

Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価

—Sulbenicillin を対照に用いた比較検討 (Well controlled study)—

坂 義 人・西 浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

新 島 端 夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

岡 元 健 一 郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

[東京大学医学部保健学科保健管理学教室

(昭和 55 年 9 月 8 日受付)

Oxacephem 系抗生剤 6059-S 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目的で、Sulbenicillin (以下、SBPC と略す) を対照薬として well controlled study を行なった。6059-S は 1 回 1g を、また SBPC は 5 倍量の 1 回 5g をそれぞれ 1 日 2 回、5 日間点滴静注した。総投与症例数は 244 例で、このうち 6059-S 投与群の 108 例、SBPC 投与群の 102 例が効果判定の対象となり、両薬剤群の除外、脱落率に有意差は認められなかった。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、単独感染の第 2 群、第 4 群および混合感染の第 5 群において 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。また、単独感染全体でも 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。細菌尿に対しては、単独感染群において陰性化率および陰性化+減少率ともに 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。細菌学的効果は、*S. faecalis* 以外のすべての菌種に対して 6059-S 投与群のほうが同等か高い消失率であったため、全体の細菌消失率は 6059-S 投与群のほうが有意に高くなった。自覚的副作用発現率は 6059-S 投与群 0.8%、SBPC 投与群 2.5%、臨床検査所見の異常値発現率は最も高い発現率であった検査項目でも 6059-S 投与群 2.7%、SBPC 投与群 3.6% で、副作用発現率に関しては両群間に有意差は認められなかった。また治療担当医による有用性の判定でも、単独感染群においては 6059-S 投与群に有意に高い評価が与えられていた。

以上のように、6059-S は SBPC に優るとも劣らない成績を示し、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力に基づき、すぐれた臨床効果を発揮する、副作用の少ない安全な薬剤であることが確かめられた。

はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所で開発された oxacephem 系の注射用抗生剤で、Fig. 1 に示すように独特の化学構造を有する。すなわち、従来の cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され、かつ 7 位には methoxy 基が存在するため、cephamycin 系抗生剤の利点も合わせ持っている。本薬はこのような化学構造上の特徴から生物学的にも多くの特徴を有し、とくにあらゆるタイプの β -lactamase によっても加水分解を受けない点は他に見られない長所である。抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に及び、*Enterobacter*, indole (+) *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などの従来の cephalosporin 系薬剤耐性菌に対しても強い殺菌作用を発揮し、嫌気性菌に対しても抗菌力を有している¹⁾。

本薬は筋注または静注によって速やかに各臓器へ移行し、そのままの形で尿中および胆汁中へ高濃度に排泄さ

れる。血中濃度の半減期は 1g 点滴静注の場合、 α -phase 11 分、 β -phase 108 分と長く、尿中へは 8 時間以内に 85% が排泄される¹⁾。

このような種々の特徴を有する本薬は複雑性尿路感染症に対してもすぐれた臨床効果が期待されるので、本薬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目的で SBPC (合成ペニシリン) を対照薬として well controlled 法による比較検討を行なった。対照薬に SBPC を選んだ理由は、6059-S が *Pseudomonas* にも抗菌力を有することから、*Pseudomonas* にも有効で、かつ 6059-S と同様に幅広い抗菌スペクトラムを有する薬物で、静脈注射が可能であり、現在、複雑性尿路感染症例にも広く使用され、その臨床効果に対する評価が確定していると判断したからである。

対象および検討方法

1. 患者条件

1979 年 6 月から同年 10 月までの間に、Table 1 に示した研究参加機関の入院患者で、尿路に基礎疾患を有し次の条件を満たす複雑性尿路感染症例を対象とした。

- 1) 年齢は 16 才以上で性別は問わない
- 2) 投薬開始前の膿尿が ≥ 5 cells/hpf
- 3) 投薬開始前の尿中生菌数が $\geq 10^4$ cells/ml

なお①妊婦および授乳中の婦人、②penicillin 系および cephalosporin 系抗生物質にアレルギーの既往のある症例、および検討薬剤に対する皮内反応試験が陽性の症例、③検討薬剤投薬直前の治療で 6059-S または SBPC

Fig. 1 Chemical structure

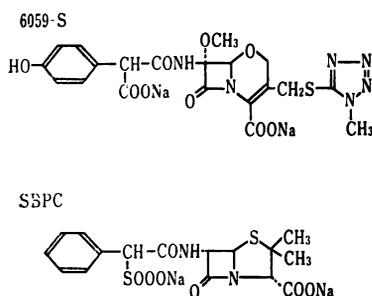


Table 1 Institutes and doctors attended to the study

Institutes	Doctors	Institutes	Doctors
Department of Urology, Sapporo Medical College	YOSHIAKI KUMAMOTO AKIRA NISHIO KAZUNORI OHNO	Department of Urology, Okayama University, Medical School	HIROYUKI OHMORI TOHRU ARAKI NORITAKA ISHIDO KAZUTOYO MIYATA ATSUSHI KONDO
Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital	AKIO HONMA TATSUO AOYAMA	Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital	TSUYOSHI SHIRAGA HIDEO KAMATA
Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital	SEIJI FURUYA	Saiseikai General Hospital	KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	TADAO NIJIMA OSAMU TSUKADA TOSHI TOMINAGA	Department of Urology, Okayama Municipal Hospital	YASUHIRO KATAYAMA
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital	YOJI NISHIMURA	Department of Urology, Tamano Municipal Hospital	RINZO UKAI KOHISUKE HATACHI MOTOHIRO FUJII HIROMI NIHIRA
Department of Urology, Ome City Hospital	EICHIROH SHIMANO	Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine	SATORU MATSUKI MASAAKI HIRAYAMA
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	MICHIO ASANO	Department of Urology, Kure National Hospital	SHUNRO MOMOSE JOICHI KUMAZAWA SEICHI NAKAMUTA
Department of Urology, Sanraku Hospital	ATSUSHI MIYASHITA	Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	TETSUO OMOTO HIROO YAJI HAJIME NAKASU ATSUSHI IGUCHI
Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine	TOYOHEI MACHIDA SHOICHI ONODERA SATOSHI TAKASAKA	Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital	HIROSHI HIRATA MASAO OHGUSU TOKUYOSHI MIYAZAKI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine	MASAAKI OHKOSHI NOBUO KAWAMURA KEISHI OKADA YASUhide MURAKAMI	Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital	KAZUHIRO YOSHIMINE SHINICHIRO KOMINE
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University	KYOICHI KURODA MITSUO OHKAWA EINOSUKE NAKASHITA SHOICHI KAWAGUCHI	Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital	SANSHIN HARA KAZUNORI TSUNODA AKITO YAMAGUCHI YOSHIHARU MIYAZAKI
Department of Urology, Naruwa General Hospital	MASARU SAWAKI	Department of Urology, Sanshin-kai Hara Hospital	KOSAKU ETO SHIGERU MIYAHARA
Department of Urology, Noto General Hospital	KOUHEI KAWAGUCHI	Department of Urology, Kurume University, School of Medicine	

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine	YORIO NAIDE KENJI NIMURA TOMIO FUJITA NORHIKO OKISHIO HARUYOSHI ASANO TAKESHI YAMAKOSHI HIDEKI TAMAI MASANORI YANAOKA	Department of Urology, Omuta City Hospital	TAKAHIRO TOKITO
Urology Service, Tachikawa Kyosai Hospital	ICHIRO NAGAKUBO RYUICHIRO MORIGUCHI HISAO MITSUI TADASHI OGAWA	Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University	KENICHIRO OKAMOTO YOSHITADA OHI TAKASHI KAWABATA TOSHIHIRO GOTO KENICHI JINNOUCHI SHINICHI NAGATA YASUNORI MAEYAMA
Urology Service, Hiratsuka City Hospital	KEIZO SUZUKI	Division of Urology, Saga Prefectural Hospital	MICHIO OBATA
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine	JOJI ISHIGAMI KOJI HIKOSAKA GAKU HAMAMI	Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital	SETSUO ASECHI NICHIRO SAKAMOTO KENJI NIMURA
Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine	KAZUO KUROKAWA NOBUO FUJIMURA MASAAKI YUASA KENZO UEMA	Division of Urology, Kagoshima City Hospital	KOZABURO NAGANUMA AKINORI HANAFUSA
		Division of Urology, Miyakonojo National Hospital	YOSHIHITO BAN SHUNSUKE SAKAI TSUNEO NISHIURA
		Department of Urology, Gifu University, School of Medicine	TATSUO DOI
		Department of Urology, Toyota Hospital	

Isolation and determination of bacteria in urine sample and determination of MIC to the isolates :

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine
KAZUE UENO, KUNITOMO WATANABE

Controller :

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

TSUNEO TANAKA

が使用された症例、④重篤な腎および肝障害のある症例、⑤フロセミド、エタクリン酸、ブメタニドなどの投薬を必要とする症例、⑥回腸導管症例、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を行なう場合は採用）に対しては担当医の判断により原則として投薬を避けることにした。

2. 除外、脱落規定

つぎに掲げる規定に該当する症例は、除外あるいは脱落として臨床効果の判定は行なわないことにした。

〈除外規定〉

- 1) 対象疾患および患者条件に違反した症例
- 2) 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

〈脱落（除外）規定〉

- 1) 効果判定に必要な検査が実施されていない症例
- 2) 検査実施日の規定に反する症例
- 3) 規定どおり投薬されなかった症例
- 4) 副作用のため投薬が中止された症例
- 5) 途中で key code を開封した症例
- 6) 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
- 7) その他、効果判定委員会が脱落（除外）と認めた症例

これらの判定は、すべて検討終了後、key code 開封前に効果判定委員会において行なわれた。なお、効果判定委員会は、代表研究者（西浦常雄）、8名の協同研究者（西尾 彰、西村洋司、河村信夫、大川光央、彦坂幸治、藤村宣夫、熊澤浄一および坂 義人）で構成され、細菌学的検討担当者（上野一恵）およびコントローラー（田中恒男）の立合いの上で判定を行なった。

3. 検討薬剤

6059-S（塩野義製薬株式会社から提供）は1g（力価）を、SBPC（武田薬品工業株式会社から提供）は5g（力価）を含有するバイアルを作製し、各々11バイアルを1症例分として外箱におさめ、ラベルに番号を明示した。両薬剤の比較対応量が1対5と薬剤の重量と嵩に差があることから、6059-Sに静注が可能な増量剤（マンニトールなど）の添加を検討したが、大量のマンニトールの添加によって6059-Sの安定性が保てないという製剤的な理由から、識別不能性を確保し得る製剤ができないので well controlled study で検討することにした。しかし、バイアル、ラベルおよびキャップは両薬剤とも同一のものを使用し、1箱分の重量は、6059-Sを収めた箱の底にSBPCとの重量差の分に相当する薄い鉛板を隠し入れることで同一とし、外箱の外観からは両薬剤が判別できないように作製した。

薬剤の割付けは、コントローラーが無作為に行ない、その key code はコントローラーが検討終了時まで保管した。

両薬剤の含量試験は、検討前後にコントローラーが無作為に抽出したサンプルについて、国立予防衛生研究所に依頼して、日本抗生物質医薬品基準の力価試験法に従って含量力価の測定を行なった。

4. 投与方法

薬剤番号の若い順から、両薬剤とも1回1バイアルを添付の5% キンリトール 200 ml に溶解して、1日2回（朝および夕）、5日間点滴静注した。点滴時間は約1時間とした。

6059-Sの投与量は1日2gとしたが、これは、尿路感染症に対する本剤の open study の成績をわれわれが解析した結果、本剤の総合有効率は1日1g投与の場合73%（61/83例）、2g投与でも70%（39/56例）と大差はないものの、*P. aeruginosa* 感染症例における細菌の消失+減少率が、1g投与の場合18%（2/11例）、2g投与の場合60%（12/20例、この場合は消失だけで減少例はなかった）と、2gに増量することによりその効果が一段と良く発揮されたためである。

一方、SBPCは6059-Sの5倍量の1日10gとしたが、これはまず *P. aeruginosa* に対して6059-Sと同等の効果を期待したこと、および *P. aeruginosa* 以外の菌種についても菌種によって相違はみられるが、一般に6059-Sの抗菌力がSBPCに比し数倍以上すぐれていることに基づいている。この他、両剤の血中、尿中濃度およびSBPCが現在、比較的耐性菌に対して用いられている一般的な投与量などを総合的に判断して、6059-Sは1回1g、SBPCは1回5gの1日2回投与が妥当と考えた。

投与期間はUTI薬効評価基準（第2版）^{2,3)}に則して5日間としたが、重篤な副作用が出現した場合、あるいは症状や所見が悪化した場合には、各研究担当者の判断で投薬を中止できることにした。

5. 臨床効果の判定

総合臨床効果、膿尿および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有用性の判定、また投与後出現菌、菌種別MIC値別細菌消失率などについて検討したが、これらはすべてUTI薬効評価基準（第2版）に従って行なった。この他、治療担当医の独自の判断による臨床効果の判定もあわせて行なった。

6. 副作用の検討

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

また投薬前3日以内および投薬終了後3日以内に、血液一般および肝機能、腎機能などに関する血液生化学検査を行ない、投与薬剤の影響を検討した。

7. MIC の測定

分離された細菌は、すべて輸送用培地（トリプトソイ斜面寒天または dip-slide 培地）にて岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設に送付し、同施設で key code 開封前に再同定し、6059-S と SBPC の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。なお、原則として同定結果は岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設の成績を採用することとした。

8. Key code の開封

研究参加者全員の立合いのもとで、除外、脱落、臨床効果および副作用の判定に異議のないことを確認した後、key code が開封された。なお、検討期間中に key code が開封された症例は1例もなかった。

9. 解析

データの解析は主としてノンパラメトリック法を用い、具体的には χ^2 検定法、あるいは直接確率計算法、WILCOXON の順位和検定法などを用いて行ない、有意水準は両側 5% とした。なお、各検討項目の統計的な検定では確率水準をもとめ、参考にした。

結 果

1. 検討薬剤の含量試験

Table 2 Patients studied

Patients	6059-S	SBPC	Statistical test
Total number of cases	124	120	$\chi^2 = 0.3404$ $df = 2$ $p = 0.8425$ N.S.
No. of cases excluded	14	15	
No. of cases dropped out	2	3	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	108	102	
No. of cases evaluated for side effects	124	120	

Table 3 Reasons for exclusion and drop out

I. Exclusion

Reason	No. of cases	
	6059-S	SBPC
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	6	9
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml and others	4	2
Pyuria less than 5 cells/hpf	0	1
Infection of yeast like organism	2	3
No underlying disease	1	0
SBPC was administered just before this study	1	0
Total	14	15

No statistical significance between 6059-S group and SBPC group

II. Drop out

Reason	6059-S	SBPC
Discontinuation due to side effect	1	1
Discontinuation due to changes of the patient's condition of disease	1	1
Combination therapy with another antibiotics	0	1
Total	2	3

No statistical significance between 6059-S group and SBPC group

Table 4 Background characteristics

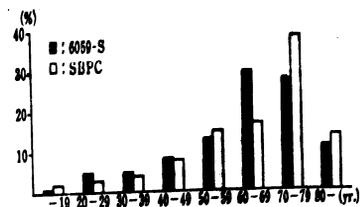
A		Characteristics	6059-S	SBPC	Statistical test	Validity of randomness
Sex	Male		84	79	N.S. p = 1.0000	0.4984
	Female		24	23		
Age	16-19		1	2	N.S. z = -1.1758 p = 0.2397	0.4208
	20-29		5	3		
	30-39		5	4		
	40-49		9	8		
	50-59		14	15		
	60-69		32	17		
	70-79		30	39		
Body weight (kg)	80-		12	14	N.S. z = 0.2817 p = 0.7782	0.4707
	-39		4	3		
	40-49		32	34		
	50-59		35	31		
	60-69		18	19		
Site of infection	70-		3	1	N.S. $\chi^2 = 0.2054$ df = 2 p = 0.9024	0.4851
	Kidney		36	37		
	Bladder		71	64		
Underlying disease	Prostatic bed		1	1	N.S. $\chi^2 = 3.4816$ df = 3 p = 0.3232	0.4401
	Urinary obstruction		20	26		
	Calculus or tumor		38	41		
	Benign prostatic hypertrophy		40	29		
Catheter	Others		10	6	N.S. p = 0.1286	0.4431
	Indwelt		47	56		
Grade of pyuria (cells/hpf)	Not indwelt		61	46	N.S. z = 0.8306 p = 0.4062	0.4559
	± (5-9)		3	4		
	+ (10-29)		31	26		
	++		41	33		
BUN	+++		33	39	N.S. p = 0.2462	0.4640
	Normal		92	84		
	Abnormal		19	27		
s-Cr	Unknown		2	1	N.S. p = 0.6821	0.4871
	Normal		97	99		
	Abnormal		15	12		
B	Single infection				N.S. $\chi^2 = 1.0590$ df = 3 p = 0.7870	$\chi^2 = 11.1421$ df = 5 p = 0.0486
		1 st group	30	21		
		2 nd group	8	4		
		3 rd group	15	14		
	Mixed infection	4 th group	18	16	* p = 0.0123	
		5 th group	17	35		
		6 th group	20	12	N.S. p = 0.0917	
Single infection		71	55			
Mixed infection		37	47			

検討開始前の試験では各薬剤の1バイアル中の含有量(力価)は6059-S 1.03 g (103%), SBPC 5.1 g (102%)であり, また終了後の試験では6059-S 1.06 g (106%), SBPC 4.85 g (97%)であり, 両薬剤とも基準に合致していることが確認された。

2. 検討症例数

検討症例の内訳は Table 2 に示すように, 総投与症例数は244例で, このうち除外症例および脱落症例を除いた6059-S 投与群108例, SBPC 投与群102例について背景因子および臨床効果の検討を行なった。除外あるいは脱落の理由は Table 3 に一括したが, 両薬剤群の除外, 脱落率に有意差は認められなかった。副作用の検討は, これらの症例も含め, 6059-S 投与群124例, SBPC 投与群120例について行なった。

Fig. 2 Age distribution



3. 患者特性

1) 背景因子

規定の条件を完全に満たした210例について各種の背景因子を検討した結果, Table 4-A に示したように性, 年齢, 体重などのいずれの背景因子にも両薬剤群間に有意差は認められなかった。同 Table の右の欄には

Table 5 Organisms isolated from urine

Organisms		6059-S	SBPC	Statistical test
GNB	<i>E. coli</i>	22	17	N.S. $\chi^2 = 13.6788$ df = 9 p = 0.1342
	<i>Citrobacter</i>	3	7	
	<i>Klebsiella</i>	20	13	
	<i>Serratia</i>	21	27	
	<i>Proteus indole (-)</i>	5	8	
	<i>Proteus indole (+)</i>	5	15	
	<i>Pseudomonas</i>	28	32	
	Other GNB	29	17	
Sub total		133	136	
GPB	<i>S. faecalis</i>	19	21	
	Other GPB	12	14	
	Sub total	31	35	
Total		164	171	
GNB		133	136	N.S. p = 0.7840
GPB		31	35	

Table 6 Type of infection

Number	6059-S	SBPC	Statistical test
Single infection	71 (65.7%)	55 (53.9%)	N.S. z = -1.7105 p = 0.0872
Mixed infection			
2 species	24 (22.2%)	28 (27.5%)	
3 species	7 (6.5%)	16 (15.7%)	
4 species	6 (5.6%)	3 (2.9%)	
Total	108 (100%)	102 (100%)	

薬剤割付けの妥当性を示す1つの測度として、割付け時での各背景因子による 6059-S 投与群と SBPC 投与群の予測可能性を否定する確率を与えた。これは判別分析法などで従来誤判別の確率と呼称されている測度に相当する。この確率が 0.5 であれば完全な randomness を意味する。今回の検討では、Table 中の 9 つの因子のいずれの確率も 0.5 に近く、薬剤の割付けの妥当性が裏付けられた。

なお、対象とした症例は高令の男性が多く、これは複発性尿路感染症で通常認められる分布である (Fig. 2, Table 4-A)。

2) UTI 疾患病態群

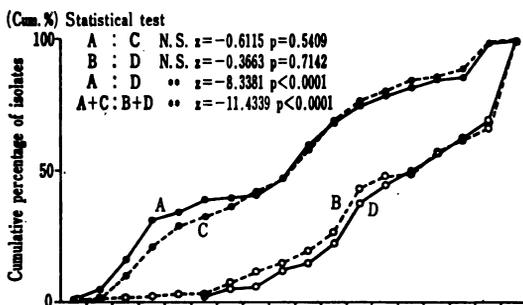
UTI 疾患病態群は菌種の同定の問題 (菌種および菌種数は投与後に判明する) を含んでおり、性、年齢などのいわゆる顕在的因子とは異なり、割付け時には規定でき

ないいわゆる潜在的因子であるため、ここでは 1) の背景因子と分けて検討した。UTI 疾患群を第 1 群から第 6 群までの全体、第 1 群から第 4 群までの単独感染および第 5 群と第 6 群の混合感染のそれぞれの症例数について両薬剤群間を比較した結果、Table 4-B に示したように、全体および混合感染において有意差が認められた。このような潜在因子の層別による症例数の相違は割付けの妥当性を否定するものでなく、以降での有効性における検討で、この潜在因子による層別の必要性を示唆する。

3) 投与前分離菌

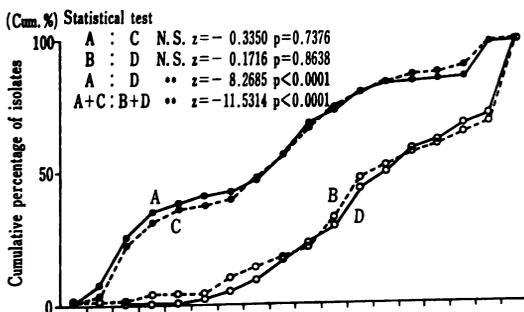
6059-S 投与群から 164 株、SBPC 投与群から 171 株が分離され、両薬剤群ともに *Serratia*, *Pseudomonas* および *S. faecalis* が多く、各菌種の分離頻度に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 5)。また、菌種数の頻度に関しても両薬剤群間に有意差は認め

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates Inoculum size : 10⁸cells/ml



Drugs administered	Antibiotics used for MIC measurement	M I C (μg/ml)															Total			
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		800	1600	>1600
6059-S	6059-S (●-○-○:A)	1	5	15	19	4	6	1	2	8	16	12	8	5	4	4	1	17	1	129
	SBPC (○-○-○:B)	1	1		1			5	6	4	6	9	22	6	1	11	6	6	43	129
SBPC	6059-S (●-○-○:C)	2	12	15	11	5	5	8	7	15	14	12	5	6	2	4	14	1	138	
	SBPC (○-○-○:D)						3	4	1	9	4	10	21	10	7	10	7	10	42	138

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates Inoculum size : 10⁸cells/ml



Drugs administered	Antibiotics used for MIC measurement	M I C (μg/ml)															Total			
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		800	1600	>1600
6059-S	6059-S (●-○-○:A)	1	9	24	11	4	4	2	6	12	15	7	9	4	1	1	1	17	1	129
	SBPC (○-○-○:B)	2			3			8	5	5	5	14	19	6	7	4	6	5	40	129
SBPC	6059-S (●-○-○:C)	1	4	26	12	7	2	3	11	12	14	11	8	5	4	1	4	12	1	138
	SBPC (○-○-○:D)			1				2	4	6	10	9	9	19	9	12	4	9	5	39

られなかった (Table 6)。

つぎに分離菌に対する両薬剤の MIC について検討した。MIC の測定が行なわれた菌株数は 6059-S 投与群 129 株 (78.7%)、SBPC 投与群 138 株 (80.7%) で、両薬剤群間の MIC 測定率に関して有意差は認められなかった。

10^8 cell/ml 接種時の MIC 累積分布曲線を Fig. 3 に示した。6059-S の MIC 分布および SBPC の MIC 分布は 6059-S 投与群と SBPC 投与群の間に有意差は認められなかった (A : C, B : D)。しかし、6059-S 投与群の菌株に対する 6059-S の MIC 分布 (A) と SBPC 投与群の菌株に対する SBPC の MIC 分布 (D) の間には有意差が認められた ($z = -8.3381$, $p < 0.0001$)。そこで、この分布の開きの程度を知る目的で、MIC 分布 (A) と (D) のおのおのについて MIC 希釈系列の平均希釈管数を求めて比較したところ、6059-S [MIC 分布 (A)] が約 5 管ほどすくわれていた。一方、投与薬剤に関係なく、MIC の測定がなされた全菌株 (267 株) について、6059-S の MIC 分布 (A+C) と SBPC の MIC 分布 (B+D) を比較したところ、やはり有意差が認められた ($z = -11.4339$, $p < 0.0001$)。同様に両者の平均希釈

管数を比較すると、6059-S [MIC 分布 (A+C)] のほうが約 4.7 管すくわれていた。この MIC 分布の偏り (A+C : B+D) の程度は、先程のそれ (A : D) とほぼ同程度であることから、先の MIC 分布の偏り (A : D) は両薬剤自体の抗菌力の差に基づくものであり、薬剤割付けの際に生じたものではないと考えられた。

一方、 10^6 cells/ml 接種時にも、Fig. 4 に示すように 10^6 cells/ml 接種の場合と同様の傾向がみられた。なお両剤の抗菌力の相違の程度は、菌種によって相当異なるので、これを一括して論じることには問題があるが、全体についてみた場合、約 5 管程度 6059-S のほうが強いことになる。

4) 投与前自覚症状

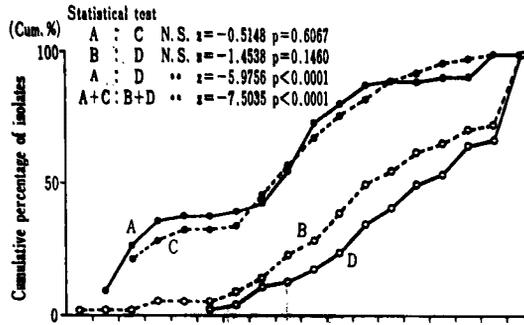
カテーテル留置などの理由で、排尿に関する症状の得られない症例も多いが、各症状ごとおよび全体の有症状率に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

前述の潜在因子による層別の必要に鑑み、以降では疾患病態群の第 1 群から第 4 群までをまとめたグループ [以下、単独感染 (第 1-4 群) と称す]、第 5 群および第 6 群の 3 つの層に分けて検討することにした。このよう

Table 7 Frequency of subjective symptoms

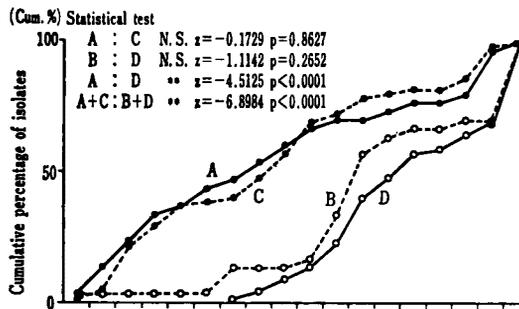
Symptoms		6059-S	SBPC	Statistical test
Fever	$\geq 37^\circ\text{C}$	32	31	N.S. $p=1.0000$
	$< 37^\circ\text{C}$	68	64	
Pollakisuria	+ ~ + + +	29	18	N.S. $p=0.8377$
	-	30	22	
Pain on urination	+ ~ + + +	34	20	N.S. $p=0.2186$
	-	41	38	
Discomfort on urination	+ ~ + + +	33	20	N.S. $p=0.3631$
	-	38	33	
Sense of residual urine	+ ~ + + +	33	20	N.S. $p=0.3666$
	-	40	35	
Lower abdominal discomfort	+ ~ + + +	28	25	N.S. $p=0.8581$
	-	42	34	
Lower abdominal pain and/or lumbar pain	+ ~ + + +	24	28	N.S. $p=0.2877$
	-	45	35	
No. of cases with symptoms		71	65	N.S. $p=0.7744$
No. of cases without symptoms		37	37	

Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates (single infection: 1st-4th group) Inoculum size: 10^6 cells/ml



Drugs administered	Antibiotics used for MIC measurement	MIC (μ g/ml)														Total				
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200		400	800	1600	>1600
6059-S	6059-S (—●—●: A)		5	10	5	1	1	2	7	10	4	4	1			1		5		56
	SBPC (---○---○: B)	1			2			2	3	5	3	6	6	3	4	2	3	1	15	56
SBPC	6059-S (---●---●: C)			10	3	2		1	5	5	5	4	3	3	2	1	1	1		46
	SBPC (---○---○: D)						1	1	3	1	2	3	5	3	4	2	5	1	15	46

Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates (5th group) Inoculum size: 10^6 cells/ml



Drugs administered	Antibiotics used for MIC measurement	MIC (μ g/ml)														Total				
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200		400	800	1600	>1600
6059-S	6059-S (—●—●: A)	1	3	3	3	1	2	1	2	2	2	1		1	1		1	5	1	30
	SBPC (---○---○: B)	1						3			1	5	7	2	1		1		9	30
SBPC	6059-S (---●---●: C)	1	2	11	5	5	1	1	5	6	8	2	4	1	1		3	8	1	65
	SBPC (---○---○: D)							1	2	3	3	6	11	5	6	1	4	3	20	65

な検討対象群について新たに患者特性に関する検討を行った結果、次に示す第6群の MIC 分布の特性以外は、いずれの検討項目に関しても有意差は認められなかった。各群の菌種分布を Table 8 に、また菌量 10^6 cells/ml の場合の MIC 分布を Fig. 5, 6, 7 に示したが、MIC 分布に関して単独感染 (第 1-4 群) および第 5 群は両薬剤群に Fig. 3, 4 と同様の特性がみられた。第 6 群では、6059-S 投与群の菌株に対する SBPC の MIC 分布 (B) と SBPC 投与群の菌株に対する SBPC の MIC 分布 (D) の間に、他群の特性とは異なる有意差が認められた。すなわち SBPC 投与群の菌株のほうが 6059-S 投与群の菌株より SBPC に感性的のものが多かったことになる。接種菌量 10^6 cells/ml の場合も同様の傾向がみられた。

4. 臨床効果

臨床効果は、前述したように各疾患病態群ごとおよび単独感染 (第 1-4 群) について検討を行なうことにした。また参考として症例全体についての結果も各 Table の下段に付記した。

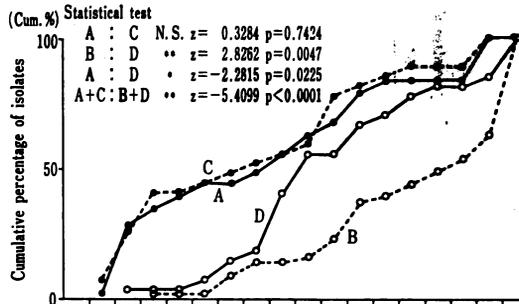
1) 総合臨床効果

Table 9 に示すとおり、単独感染 (第 1-4 群)、第 5 群および第 6 群のそれぞれの著効+有効率 (以下、総合有効率と称す) は、6059-S 投与群が 77.5%、58.8% および 70.0% で、SBPC 投与群が 52.7%、25.7% および 83.3% であり、単独感染 (第 1-4 群) と第 5 群の総合有効率ならびに著効から無効までに至る全体の分布において両薬剤群間に有意差が認められた。また、単独感染群のうち、第 2 群と第 4 群の全体の分布および第 2 群

Table 8 Distribution of isolates classified by type of infection

UTI group	1st-4th group		5th group		6th group		Total	
	6059-S	SBPC	6059-S	SBPC	6059-S	SBPC	6059-S	SBPC
<i>E. coli</i>	14	7	3	5	5	5	22	17
<i>Citrobacter</i>	1	5	1	1	1	1	3	7
<i>Klebsiella</i>	7	6	5	5	8	2	20	13
<i>Serratia</i>	9	8	4	17	8	2	21	27
<i>Proteus indole</i> (-)	1	1	1	6	3	1	5	8
<i>Proteus indole</i> (+)	2	5	1	10	2	0	5	15
<i>Pseudomonas</i>	18	12	6	16	4	4	28	32
Other GNB	10	4	10	6	9	7	29	17
<i>S. faecalis</i>	6	1	8	16	5	4	19	21
Other GPB	3	6	2	2	7	6	12	14
Total	71	55	41	84	52	32	164	171
Statistical test	N.S. $\chi^2 = 12.9413$ df = 9 p = 0.1653		N.S. $\chi^2 = 14.6346$ df = 9 p = 0.1015		N.S. $\chi^2 = 6.2293$ df = 9 p = 0.7168		N.S. $\chi^2 = 13.6788$ df = 9 p = 0.1342	

Fig.7 Sensitivity distribution of isolates (6th group) Inoculum size : 10⁶cells/ml



Drugs administered	Antibiotics used for MIC measurement	M I C (μg/ml)														Total				
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200		400	800	1600	>3000
6059-S	6059-S (●→A)	1	11	3	2	2	2	3	3	2	5	2							7	43
	SBPC (○→B)			1			3	2		1	3	6	1	2	2	2	4		16	43
SBPC	6059-S (●→C)	2	5	4		1	1	1	1	1	5	1	1	1				3	27	
	SBPC (○→D)		1				1	2	1	6	4		3	1	2	1		1	4	27

の総合有効率においても 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。これらの総合臨床効果を、膿尿と細菌尿に対する効果の関係から検討した結果を一括して Table 10, 11, 12 に示した。

2) 膿尿に対する効果

単独感染 (第 1-4 群), 第 5 群および第 6 群の膿尿の正常化+改善率 (以下, 改善率と称す) は, 6059-S 投与群が 53.5%, 41.2% および 60.0% で, SBPC 投与群が 52.7%, 31.4% および 50.0% であり, これらのいずれの疾患群においても両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

3) 細菌尿に対する効果

各群における細菌尿に対する効果を Table 14 に示した。単独感染 (第 1-4 群) の陰性化率と陰性化+減少率 (以下, 減少率と称す) は 6059-S 投与群が 69.0%, 73.2% であるのに対し, SBPC 投与群が 47.3%, 50.9% であり, 陰性化率, 減少率および全体の分布において両薬剤群間に有意差が認められた。また, 単独感染の第 2 群においても同様に 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。6059-S 投与群の第 2 群は 8 株中 7 株が陰性化 (87.5%) し, これは第 3 群および第 4 群をも上回り, 各疾患群中最も高い陰性化率であった。

Table 9 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor or Failed	Overall effectiveness rate	Statistical test		
							Distribution	Ex.	Ex. + Mod.
Single infection	1st group	6059-S 30 (27.8) SBPC 21 (20.6)	8 5	11 5	11 11	63.3% 47.6%	N.S. z = -0.8605 p = 0.3895	N.S. p = 1.0000	N.S. p = 0.3894
	2nd group	6059-S 8 (7.4) SBPC 4 (3.9)	3 0	4 0	1 4	87.5% 0.0%	* z = -2.5331 p = 0.0113	N.S. p = 0.4909	* p = 0.0101
	3rd group	6059-S 15 (13.9) SBPC 14 (13.7)	5 5	7 3	3 6	80.0% 57.1%	N.S. z = -0.6480 p = 0.5170	N.S. p = 1.0000	N.S. p = 0.2451
	4th group	6059-S 18 (16.7) SBPC 16 (15.7)	9 4	8 7	1 5	94.4% 68.8%	* z = -1.9608 p = 0.0499	N.S. p = 0.1717	N.S. p = 0.0782
	1st-4th group	6059-S 71 (65.7) SBPC 55 (53.9)	25 14	30 15	16 26	77.5% 52.7%	* z = -2.4041 p = 0.0162	N.S. p = 0.2521	** p = 0.0044
	5th group	6059-S 17 (15.7) SBPC 35 (34.3)	2 2	8 7	7 26	58.8% 25.7%	* z = -2.2411 p = 0.0250	N.S. p = 0.5890	* p = 0.0315
	6th group	6059-S 20 (18.5) SBPC 12 (11.8)	5 5	9 5	6 2	70.0% 83.3%	N.S. z = 1.0844 p = 0.2782	N.S. p = 0.4382	N.S. p = 0.6757
	Total	6059-S SBPC	108 (100.0) 102 (100.0)	32 21	47 27	29 54	73.1% 47.1%	** z = -3.3346 p = 0.0009	N.S. p = 0.1536

Ex. : Ratio of "Excellent"

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

Table 10 Overall clinical efficacy (single infection: 1st-4th group)

Bacteriuria	Pyuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	SBPC	14	7	5	26 (47.3%)	
Decreased	6059-S	0	0	3	3 (4.2%)	
	SBPC	0	1	1	2 (3.6%)	
Replaced	6059-S	1	2	9	12 (16.9%)	
	SBPC	0	1	14	15 (27.3%)	
Unchanged	6059-S	2	0	5	7 (9.9%)	
	SBPC	0	6	6	12 (21.8%)	
Efficacy on pyuria	6059-S	28 (39.4%)	10 (14.1%)	33 (46.5%)	71	
	SBPC	14 (25.5%)	15 (27.3%)	26 (47.3%)	55	
						Case total

Table 11 Overall clinical efficacy (5th group)

Bacteriuria Pyuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6059-S	2	1	3	6 (35.3%)
	SBPC	2	0	4	6 (17.1%)
Decreased	6059-S	0	1	0	1 (5.9%)
	SBPC	0	2	1	3 (8.6%)
Replaced	6059-S	1	2	3	6 (35.3%)
	SBPC	0	0	10	10 (28.6%)
Unchanged	6059-S	0	0	4	4 (23.5%)
	SBPC	3	4	9	16 (45.7%)
Efficacy on pyuria	6059-S	3 (17.6%)	4 (23.5%)	10 (58.8%)	17
	SBPC	5 (14.3%)	6 (17.1%)	24 (68.6%)	35
					Case total

Table 12 Overall clinical efficacy (6th group)

Bacteriuria Pyuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6059-S	5	2	5	12 (60.0%)
	SBPC	5	1	4	10 (83.3%)
Decreased	6059-S	0	0	1	1 (5.0%)
	SBPC	0	0	0	0 (0.0%)
Replaced	6059-S	0	1	1	2(10.0%)
	SBPC	0	0	0	0 (0.0%)
Unchanged	6059-S	2	2	1	5 (25.0%)
	SBPC	0	0	2	2 (16.7%)
Efficacy on pyuria	6059-S	7 (35.0%)	5 (25.0%)	8 (40.0%)	20
	SBPC	5 (41.7%)	1 (8.3%)	6 (50.0%)	12
					Case total

混合感染の第5群と第6群の減少率は6059-S投与群はそれぞれ41.2%, 65.0%で, SBPC投与群はそれぞれ25.7%, 83.3%であったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 細菌学的効果

Table 15 に示したとおり, 単独感染(第1-4群)における6059-S投与群とSBPC投与群の分離菌全体の消失率は各々85.9%(71株中61株), 74.5%(55株中41株)で, 両薬剤群間の細菌消失率に有意差は認められ

なかった。この消失率を菌種別に見ると, 6059-S投与群では *E. coli* (14株), *Citrobacter* (1株), *Klebsiella* (7株), indole (-) *Proteus* (1株), indole (+) *Proteus* (2株) および *S. faecalis* 以外のグラム陽性菌(3株)が全株消失していたのに対し, SBPC投与群では indole (-) *Proteus* (1株), *S. faecalis* (1株) およびその他のグラム陽性菌(6株)が全株消失していた。また, *Serratia* と *Pseudomonas* の消失率は6059-S投与群が77.8%(9株中7株)と83.3%(18株中15株)

Table 13 Efficacy on pyuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl.+Dec.(%)	Statistical test			
							Distribution	Cl.	Cl.+Dec.	
Single infection	1st group	6059-S 30 (27.8) SBPC 21 (20.6)	9 5	2 5	19 11	11 (36.7) 10 (47.6)	N.S. $z = 0.3700$ $p = 0.7114$	N.S. $p = 0.7543$	N.S. $p = 0.5650$	
	2nd group	6059-S 8 (7.4) SBPC 4 (3.9)	3 0	1 0	4 4	4 (50.0) 0 (0.0)	N.S. $z = -1.6330$ $p = 0.1025$	N.S. $p = 0.4909$	N.S. $p = 0.2081$	
	3rd group	6059-S 15 (13.9) SBPC 14 (13.7)	7 5	2 3	6 6	9 (60.0) 8 (57.1)	N.S. $z = -0.4014$ $p = 0.6881$	N.S. $p = 0.7104$	N.S. $p = 1.0000$	
	4th group	6059-S 18 (16.7) SBPC 16 (15.7)	9 4	5 7	4 5	14 (77.8) 11 (68.8)	N.S. $z = -1.2672$ $p = 0.2051$	N.S. $p = 0.1717$	N.S. $p = 0.7027$	
	Single infection	1st-4th group	6059-S 71 (65.7) SBPC 55 (53.9)	28 14	10 15	33 26	38 (53.5) 29 (52.7)	N.S. $z = -0.8284$ $p = 0.4074$	N.S. $p = 0.1278$	N.S. $p = 1.0000$
		Mixed infection	5th group	6059-S 17 (15.7) SBPC 35 (34.3)	3 5	4 6	10 24	7 (41.2) 11 (31.4)	N.S. $z = -0.6482$ $p = 0.5168$	N.S. $p = 1.0000$
	6th group		6059-S 20 (18.5) SBPC 12 (11.8)	7 5	5 1	8 6	12 (60.0) 6 (50.0)	N.S. $z = -0.1261$ $p = 0.8997$	N.S. $p = 0.7238$	N.S. $p = 0.7178$
	Total	6059-S	108 (100.0)	38	19	51	57 (52.8)	N.S. $z = -1.5246$ $p = 0.1274$	N.S. $p = 0.0708$	N.S. $p = 0.2733$
SBPC		102 (100.0)	24	22	56	46 (45.1)				

Cl. : Ratio of "Cleared"

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

であるのに対して、SBPC 投与群が 75.0% (8 株中 6 株) と 66.7% (12 株中 8 株) であった。これらの菌種別細菌消失率を両薬剤群間で比較した結果、いずれの菌種においても有意差は認められなかった。

疾患病態第 5 群では、6059-S 投与群と SBPC 投与群の分離菌全体の消失率は各々 82.9% (41 株中 34 株)、67.9% (84 株中 57 株) で、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 16)。グラム陰性菌中の消失率を見ると、6059-S 投与群では *Serratia* と *Pseudomonas* 以外の 7 菌種が全株消失しているのに対し、SBPC 投与群では indole (+) *Proteus* とその他のグラム陰性菌が消失していた。また、*Serratia* と *Pseudomonas* の消失率は 6059-S 投与群が 75.0% と 66.7% で、SBPC 投与群が 52.9% と 56.3% であった。これらのグラム陰性菌全体に対しては 6059-S 投与群が有意に高い消失率であった。

第 6 群では、6059-S 投与群と SBPC 投与群の分離菌全体の消失率は各々 88.5% (52 株中 46 株)、93.8% (32 株中 30 株) と高率で、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

5) 投与後出現菌

投与後出現菌の詳細を Table 18, 19 に示した。まず単独感染 (第 1-4 群) についてみると、6059-S 投与群からは 27 株分離され、このうち真菌類 (8 株 : 29.6%) が最も多かった。一方、SBPC 投与群からは 6059-S 投与群とほぼ同数の 26 株が分離され、*K. pneumoniae* (5 株 : 19.2%) が最も多く分離された。これらの菌種の MIC は各投与薬剤に対して高い値を示すものが多いが、その下限は 6059-S 投与群では 100~200 $\mu\text{g/ml}$ 程度であるのに対して、SBPC 投与群では 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度の耐性を示した。これは、各薬剤の投与量、ひいては体液内濃度の影響が反映されたものと考えられ

Table 14 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Elimi- nated	Decreased	Replaced	Unchanged	El.+Dec.(%)	Statistical test		
								Distribution	El.	El.+Dec.
Single infection	1st group	6059-S 30 (27.8)	16	2	9	3	18 (60.0)	N.S. $z = -1.1849$ $p = 0.2361$	N.S. $p = 0.5725$	N.S. $p = 0.2651$
		SBPC 21 (20.6)	9	0	7	5	9 (42.9)			
	2nd group	6059-S 8 (7.4)	7	0	0	1	7 (87.5)	* $z = -2.3936$ $p = 0.0167$	*	*
		SBPC 4 (3.9)	0	0	3	1	0 (0.0)		$p = 0.0101$	$p = 0.0101$
	3rd group	6059-S 15 (13.9)	12	0	0	3	12 (80.0)	N.S. $z = -1.0454$ $p = 0.2959$	N.S.	N.S.
		SBPC 14 (13.7)	8	0	3	3	8 (57.1)		$p = 0.2451$	$p = 0.2451$
	4th group	6059-S 18 (16.7)	14	1	3	0	15 (83.3)	N.S. $z = -1.4575$ $p = 0.1450$	N.S.	N.S.
		SBPC 16 (15.7)	9	2	2	3	11 (68.8)		$p = 0.2743$	$p = 0.4290$
Single infection	1st-4th group	6059-S 71 (65.7)	49	3	12	7	52 (73.2)	** $z = -2.5997$ $p = 0.0093$	*	*
		SBPC 55 (53.9)	26	2	15	12	28 (50.9)		$p = 0.0175$	$p = 0.0149$
Mixed infection	5th group	6059-S 17 (15.7)	6	1	6	4	7 (41.2)	N.S. $z = -1.6436$ $p = 0.1003$	N.S.	N.S.
		SBPC 35 (34.3)	6	3	10	16	9 (25.7)		$p = 0.1733$	$p = 0.3400$
Mixed infection	6th group	6059-S 20 (18.5)	12	1	2	5	13 (65.0)	N.S. $z = 1.1934$ $p = 0.2327$	N.S.	N.S.
		SBPC 12 (11.8)	10	0	0	2	10 (83.3)		$p = 0.2479$	$p = 0.4224$
Total	6059-S	108 (100.0)	67	5	20	16	72 (66.7)	** $z = -3.2147$ $p = 0.0013$	**	**
	SBPC	102 (100.0)	42	5	25	30	47 (46.1)		$p = 0.0036$	$p = 0.0034$

El. : Ratio of "Eliminated"

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

る。一方、6059-S 投与群から出現した細菌は 6059-S に対しても SBPC に対しても耐性であるが、SBPC 投与群から出現した細菌は SBPC には耐性である反面 6059-S に対しては感性的ものが大半であり、この傾向は一般的に認められた。第 5 群も 6059-S 投与群には真菌が多いのに対して (7 株中 6 株)、グラム陰性桿菌は少なかった (1 株)。一方、SBPC 投与群では真菌は 1 株 (21 株中) と少なく、ほとんどがグラム陰性桿菌であった (19 株)。第 6 群は両薬剤群ともとくに目立った傾向はみられなかった。一般的に 6059-S 投与群は真菌類の占める割合が多く (37.2%)、これに対して SBPC 投与群はグラム陰性桿菌の占める割合が多かった (78.8%)。

6) 最小発育阻止濃度 (MIC) と菌種別消失率

接種菌量 10^8 cells/ml で MIC を測定した結果を Table 20 に示した。最も低い MIC 値は、6059-S 投与

群では 6059-S の MIC $< 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、SBPC 投与群では SBPC の MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ と 5 管以上の開きがみられた。一方、 $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は 6059-S 投与群では 18 株 (14.0%) みられたが、このうち 17 株までが $1,600 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し、その消失率は 64.7% であった。この消失率は主として *S. faecalis* の消失率に左右されたものである。SBPC 投与群では $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 52 株 (37.7%) 認められ、このうち 42 株が $1,600 \mu\text{g/ml}$ を上回る MIC 値を示した。その消失率は 57.1% であったが、これは主に *Klebsiella*, *Serratia* および *Pseudomonas* の消失率に左右されていた。 10^6 cells/ml 接種の場合も、両薬剤とも MIC が若干感性的側に移行したが細菌の消失傾向は 10^8 cells/ml 接種の場合と同様であった (Table 21)。

なお今回、岐阜大学嫌気性菌実験施設で *P. aeruginoso-*

Table 15 Bacteriological response (single infection: 1st-4th group)

Isolates	6059-S			SBPC			Statistical test	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
GNB	<i>E. coli</i>	14	14 (100.0)	0	7	6 (85.7)	1	N.S. $p=0.3333$
	<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0)	0	5	3 (60.0)	2	N.S. $p=1.0000$
	<i>Klebsiella</i>	7	7 (100.0)	0	6	3 (50.0)	3	N.S. $p=0.0699$
	<i>Serratia</i>	9	7 (77.8)	2	8	6 (75.0)	2	N.S. $p=1.0000$
	<i>Proteus</i>	3	3 (100.0)	0	6	5 (83.3)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Proteus indole (-)</i>	1	1 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	<i>Proteus indole (+)</i>	2	2 (100.0)	0	5	4 (80.0)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Pseudomonas</i>	18	15 (83.3)	3	12	8 (66.7)	4	N.S. $p=0.3916$
	Other GNB	10	7 (70.0)	3	4	3 (75.0)	1	N.S. $p=1.0000$
	Sub total	62	54 (87.1)	8	48	34 (70.8)	14	N.S. $p=0.0532$
GPB	<i>S. faecalis</i>	6	4 (66.7)	2	1	1 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	Other GPB	3	3 (100.0)	0	6	6 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	Sub total	9	7 (77.8)	2	7	7 (100.0)	0	N.S. $p=0.4750$
Total	71	61 (85.9)	10	55	41 (74.5)	14	N.S. $p=0.1163$	

Table 16 Bacteriological response (5th group)

Isolates	6059-S			SBPC			Statistical test	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
GNB	<i>E. coli</i>	3	3 (100.0)	0	5	4 (80.0)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0)	0	1	0 (0.0)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Klebsiella</i>	5	5 (100.0)	0	5	4 (80.0)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Serratia</i>	4	3 (75.0)	1	17	9 (52.9)	8	N.S. $p=0.6030$
	<i>Proteus</i>	2	2 (100.0)	0	16	15 (93.8)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Proteus indole (-)</i>	1	1 (100.0)	0	6	5 (83.3)	1	N.S. $p=1.0000$
	<i>Proteus indole (+)</i>	1	1 (100.0)	0	10	10 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	<i>Pseudomonas</i>	6	4 (66.7)	2	16	9 (56.3)	7	N.S. $p=1.0000$
	Other GNB	10	10 (100.0)	0	6	6 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	Sub total	31	28 (90.3)	3	66	47 (71.2)	19	* $p=0.0402$
GPB	<i>S. faecalis</i>	8	4 (50.0)	4	16	8 (50.0)	8	N.S. $p=1.0000$
	Other GPB	2	2 (100.0)	0	2	2 (100.0)	0	N.S. $p=1.0000$
	Sub total	10	6 (60.0)	4	18	10 (55.6)	8	N.S. $p=1.0000$
Total	41	34 (82.9)	7	84	57 (67.9)	27	N.S. $p=0.0892$	

Table 17 Bacteriological response (6th group)

Isolates	6059-S			SBPC			Statistical test	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
GNB	<i>E. coli</i>	5	4 (80.0)	1	5	5 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Klebsiella</i>	8	8 (100.0)	0	2	2 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Serratia</i>	8	7 (87.5)	1	2	2 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Proteus</i>	5	5 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Proteus indole</i> (-)	3	3 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	<i>Proteus indole</i> (+)	2	2 (100.0)	0	0	0	0	
	<i>Pseudomonas</i>	4	3 (75.0)	1	4	3 (75.0)	1	N.S. p=1.0000
	Other GNB	9	9 (100.0)	0	7	6 (85.7)	1	N.S. p=0.4375
	Sub total	40	37 (92.5)	3	22	20 (90.9)	2	N.S. p=1.0000
GPB	<i>S. faecalis</i>	5	2 (40.0)	3	4	4 (100.0)	0	N.S. p=0.1667
	Other GPB	7	7 (100.0)	0	6	6 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
	Sub total	12	9 (75.0)	3	10	10 (100.0)	0	N.S. p=0.2208
Total	52	46 (88.5)	6	32	30 (93.8)	2	N.S. p=0.7043	

sa と同定された菌株については東芝化学工業(株)の緑膿菌診断用免疫血清を用いて serovar の検討も行ったので、その結果を Table 22 に示した。Serovar は serovar A, B, E, F, G, H および I の 7 種類で他に untypable の株もみられたが、serovar に特定の偏りはみられなかった。しかし、施設 I, J および K の各 1 例は投薬前の *P. aeruginosa* に 2 種の serovar が認められた。また、投薬前後に *P. aeruginosa* の分離された症例が 9 症例あり、このうち 7 症例は前後が同一 serovar であったが、施設 G および K の 2 症例は投薬前後の serovar が異なっており、投薬中に菌交代したことも考えられる。施設 E, G および H では、投薬前の菌が同一 serovar で院内感染も否定はできないが症例が少なく、また全施設をみてもとくに院内感染を思わせる所見は認められなかった。この他、serovar と感染状況の関係などについて各種の検討を行なったが、Table 23 に示したように第 1 群に *P. aeruginosa* の分離頻度が高いこと以外に、serovar との関係では特別な傾向を認めなかった。

7) 自覚症状に対する効果

単独感染(第 1-4 群)における各自覚症状について検討した結果、発熱に対して 6059-S 投与群は SBPC 投与群に比して有意にすぐれた解熱効果を示した (Table

24)。これ以外の症状に関しては有意差を認めず、また第 5, 6 群においても、いずれの症状に対しても両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 25, 26)。

8) 副作用

自覚的副作用は 6059-S 投与群に 1 例、SBPC 投与群に 3 例認められ、その発現頻度に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 27)。投与中止例は各薬剤群に各々 1 例認められたが、いずれも投薬中止後すみやかに症状が消失しており、重篤例は認められなかった。

9 項目の臨床検査値の詳細な推移を Table 28 に示した。このうち投薬前後の値が正常→異常 [D]、異常→異常 (増悪) [E] と変動し、治療担当医が投与薬剤との関係を否定できなかった異常件数は、6059-S 投与群では GOT 上昇が 2 件、GPT 上昇が 3 件および Alk-Pase 上昇が 1 件認められた。一方、SBPC 投与群では GOT 上昇が 3 件、GPT 上昇が 4 件および Alk-pase 上昇が 2 件認められた。しかし両薬剤群とも肝機能以外の検査値には投与薬剤によると思われる異常は認められず、両薬剤群の異常値発現頻度に有意差は認められなかった。これを症例数で見ると、6059-S 投与群 3 例 (2.7%)、SBPC 投与群 4 例 (3.6%) で、これらの異常値は

Table 18 Strains appearing after treatment (single infection : 1st - 4th group)

Isolates	6059-S					SBPC				
	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		6059-S		SBPC			6059-S		SBPC	
		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
<i>E. coli</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Citrobacter</i>	0					2	0.2 N.D.	0.1 N.D.	1,600 N.D.	1,600 N.D.
<i>Klebsiella</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	5	0.2 3.13 1.56 N.D. N.D.	0.2 1.56 0.78 N.D. N.D.	1,600 1,600 1,600 N.D. N.D.	1,600 1,600 1,600 N.D. N.D.
<i>Enterobacter</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2	50 12.5	12.5 12.5	1,600 1,600	800 1,600
<i>Serratia</i>	0					3	50 25 N.D.	25 12.5 N.D.	1,600 1,600 N.D.	1,600 1,600 N.D.
<i>Proteus indole (+)</i>	0					3	0.1 1,600 12.5	0.05 800 6.25	1,600 1,600 1,600	1,600 1,600 800
<i>Pseudomonas</i>	6	200 200 400 1,600 200 200	100 100 100 1,600 100 12.5	1,600 1,600 1,600 50 400 400	400 800 1,600 50 400 25	2	25 100	25 12.5	1,600 1,600	1,600 1,600
Other GNB	4	200 50 N.D. N.D.	100 12.5 N.D. N.D.	200 50 N.D. N.D.	100 50 N.D. N.D.	0				
<i>S. faecalis</i>	5	1,600 1,600 1,600 1,600 N.D.	1,600 1,600 1,600 1,600 N.D.	50 100 1,600 50 N.D.	50 50 1,600 50 N.D.	1	1600	1,600	50	50
Other GPB	1	1,600	1,600	1,600	1,600	4	6.25 1,600 0.05 N.D.	6.25 800 <0.05 N.D.	6.25 1,600 0.2 N.D.	6.25 800 0.1 N.D.
<i>Candida</i>	3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
<i>Fungi</i>	2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
Yeast like organism	3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Total	27					26				

N.D. : MIC measurement was not done.

Table 19 Strains appearing after treatment

1) 5th group

Isolates	6059-S					SBPC				
	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		6059-S		SBPC			6059-S		SBPC	
		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
<i>E. coli</i>	0					2	25 N.D.	12.5 N.D.	100 N.D.	50 N.D.
<i>Citrobacter</i>	0					1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Enterobacter</i>	0					3	6.25 12.5 12.5	3.13 6.25 12.5	1,600 < 1,600 < 1,600 <	1,600 < 1,600 < 1,600 <
<i>Serratia</i>	0					7	6.25 12.5 50 1.56 25 <0.05 1.56	3.13 6.25 12.5 0.78 12.5 <0.05 0.78	1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 <	1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 < 1,600 <
<i>Proteus indole (+)</i>	0					2	<0.05 0.2	<0.05 0.1	400 25	400 25
Other GNB	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	4	0.2 0.39 100 50	0.2 0.1 50 25	100 1,600 < 1,600 < 1,600 <	50 1,600 < 1,600 < 1,600 <
Other GPB	0					1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Candida</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Fungi</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
YLO	4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
Total	7					21				

2) 6th group

Isolates	6059-S					SBPC				
	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		6059-S		SBPC			6059-S		SBPC	
		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
<i>Citrobacter</i>	0					1	0.39	0.05	1,600 <	1,600 <
<i>Proteus indole (-)</i>	0					1	0.2	0.2	50	12.5
<i>Pseudomonas</i>	1	100	50	200	200	1	1,600	1,600	400	400
Other GNB	2	50 200	25 100	12.5 200	12.5 100	0				
<i>S. faecalis</i>	2	1,600 N.D.	1,600 N.D.	50 N.D.	25 N.D.	1	1,600	1,600	50	50
Other GPB	2	50 400	6.25 200	12.5 400	0.39 200	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<i>Candida</i>	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
YLO	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0				
Total	9					5				

N.D. : MIC measurement was not done.

Table 20 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml																Total		
		<0.05	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<
<i>E. coli</i>	6059-S		2/3	9/9	3/3		1/1			1/1	2/2									
	SBPC					1/1		3/3											5/5	18/19
<i>Citrobacter</i>	6059-S			1/1	1/1															2/2
	SBPC													1/1	1/1					3/4
<i>Klebsiella</i>	6059-S				7/7		2/2		1/1	1/1	2/2							2/2		16/16
	SBPC																		2/3	7/10
<i>Serratia</i>	6059-S				1/2	1/1	2/3		2/2	5/5	2/2									13/15
	SBPC													1/1	1/1					13/22
<i>Proteus</i>	6059-S		1/1	3/3	5/5	1/1														10/10
	SBPC						3/3	1/1	2/2		2/2	2/2	1/1	1/2	1/1	2/2				17/18
<i>Proteus indole (-)</i>	6059-S			2/2	2/2	1/1														5/5
	SBPC						2/2	1/1			1/1				1/1					6/6
<i>Proteus indole (+)</i>	6059-S		1/1	1/1	3/3															5/5
	SBPC						1/1		2/2		1/1	2/2	1/1	1/2			2/2			11/12
<i>Pseudomonas</i>	6059-S		1/1						2/2		6/7		2/3	2/3	2/3					18/23
	SBPC						1/1		1/1	4/5	1/1	6/8	3/4	3/3	0/1	2/3	1/1	1/5		18/27
Other GNR	6059-S			2/2	1/1	2/2		1/1	2/2	1/3	3/3	1/2	2/2	1/1	1/1					19/22
	SBPC									1/1	3/3				2/2	1/1	4/4	2/4		14/16
<i>S. faecalis</i>	6059-S																0/1	6/12	0/1	6/14
	SBPC										1/1	6/10	3/4			0/1				10/16
Other GPB	6059-S	1/1						2/2	1/1		2/2							2/2		8/8
	SBPC						1/1	1/1	4/4	2/2	1/1	1/1						2/2	1/1	13/13
Total	6059-S	1/1	4/5	15/15	18/19	4/4	5/6	1/1	2/2	8/8	13/16	11/12	7/8	4/5	3/4	0/1	11/17	0/1	110/129	
	SBPC	(100)	(80)	(100)	(95)	(100)	(83)	(100)	(100)	(100)	(81)	(92)	(88)	(80)	(75)	(0)	(65)	(0)	(85)	
						3/3	3/3	4/4	1/1	9/9	4/4	10/10	15/21	8/10	6/7	8/10	6/7	9/10	24/42	107/138
						(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(71)	(80)	(86)	(80)	(86)	(90)	(57)	(78)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated
() : Percentage

Table 21 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml																Total		
		<0.05	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<
<i>E. coli</i>	6059-S		5/6	9/9			1/1	1/1			1/1	1/1								18/19
	SBPC					1/1	1/1	3/3	2/2									5/5		12/12
<i>Citrobacter</i>	6059-S			2/2									1/1			1/1				2/2
	SBPC																			3/4
<i>Klebsiella</i>	6059-S			6/6	2/2	1/1	1/1	2/2	1/1		1/1	1/1					2/2			16/16
	SBPC													4/4	1/1	1/2	1/1	0/2		7/10
<i>Serratia</i>	6059-S			1/1	1/2	1/1	2/2	4/4	2/2	1/1										13/15
	SBPC										1/1	1/1							11/20	13/22
<i>Proteus</i>	6059-S		1/1	5/5	4/4															10/10
	SBPC						3/3	2/2	1/1	1/1	2/2	3/3			2/3		1/1	1/1	1/1	17/18
<i>Proteus</i> indole (-)	6059-S			4/4	1/1															5/5
	SBPC						2/2	1/1			1/1			1/1				1/1		6/6
<i>Proteus</i> indole (+)	6059-S		1/1	1/1	3/3															5/5
	SBPC						1/1	1/1	1/1	1/1	3/3			1/2			1/1	1/1		11/12
<i>Pseudomonas</i>	6059-S		1/1					3/4	8/9	2/3	2/2	2/3			0/1					18/23
	SBPC			1/1					5/5	1/2	2/4	2/3	3/3	0/1	2/2	1/1	1/5			18/27
Other GNB	6059-S		1/1	1/1	3/3	1/1	1/1	0/1	2/3	2/2	2/3	1/1	1/1	1/1	1/1					19/22
	SBPC							1/1	3/3			1/1	2/2	1/1	2/2	1/1	3/3	1/1	2/4	14/16
<i>S. faecalis</i>	6059-S																0/1	6/12	0/1	6/14
	SBPC									2/3	7/11	1/2								10/16
Other GPB	6059-S	1/1						2/2	1/1		2/2							2/2		8/8
	SBPC						1/1	1/1	2/2	3/3	1/1	2/2	1/1			1/1	1/1			13/13
Total	6059-S	1/1 (100)	8/9 (89)	24/24 (100)	10/11 (91)	3/4 (75)	4/4 (100)	6/6 (100)	10/12 (83)	13/15 (87)	6/7 (86)	8/9 (89)	3/4 (75)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	11/17 (65)	0/1 (0)	110/129 (86)	
	SBPC			1/1 (100)			2/2 (100)	4/4 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)	7/9 (78)	13/19 (68)	7/9 (78)	11/12 (92)	3/4 (75)	8/9 (89)	5/5 (100)	21/39 (54)	107/138 (78)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated
() : Percentage

Table 22 Cases with *P. aeruginosa* infection and its serovar

Clinic	Patient	UTI group	Serovar		Clinic	Patient	UTI group	Serovar	
			Pre-treatment	Post-treatment				Pre-treatment	Post-treatment
A	80 M	5	A	A	F	62 M	4	E	—
	81 M	1	H	H		59 M	1	B	—
	71 M	6	G	—		58 M	4	○	—
	61 M	5	—	G	G	76 M	4	E	E
	51 M	1	○	—		68 M	5	E	○
	70 F	1	○	—		79 M	5	—	I
	75 M	1	○	—	H	69 M	1	F	F
B	83 M	1	A	A		65 M	1	F	—
	78 M	1	B	—		50 M	6	—	G
	82 M	1	G	—	I	41 M	3	E,○	E
	72 M	1	G	—		73 M	4	E	—
	56 M	1	F	—		30 M	5	G	—
C	38 M	1	A	—	J	65 M	4	E,○	—
	71 M	4	G	—		72 M	1	○	—
	65 M	2	G	—	K	63 M	4	B	—
	66 F	5	○	—		52 M	5	B,H	○
D	73 M	1	E	—	L	70 M	3	E	—
	57 M	1	G	—	M	43 F	1	A	—
	55 M	3	○	—	N	24 F	3	B	—
	79 M	1	○	—	O	78 M	5	F	—
E	68 F	1	F	F	P	60 F	5	H	—
	67 M	1	F	—	Q	67 M	1	—	G
	48 F	4	—	I	R	50 M	3	—	G

M : Male F : Female

○ : Untypable

— : Negative culture of *P. aeruginosa*Table 23 Correlation between UTI group and serovar of *P. aeruginosa*

UTI group \ Serovar	1st group	2nd group	3rd group	4th group	5th group	6th group	Total
A	3				1		4
B	2		1	1	1		5
E	1		2	4	1		8
F	5				1		6
G	3 (1)	1	(1)	1	1 (1)	1 (1)	7 (4)
H	1				2		3
I				(1)	(1)		0 (2)
Untypable	5		2	2	1		10
Total	20 (1)	1	5 (1)	8 (1)	8 (2)	1 (1)	43 (6)

() : Strains appeared only after treatment

Table 24 Evaluation of efficacy on subjective symptoms (single infection : 1st-4th group)

Symptoms	Drug	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted	Total	Resolved + Improved (%)	Statistical test		
							Distribution	Res.	Res.+Imp.
Fever	6059-S	6 (28.6)	1 (4.8)	14	21	7 (33.3)	*	*	*
	SBPC	0 (0.0)	0 (0.0)	15	15	0 (0.0)	$z = -2.4495$ $p = 0.0143$	$p = 0.0304$	$p = 0.0273$
Pollakisuria	6059-S	8 (40.0)	0 (0.0)	12	20	8 (40.0)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	4 (33.3)	0 (0.0)	8	12	4 (33.3)	$z = -0.3712$ $p = 0.7105$	$p = 1.0000$	$p = 1.0000$
Pain on urination	6059-S	9 (37.5)	0 (0.0)	15	24	9 (37.5)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	6 (42.9)	0 (0.0)	8	14	6 (42.9)	$z = 0.3216$ $p = 0.7478$	$p = 1.0000$	$p = 1.0000$
Discomfort on urination	6059-S	7 (35.0)	0 (0.0)	13	20	7 (35.0)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	6 (42.9)	0 (0.0)	8	14	6 (42.9)	$z = 0.4571$ $p = 0.6476$	$p = 0.7282$	$p = 0.7282$
Sense of residual urine	6059-S	11 (44.0)	0 (0.0)	14	25	11 (44.0)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	7 (58.3)	0 (0.0)	5	12	7 (58.3)	$z = 0.8055$ $p = 0.4206$	$p = 0.4951$	$p = 0.4951$
Lower abdominal discomfort	6059-S	9 (45.0)	0 (0.0)	11	20	9 (45.0)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	7 (63.6)	0 (0.0)	4	11	7 (63.6)	$z = 0.9773$ $p = 0.3284$	$p = 0.4578$	$p = 0.4578$
Lower abdominal and/or Lumbar pain	6059-S	9 (56.3)	0 (0.0)	7	16	9 (56.3)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	4 (25.0)	0 (0.0)	12	16	4 (25.0)	$z = -1.7713$ $p = 0.0765$	$p = 0.1489$	$p = 0.1489$
Total	6059-S	59 (40.4)	1 (0.7)	86	146	60 (41.1)	N.S.	N.S.	N.S.
	SBPC	34 (36.2)	0 (0.0)	60	94	34 (36.2)	$z = -0.7222$ $p = 0.4702$	$p = 0.5875$	$p = 0.4990$

Res. : Ratio of "Resolved"

Res. + Imp. : Ratio of "Resolved" + "Improved"

Fig. 8 Usefulness of the drugs (single infection : 1st-4th group)

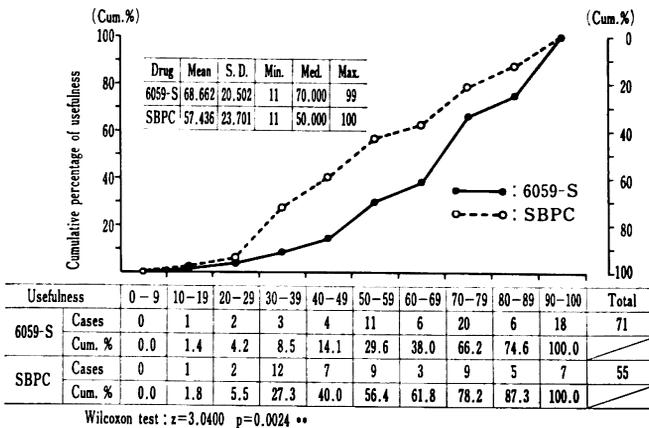


Table 25 Evaluation of efficacy on subjective symptoms (5th group)

Symptoms	Drug	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted	Total	Resolved + Improved (%)	Statistical test		
							Distribution	Res.	Res. + Imp.
Fever	6059-S	2 (33.3)	0 (0.0)	4	6	2 (33.3)	N.S. z=0.2097 p=0.8339	N.S.	N.S.
	SBPC	5 (38.5)	0 (0.0)	8	13	5 (38.5)			
Pollakisuria	6059-S	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
	SBPC	1 (100.0)	0 (0.0)	0	1	1 (100.0)			
Pain on urination	6059-S	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
	SBPC	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
Discomfort on urination	6059-S	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
	SBPC	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
Sense of residual urine	6059-S	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)			
	SBPC	2 (100.0)	0 (0.0)	0	0	2 (100.0)			
Lower abdominal discomfort	6059-S	2 (40.0)	0 (0.0)	3	5	2 (40.0)	N.S. z=0.9310 p=0.3519	N.S.	N.S.
	SBPC	6 (66.7)	0 (0.0)	3	9	6 (66.7)			
Lower abdominal and/or Lumbar pain	6059-S	2 (40.0)	0 (0.0)	3	5	2 (40.0)	N.S. z=0.8433 p=0.3991	N.S.	N.S.
	SBPC	4 (66.7)	0 (0.0)	2	6	4 (66.7)			
Total	6059-S	6 (37.5)	0 (0.0)	10	16	6 (37.5)	N.S. z=1.3221 p=0.1861	N.S.	N.S.
	SBPC	18 (58.1)	0 (0.0)	13	31	18 (58.1)			

Res. : Ratio of "Resolved"

Res. + Imp. : Ratio of "Resolved" + "Improved"

Fig. 9 Usefulness of the drugs (5th group)

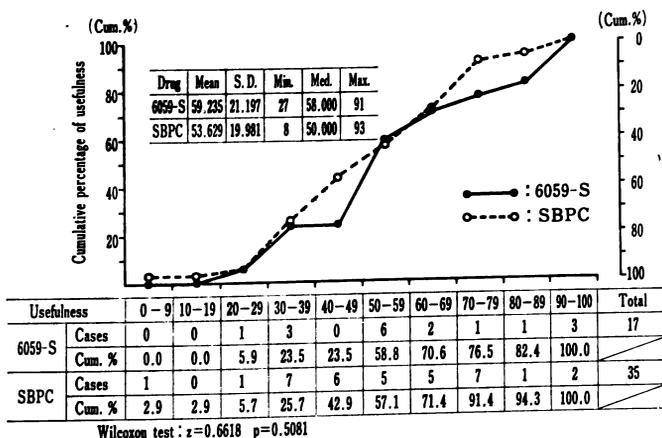


Table 26 Evaluation of efficacy on subjective symptoms (6th group)

Symptoms	Drug	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted	Total	Resolved + Improved (%)	Statistical test		
							Distribution	Res.	Res.+Imp.
Fever	6059-S	1 (20.0)	0 (0.0)	4	5	1 (20.0)	N.S. z = -0.7746 p = 0.4386	N.S. p = 1.0000	N.S. p = 1.0000
	SBPC	0 (0.0)	0 (0.0)	3	3	0 (0.0)			
Pollakisuria	6059-S	5 (55.6)	0 (0.0)	4	9	5 (55.6)	N.S. z = -1.2413 p = 0.2145	N.S. p = 0.3007	N.S. p = 0.3007
	SBPC	1 (20.0)	0 (0.0)	4	5	1 (20.0)			
Pain on urination	6059-S	0 (0.0)	0 (0.0)	10	10	0 (0.0)	N.S. z = 1.8898 p = 0.0588	N.S. p = 0.1250	N.S. p = 0.1250
	SBPC	2 (33.3)	0 (0.0)	4	6	2 (33.3)			
Discomfort on urination	6059-S	2 (15.4)	0 (0.0)	11	13	2 (15.4)	N.S. z = 0.8682 p = 0.3853	N.S. p = 0.5573	N.S. p = 0.5573
	SBPC	2 (33.3)	0 (0.0)	4	6	2 (33.3)			
Sense of residual urine	6059-S	3 (37.5)	0 (0.0)	5	8	3 (37.5)	N.S. z = -0.8229 p = 0.4106	N.S. p = 0.5804	N.S. p = 0.5804
	SBPC	1 (16.7)	0 (0.0)	5	6	1 (16.7)			
Lower abdominal discomfort	6059-S	1 (33.3)	0 (0.0)	2	3	1 (33.3)	N.S. z = 0.1764 p = 0.8600	N.S. p = 1.0000	N.S. p = 1.0000
	SBPC	2 (40.0)	0 (0.0)	3	5	2 (40.0)			
Lower abdominal and/or Lumbar pain	6059-S	1 (33.3)	0 (0.0)	2	3	1 (33.3)	N.S. z = 0.4472 p = 0.6547	N.S. p = 1.0000	N.S. p = 1.0000
	SBPC	3 (50.0)	0 (0.0)	3	6	3 (50.0)			
Total	6059-S	13 (25.5)	0 (0.0)	38	51	13 (25.5)	N.S. z = 0.4383 p = 0.6612	N.S. p = 0.8089	N.S. p = 0.8089
	SBPC	11 (29.7)	0 (0.0)	26	37	11 (29.7)			

Res. : Ratio of "Resolved"

Res. + Imp. : Ratio of "Resolved" + "Improved"

Fig. 10 Usefulness of the drugs (6th group)

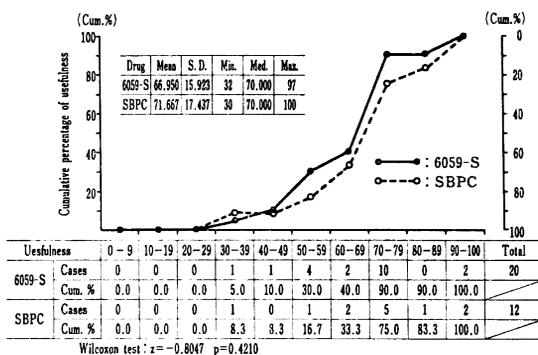


Table 27 Side effects

Drug	Sex	Age	Side effect			Administration	Ratio of appearance	Statistical test
			Type	Appeared date	Disappeared date			
6059-S	M	61	Thoracic discomfort	3rd day	7th day	Discontinued	1/124 (0.8%)	N.S. p=0.3638
SBPC	M	69	Eruption	1st day	3rd day	Discontinued	3/120 (2.5%)	
	M	64	Fever	1st day	4th day	Continued		
	M	78	Itching	3rd day	8th day	Continued		

M : Male

Table 28 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 test	
			A	B	C	D	E			
Blood	RBC	6059-S	112 (100%)	70 (62.5%)	3 (2.7%)	20 (17.9%)	16 (14.3%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	109 (100%)	60 (55.0%)	5 (4.6%)	14 (12.8%)	22 (20.2%)	8 (7.3%)	0 (0.0%)	
	Hb	6059-S	112 (100%)	71 (63.4%)	1 (0.9%)	22 (19.6%)	15 (13.4%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	109 (100%)	58 (53.2%)	7 (6.4%)	14 (12.8%)	23 (21.1%)	7 (6.4%)	0 (0.0%)	
	Ht	6059-S	112 (100%)	73 (65.2%)	2 (1.8%)	20 (17.9%)	15 (13.4%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	109 (100%)	62 (56.9%)	6 (5.5%)	12 (11.0%)	23 (21.1%)	6 (5.5%)	0 (0.0%)	
WBC	6059-S	112 (100%)	69 (61.6%)	29 (25.9%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000	
	SBPC	109 (100%)	68 (62.4%)	20 (18.3%)	6 (5.5%)	7 (6.4%)	8 (7.3%)	0 (0.0)		
Hepatic function	GOT	6059-S	111 (100%)	102 (91.9%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	112 (100%)	100 (89.3%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	
	GPT	6059-S	110 (100%)	99 (90.0%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	112 (100%)	100 (89.3%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	
	Alk-Pase	6059-S	111 (100%)	90 (81.1%)	6 (5.4%)	10 (9.0%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	N.S. p=0.6181
SBPC		108 (100%)	90 (83.3%)	2 (1.9%)	9 (8.3%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)		
Renal function	BUN	6059-S	110 (100%)	89 (80.9%)	7 (6.4%)	10 (9.1%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	111 (100%)	84 (75.7%)	13 (11.7%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	s-Cr	6059-S	111 (100%)	95 (85.6%)	7 (6.3%)	7 (6.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	N.S. p=1.0000
		SBPC	111 (100%)	97 (87.4%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	

A : Within normal range

B : Improved

C : Abnormal value (no deterioration)

D : Abnormal value (deterioration)

E : Deterioration from normal range

Table 29 Cases with deterioration in laboratory test results

Drug	Age	Sex	Items and changes of abnormal values	Ratio of appearance	Statistical test
6059-S	61	M	GOT (24→47) GPT (24→71) Alk-Pase (2.0mMU→102IU)	3/113 (2.7%)	N.S. p=0.7216
	54	M	GPT (40→59)		
	65	M	GOT (42→64) GPT (35→69)		
SBPC	73	M	GPT (13→58) Alk-Pase (2.6mMU→98IU)	4/112 (3.6%)	
	64	M	GOT (16→64) GPT (10→84) Alk-Pase (1.8→3.7)		
	79	M	GOT (17→58) GPT (10→57)		
	43	F	GOT (30→72) GPT (22→69)		

Table 30 Changes of mean value of laboratory test results

Items		6059-S			SBPC		
		Total No. of cases	Mean value±S.D.		Total No. of cases	Mean value±S.D.	
			Before	After		Before	After
Blood	RBC	112	394±59	394±52	109	391±58	382±54
	Hb	112	12.2±1.9	12.2±1.7	109	12.0±1.9	11.7±1.8
	Ht	112	36.4±5.3	36.6±4.9	109	36.0±5.5	34.9±5.0
	WBC	112	8,186±3,413	6,838±2,454	109	8,050±3,067	7,323±2,987
Hepatic function	GOT	111	24.5±18.9	24.8±14.0	112	23.2±14.1	23.1±11.0
	GPT	110	21.4±18.2	20.6±16.8	112	16.3±12.3	18.7±14.2
	Alk-Pase(KA)	69	7.4±3.9	7.2±3.4	64	7.1±3.2	6.9±3.0
Renal function	BUN	110	16.7±5.6	14.8±5.5	111	16.8±6.3	14.4±5.0
	s-Cr.	111	1.20±0.42	1.11±0.37	111	1.17±0.35	1.11±0.33

その後の検査で、いずれも1～2週間以内に正常に復していることから、一過性の変動と考えられた (Table 29)。なお Table 中 61 才男性および 73 才男性の Alk-Pase の単位が検討前後で異なっているが、これらは検討期間中に施設での検査方法が変更されたためであり、両症例とも投薬後の値が異常値であった。なお、投与前後の各検査値の平均値を Table 30 に一括して示した。

9) 有用性

単独感染 (第 1-4 群) では Fig. 8 に示したように、6059-S 投与群は SBPC 投与群より有意に高い有用性の評価が与えられた。最小値は両薬剤群とも評点 11 であった。ちなみに評点 60 以上の評価がなされた症例数は 6059-S 投与群が 50 例 (70.4%)、SBPC 投与群が 24 例 (43.6%) と 6059-S 投与群に多くみられた。

第 5 群と第 6 群に関しては、ともに両薬剤群間に有意

差は認められなかった (Fig. 9, 10)。

考 按

今回の検討では、患者特性としての潜在的因子である疾患病態群に有意差が認められ、その主たる原因はカテーテル留置混合感染症例 (第 5 群) が SBPC 投与群に多かったことによる。このため、臨床効果の比較にあたっては両薬剤群の症例全体についての解析、あるいは第 5 群と第 6 群をまとめた混合感染症例としての解析は不適当と考え、各疾患病態群別の比較と第 1 群から第 4 群をまとめた単独感染症例についての比較検討を行なった。

単独感染症例である第 1-4 群の検討では、6059-S 投与群と SBPC 投与群の総合有効率は 77.5% と 52.7% で、6059-S 投与群の方が有意にすぐれていた。このように 6059-S 投与群は高い総合有効率が得られたが、その理由の 1 つは、細菌尿に対して SBPC 投与群よ

り有意に高い陰性化率 (69.0%) と減少率 (73.2%) を示したことによる。とくに、前立腺術後感染症である第2群の陰性化率が 87.5% と高率であったことは注目に値する。また、カテーテル留置症例である第1群の減少率が 60%, 他の第3,4群でも 80% を上回る減少率が得られた。

また、細菌学的検討においても、分離菌全体の消失率に関しては両薬剤群間に有意差は認められなかったが、*Klebsiella* およびグラム陰性菌全体に対する消失率は 6059-S 投与群の方が高い傾向にあり ($p=0.0699$, $p=0.0532$), このことも 6059-S 投与群の総合有効率がすぐれていた一因を成していると考えられた。

6059-S 投与群は 77.5% というきわめて高い総合有効率であったが、これを最近比較試験によって検討された他の抗生剤の単独感染群の成績と比較してみると、従来の cephalosporin 系あるいは penicillin 系抗生剤はもとより、Cefoperazone⁴⁾ (1回 1.0g, 1日2回, I.V., 総合有効率 69.0%), Cefotaxime⁵⁾ (1回 1.0g, 1日2

回, D.I., 総合有効率 66.7%) および Ceftizoxime⁶⁾ (1回 0.5g, 1日2回, I.V., 総合有効率 68.4%) の各総合有効率を一段と上回るものであった。

混合感染でしかもカテーテルが留置してある第5群は一般に総合有効率は低いのが通例であるが、6059-S 投与群の総合有効率は 58.8% とすぐれ、SBPC 投与群の 25.7% より有意に高い成績であった。これは 6059-S 投与群の細菌学的効果が SBPC 投与群よりグラム陰性菌全体では有意にすぐれ、かつ、分離菌全体でも優る傾向を示した ($p=0.0892$) 結果によると推察された。このように第1群から第5群にわたって全般的に 6059-S 投与群のほうが良い成績であった。一方、第6群は両薬剤群間に有意差は認められなかったが、総合有効率あるいは細菌尿に対する減少率などは SBPC 投与群の方が高い値を示した。この原因を種々検討した結果、第6群から分離された SBPC 投与群の菌株は、MIC 分布 [Fig. 7 の (D)] が感性側に有意に寄っていた。一方、6059-S 投与群の MIC 分布 [Fig. 7 の (A)] は他の群とほぼ

Table 31 Overall clinical efficacy (all cases)

Pyuria Bacteriuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
						Eliminated
	SBPC	21	8	13	42 (41.2%)	
Decreased	6059-S	0	1	4	5 (4.6%)	
	SBPC	0	3	2	5 (4.9%)	
Replaced	6059-S	2	5	13	20 (18.5%)	
	SBPC	0	1	24	25 (24.5%)	
Unchanged	6059-S	4	2	10	16 (14.8%)	
	SBPC	3	10	17	30 (29.4%)	
Efficacy on pyuria	6059-S	38 (35.2%)	19 (17.6%)	51 (47.2%)	108 Case total	
	SBPC	24 (23.5%)	22 (21.6%)	56 (54.9%)		
Excellent	6059-S	32 (29.6%)	Overall effectiveness rate 6059-S 79/108 (73.1%)	Statistical test		
	SBPC	21 (20.6%)		Distribution	Ex.	Ex.+Mod.
Moderate	6059-S	47 (43.5%)	SBPC 48/102 (47.1%)	**	N.S.	**
	SBPC	27 (26.5%)		$z = -3.3346$		
Poor (or Failed)	6059-S	29 (26.9%)		$p = 0.0009$	$p = 0.1536$	$p = 0.0001$
	SBPC	54 (52.9%)				

Ex. : Ratio of "Excellent"

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

Table 32 Relation of overall clinical efficacy between evaluation according to criteria of UTI committee and evaluation by doctors in charge

Dr. in charge \ UTI	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total
Excellent	28	21	4	0	53
Moderate	13	48	12	1	74
Poor (or Failed)	0	13	27	43	83
Total	41	82	43	44	210

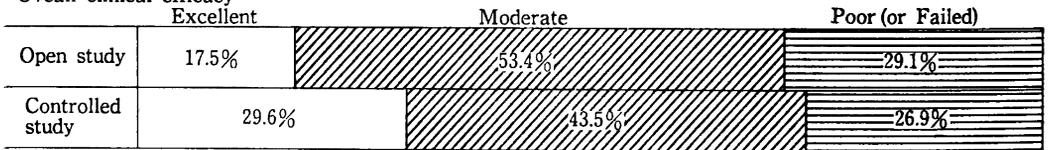
SPEARMAN rank correlation
 . Correlation coef. = 0.739* *

Table 33 Comparison of efficacies of 6059-S in complicated urinary tract infection between open study and controlled study
 Dose of 6059-S : 1g x 2/day, 5 days

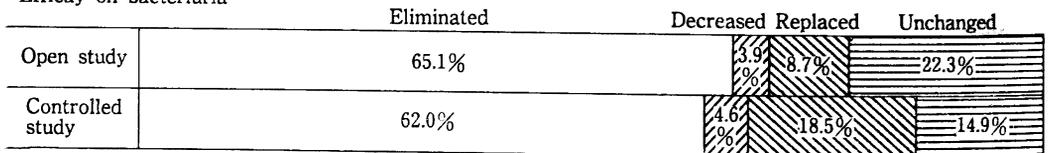
No. of cases

Method of study	1st group	2nd group	3rd group	4th group	5th group	6th group	Total
Open study	27 (26.2%)	11 (10.7%)	15 (14.6%)	18 (17.5%)	20 (19.4%)	12 (11.6%)	103 (100%)
Controlled study	30 (27.8%)	8 (7.4%)	15 (13.9%)	18 (16.7%)	17 (15.7%)	20 (18.5%)	108 (100%)

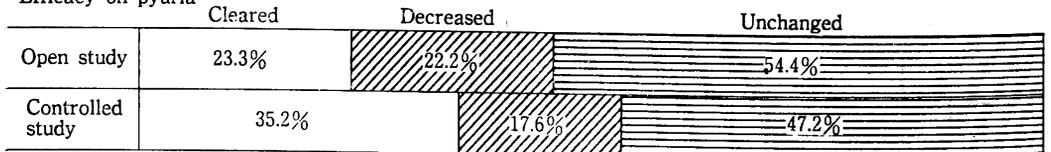
Overall clinical efficacy



Efficacy on bacteriuria



Efficacy on pyuria



同様であるので、第6群のみ両薬剤群のMIC分布の開きが小さくなり、6059-Sの投与量とその5倍量というSBPCの投与量との開きがMIC分布の開きを上回った結果SBPCにとって有利な状況が生じたものと考えられる。

さて、第1群から第6群までを含めた全体の総合有効率は、6059-S投与群のほうがSBPC投与群より有意に高い成績となったが (Table 31)、しかしSBPC投与群には第5群の症例数が有意に多く、この症例数の偏りがSBPC投与群全体の成績を引き下げている可能性のあることを考慮しなければならない。そこでまず、SBPC投与群の第5群の総合有効率 (25.7%) および全体の総合有効率 (47.1%) の妥当性をみる目的で、同様の投与量、投与方法で別の機会に検討したSBPC投与症例133例の成績⁹⁾と比較してみると、その総合有効率は第5群が21.1%、全体では44.4%と今回の成績とほぼ同程度であった。したがって、今回のSBPC投与群の成績はいちおう普通の総合有効率と考えることができ、あるいはむしろ今回の成績のほうが若干すぐれていることから、少なくとも今回の検討に限って第5群あるいは全体の成績が低く出たわけではないと考えられる。一方、第1群~第6群にわたるすべての群において6059-S投

与群の優位性が認められれば、症例全体における6059-S投与群の優位性も支持されることになるが、今回の検討では第6群のみSBPC投与群の総合有効率などが高い値を示した。これは、前述したようにSBPC投与群の分離菌に特異的な偏りが存在したためであり、このような特殊な状態は一般的には生じないと考えるのが妥当で、むしろ、この種の薬剤では第3群や第4群の総合有効率より低いのが普通である。同様の方法で別に検討したSBPC投与症例第6群の総合有効率は41.7%⁹⁾と今回の成績より相当低い総合有効率であった。これらの点を考慮すると、第6群において6059-S投与群の有効率がSBPC投与群より低値であった理由は特殊な状況によるものであり、症例全体の成績に関して、6059-S投与群の総合有効率がSBPC投与群の総合有効率より有意にすぐれていると判断してさしつかえないと思われる。

このUTI薬効評価基準による判定は治療担当医による判定とも非常によく相関しており (Table 32)、治療担当医による判定でも、6059-S投与群の有効率 (67.6% ; やや有効を除く) が、SBPC投与群 (49.0%) よりも有意に高い成績であった。また、6059-S投与群の成績をopen studyの成績 (今回の検討と同じ投与量“1回1g, 1日2回”の症例だけを選んだ) と比較してみる

Table 34 Bacteriological response (all strains)

Isolates	6059-S			SBPC			Statistical test
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
<i>E. coli</i>	22	21 (95.5)	1	17	15 (88.2)	2	N.S. p=0.5703
<i>Citrobacter</i>	3	3 (100.0)	0	7	4 (57.1)	3	N.S. p=0.4750
<i>Klebsiella</i>	20	20 (100.0)	0	13	9 (69.2)	4	* p=0.0175
<i>Serratia</i>	21	17 (81.0)	4	27	17 (63.0)	10	N.S. p=0.2135
<i>Proteus</i>	10	10 (100.0)	0	23	21 (91.3)	2	N.S. p=1.0000
<i>Proteus</i> indole (-)	5	5 (100.0)	0	8	7 (87.5)	1	N.S. p=1.0000
<i>Proteus</i> indole (+)	5	5 (100.0)	0	15	14 (93.3)	1	N.S. p=1.0000
<i>Pseudomonas</i>	28	22 (78.6)	6	32	20 (62.5)	12	N.S. p=0.2594
Other GNB	29	26 (89.7)	3	17	15 (88.2)	2	N.S. p=1.0000
Sub total	133	119 (89.5)	14	136	101 (74.3)	35	** p=0.0015
<i>S. faecalis</i>	19	10 (52.6)	9	21	13 (61.9)	8	N.S. p=0.7496
Other GPB	12	12 (100.0)	0	14	14 (100.0)	0	N.S. p=1.0000
Sub total	31	22 (71.0)	9	35	27 (77.1)	8	N.S. p=0.5867
Total	164	141 (86.0)	23	171	128 (74.9)	43	* p=0.0131

と、Table 33 のように両者間には比較的良好な一致性がみられた。Open study の著効率が多少低いのは膿尿の正常化率が低いためであり、controlled study の菌交代率が多いのは菌株輸送上の問題が関与しているのではないかと考えられる。open study での膿尿の正常化率が低い理由は、open study でのカテーテル留置例と前立腺術後感染症例の合計が controlled study に比して若干多いためとも考えられるが、open study と controlled study の成績の相関に関しては、さらに詳細に検討する予定である。

細菌学的効果を症例全体についてみると、6059-S 投与群のほうが高い消失率を示し、*Klebsiella* に対しては SBPC 投与群よりも有意にすぐれていた (Table 34)。とくに *Serratia* および *Pseudomonas* に対して 6059-S 投与群では、各々 81.0%、78.6% ときわめて高い消失率であった。Cefoperazone⁴⁾、Cefotaxime⁵⁾ および Ceftizoxime⁶⁾ の *Pseudomonas* に対する消失率は各々 52.4%、39.0%、48.4% であり、また *Serratia* の消失率は各々 50.0%、56.0%、83.3% であるので、6959-S は *Pseudomonas* に対してはこれら 3 剤よりもはるかにすぐれており、*Serratia* に対しても 3 剤中最も高い消失率を示した Ceftizoxime と同等であった。すなわち、6059-S は *Serratia* と *Pseudomonas* の両者に対してきわめて高い消失率を示す新しいタイプの薬剤である。さらに、*Serratia* は 6059-S 投与群からは投与後出現菌として 1 株も認められず、open study で行なった全国集計¹⁾ による複雑性尿路感染症での投与後出現菌 80 株中にも 1 株も認められていないことは、6059-S の大きな特徴である。しかし、6059-S 投与群の *S. faecalis* に対する消失率は 52.6% と他菌種の消失率に比して若干劣り、投与後出現菌としても比較的多く分離される傾向がみられた。

自覚症状の発熱は、自覚症状の中では最も客観的に評価しうるものであるが、6059-S 投与群は、単独感染 (第 1-4 群) において SBPC 投与群よりも有意にすぐれた解熱効果を示した。これは 6059-S の治療効果がよく

発揮された結果と考えられる。

副作用の発現頻度は、両薬剤群とも低値であり、また安全性の点でとくに問題となるような種類の副作用は発生しなかった。6059-S 投与群では、自覚的副作用 1 例 (0.8%)、臨床検査異常 3 例 (2.7%) であり、従来の cephalosporin 系抗生剤はもとより、Cefoperazone⁴⁾ [自覚的副作用 4 例 (2.8%)、臨床検査値異常 5 例 (3.7%)]、Cefotaxime⁵⁾ [自覚的副作用 1 例 (0.6%)、臨床検査値異常 3 例 (1.9%)] および Ceftizoxime⁶⁾ [自覚的副作用 2 例 (1.5%)、臨床検査値異常 3 例 (2.3%)] と比較しても、その発現率は同等もしくは低く、臨床使用上とくに問題はないと考えられる。

以上の検討結果から、6059-S は、*Serratia*、*Pseudomonas* をはじめとするほとんどすべての菌種による各種タイプの複雑性尿路感染症に対して、すぐれた効果が発揮される安全で有用性の高い抗生剤であると推定される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 五島達智子, 嶋田基五郎, 斎藤玲, 由良二郎, 熊澤浄一, 高瀬善次郎, 鈴木 寛: 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム 6059-S. 1979 (大阪)
- 2) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について, 第 2 報, 複雑性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70: 534~545, 1979
- 4) 坂 義人, 他 (12 施設およびその関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (CPZ) の臨床評価—Carbenicillin を対照とした比較試験. *Chemotherapy* 28(s-6): 947~974, 1980
- 5) 清水保夫, 他 (14 施設およびその関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) と Sulbencillin の効果の比較. *Chemotherapy* 29: 107~131, 1981
- 6) 石神襄次, 他 (10 施設およびその関連施設): 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会発表, 新薬シンポジウム Ceftizoxime: 二重盲検試験. 1979 (東京)

CLINICAL APPRAISAL OF OXACEPHEM ANTIBIOTIC "6059-S"
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

—Comparative Study with Sulbenicillin—

YOSHIHITO BAN, TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine

JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

In order to evaluate objectively the clinical efficacy and side effects of a new oxacephem antibiotic "6059-S", a well-controlled study was carried out using Sulbenicillin (SBPC) as a control drug in patients with complicated urinary tract infection. 1 g of 6059-S or 5 g of SBPC was injected intravenously (drip infusion) twice a day (2 g of 6059-S or 10 g of SBPC per day) for consecutive 5 days. Both drugs were administered to 244 patients, and the clinical efficacies of 108 patients who were administered 6059-S and of 102 patients who were administered SBPC were able to be evaluated completely according to "Criteria for Evaluation of Efficacy of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infections".

The overall effectiveness rate of 6059-S group with single infection was 77.5% (55/71 patients) and that of SBPC group was 52.7% (29/55 patients). This effectiveness rate of 6059-S group was significantly superior than that of SBPC group by statistical analysis. Concerning to mixed infection, the patients were separated into two groups, one group was the patients with indwelling catheter and another group was the patients without indwelling catheter. As to catheter indwelling group, the effectiveness rate of 6059-S group was 58.8% (10/17 patients), which was significantly superior than that of SBPC group (25.7%, 9/35 patients). As to the group without indwelling catheter, the effectiveness rate of 6059-S group was 70.0% (14/20 patients) and that of SBPC group was 83.3% (10/12 patients). There was no significant difference between those effectiveness rates. Bacteriologically, the eradication rate of 6059-S group against *E. coli* was 95.5%, and 81.0% against *S. marcescens* and 78.6% even against *Pseudomonas* species. Against all species of bacteria except for *S. faecalis*, 6059-S was confirmed to show the excellent eradication rate.

The subjective side effects were observed in 0.8% (1/124 patients) of 6059-S group and in 2.5% (3/120 patients) of SBPC group, and deterioration in laboratory hematological test values were observed in 2.7% (3/113 patients) of 6059-S group and 3.6% (4/112 patients) of SBPC group. There were no significant difference between the side effects of both groups of drug. All side effects were transient and not serious.

Based on the above results, 6059-S was considered to be less toxic, safe and clinically extremely useful drug for the treatment of complicated urinary tract infections.