

慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と  
Cefotiam との二重盲検比較検討成績

石神 襄次・守殿 貞夫・黒田 泰二・片岡 陳正

神戸大学医学部泌尿器科学教室

百瀬 俊郎・中牟田誠一・養田 国広

九州大学医学部泌尿器科学教室

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

宮 崎 重・羅 成 奎

大阪医科大学泌尿器科学教室

坂 本 公 孝・大 島 一 寛

福岡大学医学部泌尿器科学教室

石 沢 靖 之・長 田 幸 夫

宮崎医科大学泌尿器科学教室

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

広 岡 九 兵 衛・島 谷 昇・井 谷 淳

関西労災病院泌尿器科

伊 藤 登

社会保険神戸中央病院泌尿器科

高 橋 靖 昌

神鋼病院泌尿器科

斎 藤 博・中 野 康 治

神戸労災病院泌尿器科

大 野 三 太 郎・田 寺 成 範

姫路赤十字病院泌尿器科

黒 田 清 輝

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

大 島 秀 夫・小 川 隆 義

兵庫県立加古川病院泌尿器科

真 弓 研 介・原 田 益 善

西脇市立西脇病院泌尿器科

大 部 亨・志 田 健 太 郎

明石市立市民病院泌尿器科

片 岡 頌 雄

赤穂市民病院泌尿器科

- 日根野 卓  
神戸済会病院泌尿器科
- 安室 朝三  
新日鉄広畑病院泌尿器科
- 原 信二・大前 博志  
原泌尿器科
- 平田 耕造・森田 一喜朗  
国立福岡中央病院泌尿器科
- 江本 侃一・神崎 仁徳  
浜の町病院泌尿器科
- 原 三信・山口 秋人  
医療法人三信会原病院泌尿器科
- 永 芳 弘之  
新日鉄八幡病院泌尿器科
- 稗 田 定  
北九州市立小倉病院泌尿器科
- 尾本 徹男・八木 拓朗  
九州厚生年金病院泌尿器科
- 佐 藤 伸一  
済生会八幡病院泌尿器科
- 小嶺 信一郎・木下 徳雄  
宮崎県立宮崎病院泌尿器科
- 平野 遙・水之江 義充  
国立別府病院泌尿器科
- 平田 弘・北田真一郎・内藤 誠二  
広島赤十字病院泌尿器科
- 松 瀬 幸太郎  
済生会中津病院泌尿器科
- 秋田 康年・藤沢 明生  
大津赤十字病院泌尿器科
- 出 村 愧  
北摂病院泌尿器科

(昭和 56 年 9 月 25 日受付)

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の慢性複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価するため二重盲検法により, CMX と Cefotiam (CTM) との群間比較試験を行ない下記の結果を得た。

1) 全症例を一括した総合臨床効果および有用性判定において CMX 群は CTM 群に比べ有意に優れていた ( $P < 0.001$ )。

また、CMX 群の膿尿の改善率および細菌尿の改善率は、CTM 群に比較して有意に高値を示した  $P < 0.05$ , ( $P < 0.001$ )。

2) 層別解析の結果、ほとんどの層において CMX 群は CTM 群より優れていた。特に単独感染でカテーテル留置群 (第 1 群) での総合臨床効果、膿尿および細菌尿の改善率をみると CMX 群は有意に CTM 群より優れていた (それぞれ  $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$  および  $P < 0.01$ )。

また、混合感染でカテーテル非留置群 (第 6 群) での総合臨床効果および細菌尿の改善率も CMX 群が有意に CTM 群より優れていた (それぞれ  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。

3) 細菌学的効果の検討では *Serratia* の菌消失率において有意に CMX 群が CTM 群より高値を示した ( $P < 0.05$ )。また、*E. coli* およびグラム陰性桿菌全体での菌消失率において CMX 群が CTM 群より優れる傾向を示した ( $P < 0.1$ )。

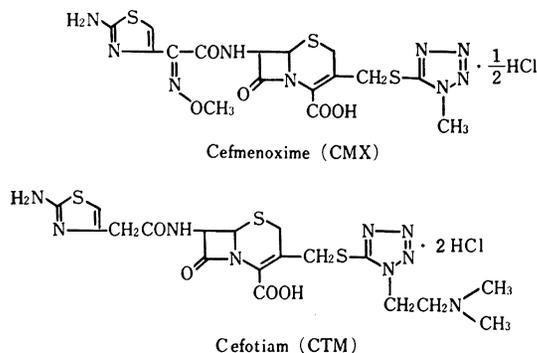
4) 副作用は CMX 群 119 例中 1 例 (0.8%), CTM 群 121 例中 1 例 (0.8%) に認められ、臨床検査値の異常発現例は CMX 群 9 例, CTM 群 8 例に認められたが、特に重篤なものはなく、いずれも投与終了後治癒または正常値に復していた。

以上、Cefmenoxime は Cefotiam との対比において、臨床的にも従来難治性といわれていた *Serratia* 感染症にまで有効であり、慢性複雑性尿路感染症に対する抗生剤としてきわめて有用性の高い薬剤と考えられた。

近年、尿路感染症の起炎菌のうちでグラム陰性菌の占める割合は約 80% と検出菌の大部分を占めている。とくに尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症では最近 *Serratia* をはじめとし indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* などのいわゆる弱毒性グラム陰性桿菌の比率が年々増加傾向にあることが注目されている<sup>1)</sup> ことより、これらの菌を起炎菌とする尿路感染症に有効な抗生剤の開発が望まれる。

今回、武田薬品中央研究所で開発された新規の注射用セフェム系抗生剤である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は Fig. 1 に示すような化学構造をもち、7 位側鎖として、aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を、3 位側鎖には tetrazole 環を有し、Cefotiam (CTM) の

Fig. 1 Chemical structure of cefmenoxime (CMX) and cefotiam (CTM)



構造と類似している<sup>2,3)</sup>。

本剤の基礎および臨床的検討成績はすでに第 28 回日本化学療法学会総会 (1980 年) の新薬シンポジウムにおいて発表され次のような特徴があげられた<sup>4)</sup>。

1) 第二世代のセフェム系抗生剤に比べ *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* などに対する抗菌活性が *in vitro*, *in vivo* とともに優れ  $\beta$ -lactamase に対しても安定である。また抗菌スペクトルの面においても *Serratia* にまで拡大されている。

2) 複雑性尿路感染症に対する治療成績は 1 日投与量 1g~2g で有効率が 65% (268/412) と優れた成績であり、本疾患に対し満足すべき臨床効果を示している。細菌学的効果においても除菌率が *E. coli* 94.9%, *Klebsiella* 92.6%, *P. mirabilis* 100%, *Proteus vulgaris* 100%, *Proteus morganii* 100%, *Proteus rettgeri* 100%, *Enterobacter* 73.3%, *Citrobacter* 75% および *Serratia* 77.8% など優れた効果を示している。

3) 副作用発現率は 2.3% でありその内容は発疹、下痢、発熱、掻痒感、悪感などで重篤な副作用は認められていない。また臨床検査値の異常発現例は GOT 上昇, GPT 上昇, Al-P 上昇, BUN 上昇, 血清クレアチニン上昇, 顆粒球減少, 好酸球增多などであるが、他の  $\beta$ -lactam 系抗生剤と同様にその頻度は少ない。

以上の成績をふまえ、われわれは本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する有用性をより客観的に評価する目的で、CTM を対照薬剤とした群間比較による本剤の二重盲検比較試験を、神戸大学、九州大学とその関連施設の泌尿器科において行なったのでその成績を報告する。

I. 試験方法

1. 試験期間および対象

試験期間は1980年7月から1980年12月までであった。対象は試験参加施設に入院中の尿路に基礎疾患をもつ慢性複雑性尿路感染症患者で、UTI薬効評価基準(第二版)<sup>5)</sup>に従い年齢は16歳以上、膿球数5個/hpf以上の膿尿および尿中生菌数 $10^4$ 個/ml以上とし、対象患者には試験開始前に試験内容を充分説明し同意を得た。

2. 使用薬剤

試験に用いた薬剤は下記の2薬剤である。

被験薬剤: CMX 1g (力価)/vial

対照薬剤: CTM 1g (力価)/vial

CMXおよびCTMには一定量のマンニトールを添加し、両剤のかさが同一になるようにし、さらに各バイアルごとに黄色透明のフィルムで包み、外観の均一化をは

かった。

マンニトール添加CMXと非添加CMXとの製剤間の同等性については、CTMと同様にビーグル犬を用いた基礎実験の成績にて確認した後(Fig. 2)、さらに3人の健康成人男子を対象にcross-over法にて両剤のそれぞれ1gを1時間点滴静注にて投与し、投与直後から6時間までの血中濃度推移および尿中排泄率を検討した。結果は、Fig. 3に示すように両製剤間の血中濃度推移および尿中排泄率に差は認められず、また投与前後の末梢血液、肝機能検査および総腎機能検査に異常値を示したのも認められなかった。なお、血中および尿中濃度の測定は*P. mirabilis* ATCC 21100株を検定菌とした薄層カップ法で行なった。

今日臨床に使用されている代表的な注射用セフェム系抗生剤には、いわゆる第一世代群に属するCefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Ceftezole (CTZ), Cephalpirin (CEPR)などがあるが、これらは冒頭に述べた最近の起炎菌の実態に照らして考える時、抗菌スペクトラムおよび抗菌力の面から本剤の対照薬剤としては不相当と考えられた。また著者ら<sup>6)</sup>のCTMとCEZの比較試験の成績および日常の診療経験からも、抗菌活性、有効性および安全性の面からCEZよりCTMがより妥当な対照薬剤であると判断した。

なお、両剤とも武田薬品工業株式会社より提供をうけたものである。

3. 薬剤の割付け

あらかじめコントローラーが両薬剤各々2症例分、計4症例分を1組とし無作為に割付けを行ない、番号順に患者に投与することとした。

Fig. 2 Plasma levels of CMX in beagle dog after intravenous administration

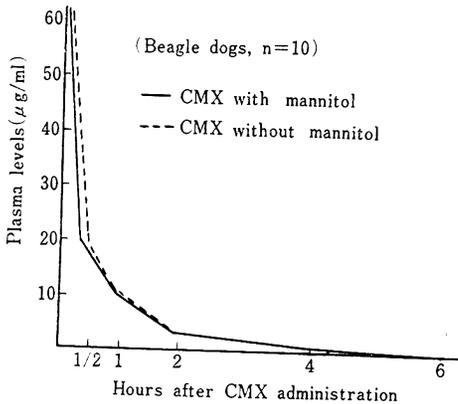


Fig. 3 Plasma levels and urinary excretion of CMX in 3 healthy male adults after intravenous drip infusion

(Cross over, n=3, D.I. time=60 min: Base 5% TZ 250ml)

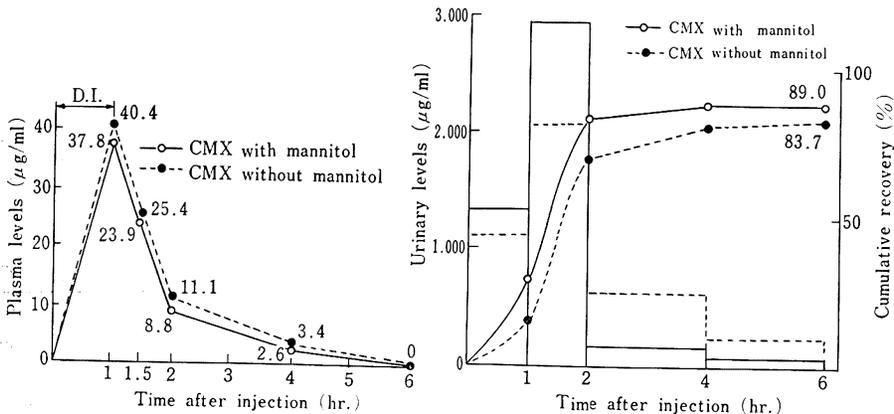




Table 2 Grade of pyuria

WBC occupy more than half the high power field	+++
WBC occupy less than half the high power field and 30 cells or more per high power field	++
WBC are 10~29 per high power field	+
WBC are 5~9 per high power field	±
WBC are 0~4 per high power field	-

Table 3 Criteria for pyuria

After Before	+++	++	+	±	-	
					2~4/hpf	0~1/hpf
+++	Unchanged	Unchanged	Decreased	Decreased	Cleared	Cleared
++	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Decreased	Cleared	Cleared
+	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Cleared	Cleared
±	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Cleared

Table 4 Criteria bacteriuria

Replaced organism by cross infection Infecting organism	0 ~ <10 <sup>3</sup> cells/ml		≥10 <sup>3</sup> cells/ml
	0	Eliminated	Replaced
<10 <sup>3</sup> cells/ml	Decreased	-	
≥10 <sup>3</sup> cells/ml	Unchanged	Unchanged	

Table 5 Overall clinical efficacy

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

膿尿についてはその程度を Table 2 のように 5 段階に分類記載されているものを Table 3 の基準に従って正常化、改善、不変の 3 段階に判定した。また細菌尿は、Table 4 の基準に従い陰性化、減少、菌交代、不変の 4 段階に判定することとしたが、混合感染例は総菌数で判定した。総合臨床効果は膿尿および細菌尿の推移にもとづき、Table 5 の基準に従って著効、有効、無効の 3 段階に判定した。

細菌学的効果の判定は混合感染例を含めて分離菌株ごとに消失または存続のいずれかに判定し、これをもとに菌消失率を求めた。また投与後出現菌、菌交代について

も検討した。発熱に対する効果は、UTI 薬効評価基準では自覚的症狀は原則としてとりあげないことになっているが、最高体温の推移についても検討することにしたので Table 6 に示す基準に従い平熱化、改善、不変の 3 段階に判定した。

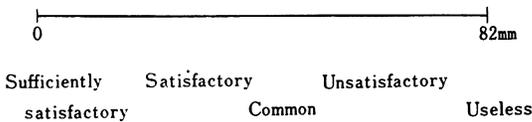
## 2) 主治医による治療効果と有用性判定

主治医は各自の判定基準により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に臨床効果判定を行なった。さらに副作用などを考慮にいれて各症例ごとに Fig. 4 に示す線上に主治医の有用性に対する印象をマークした後、非常に満足を起点としそれから距離 (mm) を測定した。

Table 6 Criteria for highest body temperature

After Before	< 37°C	37°C	38°C	≥ 39°C
37°C	Normalized	Unchanged	Unchanged	Unchanged
38°C	Normalized	Decreased	Unchanged	Unchanged
≥ 39°C	Normalized	Decreased	Decreased	Unchanged

Fig. 4 Drug usefulness



## 8. データの取り扱い

試験終了後、各施設代表者立会いのもとに全症例の調査表記載内容を確認し、除外例、脱落例、投与中止例の取り扱いおよびデータ解析法などについて決定した。

解析方法としてはデータの性質に応じて  $\chi^2$  検定, FISHER の直接確率計算法, MANN-WHITNEY の U 検定などを用い、検定の有意水準は原則として両側 5% を採用した。

## II. 試験成績

## 1. 検討薬剤の含量試験結果

薬剤割付け時にコントローラーが無作為に抽出したサンプルにつき、試験開始前に両薬剤の半数を、残りはコントローラーが保管したうえ、試験終了直後にそれぞれ京都薬科大学微生物学教室に依頼して薬剤の含量試験が行なわれた。その結果は Table 7 のようにいずれも規格に合致するものであった。

## 2. 検討症例数

薬剤を投与した総症例数は 241 例で、CMX 群 120 例、CTM 群 121 例であった。このうち効果判定可能症例および有用性判定症例はともに 211 例 (CMX 群 107 例、CTM 群 104 例) で、副作用検討症例は 240 例 (CMX 群 119 例、CTM 群 121 例) であった。その内訳は、Table 8, 9 に示すとおりであった。なお効果、有用性および副作用判定から除外した CMX 群の 1 例は、他の抗生剤と併用されており、投与回数も不足した症例であった。

## 3. 症例の背景および群間の等質性

背景因子として性、年齢、診断名、疾患病態群別 (UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>による)、尿路以外の合併症、手術、留置カテーテル、本剤使用前の化学療法、併用薬、投与開始

Table 7 Results of contents of test drugs

	CMX content/vial (%)	CTM content/vial (%)
Before	1.019 g (101.9%)	1.050 g (105.0%)
After	0.968 g (96.8%)	0.978 g (97.8%)

日の膿尿および最高体温について検討した。その結果は Table 10 に示すように診断名以外は両薬剤群間にいずれも偏りはなかった。なお診断名のうち前立腺術後感染症例数については CMX 群が有意 ( $P < 0.05$ ) に CTM 群より多く認められたが、効果比較に際し CTM 群に不利になる因子とは考えられなかった。

薬剤投与前分離菌について菌種名、総菌数、MIC の分布を両群について比較した (Table 11)。その結果いずれも両薬剤群にはほぼ均等に分布していた。

## 4. 効果判定

総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、発熱に対する効果、主治医による治療効果、主治医による有用性判定の成績は次のとおりである。

## 1) 総合臨床効果

CMX 群では著効 24 例、有効 49 例、無効 34 例で有効率 (著効+有効) 68.2%、また CTM 群では著効 16 例、有効 28 例、無効 60 例で有効率 42.3% であり、CMX 群が有意に高い有効率を示した ( $P < 0.001$ ) (Table 12)。

## 2) 膿尿に対する効果

CMX 群では正常化 35 例、改善 26 例、不変 46 例で改善率 (正常化+改善) 57.0%、また CTM 群では正常化 24 例、改善 18 例、不変 62 例で改善率 40.4% であり、CMX 群の改善率が有意に高値を示した ( $P < 0.05$ ) (Table 13)。

## 3) 細菌尿に対する効果

CMX 群では陰性化 63 例、減少 4 例、菌交代 16 例、不変 24 例で改善率 (陰性化+減少) は 62.6% であり、また CTM 群では陰性化 29 例、減少 3 例、菌交代 34 例、不変 38 例で改善率 30.8% であり、CMX 群が有意に高値を示した ( $P < 0.001$ )。なお菌交代率は CMX 群 14.9% (16/107)、CTM 群 32.6% (34/104) であり、CTM 群が高い菌交代率を示した (Table 14)。

## 4) 細菌学的効果

全症例の分離菌について菌種別に薬剤投与後の消失状

Table 8 Patient studied

	CMX	CTM	Statistical test
Total No. of cases	120	121	
No. of cases excluded	12	15	$\chi^2 = 0.705$ N.S. (df = 2)
No. of dropout cases	1	2	
No. of cases evaluated for efficacy and usefulness	107	104	
No. of cases excluded for side effects	1	0	
No. of cases evaluated for side effects			
(1) Symptoms	119	121	
(2) Laboratory test	115	115	

Table 9 No. of cases of exclusions or drop outs

Reason		Clinical response		Drug usefulness		Side effect	
		CMX	CTM	CMX	CTM	CMX	CTM
Exclusion	No underlying disease	1	0	1	0	0	0
	No underlying disease and bacteriuria less than $10^4$ cells/ml	1	0	1	0	0	0
	Prostatitis	0	1	0	1	0	0
	Pyuria less than 5 cells/hpf	2	1	2	1	0	0
	Bacteriuria less than $10^4$ cells/ml	6	11	6	11	0	0
	Organisms were unknown	0	2	0	2	0	0
	Concomitant use of other antibiotics	1	0	1	0	0	0
	Concomitant use of other antibiotics and short period of medication	1*	0	1*	0	1*	0
Total	12	15	12	15	1	0	
Drop outs	Discontinued due to side effects	1	1	1	1	0	0
	Organisms were unknown at post evaluation	0	1	0	1	0	0
	Total	1	2	1	2	0	0

\* This case was also excluded for side effects.

Table 10 Background characteristics

Characteristics		CM X	CT M	Total	
Sex	Male	88	79	167	
	Female	19	25	44	
Age (years)	~59	30	21	51	
	~69	33	32	65	
	~79	37	38	75	
	~89	7	13	20	
Diagnosis* (P < 0.05)	Pyelonephritis	28	31	59	
	Cystitis	52	61	113	
	Infection due to post prostatectomy	27	12	39	
Group of disease	Single infection	1 st group (Indwelling catheter)	40	43	83
		2 nd group (Post prostatectomy)	19	8	27
		3 rd group (Upper UTI)	5	5	10
		4 th group (Lower UTI)	16	14	30
	Mixed infect on	5 th group (Indwelling catheter)	13	17	30
		6 th group (No indwelling catheter)	14	17	31
Underlying disease of urinary tract	B. P. H.		16	18	34
	Post operation of B.P.H.		28	15	43
	Change of urinary tract		4	8	12
	Tumor of urinary tract		24	32	56
	Post operation of tumor of urinary tract		5	1	6
	Calculus		11	7	18
	Other single underlying disease		9	10	19
	Mixed underlying disease		10	13	23
Complication	Effect on clinical response	-	81	79	160
		+	26	25	51
Operation before treatment	-	39	39	78	
	+	68	65	133	
Indwelling catheter	-	54	44	98	
	+	53	60	113	
Chemotherapy before treatment	-	48	41	89	
	+	59	63	122	
Concomitant drug	Effect on clinical response	-	105	100	205
		+	2	4	6
Pyuria	+++ (more than half field)		45	36	81
	++ (30cells/hpf~half field)		38	44	82
	+ (10~29cells/hpf)		23	20	43
	± (5~9 cells/hpf)		1	4	5
Bacteriuria	10 <sup>4</sup> cells/ml		7	9	16
	10 <sup>5</sup> cells/ml		34	30	64
	10 <sup>6</sup> cells/ml		24	29	53
	≥10 <sup>7</sup> cells/ml		42	36	78
Highest body temperature	No fever		75	71	146
	37°C		13	13	26
	38°C		14	12	26
	39°C		5	8	13
Isolated organisms	Single infection	Gram (+)	2	5	7
		<i>E. coli</i>	8	7	15
		<i>Citrobacter</i>	5	3	8
		<i>Klebsiella</i>	13	8	21
		<i>Enterobacter</i>	8	6	14
		<i>Serratia</i>	19	20	39
		<i>P. mirabilis</i>	1	2	3
		Indole(+) <i>proteus</i>	5	7	12
		<i>Pseudomonas</i>	16	10	26
		others	3	2	5
	Mixed infection	27	34	61	

Table 11 Comparison of MIC value between CMX and CTM groups

Inoculum size	10 <sup>5</sup>				10 <sup>6</sup>			
	CMX		CTM		CMX		CTM	
	CMX	CTM	CMX	CTM	CMX	CTM	CMX	CTM
Not done	7	7	7	7	7	7	7	7
0.05	2	0	0	0	2	1	0	0
0.1	2	3	1	1	10	12	2	2
0.2	5	5	1	1	6	9	10	6
0.39	3	2	2	1	7	8	3	4
0.78	5	2	5	2	7	2	3	3
1.56	6	2	1	1	7	4	3	3
3.12	2	3	2	2	6	8	4	0
6.25	2	4	7	4	4	4	0	2
12.5	9	3	0	1	8	12	1	0
25	7	7	3	0	15	16	2	1
50	13	9	2	6	14	10	5	4
100	12	17	0	0	11	7	1	6
200	10	13	3	1	3	2	3	5
400	17	15	4	4	0	1	1	1
>400	5	12	69	73	0		62	60
Statistical results	Z <sub>0</sub> =1.871 (N.S.)		Z <sub>0</sub> =1.078 (N.S.)		Z <sub>0</sub> =-0.601 (N.S.)		Z <sub>0</sub> =0.316 (N.S.)	
	Z <sub>0</sub> =7.475 (P<0.001)				Z <sub>0</sub> =7.168 (P<0.001)			

Table 12 Overall clinical efficacy

Drug	No. of case	Excellent	Moderate	Poor
CMX	107	24 22.4%	49 68.2%	34
CTM	104	16 15.4%	28 42.3%	60

Z<sub>0</sub>=3.377(P<0.001)  
 Ex. χ<sup>2</sup>=1.276(N.S.)  
 Ex.+Mod. χ<sup>2</sup>=13.310(P<0.001)

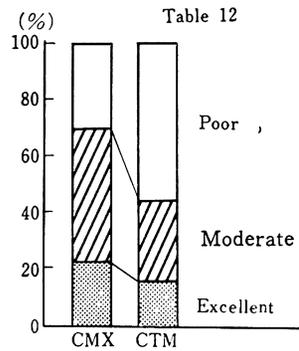


Table 13 Efficacy on pyuria

Drug	No. of case	Cleared	Decreased	Unchanged
CMX	107	35 32.7%	26 57.0%	46
CTM	104	24 23.1%	18 40.4%	62

Z<sub>0</sub>=2.289(P<0.05)  
 Cl. χ<sup>2</sup>=1.975(N.S.)  
 Cl.+Dec. χ<sup>2</sup>=5.187(P<0.05)

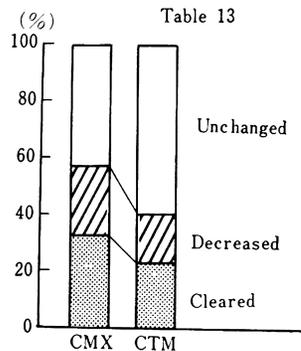


Table 14 Efficacy on bacteriuria

Drug	No. of case	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged
CMX	107	63 58.9%	4 62.6%	16 77.6%	24
CTM	104	29 27.9%	3 30.8%	34 63.6%	38

$Z_0 = 4.100 (P < 0.001)$

El.  $\chi^2 = 19.361 (P < 0.001)$

El. + Dec.  $\chi^2 = 20.219 (P < 0.001)$

El. + Dec. + Rep.  $\chi^2 = 4.402 (P < 0.05)$

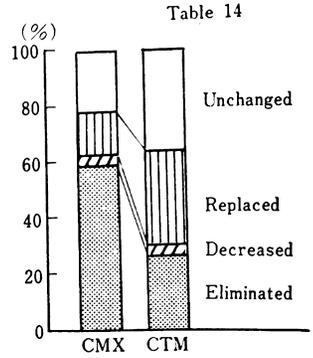


Table 15 Bacteriological response

Organism	Drug	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
Gram (+)	CMX	5	3 (60%)	2	2
	CTM	8	7 (88)	1	1
<i>E. coli</i> <sup>Δ</sup>	CMX	16	15 (94)	1	1
	CTM	18	11 (61)	7	1
<i>Citrobacter</i>	CMX	8	7 (88)	1	0
	CTM	10	10(100)	0	3
<i>Klebsiella</i>	CMX	18	18(100)	0	0
	CTM	13	12 (92)	1	0
<i>Enterobacter</i>	CMX	11	9 (82)	2	0
	CTM	14	11 (79)	3	4
<i>P. mirabilis</i>	CMX	4	4(100)	0	0
	CTM	7	7(100)	0	2
Indole(+) <i>Proteus</i>	CMX	11	11(100)	0	2
	CTM	18	16 (89)	2	3
<i>Serratia</i> <sup>*</sup>	CMX	29	23 (79)	6	5
	CTM	32	16 (50)	16	17
<i>Pseudomonas</i>	CMX	31	14 (45)	17	11
	CTM	22	8 (36)	14	20
Other GNB	CMX	4	3 (75)	1	1
	CTM	3	3(100)	0	2
Subtotal (GNB) <sup>Δ</sup>	CMX	132	104 (79)	28	20
	CTM	137	94 (69)	43	52
Y. L. O.	CMX	0	0		10
	CTM	0	0		4
Total	CMX	137	107 (78)	30	32
	CTM	145	101 (70)	44	57

$\Delta P < 0.1, * P < 0.05$

Table 16 Efficacy on the highest body temperature (pyelonephritis)

Drug	No. of case	Normalized	Decreased	Unchanged
CMX	19	16 84.2%	1 89.5%	2
CTM	23	17 73.9%	3 87.0%	3

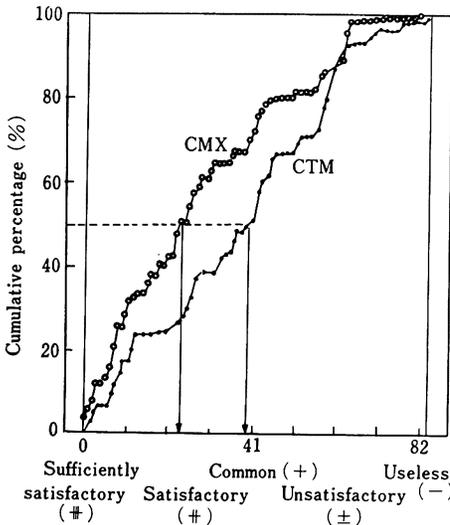
$Z_0 = 0.724 (N.S.)$   
 Nor.  $\chi^2 = 0.186 (N.S.)$   
 Nor. + Dec.  $\chi^2 = 0.052 (N.S.)$

Table 17 Clinical assessment by urologist

Drug	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor
CMX	107	33 30.8%	41 69.2%	13 81.3%	20
CTM	104	20 19.2%	31 49.0%	18 66.3%	35

$Z_0 = 2.976 (P < 0.01)$   
 Ex.  $\chi^2 = 3.188 (P < 0.1)$   
 Ex. + Good  $\chi^2 = 8.029 (P < 0.05)$

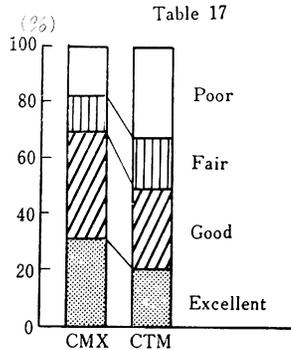
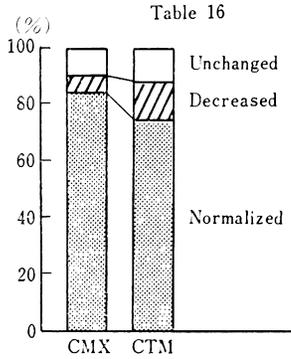
Fig. 5 Clinical usefulness by urologist



態を検討した (Table 15)。

グラム陽性菌 (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) では CTM 群の方がやや高い菌消失率を示したが有意の差ではなかった。

一方、グラム陰性桿菌では、*Serratia* で CMX 群 (79%) が CTM 群 (50%) より有意に高い菌消失率を示し ( $P < 0.05$ )、また *E. coli* でも CMX 群 (94%) が



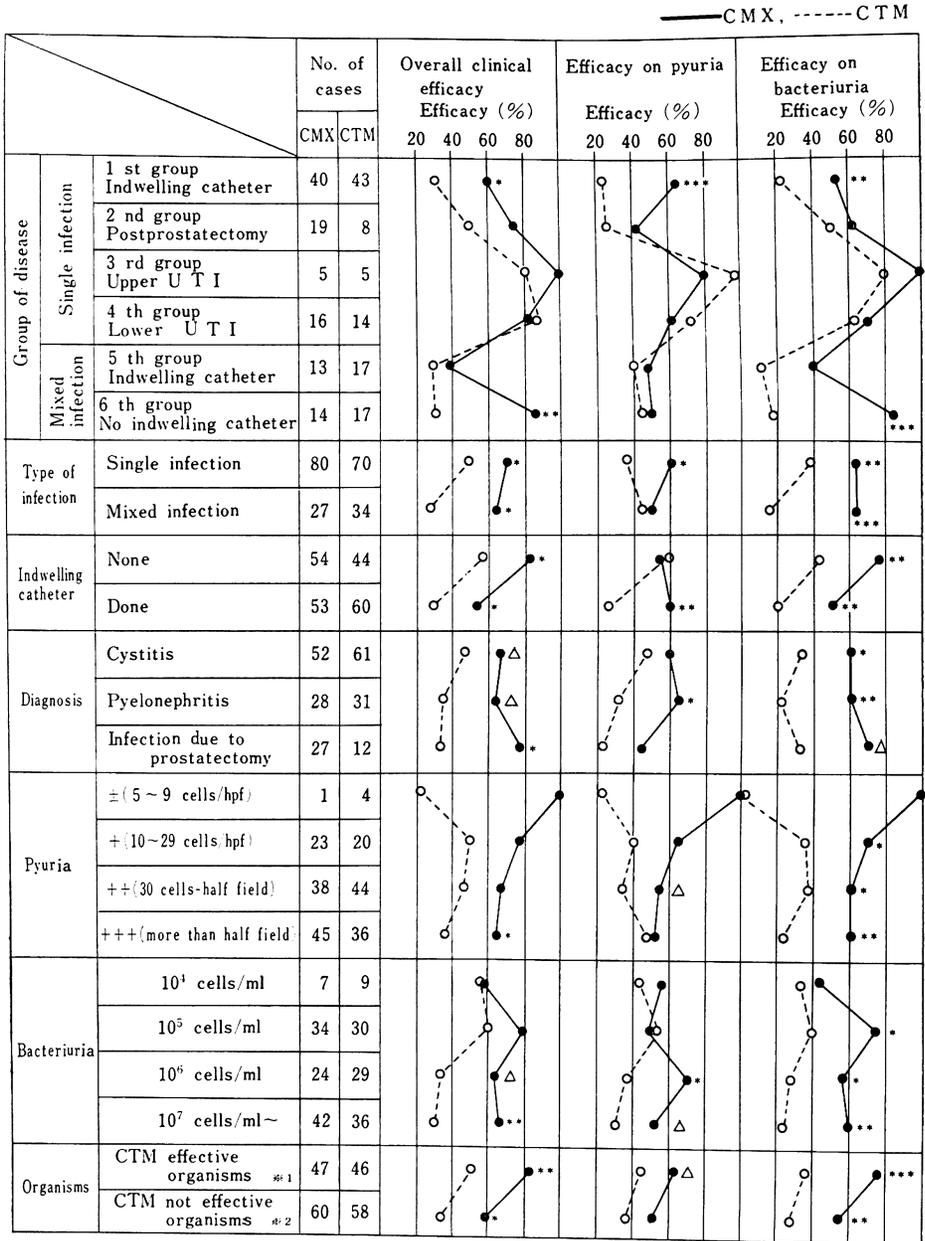
CTM 群 (61%) より有意に高い傾向を示した ( $P < 0.1$ )。 *Klebsiella*, *Enterobacter*, indole (+) *Proteus*, *Pseudomonas* においては CMX 群の方がやや高く、*Citrobacter* では逆に CTM 群の方がやや高かったがいずれも有意の差ではなかった。*P. mirabilis* では両薬剤群ともに 100% の菌消失率であった。グラム陰性菌全体として菌の消失率は CMX 群 78.8%, CTM 群 68.6% で CMX 群が優れる傾向 ( $P < 0.1$ ) を示した。分離菌全体としてみた場合の菌消失率でも CMX 群 78.1% (107/137), CTM 群 69.7% (101/145) と CMX 群の方が高かったが有意差は認められなかった。

投与後出現菌株数は CMX 群では 32 株であり、主なものは *Pseudomonas* 11 株 (34.4%), *Y. L. O.* 10 株 (31.3%), 両菌種で 65.6% を占めた。一方、CTM 群では 57 株であり、うち *Pseudomonas* 20 株 (35.1%), *Serratia* 17 株 (29.8%), 両菌種で 64.9% であった

Table 18 Overall impression score (0~82) on clinical usefulness by urologist

Drug	Mean value (S. D.)	Median value	Statistical results
CMX	26.6 (19.2)	23	$t = 3.518$
CTM	36.4 (21.3)	39	( $P < 0.001$ )

Fig. 6 Comparison of profile



※ 1 *Staphylococcus, Streptococcus, E.coli, Klebsiella, P.mirabilis, Indole(+)* *Proteus, Enterobacter, Citrobacter*

※ 2 *S.faecalis, Hafnia, Serratia, Pseudomonas, Glucose nonfermented GNB*

Statistical analysis:  $\chi^2$  test  
 Δ P < 0.1, \* P < 0.05  
 \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001

Table 19 Drug usefulness

Drug	No. of case	Sufficiently satisfactory 0 ~ 15mm	Satis- factory 16 ~ 30mm	Common 31 ~ 45mm	Unsatis- factory 46 ~ 60mm	Useless 61 ~ 82mm
CMX	107	38 35.5%	29 62.6%	19 80.3%	20 99.1%	1
CTM	104	24 23.1%	16 38.5%	29 64.5%	24 86.9%	11

$Z_0 = 3.309 (P < 0.001)$   
 $0 \sim 15 \chi^2 = 3.355 (P < 0.1)$   
 $0 \sim 30 \chi^2 = 11.364 (P < 0.001)$

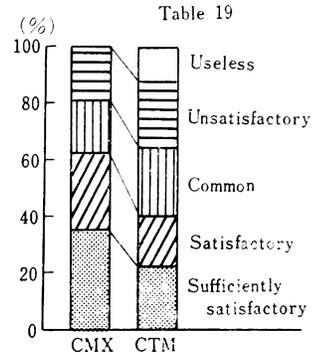


Table 20 Incidence of side effect

Type of side effect	Drug	No. of side effect			Total <sup>※</sup>	Relation to the drug				
		Severity of symptoms				Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		+++	++	+						
Eruption	CMX	1			1 (0.8%)		1			
	CTM	1			1 (0.8%)		1			
Malaise	CTM	1			1 (0.8%)		1			
Ache of Urethral tract	CTM	1			1 (0.8%)		1			
Total No. of cases evaluated	CMX	1			1		1			0
	CTM	3			3		3			0
CMX 119 CTM 121 cases	CMX	1 (0.8%) <sup>※※</sup>				1 (0.8%) <sup>※※</sup>				0
	CTM	1 (0.8%) <sup>※※</sup>				1 (0.8%) <sup>※※</sup>				0

※  $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$ , ※※  $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

+++ : Discontinued due to side effect.  
 ++ : Treatment for side effect was necessary, but continued.  
 + : Treatment for side effect was not necessary, and continued.

Drug	Age	Sex	Disease	Complication	Concomitant drug	Symptom and clinical course
CMX	74	M	Cystitis	-	-	Eruption (moderate) Discontinuation of administration
CTM	76	M	Cystitis	-	-	Eruption, Feeling of physical disorder, Ache of urethral tract (moderate), Discontinuation of administration

(Table 15)。

5) 発熱に対する効果

腎盂腎炎の症例を対象とした。改善率(平熱化+改善)はCMX群は89.5%, CTM群は87.0%であり, 両群同等の効果であった (Table 16)。

6) 主治医による治療効果の判定

CMX群で著効33例, 有効41例, やや有効13例, 無効20例で有効率(著効+有効)69.2%であり, またCTM群では著効20例, 有効31例, やや有効18例, 無効35例で有効率49.0%であり, CMX群が有意に高

Table 21 Changes in laboratory test results

Item	Drug	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)								Unchanged	Improved
			Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	CMX	115					1 (0.9)			1 (0.9)	111(96.5)	3 (2.6)
	CTM	115					1 (0.9)			2 (1.7)	110(95.7)	3 (2.6)
Hb	CMX	115					1 (0.9)			1 (0.9)	114(99.1)	
	CTM	115					1 (0.9)			2 (1.7)	109(94.8)	4 (3.5)
Ht	CMX	103					1 (0.9)			1 (1.0)	102(99.0)	
	CTM	104					1 (1.0)			2 (1.9)	101(97.1)	1 (1.0)
WBC	CMX	114								3 (2.6)	86(75.4)	25(21.9)
	CTM	115		1 (0.9)			1 (0.9)			2 (1.7)	89(77.4)	23(20.0)
Platelet	CMX	87								1 (1.1)	84(96.6)	2 (2.3)
	CTM	87		1 (1.1)			1 (1.1)				83(95.4)	3 (3.4)
s-GOT	CMX	110	1 (0.9)	1 (0.9)	6 (5.5)	8 (7.3)	1 (0.9)			1 (0.9)	97(88.2)	4 (3.6)
	CTM	113		4 (3.5)	1 (0.9)	5 (4.4)				3 (2.7)	97(85.8)	8 (7.1)
s-GPT	CMX	110		1 (0.9)	4 (3.6)	5 (4.5)	1 (0.9)			1 (0.9)	103(93.6)	1 (0.9)
	CTM	113		4 (3.5)	1 (0.9)	5 (4.4)					102(94.4)	6 (4.6)
Al P	CMX	105			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)	101(96.2)	2 (1.9)
	CTM	108			1 (0.9)	1 (0.9)					102(94.4)	5 (4.6)
BUN	CMX	110					1 (0.9)			2 (1.8)	102(92.7)	6 (5.5)
	CTM	110					1 (0.9)			4 (3.6)	97(88.2)	9 (8.2)
Creatinine	CMX	108									105(97.2)	3 (2.8)
	CTM	111								1 (0.9)	108(97.3)	2 (1.8)
Protein in urine	CMX	41								1 (2.3)	35(79.5)	3(18.2)
	CTM	46									36(78.8)	10(21.7)
No. of cases with deteriorated laboratory test result	CMX			9								9
	CTM			8								8

( ) %  
Normal or abnormal finding was judged by the normal range in each hospital

Table 22 Abnormal laboratory findings

Drug	Age	Sex	Disease	Complication	Concomitant drug	Abnormal laboratory findings
CMX	70	M	Infection after post prostatectomy	—	—	Elevation of GOT (53→184u) Elevation of GPT (72→131u)
	83	M	Pyelonephritis	—	—	Elevation of GOT (29→59u) Elevation of GPT (26→90u)
	58	M	Cystitis	—	—	Elevation of GOT (28→50u) Elevation of GPT (16→58u) Elevation of Al-P (7.4→17.1u)
	73	M	Cystitis	—	—	Elevation of GOT (28→44u)
	57	M	Cystitis	—	—	Elevation of GOT (23→36u) Elevation of GPT (23→48u)
	72	M	Cystitis	—	—	Elevation of GOT (41→52u)
	76	M	Cystitis	Hypothyroidism	—	Elevation of GOT (34→46u)
	65	M	Cystitis	—	—	Elevation of GPT (60→95u)
CTM	68	M	Pyelonephritis	—	—	Elevation of GOT (40→45u) Elevation of Bilirubin (0.6→1.3mg/dl)
	65	M	Infection after post prostatectomy	—	—	Elevation of GOT (23→44u) Elevation of GPT (50→76u)
	23	M	Pyelonephritis	—	—	Elevation of GOT (29→52u) Elevation of GPT (49→98u)
	78	M	Cystitis	Secondary thrombocythemia Iron deficiency anemia	—	Decrease of platelet ( $9.4 \times 10^4 \rightarrow 5.1 \times 10^4$ )
	77	M	Pyelonephritis	—	—	Elevation of Al-P (6.8→15.1u)
	85	M	Cystitis	—	Honvan	Elevation of GOT (33→50u) Elevation of GPT (24→43u)
	64	M	Pyelonephritis	—	Adona Transamin S	Elevation of GOT (37→51u) Elevation of GPT (36→48u)
	65	M	Pyelonephritis	—	—	Elevation of eosinocyte (3→20%)
45	M	Infection after post prostatectomy	—	—	Elevation of GOT (19→49u) Elevation of GPT (30→45u)	

い有効率を示した ( $P < 0.01$ ) (Table 17)。

#### 7) 主治医による有用性判定

主治医による有用性の評点 (Fig. 4 の「非常に満足」からの距離 mm) の累積百分率を Fig. 5 に示した。評点の平均値では CMX 群で 26.6 (SD 19.2), CTM 群で 36.4 (SD 21.3), 中央値では CMX 群で 23, CTM 群で 39 であり CMX 群が有意に高い有用性を示した ( $P < 0.001$ ) (Table 18)。事前に定めた約束で (0~15 mm), (16~30 mm), (31~45 mm), (46~60 mm), (61~82 mm) に区切り, それぞれ従来の表現の「非常に満足」(卍), 「満足」(卅), 「まずまず」(+), 「不満」(±), 「非常に不満」(ー) に該当するとしてみると, 「非常に満足」および「満足」の症例の率は CMX 群 62.6%, CTM 群 38.5% であり CMX 群が有意に高値を示した ( $P < 0.001$ ) (Table 19)。

#### 5. 層別解析

複雑性尿路感染症においては, 背景としての諸因子が臨床効果に多分に影響を及ぼすと考えられるため, 開票前にとりきめた主要な因子について層別解析を行なった。

すなわち, 疾患病態群, 留置カテーテルの有無, 感染形態, 診断名, 膿尿, 総菌数についてそれぞれ症例を層別し, 総合臨床効果, 膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果を指標として両群を比較した。また CMX は CTM よりグラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトルが拡大しているため, 分離菌を CTM の適応菌種群 (Gram (+), *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*) と, それ以外の菌種群とに分けた層別解析も行なった。その結果は Fig. 6 に示すように比較あたりについて有意差が認められたのは下記の層であり, いずれも CMX 群が, CTM 群より高い効果を示した。

#### 1) 総合臨床効果

CMX 群は疾患病態群別の第 1 群, 第 6 群 ( $P < 0.5$ ,  $P < 0.01$ ) 感染形態の単独・混合感染 ( $P < 0.05$ ), カテーテル留置・非留置症例 ( $P < 0.05$ ), 診断名の膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺術後感染症 ( $P < 0.1$ ,  $P < 0.1$ ,  $P < 0.05$ ), 膿尿の卍 ( $P < 0.05$ ), 細菌尿の  $10^8$ ,  $10^7$  cells/ml ( $P < 0.1$ ,  $P < 0.01$ ), CTM 適応菌種群のみ, それ以外 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) で CTM 群より有意に高い有効率を示した。

#### 2) 膿尿に対する効果

CMX 群は, 疾患病態群別の第 1 群 ( $P < 0.001$ ), 単独感染 ( $P < 0.05$ ), カテーテル留置症例 ( $P < 0.01$ ), 膀胱炎 ( $P < 0.05$ ), 膿尿の卍 ( $P < 0.1$ ), 細菌尿の  $10^8$ ,  $10^7$  cells/ml ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.1$ ), CTM 適応菌種のみ ( $P < 0.1$ ) で, CTM 群より有意に高い有効率を示した。

#### 3) 細菌尿に対する効果

CMX 群は疾患病態群別の第 1 群, 第 6 群 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), 単独と混合感染 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), カテーテル留置と非留置症例 ( $P < 0.01$ ), 膀胱炎, 腎盂腎炎と前立腺術後感染症 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.1$ ), 膿尿の +, 卍, 卍 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 細菌尿の  $10^8$ ,  $10^8$ ,  $10^7$  cells/ml ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), CTM 適応菌種のみ, それ以外 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ) で CTM 群より有意に高い有効率を示した。

#### 6. 副作用および臨床検査値の変動

副作用は CMX 群では 119 例中 1 例 (0.8%) にのみ認められた。本症例は中等度の発疹が全身に出現したため CMX に起因する薬疹と判断され投薬が中止になった症例である。一方, CTM 群では 121 例中 1 例 (0.8%) にのみ軽度の発疹, 全身違和感および尿道痛が認められたため投薬が中止されている (Table 20)。いずれの症例も投薬中止後, 特に処置の必要なく数日で副作用症状は消失した。

薬剤投与前後の臨床検査値の変動については, Table 21, 22 に一括して示した。このうち薬剤の影響を否定できなかった症例は CMX 群 9 例, CTM 群 8 例であった。内訳は CMX 群では GOT, GPT の上昇, Al-P の上昇, ビリルビン値の上昇などであり, 一方, CTM 群では好酸球増多 1 例, 血小板減少 1 例の他は CMX 群と同じく GOT, GPT, Al-P の上昇であった。

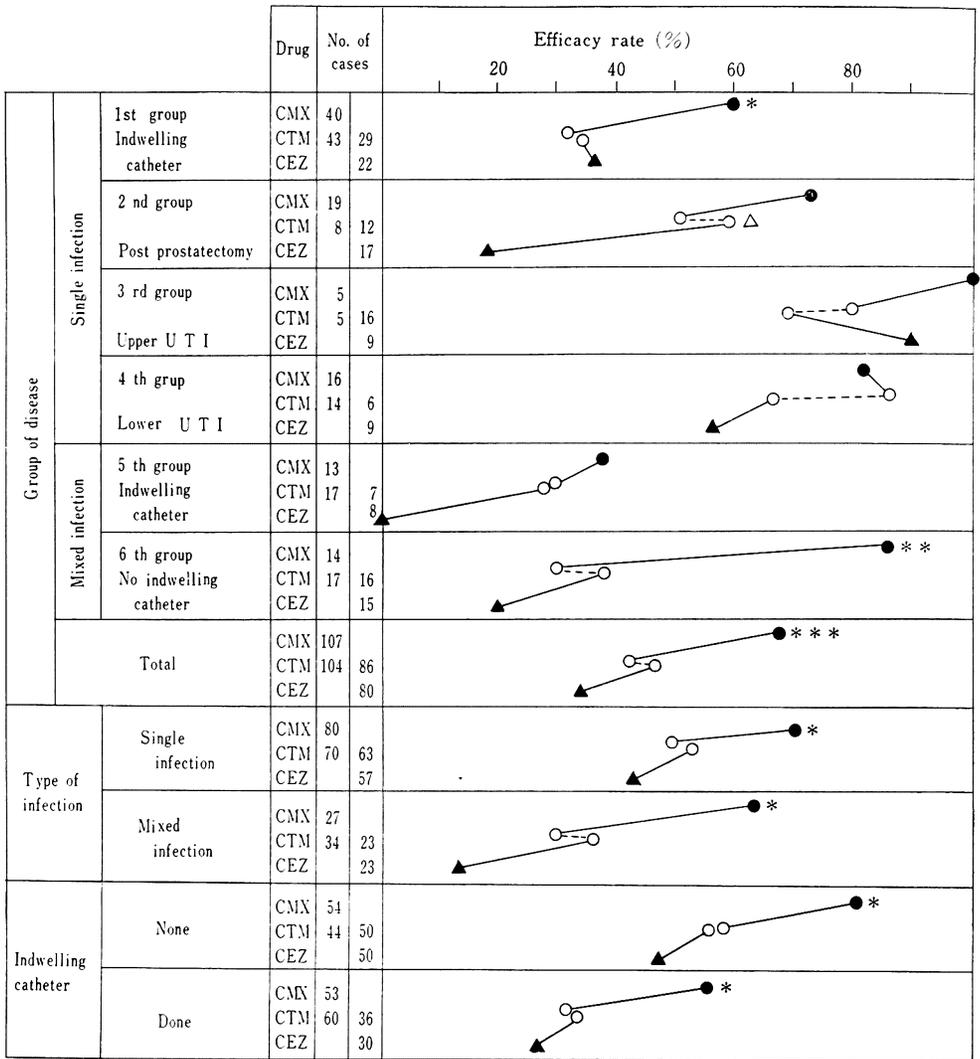
いずれの症例も, 投薬終了後すみやかに正常値に復した一過性の変動であった。

### III. 考 案

注射用セフェム系抗生剤である CMX の複雑性尿路感染症に対する治療効果を客観的に確認する目的で二重盲検法による CTM との比較試験を行なった。

対照薬剤である CTM については, いわゆる第一世代の注射用セフェム系抗生剤である CEZ に比べ, グラム陰性桿菌への抗菌力が数倍以上強力であること, また, *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole (+) *Proteus* にも抗菌スペクトルが拡大されたことなどの特徴をもつ, 第二世代のセフェム系抗生剤であることが知られており, 著者らの研究施設で CEZ を対照薬とする CTM の二重盲検比較試験を行なった結果, 慢性複雑性尿路感染症に対し CEZ の半量で同等以上の有効性を示すことから本疾患に対し有用性があることを報告した。一方, 試験薬剤である CMX は CTM に比べグラム陰性桿菌への抗菌力がさらに増強され, また *Serratia* にまでその抗菌スペクトルが拡大され<sup>4)</sup>, いわゆる第三世代のセフェム系抗生剤に属するものとされている。したがって慢性複雑性尿路感染症に対する CMX の治療効果を比較評価

Fig.7 Comparison overall clinical efficacy



Statistical analysis :  $\chi^2$  test

$\Delta P < 0.1$ , \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$

CMX ( 2 g / day ) : CTM ( 2 g / day ) = ● : ○

CTM ( 2 g / day ) : CEZ ( 4 g / day ) = ○ : ▲

するにあたり現在広く使用されている第一世代のセフェム系抗生剤を対照することもさることながら、すでにそれより優れることが確認されている CTM と比較することが有意義と考えられる。本疾患はその病態が複雑かつ難治性であるがゆえに既存の抗生剤ではなお十分な治療効果を期待できない場合も少なくなく、既存の抗生剤よりさらに有効な薬剤が開発され臨床面で優れた有用性が確認されるならばその意義は極めて大きい。

本試験の対象となった患者の背景因子の検討で、前立

腺術後感染症例が CMX 群に有意に多く認められたが (Table 10), 診断名による層別解析においてもすべての層において CMX 群が CTM 群より効果が高く、また、CTM 群の前立腺術後感染症に対する効果が他の診断名の場合より効果が良いとはいえないので (Fig. 6), この偏りは両薬剤の効果を比較するうえで特に問題とすべき要因とは考えられなかった。その他の諸因子では両薬剤群間に特に偏りは認められなかった。

今回の試験は対照薬 CTM の投与量、投与方法をばじ

Table 23 Relationship between MIC and eradicated strains

Isolates	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^6/\text{ml}$ )															Total			
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	> 400		Not done		
<i>E. coli</i>	CMX	2/2	7/7	1/2			1/1	1/1				1/1						0/1	1/2	15/16
	CTM		1/2	5/7	2/3	1/2	1/1	1/1				1/1								11/18
<i>Citrobacter</i>	CMX							1/1	1/1	1/1	3/4	1/1								7/8
	CTM			1/1			2/2					2/2	2/2	1/1	2/2					10/10
<i>Klebsiella</i>	CMX		6/6	3/3	1/1	3/3	1/1	1/1				1/1	1/1							18/18
	CTM	1/1		3/3	3/3	3/3				0/1				2/2				2/2		12/13
<i>Enterobacter</i>	CMX		1/1	2/2		1/1	1/1	1/1				1/2	2/3	1/1						9/11
	CTM											1/1	2/2	1/1				5/8	1/1	11/14
<i>Serratia</i>	CMX				2/2	1/2	5/7	2/3	3/4	5/5	3/4									23/29
	CTM											1/1	2/2	1/3				11/24	1/2	16/32
<i>P. mirabilis</i>	CMX				1/1	1/1						1/1								4/4
	CTM				3/3	1/1					1/1							1/1	1/1	7/7
Indole(+) <i>Proteus</i>	CMX	1/1	4/4		3/3										2/2					11/11
	CTM		1/1	1/1	1/1	1/1					1/1	1/1	2/2		1/1			7/9		16/18
<i>Pseudomonas</i>	CMX								1/1	0/3	4/9	4/9	3/6							14/31
	CTM										1/1	1/1	1/1					6/20		8/22
Others	CMX						1/1	1/1		1/1	1/1	0/1								6/9
	CTM										1/1	1/1	2/2					4/4	3/4	10/11
Total	CMX	3/3	18/18	6/7	7/7	8/9	8/10	6/7	5/6	7/10	11/18	9/16	7/11	3/3					9/12	107/137
	CTM	1/1	2/3	10/12	9/10	3/4	6/6	1/1	2/2		2/3	5/5	9/9	4/6	2/2	38/71	7/10			101/145

No. of eradicated strains/No. of isolated strains.

Table 24 Relationship between MIC and eradicated strains

Isolates	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^8/\text{ml}$ )															Total		
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400		Not done	
<i>E. coli</i>	CMX	2/2	4/4	2/3	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	15/16
	CTM		0/1	1/1	2/2	1/1	2/2	1/3	1/1	1/1						1/1	1/1	1/2	11/18
<i>Citrobacter</i>	CMX							1/1		2/2	2/2	2/3							7/8
	CTM							1/1				1/1	2/2	6/6					10/10
<i>Klebsiella</i>	CMX		1/1	3/3	3/3	2/2	1/1	1/1	2/2		1/1				1/1			2/2	18/18
	CTM			1/1	3/3	1/1		2/2			3/4					2/2			12/13
<i>Enterobacter</i>	CMX					2/2		1/1			1/1	1/2	2/2	2/3					9/11
	CTM										2/2			1/1	7/10	1/1	1/1	1/1	11/14
<i>Serratia</i>	CMX						3/3	0/1	2/4	3/3	5/5	1/1	3/5	4/5	1/1	1/1	1/1	1/1	23/29
	CTM										1/1				14/29	1/2	1/2	1/2	16/32
<i>P. mirabilis</i>	CMX									1/1		1/1			1/1	1/1	1/1	1/1	4/4
	CTM									1/1	2/2				2/2	1/1	1/1	1/1	7/7
Indole(+) <i>Proteus</i>	CMX		1/1	2/2					1/1	1/1		2/2		1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	11/11
	CTM					1/1			1/1			1/1		2/2	11/13				16/18
<i>Pseudomonas</i>	CMX									2/4	1/5	4/7	1/4	4/8			2/3		14/31
	CTM													2/2	6/20				8/22
Others	CMX								1/1		1/2		1/1				2/4		6/9
	CTM										1/1	1/1	1/1	1/1	4/4	3/4	3/4	10/11	107/137
Total	CMX	2/2	6/6	7/8	4/4	5/5	7/7	2/3	7/9	9/11	12/17	11/16	7/12	12/18	5/5	9/12	9/12	107/137	
	CTM		0/1	2/2	5/5	3/3	3/3	1/3	4/6	2/2	1/1	3/3	1/1	8/8	52/87	7/10	7/10	101/145	

No. of eradicated strains/No. of isolated strains.

めとして試験方法が著者ら<sup>9)</sup>がさきに報告したCTMとCEZとの比較試験でのそれと同一であることから総合臨床効果について、参考のために対比してみた(Fig. 7)。

全体の総合臨床効果では前回のCTMの成績<sup>9)</sup>と今回のCTMの成績がほぼ等しい有効率を示した。

疾患病態群別には、特に難治性である単独感染のカテーテル留置群(第1群)、および混合感染のカテーテル非留置群(第6群)でCMX群の効果が有意にCTM群より優れており、CEZ、CTMでは比較的低い有効率しか得られなかったこれらの群においてCMXは優れた臨床効果を示したことは特筆すべきことといえよう。一方、前立腺術後感染症(第2群)ではCTM群がCEZ群よりさらに優れた傾向( $P < 0.1$ )を示し、CMX群ではCTM群より高い有効率が得られている。また混合感染のカテーテル留置群(第5群)でもCMX群がCTM群より高い有効率であったが、CMX 1日1g投与とCEZ 1日2g投与を比較した河田ら<sup>10)</sup>の結果ではCMX群がCEZ群より有意に優れた臨床効果が得られている。カテーテル留置の有無、感染形態(単独感染、混合感染)により層別した場合もCMX群が有意に優れた臨床効果を示した。カテーテル留置症例では一般に膿尿の改善が困難で抗生剤による明らかな差を見出しにくく、CTM群でもカテーテル留置症例では非留置症例に比べ膿尿の改善率が低い、CMX群ではカテーテルの留置・非留置による差が認められてない(Fig. 6)。このことが、CMX群がカテーテル留置症例にも高い総合臨床効果を示した一因であり本剤の特徴の一つと考えられる。次に混合感染症例ではCMX群>CTM群>CEZ群とCMX群が最も高い有効率を示した。これは混合感染症例(第5, 6群)ではindole(+)*Proteus*, *Serratia*などの分離頻度が高く、CMXがこれらの菌種に対する抗菌力および $\beta$ -lactamase抵抗性が強いことが一因と考えられる。以上のようにCMXは慢性複雑性尿路感染症の難治性といわれる病態群に対しても、これまでのセフェム系抗生剤より優れた臨床効果を示す薬剤であるといえよう。

次に細菌学的効果を見ると、*Serratia*ではCMX群がCTM群より有意に高い菌消失率を示し、また*E. coli*, indole(+)*Proteus*の菌消失率もCMX群の方が高い値であったことは、これまでの抗菌力の基礎的検討結果と一致している。とりわけ*Serratia*およびindole(+)*Proteus*についてCMX群の菌消失率がそれぞれ79.3%および100%と高値を示したことは新薬シンポジウム<sup>4)</sup>で報告された成績とよく一致している。投与後出現細菌はCTM群で*Pseudomonas*, *Serratia*が多く、CMX群では*Pseudomonas*, Y. L. O.が多い。これは

両薬剤の抗菌力をよく反映した結果であり、CMX群にY. L. O.が比較的多いことから、CMXのような広域の強い抗菌力を有する抗生剤の使用に際して今後検討すべき課題であろう。

MICと菌消失との関連性をみるために、薬剤投与前の主な分離菌の接種菌量 $10^8$  cells/mlと $10^9$  cells/mlでのCMX群ならびにCTM群のMIC値と菌消失とについて検討した(Table 23, 24)。一般的にみるとCMX群の方がCTM群よりMIC値が低い菌種が多く認められた。特に*Serratia*に対するCTM群のMICはそのほとんどが $400 \mu\text{g/ml}$ 以上で菌消失率も45.8%(11/24)と低く、Table 15に示すとおり、CMX群がCTM群より菌消失率が有意( $P < 0.05$ )に高いのは両剤の抗菌力の差が反映されたものといえる。なお、*Pseudomonas*に関しては、CTM群と同様CMX群45%とあまり菌消失は高くなかった。このことは、カテーテル留置、感染部位、病態背景が関係しているものと思われるが、MICは接種菌量 $10^8$  cells/mlで大部分が $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であり、Fig. 3の血中濃度から勘案しても1回1g投与で十分な有効血中濃度が得られにくいことも大いに関係しているものと思われる。したがって、このような感染症例には抗緑膿菌剤またはそれらと併用する方が実際診療においては優れた効果が得られるものと考えられる。

以上、本剤の疾患病態群別での臨床効果、細菌学的特徴から*Serratia*などを起炎菌とする難治性複雑性尿路感染症に対して、有用性が従来の抗生剤を凌駕する効果が認められた。

主治医による有用性判定についてもUTI薬効評価判定とほぼ同様で、CMX群がCTM群に比べ有意に高い有用性を示した。

CMX群の副作用は発疹の1症例のみであり、本剤に特異のものではない。また臨床検査値の変動としては軽度のGOT上昇、GPT上昇、Al-P上昇およびビリルビン値の上昇が9例認められたがいずれも投与終了後には正常範囲内値に回復していた。安全性の面においては両薬剤群ともほぼ同程度と考えられる。

以上の成績から慢性複雑性尿路感染症の治療薬としてCMXはCTMに比べ明らかに有用性の高い薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) 中牟田誠一, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第10報)。西日本泌尿器科43: 703~712, 1981
- 2) Goto, S.; M. OGAWA, A. TSUJI, S. KUWAHARA, M. KONDO & M. KIDA: SCE-1365, a new

- cephalosporin : *In vitro* antibacterial activities. Current Chemotherapy and Infectious Disease 1 : 264~266, 1980
- 3) TSUCHIYA, K.; M. KONDO, Y. KIDA, I. YAMAZAKI, T. FUGONO, S. GOTO, M. OKAWA, A. TSUJI & K. KUWAHARA : SCE-1365, a new cephalosporin : *In vitro* antibacterial activities and fates in experimental animals. Current Chemotherapy and Infectious Disease 1 : 266~269, 1980
- 4) 清水喜八郎, 五島瑛智子, 斎藤 篤, 松本慶蔵, 石神襄次, 国井乙彦, 河田幸道 : 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム SCE-1365。Chemotherapy 29 : 88~95, 1981
- 5) 大越正秋, 河村信夫 : UTI 薬効評価基準。Chemotherapy 28 (2) : 321~341, 1980, 大越正秋 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 6) 石神襄次, 大野三太郎, 富岡 収, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 宮崎 重, 沼田正紀, 坂本公孝, 大島一寛, 石沢靖之, 妹尾康平, 古沢太郎, 黒田 守, 広岡九兵衛, 黒田清輝, 中塚栄治, 三田俊彦, 杉本正行, 高橋靖昌, 末光 浩, 高田健一, 原 信二, 寺杣一徳, 大島秀夫, 田中邦彦, 大前博志, 彦坂幸治, 真弓研介, 大部 亨, 秋田康年, 岡野准, 平田耕造, 森田一喜朗, 太田康弘, 原 三信, 原 孝彦, 南里和成, 山口秋人, 江本侃一, 相戸賢二, 尾本徹男, 伊東健治, 安藤征一郎, 永芳弘之, 中山 宏, 佐藤伸一, 中山 健, 稗田 定,
- 平田 弘, 倉本 博, 大楠雅夫, 片岡陳正 : 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 との比較試験。Chemotherapy 27 (S-3) : 629~646, 1979
- 7) 黒田泰二, 原田益喜, 志田健太郎, 中塚栄治, 守殿貞夫, 石神襄次 : 泌尿器科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎および臨床。Chemotherapy 29 (S-1) : 836~853, 1981
- 8) 羅 成奎, 沼田正紀, 松瀬幸太郎, 秋田康年, 出村 愷, 宮崎 重 : 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験。Chemotherapy 29 (S-1) : 831~835, 1981
- 9) 中牟田誠一, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 石沢靖之, 永友和之, 坂本公孝, 大島一寛, 藤沢保二, 田中央彦, 平田耕造, 森田一喜朗, 魚住二郎, 江本侃一, 相戸賢二, 木下徳雄, 原 三信, 角田和之, 山口秋人, 宮崎良春, 尾本徹男, 八木拓朗, 中洲 肇, 井口厚司, 永芳弘之, 稗田 定, 神崎仁徳, 藪田国広, 吉崎一博, 小嶺信一郎, 平田 弘, 大楠雅夫, 宮崎徳義 : 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験。Chemotherapy 29 (S-1) : 877~887, 1981
- 10) 河田幸道, 蟹本雄右, 加藤直樹, 西浦常雄, 名出頼男, 小幡浩司, 多目 茂, 山崎義久, 黒田恭一, 大川光央, 上野一恵, 渡辺邦友, 田中恒男 : 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29 : 912~929, 1981

## DOUBLE BLIND TEST RESULTS OF CEFMENOXIME (SCE-1365) AND CEFOTIAM IN THE TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

JOJI ISHIGAMI, SADA O KAMIDONO, YASUJI KURODA and NOBUMASA KATAOKA  
Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

SHUNRO MOMOSE, SEIICHI NAKAMUTA and KUNIHIRO MINODA  
Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA  
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical College

SHIGERU MIYAZAKI and SEIKEI RA  
Department of Urology, Osaka Medical College

KIMITAKA SAKAMOTO and KAZUHIRO OSHIMA  
Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

YASUYUKI ISHIZAWA and YUKIO OSADA  
Department of Urology, Miyazaki Medical College

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

KYUBEI HIROOKA, NOBORU SHIMAYA and JUN ITANI

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

NOBORU ITO

Department of Urology, Social Insurance kobe Central Hospital

YASUMASA TAKAHASHI

Department of Urology, Shinko Hospital

HIROSHI SAITO and YASUJI NAKANO

Department of Urology, Kobe Rosai Hospital

SANTARO ONO and NARINORI TADERA

Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

KIYOTERU KURODA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

HIDEO OSHIMA and TAKAYOSHI OGAWA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

KENSUKE MAYUMI and MASUYOSHI HARADA

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

SATORU OBE and KENTARO SHIDA

Department of Urology, Akashi City Hospital

KIMIO KATAOKA

Department of Urology, Ako City Hospital

TAKASHI HINENO

Department of Urology, Kobe Ekisaikai Hospital

CHOZO YASUMURO

Department of Urology, Shin-Nittetsu Hirohata Hospital

SHINJI HARA and HIROSHI OMAE

Hara Urologist Clinic

KOZO HIRATA and ICHIKIRO MORITA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

KANICHI EMOTO and HITONORI KAMIZAKI

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA and AKITO YAMAGUCHI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital

SADAMU HIEDA

Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital

TETSUO OMOTO and HIROO YAGI

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

SHINICHI SATO

Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital

SHINICHIRO KOMINE and TOKUO KINOSHITA

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

HARUKA HIRANO and YOSHIMITSU MIZUNOE

Department of Urology, National Beppu Hospital

HIROSHI HIRATA, SHINICHIRO KITADA and SEIJI NAITO

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

KOTARO MATSUSE

Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital

YASUTOSHI AKITA and AKIO FUJISAWA

Department of Urology, Otsu Red Cross Hospital

AKIRA DEMURA

Department of Urology, Hokusetsu Hospital

In order to objectively evaluate the usefulness of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) in the treatment of chronic complicated urinary tract infection, a group comparison test of CMX and cefotiam (CTM) was made, using the double blind method, and the following results were obtained:

1) In the judgements of overall clinical efficacy and usefulness for all the cases, the CMX group was significantly superior to the CTM group ( $P < 0.001$ ). The improvement rate for pyuria and the improvement rate for bacteriuria of the CMX group were significantly higher than those of the CTM group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ).

2) The results of stratified analyses showed that the CMX group was superior to the CTM group in most of the strata. Especially, in the overall clinical efficacy, pyuria improvement rate and bacteriuria improvement rate for the single-infection and indwelling-catheter group (the first group), the CMX group was significantly superior to the CTM group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$  and  $P < 0.01$  respectively).

Further, in the overall clinical efficacy and bacteriuria improvement rate for the mixed-infection and noindwelling-catheter group (the sixth group), the CMX group was significantly superior to the CTM group ( $P < 0.01$  and  $P < 0.001$  respectively).

From the examination of these results and of the results of a comparison test of CTM and CEZ conducted by the authors for reference, CMX was considered to be a preparation which shows better clinical efficacy against obstinate diseases than the existing cefem antibiotic preparations.

3) In the examination of bacteriological effects, the CMX group significantly showed a higher eradication rate of *Serratia* than the CTM group ( $P < 0.05$ ). In addition, the CMX group showed a tendency to excel the CTM group in eradication of *E. coli* and gram-negative bacteria as a whole ( $P < 0.1$ ).

4) Side effects were observed in one case (0.8%) among 119 cases of the CMX group, and in one case (0.8%) among 121 cases of the CTM group. Abnormal laboratory findings were observed in 9 cases among the CMX group, and in 8 cases among the CTM group. There were no serious cases, and all cases cured or returned to normal values after the termination of administration.

As shown above, cefmenoxime, in comparison with cefotiam, was effective even to *Serratia* infections which had been considered clinically obstinate. Cefmenoxime was judged to be an extremely useful antibiotic preparation against chronic complicated urinary tract infections.