

複維性尿路感染症に対する Cefadroxil と Cephalexin
複粒の有効性および安全性の比較

大川 光央・徳永 周二・庄田 良中・川口 正一
中下英之助・三崎 俊光・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 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
砺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

亀 田 健 一・田 谷 正
市立小松総合病院泌尿器科

北 川 清 隆
公立石川中央病院泌尿器科

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

コントローラー

小 川 暢 也
愛媛大学医学部薬理学教室

コントローラー

桑 原 章 吾

東邦大学医学部微生物学教室

小 酒 井 望・小 栗 豊 子

順天堂大学医学部臨床病理学教室

(昭和 55 年 8 月 26 日受付)

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤 cefadroxil (CDX) 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客観的に評価するために、L-cephalexin 複粒 (以下、L-CEX) を対照薬として、well control 法により比較検討した。CDX は 1 日 1.5 g (分 3)、L-CEX は 1 日 2 g (分 2) とし、5 日間経口投薬した。総症例数は 237 例で、除外・脱落を除いた CDX 投薬群 99 例、L-CEX 投薬群 91 例について臨床効果を検討し、副作用については CDX 投薬群 1 例を除く 236 例について検討した。UTI 薬効評価基準 (第 2 版) による総合臨床効果は CDX 投薬群で著効 24 例、有効 22 例、無効 53 例で有効率 46.5%、 α -CEX 投薬群で著効 22 例、有効 19 例、無効 50 例で有効率 45.1% であり、両群間に有意の差は認められなかった。自他覚的副作用としては CDX 投薬群に 1 例、臨床検査値異常としては CDX 投薬群に 7 例 (5.8%)、L-CEX 投薬群に 10 例 (8.6%) みられたが、両群間に有意の差は認められなかった。担当医による有用性判定では CDX 投薬群の有用率 46.5%、L-CEX 投薬群の有用率 47.3% で、両群間に有意の差は認められなかった。以上の成績から、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であると考えられた。

は じ め に

Cefadroxil (CDX) は米国 Bristol 社で新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤で、Cephalexin (CEX) と類似した化学構造式を有している (Fig. 1)。本剤は CEX とほぼ同等の抗菌力を有し¹⁾、経口投与により速やかに吸収され、血中濃度半減期が長い²⁻⁵⁾ため高い血中濃度が持続する特徴を有する²⁻⁵⁾。また生体内では代謝を受けずに抗菌活性を有した状態で尿中へ排泄され、500 mg 経口投与後 0~8 時間の尿中回収率は 67.8~87.2% と報告されている¹⁻⁷⁾。

われわれは本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性ならびに安全性を客観的に評価することを目的として、well control 法による比較試験を行った。対照薬としては化学構造式および抗菌スペクトラムが類似し、現在広く臨床に使用されその効果に対する評価が一致している CEX を選び、さらに CDX の血中濃度半減期が CEX より長いという特徴を考慮して持続型 CEX、すなわち

L-CEX を選択した。

対象ならびに方法

1. 対象疾患および患者条件

対象患者は、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 13 関連病院 (Table 1) に昭和 54 年 11 月から昭和 55 年 3 月までに外来または入院中の、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁸⁾ の患者条件を満足するものとした。

患者条件および除外条件を以下に示した。

1) 患者条件

- i) 年齢は 16 才以上とし、性別は問わない
- ii) 投薬前尿中白血球数 ≥ 5 コ/hpf
- iii) 投薬前尿中生菌数 $\geq 10^4$ コ/ml

2) 除外条件

- i) 対象患者および患者条件に違反した症例
- ii) その他、key code 開封前に効果判定委員会が除外と認めた症例

また次の項目のいずれかに該当する症例は原則として投薬を避けた。

- i) 妊婦および授乳中の婦人
- ii) ペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤にアレルギーの既往のある患者
- iii) 本剤投薬直前の治療で CDX または CEX のいづ

Fig. 1 Chemical structure of Cefadroxil

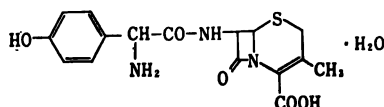


Table 1 Collaborated urological clinics

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital
Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital
Department of Urology, Toyama Municipal Hospital
Hasegawa Clinic
Department of Urology, Tonami Welfare Hospital
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital
Department of Urology, Takaoka Municipal Hospital
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
Department of Urology, Ishikawa Central Hospital
Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital
Department of Urology, Fukui Prefectural Hospital
Department of Urology, Fujita Hospital

れが使用された症例

iv) 重篤な腎あるいは肝障害のある患者

v) フロセミド、エタクリン、ブメタニドなどの投薬を必要とする症例

vi) 回腸導管、カテーテル非留置尿管皮膚瘻症例。ただし、二重カテーテル採尿⁹⁾を行う場合は検討症例としても差つかえない。

2. 比較方法

L-CEX を対照薬とした群間比較試験によった。しかし CDX はカプセル剤、L-CEX は顆粒剤であり、剤型の違いから blind による両薬剤の識別不能性を確保できないため well control 法を採用し、第3者のコントローラーによる薬剤わりつけからデータ解析にいたる試験の全過程を無作為かつ公正に行うこととした。

3. 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カプセル中 CDX 0.5g (力価) 含有

対照薬剤：1包中 CEX 1g (力価) 含有

両薬剤は1症例分を1箱に収め、厳封し、ラベルには薬剤名を「CDEX」と表示し、開箱せねばいづれの薬剤かの識別が不可能な状態とした。

4. 薬剤のわりつけ

あらかじめコントローラーにより4症例分を1組とし、同数の CDX および L-CEX を無作為にわりつけ、key code は試験終了まで両コントローラーが保管した。

薬剤は患者の受診順に外箱に記載してある薬剤番号順に投薬することとし、開箱後は当該薬剤番号の患者以外に使用してはならないこととした。

使用薬剤の含量試験は、薬剤わりつけ後から試験開始

までの間に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について国立予防衛生研究所に依頼して行った。また試験終了後にも、残薬から無作為に抽出した両薬剤について含量試験を行い、その他の製剤試験については同様に星薬科大学薬剤学教室に依頼した。

5. 用法、用量および投薬期間

CDX の投薬量は1回 0.5g 1日3回毎食後に、L-CEX は1回 1.0g 1日2回を朝、夕食後に経口投薬し、投薬期間は5日間とした。

6. 観察および検査項目

UTI 薬効評価基準(第2版)⁸⁾に準じて、投薬前および投薬終了後24時間以内に自覚症状の観察、膿尿所見を中心とする検尿、尿細菌培養検査を行った。なお重篤な副作用が発現した場合は、担当医の判断で投薬を中止できることとし、中止時に所定の検査を行い、その所見と中止理由、処置およびその後の経過を詳細に調査表に記載することとした。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、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血清クレアチニン)は投薬前および終了後に可能な限り実施し、検査値異常が認められた場合には正常値に復するまで追跡することとした。

採尿方法は原則として男子は中間尿、女子はカテーテル尿とした。尿中細菌は各施設で定量培養法またはウリカルト[®](第一化学薬品)を用いた簡易法により菌数を測定し、菌種の同定およびMICの測定は輸送用培地(ハートインフュージョン寒地培地栄研)またはウリカルト[®]を用いた菌株輸送により、順天堂大学医学部臨床病理学教室にて一括して行った。MICは日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に従って測定した。

7. 脱落規定

試験開始前に次に示す脱落規定を定め、試験終了後の開鍵前に行われた効果判定委員会（黒田恭一、大川光央、三崎俊光、中山英之助、神田静人、小島 明、宮城徹三郎、島田宏一郎およびコントローラーから構成）で除外例も含めて検討し、脱落例と判定された症例は臨床効果の判定は行わないことにしたが、副作用の検討には加えた。

- i) 規定どおりに投薬されなかった症例
- ii) 副作用のため投薬が中止された症例
- iii) 臨床効果に影響ありと考えられる薬剤または処置が併用された症例

iv) その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例

8. 臨床効果判定および有用性判定

1) 効果判定委員会による判定

効果判定は UTI 薬効評価基準（第2版）⁶⁾ に準じて、膿尿と細菌尿を指標として判定した。すなわち膿尿に対する効果は正常化、改善、不変の3段階（Fig. 2）、細菌尿に対する効果は陰性化、減少、菌交代、不変の4段階（Fig. 3）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. 4）。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、また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、参考資料とした。

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段階に治療効果を判定し、さらに副作用なども考慮して各症例毎の有用性を、きわめて有用性あり、有用性あり、どちらともいえない、不満である、非常に不満、の5段階に判定した。

9. 開鍵およびデータの解析方法

各施設試験参加者立合いのもと、全症例の調査表記載内容を確認し、かつ効果判定委員会での決定事項について全員の承認を得た後、コントローラーにより開鍵された。

症例の集計、解析はコントローラーがこれにあたり、推計学的解析は、 χ^2 検定（YATES の補正）、FISHER の直接確率計算法、WILCOXEN の順位と検定（MANN-WHITNEY の U 検定）などを用いて行い、両側 5% を有意水準とした。

Fig. 2 Criteria for evaluation of efficacy on pyuria

After	+++	++	(10-30 cells/HPP) ⁺	(5-9 cells/HPP) ⁺	(3-4 cells/HPP) ⁺	(0-1 cells/HPP) ⁺
Before			Decreased	Decreased	Cleared	Cleared
+++						
++						
(10-30 cells/HPP) ⁺		Unchanged				
(5-9 cells/HPP) ⁺						

Fig. 3 Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria

Replaced organism by species in faeces	0 - <10 ³ cells/ml	≥10 ³ cells/ml
0	Eliminated	Replaced
<10 ³ cells/ml	Suppressed	
≥10 ³ cells/ml		Unchanged

Fig. 4 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

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

臨床成績

1. 検討薬剤の含量試験

試験開始前（昭和 54 年 11 月 Bristol 萬有製薬 同年 12 月国立予防衛生研究所）および終了後（昭和 55 年 4 月 Bristol 萬有製薬）に行った。両薬剤の含量は Table 2 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 237 例で、CDX 投薬群（以下、CDX 群）120 例、L-CEX 投薬群（以下、L-CEX 群）117 例であった（Table 3）。除外、脱落症例数は、CDX 群 21 例（17.5%）、L-CEX 群 26 例（22.2%）で、臨床効果判定可能症例数は、CDX 群 99 例、L-CEX 群 91 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 4 に一括して示した。

3. 患者特性

1) 背景因子

Table 2 Quantity test

Drug	Pre-study assay		Post-study assay 1980 April
	1979 November	1979 December	
CDX	525 mg/cap.	535 mg/cap.	529 mg/cap.
L-CEX	521 mg/g	530 mg/g	527 mg/g

Table 3 Patients studied

Patients	CDX	L-CEX	Statistical analysis
Total No. of cases	120	117	
No. of cases excluded	18	23	N.S.
No. of drop out cases	3	3	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	99	91	
No. of cases evaluated for side effect	119	117	N.S.

Table 4. Reasons for exclusion and drop out

1. Exclusion

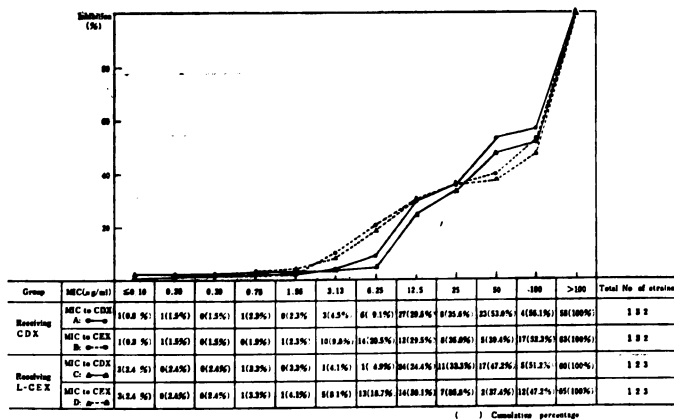
Reasons	CDX	L-CEX
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	13	13
Pyuria less than 5 cells/HPF	0	2
Missing data of bacteriuria	2	2
Unsuitable cases (<i>Candida</i>)	2	2
Not conforming to Protocol:		
Same patients treated twice	1	2
Treated with Keflin prior to this study	0	1
Discontinued due to renal failure	0	1

2. Drop out

Reasons	CDX	L-CEX
Discontinued due to uneffectiveness	1	2
Discontinued due to side effect	1	0
Patient not returned to hospital	1	0
Transferred to another hospital	0	1

Table 6 Organisms isolated from urine

Isolates		CDX	L-CEX	Statistical analysis
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	26	21	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	14	17	
	Indole(+) <i>Proteus</i>	17	15	
	Indole(-) <i>Proteus</i>	1	3	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	13	8	
	<i>Serratia</i> spp.	21	23	
	<i>Enterobacter</i> spp.	3	3	
	<i>Citrobacter</i> spp.	2	3	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2	8	
	Other GNR	5	3	
Sub-total		104	104	N.S.
Gram positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	10	7	
	<i>S. aureus</i>	3	3	
	<i>S. faecalis</i>	25	23	
	Other GPC	1	6	
	GPR	1	0	
Sub-total		40	39	
Total		144	143	

Fig. 6 Distribution of sensitivity (10^8 cells/ml)

Proteus 17 株などの順に多く、一方 L-CEX 群は *Serratia* spp. 23 株, *Escherichia coli* 21 株, *Klebsiella* spp. 17 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。

これら分離菌のうち MIC が測定された菌株は、CDX 群の 144 株中 132 株、L-CEX 群の 143 株中 123 株で、両群間の MIC 測定率に有意の差は認められなかった。接種菌量 10^8 および 10^6 cells/ml における MIC は Fig. 5, 6 のとおりで CDX の CDX 群と L-CEX 群の間、CEX の CDX 群と L-CEX 群の間でそれぞれの

背景因子として、性、年齢、体重、入院・外来の別、感染部位、基礎疾患、UTI 疾患病態群別、カテーテル留置の有無、膿尿の程度、尿中生菌数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 5)。

2) 投薬前尿中分離菌

投薬前の尿中分離菌をまとめると Table 6 のとおりで、CDX 群 99 例から 144 株、L-CEX 群 91 例から 143 株が分離された。菌種別にみると CDX 群は *Escherichia coli* 26 株, *Serratia* spp. 21 株, indole (+)

Table 7 Reason for discontinuation (Cases adopted by committee members)

	All cases		Bacterial pneumonia		Mycoplasmal pneumonia, PAP		Chronic RTI	
	CPZ	CEZ	CPZ	CEZ	CPZ	CEZ	CPZ	CEZ
Effect was insufficient	7	13	3	3	0	2	4	8
Cured	23	8	10	1	3	1	10	6
Adverse reaction appeared	6	3	2	1	1	1	3	1
No evidence of pulmonary infection was found	1	0					1	0
Statistical test	χ^2 -test * CPZ>CEZ		χ^2 -test * CPZ>CEZ		N.S.		N.S.	

Table 8 Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		CDX	24	6	8	38 (38.4%)
		L-CEX	22	5	6	33 (36.3%)
Decreased		CDX	2	1	1	4 (4.0%)
		L-CEX	1	0	2	3 (3.3%)
Replaced		CDX	3	1	8	12 (12.1%)
		L-CEX	3	2	7	12 (13.2%)
Unchanged		CDX	6	5	34	45 (45.5%)
		L-CEX	8	5	30	43 (47.3%)
Efficacy on pyuria		CDX	35 (35.4%)	13 (13.1%)	51 (51.5%)	99
		L-CEX	34 (37.4%)	12 (12.1%)	45 (49.5%)	91
 Excellent		CDX	24 (24.2%) 22 (24.2%)		Overall effectiveness rate	Statistical analysis
L-CEX						
 Moderate		CDX	22 (22.2%) 19 (20.9%)		CDX 46/99 (46.5%)	
		L-CEX				
 Poor		CDX	53 (53.5%) 50 (54.9%)		CEX 41/91 (45.1%)	N.S.
		L-CEX				

MIC 分布に有意の差は認められなかった。なお全菌株について CDX の MIC と CEX の MIC の比較でも両群間に有意の差は認められなかった。

3) 投薬前自覚症状

自覚症状に対する有症状率を Table 7 に示した。何らかの症状を1つでも有していた症例数は、CDX 群で 43 例 (43.4%)、L-CEX 群で 36 例 (39.6%) みられたが、両群間に有意の差は認められなかった。

以上、検討したいずれの患者特性にも両群間に有意の差は認められず、両群間の有効性、安全性および有用

性に関する比較検討が可能であると判断された。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 8 に示したとおりで、CDX 群では著効 24 例 (24.2%)、有効 22 例 (22.2%)、無効 53 例 (53.3%) で、著効と有効を合わせた有効率は 46.5% であった。一方、L-CEX 群では著効 22 例 (24.2%)、有効 19 例 (20.9%)、無効 50 例 (54.9%) で有効率は 45.1% となり、著効率、有効率ともに両群間に有意の差は認められなかった。

Table 9 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical analysis
Single infection	1st group	CDX L-CEX	10 (10.1%) 7 (7.7%)	1 0	1 1	8 6	20.0% 14.3%	N.S.
	2nd group	CDX L-CEX	18 (18.2%) 14 (15.4%)	1 2	5 3	12 9	33.3% 35.7%	N.S.
	3rd group	CDX L-CEX	8 (8.1%) 2 (2.2%)	4 1	0 1	4 0	50.0% 100.0%	N.S.
	4th group	CDX L-CEX	30 (30.3%) 30 (33.0%)	14 11	8 10	8 9	73.3% 70.0%	N.S.
	Sub total	CDX L-CEX	66 (66.7%) 53 (58.2%)	20 14	14 15	32 24	51.5% 54.7%	N.S.
Mixed infection	5th group	CDX L-CEX	7 (7.1%) 9 (9.9%)	1 1	0 0	6 8	14.3% 11.1%	N.S.
	6th group	CDX L-CEX	26 (26.3%) 29 (31.9%)	3 7	8 4	15 18	42.3% 37.9%	N.S.
	Sub total	CDX L-CEX	33 (33.3%) 38 (41.8%)	4 8	8 4	21 26	36.4% 31.6%	N.S.
Total		CDX L-CEX	99 (100.0%) 91 (100.0%)	24 22	22 19	53 50	46.5% 45.1%	N.S.

Table 10 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Indwelling	CDX L-CEX	17 16	2 1	1 1	14 14	17.6 12.5	N.S.
Not indwelling	CDX L-CEX	82 75	22 21	21 18	39 36	52.4 52.0	N.S.

これを UTI 疾患病態群別に検討した成績を Table 9 に示した。第 1～6 群のいずれにおいても両群間に有意の差は認められず、また単独および混合感染別の検討でも両群間に有意の差は認められなかった。

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の有効率は CDX 群 17.6%, L-CEX 群 12.5%, またカテーテル非留置症例では CDX 群 52.4%, L-CEX 群 52.0% と両群間に有意の差は認められなかった (Table 10)。

次に原因菌の決定が困難な混合感染例を除いて、単独感染例だけについて菌種別総合臨床効果を検討した成績を Table 11 に示したが、いずれの菌種についても両群間に有意の差は認められなかった。また CDX および CEX がほとんど抗菌力を有しない菌種を除き、*Esche-*

richia coli, *Klebsiella* spp., indole (–) *Proteus*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. などが分離された症例についての検討では、CDX 群は著効 18 例 (43.9%), 有効 12 例 (29.3%), 無効 11 例 (26.8%), また L-CEX 群は著効 13 例 (39.4%), 有効 13 例 (39.4%), 無効 7 例 (21.2%) と両群とも比較的高い有効率が得られたが、両群間に有意の差は認められなかった。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 12 に示したとおりで、CDX 群では正常化 35 例 (35.4%), 改善 13 例 (13.1%), 不変 51 例 (51.5%) で、正常化と改善を合わせた改善率 48.5%, L-CEX 群では正常化 34 例 (37.4%), 改善 12 例 (13.2%), 不変 45 例 (49.5%) で改善率

Table 11 Overall clinical efficacy by organism (single infection)

Organism	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	CDX 17 L-CEX 16	11 5	1 6	5 5	12/17 (70.6) 11/16 (68.8)	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	CDX 10 L-CEX 5	2 1	6 3	2 1	8/10 (80) 4/5 (80)	N.S.
	Indole(+) <i>Proteus</i>	CDX 6 L-CEX 5	0 0	0 1	6 4	0/6 (0) 1/5 (20)	N.S.
	Indole(-) <i>Proteus</i>	CDX 1 L-CEX 1	0 0	0 1	1 0	0/1 (0) 1/1 (100)	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	CDX 6 L-CEX 2	0 0	2 1	4 1	2/6 (33.3) 1/2 (50)	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	CDX 10 L-CEX 11	0 1	0 0	10 10	0/10 (0) 1/11 (9.1)	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	CDX 1 L-CEX 1	1 0	0 0	0 1	1/1 (100) 0/1 (0)	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	CDX 1 L-CEX 1	1 0	0 0	0 1	1/1 (100) 0/1 (0)	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	CDX 1 L-CEX 0	1 0	0 0	1 0	0/1 (0) —	
	Other GNR	CDX 53 L-CEX 42	15 7	9 12	29 23	24/53 (45.3) 19/42 (45.2)	N.S.
Gram positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	CDX 6 L-CEX 2	3 1	2 1	1 0	5/6 (83.3) 2/2 (100)	N.S.
	<i>S. aureus</i>	CDX 0 L-CEX 1	0 0	0 1	0 0	— 1/1 (100)	
	<i>S. faecalis</i>	CDX 7 L-CEX 7	2 5	3 1	2 1	5/7 (71.4) 6/7 (85.7)	N.S.
	Other GPC	CDX 0 L-CEX 1	0 1	0 0	0 0	— 1/1 (100)	
	Sub-total	CDX 13 L-CEX 11	5 7	5 3	3 1	10/13 (76.9) 10/11 (90.9)	N.S.
Total		CDX 66 L-CEX 53	20 14	15	32 24	34/66 (51.5) 29/53 (54.7)	N.S.

Table 12 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
CDX	35 (35.4%)	13 (13.1%)	51 (51.5%)	99	N.S.
	48 (48.5%)				
L-CEX	34 (37.4%)	12 (13.2%)	45 (49.5%)	91	
	46 (50.5%)				

Table 13 Efficacy on pyuria classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased (%)	Statistical analysis
Single infection	1st group	CDX L-CEX	10(10.1%) 7(7.7%)	1 1	2 0	7 6	30.0% 14.3%	N.S.
	2nd group	CDX L-CEX	18(18.2%) 14(15.4%)	4 4	2 1	12 9	33.3% 35.7%	N.S.
	3rd group	CDX L-CEX	8(8.1%) 2(2.2%)	4 1	1 0	3 1	62.5% 50.0%	N.S.
	4th group	CDX L-CEX	30(30.3%) 30(33.0%)	18 15	3 6	9 9	70.0% 70.0%	N.S.
	Sub total	CDX L-CEX	66(66.7%) 53(58.2%)	27 21	8 7	31 25	53.0% 52.8%	N.S.
Mixed infection	5th group	CDX L-CEX	7(7.1%) 9(9.9%)	2 2	1 0	4 7	42.9% 22.2%	N.S.
	6th group	CDX L-CEX	26(26.3%) 29(31.9%)	6 11	4 5	16 13	38.5% 55.2%	N.S.
	Sub total	CDX L-CEX	33(33.3%) 38(41.8%)	8 13	5 5	20 20	39.4% 47.4%	N.S.
Total		CDX L-CEX	99(100%) 91(100%)	35 34	13 12	51 45	48.5% 50.5%	N.S.

Table 14 Influence of indwelling catheter on efficacy on pyuria

Catheter	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased (%)	Statistical analysis
Indwelling	CDX L-CEX	17 16	3 3	3 0	11 13	35.3 18.8	N.S.
Not indwelling	CDX L-CEX	82 75	32 31	10 12	40 32	51.2 57.3	N.S.

50.5% となり、両群間に有意の差は認められなかった。

これを UTI 疾患病態群別に検討した成績を Table 13 に示した。いずれの群においても、また単独、混合感染の別についても両群間に有意の差は認められなかった。

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の改善率は CDX 群 35.3%、L-CEX 群 18.8% と CDX 群が高かったが、有意の差は認められなかった。またカテーテル非留置症例でも両群間に有意の差は認められなかった (Table 14)。

次に単独感染例だけについて菌種別の膿尿に対する効果を検討した成績を Table 15 に示したが、いずれの菌種についても両群間に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 16 に示したとおりで、

CDX 群では陰性化 38 例 (38.4%)、減少 4 例 (4.0%)、菌交代 12 例 (12.1%)、不変 45 例 (45.5%) で、陰性化と減少を合わせた減少率 42.4%、L-CEX 群では陰性化 33 例 (36.3%)、減少 3 例 (3.3%)、菌交代 12 例 (13.2%) で減少率 39.6% となり、両群間に有意の差は認められなかった。

これを UTI 疾患病態群別に検討した成績を Table 17 に示した。いずれの群においても、また単独、混合感染の別についても両群間に有意の差は認められなかった。

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の減少率は CDX 群 17.6%、L-CEX 群 6.3% で、いずれも低い減少率であったが両群間に有意の差は認められなかった (Table 18)。

次に単独感染例だけについて菌種別の細菌尿に対する

Table 15 Efficacy on pyuria by organism (single infection)

Organism		Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased (%)	Statistical analysis
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	CDX L-CEX	17 16	12 8	2 3	3 5	82.4 68.8	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	CDX L-CEX	10 5	5 1	1 2	4 2	60 60	N.S.
	Indole (+) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX	6 5	0 2	0 0	6 3	0 40	N.S.
	Indole (-) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX	1 1	0 1	0 0	1 0	0 100	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	CDX L-CEX	6 2	1 1	2 0	3 1	50 50	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	CDX L-CEX	10 11	2 1	1 2	7 8	30 27.3	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	CDX L-CEX	1 1	1 0	0 0	0 1	100 0	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	CDX L-CEX	1 1	1 0	0 0	0 1	100 0	N.S.
	Other GNR	CDX L-CEX	1 0	0 0	0 0	1 0	— 0	
	Sub-total	CDX L-CEX	53 42	22 14	6 7	25 21	52.8 50	N.S.
Gram positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	CDX L-CEX	6 2	3 1	1 0	2 1	66.7 50	N.S.
	<i>S. aureus</i>	CDX L-CEX	0 1	0 0	0 0	0 1	— 0	
	<i>S. faecalis</i>	CDX L-CEX	7 7	2 5	1 0	4 2	42.9 71.4	N.S.
	Other GPC	CDX L-CEX	0 1	0 1	0 0	0 0	— 100	
	Sub-total	CDX L-CEX	13 11	5 7	2 0	6 4	53.8 63.6	N.S.
Total		CDX L-CEX	66 53	27 21	8 7	31 25	53.0 52.8	N.S.

Table 16 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
CDX	38 (38.4%)	4 (4.0%)	12 (12.1%)	45 (45.5%)	99	N.S.
	42 (42.4%)					
L-CEX	33 (36.3%)	3 (3.3%)	12 (13.2%)	43 (47.3%)	91	
	36 (39.6%)					

Table 17 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated + Decreased	Statistical analysis
Single infection	1st group	CDX L-CEX	10 (10.1%) 7 (7.7%)	2 0	0 0	1 2	7 5	20.0% 0.0%	N.S.
	2nd group	CDX L-CEX	18 (18.2%) 14 (15.4%)	4 3	2 1	3 2	9 8	33.3% 28.6%	N.S.
	3rd group	CDX L-CEX	8 (8.1%) 2 (2.2%)	4 1	0 1	2 0	2 0	50.0% 100.0%	N.S.
	4th group	CDX L-CEX	30 (30.3%) 30 (33.0%)	20 18	0 1	3 3	7 8	66.7% 63.3%	N.S.
	Sub-total	CDX L-CEX	66 (66.7%) 53 (58.2%)	30 22	2 3	9 7	25 21	48.5% 47.2%	N.S.
Mixed infection	5th group	CDX L-CEX	7 (7.1%) 9 (9.9%)	1 1	0 0	0 0	6 8	14.3% 11.1%	N.S.
	6th group	CDX L-CEX	26 (26.3%) 29 (31.9%)	7 10	2 0	3 5	14 14	34.6% 34.5%	N.S.
	Sub-total	CDX L-CEX	33 (33.3%) 38 (41.8%)	8 11	2 0	3 5	20 22	30.3% 28.9%	N.S.
Total		CDX L-CEX	99 (100%) 91 (100%)	38 33	4 3	12 12	45 43	42.4% 39.6%	N.S.

Table 18 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

Catheter	Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated + Decreased (%)	Statistical analysis
Indwelling	CDX L-CEX	17 16	3 1	0 0	1 2	13 13	17.6 6.3	N.S.
Not Indwelling	CDX L-CEX	82 75	35 32	4 3	11 10	32 30	47.6 46.7	N.S.

効果を検討した成績を Table 19 に示したが、いずれの菌種についても両群間に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 20 に示した。全菌株についてみると、CDX 群では 144 株中消失 90 株 (62.5%)、存続 54 株 (37.5%)、L-CEX 群では 143 株中消失 87 株 (60.8%)、存続 56 株 (39.2%) であり、両群間に有意の差は認められなかった。これをグラム陰性菌および陽性菌別に検討したが、いずれも両群間に有意の差は認められなかった。さらに菌種別にみると、*Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* などは CDX 群の、また *Klebsiella* spp., indole (+) *Proteus* などは L-CEX 群の消失率がやや高かったが、他の菌種をも含めて両群間に有意

の差は認められなかった。

投薬後出現菌として、CDX 群では *Pseudomonas* spp. 10 株, *Serratia* spp. 5 株, indole (+) *Proteus* など計 33 株, L-CEX 群では *Pseudomonas* spp. 19 株, *Serratia* spp. 6 株, indole (+) *Proteus* 4 株など計 48 株が認められ、L-CEX 群に若干多い傾向がみられたが、両群間に有意の差は認められなかった (Table 21)。

なお各菌種の MIC と消失率との関係を Table 22-1, 22-2 に一括して示したが、両群とも MIC が >100 μ g/ml になると消失率が低下する傾向が認められた。

5) 自他覚症状に対する効果

両薬剤の自他覚症状に対する効果をまとめると Table 23 のとおりである。症状により多少の相違はみられる

Table 19 Efficacy on bacteriuria by organism (single infection)

Organism	Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated + Decreased (%)	Statistical analysis	
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	CDX L-CEX	17 16	12 8	0 2	2 3	3 3	70.6 62.5	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	CDX L-CEX	10 5	5 2	1 1	3 2	1 0	30 30	N.S.
	Indole (+) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX	6 5	0 0	0 0	0 1	6 4	0 0	N.S.
	Indole (-) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX	1 1	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	CDX L-CEX	6 2	1 1	1 0	0 0	4 1	33.3 50	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	CDX L-CEX	10 11	0 1	0 0	0 0	10 10	0 9.1	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	CDX L-CEX	1 1	1 0	0 0	0 0	0 1	100 0	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	CDX L-CEX	1 1	1 0	0 0	0 0	0 1	100 0	N.S.
	Other GNR	CDX L-CEX	1 0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 —	
	Sub-total	CDX L-CEX	54 42	20 12	2 3	7 7	24 20	41.5 35.7	N.S.
Gram positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	CDX L-CEX	6 2	5 2	0 0	1 0	0 0	83.3 100	N.S.
	<i>S. aureus</i>	CDX L-CEX	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	— 100	
	<i>S. faecalis</i>	CDX L-CEX	7 7	5 6	0 0	1 0	1 1	71.4 85.7	N.S.
	Other GPC	CDX L-CEX	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	— 100	
	Sub-total	CDX L-CEX	13 11	10 10	0 0	2 0	1 1	76.9 90.9	N.S.
Total	CDX L-CEX	66 53	30 22	2 3	9 7	25 21	45.5 41.5	N.S.	

ものの、いずれ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 24 に示したとおりで、CDX 群では著効 22 例 (22.2%)、有効 20 例 (20.2%)、やや有効 14 例 (14.1%)、無効 43 例 (43.4%) で、著効と有効を合わせた有効率は 42.4% であった。一方、L-CEX 群では著効 16 例 (17.6%)、有効 23 例 (25.3%)、やや有効 14 例 (15.4%)、無効 38 例 (41.8%) で有効率 42.9% となり、著効率、有効率ともに両群間に有意の差は認められなかった。

6. 副作用

CDX 群 119 例、L-CEX 群 117 例について副作用の検討を行った。自他覚的症状は、CDX 群の 1 例にみられた。すなわち患者が服薬 2 日目に顔および手足のむくみを感じたため服薬を 3 日目から中止し、中止後 3 日目の来院時には消失していた。担当医はこれを確認しておらず、また BUN、血清クレアチニンは投薬後むしろ改善傾向を示し、その他の臨床検査値にも異常は認められていない。そのため担当医は薬剤との関連はないらしいと報告している (Table 25)。

臨床検査値異常を示した例は、薬剤との関連性有無に

Fig. 7-1 Laboratory findings before and after treatment

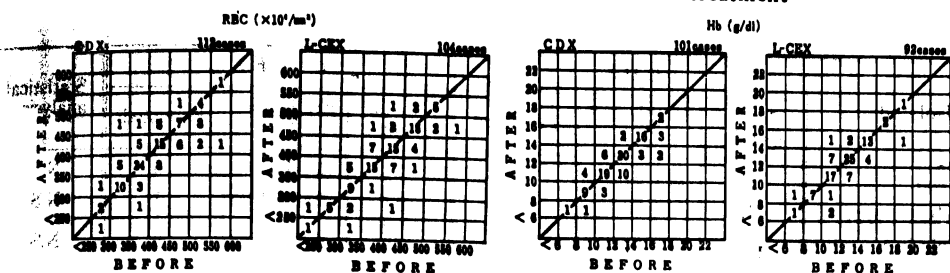


Fig. 7-2 Laboratory findings before and after treatment

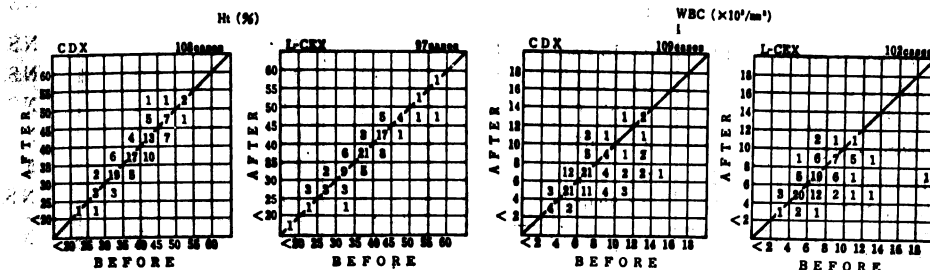


Fig. 7-3 Laboratory findings before and after treatment

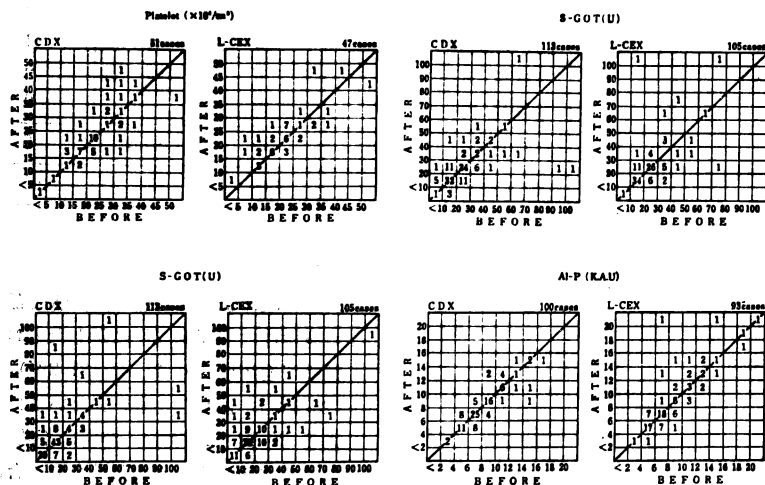
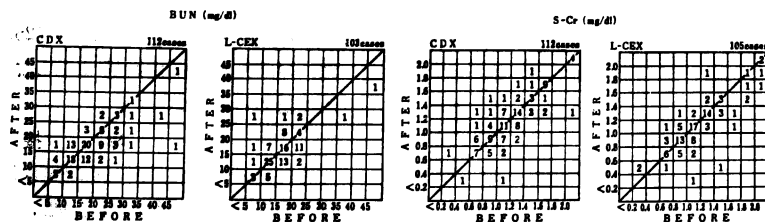


Fig. 7-3 Laboratory findings before and after treatment



かわらず表示すると Table 26 のとおりとなる。CDX 群では 7 例に GOT 上昇 3 件, GPT 上昇 4 件および BUN 上昇, 血清クレアチニン上昇, 赤血球減少, 白血球数増加, アルカリフォスファターゼ上昇各 1 件の計 14 件, L-CEX 群では 10 例に GOT 上昇 5 件, GPT 上

昇 3 件, アルカリフォスファターゼ上昇 3 件, BUN 上昇 2 件および赤血球減少, 血色素量減少各 1 件の計 15 件に認められたが, 両群間の発現率には有意の差は認められなかった。Fig. 7-1~3 に投薬前後に測定が行われた全症例の臨床検査成績を示した。

Table 20 Bacteriological response

Isolated		CDX			L-CEX			Statistical analysis
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	26	22 (84.6%)	4	21	15 (71.4%)	6	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	14	11 (78.6%)	3	17	16 (94.1%)	1	N.S.
	Indole (+) <i>Proteus</i>	117	6 (35.3%)	11	15	6 (40.0%)	9	N.S.
	Indole (-) <i>Proteus</i>	1	1 (100 %)	0	3	3 (100 %)	0	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	13	2 (15.4%)	11	8	3 (37.5%)	5	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	21	3 (14.3%)	18	23	2 (8.7%)	21	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	3	3 (100 %)	0	3	1 (33.0%)	2	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	2	1 (50.0%)	1	3	0 (0 %)	3	N.S.
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2	0 (0 %)	2	8	6 (75.0%)	2	N.S.
	Other GNR	5	4 (80.0%)	1	3	2 (66.7%)	1	N.S.
	Sub-total	104	53 (51.0%)	51	104	54 (51.9%)	50	N.S.
Gram positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	10	9 (90.0%)	1	7	5 (71.4%)	2	N.S.
	<i>S. aureus</i>	3	3 (100 %)	0	3	3 (100 %)	0	N.S.
	<i>S. faecalis</i>	25	23 (92.0%)	2	23	19 (82.6%)	4	N.S.
	Other GPC	1	1 (100 %)	0	6	6 (100 %)	0	N.S.
	GPR	1	1 (100 %)	0	0	0	0	
	Sub-total	40	37 (92.5%)	3	39	33 (84.6%)	6	N.S.
Total		144	90 (62.5%)	54	143	87 (60.8%)	56	N.S.

Table 21 Strains appearing after treatment

Organism		CDX	L-CEX
		No. of strains (%)	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>		2 (6.1%)	3 (6.3%)
Indole (+) <i>Proteus</i>		4 (12.1%)	4 (8.3%)
<i>Pseudomonas</i> spp.		10 (30.3%)	19 (39.6%)
<i>Serratia</i> spp.		5 (15.2%)	6 (12.5%)
<i>Enterobacter</i> spp.		1 (3.0%)	3 (6.3%)
<i>Citrobacter</i> spp.		1 (3.0%)	1 (2.1%)
<i>Acinetobacter</i> spp.		2 (6.1%)	2 (4.2%)
Other GNR		2 (6.1%)	3 (6.3%)
<i>S. epidermidis</i>			2 (4.2%)
<i>S. faecalis</i>		1 (3.0%)	1 (2.1%)
<i>Streptococcus</i> sp.		1 (3.0%)	
Other GPC		1 (3.0%)	2 (4.2%)
<i>Candida</i> , <i>T. glabrata</i> , <i>Tricosporon</i>		3 (9.1%)	2 (4.2%)
Total		33 (100 %)	48 (100 %)
No. of cases	Appeared	28	32
	Not appeared	71	59

7. 有用性

担当医による有効性と安全性などを考慮して判定された有用性は Table 27 に示したとおりで、CDX 群では極めて有用性あり 21 例 (21.2%)、有用性あり 25 例 (25.3%)、どちらともいえない 12 例 (12.1%)、不満である 26 例 (26.3%)、非常に不満 15 例 (15.2%) で、極めて有用性ありと有用性ありを合わせた有用率 46.5%、L-CEX 群では極めて有用性あり 15 例 (16.5%)、有用性あり 28 例 (30.8%)、どちらともいえない 11 例 (12.1%)、不満である 24 例 (26.4%)、非常に不満 13 例 (14.3%) で有用率 47.3% となり、両群間に有意の差は認められなかった。

考 按

今回われわれは、新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤 CDX の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象疾患、また L-CEX を対照薬剤として、well-control 法により比較検討した。本試験は、製剤の理由から両薬剤の識別不能性を確保できないため、二重盲検法によらず、well control 法を用いた。薬剤は患者の受診順に薬剤番号の若いほうから使用することとし、また試験終了時の

Table 22-1 Relation between MIC and bacteriological response

No. of strains eradicated/No. of strains isolated
Inoculum size: 10^5 cells/ml

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											Total	
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done
<i>E. coli</i>	CDX L-CBX					0/1	1/1 3/3	3/3 3/6	10/14 5/5	3/3 1/2	1/1	1/1	1/1 1/1	2/2 2/3
<i>Klebsiella</i> spp.	CDX L-CBX							2/2 5/5	6/8 6/6	3/4 1/1	0/1		2/2	2/2
Indole (+) <i>Proteus</i>	CDX L-CBX											2/2	6/16 4/13	0/1
Indole (-) <i>Proteus</i>	CDX L-CBX								2/2	1/1				1/1
<i>Pseudomonas</i> spp.	CDX L-CBX											0/1	2/12 3/8	
<i>Serratia</i> spp.	CDX L-CBX												2/20 2/22	1/1 0/1
<i>Enterobacter</i> spp.	CDX L-CBX								1/1			2/2 0/2		1/1
<i>Citrobacter</i> spp.	CDX L-CBX										1/2		0/3	
<i>Acinetobacter</i> spp.	CDX L-CBX							1/1		1/2		0/1	0/1 4/5	0/2 6/8
Other GNB	CDX L-CBX	1/1					1/1	1/1	1/1		1/1	0/1	0/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>	CDX L-CBX	0/1	1/1		1/1		1/1 1/1	1/1	1/1 1/1		1/1	1/1	1/1	1/2 2/3
<i>S. aureus</i>	CDX L-CBX				1/1		1/1						2/2 2/2	2/2 3/3
<i>S. faecalis</i>	CDX L-CBX								2/2	1/1 1/1	16/18 1/1	1/1 5/8	3/3 8/9	23/25 19/23
Other GPC	CDX L-CBX	2/2												1/1 4/4
GPR	CDX L-CBX													1/1
Total	CDX L-CBX	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	0/0 (0%)	3/3 (100%) 5/5 (100%)	6/6 (100%) 10/13 (77%)	21/27 (78%) 14/14 (100%)	7/8 (88%) 5/7 (71%)	20/23 (87%) 1/2 (50%)	3/5 (60%) 8/12 (67%)	17/57 (30%) 24/65 (37%)	10/12 (83%) 17/20 (85%)

Table 22-2 Relation between MIC and bacteriological response

No. of strains eradicated/No. of strains isolated
Inoculum size: 10^8 cells/ml

Organism	Drug	MIC (µg/ml)												Total	
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		Not done
<i>E. coli</i>	CDX L-CEX					2/4	2/2 3/3	6/6 2/4	10/14 4/4	1/2	1/1	1/1	1/1	2/2 2/3	22/26 15/21
<i>Klebsiella</i> spp.	CDX L-CEX					1/1	1/1 2/2	4/4 5/5	4/6 4/4	2/3 0/1			2/2	2/2	11/14 16/17
Indole (+) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX										2/2		6/16 4/13	0/1	6/17 6/15
Indole (-) <i>Proteus</i>	CDX L-CEX								3/3					1/1	1/1 3/3
<i>Pseudomonas</i> spp.	CDX L-CEX										0/1		2/12 3/8		2/13 3/8
<i>Serratia</i> spp.	CDX L-CEX												2/20 2/22	1/1 0/1	3/21 2/23
<i>Enterobacter</i> spp.	CDX L-CEX								1/1				2/2 0/2	1/1	3/3 1/3
<i>Citrobacter</i> spp.	CDX L-CEX										1/2		0/3		1/2 0/3
<i>Acinetobacter</i> spp.	CDX L-CEX						1/1		1/1	0/1			0/2 4/5		0/2 6/8
Other GNB	CDX L-CEX	1/1					1/1	1/1	1/1		1/1	0/1	0/1	1/1	4/5 2/3
<i>S. epidermidis</i>	CDX L-CEX	1/1 0/1			1/1		1/1 1/1	2/2 1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		1/2 2/3	9/10 5/7
<i>S. aureus</i>	CDX L-CEX				1/1	1/1								2/2 2/2	3/3 3/3
<i>S. faecalis</i>	CDX L-CEX								2/2	3/3 1/2	15/17 1/2	9/10	3/3 4/5	4/4	23/25 19/23
Other GPC	CDX L-CEX	2/2												1/1 4/4	1/1 6/6
GPR	CDX L-CEX													1/1	1/1
Total	CDX L-CEX	2/2 (100%) 2/3 (67%)			1/1 (100%) 1/1 (100%)	1/1 (100%) 3/5 (60%)	4/4 (100%) 8/8 (100%)	12/12 (100%) 9/11 (82%)	19/25 (76%) 12/12 (100%)	5/6 (83%) 3/7 (43%)	19/23 (83%) 3/4 (75%)	2/2 (100%) 9/11 (82%)	15/26 (58%) 20/21 (95%)	10/12 (83%) 17/20 (85%)	50/144 (35%) 87/143 (61%)

Table 23 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Drug	Resolved	Persisted	Total	Statistical analysis
Fever	CDX	10 (90.9%)	1	11	N.S.
	L-CEX	4 (66.7%)	2	6	
Frequency	CDX	5 (17.2%)	24	29	N.S.
	L-CEX	10 (32.3%)	21	31	
Pain on urination	CDX	13 (72.2%)	5	18	N.S.
	L-CEX	9 (56.3%)	7	16	
Sense of residual urine	CDX	2 (100 %)	0	2	
	L-CEX	0	0	0	
Lower abdominal discomfort, Lower abdominal pain, Lumbar pain, Urinary incontinence	CDX	1 (33.3%)	2	3	N.S.
	L-CEX	1 (100 %)	0	1	

Table 24 Clinical evaluation by attending physicians

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical analysis
CDX	22 (22.2%)	20 (20.2%)	14 (14.1%)	43 (43.4%)	99	N.S.
L-CEX	16 (17.6%)	23 (25.3%)	14 (15.4%)	38 (41.8%)	91	

Table 25 Side effect

Drug	Sex	Age	Side effect			Administration	Ratio of appearance
			Type	Appeared date	Disappeared date		
CDX	F	60	Suspected edema	2nd day	3rd day	Discontinued at the discretion of the patient	1/119 (0.8%)

Table 26 Cases with deterioration in laboratory test result

Drug		Age	Sex	Items and changes of abnormal values	Cause	Ratio of appearance	Statistical analysis
CDX	2-4	76	M	RBC(429→374), Hb(13.0→11.4), Ht(40.5→35.5), WBC(7400→10100)	Unknown	7/119 (5.9%)	N.S.
	28-4	83	M	GOT(23→48), GPT(9→39)	Unknown		
	35-3	60	M	GOT(35→58), GPT(30→67)	Unknown		
	43-4	65	M	Al-p(11.0→13.4)	Unknown		
	59-1	67	M	GPT(16→37)	Drug		
	71-2	77	M	BUN(25.5→29.6), s-Cr(1.5→1.8)	Drug		
	72-1	57	M	GOT(17→46), GPT(18→80)	Drug		
L-CEX	13-3	70	M	GOT(17→164), GPT(8→49), Al-p(6.2→26.0)	Drug	10/117 (8.5%)	
	26-4	75	M	GOT(41→78), GPT(22→42)	Drug		
	27-1	80	M	BUN(15.9→27.2)	Unknown		
	27-3	67	F	BUN(17.7→24.7)	Unknown		
	35-1	65	M	GOT(34→67), GPT(12→56)	Unknown		
	35-4	32	M	RBC(432→273), Hb(11.3→6.9)	Unknown		
	43-3	65	M	Al-p(10.3→14.0)	Unknown		
	66-2	72	M	GOT(36→42)	Unknown		
	75-3	66	F	GOT(31→44)	Unknown		
	78-3	71	M	Al-p(13.9→14.6)	Unknown		

Table 27 Classification of utility of drug

Drug	High utility	Moderate utility	Un-determined	Unsatisfactory	Useless	Total	Statistical analysis
CDX	21 (21.2%)	25 (25.3%)	12 (12.1%)	26 (26.3%)	15 (15.2%)	99	N.S.
L-CEX	15 (16.5%)	28 (30.8%)	11 (12.1%)	24 (26.4%)	13 (14.3%)	91	

Table 28 Relation of overall clinical efficacy between evaluation according to the criteria of UTI committee in Japan and physicians' evaluation

UTI \ Dr.	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total
Excellent	32	13	1	0	46
Moderate	6	24	9	2	41
Poor	0	6	18	79	103
Total	38	43	28	81	190

効果判定も投薬された薬剤各未記入時に行うなど可能な限り公平性を期した。

対照薬剤は、CEX が CDX と化学構造式および抗菌スペクトラムが極めて類似していること、また CDX の血中濃度半減期が長いという特徴を考慮して、CEX の持続性製剤である L-CEX を選択した。CDX および L-CEX の 1 日投薬量は、健康成人について本試験開始前に検討された両薬剤の血清中濃度、尿中濃度および尿中排泄量の成績、CDX の全国集計の成績⁷⁾、さらに L-CEX の商品添付文書に記載されている 1 日投薬量などを参考にして、CDX 1.5 g (分 3)、L-CEX 2 g (分 2) とした。

複雑性尿路感染症の診断基準および臨床効果の判定は、最近泌尿器科領域を中心に汎用されている UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁸⁾ に準じて行い、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を行った。

総症例数は 237 例で、CDX および L-CEX が投薬された症例はそれぞれ 120 例および 117 例であった。除外・脱落例は全体の約 20% であり、臨床効果判定可能症例は両群とも 90 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。両群の患者特性についての検討では、両群間に有意の差は認められず、両群間における臨床効果、担当医による治療効果、安全性、有用性判定などの成績の比較は充分に可能であると判断された。

UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁸⁾ に従って判定した総合臨床効果を有効率でみると、CDX 群 46.5%、L-CEX 群 45.1% であり、ほぼ同等の成績であった。CDX 群の有効率は、対象疾患が尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であること、*Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. などの同薬剤が感受性を有しない菌種による感染例をかなり含んでいることを考えると、評価できる成績といえよう。しかし試験薬が経口剤のため、難治例への投薬が避けられる傾向があったとも考えられるが、疾患病態群別で第 1 および 5 群のカテーテル留置例が 17.2%、第 5 および 6 群の混合感染例も 33.1% 含まれており、CDX の治療成績はおおむね良好であつたと考えられよう。総合臨床効果を判定する指標となる膿尿および細菌尿に対する効果からの検討でも、ほぼ同等の成績であった。

担当医による治療効果判定成績についても、両群間に有意の差は認められず、ほぼ同等の成績であった。なお UTI 薬効評価基準 (第 2 版) による判定と担当医による治療効果判定との関係を Table 28 に示したが、よく一

致しており、CDX 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、発生頻度も低率であった。また両群間には有意の差は認められなかった。CEX が臨床的に広く使用され、安全性の高い薬剤であることはすでに認められていることであるが、本試験により CDX も安全性の高い薬剤であることを裏付ける 1 資料になりうるものと考えられた。

以上の結果から、CDX 1.5 g、L-CEX 2 g の 1 日投薬量でほぼ同等の臨床効果が期待できるものと考えられ、CDX は複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤であることを客観的に評価しえたものと考えられた。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE : Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 : 324~330, 1977
- 2) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. D. MENEZES : Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 : 331~338, 1977
- 3) HARTSTIN, A. I.; K. E. PATRICK, S. R. JONES, M. J. MILLER & R. E. BRYANT : Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12 : 93~97, 1977
- 4) JOLLY, E. R.; D. M. HENNES & D. RICHARDS : Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22 : 727~736, 1977
- 5) HENNES, D. M.; D. RICHARDS P. F. SANTELLA & F. RUBINFELD : Oral bioavailability of cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin. *Clinical Therapeutics* 1 : 263~273, 1978
- 6) 佐々木次郎, 松崎輝宏, 近内寿勝, 椎木一雄, 山田善雄, 磯部博行 : Cefadroxil のヒトにおける吸収・排泄およびその Pharmacokinetics について. *Jap. J. Antibiotics* 32 : 1372~1377, 1979
- 7) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, セファドロキシル, 1979, 福岡
- 8) UTI 研究会代表, 大越正秋, 河村信夫 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980
- 9) 神崎仁徳, 熊沢浄一 : 回腸導管における尿路感染症一特に採尿法について一. *西日泌尿* 41 : 667~670, 1979
- 10) 小酒井望, 五島達智子, 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

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CEFADROXIL AND L-CEPHALEXIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

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

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. KYOICHI 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

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

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

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

NOBUYA OGAWA
Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

NOZOMU KOSAKAI and TOYOKO OGURI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

The clinical efficacy and safety of cefadroxil and L-cephalexin prolonged action granules were evaluated in patients with complicated urinary tract infections under a well-controlled clinical trial.

The dose for cefadroxil was 500 mg administered orally 3 times a day for 5 days while the dose for L-cephalexin was 1000 mg administered orally twice a day for 5 days.

A total of 237 patients were treated. Clinical efficacy was examined with 99 patients receiving cefadroxil and 91 patients receiving L-cephalexin from whom the withdrawals and dropouts had been removed. Adverse reactions were investigated with 236 patients from whom 1 patient receiving cefadroxil had been removed.

Based on the criteria set by the UTI committee in Japan, the efficacy of cefadroxil was assessed excellent in 24 cases, moderate in 22 cases and poor in 53 cases resulting in an effectiveness rate of 46.5%, while that of L-cephalexin was assessed excellent in 22 cases, moderate in 19 cases and poor in 50 cases resulting in an effectiveness rate of 45.1%. No statistically significant difference was found between the 2 drugs.

Adverse reactions were reported in 1 patient receiving cefadroxil; abnormal values for clinical laboratory tests in 7 patients receiving cefadroxil and in 10 patients receiving L-cephalexin demonstrating no statistically significant difference between the 2 drugs.

Utility judgment by attending physicians indicated 46.5% utility value for cefadroxil and 47.3% for L-cephalexin, once again exhibiting no statistically significant difference between the 2 drugs.

The results therefore indicate that cefadroxil is an effective, safe and highly useful drug in the treatment of complicated urinary tract infections.