$ ] の trypticase soy broth で 1 夜培養液を  $10^5$  cells/ml になるように接種し、 $37^\circ\text{C}$  24 時間培養後菌の増殖が認められない最大希釈倍数を測定した (bacteriostatic activity)。さらに細菌の増殖が認められない液体培地から 1 白金耳を heart infusion agar 上に塗抹し、24 時間彼にも細菌増殖の認められない最大希釈倍数を測定した (bacteriocidal activity)。なお今回用いた試験菌株は、臨床分離株のうち CTX および CEZ に対する感受性分布のモード値に相当する MIC を有する株である。

### 2) 結果

成績は Table 2 に示すとおりである。すなわち CTX 1g 静注後の尿中抗菌力は CEZ 2g 静注後に比し、*Escherichia coli*-17 に対してはやや強いが、*Klebsiella*

Table 1 Urinary concentrations and recoveries after intravenous administration of CTX 1.0g or CEZ 2.0g in healthy volunteers; Cross over method (n=3)

| Drug | Time (hr.) | Urinary concentrations $\mu\text{g/ml}$ (recoveries %) |                    |                   |                   |
|------|------------|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|      |            | 0 - 2 hr.                                              | 2 - 4 hr.          | 4 - 6 hr.         | 6 - 8 hr.         |
| CTX  |            | $5338 \pm 3260^*$                                      | $292 \pm 123$      | $133 \pm 43$      | $30 \pm 11$       |
|      |            | ( $48.2 \pm 5.4$ )                                     | ( $5.3 \pm 0.4$ )  | ( $1.1 \pm 0.2$ ) | ( $0.3 \pm 0.1$ ) |
| CEZ  |            | $11524 \pm 4813$                                       | $3290 \pm 1394$    | $2503 \pm 201$    | $845 \pm 203$     |
|      |            | ( $51.4 \pm 10.8$ )                                    | ( $18.1 \pm 2.9$ ) | ( $7.7 \pm 1.6$ ) | ( $3.4 \pm 1.1$ ) |

\* Mean  $\pm$  S.D.

Table 2 Bacteriostatic and bactericidal activities of urine after intravenous administration of CTX 1.0 g or CEZ 2.0 g in healthy volunteers

| No. | Drug | Bacteriostatic & bactericidal activities | <i>E. coli</i> - 17 |        |       |       |           | <i>K. pneumoniae</i> - 1 |        |       |       |           |
|-----|------|------------------------------------------|---------------------|--------|-------|-------|-----------|--------------------------|--------|-------|-------|-----------|
|     |      |                                          | Control             | 0 - 2  | 2 - 4 | 4 - 6 | 6 - 8 hr. | Control                  | 0 - 2  | 2 - 4 | 4 - 6 | 6 - 8 hr. |
| 1   | CTX  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 131072 | 8192  | 1024  | 256       | growth (+)               | 131072 | 8192  | 2048  | 512       |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 131072 | 8192  | 1024  | 256       | growth (+)               | 131072 | 8192  | 2048  | 512       |
|     | CEZ  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 2048   | 256   | 512   | 128       | growth (+)               | 4096   | 512   | 1024  | 256       |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 2048   | 256   | 512   | 128       | growth (+)               | 4096   | 512   | 1024  | 256       |
| 2   | CTX  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 32768  | 1024  | 2048  | 512       | growth (+)               | 32768  | 2048  | 2048  | 1024      |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 32768  | 1024  | 2048  | 512       | growth (+)               | 32768  | 1024  | 2048  | 1024      |
|     | CEZ  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 512    | 512   | 512   | 128       | growth (+)               | 4096   | 1024  | 1024  | 256       |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 512    | 512   | 256   | 128       | growth (+)               | 2048   | 1024  | 1024  | 256       |
| 3   | CTX  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 32768  | 4096  | 1024  | 256       | growth (+)               | 65536  | 2048  | 1024  | 512       |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 16384  | 4096  | 1024  | 256       | growth (+)               | 65536  | 2048  | 1024  | 512       |
|     | CEZ  | Bacteriostatic                           | growth (+)          | 2048   | 512   | 128   | 64        | growth (+)               | 4096   | 2048  | 512   | 256       |
|     |      | Bactericidal                             | growth (+)          | 2048   | 512   | 128   | 64        | growth (+)               | 4096   | 2048  | 512   | 256       |

Table 4 Patients studied

| Patients                                     | CTX | CEZ | Statistical analysis      |
|----------------------------------------------|-----|-----|---------------------------|
| Total No. of cases                           | 150 | 151 |                           |
| No. of cases excluded                        | 18  | 17  | $\chi^2_0 = 0.000$ (N.S.) |
| No. of dropout cases                         | 1   | 1   | $P_0 = 1.000$             |
| No. of cases evaluated for clinical efficacy | 131 | 133 | $\chi^2_0 = 0.000$ (N.S.) |
| No. of cases evaluated for side effect       | 150 | 151 | $P_0 = 0.498$             |

Table 3 Results of contents of test drugs

|        | CTX<br>content /vial<br>(%) | CEZ<br>content /vial<br>(%) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| Before | 1.009 g<br>(100.9 %)        | 2.004 g<br>(100.2 %)        |
| After  | 1.017 g<br>(101.7 %)        | 1.929 g<br>(96.5 %)         |

*pneumoniae*-1 に対しては 0~2 時間の尿を除いてはほぼ同等と考えられた。

3. グルコース添加 CTX

両薬剤の血清中および尿中濃度，尿中抗菌力の成績を踏まえ，さらに現在までの臨床成績なども考慮して，CTX および CEZ の1日投薬量を 2g および 4g とし，それぞれ朝と夕に分割の上 one shot 静注することに決定した。

また，両薬剤の容量を同一にするためにグルコースを添加した CTX と CTX 単独の製剤間の等価性に関し

Table 5 Reasons for exclusions and dropouts

| Exclusion                                           |  |     |     |
|-----------------------------------------------------|--|-----|-----|
| Reasons                                             |  | CTX | CEZ |
| Bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> cells/ml      |  | 15  | 12  |
| Violation of examination days specified by protocol |  | 1   | 1   |
| <i>Candida</i> or Y.L.O. infection                  |  | 1   | 2   |
| CEZ administered immediately before trial           |  | 1   | 0   |
| Catheter washing done with antimicrobial solution   |  | 0   | 1   |
| Disease not including in protocol                   |  | 0   | 1   |
| Dropout                                             |  |     |     |
| Reasons                                             |  | CTX | CEZ |
| Discontinuation due to side effect                  |  | 0   | 1   |
| Discontinuation due to pyuria less than 5 cells/HPF |  | 1   | 0   |

Table 6 Background characteristics

| Characteristics                     |                              |           | CTX | CEZ | Statistical analysis      |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------|-----|-----|---------------------------|
| Sex                                 | Male                         |           | 103 | 96  | $\chi^2_0 = 1.150$ (N.S.) |
|                                     | Female                       |           | 28  | 37  |                           |
| Age                                 | 16 - 29                      |           | 3   | 4   | $Z_0 = 0.747$ (N.S.)      |
|                                     | 30 - 39                      |           | 1   | 1   |                           |
|                                     | 40 - 49                      |           | 8   | 11  |                           |
|                                     | 50 - 59                      |           | 15  | 12  |                           |
|                                     | 60 - 69                      |           | 27  | 32  |                           |
|                                     | 70 - 79                      |           | 55  | 55  |                           |
|                                     | 80 -                         |           | 22  | 18  |                           |
| Body weight (kg)                    | - 49                         |           | 56  | 54  | $Z_0 = 0.085$ (N.S.)      |
|                                     | 50 - 59                      |           | 43  | 49  |                           |
|                                     | 60 - 69                      |           | 23  | 17  |                           |
|                                     | 70 -                         |           | 3   | 5   |                           |
|                                     | Unknown                      |           | 6   | 8   |                           |
| Site of infection                   | Kideny                       |           | 16  | 27  | $\chi^2_0 = 2.600$ (N.S.) |
|                                     | Bladder                      |           | 85  | 80  | $\chi^2_0 = 0.445$ (N.S.) |
|                                     | Prostatic bed                |           | 30  | 26  | $\chi^2_0 = 0.266$ (N.S.) |
| Underlying disease                  | Urinary obstruction          |           | 48  | 57  | $\chi^2_0 = 0.821$ (N.S.) |
|                                     | Post prostatectomy           |           | 38  | 27  | $\chi^2_0 = 2.247$ (N.S.) |
|                                     | Calculus or tumor            |           | 27  | 32  | $\chi^2_0 = 0.276$ (N.S.) |
|                                     | Benign prostatic hypertrophy |           | 18  | 17  | $\chi^2_0 = 0.002$ (N.S.) |
| Type of infection<br>(UTI grouping) | Single organism              | 1st group | 23  | 23  | $\chi^2_0 = 0.011$ (N.S.) |
|                                     |                              | 2nd group | 16  | 16  | $\chi^2_0 = 0.020$ (N.S.) |
|                                     |                              | 3rd group | 6   | 12  | $\chi^2_0 = 1.410$ (N.S.) |
|                                     |                              | 4th group | 27  | 26  | $\chi^2_0 = 0.004$ (N.S.) |
|                                     | Mixed organisms              | 5th group | 24  | 29  | $\chi^2_0 = 0.306$ (N.S.) |
|                                     |                              | 6th group | 35  | 27  | $\chi^2_0 = 1.176$ (N.S.) |
| Catheter                            | Indwelt                      |           | 47  | 52  | $\chi^2_0 = 0.171$ (N.S.) |
|                                     | Not indwelt                  |           | 84  | 81  |                           |
| Grade of pyuria<br>(cells/HPF)      | $\pm$ (5 - 9)                |           | 11  | 16  | $Z_0 = 0.718$ (N.S.)      |
|                                     | + (10 - 29)                  |           | 39  | 29  |                           |
|                                     | ++                           |           | 46  | 45  |                           |
|                                     | +++                          |           | 35  | 43  |                           |
| BUN                                 | Normal                       |           | 117 | 128 | $\chi^2_0 = 1.851$ (N.S.) |
|                                     | Abnormal                     |           | 27  | 19  | $\chi^2_0 = 1.313$ (N.S.) |
|                                     | Unknown                      |           | 6   | 4   | $\chi^2_0 = 0.110$ (N.S.) |
| s - Creatinine                      | Normal                       |           | 125 | 132 | $\chi^2_0 = 0.705$ (N.S.) |
|                                     | Abnormal                     |           | 18  | 15  | $\chi^2_0 = 0.151$ (N.S.) |
|                                     | Unknown                      |           | 7   | 4   | $\chi^2_0 = 0.391$ (N.S.) |

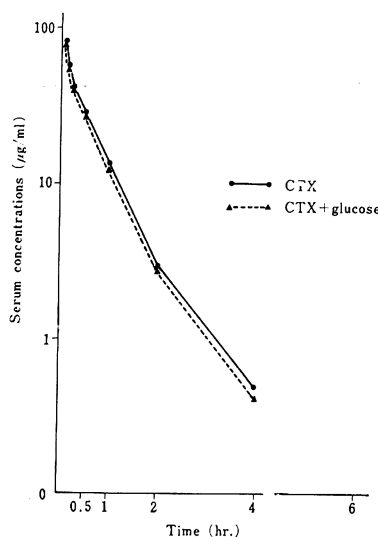
て、ビーグル犬 10 頭に両製剤を cross over で 20 mg/力価を静注し、6 時間までの血清中濃度推移を検討した。濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法〔装置：Waters 社製 WISP 710 A Autoinjector, カラム：4.6 mm (内径)×12.5 cm (長さ) 使用〕により行った。

成績は Fig. 4 に示すとおりで、両製剤間の血清中濃度はきわめて近似しており、両製剤の等価性が確認された。

## II. 臨床成績

### 1. 検討薬剤の含量試験

Fig. 4 Serum concentrations of CTX in dogs after single administration (20 mg/kg, i.v.) of CTX preparations



試験開始前と終了後に行った両薬剤の含量は Table 3 のとおりで、いずれも規格に合致するものであった。

### 2. 検討症例数

総症例数は 301 例で、CTX 投薬群 (以下 CTX 群) 150 例、CEZ 投薬群 (以下 CEZ 群) 151 例であった (Table 4)。除外および脱落症例は CTX 群 19 例 (14.5%), CEZ 群 18 例 (13.5%) で、臨床効果判定可能症例は CTX 群 131 例、CEZ 群 133 例であった。除外および脱落の頻度には、両群間に有意の差は認められなかった。また除外および脱落の理由は Table 5 に示した。

### 3. 症例の背景因子

背景因子として性、年齢、体重、感染部位、尿路の基礎疾患、疾患病態群、留置カテーテルの有無、膿尿の程度、BUN、血清クレアチニンについて検討したが、いずれも両群間に有意の差は認められなかった (Table 6)。

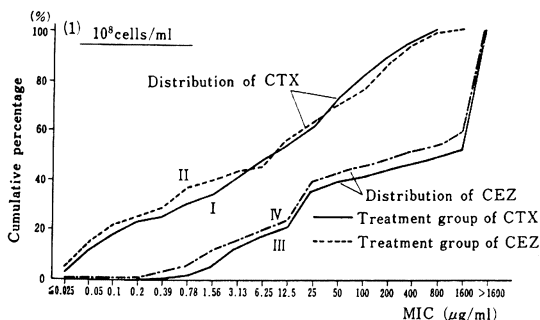
次に投薬前の尿中分離菌をまとめると Table 7 のとおりで、CTX 群 131 例から 215 株、CEZ 群 133 例から 220 株が分離された。菌種別にみると、CTX 群は *Serratia* spp. 39 株、*Escherichia coli* 32 株、*Pseudomonas* spp. 31 株などの順に多く、一方 CEZ 群は *Escherichia coli* 36 株、*Serratia* spp. 34 株、*Pseudomonas* spp. 30 株などの順に多かったが、両群間に有意の差は認められなかった。

これら分離菌の MIC については、Fig. 5 に示すとおりで、CTX の CTX 群と CEZ 群の間で、また CEZ の CTX 群と CEZ 群の間でそれぞれの MIC 分布に有意の差は認められなかった。しかし CTX 群における CTX の MIC と CEZ 群における CEZ の MIC の比較では、前者が有意に小さかった。投薬前に両剤の MIC

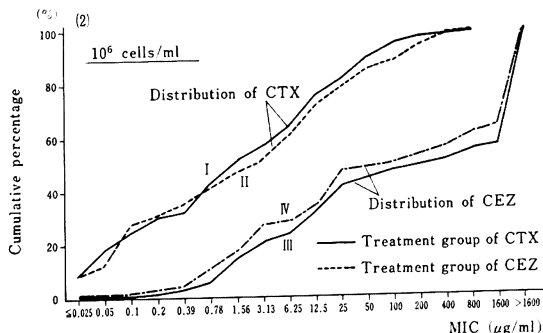
Fig. 5 Comparison of MIC value between CTX and CEZ groups

(1)

(2)



Statistical analysis  
I—II;  $Z_0=0.226$  (N.S.)  
III—VI;  $Z_0=1.309$  (N.S.)  
I—VI;  $Z_0=9.171$  ( $P<0.001$ )



Statistical analysis  
I—II;  $Z_0=0.406$  (N.S.)  
III—IV;  $Z_0=1.504$  (N.S.)  
I—IV;  $Z_0=10.278$  ( $P<0.0001$ )

Fig. 6 Comparison of MIC value between CTX and CEZ groups

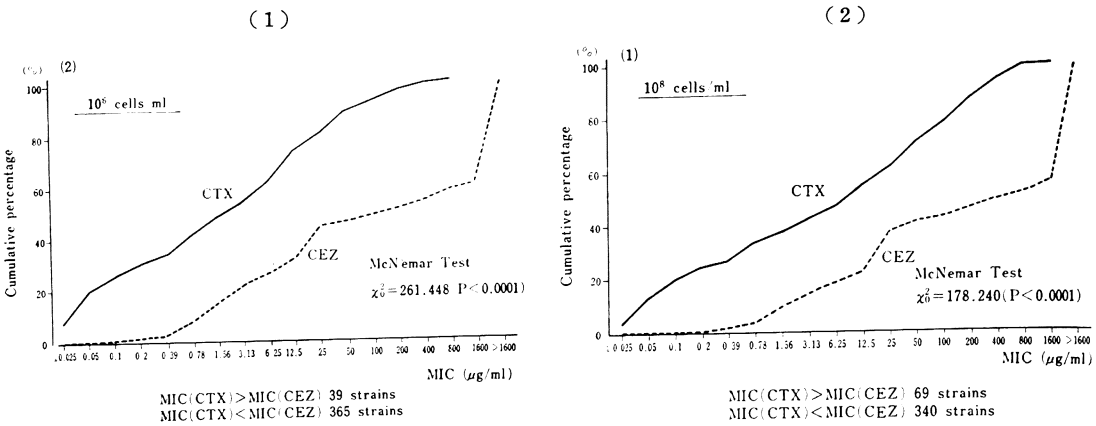


Table 7 Organisms isolated from urine

| Isolates |                            | CTX | CEZ | Statistical analysis      |
|----------|----------------------------|-----|-----|---------------------------|
| GPC, GPR | <i>S. aureus</i>           | 2   | 1   | $P_0 = 0.620$             |
|          | <i>S. epidermidis</i>      | 4   | 3   | $P_0 = 0.722$             |
|          | <i>Streptococcus</i> spp.  | 13  | 13  | $\chi^2_0 = 0.200$ (N.S.) |
|          | <i>S. faecalis</i>         | 13  | 20  | $\chi^2_0 = 1.036$ (N.S.) |
|          | GPR                        | 2   | 4   | $P_0 = 0.685$             |
|          | Subtotal                   | 34  | 41  |                           |
| GNR      | <i>E. coli</i>             | 32  | 36  | $\chi^2_0 = 0.086$ (N.S.) |
|          | <i>Klebsiella</i> spp.     | 24  | 18  | $\chi^2_0 = 0.792$ (N.S.) |
|          | <i>P. mirabilis</i>        | 6   | 9   | $P_0 = 0.601$             |
|          | <i>P. vulgaris</i>         | 5   | 5   | $P_0 = 1.000$             |
|          | <i>P.morganii</i>          | 2   | 7   | $P_0 = 0.175$             |
|          | <i>P. rettgeri</i>         | 2   | 3   | $P_0 = 1.000$             |
|          | <i>P. inconstans</i>       | 0   | 1   | $P_0 = 1.000$             |
|          | <i>Enterobacter</i> spp.   | 17  | 11  | $\chi^2_0 = 1.081$ (N.S.) |
|          | <i>Citrobacter</i> spp.    | 4   | 4   | $P_0 = 1.000$             |
|          | <i>Serratia</i> spp.       | 39  | 34  | $\chi^2_0 = 0.386$ (N.S.) |
|          | <i>Pseudomonas</i> spp.    | 31  | 30  | $\chi^2_0 = 0.009$ (N.S.) |
|          | <i>Acinetobacter</i> spp.  | 11  | 11  | $\chi^2_0 = 0.027$ (N.S.) |
|          | <i>Flavobacterium</i> spp. | 0   | 2   | $P_0 = 0.499$             |
|          | <i>Hafnia alvei</i>        | 1   | 1   | $P_0 = 1.000$             |
|          | <i>Achromobacter</i> sp.   | 1   | 0   | $P_0 = 0.494$             |
|          | <i>Moraxella</i> spp.      | 4   | 4   | $P_0 = 1.000$             |
|          | Other GNR                  | 2   | 3   | $P_0 = 1.000$             |
|          | Subtotal                   | 181 | 179 |                           |
| Total    |                            | 215 | 220 |                           |
| GPC, GPR |                            | 34  | 41  | $\chi^2_0 = 0.425$ (N.S.) |
| GNR      |                            | 181 | 179 |                           |



Table 8 Frequency of subjective symptoms

| Symptoms                                | CTX | CEZ | Statistical analysis      |
|-----------------------------------------|-----|-----|---------------------------|
| Fever                                   | 24  | 24  | $\chi^2_0 = 0.103$ (N.S.) |
| Pollakiuria                             | 44  | 35  | $\chi^2_0 = 1.336$ (N.S.) |
| Pain on urination                       | 25  | 15  | $\chi^2_0 = 2.550$ (N.S.) |
| Discomfort on urination                 | 1   | 0   | $P_0 = 0.496$             |
| Residual sensation                      | 4   | 5   | $P_0 = 1.000$             |
| Lower abdominal discomfort              | 0   | 2   | $P_0 = 0.498$             |
| Lower abdominal pain and/or lumbar pain | 6   | 5   | $P_0 = 0.768$             |
| Total No. of symptoms                   | 104 | 86  |                           |
| No. of cases with symptoms              | 63  | 55  |                           |
| No. of cases without symptoms           | 68  | 78  | $\chi^2_0 = 0.955$ (N.S.) |

Table 9 Overall clinical efficacy

| Pyuria             |      | Cleared  | Decreased                  | Unchanged            | Efficacy on bacteriuria |
|--------------------|------|----------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Bacteriuria        | Drug |          |                            |                      |                         |
|                    | CTX  | 35       | 9                          | 25                   | 69 (53%)                |
| Eliminated         | CEZ  | 21       | 4                          | 17                   | 42 (32%)                |
| Decreased          | CTX  | 3        | 1                          | 2                    | 6 ( 5%)                 |
|                    | CEZ  | 1        | 1                          | 2                    | 4 ( 3%)                 |
| Replaced           | CTX  | 7        | 5                          | 15                   | 27 (21%)                |
|                    | CEZ  | 8        | 2                          | 24                   | 34 (26%)                |
| Unchanged          | CTX  | 10       | 2                          | 17                   | 29 (22%)                |
|                    | CEZ  | 4        | 6                          | 43                   | 53 (40%)                |
| Efficacy on pyuria | CTX  | 55 (42%) | 17 (13%)                   | 59 (45%)             | 131                     |
|                    | CEZ  | 34 (26%) | 13 (10%)                   | 86 (65%)             | 133                     |
| Excellent          |      | 35 (27%) | Overall effectiveness rate | Statistical analysis |                         |
| Moderate           |      | 21 (16%) |                            |                      |                         |
| Poor (or Failed)   | CTX  | 52 (40%) | CTX 87/131 (66%)           | $Z_0 = 3.799$        |                         |
|                    | CEZ  | 35 (26%) |                            |                      |                         |
|                    | CTX  | 44 (35%) | CEZ 56/133 (42%)           | $(P_0 < 0.001)$      |                         |
|                    | CEZ  | 77 (58%) |                            |                      |                         |

が測定された全菌株の成績を比較すると、CTX の MIC が有意に小さかったことから (Fig. 6), 前述の MIC の差は薬剤自体の差であり、背景因子としては問題がないと考えられた。

次に自覚症状に関する 有症状率を Table 8 に示したが、何らかの症状を 1 つでも有している症例は CTX 群に 63 例 (48.1%), CEZ 群に 55 例 (41.4%) にみられた。しかし両群間に有意差はなく、各症状の発現率にも有意の差は認められなかった。

以上、検討しえたいずれの背景因子についても有意の差は認められなかったことから、両剤の有効性、安全性および有用性に関する比較が可能と判断された。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 9 に示したとおりで CTX 群では著効 35 例 (27%), 有効 52 例 (40%), 無効 44 例 (34%) で、著効と有効を合わせた有効率 67% であり、CEZ 群では著効 21 例 (16%), 有効 35 例 (26%),

Table 10 Overall clinical efficacy classified by type of infection

| Group                  |           | Drug | No. of cases<br>(% of total) | Excellent | Moderate | Poor<br>(or Failed) | Overall<br>effectiveness<br>rate | Statistical analysis    |
|------------------------|-----------|------|------------------------------|-----------|----------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Single<br>infection    | 1st group | CTX  | 23 ( 18%)                    | 5         | 10       | 8                   | 65 %                             | $Z_0 = 1.604$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 23 ( 17%)                    | 2         | 8        | 13                  | 43 %                             |                         |
|                        | 2nd group | CTX  | 16 ( 12%)                    | 4         | 8        | 4                   | 75 %                             | $Z_0 = 2.192$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 16 ( 12%)                    | 1         | 5        | 10                  | 38 %                             |                         |
|                        | 3rd group | CTX  | 6 ( 5%)                      | 2         | 2        | 2                   | 67 %                             | $Z_0 = 0.352$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 12 ( 9%)                     | 2         | 6        | 4                   | 67 %                             |                         |
|                        | 4th group | CTX  | 27 ( 21%)                    | 16        | 10       | 1                   | 96 %                             | $Z_0 = 2.210$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 26 ( 20%)                    | 10        | 7        | 9                   | 65 %                             |                         |
|                        | Subtotal  | CTX  | 72 ( 55%)                    | 27        | 30       | 15                  | 79 %                             | $Z_0 = 3.409$ (P<0.001) |
|                        |           | CEZ  | 77 ( 58%)                    | 15        | 26       | 36                  | 53 %                             |                         |
| Mixed<br>infection     | 5th group | CTX  | 24 ( 18%)                    | 1         | 4        | 19                  | 21 %                             | $Z_0 = 1.006$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 29 ( 22%)                    | 1         | 2        | 26                  | 10 %                             |                         |
|                        | 6th group | CTX  | 35 ( 27%)                    | 7         | 18       | 10                  | 71 %                             | $Z_0 = 1.629$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 27 ( 20%)                    | 5         | 7        | 15                  | 44 %                             |                         |
|                        | Subtotal  | CTX  | 59 ( 45%)                    | 8         | 22       | 29                  | 51 %                             | $Z_0 = 2.366$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 56 ( 42%)                    | 6         | 9        | 41                  | 27 %                             |                         |
| Total                  |           | CTX  | 131 (100%)                   | 35        | 52       | 44                  | 66 %                             | $Z_0 = 3.799$ (P<0.001) |
|                        |           | CEZ  | 133 (100%)                   | 21        | 35       | 77                  | 42 %                             |                         |
|                        |           |      |                              |           |          |                     |                                  |                         |
| Indwelling catheter    |           | CTX  | 47 ( 36%)                    | 6         | 14       | 27                  | 43 %                             | $Z_0 = 1.883$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 52 ( 39%)                    | 3         | 10       | 39                  | 25 %                             |                         |
| No indwelling catheter |           | CTX  | 84 ( 64%)                    | 29        | 38       | 17                  | 80 %                             | $Z_0 = 3.215$ (P<0.01)  |
|                        |           | CEZ  | 81 ( 61%)                    | 18        | 25       | 38                  | 53 %                             |                         |

Table 11 Evaluation of efficacy on pyuria

| Drug | Cleared (%) | Decreased (%) | Unchanged (%) | Total | Statistical analysis              |
|------|-------------|---------------|---------------|-------|-----------------------------------|
| CTX  | 55 (42%)    | 17 (13%)      | 59 (45%)      | 131   | $Z_0 = 3.215$<br>( $P_0 < 0.01$ ) |
|      | 72 (55%)    |               |               |       |                                   |
| CEZ  | 34 (26%)    | 13 (10%)      | 86 (65%)      | 133   |                                   |
|      | 47 (35%)    |               |               |       |                                   |

無効 77 例(58%)で有効率 42%であり, CTX 群が CEZ 群に比し推計学的に有意にすぐれていた( $P < 0.001$ )。

これを疾患病態群別に集計すると Table 10 のとおりとなる。第 3 群で同率である以外いずれの群においても CTX 群の有効率がよく推計学的には第 2 群および第 4 群で CTX 群が有意にすぐれていた。単独および混合感

染別に検討すると, いずれも CTX 群が有意にすぐれていた。

留置カテーテルの有無別に検討すると, カテーテル留置症例においては, CTX 群が CEZ 群に比し高い有効率を示したが, 有意の差は認められなかった。カテーテル非留置症例においては, CTX 群の有効率 80%, CEZ 群の有効率 53% と CTX 群が有意にすぐれていた。

次に CEZ がほとんど抗菌力を有さない *Serratia* spp. および *Pseudomonas* spp. による単独および混合感染例を除いた症例について総合臨床効果を検討すると, CTX 群では著効 20 例(31%), 有効 28 例(43%), 無効 17 例(26%)で有効率 74%, CEZ 群では著効 19 例(25%), 有効 33 例(43%), 無効 24 例(32%)で有効率 68%であったが有意の差は認められなかった。

Table 12 Efficacy on pyuria classified by type of infection

| Group                  |           | Drug | No. of cases<br>(% of total) | Cleared | Decreased | Unchanged | Cl. + Dec.<br>(%) | Statistical analysis   |
|------------------------|-----------|------|------------------------------|---------|-----------|-----------|-------------------|------------------------|
| Single<br>infection    | 1st group | CTX  | 23 ( 18%)                    | 9       | 3         | 11        | 52 %              | $Z_0 = 1.418$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 23 ( 17%)                    | 4       | 4         | 15        | 35 %              |                        |
|                        | 2nd group | CTX  | 16 ( 12%)                    | 5       | 3         | 8         | 50 %              | $Z_0 = 2.238$ (P<0.05) |
|                        |           | CEZ  | 16 ( 12%)                    | 1       | 1         | 14        | 13 %              |                        |
|                        | 3rd group | CTX  | 6 ( 5%)                      | 3       | 0         | 3         | 50 %              | $Z_0 = 1.132$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 12 ( 9%)                     | 2       | 1         | 9         | 25 %              |                        |
|                        | 4th group | CTX  | 27 ( 21%)                    | 19      | 6         | 2         | 93 %              | $Z_0 = 1.443$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 26 ( 20%)                    | 15      | 2         | 9         | 65 %              |                        |
|                        | Subtotal  | CTX  | 72 ( 55%)                    | 36      | 12        | 24        | 67 %              | $Z_0 = 3.249$ (P<0.01) |
|                        |           | CEZ  | 77 ( 58%)                    | 22      | 8         | 47        | 39 %              |                        |
| Mixed<br>infection     | 5th group | CTX  | 24 ( 18%)                    | 6       | 3         | 15        | 38 %              | $Z_0 = 0.986$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 29 ( 22%)                    | 5       | 2         | 22        | 24 %              |                        |
|                        | 6th group | CTX  | 35 ( 27%)                    | 13      | 2         | 20        | 43 %              | $Z_0 = 0.646$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 27 ( 20%)                    | 7       | 3         | 17        | 37 %              |                        |
|                        | Subtotal  | CTX  | 59 ( 45%)                    | 19      | 5         | 35        | 41 %              | $Z_0 = 1.242$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 56 ( 42%)                    | 12      | 5         | 39        | 30 %              |                        |
| Total                  |           | CTX  | 131 (100%)                   | 55      | 17        | 59        | 55 %              | $Z_0 = 3.215$ (P<0.01) |
|                        |           | CEZ  | 133 (100%)                   | 34      | 13        | 86        | 35 %              |                        |
|                        |           |      |                              |         |           |           |                   |                        |
| Indwelling catheter    |           | CTX  | 47 ( 36%)                    | 15      | 6         | 26        | 45 %              | $Z_0 = 1.735$ (N.S.)   |
|                        |           | CEZ  | 52 ( 39%)                    | 9       | 6         | 37        | 29 %              |                        |
| No indwelling catheter |           | CTX  | 84 ( 64%)                    | 40      | 11        | 33        | 61 %              | $Z_0 = 2.612$ (P<0.01) |
|                        |           | CEZ  | 81 ( 61%)                    | 25      | 7         | 49        | 40 %              |                        |

Table 13 Evaluation of efficacy on bacteriuria

| Drug | Eliminated (%) | Decreased (%) | Replaced (%) | Unchanged (%) | Total | Statistical analysis                               |
|------|----------------|---------------|--------------|---------------|-------|----------------------------------------------------|
| CTX  | 69 (53%)       | 6 ( 5%)       | 27 (21%)     | 29 (22%)      | 131   | Z <sub>o</sub> = 3.788<br>(P <sub>o</sub> < 0.001) |
|      | 75 (57%)       |               |              |               |       |                                                    |
| CEZ  | 42 (32%)       | 4 ( 3%)       | 34 (26%)     | 53 (40%)      | 133   |                                                    |
|      | 46 (35%)       |               |              |               |       |                                                    |

Table 14 Efficacy on bacteriuria cassified by type of infection

| Group                  |           | Drug | No. of cases<br>(% of total) | Eliminated | Decreased | Replaced | Unchanged | El. + Dec.<br>(%) | Statistical analysis    |
|------------------------|-----------|------|------------------------------|------------|-----------|----------|-----------|-------------------|-------------------------|
| Single<br>infection    | 1st group | CTX  | 23 ( 18%)                    | 12         | 2         | 4        | 5         | 61 %              | $Z_0 = 2.018$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 23 ( 17%)                    | 5          | 2         | 7        | 9         | 30 %              |                         |
|                        | 2nd group | CTX  | 16 ( 12%)                    | 10         | 0         | 5        | 1         | 63 %              | $Z_0 = 1.708$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 16 ( 12%)                    | 6          | 0         | 5        | 5         | 38 %              |                         |
|                        | 3rd group | CTX  | 6 ( 5%)                      | 4          | 0         | 1        | 1         | 67 %              | $Z_0 = 0.056$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 12 ( 9%)                     | 8          | 0         | 2        | 2         | 67 %              |                         |
|                        | 4th group | CTX  | 27 ( 21%)                    | 21         | 1         | 5        | 0         | 50 %              | $Z_0 = 1.840$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 26 ( 20%)                    | 11         | 2         | 7        | 6         |                   |                         |
|                        | Subtotal  | CTX  | 72 ( 55%)                    | 47         | 3         | 15       | 7         | 69 %              | $Z_0 = 3.485$ (P<0.001) |
|                        |           | CEZ  | 77 ( 58%)                    | 30         | 4         | 21       | 22        | 44 %              |                         |
| Mixed<br>infection     | 5th group | CTX  | 24 ( 18%)                    | 4          | 0         | 4        | 16        | 17 %              | $Z_0 = 0.032$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 29 ( 22%)                    | 2          | 0         | 9        | 18        | 7 %               |                         |
|                        | 6th group | CTX  | 35 ( 27%)                    | 18         | 3         | 8        | 6         | 60 %              | $Z_0 = 2.022$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 27 ( 20%)                    | 10         | 0         | 4        | 13        | 37 %              |                         |
|                        | Subtotal  | CTX  | 59 ( 45%)                    | 22         | 3         | 12       | 22        | 42 %              | $Z_0 = 2.228$ (P<0.05)  |
|                        |           | CEZ  | 56 ( 42%)                    | 12         | 0         | 13       | 31        | 21 %              |                         |
| Total                  |           | CTX  | 131 (100%)                   | 69         | 6         | 27       | 29        | 57 %              | $Z_0 = 3.788$ (P<0.001) |
|                        |           | CEZ  | 133 (100%)                   | 42         | 4         | 34       | 53        | 35 %              |                         |
|                        |           |      |                              |            |           |          |           |                   |                         |
| Indwelling catheter    |           | CTX  | 47 ( 36%)                    | 16         | 2         | 8        | 21        | 38 %              | $Z_0 = 1.550$ (N.S.)    |
|                        |           | CEZ  | 52 ( 39%)                    | 7          | 2         | 16       | 27        | 17 %              |                         |
| No indwelling catheter |           | CTX  | 84 ( 64%)                    | 53         | 4         | 19       | 8         | 68 %              | $Z_0 = 3.266$ (P<0.01)  |
|                        |           | CEZ  | 81 ( 61%)                    | 35         | 2         | 18       | 26        | 46 %              |                         |

## 2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 11 に示したとおりで、CTX 群では正常化 55 例 (42%)、改善 17 例 (13%)、不変 59 例 (45%) で、正常と改善を合わせた改善率 55 % であり、CEZ 群では正常化 34 例 (26%)、改善 13 例 (10%)、不変 86 例 (65%) で改善率 35 % であり、CTX 群が有意にすぐれていた ( $P < 0.01$ )。

これを疾患病態群別に集計すると Table 12 のとおりとなる。推計学的には第 2 群で CTX 群が有意にすぐれていた。単独感染において、CTX 群が有意にすぐれていた。

留置カテーテルの有無別に検討すると、カテーテル留置症例においては、CTX 群が CEZ 群に比し高い改善率を示したが、有意の差は認められなかった。カテーテル非留置症例においては、CTX 群の改善率 61%、CEZ 群の改善率 40% と CTX 群が有意にすぐれていた。

次に *Serratia* spp. および *Pseudomonas* spp. による単独および混合感染例を除いた症例について検討すると、CTX 群は正常化 31 例 (48%)、改善 8 例 (12%)、不変 26 例 (40%) で改善率 60%、CEZ 群では正常化 29 例 (38%)、改善 8 例 (11%)、不変 39 例 (51%) で改善率 49% であったが有意の差は認められなかった。

## 3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 13 に示したとおりで、CTX 群では陰性化 69 例 (53%)、減少 6 例 (5%)、菌交代 27 例 (21%)、不変 29 例 (22%) で、陰性化と減少を合わせた減少率 57 % であり、CEZ 群では陰性化 42 例 (32%)、減少 4 例 (3%)、菌交代 34 例 (26%)、不変 53 例 (40%) で減少率 35 % であり、CTX 群が有意にすぐれていた ( $P < 0.001$ )。

これを疾患病態群別に集計すると Table 14 のとおりとなる。第 3 群で同率である以外いずれの群においても

Table 15 Bacteriological response

| Isolates |                            | CTX            |                |           | CEZ            |                |           | Statistical analysis                |
|----------|----------------------------|----------------|----------------|-----------|----------------|----------------|-----------|-------------------------------------|
|          |                            | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted |                                     |
| GPC, GPR | <i>S. aureus</i>           | 2              | 1 ( 50%)       | 1         | 1              | 1 (100%)       | 0         | $P_o = 1.000$                       |
|          | <i>S. epidermidis</i>      | 4              | 4 (100%)       | 0         | 3              | 3 (100%)       | 0         |                                     |
|          | <i>S. faecalis</i>         | 13             | 11 ( 85%)      | 2         | 20             | 19 ( 95%)      | 1         | $P_o = 0.547$                       |
|          | <i>Streptococcus</i> spp.  | 13             | 11 ( 85%)      | 2         | 13             | 10 ( 77%)      | 3         | $P_o = 1.000$                       |
|          | GPR                        | 2              | 2 (100%)       | 0         | 4              | 3 ( 75%)       | 1         | $P_o = 1.000$                       |
|          | Subtotal                   | 34             | 29 ( 85%)      | 5         | 41             | 36 ( 88%)      | 5         | $P_o = 1.000$                       |
| GNR      | <i>E. coli</i>             | 32             | 29 ( 91%)      | 3         | 36             | 35 ( 97%)      | 1         | $P_o = 0.336$                       |
|          | <i>Klebsiella</i> spp.     | 24             | 22 ( 92%)      | 2         | 18             | 16 ( 89%)      | 2         | $P_o = 1.000$                       |
|          | <i>P. mirabilis</i>        | 6              | 6 (100%)       | 0         | 9              | 8 ( 89%)       | 1         | $P_o = 1.000$                       |
|          | <i>P. vulgaris</i>         | 5              | 5 (100%)       | 0         | 5              | 2 ( 40%)       | 3         | $P_o = 0.167$                       |
|          | <i>P.morganii</i>          | 2              | 1 ( 50%)       | 1         | 7              | 7 (100%)       | 0         | $P_o = 0.222$                       |
|          | <i>P. rettgeri</i>         | 2              | 2 (100%)       | 0         | 3              | 3 (100%)       | 0         |                                     |
|          | <i>P. inconstans</i>       | 0              | 0 ( 0%)        | 0         | 1              | 0 ( 0%)        | 1         |                                     |
|          | <i>Enterobacter</i> spp.   | 17             | 17 (100%)      | 0         | 11             | 10 ( 91%)      | 1         | $P_o = 0.393$                       |
|          | <i>Citrobacter</i> spp.    | 4              | 4 (100%)       | 0         | 4              | 4 (100%)       | 0         |                                     |
|          | <i>Serratia</i> spp.       | 39             | 31 ( 80%)      | 8         | 34             | 6 ( 18%)       | 28        | $P_o < 0.001$                       |
|          | <i>Pseudomonas</i> spp.    | 31             | 13 ( 42%)      | 18        | 30             | 7 ( 23%)       | 23        | $\chi^2_o = 1.624$ (N.S.)           |
|          | <i>Acinetobacter</i> spp.  | 11             | 11 (100%)      | 0         | 11             | 10 ( 91%)      | 1         | $P_o = 1.000$                       |
|          | <i>Moraxella</i> spp.      | 4              | 3 ( 75%)       | 1         | 4              | 3 ( 75%)       | 1         | $P_o = 1.000$                       |
|          | <i>Flavobacterium</i> spp. | 0              | 0 ( 0%)        | 0         | 2              | 2 (100%)       | 0         |                                     |
|          | Other GNR                  | 4              | 4 (100%)       | 0         | 4              | 4 (100%)       | 0         |                                     |
| Subtotal |                            | 181            | 148 ( 82%)     | 33        | 179            | 117 ( 65%)     | 62        | $\chi^2_o = 11.638$ ( $P < 0.001$ ) |
| Total    |                            | 215            | 177 ( 82%)     | 38        | 220            | 153 ( 70%)     | 67        | $\chi^2_o = 9.013$ ( $P < 0.01$ )   |

CTX 群の減少率が高く推計学的には第1群および第6群でCTX群が有意にすぐれていた。単独および混合感染別に検討すると、いずれもCTX群が有意にすぐれていた。

留置カテーテルの有無別に検討すると、カテーテル留置症例においては、CTX群がCEZ群に比し高い減少率を示したが、有意の差は認められなかった。カテーテル非留置症例においては、CTX群の減少率68%、CEZ群の減少率46%とCTX群が有意にすぐれていた。

次に *Serratia* spp. および *Pseudomonas* spp. による単独および混合感染例を除いた症例について検討すると、CTX群は陰性化40例(62%)、減少2例(3%)、菌交代17例(26%)、不変6例(9%)で減少率65%、CEZ群では陰性化39例(51%)、減少3例(4%)、菌交代28例(37%)、不変6例(8%)で減少率55%で

あったが有意の差は認められなかった。

#### 4) 細菌学的効果

投薬前の全尿中分離菌株の消失率を菌種毎に集計した成績をTable 15に示した。全菌株についてみると、CTX群では215株中消失177株(82%)、存続38株(18%)、CEZ群では220株中消失153株(70%)、存続67株(30%)であり、CTX群が有意に高い消失率を示した( $P < 0.01$ )。これをグラム陽性菌についてみると、CTX群の消失率85%、CEZ群の消失率88%であったが有意の差は認められなかった。グラム陰性菌については、CTX群の消失率82%、CEZ群の消失率65%とCTX群が有意に高い消失率を示した。これを菌種別にみると *Serratia* spp. でCTX群の消失率が有意に高かったが、他の菌種では両群間に有意の差は認められなかった。

Table 16 Strains appearing after treatment

| Isolates                  | CTX            | CEZ            |
|---------------------------|----------------|----------------|
|                           | No. of strains | No. of strains |
| <i>S. aureus</i>          | 3 (4.6%)       | 3 (3.8%)       |
| <i>S. faecalis</i>        | 8 (12.3%)      | 0 (0.0%)       |
| Other GPC, GPR            | 9 (13.8%)      | 1 (1.3%)       |
| <i>E. coli</i>            | 0 (0.0%)       | 1 (1.3%)       |
| <i>Klebsiella</i> spp.    | 1 (1.5%)       | 2 (2.5%)       |
| <i>P. mirabilis</i>       | 1 (1.5%)       | 3 (3.8%)       |
| Indole (+) <i>Proteus</i> | 0 (0.0%)       | 10 (12.7%)     |
| <i>Enterobacter</i> spp.  | 7 (10.8%)      | 7 (8.9%)       |
| <i>Citrobacter</i> spp.   | 2 (3.1%)       | 1 (1.3%)       |
| <i>Serratia</i> spp.      | 7 (10.8%)      | 15 (19.0%)     |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | 15 (23.1%)     | 23 (29.1%)     |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 4 (6.2%)       | 8 (10.1%)      |
| Other GNR                 | 8 (12.3%)      | 5 (6.3%)       |
| Total                     | 65 (100%)      | 79 (100%)      |

投薬後出現菌として、CTX 群では *Pseudomonas* spp. 15 株, *Streptococcus faecalis* 8 株など計 65 株, CEZ 群では *Pseudomonas* spp. 23 株, *Serratia* spp. 15 株など計 79 株が分離された (Table 16)。

なお各菌種の MIC と消失率との関係を Table 17 に一括して示したが、両者間にはとくに有意の関係は認められなかった。

両薬剤の自他覚症状に対する効果をまとめると Table 18 のとおりである。発熱に対しては、消失と軽快を合わせた軽快率は CTX 群 83%, CEZ 群 87%, 頻尿に対しては CTX 群 36%, CEZ 群 31%, 排尿痛に対しては CTX 群 64%, CEZ 群 67% などであり、いずれの症状についても両群間に有意の差は認められなかった。

#### 5. 担当医による治療効果判定

担当医による治療効果判定成績は Table 19 に示したとおりで、CTX 群では著効 35 例 (27%), 有効 52 例 (40%), やや有効 14 例 (11%), 無効 30 例 (23%) で有効率 67% であり、CEZ 群では著効 17 例 (13%), 有効 28 例 (21%), やや有効 19 例 (14%), 無効 69 例 (52%) で有効率 33% であり、CTX 群が有意にすぐれていた ( $P < 0.001$ )。

#### 6. 副作用

CTX 群 149 例, CEZ 群 151 例について副作用の検討を行った。自他覚的副作用は CEZ 投薬群 2 例に発現した。1 例は下痢が投薬開始 4 日目に発現し、8 日目に消失した。1 例は 1 回目静注後まもなく口内異常感、顔

面紅潮、くしゃみが発現したが、強力ミノファージェン C® 20 ml 静注により速かに消失した (Table 20)。

臨床検査値異常は CTX 群 5 例に GPT 上昇 2 件, GOT 上昇 3 件, アルカリフォスファターゼ上昇 1 件, CEZ 群は 4 例に GOT 上昇 3 件, アルカリフォスファターゼ上昇 2 件の発現がみられたが、発現率には両群間に有意の差は認められなかった (Table 21, 22)。なお全例が投薬終了 7 日後には正常値に復した。

#### 7. 有用性

担当医による有用性判定成績は Table 23 に示したとおりで、CTX 群では非常に満足 34 例 (26%), 満足 49 例 (37%), まずまず 17 例 (13%), 不満 24 例 (18%), 非常に不満 7 例 (5%) で、非常に満足と満足を合わせた満足率 63% であり、CEZ 群では非常に満足 17 例 (13%), 満足 27 例 (20%), まずまず 20 例 (15%), 不満 49 例 (37%), 非常に不満 20 例 (15%) で満足率 33% であり、CTX 群が有意に有用性ありとする成績が得られた ( $P < 0.001$ )。

#### 考 按

今回われわれは、新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤 CTX の有効性、安全性および有用性を評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象として、CEZ を対照薬剤とした二重盲検法による臨床検討を行った。

CTX は、従来の同系抗生剤に比し、より広い抗菌スペクトラムを有するとともに、強い抗菌力を有するといわれている<sup>5-7)</sup>。すなわち抗菌力は indole (+) *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* にまで拡大しており、 $\beta$ -lactamase に安定で CEZ 耐性 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* を含む  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても抗菌活性を示すといわれ、その作用は殺菌的とされている。また本剤は静注あるいは筋注後速かに吸収され、大部分は腎を介して尿中に高濃度で排泄されるといわれている<sup>1)</sup>。このような抗菌力および薬動学的動態から考えて、本剤は尿路感染症、ことに複雑性、難治性の尿路感染症治療薬としてその有効性が期待されている。

CTX および CEZ の 1 日投薬量は、健康成人を対象として cross over 法で検討された両剤の血清中濃度、尿中濃度および尿中抗菌力の成績、さらに臨床成績をも考慮して、前者で 2g、後者で 4g と決定した。

複雑性尿路感染症の診断基準および臨床効果の判定は、最近泌尿器科領域で汎用されている UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じて行った。また投薬期間も同基準に従って 5 日間とした。これに担当医による治療効果および有用性判定も加え、それぞれについて推計学的解析が行われた。

Table 17 (1) Relation between MIC and bacteriological response (1)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

| Isolates           | Drug | MIC (μg/ml) |            |             |             |              |            |              |              |             |            |             |             |             |            |             | Inoculum size 10 <sup>6</sup> CFU/ml |            |             |             |             |               |       |  |  |  | Not done | Total |
|--------------------|------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------|--|--|--|----------|-------|
|                    |      | <0.025      | 0.025      | 0.05        | 0.1         | 0.2          | 0.39       | 0.78         | 1.56         | 3.13        | 6.25       | 12.5        | 25          | 50          | 100        | 200         | 400                                  | 800        | 1,600       | >1,600      |             |               |       |  |  |  |          |       |
| S. faecalis        | CTX  |             |            |             |             |              |            |              |              |             |            |             | 1/1         |             | 1/2        | 3/3         | 2/2                                  | 2/2        |             |             | 2/2         | 2/2           | 11/13 |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              | 0/1         |            | 3/3         | 12/13       | 1/1         |            | 1/1         |                                      |            |             |             |             | 2/2           | 19/20 |  |  |  |          |       |
| Other GPC, GPR     | CTX  |             |            |             |             |              | 1/1        | 1/1          |              |             | 1/1        | 2/2         | 1/1         | 1/1         |            | 3/4         | 5/6                                  | 1/1        |             |             |             | 2/3           | 18/21 |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             | 1/1         | 1/1          | 3/4        |              |              | 1/1         |            | 1/1         | 9/10        | 1/1         |            |             | 0/1                                  |            |             |             |             | 0/1           | 17/21 |  |  |  |          |       |
| E. coli            | CTX  |             | 2/2        | 9/10        | 5/5         | 3/3          |            | 1/1          | 1/1          | 2/2         |            | 2/2         |             | 1/3         |            |             |                                      |            |             |             | 3/3         | 29/32         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            | 5/5          | 7/7          | 3/4         | 5/5        | 2/2         | 3/3         | 2/2         | 2/2        |             |                                      | 1/1        | 4/4         | 1/1         | 1/1         | 35/36         |       |  |  |  |          |       |
| Klebsiella spp.    | CTX  |             |            | 6/6         | 4/6         | 3/3          |            | 3/3          | 1/1          | 1/1         | 2/2        |             |             |             |            |             |                                      | 2/2        |             |             |             | 22/24         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              | 4/4          | 2/3         | 1/1        | 1/1         | 3/3         | 2/2         | 1/1        |             | 1/1                                  |            | 0/1         |             | 1/1         | 16/18         |       |  |  |  |          |       |
| P. mirabilis       | CTX  |             | 1/1        | 1/1         |             | 1/1          |            |              |              |             | 2/2        |             |             |             |            |             |                                      |            |             |             | 1/1         | 6/6           |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              | 1/1         | 2/2        | 1/1         |             | 0/1         |            | 1/1         | 1/1                                  |            |             | 2/2         |             | 8/9           |       |  |  |  |          |       |
| Indole (+) Proteus | CTX  |             |            |             | 1/1         |              |            | 2/2          |              | 2/2         |            |             | 1/1         | 1/1         |            |             | 1/1                                  |            |             |             | 0/1         | 8/9           |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              | 1/1         |            |             |             |             |            | 1/1         | 1/2                                  | 1/1        | 2/3         | 5/6         | 1/2         | 12/16         |       |  |  |  |          |       |
| Enterobacter spp.  | CTX  |             | 1/1        |             | 1/1         | 3/3          | 2/2        | 1/1          | 1/1          | 1/1         | 1/1        |             | 1/1         | 3/3         |            |             | 1/1                                  | 1/1        |             |             |             | 17/17         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              | 0/1        |              |              |             |            | 2/2         |             |             |            | 1/1         |                                      | 1/1        | 3/3         | 3/3         |             | 10/11         |       |  |  |  |          |       |
| Citrobacter spp.   | CTX  |             |            |             |             |              | 1/1        |              |              |             |            |             |             | 2/2         |            | 1/1         |                                      |            |             |             |             | 4/4           |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              |             |            |             |             |             | 1/1        | 1/1         |                                      | 1/1        |             | 1/1         |             | 4/4           |       |  |  |  |          |       |
| Serratia spp.      | CTX  |             | 1/1        |             |             |              |            | 1/1          | 4/4          | 4/6         | 4/6        | 2/2         | 2/4         | 7/7         | 2/3        | 1/1         |                                      | 1/1        |             |             | 2/3         | 31/39         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              |             |            |             |             |             |            |             |                                      | 1/1        | 5/33        |             |             | 6/34          |       |  |  |  |          |       |
| Pseudomonas spp.   | CTX  |             |            |             |             |              |            |              |              |             | 0/2        | 1/3         | 3/6         | 2/4         | 3/9        | 2/3         | 0/1                                  | 1/2        |             |             | 1/1         | 13/31         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              |              |             |            |             |             |             | 1/1        | 1/1         |                                      |            |             | 5/26        | 0/2         | 7/30          |       |  |  |  |          |       |
| Other GNR          | CTX  |             |            | 1/1         | 1/1         | 1/1          |            | 1/1          |              | 3/3         |            | 2/2         |             | 1/1         | 3/4        | 3/3         | 1/1                                  | 1/1        |             |             |             | 18/19         |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             |             |              |            |              | 1/1          |             |            |             | 1/1         | 1/1         |            | 1/1         | 1/2                                  | 2/2        | 3/4         | 8/8         | 1/1         | 19/21         |       |  |  |  |          |       |
| Total              | CTX  |             | 5/5 (100%) | 17/18 (94%) | 12/14 (86%) | 11/11 (100%) | 4/4 (100%) | 10/10 (100%) | 7/7 (100%)   | 13/15 (87%) | 8/13 (62%) | 11/13 (85%) | 9/14 (64%)  | 18/22 (82%) | 9/18 (50%) | 13/15 (87%) | 10/12 (83%)                          | 9/10 (90%) |             |             | 11/14 (79%) | 177/215 (82%) |       |  |  |  |          |       |
|                    | CEZ  |             |            |             | 1/1 (100%)  | 1/1 (100%)   | 3/5 (60%)  | 5/5 (100%)   | 12/12 (100%) | 8/10 (80%)  | 8/8 (100%) | 8/8 (100%)  | 30/32 (94%) | 7/8 (88%)   | 5/5 (100%) | 7/7 (100%)  | 4/7 (57%)                            | 5/5 (100%) | 10/12 (83%) | 33/84 (39%) | 6/10 (60%)  | 153/220 (70%) |       |  |  |  |          |       |

Table 17 (2) Relation between MIC and bacteriological response (2)

| Isolates                  | Drug | MIC (µg/ml) |              |             |              |            |              |             |             |            |             |             |            |            |            |            | Inoculum size 10 <sup>6</sup> CFU/ml |           |             |             |               |       |  |  |  |  | No. of strains eradicated / No. of strains isolated |  |  |  |  |
|---------------------------|------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|--------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------------|-------|--|--|--|--|-----------------------------------------------------|--|--|--|--|
|                           |      |             |              |             |              |            |              |             |             |            |             |             |            |            |            |            |                                      |           |             |             |               |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           |      | <0.025      | 0.025        | 0.05        | 0.1          | 0.2        | 0.39         | 0.78        | 1.56        | 3.13       | 6.25        | 12.5        | 25         | 50         | 100        | 200        | 400                                  | 800       | 1,600       | >1,600      | Not done      | Total |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>S. faecalis</i>        | CTX  |             |              |             |              |            | 2/2          | 1/2         |             | 1/1        | 1/1         | 2/2         |            | 1/2        |            |            | 1/1                                  |           |             | 2/2         | 11/13         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            |              |             |             |            | 4/4         | 13/14       |            |            |            |            |                                      |           |             | 2/2         | 19/20         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| Other GPC, GPR            | CTX  | 2/2         |              |             | 1/1          | 1/1        | 4/4          | 0/1         | 2/2         |            | 1/1         |             |            | 1/2        | 2/2        | 2/2        |                                      |           |             | 2/3         | 18/21         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  | 1/1         |              |             | 2/2          | 1/2        | 1/1          |             | 1/1         |            | 2/2         | 9/10        |            |            | 0/1        |            |                                      |           |             | 0/1         | 17/21         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>E. coli</i>            | CTX  | 5/6         | 11/11        | 5/5         | 1/1          |            | 1/1          | 1/1         | 1/1         |            |             |             | 1/3        |            |            |            |                                      |           |             | 3/3         | 29/32         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            | 2/2          | 9/9         | 5/6         | 7/7        | 3/3         | 1/1         | 1/1        | 1/1        |            |            | 1/1                                  | 1/1       | 3/3         | 1/1         | 35/36         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>Klebsiella</i> spp.    | CTX  | 1/2         | 7/7          | 3/4         | 2/2          | 3/3        | 1/1          | 3/3         |             |            | 1/1         |             |            |            |            |            | 1/1                                  |           |             |             | 22/24         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  | 1/1         |              |             |              |            | 2/2          | 5/5         | 3/4         | 1/1        | 1/1         | 1/1         |            | 1/1        |            |            | 0/1                                  |           | 1/1         | 1/1         | 16/18         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>P. mirabilis</i> spp.  | CTX  | 4/4         | 1/1          |             |              |            |              |             |             |            |             |             |            |            |            |            |                                      |           |             | 1/1         | 6/6           |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            |              | 1/1         | 2/2         | 1/2        |             |             |            | 2/2        |            |            |                                      |           | 2/2         |             | 8/9           |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| Indole (+) <i>Proteus</i> | CTX  |             |              |             | 1/1          | 1/1        |              | 3/3         | 1/1         |            | 1/1         | 1/1         |            |            |            |            |                                      |           |             | 0/1         | 8/9           |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            | 1/1          |             | 2/2         | 0/1        |             |             |            |            |            | 3/4        | 3/3                                  | 2/3       | 1/2         | 1/2         | 12/16         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>Enterobacter</i> spp.  | CTX  | 1/1         | 1/1          | 1/1         | 2/2          | 3/3        |              | 2/2         | 1/1         | 1/1        | 1/1         | 1/1         | 2/2        | 1/1        | 1/1        | 1/1        | 2/2                                  | 1/1       | 1/1         |             | 17/17         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            | 0/1          |             |             |            | 1/1         | 2/2         | 1/1        |            | 1/1        | 1/1        | 2/2                                  | 1/1       | 1/1         |             | 10/11         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>Citrobacter</i> spp.   | CTX  |             |              |             |              | 1/1        |              |             |             |            | 2/2         |             |            |            | 1/1        |            |                                      |           | 1/1         |             | 4/4           |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            |              |             | 1/1         |            | 1/1         |             |            |            | 1/1        |            |                                      |           | 1/1         |             | 4/4           |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>Serratia</i> spp.      | CTX  | 1/1         |              |             |              |            | 2/2          | 3/4         | 6/8         | 3/4        | 5/7         | 3/3         | 4/5        | 1/1        | 1/1        |            |                                      |           |             | 2/3         | 31/39         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            |              |             |             |            |             |             |            |            |            |            |                                      | 2/3       | 4/31        |             | 6/34          |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | CTX  |             |              |             |              |            |              | 1/1         |             | 1/5        | 4/10        | 2/3         | 3/10       | 1/1        |            |            |                                      |           |             | 1/1         | 13/31         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            |              |             |             |            |             |             |            | 1/1        | 1/1        |            |                                      |           | 5/26        | 0/2         | 7/30          |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| Other GNR                 | CTX  | 1/1         | 1/1          |             |              | 1/1        | 2/2          | 1/1         | 2/3         | 1/1        | 3/3         |             | 1/1        | 4/4        | 1/1        |            |                                      |           |             |             | 18/19         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  |             |              |             |              |            | 1/1          | 1/1         |             | 1/1        | 0/1         | 1/1         |            |            | 2/2        | 1/2        | 2/2                                  | 2/2       | 7/7         | 1/1         | 19/21         |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
| Total                     | CTX  | 15/17 (88%) | 21/21 (100%) | 12/13 (92%) | 10/10 (100%) | 5/5 (100%) | 18/19 (95%)  | 15/19 (79%) | 9/11 (82%)  | 9/15 (60%) | 17/23 (74%) | 10/12 (83%) | 8/17 (47%) | 8/10 (80%) | 5/5 (100%) | 2/2 (100%) | 2/2 (100%)                           |           |             | 11/14 (79%) | 177/215 (82%) |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |
|                           | CEZ  | 2/2 (100%)  |              | 2/2 (100%)  | 1/2 (50%)    | 3/4 (75%)  | 13/13 (100%) | 12/13 (92%) | 16/17 (94%) | 6/8 (75%)  | 10/11 (91%) | 27/29 (93%) | 2/2 (100%) | 4/4 (100%) | 5/6 (83%)  | 5/7 (71%)  | 8/9 (89%)                            | 6/7 (86%) | 25/74 (34%) | 6/10 (60%)  | 153/220 (70%) |       |  |  |  |  |                                                     |  |  |  |  |



Table 18 Effect on subjective symptoms

|                                         | Drug | Resolved | Improved | Persisted | Total | Statistical analysis |
|-----------------------------------------|------|----------|----------|-----------|-------|----------------------|
| Fever                                   | CTX  | 19 (79%) | 1 ( 4%)  | 4         | 24    | $Z_0 = 0.058$ (N.S.) |
|                                         | CEZ  | 19 (79%) | 2 ( 8%)  | 3         | 24    |                      |
| Pollakiuria                             | CTX  | 7 (16%)  | 9 (20%)  | 28        | 44    | $Z_0 = 0.235$ (N.S.) |
|                                         | CEZ  | 7 (20%)  | 4 (11%)  | 24        | 35    |                      |
| Pain on urination                       | CTX  | 14 (56%) | 2 ( 8%)  | 9         | 25    | $Z_0 = 1.418$ (N.S.) |
|                                         | CEZ  | 10 (67%) | 0 ( 0%)  | 5         | 15    |                      |
| Discomfort on urination                 | CTX  | 0 ( 0%)  | 1 (100%) | 0         | 1     |                      |
|                                         | CEZ  | 0 ( 0%)  | 0 ( 0%)  | 0         | 0     |                      |
| Residual sensation                      | CTX  | 2 (50%)  | 1 (25%)  | 1         | 4     | $Z_0 = 0.586$ (N.S.) |
|                                         | CEZ  | 4 (80%)  | 0 ( 0%)  | 1         | 5     |                      |
| Lower abdominal discomfort              | CTX  | 0 ( 0%)  | 0 ( 0%)  | 0         | 0     |                      |
|                                         | CEZ  | 1 (50%)  | 0 ( 0%)  | 1         | 2     |                      |
| Lower abdominal pain and/or lumbar pain | CTX  | 5 (83%)  | 0 ( 0%)  | 1         | 6     | $Z_0 = 0.583$ (N.S.) |
|                                         | CEZ  | 3 (60%)  | 1 (20%)  | 1         | 5     |                      |

Table 19 Clinical assessment by attending doctors

| Drug | Excellent (%) | Good (%) | Fair (%) | Poor (%) | Total | Statistical analysis               |
|------|---------------|----------|----------|----------|-------|------------------------------------|
| CTX  | 35 (27%)      | 52 (40%) | 14 (11%) | 30 (23%) | 131   | $Z_0 = 5.212$<br>( $P_0 < 0.001$ ) |
| CEZ  | 17 (13%)      | 28 (21%) | 19 (14%) | 69 (52%) | 133   |                                    |

Table 20 Side effects

| Drug | Sex | Age | Side effect                                           |               |                  | Administration | Ratio of appearance |
|------|-----|-----|-------------------------------------------------------|---------------|------------------|----------------|---------------------|
|      |     |     | Type                                                  | Appeared date | Disappeared date |                |                     |
| CEZ  | F   | 75  | Diarrhea                                              | 4th day       | 8th day          | Continued      | 2/151<br>(1.3%)     |
|      | M   | 70  | Abnormal sensation of mouth<br>Facial flash<br>Sneeze | 1st day       | 1st day          | Discontinued   |                     |

$P_0 = 0.498$

総症例数は 301 例で、CTX および CEZ が投薬された症例はそれぞれ 150 例および 151 例であった。また除外、脱落症例は両群とも 15% 以下であり、臨床効果判定可能症例は両群とも 100 例以上となった。なお除外、脱落理由の大半は、投薬前の尿中細菌数不足であった。両群の背景因子についての検討では、いずれも有意のかたよりは認められず、両群の臨床効果、担当医による治療効果、有用性判定などの比較は十分に可能であると判断された。

UTI 薬効評価基準（第 2 版）に従って判定した総合臨床効果の検討では、CTX 群が CEZ 群に比し有意に

すぐれているとの成績が得られた。また総合臨床効果を判定する 2 つのパラメータである膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果から検討しても、それぞれ CTX 群が CEZ 群に比し有意にすぐれているとの成績が得られた。

ここで問題となることは、CTX と CEZ の抗菌スペクトラムが異なるということであろう。そのため CEZ がほとんど効菌力を有しない *Serratia* spp. および *Pseudomonas* spp. による単独および混合感染例を除いた症例について検討すると、総合臨床効果の有効率、膿尿の改善率、細菌尿の減少率のいずれにおいても両群間に有意の差は認められなかった。しかし 1 日投薬量は

Table 21 Changes in laboratory test results

| Item             |                    | Drug | Total No. of cases | No. of cases with changes in laboratory test result |               |               |               |              | Deterioration attributed to drug | Statistical analysis   |
|------------------|--------------------|------|--------------------|-----------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------------------------|------------------------|
|                  |                    |      |                    | A                                                   | B             | C             | D             | E            |                                  |                        |
| Blood            | RBC                | CTX  | 145 (100%)         | 73<br>(50.3%)                                       | 9<br>( 6.2%)  | 27<br>(18.6%) | 31<br>(21.4%) | 5<br>( 3.4%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 147 (100%)         | 87<br>(59.2%)                                       | 6<br>( 4.1%)  | 32<br>(21.8%) | 18<br>(12.2%) | 4<br>( 2.7%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | Hb                 | CTX  | 144 (100%)         | 69<br>(47.9%)                                       | 7<br>( 4.9%)  | 30<br>(20.8%) | 34<br>(23.6%) | 4<br>( 2.8%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 147 (100%)         | 87<br>(59.2%)                                       | 4<br>( 2.7%)  | 32<br>(21.8%) | 21<br>(14.3%) | 3<br>( 2.0%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | Ht                 | CTX  | 142 (100%)         | 84<br>(59.2%)                                       | 3<br>( 2.1%)  | 22<br>(15.5%) | 30<br>(21.1%) | 3<br>( 2.1%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 146 (100%)         | 103<br>(70.5%)                                      | 4<br>( 2.7%)  | 26<br>(17.8%) | 13<br>( 8.9%) | 0<br>( 0.0%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | WBC                | CTX  | 144 (100%)         | 97<br>(67.4%)                                       | 23<br>(16.0%) | 9<br>( 6.3%)  | 7<br>( 4.9%)  | 8<br>( 5.6%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 146 (100%)         | 104<br>(71.2%)                                      | 16<br>(11.0%) | 13<br>( 8.9%) | 7<br>( 4.8%)  | 6<br>( 4.1%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | Platelet           | CTX  | 132 (100%)         | 109<br>(82.6%)                                      | 6<br>( 4.5%)  | 4<br>( 3.0%)  | 6<br>( 4.5%)  | 7<br>( 5.3%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 132 (100%)         | 113<br>(85.6%)                                      | 3<br>( 2.3%)  | 7<br>( 5.3%)  | 6<br>( 4.5%)  | 3<br>( 2.3%) | 0 (0.0%)                         |                        |
| Hepatic function | GOT                | CTX  | 144 (100%)         | 138<br>(95.8%)                                      | 3<br>( 2.1%)  | 0<br>( 0.0%)  | 1<br>( 0.7%)  | 2<br>( 1.4%) | 3 (2.1%)                         | P <sub>0</sub> = 1.000 |
|                  |                    | CEZ  | 146 (100%)         | 133<br>(91.1%)                                      | 5<br>( 3.4%)  | 2<br>( 1.4%)  | 1<br>( 0.7%)  | 5<br>( 3.4%) | 3 (2.1%)                         |                        |
|                  | GPT                | CTX  | 145 (100%)         | 139<br>(95.9%)                                      | 2<br>( 1.4%)  | 1<br>( 0.7%)  | 1<br>( 0.7%)  | 2<br>( 1.4%) | 2 (1.4%)                         | P <sub>0</sub> = 0.247 |
|                  |                    | CEZ  | 146 (100%)         | 135<br>(92.5%)                                      | 4<br>( 2.7%)  | 5<br>( 3.4%)  | 1<br>( 0.7%)  | 1<br>( 0.7%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | Alk—Pase<br>(K.A.) | CTX  | 145 (100%)         | 139<br>(95.9%)                                      | 0<br>( 0.0%)  | 2<br>( 1.4%)  | 2<br>( 1.4%)  | 2<br>( 1.4%) | 1 (0.7%)                         | P <sub>0</sub> = 1.000 |
|                  |                    | CEZ  | 146 (100%)         | 135<br>(92.5%)                                      | 3<br>( 2.1%)  | 3<br>( 2.1%)  | 4<br>( 2.7%)  | 1<br>( 0.7%) | 2 (1.4%)                         |                        |
| Renal function   | BUN                | CTX  | 144 (100%)         | 113<br>(78.5%)                                      | 9<br>( 6.3%)  | 10<br>( 6.9%) | 8<br>( 5.6%)  | 4<br>( 2.8%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 147 (100%)         | 125<br>(85.0%)                                      | 3<br>( 2.0%)  | 6<br>( 4.1%)  | 10<br>( 6.8%) | 3<br>( 2.0%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  | s—Cr.              | CTX  | 143 (100%)         | 123<br>(86.0%)                                      | 6<br>( 4.2%)  | 7<br>( 4.9%)  | 5<br>( 3.5%)  | 2<br>( 1.4%) | 0 (0.0%)                         |                        |
|                  |                    | CEZ  | 147 (100%)         | 131<br>(89.1%)                                      | 3<br>( 2.0%)  | 3<br>( 2.0%)  | 9<br>( 6.1%)  | 1<br>( 0.7%) | 0 (0.0%)                         |                        |

A : Within normal range  
 B : Improved  
 C : Abnormal value (no deterioration)  
 D : Abnormal value (deterioration)  
 E : Deterioration from normal range

Table 23 Drug usefulness

| Drug | Sufficiently satisfactory | Satisfactory | Common   | Unsatisfactory | Useless  | Total | Statistical analysis               |
|------|---------------------------|--------------|----------|----------------|----------|-------|------------------------------------|
| CTX  | 34 (26%)                  | 49 (37%)     | 17 (13%) | 24 (18%)       | 7 (5%)   | 131   | $Z_0 = 5.019$<br>( $P_0 < 0.001$ ) |
| CEZ  | 5 (19%)                   | 76 (29%)     | 37 (14%) | 73 (28%)       | 27 (10%) | 133   |                                    |

Table 22 Cases with deterioration in laboratory test results

| Drug | Sex | Age | Items and changes of abnormal values    |
|------|-----|-----|-----------------------------------------|
| CTX  | M   | 48  | GPT (29 → 42)                           |
|      | M   | 86  | GOT (22 → 56), GPT (14 → 37)            |
|      | M   | 82  | GOT (34 → 46)                           |
|      | M   | 77  | Alk - Pase (18.3 → 52.8)                |
|      | M   | 85  | GOT (23 → 44)                           |
| CEZ  | M   | 79  | GOT (25 → 45)                           |
|      | M   | 65  | GOT (25 → 47), Alk - Pase (10.2 → 18.6) |
|      | M   | 72  | Alk - Pase (11.7 → 13.9)                |
|      | F   | 68  | GOT (21 → 45)                           |

CEZ 群が CTX 群の倍量であることを考慮すると、やはり CTX 群がすぐれていると解釈できよう。細菌学的効果の検討では、全菌株についての成績では CTX 群の消失率が有意に高く、MIC の成績を反映したものと考えられた。

これらの成績は、担当医による治療効果判定ともよく一致しており、CTX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果は本試験により客観的に評価されたものと解釈できよう。

副作用に関しては、両群とも重篤なものは認められず、発生頻度も低率で、また両群間に有無の差は認められなかった。CEZ が安全性の高い薬剤であることはほぼ認められており、今回の成績は CTX も安全性の高い

薬剤であることを裏付ける 1 つの資料となり得るものと考えられた。

担当医による有用性判定でも CTX 群が有意にすぐれており、以上の成績を反映した結果と考えられた。

文 献

1) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III Cefotaxime (HR 756)。1979, 福岡

2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 投稿中小酒井望, 五島瑳智子, 中沢昭三, 紺野昌俊, 三橋 進, 松本文夫, 中山一誠, 清水喜八郎, 岡本 緩子: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

4) 西浦常雄, 他 (7 施設): Ticarcillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25: 2809~2820, 1977

5) FU, K. P. & H. C. NEU: Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin, and cefamandole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 322~326, 1978

6) SOSNA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF: Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalothin, cefoxitin, and cefamandole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 876~879, 1978

7) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimicrob. Chemoth. 4: 437~444, 1978

A DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL OF CEFOTAXIME  
AND CEFAZOLIN IN COMPLICATED  
URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, SHUJI TOKUNAGA, RYOCHU SHODA,  
SHOICHI KAWAGUCHI, EINOSUKE NAKASHITA and  
KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director : Prof. K. KURODA)

TAKEO NAKAMURA and YOSHIRO IWASA  
Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

AKIRA SAKAI and TAKAHIRO HAGINAKA  
Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

SHIZUTO KANDA and AKIYOSHI IKEDA  
Department of Urology, Toyama Municipal Hospital

MASATSUNE HASEGAWA  
Hasegawa Clinic

AKIRA KOJIMA and KENICHI NAGANO  
Department of Urology, Tonami Welfare Hospital

IKUO MIKAWA, SHOJI HIRANO and ISAMU MOTOI  
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital

SUSUMU EJIRI and KATSURO TAKEMAE  
Department of Urology, Takaoka Municipal Hospital

TETSUSABURO MIYAGI and MICHIO OHTAKI  
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

KIYOTAKA KITAGAWA  
Department of Urology, Ishikawa Central Hospital

KENICHI KAMEDA and TADASHI TAYA  
Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital

KOJI ITAYA  
Department of Urology, Mukai Hospital

CHIAKI NANGO and AKIRA OKASHO  
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital

KOICHIRO SHIMADA and MOTOTSUGU KANOKOGI  
Department of Urology, Fukui Prefectural Hospital

YUKIO FUJITA, KIMIOMI MIYAZAKI, KENJI TSUKAHARA  
and AKIO NISHINO  
Department of Urology, Fujita Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,  
Faculty of Medicine, University of Tokyo

KAZUE UENO and KUNITOMO WATANABE

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University,  
School of Medicine

The clinical efficacy and safety of cefotaxime and ceftazidime in patients with complicated urinary tract infections with urinary underlying diseases were evaluated in a double blind trial carried out at the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University and 14 affiliated hospitals.

Patients of either sex and over 16 years of age were admitted into the study. Their pre-treatment urinary leukocyte counts and urinary bacterial counts were at least 5 cells/hpf and  $10^4$  cells/ml, respectively. The patients were randomly allotted into the cefotaxime group or ceftazidime group. Patients were administered the assigned drug twice daily, in the morning and evening by i. v. injection for 5 consecutive days. Cefotaxime was administered in a daily dose of 2 g and ceftazidime 4 g. Clinical efficacy was evaluated based on the effects on bacteriuria and pyuria according to the criteria set by the UTI committee in Japan.

Two-hundred and sixty-four of 301 patients administered the assigned drug were enrolled into the evaluation of clinical efficacy. One-hundred and thirty-one received cefotaxime and 133 ceftazidime. There was no significant difference in background factors such as age, sex, weight, site of infection, the number of catheterized patients or urinary leukocyte count between the two treatment groups. Both groups were therefore regarded to be homogeneous. Based on the improvement in bacteriuria and pyuria, the efficacy of cefotaxime was assessed to be excellent in 35 cases, moderate in 52 cases and poor in 44 cases for an effectiveness rate of 66%, while that of ceftazidime was assessed to be excellent in 21 cases, moderate in 35 cases and poor in 77 cases for an effectiveness rate of 42%. Cefotaxime was thus significantly more effective than ceftazidime.

Bacteriologically, among all clinical isolates, cefotaxime eradicated significantly more organisms than did ceftazidime. However, the bacteriological efficacies of cefotaxime and ceftazidime were comparable against *Escherichia coli*, *Klebsiella*, and indole-negative *Proteus*, organisms which are particularly susceptible to ceftazidime.

Adverse reactions occurred in 2 patients receiving ceftazidime: One developed diarrhea which subsided after 4 days; the other developed an abnormal sensation of the mouth, facial flush and sneeze which lasted for several minutes after treatment. Laboratory abnormalities attributed to treatment consisted of 5 elevated transaminases and 1 elevated alkaline phosphatase in the cefotaxime group and 3 elevated transaminases and 2 elevated alkaline phosphatase in the ceftazidime group. There were not significant differences. Their laboratory abnormalities normalized within one week after the termination of treatment.

It was therefore concluded that 2 g/day of cefotaxime were more effective than 4 g/day of ceftazidime in complicated urinary tract infections, with a comparable level of safety.