

複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験

守殿 貞夫・三田 俊彦・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫・岸 洋 一

東京大学医学部泌尿器科学教室

大 越 正 秋・河 村 信 夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

黒 田 恭 一・大 川 光 央

金沢大学医学部泌尿器科学教室

西 浦 常 雄・坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳・中 野 博

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

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学泌尿器科学教室

岡 元 健 一 郎・大 井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

コントローラー

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科

細菌学的検討

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

(昭和 55 年 11 月 4 日受付)

新しい Cephalosprins (CEPs) 系注射用抗生剤 Ceftizoxime (以下 CZX) の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を客観的に評価する目的で、Cefazolin (以下 CEZ) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行なった。CZX は 1 回 0.5g, CEZ は 1 回 1g をいずれも 1 日 2 回 5 日間静注した。総症例数は 255 例で、うち CZX 群 107 例, CEZ 群 97 例について UTI 薬効評価基準(第二版)に準拠して判定を行ない、以下の成績を得た。

総合臨床効果は CZX 群で著効率 17.8%, 著効+有効率 69.2%, CEZ 群で著効率 13.4%, 著効+有効率 46.4% となり、著効+有効率において CZX 群が CEZ 群に比べ有意に優れた成績を得た。細菌尿に対する効果は CZX 群で陰性化 58.9%, 減少 5.6%, CEZ 群で陰性化 35.1%, 減少 4.1% と陰性化率、陰性化+減少率において CZX 群が CEZ 群より有意に優れていた。膿尿に対する効果は CZX 群の正常化+改善率 43.9%, CEZ 群 36.1% と両群間に有意差を認めなかった。細菌学的効果は CZX 群の消失率 78.4%, CEZ 群 59.2% と CZX 群の菌消失率が有意に高く、

グラム陰性菌に限定しても CZX 群の菌消失率が有意に高かった。

副作用および臨床検査値異常の発現頻度は CZX 群がおのの 1.5%, 3.1%, CEZ 群が 0.8%, 4.0% であり, 両群間に有意差は認められなかった。有用性判定結果は CZX 群に有用性の高い症例が多く, CEZ 群と比較して有意差が認められた。

以上の成績から, CZX は複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Ceftizoxime (以下 CZX) は, 藤沢薬品中央研究所において新しく開発された CEPs 系抗生物質で, Fig.1 の化学構造を有する。

本剤は尿路感染症の主たる起因菌であるグラム陰性桿菌に対し非常に強い抗菌力を示し, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* だけでなく, 従来 CEPs 剤に感受性の低かったインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* および *P. cepacia* にも抗菌力を示す²⁾。また, 本剤は R-plasmid 由来の β -lactamase を含む penicillinase および cephalosporinase の両タイプの β -lactamase にきわめて安定である³⁾。

一方, 本剤のヒトにおける血清中濃度半減期は筋注・静注とも 1.3~1.5 時間で, Cefazolin (以下 CEZ) よりやや短い, Cefotiam (以下 CTM) より長い。また, 本剤は生体内で代謝されることなく, 投与後 8 時間までに投与量の 70~90% が尿中に排泄される⁴⁾。

以上の点から, 本剤は尿路感染症に対して優れた臨床効果が期待されるので, 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ことを目的として, 二重盲検法による比較検討を行なった。なお, 対照薬剤としては, 市販の CEPs 系抗生物質の中で現在もっとも広く臨床に用いられ, かつ臨床効果および安全性が確認されている CEZ を選択した。

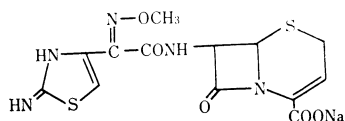
I. 対象および研究方法

1. 対象および患者条件

対象は UTI 薬効評価基準 (第二版)・「複雑性尿路感染症」の疾患および患者条件に合致する症例とした⁴⁾。

なお, 妊婦および授乳中の婦人, 薬剤アレルギーまたはその既往のある患者, 重篤な腎および肝機能障害を有する患者, フロセミドなどの利尿剤の投薬を必要とする患者については原則として本剤の投薬を避けることとした。

Fig.1 Chemical structure of CZX



検討期間は 1978 年 12 月から 1979 年 4 月までの 5 か月間である。

2. 使用薬剤

使用薬剤は下記の 2 薬剤である。

被験薬剤: CZX 0.5 g (力価)/vial

対照薬剤: CEZ 1 g (力価)/vial

CZX は粉末状態および溶液状態で微黄色を呈し, 粉末状態で白色, 溶液状態で無色の CEZ とは色調が異なり, さらに 1 vial 中の薬剤量が異なるため, 両薬剤にマンニトール, ビタミン B₂ および B₁₂ を添加し, 容量だけでなく溶解前および溶解後の色調, 外観についても同一として識別不能性を保持するようにした。

これら添加物が CZX, CEZ の体内動態に影響を及ぼすか否かを検討するためイヌを用いて CZX, CEZ のおののについて試験に用いた製剤と, おののの単独製剤の血清中濃度を cross over 法により比較したが, 差は認められず配合剤の影響は認められなかった。すなわち, 各群 10 匹のイヌに試験に用いた製剤およびその単独製剤を cross over 法で 20 mg/kg 1 回静注し, 6 時間までの血清中濃度の推移を検討したところ, Fig. 2, 3 に示す成績を得た。

薬剤は予備 2 vial を含む 12 vial を 1 症例分として白箱におさめ, 白色ラベルに「FKZ 注」の文字と薬剤番号を表示し, 同時に各 vial にもそれらを明示した。

薬剤の割付けはコントローラーが日本工業規格乱数表を用いて 6 症例分ごとに試験薬剤と対照薬剤が同数にな

Fig.2 Serum concentration of CZX in dogs after an intravenous injection of 20 mg/kg

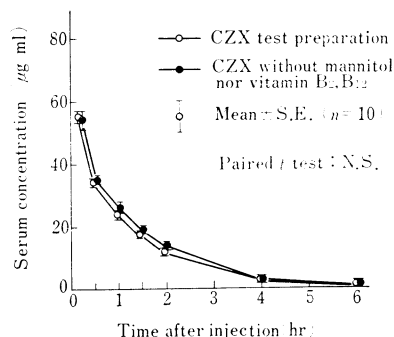
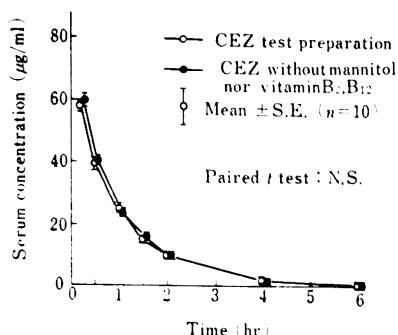


Fig. 3 Serum concentration of CEZ in dogs after an intravenous injection of 20 mg/kg



るように無作為に行ない、一連番号を付し各施設においては患者の来診順に番号の若い方から投薬することとした。コントローラーは両薬剤の識別不能性、無作為割付け、両薬剤の含量の確認、キーテーブルの保管、開封および開封後のデータの不変更、統計処理の公平性などの保証に当たった。

また、エマージェンシーキーは検討参加各施設の責任者が試験を終了した後、データ固定時まで保管した。エマージェンシーキーはキー開封までまったく開封されなかった。

薬剤割付け後および試験終了後の残薬の中からコントローラーが無作為に CZX, CEZ 各 1 症例分ずつを抽出し、国立予防衛生研究所において日本抗生物質医薬品基準の力価試験法に従い、含量試験を実施しその妥当性について検討された。

3. 投与方法

投与量は、CZX では、1 日 1 g, CEZ では 1 日 2 g とし、両薬剤とも 1 回 1 vial を 1 日 2 回（朝と夕）静注した。その際、1 vial の薬剤を生理食塩液またはブドウ糖液 20 ml に溶解し、直ちに 3～5 秒間速やかに振盪して完全に溶解するのを待って、3～5 分かけて緩徐に静注することとした。

投与量の決定は CEZ の添付文書の用量が 1 日 1～3 g であることおよび CEZ を対照薬とする Cefmetazole (CMZ)⁵⁾, Cefoxitin (CFX)⁶⁾ および CTM⁷⁾ の比較試験において複雑性尿路感染症に対する CEZ の有効率が 1 日 2 g で 27.6～29.7%, 1 日 4 g で 33.8% と 2 g と 4 g の間に差がみられないことより CEZ の投与量を 1 日 2 g とした。CZX の投与量は尿路由来の最近の各種臨床分離株に対する MIC 分布において CZX が CEZ より 3～10 管優れていること⁸⁾, 嶋津らの尿中抗菌力の検討において *E. coli*, *Klebsiella* および *S. marcescens* の

いずれの菌を検定菌としても CZX 0.25 g, 0.5 g, 1 g 静注後 8 時間までの尿は CEZ 1 g 投与後より強い尿中抗菌力を示したこと⁹⁾およびそれまでに実施された一般臨床試験において 1 日 1 g の投与量により十分な治療効果〔131 例中 96 例有効 (73.3%)〕が認められ、重篤な副作用もみられなかったことにより 1 回 0.5 g 1 日 1 g とした。

投与期間は UTI 薬効評価基準（第二版）に従い 5 日間 10 回投与）としたが、重篤な副作用または症状、所見などの増悪をきたした場合は主治医の判断で投薬を中止してもよいこととした。

なお、投薬期間中他の抗菌製剤および消炎剤など臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤は原則として併用しないこととした。

4. 観察項目および観察日

観察項目は、UTI 薬効評価基準（第二版）・複雑性尿路感染症⁴⁾に準拠した。すなわち体温、自覚症状および副作用の観察は毎日、尿検査、尿細菌学的検査は投薬直前（投薬開始日）と投薬直後（投薬終了 24 時間以内またはその翌日）、また一般臨床検査は投薬前 3 日以内と投薬終了後 3 日以内に実施することとした。これらのうち尿細菌学的検査に関しては尿中総細菌数は各施設にて定量培養法（Dip slide 法）により測定し、菌種の同定および両剤の MIC の測定は岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設において一括して実施した。なお、MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は 10^8 コ/ml および 10^6 コ/ml の 2 段階とし、薬剤濃度は 0.025～100 μg/ml の 14 段階濃度とした。

5. 除外および脱落

効果判定委員会がキーテーブル開封前に下記規定に基づき除外・脱落を判定し、除外例については臨床効果の判定を行わず、単に副作用の検討だけを行なった。また脱落例は、臨床効果無効として取り扱うこととした。

1) 除外規定

- (i) 対象の規定に反する症例
- (ii) 投薬前に実施する CZX および CEZ の皮内反応試験でいずれか一つでも陽性に出た症例
- (iii) 効果判定に必要な検査で、実施されていない項目のある症例
- (iv) 検査実施日の規定に反する症例
- (v) 抗菌剤等の効果に影響ありと考えられる薬剤または処置を併用した症例
- (vi) 薬効判定不能例
- (vii) 規定通り投薬されなかった症例
- (viii) その他、効果判定委員会が除外と認めた症例

2) 脱落規定

- (i) 副作用のため投薬を中止した症例
- (ii) 途中でキーコードを開封した症例
- (iii) その他効果判定委員会が脱落と認めた症例

6. 効果、副作用および有用性判定

1) UTI 薬効評価基準による委員会判定

効果判定委員会（三田俊彦，岸洋一，河村信夫，大川光央，坂義人，中野博，熊沢浄一，大井好忠）がキーテーブル開封前に UTI 薬効評価基準（第二版）に準拠し①総合臨床効果，②細菌尿に対する効果，③膿尿に対する効果，④細菌学的効果，⑤副作用および臨床検査値異常について判定した。膿尿に対する効果を正常化，改善，不変の3段階に，細菌尿に対する効果は陰性化，減少，菌交代，不変の4段階に判定し，膿尿および細菌尿に対する効果の組合せにより，総合臨床効果を著効，有効，無効の3段階に判定した。細菌学的効果は，分離菌株ごとに消失または存続，いずれかに判定した。また，投薬前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た。

2) 主治医判定

主治医は，臨床効果を各自の印象により著効，有効，やや有効，無効の4段階に判定し，さらに副作用を考慮し従来の薬剤とも比較したうえで各症例ごとの有用性を判定し，「非常に不満」から「非常に満足」までの100等分に目盛られた尺度により示した。この際，およその基準として0～19は「非常に不満」，20～39「不満」，40

～59「まずまず」，60～79「満足」，80～100「非常に満足」とした。

7. 開封および推計学的解析方法

試験終了後，コントローラーおよび各施設研究者の立会いのもとに効果判定委員会の提示した効果判定例，除外例，脱落例および副作用および臨床検査値異常検討例の取り扱い妥当性について検討し，出席者全員の異議がないことを確認したうえで，キーテーブルが開封された。なお，検討期間中にキーテーブルあるいはエマージェンシーキーが開封された症例は1例もなかった。

Fig. 4 Number of cases subject to analysis

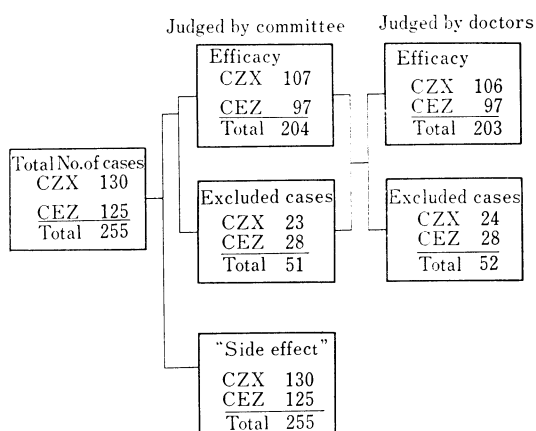


Table 1 Excluded cases from effectiveness judgement

Reason \ Drug	CZX	CEZ
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	15	11
Pyuria (-)		1
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml and pyuria (-)	4	1
Infection of <i>Candida</i> or Y.L.O.		6
No identification of organisms or/and bacteriuria less than 10^4 cells/ml	1	1
CEZ administration immediately before trial	1	3
Ileal conduit	1	3
Bladder washing by antibiotics solution	1	1
Inadequate examination of bacteriuria		1
Total	23	28

データの解析はコントローラーが担当し、データの性質に応じて χ^2 検定 (χ^2_0), Fisher の直接確率計算法 (P) あるいは MANN-WHITNEY の U 検定 (Z_0) などの方法 (検定の有意水準は原則として両側 5%) が採用された。

II. 結 果

1. 検討薬剤の含量試験

試験開始前および終了後の薬剤含量試験成績はそれぞれ CZX 108%, 102%, CEZ 102%, 107% で両剤とも日本抗生物質医薬品基準に合致していた。

2. 検討症例

検討症例数は Fig. 4 に示すとおりである。すなわち総症例数は 255 例で CZX 群 130 例, CEZ 群 125 例であった。効果判定委員会による効果判定の除外症例は、

CZX 群 23 例, CEZ 群 28 例であり、両薬剤群間に有意差は認められない。除外理由は Table 1 に示すとおりで、投与前の尿中細菌数または尿中白血球が規定に満たなかった症例が CZX 群 19 例, CEZ 群 13 例と多くみられた。脱落例は、CZX 群の 1 例 (副作用のため投与中止) だけであった。したがって、総合臨床効果および有用性は除外例を除く CZX 群 107 例, CEZ 群 97 例について、副作用・臨床検査は除外例を含む CZX 群 130 例, CEZ 群 125 例について検討した。また主治医による臨床効果の判定は除外、脱落例を除く CZX 群 106 例, CEZ 群 97 例について判定された。

3. 患者特性

臨床効果判定症例 204 例について、背景因子および投与前の検査所見を検討した。

Table 2 Background characteristics

			CZX	CEZ	Statistical test
Sex	Male		85	81	$\chi^2_0 = 0.319$ N.S.
	Female		22	16	
Age (years)	20~39		9	6	$Z_0 = 0.483$ N.S.
	40~59		19	17	
	60~79		69	64	
	80~90		10	10	
	Average		64.3	65.9	
Body weight (kg)	Average $\pm$ S.D. (Range)		51.9 $\pm$ 8.2 (35~69)	53.8 $\pm$ 8.0 (39~72)	$t_0 = 1.742$ N.S.
Diagnosis	Pyelonephritis		26	21	$\chi^2_0 = 0.08$ N.S.
	Cystitis		58	57	$\chi^2_0 = 0.26$ N.S.
	Infection after prostatectomy		23	19	$\chi^2_0 = 0.03$ N.S.
Type of infection	Single infection	1st group (Indwelling catheter)	32	29	$\chi^2_0 = 0.49$ N.S.
		2nd group (Post prostatectomy)	18	13	$\chi^2_0 = 0.23$ N.S.
		3rd group (Upper UTI)	12	12	$\chi^2_0 = 0.001$ N.S.
		4th group (Lower UTI)	17	20	$\chi^2_0 = 0.48$ N.S.
	Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	11	8	$\chi^2_0 = 0.07$ N.S.
		6th group (No indwelling catheter)	17	15	$\chi^2_0 = 0.01$ N.S.
Indwelling catheter	+		43	37	$\chi^2_0 = 0.024$ N.S.
	-		64	60	
Chemotherapy before treatment	+		57	45	$\chi^2_0 = 0.708$ N.S.
	-		50	52	
Grade of pyuria	$\pm$ (5~9 cells/HPF)		1	1	$Z_0 = 1.745$ N.S.
	+	(10~29 cells/HPF)	47	38	
	++		40	24	
	+++		19	34	
BUN (mg/dl)	≤ 20		78	77	$\chi^2_0 = 0.895$ N.S.
	> 21		28	19	
S-Creatinine (mg/dl)	≥ 1.0		46	50	$\chi^2_0 = 1.111$ N.S.
	> 1.1		57	44	
Intercurrent disease	+		76	77	$\chi^2_0 = 1.474$ N.S.
	-		31	20	

Table 3 Urinary bacteria before treatment

Organisms			CZX	CEZ	Statistical test	
Single infection	GPC*	<i>S.epidermidis</i> <i>S.faecalis</i>	2 } 1 } 3	1 } 4 } 5	} $\chi^2_0 = 0.25$	
	GNR**	<i>E.coli</i>	24	17	$\chi^2_0 = 0.49$ N.S.	$\chi^2_0 = 0.02$ N.S.
		<i>Klebsiella</i>	7	2		
		<i>P.mirabilis</i>	4	4		
		indole (+) <i>Proteus</i>	5 } 76	6 } 69		
		<i>S.marcescens</i>	6	8		
		<i>Pseudomonas</i>	21	26		
		Others	9	6		
Mixed infection			28	23	$\chi^2_0 = 0.06$	N.S.
Total			107	97		

* GPC : Gram positive cocci
** GNR : Gram negative rods

Fig.5 Susceptibility of the isolates before treatment

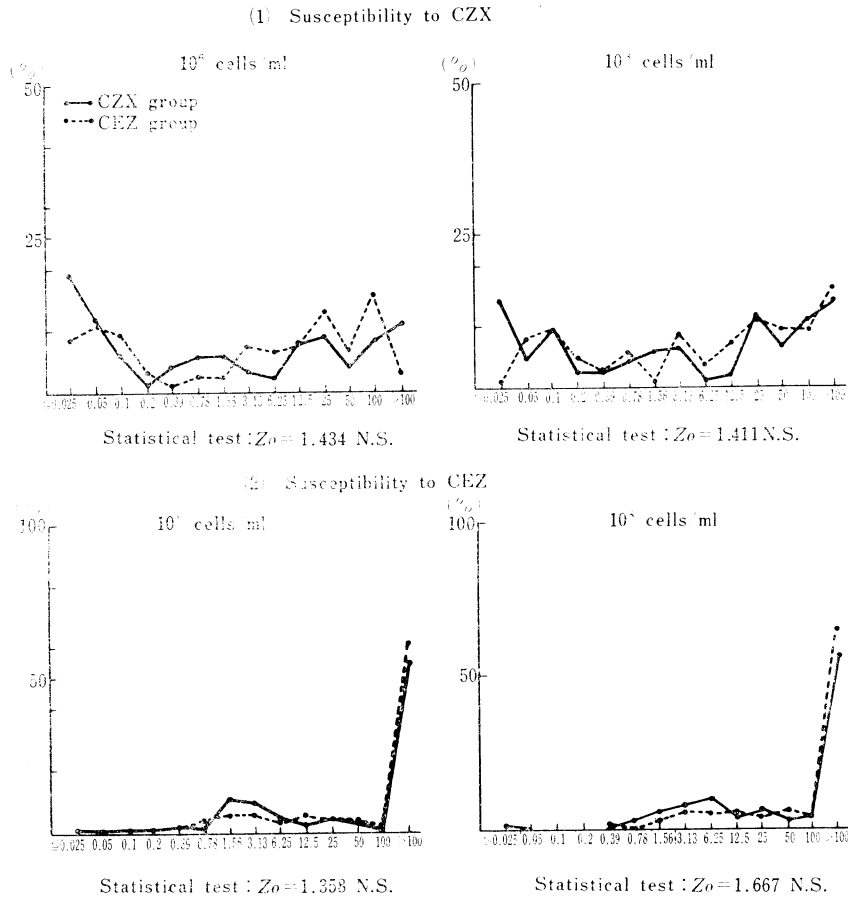


Table 2 に示すとおり性、年齢、体重、診断名、疾患病態群（UTI 薬効評価基準による）、留置カテーテルの有無、本剤使用前の化学療法の有無、および膿尿、BUN、血清クレアチニンの程度および尿流障害の有無については両薬剤群間に有意差を認めなかった。

投与前の尿中分離菌の菌種および MIC の分布を両群について比較した。まず菌種別にみると Table 3 に示すとおり CZX 群では単独感染 79 例中、*E.coli* 24 例、*Pseudomonas* 21 例、*Klebsiella* 7 例などが多く、一方、CEZ 群では単独感染 74 例中 *Pseudomonas* 26 例、*E.coli* 17 例、*S.marcescens* 8 例などの順に多かったが、菌種の分布については両薬剤群間に有意差を認めなかった。単独および混合感染での分離菌に対する CZX

および CEZ の MIC 分布は Fig.5 に示すとおりである。すなわち、CZX 群の分離菌に対する CZX の MIC と CEZ 群の分離菌に対する CZX の MIC および CZX 群の分離菌に対する CEZ の MIC と CEZ 群の分離菌に対する CEZ の MIC は 10^6 コ/ml、および 10^8 コ/ml 接種のいずれの場合も、ともに有意差はみられなかった。

次に自覚症状に対する有症状率を Table 4 に示した。基礎疾患に起因する症状を除外せずに発熱、頻尿、排尿痛の有症状率を比較したが、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上のとおり、背景因子および投与前の検査所見、菌種、MIC について CZX 群と CEZ 群の間で有意な偏り

Table 4 Subjective symptoms before treatment

Symptoms		CZX	CEZ	Statistical test
Fever	+++	10	10	$\chi^2=0.413$ N.S.
	++	11	9	
	+	4	5	
	—	76	65	
Pollakiuria	+++	14	14	$\chi^2=1.506$ N.S.
	++	12	9	
	+	5	7	
	—	21	14	
Pain on urination	+++	7	11	$\chi^2=7.545$ N.S.
	++	10	6	
	+	0	5	
	—	39	32	
No. of cases with symptom		55	54	$\chi^2=0.221$ N.S.
No. of cases without symptom		52	43	

Table 5 Overall clinical efficacy (1)

Bacteriuria	Pyuria Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)
Eliminated	CZX	19	14	30	63 (58.9)
	CEZ	13	6	15	34 (35.1)
Decreased	CZX	3		3	6 (5.6)
	CEZ	1	1	2	4 (4.1)
Replaced	CZX	2	3	8	13 (12.1)
	CEZ	3	4	7	14 (14.4)
Unchanged	CZX	3	3	19	25 (23.4)
	CEZ	6	1	38	45 (46.4)
Efficacy on pyuria (%)		CZX 27 (25.2) CEZ 23 (23.7)	20 (18.7) 12 (12.4)	60 (56.1) 62 (63.9)	Overall effectiveness rate CZX 74 107 (69.2) CEZ 45 97 (46.4)

を認めず、ほぼ均質な集団であり、十分比較が可能であると考えられた。

4. 臨床効果

効果判定委員会で採用された CZX 群 107 例、CEZ 群 97 例について総合臨床効果、細菌尿に対する効果、膿尿に対する効果、症状に対する効果および細菌学的効果を検討した。なお副作用のため 1 日のみの投薬で脱落となった CZX 群の 1 例は、総合臨床効果は無効として解析に加えた。

1) 総合臨床効果

総合臨床効果を Table 5, 6 に示す。CZX 群は著効 19 例 (17.8%), 有効 55 例 (51.4%), 無効 33 例 (30.8%) と著効・有効を合わせた、いわゆる有効率 (以下有効率と略す) は 69.2% であった。いっぽう CEZ 群は著効 13 例 (13.4%), 有効 32 例 (33.0%), 無効 52 例 (53.6%) で、有効率は 46.4% であり、CZX 群が CEZ 群に比べ有意に高い有効率を示した。

診断名別にみるともともと症例数の多い膀胱炎においても CZX 群の有効率 58 例中 69.0%, CEZ 群の有効率 57 例中 42.1% で有意に CZX 群の有効率が高かった

(Table 7)。

また、単独感染と混合感染、疾患病態群別カテーテル留置の有無別に総合臨床効果を検討した成績を Table 8, 9 に示した。単独感染と混合感染の層別では両方の群で CZX 群の有効率が CEZ 群の有効率より有意に高い結果が得られた。疾患病態群別では第 1 群 (単独感染, カテーテル留置) および第 6 群 (混合感染・カテーテル非留置) において CZX 群が CEZ 群より有意に高い有効率を示した。またカテーテル留置の有無で分けてみるといずれの場合も CZX 群の有効率が CEZ 群より有意に優れていたが、とくにカテーテル留置例においてその差が顕著であった。

本試験の直前に何らかの抗菌剤投与を受けていた症例では、CZX の効果が CEZ より優れていた。抗菌剤の種類別にみると“ペニシリン剤”群および“その他抗菌剤 (tetracyclines, sulfamethizole, sulfamethoxazole-trime-thoprim 合剤, nalidixic acid など)”群で CZX の効果が CEZ より優れていた (Table 10)。また投与前の膿尿の程度別では膿尿 (++) の群において CZX 群の有効率が CEZ 群より有意に高かった (Table 11)。

Table 6 Overall clinical efficacy (2)

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test	
					(%)	
CZX	107	19 (17.8)	55 (51.4)	33 (30.8)	"Ex"*	$\chi^2_0 = 0.437$ N.S.
CEZ	97	13 (13.4)	32 (33.0)	52 (53.6)	"Ex+Mo"***	$\chi^2_0 = 9.934$ P<0.01 $Z_0 = 2.912$ P<0.01

*Rate of "Excellent"

**Rate of "Excellent+Moderate"

Table 7 Influence of diagnosis on overall clinical efficacy

Site of infection	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test
Pyelonephritis	CZX	26	5 (19.2)	14 (53.8)	7 (26.9)	"Ex" $\chi^2_0 = 1.231$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 0.025$ N.S. $Z_0 = 0.537$ N.S.
	CEZ	21	8 (38.1)	6 (28.6)	7 (33.3)	
Cystitis	CZX	58	12 (20.7)	28 (48.3)	18 (31.0)	"Ex" $\chi^2_0 = 3.418$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 7.351$ P<0.01 $Z_0 = 3.105$ P<0.01
	CEZ	57	4 (7.0)	20 (35.1)	33 (57.9)	
Infection after prostatectomy	CZX	23	2 (8.7)	13 (56.5)	8 (34.8)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.030$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 2.317$ N.S. $Z_0 = 1.738$ N.S.
	CEX	19	1 (5.3)	6 (31.6)	12 (63.2)	

Table 8 Influence of type of infection on overall clinical efficacy

Group		Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test
Single infection	1st group Catheter indwelt	CZX	32	4 (12.5)	15 (46.9)	13 (40.6)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.672$ N.S. $\chi^2_0=5.009$ P<0.05 $Z_0=2.519$ P<0.05
		CEZ	29	1 (3.4)	7 (24.1)	21 (72.4)	
	2nd group Post prostatectomy	CZX	18	2 (11.1)	8 (44.4)	8 (44.4)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.089$ N.S. $\chi^2_0=0.074$ N.S. $Z_0=0.177$ N.S.
		CEZ	13	1 (7.7)	6 (46.2)	6 (46.2)	
	3rd group Upper U.T.I.	CZX	12	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.167$ N.S. $\chi^2_0=0.000$ N.S. $Z_0=0.478$ N.S.
		CEZ	12	7 (58.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	
	4th group Lower U.T.I.	CZX	17	4 (23.5)	10 (58.8)	3 (17.6)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.442$ N.S. $\chi^2_0=1.258$ N.S. $Z_0=1.623$ N.S.
		CEZ	20	2 (10.0)	10 (50.0)	8 (40.0)	
	Subtotal	CZX	79	15 (19.0)	39 (49.4)	25 (31.6)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.214$ N.S. $\chi^2_0=4.606$ P<0.05 $Z_0=2.045$ P<0.05
		CEZ	74	11 (14.9)	26 (35.1)	37 (50.0)	
Mixed infection	5th group Catheter indwelt	CZX	11	1 (9.1)	5 (45.5)	5 (45.5)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.027$ N.S. $\chi^2_0=0.668$ N.S. $Z_0=1.328$ N.S.
		CEZ	8		2	6	
	6th group No catheter indwelt	CZX	17	3 (17.6)	11 (64.7)	3 (17.6)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.023$ N.S. $\chi^2_0=4.426$ P<0.05 $Z_0=2.017$ P<0.05
		CEZ	15	2 (13.3)	4 (26.7)	9 (60.0)	
	Subtotal	CZX	28	4 (14.3)	16 (57.1)	8 (28.6)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.032$ N.S. $\chi^2_0=5.449$ P<0.05 $Z_0=2.373$ P<0.05
		CEZ	23	2 (8.7)	6 (26.1)	15 (65.2)	

Table 9 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test
Indwelling	CZX	43	5 (11.6)	20 (46.5)	18 (41.9)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=1.178$ N.S. $\chi^2_0=6.609$ P<0.05 $Z_0=2.852$ P<0.01
	CEZ	37	1 (2.7)	9 (24.3)	27 (73.0)	
Not indwelling	CZX	64	14 (21.9)	35 (54.7)	15 (23.4)	"Ex" "Ex+Mo" $\chi^2_0=0.001$ N.S. $\chi^2_0=3.912$ P<0.05 $Z_0=1.628$ N.S.
	CEZ	60	12 (20.0)	23 (38.3)	25 (41.7)	

2) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 12 に示すように CZX 群は陰性化 63 例 (58.9%), 減少 6 例 (5.6%), 菌交代 13 例 (12.1%), 不変 25 例 (23.4%) であり, CEZ 群は陰性化 34 例 (35.1%), 減少 4 例 (4.1%), 菌交代

14 例 (14.4%), 不変 45 例 (46.4%) で, 陰性化率, 陰性化+減少率のいずれにおいても CZX が CEZ より優れ, 両剤の抗菌力の差を反映していた。

診断名別にみると腎盂腎炎では両剤間に差を認めないが, 膀胱炎では陰性化率, 陰性化+減少率とも CZX 群

Table 10 Influence of preceeding treatment on overall clinical efficacy

Chemotherapy before treatment	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test
Cephalosporin	CZX	14		13 (92.9)	1 (7.1)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.725$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 2.612$ N.S. $Z_0 = 1.016$ N.S.
	CEZ	12	2 (16.7)	5 (41.7)	5 (41.7)	
Penicillin	CZX	19	2 (10.5)	8 (42.1)	9 (47.4)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.169$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 2.637$ N.S. $Z_0 = 2.032$ P<0.05
	CEZ	12		2 (16.7)	10 (83.3)	
Aminoglycoside	CZX	4	1	1	2	
	CEZ	4		1	3	
Others	CZX	20	4 (20.0)	8 (40.0)	8 (40.0)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.592$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 5.194$ P<0.05 $Z_0 = 2.504$ P<0.05
	CEZ	17	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)	
Subtotal	CZX	57	7 (12.3)	30 (52.6)	20 (35.1)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.37$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 11.66$ P<0.01 $Z_0 = 3.392$ P<0.01
	CEZ	45	3 (6.7)	10 (22.2)	32 (71.1)	
—	CZX	50	12 (24.0)	25 (50.0)	13 (26.0)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.119$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 1.284$ N.S. $Z_0 = 1.221$ N.S.
	CEZ	52	10 (19.2)	22 (42.3)	20 (38.5)	

Table 11 Influence of grade of pyuria before treatment on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test
± (5~9 cells/HPF)	CZX	1		1		
	CEZ	1		1		
+(10~29cells/HPF)	CZX	47	8 (17.0)	23 (48.9)	16 (34.0)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.293$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 0.289$ N.S. $Z_0 = 0.950$ N.S.
	CEZ	38	4 (10.5)	18 (47.4)	16 (42.1)	
++	CZX	40	6 (15.0)	23 (57.5)	11 (27.5)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.152$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 16.554$ P<0.01 $Z_0 = 3.832$ P<0.01
	CEZ	24	2 (8.3)	2 (8.3)	20 (83.3)	
+++	CZX	19	5 (26.3)	8 (42.1)	6 (31.6)	"Ex" $\chi^2_0 = 0.018$ N.S. "Ex+Mo" $\chi^2_0 = 0.650$ N.S. $Z_0 = 0.984$ N.S.
	CEZ	34	7 (20.6)	11 (32.4)	16 (47.1)	

Table 12 Efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical test
CZX	107	63 7 (58.9)	6 (5.6)	13 (12.1)	25 (23.4)	"El"* $\chi^2_0 = 10.646$ P<0.01 "El+De"*** $\chi^2_0 = 12.074$ P<0.01
CEZ	97	34 (35.1)	4 (4.1)	14 (14.4)	45 (46.4)	"Un"*** $\chi^2_0 = 10.969$ P<0.01 $Z_0 = 3.749$ P<0.01

* Rate of "Eliminated"

** Rate of "Eliminated+Decreased"

*** Rate of "Unchanged"

Table 13 · Influence of diagnosis on bacteriuria

Site of infection	Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical test
Pyelonephritis	CZX	26	17 (65.4)	1 (3.8)	2 (7.7)	6 (23.1)	"El" $\chi^2_0 = 0.003$ N.S.
	CEZ	21	13 (61.9)		2 (9.5)	6 (28.6)	"El + De" $\chi^2_0 = 0.047$ N.S. "Un" $\chi^2_0 = 0.009$ N.S. $Z_0 = 0.340$ N.S.
Cystitis	CZX	58	35 (60.3)	1 (1.7)	8 (13.8)	14 (24.1)	"El" $\chi^2_0 = 8.451$ P < 0.01
	CEZ	57	18 (31.6)	3 (5.3)	7 (12.3)	29 (50.9)	"El + De" $\chi^2_0 = 6.344$ P < 0.05 "Un" $\chi^2_0 = 7.675$ P < 0.01 $Z_0 = 3.205$ P < 0.01
Infection after prostatectomy	CZX	23	11 (47.8)	4 (17.4)	3 (13.0)	5 (21.7)	"El" $\chi^2_0 = 3.472$ N.S.
	CEZ	19	3 (15.8)	1 (5.3)	5 (26.3)	10 (52.6)	"El + De" $\chi^2_0 = 6.506$ P < 0.05 "Un" $\chi^2_0 = 3.084$ N.S. $Z_0 = 2.610$ P < 0.01

Table 14 Influence of type of infection on bactriuria

Group		Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical test
Single infection	1 st group	CZX	32	16 (50.0)		6 (18.8)	10 (31.3)	"El" $\chi^2_0 = 4.468$ P < 0.05
		CEZ	29	6 (20.7)		5 (17.2)	18 (62.1)	"El + De" $\chi^2_0 = 4.468$ P < 0.05 "Un" $\chi^2_0 = 4.644$ P < 0.05 $Z_0 = 2.583$ P < 0.01
	2 nd group	CZX	18	7 (38.9)	3 (16.7)	3 (16.7)	5 (27.8)	"El" $\chi^2_0 = 0.292$ N.S.
		CEZ	13	3 (23.1)	1 (7.6)	4 (30.8)	5 (38.5)	"El + De" $\chi^2_0 = 1.005$ N.S. "Un" $\chi^2_0 = 0.057$ N.S. $Z_0 = 1.064$ N.S.
	3 rd group	CZX	12	10 (83.3)	1 (8.3)		1 (8.3)	"El" $\chi^2_0 = 0.300$ N.S.
		CEZ	12	10 (83.3)			2 (16.7)	"El + De" $\chi^2_0 = 0.000$ N.S. "Un" $\chi^2_0 = 0.000$ N.S. $Z_0 = 0.089$ N.S.
	4 th group	CZX	17	12 (70.6)	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	"El" $\chi^2_0 = 1.520$ N.S.
		CEZ	20	9 (45.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	8 (40.0)	"El + De" $\chi^2_0 = 1.728$ N.S. "Un" $\chi^2_0 = 2.421$ N.S. $Z_0 = 1.793$ N.S.
	Subtotal	CZX	79	45 (57.0)	5 (6.3)	11 (13.9)	18 (22.8)	"El" $\chi^2_0 = 4.861$ P < 0.05
		CEZ	74	28 (37.8)	2 (2.7)	11 (14.9)	33 (44.6)	"El + De" $\chi^2_0 = 7.042$ P < 0.01 "Un" $\chi^2_0 = 7.227$ P < 0.01 $Z_0 = 2.859$ P < 0.01
Mixed infection	5 th group	CZX	11	5 (45.5)		2 (18.2)	4 (36.4)	"El" $\chi^2_0 = 1.053$ N.S.
		CEZ	8	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	"El + De" $\chi^2_0 = 0.186$ N.S. "Un" $\chi^2_0 = 0.437$ N.S. $Z_0 = 1.291$ N.S.
	6 th group	CZX	17	13 (76.5)	1 (5.9)		3 (17.6)	"El" $\chi^2_0 = 4.400$ P < 0.05
		CEZ	15	5 (33.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	7 (46.7)	"El + De" $\chi^2_0 = 4.426$ P < 0.05 "Un" $\chi^2_0 = 1.919$ N.S. $Z_0 = 2.334$ P < 0.05
Subtotal		CZX	28	18 (64.3)	1 (3.6)	2 (7.1)	7 (25.0)	"El" $\chi^2_0 = 5.942$ P < 0.05
		CEZ	23	6 (26.1)	2 (8.7)	3 (13.0)	12 (52.2)	"El + De" $\chi^2_0 = 4.296$ P < 0.05 "Un" $\chi^2_0 = 2.911$ N.S. $Z_0 = 2.536$ P < 0.05

Table 15 Influence of indwelling catheter on bacteriuria

Catheter	Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical test
Indwelling	CZX	43	21 (48.8)		8 (18.6)	14 (32.6)	"El" $\chi^2_0 = 6.565$ $P < 0.05$
	CEZ	37	7 (18.9)	1 (2.7)	6 (16.2)	23 (62.2)	"El+De" $\chi^2_0 = 5.251$ $P < 0.05$ "Un" $\chi^2_0 = 5.871$ $P < 0.05$ $Z_0 = 2.894$ $P < 0.01$
Not indwelling	CZX	64	42 (65.6)	6 (9.4)	5 (7.8)	11 (17.2)	"El" $\chi^2_0 = 4.534$ $P < 0.05$
	CEZ	60	27 (45.0)	3 (5.0)	8 (13.3)	22 (36.7)	"El+De" $\chi^2_0 = 7.258$ $P < 0.01$ "Un" $\chi^2_0 = 5.060$ $P < 0.05$ $Z_0 = 2.632$ $P < 0.01$

Table 16 Efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test
CZX	107	27 (25.2)	20 (18.7)	60 (56.1)	"Cl"* $\chi^2_0 = 0.008$ N.S. "Cl+De"** $\chi^2_0 = 0.996$ N.S. $Z_0 = 0.919$ N.S.
CEZ	97	23 (23.7)	12 (12.4)	62 (63.9)	

* Rate of "Cleared"

** Rate of "Cleared+Decreased"

Table 17 Influence of diagnosis on pyuria

Site of infection	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test
Pyelonephritis	CZX	26	7 (26.9)	7 (26.9)	12 (46.2)	"Cl" $\chi^2_0 = 1.352$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 0.005$ N.S. $Z_0 = 0.855$ N.S.
	CEZ	21	10 (47.6)	2 (9.5)	9 (42.9)	
Cystitis	CZX	58	17 (29.3)	11 (19.0)	30 (51.7)	"Cl" $\chi^2_0 = 1.609$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 2.680$ N.S. $Z_0 = 1.846$ N.S.
	CEZ	57	10 (17.5)	8 (14.0)	39 (68.4)	
Infection after prostatectomy	CZX	23	3 (13.0)	2 (8.7)	18 (78.3)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.036$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 0.000$ N.S. $Z_0 = 0.339$ N.S.
	CEZ	19	3 (15.8)	2 (10.5)	14 (73.7)	

Table 18 Influence of indwelling catheter on pyuria

Catheter	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test
Indwelling	CZX	43	8 (18.6)	11 (25.6)	24 (55.8)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.097$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 3.576$ N.S. $Z_0 = 1.892$ N.S.
	CEZ	37	5 (13.5)	3 (8.1)	29 (78.4)	
Not indwelling	CZX	64	19 (29.7)	9 (14.1)	36 (56.3)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.025$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 0.002$ N.S. $Z_0 = 0.109$ N.S.
	CEZ	60	18 (30.0)	9 (15.0)	33 (55.0)	

Table 19 Influence of grade of pyuria before treatment on efficacy on pyuria

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test
± (5~9 cells/HPF)	CZX	1		1		
	CEZ	1		1		
+ (10~29 cells HPF)	CZX	47	11 (23.4)	13 (27.7)	23 (48.9)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.360$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 0.131$ N.S. $Z_0 = 0.756$ N.S.
	CEZ	38	6 (15.8)	11 (28.9)	21 (55.3)	
++	CZX	40	9 (22.5)	6 (15.0)	25 (62.5)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.438$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 2.201$ N.S. $Z_0 = 1.649$ N.S.
	CEZ	24	3 (12.5)	1 (4.2)	20 (83.3)	
+++	CZX	19	7 (36.8)		12 (63.2)	"Cl" $\chi^2_0 = 0.000$ N.S. "Cl+De" $\chi^2_0 = 0.000$ N.S. $Z_0 = 0.306$ N.S.
	CEZ	34	14 (41.2)		20 (58.8)	

Table 20 Efficacy on symptoms

Symptoms	Drug	No. of cases	Resolved	Persisted	Statistical test
Fever	CZX	24	18	6	$\chi^2_0 = 0.111$ N.S.
	CEZ	24	18	6	
Pollakiuria	CZX	29	8	21	$\chi^2_0 = 0.081$ N.S.
	CEZ	29	10	19	
Pain on urination	CZX	16	12	4	$\chi^2_0 = 0.047$ N.S.
	CEZ	22	16	6	

Table 21 Bacteriological response

Organisms		CZX			CEZ			Statistical test
		No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradicated	Persisted	
GPC	<i>S. epidermidis</i>	4	2	2	1	1	0	$\chi^2_0 = 0.25$ N.S.
	<i>S. faecalis</i>	10	10	0	11	11	0	
	Others	4	4	0	1	1	0	
		18	16	2	13	13	0	
GNR	<i>E. coli</i>	32	26	6	25	20	5	$\chi^2_0 = 0.048$ N.S. $P_0 = 0.167$ N.S. $P_0 = 0.677$ N.S. $P_0 = 0.417$ N.S. $\chi^2_0 = 2.30$ N.S. $\chi^2_0 = 2.08$ N.S. $P_0 = 0.060$ N.S.
	<i>Klebsiella</i>	11	11	0	5	3	2	
	<i>P. mirabilis</i>	8	5	3	7	6	1	
	indole(+) <i>Proteus</i>	14	13	1	11	8	3	
	<i>S. marcescens</i>	12	10	2	13	6	7	
	<i>Pseudomonas</i>	29	14	15	39	11	28	
	Others	15	14	1	12	7	5	
	Subtotal	121	93	28	112	61	51	
Total		139	109	30	125	74	51	$\chi^2_0 = 10.54$ P<0.01

Table 22 Relation between MIC and eradication rate

Organisms		Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*													
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GPC	<i>S. epidermidis</i>	CZX CEZ						1/1		1/2					0/1	1/1
	<i>S. faecalis</i>	CZX CEZ								1/1		1/1	1/1 4/4	1/1 1/1	3/3	3/3 1/1
	Others	CZX CEZ								1/1	1/1					1/1
GNR	<i>E. coli</i>	CZX CEZ	6/8	10/12	4/4		1/2	2/2	4/6	2/2	1/1 2/2	2/2	1/1			1/2 4/5
	<i>Klebsiella</i>	CZX CEZ	4/4					1/1 1/1	1/1			0/1	1/1	1/1		
	<i>P. mirabilis</i>	CZX CEZ	3/5				0/1			2/3		1/1 1/1				1/1
	indole (+) <i>Proteus</i>	CZX CEZ	4/4	2/2	1/1	1/1	0/1		2/2 1/1		1/1 1/1	0/1	2/2 1/1	1/1		3/5
	<i>S. marcescens</i>	CZX CEZ	1/1		2/2	1/1	1/1	2/2	2/2			1/1	0/1		0/1	6/10
	<i>Pseudomonas</i>	CZX CEZ		1/1				0/1	1/2			3/5	3/3	1/3	2/5 0/1	2/5 11/36
	Others	CZX CEZ	1/1				1/1	3/3		1/1	1/1	2/3	2/2	1/2	1/1	1/1 5/6
Total		CZX CEZ	19/23	13/15	7/7	2/2	2/4 1/2	6/7 4/4	6/7 5/7	3/4 5/6	3/3 4/4	7/10 4/6	10/11 5/5	3/5 3/4	5/10 1/2	9/13 31/64

* inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 23 Strains appearing after treatment

Organisms		No. of strains	
		CZX	CEZ
GPC	<i>S. epidermidis</i>	2	1
	<i>S. faecalis</i>	7	1
	Others	2	
GNR	<i>E. coli</i>	4	5
	<i>Klebsiella</i>	1	1
	indole (+) <i>Proteus</i>	1	2
	<i>S. marcescens</i>	2	2
	<i>Pseudomonas</i>	7	7
	<i>Citrobacter</i>	1	2
	<i>Enterobacter</i>		2
	<i>Alcaligenes</i>		1
	<i>E. herbicola</i>	2	1
<i>Candida</i>		4	
Total		33	25

が CEZ 群より有意に高い成績であり、前立腺術後感染症では陰性化+減少率において CZX が CEZ より優れた成績であった (Table 13)。

単独感染と混合感染に層別してみると総合臨床効果と同様に両群とも CZX が CEZ より優れていた。疾患病態群別にみると、第 1 群 (単独感染・カテーテル留置) および第 6 群 (混合感染・カテーテル 非留置) において

CZX が CEZ より有意に優れていた (Table 14)。カテーテル留置の有無でみるといずれの場合も CZX の方が有意に優れていたが、とくにカテーテル留置例における CZX 群の消失率は 48.8%, CEZ 群 18.9% と CZX の方が有意に高かった (Table 15)。

3) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 16 に示すとおり、CZX 群

Table 24 Susceptibility of organisms appearing after treatment

Organisms	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. epidermidis</i>	CZX							1							
	CEZ							1							
<i>S. faecalis</i>	CZX					1		1						1	3
	CEZ											1			
<i>E. coli</i>	CZX		1					1					1		
	CEZ							1				1			3
<i>Klebsiella</i>	CZX														1
	CEZ														
indole (+) <i>Proteus</i>	CZX									1					
	CEZ										1				1
<i>S. marcescens</i>	CZX	1													1
	CEZ														2
<i>Pseudomonas</i>	CZX									1			2	1	3
	CEZ														6
<i>Citrobacter</i>	CZX										1				
	CEZ														2
<i>Enterobacter</i>	CZX														
	CEZ														2
<i>Alcaligenes</i>	CZX														
	CEZ										1				
<i>E. herbicola</i>	CZX						1						1		
	CEZ											1			
Total	CZX	1	1			1	1	3		2	1		4	2	8
	CEZ							2			2	3			16

*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 25 Clinical effectiveness judged by doctors

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Statistical test
		Excellent	Good	Fair	Poor	
CZX	106	21 (19.8%)	54 (50.9%)	18 (17.0%)	13 (12.3%)	$Z_0 = 3.755$ $P < 0.01$
CEZ	97	14 (14.4%)	28 (28.9%)	21 (21.6%)	34 (35.1%)	

は正常化 27 例 (25.2%), 改善 20 例 (18.7%), 不変 60 例 (56.1%), 正常化を含めた改善率は 43.9% であった。CEZ 群は正常化 23 例 (23.7%), 改善 12 例 (12.4%), 不変 62 例 (63.9%) で、正常化を含めた改善率は 36.1% となり、正常化率、正常化を含めた改善率とも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

診断名別、カテーテル留置の有無および投与前の膿尿の程度別に層別して CZX 群と CEZ 群の効果を比較したが、有意差は認められなかった (Table 17~19)。

4) 症状に対する効果

Table 20 に示すように発熱、頻尿、排尿痛に対する効果は両薬剤群間に有意差を認めなかった。

5) 細菌学的効果

混合感染例を含めて治療前に尿より分離した菌の消長を菌種別に調べた (Table 21)。

個々の菌種別には CZX 群は *E. coli*, *Klebsiella*, インドール陽性 *Proteus*, *S. marcescens*, *S. faecalis* に対し、また CEZ 群は *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. faecalis* に対しそれぞれ 80~100% の高い消失率を示した。また *Pseudomonas* の消失率は CZX 群 29 株中 14 株 (48.3%), CEZ 群 39 株中 11 株 (28.2%) で有意差を認めるには至らなかった。

グラム陽性菌では CZX 群と CEZ 群の間に差を認めないが、*S. epidermidis* では CZX 群において 4 株中 2 株が残存したのに対して CEZ 群では残存株を認めなかった。グラム陰性菌では CZX 群は 121 株中 93 株 (76.9%) が消失したのに対し CEZ 群は 112 株中 61 株 (54.5%) で有意差を認めた。このうち CEZ の適応菌種である *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* の 3 菌種についてみると CZX 群 51 株中 42 株 (82.4%), CEZ 群 37 株中 29 株 (78.4%) が消失し両剤間に差を認めないが、CZX に感受性を有し、CEZ の適応外であるインドール陽性 *Proteus*, *S. marcescens*, *Pseudomonas* では CZX 群 55 株中 37 株 (67.3%), CEZ 群 63 株中 25 株 (39.7%) で著しい差を認めた。分離菌全体でみると、CZX 群の菌消失率は 78.4% (139 株中 109 株) で、CEZ 群の消失率 59.2% (125 株中 74 株) より有意に優れた結果であった。

細菌学的効果を MIC 別にみると、Table 22 に示すように両剤間に著明な差を認めなかった。

投与後出現菌としては Table 23 に示すように CZX 群では *S. faecalis* 7 株, *Pseudomonas* 7 株などを含む 33 株, CEZ 群では *Pseudomonas* 7 株, *E. coli* 5 株を含む 25 株が分離された。投与後出現菌の MIC は

Table 26 Side effect

Frequency

Drug	No. of cases evaluated	Side effect	
		Absent	Present
CZX	130	128	2 (1.5%)
CEZ	125	124	1 (0.8%)

Content

Drug	Age Sex	Diagnosis	Side effect			Administration
		Underlying disease	Symptom	Degree	Onset	
CZX	51 F	Pyelonephritis Nephrotresis Uterine cancer	Heat sensation	+	After 1st administration	Continued
	70 F	Cystitis Bladder tumor	Eruption	+++	After 1st administration	Discontinued
CEZ	70 M	Cystitis BPH postope. (TUR-P)	Vomiting	+	After 1st administration	Continued

Table 24 のとおりで、CZX 群では測定した 24 株中 10 株 (41.7%)、CEZ 群では 23 株中 7 株 (30.4%) が 10^6 コ/ml 接種で 25 μ g/ml 以下の MIC であった。

6) 主治医による臨床効果

Table 25 に示すように CZX 群では 著効 21 例、有効 54 例、やや有効 18 例、無効 13 例で有効率は 70.8%、CEZ 群では著効 14 例、有効 28 例、やや有効 21 例、無効 34 例で有効率 43.3% であり、両剤間に有意差が認められた。

5. 副作用および臨床検査値異常

副作用は Table 26 に示すように CZX 群では 130 例中 2 例 (1.5%)、CEZ 群では 125 例中 1 例 (0.8%) に認められたが、両剤間に有意差は認められなかった。

CZX 群の 1 例は初回投与後にみられた軽度の全身熱感であり、これは溶解液量を 2 倍に増量することにより認められなくなった。他の 1 例は初回投与後に前胸部から首にかけて発疹が出現し、2 回投与した時点で投与を中止した。症状は投与中止後特別の処置をすることなく 4～5 日で消失した。

CEZ 群の 1 例は初回投与後にみられた軽度の嘔吐で、

Table 27 Changes in laboratory test results

Item	Drug	No. of cases	Classification of changes in laboratory test result					Deterioration attributed to drug	Statistical test*
			A	B	C	D	E		
RBC	CZX	127	101 (79.7)	5 (3.9)	10 (7.9)	6 (4.7)	5 (3.9)	1 (0.8)	$\chi^2_0=0.004$ N.S.
	CEZ	124	103 (83.3)	7 (5.6)	2 (1.6)	7 (5.6)	5 (4.0)		
Hb	CZX	127	81 (63.8)	5 (3.9)	19 (15.0)	18 (14.2)	4 (3.1)	1 (0.8)	$\chi^2_0=0.007$ N.S.
	CEZ	124	83 (66.9)	8 (6.5)	13 (10.5)	14 (11.3)	6 (4.8)		
Ht	CZX	125	66 (52.8)	14 (11.2)	20 (16.0)	14 (11.2)	11 (8.8)	1 (0.8)	$\chi^2_0=0.004$ N.S.
	CEZ	123	76 (61.8)	11 (8.9)	12 (9.8)	13 (10.6)	11 (8.9)		
WBC	CZX	126	87 (69.0)	17 (13.5)	11 (8.7)	3 (2.4)	8 (6.3)	1 (0.8)	$\chi^2_0=0.442$ N.S.
	CEZ	124	84 (67.7)	18 (14.5)	7 (5.6)	6 (4.8)	9 (7.3)		
Eo.	CZX	52	49 (94.2)	1 (1.9)	1 (1.9)		1 (1.9)	1 (2.1)	—
	CEZ	47	47 (100)						
Platelet	CZX	92	78 (84.8)	5 (5.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)		$\chi^2_0=0.989$ N.S.
	CEZ	93	70 (75.3)	7 (7.5)	5 (5.4)	3 (3.2)	8 (8.6)		
GOT	CZX	127	106 (83.5)	6 (4.7)	7 (5.5)	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (1.6) 2 (1.6)	$\chi^2_0=0.146$ N.S.
	CEZ	123	94 (76.4)	16 (13.0)	7 (5.7)	3 (2.4)	3 (2.4)		
GPT	CZX	127	105 (82.7)	8 (6.3)	3 (2.4)	5 (3.9)	6 (4.7)	2 (1.6) 1 (0.8)	$\chi^2_0=0.164$ N.S.
	CEZ	123	95 (77.2)	16 (13.0)	4 (3.3)	3 (2.4)	5 (4.1)		
Al-Pase	CZX	125	87 (69.6)	9 (7.2)	10 (8.0)	13 (10.4)	6 (4.8)		$\chi^2_0=0.000$ N.S.
	CEZ	118	83 (70.3)	6 (5.1)	12 (10.2)	11 (9.3)	6 (5.1)		
Total bilirubin	CZX	78	61 (78.2)	7 (9.0)	2 (2.6)	2 (2.6)	6 (7.7)		$\chi^2_0=0.005$ N.S.
	CEZ	70	57 (81.4)	2 (2.9)	5 (7.1)	1 (1.4)	5 (7.1)		
BUN	CZX	127	74 (58.3)	21 (16.5)	15 (11.8)	9 (7.1)	8 (6.3)	1 (0.8) 1 (0.8)	$\chi^2_0=0.070$ N.S.
	CEZ	122	77 (63.1)	12 (9.8)	19 (15.6)	5 (4.1)	9 (7.4)		
S-Cr	CZX	124	98 (79.0)	8 (6.5)	9 (7.3)	1 (0.8)	8 (6.5)	1 (0.8) 1 (0.8)	$\chi^2_0=0.920$ N.S.
	CEZ	120	91 (75.8)	7 (5.8)	8 (6.7)	4 (3.3)	10 (8.3)		

Laboratory test changes were judged according to normal in each hospital

- A : Within normal range
- B : Improved
- C : Abnormal value (No deterioration)
- D : Abnormal value (Deterioration)
- E : Deterioration from normal range
- () : %
- : Rate (D+E/No. of cases)

2回目以降の投与では認められなかった。

薬剤投与前後の臨床検査値の変動は Table 27 に示した。各検査項目ごとに臨床検査値の変動をみるといずれの項目でも両薬剤群間に差を認めなかった。臨床検査値悪化症例で主治医が薬剤との関係を否定しなかった症例は、CZX 群では白血球数減少 1 例、GOT および GPT 上昇 2 例、BUN および血清クレアチニン値上昇 1 例の計 4 例であり、CEZ 群では赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値減少 1 例、好酸球増多 1 例、GOT および GPT 上昇 1 例、GOT 上昇 1 例、BUN および血清クレアチニン値上昇 1 例の計 5 例であった。なお CEZ 群の好酸球増多の 1 例は、正常範囲内の変動であったが、主治医が本剤との関係を不明としたため異常症例に加えた。以上のように臨床検査値異常で薬剤との関係が否定

できない症例の発現頻度は CZX 群 127 例中 4 例 (3.1%)、CEZ 群 124 例中 5 例 (4.0%) で、両剤間に有意差を認めなかった。なお、これらの異常を認めた症例はその後の検査結果でいずれも 2 週間前後には正常値ないし投与前値に復していた (Table 28)。

6. 有用性

主治医による有用性判定結果を Table 29 に示した。CZX 群では CEZ 群より有用性の高い症例が多く分布し両剤間に有意差を認めた。「非常に満足」のもっとも良い Score を 100 とし、「非常に不満」のもっとも悪い Score を 0 とした場合の両薬剤の平均 Score は CZX 群で 65.5、CEZ 群で 53.5 となり、平均 Score においても両剤間に有意差を認めた。

Table 28 Abnormal laboratory findings

Drug	Age	Sex	Disease	Complication	Abnormal laboratory findings
CZX	35	F	Chronic complicated pyelonephritis	Renal stone	Decrease of WBC (4,800 → 3,100)
	47	M	Pyelitis	Renal stone	Elevation of GOT (32 → 52u) Elevation of GPT (26 → 47u)
	24	M	Chronic pyelonephritis	Injury of spinal cord	Elevation of GOT (38 → 49u) Elevation of GPT (33 → 59u)
	69	M	Chronic cystitis	BPH Hypertension, Arrhythmia	Elevation of BUN (41.3 → 65.6 mg/dl) Elevation of S-Cr (2.3 → 3.8 mg/dl)
CEZ	75	M	Recurrent cystitis	Renal stone	Decrease of RBC (226 → 194 × 10 ⁴) Decrease of Hb (9.0 → 7.3 g/dl) Decrease of Ht (25.9 → 21.7 %)
	78	M	Chronic cystitis	Bladder tumor TUR-Bt	Elevation of Eosin. (0 → 9 %)
	64	M	Cystitis	BPH, Prostatic stone Prostatectomy	Elevation of GOT (167 → 838 u) Elevation of GPT (183 → 623 u)
	61	M	Pyelonephritis	Neurogenic bladder Parkinson's disease	Elevation of GOT (23 → 53 u)
	84	M	Cystitis	BPH Prostatectomy	Elevation of BUN (29.7 → 34.9 mg/dl) Elevation of S-Cr (1.35 → 2.58 mg/dl)

Table 29 Usefulness

Drug	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~100	No. of cases	Mean score	Statistical test
CZX	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (3.7)	6 (5.6)	10 (9.3)	18 (16.8)	15 (14.0)	29 (27.1)	11 (10.3)	11 (10.3)	107	65.5	t ₀ = 3.139 P < 0.01
CEZ	1 (1.0)	4 (4.1)	5 (5.2)	20 (20.6)	10 (10.3)	19 (19.6)	8 (8.2)	16 (16.5)	7 (7.2)	7 (7.2)	97	53.5	Z ₀ = 3.136 P < 0.01

III. 考 察

Penicillinase 抵抗性の 耐性ブドウ球菌用 Penicillins (PCs) や CEPs 系製剤の開発により PCs 耐性ブドウ球菌が漸次減少するいっぽうで、感染症の主役はグラム陰性桿菌が占めるようになった。その後、*P. aeruginosa* や *Serratia* による感染が前記 2 薬剤の投与後に多く発症することが報告されるとともに^{10,11)}、これらいわゆる弱毒菌の薬剤耐性が重要な問題となり、尿路感染症においても CEPs 耐性菌の増加は治療上深刻な問題となっている。このような事実から近年に至り種々の β -lactamase 抵抗性および抗緑膿菌性の CEPs 製剤が多く開発されている。今回、検討した CZX は新しい注射用 CEPs 系抗生物質で、その作用型式はもちろん殺菌的で、他の CEPs 剤に比べ強力とされている¹⁾。

CZX のグラム陽性球菌に対する抗菌力は CEZ などの第一世代に比して同等であるが *S. aureus* などの一部の菌種にはやや劣る成績であるが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は飛躍的に増強されている¹⁾。すなわち CZX は同時期に開発された Cefotaxime (CTX) と同様に 7 位に Aminothiazol 基をもち、いずれも β -lactamase に強く、とくにこれらは母核と Aminothiazol の間に Cefuroxime と同様 $=\text{NOCH}_3$ をもつことで従来の CEPs 系に比べさらに β -lactamase に対し安定になっている^{2,3)}。グラム陰性菌に対する抗菌力を他の CEPs 系抗生物質と比較すると、CZX は CTM, CMZ および CEZ に比べ明らかに活性が強く、CTX とほぼ同等である^{1,3)}。*Serratia* に対しては従来の CEPs が無効であったのに比して CZX では 10^6 コ/ml 接種で 80% の新鮮臨床分離株の発育を阻止する濃度は $\leq 0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、CTX では $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった^{12,13)}。*P. aeruginosa* に対する CZX の抗菌力は Gentamicin (GM) に比べ明らかに劣るが、Carbencillin (CBPC) や Sulbencillin (SBPC) より優れ、Ticarcillin (TIPC) および CTX と同等である^{1,3)}。 β -lactamase 安定性を他剤と比べると、Cephalosporinase 型に対しては CEZ, Cephaloridine (CER) および Ampicillin (ABPC) よりも安定で、CTX や Cefoperazone (CPZ) と同等で、Penicillinase 型に対してもほぼ同様の成績である。したがって耐性大腸菌を含む β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有している^{2,3)}。

以上の基礎試験の成績から CZX が複雑性尿路感染症に有力な治療手段となることが予想されるのでその抗菌力に比例した臨床効果を発揮し、安全性において問題がないかを客観的に確認する目的で、複雑性尿路感染症を対象として、二重盲検法による CEZ との比較試験を行った。

本試験の対象となった患者の背景因子および投与前の検査所見については両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 2, 3, 4, Fig. 5)。

総合臨床効果は CZX 群の有効率 69.2% に対して、CEZ 群は 46.4% で CZX が有意に優れていた (Table 6)。この CZX の有効率は open trial の全国集計 (CZX: 1g/日) の有効率 66.3% と同様な成績²⁾で、複雑性尿路感染症に対する治療効果としてはかなり良好な成績で、本剤の有効性を示唆している。いっぽう、最近ほぼ類似した条件下で行なわれた CEZ を対照薬とする CMZ (2g/日)³⁾, CMD (3g/日)¹⁴⁾, CFX (2g/日)⁶⁾ および CTM (2g/日)⁷⁾ の比較試験における複雑性尿路感染症に対するこれら抗生物質の有効率は 43.6~47.6% であり、また同様に CPZ (2g/日) および CTX (2g/日) の有効率は 59.5%¹⁵⁾ および 64.8% であった。疾患病態群別では、難治性とされるカテーテル留置群の有効率が CZX 群で 58.1%, CEZ 群で 27.0% と著明な差を認め、この有意性が両者の総合臨床効果に影響したものと考えられる (Table 9)。事実、前立腺摘除後の尿路感染症 (第 2 群) などに対する両者の有効率には有意差を認めなかった (Table 8)。

細菌尿に対する効果では、CZX 群の方が陰性化率および「陰性化+減少」率ともに優れた成績で、両剤の抗菌力の差を反映していた (Table 12)。菌交代例の出現頻度においては両群間に差を認めていない。細菌尿に対する効果を層別してみると、診断名別では膀胱炎および前立腺術後感染症、単独あるいは混合感染別では両者ともに、疾患病態別では第 1 群 (単独感染・カテーテル留置) および第 6 群 (混合感染・カテーテル非留置)、カテーテル留置の有無別では両者ともに、いずれの場合も CZX 群の方が CEZ 群に比べ有意に優れていた (Table 13~15)。

膿尿に対する効果については、正常化を含めた改善率が CZX 群で 43.9%, CEZ 群で 36.1% と両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 16)。また、診断名別、カテーテルの有無および投与前の膿尿の程度による層別でも有意差を認めなかった (Table 17~19)。CZX 群の細菌尿に対する「陰性化+減少」率が 64.5% であるのに比し、膿尿に対する効果は劣る成績であった。これは対象疾患の複雑性尿路感染症では、カテーテル留置などの背景因子により、炎症所見が存続しやすい局所条件が存在するため、細菌尿が消失しても消炎効果の得られるのが遅れるためと考えられる。

細菌学的効果の面では、分離菌全体としてみた場合の CZX 群の菌消失率は 78.4% で、CEZ 群の 59.2% に比べ有意に優れていた (Table 21)。菌種別に検討した

Table 30 Overall clinical efficacy in the case due to organisms other than *P. aeruginosa* and *S. marcescens*

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical test	
CZX	71	12 (16.9)	41 (57.7)	18 (25.4)	"Ex" "Ex + Mo"	$\chi^2_0 = 0.021$ N.S.
CEZ	51	10 (19.6)	20 (39.2)	21 (41.2)		$\chi^2_0 = 2.723$ N.S. $Z_0 = 1.144$ N.S.

場合、80%以上の菌消失率を示した菌種は CZX 群では *E. coli*, *Klebsiella*, インドール陽性 *Proteus*, *S. marcescens* および *S. faecalis* であったのに対し、CEZ 群では *E. coli*, *P. mirabilis* および *S. faecalis* のみであった。*Pseudomonas*の消失率は有意差には至らなかったが CEZ 群の 28.2% に比べ CZX 群では 48.3% と優れた成績であった。これら CZX 群の細菌学的効果は本剤がインドール陽性 *Proteus* や *S. marcescens* に対し強い抗菌力を持つ反面、抗緑膿菌作用は GM に比べ弱いとされる点を裏付ける成績で、興味ある事実と考えられる。MIC 別にみた両薬剤群間の細菌学的効果には有意差を認められなかった (Table 22)。

投与後出現菌では、両群とも *Pseudomonas* が 7 株ずつ、CZX 群ではほかに *S. faecalis* 7 株、*Candida* 4 株を認めた点が目立つ成績であるが、投薬後出現株数は両剤間に有意差を認めなかった (Table 23)。

なお、CEZ は *P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対して抗菌力を期待し難いので両菌種を除いて両薬剤の効果を比較した。Table 30 に示すように CZX 群 71 例中著効・有効併せて 53 例 (74.6%)、CEZ 群 51 例中著効・有効併せて 30 例 (58.8%) と全症例の場合と比較していずれも有効率が高くなり、CZX 群の有効率が高いことは変わらないが、両薬剤群間の差は小さくなり有意差は認められなかった。

主治医の臨床効果判定による有効率は CZX 群で 70.8%、CEZ 群で 43.3% と明らかに両剤間に有意差が認められた (Table 25)。

自覚的副作用の発現頻度は CZX 群で 130 例中 2 例、1.5%、CEZ 群では 125 例中 1 例、0.8% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 26)。CZX 群の全身熱感を訴えた 1 例では薬剤溶解液量を 2 倍に増量することにより熱感が消失したので、その後投薬は続行・完了されている。したがって、この熱感は薬剤そのものによるものでなく、注射速度による一過性の熱感であったとも考えられる。CZX 群の他の 1 例は発疹で、2 回投薬後投与は中止され、その後特別の処置をするこ

ともなく消失した。Open trial における泌尿器科領域の全国集計 396 例の副作用発現件数も 1 件、0.3% と報告され³⁾、本剤は副作用が少なく安全な薬剤といえる。しかし、全国集計の他科領域も含めた 1127 例における副作用発現件数は一過性ではあるが 26 件 (2.3%) あり、発熱 11 件、発疹 9 件、下痢 5 件、嘔気・嘔吐 1 件と報告されているので、この点注意すべきものと考えている。一方、臨床検査成績で薬剤との関係が否定できない異常検査値発現頻度は CZX 群で 127 例中 4 例 (3.1%)、CEZ 群で 124 例中 5 例 (4.0%) であったが、両剤間には有意差を認めなかった (Table 27)。なお、これら症例の異常検査値は約 2 週間後には正常値ないし投与前値に復していた。

主治医による有用性判定で、両薬剤の平均 score は CZX 群で 65.5、CEZ 群で 53.5 となり、両剤間に有意差を認めた (Table 29)。このことは治療担当医が本剤の抗菌力に相応して、本剤が CEZ より有用と評価したことを示唆している。

最後に、尿路感染に対する本剤の投与量、投与間隔の妥当性について検討を加えたい。本剤のヒトにおける血中濃度半減期は筋注・静注ともに 1.3~1.5 時間で、血中減衰は比較的速いが、強力な抗菌力を有する CZX の高い尿中濃度が得られることが分っている³⁾。尿路感染症においては抗生物質の血中濃度より尿中濃度がその治療上大切な役割を果たすとされていること¹⁷⁾¹⁸⁾、および本剤の投与量決定の項で前述した本剤の尿中濃度についての嶋津らの成績⁹⁾から、本剤は 1 日 2 回投与でも複雑性尿路感染症に対して十分な治療効果が期待できるものと考ええる。投与量も open trial の全国集計³⁾および今回の比較試験から 1 回 0.5 g、1 日 1 g、5 日間以上投与が妥当と考えられる。しかし、本剤に対してすでに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も存在することから、この投与量・方法は一応の基準であって、本剤の抗菌力が良好といえども無分別に使用されるべきではない。

以上の検討成績から、CZX は複雑性尿路感染症の治療薬として CEZ に比べ明らかに有用であり、副作用も

CEZ と同等に少なく安全な薬剤である。

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 540~548, 1979
- 2) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 549~553, 1979
- 3) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK 749 (Ceftizoxime), 1979(東京)
- 4) 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.
- 5) 百瀬俊郎, 他 (11 施設および関連施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する CS-1170(Cefmetazole) と Cefazolin の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* 41: 173~200, 1979
- 6) 石神襄次, 他 (25 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験. *西日泌尿* 40: 601~639, 1978
- 7) 石神襄次, 他 (29 施設および関連施設): Cefotiam (SCE-963) の慢性複雑性尿路感染症に対する二重盲検法による Cefazolin との比較成績. *Chemotherapy* 27 (S-3): 629~648, 1979
- 8) 守殿貞夫, 安室朝三, 梅津敬一, 石神襄次, 広岡九兵衛, 吉田実央, 大部 享: 複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の基礎と臨床. *Chemotherapy* 28 (S-5): 725~742, 1980
- 9) 嶋津良一, 加藤直樹, 坂 義人, 河田幸道, 西浦常雄: Ceftizoxime (CZX) の尿中抗菌力と臨床効果. *Chemotherapy* 28(S-5): 696~705, 1980
- 10) 清水喜八郎, 奥住捷子, 人見照子, 長野百合子, 千葉房子, 千葉紀江, 大塚正和, 坂上ノリ子: 感染症の変遷, セラチフ感染症. *総合臨床* 23: 1694~1701, 1974
- 11) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移, グラム陰性菌. *最新医学* 31: 1300~1305, 1976
- 12) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住捷子: Ceftizoxime に関する基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-5): 239~246, 1980
- 13) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 矢木 晋: Ceftizoxime (CZX) に関する研究. *Chemotherapy* 28 (S-5): 380~388, 1980
- 14) 坂 義人, 他 (29 施設および関連施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefamandole と Cefazolin の臨床効果の比較. *Chemotherapy* 28: 178~206, 1980
- 15) 上田 泰, 才川 勇, 三橋 進, 清水喜八郎, 真下啓明, 柴田清人, 深谷一太, 西浦常雄, 藤井良知: 第 27 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム I, T-1551. *Chemotherapy* 28: 253~264, 1980
- 16) 藤井良知, 五島瑛智子, 清水喜八郎, 松本慶蔵, 西浦常雄, 清水保夫: 第 27 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム III, Cefotaxime (HR756). *Chemotherapy* 28: 285~302, 1980
- 17) KLATERSKY, J.; D. DANEAU, G. SWINGS & D. WEERTS: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J. Infect. Dis.* 129: 187~193, 1974
- 18) STAMEY, T. A.; W. R. FAIR, M. M. TIMOTHY, M. A. MILLAR, G. MIHIRA & Y. C. LOMERY: Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.* 291: 1159~1163, 1974

A COMPARATIVE STUDY OF CEFTIZOXIME AND CEFAZOLIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS BY DOUBLE BLIND METHOD

SADAO KAMIDONO, TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, School of Medicine,
Kobe University

TADAO NIJIMA and HIROICHI KISHI

Department of Urology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

MASAOKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

KYOICHI KURODA and MITSUO OHKAWA

Department of Urology, School of Medicine,
Kanazawa University

TSUNEO NISHIURA and YOSHIHITO BAN

Department of Urology,
Gifu University School of Medicine

HIROMI NIHIRA and HIROSHI NAKANO

Department of Urology,
Hiroshima University School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Saga Medical School

KENICHIRO OKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kagoshima University

TSUNEO TANAKA

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

KAZUE UENO

Institute of Anaerobe Bacteriology,
Gifu University School of Medicine

The clinical efficacy and safety of ceftizoxime, a new cephalosporin antibiotic, were compared with those of cefazolin in patients with complicated urinary tract infection in a double-blind study. Two hundred and fifty-five patients were given intravenously 0.5g of ceftizoxime or 1.0g of cefazolin b.

i.d. for 5 days. The clinical efficacy of the drugs in the total of 204 patients (107 given ceftizoxime and 97 cefazolin) were evaluated according to Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infections¹⁾ (the 2nd edition). The results were as follows:

Overall clinical efficacy: Excellent response was obtained in 17.8% and excellent+moderate response in 69.2% of the ceftizoxime group; excellent response was obtained in 13.4% and excellent+moderate response in 46.4% of the cefazolin group. Excellent+moderate response rate was significantly higher in the ceftizoxime group than in the cefazolin group ($P<0.01$). Efficacy on bacteriuria: Bacteria were eliminated in 58.9% and decreased in 5.6% of the ceftizoxime group, and were eliminated in 35.1% and decreased in 4.1% of the cefazolin group. The elimination and elimination+decrease rate was significantly higher in the ceftizoxime group than in the cefazolin group ($P<0.01$). Efficacy on pyuria: Cleared+decreased rate was 43.9% in the ceftizoxime group and 36.1% in the cefazolin group with no statistically significant difference between the two groups. Bacteriological response: The eradication rate was 78.4% in the ceftizoxime group and was 59.2% in the cefazolin group with a significant difference from the cefazolin group ($P<0.01$). The eradication rate for gram-negative bacteria was also significantly higher in the ceftizoxime group than in the cefazolin group ($P<0.01$).

As for side effects, transient heat sensation and eruption were observed in each one case of ceftizoxime group on the first administration. In cefazolin group, vomiting was observed in one case at the first administration. The incidences of side effects and abnormal laboratory findings were 1.5 and 3.1% respectively in the ceftizoxime group and 0.8 and 4.0% respectively in the cefazolin group, with no significant difference between the two groups. The usefulness of ceftizoxime: Response to ceftizoxime was higher than to cefazolin with a significant difference from the cefazolin group ($P<0.01$).

From these results it is concluded that ceftizoxime is a useful antibiotic for the treatment of complicated urinary tract infection.