複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) と Sulbenicillin の効果の比較

清水 保夫·鄭 宏 基·加藤 直樹·西浦 常雄 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

> 辻 一 郎 北海道大学医学部泌尿器科学教室

熊本院 明 札幌医科大学泌尿器科学教室

土 田 正 義 秋田大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫 東京大学医学部泌尿器科学教室

斎 藤 豊 一 虎の門病院泌尿器科

生 **亀** 芳 雄 関東逓信病院泌尿器科

大 越 正 秋 東海大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男 名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

> 小 幡 浩 司 名古屋第一赤十字病院泌尿器科

> 吉 田 **修** 京都大学医学部泌尿器科学教室

渡 辺 泱 京都府立医科大学泌尿器科学教室

石 神 襄 次 神戸大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎 九州大学医学部泌尿器科学教室

田 中 恒 男 東京大学医学部保健管理学教室

上 野 一 恵 岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

(昭和 55 年 6 月 12 日受付)

複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) の有効性と安全性を客観的に評価 する 目的 で sulbenicillin(SBPC) を対照薬剤として Well-controlled study による比較検討試験を行ない,以下の結論を得た。なお,投与量は CTX 1日 2g, SBPC 1日 10g とし,これを2回に分けて点滴 静注し,5日間分投与した。

- 1. 薬剤評価条件を完全に満たした症例は CTX 群 128 例, SBPC 群 133 例で, 背景因子の検討により, 両群はほぼ等質の集団であり, 充分比較検討が可能であった。
- 2. 総合臨床効果は CTX 群の有効率が 65%, SBPC 群が 44% であり, 前者が 1% 以下の危険 率で有意に優れていた。また, 膿尿に対する効果には両剤間に差違は認められないが、 細菌尿に対する効果では CTX 群の有効率が有意に高率であった。
 - 3. 難治傾向が強い混合感染症例などにおいても ECTX 群は優れた有効率が得られた。
- 4. CTX 群では E. coli, Klebsiella 属, Proteus 属, Citrobacter 属に対して極めて高い除菌率を示したが、Pseudomonas 属や Serratia 属の除菌率は若干低率であった。
- 5. 臨床検査値の異常化および副作用の発現頻度には両薬剤間に有意差を認めなかった。 以上の成績から、CTX 1日 2g の投与は複雑性尿路感染症の治療に極めて有用であり、 その効果は SBPC1日 10g の投与に匹敵するかあるいはそれを凌駕するものと考えられる。

緒 言

Cephalosporin 系抗生剤(以下, CEPs と略す)の最 近の進歩は 7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA) の3位と7位の側鎖を置換し、新しい誘導体を開発する ことにより推進されている。7位の側鎖が抗菌活性に変 化を与え, 3位の側鎖か体内動態に影響を与えると考え られるためである。Cefotaxime (HR 756, 以下 CTX と 略す)はドイツヘキスト社とフランスルセル社により共 同開発された新しい注射用の CEPs であり、その構造は 7-ACA の7位に aminothiazolyl 核と methoxyimino 基を有し、3位は cephalothin (以下, CET と略す) と同じ acetoxymethyl 基を有している (Fig. 1)。こう した化学的修飾が施された結果, CTX はその抗菌スペ クトラム, 抗菌力, β -lactamase に対する安定性の面に おいて卓越した成績を示し、諸家の注目と期待を集めて いる。その 概要は、抗菌スペクトラムの面では従来の CEPs のスペクトラムに加えて, indole 産生 Proteus, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas にまで拡大されている。抗菌力の面では、グラム陽性ブ ドウ球菌の S. aureus では cefazolin (以下, CEZ と略 す)に比較して若干劣っているが、連鎖球菌の S. pneumoniae, S. faecalis では勝っており、 グラム陰性桿菌 では CEZ の 10 倍から 100 倍の抗菌力を示しているり。

Fig. 1 Chemical structure of CTX

また、従来の CEPs には耐性を示す P. aeruginosa に対しても sulbenicillin (以下、SBPC と略す)、carbenicillin (以下、CBPC と略す) とほぼ同等の抗菌力が期待できる 2)。 さらに、耐性大腸菌を含む種々の細菌に由来する β -lactamase に安定であるという 2)。penicillin binding protein に対する CTX の親和性は3>1A>1B の順序で結合し、強い殺菌作用を示す 2)。したがって、 $in\ vitro\$ の成績をみる限りに おいては、従来のCEPs を著しく凌駕し、むしろ aminoglycoside 系抗生剤に匹敵する薬剤といえよう。

一方,体内動態に関しては,本剤は静注あるいは筋性後速やかに吸収され,一部は代謝を受け desacetyl CTX に変化し,抗菌活性は低下するが、大部分は代謝を受けず,そのまま尿中に排泄され,6時間目までの尿中回収率は $65\sim70\%$ と報告されている 3 。血中半減期は CEZ より短い。

これらのことから、本剤は臨床効果が期待できる薬剤と考えられるが、本剤の有用性についてはすでに第3相試験が開始されており、安全性や尿路感染症に対する有用性も確認されているので、本剤の薬効と副作用を客観的に評価する目的で複雑性尿路感染症を対象に比較検討を行なうことにした。

対照薬としては、複雑性尿路感染症に広く使用され、その臨床効果に対する評価が一定しており、構造も本剤と類似している CEZ、CET がまず候補に挙げられたが、抗菌スペクトラムが CTX よりは狭く、限られた菌種に対する検討しか行ない得ないと判断されたため、対照薬剤選択基準の幅を拡大し、同じ β -lactam 系抗生剤のうちで本剤と一番抗菌スペクトラムが類似するペニシリン系の SBPC を選んだ。

なお、比較検討試験を開始する前に、投与量を設定するにあたり両薬剤の吸収、排泄、尿中抗菌力に関する予 備的検討を行なったので、その成績についてもあわせて 報告する。

基礎的検討

I. 血中および尿中濃度

1. 対象および実験方法

健康男子 6 名を対象として,CTX 1 回 1 g あるいは SBPC 1 回 5 g を生理食塩液 250 ml に溶解後,1 時間 かけて点滴静注した 際の 血中, 尿中濃度を cross over 法によって測定し,比較検討した。

採血は薬剤投与前と投与後30分,1時間,1時間15分,1時間30分,2時間,4時間,6時間の計8回行ない.採尿は投与前尿および投与後8時間まで2時間毎に計5回行なった。なお,摂水や摂食の相違が体液内薬剤濃度に影響を及ぼすことを考慮して試験開始前12時間から試験終了までの間の摂水量を規定し、食事についても同一内容とし、同一施設に宿泊してこの検討にあたった。こうして得られた検体は血中濃度、尿中濃度、尿中回収率の測定に供された。

濃度の測定に際して、血清の希釈には Monitrol I を用い、尿の希釈には 1/10 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。また、検定菌は CTX は M. luteus ATCC 9341、SBPC は P. aeruginosa NCTC 10490 を用い、薄層カップ法で行なった。なお、培地は CTX に antibiotic medium No.11(Difco)、SBPC は heart infusion agar (栄研) を使用した。

標準液は、血中濃度測定のためには Monitrol I を用い、尿中濃度測定には $1/10\,\mathrm{M}$ phosphate buffer (pH 7.0)を用い、 $100\,\mu\mathrm{g/ml}$ から 2 段階希釈で $0.78\,\mu\mathrm{g/ml}$ までの濃度を調製し、標準曲線を作成しているが、CTXでは $100\,\mu\mathrm{g/ml}$ から $0.78\,\mu\mathrm{g/ml}$ まで、SBPC では $100\,\mu\mathrm{g/ml}$ から $1.56\,\mu\mathrm{g/ml}$ までの範囲がほぼ直線となった。対照標準液は CTX $1.25\,\mu\mathrm{g/ml}$ 、SBPC $25\,\mu\mathrm{g/ml}$ を採用している。

2. 実験成績

両薬剤の血中濃度の推移は Fig.2 に示すように、そのピークはいずれも点滴終了 1 時間後にあり、CTX は $40.3\sim45.4\,\mu g/ml$ (平均 $43.4\pm1.8\,\mu g/ml$)、SBPC は $244\sim400\,\mu g/ml$ (平均 $297\pm57\,\mu g/ml$)となっている。その後の減衰は半減期の平均が CTX では 0.84 時間、SBPC では 1.13 時間であることを反映して CTX が若干急速となり、6 時間後には CTX $0.4\sim0.9\,\mu g/ml$ (平均 $0.6\pm0.2\,\mu g/ml$)、SBPC $8.5\sim19\,\mu g/ml$ (平均 $12.3\pm4.1\,\mu g/ml$)の濃度を示したが、全体としてみれば両薬剤の投与量の差が血中濃度の推移に相関して現われてい

Fig. 2 Serum concentrations following drip infusion of CTX 1.0g or SBPC 5.0g in healthy volunteers; Cross over method (n=6)

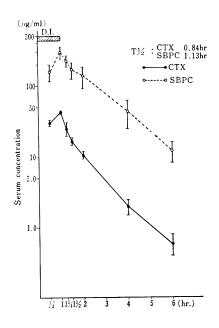
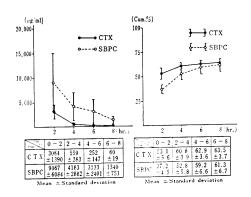


Fig. 3 Urinary concentrations and recoveries after drip infusion of CTX 1.0g or SBPC 5.0g in healthy volunteers; Cross over method (n=6)



る。

次に、尿中濃度は Fig. 3 に示すように、尿中濃度のピークは $0\sim2$ 時間にあり、 CTX は 平均 $3,084\pm1,390$ μ g/ml、SBPC は $9,067\pm6,084$ μ g/ml であり、 $6\sim8$ 時間の平均濃度は CTX では 60 ± 19 μ g/ml、SBPC では $1,340\pm751$ μ g/ml を示した。

尿中回収率についても Fig.3 に示したが、 8時間目までの平均値は CTX では $63.5\pm3.7%$ 、 SBPC では $61.3\pm6.7%$ であり、両剤とも 8時間目までにほぼ回収されている。

II. 尿中抗菌力

1. 実験材料および方法

尿中濃度測定のために採取した CTX あるいは SBPC 投与後の 尿の一部を、ミリボアフィルター($0.45\,\mu m$)で無菌沪過し、これを 同様に沪過した薬剤投与前の当該被検者尿で最高 2^{18} まで 2 段階希釈した。その各 1 ml に tripticase soy broth (BBL) で 1 夜培養した供試菌 (E.coli GMU-7748 株,P.aeruginosa GMU-7706株)を菌数が 10^5 CFU/ml となるように接種し、 37° Cで 24 時間培養を行なった後、まず培地の混濁の有無を判定し(bacteriostatic activity)、その 1 白金耳を採取して HI 寒天(栄研)上に塗抹し、さらに 24 時間培養して細菌の増殖の有無を判定した。細菌増殖が認められていない最大希釈倍数から尿中抗菌力を求めた(bacteriocidal activity)。なお、供試菌の選別に際しては、あらかじめ教室保存の E.coli 98 株,P.aeruginosa 50 株につ

いて CTX と SBPC の MIC を測定したところ, MIC のピークが 10^8 CFU/ml では E.coli は CTX 0.1μ l ml, SBPC 12.5μ g/ml を示し、P.aeruginosa はそれぞれ 50μ g/ml と 200μ g/ml を示していたため、このような MIC を示す株が最も一般的な菌株であろうと考えて該当する菌株の中から供試菌を無作為に 抽出 した。また、対照としては投与前に採取した抗生物質を含まない尿に同量の供試菌を接種したものを用いた。

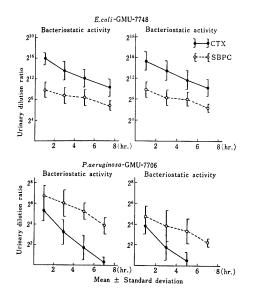
2. 実験成績

成績を Table 1 および Fig. 4 に示した。作図するにあたり、Table 1 において等号および不等号が付けられた数値は、尿中薬剤濃度から算出した予測希釈倍率と実際の尿中抗菌力が一致しなかったものがあり、この数値が必ずしも正確な抗菌力を反映しているとはいえないが、表示された数値を便宜上その抗菌価として処理した。したがって Fig. 4 が Table 1 を必ずしも正確に反

Table 1 Bacteriostatic and bactericidal activities of urine following drip infusion of CTX 1.0g or SBPC 5.0g in healthy volunteers

Drug	Bacteriostatic	1									
	&		E. col	i GMU-7	748		P.	aerugii	10sa G	MU-7706	5
	bactericidal activities	Control	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	Control	0-2	2-4	4 - 6	6 – 8
СТХ	Bacteriostatic Bactericidal			≥ 32768 ≥ 32768	≥ 32768 ≥ 32768	≥8192 ≥8192			4 2	2 1	1 growth (+)
SBPC	Bacteriostatic Bactericidal			512 512	512 512	≤ 64 ≤ 64			32 ≤ 8	32 16	8 4
СТХ	Bacteriostatic Bactericidal			16384 16384	2048 1024	512 512			16 ≤ 8	4 growth (+)	2
SBPC	Bacteriostatic Bactericidal	growth (+) growth (+)	2048 2048	1024 1024	1024 512	128 128		256 64	128 32	64 32	2 ≤ 4
CTX	Bacteriostatic Bactericidal	growth (+) growth (+)	65536 65536	2048 2048	2048 2048	1024 1024	growth (+) growth (+)	32 ≤16	4	2	2
SBPC	Bacteriostatic Bactericidal	growth (+) growth (+)	512 512	128 128	256 256	256 128	growth (+) growth (+)	64 32	32 ≤ 4	32 ≤ 4	32 ≤ 4
CTX	Bacteriostaitc Bactericidal			4096 4096	1024 1024	256 256	growth (+) growth (+)	≦32 ≤32	8 ≤ 4	1	1
	Bacteriostatic Bactericidal			2048 1024	≥ 1024 512	256 128	growth (+) growth (+)	256 32	≥256 64	≧64 16	≥ 16 8
		growth (+) growth (+)	32768 8192	8192 8192	8192 4096	≤2048 ≤2048	growth (+) growth (+)	32 ≤ 8	32 ≤ 8	8 ≤ 4	1 1
	Bacteriostatic Bactericidal	growth (+) growth (+)	256 256	256 128	128 128	64 64	growth (+) growth (+)	64 8	32 16	32 8	16 4
				65536 65536	4096 4096	1024 1024	growth (+) growth (+)	64 ≤16	8 ≤ 2	8 ≤ 2	growth (+) growth (+)
				128 128	64 64	64 32	growth (+) growth (+)	64 16	64 8	16 4	8
	EBPC TX BPC TX BPC TX BPC	Bactericidal Bactericidal Bacteriostatic Bactericidal Bactericidal Bactericidal Bactericidal BBPC Bactericidal	Bacteriostatic Bacter	Bacterioidal growth (+) ≥ 262144 Bacterioidal growth (+) ≥ 262144 Bacteriostatic Bacterioidal growth (+) 1024 Bacterioidal growth (+) 1024 Bacterioidal growth (+) 65536 BBPC Bacteriostatic Bacterioidal growth (+) 2048 CTX Bacterioidal growth (+) 2048 CTX Bacterioidal growth (+) 65536 BBPC Bacterioidal growth (+) 65536 BBPC Bacterioidal growth (+) 512 BBPC Bacterioidal growth (+) 512 CTX Bacterioidal growth (+) 32768 BBPC Bacterioidal growth (+) 4096 BBPC Bacterioidal growth (+) 32768 BBPC Bacterioidal growth (+) 256 BBPC Bacterioidal growth (+) 32768 BBPC Bacterioidal growth (+) 512	Bacteriotal growth $(+)$ ≥ 262144 ≥ 32768 BBPC Bacteriostatic growth $(+)$ 1024 1024 BBPC Bacteriostatic growth $(+)$ 1024 1024 BBPC Bacteriotal growth $(+)$ 1024 1024 BBPC Bacteriotatic growth $(+)$ 1024	Bactericidal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 2327	Bactericidal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 ≥ 8192 BBPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 1024 512 512 ≤ 64 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 65536 16384 1024 512 BBPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 65536 16384 1024 512 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 65536 16384 1024 512 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 65536 2048 1024 512 128 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 65536 2048 2048 1024 BBPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 512 128 256 256 BBPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 512 128 256 256 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 512 128 256 256 BBPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 32768 4096 1024 256 BPPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 4096 2048 2048 2048 CTX Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 4096 1024 256 BPPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 32768 8192 8192 4096 2048 BPPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 32768 8192 8192 4096 2048 BPPC Bacteriostatic Bactericidal growth (+) 32768 8192 8192 4096 2048 BPPC Bacteriostatic Bactericidal Bact	Bactericidal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 ≥ 8192 growth (+) growth (+) 1024 512 512 ≤ 64 growth (+) growth (+) 1024 512 512 ≤ 64 growth (+) 1024 1	Bactericidal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 ≥ 8192 growth (+) ≤ 8 growth (+	Bacteriotal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 ≥ 3192 growth (+) ≤ 8 2 BBC Bacteriostatic Bacteriotal growth (+) 1024 512 512 ≤ 64 growth (+) 32 ≤ 8 CTX Bacteriostatic Bacteriotal growth (+) 65536 16384 1024 512 growth (+) ≤ 16 ≤ 8 BBPC Bacteriostatic Bacteriotal growth (+) 65536 16384 1024 512 growth (+) ≤ 16 ≤ 8 BBPC Bacteriostatic Bacteriotal growth (+) 2048 1024 1024 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 16384 1024 512 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 6536 128 growth (+) 64 32 growth (+) 64 64 1024 128 growth (+) 64 64 1024 1024 1024 1024 1024 1024 1024 102	Bactericidal growth (+) ≥ 262144 ≥ 32768 ≥ 32768 ≥ 3192 growth (+) ≤ 8 2 1 BBPC Bacteriostatic growth (+) 1024 10

Fig. 4 Urinary bacteriostatic and bactericidal activity of CTX and SBPC



映していないことを付記する。また、対照尿ではすべて の供試菌の増殖が認められた。

E.coli GMU-7748 株に対しては CTX および SBPC 投与例とも 8時間目までに得られたすべての尿において その発育が阻止されている。しかしながら,希釈率においては CTX 投与群のほうがより勝っていることが示された。一方,P. aeruginosa GMU-7706 株では SBPC 投与群は 8時間目まで希釈尿でその発育を阻止するが,CTX 投与群では 4時間目以後の一部の被検尿では無希釈の尿でも細菌の増殖が認められている。

以上の 結果 から、 CTX 1g 投与後の尿中抗菌力は SBPC 5g 投与後の抗菌力と比較して、 E. coli では勝っ ているが、 P. aeruginosa ではやや劣ると考えられる。

臨床的検討

I. 対象および研究方法

1. 対象および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、Table 2 に示した 14 の臨床施設およびその関連病院に入院中の患者を投与の対象とした。この場合ペニシリン系、セファロスポリン系薬剤に対して過敏症またはその既往のある患者、妊婦および授乳中の患者、重篤な腎および肝機能障害を有する患者、フロセミドの投与が予測される患者に対しては原則として投与を避けることとした。また、UTI 薬効判定基準 (第2版)4 に規定されたつぎの患者条件を満たすものを対象例とした。

i) 年令が 16 才以上であること。この場合性別は問 わない。

- ii) 投与前の膿尿が5コ/HPF 以上の症例。
- iii) 投与前の細菌数が 104 CFU/ml 以上の症例。

2. 供用薬剤

試験薬剤として CTX 1g (力価)を含有するバイアルを、また対照薬剤として SBPC 5g (力価)を含有するバイアルを用意した。しかしながら、CTX は粉末状態および溶解状態で微黄色を呈し、粉末状態で白色、溶解状態で無色を呈する SBPC とは色調が異なり、また1バイアル中の薬剤量が異なることから本研究を二重盲検法によって行なうことは不可能であると判断されたため、well-controlled studyとして行なうこととした。ただし包装は外観上全く識別できないように作製し、予め無作為割付けされた順序に従って、受診順に患者に投薬することとした。開封後はいずれの薬剤に遭遇しても必ず投与するように義務付けた。なお、薬剤は1症例につき11バイアルを皮内反応試験用アンブルと共に1箱におさめ、試験名(HRS)と薬剤番号を表示した。

薬剤包装の識別不能性の保証,無作為割付けおよび割付け表の保管,含量試験のためのサンプリング,臨床成績分析の公平性保証などにはコントローラー(田中恒男)があたった。

なお、薬剤の割付けは 4 症例分を 1 単位 として、CTX および SBPC が同数となるように配慮した。また、含量試験は比較試験開始前および終了後の 2 回、京都薬科大学徴生物学教室において、日本抗生物質医薬品基準の力価試験法にしたがって、CTX については B. subtilis ATCC 6633 株を、SBPC については P. aeruginosa NCTC 10490 株を検定菌とした円筒平板法により行なった。

3. 用法, 用量, 投与期間

CTX の投与量を1回1g1日2回(2g/日)としたのは各種分離株のMIC分布と血中濃度との関係,前述した尿中抗菌力の結果およびopen studyでの同用量の複雑性尿路感染症に対する有効率が63.5%である事実と、P. aeruginosaによる単独、混合感染に対する有効率が41%という結果から、かなりの効果が期待できると判断したことによる。

一方、SBPC の用量も、同様に各種分離株の MIC 分布と血中濃度の関係、尿中抗菌力の結果および P. aeruginosa による複雑性尿路感染症に対する SBPC と cefsulodin 比較試験の結果 5 , さらに添付文書の用量などを勘案し、1 回 5 g、1 日 2 回(10 g/日)とした。

用法は 1回1バイアルを 5% ブドウ糖溶液 あるいは 5% キシリトール溶液の 250 ml に溶解し, 1日2回(朝夕) 1時間かけて点滴静注した。

投与期間は5日間(10回投与)とした。

Table 2 Institutes and doctors attended to the study

Institutes	Doctors	Institutes	Doctors
Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine	ICHIRO TSUJI TOMOHIKO KOYANAGI AKIO MARU	Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital	Koji Obata Hiroshi Natsume
Department of Urology, Sapporo City General Hospital	Nobuo Ohashi	Department of Urology, School of Medicine Gifu University	TSUNEO NISHIURA YASUO SHIMIZU HIROKI TEI
Department of Urology, Otaru City Hospital	KOICHI KAWAKURA	Department of Unclear	NAOKI KATO
Department of Urology, Sapporo Medical	Yoshiaki Kumamoto Akira Nishio	Department of Urology, Toyota Hospital	TATSUO DOI
College Department of Urology, Oji Hospital	Shunji Ikegaki Masao Terada Chosho Enatsu	Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University	Osamu Yoshida Tadao Kiriyama
Department of Urology, Akita University, School of Medicine	SEIGI TSUCHIDA	Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine	HIROKI WATANABE TERUO MISHINA HIROSHI OHE KOSUKE WATANABE
Department of Urology, Faculty of Medicine University of Tokyo	Tadao Niijima Yoichi Kishi Takashi Tominaga	Department of Urology, Kobe University School of Medicine	Joji Ishigami Sadao Kamidono Toshihiko Mita
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital	Junji Uge		ASAZO YASUMURO KEIICHI UMEZU
Department of Urology, Musashino Red Cross	HIROSHI NITO	Department of Urology, Akashi Municipal Hospital	SATOSHI OBE
Hospital Department of Urology, Tokyo Metropolitan	Yasuo Hosoi	Department of Urology, Shinko Hospital	Yasumasa Takahasi
Otsuka Hospital Department of Urology, Ome City Hospital	Elichiro Shimano	Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	SHUNRO MOMOSE JOICHI KUMAZAWA SEIICHI NAKAMUTA
Department of Urology,	Toyokazu Saito	Department of Urology,	Norio Kinoshita Sanshin Hara
Toranomon Hospital Department of Urology, Kanto Teishin	Yoshio Ike	Iryohojin Sanshin-kai Hara Hospital	Takahiko Hara Kazushige Nanri Akito Yamaguchi
Hospital Department of Urology,	Маѕаакі Онкоѕні	Department of Urology, Kyushu Kosei-nenkin Hospital	Tetsuo Omotsu Hajime Nakasu
School of Medicine, Tokai University	Nobuo Kawamura Keishi Okada Yasuhide Murakami	Department of Urology, Beppu National	HITONORI KAMIZAKI SHINICHI SATO
Department of Urology, Fujita-Gakuen University, School of Medicine	YORIO NAIDE TAMIO FUJITA HARUYOSHI ASANO TAKESHI YAMAKOSHI HIDEKI TAMAI	Hospital Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital	KEN NAKAYAMA KENJI ITO
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital	HIDEKI TAMAI KEIZO SUZUKI	Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital	Hiroshi Hirata Kkzuhiro Yoshimine Masao Ookusu
Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital	Ichiro Nagakubo Ryuichiro Moriguchi Hisao Mitsui Tadashi Ogawa		

Controller: Department of Health Administration, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Tokyo TSUNEO TANAKA

Bacteriological study: Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

KAZUE UENO KUNITOMO WATANABE

なお, 重篤な副作用の発現あるいは症状の増悪等の際には主治医の判断により投与を中止することとしたが, この場合その理由を調査表に明記することとした。

4. 除外, 脱落規定

投与期間前にあらかじめ次のような規定を定め、その いずれかに該当した症例は除外または脱落症例とし、効 果の判定を行なわないこととした。

- i) 前記した患者条件を満していない症例。
- ii) 投薬開始前または投薬終了後の尿検(白血球数) および尿培養(菌種, 菌数)が行なわれていない症例。
 - iii) 規定どおりの投薬が行なわれていない症例。
 - iv) 副作用のための投薬が中止された症例。
 - v) 臨床効果に影響を及ぼす薬剤が併用された症例。
- vi) その他, 効果判定委員会が除外あるいは脱落と判定した症例。

なお、除外、脱落の判定は別項で詳述する効果判定委 員会において key cord 開鍵前に行なった。

5. 臨床効果の判定

投与開始日を0日目と定め、0日目および5日目に自 覚症状、尿検、尿培養を行ない臨床効果の判定を行なっ た。

i) UTI 薬効評価基準による判定

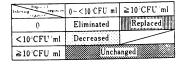
UTI 薬効評価基準 (第2版)がに従い, 膿尿は正常化, 改善, 不変の3段階に, 細菌尿は陰性化, 減少, 菌交 代, 不変(増悪を含む)の4段階に判定した。総合臨床 効果は膿尿, 細菌尿を指標とし, その推移に基すき著

Fig. 5 Criteria for clinical evaluation

1) Efficacy on pyuria

After			+	±		
Before	#	#	(10 ~ 27) (celle FPF)	(5 ~ 9 cells/HPF)	2 - 4celle HPF	0~1cell HPF
##			Decr	eased		
# .		Uncha	ngod		Cle	ared
+(20 - 25 cells HPF)		Oncha				<u> </u>
±(5-9						

2) Efficacy on bacteriuria



3) Overall clinical efficacy

	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Decreased	Mode	orate	
Replaced	Wiode		
Unchanged	Poor (c	r Failed)	

Fig. 6 Scale for estimation of drug usefulness



効, 有効, 無効の3段階に判定した (Fig. 5)。

また、細菌尿に対する効果とは別に、菌種別に細菌学的効果を判定した。この際、投薬前に認められた菌種が 投薬後に認められなくなった場合には菌交代があっても 消失と判定したが、一方、同じ菌種が投薬後も認められ た場合にはその菌数に関係なく存続と判定した。

なお、複雑性尿路感染症においては自覚症状の発現頻 度が低いことから、症状は薬効評価基準から除外されて いるので、明らかに基礎疾患に由来すると思われるもの を除いた症状についてだけ別途に集計した。

ii) 治療担当医による臨床効果の判定

UTI 基準による統一判定とは別に、治療担当医が独自の基準により、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

6. 有用性の判定

臨床効果と副作用を勘案し、また従来の薬剤とも比較した上で治療担当医が薬剤を評価し、Fig.6 に示したアナログスケール上に個々の症例の有用性を判定した。

7. 細菌学的検討

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設(上野一恵)において分離された細菌の同定と MIC 測定を開鍵前に行なった。同定は BERGEY'S Manual (第8版) に準じ、MIC の測定は 日本化学療法学会標準法に 従って、 CTX と SBPC の両薬剤について 10^6 CFU/ml 接種の 2 系列で行なった。また、薬剤濃度は両剤とも <0.025 μ g/ml から >1,600 μ g/ml にいたる 19 段階とした。

8. 副作用の検討

副作用の検討は除外、脱落例を含め、可能な限り検討を行なうことにした。また、投薬の前後に下記の臨床検査を行ない薬剤による影響の有無を検討した。

- i) 血液検査: RBC, WBC, Hb, Ht, Platelet
- ii) 肝機能検査:s-GOT, s-GPT, Al-Pase
- iii) 腎機能検査:BUN, s-Cr
- 9. 効果判定委員会

除外,脱落例および臨床効果の判定を行なうため,以下の構成員からなる効果判定委員会を設け,開鍵前にその審査を行なった。

西浦常雄(研究代表者),田中恒男(コントローラー), 上野一恵(細菌学的検査担当),西尾 彰,岸 洋一,河 村信夫,三田俊彦,熊沢浄一,清水保夫

10. 開鍵

検討終了後調査用紙を回収、記入事項を確認し、効果 判定委員会において除外、脱落の判定を行ない、薬効評 価条件をすべて満した症例を対象に臨床効果の判定を行 ない、さらに、副作用についてはその発現と薬剤投与と の関係を明らかにし、しかる後にこれらの判定に対して 担当医の異論がないことを確認した上で各施設代表者立 合のもとに全症例の調査表記載内容を検討し、コントロ ーラー立合のもとで薬剤照合表を開いた。

11. データーの解析方法

Table 3 Result of contents of test drugs

	CTX content/vial (%)	SBPC content/vial (%)
Before	0.982 g (98.2%)	4.820 g (96.4%)
After	1.003 g (100.3%)	5.052 g (101.0%)

Table 4 Patients studied

Patients	CTX	SBPC	Statistical analysis
Total No. of cases No. of cases excluded No. of dropout cases No. of cases evaluated for clinical efficacy No. of cases evaluated for side effect	159 30 1 128 158	156 21 2 133 156	$\chi_0^2 = 1.321$ (N.S.) $P_0 = 0.620$ $\chi_0^2 = 0.940$ (N.S.) $P_0 = 1.000$

Table 5 Reasons for exclusions and dropouts

Reasons	CTX	SBPC
Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml	10	7
Pyuria less than 5 cells/HPF	4	4
Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml and pyuria less than 5 cells/HPF	1	0
Catheter irrigated with antimicrobial solution	6	2
Violation of examination days specified by protocol	3	3
Concomitant use of other antibiotics	2	1
SBPC administered immediately before trial	2	1
Candida or Y.L.O. infection	1	2
Not administered due to positive intradermal test	1	0
Urine samples obtained directly from ileal tube	0	1

Reasons	CTX	SBPC
Discontintinuation due to side effect	1	1
Discontintinuation due to operation	0	1

解析方法としてはデーターの内容に即し、 WILCOXON の順位和検定 (Z_0) , χ^2 検 定 (χ_0^2) , 直接確立法 (P_0) を用い,危険率は原則として両側確立 5% 以下を有意水 進として採用した。

検 討 結 果

1. 含量試験

コントローラーが薬剤割付け時に無作為に抽出した供用薬剤について、検討開始前後の2回含量試験が行なわれた。その結果は Table 3 に示すように、両薬剤とも規定の範囲内にあり、基準に合致したものであることが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた 総症例数は 315 例で, その 内訳は Table 4 に示すように CTX 投与群 159 例, SBPC 投与群 156 例であった。このうち除外および脱落 例が 54 例 あり, 効果判定可能症例は CTX 128 例, SBPC 133 例の合計 261 例であった。

除外および脱落の理由は Table 5 に示すように投与前の膿尿や細菌数が規定に達していなかった症例や検査日のずれ、抗菌剤の併用などが主なものであったが、除外および脱落率は両者間に有意差を認めなかった。

3. 背景因子

Table 6 Background characteristics

Char	acteristics		CTX	SBPC	Statistical analysis
Sex	Male Female				$\chi_0^2 = 1.508$ (N.S.)
Age	16- 30- 40- 50- 60- 70- 80-	10 10 10 19 28 38 12	5 8 13 17 29 46 14	$Z_0 = 1.176$ (N.S.)	
Body weight (kg)	50- 60- 70-	40 48 32 8	42 43 39 9	$Z_{\rm o} = 0.395 ({ m N.S.})$	
Site of infection	Kidney Bladder Prostatic bed	36 66 26	31 80 22	$m{\chi}_0^2 = 0.561 (\mathrm{N.S.}) \ m{\chi}_0^2 = 1.619 (\mathrm{N.S.}) \ m{\chi}_0^2 = 0.392 (\mathrm{N.S.})$	
Underlying disease	Urinary obstru Post prostatec Calculus or tu Benign prostat	38 30 45 15	36 30 44 23	$egin{array}{l} m{\chi}_{0}^{2} = 0.110 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 0.000 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 0.050 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 1.212 (\mathrm{N.S.}) \end{array}$	
Type of infection (UTI grouping)	Single 2nd group infection 3rd group 4th group		41 21 21 22	42 18 15 27	$egin{array}{l} m{\chi}_{0}^{2} = 0.003 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 0.228 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 1.044 (\mathrm{N.S.}) \\ m{\chi}_{0}^{2} = 0.236 (\mathrm{N.S.}) \end{array}$
(oli grouping)	Mixed infection	5th group 6th group	13 10	19 12	$\chi_0^2 = 0.686$ (N.S.) P ₀ = 0.825(N.S.)
Catheter	Indwelt Not indwelt		54 74	61 72	$\chi_0^2 = 0.224$ (N.S.)
Grade of pyuria (cells/HPF)	±(5-9) +(10-29) ++ +++		9 42 42 35	3 34 55 41	$Z_a = 1.750(N.S.)$
BUN	Normal Abnormal Unknown		136 13 9	133 18 5	$\chi_0^2 = 0.002(\text{N.S.})$ $\chi_0^2 = 0.631(\text{N.S.})$ $\chi_0^2 = 0.633(\text{N.S.})$
s-Cr	Normal Abnormal Unknown		135 10 13	135 9 12	$\chi_0^2 = 0.137(\text{N.S.})$ $\chi_0^2 = 0.001(\text{N.S.})$ $\chi_0^2 = 0.001(\text{N.S.})$

	Isolates	СТХ	SBPC	Statistical analysis
GPC	S. aureus S. eipdermidis S. faecalis Other GPC	1 6 15 11	3 5 21 2	$P_0 = 0.624$ $P_0 = 0.764$ $\chi_0^2 = 0.422(N.S.)$ $P_0 = 1.000$
•	Subtotal	23	31	
GNR	E. coli Klebsiella P. mirabilis P. vulgaris P. morganii P. rettgeri Enterobacter Citrobacter Serratia Pseudomonas Alcaligenes Flavobacterium Moraxella Hafnia alvei Other GNR	44 15 5 2 4 5 6 5 18 26 1 0 1 1	48 17 7 2 2 3 2 10 18 25 0 2 0	$\begin{array}{c} \boldsymbol{\chi}_{0}^{2} = 0.002(N.S.) \\ \boldsymbol{\chi}_{0}^{2} = 0.001(N.S.) \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.772 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 1.000 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.434 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.489 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.168 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.295 \\ \boldsymbol{\chi}_{0}^{2} = 0.003(N.S.) \\ \boldsymbol{\chi}_{0}^{2} = 0.082(N.S.) \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.482 \\ \boldsymbol{P}_{0} = 0.1000 \end{array}$
	Subtotal	134	138	
	Total		169	
G P C G N R		23 134	31 138	$\chi_0^2 = 0.558(\text{N.S.})$

Table 7 Organisms isolated from urine

完全に薬効評価条件を満した CTX 投与群 128 例, SBPC 投与群 133 例について背景因子の検討を行なった (Table 6)。

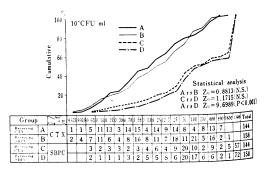
まず、年令分布は両群とも 70 才代にピークを認め、その分布に有意差は認められなかった。

つぎに、感染部位および感染状況を UTI 薬効評価基準 (第2版)40の疾患病態分類により検討したが、その分布に有意差を認めなかった。さらに、このことを明確にするために、基礎疾患の重篤度を示すカテーテル留置率と混合感染発現率についても検討を加えたが、前者については CTX 投与群が 42%、SBPC 投与群が 46% で有意差を認めず、後者においても CTX 投与群 18%、SBPC 23% と差を認めていない。そのほか、膿尿の程度の比較や総腎機能の比較においても両群間には有意差を認めていない。

原因菌分布については、CTX 投与群では 128 例から 157 株, SBPC 投与群では 133 例から 168 株が分離されたが、これをグラム陽性球菌(GPC)とグラム陰性桿菌(GNR)に大別すると GNR の占める 割合は CTX 投与群では 85%, SBPC 投与群では 82% と両群間に差は認められず、また GPC を 4 菌種、GNR を 15 菌種に細別しても両群間の分布に有意差は認められていない (Table 7)。

MIC の測定が行なわれた菌株は CTX 投与群は 144 株 (92%), SBPC 投与群は 158 群 (94%) であった。 10⁸ CFU/ml 接種時の成績について Fig.7 に示したが、 CTX 投与群から分離された菌株の CTX に対する MIC の分布 (A) と SBPC 投与群の菌株の CTX に対する MIC 分布 (B), および CTX 投与群に由来する菌株の SBPC に対する MIC 分布 (C) と SBPC 投与群の菌式の SBPC に対する MIC 分布 (D) との間には有意差は認められない。なお (A) と (D), (B) と (C)の間には有意差がみられ、 CTX のほうが 6 管すぐれた

Fig. 7 Comparison of MIC value between CTX and SBPC groups



MIC を示しているが、この差はこれまでの検討から 薬 剤割付けの際に生じたものではなく、薬剤自体の抗菌力 の差であると考えられる。

以上、述べてきたように、CTX 投与群および SBPC 投与群の2群間の背景因子にはいずれも有意差は認められず、両群ともほぼ等質な集団とみなし得たので、以下の比較検討を行なった。

4. 臨床効果

完全に薬効評価条件を満した CTX 投与群 128 例, SBPC 投与群 133 例について総合臨床効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果, 細菌学的効果, 自覚症状に対する効果および担当医師による臨床効果などについて比較検討を行なった。

i) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 8 に示すように, CTX 投与群では著効 30 例 (23%), 有効 53 例 (42%), 無効 45 例 (35%) で著効と有効を合わせた有効率 (以下, 有効率と略す) は 65% である。一方, SBPC 投与群では著効 27 例 (20%), 有効 32 例 (24%), 無効 74 例 (56%) で有効率は 44% であり, CTX 投与群が有意の差で優れていた。

つぎに、疾患病態群別に治療効果を比較検討した。 Table 9 に示したように、単独感染では第1群(カテー

Poor

(or Failed)

テル留置症例)においてだけ SBPC 投与群の有効率が 若干勝っているが,推計学的な有意差は認められていない。第2群(前立腺術後感染症)では CTX 投与群は著 効例はなく,SBPC 投与群に1例みられたが,有効例は CTX 投与群が 14 例であるのに対して,SBPC 投与群 のそれは4例で,CTX 投与群が有意に高い有効率であった。第3群(その他の上部尿路感染症),第4群(その他の下部尿路感染症)が有効率 は高いが,有意差は認められなかった。学独感染症全体 としても同様に,CTX 投与群の有効率は 67%,SBPC 投与群の有効率は 49% であるが,有意差は認められなかった。

混合感染における総合臨床効果は第5群(混合・カテーテル留置症例),第6群(混合・非留置症例)とも有効率では CTX 投与群が勝っていたが、有意差を認めなかった。しかし、混合感染全体としてみると CTX 投与群の有効率 57% が SBPC 投与群の有効率 29% より有意に高かった。

カテーテルの留置と総合臨床効果の関係は Table 9 のように、カテーテル留置症例における有効率に差は認められないが、カテーテル非留置症例では CTX 投与群の有効率が 77% であるのに対し、SBPC 投与群のそれは 46% であり、CTX 投与群が有意に優れていた。

 $Z_0 = 2.666(P < 0.01)$

Pyuria Bacteriuria	Drug	Cleraed	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	CTX SBPC	30 27	9 8	31 15	70(50%) 50(38%)
Decreased	CTX SBPC	1 2	0 1	3 2	4(3%) 5(4%)
Replaced	CTX SBPC	8 3	1 1	11 19	20(16%) 23(17%)
Unchanged	CTX SBPC	5 7	2 8	27 40	34(27%) 55(41%)
Efficacy on pyuria	CTX SBPC	44(34%) 39(29%)	12(9%) 18(14%)	72(56%) 76(57%)	128 133 Case total
Excellent	CTX SBPC	30(23%) 27(20%)	Overall effectiveness rate	Statistic	cal analysis
Moderate	CTX SBPC	53(41%) 32(24%)	CTX 83/128 (65%)		

45(35%)

74(56%)

CTX SBPC SBPC 59/133

Table 8 Overall clinical efficacy

Table 9	Overall	clinical	efficacy	classified	bv	type	of	infection

Gro	oup	Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	Overall effectiveness rate	Statistical analysis
	1st group	CTX SBPC	41 (32%) 42 (32%)	7 13	13 9	21 20	49 % 52 %	Z ₀ =0.826 (N.S.)
	2nd group	CTX SBPC	21 (16%) 18 (14%)	00 1	14 4	7 13	67 % 28 %	$Z_0 = 2.123$ (P<0.05)
Single infection	3rd group	CTX SBPC	21 (16%) 15 (11%)	9 5	10 2	2 8	90 % 47 %	Z ₀ =1.792 (N.S.)
	4th group	CTX SBPC	22 (17%) 27 (20%)	11 6	6 10	5 11	77 % 59 %	Z ₀ =1.919 (N.S.)
	Subtotal	CTX SBPC	105 (82%) 102 (77%)	27 25	43 25	35 52	67 % 49 %	Z ₀ =1.848 (N.S.)
	5th group	CTX SBPC	13 (10%) 19 (14%)	2 1	4 3	7 15	46 % 21 %	Z ₀ =1.483 (N.S.)
Mixed infection	6th group	CTX SBPC	10 (8%) 12 (9%)	1 1	6 4	3 7	70 % 42 %	$Z_0 = 1.133$ (N.S.)
	Subtotal	CTX SBPC	23 (18%) 31 (23%)	3 2	10 7	10 22	57 % 29 %	$Z_0 = 1.966$ (P<0.05)
T o	tal	CTX SBPC	128 (100%) 133 (100%)	30 27	53 32	45 74	65 % 44 %	Z ₀ =2.666 (P<0.01)
With cath	heter	CTX SBPC	54 (42%) 61 (46%)	9 14	17 12	28 35	48 % 43 %	$Z_0 = 0.159$ (N.S.)
Without c	atheter	CTX SBPC	74 (58%) 72 (54%)	21 13	36 20	17 39	77 % 46 %	$Z_0 = 3.376$ (P<0.001)

Table 10 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total `	Statistical analysis
СТХ	44 (34%)	12 (9%)	72 (56%)	128	
	56(4	14%)			$Z_{0} = 0.440$
SBPC	39 (29%)	18 (14%)	76 (57%)	133	(N.S.)
	57	(43%)			

ii)膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 10 にみられるように、 CTX 投与群では正常化 44 例 (34%), 改善 12 例 (9%), 不変 72例 (56%) であり, 正常化を含めた改善率 (以下,改善率と略す) は 56 例 (44%) であった。 方,SBPC 投与群においては正常化 39 例 (29%),改善 18 例 (14%),不変 76 例 (57%) であり,改善率は 57 例 (42%) となり有意差は認められなかった。さらに,

Table 11 Efficacy on pyuria classified by type of infection

Gr	oup	Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl.+ Dec. (%)	Statistical analysis
	1st group	CTX SBPC	41 (32%) 42 (32%)	15 16	2 7	24 19	17 (41%) 23 (55%)	$Z_0 = 0.785$ (N.S.)
	2nd group	CTX SBPC	21 (16%) 18 (14%)	1 1	2 2	18 15	3 (14%) 3 (17%)	$Z_0 = 0.180$ (N.S.)
Single infection	3rd group	CTX SBPC	21 (16%) 15 (11%)	10 7	3 2	8 6	13 (62%) 9 (60%)	$Z_0 = 0.070$ (N.S.)
	4th group	CTX SBPC	22 (17%) 27 (20%)	13 11	2 4	7 12	15 (68%) 15 (56%)	$Z_0 = 1.152$ (N.S.)
	Subtotal	CTX SBPC	105 (82%) 102 (77%)	39 35	9 15	57 52	48 (46%) 50 (49%)	$Z_0 = 0.107$ (N.S.)
	5th group	CTX SBPC	13 (10%) 19 (14%)	3 1	1 2	9 16	4 (31%) 3 (16%)	Z ₀ 1.090 (N.S.)
Mixed infection	6th group	CTX SBPC	10 (8%) 12 (9%)	2 3	2 1	6 8	4 (40%) 4 (33%)	$Z_0 = 0.116$ (N.S.)
	Subtotal	CTX SBPC	23 (18%) 31 (23%)	5 4	3 3	15 24	8 (35%) 7 (23%)	$Z_0 = 0.991$ (N.S.)
T	otal	CTX SBPC	128 (100%) 133 (100%)	44 39	12 18	72 76	56 (44%) 57 (43%)	$Z_0 = 0.440$ (N.S.)
With cat	heter	CTX SBPC	54 (42%) 61 (46%)	18 17	3 9	33 35	21 (39%) 26 (43%)	$Z_0 = 0.035$ (N.S.)
Without	catheter	CTX SBPC	74 (58%) 72 (54%)	26 22	9 9	39 41	35 (47%) 31 (43%)	$Z_0 = 0.572$ (N.S.)

Table 12 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
СТХ	70 (55%)	4 (3%)	20 (16%)	34 (27%)	128	g 0.000
	74(58%)					$Z_0 = 2.893$ (P < 0.01)
SBPC	50 (38%)	5 (4%)	23 (17%)	55 (41%)	133	
	55(41%)				El. $\chi_0^2 = 7.673 (P < 0.01)$

El: Ratio of "Eliminated"

疾患病態群別およびカテーテル留置の有無別に細分して 検討を加えたが、いずれも両薬剤間に有意差は認められ なかった (Table 11)。

iii) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 12 に示した ように,

CTX 投与群における陰性化は 70 例 (55%),減少 4 例 (3%),菌交代 20 例 (16%),不変 34 例 (27%)であるのに対し、SBPC 投与群ではそれぞれ 50 例 (38%)、5 例 (4%),23 例 (17%)、55 例 (41%)であり、CTX 投与群が有意に優れていた。このことは減少率および菌

Gr	oup	Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El. + Dec. (%)	Statistical analysis
	1st group	CTX SBPC	41(32%)	12 30	3	11 6	15 15	15 (37%) 21 (50%)	$Z_0 = 0.982$ (N.S.)
			42(32%)	13	1	3	4	14(67%)	$Z_0 = 2.546$
	2nd group	CTX SBPC	21(16%) 18(14%)	5	0	2	11	5(28%)	(P < 0.05)
Single	0.1	CTX	21(16%)	18	0	1	2	18 (86%)	$Z_{\circ} = 2.460$
infection	3rd group	SBPC	15(11%)	7	0	2	6	7(47%)	(P < 0.05)
	4th group	СТХ	22(17%)	16	0	2	4	16(73%)	1
	4ui group	SBPC	27(20%)	12	3	4	8	15 (56%)	(N.S.)
	Subtotal	CTX	105(82%)	59	4	17	25	63 (60%)	$Z_0 = 2.244$
	Subtotal	SBPC	102(77%)	44	4	14	40	48 (47%)	(P<0.05)
	Cal	CTX	13(10%)	5	0	2	6	5 (38%)	$Z_0 = 0.814$
	5th group	SBPC	19(14%)	3	0	6	10	3(16%)	(N.S.)
Mixed	6th group	CTX	10(8%)	6	0	1	3	6 (60%)	$Z_{o} = 1.160$
infection	our group	SBPC	12(9%)	3	1	3	5	4(33%)	(N.S.)
	Subtotal	CTX	23(18%)	11	0	3	9	11 (48%)	$Z_{J} = 1.444$
	Subtotal	SBPC	31(23%)	6	1	9	15	7 (23%)	(N.S.)
т	otal	CTX	128(100%)	70	4	20	34	74 (58%)	$Z_{o} = 2.893$
1		SBPC	133(100%)	50	5	23	55	55 (41%)	(P<0.01)
		СТХ	54(42%)	17	3	13	21	20(37%)	$Z_0 = 0.161$
With cat	heter	SBPC	61(46%)	23	1	12	25	24(39%)	(N.S.)
		СТХ	74(58%)	53	1	7	13		$Z_0 = 4.017$
Without	catheter	SBPC	74(56%)	27	4	11	30		$2_0 = 4.017$ (P<0.001)
		I	, 0,	L	_			(/0/	, ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,

Table 13 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

交代率において両者の成績に差が認められていないことから、陰性化率の差がそのまま成績に反映されたものと考えられる。

疾患病態群別にみると、第1群および第4群では両群間に有意差は認められなかった。第2群および第3群の陰性化を含めた減少率(以下、減少率と略す)は CTX 投与群ではそれぞれ 67%, 86%, SBPC 投与群のそれは 28%, 47% と CTX 投与群が有意に高い減少率であった。第5群 および 第6群では CTX 投与群が SBPC 投与群より高い減少率であったが、有意差は認められなかった (Table 13)。

以上の症例を単独感染と混合感染とに分けて検討すると、単独感染では減少率が CTX 投与群 60%, SBPC 投与群 47% で、CTX 投与群が有意に優れていた。 混合感染では CTX 投与群 のほうが 高い減少率 であったが、有意差は認められなかった。

さらに、カテーテル留置の有無別に検討すると、留置例では両群間に有意差は認められなかったが、非留置例においては CTX 投与群の減少率 73%、SBPC 投与群の減少率 43% であり、CTX 投与群が SBPC 投与群に比し有意に高い減少率であった。

iv)細菌学的効果

治療前の尿培養から得られた細菌を、混合感染例に由来する細菌も含めて、分離菌株毎にその細菌学的効果を判定して Table 14 に示した。全体の細菌消失率は CTX 投与群が 75%, SBPC 投与群が 60% となり、CTX 投与群が有意に高い消失率であった。このうちグラム陽性球菌全体については、CTX 投与群の消失率 91% が SBPC 投与群の 68% より高率であったが、推計学的に有意差は認められなかった。また、グラム陰性群菌全体では CTX 投与群の消失率は 72%, SBPC 投与群の消失率は 58% であり、CTX 投与群が有意に高い

Table 14 Bacteriological response

			СТХ			SBPC		Statistics1
	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Statistical analysis
	S. aureus	1	1(100%)	0	3	3(100%)	0	
ပ	S. epidermidis	6	6(100%)	0	5	3(60%)	2	$P_0 = 0.182$
Р(S. faecalis	15	13(87%)	2	21	13(62%)	8	$P_0 = 0.142$
G	Other GPC	1	1(100%)	0	2	2(100%)	0	
	Subtotal	23	21(91%)	2	31	21(68%)	10	$P_o = 0.051$
	E. coli	44	37(84%)	7	48	33(69%)	15	$P_0 = 0.094$
	Klebsiella	15	12(80%)	3	17	6(35%)	11	$P_0 = 0.016$
	P. mirabilis	5	4(80%)	1	7	6(86%)	1	$P_0 = 1.000$
	P. vulgaris	2	2(100%)	0	2	2(100%)	0	•
	P. morganii	4	4(100%)	0	2	0(0%)	2	$P_0 = 0.067$
	P. rettgeri	5	5(100%)	0	3	1(33%)	2	$P_0 = 0.107$
	Enterobacter	6	5(83%)	1	2	1(50%)	1	$P_0 = 0.464$
R	Citrobacter	5	4(80%)	1	10	9(90%)	1	$P_0 = 1.000$
Z	Serratia	18	10(56%)	8	18	8(44%)	10	$P_0 = 0.740$
C	Pseudomonas	26	10(39%)	16	25	12(48%)	13	$\chi_0^2 = 0.164 \text{ (N.S.)}$
•	Alcaligenes	1	1(100%)	0	0	0	0	
	Flavobacterium	0	0	0	2	2(100%)	0	
	Moraxella	1	1(100%)	0	0	0(0%)	0	
	Hafnia alvei	1	1(100%)	0	0	0	0	
	Other GNR	1	1(100%)	0	2	1(50%)	1	$P_0 = 1.000$
	Subtotal	134	97(72%)	37	138	81(59%)	57	$\chi_0^2 = 5.047 \text{ (P} < 0.05)$
	Total	157	118(75%)	39	169	102(60%)	67	$\chi_0^2 = 7.468 \text{ (P} < 0.01)$

消失率であった。

菌種別に検討すると、S.faecalis、E.coli、Enterobacter および Serratia では CTX 投与群が SBPC 投与群に比し高い消失率であったが、有意差は認められなかった。Klebsiella では消失率が CTX 投与群 80%、SBPC 投与群 35% であり、CTX 投与群が有意に高い消失率であった。indole 陽性 Proteus 属では CTX 投与群の消失率 100%、SBPC 投与群の消失率 43% で、CTX 投与群が有意に優れていた(P_0 =0.011)。しかしながら、Pseudomonas 属(大半は P.aeruginosa)のように、有意差は認められないにしても CTX 投与群の消失率 39% が SBPC 投与群の消失率 48% より劣るものもあった。

v)最小発育阻止濃度と細菌消失率

各菌種の MIC と消失率の 関係 を Table 15 に 示 した。 また, 各々の薬剤における 消失ならびに 存続株の MIC 分布を Fig. 8,9 に示した。

10⁸ CFU/ml 接種における CTX 投与群での消失株の MIC 分布は存続株に比較して感性側に偏っていること が推計学的に確認されたが、その差は MIC 値が低いほ ど著明となっている。一方、 $50 \mu g/ml$ 以上では消失株と存続株の分布は図表上ほぼ一致している。その理由として MIC $6.25 \mu g/ml \sim 50 \mu g/ml$ を示す菌株の存続率が高率であることが挙げられる。しかしながら、諸種 MIC 値を境界として分け、その上下における消失率を算定すると、 $3.13 \le L \ge 6.25 \mu g/ml$ では 87% L 62%, $6.25 \le L \ge 12.5 \mu g/ml$ では 79% L 66%, $25 \le L \ge 100 \mu g/ml$

Fig. 8 Relation bdtween MIC and bacteriological responses to CTX treatment

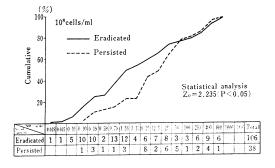


Table 15 Relation between MIC and bacteriological response

	Ī												No.	of stra	iins era	licated/	No. of strains eradicated/No. of strains isolated	strains	isolated			
Icolatos	ئے							X	MIC (µg/ml)		Inoculum s	size 10	10° CFU/ml	_							Not	Total
taniarea	8	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	82.0	1.56	3.13	6.25	12.5	22	20	100	200	400	008	1,600	>1,600	done	Lotal
S faccalie	СТХ														7	1/2	9/9	5/2			1/1	13/15
O. Jaectario	SBPC										0/1			6/9	2/3	7		2		4/5	0/1	13/21
Other CDC	CTX				7	7		7				2/2	7		17						7.	8/8
Omer Gro	SBPC			2/2		7	7				7	0/1		7						17	1/2	8/10
E coli	СТХ			7	9/9	5/7	1/2	8/1	4/5	2/2	3/3			0/1		7	17	17			9/9	37/44
E. CO!!	SBPC				Z			7	0/2	3/3	2/2	9/9	2/3	4/5	5/2	2/0	0/1			10/16	0/1	33/48
Vlobeiella	CTX			171	3/3	12		7	7		2/3	7	2/3					0/1				12/15
Niewsiend	SBPC													0/1	2/3		170	0/1		3/10	7.	6/17
Dutanhadar	CTX				1/1	2/2		171								7	5					9/9
Entropacte)	SBPC											7								0/1		1/2
Cityshactor	CTX					1/1	1/1			Ξ			0/1	7								4/5
CHOORER	SBPC							1/1						7			17.1			1/9		9/10
D	СТХ			1/7		0/1											2/2					4/5
. minacinis	SBPC							1/1		1/1	7		7		7					1/2		1/9
Indole (+)	CTX	7						1/1	5/2		1/1		171								2/2	11/11
Proteus	SBPC									17						0/1	17			1/4		3/7
Corratio	CTX		7					1/1	1/2		0/3	2/4	2/4			2/2					7	10/18
	SBPC														1/1	0/1	1/1		5	5/13	7	8/18
P acminimosa	CTX								0/1	7	0/4	2/2	1/3	0/4	1/1	1/2	2/0				1/2	1/22
1. 40.118.11034	SBPC													2/3	3/4	1/1	0/1			6/12	0/3	12/24
Deardomonae	CTX													2/2	0/1		17					3/4
. Semonomore	SBPC																			0/1		0/1
Other CND	CTX			7				1/1	1/1				1/1									4/4
	SBPC												1/1								1/2	3/4
	CTX	7	7	5/2	10/11	10/13	2/3	13/14	12/15	4/4	6/14	6/2	8/14	3/8	3/4	8/9	9/13	1/9			12/13	118/157
Total	- 1	(%001)	(%001)	(100%)	(%16)	(%11)	(%19)	(83%)			(43%)	(%8L)	(%25)		(75%)	(75%)	(%69)	(%98)	(%	(%)	(%26)	(75%)
	SBPC			2/2	7		2	3/3	2/0	5/2				13/20		9/2		1/2	2	37/72		102/169
		(%)	(%) (%	(100%)	(%001)	(3001)	(%001)	(%001)	(%0)	(%001)	(%08)	(22%)	(83%)	(65%) (85%)		(33%)	(20%)	(20%) (0%)	(%0)	(51%) (36%)		(%09)

Fig. 9 Relation between MIC and bacteriological responses to SBPC treatment

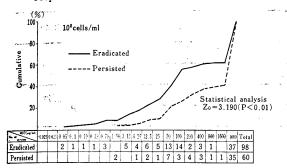


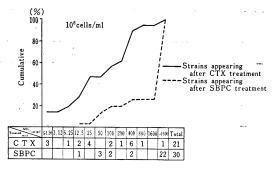
Table 16 Strains appearing after treatment

Isolates	CTX	SBPC
isolates	No. of strains	No. of strains
S. aureus S. epidermidis S. faecalis Other GPC E. coli Klebsiella P. vulgaris P. morganii Enterobacter Citrobacter Serratia Pseudomonas Flavobacterium Alcaligenes Achromobacter Candida Y.L.O.	1 (3%) 1 (3%) 5 (15%) 1 (3%) 0 (12%) 0 3 1 (9%) 4 (3%) 4 (12%) 3 (9%) 2 (6%) 1 (3%) 5 (15%) 1 (3%)	0 2 (5%) 1 (2%) 0 (14%) 9 (21%) 1 (2%) 2 (5%) 3 (7%) 2 (5%) 7 (17%) 2 (5%) 0 (2%) 0 (5 (12%) 1 (2%)
Total	33 (100%)	42 (100%)

においても 73% と 75% を示し、高 MIC 領域における 消失率もおおむね良好であった。このように、MIC が低 値であるにもかかわらず存続する菌株が存在する反面、 MIC が高値であっても 消失する菌株も多数認められて いるが、この現象を菌種別に検討するとその特色は一層 明確になる。P. aeruginosa や Serratia 属では MIC が 低値であっても存続する菌株が多く、 他菌種では MIC が高値を示しても消失率は良好である。

SBPC 投与群においても消失株の MIC 分布は感性側に偏っているが、この薬剤では感受性のピークが $50 \mu g/m$ l と $>1,600 \mu g/m$ l の 2 峰性であり、 $200\sim1,600 \mu g/m$ l の範囲に分布する菌株数が少なく、その結果、消失率や存続率に与える影響も少ない。なお、SBPC 投与群では MIC ≤ 100 と $\geq 200 \mu g/m$ l で分けた際の細菌消失率は 78% と 49% であり、両者の成績に有意差が認め

Fig. 10 Susceptibility distribution of strains appearing after CTX or SBPC treatment



られた ($\chi_0^2 = 11.886$, P<0.001)。

vi) 投与後出現菌

投与後出現菌を Table 16 に示した。CTX 投与群 31 例(24%)からグラム陽性球菌 8 株, グラム陰性桿菌19 株, Candida 属あるいは Y. L. O. 6 株の計 33 株が出現し、SBPC 投与群 39 例(29%)では、それぞれ 3 株, 33 株, 6 株の計 42 株が出現した。投与後に比較的多く出現する菌種は CTX 投与群では S. faecalis, Candida 属であり、SBPC 投与群では E. coli, Klebsiella 属, Serratia 属、Candida 属であった。ことに、E. coli と indole 産生 Proteus 属は、SBPC 投与後にしばしば出現する菌種であるが、CTX 投与例では全く出現しないことが特徴的であった。しかしながら、全体としての出現頻度および菌種別出現頻度の検討ではいずれも有意差は認められていない。

投与後出現菌の MIC 分布は CTX 投与群では MIC が判定された 21 株中 \geq 25 μ g/ml を示す菌株は 15 株 (71%), \geq 100 μ g/ml は 11 株 (52%), \geq 400 μ g/ml は 8 株 (38%) であり,必ずしも耐性菌ではないが,SBPC 投与群の 30 株では \geq 400 μ g/mlを示す高度耐性菌が 24 株 (80%) を占めていた (Fig. 10)。なお,CTX に対する MIC が \leq 25 μ g/ml の感性菌であるにもかかわらず,CTX 投与後に出現した細菌は 10 株であり,Serratia 属,Klebsiella 属および Enterobacter 属各 2 株などである。一方,SBPC に対して MIC が \leq 100 μ g/ml でありながら SBPC 投与後に出現した6 株は P. aeruginosa,P. morganii,Klebsiella 属,Citrobacter 属,S. faecalis,S. epidermidis 各 1 株であった。

また、CTX 投与群と SBPC 投与群における投与後出 現菌の MIC を CTX について比較すると、その分布に は両群間に差は認められないが、SBPC の MIC 値においては SBPC 投与後出現菌では $\leq 1,600~\mu g/ml$ を示す 高度耐性菌が高率に分離 され、CTX 投与後出現菌の SBPC に対する MIC の分布との間に有意差が認められ

Table 17 Comparison of MICs of CTX and SBPC for the strains appearing after treatment

Treated with	MIC(µg/ml)	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600	Statistical analysis
CTX	CTV	3		1	2	4		2	1	6	2			$Z_0 = 1.103$
SBPC	CTX	6	1		5	3	2	7	2	4	1			$Z_{\circ} = 1.103$ (N.S.)
CTX	CDDC			2		2	2	3		2	1		9	$Z_{\circ} = 2.177$ (P < 0.05)
SBPC	SBPC				1		3	2		2			22	(P<0.05)

Table 18 Efficacy on subjective symptoms

	Drug	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged	Total	Statistical analysis
	СТХ	30 (77%)	4 (10%)	5	39	$Z_{ij} = 0.287$
Fever	SBPC	32 (80%)	3 (8%)	5	40	(N.S.)
	CTX	15 (37%)	12 (32%)	11	38	$Z_a = 0.423$
Pollakiuria	SBPC	13 (32%)	8 (20%)	20	41	(N.S.)
	CTX	23 (66%)	6 (17%)	6	35	$Z_{\nu} = 0.184$
Pain on urination	SBPC	25 (66%)	4 (11%)	9	38	(N.S.)
D: () () ()	СТХ	1 (100%)	0	0	1	
Discomfort of urination	SBPC	0	0	0	0	
D.:11.1	CTX	2 (40%)	1 (20%)	2	5	$Z_{_{11}} = 0.088$
Residual sensation	SBPC	3 (43%)	1 (14%)	3	7	(N.S.)
Lower abdomial discomfort	CTX	0	0	0	0	
Lower abdomial discomfort	SBPC	0	0	1	1	
Lower abdomial pain	СТХ	4 (100%)	0	0	4	$Z_0 = 0.914$
and/or lumbar pain	SBPC	6 (75%)	1 (13%)	1	8	(N.S.)

Table 19 Clinical assessment by investigator

Statistical analysis	Total	Poor (%)	Fair (%)	Good (%)	Excellent (%)	Drug
$Z_0 = 3.275$	128	23 (18%)	14 (11%)	53 (41%)	38 (30%)	CTX
$Z_0 = 3.275$ (P < 0.01)	133	36 (27%)	32 (24%)	41 (31%)	24 (18%)	SBPC

た (Table 17)。

vii) 自覚症状に対する効果

基礎疾患に由来する症状を除外し、尿路感染症に由来する症状についてのみ検討を加え、Table 18 に示した。

発熱に対する改善率は両群とも 80% 以上であり、 有意 差は認められなかった。 頻尿に対する改善率は CTX 投 与群が 71% で SBPC 投与群の 51% に比し高いが、 有意差は認められなかった。 排尿痛の改善率も同様に有意

Table 2	0 Drug	usefulness
---------	--------	------------

	Sufficiently satisfactory	Satis- factory	Common	Unsatis- factory	Useless	Total	Statistical analysis
CTX	44	43	20	21	0	128	$Z_0 = 3.313$
SBPC	30	29	39	34	1	133	(P<0.001)

Table 21 Side effects

Drug Sex		Age	Туре	Side	effect	Administra-	Incidence of	Statistical analysis
	Sex			Date of appearance	Date of disappeared	tion	appearance	
CTX	M	68	Eruption	lst day	lst day	Discontinued	1/158 (0.6%)	$P_0 = 0.620$
SBPC	F M	57 61	Eruption Urticaria	4th day lst day	5th day lst day	Continued Discontinued	2/156 (1.3%)	1 0 -0.020

差は認められなかった。

viii) 担当医の判定による臨床効果

担当医が独自の基準により判定した臨床効果を Table 19 に示した。著効および有効と判定された 症例を 有効とみなして有効率を算定すると、 CTX 投与群では 91 例 (71%)、SBPC 投与群では 65 例 (49%) であり、CTX 投与群が有意に高い有効率であった。

5. 有用件

臨床効果の判定を行ないえた CTX 投与群 128 例, SBPC 投与群 133 例について, 担当医の判定による有用 性の検討を解析した。

その成績を Table 20 に示したように, CTX 投与群では非常に満足の症例は 44 例 (34%), 満足は 43 例 (34%), SBPC 投与群ではそれぞれ 30 例 (23%), 29例 (22%) であり, CTX 投与群が有意に優れていた.

6. 副作用

i)副作用

副作用については除外、脱落例も含めて可能な限り検討した。その結果、皮内反応が陽性であったため投与が見送られた CTX 投与群の1例を除く、314例 (CTX 投与群 158例、SBPC 投与群 156例)についての検討が可能であった。 発現頻度は CTX 投与群では 0.6% (1/158)、SBPC 投与群では 1.3% (2/156)を示しているが、発現率には両群間に有意差は認められない。副作用の内訳は、CTX 投与群の1例は発疹で、この副作用のため投与が中止されている。SBPC 投与群では奪麻疹の1例と、両側大腿後面に限局した発疹例で、前者では投

与が中止されたが、後者については副作用に対する治療を続けながら投与が継続されている。いずれの症例も現在に至るまで後遺症は認められていない(Table 21)。

ii) 臨床検査値異常

投薬前後の臨床検査値の変動を Table 22 に示した。このうち,正常値から異常値への変動あるいは異常の程度が増強したものについて,担当医に薬剤投与との関連性を確認し,因果関係が明らか,ないしは関連性を否定することができないとの解答を得た症例を変動ありとみなし,その症例の一覧を Table 23 に示した。この結果,薬剤と密接に関係すると判定された臨床検査値の異常は,CTX 投与群では 1.9%,SBPC 投与群では 2.6%の症例に認められていることが判明したが,発現率には両群間に有意差は認められていない。なお,異常値を呈した検査項目はすべて肝機能に関連するものであった。

考 按

1. 投与量について

今日の検討では緑膿菌性尿路感染症も治療対象としたため、SBPC の投与量を1日10gという大量の投与量にしたがCTXは緑膿菌以外の菌種に対してはSBPCに比べ、はるかに良好な抗菌力を示し、かつCTX第3相試験の成績を考慮するとCTX投与群の有効率が明らかに勝るとの予想がえられたこと、さらにCTX大量投与時の安全性がまだ確認されていないことも勘案し、その投与量を1日2gとした。さらにこの投与量の決定に際しては、血中、尿中薬剤濃度の推移と尿中抗菌力、過

Table 22 Changes in laboratory test results

Item-		Drug	Total No.	No. of cases with changes in laboratory test result *						Deterioration attributed to
			of cases	A		В	C	D	E	drug
	RBC	CTX SBPC	144(100%) 147(100%)	126(87.5%) 122(83.0%)	1 2	(0.7%) (1.4%)	12(8.3%) 9(6.1%)	3(2.1%) 11(7.5%)	2(1.4%) 3(2.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
	Hb	CTX SBPC	150(100%) 152(100%)	130(86.7%) 126(82.9%)	1 2	(0.7%) (1.3%)	13(8.7%) 10(6.6%)	3(2.0%) 12(7.9%)	3(2.0%) 2(1.3%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
Blood	Ht	CTX SBPC	150(100%) 151(100%)	132(88.0%) 127(84.1%)	1 2	(0.7%) (1.3%)	9(6.0%) 9(6.0%)	3(2.0%) 9(6.0%)	5(3.3%) 4(2.6%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
	WBC	CTX SBPC	149(100%) 150(100%)	114(76.5%) 113(75.3%)	13 20	(8.7%) (13.3%)	12(8.1%) 7(4.7%)	4(2.7%) 5(3.3%)	6(4.0%) 5(3.3%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
	Platelet	CTX SBPC	128(100%) 113(100%)	115(89.8%) 105(92.9%)	5	(1.6%) (4.4%)	3(2.3%) 0(0.0%)	0(0.0%) 1(0.9%)	8(6.3%) 2(1.8%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
	GOT	CTX SBPC	148(100%) 150(100%)	129(87.2%) 125(83.3%)	7 5	(4.7%) (3.3%)	2(1.4%) 8(5.3%)	3(2.0%) 4(2.7%)	7(4.7%) 8(5.3%)	2 (1.4%) 2 (1.3%)
Hepatic function	GPT	CTX SBPC	143(100%) 148(100%)	126(88.1%) 125(84.5%)	7 8	(4.9%) (5.4%)	3(2.1%) 9(6.1%)	2(1.4%) 1(0.7%)	5(3.5%) 5(3.4%)	1 (0.7%) 3 (2.0%)
	Al-Pase (K. A.)	CTX SBPC	142(100%) 146(100%)	120(84.5%) 132(90.4%)	3 3	(2.1%) (2.1%)	11(7.7%) 5(3.4%)	5(3.5%) 3(2.1%)	3(2.1%) 3(2.1%)	2 (1.4%) 2 (1.4%)
	BUN	CTX SBPC	149(100%) 151(100%)	135(90.6%) 133(88.1%)	2 10	(1.3%) (6.6%)	7(4.7%) 4(2.6%)	4(2.7%) 4(2.6%)	1(0.7%) 0(0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
Renal function	s-Cr	CTX SBPC	145(100%) 144(100%)	133(91.7%) 134(93.1%)	1 1	(0.7%) (0.7%)	6(4.1%) 6(4.2%)	3(2.1%) 2(1.4%)	2(1.4%) 1(0.7%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)
	Direct COOMBS' test	CTX SBPC	6(100%) 5(100%)	6(100%) 5(100%)	0	(0.0%) (0.0%)	0(0.0%) 0(0.0%)	0(0.0%) 0(0.0%)	0(0.0%) 0(0.0%)	0 (0.0%) 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 Cases with deterioration in laboratory test results

Drug	Age	Sex	Changes of abnormal values	Ratio of appearance	Statistical analysis
	75	M	GOT(39→69)		
СТХ	34	F	Alk-Pase(70→167)	3/158 (1.9%)	
	80	80 M GOT(42→261),GPT(30→410),Alk-Pase(81→93)		(1.570)	
	47	M	GOT(33→170),GPT(9→182)	•	$P_0 = 0.722$
SBPC	65	M	GPT(39→120),Alk-Pase(60→124)	4/156	
SBPC	64	M	Alk-Pase(60→219)	(2.6%)	
	78	M GOT(19→40),GPT(16→36)			

去の治療成績などを参考にして慎重に審議したが、投与前の予想では緑膿菌性尿路感染症に関しては SBPC 投与群の有効率が若干勝り、その他の菌種による尿路感染症では CTX 払与群の有効率が若干優れた成績が得られると考えられた。この予想は細菌学的効果の成績とほぼ一致していることが判明したが、さらに患者背景因子を加味するなどの改良を加えることにより、いっそう正確な予測が可能になった。したがって、尿路感染症においては、統一された基準に則って実施、判定された第3相試験の成績の解析は二重盲検法によらなくとも薬効を客観的に比較することが可能であることが示唆されたと思われる。

2. 臨床効果について

今回の成績では CTX 1日 2g, 5日間の投与により65%の有効率が得られたが、この成績は複雑性尿路感染症を対象とした成績としては非常に優れたものである。背景因子の相違、判定方法の相違、感染菌の分布の差などがあるため一概にはいえないが、この成績はアミノ配糖体系抗生物質の成績に匹敵するかあるいはむしろ凌駕するものである。ちなみに dibekacin (DKB) と gentamicin (GM) の二重盲検法による成績⁶⁾、tobramycin (TOB) し GM の比較検討⁷⁾、amikacin (AMK) とGM の二重盲検による効果の比較⁶⁾などの成績は、GM 1日 80 mg の有効率 49%~54%、GM 1日 120 mg の有効率 56%、DKB 1日 100 mg の有効率 43%、TOB 1日 120 mg の有効率 54% および AMK 1日 400 mg の有効率 59% である。

一方、CTX と同系の β -lactam 抗生剤、cefamandole (CMD) と CEZ の比較 $^{\circ}$ り、cefotiam (CTM) と CEZ の比較試験 $^{\circ}$ 10、cefoperazone (CPZ)、carbenicillin (CBPC) の比較試験 $^{\circ}$ 11、などの成績は CEZ 1日 3 g の有効率 43%、1日 4 g の有効率 34%、CMD 1日 3 g の有効率 48%、CTM 1日 2 g の有効率 47%、CPZ 1日 2 g の有効率 60%、CBPC 1日 4 g の有効率 30%である。したがって、第 3 世代の CEPs とも呼称される CTX や CPZ などはそれ以前に 開発された CEPs に比較して優れた薬剤といえよう。

これに対して今回対照薬剤として採用した SBPC (1

日 10g 5日間投与)の成績は、44%であり上記の抗生剤とほぼ匹敵する効果が得られた。

疾患病態群別総合臨床効果においては、第1群以外はいずれも対照薬剤より優れた有効率を示しており、殊に第3群では推計学的に有意差が認められている。また、カテーテル留置症例における有効率は非留置症例よりは若干低いとはいえ、48%の有効率を示し、混合感染症例における有効率も CTX 投与群では57%を示し、SBPC 投与群の29%に比し有意に高いことなどを考え合わせれば、CTX 1日2gの投与は、複雑性尿路感染症のどんな疾患病態に対してもSBPC 1日10g投与に匹敵するかあるいは勝る有効率が得られるものと考えられる。したがって、これまで難治性の経過をたどると考えられていた高度な尿路基礎疾患を有する感染症に対しても、有力な治療薬剤になり得るものと考えられる。

一方,総合臨床効果の指標のひとつである膿尿に対する効果には両薬剤間に差が認められていないことから,細菌尿に対する効果の差がそのまま総合臨床効果に反映されたものと考えられる。

細菌学的効果については、Klebsiella 属,indole 産生Proteus 属,E.coli などの菌種では CTX 投与群の除菌効果が推計学的に有意に高いか,あるいはその傾向が認められている。また,これらの菌種に対しては CTX は従来の CEPs と同等ないしは優れた除菌効果を示しており 9,101 , さらに Enterobacter 属や Citrobacter 属にも極めて有効な薬剤ということができよう。

その反面、Serratia 属の細菌消失率は他菌種に比較して低率である。このことは他の CEPs においても同様の傾向が認められ CTM¹⁰¹ や CFX¹²¹ とほぼ同率、CEZ¹⁰¹ よりは若干優れた成績である。また、P. aeruginosa では有意差とはなっていないが、SBPC 投与群の消失率が勝っている。しかしながら、治療効果についてみると CTX 投与群の総合臨床効果における有効率が 41% であるのに対して SBPC 投与群では 17% と逆転している(Table 24)。この原因については P. aeruginosa に対する減少率には両薬剤間に差が認められていないことから、菌交代発現率が CTX 投与群では低率であったためと考えられる。CTX の幅広い抗菌スペクトラムと抗

Table 24 Overall clinical efficacy for P. aeruginosa infection

Drug	Excellent(%)	Moderate(%)	Poor(%)	Total	Statistical analysis
CTX	2(9%)	7(32%)	13(59%)	22	$Z_{\rm o} = 1.630$
SBPC	2(8%)	2(8%)	20(83%)	24	(N.S.)

菌力の強さが反映された結果と考えられる。

次に、MIC と細菌学的効果との 相関から 投与量について考察すれば、SBPC では MIC が $50\sim100~\mu g/ml$ と $>1,600~\mu g/ml$ にピークを有する 2 峰性の感受性分布を示していること、 $\ge 200~\mu g/ml$ の MIC を示す菌株の消失率が低いことを考え合わせれば、SBPC 10~g/day の投与量は尿路感染症における有効投与量の限界に近いものと考えられる。

一方、CTX 投与群では今回設定された 2 g/day の投与量で得られる臨床的有効濃度 (CEL)¹⁸⁾ 50 µg/ml ないしはそれ以上における消失率がそれ以下の濃度の消失率と比較しても遜色がないこと、投与後出現菌の MIC 分布が SBPC 投与群ほどの高度耐性菌が認められていないこと、MIC の上限が 800 µg/ml であることなどの事実を勘案すれば、理論的には投与量を増加すればより優れた除菌効果が得られるものと考えられる。

しかしながら、菌種別に細菌消失率を検討すれば、 $MIC \ge 25 \, \mu g/ml$ に限っても P. aeruginosa の消失率は 36%, Serratia 属は 47% であり、両者を合わせた消失率は 42% (11/26) であり、同じ感性群の他菌種の消失

歯の 87% (68/78) と比較して有意に低率である (χ_{ϵ} = 35.891, P=0.0001)。 加えて、 \leq 50 μ g/ml の MIC ϵ 示す他藺種の消失率は 79% (23/29) と高率を示している。

以上のことは P. aeruginosa, Serratia 属以外の歯能に CTX 2g/day を投与した際には感染菌の MIC kt とんど無関係に優れた除菌効果が期待できることを示唆する成績である。とはいえ、高度耐性菌がどのような後序で除菌されるかについては現時点では明らかではないが、MIC の上限が $800~\mu g/ml$ であることから、R中kt 排泄される薬剤の効果が加味されていることも考慮する必要があろう。

その反面、P. aeruginosa と Serratia 属では感性菌と思われる細菌が高率に存続しているが、その原因としてこれらの菌群では MIC 測定に際して使用培地や接種菌量による変動が大きく、さらに MIC と MBC (minimum bactericidal concentration) との差が大きいことなどが挙げられるが¹⁴⁾、その詳細については明らかではない。したがって、これらの2菌種について CTX の投与量が増加した際に、はたして除菌率が向上するか否

Table 25 Comparison of evaluation based on UTI Committee criteria and investigator's evaluation of efficacy, CTX group

UTI	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Excellent	19	11			30
Moderate	18	31	4		53
Poor	1	11	10	23	45
Total	38	53	14	23	128

 $r_s = 0.706$ $t_0 = 11.202$ d.f. = 126(P < 0.0001)

Table 26 Comparison of evaluation based on UTI Committee criteria and investigator's evaluation of efficacy, SBPC group

UTI	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Excellent	18	8	1		27
Moderate	6	21	4	1	32
Poor	the second secon	12	27	35	74
Total	. 24	41	32	36	133

 $r_s = 0.768$ $t_0 = 13.735$ d.f. = 131(P < 0.0001) か, 甚だ興味が持たれるところであり、今後に残された 問題点は**多**い。

3. well-controlled study の正当性について

今回の検討では薬剤の不識別性の確保が困難であると 結論されたため、二重盲検法を採用することができなか った。そのための主治医により行なわれる判定に偏った 成績が出現する可能性を内在している。そこで、主治医 判定による臨床効果の判定を客観的に評価さ れる UTI 判定の成績と対比することにより, 対照薬が不利に判定 されることはなかったかを検討した。Table 25 に示し た CTX 投与群, Table 26 に示した SBPC 投与群とも 主治医判定と VTI 判定の間に非常に高い相関性が認め られている。また、有用性の判定に関しても、UTI 判定 で著効、有効、無効の3群に群別し、それぞれの群内に おける有用性の分布を CTX および SBPC 投与群で比 較したところ、その分布に差は認められなかった(著効 群; Z₀=0.590 (N.S.), 有効群; Z₀=1.323 (N.S.), 無 効群; $Z_0=0.720$ (N.S.))。 したがって、この項におい ても客観性は充分保持されていた。

4. 副作用について

副作用の発現頻度は CTX 投与群は 0.6%, SBPC 投与群は 1.3% であった。臨床検査値の異常についても薬剤の投与と密接に関連すると判定された症例は肝機能所見において、CTX 投与群が 3 例 (1.9%), SBPC 投与群が 4 例 (2.6%) に認められているが、この異常値はすべて一過性の出現であり、投与終了後に速やかに復元している。また、第 3 相試験における CTX の副作用の全国集計 15 でも副作用の 発現率は 2.5% (31/1216) であり、臨床検査値の異常も肝障害 2.1%, 腎障害 0.3%, 血液像異常 0.8% であり他の CEPs に比較してむしろ低率といえる 10,12 。したがって、本剤は安全性の高い薬剤であると結論することができる。

なお、1日投与量は本試験では2gであったが、投与量の増加が臨床検査値の異常を若干促進することも予想されるので、今後の追跡調査が必要と思われる。

稿を終えるにあたり、血中および尿中濃度の測定、尿中抗菌力の測定に御助力いただいたヘキストジャパン株式会社 笠井一弘氏、三ッ井葉子嬢に感謝の意を表します。

なお,本稿の要旨は第 26 回日本化学療法学会東日本 支部総会において発表した。

文 献

- 原 耕平,中富昌夫:セファロスポリン系抗生物質の発展。最新医学34:1481~1494,1979
- 2) 五島瑳智子:第 27 回日本化学療法学会総会,新 薬シンポジウムⅢ, Cefotaxime,福岡, 1979
- 3) 清水喜八郎:第27回日本化学療法学会総会,新薬シンポジウムⅢ, Cefotaxime,福岡,1979
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効 評 価 基 準 (第 2 版)。 Chemotherapy 28: 324, 1980
- 河村信夫,他(43 施設):緑膿菌による慢性複雑性保路感染症に対する Cefsulodin(SCE-129)と Sulbenicillin の二重盲検法による効果の比較。 Chemotherapy 27 (S-2):400~421, 1979
- 6) 市川篤二,他(11施設):二重盲検法によるDKB と Gentamicin の尿路感染症に対する薬効比較。 日泌尿会誌 64:1053~1060, 1973
- 7) 石神 襄次, 他 (7施設):二重盲 検 法 に よる Tobramycin と Gentamicin の尿路感染症 に 対 する薬効比較。泌尿紀要 21:781~797, 1975
- 8) 西浦常雄,他(43 施設):複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較。日泌尿会誌 69:381~398,1978
- 9) 坂 義人,他(16 施設):複雑性尿路感染症に対 する Cefamandole と Cefazolin の臨床効果の比 較。Chemotherapy 28:178~206, 1980
- 10) 石神襄次,他 (29 施設): Cefotaxime(SCE-963) の慢性複雑性尿路感染症に対する二重盲検法によ る Cefazolin との比較 成績。Chemotherapy 27 (S-3):629~648, 1978
- 11) 坂 義人,他:複雑性尿路感染症に対するT-1551 と Carbenicillin の臨床効果の比較。第 26 回日 本化学療法学会東日本支部総会,東京,1979
- 12) 石神襄次,他 (24 施設):複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX)と Cefazolin (CEZ)の比較試験。西日泌尿 40:601~639,1978
- 13) 西浦常雄, 土井達朗, 河田幸道:抗菌剤の抗菌活性と臨床効果。Chemotherapy 27:669~674, 1979
- 14) COUNTZ, G. W. & M. TURCK: Antibacterial activity of a new parenteral cephalosporin—HR 756: comparison with cefamandole and ceforanide. Antimicr. Agents & Chemoth. 16:64~68, 1979
- 15) 松本慶蔵, 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬 シンポジウムⅢ, Cefotaxime, 福岡, 1979

A COMPARATIVE STUDY OF CEFOTAXIME AND SULBENICILLIN IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YASUO SHIMIZU, NAOKI KATO, HIROKI TEI and TSUNEO NISHIURA Department of Urology, School of Medicine, Gifu University

Ichiro Tsuji

Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

Уозніакі Кимамото

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOKAZU SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

Уозніо Ікі

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

Masaaki Ohkoshi

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen University, School of Medicine

KOJI OBATA

Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

HIROKI WATANABE

Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Joji Ishigami

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

TSUNEO TANAKA

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

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine,
Gifu University

To study the efficacy and safety of cefotaxime in the treatment of urinary tract infections, a randomised well-controlled comparison of cefotaxime (CTX) and sulbenicillin (SBPC) was carried out in patients suffering from complicated urinary tract infection.

Patients received either 1g of CTX or 5g of SBPC twice a day for 5 days by intravenous drip infusion and the following results were obtained.

- 1) Of the 261 patients admitted to the series, 128 received CTX and 133 SBPC. The sex and age distribution, site of infection, grade of pyuria before treatment and the MIC distribution of both CTX and SBPC were compared between the two treatment groups. There was no significant difference in the background characteristics.
- 2) The overall clinical efficacies of treatment were excellent in 23.4%, moderate in 41.4% and poor in 35.2% of the patients treated with CTX and excellent in 20.3%, moderate in 24.1% and poor in 55.6% of those treated with SBPC. Significantly higher efficacy was obtained in the CTX group.
- 3) The eradication rate of *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp. and *Citrobacter* sp. in the CTX group was very high (87%), but on the other hand that of *P. aeruginosa* and *Serratia* sp. was rather low (45%).
- 4) Skin eruptions were observed in one patient receiving CTX and two patients receiving SBPC. Abnormalities of laboratory findings were observed in 3 cases of the CTX group and 4 cases of the SBPC group. There was no significant difference between the two treatment groups.

Based on the above results, CTX, at the dose employed in this study, was more useful than SBPC in the treatment of complicated urinary tract infections.